



UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES
DE L'ALIMENTACIÓ

TESIS DOCTORAL

**VEHICULIZACIÓN DE AROMAS
DE USO FARMACÉUTICO Y
ALIMENTARIO MEDIANTE
TECNOLOGÍAS MIXTAS DE
EXTRUSIÓN Y LECHO FLUIDO**

Faviola Villca Pozo

Dirigida por:
Dr. Josep M^a Suñé i Negre



Barcelona, 2020



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE
L'ALIMENTACIÓ

**VEHICULIZACIÓN DE AROMAS DE USO
FARMACÉUTICO Y ALIMENTARIO MEDIANTE
TECNOLOGÍAS MIXTAS DE EXTRUSIÓN Y LECHO
FLUIDO**

Faviola Villca Pozo

2020

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y
CONTROL DE MEDICAMENTOS

**VEHICULIZACIÓN DE AROMAS DE USO FARMACÉUTICO Y
ALIMENTARIO MEDIANTE TECNOLOGÍAS MIXTAS DE
EXTRUSIÓN Y LECHO FLUIDO**

Memoria presentada por Faviola Villca Pozo para optar al título de Doctor
por la Universidad de Barcelona

Prof. Dr. Josep M^a Suñé i Negre
Director y tutor

Faviola Villca Pozo
Doctoranda

Faviola Villca Pozo, 2020

A mis padres, Valentín y Martha

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más sincera gratitud al Dr. Josep Maria Suñé i Negre, Catedrático de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona, por haber aceptado tan amablemente dirigir mi tesis doctoral y llevarme hasta el final con su valioso juicio crítico y paciencia. Su experiencia y su apoyo me han alentado de forma decisiva en la consecución de este objetivo.

En segundo lugar, a la empresa PAYMSA, por haberme permitido colaborar en la realización de este proyecto. En especial a Eduardo Lucas y Àngel Palomes, por introducirme en el mundo de los aromas.

También al Dr. Salvador Cañigueral y la Dra. Roser Vila, por haberme permitido realizar los análisis en el cromatógrafo de gases de la Unidad de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. A Enric Gibert, por toda la ayuda técnica.

En tercer lugar, a todos mis compañeros del SDM, que han estado disponibles siempre que he necesitado ayuda. En especial, al Sr. Roig, por todos los consejos y conocimientos que me ha aportado sobre la formulación galénica; a Francesc Gual, por el soporte con el lecho fluido y otros equipos; a Ana, Mercè y Lluís por la resolución de dudas a nivel de métodos analíticos.

Finalmente, a mi familia y amigos, que siempre están a mi lado, dándome su apoyo incondicional. Asimismo, a todas las personas que no he mencionado y que de una u otra manera han contribuido en la realización de la presente tesis.

¡Muchas gracias!

APORTACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS DOCTORAL

Este proyecto de tesis se encuentra dentro del marco de Doctorados Industriales concedido por la Generalitat de Catalunya en convocatoria pública competitiva:

Título: “Desenvolupament de macroencapsulats per a substàncies aromàtiques basats en tecnologies mixtes d’extrusionat i llit fluiditzant”

Número de Expediente: 2014 DI 080

Fecha inicio: 02/03/2015

Fecha final: 03/03/2018

Importe otorgado a la empresa: 28.200,00 €

Importe otorgado a la universidad: 27.360,00 €

Empresa colaboradora: Preparados aditivos y materias primas, S.A. (PAYMSA).

Universidad colaboradora: Universitat de Barcelona (Facultat de Farmàcia i Ciències de l’Alimentació).

▪ **PATENTE**

La presente tesis doctoral ha dado lugar a la Concesión de Patente Española. (véase completa en el Anexo I):

Título: “Aromas en forma de pellets matriciales para la aromatización simple y dual”

Número de solicitud: P201730550

Fecha de recepción: 31 marzo 2017

Fecha de concesión: 05 noviembre 2018

Oficina receptora: Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM).

Solicitante: Creaciones Aromáticas Industriales, S.A. (CARINSA).

País: España

Inventores: Martínez Chamorro Vanesa, López González Quirico, Lucas Gómez Eduardo, Villca Pozo Faviola, Suñé i Negre Josep María.

▪ **COMUNICACIONES EN CONGRESOS**

También ha dado lugar a dos comunicaciones:

- Villca Pozo F, Lucas Gómez E, Pérez Lozano P, García Montoya E, Miñarro Carmona M, Ticó Grau JR y Suñé i Negre JM. “Formulation of matrix pellets by extrusion-spheronization and characterization using the SeDeM diagram” 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 19-22 de marzo de 2018. Granada.
- Villca Pozo F. “Vehiculización de aromas de uso farmacéutico y alimentario mediante tecnologías mixtas de extrusión y lecho fluido” XII Jornada de Recerca en la Facultat de Farmacia, 30 de octubre de 2019. Barcelona.

RESUMEN

Los aromas se definen como productos no destinados al consumo como tales, que se añaden a los alimentos o a ciertos medicamentos para darles un olor o un sabor, o para enmascarar y/o modificar su olor o sabor. Debido a la naturaleza volátil de los aromas se suele recurrir a técnicas de encapsulación para reducir su evaporación y mejorar su vida media, así como también controlar su liberación. Esta última es una de las principales líneas de investigación que se está llevando a cabo en el sector de los aromas.

Las técnicas de extrusión y lecho fluido son de uso común en la industria farmacéutica y su aplicación en la preparación de ingredientes alimentarios es de elevado interés competitivo para la industria alimentaria, debido a que, permiten la obtención de formas multiparticulares de administración oral de liberación controlada. En concreto, la técnica de extrusión-esferonización permite la elaboración de pellets matriciales, de los cuales se han reportado varias ventajas en el campo farmacéutico y que podrían aplicarse en el campo de los aromas. Los pellets son formas multiparticulares libres de flujo con una distribución de partícula que típicamente varía entre 0,5-1,5 mm, cuya ventaja principal es que permiten controlar la velocidad de liberación de la sustancia vehiculizada, a través de dos formas diferentes: a) recubriendo los pellets con una película de un material que retenga al activo en su interior, retrasando así la liberación; y b) modificando el interior de los pellets mediante la adición de sustancias que influyan en su comportamiento.

RESUMEN

El objetivo de la presente tesis es efectuar el desarrollo de sistemas de vehiculización para aromas basados en tecnologías mixtas de extrusión y lecho fluido, con el fin de controlar temporalmente la liberación de los mismos, de manera que se pueda lograr modificar la percepción sensorial del consumidor.

Para llevar a cabo este fin se investiga, por una parte, la vehiculización de aromas tanto simples (mentol y benzaldehído), como complejos (aroma de fresa y aroma de hierbabuena) en pellets matriciales que presentan una matriz compuesta por celulosa microcristalina como agente diluyente e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como agente aglutinante; y por otra parte, el efecto de otras sustancias modificadoras de la liberación en dicha matriz, tales como etilcelulosa, almidón pregelatinizado y HMPC de diferentes viscosidades (E6, K4M, K100M). Paralelamente, se estudia el recubrimiento pelicular de los pellets obtenidos mediante lecho fluido en condiciones óptimas de preservación de los aromas que vehiculizan. Asimismo, se estudia estrategias de microencapsulación para mejorar la estabilidad de los aromas líquidos previo proceso de extrusión.

A partir de los resultados obtenidos se eligen las mejores formulaciones para caracterizarlas mediante la metodología SeDeM; analizarlas mediante cromatografía de gases con un método analítico validado; aplicarlas en goma de mascar y evaluarlas a nivel sensorial para determinar la percepción sensorial provocada en el consumidor.

Los resultados demuestran que es posible obtener una plataforma de formulaciones de composición sencilla y versátil, que permiten vehiculizar aromas tanto simples como complejos, tanto sólidos como líquidos, con una

carga hasta 50 % p/p con respecto a peso seco para los aromas sólidos y hasta 30 % p/p con respecto a peso seco para los aromas líquidos. Así mismo, el recubrimiento pelicular permite controlar temporalmente la liberación del aroma vehiculizado.

La presente investigación desarrollada ha dado lugar a una patente registrada en la Oficina Española de Patentes y Marcas.

ABSTRACT

Flavours are defined as products not intended for consumption as such, which are added to foods or certain medicines to give them an odour or flavour, or to mask and/or modify their odour or flavour. Due to the volatile nature of aromas, encapsulation techniques are often used to reduce their evaporation and improve their half-life, as well as to control their release.

Extrusion and fluid bed techniques are commonly used in the pharmaceutical industry and their application in the preparation of food ingredients is of highly competitive interest for the food industry, since they allow obtaining multi-particulate forms of oral administration of controlled release. Specifically, the extrusion-spheronisation technique allows the production of matrix pellets, whose several advantages have been reported in the pharmaceutical field, could be applied in the field of flavours. The pellets are multi-particulate free-flowing forms with a particle distribution, typically varying between 0.5 -1.5 mm, whose main advantage is allowing to control the release rate of the vehiculised substance in two different ways: a) coating the pellets with a film of a material that retains the active ingredient inside of

RESUMEN

them, thus delaying the release rate; and b) modifying the interior of the pellets by adding substances that influence their behaviour.

The objective of this thesis is to perform the development of vehiculisation systems for flavours, based on mixed extrusion and fluid bed technologies, in order to temporarily control release, so that the sensory perception of the consumer can be modified.

In order to accomplish this aim, on one hand, the vehiculisation of both simple (menthol and benzaldehyde) and complex flavours (strawberry flavour and peppermint flavour) is investigated in matrix pellets that present a matrix composed of microcrystalline cellulose, as a diluent agent, and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), as a binding agent; the effect of other release modifying substances on the matrix is also evaluated, such as ethylcellulose, pregelatinized starch and HPMC of different viscosities (E6, K4M, K100M). At the same time, the film coating of the pellets by fluid bed technique under optimal conditions of preservation of the flavours they vehiculise, is studied. Moreover, microencapsulation strategies are studied to improve the stability of liquid flavours before the extrusion process.

The best formulations of the aforementioned studies are characterised using the SeDeM methodology, analysed by gas chromatography with a validated analytical method, applied in chewing gum and evaluated at the sensory level to determine the sensory perception caused in the consumer.

The results show that it is possible to obtain a platform of formulations of simple and versatile composition, which allows to vehiculise simple and complex flavours, solid and liquid flavours, with a load up to 50 % w/w with

respect to dry weight for solid flavours and up to 30 % w/w respect to dry weight for liquid flavours. In addition, the film coating enables to temporarily control the release of the vehiculised flavour.

The research has led to a patent registered at the Spanish Patent and Trademark Office.

- ÍNDICE -

ÍNDICE

RESUMEN	XIII
ÍNDICE.....	XXI
INTRODUCCIÓN.....	35
OBJETIVOS.....	41
PARTE BIBLIOGRÁFICA.....	45
1 AROMAS	45
1.1 Definición	45
1.2 Uso e importancia a nivel farmacéutico y alimentario	47
1.3 Volatilidad y la liberación del aroma.....	49
2 PELLETTIZACIÓN	51
2.1 Definición de pelletización y pellet	51
2.2 Ventajas	53
2.3 Técnicas de pelletización	54
2.4 Extrusión-esferonización	55
2.4.1 Etapas del proceso y equipos.....	57
2.4.1.1 Mezclado	57
2.4.1.2 Amasado.....	57
2.4.1.3 Extrusión	60
2.4.1.4 Esferonización.....	64

ÍNDICE

2.4.1.5	Secado.....	67
2.5	Materiales usados en formulación de pellets	67
2.5.1	Importancia de la celulosa microcristalina en la formulación de pellets	71
3	LECHO FLUIDO	73
3.1	Fundamento.....	73
3.2	Ventajas y aplicaciones	75
3.2.1	Etapas del proceso y equipos	76
3.2.1.1	Carga.....	79
3.2.1.2	Calentamiento.....	80
3.2.1.3	Recubrimiento/granulación	80
3.2.1.4	Secado.....	80
3.2.1.5	Enfriamiento	81
3.3	Recubrimiento pelicular mediante <i>bottom spray</i>	81
3.3.1	Variables del proceso.....	82
3.3.1.1	Formulación.....	82
3.3.1.2	Parámetros de proceso	84
3.3.2	Materiales empleados en el recubrimiento pelicular	85
4	GOMA DE MASCAR	90
4.1	Goma de mascar convencional.....	90
4.2	Goma de mascar medicamentosa	92
5	ANÁLISIS SENSORIAL	93
5.1	Tipos de pruebas sensoriales.....	94

5.1.1	Pruebas afectivas	95
5.1.2	Pruebas discriminativas	95
5.1.3	Pruebas descriptivas	95
5.2	Pruebas orientadas al consumidor.....	98
6	MÉTODO ANALÍTICO	99
6.1	Introducción	99
6.2	Validación del método de análisis	100
6.2.1	Selectividad	101
6.2.2	Linealidad	101
6.2.3	Rango.....	101
6.2.4	Precisión	102
6.2.5	Exactitud.....	102
6.2.6	Límite de detección	102
6.2.7	Límite de cuantificación	102
	PARTE EXPERIMENTAL.....	107
7	MATERIALES Y EQUIPOS	107
7.1	Materia prima para preformulación y formulación.....	107
7.2	Reactivos para el método analítico	107
7.3	Materia prima para recubrimiento mediante lecho fluido.....	108
7.4	Materia prima para elaboración de goma de mascar	108
7.5	Equipos	109
8	Métodos	111
8.1	Preformulación.....	111

ÍNDICE

8.1.1	Caracterización fisicoquímica de los aromas.....	111
8.1.1.1	Determinación de la densidad absoluta	111
8.1.1.2	Diagrama SeDeM	112
8.1.2	Caracterización fisicoquímica y galénica de los excipientes viables para la formulación.....	118
8.2	Formulación	118
8.2.1	Técnica de elaboración de pellets matriciales que vehiculizan aroma sólido.....	118
8.2.2	Técnica de elaboración de pellets matriciales que vehiculizan aroma líquido	120
8.2.3	Método de selección de la fórmula óptima de pellets y de la técnica de elaboración más adecuada	121
8.2.4	Caracterización de los pellets matriciales	122
8.2.4.1	Diagrama SeDeM	122
8.2.4.2	Distribución de tamaño de pellet	122
8.2.4.3	Friabilidad.....	123
8.2.4.4	Dureza.....	124
8.3	Recubrimiento mediante lecho fluido	125
8.3.1	Método de elección de polímero filmógeno y disolvente... 125	
8.3.1.1	Método de determinación de viscosidad de la solución de recubrimiento	126
8.3.2	Método de pruebas de recubrimiento.....	126
8.3.3	Método de estudio de imagen mediante microscopia electrónica de barrido (SEM).....	127

8.4	Aplicación en goma de mascar y evaluación sensorial.....	127
8.4.1	Técnica de elaboración de goma de mascar para aromatización simple	127
8.4.2	Técnica elaboración de goma de mascar para aromatización dual	128
8.4.3	Método de evaluación sensorial	129
8.5	Método analítico	130
8.5.1	Desarrollo del método analítico para benzaldehído	130
8.5.2	Desarrollo del método analítico para mentol.....	133
8.5.3	Validación del método analítico	136
8.5.3.1	Condiciones cromatográficas	136
8.5.3.2	Preparación de las soluciones patrón y problema	137
8.5.3.3	Selectividad	137
8.5.3.4	Linealidad.....	138
8.5.3.5	Precisión.....	138
8.5.3.6	Exactitud.....	139
8.5.3.7	Robustez	139
8.5.3.8	Criterios de aceptación	140
8.6	Herramientas estadísticas.....	141
8.6.1	Análisis de Componentes Principales (ACP)	142
8.6.2	Análisis de la varianza (ANOVA).....	142
9	RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIÓN.....	143
9.1	Preformulación.....	145

ÍNDICE

9.1.1	Caracterización fisicoquímica de los aromas de estudio	146
9.1.1.1	Benzaldehído	146
9.1.1.2	Mentol.....	147
9.1.1.3	Aroma de fresa líquido DL110560.....	148
9.1.1.4	Aroma de hierbabuena líquido DL107300	148
9.1.1.5	Aroma de fresa microencapsulado DPA11089	149
9.1.2	Caracterización fisicoquímica y galénica de los excipientes viables para la formulación.....	152
9.1.2.1	Celulosa microcristalina	153
9.1.2.2	Hidroxipropilmetilcelulosa.....	154
9.2	Estudio para Benzaldehído.....	156
9.2.1	Pruebas preliminares.....	156
9.2.2	Diseño experimental	162
9.2.2.1	Análisis por cromatografía de gases de las fórmulas elaboradas en el diseño	165
9.2.2.2	Análisis estadístico de las fórmulas elaboradas en el diseño	166
9.2.2.3	Caracterización y reproducibilidad de proceso de la fórmula escogida del diseño	173
9.2.3	Estudio de recubrimiento	180
9.2.3.1	Elección de polímero filmógeno y disolvente	181
9.2.3.2	Pruebas de recubrimiento	182
9.3	Estudio para mentol.....	188

9.3.1	Pruebas preliminares.....	188
9.3.2	Diseño experimental.....	190
9.3.2.1	Análisis por cromatografía de gases de las fórmulas elaboradas en el diseño.....	193
9.3.2.2	Análisis estadístico de las fórmulas elaboradas en el diseño	195
9.3.2.3	Evaluación del rendimiento de proceso de las fórmulas del diseño	199
9.3.2.4	Optimización de la temperatura de secado del diseño	200
9.3.2.5	Caracterización y reproducibilidad de proceso de la fórmula escogida del diseño.....	202
9.3.3	Optimización de carga de aroma de la fórmula P12M30	208
9.3.3.1	Análisis por cromatografía de gases de la fórmula elaborada	209
9.3.3.2	Caracterización y reproducibilidad de proceso de la fórmula elaborada.....	210
9.3.4	Estudio de recubrimiento.....	216
9.3.4.1	Estudio de elección de polímero filmógeno y disolvente	216
9.3.4.2	Estudio de condiciones de proceso de recubrimiento para pellets de la fórmula P12M30.....	219
9.3.4.3	Análisis por CG de los pellets recubiertos.....	222
9.3.4.4	Optimización de las condiciones de recubrimiento para los pellets de la fórmula P12M30.....	225

ÍNDICE

9.3.4.5	Estudio de condiciones de proceso de recubrimiento para pellets de la fórmula P12M50	227
9.3.4.6	Análisis por CG de los pellets recubiertos	229
9.3.4.7	Estudio de imagen mediante microscopia electrónica de barrido (SEM)	230
9.3.5	Estudio de la influencia de viscosidad de HPMC	240
9.3.5.1	Análisis por cromatografía de gases de fórmulas del estudio	242
9.3.5.2	Caracterización de las fórmulas obtenidas en el estudio	244
9.3.5.3	Puesta a punto del perfil de disolución.....	247
9.3.6	Estudio de adición de agentes modificadores de la liberación	252
9.3.6.1	Análisis por CG de las fórmulas obtenidas en el estudio	257
9.3.6.2	Análisis estadístico de las fórmulas elaboradas en el estudio	259
9.3.6.3	Caracterización SeDeM de las fórmulas obtenidas en el estudio	265
9.3.7	Aplicación en goma de mascar y evaluación sensorial.....	290
9.3.7.1	Estudio de aplicación de las mejores fórmulas en goma de mascar para aromatización simple y dual	290
9.4	Estudio para aroma de fresa: estrategias de microencapsulación	310
9.4.1	Pruebas preliminares.....	310

9.4.2	Pruebas de aplicación de microencapsulados	312
9.4.3	Caracterización SeDeM de las fórmulas obtenidas en el estudio 318	
9.4.4	Aplicación y evaluación sensorial	321
9.5	Método analítico	323
9.5.1	Desarrollo del método de análisis para benzaldehído	323
9.5.2	Desarrollo del método de análisis para mentol.....	332
9.5.3	Validación del método de análisis	340
9.5.3.1	Selectividad	340
9.5.3.2	Linealidad.....	344
9.5.3.3	Precisión.....	350
9.5.3.4	Exactitud.....	353
9.5.3.5	Robustez.....	355
10	DISCUSIÓN GLOBAL.....	359
10.1	Línea de investigación 1 y 2: Extrusión y recubrimiento de pellets matriciales mediante lecho fluido.....	361
10.1.1	Benzaldehído	361
10.1.2	Mentol.....	364
10.2	Línea de investigación 3: Estrategias de microencapsulación	376
11	CONCLUSIONES.....	387
12	BIBLIOGRAFÍA	391
13	ANEXOS	409

ABREVIATURAS

AEFI	Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria
ANOVA	Análisis de varianza
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
BZ	Benzaldehído
C	Concentración
CG	Cromatografía de gases
CG-EM	Cromatografía de gases acoplado a espectrómetro de masas
CG-FID	Cromatografía de gases acoplado a detector de ionización de flama
EC	Etilcelulosa
EtOH	Etanol
H ₂ O _d	Agua desionizada
HPC	Hidropropilcelulosa
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPA	Alcohol isopropílico
MCC	Celulosa microcristalina
MEL	Método de extracción largo
MER	Método de extracción rápido

ABREVIATURAS

NIST	National Institute of Standards and Technology
p	Valor de probabilidad
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
R	Coefficiente de correlación
R ²	Coefficiente de determinación
RFE	Real Farmacopea Española
rpm	Revoluciones por minuto
RSD	Desviación estándar relativa o coeficiente de variación
SD	Desviación estándar
SEM	Microscopía electrónica de barrido
SDM	Servicio de Desarrollo del Medicamento
SI	Índice de similitud o factor de identificación
T	Temperatura
T _a	Temperatura ambiente
t _R	Tiempo de retención
TRI	Triacetina
USP	United States Pharmacopoeia

- INTRODUCCIÓN -

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo está enmarcado dentro del Plan de Doctorados Industriales de la Generalitat de Catalunya, por lo que se trata de un proyecto de investigación estratégico de la empresa PAYMSA en colaboración con la Universidad de Barcelona. PAYMSA es una empresa que pertenece al Grupo CARINSA, cuya actividad principal es la creación, fabricación y comercialización de todo tipo de aromas y preparados aditivos para la industria alimentaria.

Los aromas se definen según el Reglamento (CE) N° 1334/2008, como los productos no destinados al consumo como tales, que se añaden a los alimentos para darles un olor o un sabor, o para modificar su olor o sabor. Pueden estar constituidos por una o varias sustancias aromatizantes (sustancias químicas definidas que poseen propiedades aromatizantes).

En el campo farmacéutico, los aromas son sustancias destinadas a ser incorporados a ciertos medicamentos para enmascarar o mejorar el sabor o el olor. Debido a la naturaleza volátil de los aromas, se suele recurrir a técnicas de encapsulación para reducir su evaporación y mejorar su vida media, así como también para controlar su liberación.

Esta última es una de las principales líneas de investigación que se está llevando a cabo dentro del sector de los aromas. El secado por aspersión es la técnica más antigua y es actualmente la técnica de encapsulación más empleada en la industria alimentaria. Por el contrario, las técnicas de

INTRODUCCIÓN

extrusión y lecho fluido están poco explorados y, por lo tanto, constituyen un nuevo campo por estudiar.

Si bien las técnicas de extrusión y lecho fluido son de uso común en la industria farmacéutica, su aplicación en la preparación de ingredientes alimentarios resulta de elevado interés competitivo para la industria alimentaria, debido a que permiten la obtención de formas multiparticulares de administración oral de liberación controlada. En concreto, la técnica de extrusión-esferonización permite la elaboración de pellets matriciales, de los cuales se han reportado varias ventajas en el campo farmacéutico y que se podrían aplicar en el campo de los aromas.

Así pues, los pellets son formas multiparticulares cuya ventaja principal es que permiten controlar la velocidad de liberación de la sustancia vehiculizada a través de dos formas diferentes: a) recubriendo las partículas con una película de un material que retenga al activo en el interior de los pellets, retrasando así su liberación; y b) modificando el interior de los pellets mediante la adición de sustancias que influyan en su comportamiento.

Además, pueden ofrecer las ventajas propias de las técnicas de encapsulación como ser: proteger la sustancia de la degradación producida por el ambiente exterior (calor, aire, luz, humedad, etc.), modificar las características físicas del material original y hacer más fácil su manipulación, enmascarar sabores desagradables y separar componentes con el fin de que éstos no reaccionen.

En la presente tesis doctoral cabe resaltar que se pretende aplicar los conocimientos de la industria farmacéutica a la industria alimentaria, elaborando pellets matriciales que vehiculicen los aromas de estudio y observar si es posible obtener las ventajas descritas que ofrecen estas formas multiparticulares. De manera que se elaboran pellets que contienen aromas dispersados en su matriz, formando una dispersión sólida de carácter matricial y, cuando éstos se recubren, el aroma queda atrapado en la matriz, de este modo se procura controlar temporalmente la liberación del mismo.

- OBJETIVOS -

OBJETIVOS

Para llevar a cabo la presente investigación se plantean los siguientes objetivos:

Objetivo General

Desarrollar sistemas de vehiculización para aromas basados en tecnologías mixtas de extrusión y lecho fluido, con el fin de controlar temporalmente la liberación de los mismos, de manera que se pueda modificar la percepción sensorial en el consumidor.

Objetivos Específicos

Para alcanzar el objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Desarrollar pellets matriciales por técnica de extrusión-esferonización que vehiculicen aromas de uso farmacéutico y alimentario, que sean por lo tanto aptos para su aplicación en ambos sectores.
- Recubrir los pellets matriciales desarrollados en condiciones óptimas de preservación mediante lecho fluido para modificar la liberación del aroma.
- Aplicar los pellets matriciales recubiertos y sin recubrir en goma de mascar.
- Evaluar a nivel sensorial la goma de mascar que contiene los pellets matriciales recubiertos y sin recubrir.

- PARTE BIBLIOGRÁFICA-

PARTE BIBLIOGRÁFICA

1 AROMAS

1.1 Definición

Los aromas, según el artículo 3 del Reglamento Europeo (CE) nº 1334/2008, se definen como productos no destinados al consumo como tales, que se añaden a los alimentos para darles un olor o un sabor, o para modificar su olor o sabor. Están hechos o constituidos de las siguientes categorías: sustancias aromatizantes, preparados aromatizantes, aromas obtenidos mediante procedimientos térmicos, aromas de humo, precursores de aromas u otros aromas o mezclas de aromas.

Asimismo, en el mencionado precepto del Reglamento se establecen las definiciones de las categorías:

- a) *Sustancias aromatizantes*: sustancias químicamente definidas que posean propiedades aromatizantes.
- b) *Sustancias aromatizantes naturales*: sustancias que están presentes de manera natural y que han sido identificadas en la naturaleza. Se obtienen a partir de materias de origen vegetal, animal o microbiológicas, en estado natural o transformadas para el consumo humano, por medio de procedimientos físicos, enzimáticos o microbiológicos apropiados.
- c) *Preparados aromatizantes*: productos distintos de las sustancias aromatizantes obtenidos mediante procedimientos físicos, enzimáticos o microbiológicos apropiados a partir de alimentos o materiales de origen vegetal, animal o microbiológico, distinto de los alimentos, tomados

AROMAS

como tales o preparados mediante uno o varios de los procedimientos tradicionales de preparación de alimentos.

- d) *Aromas obtenidos por tratamiento térmico*: productos obtenidos por calentamiento a partir de una mezcla de ingredientes que en sí mismos no posean necesariamente propiedades aromatizantes, y de los cuales al menos uno contenga nitrógeno (amino) y otro sea un azúcar reductor. Los ingredientes utilizados para la obtención de estos aromas, pueden ser alimentos o material de base distinto a los alimentos.
- e) *Aromas de humo*: productos obtenidos mediante fraccionamiento y purificación de humo condensado que produce condensados de humo primarios, fracciones primarias de alquitrán y aromas de humo derivados.
- f) *Precursores de aromas*: productos que no tienen necesariamente propiedades aromatizantes por sí mismos, añadidos intencionalmente a un alimento con el único propósito de producir un aroma mediante ruptura o por reacción a otros componentes durante la transformación del alimento. Pueden obtenerse a partir de alimentos o materiales de base no alimentarios.
- g) *Otros aromas*: aromas no incluidos en las definiciones anteriores.

Cada una de las categorías que se describen anteriormente es un “aroma”. El término “aroma” puede aplicarse a un producto que consista en una sola de estas categorías o en una mezcla de varias de ellas. Pueden combinarse con ingredientes alimentarios y/o aditivos alimentarios añadidos con fines técnicos (FIAB, 2011).

1.2 Uso e importancia a nivel farmacéutico y alimentario

Los aromas son sustancias de gran importancia en las industrias de productos farmacéuticos, alimentos, textiles, cosméticos y perfumes (Branta Lopes *et al.*, 2016).

En el campo farmacéutico, los aromas están destinados a ser incorporados a ciertos medicamentos para enmascarar o mejorar el sabor o el olor (Suñé Negre y Salvadó Lladós, 1993). Son excipientes que toman una importancia relevante en la formulación del medicamento, cuando el principio activo a vehicular presenta un sabor u olor desagradable que necesita ser enmascarado de manera efectiva y evitar el incumplimiento del tratamiento por causa de sus características organolépticas.

Los aromas pueden emplearse en los medicamentos, bajo las formas o presentación siguientes: alcoholatos, aguas destiladas aromáticas, esencias y otras presentaciones derivadas. Debe conocerse la naturaleza química de los productos definidos y la composición cualitativa y cuantitativa de las mezclas. En el caso de que uno o varios productos no figuren en la farmacopea o no estén inscritos en las listas de aromas naturales o artificiales, admitidas o provisionalmente admitidas por el Consejo de Europa, deben efectuarse los ensayos de toxicidad, en relación con la naturaleza del producto (Suñé Negre y Salvadó Lladós, 1993).

En el campo alimentario, los aromas presentan una importancia crítica, ya que estos están directamente relacionados con las propiedades sensoriales de los alimentos, que son los atributos que se detectan por medio de los sentidos. En función de estas propiedades, los consumidores aceptan o rechazan los

AROMAS

alimentos, de acuerdo con las sensaciones que experimentan al consumirlo (Anzaldúa Morales, 1994; Sobel *et al.*, 2010).

Los aromas pueden utilizarse en los alimentos, únicamente si cumplen los siguientes requisitos (art.4 del Reglamento Europeo (CE) n° 1334/2008):

- a) que no planteen, según las pruebas científicas disponibles, ningún riesgo de seguridad para la salud de los consumidores; y
- b) que su utilización no induzca a error a los consumidores.

Según el artículo 2 del Reglamento 178/2002/CE, se entiende por “alimento” o “producto alimenticio”, cualquier sustancia o producto destinados a ser ingeridos por los seres humanos o con probabilidad razonable de serlo, tanto si han sido transformados entera o parcialmente como si no.

“Alimento” incluye las bebidas, la goma de mascar u cualquier sustancia, incluida el agua incorporada voluntariamente al alimento durante su fabricación, preparación o tratamiento. Los materiales de origen vegetal, animal, microbiológico y mineral, cuya utilización en la producción de aromas pueda ser suficientemente demostrada hoy en día, se consideran alimentos a este fin (Reglamento (CE) N° 1334/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008).

En resumen, tanto en el ámbito farmacéutico como en el alimentario, los aromas se utilizan para mejorar o modificar o enmascarar el olor o el sabor de los alimentos o medicamentos, en beneficio del consumidor o del paciente.

1.3 Volatilidad y la liberación del aroma

Los aromas son compuestos orgánicos homogéneos con un peso molecular de 50 a 300 Da y de alta volatilidad con puntos de ebullición de 20 a 250 °C (Branta Lopes *et al.*, 2016). Como tales juegan un papel importante en las preferencias del consumidor para muchos productos, incluidos los productos farmacéuticos y alimentarios.

Sin embargo, su naturaleza volátil es un factor limitante para el desarrollo de la industria de los aromas, pues debido a esta naturaleza, estos compuestos pierden su efecto a partir de la etapa de producción (Madene *et al.*, 2006). Además, pueden ser susceptibles a la oxidación, ser sensibles a la luz, la humedad y el calor, lo que dificulta su manejo (Meyers, 2014; Branta Lopes *et al.*, 2016).

Por este motivo, se suele recurrir a técnicas de encapsulación para reducir la evaporación de los componentes volátiles y mejorar su vida media, así como también controlar su liberación. Esta última, es una de las principales líneas de investigación que a nivel general se está llevando a cabo en el sector de los aromas, y se centra en la mejora de lo que se conoce como “*flavour release*” o “liberación del aroma”.

Se trata no sólo de que el aroma comunique al producto el sabor deseado en términos de perfil e intensidad, sino que se mantenga estable en el tiempo y se libere exclusivamente en el momento del consumo, de la forma más adecuada para producir en el consumidor final la máxima satisfacción (FIAB, 2011).

Dentro de las técnicas de encapsulación empleadas, se puede mencionar a las siguientes (Zuidam y Shimoni, 2010; Sohini *et al.*, 2016):

- Secado por aspersion.
- Coacervación.
- Coextrusión.
- Extrusión por fusión.
- Inyección por fusión.
- Recubrimiento en lecho fluido.
- Aspersion en frío (spray chilling/cooling).
- Complejos de inclusión.
- Liofilización.
- Formación de liposomas.
- Emulsificación.
- Expansión rápida de fluidos supercríticos.

El secado por aspersion es la técnica más antigua y es todavía la técnica más usada ampliamente en la industria alimentaria (Sobel *et al.*, 2010; Sohini *et al.*, 2016). Mientras que, la tecnología de extrusión es relativamente nueva, solo representa el 2-3 % de todas las tecnologías empleadas para encapsular materiales sensibles tales como aromas, ácidos grasos omega 3, enzimas, etc. Esto se debe principalmente a que el proceso de extrusión consta de más etapas y está mucho menos explorado que los procesos tradicionales de encapsulación (Porzio, 2008; Harrington y Schaefer, 2014).

Algo similar ocurre con la tecnología de lecho fluido, existiendo muy pocos trabajos de investigación en donde se use esta técnica para la encapsulación de componentes alimentarios (Frey, 2014; Pellicer Balsalobre, 2016).

2 PELLETIZACIÓN

2.1 Definición de pelletización y pellet

La pelletización es un proceso de aglomeración que convierte un sólido pulverulento o gránulos de principios activos y excipientes en pequeñas unidades esféricas o semiesféricas de flujo libre con una distribución de partícula que típicamente varía entre 0,5-1,5 mm, aunque pueden obtenerse otros tamaños en función de la tecnología empleada (Ghebre-Sellassie, 1989b). Presentan aplicaciones en el campo de la industria farmacéutica y también son utilizados en la industria alimentaria y agrícola (Dukic-Ott *et al.*, 2009).

Los pellets (terminología anglosajona) o minigránulos o esferoides (terminología en castellano) se desarrollaron a partir de finales de los años 40, por la necesidad de poseer formulaciones multiparticulares de liberación controlada. Pueden recubrirse o no, y se pueden dosificar en cápsulas y sobres monodosis o incluso pueden comprimirse (Ticó Grau y Suñé Negre, 1993; Salazar Macian, 2010).

En la industria farmacéutica, los pellets han tenido y tienen un gran éxito como formas de liberación modificada, ya que la principal ventaja de éstas partículas es que permite controlar la velocidad de liberación de la sustancia activa que vehiculiza, a través de dos formas diferentes: a) recubriendo los pellets con una película de un material que retenga al activo en su interior, retrasando así la liberación; y b) modificando el interior de los pellets mediante la adición de sustancias que influyan en su comportamiento (Almeida Prieto, 2004).

PELLETIZACIÓN

En la industria alimentaria, la pelletización se emplea para la encapsulación de aromas, así como para la formulación de vitaminas y enzimas utilizando técnicas de extrusión y lecho fluido (Jacob, 2014). Sin embargo, el empleo de estas tecnologías está poco explorado en este campo, en contraste a la industria farmacéutica. Es por ello que su aplicación en la preparación de ingredientes alimentarios es de elevado interés competitivo para la industria alimentaria.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, cabe resaltar que en el presente trabajo se pretende aplicar los conocimientos de la industria farmacéutica a la industria alimentaria, elaborando pellets matriciales que vehiculen los aromas de estudio y observar si es posible obtener las ventajas descritas que ofrecen estas formas multiparticulares. De esta manera, se elaboran pellets que contienen aromas dispersados en su matriz, formando una dispersión sólida de carácter matricial; y cuando éstos se recubren, el aroma queda atrapado en la matriz. Esto se podría considerar como un “encapsulado”, puesto que la encapsulación se define como un proceso que atrapa/confina un agente activo dentro de otra sustancia (Zuidam y Shimoni, 2010). El agente activo puede estar envuelto con una película continua y compacta de un polímero o estar uniformemente distribuido en la matriz del material encapsulante (Fang y Bhandari, 2010).

Debido a las dimensiones que presentan los pellets recubiertos, se podría denominarlos como “macroencapsulados”, si bien este término no se encuentra descrito en la literatura referente a encapsulación, ya que muchas veces esta se asocia típicamente a escalas comprendidas entre 100-1000 nm (microencapsulación) o escalas comprendidas entre 1-100 nm (nanoencapsulación). Sin embargo, algunos autores amplían el rango para

definir a microencapsulados hasta 3 mm o 5 mm según la metodología empleada para su obtención (Sobel *et al.*, 2014; Sohini *et al.*, 2016). Independientemente de estos términos y definiciones, en el presente trabajo de investigación, para no inducir a errores de conceptos y definiciones, los pellets se consideran como los vehículos de los aromas, indistintamente si ellos presentan o no recubrimiento pelicular.

Además, cabe resaltar que la pelletización no se encuentra descrita dentro de los métodos para encapsulación a nivel farmacéutico, sino más bien, está ampliamente descrita para la obtención de formulaciones de liberación controlada. Sin embargo, en la industria alimentaria existen algunos estudios donde se han aplicado como método de encapsulación cuando se asocia a la técnica de lecho fluido, como por ejemplo en la formulación de enzimas, vitaminas y encapsulación de aromas (Jacob, 2014).

2.2 Ventajas

Las principales ventajas de los pellets se pueden clasificar en 2 grupos claramente diferenciados: a) las ventajas tecnológicas y b) las ventajas a nivel biofarmacéutico (Vervaet *et al.*, 1995; Gandhi *et al.*, 1999; Almeida Prieto, 2004). En este trabajo, por la aplicación que se lleva a cabo con las formulaciones de estudio, toman mayor relevancia las ventajas tecnológicas, que son las que se mencionan a continuación:

- Distribuciones de tamaño de partícula estrechas y definidas.
- Buenas propiedades de flujo.
- Superficie exenta de aristas y baja friabilidad, lo cual los hace idóneos para ser sometidos a procesos de recubrimiento y poder controlar la liberación del activo que vehiculiza.

- Pueden ser comprimidos o pueden incluirse en el interior de cápsulas.

2.3 Técnicas de pelletización

Existen diferentes técnicas de pelletización que se clasifican según el tipo de equipo y proceso seleccionado. La formación y el crecimiento de los pellets pueden ocurrir de varias maneras, tal como se observa en la Figura 1.

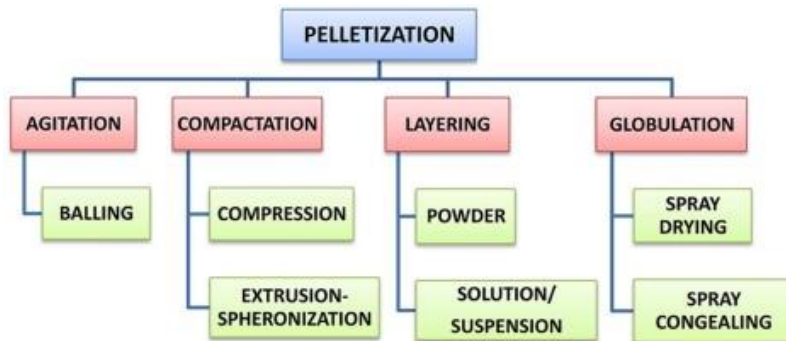


Figura 1. Clasificación de las técnicas de pelletización (Muley *et al.*, 2016).

A continuación, se indican los fenómenos que dan lugar a la formación de pellets durante los distintos procesos de pelletización (Ghebre-Sellassie, 1989a; Ghebre-Sellassie y Knoch, 2007; Muley *et al.*, 2016):

- **Agitación:** Las partículas finamente divididas se convierten en partículas esféricas tras la adición de cantidades apropiadas de líquido, mediante un movimiento continuo de rotación o volteo. El líquido puede ser añadido antes o durante la etapa de agitación.
- **Compactación:** Es una forma de aglomeración a presión, en la que las partículas o gránulos de activos con o sin excipientes añadidos se fuerzan mecánicamente para generar gránulos de formas y tamaños

bien definidos. Este proceso se puede subdividir en compresión y extrusión-esferonización.

- Engrosamiento de capas: Este proceso implica la deposición de capas sucesivas de activo a partir de una solución, suspensión o polvo seco sobre núcleos preformados, que pueden ser cristales o gránulos del mismo material o materia inerte.
- Globulación: Es un proceso en el que soluciones o suspensiones o incluso masas fundidas se atomizan para generar partículas esféricas o gránulos. El atomizado puede realizarse en caliente (*spray drying*) o en frío (*spray congealing*). Un requisito fundamental en este proceso es que las sustancias tengan puntos de fusión bien definidos o zonas de fusión pequeñas.

La extrusión-esferonización, el engrosamiento por adición de sólido pulverulento (*powder layering*) y el engrosamiento en lecho fluido con soluciones/suspensiones (*solution layering* o *suspension layering*) son las técnicas mayormente empleadas en la industria farmacéutica. Por lo contrario, las técnicas con una limitada aplicación son la aglomeración esférica (*balling*) y la atomización en frío o en caliente; lo mismo sucede con las técnicas emergentes como la criopelletización y la esferonización por fusión (Ghebre-Sellassie, 1989b; Gandhi *et al.*, 1999; Ghebre-Sellassie y Knoch, 2007).

2.4 Extrusión-esferonización

La extrusión-esferonización, tal como se ha mencionado anteriormente, es una de las técnicas mayormente utilizadas para la fabricación de pellets de uso farmacéutico. Las ventajas más importantes de esta técnica respecto a las demás técnicas de pelletización son la adecuada fabricación de pellets con

PELLETIZACIÓN

una alta carga de principio activo y la obtención de perfiles de liberación del activo más prolongado y mejor controlado, dado que las partículas obtenidas no se disgregan tan rápidamente al ser incluidas en un medio acuoso, por lo tanto presentan una menor velocidad de liberación del principio activo que vehiculizan (Zhang *et al.*, 1990, 1991; Robinson y Hollenbeck, 1991; Ghebre-Sellassie y Knoch, 2007).

Entre otras ventajas se puede mencionar: la facilidad de operación, el alto rendimiento con pérdidas bajas, la distribución del tamaño de partícula más estrecha y notable esfericidad, la producción de gránulos con baja friabilidad y adecuados para recubrimiento pelicular, buenas características de flujo en comparación a las partículas obtenidas mediante secado por aspersion o aglomeración mediante lecho fluido, y larga vida útil (Gandhi *et al.*, 1999; Erkoboni, 2010).

La desventaja de esta técnica puede estar asociada al tiempo de proceso relativamente largo para obtener el producto final, a pesar de que se trata de un proceso eficiente respecto a otras técnicas para producir esferas. Sin embargo, debe establecerse un equilibrio coste/funcionalidad del producto obtenido mediante dicha técnica, ya que la funcionalidad que aporta puede ser importante en comparación a otras técnicas (Erkoboni, 2010).

Este proceso consta de 5 etapas: mezclado, amasado, extrusión, esferonización y secado (O'Connor y Schwartz, 1989; Erkoboni, 2010); etapas que se describen en el siguiente apartado. En la Figura 2 se pueden observar los productos que se obtienen después de cada etapa.

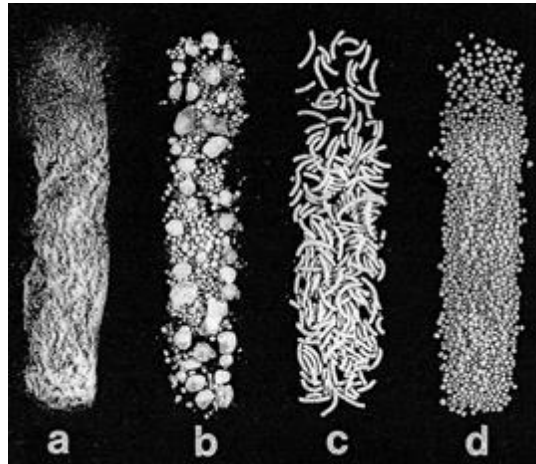


Figura 2. Etapas de la extrusión-esferonización. a) mezclado; b) amasado; c) extrudido d) esferonizado (Erkoboni, 2010).

2.4.1 Etapas del proceso y equipos

2.4.1.1 *Mezclado*

En esta etapa las materias primas pulverulentas de la formulación se mezclan en seco durante un tiempo predeterminado, con el fin de conseguir una dispersión homogénea previo amasado. Esto se lleva a cabo en un mezclador o directamente en la amasadora.

La uniformidad de la mezcla seca puede tener un efecto significativo en la calidad de la masa, y a su vez en las partículas finales.

2.4.1.2 *Amasado*

El amasado es la segunda etapa, donde se adiciona el líquido de humectación seleccionado a la mezcla seca para obtener una masa húmeda que tiene las características de plasticidad o deformación requeridas. Esta etapa es similar a las técnicas de granulación convencionales empleadas para producir

PELLETIZACIÓN

productos de compresión, a excepción de la cantidad del líquido de humectación requerido, ya que la masa para extrusión-esferonización necesita una mayor cantidad de líquido.

Esta etapa es muy crítica dentro del proceso, debido a que contribuye a la plasticidad que va a tener la masa húmeda en función de la cantidad y la naturaleza del líquido de humectación seleccionado (agua, agua-alcohol, solución aglutinante, etc.), así como de la naturaleza de los materiales sólidos (Erkoboni, 2010). Por lo tanto, es importante conocer la interacción entre los componentes sólidos y el líquido de humectación, para evitar una migración de líquido en la masa humectada que puede llegar a producir una separación entre ambos. Una alternativa para evitar esta separación es el uso de la celulosa microcristalina (MCC), debido a la facilidad que tiene para conservar el agua fuertemente unida a su estructura (Gomez Amozá y Martínez Pacheco, 2010).

Otros autores anteriormente ya habían reportado la necesidad del empleo de la MCC en la formulación de pellets para lograr un proceso de extrusión óptimo (Conine y Hadley, 1970; Reynolds, 1970; Fechner *et al.*, 2003).

En cuanto a la naturaleza y la cantidad del líquido de humectación, se han reportado estudios sobre los beneficios que aporta el agua en mezclas hidroalcohólicas, empleando MCC como diluyente. Esto se ve claramente reflejado en los resultados obtenidos por Millili y Schwartz (1990), que reportaron que no fue posible obtener pellets añadiendo sólo etanol como líquido de humectación, pero sí lo fue cuando añadieron un 5 % de agua. Además, observaron que a medida que aumentaban la cantidad de agua en la

mezcla hidroalcohólica disminuía la porosidad, la friabilidad, y la disolución, y aumentaba la densidad de los pellets.

La cantidad del líquido de humectación es otro factor crítico que debe optimizarse. Las masas que contienen bajo contenido de humedad pueden generar extrudidos que producen grandes cantidades de finos durante la etapa de esferonización. En contraste, si el nivel de humedad es demasiado alto, los extrudidos pueden adherirse entre sí y formar aglomerados que no pueden procesarse más (Ghebre-Sellassie y Knoch, 2007).

Los equipos que se utilizan normalmente para llevar a cabo esta etapa son los mezcladores / granuladores de tipo discontinuo. Sin embargo, se puede utilizar cualquier equipo capaz de producir una masa húmeda, incluido el tipo continuo. Los procesadores tipo discontinuo incluyen mezcladores planetarios, mezcladores verticales u horizontales de alto cizallamiento y mezcladores de palas con forma de sigma.

El tipo de mezclador empleado puede influir en las propiedades de la masa. Así, por ejemplo, un estudio comparó el efecto del mezclador planetario y el mezclador a base de tornillo sobre un modelo de masa compuesta por MCC y agua. Los resultados demostraron que el material mezclado en el mezclador a base de tornillo respecto al mezclador planetario obtuvo pellets más pequeños con una mayor resistencia y distribución de tamaño más estrecha, cuando se esferonizaron bajo las mismas condiciones de trabajo (Bryan *et al.*, 2015).

Otro ejemplo de la influencia del equipo son los mezcladores de alta energía, como los mezcladores de alto cizallamiento y los mezcladores/ extrusores de

doble tornillo de alto cizallamiento, que tienen el problema de que pueden provocar un aumento significativo de la temperatura. Las temperaturas elevadas pueden dar como resultado un nivel de evaporación del líquido de humectación superior al normal o un aumento de la solubilidad de los sólidos. Una reducción en el líquido reducirá la plasticidad de la masa, mientras que un aumento en la solubilidad aumentará la relación en peso del líquido humectación, ya que el soluto formará parte de ese líquido. Este hecho podría atenuarse con el uso de una camisa refrigeradora (Vervaet *et al.*, 1995; Erkoboni, 2010).

Independientemente del mezclador que se emplee, tal como se mencionó anteriormente, las etapas posteriores del proceso (extrusión y esferonización) dependen en mayor medida del nivel de humedad contenida en la masa y la calidad de su dispersión.

2.4.1.3 Extrusión

La tercera etapa consiste en forzar la masa húmeda para hacerla pasar a través de uno o varios orificios predeterminados, bajo condiciones controladas, obteniendo segmentos cilíndricos cortos de forma y densidad uniforme.

Según algunos autores (Almeida Prieto, 2004; Newton, 2007; Erkoboni, 2010) la masa debe poseer ciertas características para poder ser extruida, y son las que se mencionan a continuación:

- Presentar cierta consistencia.
- Ser fuerte desde un punto de vista mecánico para que no se desmorone cuando se recoja del extrusor, pero a la vez tener suficientemente fragilidad como para romperse en unidades pequeñas en el esferonizador.

- Ser suficientemente plástico para que se deforme en esferas durante la esferonización.
- No debe ser adhesiva para evitar la formación de aglomerados o que se quede adherida a las paredes ni al plato del esferonizador.
- Poseer cierta auto-lubricación para facilitar su extrusión.

Hay que precisar que esta etapa es la que contribuye al tamaño final de los pellets y es totalmente dependiente de la formulación, pero se ve fuertemente influenciado por el diseño del orificio del extrusor.

La longitud del extrudido suele ser generalmente la única variable dimensional, dado que el diámetro del mismo está determinado por el tamiz del equipo extrusor. Esta relación longitud/diámetro o L/D es un término empleado para identificar un equipo de extrusión (Hicks y Freese, 1989).

Otras variables de estudio dentro de la literatura disponible son: la velocidad de extrusión y la temperatura de extrusión. Varios autores reportaron que velocidades elevadas de extrusión generan mayores deterioros en la superficie de los pellets como rugosidades y “*sharksskinnig*” o piel de tiburón (Harrison *et al.*, 1985; O’Connor y Schwartz, 1989; Hellén *et al.*, 1993). Sin embargo, O’Connor y Schwartz reportaron que la presencia de este último defecto puede ser ventajoso para facilitar la rotura del extrudido durante la etapa de esferonización.

A pesar de estos resultados reportados, otros autores demostraron que estas variables son menos significativas que la cantidad de líquido de humectación o las variables de esferonización. Hasznos y colaboradores (Hasznos *et al.*, 1992) demostraron que la velocidad del extrusor tiene poco efecto en la distribución del tamaño del producto final o en el cambio de humedad

PELLETIZACIÓN

durante el proceso, respecto a las variables de la esferonización. Erkoboni y colaboradores (Erkoboni *et al.*, 1991) expusieron que el tamaño del tamiz del extrusor tiene poco efecto en la distribución de tamaño de partícula en comparación a un cambio de cantidad de agua. Este cambio puede variar el tamaño medio y todavía resultar en una distribución aceptable. Asimismo, Pinto y colaboradores (Pinto *et al.*, 1992) también indicaron que el contenido de agua y su distribución son críticas en la determinación del tamaño de partícula y esfericidad del producto final.

Los equipos que se emplean para llevar a cabo la extrusión son de diferentes tipos y se pueden dividir en tres clases de extrusores según su mecanismo para alimentar la masa húmeda en la zona de extrusión: a) aquellos que dependen de un tornillo; b) aquellos que dependen de la gravedad y; c) aquellos que dependen de un pistón.

Los tipos de alimentación por tornillo y por gravedad se utilizan para el desarrollo y la fabricación, mientras que el extrusor de pistón se utiliza principalmente como herramienta analítica. En la Figura 3 se puede apreciar la representación esquemática de estos extrusores.

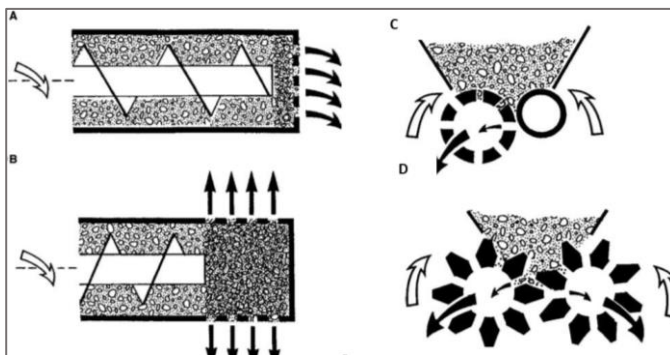


Figura 3. Representación esquemática de: extrusores de alimentación de tornillo: A) extrusor axial y B) extrusor radial; y extrusores de alimentación por gravedad: C) extrusor de cilindro rotatorio y D) extrusor de engranajes rotativos (Ghebre-Sellassie y Knoch, 2007).

Los extrusores de tornillo tienen uno o dos sinfines que transportan la masa húmeda desde el área de alimentación a la zona de extrusión. Durante el proceso de transporte, los tornillos comprimen la masa húmeda eliminando la mayor parte del aire atrapado. Los extrusores de un solo tornillo comprimen y aumentan más la densidad del extrudido.

La principal diferencia entre los extrusores axiales y los extrusores radiales es que los primeros transportan y extruyen la masa húmeda en el mismo plano, mientras que los radiales extruyen la masa en posición perpendicular al plano de transporte. De acuerdo con Reynolds (1970) y Rowe (1985) el extrusor de tornillo axial produce pellets más densos en comparación a los extrusores de tornillo radiales.

En la presente tesis se emplea un extrusor de tornillo único, tal como se aprecia en la Figura 4.



Figura 4. Vista frontal extrusor axial con sus diferentes partes desmontadas: plataforma fija, tornillo móvil, cuerpo del extrusor y tamiz de luz de malla determinada.

2.4.1.4 Esferonización

Es un proceso que fue inventado en Japón y patentado por Nakahara en 1964, que a lo largo del tiempo se ha ido modificando en busca de mejores resultados. Su importancia reside en que las partículas obtenidas tienen una ventaja geométrica por su baja relación superficie/volumen, lo que las hace idóneas para ser sometidas a procesos de recubrimiento (Hicks y Freese, 1989).

El equipo utilizado para este proceso es el esferonizador, aparato en donde tiene lugar la rotura de los segmentos cilíndricos provenientes de la extrusión: mediante la aplicación de una fuerza centrífuga estas se redondean en sus extremos y se acortan para transformarse gradualmente en formas esféricas debido al movimiento de las partículas y su capacidad de deformación plástica.

En la Figura 5 se puede observar la formación de pellets mediante extrusión-esferonización según la propuesta de Baert y colaboradores (Baert *et al.*, 1993), donde las partículas dentro del esferonizador se retuercen hasta romperse en 2 unidades con una pequeña cavidad central que va reduciéndose hasta convertirse a su forma esférica.

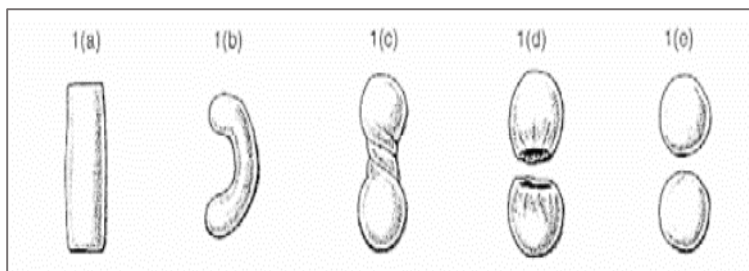


Figura 5. Mecanismo de formación de pellets propuestos por Baert *et al.* 1993.

Las variables más importantes para considerar en este proceso al igual que la fase de extrusión son: a) la cantidad de líquido de humectación, porque puede dar lugar a la aparición de partículas poco humectadas y por lo tanto que presenten un tamaño menor al esperado, o un exceso de líquido que conlleva a la formación de aglomerados; y b) la naturaleza de los materiales empleados.

La uniformidad de las partículas dependerá de varios factores tales como: la técnica de formulación, la velocidad de esferonización y la geometría del plato de fricción, la carga y el tiempo de esferonización (Wan *et al.*, 1993; Iyer *et al.*, 1996; Tomer *et al.*, 2002).

Al incrementar la velocidad también se incrementará la evaporación del líquido humectante de las partículas, pudiendo solucionarse esto con una mayor carga del esferonizador, lo que también influye directamente en la forma esférica que obtendrá el pellet (Hellén *et al.*, 1993). Velocidades elevadas dan lugar a formas cilíndricas con bordes redondeados, porque no tiene el tiempo suficiente para que las partículas se fragmenten, razón por la cual se empieza a deformar antes de tiempo. Al trabajar a menores velocidades el extrudido se fragmenta, pero la energía aplicada no es suficiente para la deformación plástica y ésta es la razón por la que estos autores recomiendan el uso de velocidades intermedias (Kleinebudde, 1997).

Las condiciones óptimas para que el proceso de esferonización sea completa según algunos autores (Jover Coll, 2002; Ghebre-Sellassie y Knoch, 2007) está comprendida entre los 2 y 15 minutos, dependiendo de las características de la formulación; y una velocidad del plato de fricción comprendido entre 100 a 2000 rpm, dependiendo del diámetro de la unidad.

PELLETIZACIÓN

Respecto a la geometría del plato de fricción se puede mencionar que mientras más rugoso sea, más rápidamente se fragmentara el extrudido en partículas más pequeñas (Zhang *et al.*, 2016).

En las Figuras 6 y 7, se puede observar el esferonizador y el plato de fricción con geometría cuadrículada utilizados en la presente tesis.



Figura 6. Vista frontal de plato de fricción.



Figura 7. Vista lateral del esferonizador.

2.4.1.5 Secado

Esta es la última etapa de este proceso, en la cual se trata de eliminar la humedad residual o el líquido de humectación añadido durante la fabricación. El proceso de secado de los pellets se puede realizar mediante: a) una estufa de aire forzado durante un tiempo y una temperatura predeterminada; y b) en un lecho fluido, siendo este último proceso el más rápido y eficaz (Dyer *et al.*, 1994).

La etapa de secado puede tener una fuerte influencia en la estructura de la matriz final del pellet (Sinha *et al.*, 2007). Por lo tanto, el secado no debe tenerse en cuenta solo como un proceso secundario, sino que podría usarse como un factor para ajustar el tamaño, la densidad, la dureza del pellet. Por ejemplo, si la formulación inicial tiene una mayor cantidad de líquido humectante, el pellet tendrá una mayor reducción del tamaño de partícula al terminar el proceso de secado. Sin embargo, la reducción del tamaño será dependiente de la técnica de secado empleada (Pérez y Rabišková, 2002).

2.5 Materiales usados en formulación de pellets

Dentro las variables más importantes a considerar en el proceso de extrusión-esferonización para la fabricación de pellets, tal como se ha mencionado anteriormente, está la naturaleza de los materiales empleados. En este apartado se describirán las características de los mismos.

La selección de cualquier excipiente para la formulación de la muestra va a depender de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de las características que se busca darle a la formulación inicial. En la Tabla 1 se

PELLETIZACIÓN

mencionan los componentes habitualmente empleados para la elaboración de pellets a nivel farmacéutico.

Tabla 1. Componentes habituales para la elaboración de pellets matriciales (Harris y Ghebre-Sellassie, 1989).

DILUYENTES	AGLUTINANTES
Sulfato cálcico	Gelatina
Fosfato cálcico dibásico	Hidroxiopropil celulosa
Lactosa	Hidroxiopropilmetil celulosa
Manitol	Metilcelulosa
Celulosa cristalina	Polivinilpirrolidona
Almidón	Sucrosa
Sucrosa	Almidón
LUBRICANTES	AGENTES SEPARADORES
Estearato cálcico	Kaolín
Glicerina	Talco
Aceite vegetal hidrogenado	Dióxido de silicio
Estearato magnésico	REGULADORES DEL pH
Aceite mineral	Citratos
Polietilenglicol	Fosfatos
Propilenglicol	
DISGREGANTES	TENSIOACTIVOS
Alginatos	Polisorbatos
Croscarmelosa sódica	Lauril sulfato sódico
Crospovidona	INTENSIFICADORES
Glicolato de almidon sódico	ESFERONIZACIÓN
Almidon pregelatinizado	Celulosa microcristalina (MCC)
	MCC/carboximetil celulosa sódica
DESLIZANTES	MODIFICADORES
Dióxido de silicona coloidal	LIBERACIÓN
Estearato magnésico	Etilcelulosa
Almidón	Cera de carnauba
Talco	Shellac

Los diluyentes son sustancias solubles o insolubles en el agua que se incorporan en la formulación principalmente para añadir volumen y se usan en función de las características que se les desea dar a los pellets. La cantidad de diluyente en la fórmula puede variar desde un 1 % hasta el 99 %. Cabe resaltar que muchas veces los diluyentes no solo añaden volumen al producto

final, sino que también tienen otras características que ayudan a la fabricación. A modo de ejemplo, se puede citar la celulosa microcristalina y el almidón.

Los aglutinantes se incorporan en la fórmula para adherir los productos en polvo y mantener la integridad del pellet. Se pueden utilizar en polvo o en solución. La mayoría de los aglutinantes para este proceso son solubles en el agua y se aplican en dispersión líquida con una concentración que varía desde el 2 % hasta el 10 % (p/p).

Los lubricantes sirven para reducir el coeficiente de fricción entre las mismas partículas o entre la superficie del equipo y las partículas. Su importancia dentro este proceso está en la etapa de extrusión, debido a que el lubricante permite que el producto pase sin dificultades por el extrusor sin adherirse al equipo. El líquido de humectación en la mayoría de las formulaciones actúa como un lubricante.

Los agentes separadores son materiales cuya función principal es absorber la humedad que migra a la superficie de los pellets durante la esferonización. De este modo facilita la separación de éstos en unidades diferentes durante la esferonización.

Los disgregantes son sustancias que sirven para intensificar la disolución del principio activo al proporcionar una mayor área superficial, al promover la fragmentación de los pellets en presencia de un medio líquido.

PELLETIZACIÓN

Para mantener el pH en un intervalo favorable para lograr la estabilidad del principio activo o para variar la velocidad de disolución influenciada por los cambios del pH, se pueden utilizar los reguladores del pH o sistemas tampón.

Los tensioactivos se pueden utilizar para mejorar la humectación e intensificar la velocidad de disolución de principios activos poco solubles e hidrofóbicos. Solo se añaden en la formulación, si es necesario, debido a que disminuyen la tensión superficial provocando dificultades en la fuerza de enlace entre partículas y puede dar lugar a pellets de elevada friabilidad.

Los intensificadores de la esferonización otorgan plasticidad a la formulación y proporcionan propiedades aglutinantes que ayudan a la formación de gránulos esféricos durante la esferonización y la aglomeración. Dentro de la esferonización se debe mantener un equilibrio entre la rigidez y la plasticidad, los extrudidos que son rígidos, pero no plásticos dan lugar a la formación de pellets con forma de mancuerna (*“dumbbell”* en terminología anglosajona). Por el contrario, los extrudidos plásticos, pero no rígidos, tienden a aglomerarse en bolas esféricas demasiado grandes. Los agentes deslizantes mejoran las propiedades de la fluidez de los polvos reduciendo la fricción interparticular.

Finalmente, los modificadores de la liberación permiten preparar en una sola etapa núcleos que poseen por si mismos perfiles de liberación específicos.

2.5.1 Importancia de la celulosa microcristalina en la formulación de pellets

A lo largo de la literatura son muchos los autores que afirman que el principal y esencial excipiente para la pelletización mediante extrusión-esferonización es la celulosa microcristalina (MCC) (Heng y Koo, 2001; Newton, 2007; Podczeczek *et al.*, 2008; Sarkar *et al.*, 2017), ya que debido a la elevada capacidad de retener agua que posee es capaz de proporcionar la lubricación y plasticidad necesaria durante la extrusión y posterior esferonización para que el extrudido se deforme en partículas esféricas. De hecho, hay trabajos en los que se ha estudiado la capacidad de la MCC para “atrapar” agua en su estructura (Fielden *et al.*, 1988; Khan *et al.*, 1988), por lo que han surgido incluso dos teorías sobre esta interacción que tan importante resulta para la extrusión-esferonización: en la primera teoría se supone que la MCC actúa igual que una esponja que capta agua (Ek y Newton, 1998), mientras que la segunda es el modelo del sistema cristal-gel (Kleinebudde, 1997).

O'Connor y colaboradores (O'Connor *et al.*, 1984) estudiaron el comportamiento de diferentes excipientes por separado durante la extrusión-esferonización, empleando en todos los casos agua como líquido humectante. Estos excipientes fueron la MCC, la carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), el fosfato dicálcico, la lactosa y el almidón modificado. Los resultados exhibieron que sólo la MCC o las mezclas de MCC y CMC-Na pudieron procesarse; por el contrario, los demás excipientes estudiados no pudieron procesarse adecuadamente.

Funck y colaboradores (Funck *et al.*, 1991) demostraron que niveles bajos de aglutinantes comunes combinados con MCC pueden ser empleados para

producir pellets con alta carga de activo. Los aglutinantes estudiados fueron hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa (HPC), povidona (PVP), CMC-Na y carbómero. Los resultados manifestaron que todos los materiales fueron capaces de producir pellets de calidad aceptable. Los tests de disolución de los pellets que contenían HPMC y HPC permanecieron intactos durante la prueba, mientras que los que contenían almidón, PVP y CMC-Na se desintegraron.

Adicionalmente, otros autores indicaron que la MCC en asociación con el líquido de humectación es un punto crítico, ya que controla las propiedades reológicas de la formulación. La sensibilidad de las formulaciones al contenido de líquido de humectación es variable. Generalmente, cuanto mayor es la proporción de la MCC, menos sensible es la formulación. A medida que se dispone de menores cantidades de MCC, la cantidad del líquido humectante se vuelve más crítica, debido a la pérdida de deformabilidad de la masa y a la pérdida de capacidad de sostener el líquido humectante. En conclusión, la cantidad de MCC está relacionada con la cantidad de líquido de la formulación (Fielden *et al.*, 1988; Bains *et al.*, 1991; Erkoboni *et al.*, 1991; Elbers *et al.*, 1992).

3 LECHO FLUIDO

3.1 Fundamento

La técnica de lecho fluido es una de las varias posibles técnicas que puede ser empleadas para la encapsulación y recubrimiento, habitualmente empleada en la industria farmacéutica.

La tecnología del lecho fluido fue concebida en sus inicios como una técnica de aplicación para el secado de productos. Posteriormente se desarrollaron tecnologías adicionales para la granulación y el recubrimiento de las partículas en lecho fluido.

Su fundamento se basa en la fluidización que se produce al pasar un caudal de aire a través de un lecho de partículas sólidas soportadas sobre un plato o malla perforada. Cuando la fuerza del aire a través del lecho iguala o supera el peso del lecho, las partículas sólidas son suspendidas (ver la Figura 8). El grado de fluidización depende del caudal de aire, pero antes este aire entra en el climatizador, donde es calentado a la temperatura de consigna mediante la batería de calefacción. El aire es aspirado hacia el secador, pasando a través del cuerpo del secador donde se encuentra el recipiente con el producto a secar/granular/recubrir.

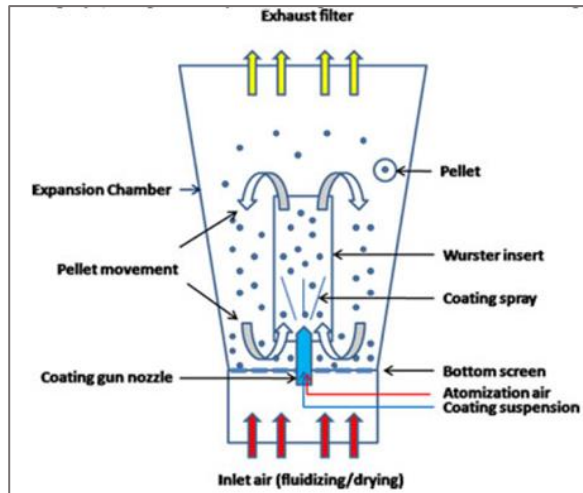


Figura 8. Fundamento de la técnica del lecho.

<https://www.colorcon.com/spanish/productsformulation/process/fluidbedcoating>.

Un caudal de aire inferior a la velocidad de fluidización implica que las partículas no se pongan en movimiento. Caudales mínimamente superiores a la velocidad de fluidización provocan el inicio del proceso.

La velocidad del aire correspondiente a la diferencia de presión que iguala el peso del lecho es denominada velocidad mínima de fluidización. Manteniendo constante esta velocidad del aire a lo largo de toda la superficie del lecho, todo el lecho de partículas se encuentra completamente suspendido.

A medida que el caudal del aire se incrementa por encima de la velocidad mínima de fluidización, las partículas aumentan su capacidad de movimiento en el interior del lecho, creciendo de esta manera y en función de las características del producto la generación de finos durante el secado.

3.2 Ventajas y aplicaciones

La técnica de lecho fluido fue desarrollada durante los años 50, y fue aplicada para varios propósitos en las industrias químicas. Su aplicación para recubrimiento de partículas es relativamente reciente y fue desarrollada para satisfacer la creciente demanda de la industria farmacéutica, química, agroquímica, cosmética, alimentos y piensos (Teunou y Poncelet, 2005).

En efecto, el recubrimiento de partículas mediante lecho fluido está bien establecido en la industria farmacéutica y cosmética. Como resultado de esto, la gran mayoría de la literatura sobre la técnica reside en la literatura farmacéutica. Por su parte, la industria alimentaria es consciente del potencial de la tecnología de recubrimiento de partículas y ha identificado numerosas aplicaciones potenciales para su uso. Estos incluyen la separación de los ingredientes de su entorno; estabilización del ingrediente durante el procesamiento; liberación controlada durante el procesamiento, almacenamiento o consumo; cambio de las características físicas del material. Sin embargo, esta técnica se ha desarrollado lentamente en la industria alimentaria. Como consecuencia de ello, en la literatura solo se encuentra disponible información limitada (Werner *et al.*, 2007).

El empleo de esta técnica, ofrece las siguientes ventajas e inconvenientes (Gupta y Sathiyamoorthy, 1999; Srivastava y Mishra, 2010).

Ventajas:

- Particularmente adecuado cuando se requiere una buena mezcla y control de temperatura, ya que permite una alta tasa de transferencia de calor y masa en condiciones de operación isotérmicas debido a una mezcla eficiente.

- Es apropiado para reacciones sensibles al calor, exotérmicas o endotérmicas.
- Puede ser un proceso por lotes o continuo; de esta última manera se reduce el coste de producción.
- Costos de mantenimiento de equipo pueden ser bajos.
- Posibilidad de llevar a cabo las operaciones en varias etapas.
- El sistema ofrece facilidad de control incluso para operaciones de gran escala.

Inconvenientes:

- Las partículas para recubrir deben poseer cierta dureza, ya que pueden sufrir erosión con la velocidad que imprime el aire.
- Límites en el régimen de velocidad de operación y en la elección del rango de tamaño de partículas. Las partículas finas no se pueden fluidizar fácilmente.
- La naturaleza de materiales pegajosos o reacciones que involucran productos intermedios de naturaleza pegajosa, pueden desfluidizar el lecho.
- Las características hidrodinámicas son muy complejas, lo que dificulta el modelado y el escalado.

3.2.1 Etapas del proceso y equipos

Existen tres tipos de equipos y proceso de lecho fluido dependiendo de la posición de la boquilla de pulverización en la cámara: *top spray*, *tangencial spray* y *bottom spray*. En la Figura 9 se puede apreciar el diagrama esquemático de los mismos.

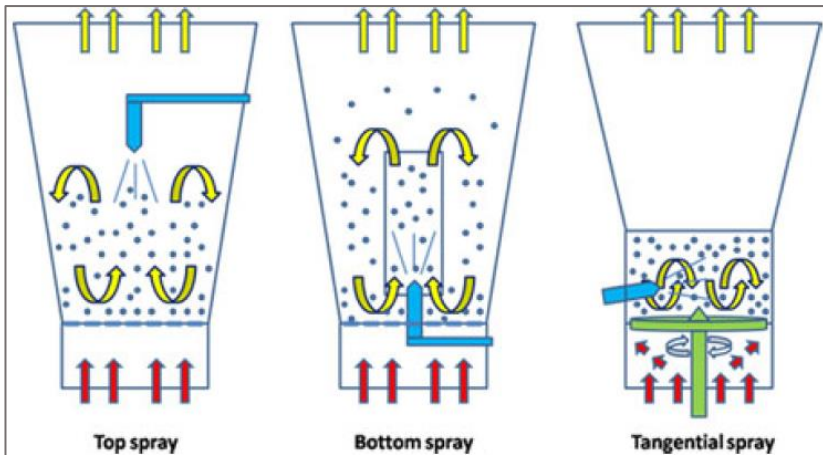


Figura 9. Diagrama esquemático de los tres tipos de proceso de lecho fluido.
<https://www.colorcon.com/spanish/productsformulation/process/fluidbedcoating>.

En el proceso de *top spray*, la boquilla de pulverización es una boquilla binaria o neumática y se encuentra en la parte superior de la cámara. El material de recubrimiento se rocía en contracorriente a baja presión y bajo cizallamiento. En este tipo de lecho fluidizado, el aire a presión se inyecta desde el fondo a través de la placa distribuidora para fluidizar las partículas. A velocidades de fluido más bajas, el lecho permanece estático y, a medida que aumenta, las partículas alcanzan la velocidad de fluidización mínima; las partículas circulan moviéndose al azar y sin restricciones. Este proceso se emplea mayormente para la granulación.

En cuanto al proceso de *tangencial spray*, la boquilla de pulverización está colocada en el interior del lecho en movimiento, de tal manera que la pulverización de la solución de recubrimiento se realiza tangencialmente y en el mismo sentido que el del producto. El contenedor donde se ponen las partículas consiste en una cámara cilíndrica con un disco rotativo en la base. El aire de entrada viene fluidizado mediante la combinación de tres fuerzas que hacen que este tenga un movimiento de rotación, que provoca en las

partículas un movimiento ascendente espiral. La fuerza centrífuga genera el movimiento del producto hacia las paredes del contenedor y posteriormente el aire arrastra las partículas verticalmente debido a la fuerza de gravedad hacia el interior del disco. Este proceso comparado con los otros procesos descritos es muy productivo, pero provoca estrés mecánico muy fuerte en las partículas, por lo que no es aconsejable para la formación pelicular de productos de liberación modificada y en partículas de poca dureza (Salazar Macian, 2010).

Por otro lado, el proceso de *bottom spray* también conocido como sistema Wurster, es el método preferido para un recubrimiento exitoso y la aplicación de liberación controlada debido a su mayor eficiencia de recubrimiento y la calidad superior de su producto final. Con este tipo de recubrimiento se pueden lograr películas homogéneas, y se puede obtener el producto final más uniforme y liso (Foroughi-Dahr *et al.*, 2017).

En este proceso el tubo de aspiración (partición Wurster) se encuentra en el centro de la cámara y la boquilla de pulverización en el fondo de la cámara, debajo del tubo de aspiración. Su configuración permite pulverizar el material de recubrimiento hacia arriba en la zona de pulverización, donde las partículas son mojadas y forman la película al secarse por el aire caliente que les llega al mismo tiempo. Cuando la velocidad del aire decrece, las partículas caen por la periferia y vuelve a empezar el ciclo. Por lo tanto, las partículas siguen una trayectoria de circulación predeterminada de forma controlada en la cámara y la eficacia del contacto de estas está mucho más controlada respecto a los otros tipos de proceso.

El *bottom spray* también ofrece una mayor flexibilidad, ya que se puede aplicar en una amplia gama de viscosidades de recubrimiento, velocidades de pulverización, velocidades de flujo de aire y temperaturas (Foroughi-Dahr *et al.*, 2017).

Los equipos más conocidos a nivel mundial son Glatt, Hüttlin, Niro. En la presente tesis se emplea un lecho fluido de la marca comercial Glatt (ver la Figura 10).



Figura 10. Lecho fluido Glatt AG.

A continuación, se describe la secuencia del proceso que se emplea en la técnica de lecho fluido (Salazar Macian, 2010, 2015).

3.2.1.1 Carga

Antes de empezar el proceso de secado/granulación/recubrimiento es necesario cargar el recipiente, pero antes se debe comprobar la limpieza del

equipo. Esta fase acostumbra a realizarse aprovechando la propia depresión de la cámara de producto, que permite succionar el producto a cargar a través de una lanza de aspiración al interior del equipo.

3.2.1.2 Calentamiento

Habitualmente se inicia el proceso con una fase de precalentamiento. El ventilador de extracción se pone en funcionamiento a la frecuencia indicada según valores de consigna y se abren las compuertas del aire. Posteriormente se pone en marcha la regulación de la temperatura del aire de entrada mediante resistencias eléctricas o bien mediante vapor como fluido primario.

3.2.1.3 Recubrimiento/granulación

Una vez atemperado el producto, puede realizarse la granulación/recubrimiento. Al inicio de esta fase los valores del caudal de aire y del caudal de pulverización pueden ser bajos, con objeto de que se vayan formando lentamente las primeras capas de recubrimiento o de granulado. El ventilador de extracción sigue en funcionamiento y las compuertas continúan abiertas según valores de consigna.

La solución/suspensión es impulsada desde un depósito hasta la pistola de pulverización situada en la cámara de pulverización.

3.2.1.4 Secado

Durante esta fase el ventilador de extracción continúa aspirando el aire caliente desde el climatizador y, por lo tanto, continúa generando el movimiento de secado en lecho fluido del producto.

3.2.1.5 *Enfriamiento*

Una vez finalizada la fase de secado se inicia la fase de enfriamiento. Durante ésta, el ventilador de extracción continúa aspirando el aire desde el climatizador y, por consiguiente, sigue generando el movimiento de secado en lecho fluido del producto. La regulación de la temperatura deja de funcionar.

3.3 **Recubrimiento pelicular mediante *bottom spray***

El proceso de lecho fluido más comúnmente conocido para el recubrimiento en la industria farmacéutica es el proceso de *bottom spray* o sistema Wurster.

La técnica consiste en recubrir un material de soporte o núcleo con agentes filmógenos. La solución/suspensión de recubrimiento se pulveriza sobre los núcleos en movimiento, y al mismo tiempo durante el secado de los agentes filmógenos se va formando una película fina de algunas decenas de micrómetros de espesor alrededor del núcleo. Esta técnica de recubrimiento está especialmente adecuada para el recubrimiento pelicular de pellets, si bien se pueden emplear otros núcleos de partida como polvos o comprimidos (Salazar Macian, 2010).

Dentro de sus principales ventajas (Salazar Macian, 2010; Srivastava y Mishra, 2010) se puede mencionar:

- Proteger el núcleo de la humedad, el oxígeno y la volatilidad de algún componente.
- Tener una gama de polímeros con distintas solubilidades en relación con el pH del sistema gastrointestinal, lo que permite modificar el

perfil de liberación del principio activo en el tubo digestivo en función de los objetivos de la formulación.

- Resistencia mecánica excelente y ligera elasticidad.
- Rapidez de secado, sobre todo si se trata de disolventes orgánicos más volátiles que el agua, lo que conlleva a reducir el proceso de recubrimiento.
- Posibilidad de trabajar con disolventes acuosos y orgánicos con un tiempo de recubrimiento competitivo.
- Supresión de operaciones manuales, por la facilidad de automatización de la técnica.
- Disminución del coste, debido a la mayor rapidez de la técnica.

3.3.1 Variables del proceso

En la fase de diseño de un determinado proceso existe un gran número de variables que puede tener influencia en la productividad y calidad del producto final (Salazar Macian, 2010; Srivastava y Mishra, 2010). Las variables que influyen en un proceso de granulación-recubrimiento son:

- Formulación.
- Equipo.
- Proceso.

3.3.1.1 *Formulación*

Dentro de la formulación, un punto clave es la elección del polímero y del disolvente a emplear, entre otros componentes. La composición de la solución/suspensión para recubrimiento pelicular en general es la siguiente:

- Polímero.
- Plastificante.
- Colorante: su uso suele ser en casos puntuales.

- Disolvente: en el cual se disuelven o dispersan todos los componentes.
- Principio activo: eventualmente, este puede depositarse junto con las capas de cobertura sobre núcleos inertes.

La elección del polímero y disolvente viene determinada en el estudio del desarrollo farmacéutico del producto (principio activo y forma farmacéutica) en función de un conjunto de parámetros, tales como las características fisicoquímicas del polímero, del disolvente y de los componentes de la dispersión, en especial la compatibilidad del principio activo y entre ellos. El disolvente puede ser orgánico (alcohol, acetona, cloruro de metileno, que cumplen normativa ICH) o agua. Ambos tipos coexisten teniendo en cuenta sus ventajas e inconvenientes, tal como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2 Ventajas y desventajas de disolventes para recubrimiento pelicular (Salazar Macian, 2010).

<i>Ventajas</i>	
Disolventes acuosos	Elimina los inconvenientes de los disolventes orgánicos (toxicidad, nivel mínimo de contenido, etc.).
Disolventes orgánicos	Operación rápida, debido a un secado mucho mejor sin la necesidad de gran energía calorífica.
<i>Desventajas</i>	
Disolventes acuosos	<ul style="list-style-type: none"> - Operación más larga. - Utilización de polímeros solubles o dispersables en agua. - Necesidad de mejores equipos de secado, por necesitar más energía calorífica.
Disolventes orgánicos	<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de instalación antideflagrante. - Instalación de sistemas de recuperación de disolvente orgánicos. - Peligrosidad para el personal. - Problemas de residuos de disolvente en la forma farmacéutica.

Otra variable que se debe de tener en cuenta en la formulación son las características deseadas que deben presentar los núcleos a recubrir. Estas son las siguientes:

- Baja densidad.
- Pequeño diámetro.
- Estrecho espectro granulométrico.
- Forma esférica.
- Poca cohesividad.
- Malas propiedades de adhesión durante la pulverización.

3.3.1.2 Parámetros de proceso

La técnica de recubrimiento pelicular es un proceso dinámico en el que los parámetros de proceso son interdependientes y pueden producir el producto deseado si la interdependencia entre los mismos es adecuada. Los parámetros principales son los siguientes (Guignon *et al.*, 2003):

- Temperatura del aire de entrada: Debe estar de acuerdo con la sensibilidad al calor de los núcleos a recubrir. Este parámetro también está determinado por la elección de tipo de polímero filmógeno y, por ende, del disolvente de este. Generalmente para recubrimientos acuosos se permite el uso de temperaturas entre 60 °C y 100 °C; para los recubrimientos orgánicos se puede usar de 50 °C a temperatura ambiente.
- Caudal de aire de fluidización: Determina el movimiento / estado de los núcleos. Depende del tamaño, forma, densidad y porosidad del núcleo, así como de la viscosidad y densidad del aire.

La velocidad del flujo de aire debe estar entre la velocidad mínima de fluidización y el transporte neumático. Debe adaptarse

(incrementarse progresivamente) a lo largo del proceso de acuerdo con la evolución del tamaño y la densidad de los núcleos.

- Caudal de pulverización: A mayor caudal de pulverización, menor tiempo de secado. Se ha de determinar el caudal máximo de pulverización de líquido antes de que ocurra la aglomeración. Esto depende de las condiciones de secado, las propiedades del recubrimiento y de los núcleos (la tensión superficial, el área específica, la forma).
- Presión de pulverización: A mayor presión de pulverización, menor es el tamaño de las gotas, y mayor uniformidad/ homogeneidad del recubrimiento final.

Para facilitar el control de proceso, los equipos modernos llevan un PLC (Program Logic Control) que permite observar en la pantalla las condiciones de trabajo: temperatura de entrada del aire; temperatura del producto; temperatura del aire de salida; humedad relativa del aire de entrada; humedad relativa del aire de salida; caudal del aire, caudal de pulverización y presión de pulverización.

3.3.2 Materiales empleados en el recubrimiento pelicular

En las Tablas 3, 4 y 5 se resumen de manera general los materiales que se emplean en el recubrimiento pelicular dentro del área farmacéutica.

Tabla 3. Polímeros solubles en agua (Salazar Macian, 2010).

Polímero	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)
Prop. Físicas	Soluble en agua y en muchos disolventes orgánicos.
Procesabilidad	Dispersado con elevada agitación o agua caliente.
pH Solubilidad	Soluble tanto en fluidos ácidos como básicos
Otras	Fácil de emplear. Es el más usado para liberación inmediata.

Continuación de la Tabla 3.

Polímero	Metilcelulosa (MC)
Prop. Físicas	Soluble en agua y en varios disolventes orgánicos.
Procesabilidad	Dispersado con elevada agitación o agua caliente.
pH Solubilidad	Soluble tanto en fluidos ácidos como básicos.
Otras	La película tiene mayor poder gelificante y menor T de gelificación que HPMC.
Polímero	Hidroxipropilcelulosa (HPC)
Prop. Físicas	Soluble en agua y en varios disolventes orgánicos.
Procesabilidad	Dispersado con elevada agitación o agua caliente. Insoluble en agua por encima de 45 °C.
pH Solubilidad	Soluble tanto en fluidos ácidos como básicos.
Otras	Produce una película que es ligeramente más pegajosa que la de HPMC.
Polímero	Polivinilpirrolidona (PVP)
Prop. Físicas	Fácilmente soluble en agua y muchos disolventes orgánicos.
Procesabilidad	Produce un atomizado pegajoso durante el recubrimiento. La película parece pegajosa debido a la naturaleza higroscópica del polímero
pH Solubilidad	Independiente del pH.
Otras	Se emplea más comúnmente como aglutinante en los procesos de granulación.
Polímero	Almidón modificado
Prop. Físicas	Insoluble en agua fría y en muchos disolventes orgánicos.
Procesabilidad	Algunas combinaciones de polímeros y plastificantes pueden producir recubrimiento, débilmente pegajoso.
pH Solubilidad	Independiente del pH.
Otras	HPMC puede añadirse para reducir la pegajosidad del recubrimiento. Las películas de almidón no requieren la adición de plastificantes.

Tabla 4. Principales polímeros para recubrimiento pelicular de liberación sostenida (Salazar Macian, 2010).

Polímero	Etilcelulosa (EC)
Prop. Físicas	Produce una membrana de difusión controlada. Soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos e inertes hasta los más alcalinos.
Procesabilidad	Puede mezclarse con polímeros solubles en agua para moderar la liberación.
pH Solubilidad	Independiente del pH.
Otras	Se comercializa en dispersiones acuosas: Surrelease® (Colorcon) Aquacoat® (FMC)
Polímero	Copolímeros del ácido metacrílico
Prop. Físicas	Eudragit®RL/RS Produce una acción retardante de la liberación.
Procesabilidad	Las dispersiones acuosas son termoplásticas, pero ello se debe mantener y emplear a bajas temperaturas, inferiores a 29°C. Se pueden adicionar aditivos que pueden reducir la tendencia a la aglomeración del producto.
pH Solubilidad	La permeabilidad de las películas de Eudragit® RL/RS es independiente del pH
Otras	Se comercializa como Eudragit® (Rohm Tech Ino).

Tabla 5. Principales polímeros para recubrimiento pelicular de liberación retardada (Salazar Macian, 2010).

Polímero	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP)
Prop. Físicas	Las mezclas de disolventes orgánicos de elección son cloruro/alcohol o acetona/alcohol.
Procesabilidad	No siempre requiere el empleo de un plastificante.
pH Solubilidad	Se disuelve en álcalis o en una solución reguladora de pH con pH>5,0.
Otras	Comercializada por Shintetsu Chemical Co o Eastman Fine Chemicals.
Polímero	Ftalato de acetato de celulosa (CAP)
Prop. Físicas	Soluble en gran número de cetonas, ésteres, alcohol etílico y ésteres cíclicos.
Procesabilidad	Las soluciones acuosas se pueden realizar por adición de hidróxido amónico. Se ha tener en cuenta que algunos aditivos son sensibles al polímero amoniacado.
pH Solubilidad	Soluble en soluciones reguladoras de pH $\geq 6,2$
Otras	Es uno de los polímeros entéricos más empleados. Fue introducido por Eatsman Kodak Co en 1940. Se comercializa como dispersión acuosa: Aquacoat ®CPD.
Polímero	Ftalato de acetato de polivinilo (PVAP)
Prop. Físicas	Soluble en gran número de mezclas de disolventes orgánicos.
Procesabilidad	Excelente barrera a la humedad. Se emplea también como sellante de comprimidos.
pH Solubilidad	Soluble en soluciones reguladoras de pH>5,0
Otras	Comercializada en dispersión acuosa: Sureteric® (Colorcon).

Continuación de la Tabla 5.

Polímero	Copolímeros del ácido metacrílico
Prop. Físicas	Eudragit ®L/S produce una acción entérica de la liberación.
Procesabilidad	Las dispersiones acuosas son termoplásticas, por ello se deben mantener a bajas temperaturas. Se pueden adicionar aditivos para reducir la tendencia a la aglomeración del producto.
pH Solubilidad	Eudragit ®L es soluble a $\text{pH} \geq 5,5$. Eudragit ®S es soluble a $\text{pH} > 7,0$.
Otras	Se comercializa como polvo, solución orgánica u dispersión acuosa.
pH Solubilidad	Eudragit ®L es soluble a $\text{pH} \geq 5,5$. Eudragit ®S es soluble a $\text{pH} > 7,0$.
Otras	Se comercializa como polvo, solución orgánica u dispersión acuosa.

4 GOMA DE MASCAR

La goma de mascar es utilizada mundialmente desde tiempos remotos cuando el hombre experimentó el placer de masticar una variedad de sustancias (Romer y Jacobsen, 2003).

La goma base es una mezcla de ingredientes compatibles entre sí y que no reaccionan químicamente entre ellos. Es una matriz polimérica (elastómeros purificados) dispersada en un plastificante (resina) en la que se adiciona agentes reblandecedores (grasas y ceras) obteniendo un material masticable a la temperatura de la boca, 37 °C. Se hidrata fácilmente debido a la presencia de emulsificantes. Se puede modificar su textura a través de los agentes reblandecedores, plastificantes internos, y se protege de la oxidación con antioxidantes naturales o sintéticos (Fritz, 2006).

Según el artículo 2 del Real Decreto 1601/2010, “se entiende por goma base o base masticable de la goma de mascar o chicle, el producto semielaborado con finalidad no nutritiva que imprime el carácter propio y distintivo de masticabilidad y/o hinchable al chicle” (BOE, 2010).

4.1 Goma de mascar convencional

En los últimos años, dentro del campo de la industria de confitería, particularmente en gomas de mascar se ha buscado, por una parte, producir gomas de mascar que contengan diferentes aromas en su composición y que estos se liberen secuencialmente para ofrecer una variación de sabor durante la masticación con el objetivo de provocar experiencias sensoriales agradables en el consumidor; y por otra parte, también se ha buscado evitar

el agotamiento relativamente rápido de la sensación de sabor durante la masticación (es decir, del agotamiento del efecto del aroma), ya que una deficiencia comúnmente observada en gomas de mascar convencionales es la pérdida de sabor que se produce con frecuencia dentro de los primeros 4 a 5 minutos de masticación (Meyers, 2014; Martínez Chamorro *et al.*, 2018).

En el estado actual de la técnica se conocen gomas de mascar con sistemas de liberación controlada de aromas que están compuestos por un aroma líquido y otro aroma diferente encapsulado por las técnicas de encapsulación comunes en la industria alimentaria.

Así, en colaboración con la empresa PAYMSA se pretende desarrollar un nuevo sistema de aromatización para aplicación en goma de mascar.

Este sistema, se compone de un primer aromatizante en estado líquido dispersado en la matriz de la goma de mascar, disponible para su liberación rápida; y un segundo agente aromatizante constituido por pellets matriciales que vehiculizan aromas, de liberación controlada. Ambos agentes aromatizantes combinados de forma óptima deben permitir la consecución de un efecto dual, es decir, que se perciba el cambio de un sabor a otro diferente durante la masticación. Sin embargo, el sistema puede incorporar agentes aromatizantes adicionales, por ejemplo, un tercer agente aromatizante con el objetivo de generar una sinergia con el primer o el segundo agente aromatizante (Martínez Chamorro *et al.*, 2018).

La goma de mascar no solo juega un papel importante en la industria de confitería, sino también en otras industrias como la nutracéutica y farmacéutica, puesto que sirven de vehículos de ingredientes activos y funcionales. Así por ejemplo, se han producido gomas de mascar para el

tratamiento de trastornos/enfermedades como: la prevención de la caries, la inhibición de náuseas y vómitos, el control del apetito, cese del tabaquismo, la regulación del estrés y los cambios de humor, el alivio de la xerostomía, el tratamiento de deficiencias de vitaminas y minerales, etc.(Romer y Jacobsen, 2003; Konar *et al.*, 2016; Paradkar *et al.*, 2016).

4.2 Goma de mascar medicamentosa

Las gomas de mascar medicamentosas se definen según la Ph. Eur. 9.8 (European Pharmacopoeia, 2016b) como preparaciones sólidas de dosis única con una base que consiste principalmente en goma de mascar que se deben masticar, pero no tragar.

Están hechas con una base de goma masticatoria insípida que consiste en elastómeros naturales o sintéticos. Pueden contener otros excipientes tales como rellenos, suavizantes, edulcorantes, sustancias aromatizantes, estabilizantes, plastificantes y colorantes autorizados.

El sistema de aromatización propuesto por PAYMSA podría tener una aplicación en la goma de mascar medicamentosa, debido a que la composición de los pellets matriciales se constituye por excipientes de uso farmacéutico y su adición como sustancias aromatizantes en la formulación de la misma aportaría el valor añadido de la experiencia sensorial producida por el cambio de un sabor a otro durante la masticación.

5 ANÁLISIS SENSORIAL

La evaluación sensorial de los alimentos es una función primaria del hombre que desde su infancia acepta o rechaza los alimentos de forma consciente de acuerdo con las sensaciones que experimenta al consumirlos. Es por ello, que existen unos criterios para la selección de los alimentos, criterios que sirven para determinar las características en la calidad global del alimento, en relación a la calidad sensorial experimentada al evaluar las propiedades organolépticas. La evaluación de esta calidad sensorial se realiza mediante una disciplina científica, el análisis sensorial, cuyo instrumento de medida es el propio hombre (Barcina Angulo, 2001).

El análisis sensorial se puede definir como el examen de las propiedades organolépticas de un producto mediante los sentidos, obteniendo datos cuantificables y objetivables (Sancho Valls *et al.*, 1999). Las propiedades organolépticas son los atributos de los alimentos que se detectan por medio de los 5 sentidos: gusto, olfato, vista, tacto y oído.

En la evaluación sensorial de los alimentos generalmente intervienen varios sentidos, pero en algunas ocasiones, basta con la apreciación no satisfactoria de determinado atributo utilizando un único sentido para rechazar un producto. En la Figura 11 se puede observar la relación de la propiedad sensorial y los sentidos.

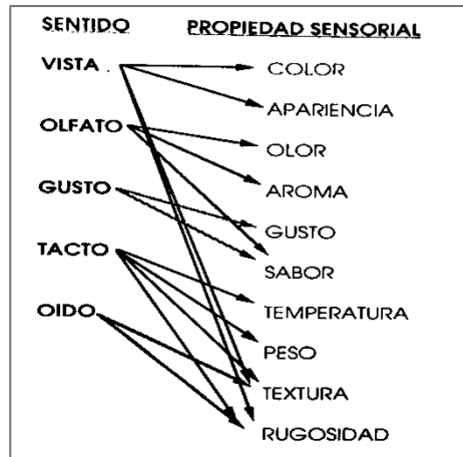


Figura 11. Relación entre los 5 sentidos y las propiedades sensoriales (Anzaldúa Morales, 1994).

En el análisis de los aromas se debe tener en cuenta que su percepción es muy compleja y se define de forma incompleta como un proceso bioquímico que comienza en la cavidad oral y nasal, y termina dentro de las estructuras límbicas del cerebro, precisamente donde los recuerdos y las emociones se integran y se almacenan simultáneamente. Esto explica por qué la percepción de los sabores se describe como una experiencia emocional (Sobel, Gundlach, *et al.*, 2014).

5.1 Tipos de pruebas sensoriales

El análisis sensorial de los alimentos se lleva a cabo de acuerdo con diferentes pruebas sensoriales, según el objetivo para la que se efectúe. Estas pruebas se pueden clasificar en tres grupos (Anzaldúa Morales, 1994), que son las siguientes:

- a) Afectivas.
- b) Discriminativas.
- c) Descriptivas.

5.1.1 Pruebas afectivas

Son pruebas subjetivas donde los panelistas expresan su reacción particular ante un producto, si le gusta o le disgusta, si lo acepta o lo rechaza, si prefiere uno u otro. Las suelen realizar panelistas consumidores y suele requerirse al menos 30 panelistas no entrenados. Este tipo de pruebas pueden ser:

- *Pruebas de preferencia.*
- *Pruebas de medición del grado de satisfacción.*
- *Pruebas de aceptación.*

5.1.2 Pruebas discriminativas

Sirven para conocer si existe o no diferencia entre dos o más muestras y la magnitud de esa diferencia. Se utilizan en control de calidad o para conocer el efecto que provoca un cambio de proceso de fabricación o formulación sobre un producto. Generalmente las realizan panelistas de laboratorio (entre 7 y 15), que en algunos casos la complejidad de las pruebas aconseja utilizar panelistas semientrenados. De este tipo de pruebas se puede mencionar:

- *Prueba de comparación apareada simple.*
- *Prueba triangular.*
- *Prueba dúo-trío.*
- *Prueba de comparaciones apareadas.*

5.1.3 Pruebas descriptivas

Se trata de definir las propiedades de un alimento y de medir su magnitud o intensidad, de la manera más objetivamente posible, de modo que proporciona mucha más información del producto a evaluar. Se requieren un mínimo de 6 panelistas expertos o muy bien entrenados, para tener en cuenta las diferencias interindividuales. Son difíciles de interpretar si se pretende

eliminar la subjetividad en la evaluación. Estas pruebas pueden ser las siguientes:

- *Calificación con escalas no estructuradas.*

Esta prueba tiene solamente dos puntos extremos: máximo y mínimo de intensidad del atributo. El panelista aprecia la intensidad del atributo en la muestra y lo expresa señalando un punto de la recta comprendida entre los extremos. Este método tiene la ventaja de su sencillez de realización, y si los panelistas han recibido un entrenamiento adecuado, es posible confiar en sus apreciaciones. Caso contrario, puede haber un cierto grado de subjetividad dado que la asignación de la calificación queda completamente a criterio suyo.

- *Calificación por medio de escalas de intervalo.*

Se trata de escalas que contienen intervalos intermedios conocido como escala de intervalo, donde el panelista debe clasificar a cada muestra. Con este tipo de escala se resuelve en parte el problema de la subjetividad de los panelistas al asignar el atributo considerado en el alimento. Estas escalas suelen constar de 3, 4, 5 o más puntos. Por ejemplo: 1.- Sumamente suave. 2.- Muy suave. 3.- Ligeramente picante. 4.- Moderadamente picante. 5.- Bastante picante. 6.- Muy picante. 7.-Sumamente picante.

- *Calificación por medio de escalas estándar.*

Son escalas de intervalo que, en lugar de tener descripciones de intensidad del atributo en los distintos intervalos, constan de muestras de referencia que representan ejemplos de intensidad del atributo con los que la muestra a analizar se compara.

- *Calificación proporcional o estimación de magnitud.*

En las dos pruebas anteriores no existe una relación definida entre los diversos puntos que componen la escala. Por ello, es difícil relacionar los datos obtenidos a nivel sensorial con medidas fisicoquímicas. Para obtener una buena relación en la prueba de calificación proporcional se pide a los panelistas que asignen un valor arbitrario al parámetro de la muestra que se les presenta como referencia. A continuación, se les pide que asignen a las muestras a evaluar puntuaciones que sean múltiplo o submúltiplo de la puntuación de la muestra de referencia, de este modo el atributo es considerado más objetivamente.

- *Medición de atributos sensoriales en relación al tiempo.*

Esta prueba relaciona la intensidad y el tiempo para un determinado atributo evaluado. El tiempo que una sensación permanece una vez retirado el estímulo se denomina persistencia. Algunos atributos sensoriales como el olor, el gusto y el sabor, requieren un cierto tiempo para manifestarse después de probar el producto. Para las estimaciones de intensidad-tiempo se suelen utilizar instrumentos que evitan al panelista la evaluación fatigosa. El más conocido es el S.M.U.R.F “Sensory Measurement Unit of Recording Flux”, (Unidad Medidora y Registradora de Flujo Sensorial).

- *Determinación de perfiles sensoriales o pruebas de perfil.*

Se emplean para evaluar conjuntamente las diferentes características o notas que componen un atributo complejo. Esta prueba es especialmente aplicable en los atributos de sabor y textura. Su análisis de perfil consistirá en una descripción minuciosa de todas las características que conforman el sabor o la textura (ejemplo: acidez, dulzor, dureza, crujido, cohesividad, jugosidad, etc.), seguida de la medición de cada una de ellas, y los resultados se

presentan en forma de gráfica para obtener una idea cualitativa o cuantitativa del atributo de estudio.

5.2 Pruebas orientadas al consumidor

Estas pruebas conocidas como “pruebas cuantitativas de consumo” o “pruebas orientadas al consumidor (POC) son empleadas para evaluar la preferencia, aceptabilidad o grado en que gusta un producto, y se llevan a cabo con paneles de consumidores no entrenados. Existen tres dimensiones básicas en este tipo de investigación y son: a) sensorial o hedónica; b) conveniencia (facilidad para comprar, transportar, conservar, etc.); y c) beneficios del producto relacionados con la salud (Ramirez Navas, 2012).

En la presente tesis, para el análisis sensorial de los pellets desarrollados aplicados en goma de mascar, se realiza una prueba del tipo descriptivo, puesto que se pretende definir las propiedades de la goma de mascar en cuanto a intensidad de sabor del aroma de estudio en función del tiempo.

Las medidas de dichos atributos se realizan a través de calificación por medio de escalas de intervalo, dado que son productos de desarrollo y no existe muestras referencia o del mercado con las que se pueda comparar.

Asimismo, el análisis se realiza con panelistas no entrenados, es decir consumidores. Debido a que el consumidor puede, por varias causas (anatómicas, fisiológicas, psicológicas, patológicas, etc.), rechazar cualquier alimento considerado apto por un experto o panel entrenado (Ibáñez Moya, 2001). De esta manera se obtienen resultados más cercanos a la realidad de lo que le puede ocurrir al producto fuera del alcance del laboratorio.

6 MÉTODO ANALÍTICO

6.1 Introducción

Un método analítico es un procedimiento que explica detalladamente todas las operaciones necesarias para efectuar un análisis en concreto (AEFI, 2001). Antes de ser empleado es necesario comprobar que dicho método cumple unos determinados requisitos que dependerán de la aplicación que se le quiere dar. Este proceso de verificación se conoce como validación.

Según la USP, la validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece, mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas (The United States Pharmacopoeial Convention, 2018). En la Tabla 6 se incluye otras definiciones de documentos internacionales sobre el concepto de validación (Eurolab España, 2016).

Tabla 6. Definiciones del concepto de “validación” (Eurolab España, 2016).

Definición	Referencia
confirmación, a través de la aportación de evidencia objetiva, de que se han cumplido los requisitos para un uso o aplicación específica prevista.	ISO 9000
confirmación, a través del examen y aportación de evidencias objetivas, de que se cumplen los requisitos particulares para un uso específico previsto.	ISO/IEC 17025
verificación, donde los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto.	VIM

En el proceso de validación de un método analítico está implícito llevar a cabo estudios para determinar sus características de desempeño y, de este modo, asegurar la calidad del producto final que es analizado con dicho

método. Para ello, se debe establecer una metodología e instrumentación adecuada, debido a que no existe una guía oficial que indique una secuencia óptima de experimentos, pero sí documentos que proporcionan pautas básicas que permiten al analista diseñar sus propias estrategias de validación (AEFI, 2001; Eurolab España, 2016). Estos documentos son guías elaboradas por la International Conference on Harmonisation (ICH) y orientaciones emitidas por organismos oficiales (European Medicines Agency, Food and Drug Administration, Association of Official Analytical Chemists).

6.2 Validación del método de análisis

El objetivo de la validación de un método analítico es demostrar que es adecuado para su propósito previsto.

Validar un método analítico es de gran importancia en la práctica de análisis químico y se debe llevar a cabo empleando equipos que funcionan correctamente, debidamente calibrados y dentro de un protocolo establecido e instrumentación apropiada.

Toda validación comienza a partir de un método ya probado y ajustado que demuestra que los procedimientos analíticos son adecuados para el uso previsto. Deben tener un alto grado de seguridad en la obtención de resultados, ser precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos preestablecidos inicialmente (The United States Pharmacopoeial Convention, 2018).

Según la Asociación Española de Farmacéuticos de la industria (AEFI) (AEFI, 2001), el desarrollo de análisis y posterior validación transcurre en diferentes fases, en las que se deben evaluar las: características de

practicabilidad (tiempo, coste, tamaño de muestra, calificación, etc.); estabilidad de la muestra preparada para el análisis (que se desarrolla junto con la robustez); características de idoneidad (conjunto de parámetros que garantizan que el sistema responde en el momento del análisis a los requisitos fijados); y las características de fiabilidad del método para su aplicación en rutina (selectividad, linealidad y rango, precisión, exactitud, límite de cuantificación y límite de detección).

A continuación se describen las características de fiabilidad mencionadas en base a las definiciones de guías oficiales (International Conference on Harmonisation, 2005; AOAC International, 2016; Council of Europe, 2018; The United States Pharmacopoeial Convention, 2018).

6.2.1 Selectividad

Capacidad para medir y/o identificar simultáneamente o por separado los analitos de interés, de forma inequívoca entre otras sustancias químicas presentes en la mezcla.

6.2.2 Linealidad

Es la capacidad del método para proporcionar resultados directamente proporcionales a la concentración del analito dentro de un rango determinado.

6.2.3 Rango

Es el intervalo entre la concentración superior e inferior de analito para las cuales se ha demostrado la correcta precisión, exactitud y linealidad del método.

6.2.4 Precisión

Es la capacidad de un método de proporcionar resultados próximos entre sí mismos, los cuales se pueden estudiar a tres niveles: a) repetibilidad, b) precisión intermedia y c) reproducibilidad.

La repetibilidad evalúa la precisión del método mediante una serie de análisis sobre la misma muestra en las mismas condiciones operativas (analista, equipo y reactivos) en un mismo laboratorio y en un periodo de tiempo determinado. La precisión intermedia evalúa la precisión del método respecto a variaciones internas del laboratorio (analista, equipo, día, etc.). La reproducibilidad evalúa la precisión entre diferentes laboratorios.

6.2.5 Exactitud

Expresa la proximidad entre el valor aceptado convencionalmente y el valor experimentalmente encontrado. Es una medida del rigor del método analítico y refleja los posibles errores sistemáticos en el método. Este parámetro se evalúa utilizando la capacidad de recuperación del método analítico.

6.2.6 Límite de detección

Es la mínima cantidad de analito en una muestra que puede ser detectada, aunque no necesariamente cuantificada con precisión y exactitud.

6.2.7 Límite de cuantificación

Es la mínima cantidad de analito que puede determinarse cuantitativamente con una adecuada precisión y exactitud.

La evaluación de los parámetros anteriormente mencionados dependerá del tipo de procedimiento analítico a realizar. Según la ICH Q2R1, los procedimientos analíticos más comunes y los cuales se encuentran dentro del alcance de esta guía son los siguientes:

- **Ensayos de identificación:** Están destinados a garantizar la identidad de un analito en una muestra. Para la consecución de este ensayo normalmente se realiza la comparación de una propiedad de la muestra (por ejemplo, espectro, comportamiento cromatográfico, reactividad química, etc.) con la de un estándar de referencia.
- **Ensayo de impurezas:** Puede ser una prueba cuantitativa o una prueba de límite para la impureza en una muestra. Ambas están destinadas a reflejar con precisión las características de pureza de la muestra.
- **Ensayo de valoración:** Está destinado a medir el analito presente en una muestra dada. El ensayo representa una medida cuantitativa del componente principal, el principio activo. Para producto terminado, se aplican parámetros similares de validación cuando se analizan los componentes activos u otros componentes seleccionados. Los mismos parámetros de validación también pueden aplicarse a ensayos asociados con otros procedimientos analíticos, por ejemplo, ensayo de disolución.

En la Tabla 7, se resumen los parámetros de validación recomendados por la guía ICH Q2R1 de acuerdo al tipo de procedimiento analítico.

MÉTODO ANALÍTICO

Tabla 7. Datos requeridos para la validación de métodos analíticos (International Conference on Harmonisation, 2005).

Type of analytical procedure	IDENTIFICATION	TESTING FOR IMPURITIES		ASSAY
		quantitat. limit		- dissolution (measurement only) - content/potency
Accuracy	-	+	-	+
Precision				
Repeatability	-	+	-	+
Interm. Precision	-	+(1)	-	+(1)
Specificity (2)	+	+	+	+
Detection Limit	-	-(3)	+	-
Quantitation Limit	-	+	-	-
Linearity	-	+	-	+
Range	-	+	-	+

- signifies that this characteristic is not normally evaluated

+ signifies that this characteristic is normally evaluated

(1) in cases where reproducibility (see glossary) has been performed, intermediate precision is not needed

(2) lack of specificity of one analytical procedure could be compensated by other supporting analytical procedure(s)

(3) may be needed in some cases

-PARTE EXPERIMENTAL-

PARTE EXPERIMENTAL

7 MATERIALES Y EQUIPOS

A continuación, se describen todos los materiales utilizados en el trabajo experimental de las distintas partes del estudio.

7.1 Materia prima para preformulación y formulación

Benzaldehído grado alimentario de Ventós (Barcelona, España), l-mentol grado USP y alimentario de Lluch Essence (Barcelona, España); aroma de fresa líquido DL107950/DL110560 y atomizado DPA11089, aroma de hierbabuena líquido DL107300 cedido por PAYMSA (Barcelona, España); Aqualon TM Etilcelulosa grado N-22, N-100 y X-22 de Ricardo Molina (Barcelona, España); Methocel HPMC K4M CR Premium USP/EP y Methocel HPMC K100M CR Premium USP/EP de Colorcon Iberica SL (Barcelona, España); Vivapharm HPMC E6 USP, Ph. Eur. y Vivapur 101 de JRS Pharma (Barcelona, España); HPMC 606 Pharmacoat de Saficalcan (Barcelona, España); Starch 1500 de Fagron (Barcelona, España); Maltodextrina de Brenntag Chemical (Sevilla, España); Almidón Hicap100 de National Starch & Chemical (Hamburgo, Alemania); Tixosil 38A de Brenntag (Barcelona, España); y agua desionizada.

7.2 Reactivos para el método analítico

Todos los reactivos usados en la investigación son de grado analítico: l-Mentol estándar analítico de Sigma-Aldrich (Zuiza); Etanol 96 % v/v para

análisis, ACS, Potasio dihidrogeno fosfato, pellets de hidróxido de sodio para análisis, metanol para Karl Fischer y Aquametric Composite 5 para análisis volumétrico de Panreac (Barcelona, España); Acetonitrilo para UHPLC, metanol para UHPLC, Heptano de Panreac (Darmstadt, Alemania); e Hydranal Estándar 5.0 de Honeywell (Seelze, Alemania).

7.3 Materia prima para recubrimiento mediante lecho fluido

Las materias primas son: Aqualon™ Etilcelulosa grado N-22, N-100 y X-22 de Ricardo Molina (Barcelona, España); HPMC 606 Pharmacoat de Saficalcam (Barcelona, España); Alcohol isopropílico grado alimentario, butanol, metil etil acetona, acetato de propilo, etil formiato, etil lactato de Lluch Essence (Barcelona, España); Alcohol isopropílico grado Ph. Eur. de Fagron (Barcelona, España); Acetona grado alimentario de Panreac (Barcelona, España); Triacetina grado alimentario de Ter Ingredients SL (Barcelona, España); Acetato de etilo de Quimidroga (Barcelona, España); Alcohol bencílico de Global quimia (Barcelona, España); y Butil lactato de Ventós (Barcelona, España).

7.4 Materia prima para elaboración de goma de mascar

Estas materias son: Goma base T Solana de Cafosa (Barcelona, España); Aroma de sandía DL 113890 y aroma tropical K DL113820 de PAYMSA (Barcelona, España); Aspartamo E-951 de Helm Ibérica (Madrid, España); Acesulfame K y Sucralosa E-955 de Prinova Europe (London, Reino Unido); Lecitina de soja E-322 de Jescuder (Barcelona, España); Glicerina vegetal USP de Brugués (Barcelona, España); Manitol 60 E421 y Jarabe de maltitol Lycasin 85/55 de Roquette (Valencia, España); Ácido cítrico anhidro polvo grado alimentario, ácido málico polvo y sorbitol de Brenntag Química

(Barcelona, España); y Talco Miber de Minerales Rosset (Barcelona, España).

7.5 Equipos

Los equipos empleados en el desarrollo experimental de la presente tesis son los que se mencionan a continuación:

- Balanza analítica Sartorius ME 235P (CQ47).
- Balanza granataria Precisa 600 C (PE1).
- Balanza granataria Precisa 300 C (PE7).
- Balanza de infrarrojos Sartorius MA 45 (CG23).
- Amasadora doble sigma de sobre mesa Lancor-Himmet (LF2).
- Amasadora doble sigma Turu AM6 con camisa calefactora (SG8).
- Esferonizador Servicio Científico técnico UB (SG10).
- Extrusor axial Hansen-Sit (SG11).
- Secadora rápida modelo TG100 Retsch (SG20).
- Vibrador de tamices y cascada de tamices CISA (CG12).
- Voluminómetro Dr. Shleuniger ® Pharmatron (CE9).
- Dinamómetro MT-LQ Stable Micro Systems.
- Friabilómetro Dr. Shleuniger ® Pharmatron (CO12).
- Viscosímetro Brookfield 23 CAP2000+L (CG32).
- Lecho fluido Glatt AG (LF1).
- Microscopio electrónico de barrido de emisión de campo JEOL JMS 7100F.
- Cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas Shimadzu QP 2010 Plus, dotado de columna capilar TRB 5MS, auto inyector AOC-5000 plus y software GCMS Solution versión 2.6.

MATERIALES Y EQUIPO

- Cromatógrafo de gases con detector de ionización de llama Shimadzu GC 2010 plus, dotado de columna capilar Equity 5, auto inyector AOC-20i+s y software GC Solution versión 2.6.
- Espectrofotómetro Specord 205 (CG41).
- Centrifugadora P Selecta (CQ32).
- Ultrasonidos P Selecta (CQ43).
- Turrax Silverson (SA4).
- Karl Fischer Methrom (CQ54).
- Laminadora de goma de mascar Kempflex SFB 500.

8 MÉTODOS

8.1 Preformulación

8.1.1 Caracterización fisicoquímica de los aromas

Los aromas empleados en este estudio presentan un interés comercial para PAYMSA, razón por la que son propuestos como aromas de estudio y proporcionados por la empresa. Estos son el benzaldehído, el mentol, aroma de fresa y aroma de hierbabuena.

Se efectúa una consulta en diversas fuentes para establecer de manera bibliográfica las características fisicoquímicas para los aromas simples (benzaldehído y l-mentol) al tratarse de sustancias puras. Para los aromas complejos (aroma de fresa líquido y microencapsulado y aroma de hierbabuena) se recopilan los datos que se describen en la ficha técnica emitida por el proveedor y adicionalmente se lleva a cabo la determinación de la densidad absoluta, la distribución de tamaño de partícula y propiedades reológicas mediante metodología SeDeM para granulados.

8.1.1.1 Determinación de la densidad absoluta

Se determina mediante la lectura por triplicado de la muestra a temperatura ambiente, empleando una determinación mediante un tubo de plástico. Para ello se enrosca el tubo de plástico para coger muestra hasta que esta oponga resistencia, se presiona el pulsador y a continuación se introduce el tubo dentro de la muestra, seguidamente se deja de presionar el pulsador lentamente, manteniendo el tubo de plástico sumergido dentro de la muestra.

8.1.1.2 *Diagrama SeDeM*

El diagrama SeDeM es una metodología que se utiliza para la caracterización de sustancias sólidas en los estudios de preformulación de comprimidos y consiste en determinar el perfil de las sustancias pulverulentas, sean principios activos o excipientes, en relación a su viabilidad para la compresión (Suñé Negre *et al.*, 2005).

El diagrama SeDeM se aplica también para orientar sobre cuál es la forma farmacéutica más idónea que precisa un principio activo para su posterior administración por vía oral. Asimismo, puede emplearse para la caracterización de granulados.

Los parámetros que determina son los siguientes: densidad aparente sin compactar, densidad aparente compactada, índice de esponjosidad, índice de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposo, capacidad de flujo, porcentaje de humedad relativa, porcentaje de higroscopicidad, porcentaje de partículas finas, e índice de homogeneidad. Los valores experimentales obtenidos de estos parámetros se trasladan a una escala de 0-10 aplicando fórmulas matemáticas correspondientes, considerando 5 el valor mínimo aceptable.

Las metodologías utilizadas para desarrollar los ensayos descritos anteriormente son las siguientes:

- *Densidad aparente sin compactar y compactada (Ph. Eur. 2.9.34)*

El ensayo de densidad aparente tiene como objetivo determinar, bajo condiciones definidas, los volúmenes aparentes antes y después de

sedimentar, la capacidad de sedimentación y las densidades aparentes de sólidos divididos.

Para ello se pesan 100 g de muestra (en el caso de no disponer de dicha cantidad, se pesa una cantidad adecuada para obtener un volumen aparente comprendido entre 50 ml y 250 ml). A continuación, la muestra se dispone en la probeta, se anota el volumen aparente sin realizar ningún tipo de tratamiento y posteriormente se realizan 10, 500 y 1250 golpes utilizando el voluminómetro automático, y luego se anotan los volúmenes aparentes obtenidos en estas tres pruebas. En el caso que la diferencia entre el volumen obtenido para los 500 golpes y 1250 golpes sea superior a 2 ml, se repite la operación con 1250 golpes más, llegando por tanto a un total de 2500 golpes.

En base a los datos primarios obtenidos se calcula la densidad aparente no compactada y la densidad aparente compactada, siendo las ecuaciones las que se presentan a continuación:

- *Densidad aparente sin compactar (Da):*

$$\delta_0 = m / V_0 \text{ (g/ml)}$$

Donde m es la cantidad de muestra pesada expresada en gramos y V₀ el volumen aparente sin compactar expresado en mililitros.

- *Densidad aparente compactada (Dc):*

$$\delta = m / V_{1250} \text{ (g/ml)} \quad \text{ó} \quad \delta = m / V_{2500} \text{ (g/ml)}$$

Donde V₁₂₅₀ y V₂₅₀₀ es el volumen aparente compactado a los 1250 y 2500 golpes.

MÉTODOS

- *Índice de esponjosidad (Ie)*

Se define como la porosidad intraparticular de la mezcla de polvos y se calcula según la siguiente fórmula matemática:

$$Ie = Dc - Da / Dc \times Da$$

- *Índice de Carr (Ph. Eur 2.9.36)*

Se define como la compresibilidad de una muestra pulverulenta o granulada. Se calcula según la siguiente fórmula matemática:

$$IC = (1 - Da/ Dc) \times 100$$

- *Índice de Hausner (Ph. Eur 2.9.36)*

Permite conocer la facilidad de flujo de la muestra estudiada. Se calcula a partir de las medias obtenidas de las determinaciones de densidad aparente antes de sedimentar (Da) y densidad aparente compactada (Dc):

$$IH = Dc / Da$$

- *Ángulo de reposo (Ph. Eur 2.9.36)*

La fluidez también se determina mediante el cálculo del ángulo de reposo que se realiza con un embudo ANORSA con referencia X5992. Se utiliza también una hoja de papel milimétrico.

Se coloca el embudo en una pinza de soporte metálico colocando el centro del papel milimétrico justo bajo la boca inferior del embudo, a una distancia de 7 cm del papel. Luego se tapa el embudo con un papel y se enrasa con la muestra, haciendo pasar la espátula por los lados de este. Seguidamente se retira de forma rápida el papel y el polvo va cayendo sobre el papel milimétrico (si esto no ocurre, golpear suavemente el embudo con la espátula

metálica hasta que deslice todo el polvo haciéndolo constar en la libreta de trabajo).

Leer los cuatro radios del cono formado en la hoja y medir la altura del cono con la parte inferior del pie de rey. A partir de aquí calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula:

$$\alpha = (\text{antitg } H/r)$$

Siendo:

H: altura del cono

r: la media de los cuatro radios

- *Capacidad de flujo o velocidad de deslizamiento (Ph. Eur. 2.9.16)*

En la velocidad de deslizamiento se mide el tiempo que tarda en caer todo el polvo que se dispone en un embudo adecuado dando así una medida del deslizamiento.

El material necesario para la realización de este ensayo es el siguiente: embudo ANORSA con referencia X7705, soporte metálico con nuez, pinza y cronómetro.

Para realizar este ensayo se pesan 100 g de la muestra a examinar, se tapa la boca del embudo con un papel y se llena el embudo con la muestra. A continuación, se retira el papel que tapa la boca del embudo y se anota el tiempo -medido con un cronómetro-que tarda en deslizar toda la muestra.

La determinación de la velocidad de deslizamiento se realiza por triplicado. La capacidad de flujo se expresa en segundos y décimas de segundo con relación a 100 g de muestra. Si la muestra no llega a caer completamente, se expresa como tiempo infinito.

MÉTODOS

- *Humedad residual (% HR)*

Este ensayo se adapta según las propiedades fisicoquímicas de los aromas de estudio. Se determina aplicando la técnica de Karl Fisher (KF) en el caso del mentol y aroma de fresa; y mediante balanza de infrarrojos (balanza IR) para el benzaldehído.

KF: Se pesa 0,5 g de muestra y se realiza su titración volumétrica por duplicado o triplicado.

Balanza IR: Se pesa 5 g de muestra en la bandeja de pesada y se analiza la humedad programando el equipo a una temperatura de 60 °C hasta peso constante.

- *Higroscopicidad (% H)*

Se determina el aumento de peso de la muestra mantenida en un humectador en ambiente de 76 % (± 2 %) de humedad relativa y temperatura de 22 °C ± 2 °C durante 24 horas.

- *Determinación del porcentaje de partículas < 50 μm (% Pf)*

Aplicando el método general de la monografía Ph.Eur. 2.9.12 para la determinación del tamaño de partículas por tamización, se determina el % de partículas que pasan por un tamiz de 0,05 mm de luz, sometido a vibración durante 10 minutos en posición 10 (Vibrador CISA).

- *Índice de homogeneidad (I θ)*

Aplicando el método general de la monografía Ph.Eur. 2.9.12, para la determinación del tamaño de partículas por tamización, se determina la granulometría de 100 g de muestra, sometiendo la cascada de tamices a vibración durante 10 minutos en posición 10 (Vibrador CISA). Se emplean

los tamices: 0,355 – 0,212 – 0,100 – 0,05 mm de luz. Se calcula el % de producto retenido en cada tamiz y la cantidad que pasa a través del tamiz de 0,05 mm de luz. Previamente, se determina el % de partículas finas (< 50 μm) en una operación aparte.

Debe tenerse en cuenta que, si esta fracción es muy elevada, al determinar la granulometría con varios tamices, cabe la posibilidad de que parte de las partículas queden adheridas al producto retenido en el resto de los tamices, obteniéndose un resultado inferior al real en la fracción de < 50 μm.

A partir de los datos experimentales obtenidos, se aplica la ecuación siguiente:

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}}$$

Siendo:

Iθ: Índice de homogeneidad relativa. Homogeneidad del tamaño de partículas en el intervalo de las fracciones consideradas.

Fm: Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo mayoritario.

Fm-1: Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo inmediato inferior al mayoritario.

Fm+1: Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo inmediato superior al mayoritario.

n: N° de orden de la fracción considerada dentro de una serie con respecto a la mayoritaria.

dm: Diámetro medio de las partículas de la fracción mayoritaria.

dm-1: Diámetro medio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato inferior al mayoritario.

dm+1: Diámetro medio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato superior al mayoritario.

8.1.2 Caracterización fisicoquímica y galénica de los excipientes viables para la formulación

La elección de los posibles excipientes para la formulación se limita a aquellos que estén permitidos a nivel farmacéutico (descritos en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*) y a su vez a nivel alimentario, es decir, aquellos que figuran en la lista del Anexo II del Reglamento CE N° 1333/2008 sobre aditivos alimentarios.

Se efectúa una consulta en diversas fuentes para establecer de manera bibliográfica las características fisicoquímicas para los posibles excipientes base de la formulación; se recopila también los datos que se describen en la ficha técnica emitida por el proveedor.

8.2 Formulación

8.2.1 Técnica de elaboración de pellets matriciales que vehiculizan aroma sólido

El procedimiento ejecutado para la obtención de los pellets que llevan en su formulación aroma sólido es el que se describe a continuación:

1. Pesar los componentes de la fórmula.
2. En la amasadora-mezcladora doble sigma, mezclar los componentes pulverulentos durante 5 minutos, parar el equipo

- para remover con espátula el polvo entre las palas y volver a mezclar 5 minutos.
3. Añadir el aroma a la mezcla del punto 2. Dejar mezclar 10 minutos.
 4. Añadir una alícuota de agua (aprox. de 15-20 ml) y dejar mezclar 1 minuto; luego añadir otra alícuota y dejar mezclar 1 minuto, proceder así hasta conseguir la humedad deseada en la mezcla. Apuntar la cantidad de agua requerida para el correcto amasado y el tiempo empleado para ello.
 5. Descargar la mezcla amasada en un recipiente adecuado.
 6. Pasar la mezcla amasada obtenida por el extrusor axial con malla de 0,6 mm de luz de paso a una velocidad aproximada de 350 rpm del rotor del tornillo.
 7. Pasar el extrudido obtenido por el esferonizador a una velocidad de 1000 rpm durante 2 minutos; si no es posible esferonizar, emplear una velocidad de 2000 rpm 4 minutos. Apuntar la velocidad y tiempo de esferonización requerido para obtener pellets con forma esférica.
 8. Secar los pellets según temperatura y equipo elegido (secado en lecho fluido o secado en bandejas).
 9. Clasificar los pellets obtenidos por una malla de 0,355 mm (residuos finos) y por una malla de 1,0 mm (residuos gruesos). Los pellets retenidos por 0,355 mm y que pasan por 1,0 mm se consideran correctos.
 10. Guardar los pellets en contenedores debidamente rotulados.

8.2.2 Técnica de elaboración de pellets matriciales que vehiculizan aroma líquido

Esta técnica para la elaboración de los pellets es la siguiente:

1. Pesar los componentes de la fórmula.
2. En la amasadora-mezcladora doble sigma mezclar los componentes pulverulentos durante 5 minutos, parar el equipo para remover con espátula el polvo entre las palas y volver a mezclar 5 minutos.
3. Añadir el aroma líquido gradualmente en zigzag a la mezcla del punto 2 (empezar por el medio y luego a los lados del mezclador para favorecer su distribución homogénea). Dejar mezclar 10 minutos.
4. Añadir una alícuota de agua (aprox. de 15-20 ml) y dejar mezclar 1 minuto; luego añadir otra alícuota y dejar mezclar 1 minuto, proceder así hasta conseguir la humedad deseada en la mezcla. Apuntar la cantidad de agua requerida para el correcto amasado y el tiempo de malaxado.
5. Descargar la mezcla amasada en un recipiente adecuado.
6. Pasar la mezcla amasada obtenida por el extrusor axial con malla de 0,6 mm de luz de paso a una velocidad aproximada de 350 rpm del rotor del tornillo.
7. Pasar el extrudido obtenido por el esferonizador a una velocidad de 1000 rpm durante 2 minutos, si no es posible esferonizar, emplear una velocidad de 2000 rpm 4 minutos.
Apuntar la velocidad y tiempo de esferonización requerido para obtener pellets con forma esférica.
8. Secar los pellets según temperatura y equipo elegido (secado en lecho fluido o secado en bandejas).

9. Clasificar los pellets obtenidos por una malla de 0,355 mm (residuos finos) y por una malla de 1,0 mm (residuos gruesos). Los pellets retenidos por 0,355 mm y que pasan por 1,0 mm se consideran correctos.
10. Guardar los pellets en contenedores debidamente rotulados.

8.2.3 Método de selección de la fórmula óptima de pellets y de la técnica de elaboración más adecuada

La metodología general es la siguiente:

1. Llevar a cabo pruebas preliminares sobre la base de la bibliografía recabada.
2. Realizar el diseño experimental: Evaluación de parámetros de formulación y proceso.
3. Analizar mediante cromatografía de gases (CG-FID y/o CG-SM) las fórmulas originadas en el diseño. Para elegir la que obtenga mayor porcentaje de recuperación.
4. Efectuar el análisis estadístico sobre la influencia de los parámetros de formulación y proceso sobre el % de recuperación de aroma, con los datos obtenidos en el análisis de CG.
5. Reproducir la mejor fórmula (realización de lotes de 1kg).
6. Caracterización de la mejor formulación del diseño mediante metodología SeDeM para granulados.

Una vez seleccionada la mejor fórmula, con ésta se efectúa las pruebas de recubrimiento, así como su aplicación en goma de mascar y su posterior evaluación sensorial.

8.2.4 Caracterización de los pellets matriciales

Para realizar la caracterización de los pellets matriciales se evalúan los siguientes ensayos: diagrama SeDeM, distribución de tamaño de partícula, friabilidad y dureza.

8.2.4.1 *Diagrama SeDeM*

Se lleva a cabo la metodología SeDeM, donde se evalúan los siguientes parámetros con la misma metodología descrita anteriormente (apartado 8.1.1.2):

- Densidad aparente.
- Densidad compactada.
- Índice de Hausner.
- Ángulo de reposo.
- Tiempo de deslizamiento.
- Humedad relativa.
- Higroscopicidad.

8.2.4.2 *Distribución de tamaño de pellet*

Se pesa 100 g (alternativamente 10 ó 50 g, en función de la disponibilidad de cantidad de muestra). Se somete a una cascada de tamices a vibración durante 10 minutos en posición 10. Los tamices empleados son: 0,355–0,500–0,600–0,800–0,900–100–1200 mm de diámetro de luz. Calcular el % de producto retenido en cada tamiz y registrar los datos en una hoja de cálculo Excel.

8.2.4.3 *Friabilidad*

Para determinar este parámetro de estudio se procedió de la siguiente manera:

1. Tamizar aprox. 12 g de pellets por tamiz de luz de malla del tamaño de la fracción mayoritaria de los pellets previamente caracterizados. Apuntar la luz de malla utilizado.
2. Pesar 10 g de los pellets tamizados.
3. Poner en el friabilómetro a 25 rpm durante 4 minutos (Código equipo: CO12).
4. Recoger los pellets del friabilómetro y tamizar en un tamiz de luz de malla de 355 μm durante 5 minutos a potencia 10 (Código equipo: CG12).
5. Pesar la fracción que queda retenida en el tamiz de luz de malla de 355 μm .
6. Calcular el % de friabilidad, aplicando la fórmula siguiente:

$$\text{Friabilidad (\%)} = \frac{F_p - F_r}{F_p} * 100$$

Donde:

F_p es el valor del peso de los pellets ensayados, es decir, 10 g.

F_r es el valor del peso de la fracción retenida en el tamiz de luz de malla de 355 μm .

Esta determinación se basa en la metodología descrita por Dukić y colaboradores, debido a que en el laboratorio no se cuenta con ninguno de los equipos descritos en la Real Farmacopea Española para la determinación de friabilidad de granulados y esferoides. Se realizan pequeñas modificaciones en la metodología como prescindir de las bolitas de porcelana

y emplear el tamiz de luz de malla de 355 μm porque es el que se utiliza en el método B de la RFE para friabilidad de pellets (RFE 5a ed Online, 2012).

El % de friabilidad correcto es el valor aceptable para comprimidos sin recubrir según Farmacopea (menor del 1 %), puesto que en la monografía correspondiente a friabilidad de esferoides y granulados no figura un valor especificado. Este ensayo se determina una vez, en el caso que el resultado sea mayor al 1 %, se realiza una segunda prueba para confirmar el primer resultado.

8.2.4.4 Dureza

Este ensayo se lleva a cabo en colaboración con el CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas). Se emplea un dinamómetro MT-LQ de la empresa Stable Micro Systems equipado con celda de carga de 5 daN y cilindro de compresión de acero para determinar la dureza de los pellets por compresión hasta la ruptura. La separación inicial entre el cilindro de compresión y la base donde se coloca el pellet es de 2,5 mm. El cilindro se acerca al pellet a 0,3 mm/s, cuando entra en contacto con el pellet y registra una fuerza de 2cN, lee la altura del pellet y comienza el análisis de compresión a una velocidad de 0,1 mm/s hasta comprimir el pellet 0,5 mm.

Después retorna a la posición inicial a la misma velocidad de 0,1 mm/s. El gráfico que se obtiene es similar al de la Figura 12, donde se determina la fuerza de ruptura del pellet (Frup), la compresión de ruptura del pellet (Crup) y el módulo de compresión (Frup/Crup) que sirve para determinar la dureza en cN/mm.

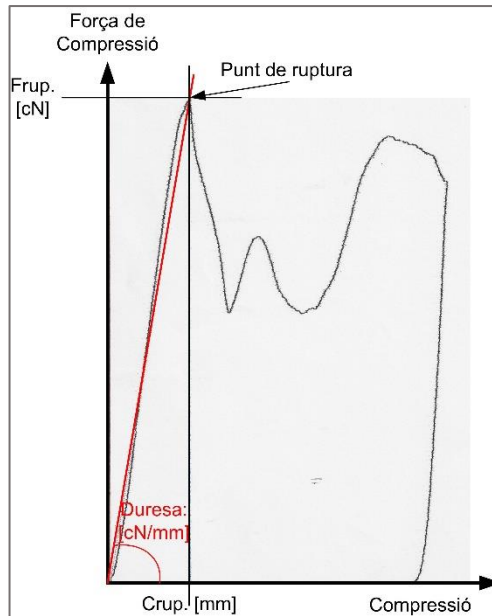


Figura 12 Gráfica del ensayo de dureza.

8.3 Recubrimiento mediante lecho fluido

8.3.1 Método de elección de polímero filmógeno y disolvente

El método se basa en realizar una búsqueda bibliográfica sobre polímeros y disolventes empleados a nivel de farmacia y la legislación vigente de aditivos alimentarios recogida en el Reglamento (CE) N° 1333/2008.

Con la información recopilada se efectúan las posibles soluciones de recubrimiento y se determina la viscosidad de las mismas, puesto que este parámetro es uno de los parámetros más importantes a tener en cuenta en un proceso de recubrimiento.

8.3.1.1 Método de determinación de viscosidad de la solución de recubrimiento

La determinación de la viscosidad se lleva a cabo empleando el viscosímetro Brookfield 23CAP+. Para cada solución de recubrimiento es necesario llevar a cabo pruebas preliminares para determinar el método de rutina. Los parámetros son la velocidad del pistón, el diámetro del pistón, la cantidad de muestra (gotas) y el tiempo de giro. La determinación de la medida debe estar entre un 40-60 % de torque.

8.3.2 Método de pruebas de recubrimiento

Estas pruebas se realizan según los siguientes pasos:

1. Preparar la solución de recubrimiento escogida en el apartado 8.3.1
2. Montar el equipo de lecho fluido con pistola en posición de “*bottom spray*” y programarlo con los parámetros requeridos para la prueba.
3. Pesar la cantidad de los pellets matriciales (son los núcleos de recubrimiento) y trasvasarlo al cuerpo del lecho fluido.
4. Cerrar el sistema herméticamente, comprobar que los parámetros programados sean correctos y poner en funcionamiento el equipo.
5. Iniciar el rociado de la solución de recubrimiento cuando los pellets hayan alcanzado una temperatura de producto aproximada de 24-26 °C.
6. Registrar los datos primarios en la hoja de control de proceso. Los controles de proceso se adjuntan en el Anexo III.

8.3.3 Método de estudio de imagen mediante microscopia electrónica de barrido (SEM)

Este ensayo se realiza en colaboración con el Centro Científico y tecnológico de la Universidad de Barcelona (CCiTUB). La metodología es la que se describe a continuación.

Preparación de la muestra: Los pellets recubiertos se cortan transversalmente cuidadosamente con la ayuda de un bisturí y pinzas, bajo microscopio óptico. Luego cada muestra se fija en el portador de muestra con carbono bioadhesivo. Posteriormente, estas muestras son recubiertas con una capa de carbón Emitech K950X para mejorar su conductividad eléctrica.

Para el análisis de la muestra se utiliza microscopio electrónico de barrido de emisión de campo JEOL JSM 7100F en condiciones de alto vacío. Las condiciones de trabajo fueron:

- Voltaje de aceleración: 20Kv
- Alto vacío: 9.4×10^{-4} Pa

8.4 Aplicación en goma de mascar y evaluación sensorial

Esta parte del estudio se realiza en la planta piloto de la empresa PAYMSA. Al igual que la evaluación sensorial por parte del panel experto.

8.4.1 Técnica de elaboración de goma de mascar para aromatización simple

La técnica de elaboración empleada para obtener goma de mascar con un solo aroma es la siguiente:

MÉTODOS

1. Calentar mezclador, no superar 35 °C de temperatura. Añadir el manitol (no es necesario tamizar).
2. Añadir la goma base, dejar que se funda y posteriormente formen una mezcla homogénea.
3. Añadir 1/3 sorbitol tamizado. Mezclar bien, remover restos que se hayan pegado en las palas.
4. Añadir 1/2 glicerina, mezclar bien. Añadir 1/3 sorbitol, mezclar. Añadir 1/2 glicerina y resto de sorbitol.
6. Añadir edulcorantes tamizados cuando la mezcla está homogénea, dejar mezclar.
7. Añadir la triacetina lentamente.
8. Añadir los pellets, dejar mezclando 5 minutos. Dejar reposar 5 min y posteriormente laminar a un de grosor de 1,5 mm para obtener el producto final en forma de stick de 2,5 g.

8.4.2 Técnica elaboración de goma de mascar para aromatización dual

El método que se emplea para la obtención de la goma de mascar es el siguiente:

1. Calentar la amasadora a 30-35 °C.
2. Añadir manitol y luego añadir la goma base, dejar mezclar. Añadir 1/2 sorbitol, previamente tamizado.
3. Parar amasadora, dar marcha atrás y sacar la masa pegada de las paredes.
4. Añadir jarabe de maltitol, dejar mezclar 1 min.
5. Anadir ácido cítrico, dejar mezclar 1 min.
6. Tamizar edulcorantes y añadir a la mezcla anterior.
7. Añadir glicerina y dejar mezclar 1 min.
8. Añadir el resto de sorbitol, dejar mezclar 1 min.
9. Añadir aroma liquido frutal y mezclar 3 min.

10. Añadir mentol (forma cristal, pellets y/o pellets recubiertos) según la forma que corresponda. Mezclar 5 min.

11. Dejar reposar 5 min y posteriormente laminar a un grosor de 1,5 mm para obtener el producto final (stick de 2,5 g).

8.4.3 Método de evaluación sensorial

La evaluación sensorial consta de 2 fases: una primera fase donde las posibles muestras a analizar pasan un cribado con el panel experto (n=3) y, en caso positivo, se pasa a la siguiente fase que es la evaluación a nivel consumidor (n≥6). Los panelistas son voluntarios del personal de la empresa PAYMSA y del laboratorio del SDM de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Son individuos sanos, hombres y mujeres con una edad comprendida entre 23-65 años.

Para la evaluación sensorial del producto final, se elabora un cuestionario de degustación en base a lo descrito en la literatura referente (Ibáñez Moya, 2001; Ramirez Navas, 2012). Dado que la goma de mascar es un producto que se mantiene mucho tiempo en la boca, es fundamental realizar la evaluación de sus características sensoriales en forma dinámica en función del tiempo (Galmarini y Zamora, 2004). Por lo tanto, en el cuestionario de degustación el panelista debe valorar numéricamente en una escala numérica de 1-5 ó 1-10 la intensidad de sabor del aroma, y evaluar datos concretos sobre el tiempo de percepción del aroma y su intensidad de sabor a lo largo de 15 minutos (ver Anexo IV).

En el cuestionario constan las instrucciones que debe seguir el panelista para la evaluación de las muestras:

MÉTODOS

- Leer cuidadosamente las instrucciones del cuestionario.
- Valorar en escala numérica los parámetros requeridos.
- Tras la evaluación de cada muestra, beber agua y esperar 10 min antes de evaluar la siguiente muestra.
- No comentar los resultados con otros panelistas.

Además, antes de realizar la evaluación, se explica de manera verbal en qué consiste el cuestionario de degustación para evitar confusiones. Las muestras se asignan de manera aleatoria y la identidad de estas son desconocidas para los panelistas, ya que están cifradas numéricamente.

8.5 Método analítico

Se desarrolla y valida una metodología analítica para poder realizar el análisis cuantitativo y cualitativo de los aromas de estudio a partir del producto terminado (pellets matriciales que vehiculizan benzaldehído y mentol).

8.5.1 Desarrollo del método analítico para benzaldehído

El método analítico que se emplea se basa en un método que la empresa PAYMSA utiliza para la identificación y cuantificación de aromas mediante cromatografía de gases acoplado a espectrómetro de masas.

La metodología analítica es la que se describe a continuación:

- *Condiciones cromatográficas.*

Cromatógrafo de gases

Equipo: Shimadzu GCMS QP 2010 SE

Columna: TRB-5MS (grosor: 0,25 μ m; longitud: 30,0 m; diámetro: 0,25 mm)

Gas portador: Helio

Modo de control de flujo: Velocidad lineal
Presión: 75,0 kPa
Flujo total: 28,3 mL/min
Flujo columna: 1,20 mL/min
Velocidad lineal: 40,0 cm/s
Flujo de purga: 3,0 mL/min
Temperatura horno columna: 60 °C
Temperatura de inyección: 250 °C
Programa de temperatura: 60 °C (inicial), 250 °C (final)
Tiempo total programa: 12,0 min
Volumen inyección: 1 µl
Modo de inyección: Split
Split ratio: 20,0

Espectrómetro de masas

Temperatura fuente de iones: 230 °C
Temperatura interfaz: 280 °C
Tiempo corte solvente: 2 min
Ganancia detector: +0,10 kV
Modo ganancia detector: Relativo
Modo adquisición: Scan (40-400 m/z)

▪ *Preparación de la curva de calibrado.*

Elaborar una solución madre concentrada de 10000 ppm. Para ello pesar 0,5 g de benzaldehído en un matraz aforado de 50 ml, añadir $\frac{3}{4}$ partes de disolvente; agitar mecánicamente hasta disolución total; luego enrasar con el mismo disolvente y homogeneizar mecánicamente; y después realizar diluciones para obtener 1000, 100 y 10 ppm, a partir de las cuales se prepara la batería de concentraciones de la curva: 1; 2,5; 5; 7,5; 10 y 20 ppm. Filtrar cada patrón por filtro PVDF de 0,45 µm de diámetro de poro y transferir 1 ml del filtrado a un vial de cromatografía de gases y proceder a su lectura en el cromatógrafo con el método descrito anteriormente.

MÉTODOS

- *Método de extracción de la muestra mediante agitación por túrrax (extracciones sucesivas)*

Molturar 5 g de pellets y pesar 1 g del polvo obtenido en vaso de precipitados de 20 ml y añadir unos 15 ml de disolvente, luego agitar con túrrax a velocidad media unos 5 min. Trasvasar la muestra a un tubo de centrífuga de 50 ml y centrifugar a 1000 rpm 10 min, luego vaciar la fase líquida en un matraz de 50 ml que posee en su boca papel de filtro, y enrasar con el disolvente hasta completar 50 ml; esta es la primera fracción de la extracción.

Para obtener la segunda fracción de la extracción, resuspender el sobrenadante con unos 15 ml de disolvente y agitar vigorosamente unos 2 min, después volver a centrifugar a 1000 rpm 10 min. Luego vaciar la fase líquida en un matraz de 50 ml que posee en su boca papel de filtro, y enrasar con el disolvente hasta completar 50 ml. Proseguir de esta manera para obtener las siguientes fracciones de la extracción sucesiva (tercera, cuarta y quinta).

Después de obtener todas las fracciones realizar una dilución 1/100 de las mismas con el disolvente de trabajo, filtrar por filtro PVDF de 0,45 µm de diámetro de poro y transferir 1 ml del filtrado a un vial de cromatografía de gases y proceder a su lectura en el cromatógrafo con el método descrito anteriormente.

- *Método de extracción de la muestra mediante agitación por ultrasonidos*

Molturar 5 g de pellets y pesar 1 g del polvo obtenido en un matraz aforado de 100 ml; añadir $\frac{3}{4}$ partes de disolvente; sonicar durante 10 min a una frecuencia de 40 Hz; dejar enfriar, enrasar hasta 100 ml con el mismo

disolvente y homogeneizar mecánicamente; filtrar unos 5 ml de la solución con filtro PVDF de diámetro de poro 0,45 µm. Del filtrado obtenido realizar una dilución 1/100 con el mismo disolvente, filtrar por filtro PVDF de 0,45 µm de diámetro de poro y transferir 1 ml de la dilución a un vial de cromatografía de gases, y proceder a su lectura en el cromatógrafo con el método descrito anteriormente.

- *Fórmulas utilizadas para cuantificación de analito*

Calcular el % de benzaldehído recuperado en la muestra analizada mediante la ecuación obtenida de la recta de calibrado, aislando la x:

$$y = bx + a$$

Donde:

y= área problema

b= pendiente. Relaciona el área y la concentración que proviene del patrón

x= Concentración problema hallada

a= ordenada en el origen

$$\% \text{ Benzaldehído} = \frac{C \text{ problema hallada}}{C \text{ teórica problema}} \times 100$$

8.5.2 Desarrollo del método analítico para mentol

Las primeras pruebas preliminares se llevan a cabo en los laboratorios de PAYMSA utilizando el método analítico que se emplea para el benzaldehído, pero adaptado para el mentol. Por lo tanto, las condiciones cromatográficas son las mismas que se describen para benzaldehído, excepto el modo de adquisición del espectro de masas, que pasa de modo scan a modo SIM

MÉTODOS

(detecta selectivamente masa/carga de 71, 81 y 95, que son característicos del mentol).

Posteriormente, debido a incidencias técnicas temporales del cromatógrafo (CG-EM) de la empresa, se realiza una adaptación del método para poder llevar a cabo el análisis de las muestras en el cromatógrafo (CG-FID) del laboratorio de la Unidad de Farmacognosia de la Universidad de Barcelona. Por este motivo, se cuenta con 2 métodos para analizar el mentol recuperado.

La metódica que se emplea es la que se describe a continuación:

- *Condiciones cromatográficas.*

Cromatógrafo de gases

Equipo: Shimadzu GC 2010 Plus

Columna: Equity 5 (grosor: 0,25 μ m; longitud: 30,0 m; diámetro: 0,25 mm)

Gas portador: Helio

Modo de control de flujo: Presión

Presión: 99,9 kPa

Flujo total: 35,2 mL/min

Flujo columna: 1,20 mL/min

Velocidad lineal: 29,5 cm/s

Flujo de purga: 10,0 mL/min

Temperatura horno columna: 60 °C

Temperatura de inyección: 250 °C

Programa de temperatura: 60 °C (inicial, 1 min hold), 250 °C (final)

Tiempo total programa: 13,0 min

Volumen inyección: 1 μ l

Modo de inyección: Split

Split ratio: 20,0

- *Preparación de la curva de calibrado.*

CG-EM: Elaborar una solución madre concentrada de 10000 ppm. Para ello pesar 0,5 g de mentol en un matraz aforado de 50 ml, luego añadir $\frac{3}{4}$ partes de disolvente y agitar mecánicamente hasta disolución total; enrasar con el mismo disolvente y homogeneizar mecánicamente; y realizar diluciones para

obtener 1000, 100 y 10 ppm, a partir de las cuales se prepara la batería de concentraciones de la curva: 5, 50, 150, 250, 500, 650, 750 y 850 ppm. Filtrar cada patrón por filtro PVDF de 0,45 µm de diámetro de poro y transferir 1 ml del filtrado a un vial de cromatografía de gases y proceder a su lectura en el cromatógrafo con el método correspondiente.

CG-FID: Preparar una curva de calibrado con soluciones patrones que provienen de pesadas independientes, y comprenden la siguiente batería de concentraciones: 0,5; 1,5; 2,5; 3,5; 4,5 y 6,5 mg/ml. Filtrar cada patrón por filtro PVDF de 0,45 µm de diámetro de poro y transferir 1 ml del filtrado a un vial de cromatografía de gases, y proceder a su lectura en el cromatógrafo con el método correspondiente.

- *Método de extracción de la muestra mediante agitación por túrrax (extracciones sucesivas).*

Se procede de la misma manera que lo descrito para benzaldehído, a excepción que los extractos resultantes se diluyen 1/10 antes de su lectura en CG-EM; y no se diluye para el caso de su lectura en CG-FID.

- *Método de extracción de la muestra mediante agitación por ultrasonidos.*

Se procede del mismo modo que lo expuesto para benzaldehído, a excepción que el extracto resultante se diluye 1/10 antes de su lectura en CG-EM; y no se diluye para el caso de su lectura en CG-FID.

- *Fórmulas utilizadas para cuantificación de analito.*

Calcular el % de mentol recuperado en las muestras analizadas según las fórmulas descritas para benzaldehído. Los resultados también se expresan en

MÉTODOS

% de mentol contenido en pellet, para facilitar la dosificación en goma de mascar. La fórmula que se utiliza es la siguiente:

$$\% \text{ Mentol en pellet} = \frac{\text{mg mentol hallado}}{\text{mg pellet analizado}} \times 100$$

8.5.3 Validación del método analítico

Se elabora la validación del método analítico de acuerdo a las guías ICH, USP y AEFI (AEFI, 2001; International Conference on Harmonisation, 2005; The United States Pharmacopoeial Convention, 2016) para asegurar la selectividad, linealidad, exactitud y precisión del método de rutina en uso.

Se evalúan los parámetros mencionados anteriormente, ya que son los que se recomiendan para la validación de métodos analíticos cuyo objetivo es la cuantificación de analito. El método se valida con el mentol, dado que los estudios de formulación y recubrimiento se han centrado más en este aroma.

8.5.3.1 *Condiciones cromatográficas*

Equipo: Shimadzu GC 2010 Plus

Columna: Equity 5 (grosor: 0,25 μm ; longitud: 30,0 m; diámetro: 0,25 mm)

Gas portador: Helio

Modo de control de flujo: Presión

Presión: 99,9 kPa

Flujo total: 35,2 mL/min

Flujo columna: 1,20 mL/min

Velocidad lineal: 29,5 cm/s

Flujo de purga: 10,0 mL/min

Temperatura horno columna: 60 $^{\circ}\text{C}$

Temperatura de inyección: 250 $^{\circ}\text{C}$

Programa de temperatura: 60 $^{\circ}\text{C}$ (inicial, 1 min hold), 250 $^{\circ}\text{C}$ (final)

Tiempo total programa: 13,0 min

Volumen inyección: 1 μ l
Modo de inyección: Split
Split ratio: 20,0

8.5.3.2 *Preparación de las soluciones patrón y problema*

- *Solución madre (75 mg/ml):*

Pesar 3,750 g de mentol estándar en un matraz aforado de 50 ml, añadir 40 ml de EtOH 96 % y sonicar unos 5 min; enrasar con el mismo disolvente y filtrar por filtro PVDF de 0,45 μ m diámetro de poro.

- *Solución patrón (3 mg/ml):*

Pesar 150 mg de mentol estándar en un matraz aforado de 50 ml, añadir 40 ml de EtOH 96 % y sonicar unos 3 min; enrasar con el mismo disolvente y filtrar por filtro PVDF de 0,45 μ m de diámetro de poro.

- *Solución problema:*

Pesar 500 mg de la muestra a examinar (pellets P12M30) en un matraz aforado de 50 ml, añadir 40 ml de EtOH 96 % y sonicar durante 10 min; dejar enfriar y enrasar con el mismo disolvente, y filtrar por filtro PVDF de 0,45 μ m de diámetro de poro. En el caso del placebo -para el estudio de exactitud- se prosigue del mismo modo descrito para pellets P12M30, excepto que, después de añadir los 40 ml de disolvente se añade la cantidad determinada de la solución madre y posteriormente se procede de la misma manera que la muestra P12M30.

8.5.3.3 *Selectividad*

Se analiza la solución patrón y la solución problema mediante cromatografía de gases acoplado a espectrómetro de masas (bajo condiciones del equipo

Shimadzu GCMS QP 2010 SE) dado que este equipo permite identificar selectivamente el analito target a través de su espectro de masas (Stashenko y Martínez, 2009).

Asimismo, a partir del espectro de masas se verifica la pureza del pico de mentol mediante comparaciones de los espectros obtenidos al comienzo, al medio y al final del pico. Para confirmar la inexistencia de interferencias debidas al solvente o excipientes e identificar el tiempo de retención, se analiza la misma solución patrón y solución problema, y la solución del placebo bajo las condiciones cromatográficas a validar (equipo Shimadzu GC 2010 Plus).

8.5.3.4 Linealidad

Se preparan 15 diferentes soluciones problema de acuerdo con un diseño experimental de 5 niveles de concentración y 3 réplicas en cada nivel. Los niveles de concentración corresponden al 5, 50, 100, 150 y 200 % respecto a la concentración propuesta por el método analítico (nivel 100 %). Los resultados obtenidos se evalúan estadísticamente mediante la obtención de la recta de regresión, test de Cochran, test de la pendiente y test de proporcionalidad.

8.5.3.5 Precisión

Se realiza la repetibilidad del sistema instrumental y la repetibilidad de método.

- Repetibilidad del sistema instrumental.

Se inyecta una solución problema 10 veces consecutivas, y se calcula la variación relativa (RSD).

- Repetibilidad de método.

Se preparan y analizan de forma independiente 6 soluciones problema; y se calcula la RSD.

8.5.3.6 Exactitud

La exactitud se determina con el método del placebo cargado. Para lo cual se elabora un placebo del problema que contiene todos los componentes excepto el mentol. Sobre dicho placebo se añaden cantidades conocidas de la solución madre a 3 niveles de concentración dentro del rango a estudiar, cada nivel por triplicado.

Por lo tanto, se preparan 9 soluciones en tres series:

Serie 1: Solución que contiene 500 mg de placebo y 1 ml de solución madre (equivale a 1,5 mg/ml de mentol).

Serie 2: Solución que contiene 500 mg de placebo y 2 ml de solución madre (equivale a 3 mg/ml de mentol).

Serie 3: Solución que contiene 500 mg de placebo y 3 ml de solución madre (equivale a 4,5 mg/ml de mentol).

Se calcula el % de recuperación y se lleva a cabo el correspondiente análisis estadístico.

8.5.3.7 Robustez

Se evalúa la estabilidad de la solución problema como parte del estudio de robustez, con el objetivo de conocer el periodo de tiempo en el que la integridad de la solución se mantiene. Para ello, una de las soluciones problema del estudio de repetibilidad de método, se somete a dos condiciones de almacenamiento durante 312 h:

- Laboratorio: temperatura ambiente, 12 h luz artificial.

MÉTODOS

- Nevera: 4 °C, oscuridad.

Las soluciones se analizan a las 0, 24, 48 y 312 h y se calcula el RSD de los resultados.

8.5.3.8 Criterios de aceptación

En la Tabla 8 se observan los criterios de aceptación para la validación del método.

Tabla 8. Criterios de aceptación establecidos para validación de análisis de mentol.

Parámetro de validación	Criterio de aceptación
Selectividad	
-Identificación y pureza del pico.	-El mismo tiempo de retención y
-Comprobación de interferencia de solvente.	espectro de masas en los cromatogramas de la solución problema y la solución patrón. No hay cambios significativos en el espectro de masas a lo largo del pico. -No interferencia de solvente.
Linealidad	
-Influencia de la concentración en la variabilidad de resultados.	-Sin influencia; Prueba de Cochran: $G_{exp} < G_{tab} (\alpha: 0,05; 5,3)^*$
-Recta de regresión incluye más del 99,0 % de los resultados.	- $R^2 > 0,990$
-Los límites de confianza de la ordenada en el origen incluyen el valor 0.	- t- Student: $t < t_{tab} (\alpha: 0,05; 13)^{**}$
-Los límites de confianza de la pendiente no incluyen el 0.	- t-Student: $t_{exp} > t_{tab} (\alpha: 0,05; 13)^{**}$
Precisión	
-Intervalo de aceptación para el análisis.	- 90-110 %
-Repetibilidad del sistema instrumental.	- $RSD_{Sistema} < 3,88 \%$
-Repetibilidad del método.	- $RSD_{Método} < 5,48 \%$

Continuación de la Tabla 8.

Parámetro de validación	Criterio de aceptación
Exactitud	
-Diferencia entre la media de recuperación y 100%.	-Sin diferencia significativa t-Student: $t_{exp} < t_{tab} (\alpha: 0,05;8)^{***}$
-Límites de confianza de la recuperación.	-Todos los valores de recuperación entre 90-110 %.
Robustez	
-Estabilidad de la solución problema.	-Todos los valores entre 90-110 % del valor medio obtenido en el estudio de la repetibilidad del método. RSD < RSD Método

* G_{tab} para 5 grupos de 3 muestras.

** t_{tab} para 15 muestras (n-2 grados de libertad).

*** t_{tab} para 9 muestras (n-1 grados de libertad).

8.6 Herramientas estadísticas

En la presente tesis se aplican técnicas multivariadas de la inferencia estadística (ACP y ANOVA) y estadística descriptiva.

Para el tratamiento de datos de los estudios de formulación con los aromas de estudio (diseño de benzaldehído, diseño de mentol, estudio de adición de agentes modificadores de la liberación) se emplea la inferencia estadística.

Para el tratamiento de datos del análisis sensorial solo se aplica estadística descriptiva. El tiempo de salida del aroma se calcula con la media aritmética; y la intensidad del mismo en función del tiempo se calcula con la frecuencia, que es más representativa respecto al valor de la media aritmética debido a que los panelistas no son expertos sino consumidores.

8.6.1 Análisis de Componentes Principales (ACP)

Es una técnica utilizada para reducir la dimensionalidad del conjunto de datos para hallar las causas de su variabilidad y ordenarlas por su importancia. El ACP busca la proyección según la cual los datos estén mejor representados en términos de mínimos cuadrados, se emplean para un análisis exploratorio inicial y para construir modelos predictivos.

8.6.2 Análisis de la varianza (ANOVA)

El ANOVA es un método que se emplea para determinar si existen diferencias significativas en el promedio de los valores asignados de las muestras estudiadas. En esta técnica la varianza total se divide en varianza asignada a diferentes fuentes específicas, luego se comparará la varianza de las medias entre cada muestra con la varianza de dentro de la muestra (llamada también error experimental aleatorio). Si las muestras no son diferentes, la varianza de las medias entre muestras será similar al error experimental (Ramirez Navas, 2012).

9 RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIÓN

Cabe recordar que el objetivo de la presente tesis es desarrollar sistemas de vehiculización para aromas basados en tecnologías mixtas de extrusión y lecho fluido, con el fin de controlar temporalmente la liberación de los mismos, de manera que se pueda modificar la percepción sensorial en el consumidor.

Para lograr la consecución de dicho objetivo se plantean las siguientes líneas de investigación:

1. Extrusión: Esta línea tiene el objetivo de desarrollar pellets matriciales que vehiculicen aromas de uso farmacéutico y alimentario empleando la técnica de extrusión-esferonización. Por lo tanto, esta línea consta de los estudios de preformulación y formulación de pellets matriciales.
2. Recubrimiento de pellets matriciales mediante lecho fluido: Esta línea tiene la finalidad de establecer las condiciones óptimas de proceso de recubrimiento de los mejores pellets matriciales obtenidos en el estudio de formulación, preservando el aroma que vehiculizan. De este modo, se pretende modificar la liberación del aroma vehiculado.
3. Estrategias de microencapsulación: Esta línea tiene como fin mejorar la incorporación del aroma líquido en la matriz del pellet y, en consecuencia, evitar pérdidas del mismo durante el proceso de extrusión-esferonización.

RESULTADOS

Las diferentes pruebas realizadas en las líneas de investigación se llevan a cabo de manera paralela. Por lo tanto, la ejecución de las mismas está interconectada, de modo que primero se efectúan las pruebas de preformulación con los aromas de estudio, tanto simples (benzaldehído y mentol) como complejos (aroma de fresa y aroma de hierbabuena) para determinar la viabilidad de la obtención de pellets que contengan aromas con la máxima carga posible.

A partir de los resultados obtenidos, se llevan a cabo los estudios de formulación mediante diseños experimentales para evaluar la influencia de los parámetros de formulación y proceso. Las fórmulas obtenidas se analizan mediante cromatografía de gases, para escoger la mejor fórmula de cada diseño (la que obtiene el mayor porcentaje de recuperación de aroma). Dado que las pruebas se realizan de manera paralela, no existe una correlación numérica en la codificación de las formulaciones desarrolladas.

De la fórmula escogida se comprueba su reproducibilidad de proceso mediante la elaboración de varios lotes y se lleva a cabo su caracterización mediante: método SeDeM para granulados, distribución de tamaño de partícula, friabilidad y dureza.

Posteriormente, con estas fórmulas se realiza el estudio de recubrimiento para obtener las condiciones óptimas de proceso. Paralelamente, se estudia el efecto de la adición de agentes modificadores de la liberación en la matriz de los pellets. Subsiguientemente, se efectúa el estudio de la estrategia de microencapsulación. Finalmente, las mejores fórmulas obtenidas se aplican en goma de mascar y se evalúan a nivel sensorial para valorar la modificación provocada en la percepción sensorial del consumidor.

Los resultados obtenidos del trabajo experimental de las diferentes líneas de investigación se presentan en forma de bloques de aromas de estudio para favorecer su comprensión. De este modo, los resultados obtenidos en el estudio de formulación y recubrimiento, así como la aplicación en goma de mascar y su evaluación sensorial se exponen dentro de un bloque para cada aroma.

Por su parte, los resultados obtenidos del estudio de preformulación y los resultados correspondientes al método analítico desarrollado para evaluar el porcentaje de recuperación de aroma se presentan de manera conjunta.

9.1 **Preformulación**

En este apartado se describe, por una parte, la caracterización fisicoquímica de los aromas estudiados: benzaldehído, mentol, aroma de fresa en estado líquido y polvo (microencapsulado), y aroma de hierbabuena líquido. Y, por otra parte, la caracterización fisicoquímica y galénica de los excipientes viables para la formulación de los pellets matriciales.

Los excipientes contemplados para la formulación están limitados a la lista del Anexo II del Reglamento CE N° 1333/2008 sobre aditivos alimentarios. La parte E del anexo establece las condiciones de uso de los aditivos para su empleo en los alimentos, los cuales se encuentran categorizados en la parte D del mismo.

La goma de mascar se categoriza con el número 05.3. En dicha categoría, se acepta el empleo de aditivos del Grupo I. Dentro de este grupo, figuran la celulosa microcristalina, la hidroxipropilmetilcelulosa, la etilcelulosa, la

RESULTADOS

hidroxipropilcelulosa, entre otros, a una dosis máxima específica de “*quantum satis*”, es decir, la cantidad que sea necesaria.

9.1.1 Caracterización fisicoquímica de los aromas de estudio

Los resultados de la consulta bibliográfica en diversas fuentes (The Handbook of Pharmaceutical Excipients, The Merk Index Online, base de datos PubChem, Martindale: The Complete Drug Reference Online, USP 40, Ph. Eur 9 y Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients) permiten establecer de manera bibliográfica las características fisicoquímicas de los aromas de estudio, tal como se describe en los siguientes epígrafes.

9.1.1.1 Benzaldehído

Otros nombres: Aldehído benzoico, aceite esencial artificial de almendra.

Fórmula molecular: C₇H₆O (Figura 13)

Peso molecular: 106,12 g/mol

Porcentaje composición: C 79,23 %; H 5,70 %; O 15,08 %

Descripción física: Líquido incoloro que vira a amarillo cuando se expone al aire (oxidación a ácido benzoico). Presenta un olor característico y sabor aromático similar a almendra amarga, y notas de melocotón. Más denso que el agua. Volátil.

Punto de ebullición: 179 °C

Punto de fusión: -26 °C

Punto de inflamación: 62 °C (vaso cerrado)

Autoignición: 192 °C

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua (6,95 g/L a 25 °C). Miscible con alcohol, éter y aceites.

Densidad relativa: 1,050 a 15 °C/4 °C

Densidad de vapor: 3,66 (aire=1)

Presión de vapor: 1 mm Hg a 26 °C; 10 mm Hg a 62 °C

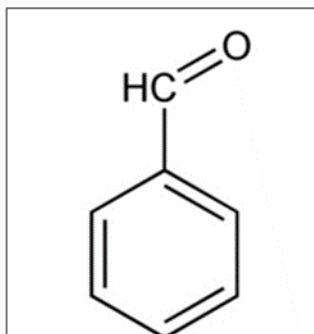


Figura 13. Estructura química del benzaldehído.

9.1.1.2 Mentol

Otros nombres: 3-*p*-mentanol; hexahidro timol; menta alcanfor; 2-isopropil-5-metil ciclohexanol.

Fórmula molecular: C₁₀H₂₀O (Figura 14)

Peso molecular: 156,27 g/mol

Porcentaje composición: C 76,86 %; H 12,90 %; O 10,24 %

Descripción física: Sólido cristalino blanco con olor y sabor de menta. Ejerce una sensación refrescante cuando se aplica a la superficie mucosa y piel. L-mentol es el isómero más frecuentemente presente en la naturaleza y comúnmente se identifica como mentol.

Punto de ebullición: 212 °C

Punto de fusión: 42-44 °C

Solubilidad: Muy soluble en etanol 96 %, cloroformo, éter, éter de petróleo, hexano; fácilmente soluble en ácido acético glacial, vaselina líquida, aceites volátiles y fijos; ligeramente soluble en agua: 456 mg /L a 25 °C

Densidad relativa: 0,890

Densidad de vapor: 5,4 (aire=1)

Presión de vapor: 0.0637 mm Hg a 25 °C

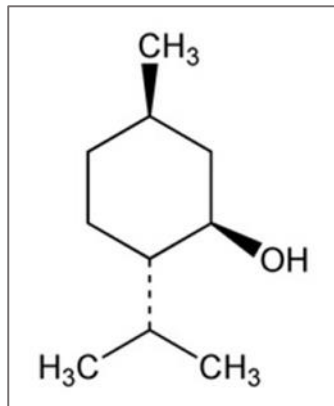


Figura 14. Estructura química de l-mentol.

9.1.1.3 Aroma de fresa líquido DL110560

Características organolépticas:

- Descripción: Aroma de fresa
- Aspecto: Líquido
- Color: Incoloro-amarillento
- Sabor/olor: Característico

Aplicación: En todos los productos de alimentación, farmacia, etc., en los que se puedan utilizar aromas según la legislación vigente.

Composición: Sustancias aromatizantes y triacetina.

Solubilidad: Líquido liposoluble. Solubilidad en agua muy reducida.

Densidad absoluta: 0,932 g/ml a 25 °C.

9.1.1.4 Aroma de hierbabuena líquido DL107300

Características organolépticas:

- Descripción: Aroma de hierbabuena

- Aspecto: líquido
- Color: Incoloro-amarillento
- Sabor/olor: Característico

Aplicación: En todos los productos de alimentación, farmacia, etc., en los que se puedan utilizar aromas según la legislación vigente.

Composición: Sustancias aromatizantes y triacetina.

Solubilidad: Líquido liposoluble. Solubilidad en agua muy reducida.

Densidad absoluta: 0,921 g/ml a 25 °C.

9.1.1.5 Aroma de fresa microencapsulado DPA11089

Características organolépticas:

- Descripción: Aroma de fresa
- Aspecto: Polvo
- Color: Blanco
- Sabor/olor: Característico

Aplicación: En todos los productos de alimentación, farmacia, etc., en los que se puedan utilizar aromas según la legislación vigente.

Composición: Sustancias aromatizantes, maltodextrina, almidón modificado, triacetina.

Solubilidad: Polvo liposoluble. Solubilidad en agua reducida.

Propiedades reológicas: Descritas en la Figura 15.

Tamaño de partícula: Descrita en la Figura 16.

RESULTADOS

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,144	1,44	1,64
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,183	1,83	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,271	8,65	2,88
	Ángulo de reposo	α°	$^\circ$	50,194	0,00	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	NA	0,00	
Lubrificación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	7,891	2,11	4,27
	Higroscopicidad	%H	%	7,129	6,44	
Dosificación / Lubrificación	% Partículas finas (<50 μ)	% Pf	μ	17,822	6,44	4,89
	Índice de Homogeneidad	I θ		0,0067	3,35	

ÍNDICE PARAMÉTRICO
PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios)
ÍNDICE DE BUENA GRANULACIÓN (IGG)

0,33
3,36
3,10

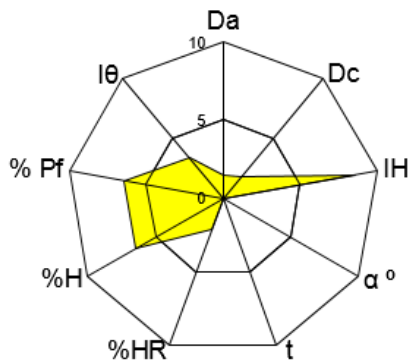


Figura 15. Resultado SeDeM de aroma de fresa microencapsulado.

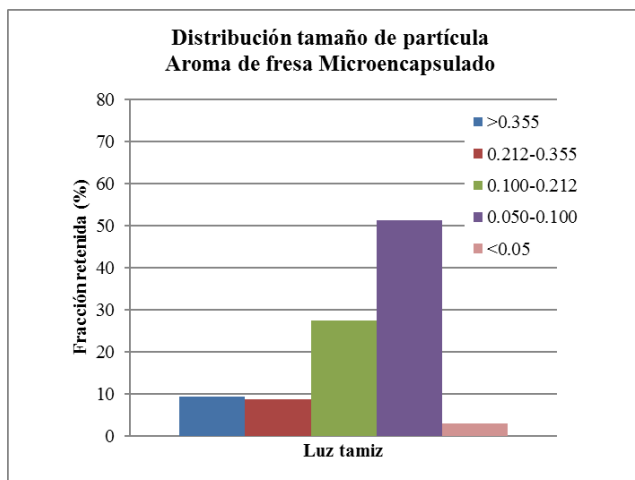


Figura 16. Distribución de tamaño de partícula del aroma de fresa microencapsulado.

Tal como se puede observar en la Figura 16, el aroma microencapsulado presenta una distribución de partícula mayoritaria comprendida entre 50-100 μm .

Los resultados de los parámetros evaluados en el Diagrama SeDeM (ver la Figura 15), presentan valores medios de incidencia por debajo de 5 (valores de 0 se consideran deficientes, valores de 5 se consideran aceptables y valores de 10 se consideran excelentes). Por lo tanto, estos resultados no se consideran aceptables para procesos de granulación, siendo necesario la adición de excipientes que mejoren las deficiencias que presentan para así obtener valores medios de incidencia mayores a 5.

Las incidencias referentes a “Dimensiones” y “Deslizamiento/Fluidez” son las que presentan los valores más bajos de radio. La primera es deficiente porque la muestra tiene una densidad aparente y compactada muy baja. La segunda, también es deficiente debido a que la muestra no fluye a través del cuello del embudo en el ensayo de tiempo de deslizamiento, a pesar de dar

RESULTADOS

unos golpes suaves en el embudo para que fluya. Estos resultados están de acuerdo con el tamaño de partícula mayoritario que presenta el microencapsulado (50-100 μm).

Las incidencias referentes a “Lubricación/Estabilidad” y “Dosificación/Lubricación” arrojan valores de radio más cercanos a 5, pero no son aceptables. Tiene especial relevancia, en términos de estabilidad el carácter higroscópico y la humedad relativa que presenta la muestra, ya que es muy susceptible a la humedad debido a su composición (almidón modificado y maltodextrina, que son sustancias higroscópicas). Esta afectación de la humedad se puede observar en la Figura 17, donde la muestra forma una pasta después de evaluar el parámetro de higroscopicidad.



Figura 17. Aroma de fresa microencapsulado después de realizar ensayo de higroscopicidad.

9.1.2 Caracterización fisicoquímica y galénica de los excipientes viables para la formulación

El resultado de la consulta realizada en las mismas fuentes citadas en el apartado 9.1.1 también permite establecer las características fisicoquímicas y galénicas de los posibles excipientes para la formulación de los pellets matriciales.

9.1.2.1 Celulosa microcristalina

Otros nombres: E460, Vivapur ®, Avicel ®, Emcocel ®, Pharmacel®, Celphere, Microcel.

Fórmula molecular: $(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n \sim 220$ (Figura 18)

Peso molecular: ~ 36000 u.m.a

Descripción física: Celulosa purificada, parcialmente despolimerizada que se produce como polvo blanco, inodoro, insípido, compuesto de partículas porosas (Ver Figura 19).

Categoría funcional: Diluyente, adsorbente, agente suspensor.

Aplicaciones en formulación o tecnología farmacéutica: Se emplea principalmente como diluyente/aglutinante en la elaboración de comprimidos y cápsulas orales, donde se utiliza granulación vía seca, granulación vía húmeda y procesos de compresión directa. Existen mezclas procesadas que se emplean principalmente para la formulación de pellets y granulados.

Se ha empleado con nanopartículas y nanogeles para la liberación modificada del fármaco. También puede utilizarse en productos alimentarios y cosméticos.

Características:

- Densidad aparente: $0,337 \text{ g/cm}^3$
- Densidad compactada: $0,478 \text{ g/cm}^3$
- Punto de fusión: $260\text{-}270 \text{ }^\circ\text{C}$
- Humedad relativa: Generalmente inferior al 5 % p/p. Es una sustancia higroscópica.
- Solubilidad: Ligeramente soluble en solución al 5 % p/p de hidróxido sódico. Insoluble en agua, ácidos diluidos y muchos solventes orgánicos.

RESULTADOS

- Incompatibilidades: Incompatible con agentes altamente oxidantes.

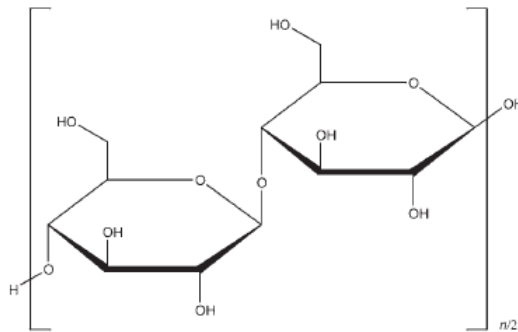


Figura 18. Estructura química de la celulosa microcristalina.

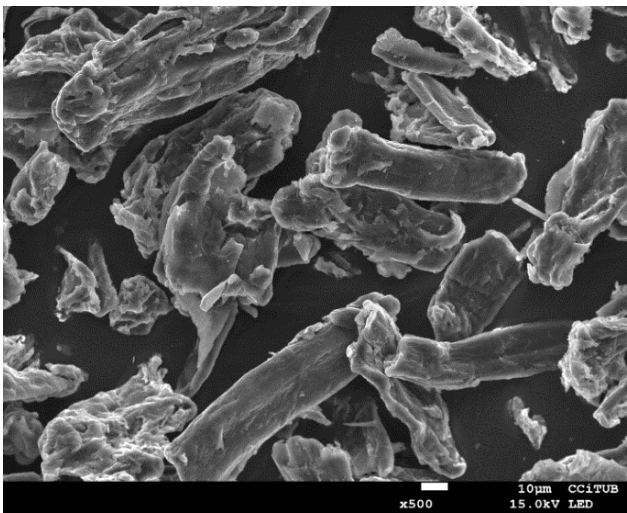


Figura 19. Fibras de Vivapur® 101 (500 x).

9.1.2.2 Hidroxipropilmetilcelulosa

Otros nombres: E464, Vivapharm HPMC®, Pharmacoat®, Metocel®, Metolose®, Benecel®.

Peso molecular: Oscila entre 10000-1500000 Da (Figura 20)

Descripción física: Celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxiopropilada). Es un polvo fibroso o granular blanco, blanco amarillento o blanco grisáceo. Inodoro e insípido. Existen un amplio rango de viscosidades (Figura 21).

Categoría funcional: Agente aglutinante, agente de liberación modificada, agente dispersante.

Aplicaciones en formulación o tecnología farmacéutica: Es ampliamente empleado en formulaciones orales, donde se utiliza principalmente como agente aglutinante de comprimidos (a proporciones 2-5 % p/p), en recubrimientos peliculares y como matriz para su uso en las formulaciones de comprimidos de liberación prolongada. Los grados 2910 y 2208 se utilizan comúnmente para retardar la liberación de fármacos desde matrices monolíticas a niveles de 10-80 % p/p.

Se ha utilizado en formas farmacéuticas producidas mediante extrusión por fusión en caliente.

También puede emplearse en productos alimentarios y cosméticos.

Características:

- Densidad aparente: 0,341 g/cm³
- Densidad compactada: 0,557 g/cm³
- Punto de fusión: 225-230 °C
- Humedad relativa: Es una sustancia higroscópica.
- Solubilidad: Soluble en agua fría. Insoluble en agua caliente, cloroformo, etanol y éter.
- Incompatibilidades: Incompatible con agentes oxidantes.

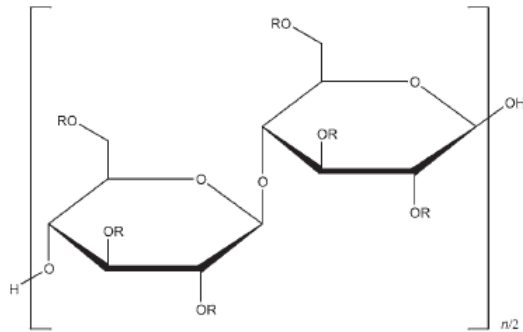


Figura 20. Estructura química de la hidroxipropilmetilcelulosa.

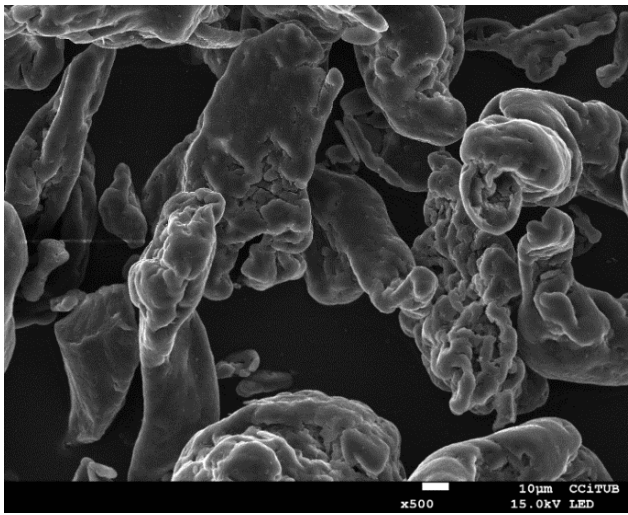


Figura 21. Fibras de Vivapharm ® HPMC E6 (500x).

9.2 Estudio para Benzaldehído

9.2.1 Pruebas preliminares

Estas pruebas forman parte del estudio de formulación en el cual el objetivo es conseguir una formulación simple con la mínima cantidad de excipientes posibles, pero que den lugar a pellets correctos. De modo que se obtenga una

156

fórmula competitiva para la industria farmacéutica y alimentaria, ya que así puede abaratare los costes de producción. Esta etapa es de mucha importancia y se lleva a cabo de manera empírica, debido a la escasa bibliografía referente a pellets que vehiculicen alta carga de aromas.

Se inicia el estudio con el benzaldehído, el cual presenta un interés comercial para PAYMSA, ya que es una sustancia químicamente definida presente en la naturaleza que posee olor y sabor característico de almendra amarga y notas de melocotón; y se emplea como sustancia aromatizante en la preparación de otros productos aromáticos.

En cuanto a la elección de los excipientes, tal como se describe en la parte bibliográfica referente a los mismos, en las formulaciones farmacéuticas se suele contemplar el uso de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, entre otros, en función de la aplicación que se quiera dar a los pellets. En este estudio se seleccionan sólo los excipientes más fundamentales: diluyente y aglutinante, para observar si es posible la obtención de pellets correctos que vehiculicen el aroma. Además, la elección también se ajusta a la legislación alimentaria, es decir, se consideran sólo los excipientes de uso farmacéutico que al mismo tiempo se puedan usar a nivel alimentario.

Se selecciona la celulosa microcristalina (MCC) como diluyente porque es el excipiente por excelencia en la elaboración de pellets mediante la técnica de extrusión-esferonización. Diversos estudios (Vervaet *et al.*, 1995; Luukkonen *et al.*, 2001; Sousa *et al.*, 2002; Newton *et al.*, 2004; Dukić *et al.*, 2007; Podczeck *et al.*, 2008) avalan su eficacia como diluyente e intensificador/ayudante de la esferonización, además que también se suele

RESULTADOS

emplear en sistemas matriciales inertes, para la liberación controlada de activos farmacéuticos (Gandhi *et al.*, 1999; Bhairy *et al.*, 2015).

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se escoge como aglutinante, debido a que además de realizar la función aglutinante (a proporciones de 2-5 % p/p), es un agente modificador de la liberación a 10-80 % p/p en sistemas matriciales, donde modula la liberación del activo en función de su viscosidad (Sánchez *et al.*, 2010). En este sentido, la naturaleza tanto de la HPMC como de la MCC confiere un carácter matricial a las formulaciones que los contienen.

Se elige el agua destilada como líquido de humectación, ya que existen estudios que han demostrado que da lugar a pellets de mayor calidad respecto a las mezclas hidroalcohólicas (Millili y Schwartz, 1990; Dreu *et al.*, 2005).

Una vez escogidos los componentes de la formulación, se realiza una serie de pruebas preliminares para conocer:

- La dosificación y el comportamiento del aroma en la matriz elegida.
- La cantidad de agua necesaria para formar una masa correcta que pueda ser extrudida: tener cierta consistencia; fuerte desde un punto de vista mecánico, pero a la vez suficientemente frágil como para romperse en unidades pequeñas en el esferonizador; plástica para que se deforme en esferas durante la esferonización, pero rígido a la vez para que conserve su forma; no adhesiva para evitar la formación de aglomerados; poseer cierta autolubricación para facilitar su extrusión.
- Los parámetros de proceso: se varía las velocidades y tiempos de esferonización para saber las condiciones con las que se puede conseguir pellets esféricos; y la velocidad del extrusor se fija en 350 rpm.

En la Tabla 9 se pueden apreciar las primeras pruebas donde los resultados demuestran que la cantidad de aroma influye en la plasticidad de la masa, dado que a mayor cantidad de aroma mayor rigidez presenta la masa y se necesita mayor velocidad y tiempo de esferonización para obtener pellets esféricos.

En la prueba 1, se intenta conseguir pellets esféricos con 1000 rpm durante 1 minuto, pero no es suficiente, así que se dobla a 2000 rpm durante 2 minutos. Con esta velocidad y tiempo se consigue una mezcla de pellets esféricos y cilindros cortos.

En la prueba 5, no es posible esferonizar ni a velocidades de 3000 rpm. Esto puede deberse a que el aroma se encuentra en estado puro, a diferencia de las pruebas 1, 2 y 3, donde el aroma está al 30 % p/p en triacetina.

En cuanto a la cantidad de agua requerida para la formación de la masa, esta se determina de manera empírica. En la prueba 1 se emplean 140 ml en 5 minutos de mezclado. En la Prueba 2, se disminuye la cantidad de agua para comprobar que es posible obtener la misma masa que en la prueba anterior, ya que si hay un exceso de agua puede dar lugar a adherencia de la masa al extrusor y dificultar el proceso de extrusión y esferonización.

Se obtiene una masa similar a la Prueba 1 con 90 ml, por lo que en las siguientes pruebas se emplean 90 ml de agua, excepto en la Prueba 5, en la que solo se requiere 75 ml de agua debido a que el aroma añadido está en forma líquida y contribuye en la humectación de la mezcla.

RESULTADOS

Tabla 9. Pruebas preliminares de dosificación de benzaldehído.

Componente	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5
	% teórico p/p				
Benzaldehído	1,5	1,5	15	4,5	30
MCC	93,5	93,5	80	90,5	65
HPMC	5	5	5	5	5
Azul brillante	0,007	0,05	0,1	0,15	0,15
H ₂ Od (ml)*	140	90	90	90	75
Proceso					
Tiempo de amasado (min)	5	5	5	5	4
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350	350	350
Velocidad/tiempo de esferonización (rpm/min)	Variable	2000/4	2000/4	2000/4	Variable
T secado (Equipo: LF1)	40 °C 1 h	40 °C 1 h	40 °C 1 h	40 °C 1 h	40 °C 1 h
Control de proceso					
Forma de pellets	Esférico+cilindro corto	Esférico+cilindro corto	Esférico+cilindro corto	Cilindro corto	Vermiforme

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote de 200 g peso seco. El agua es residual después del secado.

Debido al efecto de la cantidad de aroma en la plasticidad de la masa, se efectúa otra serie de pruebas (ver la Tabla 10) en las que se dobla la cantidad de HPMC, ya que según bibliografía mejora la plasticidad de la masa a extrudir debido a su carácter mucilaginoso. Se trabaja sólo con aroma puro en un rango comprendido entre 5 % y 25 % p/p, para conocer el límite de aroma que permite lograr una masa plástica sin excesiva rigidez que dé lugar a pellets con una distribución estrecha y forma esférica, puesto que las formas esféricas son mejores núcleos para el recubrimiento pelicular. También se ha elaborado una fórmula sin HPMC, para evaluar su efecto a nivel de plasticidad de la masa.

Tabla 10. Pruebas preliminares con 10 % HPMC p/p y 5-25 % benzaldehído (p/p).

Componente	Prueba 11	Prueba 12	Prueba 13	Prueba 14	Prueba 15	Prueba 16
	% teórico p/p					
Benzaldehído	5	10	15	20	25	25
MCC	85	80	75	70	65	75
HPMC	10	10	10	10	10	0
Azul brillante*	0,15	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
H ₂ Od (ml)**	135	100	83	71	60	190
Proceso						
Tiempo de amasado (min)	6+3	5+3	4+3	4+3	4+3	8+3
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350	350	350	350
Velocidad/tiempo de esferonización (rpm/min)	1500 /3	2000 / 2	2500 /2	3000 /3	3000 /3	1000/ 2
T secado (Equipo:SG20)	30 °C 2 h	30 °C 2 h	30 °C 2 h	30 °C 2 h	30 °C 2 h	30 °C 2 h
Control de proceso						
Forma de pellets	Esférico+ cilindro corto	Esférico+ cilindro corto	Esférico+ cilindro corto	Esférico+ cilindro corto	Esférico+ cilindro corto	Esférico total

*Para la prueba 11 se utiliza azul brillante, para el resto de pruebas es amarillo ocaso.

**Cantidad de agua suficiente para amasado de lote de 200 g peso seco. El agua es residual después del secado.

Los resultados de estas pruebas demuestran que la HPMC mejora el proceso de extrusión porque aporta más consistencia y plasticidad a la masa, por tanto, los extrudidos se rompen más fácilmente y, en consecuencia, se esferonizan mejor que las pruebas 1-5. De esta manera se ha mejorado la forma, si bien se siguen obteniendo distribuciones con mezcla de forma esférica y cilíndrica corta en las pruebas que tienen mayor cantidad de aroma.

Además, en las Pruebas 15 y 16 se comprueba que el efecto del aroma en la plasticidad de la masa está asociada a la presencia de HPMC, dado que en la Prueba 15 que contiene el 25 % p/p de aroma y 10 % p/p de HPMC se obtiene una masa plástica y rígida que da lugar a pellets con forma mixta (cilíndrica corta y esférica, predominando la primera). En contraste, en la Prueba 16 que contiene la misma cantidad de aroma, pero en ausencia de HPMC, la masa que se obtiene es poco consistente y necesita una gran cantidad de agua para cohesionarse; y da lugar a pellets totalmente esféricos con velocidad y tiempo de esferonización menores.

RESULTADOS

Entonces el siguiente paso, es definir las condiciones de trabajo para realizar el diseño experimental para benzaldehído.

9.2.2 Diseño experimental

Se efectúa un diseño factorial 3x2x2 niveles, en base a las pruebas preliminares, con el objetivo de estudiar la influencia de parámetros de formulación y proceso en el % de recuperación de aroma. Las variables de estudio son el % de aroma, el % de HPMC, el % de MCC y la temperatura de secado. Se escoge trabajar con 5, 10 y 15 % p/p de aroma porque con estas cantidades la plasticidad de la masa no se ve comprometida, y con 5 y 10 % de HPMC, y temperaturas de secado de 30 y 40 °C, tal como se aprecia en la Tabla 11.

Tabla 11. Diseño factorial 3x2x2 niveles para benzaldehído.

Benzaldehído (% p/p)	HPMC (% p/p)	MCC (% p/p)	T secado (°C)
5	5	90	30
10	5	85	30
15	5	80	30
5	5	90	40
10	5	85	40
15	5	80	40
5	10	85	30
10	10	80	30
15	10	75	30
5	10	85	40
10	10	80	40
15	10	75	40

Cabe destacar que en este diseño el parámetro temperatura de secado tendrá un papel muy importante. Puesto que, según la caracterización fisicoquímica, se prevé una influencia de la temperatura tanto para el benzaldehído como para el mentol, debido a la naturaleza volátil de los mismos (sustancias que pasan de un estado sólido o líquido a un estado gaseoso incluso a temperatura ambiente y tienen presiones de vapor relativamente altas).

A continuación, en las Tablas 12 y 13, se aprecian los resultados obtenidos para la composición de las distintas formulaciones elaboradas y los parámetros de proceso obtenidos en cada una de ellas.

Se observa que, a mayor cantidad de aroma en la fórmula, menor cantidad de agua es necesaria, ya que se disminuye la cantidad de MCC en la fórmula. Esto está de acuerdo con la literatura existente, puesto que estudios publicados establecen una clara relación entre la cantidad de MCC y el agua (Bains, Boutell y Newton, 1991; Sarkar y Liew, 2014).

En cuanto a las velocidades y tiempos de esferonización, se han requerido mayores magnitudes de ambos parámetros para las formulaciones que contienen 10 % de HPMC. Esto podría explicarse debido a la función aglutinante asociada a la cantidad de aroma, dado que a mayor cantidad de aroma, mayores velocidades y tiempos se necesita para la obtención de pellets.

RESULTADOS

Tabla 12. Tabla de composición y proceso de fórmulas 6AV-20.

Componente	Prueba 6AV	Prueba 7V	Prueba 8V	Prueba 18	Prueba 19	Prueba 20
	% teórico p/p					
Benzaldehido	5	10	15	5	10	15
MCC	90	85	80	90	85	80
HPMC	5	5	5	5	5	5
H ₂ Od (ml)*	100	127	110	100	127	110
Proceso						
Tiempo de amasado (min)	5+3	6+3	5+3	5+3	6+3	5+3
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350	350	350	350
Velocidad/tiempo de esferonización (rpm/min)	1000/1	1000/1	1000/1	1000/1	1000/1	1000/1
T secado**	40 °C 1 h	40 °C 1 h	40 °C 1 h	30 °C 1,5 h	30 °C 1,5 h	30 °C 1,5 h
Control de proceso						
Forma de pellets	Esférico+	Esférico+	Esférico+	Esférico+	Esférico+	Esférico+
	cilindro corto	cilindro corto	cilindro corto	cilindro corto	cilindro corto	cilindro corto
% HR	-	-	-	3,56	3,48	3,39

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 200 g peso seco. El agua es residual después del secado.

** Equipo: SG20 para 40 °C 1 h; LF1 para 30 °C 1,5 h.

Tabla 13. Tabla de composición y proceso para fórmulas 11-23.

Componente	Prueba 11	Prueba 12	Prueba 13	Prueba 21	Prueba 22	Prueba 23
	% teórico p/p					
Benzaldehido	5	10	15	5	10	15
MCC	85	80	75	85	80	75
HPMC	10	10	10	10	10	10
H ₂ Od (ml)*	135	100	83	135	100	83
Proceso						
Tiempo de amasado (min)	6+3	5+3	4+3	6+3	5+3	4+3
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350	350	350	350
Velocidad/tiempo de esferonización (rpm/min)	1500/3	2000/3	2500 /2	1500/3	2000 /3	2500/ 2
T secado**	30 °C 1,5 h	30 °C 1,5 h	30 °C 1,5 h	40 °C 1 h	40 °C 1 h	40 °C 1 h
Control de proceso						
Forma de pellets	Esférico+	Esférico+	Esférico+	Esférico+	Esférico+	Esférico+
	cilindro corto	cilindro corto	cilindro corto	cilindro corto	cilindro corto	cilindro corto
% HR	2,85	2,76	2,56	2,53	3,7	3,39

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 200 g peso seco. El agua es residual después del secado.

** Equipo: SG20 para 40 °C 1 h; LF1 para 30 °C 1,5 h.

En lo que respecta a la forma de los pellets, tal como se obtuvo en las pruebas preliminares, se consigue una mezcla de pellets con forma de cilindros cortos y esféricos. Siendo esto más evidente cuando el aroma se encuentra a mayores cantidades en la fórmula.

9.2.2.1 Análisis por cromatografía de gases de las fórmulas elaboradas en el diseño

Todas las fórmulas se analizan por cromatografía de gases (CG-EM) para evaluar el % de recuperación. Se observa menores % de recuperación cuanto mayor es el % del aroma en la fórmula. Siendo la fórmula P12, la que mayor porcentaje presenta: 52 %, tal como se aprecia en la Tabla 14. Sin embargo, en general, los valores de recuperación son bajos.

RESULTADOS

Tabla 14. Resultados del análisis de CG-EM para fórmulas del diseño.

Fórmula	Benzaldehído % (p/p)	HPMC % (p/p)	T secado (°C)	*Media recuperación (%)	SD
P11	5	10	30	18,86	0,28
P12	10	10	30	52,43	8,41
P13	15	10	30	27,17	0,46
P18	5	5	30	12,17	0,23
P19	10	5	30	25,26	3,05
P20	15	5	30	15,67	0,59
P21	5	10	40	31,38	3,93
P22	10	10	40	30,63	2,59
P23	15	10	40	33,85	12,93
P6A	5	5	40	24,03	3,58
P7V	10	5	40	37,91	2,33
P8V	15	5	40	24,94	1,31

*n=2.

9.2.2.2 Análisis estadístico de las fórmulas elaboradas en el diseño

Se lleva a cabo el análisis estadístico con los resultados del apartado anterior para evaluar la influencia del aroma, HPMC, MCC y temperatura de secado en el % de recuperación.

Siendo la cantidad de benzaldehído un factor relevante en el porcentaje de recuperación y para determinar su comportamiento en relación a los diferentes porcentajes (5, 10 y 15 %), se efectúa el análisis de la varianza de un factor. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla 15, donde se puede ver que el p-valor (0,012) es menor que 0,05, por lo que se puede demostrar que existen diferencias significativas entre los diferentes porcentajes de benzaldehído.

Tabla 15. Resultados del ANOVA para el diseño de benzaldehído.

ANOVA					
RECUPERACION					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	965,888	2	482,944	5,459	,012
Dentro de grupos	1857,915	21	88,472		
Total	2823,803	23			

Asimismo, se comprueba si el ANOVA realizado cumple con los siguientes supuestos:

- Las poblaciones (distribuciones de probabilidad de la variable dependiente correspondiente a cada factor) son normales.
- Las K muestras sobre las que se aplican los tratamientos son independientes.
- Las poblaciones tienen todas igual varianza (homocedasticidad).

RESULTADOS

Tabla 16. Cumplimiento de los supuestos del ANOVA.

Descriptivos								
RECUPERACION								
	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
5%	8	21,611	7,7874	2,7532	15,101	28,122	12,0	34,2
10%	8	36,559	11,4958	4,0644	26,948	46,170	23,1	58,4
15%	8	25,406	8,5217	3,0129	18,282	32,531	15,3	43,0
Total	24	27,859	11,0803	2,2618	23,180	32,538	12,0	58,4

Pruebas de normalidad								
		Kolmogorov-Smirnov ^a				Shapiro-Wilk		
		Benzal dehído	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
RECUPERACION	5%	,133	8	,200 [*]	,949	8	,703	
	10%	,147	8	,200 [*]	,939	8	,598	
	15%	,278	8	,068	,864	8	,130	

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.
a. Corrección de significación de Lilliefors

Prueba de homogeneidad de varianzas						
		Estadístico de Levene			Sig.	
		gl1	gl2			
RECUPERACION	Se basa en la media	,697	2	21	,509	
	Se basa en la mediana	,611	2	21	,552	
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,611	2	18,614	,553	
	Se basa en la media recortada	,652	2	21	,531	

En la Tabla 16 se observa que el ANOVA realizado para el benzaldehído cumple con estos requisitos, siendo los p-valores mayores a 0,05 en la prueba de normalidad (Shapiro-Wilk) y en el estadístico de Levene se obtienen p-valores mayores a 0,05. Por lo tanto, la población analizada presenta una distribución normal y es homocedástica.

Posteriormente, se ejecutan las pruebas post hoc para realizar las comparaciones de los diferentes porcentajes de benzaldehído. Así, en la Tabla 17 se aprecia que no existen diferencias estadísticamente significativas entre un 5 % y 15 % puesto que el p-valor (0,703) es mayor a 0,05. Pero sí existe diferencia utilizando un 10 % de benzaldehído.

Tabla 17. Prueba post hoc para el benzaldehído.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: RECUPERACION

	Benzaldehído		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
	(I)	(J)				Límite inferior	Límite superior
HSD	5%	10%	-14,9475*	4,7030	,012	-26,802	-3,093
		15%	-3,7950	4,7030	,703	-15,649	8,059
Tukey	10%	5%	14,9475*	4,7030	,012	3,093	26,802
		15%	11,1525	4,7030	,068	-,702	23,007
	15%	5%	3,7950	4,7030	,703	-8,059	15,649
		10%	-11,1525	4,7030	,068	-23,007	,702
Bonferoni	5%	10%	-14,9475*	4,7030	,014	-27,182	-2,713
		15%	-3,7950	4,7030	1,000	-16,029	8,439
	10%	5%	14,9475*	4,7030	,014	2,713	27,182
		15%	11,1525	4,7030	,082	-1,082	23,387
	15%	5%	3,7950	4,7030	1,000	-8,439	16,029
	10%	-11,1525	4,7030	,082	-23,387	1,082	

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05.

Una vez determinada la influencia del % de benzaldehído, se realiza un ANOVA Unifactorial para observar el comportamiento de los demás factores (Temperatura, HPMC, MCC) en el % de recuperación.

RESULTADOS

En la Tabla 18 se muestra el análisis de la varianza donde se puede comprobar que los p-valores para los factores (HPMC, MCC y T_SECADO), son menores que 0,05. Por lo tanto, existe diferencia estadísticamente significativa para indicar que estos factores influyen en el % de recuperación. Se puede ver que el 80,3% (R^2 corregida) de la variabilidad de la recuperación queda explicada por la HPMC, MCC, T_SECADO y la interacción entre las mismas HPMC * MCC; HPMC * T_SECADO; MCC * T_SECADO; HPMC * MCC * T_SECADO.

Tabla 18. Análisis univariado del HPMC, MCC y T de secado.

Factores inter-sujetos			
		Etiqueta de valor	N
HPMC	1,0	5%	12
	2,0	10%	12
MCC	1,0	75%	4
	2,0	80%	8
	3,0	85%	8
	4,0	90%	4
T_SECADO	1,0	30 grados	12
	2,0	40 grados	12

Continuación de la Tabla 18.

Pruebas de efectos inter-sujetos

Variable dependiente: RECUPERACION

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	2533,887 ^a	11	230,353	9,535	,000
Intersección	17249,645	1	17249,645	713,985	,000
HPMC	217,858	1	217,858	9,017	,011
MCC	211,623	3	70,541	2,920	,045
T_SECADO	192,661	1	192,661	7,974	,015
HPMC * MCC	766,736	1	766,736	31,736	,000
HPMC * T_SECADO	243,360	1	243,360	10,073	,008
MCC * T_SECADO	441,137	3	147,046	6,086	,009
HPMC * MCC * T_SECADO	239,630	1	239,630	9,919	,008
Error	289,916	12	24,160		
Total	21450,442	24			
Total corregido	2823,803	23			

a. R al cuadrado = ,897 (R al cuadrado ajustada = ,803).

En la Figura 22 se representa la comparación de las medias marginales estimadas de recuperación entre la HPMC y la MCC, donde se observa que con un 10 % de HPMC se logra mejores % de recuperación respecto al 5 % de HPMC. También se observa que con el 80 % de MCC se consigue el mayor porcentaje de recuperación y el menor % de recuperación se obtiene con el 90 % de MCC, este comportamiento es similar para los dos niveles de HPMC (5 y 10 %).

RESULTADOS

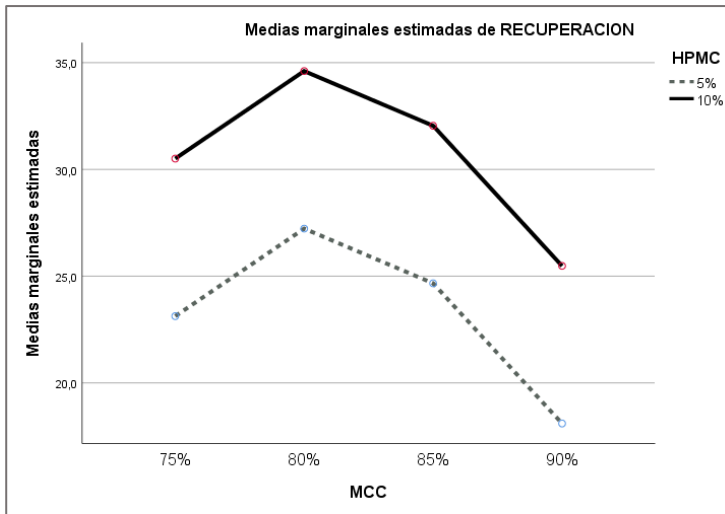


Figura 22. Comparación de medias marginales estimadas de recuperación para HPMC vs MCC.

En la Figura 23 se observa que con la temperatura de secado a 30 °C y con el 10 % HPMC se obtiene el mejor porcentaje de recuperación, y también que el efecto de aumento de la temperatura de secado es más favorable para las muestras que tienen el 5 % de HPMC.

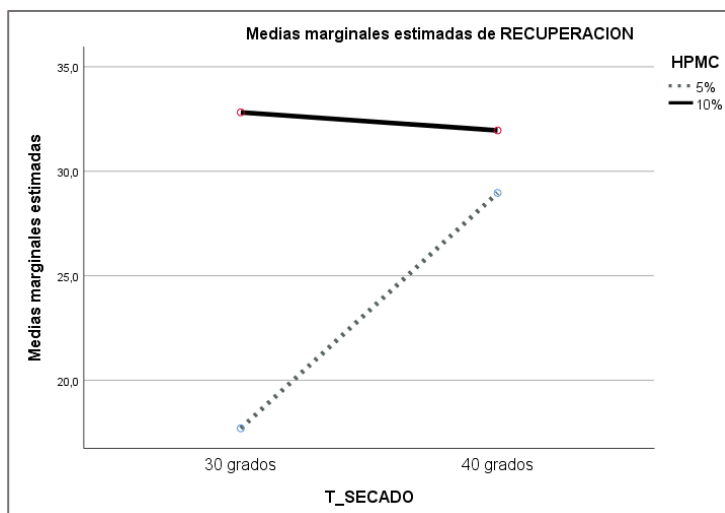


Figura 23. Comparación de medias marginales estimadas de recuperación para HPMC vs T de secado.

Finalmente, en la Figura 24 se muestra que con el 10 % de benzaldehído se logra mejores resultados en la recuperación respecto a los otros dos restantes porcentajes de benzaldehído (5 y 15 %).

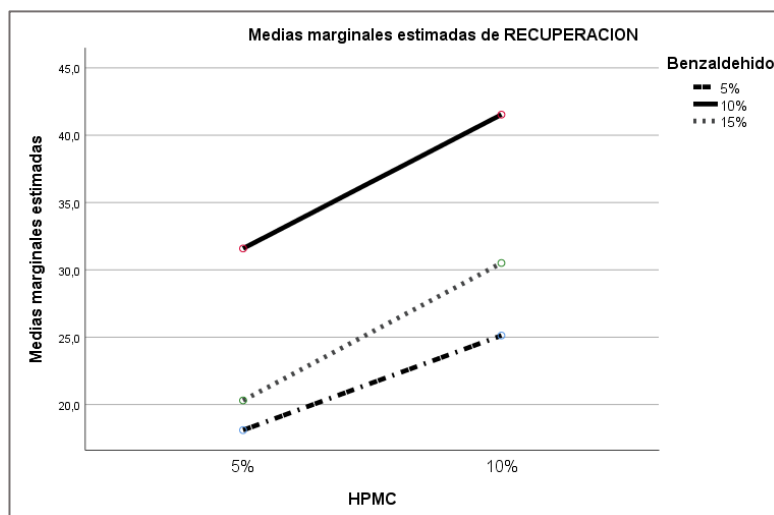


Figura 24. Comparación de medias marginales estimadas de recuperación para HPMC vs benzaldehído.

Para concluir, de los factores analizados estadísticamente, se puede indicar que para obtener el mayor % de recuperación se requiere de las siguientes proporciones: 10 % benzaldehído + 10 % HPMC + 80 % MCC y la temperatura de secado de 30 °C. Es decir, la composición de la fórmula P12 es la mejor fórmula del diseño.

9.2.2.3 Caracterización y reproducibilidad de proceso de la fórmula escogida del diseño

De la mejor fórmula del diseño (P12), por una parte, se realiza la reproducción de proceso mediante la elaboración de 3 lotes de 1 kg y, por otra parte, la caracterización de los pellets obtenidos mediante metodología

RESULTADOS

SeDeM para granulados, la distribución de tamaño de partícula, friabilidad y dureza.

Previamente a la elaboración de los 3 lotes de 1 kg, se ejecuta una aplicación de los pellets en goma de mascar con el objetivo de evaluar su resistencia mecánica al proceso y sus atributos sensoriales. Posteriormente, en el estudio sensorial de la goma de mascar se comprueba que la textura de los pellets se percibe ligeramente (lo que no es adecuado), por lo que se decide disminuir el diámetro del poro del tamiz del extrusor al más pequeño disponible: 0,6 mm. Entonces se realiza un lote de 200 g de la fórmula P12 con el nuevo tamiz, y el proceso de extrusión no se ve afectado, por lo que los lotes de reproducibilidad de proceso se realizan con el tamiz de 0,6 mm de diámetro.

A continuación, se pueden apreciar los respectivos diagramas SeDeM en las Tablas 19 a 21. Se observa que todas las medias de incidencia son mayores de 5 para todos los parámetros evaluados. Por lo que, los pellets presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad. También, se comprueba que el proceso es reproducible, ya que las características obtenidas en los diagramas para los 3 lotes de 1 kg son similares.

Tabla 19. Resultado SeDeM de P12 Lote 1.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,836	8,36	8,47
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,858	8,58	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,026	9,87	8,07
	Ángulo de reposo	α°	$^\circ$	19,190	6,16	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	3,657	8,17	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	7,520	2,48	5,75
	Higroscopicidad	%H	%	1,980	9,01	

Tabla 20. Resultado SeDeM de P12 Lote 2.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,856	8,56	8,64
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,871	8,71	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,018	9,91	8,01
	Ángulo de reposo	α°	$^\circ$	18,265	6,35	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,450	7,78	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	5,906	4,09	6,55
	Higroscopicidad	%H	%	2,000	9,00	

RESULTADOS

Tabla 21. Resultado SeDeM de P12 Lote 3.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,848	8,48	8,67
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,886	8,86	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,045	9,78	7,93
	Ángulo de reposo	α°	°	18,671	6,27	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,523	7,74	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	5,650	4,35	6,68
	Higroscopicidad	%H	%	2,000	9,00	

En las Figuras 25, 26 y 27 se aprecia la distribución de tamaño de partícula de los 3 lotes elaborados, donde también queda reflejada la reproducibilidad de proceso, dado que se obtiene una distribución similar para los 3 lotes. Esta distribución está comprendida mayoritariamente entre 600-800 μm (alrededor del 52 % de fracción retenida).

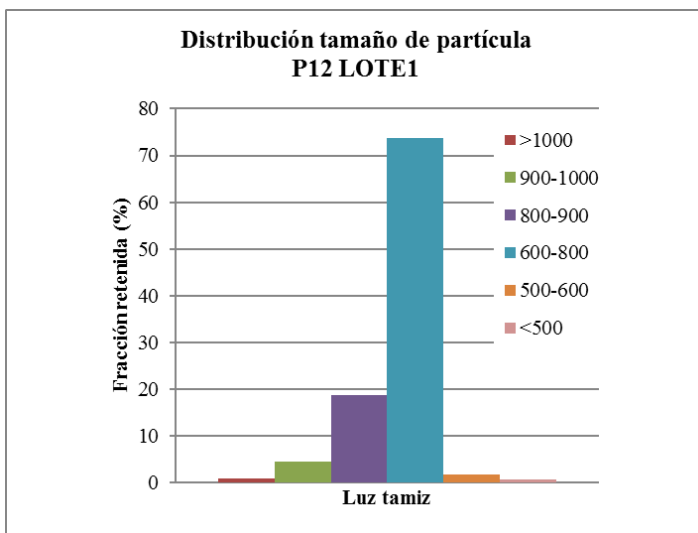


Figura 25. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P12 Lote 1.

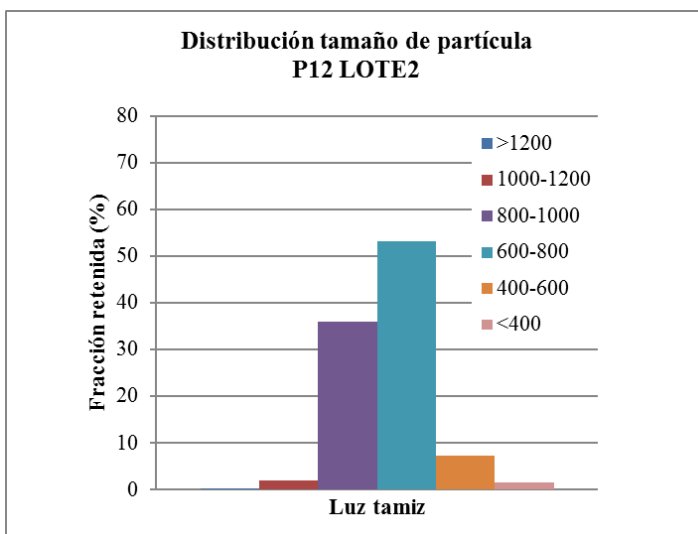


Figura 26. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P12 Lote 2.

RESULTADOS

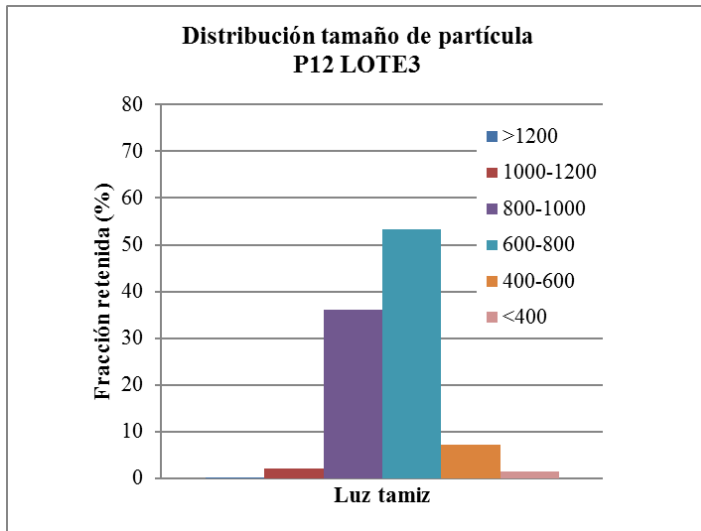


Figura 27. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P12 Lote 3.

También se determina la friabilidad y la dureza sólo del Lote 1, puesto que los 3 lotes son reproducibles y presentarán las mismas características.

En las Tablas 22 y 23, se aprecian los resultados de friabilidad y dureza, respectivamente. En cuanto al % de friabilidad de la muestra se encuentra en el límite de aceptación, ya que presenta un 1,10 %, siendo el valor aceptable menor del 1 %.

Por lo que se refiere a la dureza, los resultados demuestran que esta fórmula da lugar a una dureza media de 75,40 N/mm.

Tabla 22. Resultado de friabilidad de P12 Lote 1.

Peso muestra (g)	10,02
-------------------------	-------

Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
500	434,38	444,39	9,91	1,10
<500 (base)	377,8	377,8	0	

Tabla 23. Resultados de dureza de P12 Lote 1.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,63	742,42	0,11	6486,81	64,87
2	0,75	794,61	0,10	7874,82	78,75
3	0,63	796,64	0,10	7980,97	79,81
4	0,73	802,19	0,14	5763,93	57,64
5	0,74	850,62	0,14	6141,23	61,41
6	0,62	859,99	0,12	7368,95	73,69
7	0,77	923,15	0,12	7448,40	74,48
8	0,64	950,49	0,13	7412,88	74,13
9	0,57	971,09	0,11	9117,88	91,18
10	0,60	982,91	0,12	8240,99	82,41
11	0,76	1012,71	0,12	8070,42	80,70
12	0,67	1014,33	0,13	7504,45	75,04
13	0,67	1138,74	0,14	8027,80	80,28
14	0,68	1158,41	0,17	6608,47	66,08
15	0,88	1219,77	0,18	6805,60	68,06
16	0,67	1244,36	0,15	8394,61	83,95
17	0,68	1318,17	0,16	8320,16	83,20

RESULTADOS

Continuación de la Tabla 23.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
18	0,78	1325,20	0,20	6736,64	67,37
19	0,74	1363,02	0,17	7916,50	79,16
20	0,67	1443,05	0,15	9358,23	93,58
21	0,71	1483,57	0,16	9007,00	90,07
22	0,78	1543,80	0,20	7551,16	75,51
23	0,68	1545,75	0,22	6900,97	69,01
24	0,78	1696,79	0,22	7840,36	78,40
25	0,69	1698,07	0,26	6506,75	65,07
26	0,79	1734,73	0,22	7768,88	77,69
27	0,88	1786,27	0,22	8124,47	81,24
28	0,87	1803,58	0,23	7732,77	77,33
29	0,77	1805,75	0,22	8019,75	80,20
30	0,76	1931,91	0,37	5167,49	51,67
Media	0,72	1264,74	0,17	7539,98	75,40
SD	0,08	368,94	0,06	963,65	9,64
RSD	11,11	29,17	34,68	12,78	12,78

Una vez caracterizados los pellets de la fórmula P12, se prosigue con el estudio de recubrimiento de los mismos, tal como se describe en el siguiente apartado.

9.2.3 Estudio de recubrimiento

La investigación de este estudio se realiza con el objetivo de explorar una de las grandes ventajas que ofrecen los pellets, tal como se ha descrito en la parte bibliográfica: los pellets al emplearse como núcleos de recubrimiento se pueden dotar de una cobertura sobre su superficie, la cual puede ejercer una liberación retardada del activo que vehiculiza en el interior de su matriz.

El objetivo final de este estudio es encontrar las condiciones óptimas de proceso para las mejores fórmulas desarrolladas en el apartado de formulación, en condiciones de preservación del aroma que vehiculizan.

9.2.3.1 Elección de polímero filmógeno y disolvente

Se realiza la búsqueda bibliográfica de los posibles polímeros filmógenos que se encuentren comercializados (preparados comerciales) y que se puedan utilizar a nivel farmacéutico y alimentario.

Entre los preparados encontrados para uso farmacéutico y nutracéutico, se puede mencionar: Nutrateric ®, Surealise ®, Sureteric ®, Aquacoat ®ECD, Aquacoat ® CPD, Eudraguard® Control y Eudraguard ®Protect.

El empleo de estos preparados se descarta puesto que, tras consulta con su proveedor, se confirma que sólo se permite su uso en complementos alimenticios. Entonces se decide preparar la solución de recubrimiento en el laboratorio y se escogen polímeros que se encuentran descritos en la lista del Grupo I del Anexo II del Reglamento CE N° 1333/2008 sobre aditivos alimentarios.

Los polímeros escogidos son hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E6), hidroxipropilcelulosa (HPC) y etilcelulosa (EC), ya que son ampliamente utilizados en recubrimientos peliculares para formas farmacéuticas de liberación controlada y son aptos para uso alimentario sin restricción de dosis máxima, es decir, una dosis “*quantum satis*”. Empleando estos polímeros se pretende explorar dos vías de recubrimiento: recubrimiento acuoso con HPMC y HPC; y recubrimiento orgánico con EC.

9.2.3.2 *Pruebas de recubrimiento*

Con las pruebas de recubrimiento se procura conseguir dos objetivos paralelos: aumentar el % de aroma en el pellet (debido al bajo % de recuperación que se obtuvo) y realizar la liberación controlada del mismo. Estas pruebas se realizan con diferentes lotes de la fórmula P12.

Para ello se plantea un recubrimiento de doble capa: la primera capa compuesta por una solución acuosa de HPMC o HPC y benzaldehído a diferentes cantidades (10, 20, 30 % p/p); y una segunda capa retardante de EC.

Se comienza las pruebas con el HPMC como polímero filmógeno y con las condiciones de recubrimiento que se indican en la Tabla 24.

En la Prueba 1, se observa que cuando se añade el aroma a la solución acuosa de HPMC (solución semitransparente y viscosidad media) esta se transforma en lechosa y disminuye su viscosidad, posiblemente debido a la ligera solubilidad del aroma. Después de 3,25 h de recubrimiento no se observa incremento de peso de los pellets respecto peso inicial, lo cual podría deberse a la fricción entre ellos durante el proceso a pesar de presentar un % de friabilidad de 1,10 %.

Entonces en la siguiente prueba (Prueba 2), no se añade el aroma y se realiza una capa de sellado con HPMC para evitar pérdida de peso y aroma incorporado en la cobertura de los pellets. Después de 5,8 h se obtiene un incremento de peso de 3,2 % respecto peso inicial del lote.

En vista de los resultados de estas primeras pruebas, se decide trabajar sólo con 10 % de aroma en la solución de recubrimiento, puesto que con esta cantidad se modifica las propiedades de la misma. En consecuencia, para poder aumentar la cantidad de aroma vehiculizado por los pellets, en las siguientes pruebas se plantea lograr un incremento de peso de 10, 15 y 20 % respecto peso inicial.

Tabla 24. Pruebas de recubrimiento con HPMC.

	Prueba 1	Prueba 2
Parámetros de proceso		
T aire de entrada (°C)	40-42	40-42
T producto (°C)	35-38	35-38
Diámetro boquilla pistola (mm)	0,8	0,8
Presión de pulverización (Bar)	2	2
Velocidad de bomba (r.p.m)	5-7	5-9
Posición compuerta de salida de aire	35	35
Solución de recubrimiento		
Disolvente de polímero	H ₂ O _d	H ₂ O _d
Cantidad polímero (% p/p)	3	3
Cantidad aroma (% p/p)	10	-
Núcleo de recubrimiento		
Lote de pellets	Lote 1	Lote 1
Peso inicial pellets (g)	350	345,9
Peso final pellets (g)	345,3	356,9
Incremento de peso (%)	-	3,2
Duración proceso (h)	3,25	5,8
Humedad residual (%)	-	2,65

En las siguientes pruebas se emplea el HPC como polímero filmógeno al 5 % p/p (cantidad recomendada según bibliografía) y 10 % p/p de benzaldehído. La solución de HPC previa adición del aroma es ligeramente blanquecina con viscosidad baja; y cuando el aroma se añade a la solución,

RESULTADOS

esta se transforma en suspensión que necesita agitación durante el recubrimiento.

Tabla 25. Pruebas de recubrimiento con HPC.

	Prueba 3	Prueba 4
Parámetros de proceso		
T aire de entrada (°C)	40-45	50-60
T producto (°C)	32-38	38-42
Diámetro boquilla pistola (mm)	0,8	0,8
Presión de pulverización (Bar)	2	2
Velocidad de bomba (rpm)	7-11	7-17
Posición compuerta de salida de aire	35	35
Solución de recubrimiento		
Disolvente de polímero	H ₂ O _d	H ₂ O _d
Cantidad polímero (% p/p)	5	5
Cantidad aroma (% p/p)	10	10
Núcleo de recubrimiento		
Lote de pellets	Lote 4	Lote 3
Peso inicial pellets (g)	350,2	450
Peso final pellets (g)	339,1	436,5
Incremento de peso (%)	-	-
Duración proceso (h)	4,25	4,8
Humedad residual (%)	1,89	1,39

En la Prueba 3 se observa que con los parámetros de proceso empleados (ver la Tabla 25) después de 4,25 horas de proceso los pellets presentan una cobertura visual que no se puede cuantificar, puesto que se genera pérdida de peso respecto al peso inicial; dicha pérdida puede ser debida a la fricción entre ellos durante el proceso, porque se observa polvo fino en las paredes del equipo. También se observa una pequeña cantidad de agregados.

Por esta razón, en la Prueba 4 se aumenta la cantidad de pellets de partida para disminuir fuerzas de fricción entre ellos y en consecuencia reducir la pérdida de peso observada. También se aumenta la temperatura de aire de entrada para lograr el incremento de peso deseado en menor tiempo de proceso y disminuir el riesgo de formación de agregados.

Del mismo modo que en la Prueba 3, después de 4,8 h de proceso se observa una capa mate en los pellets que no se puede cuantificar debido a pérdida de peso de los mismos y no se ha formado agregados. Cabe resaltar que también se forma polvo fino durante el proceso. Este hecho podría ser indicativo de que la suspensión de recubrimiento no acaba de incorporarse de manera adecuada sobre los pellets, y que el polvo originado provenga de partículas de la HPC y no de la fricción de los pellets.

En vista de los resultados de las pruebas 3 y 4 es predecible que no se conseguirá fácilmente incrementos de peso del 10, 15 y 20 % respecto peso inicial, para aumentar el aroma a vehiculizar en los pellets. Por este motivo, se descarta el planteamiento inicial de doble capa: acuosa + orgánica.

En las siguientes pruebas (ver Tabla 26) se trabaja con EC N22 como polímero filmógeno, triacetina como plastificante y benzaldehído (BZ) como disolvente, con el objetivo de añadir simultáneamente aroma y capa retardante.

RESULTADOS

Tabla 26. Pruebas de recubrimiento con EC N22.

	Prueba 5	Prueba 6	Prueba 7
Parámetros de proceso			
T aire de entrada (°C)	40-45	50-55	50-55
T producto (°C)	32-38	38-42	38-42
Diámetro boquilla pistola (mm)	0,8	0,8	0,8
Presión de pulverización (Bar)	2	2	2
Velocidad de bomba (rpm)	7-11	3-10	2-4
Posición compuerta de salida de aire	35	35	35
Solución de recubrimiento			
Disolvente de polímero	BZ	BZ	BZ
Cantidad polímero (% p/p)	5	3,5	3,5
Cantidad plastificante (% p/p)	1	1	1
Núcleo de recubrimiento			
Lote de pellets	Lote 2	Lote 2	Lote 2
Peso inicial pellets (g)	340,2	334,6	332,3
Peso final pellets (g)	-	337,2	335,9
Incremento de peso (%)	-	0,78	1,08
Duración proceso (h)	0,25	2,0	3,0
Humedad residual (%)	-	1,46	1,52

Se empieza con un 5 % p/p de EC N22 (Prueba 5) para concentrar el polímero de manera que la formación de la cobertura sea más efectiva. Sin embargo, se genera una solución de recubrimiento viscosa que hace que el proceso sea dificultoso. Por ello, en la Prueba 6 se disminuye este porcentaje a un 3,5 % p/p, el cual no obtura la pistola. Durante el proceso de esta prueba a los 45 minutos se observa que se empiezan a formar grumos, lo que indica que se está pulverizando en exceso. A los 120 minutos el filtro superior de la cámara del lecho colapsa, entonces se termina el proceso y se cambian parámetros para la Prueba 7: disminuir la velocidad de bomba a 2-4 rpm y aumentar la luz de malla del filtro superior de la cámara del lecho (de 50 μm a 100 μm).

Con los nuevos parámetros de proceso, después de 3 h de recubrimiento, se observa un incremento de peso de 1,08 %. Cabe resaltar que estas pruebas se realizan con un mismo lote y que, por tanto, el tiempo de recubrimiento es acumulativo y por ende el incremento de peso, obteniéndose un 1,86 % de incremento de peso después de 5 h de recubrimiento.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos en estas pruebas, se demuestra que el recubrimiento con HPMC, HPC y EC N22 no es adecuado para los pellets de benzaldehído bajo las condiciones ensayadas, ya que en la mayoría de las pruebas no se genera incremento de peso -aunque se constata de manera visual la presencia de la cobertura- o son incrementos de peso menores al 5 %.

Además, en el recubrimiento con HPMC y HPC, el hecho de aumentar la temperatura de aire de entrada hasta 60 °C no mejora la obtención de incrementos de peso deseados en menor tiempo posible como era de esperar, respecto a temperaturas de 40-45 °C (preferidas para preservar el aroma vehiculizado en la matriz de los pellets).

En el recubrimiento con EC no se puede sobrepasar temperaturas de 55 °C, debido al punto de inflamación del benzaldehído, por lo que para obtener incrementos de peso deseados se necesitaría más tiempo de recubrimiento. Por estos motivos mencionados, se decide continuar y priorizar el estudio del mentol porque tiene mayor interés a nivel comercial para PAYMSA.

9.3 Estudio para mentol

Se decide continuar el estudio con el mentol 42-44 % USP, debido a los valores bajos de % de recuperación obtenidos de manera general en el diseño del benzaldehído (12-52 %) y porque en sus pruebas de recubrimiento no se obtuvieron los incrementos de peso deseados.

Se escoge el mentol porque es una sustancia aromatizante sólida que presenta una presión de vapor menor a la que presenta el benzaldehído (0,0637 mm Hg a 25 °C vs 1 mm Hg a 26 °C), razón por la cual es menos volátil y por lo tanto más estable y fácil de manipular. Se utiliza tanto en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria. Además, presenta un mayor interés comercial, dado que al entrar en contacto con la mucosa actúa sobre los receptores del frío TRPM8 (Martindale, 2015b), lo cual es una ventaja para la consecución de la goma de mascar, porque de esta manera podría enmascarar el primer sabor del chicle dual propuesto por PAYMSA.

9.3.1 Pruebas preliminares

Las pruebas preliminares se basan en la aplicación del mentol en la fórmula P12 del diseño experimental del benzaldehído, con el objetivo de estudiar su comportamiento en la matriz trabajada. Es decir, se realiza una primera fórmula con un 10 % de mentol, 10 % de HPMC y 80 % de MCC (ver la Tabla 27). Se obtienen buenos resultados en cuanto a proceso de elaboración y % de recuperación del aroma, razón por la que se incrementa la cantidad del aroma en la fórmula hasta un 30 %, obteniéndose en todos los casos una masa que se puede extrudir y esferonizar bien, dando lugar a pellets esféricos en su totalidad.

Tabla 27. Pruebas preliminares para mentol.

Componente	P12M10	P12M20	P12M30
	% teórico (p/p)		
Mentol	10	20	30
MCC	80	70	60
HPMC	10	10	10
H ₂ Od (ml)*	140	150	185
Proceso			
Tiempo amasado (min)	6+3	5+3	5+3
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	2000/ 4	2000/ 4	2000/ 4
T secado**	30 °C 2 h	40 °C 1,5 h	40 °C 1,5 h
Control de proceso			
Forma de pellets	Esféricos	Esféricos	Esféricos
% HR (por KF)	3,68	2,77	2,91

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 200 g peso seco. El agua es residual después del secado.

**Equipo: SG20 para 40 °C 1,5 h; LF1 para 30 °C 2 h. Para P12M30 también se realiza un secado en bandejas a temperatura ambiente 24 h.

Cabe resaltar que, para todas las fórmulas, el mezclado adicional de 3 minutos después de haber alcanzado la humedad adecuada para la masa da lugar a una tendencia de formación de grumos duros que se deshacen al presionarlos. Este tiempo adicional debe ser eliminado, ya que puede obturar la boca de alimentación del extrusor (diámetro de 2,5 cm).

En cuanto a la velocidad y el tiempo de esferonización, 2000 rpm durante 4 minutos es apropiado para obtener pellets de forma esférica. Asimismo, los primeros análisis mediante cromatografía de gases exponen que el % de recuperación se ve afectado por la temperatura empleada en el secado, razón por la que este parámetro será un factor importante a tener en cuenta en el diseño experimental.

RESULTADOS

9.3.2 Diseño experimental

En base a las pruebas preliminares se elabora un diseño experimental (ver la Tabla 28) con el fin de evaluar la influencia de los parámetros de formulación y de proceso en el % de recuperación de aroma. Los factores estudiados son los siguientes:

- % de aroma: 10, 20 y 30 % p/p.
- % de MCC: 60, 70 y 80 % p/p.
- Temperatura de secado: 30 °C 2 h y 40 °C 2 h, ambas en lecho fluido; y temperatura ambiente 24 h en bandejas.

Tabla 28. Diseño para mentol.

Mentol (% p/p)	HPMC (% p/p)	MCC (% p/p)	T secado (°C)
10	10	80	Ambiente
20	10	70	Ambiente
30	10	60	Ambiente
10	10	80	30
20	10	70	30
30	10	60	30
10	10	80	40
20	10	70	40
30	10	60	40

En este diseño no se incluye el 5 % de HPMC como factor variable, debido a que en el diseño experimental del benzaldehído se obtuvieron mejores propiedades de la masa a extrudir y el mayor % de recuperación trabajando con valores del 10 %.

Respecto a la temperatura, se incluye el secado a temperatura ambiente como control, para evaluar las pérdidas del aroma bajo un mayor rango de

temperaturas. Este parámetro es un punto clave en este diseño, debido a que el punto de fusión del mentol es de 42-44 °C.

A continuación, en las Tablas 29 y 30 se aprecian los resultados obtenidos para la composición de las distintas formulaciones elaboradas y los parámetros de proceso obtenidos en cada una de ellas.

Tabla 29. Composición y proceso para fórmulas secadas a 30 °C.

Componente	P12M10	P12M20	P12M30
	% teórico (p/p)		
Mentol	10	20	30
MCC	80	70	60
HPMC	10	10	10
H ₂ Od (ml)*	240	225	185
Proceso			
Tiempo amasado (min)	6	6	5
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	2000/ 4	2000/ 4	2000/ 4
T secado (LF1)	30 °C 2 h	30 °C 2 h	30 °C 2 h
Control de proceso			
Forma de pellets	Esféricos	Esféricos	Esféricos
% HR (por KF)	4,17	4,76	4,21

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 300 g peso seco. El agua es residual después del secado.

RESULTADOS

Tabla 30. Composición y proceso para fórmulas secadas a 40 °C.

Componente	P12M10	P12M20	P12M30
	% teórico (p/p)		
Mentol	10	20	30
MCC	80	70	60
HPMC	10	10	10
H ₂ Od (ml)*	240	225	185
Proceso			
Tiempo amasado (min)	6	6	5
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	2000/ 4	2000/ 4	2000/ 4
T secado (LF1)	40 °C 2 h	40 °C 2 h	40 °C 2 h
Control de proceso			
Forma de pellets	Esféricos	Esféricos	Esféricos
% HR (por KF)	3,68	2,77	2,91

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 300 g peso seco. El agua es residual después del secado.

Se observa que a mayor cantidad de MCC en la formula, mayor cantidad de agua es requerida para la obtención de una masa plástica correcta. Este hecho está de acuerdo con la literatura científica, puesto que existe una relación entre la cantidad de MCC y agua, la cual controla las propiedades reológicas de una formulación (Bains *et al.*, 1991; Elbers *et al.*, 1992).

Cabe destacar que, en todas las formulaciones los pellets obtenidos presentan una forma esférica sin presencia de cilindros cortos, en contraste a las formulaciones obtenidas para el benzaldehído empleando velocidades y tiempos de esferonización similares, lo cual vuelve a corroborar que el benzaldehído posee una influencia sobre la plasticidad de la masa a extrudir.

De las distintas formulaciones se extrae pellets sin someter a secado (pellets húmedos obtenidos después de la esferonización) como manera de control de proceso, para también analizarlos por cromatografía y, de este modo, cuantificar la cantidad de mentol que se pierde en cada etapa de la elaboración de los mismos.

9.3.2.1 Análisis por cromatografía de gases de las fórmulas elaboradas en el diseño

Los resultados del análisis por cromatografía de gases (CG-FID y CG-EM) se exponen en las Tablas 31, 32 y 33.

Tabla 31. Resultados del análisis por CG-FID de control de proceso (pellets húmedos).

Fórmula	% Mentol	% HPMC	T secado (°C)	*Media % Recuperación	SD
P12M10 (30 °C)	10	10	No secado	117,77	3,76
P12M10 (40 °C)	10	10	No secado	111,74	1,39
P12M20 (30 °C)	20	10	No secado	118,55	1,73
P12M20 (40 °C)	20	10	No secado	108,58	1,55
P12M30 (30 °C)	30	10	No secado	108,99	1,82
P12M30 (40 °C)	30	10	No secado	118,63	2,10

*n=4. Dos replicados de CG-FID y dos replicados de CG-EM.

RESULTADOS

Tabla 32. Resultados del análisis de CG-FID para secado de 30 °C y T_a.

Fórmula	% Mentol	% HPMC	T secado (°C)	*Media % Recuperación	SD
P12M10	10	10	30	77,19	2,08
P12M20	20	10	30	63,25	1,24
P12M30	30	10	30	62,10	0,96
P12M10	10	10	T _a	90,58	2,06
P12M20	20	10	T _a	87,96	2,40
P12M30	30	10	T _a	87,90	1,64

*n=4. Dos replicados de CG-FID y dos replicados de CG-EM.

Tabla 33. Resultados del análisis de CG-FID para secado de 40 °C y T_a.

Fórmula	% Mentol	% HPMC	T secado (°C)	*Media % Recuperación	SD
P12M10	10	10	40	64,28	1,53
P12M20	20	10	40	39,57	0,64
P12M30	30	10	40	16,09	0,32
P12M10	10	10	T _a	87,74	1,87
P12M20	20	10	T _a	93,16	0,84
P12M30	30	10	T _a	85,93	1,57

*n=4. Dos replicados de CG-FID y dos replicados de CG-EM.

Tal y como se puede observar en las Tablas 31 a 33, antes del secado se recupera más del 100% del mentol para todas las fórmulas. Estos valores no

son del todo exactos debido al método de análisis, ya que la columna empleada es 95 % apolar y 5 % polar, lo que provoca la existencia de una gran variabilidad. Sin embargo, puede considerarse que se ha obtenido el 100 % de recuperación para el mentol, puesto que no se ha sometido a los pellets a ningún tipo de temperatura.

Después de realizar el secado con las temperaturas estudiadas, se logra el mayor % de recuperación con el secado en bandeja a temperatura ambiente durante 24 horas (una media de 89 % de todas las fórmulas estudiadas). Seguidas por el secado en lecho fluido a 30 °C 2 horas y 40 °C 2 horas, respectivamente, siendo este último en el que se obtienen los valores más bajos de recuperación.

Con los resultados del % de recuperación se realiza el análisis estadístico, tal como se describe en el apartado siguiente.

9.3.2.2 Análisis estadístico de las fórmulas elaboradas en el diseño

Para análisis estadístico del diseño, sólo se considera la temperatura de secado y el porcentaje de mentol, debido a que estos dos factores son los que tienen mayor carga factorial tras realizar el análisis de componentes principales.

En la Tabla 34 se puede observar que el p-valor para ambos factores, así como en la interacción de los mismos, es menor a 0,05, por lo que puede afirmarse que existen diferencias estadísticamente significativas entre las muestras y, por lo tanto, estos factores influyen en el % de recuperación.

RESULTADOS

Tabla 34. Resultado del análisis univariado para % de mentol y T secado.

Factores inter-sujetos			
		Etiqueta de valor	N
Mentol	1,0	10%	16
	2,0	20%	16
	3,0	30%	16
T_SECADO	1,0	30 grados	12
	2,0	40 grados	12
	3,0	Tamb	24

Pruebas de efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Recuperación

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	24623,863 ^a	8	3077,983	727,983	,000
Intersección	185096,006	1	185096,006	43777,621	,000
Mentol	3456,580	2	1728,290	408,763	,000
T_SECADO	19360,293	2	9680,146	2289,481	,000
Mentol * T_SECADO	2964,290	4	741,073	175,273	,000
Error	164,896	39	4,228		
Total	268891,446	48			
Total corregido	24788,758	47			

a. R al cuadrado = ,993 (R al cuadrado ajustada = ,992).

Una vez que se ha determinado que existen diferencias entre las muestras, se procede a realizar las pruebas de post hoc para identificar si existen diferencias entre sí, es decir, entre los subconjuntos homogéneos.

En la Tabla 35 se puede observar que todos los % de mentol tienen un p-valor menor a 0,05, lo que indica que se acepta la hipótesis alternativa (todas las muestras son diferentes).

Tabla 35. Resultado de prueba post hoc para el mentol.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Recuperación

HSD Tukey

(I) Mentol	(J) Mentol	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
10%	20%	8,961*	,7270	,000	7,190	10,732
	30%	16,944*	,7270	,000	15,173	18,715
20%	10%	-8,961*	,7270	,000	-10,732	-7,190
	30%	7,983*	,7270	,000	6,211	9,754
30%	10%	-16,944*	,7270	,000	-18,715	-15,173
	20%	-7,983*	,7270	,000	-9,754	-6,211

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = 4,228.

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05.

RESULTADOS

En la Tabla 36 se demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes temperaturas debido que el p-valor en todos los casos es menor a 0,05.

Tabla 36. Resultado de prueba post hoc para la T de secado.

Comparaciones múltiples						
Variable dependiente: Recuperación						
HSD Tukey						
(I) T_SECADO	(J) T_SECADO	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
30 grados	40 grados	27,534*	,8395	,000	25,489	29,579
	Tamb	-21,365*	,7270	,000	-23,137	-19,594
40 grados	30 grados	-27,534*	,8395	,000	-29,579	-25,489
	Tamb	-48,900*	,7270	,000	-50,671	-47,128
Tamb	30 grados	21,365*	,7270	,000	19,594	23,137
	40 grados	48,900*	,7270	,000	47,128	50,671

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = 4,228.

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05.

A continuación, se puede apreciar mejor de manera gráfica los resultados. En la Figura 28 se representa la temperatura de secado respecto al % de mentol, donde se puede observar que los mayores % de recuperación se adquieren con la temperatura ambiente, seguido por la temperatura a 30 °C y finalmente la temperatura a 40 °C. Por lo tanto, la temperatura de secado presenta una influencia crítica, debido a que su efecto se ve claramente reflejado en la fórmula que contiene el mayor % de mentol y cuando se emplea una temperatura de secado de 40 °C.

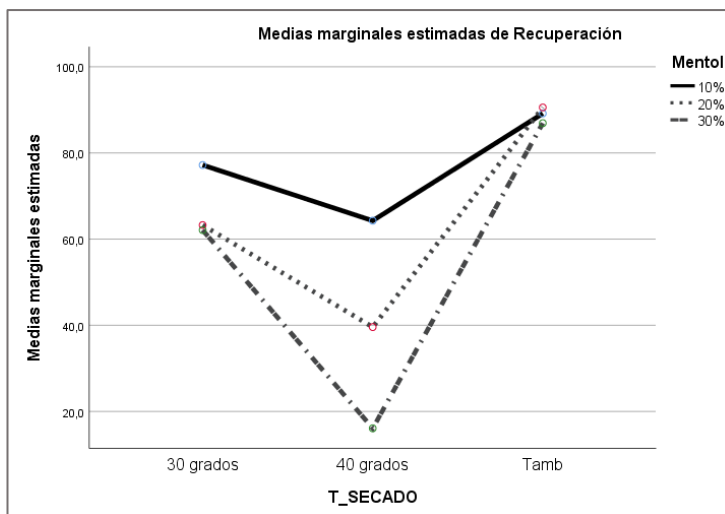


Figura 28. Media marginal estimada de recuperación para T secado vs % mentol.

La influencia significativa de la temperatura de secado tanto para el mentol como para el benzaldehído está en concordancia a su naturaleza volátil, tal como se describe en el apartado del diseño experimental para benzaldehído.

9.3.2.3 Evaluación del rendimiento de proceso de las fórmulas del diseño

Sobre la base de los resultados obtenidos del análisis por CG durante todo el proceso de elaboración de los pellets del diseño, se evalúa el rendimiento del proceso (ver Anexo II). En las tablas del anexo, se puede apreciar que se logran los mejores rendimientos con los secados realizados en bandeja a temperatura ambiente durante 24 horas, lográndose una media de 80 %, 73 % y 77 % para P12M10, P12M20 y P12M30, respectivamente. El secado a 30 °C durante 2 horas proporciona rendimientos de 68 %, 50 % y 44 % para P12M10, P12M20 y P12M30, respectivamente. El secado a 40 °C durante 2 horas es el que proporciona los rendimientos más bajos, obteniéndose un 52 %, 32 % y 10 % para P12M10, P12M20 y P12M30, respectivamente. Estos bajos resultados son posiblemente debidos principalmente a la temperatura

RESULTADOS

de secado, que volatiliza el mentol y consecuentemente genera pérdida de masa del lote.

Con los resultados del rendimiento de proceso se efectúa un estudio de costes orientativo para cada fórmula (ver Anexo II) y, de este modo, se elige una de ellas para continuar el estudio de formulación. Dicho estudio se basa en calcular el precio para obtener 1 kg de pellets de cada fórmula teniendo en cuenta las pérdidas de mentol que se originan a lo largo del proceso, calculando el rendimiento respecto a la cantidad de partida.

Se observa que los pellets secados a temperatura ambiente proporcionan precios más económicos para todas las fórmulas, seguidos de los pellets secados a 30 °C y finalmente los pellets secados a 40 °C. Se escoge la fórmula que contiene el 30 % p/p de mentol secado mediante lecho fluido a 30 °C durante 2 horas, puesto que el secado en bandeja a temperatura ambiente durante 24 horas alargaría el proceso de fabricación y porque el precio de obtención para un lote de 1 kg de la misma (11,99 €/kg) no triplica el precio que supondría la obtención de 3 lotes de 1 kg de pellets que contienen el 10% de aroma (7,61 €/kg→22,83 €/kg); es decir, es la fórmula que proporciona mayor cantidad de aroma vehiculizado en los pellets a un precio más económico.

9.3.2.4 Optimización de la temperatura de secado del diseño

Una vez escogida la fórmula del diseño se verifica si es posible optimizar aún más el proceso de secado, de modo que se logre los valores de recuperación que se consiguen con el secado a temperatura ambiente en bandejas, pero empleando el lecho fluido para reducir el tiempo de proceso.

En consecuencia, se realiza un secado en lecho fluido programado a temperatura ambiente durante 3,5 horas.

Aplicando estas nuevas condiciones de trabajo, se logra un % de recuperación similar al obtenido cuando se seca en bandejas a temperatura ambiente por 24 horas, tal como se puede ver en la Tabla 37:

Tabla 37. Optimización de secado de P12M30.

Fórmula	Fase de fabricación	*Media % Recuperación	SD
	después de esferonización	119,88	5,19
P12M30	después secado lecho $T_{a\ 3,5\ h}$	77,16	3,84
	después secado bandeja $T_{a\ 24\ h}$	79,90	3,87

*n=6. Tres replicados de CG-FID y tres replicados de CG-EM.

Se lleva a cabo un ANOVA de una vía, con los datos del % de recuperación para los 2 tipos de secado, y se demuestra que no presentan diferencias estadísticamente significativas con un p-valor (0,21) mayor a 0,05 (ver la Tabla 38).

RESULTADOS

Tabla 38. Resultado estadístico de los datos de optimización de secado.

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Columna 1	6	462,9717995	77,16196658	14,7676074
Columna 2	8	639,1658636	79,89573295	15,01562266

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	25,62335498	1	25,62335498	1,718271779	0,214447506	4,747225347
Dentro de los grupos	178,9473956	12	14,91228297			
Total	204,5707506	13				

En vista de estos resultados, con esta fórmula que tiene el proceso de secado optimizado, se lleva a cabo las pruebas de recubrimiento (ver apartado 9.3.4), la caracterización y reproducibilidad de proceso.

9.3.2.5 Caracterización y reproducibilidad de proceso de la fórmula escogida del diseño

De la fórmula escogida y optimizada (P12M30 secada en lecho a T_a durante 3,5 h) se realiza, por una parte, la reproducción de proceso mediante la elaboración de 3 lotes y, por otra parte, la caracterización de los pellets obtenidos mediante metodología SeDeM para granulados, la distribución de tamaño de partícula, la friabilidad y la dureza.

A continuación, se presentan los diagramas SeDeM, donde se aprecia que todos los valores medios de incidencia para los parámetros evaluados son mayores de 5. Por ello, puede concluirse que los pellets presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad. Asimismo, se comprueba que el proceso es reproducible, dado que las características obtenidas para los 3 lotes en los diagramas son similares (ver las Tablas 39, 40 y 41).

Tabla 39. Resultado SeDeM de P12M30 Lote 1.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,647	6,47	6,71
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,694	6,94	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,073	9,64	7,78
	Ángulo de reposo	α °	°	18,460	6,31	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	5,200	7,40	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,235	6,77	8,22
	Higroscopicidad	%H	%	0,663	9,67	

Tabla 40. Resultado SeDeM de P12M30 Lote 2.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,614	6,14	6,44
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,674	6,74	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,098	9,51	7,55
	Ángulo de reposo	α °	°	20,420	5,92	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	5,570	7,22	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,565	6,44	8,16
	Higroscopicidad	%H	%	0,227	9,89	

RESULTADOS

Tabla 41. Resultado SeDeM de P12M30 Lote 3.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,654	6,54	6,79
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,704	7,04	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,076	9,62	7,40
	Ángulo de reposo	α °	°	20,367	5,93	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	6,667	6,67	
Lubrificación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	4,110	5,89	7,46
	Higroscopicidad	%H	%	1,959	9,02	

La distribución de partícula de los lotes elaborados para la fórmula P12M30 optimizada se aprecia en las Figuras 29, 30 y 31. Cabe resaltar que se pretendía realizar 3 lotes de 1 kg peso seco, pero en la elaboración del primer lote se observa que al dividirse en 2 sublotes después del amasado, mientras se extrude el primer sublote, la masa restante permanece en reposo debido a que el extrusor presenta una capacidad de aproximadamente 250 g/tanda. El segundo sublote antes de extrudirlo presenta una apariencia menos húmeda respecto el primer sublote. Esto está en contraste con lo sucedido con el benzaldehído, puesto que se procedió de la misma manera en la elaboración de los 3 lotes de 1 kg peso seco y la humedad de la masa no se modificó significativamente.

Por este motivo los 2 sublotes se consideran como lotes diferentes, siendo el primer sublote denominado como Lote 1 y el segundo sublote como Lote 2. Por su parte, el Lote 3 es un lote independiente de 600 g peso seco, y este se escoge para realizar el ensayo de friabilidad y dureza.

En vista de las cantidades de partida diferentes, los 3 lotes no presentan una distribución muy similar. A pesar de esto, todos presentan una distribución de partícula mayoritariamente comprendida entre 600 y 1200 μm .

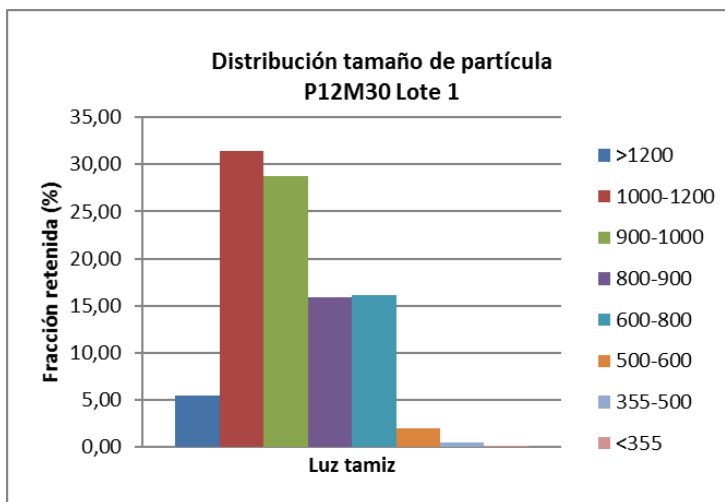


Figura 29. Resultado de distribución de partícula de P12M30 Lote 1.

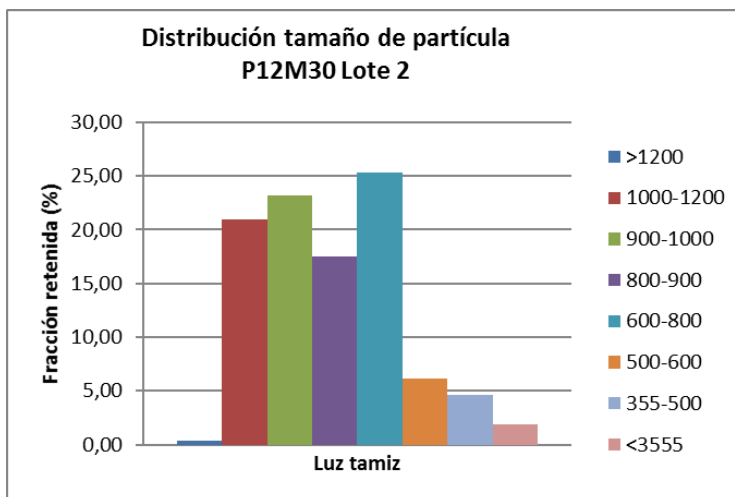


Figura 30. Resultado de distribución de partícula de P12M30 Lote 2.

RESULTADOS

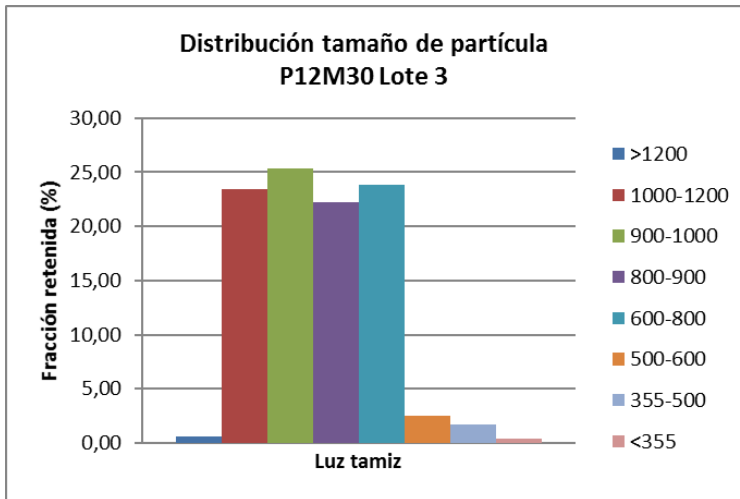


Figura 31. Resultado de distribución de partícula de P12M30 Lote 3.

A continuación, se exponen los resultados de % friabilidad y dureza del Lote 3. Tal como se puede observar en la Tabla 42, el % de friabilidad es menor a 1 % y, por lo tanto, es correcto. Y la dureza media es de 55,89 N/mm (ver Tabla 43).

Tabla 42. Resultado de friabilidad de P12M30 Lote 3.

Peso muestra (g)	10,08
-------------------------	-------

Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	391,08	10,06	0,20
<355 (base)	377,83	377,83	0	

Tabla 43. Resultado de dureza de P12M30 Lote 3.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,88	538,63	0,18	3015,89	30,16
2	0,86	551,42	0,12	4432,32	44,32
3	0,82	574,93	0,10	5851,09	58,51
4	0,74	591,36	0,10	6133,05	61,33
5	0,90	604,52	0,11	5358,04	53,58
6	1,02	693,06	0,12	5610,20	56,10
7	0,89	712,21	0,15	4805,49	48,05
8	0,69	717,94	0,13	5550,76	55,51
9	0,87	733,74	0,13	5716,80	57,17
10	0,97	739,35	0,12	6079,00	60,79
11	0,85	744,33	0,12	5948,00	59,48
12	0,88	756,66	0,20	3756,80	37,57
13	1,00	761,86	0,12	6081,95	60,82
14	0,95	763,88	0,12	6479,36	64,79
15	0,93	771,26	0,13	5767,55	57,68
16	0,98	804,13	0,17	4605,72	46,06
17	1,09	804,42	0,18	4483,91	44,84
18	0,91	813,61	0,15	5409,28	54,09
19	0,95	835,72	0,14	5878,97	58,79
20	0,68	845,22	0,13	6444,48	64,44
21	0,93	887,03	0,18	4819,84	48,20
22	0,98	898,74	0,13	6788,31	67,88
23	1,08	983,95	0,16	6231,38	62,31
24	0,91	1007,91	0,12	8562,44	85,62
25	0,85	1008,73	0,15	6582,04	65,82
26	1,07	1041,00	0,14	7417,91	74,18
27	1,07	1080,10	0,16	6644,46	66,44
28	1,06	1127,61	0,18	6227,61	62,28
29	0,69	1281,71	0,50	2547,66	25,48
30	1,79	1514,90	0,34	4452,85	44,53
Media	0,94	839,66	0,16	5589,44	55,89
SD	0,20	218,64	0,08	1238,97	12,39
RSD	20,77	26,04	49,14	22,17	22,17

9.3.3 Optimización de carga de aroma de la fórmula P12M30

Se lleva a cabo ensayos para conocer la máxima cantidad de mentol que puede admitir la matriz del pellet, de modo que se prueba incrementar de manera gradual un 10 % p/p de mentol cada vez, hasta que no se pueda obtener una masa correcta que permita la correcta extrusión y esferonización: 40, 50, 60, 70 % p/p respecto peso seco.

Los resultados demuestran que es posible obtener pellets que vehiculizan hasta un 50 % p/p de mentol, que es el máximo porcentaje que la matriz admite para que el proceso de extrusión-esferonización no se vea afectado negativamente. Se comprueba que trabajando con un 60 % p/p de mentol el proceso no se puede llevar a cabo satisfactoriamente, dando lugar a una masa pegajosa y, por consiguiente, originando extrudidos que no pueden redondearse. Esta nueva fórmula se denomina como P12M50, cuya composición y parámetros de proceso se detallan en la Tabla 44.

Tabla 44. Composición y parámetros de proceso para P12M50.

Componente	P12M50 preliminar	P12M50 Lote 1
	% teórico (p/p)	
Mentol	50	50
MCC	40	40
HPMC	10	10
H ₂ Od (ml)*	100	200
Proceso		
Tiempo amasado (min)	5	5
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	2000/ 4	2000/ 4
T secado**	T _a 24 h	T _a 3,5 h
Control de proceso		
Forma de pellets	Esféricos	Esféricos
% HR (por KF)	2,44±0,17	2,45±0,12

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 200 g y 500 g peso seco, respectivamente. El agua es residual después del secado.

** Bandejas: T_a 24 h; LF1: T_a 3,5 h. Para P12M50 Lote 1 también se realiza secado en bandejas a T_a 24 h (% HR: 1,98±0,8).

9.3.3.1 *Análisis por cromatografía de gases de la fórmula elaborada*

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en el análisis mediante CG-FID. Tal como se aprecia en la Tabla 45, los resultados de % de recuperación de la fórmula P12M50 antes (control en proceso) y después del secado a temperatura ambiente, tanto en lecho fluido como en bandejas, proporcionan valores de magnitud similar a la fórmula P12M30 bajo las mismas condiciones de análisis.

RESULTADOS

Tabla 45. Resultados del análisis de CG para fórmula P12M50.

% Recuperación mentol			
Fórmula	Muestra	*Media recuperación	SD
	Control proceso	108,92	0,67
P12M50 Lote 1	Secado lecho T _a 3,5 h	80,10	0,57
	Secado bandejas T _a 24 h	99,98	1,17

*n=2.

9.3.3.2 Caracterización y reproducibilidad de proceso de la fórmula elaborada

Se lleva a cabo la caracterización y reproducibilidad de proceso de la fórmula P12M50 mediante el método SeDeM para granulados, la distribución de tamaño de partícula, la friabilidad y la dureza.

Tal como se observa en las Tablas 46, 47 y 48, los resultados SeDeM de esta fórmula presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad, dado que se obtienen medias de incidencia mayores a 5. Asimismo, es reproducible, ya que para los 3 lotes se obtienen valores similares en los parámetros evaluados.

Tabla 46. Resultado SeDeM de P12M50 Lote 1.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,592	5,92	6,39
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,685	6,85	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,157	9,22	7,70
	Ángulo de reposo	α °	°	19,721	6,06	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,370	7,82	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	2,443	7,56	8,54
	Higroscopicidad	%H	%	0,960	9,52	

Tabla 47. Resultado SeDeM de P12M50 Lote 2.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,633	6,33	6,48
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,663	6,63	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,047	9,77	7,16
	Ángulo de reposo	α °	°	22,120	5,58	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	7,693	6,15	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	2,690	7,31	8,26
	Higroscopicidad	%H	%	1,569	9,22	

RESULTADOS

Tabla 48. Resultado SeDeM de P12M50 Lote 3.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,633	6,33	6,53
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,673	6,73	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,063	9,69	7,46
	Ángulo de reposo	α °	°	21,114	5,78	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	6,150	6,93	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,190	6,81	8,21
	Higroscopicidad	%H	%	0,790	9,61	

Respecto a la distribución de tamaño de partícula, tal como se puede apreciar en las Figuras 32 a 34, los Lotes 1 y 3 presentan un perfil muy similar, a diferencia del Lote 2. Esto se explica debido a la cantidad de partida de los mismos, siendo 200 g, 1 kg y 600 g peso seco para Lote 1, 2 y 3, respectivamente. Al igual que sucedió en la formula P12M30 Lote 2, el hecho de dejar en reposo la masa mientras se va extrudiendo las primeras tandas, repercute en una disminución de la humedad de la misma, originando pellets con una distribución de menor tamaño.

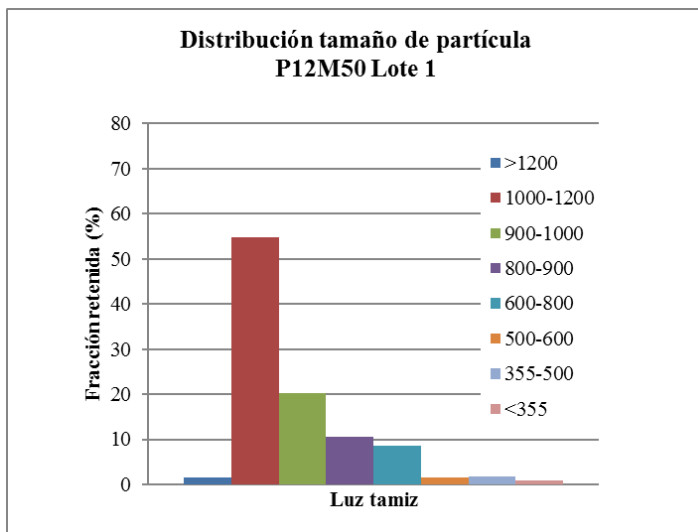


Figura 32. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P12M50 Lote 1.

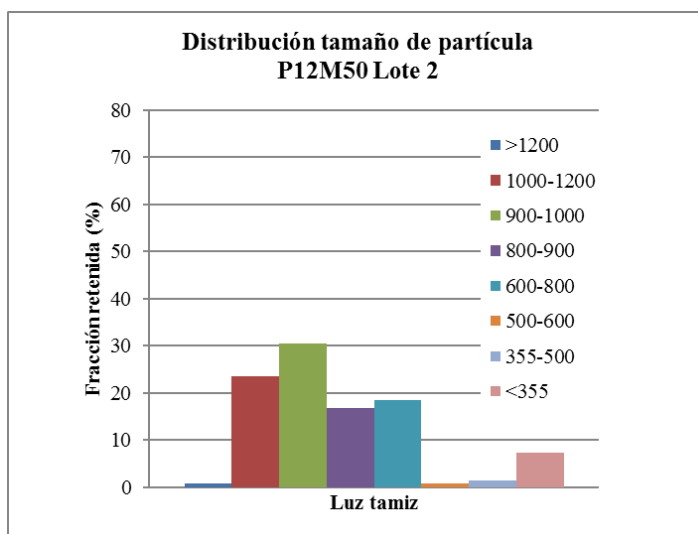


Figura 33. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P12M50 Lote 2.

RESULTADOS

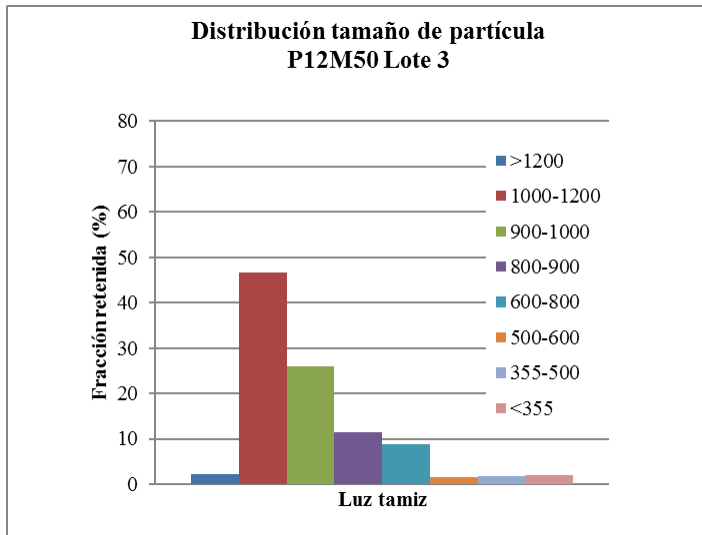


Figura 34. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P12M50 Lote 3.

A continuación, se exponen los resultados de % friabilidad y dureza del Lote 1. Tal como se puede observar en la Tabla 49, el % de friabilidad es menor a 1 % y, por lo tanto, es correcto. Y la dureza media es de 52,42 N/mm como se puede apreciar en la Tabla 50.

Tabla 49. Resultado de friabilidad de P12M50 Lote 1.

Peso muestra (g)				
	10,01			
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	391,00	9,98	0,26
<355 (base)	377,83	377,83	0,00	

Tabla 50. Resultado de dureza de P12M50 Lote 1.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,89	735,96	0,09	7874,97	78,75
2	0,98	561,04	0,10	5776,73	57,77
3	0,72	379,19	0,09	4005,34	40,05
4	1,00	544,26	0,10	5433,01	54,33
5	1,04	578,64	0,10	5686,05	56,86
6	1,00	486,03	0,10	4991,82	49,92
7	1,08	647,83	0,14	4712,02	47,12
8	0,93	527,67	0,13	3941,71	39,42
9	0,99	210,12	0,07	2968,99	29,69
10	1,06	582,22	0,08	6920,05	69,20
11	0,85	384,87	0,06	6466,35	64,66
12	1,03	496,36	0,09	5731,15	57,31
13	0,89	424,04	0,08	5191,19	51,91
14	0,98	497,99	0,12	4263,54	42,64
15	0,68	608,26	0,08	7159,44	71,59
16	0,93	424,83	0,10	4416,01	44,16
17	0,83	544,86	0,09	5725,42	57,25
18	0,81	640,45	0,09	6694,23	66,94
19	0,84	456,36	0,09	5261,38	52,61
20	0,88	534,32	0,11	4891,39	48,91
21	0,85	717,77	0,12	5880,87	58,81
22	0,63	414,82	0,07	5866,43	58,66
23	0,85	520,60	0,10	5169,02	51,69
24	0,67	689,70	0,17	4112,40	41,12
25	0,92	487,38	0,08	5732,64	57,33
26	0,97	561,46	0,11	5258,70	52,59
27	0,97	659,47	0,13	4873,28	48,73
28	0,83	676,68	0,11	5900,17	59,00
29	0,60	297,34	0,10	2867,76	28,68
30	0,86	338,35	0,09	3498,62	34,99
Media	0,89	520,96	0,10	5242,36	52,42
SD	0,13	126,31	0,02	1175,72	11,76
RSD	14,32	24,25	22,89	22,43	22,43

Finalmente, una vez caracterizados los pellets obtenidos en este apartado, así como los obtenidos en el diseño experimental, se procede al estudio de recubrimiento de las mejores fórmulas.

9.3.4 Estudio de recubrimiento

El estudio de recubrimiento se lleva a cabo, tal como se ha mencionado en la parte bibliográfica, para explorar una de las ventajas que ofrecen los pellets a través del recubrimiento pelicular, con el cual se puede controlar la liberación del activo que está dispersado en su matriz. Este estudio se realiza con los pellets que vehiculizan mentol al 30 y 50 % p/p, es decir, con las fórmulas P12M30 y P12M50, respectivamente.

9.3.4.1 Estudio de elección de polímero filmógeno y disolvente

En concordancia con los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica y la experiencia previa adquirida en el estudio de recubrimiento de pellets que vehiculizan benzaldehído, se decide trabajar con la etilcelulosa (EC) como polímero filmógeno, ya que es el excipiente por excelencia para recubrimientos de liberación retardada en el campo farmacéutico debido a su naturaleza insoluble. Y, además, su uso está admitido en el área alimentaria, puesto que se encuentra en lista de materiales del reglamento alimentario (Reglamento (CE) N° 1333/2008).

Teniendo en cuenta que la temperatura es un factor crítico en la recuperación del mentol (demostrado en apartado 9.3.2), se opta por un recubrimiento orgánico, ya que de este modo no se superan temperaturas de 35 °C. Entonces se escogen los solventes en los que la EC, según su ficha técnica, es soluble y que al mismo tiempo estén admitidos para su uso en alimentación.

En cuanto al plastificante, se selecciona la triacetina (TRI) en base a su empleo en el campo farmacéutico y alimentario. Según algunos autores (Hercules Commercial, 2002), la EC por sí sola ofrece films con excelentes

características de resistencia, flexibilidad y elongación. Pero, se decide añadir plastificante para mejorar su termoplaticidad.

Sobre la base de estos datos, se realizan unas pruebas preliminares para escoger el mejor solvente para disolver la EC y determinar la viscosidad de la solución resultante, debido a que este parámetro es crítico en los procesos de recubrimiento. Así, en las Tablas 51 y 52 se observan las viscosidades de cada solución.

Tabla 51. Viscosidades de EC N22.

Grupo EC N22 con diferentes solventes			
% Etilcelulosa	Solvente	Tiempo disolución (h)	*Media viscosidad (mPa*s)
5	Metil etil acetona	2,1	259,72
5	Formiato etilo	1,15	539,10
5	Acetato etilo	2,1	228,83
5	Alcohol bencílico	2,5	1253,20
5	Acetato de propilo	2,1	718,36
5	Butanol	4	468,50
5	Lactato butilo	4,1	523,40
5	Lactato etilo	4,1	955,17
5	IPA:Metil acetona (50:50)	1,5	151,48
5	IPA:Acetona (50:50)	1,9	43,15
5	IPA	2	82,13
3,5	IPA	2	39,75

El tiempo de disolución es para una solución de 10 g. *n=6.

RESULTADOS

Tabla 52. Viscosidades para EC N300.

Grupo EC N300 con mezcla binaria IPA:Acetona			
% Etilcelulosa	Solvente	Tiempo disolución (h)	Media viscosidad (mPa*s)
3,5	IPA/Acetona (50:50)	1,9	92,88
5	IPA: Acetona (33:67)	2,1	149,95

El tiempo de disolución es para una solución de 10 g.*n=4.

Una vez determinadas las viscosidades de las diferentes soluciones evaluadas, se escoge inicialmente como solvente la mezcla binaria de alcohol isopropílico (IPA) y acetona, ya que permiten el uso de EC de mayor viscosidad (EC N100 y EC N300), lo cual es beneficioso para la formación de una cobertura más fuerte y resistente (Rowe *et al.*, 2009). Los otros solventes se descartan porque dan lugar a soluciones más viscosas que dificultarían el proceso de pulverización durante el recubrimiento. Además, algunos poseen olores característicos con notas ligeras de otros aromas que podrían interferir en el aroma vehiculizado en los pellets (alcohol bencílico posee ligero olor a cereza; el lactato de etilo y el lactato de butilo poseen un ligero olor a lácteo).

Entonces se decide optar por el empleo de las EC de mayor viscosidad, puesto que interesa obtener coberturas fuertes y resistentes que protejan al aroma vehiculizado. Debido a que la EC N300 da lugar a viscosidades media-altas que podrían obturar la pistola de recubrimiento y a la mayor disponibilidad comercial de EC N100, se escoge esta última como polímero de estudio.

El paso posterior a la elección del polímero filmógeno y solvente es estudiar las condiciones de proceso de recubrimiento con los pellets de las fórmulas escogidas para someterlas al recubrimiento, tal como se describe en el siguiente apartado.

9.3.4.2 Estudio de condiciones de proceso de recubrimiento para pellets de la fórmula P12M30

En la primera tanda, como se aprecia en la Tabla 53, se prueba diferentes cantidades de EC N100 utilizando como disolvente una mezcla binaria de IPA y acetona (50:50) con el fin de poder trabajar con valores elevados de EC N100 sin aumentar la viscosidad de la solución de recubrimiento. La temperatura de entrada se mantiene fija para todas las pruebas, está comprendida entre 30-35 °C para evitar que el mentol funda (T fusión: 42-44 °C) y porque se trata de un recubrimiento orgánico en el que se debe evitar la inflamabilidad de los solventes.

Se empieza con un 5 % p/p de EC N100 y con esta cantidad se genera una solución con una viscosidad que obtura la pistola a los 30 minutos de proceso. Por esta razón, en las pruebas siguientes se disminuye este porcentaje hasta llegar a un 3,5 %, porcentaje con el que no se obtura la pistola y se aprecia un incremento de peso.

Dado que se trata de pruebas para encontrar los parámetros de proceso óptimos, cada prueba se realiza con el mismo lote y de manera secuencial, de modo que el tiempo de recubrimiento es acumulativo. Así, por ejemplo, Rec 3 tiene 11,8 h de recubrimiento, de las cuales las últimas 4,5 h aportan un incremento de peso de 1,54 % respecto peso inicial.

RESULTADOS

Tabla 53. Recubrimiento con EC N100 utilizando como disolvente una mezcla binaria alcohol isopropílico:acetona (50:50); temperatura de aire de entrada a 30-35 °C.

	Rec 1	Rec 1 Cont	Rec 2	Rec 3
Parámetros de proceso				
T aire de entrada (°C)	30-35	30-35	30-35	30-35
T producto (°C)	24-27	24-29	26-29	27-30
Diámetro boquilla pistola (mm)	0,8	0,8	0,8	0,8
Presión de pulverización (Bar)	2	2	2	2
Velocidad de bomba (r.p.m)	2	2-4	1-3,5	3-5
Posición compuerta de salida de aire	35	35	35	35
Solución de recubrimiento				
Disolvente de polímero (50:50)	IPA/Acetona	IPA/Acetona	IPA/Acetona	IPA/Acetona
Cantidad polímero (% p/p)	5	4	3,5	3,5
Cantidad plastificante (% p/p)	1	1	1	1
Núcleo de recubrimiento				
	P12M30 Lote	P12M30 Lote	P12M30 Lote	P12M30 Lote
Lote de pellets	1	1	1	1
Peso inicial pellets (g)	250,2	250,2	212	195,2
Peso final pellets (g)	-	231,2	207,4	198,2
Incremento de peso (%)	-	-	-	1,52
Duración proceso (h)	0,5	2,8	4,0	4,5

En la siguiente tanda de recubrimientos (ver la Tabla 54) se trabaja sólo con IPA, ya que con la mezcla binaria no se consigue aumentar la proporción del polímero en la solución de recubrimiento sin que aumente la viscosidad de esta, y también porque el uso de acetona en alimentación tiene ciertas restricciones. Se prueba un 3 % p/p de polímero y la misma temperatura de aire de entrada para todos los casos (30-35 °C). Se consigue un incremento de peso ligero (0,25 %) tras 3,3 h de recubrimiento de las 10,5 h recubiertas acumuladas.

Tabla 54. Recubrimiento con EC N100 utilizando alcohol isopropílico como disolvente; temperatura de aire de entrada a 30-35 °C.

	Rec 4	Rec 4 Cont	Rec 5	Rec 6
Parámetros de proceso				
T aire de entrada (°C)	30-35	30-35	30-35	30-35
T producto (°C)	27-30	27-30	27-30	27-30
Diámetro boquilla pistola (mm)	1	1	1	1
Presión de pulverización (Bar)	2	2	2	2
Velocidad de bomba (r.p.m)	2-3,5	3-3,5	3,5-4,5	2-3,5
Posición compuerta de salida de aire	35	35	35	35
Solución de recubrimiento				
Disolvente de polímero	IPA	IPA	IPA	IPA
Cantidad polímero (% p/p)	3,5	3	3	3
Cantidad plastificante (% p/p)	1	1	1	1
Núcleo de recubrimiento				
Lote de pellets	P12M30 Lote 2	P12M30 Lote 2	P12M30 Lote 2	P12M30 Lote 2
Peso inicial pellets (g)	200,1	200,1	173,7	120
Peso final pellets (g)	-	174,3	160,8	120,3
Incremento de peso (%)	-	-	-	0,25
Duración proceso (h)	0,75	1,5	5,0	3,25

En la última serie de recubrimientos (ver la Tabla 55) se mantiene el porcentaje de EC N100 (3 %) y el disolvente empleado, mientras que se modifica la temperatura de aire de entrada, trabajando a temperatura ambiente (T_a). En estas pruebas se obtiene un incremento de peso de 3,32 % y 4,69 % respecto peso inicial después de 3 h de proceso cada una (dentro de las 10,5 h de recubrimiento acumuladas).

RESULTADOS

Tabla 55. Recubrimiento con EC N100 utilizando alcohol isopropílico como disolvente; temperatura de aire de entrada a temperatura ambiente.

	Rec 7	Rec 8	Rec 9
Parámetros de proceso			
T aire de entrada (°C)	T _a	T _a	T _a
T producto (°C)	24-26	24-26	24-26
Diámetro boquilla pistola (mm)	1	1	1
Presión de pulverización (Bar)	2	2	2
Velocidad de bomba (r.p.m)	2-5	3-3,5	2,5-3,5
Posición compuerta de salida de aire	35	35	35
Solución de recubrimiento			
Disolvente de polímero	IPA	IPA	IPA
Cantidad polímero (% p/p)	3	3	3
Cantidad plastificante (% p/p)	1	1	1
Núcleo de recubrimiento			
Lote de pellets	P12M30 Lote 3	P12M30 Lote 3	P12M30 Lote 3
Peso inicial pellets (g)	175,3	120,2	100,2
Peso final pellets (g)	170	123,5	104,9
Incremento de peso (%)	-	3,32	4,69
Duración proceso (h)	4,5	3,0	3,0

Después de realizar las diferentes pruebas de recubrimiento, el siguiente paso es evaluar cómo ha afectado el proceso a los pellets y determinar el contenido de mentol, este análisis se explica en el siguiente apartado.

9.3.4.3 *Análisis por CG de los pellets recubiertos*

Los pellets obtenidos de las pruebas de recubrimiento se analizan mediante cromatografía de gases (GC-FID). Los resultados se recogen en la Tabla 56, para P12M30 Lote 1 y Lote 2, y se observa una disminución de % de recuperación del mentol cuanto mayor es el tiempo de recubrimiento. Dicha disminución es menor cuando se trabaja con temperatura de aire de entrada a temperatura ambiente (pellets P12M30 Lote 3, ver más adelante la Tabla 57). Para comprobar si la disminución del % de mentol contenido en los

pellets es debido al incremento de la EC en su superficie, también se realiza un análisis por CG-EM para corroborar el resultado y observar la presencia del pico de la triacetina, que está a una relación 1:3 con la EC N100 y forma parte de la cobertura.

Tal como se puede apreciar en la Tabla 57, se confirman los resultados obtenidos por CG-FID y también se confirma la presencia del pico de la triacetina, el cual aumenta a medida que incrementa el tiempo de recubrimiento (ver la Figura 35). Se puede observar que la disminución del % de mentol contenido en los pellets se debe, en parte, al incremento del % de etilcelulosa y triacetina depositadas sobre la superficie de estos.

Tabla 56. Resultados del análisis mediante GC-FID de P12M30 Lote 1 y 2.

Fórmula	Nombre muestra	Media % mentol	*Media % recuperación respecto núcleo	**SD
	Núcleo	24,33	100,00	0,01
P12M30 Lote 1	Rec 1	12,48	51,17	0,16
	Rec 2	12,78	52,64	0,95
	Rec 3	8,43	34,56	0,25
	Núcleo	21,14	100,00	0,45
P12M30 Lote 2	Rec 5	7,57	35,67	0,43
	Rec 6	5,85	27,57	0,16

*n=2. ** SD de la media de recuperación respecto núcleo.

RESULTADOS

Tabla 57. Resultados del análisis mediante GC-FID y CG-EM de P12M30 Lote 3.

Fórmula	Nombre muestra	CG-FID			CG-EM		
		Media % mentol	*Media % recuperación respecto núcleo	**SD	Media % mentol	*Media % recuperación respecto núcleo	**SD
P12M30 Lote 3	Núcleo	25,06	100,00	0,56	27,29	100,00	1,36
	Rec 7	18,40	73,79	1,72	20,21	74,43	4,13
	Rec 8	11,98	48,53	0,55	13,41	49,88	3,64
	Rec 9	9,95	40,45	1,92	11,55	43,12	1,36

*n=3. ** SD de la media de recuperación respecto núcleo.

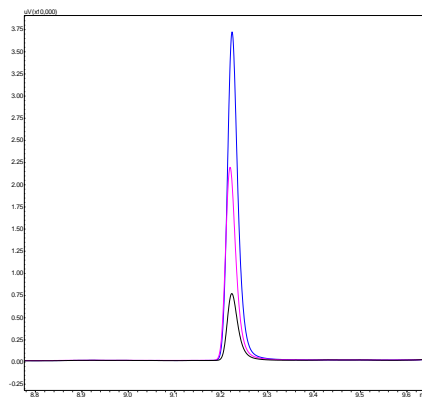


Figura 35. Cromatograma del pico de triacetina. Negro: Rec 7; Rosa: Rec 8; Azul: Rec 9.

De las diferentes pruebas se escogen las siguientes muestras recubiertas para aplicarlas en goma de mascar y evaluar el efecto de la cobertura a nivel sensorial: P12M30 Lote 2 Rec 6 (10,5 h de recubrimiento), P12M30 Lote 3 Rec 7 (4,5 h de recubrimiento) y P12M30 Lote 3 Rec 9 (10,5 h de recubrimiento). Estas muestras son escogidas porque de este modo se puede comparar el máximo tiempo de recubrimiento (10,5 h) realizado bajo dos temperaturas de aire de entrada (30-35 °C vs T_a). Así como un tiempo

intermedio de recubrimiento (4,5 h) bajo temperatura ambiente, que es la temperatura que teóricamente preserva mejor al aroma vehiculizado.

El efecto esperado a nivel sensorial se consigue con P12M30 Lote 3 Rec 9, el cual da lugar a una cobertura de grosor medio de 29,30 μm y una liberación retardada de mentol de casi un minuto (ver epígrafes 9.3.7.1.4. y 9.3.4.7.1). Por consiguiente, las condiciones empleadas en este recubrimiento se estudian en más detalle para optimizarse el proceso.

9.3.4.4 Optimización de las condiciones de recubrimiento para los pellets de la fórmula P12M30

Los resultados obtenidos en el apartado anterior demuestran que la temperatura también influye en la recuperación del mentol durante el recubrimiento. Sin embargo, esa pérdida es menor cuando se trabaja con una temperatura de aire de entrada ambiente, por lo que se considera que los parámetros de mejor preservación del aroma vehiculizado son los que se emplearon para P12M30 Lote 3, los cuales se muestran a continuación en la Tabla 58.

Tabla 58. Condiciones de recubrimiento para preservación de mentol vehiculizado.

Condiciones de recubrimiento*	
Parámetros de proceso	
T aire de entrada (°C)	T _a
T producto (°C)	24-26
Diámetro boquilla pistola (mm)	1
Presión de pulverización (Bar)	2
Velocidad de bomba (r.p.m)	2-5
Posición compuerta de salida de aire	35
Solución de recubrimiento	
Disolvente de polímero	IPA
EC N100 (% p/p)	3
Triacetina (% p/p)	1

*Condiciones establecidas para lecho fluido Glatt AG.

RESULTADOS

En consecuencia, se decide reproducir la prueba con un nuevo lote (P12M30 Lote 4) con el fin de: ratificar los resultados conseguidos; extraer muestras cada 30 minutos de recubrimiento las primeras 5 horas y cada hora a partir de la misma para evaluar el % de mentol recuperado a lo largo del proceso; realizar el análisis de imagen mediante SEM para cuantificar el grosor de la cobertura (ver epígrafe 9.3.4.7). Los resultados del análisis tanto para CG-FID como CG-EM se aprecian en la Tabla 59.

Tabla 59. Resultado del análisis de CG-FID y CG-EM del estudio de recubrimiento.

Tiempo recubrimiento (min)	CG-FID			CG-EM		
	*Media % mentol	*Media % recuperación respecto núcleo	**SD	*Media % mentol	*Media % recuperación respecto núcleo	**SD
0	21,84	100,00	1,31	21,88	100,00	1,71
30	19,62	89,64	0,19	19,73	89,95	0,38
60	18,35	84,01	0,44	18,46	84,38	1,16
90	17,59	79,80	0,12	18,17	82,28	0,55
120	17,11	77,89	0,25	16,98	77,18	0,77
150	15,26	69,42	0,75	15,07	68,46	0,82
180	13,78	62,58	0,07	13,48	61,12	1,03
210	12,77	58,10	0,60	12,43	56,44	0,58
240	12,29	56,37	0,27	11,79	53,95	0,68
270	11,54	52,72	0,71	11,40	52,02	1,09
300	11,32	51,88	0,03	10,12	46,29	0,65
360	9,83	44,73	0,63	8,97	40,73	0,24
420	8,85	40,53	0,14	8,85	40,44	0,39
480	8,13	37,10	0,34	7,99	36,40	0,36

*n=2 **SD respecto media de % recuperación respecto el núcleo.

Tal como se observa en los resultados del % de mentol recuperado obtenidos del análisis de CG, existe una mayor pérdida del mismo los primeros 30 minutos, tiempo en el cual la película protectora es incipiente (esto se

confirma con el análisis de imagen, ver apartado 9.3.4.7.1). En consecuencia, los pellets podrían estar sometidos a mayor fricción entre ellos; sin embargo, no se puede cuantificar la pérdida de peso total por posible fricción dentro de la cámara del lecho fluido tras cada recubrimiento, aunque esta fricción debería ser mínima porque los pellets presentan una friabilidad menor a 1 %.

Una vez pasados los 30 minutos de recubrimiento, se observa que el porcentaje de recuperación de mentol respecto al núcleo (pellets sin recubrir) disminuye de manera constante y menos acusada. Dicha disminución está de acuerdo con el incremento de la cobertura pelicular a lo largo del periodo de tiempo de recubrimiento (estos resultados se confirman mediante el análisis de imagen, ver apartado 9.3.4.7.1).

9.3.4.5 Estudio de condiciones de proceso de recubrimiento para pellets de la fórmula P12M50

A partir de los resultados obtenidos para el recubrimiento de P12M30 se realizan pruebas de recubrimiento con los pellets de la fórmula P12M50 -que vehiculiza un 50 % p/p de mentol respecto peso seco- utilizando los parámetros optimizados de recubrimiento. Se pretende de esta manera incrementar el % de mentol en los pellets recubiertos, dado que se observa que el % contenido de mentol disminuye después del recubrimiento. Así, teóricamente se debería mejorar la intensidad de sabor del mentol de los pellets recubiertos cuando se apliquen en goma de mascar y, al mismo tiempo, permitir la consecución del efecto dual.

Se barajan los tiempos de 3 y 10 horas de recubrimiento: un tiempo de 3 horas sería atractivo y práctico para escala industrial, y se esperaría no superar 10 horas de recubrimiento (como el caso de fórmula P12M30) para

RESULTADOS

simplificar y acortar el proceso. Por lo tanto, se decide realizar recubrimientos de 4 y 7 horas (P12M50 Lote 2 Rec 10 y Rec 11, respectivamente) bajo las condiciones de proceso del recubrimiento optimizado para P12M30 (descrito en apartado 9.3.4.4.).

Los resultados de estas pruebas dan lugar a caudales de pulverización menores que los obtenidos para P12M30 (caudal medio de pulverización de 1,6 g/min que origina un grosor de cobertura de 4,55 μm tras 4 horas de recubrimiento) bajo las mismas condiciones trabajadas. Obteniéndose un caudal promedio de 1,2 g/min y un grosor de cobertura media de 1,88 μm para 4 horas de recubrimiento y una media de 3,49 μm para 7 horas de recubrimiento.

A pesar de esto, los pellets recubiertos (P12M50 Lote 2 Rec 10 y Rec 11) se aplican en goma de mascar para evaluar el efecto retardo que causan a nivel sensorial. Los resultados exponen que aportan una liberación retardada de mentol de 0,29 min y 0,26 min, respectivamente (ver apartado 9.3.7).

Por este motivo, se decide realizar un nuevo recubrimiento con un nuevo lote de la fórmula (P12M50 Lote 3 Rec 12), manteniendo las mismas condiciones de trabajo, excepto la temperatura de aire de entrada, que se incrementa a 30-35 °C para acelerar el proceso y tratar de conseguir caudales de pulverización de 2 g/min. Con estas condiciones de trabajo, se obtiene un grosor medio de cobertura de 6,70 μm después de 4 horas de recubrimiento. Sin embargo, a pesar de haber triplicado el valor del grosor de la cobertura, el tiempo de percepción del aroma continúa percibiéndose a los 0,24 min (ver apartado 9.3.7).

En vista de estos resultados, se decide realizar un recubrimiento con el mismo tiempo con el que la fórmula P12M30 logra el efecto sensorial deseado, es decir, 10,5 horas. Por consiguiente, se recubre un nuevo lote en 2 tandas: 5 horas el primer día y 5 horas al día siguiente (P12M50 Lote 4 Rec 13 y 14, respectivamente). Se realiza en 2 días consecutivos, para asegurar un buen curado, puesto que se observa días después la formación de aglomerados en los pellets recubiertos 4 y 7 horas durante su almacenamiento, siendo más acusado en el recubrimiento de 7 horas.

El análisis de imagen revela que a las 5 horas de recubrimiento el grosor de la cobertura es de 8,51 μm y para 10 horas de recubrimiento es de 22,42 μm . Cuando se aplican en goma de mascar, estos pellets aportan mayor intensidad de sabor, pero no logran controlar la liberación del mentol como la fórmula P12M30 recubierta el mismo tiempo (ver apartado 9.3.7).

Cabe resaltar que, previa aplicación en goma de mascar y evaluación sensorial, todos los pellets recubiertos se analizan por CG para determinar su contenido de mentol, tal y como se expone en el siguiente apartado. Asimismo, los resultados obtenidos del análisis sensorial como el análisis de imagen mediante SEM se explican juntamente con los resultados del recubrimiento de este apartado, debido a que los parámetros de trabajo del recubrimiento dependen de los resultados que se obtienen en ambos estudios. Sin embargo, en sus correspondientes apartados, se explican más en detalle los resultados aquí mencionados.

9.3.4.6 Análisis por CG de los pellets recubiertos

En la Tabla 60 se exponen los resultados obtenidos del análisis por CG-FID de los pellets P12M50 recubiertos y sin recubrir (núcleo). Tal como se puede

RESULTADOS

observar, el aumento de la temperatura de aire de entrada de temperatura ambiente a 30-35 °C (P12M50 Lote 3 Rec 12) conduce a un menor porcentaje de mentol contenido en los pellets (27,76 %) en comparación a su homólogo que se recubre con una temperatura de aire de entrada ambiente (33,49 %, P12M50 Lote 2 Rec 10). Esto puede deberse, en parte, al incremento de la EC y TRI que forman parte de la cobertura.

Tabla 60. Resultados del análisis por CG-FID de la fórmula P12M50 recubierta a diferentes temperaturas de aire de entrada y tiempos.

Fórmula	Nombre muestra	*Media % mentol	*Media % recuperación respecto núcleo	**SD
P12M50 Lote 2	Núcleo	48,88	99,84	0,34
	Rec 10	33,49	68,19	0,39
	Rec 11	25,46	51,74	0,70
P12M50 Lote 3	Núcleo	47,38	100,65	0,01
	Rec 12	27,76	59,16	1,02
	Núcleo	46,50	100,00	0,47
P12M50 Lote 4	Rec 13	32,25	69,44	1,81
	Rec 14	25,08	54,00	2,20

*n=3. ** SD de la media de recuperación respecto núcleo.

9.3.4.7 Estudio de imagen mediante microscopia electrónica de barrido (SEM)

Los resultados del análisis de imagen de los diferentes recubrimientos que se realizan tanto para la fórmula P12M30 como para la fórmula P12M50 bajo

condiciones de recubrimiento optimizado se pueden apreciar en las siguientes figuras (ver las Figuras 36 a 40) y tablas de medida del grosor de la cobertura (ver las Tablas 61 a 64).

9.3.4.7.1 Imágenes SEM para fórmula P12M30 con recubrimiento optimizado

Los resultados del recubrimiento de los pellets de la fórmula P12M30, bajo las condiciones de proceso optimizado, están de acuerdo con el hecho lógico y esperado que reporta la bibliografía: a mayor tiempo de recubrimiento, mayor grosor de cobertura pelicular. En este caso, se observa que el incremento de grosor es gradual a medida que se acumulan las horas de recubrimiento.

Tabla 61. Resultado de cuantificación de cobertura del recubrimiento optimizado de P12M30.

Tiempo recubrimiento (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	10,5
Media grosor cubierta (µm)	0,76	1,39	2,87	4,55	6,15	8,18	9,13	10,42	29,30
SD	0,01	0,19	0,59	0,00	0,29	1,23	0,32	0,56	2,06
RSD (%)	1,92	13,86	20,52	0,02	4,65	15,02	3,48	5,39	7,03

En las Figuras 35, 36, 37, 38 y 39 se aprecian imágenes de los pellets sin recubrir y pellets recubiertos durante 1, 5 y 10,5 horas.

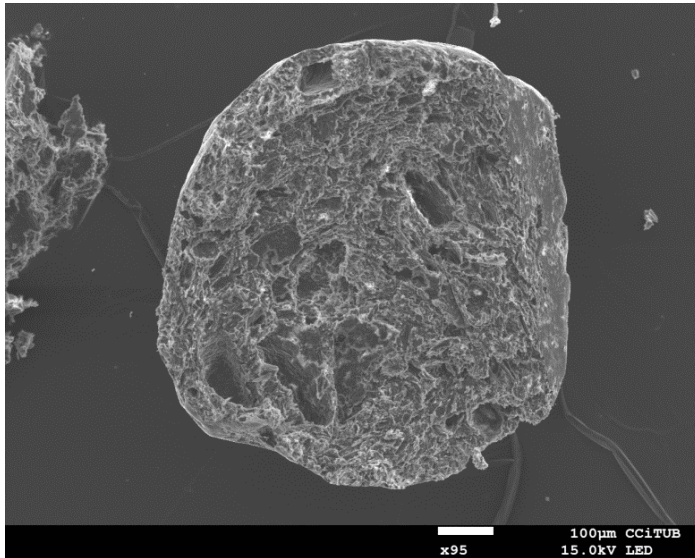


Figura 36. Corte transversal de pellet de la fórmula P12M30.

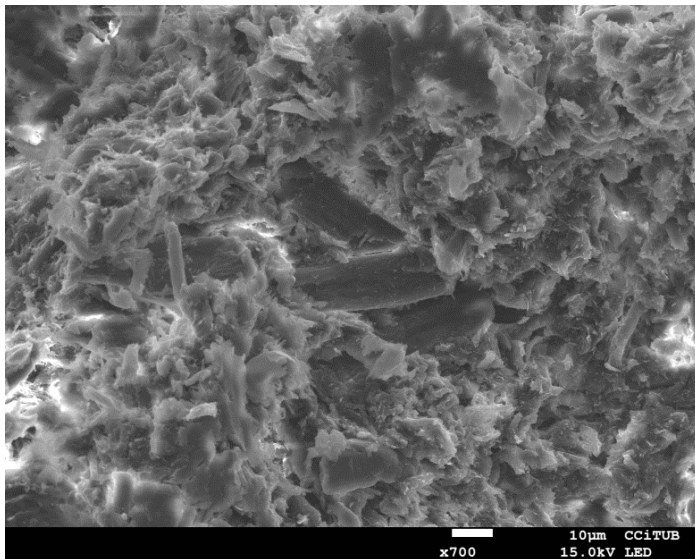


Figura 37. Aumento de la estructura de la matriz de pellet de la fórmula P12M30.

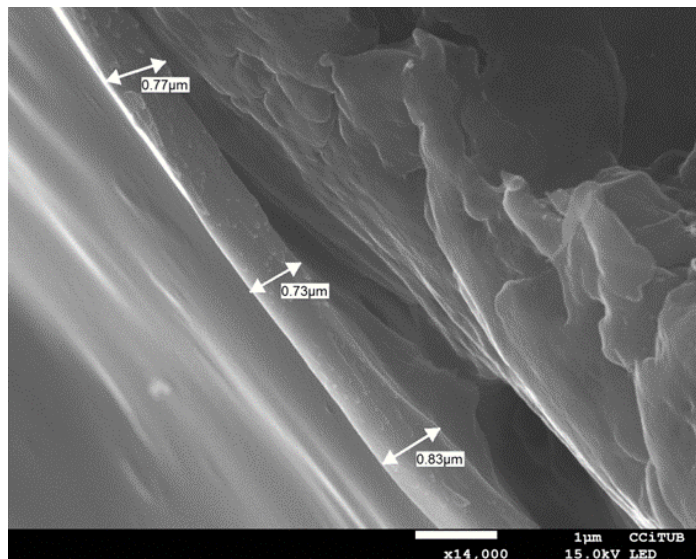


Figura 38. P12M30 recubierta 1 h.

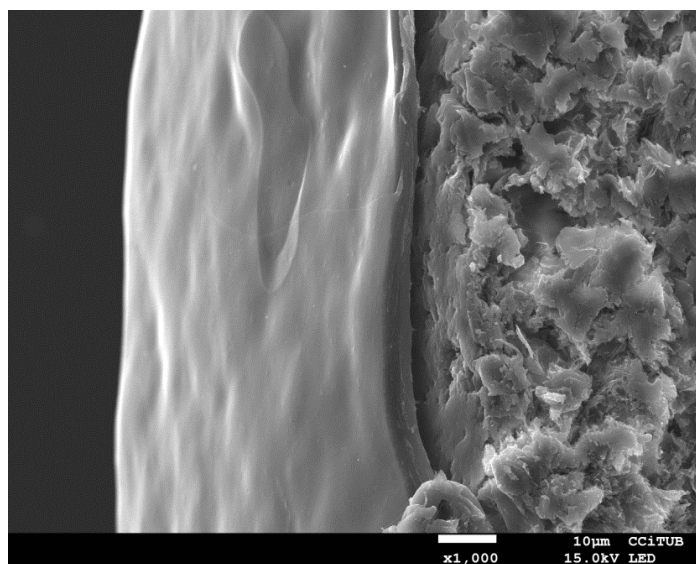


Figura 39. P12M30 recubierta 5 h.

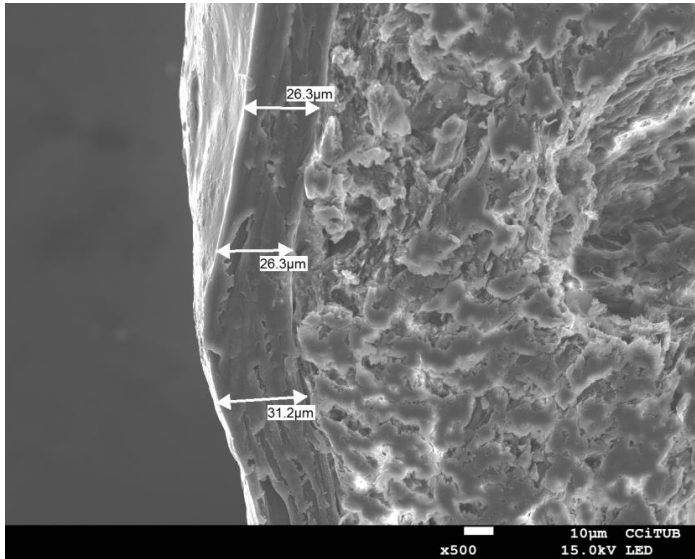


Figura 40. P12M30 recubierta 10,5 h.

9.3.4.7.2 Imágenes SEM para fórmula P12M50 con recubrimiento optimizado

Los resultados obtenidos del análisis de imagen de los pellets de la fórmula P12M50 recubiertos y sin recubrir, así como las determinaciones de grosor de cobertura, se exponen en las Tablas 62 a 64 y Figuras 41 a 48.

Tabla 62. Resultado de cuantificación de cobertura del recubrimiento de P12M50 Lote 2.

Tiempo recubrimiento (h)	4	7
Media grosor cubierta (μm)	1,88	3,49
SD	0,18	0,44
RSD (%)	9,60	12,49

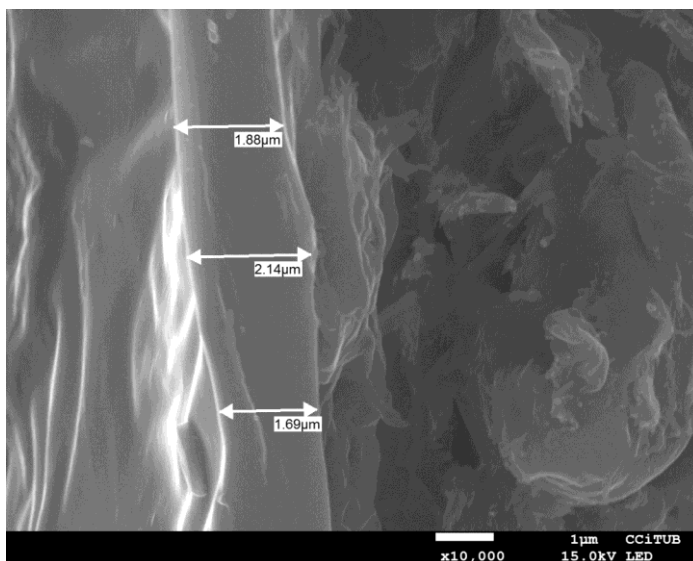


Figura 41. P12M50 Lote 2 recubierta 4 h.

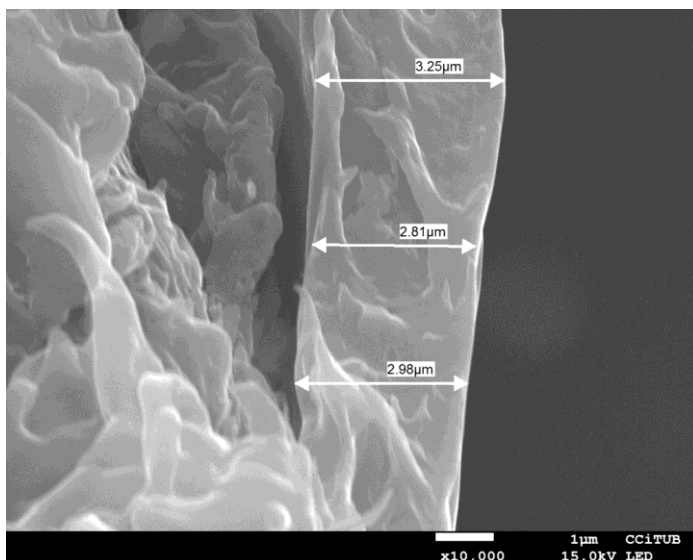


Figura 42. P12M50 Lote 2 recubierta 7 h.

RESULTADOS

Tabla 63. Resultado de cuantificación de cobertura del recubrimiento de P12M50 Lote 3.

Tiempo recubrimiento (h)	4
Media grosor cubierta (μm)	6,70
SD	0,35
RSD (%)	5,19

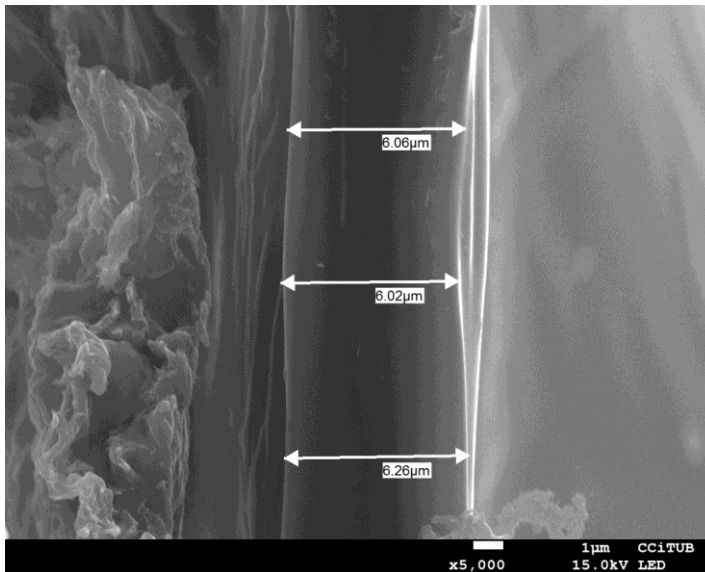


Figura 43. P12M50 Lote 3 recubierta 4 h.

Tabla 64. Resultado de cuantificación de cobertura del recubrimiento de P12M50 Lote 4.

Tiempo recubrimiento (h)	5	10
Media grosor cubierta (μm)	8,51	22,42
SD	0,48	0,13
RSD (%)	5,67	0,60

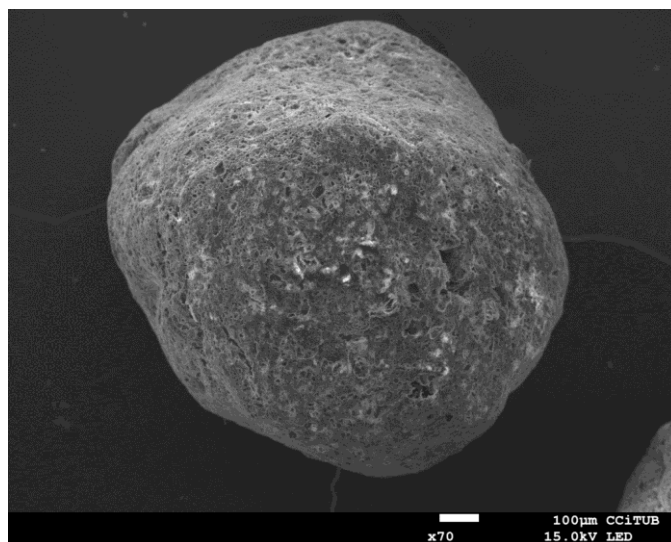


Figura 44. Vista frontal de pellet de la fórmula P12M50 Lote 4 sin recubrir.

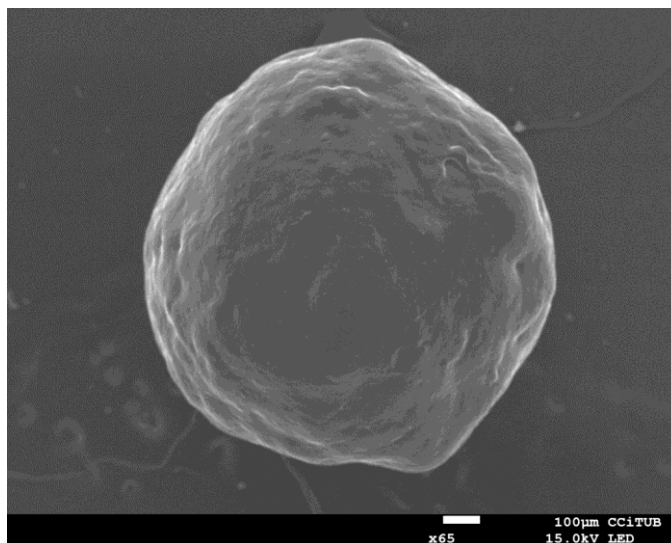


Figura 45. Vista frontal de pellet de la fórmula P12M50 Lote 4 recubierta.

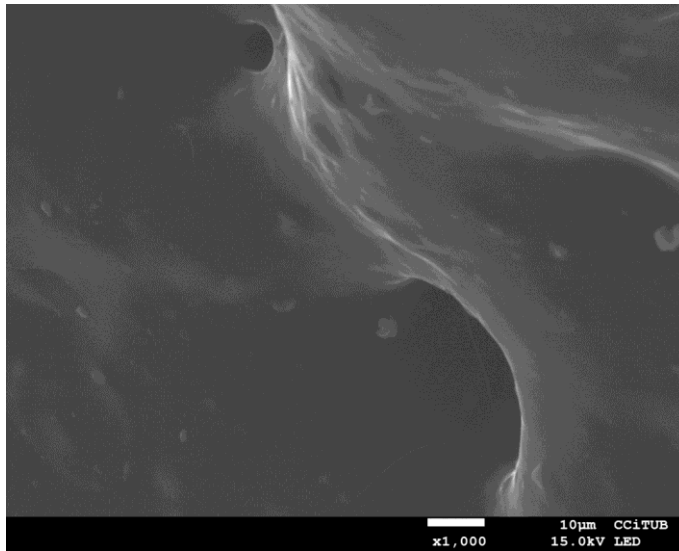


Figura 46. Vista frontal de poro pellet de la fórmula P12M50 Lote 4 recubierta.

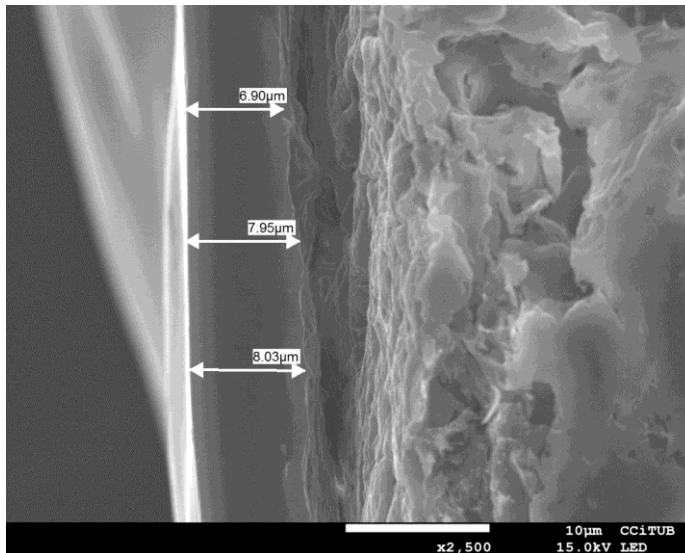


Figura 47. P12M50 Lote 4 recubierta 5 h.

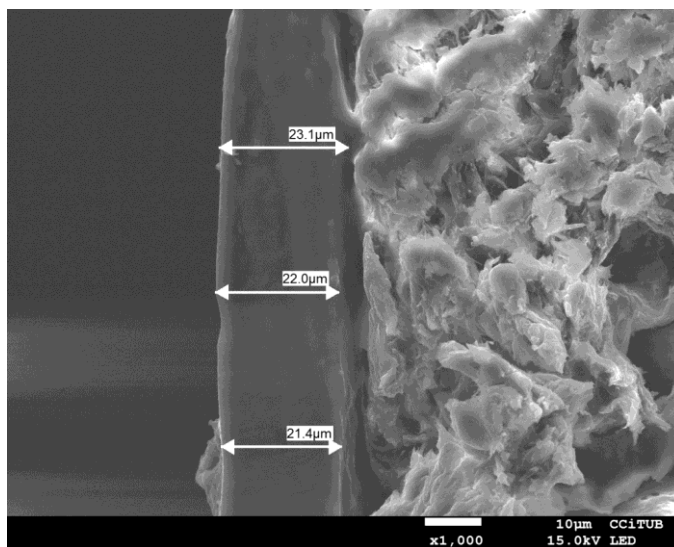


Figura 48. P12M50 Lote 4 recubierta 10 h.

Tal como se puede apreciar en todas las imágenes obtenidas por SEM, tanto para los pellets de la fórmula P12M30 como para la fórmula P12M50, la cobertura de la EC es consistente y homogénea.

Cabe destacar que los pellets de la fórmula P12M50 antes del recubrimiento presentan una superficie más porosa (ver la Figura 44). Se observan poros que podrían deberse a la sublimación del mentol debido al alto vacío con el que trabaja el microscopio, por lo que donde había partículas de mentol quedan poros. Sin embargo, los pellets recubiertos analizados después presentan una superficie más lisa pero aún se observan poros cuando se magnifica la imagen (ver las Figuras 45 y 46).

Estos hechos observados podrían dar una posible explicación a la tendencia de formación de aglomerados y de filamentos de mentol sobre la superficie de los pellets recubiertos semanas después de su recubrimiento, que se aprecian cuando se disponía a determinar el grosor de las coberturas. Posiblemente, un hecho similar se origina durante el recubrimiento de los

pellets dentro de la cámara del lecho, que en los primeros días no se percibe, pero sí después de haberlos almacenado.

9.3.5 Estudio de la influencia de viscosidad de HPMC

Paralelamente a los estudios de recubrimiento, se evalúa la influencia del tipo de HPMC en la matriz de los pellets de la fórmula P12M30, debido a que esta fórmula obtiene mejores resultados en el recubrimiento y en el análisis sensorial.

Según la literatura consultada (Dow Commercial, 2006; Sánchez *et al.*, 2010) la viscosidad del HPMC puede influir en la liberación del activo: viscosidades elevadas de HPMC originan mayor liberación retardada.

Entonces, se sustituye la HPMC de baja viscosidad (HPMC E6, que se había utilizado en las pruebas anteriores) por HPMC de elevada viscosidad (HPMC K4M y HPMC K100M). Se prueba primero con un 10 % p/p de HPMC K4M, pero se obtiene una masa muy plástica que da lugar a extrudidos altamente plásticos de “apariencia rizada” con tendencia a aglomerar entre ellos, que no se puede esferonizar. Por consiguiente, se disminuye consecutivamente la cantidad a 8 % p/p, 5 % p/p y 2 % p/p, siendo sólo posible conseguir pellets utilizando una proporción de 2% p/p, ya que con 8 % p/p el resultado es similar al que se obtiene empleando el 10 % p/p; y utilizando un 5 % p/p disminuye el exceso de plasticidad, pero origina un extrudido duro que cuesta esferonizar.

Para poder comparar el efecto retardo de esta fórmula, se elabora otra con un 2 % de HPMC K100M. Esta fórmula, al igual que su homóloga, da lugar a una masa plástica que permite extrudir y esferonizar sin dificultad.

Por otra parte, también se realiza una prueba con el 20 % p/p de HPMC E6 para evaluar su efecto a nivel de liberación del activo, puesto que cantidades comprendidas entre 10-80 % p/p se suelen usar en sistemas matriciales para retardar la liberación del activo (Rowe *et al.*, 2009). Esta prueba da lugar a una fórmula que se puede extrudir, originando extrudidos altamente plásticos que no pueden esferonizarse, con tendencia a aglomerarse entre ellos. Esto, pone en evidencia que un 20 % de HPMC E6 en la fórmula tiene efectos negativos.

También, tal como se aprecia en la Tabla 65, se observa que para ambos grados de HPMC de alta viscosidad, se obtienen una mezcla de pellets de forma esférica y cilindros cortos.

Tabla 65. Composición y proceso del estudio de tipos de HPMC.

Componente	P12M30 HPMC K4M	P12M30 HPMC K100M	P12M30 HPMC E6
	% teórico (p/p)		
Mentol	30	30	30
MCC	68	68	50
HPMC	2	2	20
H ₂ Od (ml)*	150	130	120
Proceso			
Tiempo amasado (min)	6	6	5
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	2000/ 4	2000/ 4	2000/ 4
T secado (LF1)	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h	-
Control de proceso			
Forma de pellets	Esférico+Cilindro corto	Esférico+Cilindro corto	No posible esferonizar
% HR (por KF)	4,75 ± 0,07	5,17 ± 0,02	-

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 200 g peso seco. El agua es residual después del secado.

RESULTADOS

9.3.5.1 *Análisis por cromatografía de gases de fórmulas del estudio*

Las fórmulas obtenidas en este estudio se analizan con el método de rutina de cromatografía de gases (GC-FID), y los resultados muestran que a mayor viscosidad de la HPMC, menor % de recuperación del mentol en comparación con la fórmula que emplea el 10 % de HPMC E6 (fórmula P12M30), tal como puede observarse en la Tabla 66.

Tabla 66. Resultado de análisis CG-FID de las fórmulas que contienen HPMC de diferentes viscosidades.

Método	P12M30 HPMC K100M	P12M30 HPMC K4M	P12M30 HPMC E6
	*Media % Recuperación mentol		
Método de rutina	33,37	47,87	84,44

*n=3.

Para confirmar que estos resultados no están influenciados por el método de análisis de rutina, debido a posible inflamamiento de la HPMC de elevada viscosidad y factores debidos al equilibrio analito-solvente de extracción habitual (etanol 96 % v/v), se varía los tiempos de extracción y tipo de agitación de la técnica de extracción de rutina, pero con las mismas condiciones cromatográficas de rutina (método 1: sonicación durante 25 min; método 2: agitación magnética 25 min; método 3: sonicación 10 min + agitación magnética 15 min).

Posteriormente, se prueba dos técnicas de extracción alternativas empleando solventes alternativos en los que la HPMC no se infla y el analito es soluble, estos son el acetonitrilo y el heptano. Estas técnicas presentan un tiempo de

extracción corto (MER: agitación magnética 25 min) y otro largo (MEL: agitación magnética 25 min + reposo 12 h + agitación magnética 25 min).

Los resultados obtenidos en las pruebas ejecutadas, como se aprecia en las Tablas 67 y 68, demuestran que el método de extracción de rutina no es el responsable de que se obtenga menor % de recuperación de mentol para las fórmulas que contienen HPMC de alta viscosidad, dado que se vuelve a obtener los valores más bajos de recuperación para la HPMC K100M y los valores más elevados para la HPMC E6. Este hecho podría deberse posiblemente a fuertes interacciones moleculares.

Tabla 67. Métodos de extracción con etanol 96 % v/v, variando tiempo de sonicación.

	P12M30 HPMC K100M	P12M30 HPMC K4M	P12M30 HPMC E6
Método	*Media % Recuperación mentol		
1	32,61	49,78	81,24
2	32,32	48,73	79,00
3	32,38	48,66	78,81

*n=2.

Tabla 68. Método de extracción con diferentes solventes.

	*Media % recuperación mentol			
Fórmula	Método	Etanol 96 % v/v	Acetonitrilo	Heptano
P12M30 HPMC K100M	MER	33,21	33,47	33,37
	MEL	33,46	33,25	33,28
P12M30 HPMC K4M	MER	47,92	48,16	47,77
	MEL	48,23	47,85	47,55
P12M30 HPMC E6	MER	84,39	84,50	84,58
	MEL	84,89	83,43	83,92

*n=2.

RESULTADOS

En vista de los resultados obtenidos en el análisis por GC-FID, se decide evaluar si existen diferencias en la liberación del mentol a lo largo del tiempo entre las diferentes fórmulas a pesar de sus diferentes valores de recuperación. Para ello se realiza un perfil de disolución (ver apartado 9.3.5.3).

9.3.5.2 Caracterización de las fórmulas obtenidas en el estudio

Se lleva a cabo la caracterización de las fórmulas obtenidas en el estudio de viscosidades del HPMC, siguiendo la metodología habitual para cada estudio de formulación.

A continuación, en las Tablas 69 y 70 se aprecian los Diagramas SeDeM para las fórmulas P12M30 K4M y P12M30 K100M. Prácticamente todas las medias de incidencia son mayores de 5. Por lo tanto, los pellets presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad.

Tabla 69. Resultado SeDeM de P12M30 K4M.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,583	5,83	6,05
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,626	6,26	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,074	9,63	6,52
	Ángulo de reposo	α °	°	21,998	5,60	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	11,333	4,33	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	4,747	5,25	7,18
	Higroscopicidad	%H	%	1,789	9,11	

Tabla 70. Resultado SeDeM de P12M30 K100M.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,583	5,83	6,05
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,626	6,26	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,074	9,63	6,92
	Ángulo de reposo	α °	°	20,618	5,88	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	9,500	5,25	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	5,170	4,83	6,99
	Higroscopicidad	%H	%	1,719	9,14	

En cuanto a los resultados de la distribución de tamaño de partícula, que constan en las Figuras 49 y 50, se observa que ambas fórmulas presentan de forma mayoritaria partículas comprendidas entre 600-800 μm , siendo mucho

RESULTADOS

más acusado en la fórmula que contiene la HPMC de mayor viscosidad (P12M30 K100M).

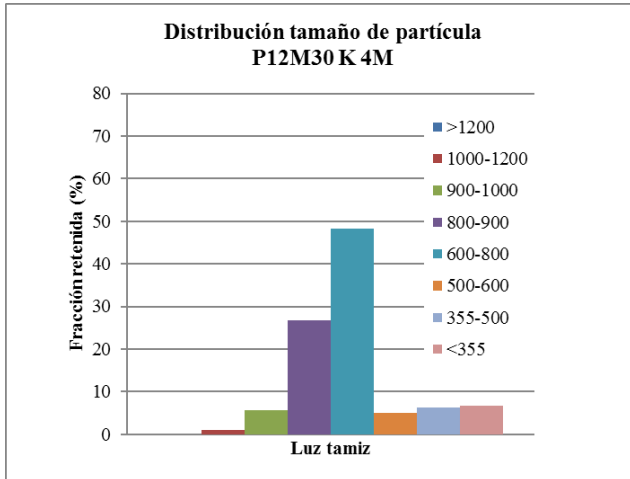


Figura 49. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P12M30 K4M.

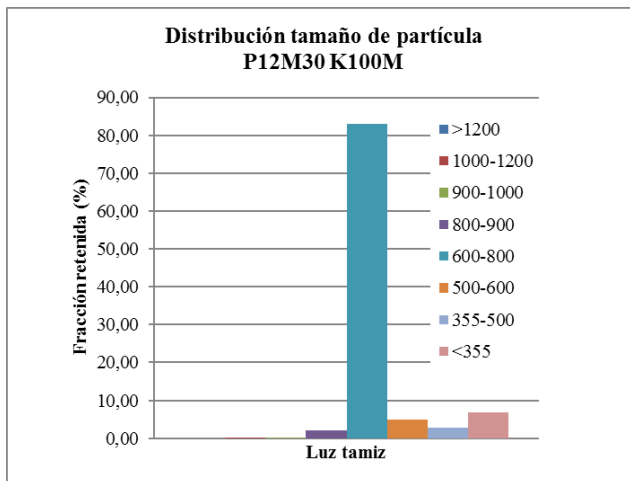


Figura 50. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P12M30 K100M.

Cabe resaltar que con estas fórmulas no se realiza la reproducibilidad de proceso, la determinación de la friabilidad y dureza, así como la aplicación

en goma de mascar y evaluación sensorial, debido a que no mejoran la cantidad de mentol vehiculizado respecto la fórmula P12M30.

9.3.5.3 Puesta a punto del perfil de disolución

Tal como se menciona en el punto 9.3.5.1, se realiza un estudio preliminar del perfil de disolución para evaluar si existen diferencias en cuanto a liberación del aroma a lo largo del tiempo en función de la viscosidad de la HPMC empleada para cada fórmula obtenida en este estudio.

Dado que los pellets de mentol tienen prevista su aplicación en goma de mascar, se consulta las condiciones experimentales para llevar a cabo el perfil de disolución de gomas medicamentosas. La monografía Ph. Eur. 2.9.25 (European Pharmacopoeia, 2016) para este estudio indica que el ensayo debe llevarse a cabo en cámaras diseñadas para simular el proceso de masticación, empleando una solución reguladora de fosfatos pH 6,0 R2 a $37 \pm 0,5$ °C. Debido a que no se cuenta con dichas cámaras, se decide realizar el test de disolución para formas sólidas, puesto que sí se cuenta con el equipo de disolución correspondiente.

El ensayo de disolución debe realizarse en medio acuoso. Para ello, se realizan las primeras pruebas en las que se pretende observar la absorbancia del mentol disuelto en agua desionizada para determinar si es posible su cuantificación mediante el método espectrofotométrico UV-vis, ya que el equipo de disolución está acoplado a espectrofotómetro UVvis, lo cual permitiría un análisis directo y más práctico.

La solubilidad del mentol en agua que consta en la bibliografía consultada es de 490 mg/L a 25 °C (PubChem, 2015b), por lo que se prepara una disolución

RESULTADOS

de 25 mg/50 ml de mentol en agua desionizada. Sin embargo, se observa que no es totalmente soluble, dando lugar a una muestra no homogénea. En consecuencia, se descarta su lectura y se procede a preparar una disolución de la misma concentración, pero disuelto en etanol 96 % v/v -mentol es muy soluble en este solvente según la monografía del mentol (European Pharmacopoeia, 2016c)- y se procede a su lectura en el rango de longitud de onda comprendido entre 200 y 700 nm, rango en el que otros autores demostraron que existe señal (Kalb y Ehrlich-Rogozinsky, 1969; Hamasaki *et al.*, 1998; Astray *et al.*, 2010; PubChem, 2015b).

Se observa que la señal emitida es baja (absorbancia de 0,3612). Por tanto, se prepara una siguiente muestra con el doble de concentración, 500 mg/50 ml de mentol en etanol y se realiza su lectura afinando el rango a 190-550 nm, y se detecta el máximo de absorbancia en 202 nm.

De este modo, sabiendo que el mentol queda totalmente disuelto en etanol y proporciona una buena señal a 202 nm, los pasos a seguir son: elaborar mezclas binarias de etanol:agua para encontrar la mejor proporción que permita realizar el test de disolución sin sobrepasar elevadas cantidades de etanol por su volatilidad e inflamabilidad; y comprobar la viabilidad de usar la solución reguladora de fosfatos pH 6,0 R2.

Para las mezclas binarias se trabaja con 500 mg de mentol materia prima y se elaboran proporciones etanol:agua de 5:95, 20:80, 30:70, 40:60 y 50:50. El modo de preparación consiste en pesar el mentol en un matraz aforado de 50 ml y añadir con una pipeta el etanol para su disolución, luego añadir lentamente agua sin llegar a enrasar; sonicar 5 min, dejar enfriar y enrasar, filtrar por filtro PVDF de 0,45 μm de diámetro de poro; y finalmente hacer la lectura de la muestra en el espectrofotómetro.

Se utiliza dos tipos de filtro para conocer si el mentol queda retenido en el filtro: hidrofílico e hidrofóbico. Asimismo, se prueba la lectura sin efectuar el filtrado.

Los resultados obtenidos, que constan en la Tabla 71, mostraron valores de absorbancia no lineales ni reproducibles, que podrían deberse a que el mentol absorbe a una longitud de onda baja y cristaliza cuanto menor es el porcentaje de etanol en la mezcla binaria. Dado estos inconvenientes observados trabajando sólo con el mentol, se descarta el uso del equipo de disolución acoplado a espectrofotómetro UVvis, porque no será adecuado para determinar el mentol contenido en los pellets.

RESULTADOS

Tabla 71. Puesta a punto del perfil de disolución en mezclas binarias EtOH:H₂O.

Prueba	Cantidad mentol (mg)	% Etanol	% H ₂ O	longitud onda (nm)	Media absorbancia a 202 nm	Tipo filtro utilizado
Preliminar	25,23	100	0	200-700	0,3612	Hidrofílico
Preliminar ¹	500,13	100	0	190-550	0,7544	Hidrofílico
Preliminar ¹	500,13	100	0	202	0,5650	Hidrofílico
1	500,06	5	95	202	0,2194	Hidrofílico
					0,2261	Hidrofóbico
2	500,18	20	80	202	0,4536	Hidrofílico
					0,3222	Hidrofóbico
3	500,45	50	50	202	1,7681	Hidrofílico
					1,7811	Hidrofóbico
3 ²	500,45	50	50	202	1,5312	Sin filtrar
					1,5700	Hidrofílico
					1,6442	Hidrofóbico
4	500,38	30	70	202	2,3630	Sin filtrar
					0,6912	Hidrofílico
					0,6956	Hidrofóbico
5	500,28	40	60	202	2,2207	Sin filtrar
					2,5566	Hidrofílico
					1,1612	Hidrofóbico
6 ³	500,0	0	0	202	0,9458	Sin filtrar
					1,8045	Hidrofílico
					0,5981	Hidrofóbico
7 ⁴	500,40	100	0	202	1,4337	Sin filtrar
					1,5792	Hidrofílico
					1,5539	Hidrofóbico
7 ⁵	500,40	100	0	202	1,4333	Sin filtrar
					1,5709	Hidrofílico
					1,5363	Hidrofóbico

¹ Misma muestra que se lee dos días diferentes, primero el día de su preparación y 24 h post preparación. ² Repetición de lecturas de la muestra 2 h después de la primera lectura, incluyendo una lectura sin filtrar. ³ El medio de trabajo es una solución reguladora de fosfatos R2 pH6, que indica la Ph. Eur. para el perfil de disolución de chicles medicamentosos. ⁴ Las lecturas de la muestra son realizadas con la cubeta tapada. ⁵ Las lecturas de la muestra son realizadas con la cubeta sin tapar.

Por esta razón, se pone a punto el perfil de disolución adaptado para utilizar únicamente etanol 96 % como medio de disolución, a pesar de que bajo estas condiciones no se mimetice el perfil de disolución que darían los pellets de mentol a nivel fisiológico.

El método consiste en añadir 2,5 g de cada fórmula a analizar en 250 ml de etanol y someterlo bajo agitación mecánica con agitador de palas a 190 rpm. Se extrae 5ml de muestra a los 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min para su posterior análisis mediante el análisis de rutina.

Los resultados de este ensayo demuestran que el perfil de liberación del mentol es similar para los diferentes tipos de HPMC: HPMC E6, de baja viscosidad; HPMC K4M y HPMC K100M, de alta viscosidad. En la Figura 51 se observa la representación de los resultados.

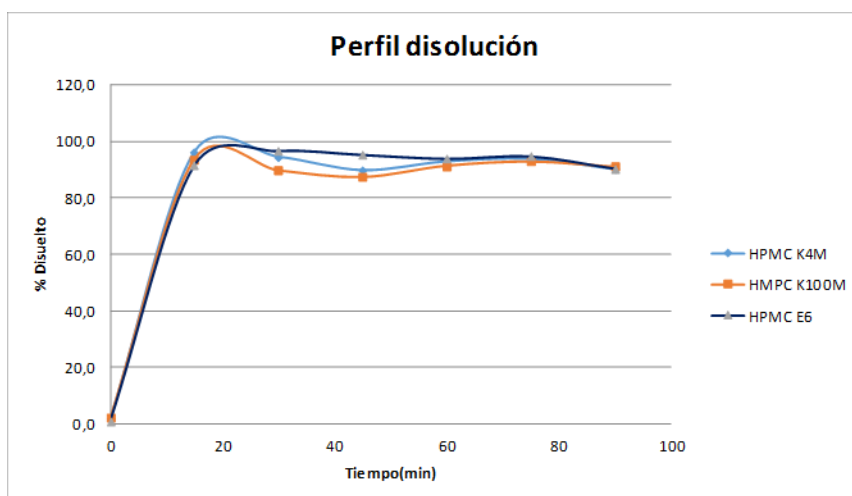


Figura 51. Perfil de disolución comparativa entre HPMC de diferentes viscosidades.

De acuerdo con todos los resultados obtenidos en este estudio de viscosidades de la HPMC, se descarta la aplicación en goma de mascar de las fórmulas que contienen HPMC K4M y HPMC K100M, debido a que no aportan mejoras respecto al uso de la HPMC E6.

9.3.6 Estudio de adición de agentes modificadores de la liberación

Por otra parte, se lleva a cabo la investigación de la influencia de agentes modificadores de la liberación en la fórmula P12M30, con el objetivo de explorar una vía alternativa al recubrimiento, tal y como se ha descrito en la parte bibliográfica referente a las ventajas que ofrece la pelletización.

Para ello, se realiza una consulta bibliográfica sobre agentes modificadores empleados en la modificación de la liberación de activos farmacéuticos en pellets y que puedan ser empleados al mismo tiempo en el ámbito alimentario. Se decide evaluar el efecto de la etilcelulosa, la HPMC E6 y el almidón pregelatinizado, puesto que los tres excipientes, debido a sus propiedades fisicoquímicas aportan un efecto retardante en la liberación de activos (Gandhi *et al.*, 1999; Levina *et al.*, 2006; Hamedelniel *et al.*, 2010, 2011; Sánchez *et al.*, 2010).

Con los excipientes escogidos se lleva a cabo un diseño factorial de mezcla simple centroide (ver la Figura 52), ya que la aplicación de este tipo de diseños se emplea para explorar cómo los cambios en la composición de la mezcla pueden afectar a las propiedades del producto final (Fernández N. *et al.*, 2008).

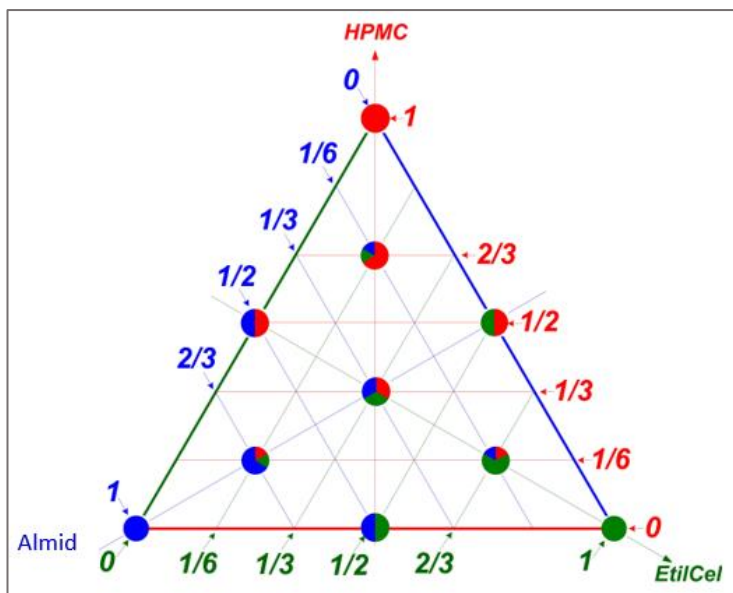


Figura 52. Diseño de mezcla simple centrado para agentes modificadores de liberación.

En este diseño se decide trabajar con un 40 % p/p de mentol, dado que hipotéticamente después del proceso de secado se obtendría alrededor de un 30 % p/p de contenido de mentol en peso seco y porque al estar al 40 % respecto peso seco estaría mejor protegido por la matriz del pellet, lo cual se demostró que era beneficioso a nivel sensorial para conseguir el efecto dual (demostrado en la aplicación en goma de mascar de las fórmulas P12M30 y P12M50 recubiertas y sin recubrir, ver apartado 9.3.7.).

En cuanto al % de la mezcla de agentes modificadores, se decide trabajar con un 15 % p/p, porque es una cantidad intermedia entre el % de aglutinante que mejor resultado proporciona para obtener una masa plástica que se pueda esferonizar (10 % p/p) y la cantidad que tiene un efecto negativo para la misma (20 % p/p), esta última es demostrada en el apartado 9.3.5.

RESULTADOS

A continuación, se pueden observar los resultados obtenidos en este estudio en las Tablas 72 y 73:

Tabla 72. Composición y parámetros de proceso de fórmulas P1 M40-P5 M40.

	P1 M40	P2 M40	P3 M40	P4 M40	P5 M40
Componente	% teórico p/p				
Mentol	40	40	40	40	40
MCC	45	45	45	45	45
HPMC E6	15	0	0	7,5	7,5
EC N100	0	15	0	7,5	0
Almidón pregelatinizado	0	0	15	0	7,5
H ₂ Od (ml)*	150	160	180	140	160
Proceso					
Tiempo amasado (min)	5	6	6	5	5
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350	350	350
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	2000/4	2000/4	2000/4	2000/4	2000/4
T secado (LF1)	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h
Control de proceso					
% HR (por KF)	3,15 ± 0,06	4,12 ± 0,08	6,68 ± 0,11	3,8 ± 0,05	4,87 ± 0,05
Forma pellets	Dumbbell	Esférico	Esférico	Dumbbell	Esférico
Facilidad del proceso	BCC	BCA	AAB	BCB	AAB
Puntuación proceso+forma	4	7	9	5	9

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 300 g peso seco. El agua es residual después del secado.

Tabla 73. Composición y parámetros de proceso de fórmulas P6M40-P10M40.

	P6 M40	P7 M40	P8 M40	P9 M40	P10 M40
Componente	% teórico p/p				
Mentol	40	40	40	40	40
MCC	45	45	45	45	45
HPMC E6	0	5	10	2,5	2,5
EC N100	7,5	5	2,5	10	2,5
Almidón pregelatinizado	7,5	5	2,5	2,5	10
H ₂ Od (ml)*	175	130	140	160	160
Proceso					
Tiempo amasado (min)	6	5	5	6	5
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350	350	350	350
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	2000/4	2000/4	2000/4	2000/4	2000/4
T secado (LF1)	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h
Control de proceso					
% HR (por KF)	4,50 ± 0,24	4,45 ± 0,07	3,4 ± 0,17	3,93 ± 0,07	5,12 ± 0,27
Forma pellets	Esférico	Esférico	Esférico	Esférico	Esférico
Facilidad del proceso	AAB	ABA	BBB	ACB	ABB
Puntuación proceso+forma	9	9	7	7	8

* Cantidad de agua suficiente para amasado de lote 300 g peso seco. El agua es residual después del secado.

En este estudio se realiza una valoración numérica de la facilidad de proceso de cada fórmula en base a la experiencia empírica. Para ello, se puntúan los atributos cualitativos de cada etapa de proceso y la forma de los pellets obtenidos. La puntuación es la siguiente:

Esférico= 1, Dumbbell (mancuerna: unión de dos pellets)= 0

Amasado, extrusión, esferonización: A=3; B=2; C=1; D=0

- Amasado:

A-Masa de textura suave o poco grumosa suave; B-Masa grumosa; C- Masa muy grumosa, pegajosa y dura; D- Masa grumosa muy dura y muy pegajosa.

- Extrusión:

A- No obtura extrusor y/o extrudido no espiral y no pegajoso; B- No obtura extrusor y/o extrudido ligeramente espiral y pegajoso; C- Obtura extrusor 1

RESULTADOS

vez y/o extrudido pegajoso y espiral; D- Obtura extrusor más de 1 vez y/o extrudido muy pegajoso y altamente espiral.

- Esferonización:

A- No se forma polvo seco ni húmedo, no se forma halo; B-Se forma ligeramente polvo seco o húmedo, halo ligero; C-Se forma visiblemente polvo seco o húmedo y/o placa empastada, exudación de agua; D-Se forma mucho polvo seco o húmedo y/o se queda polvo dentro del rotor del esferonizador.

De acuerdo con estas puntuaciones se aprecia que, en general, el proceso de extrusión-esferonización para las diferentes fórmulas es satisfactorio, ya que se obtienen puntuaciones mayores a 7. Excepto, las fórmulas P1 M40 y P4 M40, que obtienen un 4 y un 5, respectivamente. Lo observado expone la tendencia siguiente: a mayor contenido de almidón pregelatinizado en la mezcla, o cantidades equivalentes del mismo con HPMC y/o EC N100, mayor puntuación de facilidad de proceso. Esto podría explicarse por la solubilidad en agua del almidón, que proporciona a la masa una mejor humectación y con ello una textura suave que es más fácil de extrudir.

Asimismo, existe una tendencia de presentar valores de % HR \geq 4 %, para las fórmulas que contienen mayor contenido de almidón pregelatinizado, lo que podría ser debido también a su solubilidad en agua, dado que la fórmula que mayor cantidad de agua acepta durante el amasado y la que tiene el valor más alto de % HR es la que contiene un 15 % p/p de almidón pregelatinizado (P3 M40).

Todas las fórmulas obtenidas en este estudio se analizan mediante CG para determinar el respectivo contenido de mentol, tal como se explica en siguiente apartado.

9.3.6.1 Análisis por CG de las fórmulas obtenidas en el estudio

Los resultados que se obtienen del análisis por cromatografía de gases son los que se detallan en la Tabla 74. Tal y como se puede observar, 2 replicados provienen del análisis por CG-FID y 2 replicados de CG- EM.

Tabla 74. Resultados del análisis de CG de las fórmulas P1 M40-P10 M40.

Fórmula	% *Recuperación mentol	Media	SD
P1 M40	78,69	81,36	3,86
	77,48		
	85,33		
	83,95		
P2 M40	50,62	53,51	2,36
	52,92		
	56,21		
	54,30		
P3 M40	42,91	43,67	1,23
	42,61		
	45,35		
	43,82		
P4 M40	74,61	77,23	2,98
	75,00		
	80,90		
	78,40		

*2 replicados CG-EM y 2 replicados CG-FID.

RESULTADOS

Continuación de la Tabla 74.

Fórmula	% *Recuperación mentol	Media	SD
P5 M40	79,23	80,27	1,45
	78,85		
	81,82		
	81,17		
P6 M40	83,17	86,80	5,78
	80,61		
	92,25		
	91,16		
P7 M40	73,60	76,88	4,51
	72,43		
	81,30		
	80,20		
P8 M40	81,12	86,71	7,02
	80,21		
	93,57		
	91,94		
P9 M40	66,04	71,32	6,97
	64,58		
	76,99		
	77,66		
P10 M40	71,84	71,03	2,12
	68,22		
	73,23		
	70,82		

*2 replicados CG-EM y 2 replicados CG-FID.

Los resultados en general arrojan % de recuperación comprendidos en el rango del 71-86 %, excepto las fórmulas P2 M40 y P3 M40, que arrojan valores alrededor del 50 %. Por lo tanto, las fórmulas que se eligen para aplicar en goma de mascar (ver apartado 9.3.7) son la P6 M40 y P8 M40,

porque son las que consiguen mejor porcentaje de recuperación, y la P7 M40 porque contiene los tres agentes modificadores a una relación equivalente y presenta un valor aceptable de recuperación.

Con los datos obtenidos en este apartado, se lleva a cabo el análisis estadístico de las diferentes fórmulas elaboradas en este estudio, tal como se detalla a continuación.

9.3.6.2 *Análisis estadístico de las fórmulas elaboradas en el estudio*

Primeramente, se realiza un ANOVA multifactorial para determinar si existen o no diferencias entre las distintas mezclas de formulación (P1 M40 al P10 M40). Se obtiene un p-valor menor a 0,05 para todas las fórmulas, por lo tanto, se puede afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre las mismas. En la Figura 53, se puede apreciar que el mayor % de recuperación se obtiene con las mezclas P6 y P8 M40.

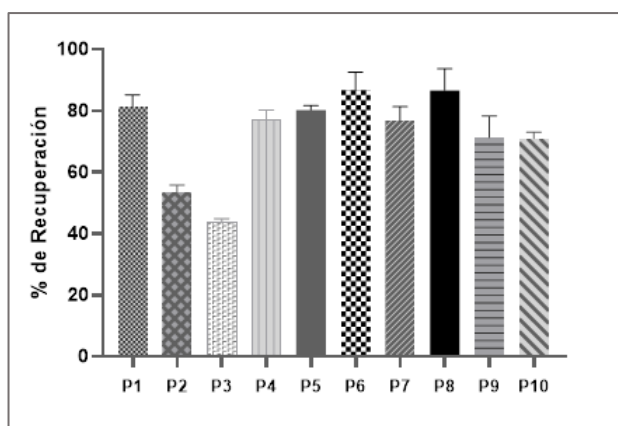


Figura 53. Resultado de % de recuperación de mentol.

Seguidamente, se ejecuta un análisis de componentes principales (ACP) para ver la influencia de cada componente dentro la mezcla y cómo esta influye

RESULTADOS

en el % de recuperación. En el apartado de comunalidades de la Tabla 75, se observa que los factores con mayor carga factorial son la HPMC E6 y EC N100, seguidos por el almidón pregelatinizado y el agua desionizada. Cabe resaltar que ningún componente posee un valor inferior a 0,5, el cual representa una varianza carente de explicación.

Tabla 75. Resultados del análisis de componentes principales.

Estadísticos descriptivos			
	Media	Desv. Desviación	N de análisis
HPMC_E6	2,90	1,722	40
EC_N100	2,90	1,722	40
Almidón_pregelatinizado	2,90	1,722	40
Agua_desionizada	3,40	1,297	40

Comunalidades		
	Inicial	Extracción
HPMC_E6	1,000	,936
EC_N100	1,000	,990
Almidón_pregelatinizado	1,000	,909
Agua_desionizada	1,000	,747

Varianza total explicada									
Componente	Autovalores iniciales			Sumas de cargas al cuadrado de la extracción			Sumas de cargas al cuadrado de la rotación		
	Total	% de varianza	% acumulado	Total	% de varianza	% acumulado	Total	% de varianza	% acumulado
	1	2,094	52,351	52,351	2,094	52,351	52,351	2,092	52,306
2	1,488	37,197	89,548	1,488	37,197	89,548	1,490	37,242	89,548
3	,398	9,954	99,502						
4	,020	,498	100,000						

Método de extracción: análisis de componentes principales.

Después del ACP, se lleva a cabo un análisis sólo para los factores con mayor carga factorial que son: HPMC E6 y EC N100.

Como es de esperar, existe diferencia entre estos dos factores debido a que su p-valor es menor a 0,05, tal como se demuestra en la Tabla 76, por lo que se rechaza la hipótesis nula de igualdad de muestras.

Tabla 76. Resultado del análisis univariado del HPMC E6 y EC N100.

Factores inter-sujetos			
		Etiqueta de valor	N
HPMC_E6	1	0	12
	2	2,5%	8
	3	5%	4
	4	7,5%	8
	5	10%	4
	6	15%	4
EC_N100	1	0	12
	2	2,5%	8
	3	5%	4
	4	7,5%	8
	5	10%	4
	6	15%	4

Pruebas de efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Recuperación

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	7121,863 ^a	9	791,318	41,860	,000
Intersección	195331,290	1	195331,290	10332,797	,000
HPMC_E6	2225,083	3	741,694	39,235	,000
EC_N100	1973,421	3	657,807	34,797	,000
HPMC_E6 * EC_N100	2131,207	1	2131,207	112,738	,000
Error	567,120	30	18,904		
Total	220135,641	40			
Total corregido	7688,983	39			

a. R al cuadrado = ,926 (R al cuadrado ajustada = ,904)

RESULTADOS

Posteriormente, se realizan las pruebas post hoc para determinar si existen diferencias entre los subconjuntos homogéneos tanto para HPMC E6 y EC N100, es decir, las diferencias entre 2,5 %; 5 %; 7,5 %; 10 % y 15 % de los mismos.

En la Tabla 77 se pueden apreciar 4 subconjuntos homogéneos para el factor HPMC E6, que se obtienen tras las comparaciones múltiples realizadas por el programa estadístico SPSS.

Tabla 77. Resultados post hoc de HPMC E6.

HSD Tukey ^{a,b,c}		Recuperación			
		Subconjunto			
HPMC_E6	N	1	2	3	4
0	12	61,3275			
2,5%	8		71,1725		
5%	4		76,8825	76,8825	
7,5%	8		78,7475	78,7475	
15%	4			81,3625	81,3625
10%	4				86,7100
Sig.		1,000	,069	,533	,341

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = 18,904.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,538.

b. Los tamaños de grupo no son iguales. Se utiliza la media armónica de los tamaños de grupo. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

c. Alfa = 0,05.

Al igual que en los resultados post hoc del factor HPMC E6, se obtienen 4 subconjuntos homogéneos para el factor EC-N100, tal como se observa en la Tabla 78.

Tabla 78. Resultados post hoc de EC N100.

HSD Tukey ^{a,b,c}		Recuperación			
EC_N100	N	Subconjunto			
		1	2	3	4
15%	4	53,5125			
0	12		68,4342		
10%	4		71,3175	71,3175	
5%	4			76,8825	76,8825
2,5%	8			78,8687	78,8687
7,5%	8				82,0125
Sig.		1,000	,876	,070	,386

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Se basa en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = 18,904.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 5,538.

b. Los tamaños de grupo no son iguales. Se utiliza la media armónica de los tamaños de grupo. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

c. Alfa = 0,05.

Para entender de manera gráfica los resultados obtenidos, dentro de las 10 fórmulas estudiadas en la Figura 54, se observa que el 10 % de HPMC E6 con un intervalo de confianza para la media del 95 %, obtiene el mayor porcentaje de recuperación (aprox. 85 %).

RESULTADOS

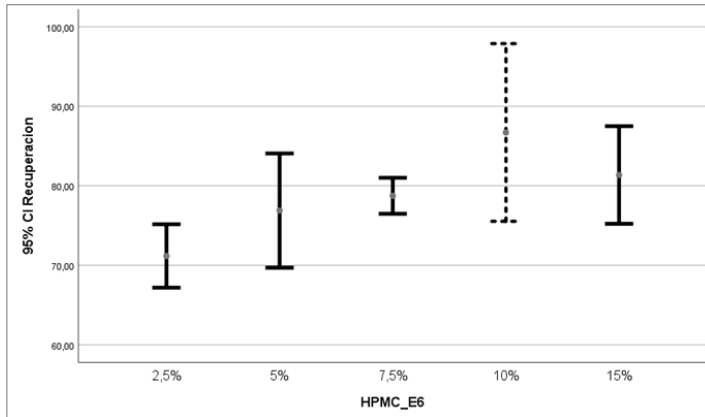


Figura 54. Influencia de la HPMC en el % de recuperación.

Respecto a la EC N100, el porcentaje óptimo para la recuperación puede ser 2,5 y 7,5 %, tal como se observa en la Figura 55. En contraste, el peor porcentaje es el 15 %, porque es el que menor % de recuperación obtiene.

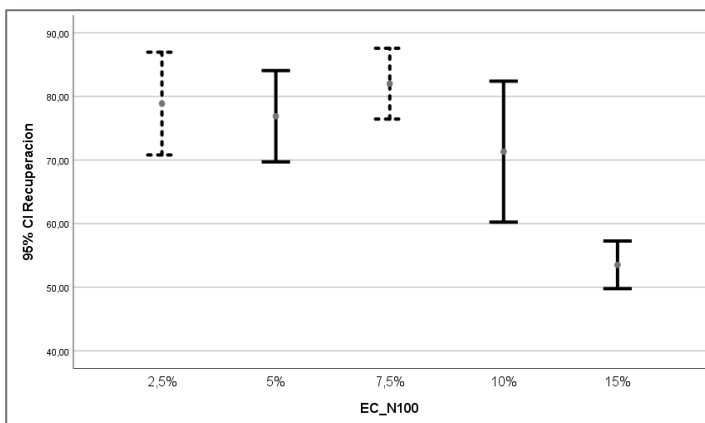


Figura 55. Influencia de EC N100 en el % de recuperación

En lo referente al almidón pregelatinizado, se puede mencionar que con 2,5 %, 5 % y 7,5 % se obtienen mejores comportamientos en la variable de respuesta (% de recuperación). En la Figura 56, se demuestra que el mayor % de recuperación se da con 7,5 % de almidón pregelatinizado.

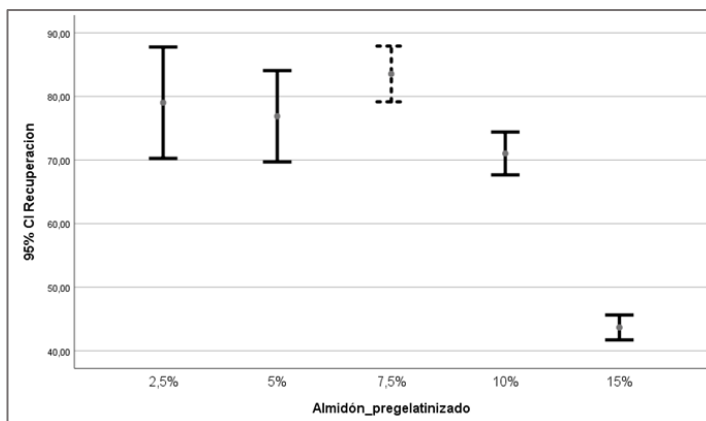


Figura 56. Influencia del almidón pregelatinizado en el % de recuperación.

9.3.6.3 Caracterización SeDeM de las fórmulas obtenidas en el estudio

Las fórmulas resultantes también se caracterizan por el método SeDeM.

Además, se determina la distribución de tamaño de partícula, la friabilidad y la dureza. Los resultados obtenidos del SeDeM, demuestran que no hay diferencias importantes entre las fórmulas, ya que todas las medias de incidencia son mayores o iguales a 5 (ver las Tablas 79 a 88). Por lo tanto, los pellets presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad.

RESULTADOS

Tabla 79. Resultado SeDeM de P1 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,539	5,39	5,66
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,592	5,92	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,098	9,51	7,43
	Ángulo de reposo	α °	°	22,277	5,54	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	5,537	7,23	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,153	6,85	7,93
	Higroscopicidad	%H	%	1,980	9,01	

Tabla 80. Resultado SeDeM de P2 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,518	5,18	5,38
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,558	5,58	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,077	9,62	7,20
	Ángulo de reposo	α °	°	22,388	5,52	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	7,053	6,47	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	4,120	5,88	7,72
	Higroscopicidad	%H	%	0,880	9,56	

Tabla 81. Resultado SeDeM de P3 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,630	6,30	6,64
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,698	6,98	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,108	9,46	7,91
	Ángulo de reposo	α °	°	20,286	5,94	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	3,333	8,33	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	6,680	3,32	6,45
	Higroscopicidad	%H	%	0,850	9,58	

Tabla 82. Resultado SeDeM de P4 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,539	5,39	5,64
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,589	5,89	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,093	9,54	7,39
	Ángulo de reposo	α °	°	23,899	5,22	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	5,190	7,41	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,800	6,20	7,85
	Higroscopicidad	%H	%	0,990	9,51	

RESULTADOS

Tabla 83. Resultado SeDeM de P5 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,577	5,77	6,08
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,639	6,39	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,107	9,47	7,67
	Ángulo de reposo	α °	°	21,772	5,65	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,223	7,89	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	4,870	5,13	7,28
	Higroscopicidad	%H	%	1,130	9,44	

Tabla 84. Resultado SeDeM de P6 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,608	6,08	6,34
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,660	6,60	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,086	9,57	7,64
	Ángulo de reposo	α °	°	22,740	5,45	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,217	7,89	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	4,497	5,50	7,54
	Higroscopicidad	%H	%	0,850	9,58	

Tabla 85.Resultado SeDeM de P7 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,578	5,78	6,00
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,621	6,21	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,074	9,63	7,59
	Ángulo de reposo	α °	°	23,543	5,29	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,320	7,84	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	4,447	5,55	7,48
	Higroscopicidad	%H	%	1,170	9,42	

Tabla 86.Resultado SeDeM de P8 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,560	5,60	5,93
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,625	6,25	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,116	9,42	7,56
	Ángulo de reposo	α °	°	22,152	5,57	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,630	7,69	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,400	6,60	7,90
	Higroscopicidad	%H	%	1,600	9,20	

RESULTADOS

Tabla 87. Resultado SeDeM de P9 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,539	5,39	5,65
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,591	5,91	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,096	9,52	7,44
	Ángulo de reposo	α °	°	24,160	5,17	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,760	7,62	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	3,930	6,07	7,83
	Higroscopicidad	%H	%	0,810	9,60	

Tabla 88. Resultado SeDeM de P10 M40.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,592	5,92	6,19
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,646	6,46	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,091	9,55	7,58
	Ángulo de reposo	α °	°	23,306	5,34	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	4,283	7,86	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	5,123	4,88	7,39
	Higroscopicidad	%H	%	0,190	9,91	

A continuación, en las Figuras 57 a 66, se puede apreciar la distribución de partícula para las fórmulas elaboradas. En donde se aprecia que el tamaño de partícula, en general, está comprendido dentro de 600-1200 μm . Se obtienen distribuciones más homogéneas para las fórmulas P5 M40 y P8 M40, con un 63,72 % y 52 % de fracción retenida en tamiz de luz de malla de 1000-1200 μm .

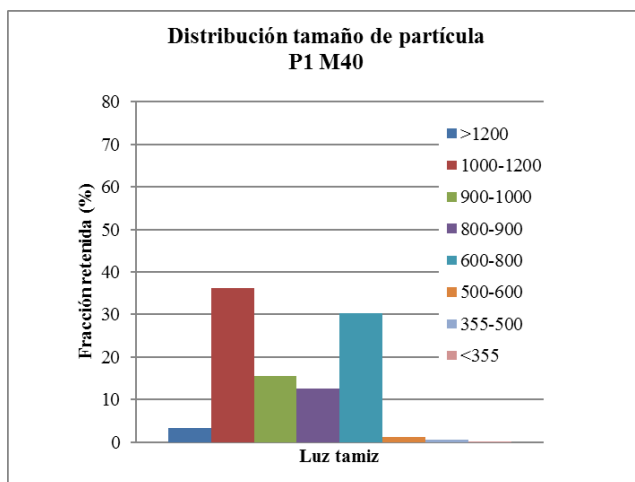


Figura 57. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P1 M40.

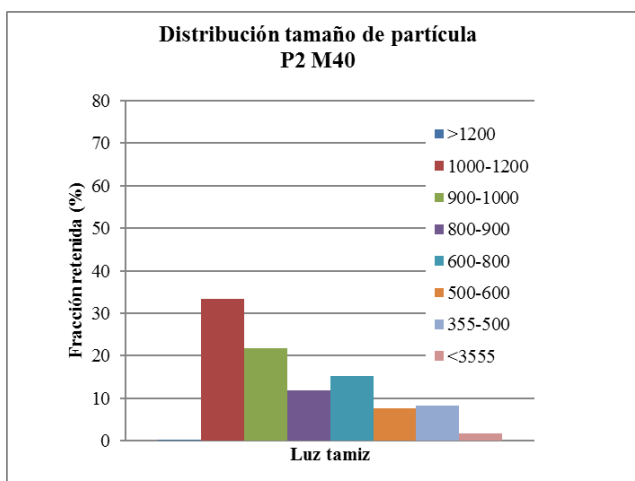


Figura 58. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P2 M40.

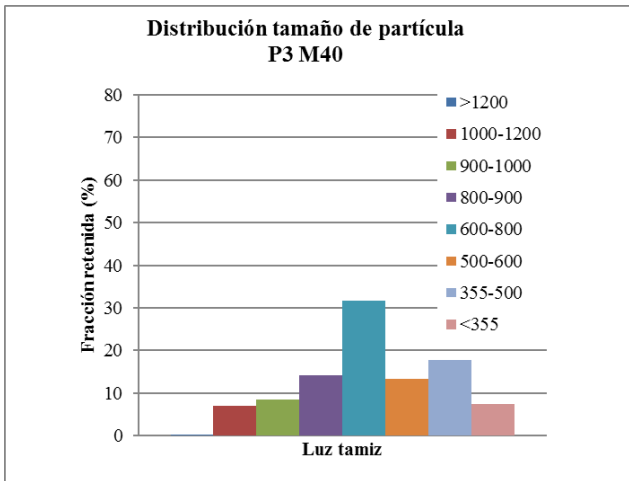


Figura 59. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P3 M40.

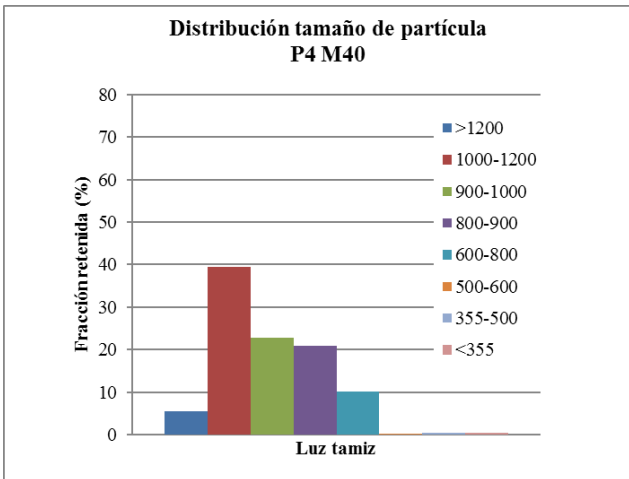


Figura 60. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P4 M40.

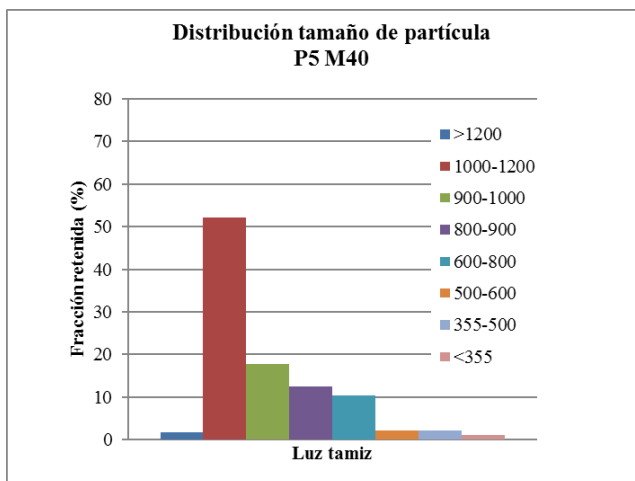


Figura 61. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P5 M40.

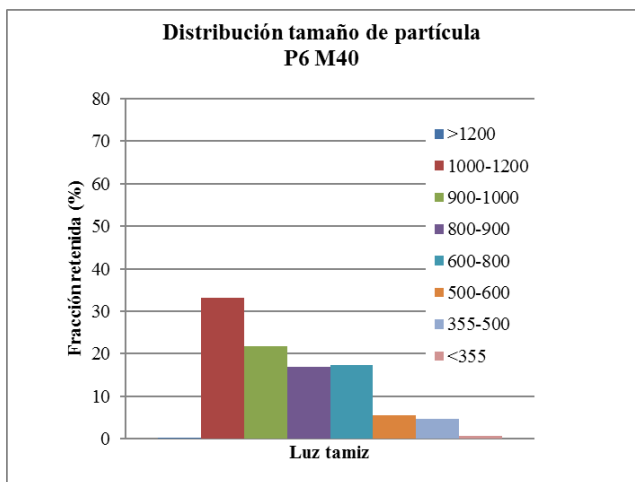


Figura 62. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P6 M40.

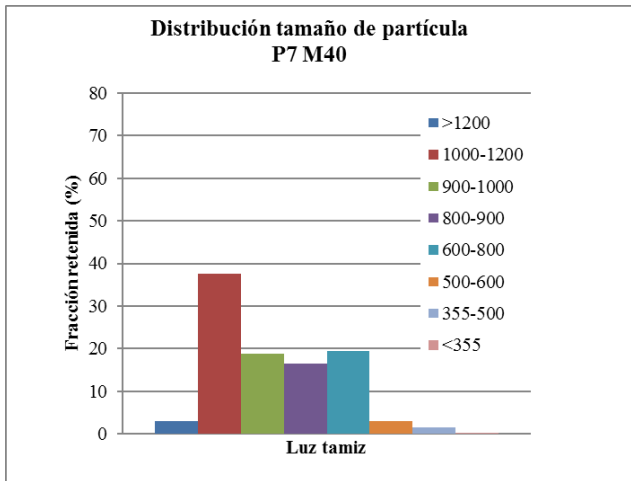


Figura 63. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P7 M40.

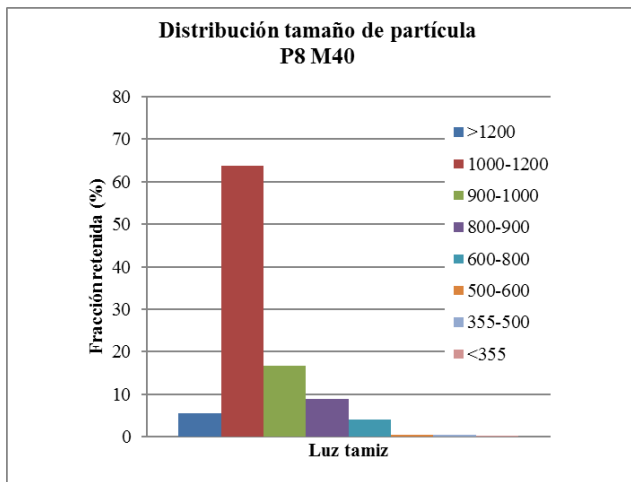


Figura 64. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P8 M40.

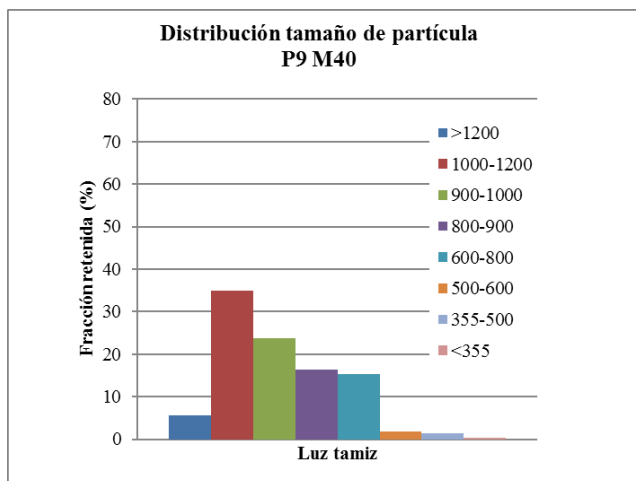


Figura 65. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P9 M40.

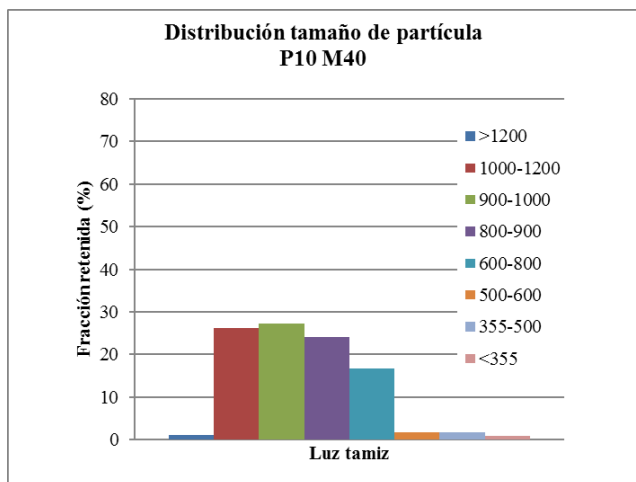


Figura 66. Resultado de distribución de tamaño de partícula de P10 M40.

RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de friabilidad para las distintas formulaciones, tal como se puede observar en las Tablas 89 a 98, siendo en todas las formulaciones correctas, ya que son menores de 1 %. Sin embargo, existe una tendencia de mayor friabilidad cuanto mayor es el contenido de EC N100 o almidón pregelatinizado en la mezcla.

Cabe destacar que la fórmula P8 M40 es la que presenta la menor friabilidad (0,34 %) y es precisamente la que tiene una composición más parecida a las fórmulas P12M30 y P12M50, las cuales presentan friabilidades similares a la obtenida (0,20 % y 0,26 %, respectivamente).

Tabla 89. Resultado de friabilidad de P1 M40.

Peso muestra (g)				
	10,02			
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	322,92	332,87	9,95	0,67
<355 (base)	377,84	377,84	0,00	

Tabla 90. Resultado de friabilidad de P2 M40.

Peso muestra (g)				
	10,05			
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	322,92	332,91	9,99	0,64
<355 (base)	377,84	377,85	0,01	

Tabla 91. Resultado de friabilidad de P3 M40.

Peso muestra (g)	10,02
-------------------------	-------

Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	390,97	9,95	0,73
<355 (base)	377,84	377,84	0,00	

Tabla 92. Resultado de friabilidad de P4 M40.

Peso muestra (g)	10,02
-------------------------	-------

Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	390,96	9,94	0,75
<355 (base)	377,84	377,84	0,00	

Tabla 93. Resultado de friabilidad de P5M40.

Peso muestra (g)	10,03
-------------------------	-------

Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,03	390,98	9,95	0,84
<355 (base)	377,84	377,84	0,00	

RESULTADOS

Tabla 94. Resultado de friabilidad de P6 M40.

Peso muestra (g)				
	10,00			
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	390,95	9,93	0,73
<355 (base)	377,84	377,84	0,00	

Tabla 95. Resultado de friabilidad de P7 M40.

Peso muestra (g)				
	10,01			
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	390,93	9,91	0,98
<355 (base)	377,84	377,84	0,00	

Tabla 96. Resultado de friabilidad de P8 M40.

Peso muestra (g)				
	10,00			
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	390,99	9,97	0,34
<355 (base)	377,87	377,84	0,00	

Tabla 97. Resultado de friabilidad de P9 M40.

Peso muestra (g)		10,01		
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	390,97	9,95	0,62
<355 (base)	377,84	377,84	0,00	

Tabla 98. Resultado de friabilidad de P10 M40.

Peso muestra (g)		10,01		
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	390,93	9,91	0,96
<355 (base)	377,84	377,84	0,00	

Finalmente, se aprecian los resultados correspondientes a la dureza de las diferentes formulaciones. Se obtienen durezas con valores similares comprendidas entre el intervalo 24-43 N/mm, tal como se pueden apreciar en las Tablas 99 a 108. Siendo la fórmula P2 M40 la que presenta el valor más bajo del grupo y la fórmula P6 M40 la que tiene la dureza máxima del grupo.

RESULTADOS

Tabla 99. Resultados de dureza de P1 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,95	584,98	0,20	2955,97	29,56
2	1,04	541,47	0,14	3953,74	39,54
3	1,02	507,30	0,10	5209,70	52,10
4	1,16	314,37	0,07	3389,87	33,90
5	0,99	565,94	0,20	2835,13	28,35
6	1,01	681,50	0,19	3478,30	34,78
7	1,04	352,48	0,12	2848,99	28,49
8	1,03	554,67	0,12	4532,70	45,33
9	0,99	832,17	0,26	3184,21	31,84
10	1,09	549,07	0,17	3237,50	32,38
11	0,92	771,70	0,23	3396,24	33,96
12	0,96	334,13	0,13	2617,28	26,17
13	1,12	678,80	0,23	2957,10	29,57
14	0,97	435,30	0,23	1878,39	18,78
15	1,09	715,45	0,26	2697,95	26,98
16	1,02	861,29	0,19	4389,67	43,90
17	0,98	585,94	0,13	4454,23	44,54
18	1,02	429,64	0,12	3663,14	36,63
19	0,87	530,07	0,12	4457,46	44,57
20	1,16	443,28	0,14	2776,68	27,77
21	0,99	510,97	0,21	2427,79	24,28
22	0,98	822,53	0,18	4555,57	45,56
23	0,92	570,57	0,15	3792,62	37,93
24	0,88	602,06	0,20	2949,87	29,50
25	1,05	686,40	0,22	3047,35	30,47
26	0,92	850,65	0,23	3693,08	36,93
27	1,09	638,01	0,17	3631,91	36,32
28	0,90	628,06	0,27	2292,94	22,93
29	0,98	667,14	0,18	3593,93	35,94
30	0,99	559,04	0,22	2491,14	24,91
Media	1,00	593,50	0,18	3379,68	33,80
SD	0,07	147,51	0,05	788,40	7,88
RSD	7,43	24,85	29,03	23,33	23,33

Tabla 100. Resultados de dureza de P2 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,95	457,27	0,17	2686,14	26,86
2	0,87	413,49	0,26	1580,27	15,80
3	0,82	409,03	0,14	2880,75	28,81
4	0,90	466,78	0,17	2779,41	27,79
5	0,91	500,36	0,19	2568,62	25,69
6	0,94	411,12	0,21	1918,30	19,18
7	0,96	399,51	0,15	2683,80	26,84
8	0,95	480,52	0,19	2554,20	25,54
9	1,00	446,57	0,18	2423,90	24,24
10	0,99	467,16	0,14	3384,19	33,84
11	0,90	451,80	0,18	2483,95	24,84
12	1,00	387,78	0,16	2338,80	23,39
13	1,02	363,13	0,27	1352,02	13,52
14	0,93	501,75	0,19	2624,18	26,24
15	0,95	395,76	0,16	2428,87	24,29
16	0,93	427,00	0,12	3418,49	34,18
17	0,99	529,28	0,22	2338,13	23,38
18	0,96	363,26	0,15	2441,67	24,42
19	0,96	453,85	0,19	2417,65	24,18
20	0,96	542,76	0,18	2985,84	29,86
21	1,00	416,53	0,19	2116,20	21,16
22	1,00	450,80	0,20	2229,05	22,29
23	0,87	428,13	0,13	3151,24	31,51
24	0,81	410,83	0,18	2306,01	23,06
25	0,90	507,86	0,13	3732,68	37,33
26	0,86	332,82	0,13	2616,75	26,17
27	0,78	379,14	0,18	2061,68	20,62
28	0,83	269,86	0,12	2303,10	23,03
29	0,78	331,86	0,22	1457,69	14,58
30	0,89	400,80	0,17	2281,14	22,81
Media	0,92	426,56	0,18	2484,82	24,85
SD	0,07	61,24	0,04	535,80	5,36
RSD	7,36	14,36	21,07	21,56	21,56

RESULTADOS

Tabla 101. Resultados de dureza de P3 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,41	170,79	0,06	2551,14	25,51
2	0,65	664,19	0,10	6688,16	66,88
3	0,38	83,93	0,04	1782,48	17,82
4	0,54	377,53	0,07	5707,79	57,08
5	0,59	412,03	0,08	4815,17	48,15
6	0,62	433,92	0,10	4156,48	41,56
7	0,52	360,22	0,10	3458,94	34,59
8	0,67	405,07	0,09	4251,29	42,51
9	0,51	13,89	0,01	1107,34	11,07
10	0,56	403,07	0,09	4409,90	44,10
11	0,72	188,62	0,07	2715,58	27,16
12	0,61	327,30	0,09	3398,55	33,99
13	0,49	441,29	0,09	5014,01	50,14
14	0,56	521,04	0,07	7226,48	72,26
15	0,56	273,59	0,08	3539,68	35,40
16	0,52	607,54	0,15	4000,15	40,00
17	0,77	349,77	0,11	3079,84	30,80
18	0,64	555,40	0,11	5049,64	50,50
19	0,66	290,31	0,12	2475,72	24,76
20	0,66	515,49	0,11	4700,29	47,00
21	0,57	561,00	0,10	5595,71	55,96
22	0,57	523,63	0,14	3668,71	36,69
23	0,65	512,67	0,11	4768,17	47,68
24	0,59	770,76	0,14	5497,93	54,98
25	0,57	364,06	0,06	5576,02	55,76
26	0,65	314,86	0,06	4811,47	48,11
27	0,69	401,55	0,09	4487,23	44,87
28	0,60	354,67	0,08	4257,65	42,58
29	0,71	264,59	0,07	3492,94	34,93
30	0,60	283,51	0,09	3045,46	30,45
Media	0,59	391,54	0,09	4177,66	41,78
SD	0,09	164,41	0,03	1368,63	13,69
RSD	14,35	41,99	32,86	32,76	32,76

Tabla 102. Resultados de dureza de P4 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	1,04	632,36	0,25	2563,92	25,64
2	1,06	644,05	0,18	3493,29	34,93
3	0,91	488,65	0,18	2741,19	27,41
4	0,91	541,75	0,25	2112,33	21,12
5	0,81	661,20	0,46	1411,88	14,12
6	0,95	750,51	0,25	3038,16	30,38
7	0,92	691,88	0,25	2784,54	27,85
8	0,80	1519,27	0,50	3025,49	30,25
9	0,95	16,38	0,02	661,06	6,61
10	0,96	428,57	0,13	3285,52	32,86
11	0,99	542,44	0,20	2737,29	27,37
12	0,82	444,57	0,11	4060,49	40,60
13	0,99	718,71	0,23	3105,38	31,05
14	1,01	521,82	0,17	3015,60	30,16
15	0,95	462,17	0,16	2781,68	27,82
16	0,87	597,32	0,20	2980,50	29,80
17	1,01	533,56	0,22	2429,97	24,30
18	1,12	356,82	0,15	2389,13	23,89
19	0,92	583,02	0,25	2336,32	23,36
20	0,98	447,57	0,14	3081,87	30,82
21	0,99	752,68	0,21	3612,42	36,12
22	0,96	888,72	0,41	2155,84	21,56
23	0,99	462,26	0,13	3437,84	34,38
24	0,93	709,29	0,21	3314,63	33,15
25	0,94	555,93	0,16	3380,01	33,80
26	0,93	476,30	0,14	3271,97	32,72
27	0,89	711,85	0,20	3619,93	36,20
28	0,97	296,56	0,15	1917,46	19,17
29	1,00	532,77	0,21	2555,71	25,56
30	1,01	543,03	0,26	2080,95	20,81
Media	0,95	583,73	0,21	2779,41	27,79
SD	0,07	240,81	0,10	708,20	7,08
RSD	7,36	41,25	46,37	25,48	25,48

RESULTADOS

Tabla 103. Resultados de dureza de P5 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,96	320,69	0,13	2503,25	25,03
2	0,96	753,47	0,23	3307,09	33,07
3	0,98	940,55	0,37	2501,81	25,02
4	0,83	717,54	0,34	2079,72	20,80
5	1,02	613,63	0,20	3018,34	30,18
6	0,84	634,55	0,25	2518,60	25,19
7	1,02	510,16	0,19	2699,33	26,99
8	0,94	860,62	0,50	1707,58	17,08
9	0,95	483,38	0,13	3576,97	35,77
10	0,98	682,72	0,19	3642,46	36,42
11	0,98	396,52	0,13	3092,21	30,92
12	1,01	675,08	0,21	3198,20	31,98
13	1,15	412,35	0,13	3051,38	30,51
14	0,99	632,36	0,22	2912,14	29,12
15	1,02	442,02	0,15	2899,66	29,00
16	0,96	539,50	0,20	2656,56	26,57
17	0,88	547,58	0,22	2445,71	24,46
18	0,87	500,60	0,13	3780,48	37,80
19	0,96	402,58	0,14	2785,43	27,85
20	0,85	372,33	0,19	1892,10	18,92
21	0,94	611,11	0,23	2651,18	26,51
22	0,91	1116,68	0,50	2223,39	22,23
23	0,95	773,82	0,50	1538,18	15,38
24	1,04	703,91	0,17	4157,91	41,58
25	0,94	780,27	0,22	3531,26	35,31
26	1,00	576,51	0,26	2175,87	21,76
27	1,16	488,00	0,18	2342,47	23,42
28	1,05	623,34	0,19	3293,92	32,94
29	1,07	290,89	0,13	2130,11	21,30
30	1,16	433,47	0,15	2430,44	24,30
Media	0,98	594,54	0,23	2758,13	27,58
SD	0,09	187,65	0,11	631,35	6,31
RSD	8,71	31,56	48,41	22,89	22,89

Tabla 104. Resultados de dureza de P6 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,97	523,76	0,10	5411,26	54,11
2	0,88	567,33	0,11	5054,68	50,55
3	0,95	655,54	0,15	4438,44	44,38
4	1,03	352,16	0,09	3932,95	39,33
5	0,99	399,97	0,12	3193,51	31,94
6	0,85	378,46	0,09	3977,57	39,78
7	1,02	661,81	0,18	3740,94	37,41
8	0,90	343,82	0,09	3812,36	38,12
9	1,09	537,35	0,14	3926,80	39,27
10	1,14	541,64	0,24	2248,95	22,49
11	0,90	588,18	0,14	4182,12	41,82
12	1,00	737,62	0,13	5485,81	54,86
13	1,02	520,07	0,12	4411,08	44,11
14	0,88	319,23	0,09	3435,51	34,36
15	0,84	505,09	0,08	5964,92	59,65
16	1,01	622,02	0,15	4166,50	41,67
17	0,81	557,21	0,16	3349,62	33,50
18	1,06	930,46	0,18	5214,70	52,15
19	0,95	520,95	0,10	5237,34	52,37
20	0,92	667,68	0,12	5730,37	57,30
21	1,06	585,53	0,16	3658,23	36,58
22	1,04	438,57	0,14	3128,74	31,29
23	1,04	839,17	0,17	4870,07	48,70
24	1,00	553,32	0,13	4098,09	40,98
25	0,97	561,55	0,12	4739,52	47,40
26	1,12	561,93	0,11	4849,71	48,50
27	0,99	552,58	0,18	3039,89	30,40
28	0,95	788,18	0,13	5817,60	58,18
29	0,96	296,44	0,11	2607,26	26,07
30	1,13	601,94	0,10	5994,35	59,94
Media	0,98	556,99	0,13	4323,96	43,24
SD	0,09	148,07	0,04	1018,31	10,18
RSD	8,71	26,58	27,37	23,55	23,55

RESULTADOS

Tabla 105. Resultados de dureza de P7 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,96	475,86	0,12	3964,53	39,65
2	0,95	344,53	0,11	2959,61	29,60
3	1,05	386,63	0,20	1908,15	19,08
4	0,95	365,53	0,11	3177,20	31,77
5	1,04	455,36	0,12	3755,93	37,56
6	0,94	302,43	0,12	2588,11	25,88
7	0,84	374,18	0,12	3020,22	30,20
8	0,97	560,98	0,16	3379,50	33,79
9	0,93	388,31	0,13	2970,11	29,70
10	0,96	527,36	0,26	1989,95	19,90
11	1,05	474,89	0,18	2603,94	26,04
12	0,99	445,09	0,11	3816,28	38,16
13	1,00	416,34	0,16	2556,50	25,57
14	1,06	514,94	0,13	3847,86	38,48
15	1,00	307,59	0,09	3213,23	32,13
16	1,16	313,72	0,13	2042,56	20,43
17	1,03	412,99	0,12	3550,86	35,51
18	0,93	500,05	0,17	2836,14	28,36
19	0,62	1576,87	0,50	3142,12	31,42
20	1,00	311,55	0,20	1506,64	15,07
21	0,90	343,21	0,11	3020,44	30,20
22	0,95	457,96	0,12	3647,75	36,48
23	0,98	331,41	0,14	2399,14	23,99
24	1,00	487,95	0,25	1947,69	19,48
25	1,12	389,64	0,11	3442,96	34,43
26	1,00	533,44	0,11	4881,78	48,82
27	0,95	493,38	0,11	4278,04	42,78
28	1,10	348,81	0,18	1861,02	18,61
29	1,05	502,36	0,18	2821,61	28,22
30	1,11	677,65	0,15	4483,42	44,83
Media	0,99	467,37	0,16	3053,78	30,54
SD	0,10	227,85	0,08	831,40	8,31
RSD	9,84	48,75	49,31	27,23	27,23

Tabla 106. Resultados de dureza de P8 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	1,04	476,36	0,10	4759,90	47,60
2	0,98	481,83	0,25	1942,61	19,43
3	1,01	441,46	0,11	4021,45	40,21
4	0,96	299,61	0,11	2706,07	27,06
5	0,90	682,29	0,21	3235,97	32,36
6	0,92	414,45	0,11	3593,03	35,93
7	0,98	425,21	0,10	4157,33	41,57
8	0,93	325,51	0,09	3583,45	35,83
9	1,00	487,45	0,11	4175,44	41,75
10	0,83	535,66	0,08	6524,06	65,24
11	1,00	381,22	0,11	3287,80	32,88
12	0,87	599,29	0,12	4817,06	48,17
13	0,97	468,97	0,12	3750,98	37,51
14	0,97	420,62	0,08	5453,96	54,54
15	1,01	397,09	0,12	3180,52	31,81
16	0,98	405,71	0,09	4320,12	43,20
17	0,89	461,15	0,19	2373,78	23,74
18	0,97	450,32	0,11	4090,01	40,90
19	1,04	623,77	0,15	4167,55	41,68
20	0,88	278,87	0,07	3674,36	36,74
21	1,04	342,64	0,11	2955,63	29,56
22	1,03	620,02	0,13	4545,58	45,46
23	0,92	373,30	0,11	3263,72	32,64
24	0,96	377,11	0,11	3382,51	33,83
25	0,88	317,43	0,09	3655,57	36,56
26	0,96	350,37	0,15	2378,75	23,79
27	0,96	377,59	0,10	3836,46	38,36
28	0,94	413,87	0,10	4199,95	42,00
29	0,93	277,42	0,12	2255,80	22,56
30	0,89	203,59	0,09	2188,45	21,88
Media	0,95	423,67	0,12	3682,60	36,83
SD	0,06	110,25	0,04	1002,98	10,03
RSD	5,80	26,02	32,81	27,24	27,24

RESULTADOS

Tabla 107. Resultados de dureza de P9 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,80	415,63	0,16	2602,60	26,03
2	0,86	387,49	0,14	2648,88	26,49
3	0,95	348,03	0,11	2983,35	29,83
4	0,89	307,48	0,08	3705,83	37,06
5	1,02	429,66	0,14	2952,00	29,52
6	1,07	444,77	0,17	2620,99	26,21
7	0,89	328,30	0,11	2993,32	29,93
8	1,05	324,56	0,10	3184,02	31,84
9	1,12	381,20	0,13	2877,28	28,77
10	0,88	340,37	0,10	3388,31	33,88
11	0,84	432,03	0,14	3071,80	30,72
12	0,96	429,19	0,11	3791,18	37,91
13	0,87	854,71	0,50	1698,59	16,99
14	0,95	445,20	0,13	3285,62	32,86
15	1,07	248,77	0,19	1317,13	13,17
16	0,85	461,01	0,14	3369,69	33,70
17	0,98	427,81	0,17	2549,57	25,50
18	0,89	251,18	0,10	2517,22	25,17
19	0,94	382,84	0,16	2311,81	23,12
20	0,97	393,86	0,14	2770,98	27,71
21	0,89	343,07	0,13	2611,22	26,11
22	1,07	348,09	0,13	2656,86	26,57
23	1,02	523,87	0,16	3154,05	31,54
24	1,00	432,10	0,14	3070,37	30,70
25	0,83	386,16	0,10	3798,41	37,98
26	1,06	363,58	0,19	1927,41	19,27
27	1,16	433,19	0,14	3028,34	30,28
28	0,97	385,51	0,12	3050,16	30,50
29	0,86	404,11	0,11	3491,12	34,91
30	1,16	481,41	0,12	3249,82	32,50
Media	0,96	404,51	0,15	2889,26	28,89
SD	0,10	105,21	0,07	571,96	5,72
RSD	10,41	26,01	49,74	19,80	19,80

Tabla 108. Resultados de dureza de P10 M40.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,86	744,14	0,19	3913,06	39,13
2	0,80	416,08	0,12	3431,20	34,31
3	0,86	525,96	0,14	3760,22	37,60
4	0,88	408,08	0,11	3766,98	37,67
5	0,87	335,48	0,08	4176,50	41,77
6	0,88	534,76	0,15	3629,07	36,29
7	0,88	613,27	0,22	2744,16	27,44
8	0,81	290,81	0,07	4364,71	43,65
9	0,85	660,09	0,24	2789,82	27,90
10	0,85	485,48	0,14	3328,24	33,28
11	0,79	411,22	0,13	3232,55	32,33
12	0,83	535,29	0,14	3827,44	38,27
13	0,78	549,92	0,11	4767,61	47,68
14	0,81	652,87	0,27	2357,96	23,58
15	0,77	294,28	0,14	2095,72	20,96
16	0,84	824,51	0,21	3827,21	38,27
17	0,81	363,08	0,11	3198,22	31,98
18	0,85	510,14	0,13	3751,55	37,52
19	0,81	301,62	0,07	4206,24	42,06
20	0,92	343,18	0,11	3196,03	31,96
21	0,88	552,38	0,12	4649,74	46,50
22	0,96	667,55	0,28	2402,52	24,03
23	0,93	516,13	0,18	2886,23	28,86
24	0,79	358,73	0,09	3828,71	38,29
25	0,78	390,75	0,17	2334,80	23,35
26	0,78	327,46	0,09	3504,18	35,04
27	0,78	469,89	0,10	4724,53	47,25
28	0,88	757,32	0,24	3164,49	31,64
29	0,79	383,78	0,09	4103,70	41,04
30	0,81	603,99	0,21	2888,40	28,88
Media	0,84	494,27	0,15	3495,06	34,95
SD	0,05	147,98	0,06	725,75	7,26
RSD	5,95	29,94	40,14	20,76	20,76

9.3.7 Aplicación en goma de mascar y evaluación sensorial

Esta parte del estudio se lleva a cabo con el fin de evaluar el efecto que provocan a nivel sensorial las distintas fórmulas desarrolladas y escogidas para dicha aplicación. En colaboración con PAYMSA se pretende desarrollar un nuevo sistema de aromatización para aplicarlo en goma de mascar.

Este sistema se compone de un primer agente aromatizante en estado líquido dispersado en la matriz de la goma de mascar, disponible para su liberación rápida, y un segundo agente aromatizante constituido por pellets matriciales que vehiculizan aromas, de liberación controlada.

Ambos agentes aromatizantes combinados de forma óptima deben permitir la consecución de un efecto dual, es decir, que se perciba el cambio de un sabor a otro diferente durante la masticación. Esto implica una salida secuencial bien diferenciada de los aromas en cuestión. Según la recomendación del experto de confitería de PAYMSA, lo ideal es que la salida de aroma vehiculado por los pellets sea igual o mayor a 1 minuto y que la máxima intensidad percibida sea mayor o igual a 2 minutos desde el inicio de la masticación.

9.3.7.1 Estudio de aplicación de las mejores fórmulas en goma de mascar para aromatización simple y dual

Este estudio se realiza con las mejores fórmulas que se han obtenido en el estudio de formulación: P12M30, P12M50, P6 M40, P7 M40 y P8 M40. También se aplica la fórmula P12M10 para evaluar el efecto de los pellets que vehiculizan la menor cantidad de mentol. Todas las fórmulas se aplican en goma de mascar sin azúcar, cuya formulación pertenece a PAYMSA. Los

resultados obtenidos de las encuestas de degustación se presentan en el Anexo IV.

9.3.7.1.1 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M10 para aromatización dual

Se realiza una primera aplicación con la fórmula que vehiculiza la menor cantidad de aroma P12M10 (10 % p/p teórico mentol respecto peso seco) para conocer su efecto sensorial en gomas de mascar que contienen aroma de fresa líquido y mentol (forma de cristal y pellets P12M10) a igualdad de dosis. Su correspondiente cuestionario de degustación consta de 3 preguntas, que tienen por objetivo conocer:

- Pregunta 1: ¿Qué sabor se percibe en primer lugar, fresa o menta?
- Pregunta 2: En cuanto a intensidad, ¿cómo valoras el sabor a menta?
- Pregunta 3: En cuanto a su duración, ¿cómo valoras el sabor a menta?

Los resultados obtenidos (ver la Tabla 109 y la Figura 67) demuestran que, a igualdad de dosis de los aromas, el mentol vehiculizado por los pellets (muestra 427) da lugar a una intensidad de sabor y duración mayor respecto el mentol cristal (muestra 369).

En referencia a la Pregunta 1, para muestra 369 la mayoría de los panelistas percibe primero la fresa (Fresa:8; Menta:1; Ambos:3); y para la muestra 427 se percibe también la fresa en primer lugar (Fresa:10; Menta: 2; Ambos:0). Estos resultados están de acuerdo con la naturaleza del aroma de fresa, ya que al encontrarse en estado líquido está disponible para liberarse de manera más rápida y, por lo tanto, percibirse primero. La muestra 369 pone en evidencia que el hecho de que el mentol esté vehiculizado en los pellets favorece que no se perciba al mismo tiempo que la fresa. En otras palabras,

RESULTADOS

la matriz del pellet aporta cierta protección al mentol que hace que se perciba en segundo lugar.

Tabla 109. Resultado de análisis sensorial de P12M10.

	Intensidad	Duración
MUESTRA 369	3	2
MUESTRA 427	4	5

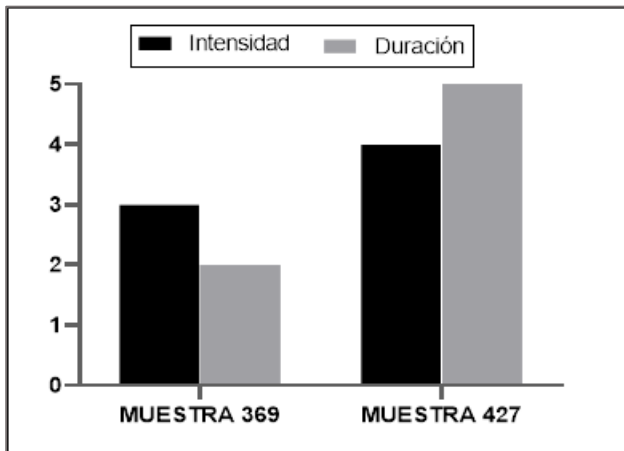


Figura 67. Resultado de análisis sensorial de P12M10. Dosis aroma: fresa 2 g/Kg + mentol 0,325 g/kg. Muestra 369: fresa + mentol cristal, Muestra 427: fresa + pellets P12M10. N° panelistas: 12. Escala valoración:1-5 (1: muy flojo, 3: moderado, 5: muy fuerte).

9.3.7.1.2 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M30 Lote 2

Rec 6 para aromatización simple

Se aplican en la goma de mascar, los pellets de la fórmula P12M30 Lote 2 Rec 6 (recubrimiento durante 10,5 h a T de aire de entrada 30-35 °C) para evaluar el efecto que aporta el proceso de recubrimiento. Las gomas de mascar evaluadas sólo contienen mentol cristal (muestra 223), pellets P12M30 sin recubrir (muestra 456) y pellets P12M30 recubiertos (muestra 789) a igualdad de dosis.

El correspondiente cuestionario de degustación recaba información sobre la intensidad de sabor del mentol percibida a los 30 s, 5 min y 15 min; y si el sabor se percibe al instante de comenzar a masticar la muestra. Los resultados obtenidos (ver la Tabla 110 y la Figura 68) demuestran que la intensidad de sabor es mayor para la muestra 456 respecto las demás muestras.

Por el contrario, la que presenta menor intensidad de sabor es la muestra 789 que contiene los pellets recubiertos. Esto está de acuerdo con lo esperado, puesto que el recubrimiento debe proteger al mentol para que no se perciba a los 30 s, sino más adelante. Sin embargo, estas horas de recubrimiento y temperatura de trabajo dan lugar a un perfil de sabor más plano.

Respecto al momento en el que se comienza a percibir el sabor, los panelistas percibieron una salida casi inmediata para la muestra 223 (media 5 s), una salida intermedia para la muestra 456 (media de 18 s) y una salida retardada para la muestra 789 (media de 46 s).

Cabe destacar que la muestra 789, cambia de textura durante la evaluación a una textura más blanda y es percibida por la mayoría de los panelistas. Esto se debe a la cantidad de pellets recubiertos añadida a la goma de mascar, ya que para que todas las muestras estén a igualdad de dosis se añade mayor cantidad de pellets recubiertos respecto a mentol cristal y pellets sin recubrir, dado que los pellets recubiertos contienen un 5,85 % de mentol vs el 21,14 % de mentol de los pellets sin recubrir. De modo que en la fórmula de la goma de mascar para la muestra 789 se disminuye la cantidad del agente de carga sorbitol, lo cual genera estos cambios de textura.

RESULTADOS

Tabla 110. Resultado de análisis sensorial de P12M30 Rec 6.

	Intensidad sabor a 30 s	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min
MUESTRA 223	3	2	2
MUESTRA 456	4	3	2
MUESTRA 789	2	3	1

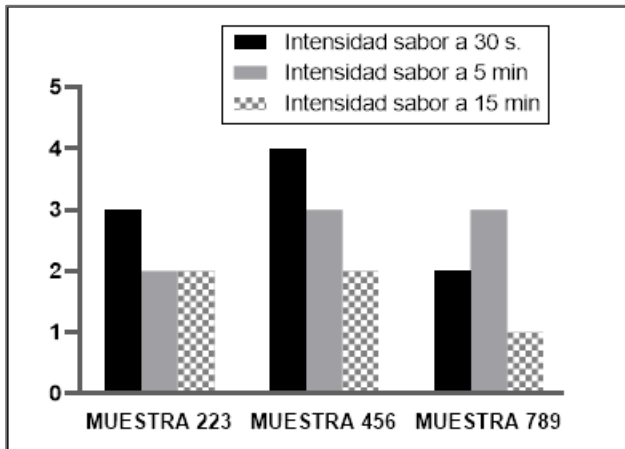


Figura 68. Resultado de análisis sensorial de P12M30 Rec 6. Dosis aroma: mentol 5 g/kg. Muestra 369: mentol cristal, Muestra 456: pellets P12M30, Muestra 789: pellets P12M30 Rec 6. N° panelistas: 12. Escala valoración:1-5 (1: muy flojo, 3: moderado, 5: muy fuerte).

9.3.7.1.3 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M30 Lote 3 Rec 7 para aromatización simple

Los pellets de la fórmula P12M30 Rec7 (4,5 h de recubrimiento a T de aire entrada ambiente) se aplican en goma de mascar para evaluar si se consigue una salida retardada de mentol con menor tiempo de recubrimiento y con la temperatura de aire de entrada que lo conserva mejor.

Las gomas de mascar evaluadas contienen sólo mentol cristal (muestra 223), pellets P12M30 (muestra 391) y pellets recubiertos (muestra 513) a igualdad de dosis.

El cuestionario de degustación recaba información sobre la intensidad de sabor del mentol percibida a los 30 s, 5 min y 15 min y si el sabor se percibe al instante de comenzar a masticar la muestra. Los resultados obtenidos (ver la Tabla 111 y Figura 69) demuestran que la intensidad de sabor es mayor para la muestra 391 respecto a las demás muestras.

En cuanto a la salida del aroma, los panelistas perciben primero la muestra 223 (media de 8 s), después la muestra 391 (media de 21 s) y finalmente la muestra 513 (media de 24 s). El tiempo de recubrimiento de 4,5 h no es suficiente para controlar por más tiempo la salida del aroma respecto los pellets sin recubrir.

Tabla 111. Resultado de análisis sensorial de P12M30 Rec 7.

	Intensidad sabor a 30 s	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min
MUESTRA 223	3	2	1
MUESTRA 391	4	3	2
MUESTRA 513	3	3	1

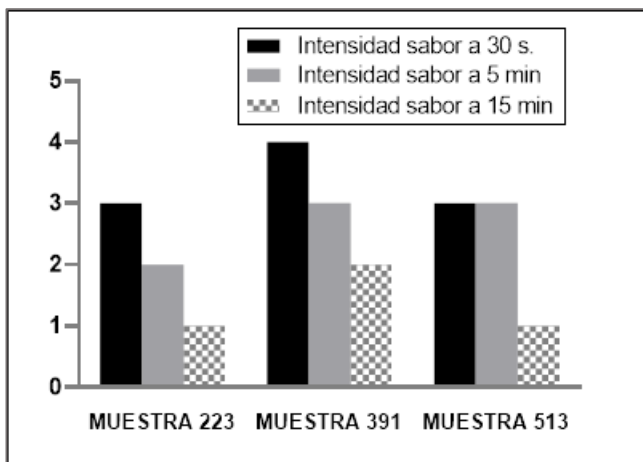


Figura 69. Resultado de análisis sensorial de P12M30 Rec 7. Dosis aroma: mentol 5 g/kg. Muestra 223: mentol cristal, Muestra 391: pellets P12M30, Muestra 513: pellets P12M30 Rec 7. N° panelistas: 12. Escala valoración:1-5 (1: muy flojo, 3: moderado, 5: muy fuerte).

RESULTADOS

9.3.7.1.4 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M30 Lote 3 Rec 9 para aromatización dual (propilenglicol)

En esta aplicación se valora el efecto del disolvente del aroma líquido del sistema de aromatización y el efecto del recubrimiento de los pellets P12M30 con mayor tiempo de recubrimiento (10,5 h de recubrimiento a T de aire de entrada ambiente).

La literatura existente (Potineni y Peterson, 2008) reporta que el tipo de disolvente del aroma líquido puede influenciar en el perfil de liberación del aroma, así como en la textura de la goma de mascar. Por este motivo, se evalúan gomas de mascar que contienen 2 aromas: aroma frutal líquido disuelto en propilenglicol o en triacetina (ver siguiente epígrafe), y pellets P12M30 Rec 9.

En esta aplicación, sólo se compara los pellets sin recubrir (muestra 121) y los pellets recubiertos (muestra 122), dado que en las anteriores aplicaciones ya se ha demostrado que el hecho de que el mentol se encuentre vehiculizado en pellets mejora su intensidad de sabor y retarda la percepción del mismo respecto el mentol cristal.

La goma de mascar evaluada contiene la misma proporción de pellets (5 % p/p) para poder compararlos a igualdad de textura, dado que al encontrarse a la misma proporción, el tiempo exacto de percepción de sabor es más comparativo, a pesar de que a priori habrá diferencias de intensidad de sabor por el contenido de mentol en los pellets sin recubrir y recubiertos, 25,06 % y 9,95 %, respectivamente.

El cuestionario de degustación recopila información sobre el tiempo exacto de percepción del sabor y su intensidad, así como la intensidad de sabor a los 5 y 15 min; y la máxima intensidad de sabor y el tiempo en el que ocurre la misma. También se recaba información sobre si el perfil de sabor de ambas muestras es agradable o no.

Los resultados obtenidos (ver la Tabla 112 y la Figura 70) demuestran que la muestra 122 presenta una salida de mentol retardada (media de 0,83 min) respecto la muestra 121 (media de 0,16 min). Además, se percibe un claro cambio de sabor durante la masticación: al inicio se percibe el aroma frutal predominantemente y después de una media de 0,83 minutos comienza a percibirse el mentol, que se mantiene hasta el final de la valoración. Es decir, existe una salida secuencial diferenciada de ambos aromas.

Asimismo, esta muestra obtiene una intensidad de sabor máxima a los 1,85 minutos respecto la muestra 121 (0,76 min).

Cabe destacar que la muestra 122 cumple con las características esperadas para la consecución del efecto dual mencionadas anteriormente: el aroma se percibe alrededor de un minuto y su intensidad máxima es próxima a dos minutos desde el inicio de la masticación. Por lo tanto, se logra el efecto dual propuesto por PAYMSA, empleando estas condiciones de aplicación.

En cuanto al agrado de perfil de sabor, la mayoría de los panelistas manifiesta que ambas muestras son de su agrado, y resaltan que la muestra 121 es más intensa a nivel de frescor respecto la muestra 122, lo cual ya se había previsto debido al diferente contenido de mentol.

RESULTADOS

Tabla 112. Resultado de análisis sensorial de P12M30 Rec 9.

	Tiempo exacto percepción sabor (min)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)
MUESTRA 121	0,16	8	3	2	9	0,76
MUESTRA 122	0,83	1	6	2	9	1,85

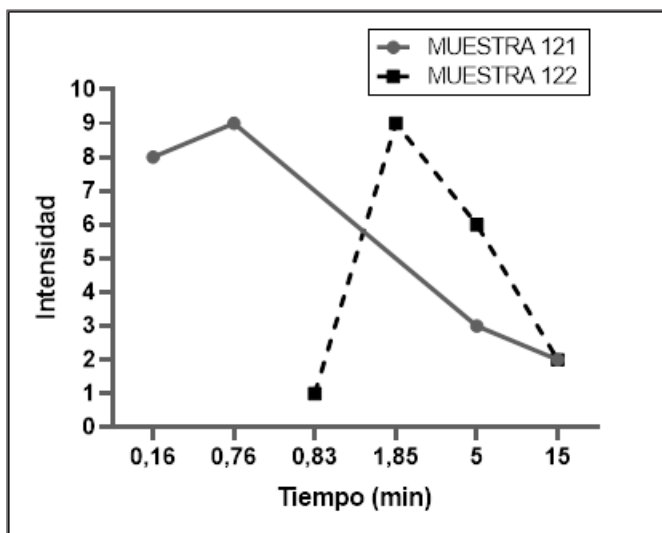


Figura 70. Resultado de análisis sensorial de P12M30 Rec 9. Dosis aroma: frutal sandía 1,5 % p/p y pellets 5 % p/p. Muestra 121: pellets P12M30, Muestra 122: pellets P12M30 Rec 9. N° panelistas: 12. Escala valoración: 1-10 (1: flojo, 5: moderado, 10: fuerte).

9.3.7.1.5 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M30 Lote 3 Rec 9 para aromatización dual (triacetina)

Tal como se explica en el anterior apartado, se evalúa el efecto del disolvente del aroma líquido del sistema de aromatización. En esta aplicación el aroma líquido frutal está disuelto en triacetina. En esta prueba sólo se aplican los pellets P12M30 Rec 9 a dos proporciones, 3 y 5 % p/p, puesto que según los expertos de confitería un 3 % es una proporción ideal para evitar cualquier posible modificación en la textura de la goma de mascar.

El correspondiente cuestionario de degustación recopila información sobre el tiempo exacto de percepción del sabor y su intensidad, así como la intensidad de sabor a los 5 y 15 min; y la máxima intensidad de sabor y el tiempo en el que ocurre la misma. También se consulta si se percibe o no una salida secuencial de los aromas.

Los resultados obtenidos (ver la Tabla 113 y la Figura 71) demuestran que la muestra 317 da lugar a un mayor tiempo de retardo (media de 1,10 min) respecto la muestra 237 (media de 0,89 min). Ambas muestras, proporcionan niveles bajos de intensidad de sabor.

En referencia a la salida secuencial de los aromas, para ambas muestras se percibe una salida retardada del mentol, pero no hay un cambio de sabor bien diferenciado, dado que el sabor frutal se percibe desde el inicio y permanece hasta el final de la valoración. Este efecto es más acusado para la muestra 317. Mientras que para la muestra 237, se aprecia una salida intermitente: primero se percibe el aroma frutal, después se percibe el mentol o un frutal mentolado y finalmente se vuelve a percibir el frutal.

Los resultados obtenidos, pueden explicarse por la naturaleza liposoluble de la triacetina y por esa razón perdura más tiempo en la goma de mascar. Mientras que el propilenglicol al tener una naturaleza hidrosoluble, se libera más fácilmente de la goma de mascar, y por lo tanto el aroma frutal se libera más rápidamente y desaparece a medida que se mastica la muestra.

En vista de estos resultados obtenidos, se puede afirmar que la naturaleza del disolvente del aroma líquido frutal del sistema de aromatización influye en la consecución del efecto dual.

RESULTADOS

Tabla 113. Resultado de análisis sensorial de P12M30 Rec 9.

	Tiempo exacto percepción sabor (min)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)
MUESTRA 317	1,10	1	2	1	3	3,09
MUESTRA 237	0,89	1	3	1	4	3,15

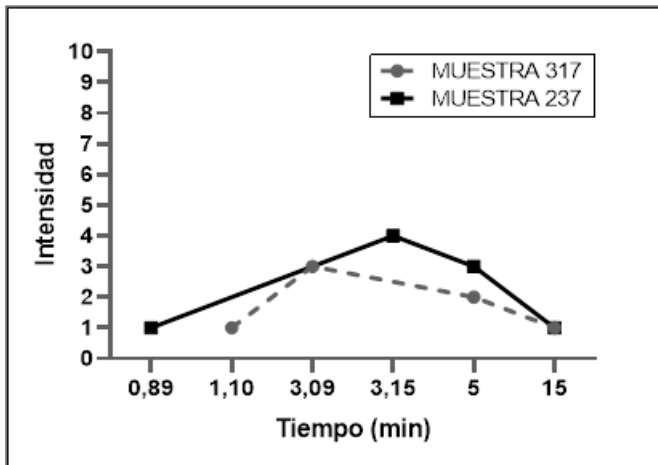


Figura 71. Resultado de análisis sensorial de P12M30 Rec 9. Dosis aroma: frutal tropical 1,5 % p/p y pellets 3 y 5 % p/p. Muestra 317: 3 % p/p pellets P12M30 Rec 9, Muestra 237: 5 % p/p pellets P12M30 Rec 9. N° panelistas: 12. Escala valoración: 1-10 (1: flojo, 5: moderado, 10: fuerte).

9.3.7.1.6 Aplicación y evaluación sensorial de las fórmulas P6 M40, P7 M40 y P8 M40 para aromatización dual (triacetina)

Las mejores fórmulas del estudio de la adición de agentes modificadores de la liberación, P6 M40 y P8 M40, se aplican en goma de mascar. Asimismo, se aplica la fórmula P7 M40 dado que contiene la mezcla de los tres agentes modificadores a una relación equivalente e interesa conocer el efecto sensorial que provoca.

Las gomas de mascar evaluadas contienen aroma líquido frutal combinado con mentol cristal (muestra 159), pellets P6 M40 (muestra 401), pellets P7 M40 (muestra 437), pellets P8 M40 (muestra 593) a igualdad de dosis.

El aroma frutal está disuelto en triacetina, debido a que se sabe que es el caso menos favorable para la liberación y si se consigue los resultados esperados con este disolvente, estos se podrían mejorar aún más empleando propilenglicol.

El cuestionario de degustación recopila datos sobre el tiempo exacto de percepción de sabor y su intensidad, la intensidad de sabor a los 5 y 15 min, así como la máxima intensidad de sabor y el tiempo de la misma. Además, se recaba información sobre la percepción secuencial de los sabores.

Los panelistas que evalúan las muestras son expertos debido a la cantidad de muestras por evaluar en una sesión. Los resultados (ver la Tabla 114 y la Figura 72) ratifican lo observado en los pellets P12M30 con o sin recubrir, el mentol vehiculizado en los pellets se percibe con retardo respecto al mentol cristal. De hecho, todos los pellets doblan el tiempo de salida respecto al mentol cristal. Sin embargo, para todas las muestras se logran intensidades de sabor de mentol similares, que en general son bajas, siendo la muestra 593, la que presenta una intensidad ligeramente mayor respecto a las demás. Asimismo, no se percibe la salida secuencial bien diferenciada de ambos aromas aplicados.

Para descartar que estos resultados son debidos únicamente a la triacetina, los pellets recubiertos se aplican en una goma de mascar que no contiene

RESULTADOS

aroma frutal líquido. Así, se observa que se mantienen los tiempos de liberación de aroma, pero se vuelven a obtener intensidades de sabor bajas.

Tabla 114. Resultado de análisis sensorial de P6 M40, P7 M40 y P8 M40.

	Tiempo exacto percepción sabor (min)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)
MUESTRA 159	0,20	2,33	2,67	1,17	3,17	3,23
MUESTRA 401	0,58	1,83	2,33	1,17	2,50	2,92
MUESTRA 437	0,46	2,50	3,17	1,67	3,50	3,00
MUESTRA 593	0,52	2,83	3,33	1,67	3,60	3,08

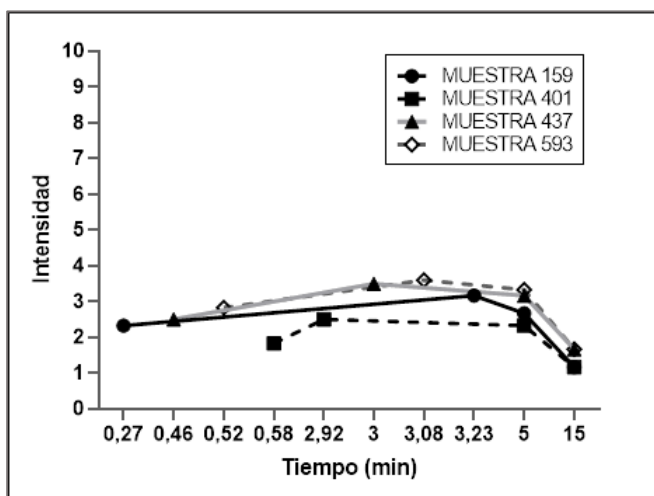


Figura 72. Resultado de análisis sensorial de P6 M40, P7 M40 y P8 M40. Dosis aroma: frutal tropical 15 g/kg y mentol 10 g/kg. Muestra 159: mentol cristal, Muestra 401: pellets P6 M40, Muestra 437: pellets P7 M40, Muestra 593: pellets P8 M40. N° panelistas: 3. Escala valoración: 1-10 (1: flojo, 5: moderado, 10: fuerte).

9.3.7.1.7 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M50 Lote 2 Rec 10 y Rec11 para aromatización simple

Se evalúa el efecto sensorial del recubrimiento en la fórmula que vehiculiza el 50 % p/p teórico de mentol (P12M50). Los tiempos de recubrimiento evaluados son 4 h (Rec 10) y 7 h (Rec 11) a T de aire de entrada ambiente.

Las gomas de mascar evaluadas contienen pellets sin recubrir (muestra 1), pellets recubiertos 4 h (muestra 2) y pellets recubiertos 7 h (muestra 3) a igualdad de dosis.

El cuestionario de degustación recaba información referente al tiempo exacto de percepción del mentol y su intensidad, y la intensidad de sabor del mismo a los 5 y 15 min. Los resultados (ver la Tabla 115 y la Figura 73) reflejan que los pellets recubiertos retardan la salida del mentol respecto los pellets sin recubrir. Para las tres muestras se logra una intensidad moderada-alta, siendo ligeramente más intensa de sabor la muestra que contiene los pellets sin recubrir.

Respecto al efecto del recubrimiento, en este caso no se aprecian diferencias tanto a nivel de salida de mentol como a nivel de intensidad de sabor, lo que podría deberse a los grosores de cobertura pelicular que se obtuvieron, 1,88 y 3,49 μm para Rec 10 y Rec 11, respectivamente.

Tabla 115. Resultado de análisis sensorial de P12M50 Lote 2.

	Tiempo exacto percepción sabor (min)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min
MUESTRA 1	0,13	7,13	5,25	2,88
MUESTRA 2	0,29	5,44	4,94	3,14
MUESTRA 3	0,26	5,88	4,88	3,71

RESULTADOS

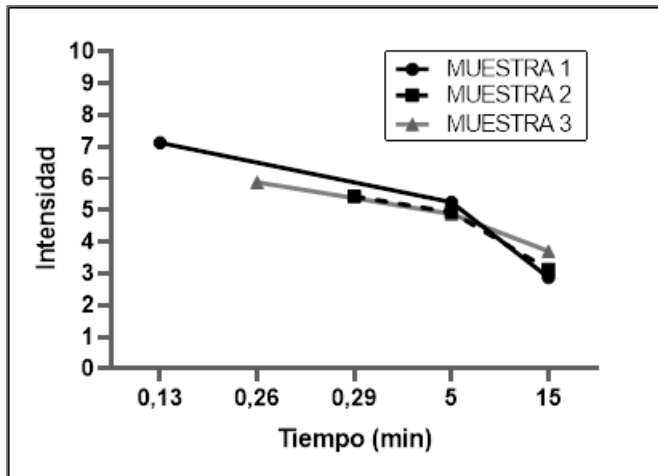


Figura 73. Resultado de análisis sensorial de P12M50 Lote 2. Dosis aroma: mentol 10 g/kg. Muestra 1: pellets P12M50 sin recubrir, Muestra 2: pellets P12M50 Rec 10, Muestra 3: pellets P12M50 Rec 11. N° panelistas: 8. Escala valoración: 1-10 (1: flojo, 5: moderado, 10: fuerte).

9.3.7.1.8 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M50 Lote 3 Rec 12 para aromatización simple

Se evalúa el efecto sensorial del recubrimiento de los pellets de la fórmula P12M50 durante 4 h a una temperatura de aire de entrada de 30-35 °C (Rec 12). Las gomas de mascar analizadas contienen pellets sin recubrir (muestra 402) y pellets recubiertos (muestra 378). El cuestionario de degustación recopila información sobre el tiempo exacto de percepción del sabor y su intensidad, así como la intensidad de sabor a los 5 y 15 min; y la máxima intensidad de sabor y el tiempo en el que ocurre la misma.

Los resultados (ver la Tabla 116 y la Figura 74) demuestran que se percibe un tiempo de salida del aroma similar tanto para los pellets sin recubrir como los recubiertos. Esto podría deberse al diferente % de mentol contenido en los pellets sin recubrir y recubiertos, 47,38 % y 27,76 %, respectivamente. Entonces, se añade más cantidad de pellets recubiertos para que se encuentre

a igualdad de dosis con los pellets no recubiertos. Por consiguiente, al estar en mayor cantidad, hay mayor probabilidad que los pellets recubiertos se mastiquen y perciban antes.

La intensidad de sabor es mayor para los pellets sin recubrir respecto los pellets recubiertos. No obstante, el recubrimiento aporta una intensidad moderada y sostenida en el tiempo.

Tabla 116. Resultado de análisis sensorial de P12M50 Rec 12.

	Tiempo exacto percepción sabor (min)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)
MUESTRA 402	0,21	7	5	4	8	1,28
MUESTRA 378	0,24	3	4	3	5	1,91

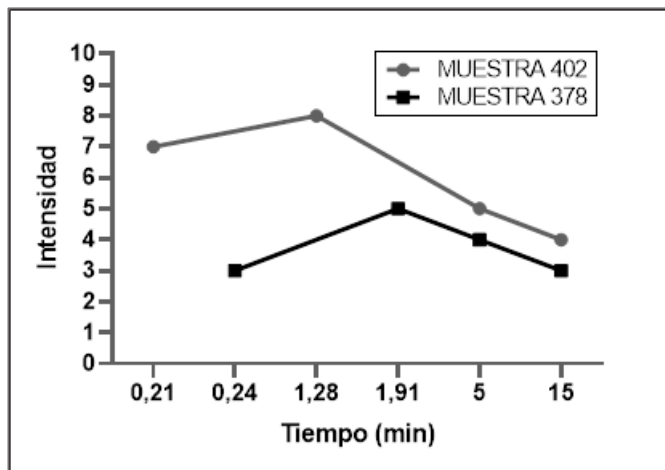


Figura 74. Resultado de análisis sensorial de P12M50 Rec 12. Dosis aroma: mentol 10 g/kg. Muestra 402: pellets P12M50 sin recubrir, Muestra 378: pellets P12M50 Rec 12. N° panelistas: 11. Escala valoración:1-10 (1: flojo, 5: moderado, 10: fuerte).

RESULTADOS

9.3.7.1.9 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M50 Lote 3 Rec 12 para aromatización dual

A partir de los resultados obtenidos en el apartado anterior, se evalúa el efecto sensorial de los pellets P12M50 Lote 3 Rec12 a proporciones de 1,5 %, 3 % y 5 % p/p.

Las gomas de mascar analizadas contienen 1,5 % p/p de aroma frutal líquido disuelto en propilenglicol y los pelles recubiertos a 1,5 % p/p (muestra D-2), pellets recubiertos a 3 % p/p (muestra D-3) y pellets recubiertos a 5 % p/p (muestra D-4). Los panelistas son expertos, dada la información concreta que se estudia.

El correspondiente cuestionario de degustación recopila información de la intensidad y tiempo exacto de percepción del mentol, la intensidad de sabor de este a los 5 y 15 min, así como la máxima intensidad de sabor y el tiempo en la ocurre la misma. También se obtiene información sobre el agrado del perfil de sabor de las muestras.

Los resultados obtenidos (ver la Tabla 117 y la Figura 75) demuestran que el tiempo de percepción de sabor es mayor para las proporciones 1,5 % y 3 % p/p (media de 0,38 y 0,44 min, respectivamente), respecto la proporción 5 % p/p (media de 0,25 min). Este resultado confirma que, al haber mayor cantidad de pellets en la goma de mascar, hay mayor probabilidad de percibir el mentol en un tiempo menor. Y como es lógico, al haber mayor cantidad de pellets también se percibe mayor intensidad de sabor.

Para las tres muestras no se percibe el cambio de sabor bien diferenciado, especialmente para la muestra D-2. La muestra D-3 consigue un cambio muy

corto; y la muestra D-4 presenta predominancia de intensidad de mentol, de modo que se percibe un sabor frutal-mentolado.

En cuanto al agrado del perfil de sabor, todos los jueces indican que la muestra D-3 es de su agrado. Mientras que la muestra D-2 no agrada a la mayoría porque su intensidad es baja, y la D-4 agrada sólo a la mitad porque presenta una intensidad de mentol elevada. Teniendo en cuenta todo lo evaluado, la proporción del 3 % p/p es la que ofrece mejores resultados.

Tabla 117. Resultado de análisis sensorial de P12M50 Rec 12.

	Tiempo exacto percepción sabor (min)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)
MUESTRA D-2	0,38	4,50	3,88	2,25	5,38	1,35
MUESTRA D-3	0,44	6,38	5,63	3,75	6,75	1,50
MUESTRA D-4	0,25	6,63	6,88	4,00	7,63	3,36

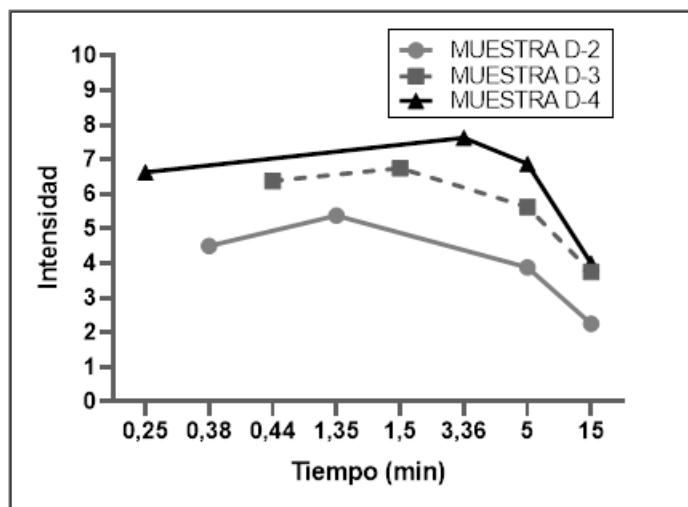


Figura 75. Resultado de análisis sensorial de P12M50 Rec 12. Dosis aroma: frutal tropical 1,5 % p/p y 1,5; 3 y 5 % p/p pellets recubiertos. Muestra D-2: 1,5 % p/p pellets P12M50 Rec 12, Muestra D-3: 3 % p/p pellets P12M50 Rec 12. Muestra D-4: 5 % p/p pellets P12M50 Rec 12. N° panelistas: 4. Escala valoración: 1-10 (1: flojo, 5: moderado, 10: fuerte).

9.3.7.1.10 Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M50 Lote 4 Rec 14 para aromatización dual

Se evalúa el efecto sensorial que provoca el recubrimiento de los pellets de la fórmula P12M50 durante 10 h bajo una temperatura de aire de entrada ambiente. Las gomas de mascar estudiadas contienen un 1,5 % de aroma frutal líquido disuelto en propilenglicol y mentol cristal (muestra 1), pellets sin recubrir (muestra 2) y pellets recubiertos 10 h (muestra 3). Todos a igualdad de dosis.

El correspondiente cuestionario de degustación recaba información sobre la intensidad y el tiempo exacto de percepción del mentol, la intensidad de sabor a los 5 y 15 min, y la intensidad máxima de sabor y el tiempo en la que ocurre la misma. Asimismo, recopila información sobre la percepción de la salida secuencial de los sabores. El panel evaluador es experto.

Los resultados (ver la Tabla 118 y la Figura 76) ratifican que el mentol vehiculizado en pellets sin recubrir como recubiertos aportan mayor intensidad de sabor respecto el mentol cristal a igualdad de dosis. Del mismo modo que generan un retardo en la percepción de mentol, siendo esto más acusado para los pellets recubiertos. Para las tres muestras no se percibe un cambio de sabor bien diferenciado, dado que en la muestra 2 se consigue un cambio de sabor ligero y la muestra 3 también, pero más notoria que la primera. La muestra 1, como es de esperar, no produce un cambio de sabor durante la masticación, dado que el mentol cristal al igual que el aroma líquido frutal no están protegidos por ninguna matriz, en contraste con los pellets.

Tabla 118. Resultado de análisis sensorial de P12M50 Rec 14.

	Tiempo exacto percepción sabor (min)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)
MUESTRA 1	0,18	2,67	3,50	1,75	4,58	1,73
MUESTRA 2	0,27	4,33	3,58	2,83	5,50	1,52
MUESTRA 3	0,48	4,67	4,00	2,75	6,50	1,92

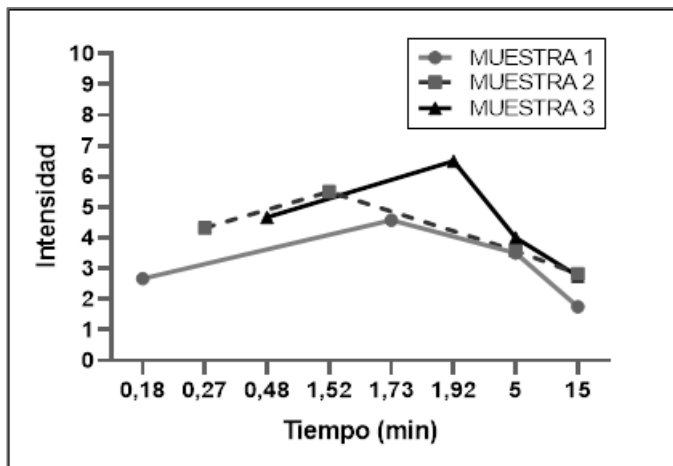


Figura 76. Resultado de análisis sensorial de P12M50 Rec 14. Dosis aroma: frutal sandía 15 g/kg y mentol 10 g/kg. Muestra 1: mentol cristal, Muestra 2: pellets P12M50 sin recubrir, Muestra 3: pellets P12M50 Rec 14. N° panelistas: 3. Escala valoración: 1-10 (1: flojo, 5: moderado, 10: fuerte).

9.4 Estudio para aroma de fresa: estrategias de microencapsulación

Esta línea de investigación se centra en la mejora de la incorporación del aroma líquido en la matriz de los pellets y, en consecuencia, evitar pérdidas del mismo durante el proceso de extrusión-esferonización, puesto que mediante la microencapsulación el aroma líquido pasa a estado sólido gracias a la adición de sustancias encapsulantes en combinación con sustancias de carga o diluyentes. La microencapsulación además de proteger el aroma a través de microcápsulas, puede modificar la liberación del mismo (Nedovic *et al.*, 2011; Raychaudhuri y Chakraborty, 2016).

9.4.1 Pruebas preliminares

Las primeras pruebas se llevan a cabo teniendo en cuenta los resultados logrados a nivel sensorial de los pellets desarrollados en los diferentes estudios para mentol, en especial la fórmula P12M30 (30 % mentol p/p, 10 % p/p HPMC E6 y 60 % p/p MCC respecto a peso seco) y la experiencia previa del diseño de benzaldehído (aroma en estado líquido).

Se prueba vehiculizar aroma líquido de fresa DL107950, primero un 10 % p/p de aroma respecto peso seco, y posteriormente un 30 % p/p respecto peso seco, dando lugar a las fórmulas P12F10 y P12F30, respectivamente.

En ambos casos se consigue una masa plástica que permite la extrusión adecuada, obteniéndose unos extrudidos plásticos y rompedizos al mismo tiempo. Asimismo, se observa que durante la extrusión se genera un ligero exudado de aroma sobre el tamiz del extrusor, cuyo efecto es mucho menor para la fórmula que vehiculiza el 10 % p/p de aroma.

En cuanto a la esferonización, se necesita el doble de velocidad para esferonizar los pellets de la fórmula P12F10, respecto los pellets de la fórmula P12F30, obteniéndose en ambos casos formas esféricas (ver la Tabla 119).

Tras el secado, se aprecia que los pellets son suaves y poco duros, sobre todo la fórmula P12F30. Esto puede atribuirse a la composición del aroma, ya que contiene un 48 % de triacetina en su formulación, y la misma tiene propiedades plastificantes, entre otras.

Tabla 119. Resultados de pruebas preliminares para aroma líquido de fresa DL107950.

Componente	P12F10	P12F30
	% teórico p/p	
Aroma de fresa líquido DL107950	10,00	30,00
MCC PH 101	80,00	60,00
HPMC E6	10,00	10,00
H ₂ Od (ml)*	170,00	212,00
Proceso		
Tiempo amasado (min)	5	5
Velocidad de extrusión (rpm)	350	350
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	2000/ 2	1000/ 2
T secado (LF1)	T _a 3,5 h	T _a 3,5 h
Control en proceso		
% HR (KF)	6,51	4,70
Forma pellet	Esférico	Esférico

*La cantidad de agua es la cantidad suficiente para obtener una masa plástica, para un lote de 300 g y 500 g de mezcla seca para P12F10 y P12F30, respectivamente . Residual después del secado.

RESULTADOS

Adicionalmente, se elabora una fórmula que vehiculiza un 30 % p/p de aroma líquido de hierbabuena DL107300, para evaluar la versatilidad de la matriz del pellet. Al igual que el aroma líquido de fresa, se obtiene una masa plástica que permite una extrusión y esferonización adecuada. También se observa una ligera exudación de aroma durante la extrusión. Al final del proceso se obtienen pellets de forma esférica, y de apariencia suave y poco dura. Esta fórmula se denomina P12HB30.

A partir de los resultados observados en estas pruebas, se decide que se deben realizar estrategias de microencapsulación para reducir o evitar la pérdida de aroma líquido durante la extrusión. Asimismo, se decide ejecutar estas pruebas con el aroma líquido de fresa, por razones comerciales. También, se decide cambiar el aroma empleado en las pruebas preliminares, por aroma líquido de fresa DL110560 que contiene una cantidad reducida de triacetina (9,5 % p/p); y se decide trabajar con secado en bandeja a temperatura ambiente durante 24 h para conservar mejor el aroma vehiculado.

Antes de comenzar las pruebas con los microencapsulados se comprueba que es posible realizar el proceso de extrusión-esferonización con un 30 % p/p de aroma líquido de fresa DL110560 respecto peso seco, obteniéndose la fórmula P12FC30. Los pellets resultantes tienen forma de cilindros muy cortos y de apariencia más dura en comparación con los pellets de la fórmula P12F30 (vehiculiza 30 % p/p aroma líquido de fresa DL107950).

9.4.2 Pruebas de aplicación de microencapsulados

Los microencapsulados se obtienen mediante secado por aspersion y son proporcionados por la empresa PAYMSA. La fórmula se compone de un 35 % p/p de maltodextrina 18 DE (diluyente), 35 % p/p de almidón modificado

(encapsulante) y un 30 % p/p de aroma de fresa líquido. Todos los pesos son referidos respecto peso seco.

El estudio se inicia basándose en las cantidades experimentadas con el mentol, donde es posible trabajar hasta proporciones de 50 % p/p de aroma respecto peso seco. Se intenta conseguir una máxima incorporación de microencapsulado ya que este sólo encapsula un 30 % de aroma líquido, razón por la que la primera fórmula contiene un 50 % de microencapsulado de fresa, un 40 % de MCC y un 10% de HPMC E6 p/p respecto peso seco. Esta fórmula se denomina PAFC50.

Se observa que con esta cantidad de microencapsulado el proceso de extrusión-esferonización se ve afectado negativamente, puesto que se genera una masa pegajosa que origina unos extrudidos que no se pueden esferonizar a pesar de trabajar con elevadas velocidades de esferonización.

Dicho resultado podría deberse a un exceso de aglutinante, debido a que el almidón también posee función aglutinante. Por consiguiente, se modifica la fórmula: se elimina la HPMC y se disminuye la cantidad de agua (fórmula PAFC50 V1). Sin embargo, esta modificación no mejora el resultado y además genera unos pellets cilíndricos mucho más largos que los que se obtuvieron trabajando con HPMC (fórmula PAFC50).

En la siguiente prueba (fórmula PAFC50 V2) se vuelve a trabajar con la HPMC y también se disminuye la cantidad de agua con objeto de obtener una masa poco pegajosa. Se observa que trabajando de este modo se disminuye ligeramente la pegajosidad de la masa, pero esta no es lo

RESULTADOS

suficientemente plástica para originar pellets esféricos, además durante el proceso de extrusión se aprecia una leve exudación del aroma.

En vista de estos resultados, se realiza otra modificación de la fórmula anterior, en donde se añade goma xantana (agente plastificante), se disminuye la cantidad de HPMC y se añade sílice coloidal (agente adsorbente y antiadherente) para evitar pérdida de aroma debido a la extrusión (fórmula PAFC50 V3). Se obtienen resultados similares a la PAFC50 V2, a excepción de que no se observa exudado de aroma (ver la Tabla 120).

Tabla 120. Composición y proceso de PAFC50-PAFC V3.

Componente	PAFC50	PAFC50 V1	PAFC50 V2	PAFC50 V3
	% teórico p/p			
Microencapsulado de fresa				
Aroma líquido fresa	15,04	15,04	15,04	15,04
Maltodextrina DE 18	17,48	17,48	17,48	17,48
Almidón modif Hi Cap 100	17,48	17,48	17,48	17,48
MCC PH 101	40,00	50,00	40,00	42,30
HPMC E6	10,00	0,00	10,00	5,00
Goma xantana	0,00	0,00	0,00	2,50
Tixoxil	0,00	0,00	0,00	0,20
H ₂ Od (ml)*	33,33	27,50	24,00	24,00
Proceso				
Tiempo amasado (min)	3	4	3	4
Velocidad de extrusión (rpm)	280/320	320	280/320	280/310
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	1000 rpm 5min	1000/2000 rpm 5 min	1000/2000 rpm 5 min	2000 rpm 5/10 min
T secado (bandejas)	T _a 24 h	T _a 24 h	T _a 24 h	T _a 24 h
Control en proceso				
Forma de pellets	Cilíndrico	Cilíndrico/ Cilíndrico	Cilíndrico/ Cilíndrico	Cilíndrico/ Cilíndrico

*La cantidad de agua es la cantidad suficiente para obtener una masa plástica, para un lote de 100 g de mezcla seca. Residual después del secado.

Como consecuencia de los resultados obtenidos con el 50 % de microencapsulado, se disminuye la cantidad a un 40 % p/p (fórmula PAFC 40) y 30 % p/p (fórmula PAFC 30) manteniendo la cantidad de HPMC al 10 % p/p y MCC cantidad suficiente para 100 %. En ambos casos se obtiene una masa poco pegajosa y por consiguiente un proceso de extrusión correcto. En cuanto a la forma, existe una tendencia a obtenerse pellets con forma cilíndrica, que se atenúan al aumentar la velocidad de esferonización (ver la Tabla 121).

Adicionalmente, se lleva a cabo una variación de la fórmula PAFC30, dando lugar a la fórmula PAFC30 V1, en la cual, en lugar de incorporar el microencapsulado de fresa en polvo se incorpora la emulsión que daría lugar a dicho microencapsulado, calculando que las cantidades de todos los componentes sean las mismas que en PAFC30. De este modo, se evitaría el doble proceso de secado al que es sometida la emulsión (primero *spray drying* y después secado en bandeja) y además así, teóricamente, se conservaría mejor la estructura de las microcápsulas, puesto que al encontrarse en forma de polvo cuando entran en contacto con el agua desionizada en la etapa de amasado, este podría romper la estructura de las microcápsulas por la solubilización de los agentes encapsulantes.

Los resultados demuestran que esta modificación no afecta al proceso de extrusión-esferonización, dado que no modifica la consistencia de la masa. Por lo tanto, se logra extrudir y esferonizar del mismo modo que la fórmula PAFC30, obteniéndose unos pellets de apariencia similar a los obtenidos con esta.

RESULTADOS

Tabla 121. Composición y proceso de PAFC40-PAFC30 V1.

Componente	PAFC40	PAFC30	PAFC30 V1
	% teórico p/p		
Microencapsulado de fresa			
Aroma líquido fresa	12,03	9,02	9,02
Maltodextrina DE 18	13,98	10,49	10,49
Almidón modif Hi Cap 100	13,98	10,49	10,49
MCC PH 101	50,00	60,00	60,00
HPMC E6	10,00	10,00	10,00
Goma xantana	0,00	0,00	0,00
Tixoxil	0,00	0,00	0,00
H ₂ Od (ml)*	36,67	46,67	46,67
Proceso			
Tiempo amasado (min)	4	5	5
Velocidad de extrusión (rpm)	310	310	310
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	1000/2000 rpm 5 min	1000/2000 rpm 5 min	1000/2000 rpm 5 min
Ta secado (bandejas)	T _a 24 h	T _a 24 h	T _a 24 h
Control en proceso			
Forma pellet	Cilíndrico/Cilíndrico	Cilindro corto/Esférico	Cilindro corto/Esférico

*La cantidad de agua es la cantidad suficiente para obtener una masa plástica, para un lote de 100 g de mezcla seca. Residual después del secado.

Por otra parte, se realiza una modificación de la fórmula P12FC30 añadiendo un agente adsorbente potente (sílice coloidal, a la cantidad máxima permitida en alimentación) para disminuir la pérdida del aroma debido a la exudación del mismo durante la extrusión; y también con el objetivo de obtener pellets con elevada carga de aroma, ya que el hecho de utilizar atomizados al 30% p/p de manera indirecta hace que el contenido final de aroma en los pellets sea menor. La composición de ambas fórmulas se aprecia en la siguiente Tabla 122.

Tabla 122. Composición y proceso de P12FC30 y P12FC V1.

Componente	P12FC30	P12FC30 V1
	% teórico p/p	
Aroma de fresa líquido DL110560	30,00	30,00
MCC PH 101	60,00	58,50
HPMC E6	10,00	10,00
Tixoxil 38A	0,00	1,50
H ₂ Od (ml)*	36,67	40,00
Proceso		
Tiempo amasado (min)	3	5
Velocidad de extrusión (rpm)	315	310
Velocidad/tiempo esferonización (rpm/min)	1000/ 5	1000/ 5
Ta secado (bandejas)	T _a 24 h	T _a 24 h
Control en proceso		
Forma pellet	Cilindro muy corto	Esférico

*La cantidad de agua es la cantidad suficiente para obtener una masa plástica, para un lote de 100 g de mezcla seca. Residual después del secado.

Se observa que el hecho de añadir sílice coloidal disminuye la exudación de aroma durante la extrusión y también mejora la forma de los pellets, obteniéndose una forma más esférica.

Sobre la base de todos los resultados obtenidos en este estudio, dado la importancia de la aplicabilidad en goma de mascar, se prioriza sobre el análisis mediante CG, llevar a cabo el análisis sensorial de aquellas fórmulas que proporcionan forma esférica o cilindro corto y mayor porcentaje de aroma de fresa vehiculizado, para así poder evaluar el efecto que ofrecen a nivel sensorial. Por lo tanto, se escogen las fórmulas P12FC30, P12FC30 V1, PAFC 30 y PAFC30 V1 (ver resultados en epígrafe 9.4.4).

RESULTADOS

Asimismo, de todas las formulaciones elaboradas, se elige caracterizar sólo la fórmula PAFC30 V1 que es análoga a PAFC30, presenta un proceso correcto de extrusión-esferonización y los pellets tienen forma esférica.

9.4.3 Caracterización SeDeM de las fórmulas obtenidas en el estudio

Se caracteriza fórmula PAFC30 V1 mediante método SeDeM, también se determina la distribución de tamaño de partícula, la friabilidad y la dureza. En la Tabla 123 se aprecia que todas las medias de incidencia para todos los parámetros evaluados por el método SeDeM son mayores de 5. Por lo tanto, los pellets presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad.

Tabla 123. Diagrama SeDeM para PAFC30 V1.

INCIDENCIA	Parámetro	siglas	unidad	valores experimentales (v)	(r)	media incidencia
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/ml	0,766	7,66	7,87
	Densidad compactada	Dc	g/ml	0,807	8,07	
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	-	1,054	9,73	7,31
	Ángulo de reposo	α °	°	20,638	5,87	
	Tiempo de deslizamiento	t	seg	7,333	6,33	
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	2,606	7,39	8,03
	Higroscopicidad	%H	%	2,643	8,68	

A continuación, en la Figura 77 se puede apreciar la distribución de tamaño de partícula de la fórmula en cuestión, en donde se observa que el tamaño de partícula está comprendido en el intervalo de 800-1200 μm .

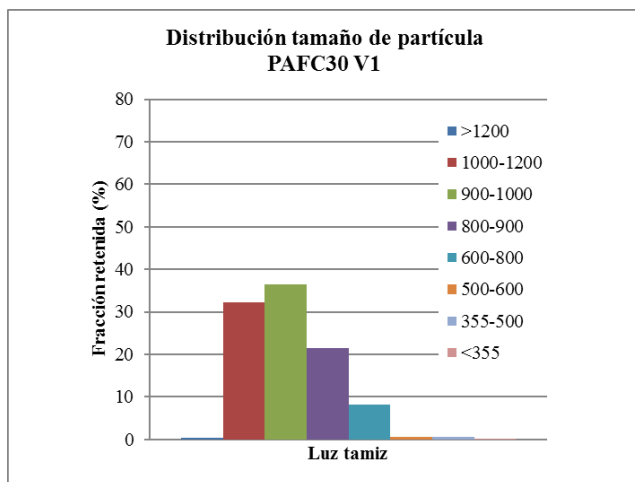


Figura 77. Resultado de distribución de tamaño de partícula de PAFC V1.

En lo que respecta al ensayo de friabilidad y dureza, en las Tablas 124 y 125 se exponen los resultados correspondientes. El valor de friabilidad es correcto (menor a 1 %) y presenta una dureza media de 80,38 N/mm, siendo esta fórmula la que exhibe el valor más alto de dureza a nivel de todas las fórmulas elaboradas con los diferentes aromas de estudio. Esta dureza puede ser consecuencia de su composición: la asociación entre maltodextrina, almidón modificado y HPMC E6.

Tabla 124. Resultado de friabilidad de PAFC30 V1.

Peso muestra (g)				
10,00				
Luz del tamiz (mm)	Tara tamiz (g)	Peso tamiz+muestra (g)	Fracción retenida (g)	% Friabilidad
355	381,02	391,00	9,98	0,18
<355 (base)	377,83	377,83	0,00	

RESULTADOS

Tabla 125. Resultado de dureza de PAFC30 V1.

Muestra	Diámetro pellet (mm)	Fuerza de ruptura (gf)	Compresión de ruptura (mm)	Gradiente (gf/mm)	Dureza (N/mm)
1	0,82	589,60	0,08	6874,58	68,75
2	0,88	643,53	0,07	8896,42	88,96
3	0,97	704,98	0,08	8352,19	83,52
4	0,92	744,51	0,10	7242,24	72,42
5	0,83	768,50	0,08	9348,18	93,48
6	0,90	772,18	0,11	7105,30	71,05
7	1,01	777,96	0,11	6815,46	68,15
8	0,99	811,00	0,09	8755,66	87,56
9	1,06	813,14	0,12	6699,63	67,00
10	0,81	841,58	0,13	6549,11	65,49
11	0,84	854,82	0,13	6685,41	66,85
12	0,87	888,68	0,13	6908,42	69,08
13	0,85	917,73	0,12	7686,44	76,86
14	0,78	927,03	0,11	8409,49	84,09
15	0,86	939,15	0,09	9947,18	99,47
16	0,90	941,05	0,13	6927,58	69,28
17	0,95	955,88	0,12	8015,55	80,16
18	1,00	978,72	0,11	8443,13	84,43
19	1,09	989,05	0,15	6702,34	67,02
20	0,88	1002,55	0,11	9150,22	91,50
21	0,96	1009,38	0,12	8585,88	85,86
22	0,88	1017,95	0,14	7257,16	72,57
23	1,00	1053,92	0,11	9743,22	97,43
24	0,93	1072,71	0,11	9989,69	99,90
25	0,97	1096,53	0,13	8346,59	83,47
26	0,82	1105,16	0,12	9108,51	91,09
27	0,92	1128,07	0,13	8870,66	88,71
28	1,00	1243,62	0,23	5472,76	54,73
29	1,03	1351,67	0,16	8159,08	81,59
30	0,96	1456,48	0,14	10081,98	100,82
Media	0,92	946,57	0,12	8037,67	80,38
SD	0,08	195,18	0,03	1220,39	12,20
RSD	8,70	20,62	25,30	15,18	15,18

9.4.4 Aplicación y evaluación sensorial

Se aplican en goma de mascar las fórmulas P12FC30, P12FC30 V1, PAFC 30 y PAFC V1 para aromatización simple a igualdad de dosis. Dado que se comparan fórmulas que vehiculizan el mismo aroma, pero en forma física diferente, aroma líquido y sólido (microencapsulado del aroma líquido), a continuación, se detalla el contenido teórico de aroma líquido en cada fórmula:

- P12FC30: 30 % p/p de aroma fresa líquido.
- P12FC30 V1: 30 % p/p de aroma fresa líquido.
- PAFC30: 9 % p/p de aroma fresa líquido.
- PAFC30 V1: 9 % p/p de aroma fresa líquido.

El correspondiente cuestionario de degustación recaba información sobre la intensidad y el tiempo exacto de percepción de aroma de fresa, la intensidad de sabor a los 5 y 15 min, y la intensidad máxima de sabor y el tiempo en la que ocurre la misma.

Los resultados demuestran que el tiempo exacto de percepción es similar para todas las muestras, siendo bajos en general. Además, las muestras que contienen los pellets que vehiculizan el 30 % de aroma líquido en comparación a las muestras que contienen pellets que vehiculizan 30 % de microencapsulado de fresa (contiene 9 % de aroma líquido), presentan valores similares de intensidad de sabor moderada a los diferentes tiempos evaluados. Es decir, que la microencapsulación del aroma de fresa protege al aroma durante el proceso de extrusión-esferonización evitando pérdidas de aroma, tal como se aprecia en la Tabla 126 y la Figura 78.

RESULTADOS

Tabla 126. Resultado de evaluación sensorial de fórmulas que vehiculizan aroma de fresa.

	Tiempo exacto percepción sabor (min)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)
MUESTRA FC-1	0,08	5,50	3,83	2,17	5,75	0,99
MUESTRA FC-2	0,14	5,33	3,33	1,83	6,00	1,25
MUESTRA FC-3	0,14	4,33	3,25	1,33	4,67	1,25
MUESTRA FC-4	0,11	5,25	3,83	2,17	5,42	1,10

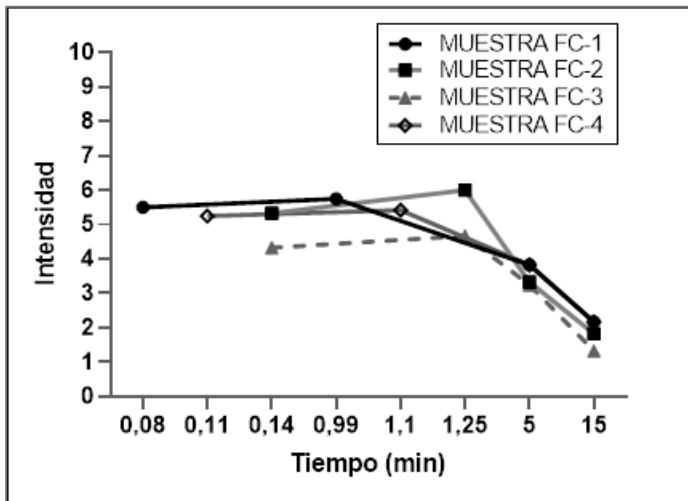


Figura 78. Resultado de análisis sensorial de fórmulas que vehiculizan aroma de fresa. Dosis aroma: 3 % p/p de cada fórmula. Muestra FC-1: P12FC30, Muestra FC-2: P12FC30 V1, Muestra FC-3: PAFC30, Muestra FC-4: PAFC30 V1. N° panelistas: 6. Escala valoración: 1-10 (1: flojo, 5: moderado, 10: fuerte).

9.5 Método analítico

9.5.1 Desarrollo del método de análisis para benzaldehído

El desarrollo del método de análisis para el benzaldehído se centra en encontrar una técnica óptima de extracción del analito, puesto que la preparativa de la muestra es un factor crítico que se debe tener en cuenta para el análisis correcto (Zuo *et al.*, 2013); y comprobar que las condiciones instrumentales que PAYMSA emplea en la identificación y cuantificación de aromas también puede aplicarse al mismo.

Primeramente, se realiza la identificación del analito con una solución patrón de benzaldehído de 50 ppm en etanol 96 %, mediante comparación de su espectro de masas obtenido con el espectro disponible en la librería NIST o Wiley del software del equipo. Tal como se observa en las Figuras 79 y 80, el espectro de masas de la librería presenta un factor de identificación (SI) del 99 % con relación al espectro obtenido de la solución patrón de benzaldehído, a su vez este espectro es similar al espectro obtenido para la solución problema (ver Figura 81).

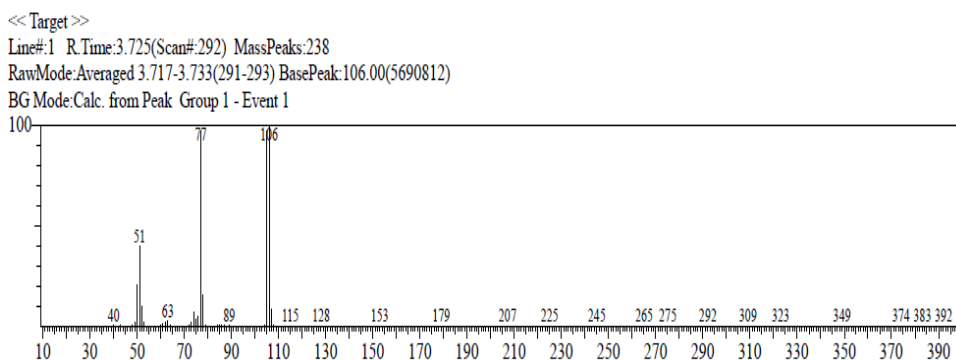


Figura 79. Espectro de masas obtenido para patrón de benzaldehído (50 ppm).

RESULTADOS

Hit#:1 Entry:2410 Library:NIST11s.lib
SI:99 Formula:C7H6O CAS:100-52-7 MolWeight:106 RetIndex:982
CompName:Benzaldehyde \$\$ Artificial Almond Oil \$\$ Benzaldehyde FFC \$\$ Benzenecarbonal \$\$ Benzenecarboxaldehyde \$\$ Benzoic aldehyde \$\$ Phenyl

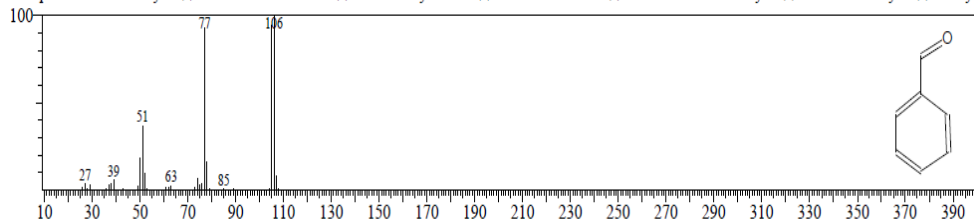


Figura 80. Espectro de masas propuesto por NIST Library.

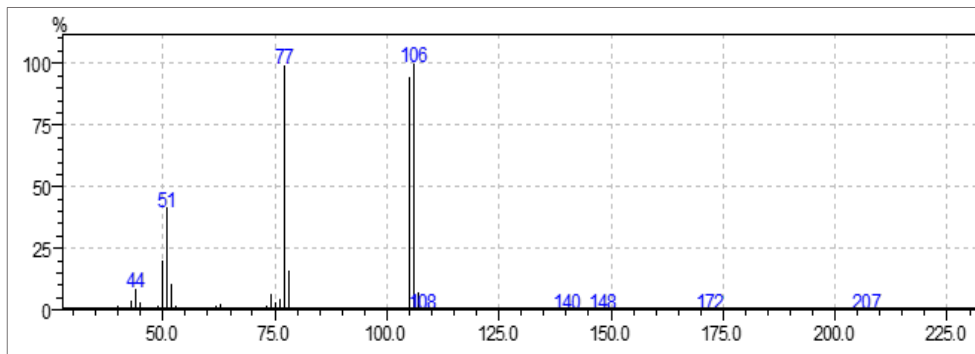


Figura 81. Espectro de masas de solución problema de pellets P12 (10 ppm).

Así mismo en el cromatograma obtenido de la solución patrón se refleja que el tiempo de retención del benzaldehído es de alrededor 3,7 min y que no existen interferencias debidas al disolvente empleado (etanol 96 %), tal como se puede apreciar en las Figuras 82 a 84.

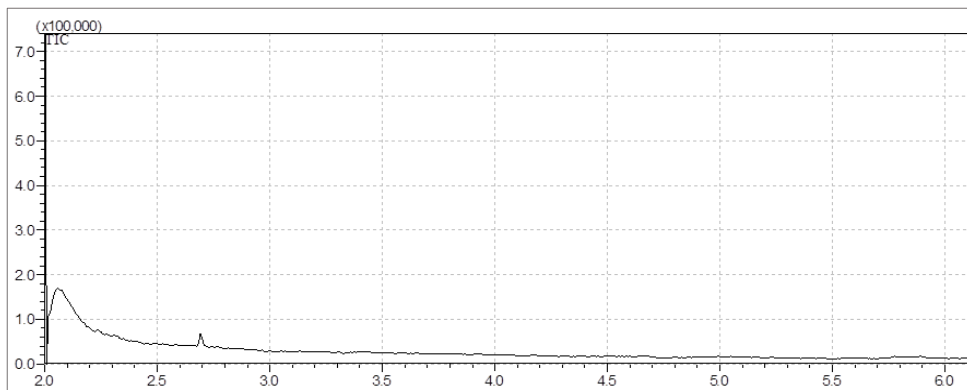


Figura 82. Cromatograma del blanco (EtOH 96 %).

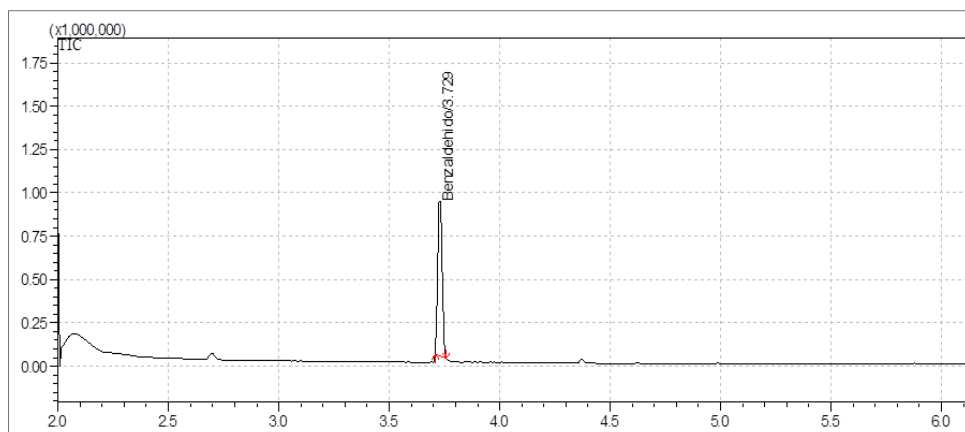


Figura 83. Cromatograma de solución patrón de benzaldehído (50 ppm).

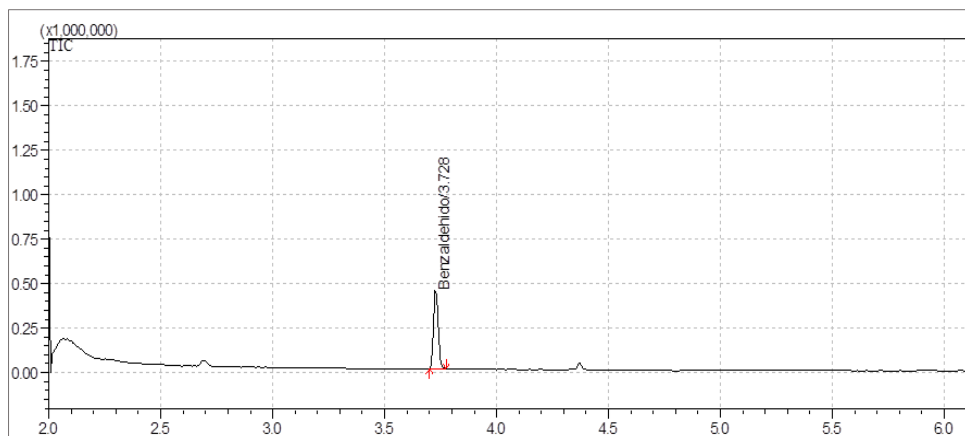


Figura 84. Cromatograma de solución problema de pellets P12 (10 ppm).

En cuanto al desarrollo de la técnica de extracción de la muestra, la primera prueba preliminar da lugar a recuperaciones bajas (menores del 25 %) en las muestras analizadas (pellets de las pruebas 11, 12, 13, 14, 15 y 16), siendo los pellets de la prueba 12 los que obtuvieron el mayor porcentaje de todos, 23 %.

RESULTADOS

Estos bajos valores de recuperación pueden deberse a la cantidad de disolvente empleado, el cual posiblemente queda saturado, puesto que se pretendía obtener extractos concentrados. Para esto, se molturó 1 g de muestra, seguidamente se pesó 0,5 g del polvo obtenido en un vial de 10 ml, al cual se le añadió etanol 96 % hasta completar 5 g. Se dejó bajo agitación magnética 30 min, pasado este tiempo se filtró y se diluyó 1/100 para proceder a su lectura bajo las condiciones cromatográficas descritas en el apartado 8.5.1.

En consecuencia, se escoge la muestra de la prueba 12, para realizar la comprobación de los valores de recuperación obtenidos, utilizando un método alternativo a la cromatografía de gases. El método alternativo que se considera es la cromatografía líquida de alta resolución acoplado a espectrofotómetro UV vis, ya que este se encuentra descrito en la bibliografía referente a métodos empleados para determinar benzaldehído (Kashani y Moghaddam, 2012). Dicho artículo detecta el benzaldehído a una longitud de onda de 254 nm. Entonces para emplear este método, primeramente, se debe confirmar que el analito es detectado y que no existen interferencias debidas al disolvente y a los excipientes de la muestra.

Para ello, por una parte, se realiza una solución stock de 1,0403 mg/ml de benzaldehído en etanol, y se hace diluciones sucesivas 1/10 (104,03 µg/ml) y 1/25 (4,16 µg/ml) para leerlas en el espectrofotómetro y de este modo encontrar una absorbancia comprendida entre 0-1; y por otra parte, se prepara el placebo de la muestra de la prueba 12 (80 % p/p MCC y 10 % p/p HPMC) y se realiza una solución del mismo en etanol a una concentración calculada en función de la concentración de la solución stock diluida que da lugar a valores de absorbancia deseados.

Los resultados obtenidos demuestran que el benzaldehído absorbe a una longitud de onda de 252 nm, un valor similar al descrito en el estudio de Kashani y Moghaddam, y que el placebo también absorbe en esa franja de longitudes, tal como se aprecia en las Figuras 85 y 86. Por lo tanto, este método no es selectivo en las condiciones ensayadas y queda descartado seguir el desarrollo de la cromatografía líquida de alta resolución.

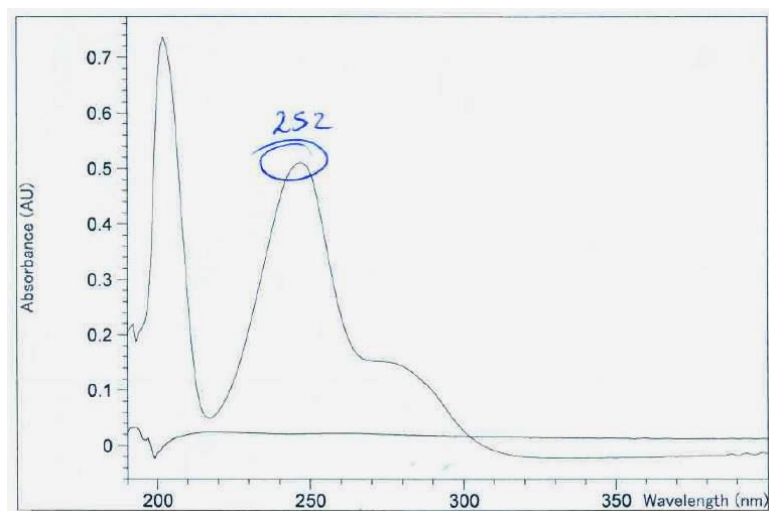


Figura 85. Espectro UV vis de benzaldehído en etanol (4,16 µg/ml).

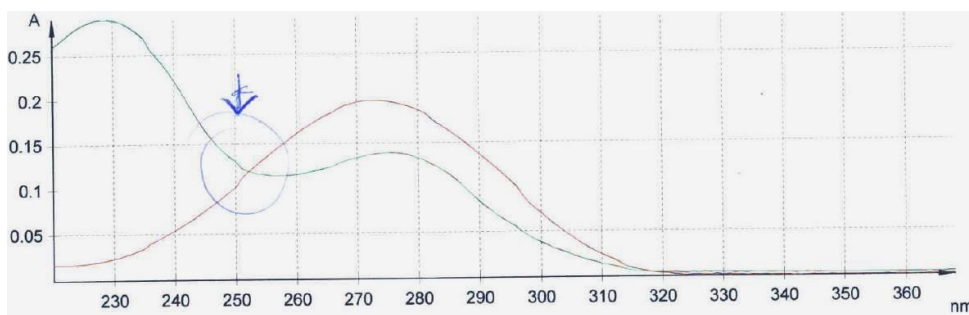


Figura 86. Espectro UV vis de placebo de muestra de la prueba 12 en etanol (60 µg/ml).

RESULTADOS

En consecuencia, se decide retomar el método por cromatografía de gases y optimizar la técnica de extracción de las muestras. Para ello, se realiza extracciones sucesivas con la muestra de la prueba 12, con el objetivo de analizar el % de recuperación que se extrae en cada fracción y, de este modo, cerciorarse que se ha extraído la totalidad del analito. Se procede según el método para extracciones sucesivas mediante agitación por túrrax y las condiciones cromatográficas descritas en el apartado 8.5.1.

Asimismo, en estas pruebas se decide emplear solventes alternativos al etanol 96 %, para verificar si proporcionan mejores recuperaciones. Se prueba con dietiléter y acetonitrilo.

Los resultados preliminares de 2 extracciones sucesivas con dietiléter respecto el etanol 96 %, no aporta mejoras significativas, por lo que se decide ejecutar las siguientes extracciones sucesivas (3^a y 5^a) empleando etanol 96 % y agitación mediante túrrax. Tal como se puede apreciar en las Tabla 127, se comprueba que tras la quinta extracción se ha extraído el contenido total de benzaldehído de los pellets, obteniendo una media de 45 % de recuperación. De este modo, se confirma que los pellets de la prueba 12, contenían casi el doble de cantidad de benzaldehído que el que se había obtenido en la primera prueba preliminar de extracción (23 % de recuperación).

Tabla 127. Resultado de extracciones sucesivas con EtOH 96 % mediante agitación con túrrax.

Número de extracciones sucesivas	Fracción	Media % Recuperación fracción	Media % Recuperación total
2	1 ^a	26,91	31,76 ± 5,79
	2 ^a	4,86	
3	1 ^a	33,94	42,01 ± 1,13
	2 ^a	6,65	
	3 ^a	1,42	
5	1 ^a	35,64	45,49 ± 1,44
	2 ^a	8,62	
	3 ^a	1,04	
	4 ^a	0,15	
	5 ^a	0,04	

n=2.

La cantidad de extracciones que requiere esta técnica es poco práctica para emplearla en rutina, pero ha ayudado a confirmar la extracción total del analito. Por este motivo, por una parte, se prueba con otro disolvente en el que el analito también es soluble (acetonitrilo) para comprobar si este puede extraerlo con menor número de extracciones y, por otra parte, se lleva a cabo una extracción única mediante agitación por ultrasonidos según el protocolo y condiciones cromatográficas descritas en el apartado 8.5.1.

Los resultados obtenidos se disponen en las Tablas 128 y 129, donde se observa que el etanol 96 % extrae mayor cantidad de analito que el ACN bajo el mismo número de extracciones. Asimismo, la extracción única mediante agitación con ultrasonidos es bastante mejor respecto a las 5 extracciones sucesivas juntas (todas las fracciones resultantes se recogen en el mismo matraz), puesto que se obtiene una mayor recuperación con una única extracción.

RESULTADOS

Tabla 128. Resultado de extracciones sucesivas con EtOH 96 % vs ACN mediante agitación con túrrax.

5 extracciones sucesivas	Fracción	Media % Recuperación fracción	Media % Recuperación total
Etanol 96 %	1 ^a	35,64	45,49 ± 1,44
	2 ^a	8,62	
	3 ^a	1,04	
	4 ^a	0,15	
	5 ^a	0,04	
Acetonitrilo	1 ^a	32,53	36,56 ± 1,95
	2 ^a	3,31	
	3 ^a	0,61	
	4 ^a	0,09	
	5 ^a	0,01	

n=2.

Tabla 129. Resultados de 5 extracción sucesivas juntas mediante agitación con túrrax vs extracción única mediante agitación por ultrasonidos.

Método de extracción	Media % Recuperación
5 extracciones sucesivas juntas	47,08 ± 2,73
Extracción por ultrasonidos	54,93 ± 1,02

n=2.

Teniendo en cuenta estos datos, se escoge la técnica de extracción única mediante agitación de ultrasonidos como la técnica óptima de extracción de pellets de benzaldehído.

Finalmente, se lleva a cabo la comprobación de la precisión del método analítico, con el objetivo de conocer la variación de los resultados que ofrece

el mismo empleando la técnica de extracción escogida, y las condiciones cromatográficas descritas en el apartado 8.5.1.

Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 130 y 131, donde se observa que la repetibilidad del sistema instrumental presenta un RSD de 5,22 %, y la repetibilidad de método un RSD de 8,36 %. Estos valores cumplen con el criterio de aceptación que recomienda la AEFI, puesto que $RSD_{sistema} < RSD_{método} \times \sqrt{2}$ (se obtiene $7,37 < 8,36$). Asimismo, estos resultados están de acuerdo con la recomendación de la AOAC, la cual permite hasta un 11 % de variación para las concentraciones de analito trabajadas (1-20 ppm). Además, estos RSD obtenidos están en concordancia a los criterios de aceptación de PAYMSA, que acepta un RSD de hasta 5 % para el sistema instrumental y hasta un 15 % para el método.

Tabla 130. Resultados de repetibilidad de sistema instrumental.

Número inyección	t _R	Recuperación (%)
1	3,739	53,25
2	3,740	55,06
3	3,734	52,27
4	3,737	62,24
5	3,735	54,39
6	3,741	54,34
7	3,742	56,83
8	3,741	54,88
9	3,741	54,45
Media	3,74	55,30
SD	0,00	2,89
RSD	0,08	5,22

RESULTADOS

Tabla 131. Resultado de repetibilidad de método de extracción.

Muestra	t_R	Recuperación (%)
1	3,738	52,30
2	3,741	58,48
3	3,741	49,79
Media	3,74	53,52
SD	0,00	4,47
RSD	0,05	8,36

En vista de todos los resultados obtenidos en este apartado, se concluye que la técnica de extracción desarrollada y escogida, así como las condiciones cromatográficas que emplea PAYMSA, constituyen un método que es selectivo y preciso para analizar las muestras de pellets que vehiculicen benzaldehído.

Finalmente, cabe resaltar que debido a los resultados del análisis de los pellets del diseño de benzaldehído -cuyas recuperaciones en general son bajas, lo cual determina que el estudio de formulación continúe con el mentol- no se evalúan los parámetros restantes necesarios para validar el método analítico para benzaldehído.

9.5.2 Desarrollo del método de análisis para mentol

El desarrollo del método analítico para mentol se enfoca en la obtención de la técnica óptima de extracción del mismo, dado que las condiciones cromatográficas que se utilizan son las que emplea PAYMSA, pero éstas se adaptan para el análisis del mentol.

Las primeras pruebas preliminares se llevan a cabo en PAYMSA con el cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas (CG-EM), pero debido a incidencias técnicas temporales, el método se adapta al cromatógrafo del laboratorio de la Unidad de Farmacognosia de la Universidad de Barcelona, el cual tiene el detector de ionización de llamas (CG-FID). En consecuencia, las pruebas se continúan con este equipo.

La ejecución de experimentos se basa en confirmar los parámetros de selectividad, exactitud, precisión, linealidad y rango en el CG-FID; y poner a punto la técnica óptima de extracción de la muestra. Para ello, se realizan las pruebas con muestras que presentan diferentes cantidades de mentol, puesto que se cuenta con varias fórmulas de pellets que vehiculizan mentol - que comparten mismos excipientes, pero con diferentes grados- y se pretende emplear el método para analizar todas las muestras.

Por lo tanto, se realizan la comprobación de la extracción total del analito mediante extracciones sucesivas con los pellets que contienen la cantidad más baja de mentol, un 10 % teórico de mentol (fórmula P12M10). Además, estas extracciones sucesivas se comparan con la extracción única mediante agitación por ultrasonidos, empleando etanol 96 % como solvente de extracción.

La exactitud se comprueba con la evaluación del % de recuperación con pellets que contienen un 20 % teórico de mentol (fórmula P12M20) y con el placebo del mismo. También, se comprueba la linealidad del intervalo de trabajo, con pellets que contienen teóricamente un 30 y 40 % de mentol (fórmulas P12M30 y P1M40, respectivamente). Para verificar la linealidad, se analizan diferentes cantidades de muestra: 0,1; 0,3; 0,5; 0,7 y 0,9 g, que

RESULTADOS

representan el 20, 60, 100, 140 y 180 % del contenido teórico de mentol, respectivamente.

Asimismo, se comprueba la extracción única mediante agitación con ultrasonidos con diferentes solventes: EtOH, ACN, heptano con los pellets que contienen un 30 % teórico de mentol (P12M30). También se estudia variaciones en el tiempo de agitación, una vez escogido el disolvente de trabajo con los pellets que contienen un 50 % teórico (P12M50).

Los resultados obtenidos confirman que el método adaptado en CG-FID es selectivo (se confirma ausencia de interferencias debidas a solventes o excipientes, y los cromatogramas de las soluciones patrones son similares a los cromatogramas de las soluciones problema); es preciso (los RSD de lecturas consecutivas son menores del 5 %); es exacto (se recupera un 100,92 % de analito del placebo cargado); y es lineal para el rango de concentraciones probadas (se obtiene un coeficiente de determinación, $R^2=0,9999$, ver la Figura 87).

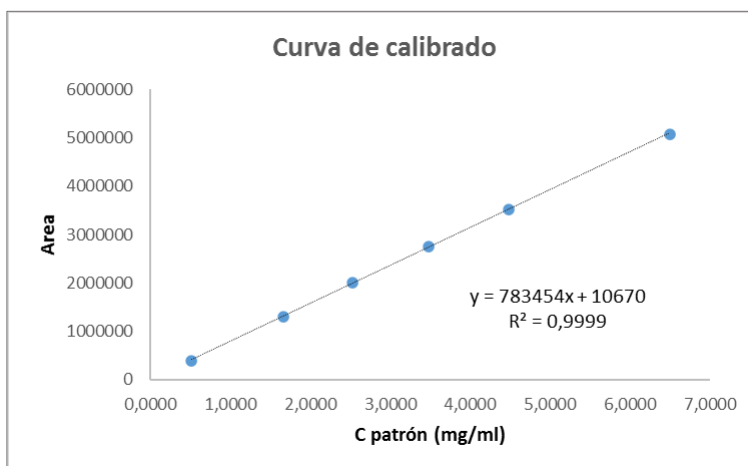


Figura 87. Curva de calibración para mentol.

Respecto a la linealidad del intervalo de trabajo, los resultados demuestran para ambas muestras, P12M30 y P1M40, que existe una relación lineal entre la concentración de muestra en la solución problema y la concentración de mentol en la solución problema, dado que se obtiene un coeficiente de determinación de $R^2=0,9992$ y $R^2=0,9995$, respectivamente, tal como se aprecian en las Tablas 132 y 133 y Figuras 88 y 89. Englobando ambos datos, puede observarse que este método se puede utilizar para analizar pellets que contengan mentol entre 4,12 % y 61,83 % (que corresponde al nivel de concentración de 20 % de P12M30 y al nivel de concentración 180 % de P1M40, respectivamente).

Tabla 132. Resultados de ensayo de linealidad (prevalidación) para P12M30.

Nivel de concentración	Pellet en solución problema (mg/ml)	Mentol en solución problema (mg/ml)	Factor respuesta (Y/X)
20%	2,1160	0,4116	0,1945
60%	6,1080	1,1958	0,1958
100%	10,1700	1,9848	0,1952
140%	14,1340	2,7590	0,1952
180%	18,1080	3,6476	0,2014
		Media	0,1964
		SD	0,0028
		RSD	1,4443

RESULTADOS

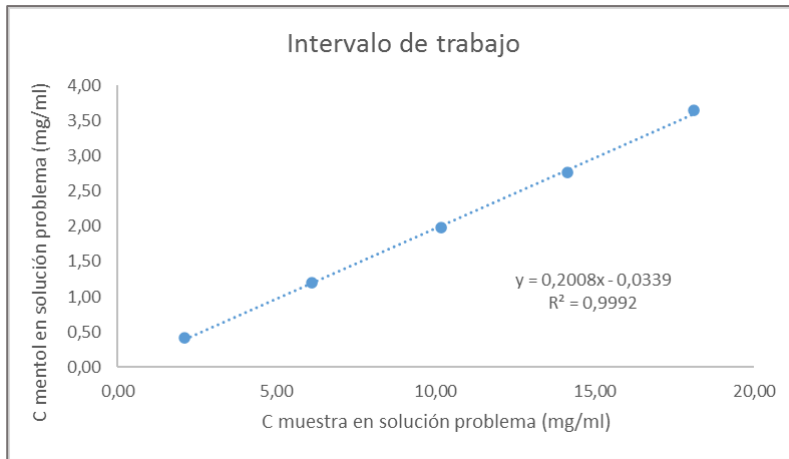


Figura 88. Resultado de intervalo de trabajo para P12M30.

Tabla 133. Resultados de ensayo de linealidad (prevalidación) para P1M40.

Nivel de concentración	Pellet en solución problema (mg/ml)	Mentol en solución problema (mg/ml)	Factor respuesta (Y/X)
20%	2,0760	0,7051	0,3396
60%	6,1180	2,1290	0,3480
100%	10,1060	3,5447	0,3508
140%	14,2720	4,8978	0,3432
180%	18,2120	6,1831	0,3395
		Media	0,3442
		SD	0,0050
		RSD	1,4621

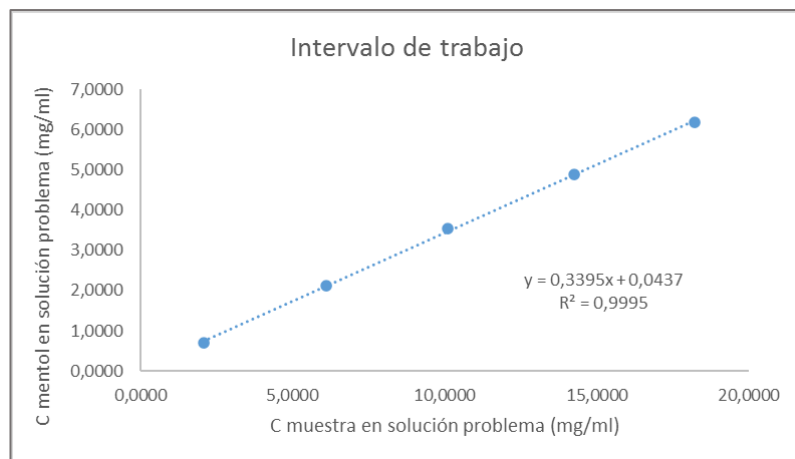


Figura 89. Resultado de intervalo de trabajo para P1M40.

Por otra parte, en cuanto a la técnica de extracción, los resultados obtenidos demuestran que se extrae todo el mentol tras realizar 5 extracciones sucesivas mediante agitación por túrrax. Asimismo, al igual que ocurre con el benzaldehído, la extracción única mediante agitación de ultrasonidos es mucho mejor que las extracciones sucesivas juntas (las 5 fracciones se recolectan en el mismo matraz aforado), puesto que logra mayor contenido de mentol extraído (ver la Tabla 134).

Tabla 134. Resultados de comparación de método de extracción para pellets P12M10.

Método de extracción	Fracción	Media % mentol en fracción	Media % mentol total
5 extracciones sucesivas	1 ^a	6,27	7,71 ± 0,32
	2 ^a	1,21	
	3 ^a	0,19	
	4 ^a	0,03	
	5 ^a	0,01	
5 extracciones sucesivas juntas	-	-	8,35 ± 0,074
Extracción por ultrasonidos	-	-	9,66 ± 0,055

n=2.

RESULTADOS

Una vez que se ha confirmado que la extracción única mediante ultrasonidos empleando etanol 96 % como solvente es muy buena, se prueba este método utilizando acetonitrilo y heptano, para conocer si estos proporcionan resultados aún mejores que los obtenidos. Esta prueba se realiza con los pellets que contienen un 30 % teórico de mentol (P12M30).

Tal como se puede observar en la Tabla 135, los % de contenido de mentol son similares para los tres solventes evaluados. Por lo tanto, se elige el etanol 96 % como solvente de extracción para la posterior validación.

Tabla 135. Comparación de diferentes solventes para extracción única mediante agitación por ultrasonidos de pellets P12M30.

Solvente	Media % mentol
Etanol 96 %	25,19 ± 0,10
Acetonitrilo	24,99 ± 0,19
Heptano	25,07 ± 0,11

n=2.

Una vez escogido el solvente y el método de extracción única mediante agitación por ultrasonidos, se lleva a cabo variaciones en el tiempo de sonicación -a frecuencia de 40 Hz- para confirmar que 10 min es el tiempo adecuado para extraer todo el mentol. Esta prueba se realiza con las muestras que vehiculizan el mayor contenido de mentol (P12M50 que tiene un 50 % de mentol teórico).

Los resultados demuestran que con un tiempo de sonicación de 10 min se extraen cantidades de mentol similares a las que se extraen empleando 20 y 30 min, tal como se aprecia en la Tabla 136.

Tabla 136. Resultados de ensayos de tiempo de sonicación en pellets P12M50.

Tiempo de sonicación (min)	Media % mentol
10	49,26 ± 0,27
20	48,72 ± 0,13
30	48,90 ± 0,14

n=2.

Finalmente, sobre la base de todos los resultados obtenidos en este apartado, se decide escoger como método de rutina para el análisis de pellets que vehiculizan mentol, la técnica de extracción única mediante agitación por ultrasonidos empleando etanol 96 % como solvente de extracción y las condiciones cromatográficas descritas en el punto 8.5.2.

La técnica de extracción consiste en los siguientes pasos: Molturar 5 g de pellets y pesar 0,5 g del polvo obtenido en un matraz aforado de 50 ml; añadir 40 ml de etanol 96 %; sonicar durante 10 min a una frecuencia de 40 Hz; dejar enfriar, enrasar hasta 50 ml con el mismo disolvente y homogeneizar mecánicamente; filtrar 1 ml de la solución con filtro PVDF de diámetro de poro 0,45 µm en un vial de cromatografía de gases; y proceder a su lectura en el cromatógrafo bajo condiciones cromatográficas descritas en apartado 8.5.2.

9.5.3 Validación del método de análisis

El desarrollo del método analítico para determinar mentol se valida de acuerdo a las guías ICH Q2 R1, USP, Ph. Eur., AOAC y AEFI (AEFI, 2001; International Conference on Harmonisation, 2005; The United States Pharmacopoeial Convention, 2016, 2018; Council of Europe, 2018) para asegurar la selectividad, linealidad, exactitud y precisión del método en uso de rutina.

En el presente estudio, el límite de detección y el límite de cuantificación no se evalúan, debido a que el valor más bajo del rango de linealidad da un pico con un valor alto que está muy por encima del ruido de la señal. Según las pautas de ICH, en tal caso no es necesario determinar el límite de detección y el límite de cuantificación.

9.5.3.1 *Selectividad*

La selectividad se evalúa para asegurar la habilidad del método para medir el analito sin interferencia de otros compuestos, solventes o excipientes que pueden estar presentes en la solución problema. Este estudio también permite la identificación del analito a través de la comparación de los cromatogramas y espectros de masas obtenidos para la solución patrón y la solución problema.

Respecto a la identificación, se obtiene un factor de similitud (SI) del 98 % al comparar el espectro de masas de la solución patrón con el espectro disponible en la base de datos de Wiley Library. Asimismo, el espectro de masas de la solución problema es similar a ambos, tal y como se aprecia en

las Figuras 90, 91 y 92. La pureza del pico se comprueba por la menor alteración del espectro al inicio, al medio y final del pico.

En cuanto a la interferencia de solventes o excipientes, los cromatogramas obtenidos demuestran que no existe interferencia de los mismos y que el tiempo de retención está alrededor de 7,4 min (ver las Figuras 93 a 96).

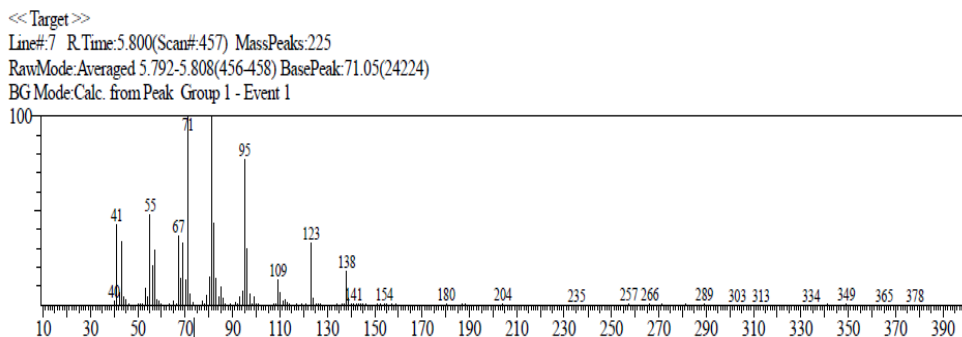


Figura 90. Espectro de masas obtenido para patrón de mentol (0,3 mg/ml).

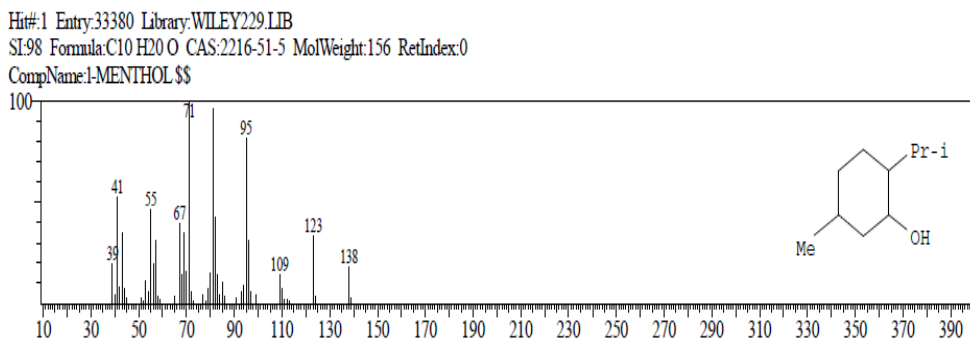


Figura 91. Espectro de masas propuesto por Wiley Library.

RESULTADOS

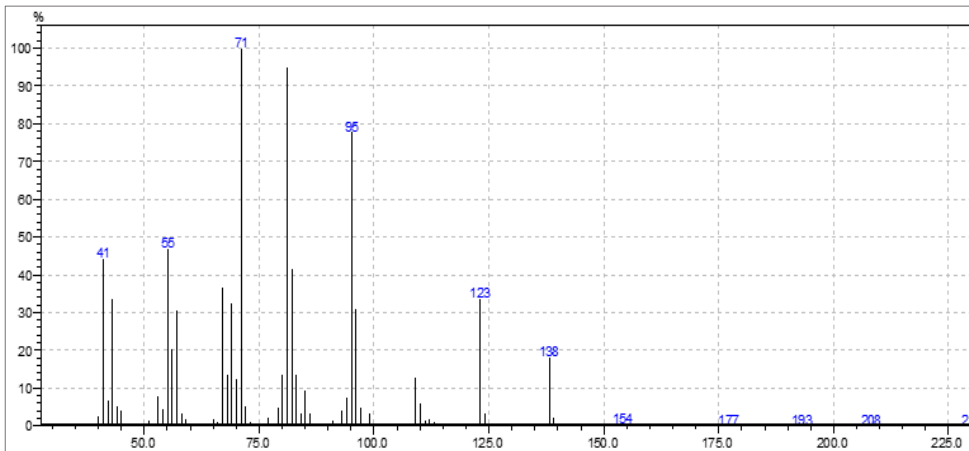


Figura 92. Espectro de masas de solución problema de pellets P12M30 (~0,3 mg/ml).

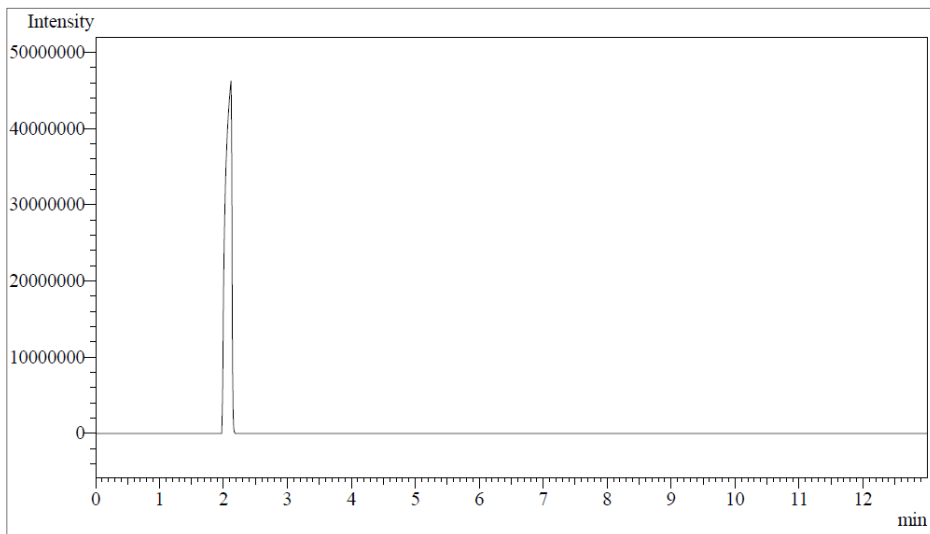


Figura 93. Cromatograma del blanco (Et OH 96 %).

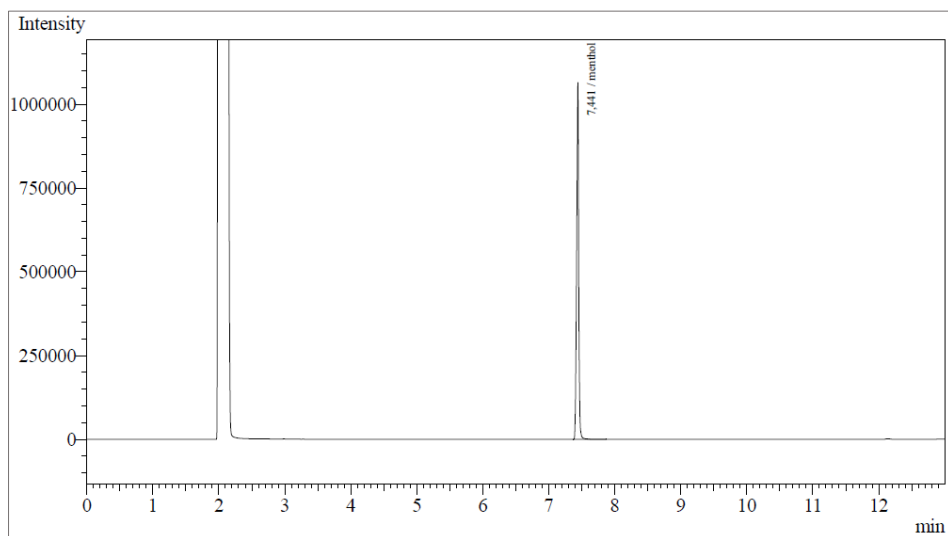


Figura 94. Cromatograma de solución patrón mentol (3mg/ml).

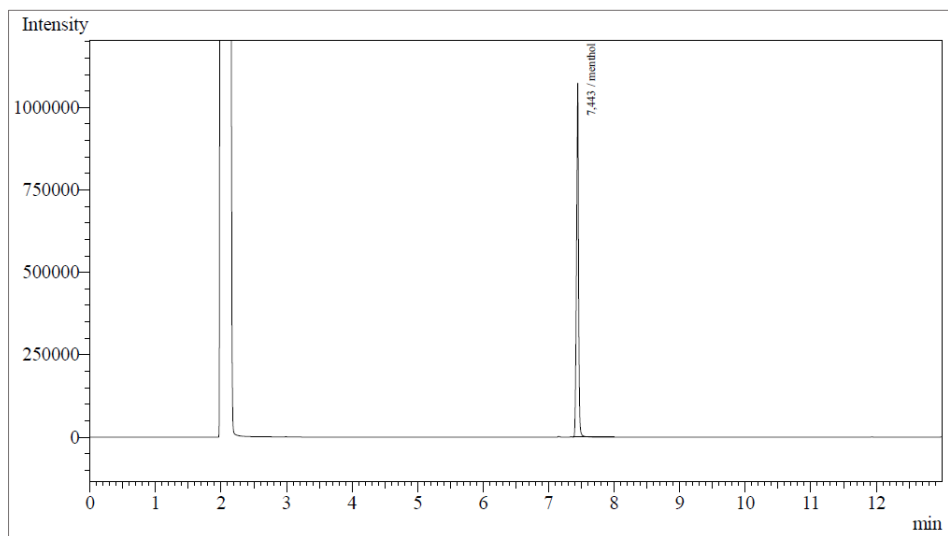


Figura 95. Cromatograma de solución problema de pellets P12M30 (~3 mg/ml).

RESULTADOS

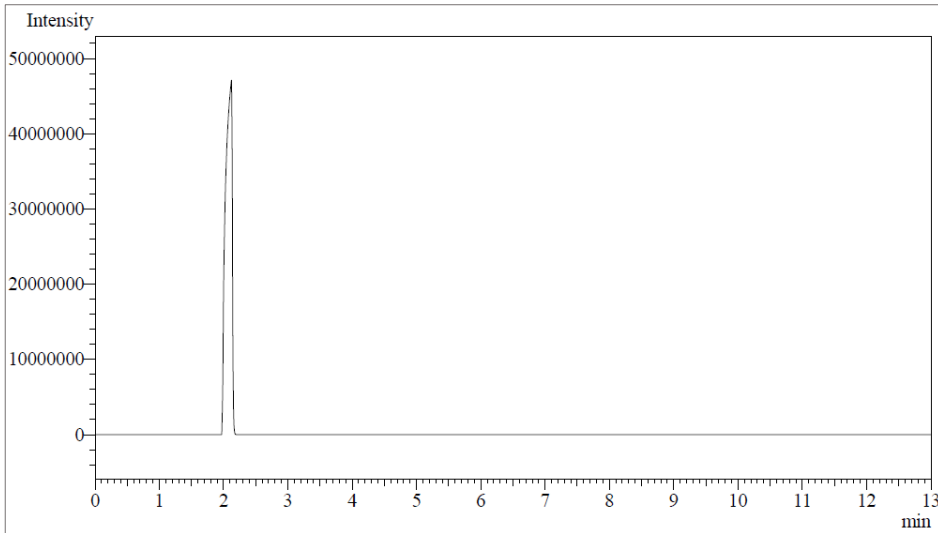


Figura 96. Cromatograma de solución problema de placebo de pellets P12M30.

Los resultados de este estudio demuestran que el método es selectivo, y permite identificar y cuantificar el analito sin interferencias de solventes o excipientes. Por lo tanto, cumple con los criterios de aceptación establecidos.

9.5.3.2 Linealidad

El estudio de linealidad se realiza para determinar la habilidad del procedimiento analítico para obtener, dentro de un cierto rango, resultados directamente proporcionales a la concentración (cantidad) de analito en la muestra.

Los resultados obtenidos se aprecian en la Tabla 137. La relación de linealidad obtenida entre los diferentes niveles de concentración de pellet en la solución problema y el contenido correspondiente de mentol se representan mediante la ecuación de la recta de regresión (ver la Figura 97), cuyos parámetros de regresión se calculan mediante el método de mínimos cuadrados como se aprecia más adelante en la Tabla 138.

Tabla 137. Resultados de ensayo de linealidad.

Nivel de concentración	Pellet en solución problema (mg/ml)*	Mentol en solución problema (mg/ml)	Factor respuesta (Y/X)
5 %	0,5273	0,1516	0,2875
	0,5378	0,1546	0,2875
	0,5399	0,1573	0,2914
50 %	4,8988	1,4464	0,2953
	4,9413	1,4460	0,2926
	4,8968	1,4562	0,2974
100 %	9,8830	2,9313	0,2966
	9,8452	2,9318	0,2978
	9,9056	2,9850	0,3013
150 %	14,9148	4,4146	0,2960
	14,9042	4,5331	0,3041
	14,9134	4,4715	0,2998
200 %	20,0389	5,9095	0,2949
	20,0422	6,0907	0,3039
	20,0399	6,0644	0,3026
		Media	0,30
		SD	0,01
		RSD	1,79

* Concentración respecto el pellet seco, es decir, el peso pesado corregido por su valor de humedad relativa (%).

Asimismo, los resultados del ensayo de linealidad son sometidos al test de Cochran -previa aplicación del método de regresión lineal- para comprobar la homogeneidad de varianza entre los diferentes niveles de concentración, en este caso, para evaluar la influencia de la concentración de mentol en el estudio de linealidad.

Se obtiene que G_{exp} es menor a G_{tab} ($\alpha: 0.05; 5,3$) ($0,4121 < 0,6838$). Por lo tanto, esto confirma que no hay diferencias estadísticamente significativas

RESULTADOS

entre las varianzas de todos los niveles de concentración dentro del rango estudiado, y en consecuencia es posible evaluar la linealidad del método mediante regresión lineal.

Tabla 138. Parámetros de regresión.

<i>Coefficiente regresión de (r)</i>	0,9998
<i>Ordenada en el origen (a)</i>	-0,0186
<i>Pendiente (b)</i>	0,3012
<i>SD (a)</i>	0,0214
<i>SD (b)</i>	0,0018

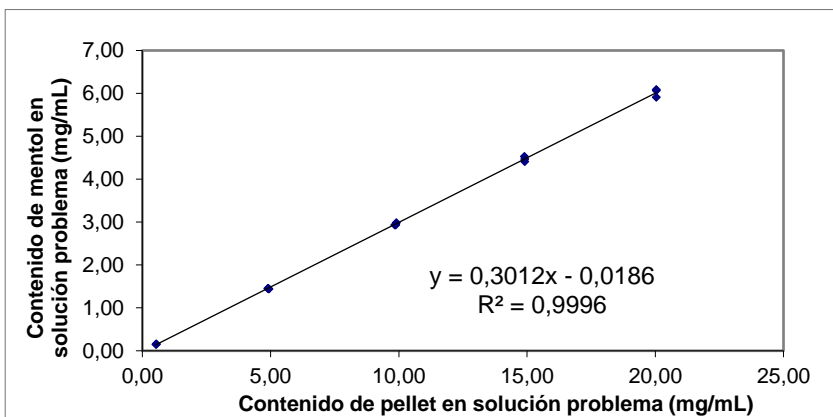


Figura 97. Recta de regresión de la concentración de mentol con respecto a la concentración de pellet en la solución problema.

La recta de regresión muestra un coeficiente de determinación de $R^2=0,9996$, lo que significa que el contenido de mentol explica más del 99,96 % de la variabilidad de contenidos obtenidos cuando los pellets son analizados por el método utilizado.

La ecuación para la recta de regresión para mentol es:

$$C_{\text{mentol en solución problema}} \text{ (mg/ml)} = 0,3012 * C_{\text{pellet en solución problema}} \text{ (mg/ml)} - 0,0186$$

Por otra parte, los resultados obtenidos para el test de proporcionalidad o test de la ordenada en el origen demuestran que el valor experimental es más bajo que el tabulado ($t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}} \text{ } (\alpha: 0,05,13); 0,866 < 1,771$), por lo que la intersección de la recta de regresión para mentol no es significativamente diferente de cero. Los límites de confianza calculados ($a - tS_a = -0,0566$ y $a + tS_a = 0,0194$) para esta constante incluyen el valor cero, lo cual significa que no hay un error sistemático en el método evaluado.

Respecto a los resultados obtenidos para el test de la pendiente, se demuestra que la pendiente es significativamente diferente de cero, puesto que el valor experimental es mayor al valor tabulado ($t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}} \text{ } (\alpha: 0,05,13); 171,500 > 1,771$). Los límites de confianza calculados no incluyen el valor cero ($b - tS_b = 0,2980$ y $b + tS_b = 0,3043$), lo que significa que el método tiene una buena sensibilidad y no tiene sesgo.

Sobre la base de todos los resultados obtenidos puede concluirse que el método muestra una buena linealidad para el análisis de mentol en pellets que vehiculizan mentol en el rango estudiado (5 % a 200 %) con respecto a la concentración de pellets descrita en la preparación de la solución problema, sin sesgos y errores sistemáticos. La linealidad del método cumple con los criterios de aceptación establecidos como objetivo de este estudio.

Finalmente, se adjuntan a modo de ejemplo los cromatogramas obtenidos en el estudio de uno de los replicados a cada nivel de concentración, tal como

RESULTADOS

se puede observar en las Figuras 98 a 102. En los mismos, se observa la relación de resultados directamente proporcionales a la concentración (cantidad) de analito en la muestra.

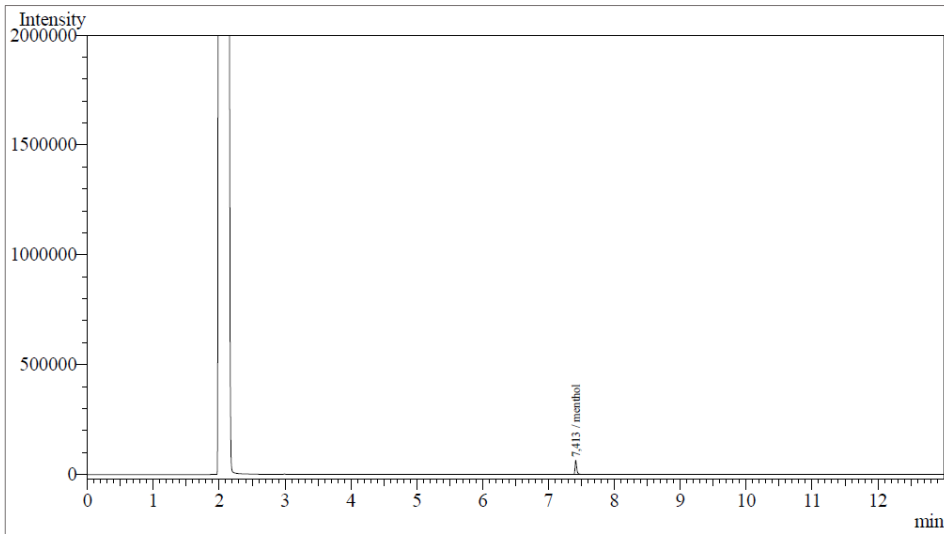


Figura 98. Cromatograma a 5 % de nivel de concentración.

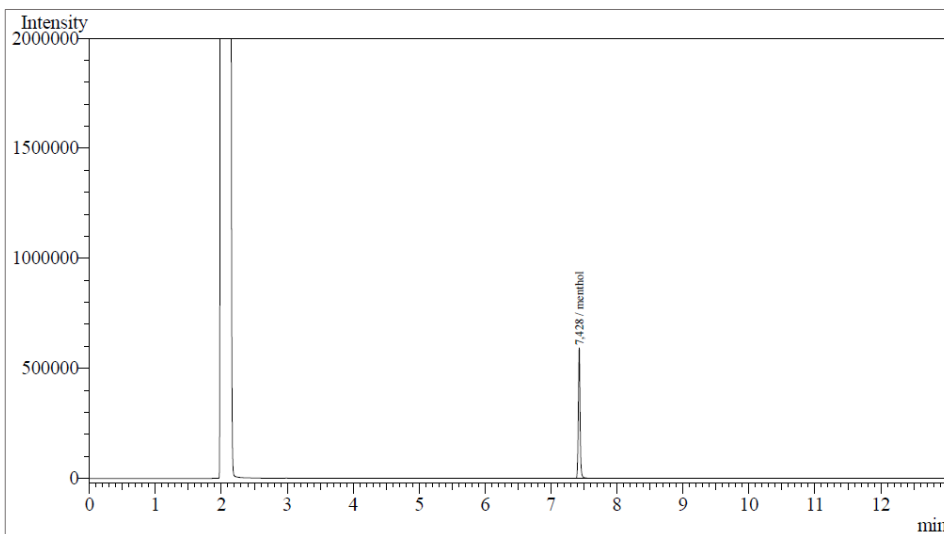


Figura 99. Cromatograma a 50 % de nivel de concentración.

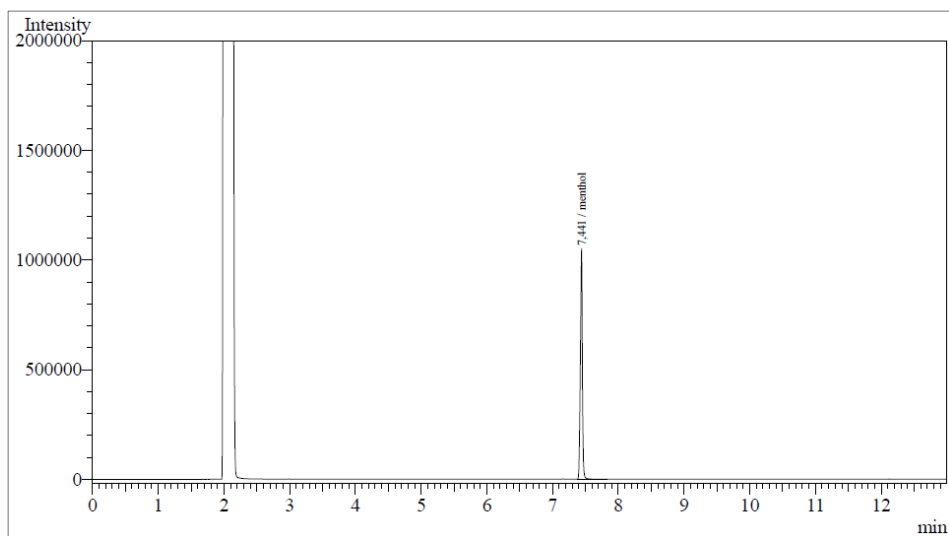


Figura 100. Cromatograma a 100 % de nivel de concentración.

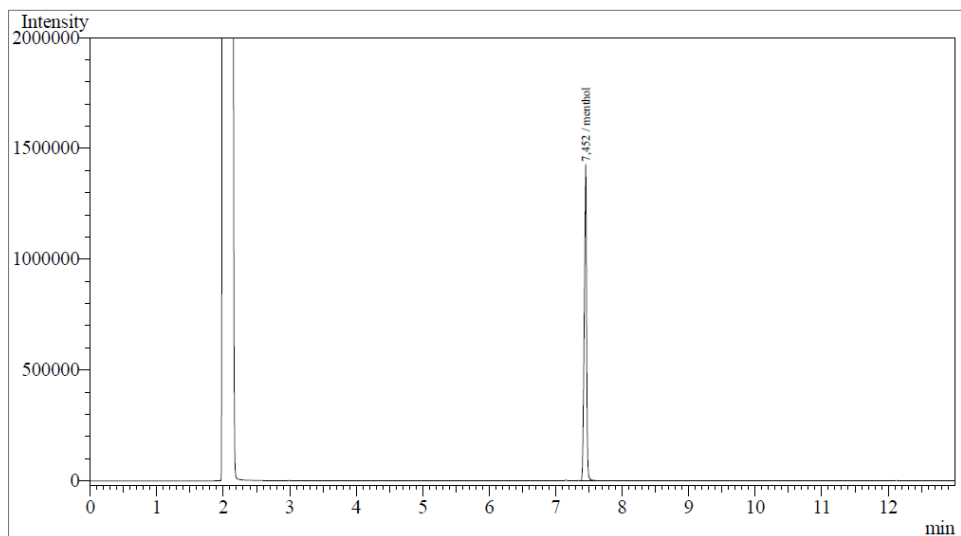


Figura 101. Cromatograma a 150 % de nivel de concentración.

RESULTADOS

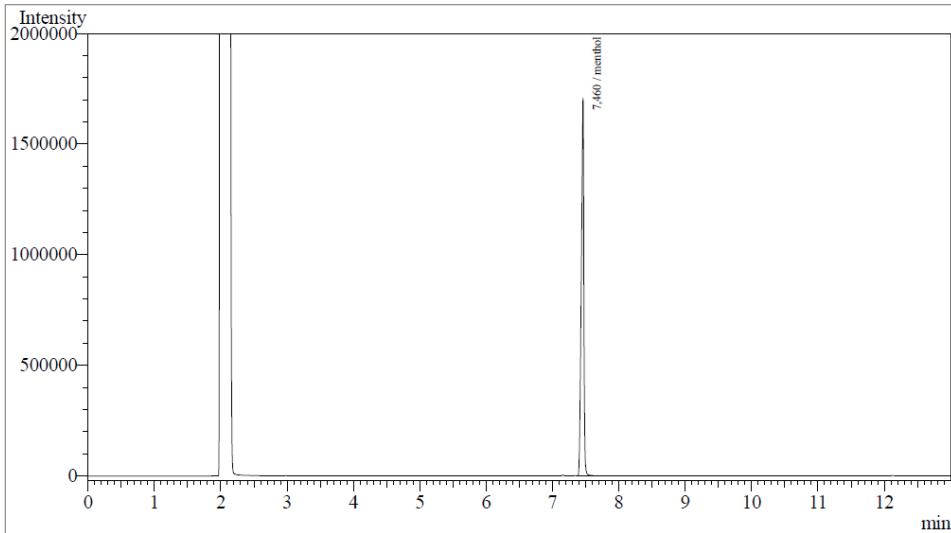


Figura 102. Cromatograma a 200 % de nivel de concentración.

9.5.3.3 *Precisión*

Este ensayo se lleva a cabo para conocer la habilidad del método analítico para obtener resultados homogéneos después de varias medidas de la misma muestra y cubre la repetibilidad instrumental, repetibilidad de método y precisión intermedia o en su defecto reproducibilidad.

Los resultados obtenidos para la repetibilidad del sistema instrumental y del método se reportan en las Tablas 139 y 140, en donde se observa que el RSD del sistema instrumental y el RSD del método para la determinación del contenido de mentol en pellets que vehiculizan mentol es de 0,73 % y 1,69 %, respectivamente.

Tabla 139. Resultados de la evaluación de repetibilidad instrumental.

Número inyección	t _R mentol	Mentol (%)
1	7,442	29,66
2	7,443	29,54
3	7,442	29,94
4	7,442	29,44
5	7,442	29,27
6	7,443	29,64
7	7,442	29,40
8	7,443	29,63
9	7,444	29,94
10	7,443	29,59
Media	7,44	29,61
SD	0,00	0,21
RSD	0,01	0,73

Tabla 140. Resultados de la evaluación de repetibilidad de método.

Muestra	t _R mentol	Mentol (%)
1	7,442	29,67
2	7,441	29,43
3	7,443	30,73
4	7,441	29,78
5	7,440	29,63
6	7,440	29,32
Media	7,44	29,76
SD	0,00	0,50
RSD	0,02	1,69

Tal como se muestra en la siguiente Tabla 141, los valores de RSD sistema y RSD método permite deducir el número de réplicas que deben realizarse en un ensayo para un cierto rango de aceptación. En esta validación, el

RESULTADOS

análisis duplicado da un intervalo de confianza de 95,0-105,0 %, cumpliendo de manera óptima el criterio de aceptación establecido (90-110 %).

Tabla 141. Coeficientes de variación aceptables para el método y la precisión del sistema de acuerdo con el rango de aceptación deseado según AOAC (AEFI,2001).

Rango de aceptación (%)	Análisis único (n = 1)		Análisis duplicado (n = 2)	
	RSD _{Método}	RSD _{Sistema}	RSD _{Método}	RSD _{Sistema}
	(%)	(%)	(%)	(%)
98,5 – 101,5	0,58	0,41	0,82	0,58
98,0 – 102,0	0,78	0,55	1,10	0,78
97,0 – 103,0	1,16	0,82	1,64	1,16
95,0 – 105,0	1,94	1,37	2,74	1,94
90,0 – 110,0	3,88	2,74	5,48	3,88

En cuanto a la precisión intermedia, esta no se lleva a cabo debido a que se cuenta con 2 métodos para determinar el mentol (CG-EM y CG-FID) que son diferentes, pero están relacionados entre sí.

Ambos métodos proporcionan resultados que pueden intercompararse entre ellos, porque los RSD de los mismos no son mayores que el doble del RSD del método obtenido en la validación ($RSD < 10,96$ %). Esto puede corroborarse con los resultados reportados en el estudio de formulación de pellets que vehiculizan mentol, en los apartados 9.3.2.1 ó 9.3.6.1. Además, estadísticamente los resultados no presentan diferencias ($F_{exp} < F_{crítico}$). A modo de ejemplo, se muestra el ANOVA (ver la Tabla 142) para los resultados obtenidos en el apartado 9.3.6.1. Los resultados están expresados en % de recuperación.

Tabla 142. Resultado de ANOVA para % de recuperación de mentol mediante CG-FID vs CG-EM.

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
CG-FID	24	1575,457857	65,64407737	228,2116916
CG-EM	24	1705,453505	71,06056269	322,3493355

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	352,0597591	1	352,0597591	1,278912752	0,263963082	4,051748692
Dentro de los grupos	12662,90362	46	275,2805135			
Total	13014,96338	47				

Finalmente, sobre la base de los resultados obtenidos en este apartado, puede afirmarse que la precisión del método analítico cumple con los criterios de aceptación establecidos en los objetivos de este estudio.

9.5.3.4 Exactitud

Se estudia la exactitud para determinar la capacidad del sistema para producir resultados cercanos a los valores verdaderos, mediante el método del placebo cargado.

Los resultados se reportan en la Tabla 143. La evaluación estadística de los mismos por el test de Cochran demuestra que la exactitud es homogénea en todas las muestras a diferentes niveles de concentración de mentol ($G_{exp} < G_{tab} (\alpha: 0.05; 3,3); 0,7311 < 0,8709$), por lo que la concentración no influye en la variabilidad de los resultados.

RESULTADOS

Asimismo, la prueba de t-Student demuestra que no hay diferencia significativa entre la recuperación media encontrada (100,49 %) y 100 %, puesto que $t_{exp} < t_{tab} (0,05; gl=8)$ ($1,255 < 2,306$). En consecuencia, el valor de recuperación es satisfactorio y la exactitud es correcta.

Tabla 143. Resultados de evaluación de exactitud.

	C mentol teórica (mg/ml)	C mentol hallada (mg/ml)	Recuperación (%)	Varianza (s²)
Serie 1	1,5269	1,5226	99,72	0,2247
	1,5268	1,5351	100,54	
	1,5268	1,5227	99,73	
Serie 2	3,0536	3,0573	100,12	0,7811
	3,0536	3,0102	98,58	
	3,0535	3,0565	100,10	
Serie 3	4,5804	4,6540	101,61	0,0627
	4,5805	4,6665	101,88	
	4,5805	4,6770	102,11	
		Media	100,49	
		SD	1,17	
		RSD	1,16	

De acuerdo con las recomendaciones de AOAC, los valores aceptables de recuperación dependen de la concentración de analito (Huber, 2007; AOAC International, 2016), tal como se muestra en la Tabla 144. En este caso, el método analítico cumple con el % de recuperación recomendado para la cantidad de analito analizado y además cumple con los criterios de aceptación establecidos para el estudio (90-110 %).

Tabla 144. Recomendaciones de precisión de AOAC para la recuperación.

Analito (%)	Relación	Unidad	Recuperación (%)
100	1	100 %	98 -102
1	10 ⁻²	1 %	97-103
0,1	10 ⁻³	0,1 %	95-105
0,01	10 ⁻⁴	100 ppm	90 – 107
0,001	10 ⁻⁵	10 ppm	80 – 110

9.5.3.5 Robustez

Se estudia la robustez para conocer la capacidad del método para no verse afectado por variaciones pequeñas pero deliberadas en los parámetros del método. En este caso, este parámetro se estudia en referencia a la estabilidad de la solución problema, bajo dos condiciones de almacenamiento.

Para ello, se compara los resultados del contenido de mentol a diferentes tiempos, RSD con los valores de contenido y RSD obtenidos en el estudio de repetibilidad del método descrito en el epígrafe 9.5.3.3. Los resultados de esta comparación se aprecian en la Tabla 145.

La exactitud de los valores de contenido de mentol, como se ha visto en la Tabla 145, es aceptable si todos los resultados están dentro del $\pm 10\%$ del valor medio de la repetibilidad de método (29,76 %). Por lo tanto, todos los valores deben de estar entre 26,78 y 32,74 %.

RESULTADOS

Tabla 145. Resultados de evaluación de estabilidad de la solución problema.

Tiempo (h)	% mentol en muestra almacenada a T_a	% mentol en muestra almacenada a 4°C
0	29,76	29,76
24	29,16	29,66
48	28,99	29,28
312	30,35	30,66
Media	29,50	29,84
SD	0,62	0,58
RSD	2,09	1,95

La precisión de los valores de contenido de mentol es aceptable si el RSD de los resultados obtenidos no son mayores que el RSD de los valores de repetibilidad de método. Entonces, el RSD del estudio no debe ser mayor al valor límite aceptable 5,48 %.

Los resultados de este estudio muestran valores de contenido de mentol dentro del intervalo 26,78 y 32,74 %, y el RSD para almacenamiento a temperatura ambiente y temperatura de 4 °C es de 2,09 % y 1,95 %, respectivamente. En consecuencia, se considera que la solución problema es estable por al menos 13 días (312 h) bajo las dos condiciones mencionadas.

- DISCUSIÓN GLOBAL -

10 DISCUSIÓN GLOBAL

Es de conocimiento general que los aromas poseen una característica propia que la diferencia de otras sustancias, siendo esta la volatilidad. Esta naturaleza volátil es un factor limitante para el desarrollo de la industria de los aromas. Por este motivo, se suele recurrir a técnicas de encapsulación para reducir la evaporación de los componentes volátiles y mejorar su vida útil media, así como también controlar su liberación. Esta última, es una de las principales líneas de investigación que a nivel general se está llevando a cabo en el sector de los aromas (FIAB, 2011).

Dentro de este sector, el secado por aspersión es la técnica de encapsulación más antigua y es todavía la técnica más usada ampliamente en la industria alimentaria (Đorđević *et al.*, 2014; Sobel *et al.*, 2014; Sohini *et al.*, 2016; Saifullah *et al.*, 2019). Con el paso de los años se ha introducido la tecnología de extrusión, pero es relativamente nueva, ya que sólo representa el 2-3 % de todas las tecnologías empleadas para encapsular materiales sensibles tales como aromas, ácidos grasos, omega 3, enzimas, etc. Esto se debe principalmente a que el proceso de extrusión consta de más etapas y está mucho menos explorado que los procesos tradicionales de encapsulación (Porzio, 2008; Harrington y Schaefer, 2014).

Este mismo hecho ocurre con la tecnología de lecho fluido, dado que hay una limitación de trabajos de investigación donde se utilice esta técnica para la encapsulación de componentes alimentarios (Frey, 2014; Pellicer Balsalobre, 2016).

La aplicación de estas técnicas en la preparación de ingredientes alimentarios es de elevado interés competitivo para la industria alimentaria, debido a que permiten la obtención de formas multiparticulares de administración oral de liberación controlada. En concreto, la técnica de extrusión-esferonización permite la elaboración de pellets matriciales, de los cuales se han reportado varias ventajas en el campo farmacéutico y que podrían extrapolarse al campo de los aromas. En efecto, los pellets son formas multiparticulares cuya ventaja principal es que permiten controlar la velocidad de liberación de la sustancia vehiculizada, a través de dos formas diferentes: a) recubriendo los pellets con una película de un material que retenga al activo en su interior, retrasando así la liberación; y b) modificando el interior de los pellets mediante la adición de sustancias que influyan en su comportamiento.

El objetivo principal del proyecto de tesis es efectuar el desarrollo de sistemas de vehiculización para aromas basados en tecnologías mixtas de extrusión y lecho fluido, con el fin de controlar temporalmente la liberación de los mismos, de manera que se pueda modificar la percepción sensorial en el consumidor.

Para lograr este fin, se llevan a cabo tres líneas de investigación que son las siguientes:

1. Extrusión: Línea que va dirigida a la obtención de pellets matriciales que vehiculicen aromas de uso farmacéutico y alimentario mediante técnica de extrusión-esferonización. Esta línea consta de los estudios de preformulación y formulación de pellets matriciales.
2. Recubrimiento de pellets matriciales mediante lecho fluido: Línea que tiene el objetivo de establecer las condiciones óptimas del proceso de recubrimiento de los mejores pellets matriciales obtenidos

en el estudio de formulación, preservando el aroma que vehiculizan. De este modo, se pretende modificar la liberación del aroma vehiculado.

3. Estrategias de microencapsulación: Línea dirigida a mejorar la incorporación del aroma líquido en la matriz del pellet y, en consecuencia, evitar pérdidas del mismo durante el proceso de extrusión-esferonización.

Las mejores fórmulas obtenidas se aplican en goma de mascar y se evalúan a nivel sensorial para valorar la modificación provocada en la percepción sensorial del consumidor.

10.1 Línea de investigación 1 y 2: Extrusión y recubrimiento de pellets matriciales mediante lecho fluido

10.1.1 Benzaldehído

Se inicia el estudio con el benzaldehído, que es una sustancia químicamente definida presente en la naturaleza, que posee olor y sabor característico de almendra amarga y melocotón. Se emplea como agente saborizante en la fabricación de perfumes y productos farmacéuticos, así como en productos alimentarios (Burdock, 2010; Martindale, 2015a; PubChem, 2015a; The United States Pharmacopoeial Convention, 2016).

La composición de la matriz de los pellets se basa en la literatura existente sobre pellets farmacéuticos. Se escoge la celulosa microcristalina (MCC) como diluyente porque es el excipiente por excelencia en la elaboración de pellets mediante la técnica de extrusión-esferonización. Su eficacia es avalada por diversos estudios como diluyente e intensificador/ayudante de la

esferonización (Sousa *et al.*, 2002; Dukić *et al.*, 2007; Podczeck *et al.*, 2008; Podczeck y Newton, 2014). Además, se suele emplear en sistemas matriciales inertes para la liberación controlada de activos farmacéuticos (Gandhi *et al.*, 1999; Bhairy *et al.*, 2015). Asimismo, la MCC presenta un índice elevado de cohesividad, cualidad que lo hace un excipiente viable en la elaboración de comprimidos de liberación lenta (Nardi Ricart, 2016), siendo este un dato importante puesto que posibilita la aplicación de los pellets en procesos de compresión.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se selecciona como aglutinante, debido a que además de realizar dicha función (a proporciones de 2-5 % p/p) es un agente modificador de la liberación a proporciones de 10-80 % p/p en sistemas matriciales, donde modula la liberación del activo en función de su viscosidad (Levina *et al.*, 2006; Sánchez *et al.*, 2010). En este sentido, la naturaleza de ambos excipientes confiere un carácter matricial a las formulaciones que los contienen.

Se selecciona el agua desionizada como líquido humectante, ya que existen estudios que han demostrado que da lugar a pellets de mayor calidad respecto a las mezclas hidroalcohólicas (Dreu *et al.*, 2005; Mascia *et al.*, 2010). Posteriormente se realizan pruebas preliminares para saber la dosificación y comportamiento del aroma en la matriz del pellet.

Sobre la base de las pruebas preliminares, se efectúa un diseño experimental para observar la influencia de los parámetros de formulación y de proceso. De la mejor fórmula se comprueba su reproducibilidad de proceso mediante la elaboración de lotes de 1 kg; se lleva a cabo su caracterización mediante método SeDeM, evaluando propiedades de dimensión, deslizamiento,

lubricación, higroscopicidad, entre otros (Suñé Negre et al. 2005; Aguilar-Díaz et al. 2014); y se realizan pruebas preliminares de recubrimiento pelicular mediante lecho fluido con hidroxipropilcelulosa (HPC), HPMC y etilcelulosa (EC), variando los parámetros de la temperatura de aire de entrada, velocidad de bomba y cantidad de polímero.

Los resultados obtenidos para el diseño del benzaldehído demuestran que la cantidad de HPMC, la cantidad de aroma y la temperatura de secado empleada tienen una influencia significativa en el porcentaje de recuperación del aroma (comprobado por análisis estadístico). Además, se revela que el benzaldehído influye en la plasticidad de la masa a extrudir, observándose que a mayor cantidad de aroma en la fórmula se genera mayor rigidez de la masa y, por consiguiente, se necesita mayor velocidad y tiempo de esferonización para obtener pellets esféricos. Aun así, se obtiene una mezcla de forma esférica y cilindro corto.

La mejor fórmula del diseño es la P12 (contiene un 10 % de benzaldehído, 80 % de MCC y 10 % p/p de HPMC E6 referido al peso seco de la fórmula, secado a 30 °C durante 1,5 h). Esta fórmula presenta el mejor porcentaje de recuperación de aroma respecto a las demás fórmulas (52 %), es reproducible y exhibe pellets con buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad. Asimismo, tiene una distribución de partícula mayoritaria entre 600-800 µm; una friabilidad aceptable (1,10 %) y una dureza media de 75,40 N/mm. No obstante, los resultados del % de recuperación del aroma en el diseño experimental, en general presentan valores bajos; y en el estudio de recubrimiento, después de una serie de pruebas no es posible determinar el incremento de peso de los pellets después del recubrimiento.

10.1.2 Mentol

En vista de los resultados obtenidos con el benzaldehído, se decide continuar el estudio con el mentol 42-44 % USP, el cual es un sólido cristalino blanco con olor y sabor de menta. Este aroma se escoge porque es una sustancia aromática sólida que posee una presión de vapor menor a la que tiene el benzaldehído (0,0637 mm Hg a 25 °C vs 1 mm Hg a 26 °C), razón por la cual es menos volátil y, por lo tanto, más estable y fácil de manipular. Se utiliza tanto en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria (Burdock, 2010; The Merck Index Online, 2013; PubChem, 2015b; The United States Pharmacopoeial Convention, 2016). Además, el mentol presenta mayor interés comercial debido a su potencial ventaja de actuar a nivel de los receptores del frío TRPM8 de la mucosa bucal (Eccles, 1994; Martindale, 2015b; Zhao *et al.*, 2018), lo cual puede ser beneficioso para la consecución del efecto dual en la goma de mascar propuesto por la empresa PAYMSA.

Del mismo modo que para el benzaldehído, se realiza un diseño experimental para evaluar la influencia de los parámetros de formulación y de proceso. Los resultados demuestran que existe una relación entre la cantidad de agua y la MCC, lo cual está en concordancia con la literatura existente (Bains *et al.*, 1991; Elbers *et al.*, 1992), ya que a menor cantidad de MCC, menor cantidad de agua se requiere para obtener una masa plástica correcta. Asimismo, destaca que en todas las fórmulas se obtienen pellets esféricos sin presencia de cilindros cortos, a diferencia de las fórmulas obtenidas en el diseño de benzaldehído.

El análisis estadístico del diseño demuestra que la temperatura de secado presenta una influencia significativa en el % de recuperación, tanto a nivel

intergrupar como intragrupal (valor $p < 0,05$ para todos los casos). La temperatura de secado es un parámetro crítico, su efecto se ve claramente reflejado en la fórmula que contiene el mayor % de mentol (P12M30), porque al aplicar una temperatura de 40 °C se obtiene un % de recuperación de 16,09 %, mientras que con una temperatura ambiente se obtiene un 85,93 %.

Al igual que el benzaldehído, el resultado de la influencia significativa de la temperatura en el % de recuperación, difiere de los resultados obtenidos por otros estudios que no hallaron pérdidas apreciables en función de la temperatura de trabajo para mentol ni para benzaldehído pero empleando la técnica de secado por aspersion (Sobel *et al.*, 2010; Sobel *et al.*, 2014).

No obstante, los resultados obtenidos para ambos aromas están de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas, entre ellas la presión de vapor.

Se puede afirmar, por lo tanto, que la presión de vapor de una sustancia (mide la volatilidad de una sustancia) es una propiedad que depende de la naturaleza de la sustancia y que siempre aumenta con la temperatura (Ecuación de Clausius-Clapeyron). Cuanto mayor es la presión de vapor de una sustancia a una temperatura determinada, mayor es la volatilidad y menor es la temperatura de ebullición normal (es decir, a presión atmosférica, 760 mm Hg) (Reid y Sherwood, 1977).

Dicho de otro modo, las sustancias que presentan mayor presión de vapor y un punto de ebullición bajo, se evaporan más fácilmente que las que tienen menor presión de vapor y puntos de ebullición más elevados. Así, por ejemplo, es predecible que ambos aromas se encuentren afectados por la temperatura de secado, en especial el benzaldehído porque presenta una presión de vapor menor que la del mentol y un punto de ebullición más bajo, tal como se puede observar en la Tabla 146.

Tabla 146. Parámetros físicos de mentol y benzaldehído.

Parámetro físico	Mentol	Benzaldehído
Presión de vapor a 25 °C	0,0637 mm Hg	*1 mm Hg
Punto de ebullición a 760 mm Hg (°C)	212	179
Punto de fusión (°C)	42-44	-56,5
Punto de inflamación (°C)	>100	62

*Presión de vapor a 26 °C.

Para continuar el estudio del mentol, se escoge la mejor fórmula del diseño sobre la base de un estudio orientativo de costes que tiene en cuenta el rendimiento de proceso obtenido en cada temperatura de secado y tiempo de proceso. Por consiguiente, se escoge la fórmula P12M30 secada en lecho fluido a 30 °C durante 2 h. Esta fórmula y las condiciones de proceso de secado empleadas permiten vehicular una mayor cantidad de aroma a un precio económico (1 Kg de pellets cuesta 11,99 €) y tiempo de proceso razonable.

Una vez escogida esta fórmula, se optimiza el proceso de secado en lecho fluido cambiando la temperatura y la duración, realizando un secado a temperatura ambiente durante 3,5 h. De este modo, se logra un % de recuperación y precio de producción similar al que se consigue con el secado en bandeja a temperatura ambiente durante 24 h (10,76 €/kg vs 9,81 €/kg). En la Tabla 147, queda mejor reflejado el estudio de costes, ya que se calcula el precio que cuesta vehicular 1 g de mentol en los pellets, empleando las temperaturas evaluadas.

Tabla 147. Precios g mentol para estudio orientativo de costes.

Precio g mentol (€)		
Fórmula	Bandejas T_a 24 h	Lecho fluido 30 °C 2 h
P12M10	0,0806	0,0972
P12M20	0,0572	0,0765
P12M30	0,0346	0,0646

Precio g mentol (€)		
Fórmula	Bandejas T_a 24 h	Lecho fluido 40 °C 2 h
P12M10	0,0861	0,1265
P12M20	0,0481	0,1198
P12M30	0,0399	0,2931

Precio g mentol (€)		
Fórmula	Bandejas T_a 24 h	Lecho fluido T_a 3,5 h
P12M30	0,0431	0,0487

La fórmula P12M30 con el secado optimizado, se caracteriza mediante método SeDeM y se evalúa su reproducibilidad de proceso. Obteniéndose medias de incidencia mayores de 5 para todos los parámetros evaluados, por lo que los pellets obtenidos presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad; y la fórmula es reproducible.

Los pellets también exhiben una distribución de tamaño de partícula mayoritaria entre 600-1200 µm, son poco friables (0,20 %) y tienen una dureza media de 55,89 N/mm. Estos pellets en comparación con los pellets que vehiculizan benzaldehído son menos duros (media de 55,89 N/mm vs 75,40 N/mm) y ligeramente más grandes, lo cual puede atribuirse a la naturaleza de los aromas: el mentol al ser sólido aporta más volumen a la

matriz del pellet, a diferencia del benzaldehído que es líquido y posee propiedades que modifican la plasticidad de la masa a extrudir.

Se lleva a cabo también la optimización de carga de la fórmula P12M30, para conocer la máxima cantidad de mentol que puede admitir la matriz del pellet, de modo que se prueba incrementar de manera gradual un 10 % p/p del aroma hasta que no se pueda obtener una masa adecuada que permita la correcta extrusión y esferonización. Se logra vehiculizar correctamente hasta un 50 % p/p de mentol respecto a peso seco, a esta fórmula obtenida se la denomina P12M50. La caracterización de la misma demuestra que los pellets tienen buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación, higroscopicidad con estabilidad aceptable y es reproducible. La distribución mayoritaria de tamaño de partícula está entre 1000-1200 μm , y mantiene los valores de friabilidad y dureza respecto la fórmula P12M30.

Con los resultados hallados en la optimización de carga se puede corroborar una de las ventajas descritas en la literatura sobre los pellets obtenidos mediante extrusión-esferonización, como es la habilidad de vehiculizar grandes cantidades de activo (Podczeck y Knight, 2006; Podczeck *et al.*, 2008).

A partir de este punto, se evalúa la aplicación de las dos vías descritas para la consecución del control de la liberación de aroma. Es decir, el recubrimiento de los pellets con una película de un material que retenga al aroma en su interior, retrasando así su liberación; y modificando el interior de los pellets mediante la adición de sustancias que influyan en su comportamiento.

Respecto a la vía de recubrimiento, se inicia el estudio con los pellets de la fórmula P12M30. Se efectúan diferentes pruebas, optando por un recubrimiento orgánico debido a la influencia crítica de la temperatura en la recuperación del mentol (comprobado en el diseño del mentol). Se emplea la etilcelulosa (EC) como polímero filmógeno, que es insoluble y en consecuencia está asociada al control de la liberación del activo que envuelve (Marucci *et al.*, 2013). Por lo tanto, queda descartado el recubrimiento acuoso a pesar de ser más recomendado por su inocuidad, disponibilidad y bajo coste (Teunou y Poncelet, 2005).

Se trabaja con temperaturas de aire de entrada en el rango de temperatura ambiente a 35 °C y diferentes concentraciones de EC N100 en alcohol isopropílico (IPA) y mezclas IPA: acetona (previamente determinadas en el estudio de selección de polímero y solvente). Asimismo, del proceso optimizado se cuantifica el grosor de la cobertura a lo largo del tiempo (0-10,5 h) mediante el análisis de imagen con SEM.

Los parámetros de proceso optimizado demuestran que las condiciones de recubrimiento que mejor preservan el aroma de los pellets son: T de aire de entrada a temperatura ambiente; presión de pistola de 2 bar; velocidad de bomba de 2-5 rpm; caudal de pulverización medio de 1,6 g/min; y una solución de recubrimiento compuesta por un 3 % p/p de EC N100, 1 % p/p de triacetina y 96 % p/p de IPA.

Para evaluar el efecto sensorial que causa el recubrimiento en el consumidor, se eligen pellets con diferentes tiempos de recubrimiento para su aplicación en goma de mascar (P12M30 Lote 2 recubierto 10,5 h, P12M30 Lote 3 recubierto 4,5 h y 10,5 h) y posterior evaluación sensorial. Los resultados del

análisis sensorial demuestran que un grosor de cobertura de aproximadamente 30 μm , el cual se consigue con 10,5 h de recubrimiento optimizado, provoca un retardo de la liberación del aroma de 49,52 segundos (0,83 min) en una goma de mascar que contiene aroma líquido de sandía disuelto en propilenglicol (1,5 % p/p en goma) y los pellets recubiertos (5 % p/p en goma). Donde los panelistas no entrenados percibieron inicialmente sólo el aroma de sandía y después de casi 60 segundos de masticación apreciaron la salida progresiva del mentol, lográndose así una agradable experiencia sensorial, es decir, el efecto dual propuesto por PAYMSA. Siendo el tiempo de retardo conseguido superior al que obtuvo Lenzi y colaboradores en su patente (Lenzi *et al.*, 2013), quienes consiguen un cambio de un sabor a otro en 15-40 segundos con un aroma que se encuentra encapsulado mediante técnicas que incluyen la granulación o aglomeración y recubrimiento por lecho fluido.

Además del retardo en la liberación del mentol, este recubrimiento protege al aroma de las condiciones ambientales después de 28 meses de almacenamiento a temperatura ambiente en envase hermético. Estos resultados se corroboran con el análisis mediante cromatografía de gases, en el cual se observa que después de 15 meses se mantiene el 98,3 % del aroma inicial en los pellets recubiertos en comparación al 78,1 % en los pellets sin recubrimiento. Además, después de 28 meses se mantiene el mismo % de mentol que se obtuvo a los 15 meses, tal como se observa en la Tabla 148.

Tabla 148. Contenido de mentol (%) en pellets P12M30 después de 28 meses.

Fórmula	Nombre muestra	*Media % mentol inicial	*Media % mentol tras 15 meses	*Media % mentol tras 28 meses
P12M30	No rec	25,06	19,58	19,62
Lote 3 Rec 10,5 h	Rec	9,95	9,78	9,82

*n=3.

Dentro del estudio de recubrimiento también se realizan pruebas con la fórmula P12M50 (que vehiculiza un 50 % p/p de mentol) utilizando los parámetros optimizados de recubrimiento de la fórmula P12M30. Se pretende de esta manera aumentar el % de mentol en los pellets recubiertos, dado que se observa que el % del mismo disminuye después del proceso de recubrimiento. De este modo, teóricamente se mejoraría la intensidad de sabor del mentol de los pellets recubiertos cuando se apliquen en goma de mascar y al mismo tiempo permitiría la consecución del efecto dual.

Se ejecutan recubrimientos de 4 h, 7 h, y 10 h (este último fue el tiempo necesario de recubrimiento que genera una cobertura que permite el cambio de sabores con P12M30) y se aplican los pellets recubiertos y sin recubrir tanto para aromatización simple como para aromatización dual.

Los resultados demuestran que se consigue mejorar la intensidad de sabor de mentol a lo largo de tiempo tanto para pellets recubiertos como sin recubrir, respecto al mentol cristal. Del mismo modo, generan un retardo en la percepción de mentol, siendo esto más acusado para los pellets recubiertos. Sin embargo, en general, el tiempo exacto de percepción del mentol logrado por estos pellets recubiertos disminuye respecto a los tiempos obtenidos con los pellets recubiertos de la fórmula P12M30 (0,33 min vs 0,94 min, que son

la media de todas las evaluaciones sensoriales) y no se consigue una salida secuencial bien diferenciada de los aromas en la aplicación para aromatización dual.

Así, por ejemplo, la fórmula P12M50 recubierta 10 h bajo las mismas condiciones que P12M30 aplicada en goma de mascar que contiene aroma líquido frutal (sandía 1,5 % p/p disuelto en propilenglicol), demuestra una mejora en la intensidad de sabor de mentol respecto a los pellets sin recubrir, aunque no consigue la salida secuencial bien diferenciada de los sabores aplicados. Es decir, se perciben los dos sabores simultáneamente a pesar de que el recubrimiento proporciona un grosor de capa similar a P12M30 recubierto (22,42 μm vs 29,30 μm). Este hecho podría explicarse por el porcentaje de matriz en los pellets, ya que el grosor de cobertura es similar: a mayor cantidad de aroma vehiculizado menor cantidad de matriz. Por lo tanto, la cantidad de matriz juega un papel importante a nivel sensorial ya que protege mejor al aroma de la masticación.

Respecto a la otra vía para la consecución del control de la liberación del aroma, se llevan a cabo dos estudios: a) Estudio comparativo de HPMC de baja viscosidad con HPMC de elevada viscosidad; y b) Diseño factorial con componentes que según bibliografía pueden modificar la salida del activo dispersado en la matriz del pellet, como son la etilcelulosa, almidón pregelatinizado y la HPMC E6.

El estudio comparativo de viscosidad de HPMC se realiza con la fórmula P12M30, debido a los buenos resultados que esta presenta en el recubrimiento y análisis sensorial. Se compara el HPMC E6 -que tiene baja viscosidad y que se había utilizado en las pruebas anteriores- con HPMC de alta viscosidad (HPMC K4M y HPMC K100M). Asimismo, se prueba

trabajar con un 20 % p/p de HPMC E6, ya que proporciones de 10-80 % son empleadas en sistemas matriciales de liberación retardada.

Entonces, se sustituye la HPMC E6 de la fórmula P12M30 por el mismo porcentaje de HPMC de alta viscosidad (10 % p/p). Con esta sustitución no es posible obtener un proceso correcto, ya que se obtienen extrudidos altamente plásticos que no pueden esferonizarse, por lo que se disminuye la cantidad a un 8 %, 5 % y 2 % p/p. Sólo se consigue el proceso adecuado empleando un 2 % p/p para ambos casos, obteniéndose las fórmulas P12M30 K4M y P12M30 K100M. También se observa que un 20 % p/p de HPMC E6 tiene efectos negativos en el proceso, debido a que se obtienen extrudidos altamente plásticos que no pueden esferonizarse.

El análisis mediante CG demuestra que se obtiene mayores porcentajes de recuperación cuanto menor viscosidad presenta la HPMC, dando valores de ~84 %, ~48 % y ~33 % para HPMC E6, HPMC K4M y HPMC K100M, respectivamente. Se confirma que estos resultados no son consecuencia del método de extracción de rutina por posible hinchamiento del HPMC en etanol, ya que ciertos grados de HPMC pueden hincharse en alcohol (Rowe *et al.*, 2009).

Por consiguiente, se estudia si presentan diferencias a nivel de perfil de disolución. Se obtiene un perfil de liberación del aroma similar tanto con el HPMC de baja viscosidad como con los de alta viscosidad (ver Figura 51), por lo que trabajar con HPMC de alta viscosidad no aporta mejoras en cuanto a la liberación del aroma. Por esta razón, estos pellets no se aplican en goma de mascar.

DISCUSIÓN GLOBAL

La caracterización de ambas fórmulas, P12M30 K4M y P12M30 K100M, demuestra que ambas presentan pellets con buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad. Asimismo, presentan una distribución de tamaño de partícula mayoritaria entre 600-800 μm , siendo más homogénea la P12M30 K100M, que exhibe un 82 % de fracción retenida en el intervalo mencionado. En cuanto a la forma de los pellets obtenidos, en ambas fórmulas se aprecian una mezcla de forma esférica y cilindros cortos.

Respecto a los resultados obtenidos del diseño factorial con agentes modificadores de liberación (etilcelulosa, almidón pregelatinizado y HPMC E6), se elabora un diseño factorial simple centroide (ver la Figura 52), en el que se evalúa el efecto de mezclas de los agentes modificadores (15 % p/p) sobre la matriz de los pellets que contienen un 40 % p/p de mentol y 45 % p/p de MCC, dando lugar a 10 fórmulas denominadas P1 M40-P10 M40.

Se observa que, en general, es posible realizar el proceso de extrusión-esferonización sin inconvenientes y permiten obtener pellets con buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad. Presentan una distribución de partícula mayoritaria comprendida entre 600 y 1200 μm , siendo las más homogéneas las fórmulas P5 M40 y P8 M40. Estas fórmulas tienen en común que contienen mayores cantidades de HPMC E6 en la mezcla, un 7,5 % y 10 %, respectivamente.

Presentan también friabilidades correctas, menores del 1 %, siendo la fórmula P8 M40 la que consigue el valor más bajo (0,34 %); dicho valor es

similar a los que se obtuvieron en las fórmulas de los estudios anteriores: P12M30 y P12M50, las cuales contienen un 10 % de HPMC E6.

En cuanto a la dureza, se obtienen magnitudes comprendidas entre 25 N/mm y 43 N/mm, correspondiendo el valor más bajo a P2 M40 y el valor más alto a P6 M40. La primera fórmula contiene un 15 % de EC N100 y la segunda un 7,5 % equivalente de EC N100 y almidón pregelatinizado. Aquí se observa claramente que la EC, al no poseer función de aglutinante, da lugar a los pellets menos duros del estudio. Pero combinado a una cantidad equivalente de almidón pregelatinizado da lugar a pellets con la mayor dureza del estudio, debido a las propiedades aglutinantes del almidón. Los pellets obtenidos en este estudio son menos duros en comparación a las otras fórmulas elaboradas, P12M30 y P12M50.

En cuanto a la forma de los pellets, se aprecia que la mayoría de las fórmulas logran formas esféricas, excepto las fórmulas P1 y P4 M40, que presentan formas de “*dumbbells*” o mancuernas. Este hecho podría deberse a la cantidad elevada de HPMC E6 o a la mezcla equivalente de HPMC E6 y EC N100, dado que P1 M40 contiene un 15 % de HPMC E6 y P4 M40 contiene un 7,5 % equivalente de HPMC E6 y EC N100.

Respecto a la influencia de la mezcla de los agentes modificadores en el % de recuperación de mentol, el análisis estadístico (Análisis de componentes principales) demuestra que la HPMC E6 y la EC N100 son los componentes que más influyen en la recuperación. Las fórmulas P6 M40 y P8 M40 son las que obtienen los mayores porcentajes de recuperación, consiguiéndose un 86,80 % y 86,71 %, respectivamente, por lo que estas fórmulas se escogen para aplicarlas en goma de mascar para aromatización dual. También se

escoge la fórmula P7 M40, puesto que es la que presenta la mezcla de cantidades equivalentes de los tres agentes modificadores evaluados y obtiene un 76,88 % de recuperación.

Los resultados a nivel sensorial demostraron que no se percibe una salida secuencial de sabores diferenciada y la intensidad de sabor del mentol es baja en todas las muestras a pesar de contener mayores % de mentol en los pellets (34,40 %, 30,51 %, 34,42 % para P6 M40, P7 M40 y P8 M40, respectivamente) respecto a la fórmula P12M30 (~24 %). La baja intensidad de sabor percibida podría atribuirse a la ordenación de la mezcla pulverulenta de la EC N100, la HPMC E6 y el almidón pregelatinizado, que podría estar enmascarando el sabor del mentol.

Este resultado podría estar de acuerdo con la investigación realizada por J. Barra y colaboradores, que demuestra que las mezclas binarias de EC y HPMC, en función del tamaño relativo de sus partículas, presentan una organización de mezcla diferente, y por consiguiente, logran modificar el sabor de activos amargos (Barra *et al.*, 1999).

10.2 Línea de investigación 3: Estrategias de microencapsulación

Esta línea de investigación se basa en realizar pruebas para mejorar la incorporación del aroma líquido en la matriz del pellet y, por consiguiente, evitar pérdidas del mismo durante el proceso de extrusión-esferonización, dado que mediante la microencapsulación el aroma líquido pasa a estado sólido gracias a la adición de sustancias encapsulantes en combinación con

sustancias de carga o diluyentes. La microencapsulación además de proteger el aroma a través de microcápsulas, puede modificar la liberación del mismo (Nedovic *et al.*, 2011; Raychaudhuri and Chakraborty, 2016).

Las pruebas preliminares de esta línea de investigación aplican los resultados y experiencias previas obtenidas de los estudios realizados con benzaldehído y mentol para la vehiculización de aroma líquido de fresa y aroma líquido de hierbabuena; ambos son aromas complejos constituidos por más de 25 sustancias aromatizantes.

Estas pruebas demuestran que la matriz de los pellets compuesta de MCC y HPMC E6 permiten vehiculizar ambos aromas complejos a proporciones de 10 % y 30 % p/p con respecto a peso seco. Igualmente, permiten la obtención de una masa que es plástica y rompediza, que se puede extrudir y esferonizar, dando lugar a pellets de forma esférica, si bien durante la extrusión se observa una ligera exudación de aroma en el tamiz del extrusor.

Asimismo, en estas pruebas se manifiesta la influencia de la composición del aroma líquido de fresa en la dureza de los pellets resultantes. Ello se demuestra al llevarse a cabo pruebas con dos versiones diferentes del mismo aroma: la primera que contiene un 48 % p/p de triacetina (DL107950), y la segunda que contiene un 9,5 % p/p de triacetina (DL110560). Con la primera versión se adquieren pellets con una apariencia visiblemente menos duras respecto a los pellets que vehiculizan la segunda versión del aroma.

Sobre la base de estos resultados y de motivos comerciales se lleva a cabo el estudio de estrategias de microencapsulación para el aroma líquido de fresa DL110560. Los microencapsulados se obtienen mediante secado por

aspersión y son proporcionados por la empresa PAYMSA. La fórmula se compone de un 35 % p/p de maltodextrina 18 DE (diluyente), 35 % p/p de almidón modificado (encapsulante) y un 30 % p/p de aroma de fresa líquido en cuestión. Todos los pesos son referidos con respecto a peso seco.

El estudio se inicia apoyándose en las cantidades experimentadas con el mentol (posible vehiculizar hasta 50 % p/p de aroma sólido). Se intenta conseguir una máxima incorporación del microencapsulado, ya que este encapsula un 30 % de aroma líquido. Así, la primera fórmula contiene un 50 % de microencapsulado de fresa, un 40 % de MCC y un 10 % de HPMC E6 p/p (fórmula PAFC50). Esta fórmula da lugar a una masa pegajosa que genera unos extrudidos altamente plásticos que no se pueden esferonizar. En consecuencia, se realizan tres modificaciones en dicha fórmula para evitar este hecho. Así, se logra minimizar la pegajosidad, pero se obtienen pellets cilíndricos largos a pesar de trabajar con velocidades y tiempos de esferonización elevados (2000 rpm durante 5 o 10 min).

Por ello, en las siguientes pruebas se disminuye la cantidad a un 40 % p/p (fórmula PAFC 40) y 30 % p/p (fórmula PAFC 30) manteniendo la cantidad de HPMC E6 al 10 % p/p y MCC en cantidad suficiente para 100 %. En ambos casos se obtiene una masa poco pegajosa y por consiguiente un proceso de extrusión correcto. En cuanto a la forma, existe una tendencia a obtener pellets con forma cilíndrica, la cual es más evidente para PAFC 40 y que se atenúan al aumentar la velocidad de esferonización, esto está en concordancia con bibliografía referente a proceso de extrusión-esferonización (Podczeck y Newton, 2014).

De estas pruebas efectuadas con el microencapsulado de fresa, se puede concluir que a mayores cantidades del mismo mayor es la afectación del proceso de extrusión-esferonización, puesto que se genera una masa pegajosa que da lugar a extrudidos altamente plásticos con tendencia a aglomerar entre ellos, y que no pueden esferonizarse correctamente. Dicho resultado podría deberse a un exceso de aglutinante proveniente de la combinación de HPMC E6 y el almidón pregelatinizado, ya que este último también posee función aglutinante (Rowe *et al.*, 2009).

Por otra parte, se realiza una modificación de la fórmula P12FC30 (30 % p/p aroma líquido de fresa, 10 % p/p HPMC E6 y 60 % p/p MCC respecto peso seco) añadiendo un agente adsorbente potente -sílice coloidal, a la cantidad máxima permitida en alimentación- para disminuir la pérdida del aroma debido a la exudación del mismo durante la extrusión; y también con el objetivo de obtener pellets con elevada carga de aroma, ya que el hecho de utilizar aroma microencapsulado al 30 % p/p, de manera indirecta hace que el contenido final de aroma en los pellets sea menor.

Se observa que el hecho de añadir sílice coloidal disminuye la exudación del aroma y también mejora la forma de los pellets, obteniéndose una forma más esférica para esta fórmula, P12FC30 V1. Estos resultados están de acuerdo con la función de potente adsorbente que se atribuye a la sílice coloidal.

Respecto al análisis mediante CG de las fórmulas desarrolladas para la determinación de la cantidad de aroma recuperado, al tratarse de un aroma complejo compuesto por más de 25 sustancias aromatizantes, se buscaba llevar a cabo un método semicuantitativo. En las pruebas de puesta a punto del método se observan indicios de posible efecto matriz de las muestras analizadas y los resultados no son concluyentes. En vista de estos resultados

y de la importancia de conocer el efecto que causan a nivel sensorial, se decide priorizar la evaluación sensorial de las muestras escogidas, antes de realizar más pruebas para poner a punto el método de análisis.

En lo referente a la aplicación en goma de mascar y posterior evaluación sensorial, se aplican aquellas que tienen forma esférica o cilindro corto y mayor porcentaje de aroma de fresa vehiculizado. Por lo tanto, se evalúan las fórmulas P12FC30, P12FC30 V1, PAFC 30 y PAFC30 V1.

Los resultados demuestran que los pellets que vehiculizan el 30 % de aroma líquido (P12FC30 y P12FC30 V1) en comparación a los pellets que vehiculizan 30 % de microencapsulado de fresa (PAFC30 y PAFC30 V1, que contienen ~9 % aroma líquido de fresa) presentan valores similares de intensidad de sabor a los diferentes tiempos evaluados. Es decir, que la microencapsulación del aroma de fresa protege al aroma durante el proceso de extrusión-esferonización evitando pérdidas del mismo. A nivel de tiempo de percepción, los valores son similares para todas las formulaciones, siendo menores a los conseguidos con los pellets de mentol.

Esta apreciación también se corrobora en los cromatogramas obtenidos para las fórmulas PAFC50 en comparación con la fórmula P12FC30, donde se observa que la primera fórmula exhibe un perfil más similar a la solución patrón, a pesar de contener menor cantidad de aroma de fresa (15 % vs 30 % p/p respecto peso seco), tal y como se puede apreciar en las Figuras 103 y 104.



Figura 103. Cromatograma de solución patrón de aroma de fresa DL110560 diluido 1/10 en metanol.

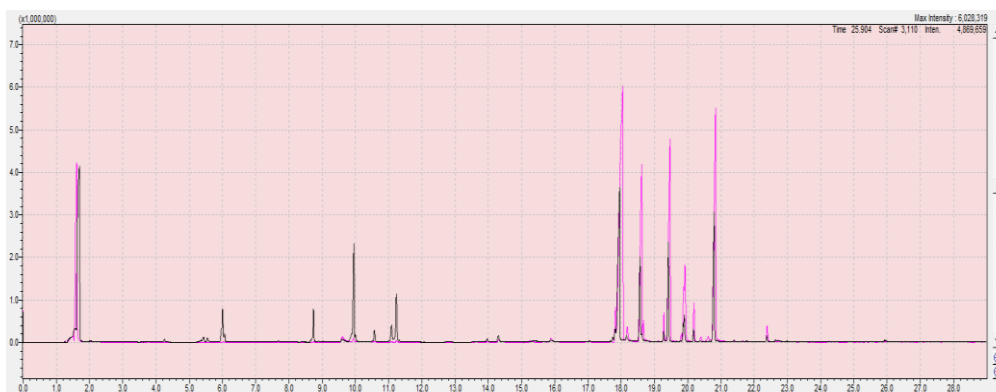


Figura 104. Cromatograma de fórmula P12FC30 (perfil color rosa) y fórmula PAFC50 (perfil color negro). Ambos extraídos en metanol a igualdad de cantidad de muestra (2g).

Respecto a la caracterización de la fórmula PAFC30 V1, los parámetros evaluados por el método SeDeM demuestran que los pellets obtenidos presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad. Asimismo, tienen una distribución de tamaño de partícula entre 800-1200 μm ; la friabilidad es correcta (menor al 1 %) y presenta una dureza media de 80,38 N/mm. Esta dureza es la mayor de todas las formulaciones desarrolladas en la tesis, y la misma puede atribuirse a la maltodextrina y almidón modificado provenientes de la composición del microencapsulado.

DISCUSIÓN GLOBAL

Cabe destacar también que el parámetro de dureza es el más influenciado por la composición del aroma líquido. Esto se demuestra con la determinación de las durezas de las fórmulas: P12F30 (vehiculiza 30 % p/p aroma de fresa DL107950), P12FC30 (vehiculiza 30 % p/p aroma de fresa DL110560), P12FC30 V1 (vehiculiza 30% de aroma de fresa DL110560 adsorbido en sílice coloidal) y P12HB30 (vehiculiza 30 % p/p aroma de hierbabuena DL 107300), obteniéndose valores de dureza media de 9,20 N/mm, 15,80 N/mm, 26,22 N/mm y 7,30 N/mm, respectivamente.

Sobre la base de todos los resultados logrados en el trabajo experimental de la tesis, se confirma que es posible llevar a cabo la extrapolación de la técnica de extrusión-esferonización para la obtención de pellets matriciales que vehiculizan aromas, los cuales pueden recubrirse mediante técnica de lecho fluido para controlar temporalmente la liberación del aroma vehiculizado por los pellets matriciales.

Asimismo, se aporta conocimiento sobre la aplicación de estas técnicas en el área de los aromas, debido a que la literatura actual sobre este tema es casi inexistente. También se logra obtener una composición base sencilla y versátil para la matriz de los pellets que permite la vehiculización de aromas tanto simples como complejos, tanto sólidos como líquidos, con una carga de aroma hasta 50 % p/p con respecto a peso seco para los aromas sólidos y hasta 30 % p/p con respecto a peso seco para los aromas líquidos.

Los pellets obtenidos presentan buenas propiedades de dimensión, deslizamiento, lubricación y estabilidad aceptable en cuanto a higroscopicidad. Una distribución de tamaño de partícula generalmente comprendida entre 600-1200 μm con forma esférica o casi esférica;

friabilidades buenas, menores al 1 %; y durezas comprendidas entre 7,30 N/mm a 80,38 N/mm, siendo este el parámetro más influenciado por la composición de la matriz de los pellets y la composición del aroma vehiculizado.

Estas características mencionadas posibilitan su recubrimiento y aplicación en goma de mascar.

El recubrimiento de los pellets aporta un control temporal en la liberación del mentol, lo cual da lugar a la consecución del efecto dual propuesto por la empresa PAYMSA. Es decir, la salida secuencial diferenciada del aroma frutal y el mentol, que da lugar al cambio de sabor durante la masticación. Este efecto se ve favorecido cuando el aroma líquido del sistema de aromatización está disuelto en propilenglicol y cuando la matriz de los pellets no es menor al 70 % p/p con respecto a peso seco.

Finalmente, cabe destacar que con los resultados obtenidos en todas las líneas de investigación se ha solicitado una patente nacional el 31 de marzo de 2017, bajo el título “Aromas en forma de pellets matriciales para la aromatización simple y dual”, la cual fue concedida el 5 noviembre de 2018 por la OEPM Madrid.

- CONCLUSIONES -

11 CONCLUSIONES

Finalmente, tras el análisis de todos los experimentos llevados a cabo en la presente tesis, a continuación, se exponen las conclusiones más relevantes:

1. Se obtiene una plataforma de formulaciones que permiten vehiculizar tanto aromas simples (mentol y benzaldehído), como aromas complejos (aroma de fresa y aroma de hierbabuena).
2. La plataforma de formulaciones obtenida permite la vehiculización de aromas en pellets matriciales tanto si son líquidos como si son sólidos.
3. Para aromas en polvo, el rango comprendido está entre el 5 % y el 50 % p/p con respecto a peso seco de los pellets, y para aromas líquidos el rango comprendido está entre el 5 % y el 30 % p/p con respecto a peso seco de los pellets.
4. Los pellets matriciales desarrollados pueden ser recubiertos mediante la tecnología de lecho fluido en condiciones de preservación del aroma que vehiculizan (T entrada de aire: temperatura ambiente, disolvente del polímero filmógeno: alcohol isopropílico, polímero filmógeno: etilcelulosa).
5. Los pellets matriciales tanto recubiertos como sin recubrir, pueden ser aplicados en goma de mascar y resisten el proceso mecánico de elaboración de la misma.

CONCLUSIONES

6. Los pellets matriciales obtenidos pueden emplearse en goma de mascar tanto para la aromatización simple como para la aromatización dual.
7. La modificación de la percepción sensorial en el consumidor (efecto dual de la goma de mascar) se consigue con los pellets de la fórmula P12M30 (vehiculiza un 30 % teórico p/p de mentol), provistos de un recubrimiento definido.

- BIBLIOGRAFÍA -

12 BIBLIOGRAFÍA

AEFI (2001) Validación Métodos Analíticos. Editado por J. A. Pérez Cuadrado y M. Pujol Forn. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria.

Aguilar-Díaz, J. E., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J. M., Miñarro, M. y Ticó, J. R. (2014) "SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(2), pp. 222-236.

Almeida Prieto, S. (2004) Peletización de diferentes mezclas de almidones y sus derivados. Caracterización mediante técnicas de análisis de imagen. Tesis doctoral. Universidad de Santiago de Compostela.

Anzaldúa Morales, A. (1994) La evaluación sensorial de los alimentos en la teoría y la práctica. Zaragoza-España: ACRIBIA, S.A.

AOAC International (2016) Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements, AOAC Official Methods of Analysis.

Astray, G., Mejuto, J. C., Morales, J., Rial-Otero, R. y Simal-Gándara, J. (2010) "Factors controlling flavors binding constants to cyclodextrins and their applications in foods", *Food Research International*. Elsevier, 43(4), pp. 1212-1218.

Bains, D., Boutell, S. L. y Newton, J. M. (1991) "The influence of moisture content on the preparation of spherical granules of barium sulphate and microcrystalline cellulose", *International Journal of Pharmaceutics*, 69(3), pp. 233-237.

Barcina Angulo, Y. (2001) "Introducción al análisis sensorial", en Ibáñez Moya, F. C. y Barcina Angulo, Y. (eds.) *Análisis sensorial de alimentos: métodos y aplicaciones*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, pp. 1-13.

Barra, J., Lescure, F. y Doelker, E. (1999) "Taste masking as a consequence of the organisation of powder mixes", *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, pp. 37-42.

BIBLIOGRAFÍA

Bhairy, S. R., Habade, B. M., Gupta, S. K., Ghodke, V. R., Girkar, Y. K. y Kuchekar, S. (2015) "Pellets and pelletization as multiparticulate drug delivery systems (MPDDS): A conventional and novel approach", *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences*, 5(4), pp. 79-126.

BOE (2010) Real Decreto 1601 / 2010 , de 26 de noviembre , por el que se aprueban las materias básicas para la elaboración de la goma base del chicle o goma de mascar, *Boletín Oficial del Estado*. España: Boletín Oficial del Estado.

Branta Lopes, D., Speranza, P. y Alves Macedo, G. (2016) "A New Approach for Flavor and Aroma Encapsulation", en *Novel Approaches of Nanotechnology in Food*. Elsevier Inc., pp. 623-661.

Bryan, M. P., Kent, M. D., Rickenbach, J., Rimmer, G., Wilson, D. I. y Rough, S. L. (2015) "The effect of mixing on the extrusion-spheronisation of a micro-crystalline cellulose paste", *International Journal of Pharmaceutics*, 479(1).

Burdock, G. A. (2010) *Fenaroli's handbook of flavor ingredients*. 6th edn. Boca Raton-Florida: CRC Press.

CE (2008) REGLAMENTO(CE) N° 1334/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de diciembre de 2008 sobre los aromas y determinados ingredientes alimentarios con propiedades aromatizantes utilizados en los alimentos, *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Conine, J. y Hadley, H. (1970) "Preparation of small solid pharmaceutical spheres", *Drug & Cosmetic Industry*, 106, pp. 38-41.

Council of Europe (2018) *European Pharmacopoeia: Supplement 9.5*. 9th edn. Strasbourg: Council of Europe.

Dorđević, V., Balanč, B., Belščak-Cvitanović, A., Lević, S., Trifković, K., Kalušević, A., Kostić, I., Komes, D., Bugarski, B. y Nedović, V. (2014) "Trends in Encapsulation Technologies for Delivery of Food Bioactive Compounds", *Food Engineering Reviews*, 7(4), pp. 452-490.

Dow Commercial (2006) "Using Dow Excipients for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems", pp. 22-27.

- Dreu, R., Širca, J., Pintye-Hodi, K., Burjan, T., Planinšek, O. y Srčič, S. (2005) "Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology", *International Journal of Pharmaceutics*, 291(1-2), pp. 99-111.
- Dukic-Ott, A., Thommes, M., Remon, J., Kleinebudde, P. y Vervaet, C. (2009) "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(1), pp. 38-46.
- Dukić, A., Mens, R., Adriaensens, P., Foreman, P., Gelan, J., Remon, J. P. y Vervaet, C. (2007) "Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation.", *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 66(1), pp. 83-94.
- Dyer, A. M., Khan, K. A. y Aulton, M. E. (1994) "Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(20), pp. 3045-3068.
- Eccles, R. (1994) "Menthol and Related Cooling Compounds", *J.Pharm. Pharmacol.*, 46, pp. 618-630.
- Ek, R. y Newton, J. M. (1998) "Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystallite-gel model for extrusion and spheronization", *Pharmaceutical Research*, 16(4), pp. 509-512.
- Elbers, J. A. C., Bakkenes, H. W. y Fokkens, J. G. (1992) "Effect of amount and composition of granulation liquid on mixing, extrusion and spheronization", *Drug Development and Industrial Pharmacy. Informa Healthcare*, 18(5), pp. 501-517.
- Erkoboni, D. (2010) "Extrusion/Spheronization as a granulation technique", en Parikh, D. M. (ed.) *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 3th ed. Boca Raton: Francis & Taylor Group, LLC, pp. 281-307.
- Erkoboni, D. F., Fiore, S. A., Wheatley, T. A. y Davan, T. (1991) "The effect of various process and formulation variables on the quality of spheres produced by extrusion/spheronization". AAPS National Meeting.

BIBLIOGRAFÍA

Eurolab España, P. P. M. (2016) "Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos-Una Guía de laboratorio para la validación de métodos analíticos y temas relacionados".

European Pharmacopoeia (2016a) 2.9.25. Dissolution test form... - Ph. Eur. 9.8. Disponible en: <https://pheur.edqm.eu> (Accedido: 23 de junio de 2016).

European Pharmacopoeia (2016b) Chewing gum, Medicated- Ph.Eur. 9.8. Disponible en: <http://online6.edqm.eu.sire.ub.edu> (Accedido: 23 de enero de 2016).

European Pharmacopoeia (2016c) Levomenthol - Ph. Eur. 9.8. Disponible en: <https://pheur-edqm-eu.sire.ub.edu> (Accedido: 25 de junio de 2016).

Fang, Z. y Bhandari, B. (2010) "Encapsulation of polyphenols - A review", Trends in Food Science and Technology. Elsevier Ltd, 21(10), pp. 510-523.

Fechner, P., Wartewig, S., Fuenting, M., Heilmann, A., Neubert, R. y Kleinebudde, P. (2003) "Properties of microcrystalline cellulose and powder cellulose after extrusion/spheronization as studied by Fourier transform Raman spectroscopy and environmental scanning electron microscopy", AAPS PharmSciTech, 5(4), p. Article 31.

Fernández N., E. G., Fernández C., M., Oliveira, R. T., Bermúdez R., B., Pérez S., I., Morón G., Y., García M., V., Perdomo L., I. y Pérez S., N. (2008) "Diseños de experimentos en tecnología y control de los medicamentos", Latin American Journal of Pharmacy, 27(2), pp. 286-296.

FIAB (2011) "Aromas alimentarios: una industria esencial que estrena marco regulatorio", Federación Española de Industrias de Alimentación y Bebida.

Fielden, K. E., Newton, J. M., O'Brien, P. y Rowe, R. C. (1988) "Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose", J. Pharm. Pharmacol, 40, pp. 674-678.

Foroughi-Dahr, M., Mostoufi, N., Sotudeh-Gharebagh, R. y Chaouki, J. (2017) "Particle Coating in Fluidized Beds", en Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering. Elsevier.

Frey, C. (2014) "Fluid Bed Coating-Based Microencapsulation", en Gaonkar, A. G., Vasisht, N., Ramesh Khare, A., y Sobel, R. (eds.) Microencapsulation in the Food Industry: A Practical Implementation Guide. San Diego: Academic Press, pp. 65-79.

Fritz, D. (2006) Formulation and production of chewing and bubble gum. 1°. London: Kennedy's Publications Ltd.

Funck, J., Schwartz, J., Reilly, W. y Ghali, E. (1991) "Binder effectiveness for beads with high drug levels", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17, pp. 1143-1156.

Galmarini, M. y Zamora, C. (2004) "Perfil dinámico de chicle de menta: comparación de tecnologías", *Revista de Ciencias Agrarias y Tecnología de los Alimentos*, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Católica Argentina.

Gandhi, R., Lal Kaul, C. y Panchagnula, R. (1999) "Extrusion and spheronization in the development of oral controlled- release dosage forms", *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 2(4), pp. 160-170.

Ghebre-Sellassie, I. (1989a) "Mechanism of pellet formation and growth", en Ghebre-Sellassie, I. (ed.) *Pharmaceutical Pelletization Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 123-143.

Ghebre-Sellassie, I. (1989b) "Pellets: A general overview", en Ghebre-Sellassie, I. (ed.) *Pharmaceutical pelletization technology*. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 1-13.

Ghebre-Sellassie, I. y Knoch, A. (2007) "Pelletization techniques", en Swarbrick, J. (ed.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3ra ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc., pp. 2651-2663.

Gomez Amoza, J. L. y Martinez Pacheco, R. (2010) "Influence of microstructure on drug release from extrusion-spheronization pellets", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Elsevier Masson SAS, 20(4), pp. 319-325.

Guignon, B., Regalado, E., Duquenoy, A. y Dumoulin, E. (2003) "Helping to choose operating parameters for a coating fluid bed process", *Powder Technology*, 130(1), pp. 193-198.

Gupta, C. K. y Sathiyamoorthy, D. (1999) *Fluid Bed Technology in Materials Processing*. Boca Raton-Florida: CRC Press LL.C.

Hamasaki, K., Kato, K., Watanabe, T., Yoshimura, Y., Nakazawa, H., Yamamoto, A. y Matsunaga, A. (1998) "Determination of l-menthol in

BIBLIOGRAFÍA

pharmaceutical products by high performance liquid chromatography with polarized photometric detection", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Elsevier, 16(8), pp. 1275-1280.

Hamedelniei, E. I., Bajdik, J. y Pintye-Hódi, K. (2010) "Optimization of preparation of matrix pellets containing ethylcellulose", *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 49(1), pp. 120-124.

Hamedelniei, E. I., Bajdik, J., Sovány, T., Kása, P. y Pintye-Hódi, K. (2011) "Effects of the wetting liquid and ethylcellulose on the properties of atenolol-containing pellets", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Elsevier Masson SAS, 21(2), pp. 195-200.

Harrington, J. y Schaefer, M. (2014) "Extrusion-Based Microencapsulation for the Food Industry", en Gaonkar, A. G., Vasisht, N., Ramesh Khare, A., y Sobel, R. (eds.) *Microencapsulation in the Food Industry: A Practical Implementation Guide*. San Diego: Academic Press, p. 81.

Harris, M. R. y Ghebre-Sellassie, I. (1989) "Formulation variables", en Ghebre-Sellassie, I. (ed.) *Pharmaceutical Pelletization Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 217-239.

Harrison, P. J., Newton, J. M. y Rowe, R. C. (1985) "The characterization of wet powder masses suitable for extrusion-spheronization", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37, pp. 686-691.

Hasznos, L., Langer, I. y Gyarmathy, M. (1992) "Some factors that influencing pellets characteristics made by an extrusion / spheronization process. Part I : Effects on size characteristics and moisture content decrease of pellets", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18, pp. 409-437.

Hellén, L., Yliruusi, J., Merkku, P. y Kristoffersson, E. (1993) "Process variables of instant granulator and spheroniser: I. Physical properties of granules, extrudate and pellets", *International Journal of Pharmaceutics*, 96(1-3), pp. 197-204.

Heng, P. W. S. y Koo, O. M. Y. (2001) "A study of the effects of the physical characteristics of microcrystalline cellulose on performance in extrusion spheronization", *Pharmaceutical Research*. Springer, 18(4), pp. 480-487.

Hercules Commercial (2002) *Aqualon® Ethylcellulose (EC) Physical and Chemical Properties*.

Hicks, D.C.; Freese, H. L. (1989) Extrusion and spheronizing equipment en "Pharmaceutical pelletization technology". Editado por I. Ghebre-Sellassie. New York: Marcel Dekker.

Huber, L. (2007) Validation and Qualification in Analytical Laboratories. 2n edn. Boca raton: CRC Press.

Ibáñez Moya, F. (2001) "Parámetros y medidas en el análisis sensorial", en Ibáñez Moya, F. C. y Barcina Angulo, Y. (eds.) Análisis sensorial de alimentos: métodos y aplicaciones. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, pp. 49-61.

International Conference on Harmonisation (2005) ICH Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and methodology.

Iyer, R. M., Augsburg, L. L., Pope, D. G. y Shah, R. D. (1996) "Extrusion/spheronization - Effect of moisture content and spheronization time on pellet characteristics", *Pharmaceutical Development and Technology*, 1(4), pp. 325-331.

Jacob, M. (2014) "Spheronization, Granulation, Pelletization, and Agglomeration Processes", en Gaonkar, A. G., Vasisht, N., Khare, A. R., y Sobel, R. (eds.) *Microencapsulation in the Food Industry: A practical implementation guide*. London: Academic Press, pp. 85-98.

Jover Coll, I. (2002) Investigación y desarrollo de minigránulos de sales de naturaleza inorgánica por extrusión-esferonización. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona.

Kalb, A. J. y Ehrlich-Rogozinsky, S. (1969) "Simple spectrophotometric microassay method for cycloalkanol compounds", *Microchemical Journal*. Elsevier, 14(3), pp. 478-480.

Kashani, H. N. y Moghaddam, F. A. (2012) "Benzyl Alcohol Used As Preservative in Injectable Formulations .", *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(2), pp. 2011-2013.

Khan, F., Pilpel, N. y Ingham, S. (1988) "The effect of moisture on the density, compaction and tensile strength of microcrystalline cellulose", *Powder Technology*, 54(3), pp. 161-164.

BIBLIOGRAFÍA

Kleinebudde, P. (1997) "The Crystallite-Gel-Model for Microcrystalline Cellulose in Wet-Granulation, Extrusion and Spheronization", *Pharmaceutical Research*, 14(6), pp. 804-809.

Konar, N., Palabiyik, I., Said, O. y Sagdic, O. (2016) "Chewing gum : Production , quality parameters and opportunities for delivering bioactive compounds", *Trends in Food Science & Technology*. Elsevier Ltd, 55, pp. 29-38.

Lenzi, S., Kar, S., Michaelidou, T. A., Harvey, J. E., Beam, M. A., McCormick, D. T., Wong, S., Guan, J., Levenson, D. y Campomares Marin, J. P. (2013) "Chewing gum compositions providing flavors release profiles". United States: US 2013 0216648A1.

Levina, M., Abhijit, G. y Ali, R.-S. (2006) "Application of a modelling system in the formulation of extended release hydrophilic matrices", *Pharmaceutical Technology Europe*.

Luukkonen, P., Newton, J. M., Podcizek, F. y Yliruusi, J. (2001) "Use of a capillary rheometer to evaluate the rheological properties of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses", *International Journal of Pharmaceutics*, 216(1-2), pp. 147-157.

Madene, A., Jacquot, M., Scher, J. y Desobry, S. (2006) "Flavour encapsulation and controlled release - A review", *International Journal of Food Science and Technology*, 41(1), pp. 1-21.

Martindale (2015a) Benzaldehyde, *Medicines Complete*. Disponible en: <https://www-medicinescomplete-com.sire.ub.edu/#/content/martindale/4612-v?hspl=benzaldehyde>.

Martindale (2015b) Menthol, *Medicines Complete*. Disponible en: <https://www-medicinescomplete-com.sire.ub.edu/#/content/martindale/266-k?hspl=menthol>.

Martínez Chamorro, V., López González, Q., Lucas Gómez, E., Villca Pozo, F. y Suñé Negre, J. M. (2018) "Aromas en forma de pellets matriciales para la aromatización simple y dual". España: ES 2 623 086 B2.

Marucci, M., Andersson, H., Hjærtstam, J., Stevenson, G., Baderstedt, J., Stading, M., Larsson, A. y Corswant, C. Von (2013) "New insights on how to adjust the release profile from coated pellets by varying the molecular weight of ethyl cellulose in the coating film", *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 458(1), pp. 218-223.

Mascia, S., Seiler, C., Fitzpatrick, S. y Wilson, D. I. (2010) "Extrusion-spheronisation of microcrystalline cellulose pastes using a non-aqueous liquid binder", *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 389(1-2), pp. 1-9.

Meyers, M. A. (2014) "Flavor Release and Application in Chewing Gum and Confections", en Gaonkar, A. G., Vasisht, N., Khare, A. R., y Sobel, R. (eds.) *Microencapsulation in the Food Industry: A practical implementation guide*. London: Academic Press, pp. 443-453.

Millili, G. P. y Schwartz, J. B. (1990) "The strength of microcrystalline cellulose pellets: The effect of granulating with water/ethanol mixtures", *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Informa Healthcare, 16(8), pp. 1411-1426.

Muley, S., Nandgude, T. y Poddar, S. (2016) "Extrusion-spheronization a promising pelletization technique: In-depth review", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(6), pp. 684-699.

Nardi Ricart, A. (2016) *Desarrollo de un nuevo medicamento de liberación prolongada de Tolcapone*. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona.

Nedovic, V., Kalusevic, A., Manojlovic, V., Levic, S. y Bugarski, B. (2011) "An overview of encapsulation technologies for food applications", *Procedia Food Science*. Elsevier Srl, 1(August 2014), pp. 1806-1815.

Newton, J. M. (2007) "Extrusion and extruders", en Swarbrick, J. (ed.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3ra ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc., pp. 1712-1728.

Newton, J. M., Boutel, S., Chatchawalsaisin, J. y Podczek, F. (2004) "The preparation of spherical granules by extrusion/spheronization without microcrystalline cellulose", *Pharmaceutical Technology Europe*, 16(10), pp. 21-27.

BIBLIOGRAFÍA

O'Connor, R. E. y Schwartz, J. B. (1989) "Extrusion and spheronization technology", en Ghebre-Sellassie, I. (ed.) *Pharmaceutical pelletization technology*. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 187-216.

O'Connor, R., Holinez, J. y Schwartz, J. (1984) "Spheronization I: processing and evaluation of spheres prepared from commercially available excipients", *American Journal of Pharmacology*, 156, pp. 80-87.

Paradkar, M., Gajra, B. y Patel, B. (2016) "Formulation development and evaluation of medicated chewing gum of anti-emetic drug", *Saudi Pharmaceutical Journal*. King Saud University, 24(2), pp. 153-164.

Pellicer Balsalobre, J. A. (2016) *Aplicación de ciclodextrinas en distintos sectores industriales: biotecnología enzimática, industria alimentaria y descontaminación de aguas*. Tesis doctoral. Universidad Católica de Murcia.

Pérez, J. P. y Rabišková, M. (2002) "Influence of the drying technique on theophylline pellets prepared by extrusion-spheronization", *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier, 242(1-2), pp. 349-351.

Pinto, J., Buckton, G. y Newton, J. M. (1992) "The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronization", *International Journal of Pharmaceutical*, 83, pp. 187-196.

Podczec, F. y Knight, P. (2006) "The evaluation of formulations for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization", *Pharmaceutical Development and Technology*. Taylor & Francis, 11(3), pp. 263-274.

Podczec, F., Knight, P. E. y Newton, J. M. (2008) "The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization", *International Journal of Pharmaceutics*, 350(1-2), pp. 145-154.

Podczec, F. y Newton, J. M. (2014) "Influence of the standing time of the extrudate and speed of rotation of the spheroniser plate on the properties of pellets produced by extrusion and spheronization", *Advanced Powder Technology*. The Society of Powder Technology Japan, 25(2), pp. 659-665.

Porzio, M. (2008) "Melt Extrusion and Melt Injection An in-depth look at the strengths, limitations and applications of these two processes", *Perfumer & Flavorist*, 33, pp. 48-53.

Potineni, R. V. y Peterson, D. G. (2008) "Influence of flavor solvent on flavor release and perception in sugar-free chewing gum", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(9), pp. 3254-3259.

PubChem (2015a) Benzaldehyde. Disponible en: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/240#section=State?Drinking?Water?Guidelines> (Accedido: 24 de mayo de 2015).

PubChem (2015b) l-menthol. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16666#section=Information?Sources> (Accedido: 8 de diciembre de 2015).

Ramirez Navas, J. S. (2012) "Análisis sensorial: pruebas orientadas al consumidor", *ReCiTelA*, 12(2027-6850).

Reid, R. C. y Sherwood, T. K. (1977) *The Properties of Gases and Liquids*. McGraw- Hill.

Reynolds, A. (1970) "A new technique for the production of spherical particles", *Manuf Chem Aerosol News*, 41, pp. 40-43.

RFE 5a ed Online (2012) 2.9.41 Friabilidad de granulados y esferoides. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=20941> (Accedido: 28 de julio de 2015).

Robinson, R. L. y Hollenbeck, R. G. (1991) "Manufacture of spherical acetaminophen pellets: Comparison on rotary processing with multiple step extrusion and spheronization", *Pharmaceutical Technology*, 80(48-56).

Romer, M. y Jacobsen, J. (2003) "Medicated chewing gum", en Michael, Rathbone, Jonathan, H., y Michael, Roberts (eds.) *Modified-release drug delivery technology*. New York: Marcel Dekker, pp. 419-429.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J. y Quinn, M. E. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th edn. Editado por R. C. Rowe, P. J. Sheskey, y M. E. Quinn. London: Pharmaceutical Press.

BIBLIOGRAFÍA

Saifullah, M., Shishir, M. R. I., Ferdowsi, R., Tanver Rahman, M. R. y Van Vuong, Q. (2019) "Micro and nano encapsulation, retention and controlled release of flavor and aroma compounds: A critical review", *Trends in Food Science and Technology*. Elsevier, 86(December 2017), pp. 230-251.

Salazar Macian, R. (2010) *Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas*. Editado por R. Salazar Macian. Madrid: Síntesis, S.A.

Salazar Macian, R. (2015) "Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos", en Salazar Macian, R. (ed.) *Problemas en la Fabricación de micro gránulos de liberación sostenida en colon. Ejemplo de Mesalazina*. Barcelona: Dipòsit Digital de la Universitat de Barcelona, pp. 152-206.

Sánchez, R., Damas, R., Domínguez, P., Cerezo, P., Salcedo, I., Aguzzi, C. y Viseras, C. (2010) "Uso de la HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos", *Farmespaña Industrial*, pp. 48-51.

Sancho Valls, J., Bota Prieto, E. y Castro Martín, J. J. (1999) *Introducción al análisis sensorial de los alimentos*. 1ª ed. Barcelona: Ediciones de la Universitat de Barcelona.

Sarkar, S. y Liew, C. V. (2014) "Moistening liquid-dependent de-aggregation of microcrystalline cellulose and its impact on pellet formation by extrusion-spheronization", *AAPS PharmSciTech*, 15(3), pp. 753-761.

Sarkar, S., Liew, C. V., Soh, J. L. P., Heng, P. W. S. y Wong, T. W. (2017) "Microcrystalline Cellulose: An Overview", en Hua Chin, C., Han Chan, C., y Thomas, S. (eds.) *Functional Polymeric Composites*. New Jersey: Apple Academic Press, pp. 55-74.

Sinha, V. R., Agrawal, M. K., Kumria, R. y Bhinge, J. R. (2007) "Influence of operational variables on properties of piroxicam pellets prepared by extrusion-spheronization: A technical note", *AAPS PharmSciTech*. Springer Science and Business Media LLC, 8(1), pp. E137-E141.

Sobel, R., Ballantine, D. S., Gundlach, M. S. y Mack, C. B. (2010) "Optimization of flavor encapsulation through review of solubility parameters and vapor-pressure temperature relationships", *National IFT Symposium*.

Sobel, R., Gundlach, M. y Su, C. (2014) "Novel Concepts and Challenges of Flavor Microencapsulation and Taste Modification", en Gaonkar, A. G., Vasisht, N., Khare, A. R., y Sobel, R. (eds.) *Microencapsulation in the Food Industry: A practical implementation guide*. London: Academic Press, pp. 421-439.

Sobel, R., Versic, R. y Gaonkar, A. G. (2014) "Introduction to Microencapsulation and Controlled Delivery in Foods", en Gaonkar, A. G., Vasisht, N., Khare, A. R., y Sobel, R. (eds.) *Microencapsulation in the Food Industry: A practical implementation guide*. London: Academic Press, pp. 3-11.

Sohini, R., Raychaudhuri, U. y Chakraborty, R. (2016) "An overview of encapsulation of active compounds used in food products by drying technology", *Food Bioscience*. Elsevier, 13, pp. 76-83.

Sousa, J. J., Sousa, A., Podczek, F. y Newton, J. M. (2002) "Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization", *International Journal of Pharmaceutics*, 232, pp. 91-106.

Srivastava, S. y Mishra, G. (2010) "Fluid Bed Technology: Overview and Parameters for Process Selection", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(4), pp. 236-246.

Stashenko, E. y Martínez, J. (2009) "Algunos aspectos de la detección en cromatografía de gases y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Selectividad e identificación", *Scientia Chromatographica*, 1(3), pp. 31-49.

Suñé Negre, J. M. . y Salvadó Lladós, M. . A. (1993) "Conservantes, colorantes, edulcorantes y aromatizantes de uso farmacéutico", en Faulí i Trillo, C. (ed.) *Tratado de Farmacia Galénica*. 1ra ed. Madrid: Luzán 5, S.A, pp. 219-226.

Suñé Negre, J. M., Roig Carreras, M., Fuster García, R., Hernández Pérez, C., Ruhí Roura, R., García Montoya, E., Miñarro Carmona, M., Pérez Lozano, P. y Ticó Grau, J. R. (2005) "Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM", *Ciencia y Tecnología Farmaceutica*, 15(3), pp. 125-136.

BIBLIOGRAFÍA

Teunou, E. y Poncelet, D. (2005) "Fluid-Bed Coating", en Onwulata, C. (ed.) Encapsulated and powdered foods. Boca raton: CRC Press, pp. 197-211.

The Merk Index Online (2013) Menthol, Royal Society of Chemistry.

The United States Pharmacopoeial Convention (2016) USP 38-NF 33. Rockville (MD): United States Pharmacopoeial Convention Inc.

The United States Pharmacopoeial Convention (2018) USP 41–NF 36. Rockville (MD): United States Pharmacopoeial Convention Inc.

Ticó Grau, J. R. y Suñé Negre, J. M. . (1993) "Otras formas farmacéuticas sólidas de administración oral", en Faulí i Trillo, C. (ed.) Tratado de Farmacia Galénica. 1ra ed. Madrid: Luzán 5, S.A, pp. 555-563.

Tomer, G., Podczeck, F. y Newton, J. M. (2002) "The influence of model drugs on the preparation of pellets by extrusion/spheronization: II spheronization parameters", International Journal of Pharmaceutics, 231(1), pp. 107-119.

Vervaet, C., Baert, L. y Remon, J. P. (1995) "Extrusion-spheronisation A literature review", International Journal of Pharmaceutics, (116), pp. 251-258.

Wan, L. S. C., Heng, P. W. S. y Liew, C. V. (1993) "Spheronization conditions on spheroid shape and size", International Journal of Pharmaceutics, 96(1-3), pp. 59-65.

Werner, S. R. L., Jones, J. R., Paterson, A. H. J., Archer, R. H. y Pearce, D. L. (2007) "Air-suspension particle coating in the food industry: Part I - state of the art", Powder Technology, 171(1), pp. 25-33.

Zhang, G., Schwartz, J. B. y Schnaare, R. L. (1990) "Effect of spheronization technique on drug release from uncoated beads", Drug Development and Industrial Pharmacy, 16, pp. 1171-1184.

Zhang, G., Schwartz, J. B., Schnaare, R. L., Wigent, R. J. y Sugita, E. T. (1991) "Bead coating II: Effect of spheronization technique on drug release from coated spheres", Drug Development and Industrial Pharmacy, 17, pp. 817-830.

Zhang, M., Li, Y., Xing, J. F., Rough, S. L. y Wilson, D. I. (2016) "Influence of plate surface protuberance size and shape on the production of pellets by extrusion-spheronisation", *Chemical Engineering Research and Design*, 109.

Zhao, Y., Du, L. Da y Du, G. H. (2018) "Menthol", *Natural Small Molecule Drugs from Plants*, pp. 289-294.

Zuidam, N. J. y Shimoni, E. (2010) "Overview of Microencapsulates for Use in Food Products or Processes and Methods to Make Them", en *Encapsulation Technologies for Active Food Ingredients and Food Processing*. New York, NY: Springer New York, pp. 3-29.

Zuo, H.-L., Yang, F.-Q., Huang, W.-H. y Xia, Z.-N. (2013) "Preparative Gas Chromatography and Its Applications", *Journal of Chromatographic Science*, 51(7), pp. 704-715.

- ANEXOS -

13 ANEXOS

Anexo I: Patente española

 <p>OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS ESPAÑA</p>		
	<p>11) Número de publicación: 2 623 086 21) Número de solicitud: 201730550 51) Int. Cl.: A23G 4/06 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)</p>	
12)	PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN	B2
<p>22) Fecha de presentación: 31.05.2017</p> <p>23) Fecha de publicación de la solicitud: 10.07.2017</p> <p>Fecha de modificación de las reivindicaciones: 01.10.2018</p> <p>Fecha de concesión: 06.11.2018</p> <p>24) Fecha de publicación de la concesión: 13.11.2018</p>	<p>25) Titulares: CREACIONES AROMÁTICAS INDUSTRIALES, S.A. (100.0%) C/ Josep Cuatreascas i Arumi, 2 08192 Sant Quirze del Vallès (Barcelona) ES</p> <p>26) Inventores: MARTÍNEZ CHAMORRO, Vanesa; LÓPEZ GONZÁLEZ, Quirico; LUCAS GÓMEZ, Eduardo; VILLCA POZO, Faviola y SUÑÉ NEGRE, Josep Maria</p> <p>27) Agente/Representante: CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel</p>	

28) Título: AROMAS EN FORMA DE PELLETS MATRICIALES PARA LA AROMATIZACIÓN SIMPLE Y DUAL

29) Resumen:
La presente invención se refiere a pellets matriciales aromatizados que comprenden una matriz, en el que la matriz comprende al menos un agente de carga o diluyente; y al menos un agente aglutinante y en los que dicho pellet matricial aromatizado comprende adicionalmente al menos un aroma encapsulado en la matriz. También se dan a conocer procedimientos de fabricación de dichos pellets matriciales aromatizados; sistemas, gomas de mascar y comprimidos masticables que los comprenden, así como usos de los mismos.

ES 2 623 086 B2

AVISO: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP 11/1996.

ES 2 623 086 B2

**AROMAS EN FORMA DE PELLETS MATRICIALES PARA LA AROMATIZACIÓN
SIMPLE Y DUAL**

DESCRIPCIÓN

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al sector de la encapsulación y liberación controlada de aromas, preferentemente en gomas de mascar o comprimidos masticables y, más preferentemente en el sector alimentario. Más concretamente, la presente invención se refiere a pellets matriciales y sistemas para aromatización simple y dual que se pueden
10 utilizar en gomas de mascar o comprimidos masticables (con aplicación, por ejemplo, en sectores como el alimenticio, farmacéutico o cosmético) y a procedimientos de fabricación de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 15 En los últimos años, dentro del campo de la industria de confitería, particularmente en gomas de mascar, se ha buscado, por una parte, producir gomas de mascar que contengan diferentes aromas en su composición y que estos se liberen secuencialmente para ofrecer una variación de sabor durante la masticación con el objetivo de provocar experiencias sensoriales agradables en el consumidor. Y por otra parte, también se ha
20 buscado evitar el agotamiento relativamente rápido de la sensación de sabor durante la masticación (es decir, del agotamiento del efecto del aroma), ya que una deficiencia comúnmente observada en gomas de mascar convencionales es la pérdida de sabor que se produce con frecuencia dentro de los primeros 4 a 5 minutos de masticación.
- 25 En el estado actual de la técnica se conocen gomas de mascar con sistemas de liberación controlada de aromas que están compuestos por un aroma líquido y otro aroma diferente encapsulado.

- Así, por ejemplo, la patente en Estados Unidos Núm. US4485118 da a conocer una
30 composición de goma de mascar que contiene un sistema de liberación de sabores diferentes que se liberen secuencialmente debido a que un aroma está en estado líquido, disponible para la liberación inmediata y otro aroma diferente está encapsulado dentro de un revestimiento insoluble en agua. El aroma encapsulado se obtiene mediante técnicas conocidas en el estado de la técnica, que incluyen el secado por
35 pulverización. El procedimiento de secado por pulverización es un procedimiento que

ES 2 623 086 B2

pese a permitir la encapsulación de los aromas, genera partículas de tamaño muy fino (10-50 μm) por lo que dichas partículas carecen de fluidez y en consecuencia presentan dificultades en su manejo.

5 La solicitud de patente en Estados Unidos Núm. US2013/0216648A1, también da a conocer composiciones de gomas de mascar que contienen un sistema de liberación que combina un aroma en estado líquido y dos aromas encapsulados mediante técnicas conocidas en el estado de la técnica que incluyen la granulación o aglomeración y recubrimiento por lecho fluido. Los aglomerados obtenidos mediante lecho fluido tienen
10 la desventaja de presentar una forma y distribución de tamaño irregular; y su estructura porosa los hace susceptibles a la fricción mecánica, hecho no deseable para encapsulados destinados a la liberación de aromas, por ejemplo en el sector de la alimentación y, especialmente, cuando dichos encapsulados se incorporan en gomas de mascar o comprimidos masticables.

15 La patente española Núm. ES2175130T3, da a conocer la obtención de gránulos cargados con sustancias odoríferas (incluyendo, por ejemplo, aromas y fragancias) obtenidos mediante una granuladora acoplada a lecho fluido. Estos gránulos presentan un tamaño comprendido entre 0,02-3 mm, en particular entre 0,2 – 1,5 mm de diámetro.

20 Los gránulos obtenidos mediante procesos de granulación rotatoria y lecho fluido, tales como los obtenidos en la patente española Núm. ES2175130T3, tienen la desventaja de que no se puede controlar el tamaño de partícula y su forma no es regular. Adicionalmente, dichos gránulos también pueden ser susceptibles a fricción mecánica.

25 Por tanto, de lo anterior, se deriva que las soluciones disponibles en el estado de la técnica siguen sin ser óptimas, dados los problemas que presenta y que se han mencionado anteriormente. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de disponer de encapsulados y sistemas de aromatización de liberación controlada que no presenten los problemas o inconvenientes arriba mencionados.

30 La peletización mediante extrusión-esferonización es una técnica conocida para la generación de pellets matriciales, cuyas características de encapsulación y liberación de la sustancia encapsulada pueden ser modificadas de dos formas diferentes: a) modificando el interior de la matriz mediante la adición de sustancias que influyan en su comportamiento; y b) recubriéndolos con una película de un material que retenga al
35

ES 2 623 086 B2

activo en el interior de la matriz, retrasando así su liberación.

Los Inventores de la presente invención, tras extensos y exhaustivos experimentos, han descubierto que los pellets matriciales son excelentes vehículos para la encapsulación de aromas y su posterior liberación controlada (preferentemente, prolongada o retardada). Adicionalmente, los inventores han podido observar que dichos pellets matriciales aromatizados se pueden utilizar en alimentos o complementos dietéticos, alimenticios, farmacéuticos o cosméticos con elevado estrés mecánico (como, por ejemplo, las gomas de mascar, más comúnmente conocidas como chicles) mostrando estabilidad y liberación controlada (preferentemente, prolongada y/o retardada) del aroma encapsulado. Además, se ha observado que los pellets matriciales aromatizados obtenidos por peletización mediante extrusión-esferonización muestran unas características técnicas óptimas (mayor control en el tamaño y forma de las partículas) que hacen que muestren un comportamiento sorprendente en la encapsulación y liberación controlada (preferentemente, prolongada y/o retardada) de aromas (por ejemplo, en gomas de mascar).

Descripción de la invención

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un pellet matricial aromatizado. Dicho pellet matricial aromatizado presenta:

- Alta capacidad de carga de aroma y liberación controlada (prolongada y/o retardada) del mismo.
- Distribución de tamaño y forma uniforme. Adicionalmente, la distribución de tamaño y forma de los pellets matriciales (especialmente aquellos obtenidos por peletización mediante extrusión-esferonización) es óptima y ha mostrado excelentes resultados en gomas de mascar.
- Estabilidad mecánica y buenas características de flujo.
- Larga vida útil.

Además, los pellets matriciales ofrecen también las ventajas propias de las técnicas de encapsulación comunes: proteger la sustancia de la degradación producida por el ambiente (calor, aire, luz, humedad, etc.); modificar las características físicas del material original y hacer más fácil su manipulación, y separar componentes con el fin de que éstos no reaccionen.

35

ES 2 623 086 B2

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a sistema de aromatización dual para goma de mascar.

5 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una goma de mascar que comprende pellets matriciales aromatizados y/o sistemas de aromatización de la presente invención.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un comprimido masticable que comprende pellets matriciales aromatizados y/o sistemas de aromatización de la presente invención.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos de fabricación de los pellets matriciales y los sistemas de aromatización dual de la presente invención.

15 En un sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de los pellets matriciales aromatizados de la presente invención o de los sistemas de aromatización dual en gomas de mascar o comprimidos masticables.

20 En un último aspecto, la presente invención se refiere al uso de los pellets matriciales aromatizados de la presente invención o de los sistemas de aromatización dual en un alimento o complemento alimenticio.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, "pellet matricial", "minigranulo esférico de tamaño uniforme" y sus plurales son equivalentes y se utilizan de forma indistinta. Ambos términos, se utilizan de acuerdo al significado que tienen de forma común en el estado de la técnica, es decir, se refieren a partículas libres de flujo con una distribución de partícula que típicamente varía entre 0,2-3 mm, más normalmente entre 0,5-1,5 mm.

30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "encapsula", su plural y sus derivados se refieren a que el aroma se encuentra dispersado y/o atrapado en la matriz del pellet, formando una dispersión sólida de carácter matricial.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aroma" y su plural se refieren a productos destinados a impartir o modificar el olor o el sabor de un alimento, de

ES 2 623 086 B2

acuerdo con la definición de "aroma" recogida en el artículo 3 del Reglamento 1334/2008 del 16 de diciembre de 2008.

5 Por tanto, tal y como se ha mencionado anteriormente, en un primer aspecto la presente invención se refiere a un pellet matricial aromatizado que comprende una matriz, en el que la matriz comprende:

- al menos un agente de carga o diluyente; y
- al menos un agente aglutinante

10

caracterizado porque dicho pellet matricial aromatizado comprende adicionalmente al menos un aroma encapsulado en la citada matriz.

15 El al menos un agente de carga o diluyente evidentemente es apto para la producción de pellets de acuerdo con la presente y es un agente de carga o diluyente alimentariamente, dietéticamente, cosméticamente y/o farmacéuticamente aceptable.

20 Se contempla que el agente de carga o diluyente sea, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol, almidón, celulosa y/o sus derivados. En una realización preferente el agente de carga o diluyente es un derivado de celulosa, aún más preferentemente, el derivado de celulosa es celulosa microcristalina.

25 En una realización preferente, el agente de carga o diluyente (preferentemente, celulosa microcristalina) está presente en los pellets matriciales aromatizados de la presente invención en una proporción o cantidad de entre el 40% y 90% (masa/masa, en adelante m/m) respecto a la masa total de los pellets.

30 Tal y como se ha mencionado anteriormente, la celulosa microcristalina es el agente de carga o diluyente óptimo para la matriz del pellet matricial de la presente invención, ya que posee la capacidad de absorber/adsorber grandes cantidades de agua para formar una masa pulverulenta húmeda con las características reológicas apropiadas, cohesividad y plasticidad requeridas. Adicionalmente, dicha celulosa microcristalina puede prolongar mejor la liberación del aroma debido a su carácter insoluble en agua.

35 El al menos un agente aglutinante evidentemente es apto para la producción de pellets

ES 2 623 086 B2

de acuerdo con la presente y es un agente aglutinante alimentariamente, dietéticamente, cosméticamente y/o farmacéuticamente aceptable.

5 Se contempla que el agente aglutinante sea, por ejemplo, gelatina, sacarosa, almidón, polivinilpirrolidona o éteres de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa). En una realización preferente el agente aglutinante es la hidroxipropilmetilcelulosa.

10 En una realización preferente, el agente aglutinante (preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa) está presente en los pellets matriciales aromatizado de la presente invención en una proporción o cantidad de entre el 2,5 % y el 15 % (m/m) respecto a la masa total de los pellets.

15 La hidroxipropilmetilcelulosa contribuye a la liberación retardada del material encapsulado (es decir, del aroma), cuyo retardo se modula por el grado de su viscosidad.

20 Se contempla que el aroma encapsulado sea un aroma alimentariamente, dietéticamente, cosméticamente y/o farmacéuticamente aceptable, más preferentemente es un aroma alimentariamente aceptable.

25 El pellet matricial aromatizado de la presente invención permite encapsular tanto aromas simples (Incluyendo, por ejemplo, l-mentol o benzaldehído) como aromas complejos (Incluye, por ejemplo, aroma de fresa o aroma de hierbabuena) y tanto aromas naturales como sintéticos.

30 En una realización preferente, el al menos un aroma (un aroma o combinaciones de los mismos) se encuentra en el pellet matricial de la presente invención en una proporción entre el 5% y el 50% (m/m) en peso respecto a la masa total de los pellets.

Se contempla que los aromas utilizados puedan ser cualquiera de los disponibles en el estado de la técnica para gomas de mascar. Por tanto, los aromas utilizados pueden ser sintéticos o naturales y, estar en cualquier forma física, por ejemplo, líquido o polvo.

35 Para aromas en polvo el rango preferente está comprendido entre el 5% y el 50% (m/m)

ES 2 623 086 B2

en peso respecto la masa total de los pellets.

En el caso de los aromas líquidos el rango preferente es del 5% hasta el 30% (m/m) en peso respecto la masa total de los pellets.

5

Los pellets matriciales aromatizados de la presente invención presentan las siguientes características físicas, lo que justifica su especial idoneidad para la encapsulación de aromas y su utilidad en alimentos o complementos alimenticios, dietéticos, cosméticos o farmacéuticos con elevado estrés mecánico, tales como las gomas de mascar o los comprimidos masticables:

10

-Forma: esférica o casi esférica.

-Tamaño y distribución de partícula: distribución de partícula del 80-95 % comprendido entre 0,250 mm y 1,200 mm, más preferentemente entre 0,355 mm y 1,000 mm, aún más preferentemente entre 0,6 -1,0 mm de diámetro.

15

-Densidad aparente: 0,510 - 0,856 g/ml

-Densidad compactada: 0,558 -0,882 g/ml

-Índice de Hausner: 1,018 -1,116

- Ángulo de reposo: 18,260 - 24,160°

20

- Tiempo de deslizamiento: 3,333- 7,053 segundos

-% Humedad relativa: 2,44 - 6,70 %

-% Higroscopicidad: 0,19 -2,32 %

Para evaluar la idoneidad de los valores arriba indicados se utiliza la metodología de SeDeM, que convierte los valores experimentales obtenidos mediante fórmulas matemáticas a valores de radio. Estos valores de radio se encuentran entre 0-10. Los valores de radio ≥ 5 se consideran aceptables para su aplicación en procesos de compresión. En el caso de los pellets de la invención, los valores de radio correspondientes a los parámetros evaluados son >5 .

30

Adicionalmente, en la matriz de los pellets matriciales aromatizados de la presente invención también se puede incorporar y/o encapsular componentes o sustancias adicionales juntamente con el al menos un aroma, por ejemplo:

35

- Agentes retardantes o modificadores de liberación. Estos agentes incluyen, entre otros,

ES 2 623 086 B2

etilcelulosa, metilcelulosa, derivados acrílicos y metacrílicos, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa sódica, alginato cálcico, acetato de polivinilo, almidones modificados, derivados de celulosa, gomas, pectinas, ciclodextrinas y/o alginato sódico.

- 5 - Ácidos alimentarios, tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico o combinaciones de los mismos. Estos ácidos permiten intensificar el perfil del sabor del aroma en el caso de que el pellet matricial aromatizado de la presente invención encapsule aromas frutales.
- 10 - Agentes refrescantes de larga duración. Dichos agentes refrescantes permiten intensificar el frescor en el caso de que los pellets matriciales aromatizados encapsulen l-mentol, aroma de hierba buena, aroma de menta, aroma de eucalipto, o las combinaciones de los mismos. Estos agentes refrescantes incluyen, por ejemplo, la mentona glicerol cetil, lactato de mentilo, carboxamidas (entre otras, WS-3, WS-23, WS-5 o WS-12) o combinaciones de los mismos.
- 15 - Agentes adsorbentes, tales como sílice o maltodextrinas.
- Edulcorantes, que incluyen entre otros, aspartamo, sucralosa, acesulfamo potásico, ciclamato y sacarina.
- Colorantes alimentariamente y/o farmacéuticamente aceptables, para proporcionar un atractivo visual a los pellets matriciales aromatizados de la presente invención.
- O combinaciones de los mismos.

20

Los pellets matriciales aromatizados de la presente invención pueden estar provistos de una cubierta pelicular con el objetivo de mejorar la protección del aroma frente a agentes ambientales (por ejemplo, luz, oxígeno o humedad) y/o mejorar la liberación retardada del mismo. Esta cubierta pelicular puede estar formada, por ejemplo, por un polímero

25 filmógeno derivado de almidón modificado, gelatina, albúmina, colágeno, goma arábiga, goma agar, goma shellac, goma guar, ácido alginico y sus sales, metilcelulosa, etilcelulosa, acetobutirato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato de celulosa, parafina, cera de abejas, cera camauba, poliamidas, poliésteres, ácido poliláctico y derivados, polilisina, polimetacrilato y derivados del ácido

30 metacrílico, poliestireno, polivinilalcohol, polivinilpirrolidona o combinaciones de los mismos.

En una realización preferente, el pellet matricial aromatizado de la presente invención se obtiene por peletización mediante extrusión-esferonización.

35

ES 2 623 086 B2

La peletización mediante extrusión-esferonización por medio de la cual, en una realización preferente, se preparan los pellets matriciales de la presente invención, comprende las siguientes etapas:

- 5 a) Mezclar los componentes de la matriz (de acuerdo a lo mencionado anteriormente).
- b) Añadir, a la mezcla obtenida en la etapa a), el al menos un aroma y mezclar todos los componentes.
- c) Incorporar, a la mezcla obtenida en la etapa b), un líquido humectante hasta
10 formar una masa homogénea y plástica.
- d) Extrudir la masa obtenida en la etapa c) a través del extrusor.
- e) Esferonizar el extrudido vermiforme obtenido en la etapa d).
- f) Secar el producto obtenido en la etapa e).
- g) Tamizar el producto obtenido en la etapa f) para eliminar posibles polvos finos
15

Se contempla que el aroma añadido en la etapa b) esté en estado sólido o líquido. Cuando el aroma se encuentra en estado líquido, dicho aroma, puede añadirse solo o formando parte de una emulsión. En esta última realización particular la emulsión realiza la función de líquido humectante por lo que no es necesaria la etapa c) mencionada
20 anteriormente.

En la etapa c), el líquido humectante añadido puede ser agua o una mezcla hidroalcohólica.

- 25 En una realización preferente, la etapa f) de secado se realiza en bandejas o mediante lecho fluido a temperatura ambiente.

Se contempla la utilización de otros procedimientos para la obtención de los pellets matriciales aromatizados de la presente invención, sin embargo, resulta preferente la
30 peletización mediante extrusión-esferonización dadas las características físicas superiores de los pellets matriciales aromatizados obtenidos con dicho procedimiento (pellets matriciales aromatizados más compactos, con mayor esfericidad, y con la superficie menos porosa).

- 35 Un ejemplo de otro procedimiento para obtener pellets matriciales aromatizados de la

ES 2 623 086 B2

presente invención es la granulación en amasadora-mezcladora con movimiento bascular lateral (tipo Zancheta).

5 Tal como se ha indicado anteriormente, los pellets matriciales aromatizados de la presente invención presentan buenas propiedades de tamaño, dimensión (densidad aparente, densidad compactada), deslizamiento y fluidez (Índice de Hausner, ángulo de reposo, tiempo de deslizamiento); y son estables en cuanto a higroscopicidad. Dichas propiedades han sido determinadas según la metodología SeDeM para granulados (Suñé JM, Roig M, Fuster R, et al. An original methodology of galenic preformulation for
10 characterization solid substances for compression: SDM Method. Cienc. tecnol. pharm. 2005; 15(3): 125-136).

Debido a estas características, los pellets matriciales aromatizados de la presente invención pueden, por tanto, emplearse efectivamente para la generación de
15 encapsulados con al menos un aroma estables y que permiten la liberación controlada (preferentemente, retardada y/o prolongada) de dicho aroma. Adicionalmente, las características físicas de los pellets matriciales de la presente invención los hacen especialmente aptos para alimentos, complementos alimenticios o productos cuyo procedimiento de obtención implica compresión directa, como por ejemplo en gomas de mascar comprimidas o comprimidos masticables, entre otros.
20

En una realización preferente, el pellet matricial aromatizado de la presente invención es para gomas de mascar y/o comprimidos masticables, más preferentemente goma de mascar. Dichas gomas de mascar y/o comprimidos masticables, son de aplicación en
25 sectores tales como el alimenticio, dietético, cosmético y/o farmacéutico.

En un segundo aspecto, tal y como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a un sistema de aromatización caracterizado porque comprende:

- 30 a) Un primer agente aromatizante que consiste de un aroma dispersado en la matriz de la goma de mascar disponible para la liberación inmediata de un primer aroma.
- b) Un segundo agente aromatizante que consiste de pellets matriciales aromatizados de la presente invención (de acuerdo a lo expuesto anteriormente)
35 de liberación retardada y/o prolongada para la liberación retardada y/o

ES 2 623 086 B2

prolongada de un segundo aroma.

En una realización preferente, el primer agente aromatizante es un aroma líquido que permite la liberación inmediata de un primer aroma.

5

En una realización preferente, el primer agente aromatizante es un aroma líquido frutal (que incluye entre otros, aroma de fresa, aroma de melón, aroma de cereza, aroma de melocotón, aroma de sandía, aroma de naranja y/o aroma de lima-limón).

- 10 También en una realización preferente, el segundo agente aromatizante es un pellet matricial aromatizado de la presente invención de liberación retardada y/o prolongada que encapsula un aroma frutal, l-mentol cristalino, aroma de menta, aroma de hierbabuena, aroma de eucalipto, combinación de los mismos o combinaciones de los mismos con agentes refrescantes. Los agentes refrescantes de larga duración pueden
- 15 ser, por ejemplo, mentona glicerol cetil, lactato de mentilo, carboxamidas (WS-3, WS-23, WS-5, WS-12) o combinaciones de los mismos.

En una realización preferente, el primer agente aromatizante se encuentra en una proporción entre el 0,1% y el 5% (m/m) y el segundo agente aromatizante se encuentra

20 en una proporción entre el 0,1 % y el 10 % (m/m) en peso respecto al peso total del componente en el que se utilice el sistema, por ejemplo respecto al peso total de la goma de mascar.

Ambos agentes aromatizantes combinados de forma óptima permiten la consecución de

25 un efecto dual, es decir, que se perciba el cambio de un sabor a otro diferente durante la masticación. Sin embargo, el sistema puede incorporar agentes aromatizantes adicionales, por ejemplo, un tercer agente aromatizante con el objetivo de generar una sinergia con el primer o el segundo agente aromatizante.

- 30 El tercer agente aromatizante puede ser un aroma encapsulado por atomización y/o pellets matriciales aromatizados de la presente invención, preferentemente de liberación intermedia. El aroma encapsulado puede ser el mismo que el del primer o segundo agente aromatizante, o puede ser diferente.

- 35 Teniendo en cuenta lo anterior, ejemplos de sistemas de aromatización de acuerdo con

ES 2 623 086 B2

la presente invención son:

- 5 - Primer agente aromatizante: Aroma líquido frutal, por ejemplo, aroma de fresa.
Segundo agente aromatizante: Pellets matriciales aromatizados de la presente invención de liberación retardada y/o prolongada que encapsulan l-mentol cristalino, aroma de menta, aroma de hierbabuena, aroma de eucalipto, combinaciones de los mismos o combinaciones de los mismos con agentes refrescantes de larga duración.
- 10 - Primer agente aromatizante: Aroma líquido, por ejemplo, aroma de melocotón.
Segundo agente aromatizante: Pellets matriciales aromatizados de la presente invención de liberación retardada y/o prolongada que encapsulan aroma de cereza.
Tercer agente aromatizante: Aroma atomizado de cereza.
- 15 - Primer agente aromatizante: Aroma líquido, por ejemplo, aroma de naranja.
Segundo agente aromatizante: Pellets matriciales aromatizados de la presente invención de liberación retardada y/o prolongada que encapsulan l-mentol cristalino, aroma de menta, aroma de hierbabuena, aroma de eucalipto, combinaciones de los mismos o combinaciones de los mismos con agentes refrescantes de larga duración.
20 Tercer agente aromatizante: Pellets matriciales aromatizados de la presente invención de liberación intermedia que encapsula aroma de lima-limón.
- 25 En una realización preferente, el sistema de aromatización de la presente invención es para goma de mascar o comprimidos masticables, más preferentemente para goma de mascar.

30 El sistema de aromatización de la presente invención permite la liberación controlada de aromas, de manera que ofrece al usuario una experiencia sensorial a través de un efecto dual de sabores (provocado por la liberación inmediata de un primer agente aromatizante y la liberación retardada y/o prolongada de un segundo agente aromatizante), es decir, el sistema de la presente invención permite que el usuario perciba el cambio de un sabor a otro durante la masticación, debido a las diferentes
35 velocidades de liberación de los respectivos aromas.

ES 2 623 086 B2

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una goma de mascar que comprende pellets matriciales aromatizados y/o sistemas de aromatización de la presente invención (es decir, de acuerdo a lo explicado anteriormente).

5

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un comprimido masticable que comprende pellets matriciales aromatizados y/o sistemas de aromatización de la presente invención (es decir, de acuerdo a lo explicado anteriormente).

10 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de pellets matriciales de la presente invención que comprende las siguientes etapas:

a) Mezclar los componentes de la matriz (de acuerdo a lo mencionado anteriormente).

15 b) Añadir, a la mezcla obtenida en la etapa a), el al menos un aroma y mezclar todos los componentes.

c) Incorporar, a la mezcla obtenida en la etapa b), un líquido humectante hasta formar una masa homogénea y plástica.

d) Extrudir la masa obtenida en la etapa c) a través del extrusor.

20 e) Esferonizar el extrudido vermiforme obtenido en la etapa d).

f) Secar el producto obtenido en la etapa e).

g) Tamizar el producto obtenido en la etapa f) para eliminar posibles polvos finos

25 El procedimiento de fabricación de la presente invención arriba expuesto, tal y como ya se ha indicado anteriormente, es un procedimiento de peletización mediante extrusión-esferonización.

30 Se contempla que el aroma añadido en la etapa b) esté en estado sólido o líquido. Cuando el aroma se encuentra en estado líquido, dicho aroma, puede añadirse solo o formando parte de una emulsión. En esta última realización particular la emulsión realiza la función de líquido humectante por lo que no es necesaria la etapa c) mencionada anteriormente.

35 En la etapa c), el líquido humectante añadido puede ser agua o una mezcla hidroalcohólica.

ES 2 623 086 B2

En una realización preferente, la etapa f) de secado se realiza en bandejas o mediante lecho fluido a temperatura ambiente.

- 5 En un sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de los pellets matriciales aromatizados de la presente invención o de los sistemas de aromatización de la presente invención en gomas de mascar o comprimidos masticables.

- 10 Es decir, los pellets matriciales aromatizados de la presente invención o de los sistemas de aromatización de la presente invención se usan como aromatizantes en gomas de mascar o comprimidos masticables.

- En una realización preferente, dicho uso es en gomas de mascar. La goma de mascar puede estar, por ejemplo, en forma de stick, en forma extrudida o en forma comprimida.
15 Se contempla que la goma de mascar pueda presentar una cobertura.

Tal como se ha mencionado anteriormente, dicha goma de mascar o comprimido masticable, pueden ser alimenticios, dietéticos, cosméticos o farmacéuticos.

- 20 En un último aspecto, la presente invención se refiere al uso de los pellets matriciales aromatizados de la presente invención o de los sistemas de aromatización de la presente invención en un alimento o complemento alimenticio.

- 25 Es decir, los pellets matriciales aromatizados de la presente invención o de los sistemas de aromatización de la presente invención se usan como aromatizantes en un alimento o complemento alimenticio.

- Para una mejor comprensión, la presente invención se describe en más detalle a continuación en referencia a los siguientes ejemplos y no limitativos.
30

Ejemplos

- Ejemplo 1. Obtención de pellets matriciales aromatizados de acuerdo con la presente invención
35

ES 2 623 086 B2

A continuación se indica los rangos de las cantidades utilizadas (en porcentaje) para los distintos componentes de los pellets matriciales aromatizados:

5 Tabla 1. Rango de la cantidad utilizada para cada uno de los componentes de los pellets matriciales de la presente invención

Componentes	Porcentaje (%)
Aroma	5,0-50,0
Celulosa microcristalina	40,0-90,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,5-15,0
Agua destilada	Cantidad suficiente para amasado

A modo de ejemplo, se prepararon 100 g de lote de pellets matriciales aromatizados de acuerdo a la presente invención, de acuerdo a las siguientes cantidades:

10 Tabla 2. Cantidad (en porcentaje) añadida de cada uno de los componentes. * La cantidad suficiente para el amasado es 50 % (m/m), la cual es residual tras el secado.

Componentes	Porcentaje (%) (m/m)
l-Mentol cristalino	50,0
Celulosa microcristalina	40,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Agua destilada*	Cantidad suficiente para amasado

Para obtener los pellets matriciales aromatizados se siguió el siguiente procedimiento:

- 15
- En primer lugar, se mezcló la celulosa microcristalina y la hidroxipropilmetilcelulosa durante un tiempo adecuado, por ejemplo, entre 10 y 15 minutos.
 - A continuación, se añadió el aroma elegido previamente molido y tamizado y se mezclaron todos los componentes durante un tiempo adecuado, por ejemplo
- 20
- entre 5 y 15 minutos.
 - Se procedió, entonces, a incorporar el agua destilada gradualmente hasta obtener una masa homogénea y plástica, sin dejar de mezclar.
 - A continuación, se extruyó la masa a través de extrusor.
 - Tras la extrusión, se esferonizó el extrudido vermiforme resultante, para obtener
- 25
- la forma esférica.

ES 2 623 086 B2

- Una vez hecha la esferonización, los pellets resultantes fueron secados. El secado se realizó indistintamente en bandejas o mediante lecho fluido a temperatura ambiente.
- Finalmente, se tamizó la muestra para eliminar posibles finos.

5

Ejemplo 2. Análisis de los pellets matriciales aromatizados obtenidos de acuerdo con el ejemplo 1.

10 Los pellets matriciales aromatizados de acuerdo con el ejemplo 1 fueron analizados mediante cromatografía de gases acoplada a espectroscopia de masas. Los resultados obtenidos demostraron que se retuvo el 96,2 % de l-mentol (% real de mentol 48,1%, respecto al 50,0% teórico) en los pellets matriciales aromatizados.

15 También se caracterizaron los pellets matriciales aromatizados obtenidos de acuerdo con el ejemplo 1, mediante metodología SeDeM para granulados, y presentaron buenas propiedades de dimensión (densidad aparente: 0,592 g/ml; densidad compactada: 0,695 g/ml), deslizamiento y fluidez (índice de Hausner: 1,157; ángulo de reposo: 19,721°; tiempo de deslizamiento: 4,370 segundos); y se mostraron estables en cuanto a higrscopicidad (0,960% de higrscopicidad a 76 % de humedad relativa durante 24
20 horas).

Por tanto, se demostró que los pellets aromatizados pueden encapsular aromas efectivamente y sin que ello afecte a sus propiedades físicas y de estabilidad.

25 Ejemplo 3. Preparación de otros pellets matriciales aromatizados de la presente invención.

30 Siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1, se prepararon los pellets matriciales aromatizados de acuerdo a las cantidades o proporciones indicadas en la tabla 3.

35

ES 2 623 086 B2

Tabla 3. Porcentaje de cada uno de los componentes en los pellets matriciales aromatizados 2 a 12 preparados en el Ejemplo 3. *Csp: Cantidad suficiente para amasado.

Componentes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Benzaldehído	5	10	15	-	-	-	-	-	-	-	-
Aroma de fresa	-	-	-	10	30	-	-	-	-	-	-
Aroma de hierbabuena	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-
l-mentol cristal	-	-	-	-	-	-	10	30	40	40	40
Celulosamicrocristalina	90	80	75	80	60	60	80	60	45	45	45
Hidroxipropilmetilcelulosa	5	10	10	10	10	10	10	10	5	10	7,5
Etilcelulosa	-	-	-	-	-	-	-	-	5	2,5	-
Almidón modificado	-	-	-	-	-	-	-	-	5	2,5	7,5
Agua destilada*	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp	csp

- 5 Ejemplo 4. Preparación y análisis de una goma de mascar que incorpora pellets matriciales aromatizados de la presente invención.

Se utilizaron pellets matriciales aromatizados obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 1 para preparar goma de mascar de acuerdo con los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, donde se incorporaron los mismos y posteriormente dicha goma fue evaluada por un panel entrenado.

En el análisis sensorial se comparó la intensidad de sabor de una goma de mascar que contenía los pellets matriciales aromatizados, respecto a otra goma de mascar que contenía l-mentol cristal sin encapsular a igualdad de dosis (5 g/ kg goma de mascar).

Se apreció que la intensidad de sabor inicial de la goma de mascar que contenía los pellets matriciales aromatizados fue mayor a la intensidad que se obtiene en la goma de mascar que contenía el l-mentol cristal sin encapsular. Ambas intensidades disminuyeron gradualmente a medida que pasó el tiempo, pero la disminución fue más acusada en la goma de mascar que contenía el l-mentol sin encapsular. Tal como se puede observar en la tabla 4.

ES 2 623 086 B2

Tabla 4. Valores promedio de los resultados obtenidos en el análisis sensorial del Ejemplo 4. La intensidad de sabor se evalúa en una escala del orden del 1 al 5.

Muestra	Intensidad de sabor a 30 segundos	Intensidad de sabor a 5 min	Intensidad de sabor a 15 min	Durabilidad (min)
Pellet matricial aromatizado	3,9	3,3	2,5	20
L-mentol cristal	2,8	2,0	1,1	15

Cabe recalcar, que se apreció una tendencia similar en pellets matriciales aromatizados que encapsulaban el 10% y 30% de l-mentol.

Ejemplo 5. Sistema de aromatización dual

Para evaluar una de las posibles combinaciones del sistema de aromatización dual de acuerdo con la presente invención, se preparó goma de mascar de acuerdo a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, donde:

- El primer agente aromatizante fue: aroma líquido de fresa a una proporción del 0,6% respecto el peso total de goma de mascar y 1% de pellets matriciales aromatizados que encapsulan aroma de fresa, respecto el peso total de goma de mascar.
- El segundo agente aromatizante fue: pellets matriciales aromatizados de liberación prolongada y/o retardada de la presente invención obtenidos de acuerdo con el ejemplo 1, a una proporción del 1,5% respecto el peso total de goma de mascar.

El análisis sensorial de dicha goma de mascar demostró que existió una liberación secuencial de los aromas, ya que durante los primeros 15-30 segundos se percibió una intensidad de sabor a fresa elevada, y a partir de dicho tiempo se empezó a percibir una nota mentolada que se fue intensificando a medida que se masticó más la goma de mascar, de modo que se percibió un sabor de fresa-mentolada que se mantuvo hasta los 10 minutos. A partir de ese tiempo predominó el sabor mentolado hasta que la intensidad de sabor deja de percibirse a los 18-20 minutos. Sin embargo, tras este tiempo existió un sabor residual refrescante en la boca que duró unos 5-7 minutos. Los

ES 2 623 086 B2

resultados aparecen resumidos en la tabla 5.

Tabla 5. Valores promedio de los resultados del análisis sensorial del Ejemplo 5. La intensidad de sabor se evaluó en una escala del 1 al 5.

Intensidad de sabor a los				
30 seg	2 min	5 min	10 min	15 min
Fresa	Fresa-mentol	Fresa-mentol	Mentol	Mentol
4	4,5	3,8	3,5	2,8

ES 2 623 086 B2

REIVINDICACIONES

1. Pellet matricial aromatizado que comprende una matriz y al menos un aroma encapsulado en la matriz, en el que la matriz comprende:
- 5
- al menos un agente de carga o diluyente; y
 - al menos un agente aglutinante, que se encuentra en una proporción entre el 2,5% y el 15% respecto a la masa total del pellet,
- 10 caracterizado porque si el al menos un aroma es un aroma en polvo se encuentra en una proporción de entre el 5% y el 50 % (m/m) respecto a la masa total del pellet y si el al menos un aroma es un aroma líquido se encuentra en una proporción de entre el 5% y el 30 % (m/m) respecto a la masa total del pellet; y porque el al menos un agente de carga o diluyente se encuentra en una proporción del 40% al 90% (m/m) respecto a la
- 15 masa total del pellet y porque el al menos un agente de carga o diluyente es celulosa microcristalina y el al menos un agente aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa.
2. Pellet matricial aromatizado según la reivindicación 1, caracterizado porque la matriz encapsula adicionalmente agentes modificadores y retardantes de liberación, ácidos
- 20 alimentarios, agentes refrescantes de larga duración, agentes adsorbentes, colorantes, edulcorantes o combinaciones de los mismos.
3. Pellet matricial aromatizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque dicho pellet matricial presenta forma esférica o casi esférica; una
- 25 distribución de partícula del 80-95 % comprendido entre 0,6-1,0 mm de diámetro; una densidad aparente de 0,510-0,856 g/ml; una densidad compactada de 0,558-0,882 g/ml; un índice de Hausner de 1,018-1,116; un ángulo de reposo de 18,260-24,160°; un tiempo de deslizamiento de 3,333-7,053 segundos; un % Humedad relativa de 2,44-6,70 %; y un % Higroscopicidad de 0,19-2,32 %.
- 30
4. Pellet matricial aromatizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el pellet matricial aromatizado está provisto de una cubierta pelicular formada por polímeros filmógenos.
- 35
5. Pellet matricial aromatizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

ES 2 623 086 B2

caracterizado porque el pellet matricial aromatizado se obtiene por peletización mediante extrusión-esteronización.

6. Sistema de aromatización caracterizado porque comprende:

5

a) Un primer agente aromatizante que consiste de un aroma dispersado en la matriz de la goma de mascar disponible para la liberación inmediata de un primer aroma.

10

b) Un segundo agente aromatizante que consiste de pellets matriciales aromatizados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de liberación retardada y/o prolongada para la liberación retardada y/o prolongada de un segundo aroma.

7. Sistema de aromatización según la reivindicación 6, caracterizado porque el primer agente aromatizante es un aroma líquido frutal.

8. Sistema de aromatización según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque los pellets matriciales aromatizados del segundo agente aromatizante encapsulan un aroma frutal, l-mentol cristalino, aroma de menta, aroma de hierbabuena, aroma de eucalipto, combinación de los mismos o combinaciones de los mismos con agentes refrescantes.

9. Sistema de aromatización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque el sistema de aromatización comprende un tercer agente aromatizante.

25

10. Goma de mascar que comprende pellets matriciales aromatizados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o sistemas de aromatización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9.

30 11. Comprimido masticable que comprende pellets matriciales aromatizados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o sistemas de aromatización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9.

35 12. Procedimiento de fabricación de un pellet matricial aromatizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende las siguientes etapas:

ES 2 623 086 B2

- a) Mezclar los componentes de la matriz.
 - b) Añadir, a la mezcla obtenida en la etapa a), el al menos un aroma y mezclar todos los componentes.
 - 5 c) Incorporar, a la mezcla obtenida en la etapa b), un líquido humectante hasta formar una masa homogénea y plástica.
 - d) Extrudir la masa obtenida en la etapa c) a través del extrusor.
 - e) Esferonizar el extrudido vermiforme obtenido en la etapa d).
 - f) Secar el producto obtenido en la etapa e) en bandejas o mediante lecho fluido a
10 temperatura ambiente.
 - g) Tamizar el producto obtenido en la etapa f) para eliminar posibles polvos finos
13. Uso de un pellet matricial aromatizado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de un sistema de aromatización según cualquiera de las
15 reivindicaciones 6 a 9 en gomas de mascar o comprimidos masticables.
14. Uso de un pellet matricial aromatizado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de un sistema de aromatización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 en un alimento o complemento alimenticio.

Anexo II: Evaluación del rendimiento de proceso del diseño experimental de mentol y estudio orientativo de costes de producción

Rendimiento de proceso de secado a 30°C 2h vs T_a 24h

Fórmula	MEZCLADO			ESFERONIZACIÓN (pellets sin secar)					SECADO T AMBIENTE 24 h				
	Peso lote total (g)	% mentol	g mentol	Peso total lote (g)	% mentol	g mentol/ lote	g mentol/ perdido/ lote	% Rendimiento de proceso	Peso seco lote total (g)	% mentol	g mentol/ lote	g mentol/ perdido/ lote	% Rendimiento de proceso
P12M10	540,37	5,56	29,83	449,70	6,68	30,03	-0,20	100,66	271,50	9,07	24,61	5,22	82,50
P12M20	525,46	11,43	59,59	432,02	13,32	57,56	2,03	96,59	222,00	17,82	39,57	20,02	66,41
P12M30	485,47	18,55	89,36	389,45	20,17	78,55	10,81	87,91	277,42	26,52	73,57	15,79	82,33

Fórmula	MEZCLADO			ESFERONIZACIÓN (pellets sin secar)					SECADO LECHO FLUIDO 30 °C 2h				
	Peso lote total (g)	% mentol	g mentol	Peso total lote (g)	% mentol	g mentol/ lote	g mentol/ perdido/ lote	% Rendimiento de proceso	Peso seco lote total (g)	% mentol	g mentol/ lote	g mentol/ perdido/ lote	% Rendimiento de proceso
P12M10	540,37	5,56	29,83	449,70	6,68	30,03	-0,20	100,66	260,65	7,83	20,41	9,43	68,40
P12M20	525,46	11,43	59,59	432,02	13,32	57,56	2,03	96,59	232,46	12,74	29,62	29,97	49,71
P12M30	485,47	18,55	89,36	389,45	20,17	78,55	10,81	87,91	212,35	18,56	39,41	49,94	44,11

Rendimiento de proceso de secado a 40°C 2h vs T_a 24h

Fórmula	MEZCLADO			ESFERONIZACIÓN (pellets sin secar)					SECADO T AMBIENTE 24 h				
	Peso lote total (g)	% mentol	g mentol	Peso total lote (g)	% mentol	g mentol/ lote	g mentol/ perdido/ lote	% Rendimiento de proceso	Peso seco lote total (g)	% mentol	g mentol/ lote	g mentol/ perdido/ lote	% Rendimiento de proceso
P12M10	540,31	5,59	29,94	450,20	6,06	27,30	2,64	91,18	259,83	8,85	23,01	6,94	76,84
P12M20	525,16	11,43	59,53	436,10	12,31	53,67	5,85	90,17	254,73	18,46	47,03	12,50	79,00
P12M30	485,31	18,56	89,35	393,10	22,09	86,82	2,53	97,17	246,29	25,91	63,81	25,54	71,42

Fórmula	MEZCLADO			ESFERONIZACIÓN (pellets sin secar)					SECADO LECHO FLUIDO 40 °C 2h				
	Peso lote total (g)	% mentol	g mentol	Peso total lote (g)	% mentol	g mentol/ lote	g mentol/ perdido/ lote	% Rendimiento de proceso	Peso seco lote total (g)	% mentol	g mentol/ lote	g mentol/ perdido/ lote	% Rendimiento de proceso
P12M10	540,31	5,59	29,94	450,20	6,06	27,30	2,64	91,18	246,59	6,35	15,66	14,28	52,30
P12M20	525,16	11,43	59,53	436,10	12,31	53,67	5,85	90,17	237,41	7,95	18,87	40,66	31,70
P12M30	485,31	18,56	89,35	393,10	22,09	86,82	2,53	97,17	184,05	4,72	8,68	80,67	9,72

ANEXO II

Estudio orientativo de costes de producción de secado a 30°C 2h vs T_a 24h

Fórmula para obtener 1kg de pellet, asumiendo el rendimiento de proceso tras secado en lecho fluido a 30 °C 2h

Componente	Precio/kg (€)	P12M10			P12M20			P12M30		
		% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)	% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)	% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)
Mentol	13,90	5,56	0,1154	1,60	11,43	0,2584	3,59	18,55	0,42	5,90
MCC	4,50	44,41	0,9208	4,14	39,98	0,9038	4,07	37,12	0,85	3,82
HPMC	16,00	5,61	0,1162	1,86	5,77	0,1303	2,09	6,22	0,14	2,28
H ₂ Od	-	44,41	0,9208	-	42,82	0,9679	-	38,11	0,87	-
Total	34,40	100,00	2,0732	7,61	100,00	2,2604	9,74	100,00	2,29	11,99

Fórmula para obtener 1kg de pellet, asumiendo el rendimiento de proceso tras secado a T° ambiente 24 h

Componente	Precio/kg (€)	P12M10			P12M20			P12M30		
		% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)	% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)	% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)
Mentol	13,90	5,56	0,1108	1,54	11,43	0,2705	3,76	18,55	0,3247	4,51
MCC	4,50	44,41	0,8840	3,98	39,98	0,9464	4,26	37,12	0,6496	2,92
HPMC	16,00	5,61	0,1116	1,79	5,77	0,1365	2,18	6,22	0,1089	1,74
H ₂ Od	-	44,41	0,8840	-	42,82	1,0135	-	38,11	0,6669	-
Total	34,40	100,00	1,9903	7,30	100,00	2,3669	10,20	100,00	1,7500	9,18

Estudio orientativo de costes de producción de secado a 40°C 2h vs T_a 24h

Fórmula para obtener 1kg de pellet, asumiendo el rendimiento de proceso tras secado en lecho fluido a 40 °C 2h

Componente	Precio/kg (€)	P12M10			P12M20			P12M30		
		% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)	% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)	% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)
Mentol	13,90	5,59	0,1224	1,70	11,43	0,2527	3,51	18,56	0,4893	6,80
MCC	4,50	44,44	0,9736	4,38	40,01	0,8851	3,98	37,12	0,9788	4,40
HPMC	16,00	5,56	0,1218	1,95	5,72	0,1265	2,02	6,20	0,1636	2,62
H ₂ Od	-	44,42	0,9733	-	42,84	0,9477	-	38,12	1,0052	-
Total	34,40	100,00	2,1911	8,03	100,00	2,2121	9,52	100,00	2,6369	13,82

Fórmula para obtener 1kg de pellet, asumiendo el rendimiento de proceso tras secado a T° ambiente 24 h

Componente	Precio/kg (€)	P12M10			P12M20			P12M30		
		% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)	% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)	% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)
Mentol	13,90	5,59	0,1162	1,61	11,43	0,2355	3,27	18,56	0,3657	5,08
MCC	4,50	44,44	0,9240	4,16	40,01	0,8249	3,71	37,12	0,7314	3,29
HPMC	16,00	5,56	0,1156	1,85	5,72	0,1179	1,89	6,20	0,1223	1,96
H ₂ Od	-	44,42	0,9237	-	42,84	0,8833	-	38,12	0,7511	-
Total	34,40	100,00	2,0795	7,62	100,00	2,0616	8,87	100,00	1,9705	10,33

Estudio orientativo de costes de producción de secado en lecho fluido a T_a
3,5h vs secado en bandejas a T_a 24h

Fórmula para obtener 1kg de pellet, asumiendo el rendimiento de proceso tras secado en lecho fluido a 30 °C 3,5h

Componente	Precio/kg (€)	P12M30		
		% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)
Mentol	13,90	18,59	0,3812	5,30
MCC	4,50	37,11	0,7608	3,42
HPMC	16,00	6,20	0,1272	2,03
H ₂ Od	-	38,09	0,7810	-
Total	34,40	100,00	2,0502	10,76

Fórmula para obtener 1kg de pellet, asumiendo el rendimiento de proceso tras secado en bandejas a Ambiente 24 h

Componente	Precio/kg (€)	P12M30		
		% teórico (p/p)	Cantidad (kg)	Importe (€)
Mentol	13,90	18,59	0,3518	4,89
MCC	4,50	37,11	0,7020	3,16
HPMC	16,00	6,20	0,1173	1,88
H ₂ Od	-	38,09	0,7207	-
Total	34,40	100,00	1,8918	9,93

Anexo III: Control en proceso de estudio de recubrimiento

Estudio recubrimiento de pellets matriciales que vehiculizan benzaldehído

Prueba 1(P12 Lote 1)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	40,00	36,10	34,00	62,30	42,40	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	24,00	-
15	40,00	36,10	36,00	61,50	40,40	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	24,00	1,98
30	40,50	36,60	38,00	60,80	39,10	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	24,00	1,21
45	42,00	37,20	36,00	59,50	37,20	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	24,00	1,36
60	42,00	36,60	38,00	59,00	37,20	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	1,88
75	42,00	36,70	38,00	59,30	35,50	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	0,90
90	42,00	36,50	38,00	59,00	36,90	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	1,61
105	40,00	34,90	38,00	59,50	36,80	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	1,96
120	42,00	35,80	38,00	58,40	37,40	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	2,27
135	40,00	34,80	38,00	60,10	37,30	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	2,20
150	40,00	35,60	38,00	59,70	36,30	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	1,72
165	41,50	35,80	38,00	59,50	35,80	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	2,16
180	42,00	37,10	38,00	61,20	35,70	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	1,48
195	40,00	36,80	38,00	60,60	34,90	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	1,53
Media	41,00	36,19	37,43	60,03	37,35	35,00	5,00	2,00	6,07	2,00	24,00	1,71
SD	0,98	0,74	1,22	1,10	2,04	0,00	0,00	0,00	0,83	0,00	0,00	0,41
RSD	2,39	2,05	3,27	1,84	5,46	0,00	0,00	0,00	13,65	0,00	0,00	24,11

ANEXO III

Prueba 2 (P12 Lote 1)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	40,00	35,00	28,00	69,40	68,70	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	24,00	-
15	40,00	35,80	34,00	68,70	49,40	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	24,00	2,64
30	40,00	35,90	36,00	67,50	45,70	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	24,00	1,98
45	40,00	34,80	36,00	67,50	43,90	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	24,00	1,22
60	40,00	35,10	36,00	68,80	44,40	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	2,17
75	41,50	35,40	36,00	67,80	44,50	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	2,16
90	40,00	34,40	36,00	67,60	43,10	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	2,07
105	40,00	35,20	36,00	67,00	42,50	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	2,15
120	40,00	35,50	36,00	67,30	42,50	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	2,94
135	40,00	35,00	36,00	67,10	42,10	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	-
150	40,00	35,50	37,00	67,50	42,10	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	2,53
165	40,00	35,70	38,00	67,70	42,00	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	1,90
180	40,00	35,80	38,00	67,80	40,00	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	1,80
195	40,00	35,90	39,50	67,90	49,10	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	1,09
210	40,00	36,00	39,50	66,70	39,40	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	24,00	0,99
225	38,00	34,90	39,50	68,70	40,70	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	1,75
240	40,50	36,30	39,50	67,20	40,20	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	1,43
255	40,00	35,20	39,50	67,30	40,00	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	1,65
270	40,50	35,90	39,50	67,30	40,40	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	24,00	1,55
285	40,50	35,20	39,50	67,50	38,90	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	24,00	1,46
300	40,30	35,60	39,50	67,50	40,90	35,00	5,00	2,00	9,00	2,00	24,00	1,95
315	38,00	34,20	39,50	67,70	41,10	35,00	5,00	2,00	9,00	2,00	24,00	1,95
330	38,00	34,30	39,50	68,10	41,50	35,00	5,00	2,00	9,00	2,00	24,00	2,36
345	40,00	34,60	39,50	67,30	41,30	35,00	5,00	2,00	9,00	2,00	24,00	2,02
Media	39,89	35,30	37,40	67,70	43,52	35,00	5,00	2,00	6,58	2,00	24,00	1,90
SD	0,80	0,57	2,68	0,63	6,00	0,00	0,00	0,00	1,32	0,00	0,00	0,49
RSD	2,01	1,63	7,16	0,94	13,79	0,00	0,00	0,00	19,99	0,00	0,00	25,90

Prueba 3 (P12 Lote 4)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	38,00	34,20	34,00	57,80	43,40	35,00	5,00	2,00	-	2,00	22,00	-
15	40,00	33,60	34,00	60,30	42,00	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	22,00	3,70
30	42,00	34,00	34,50	58,80	42,40	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	22,00	3,20
45	43,50	33,60	36,00	58,50	43,40	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	22,00	2,89
60	44,00	32,40	36,00	59,00	45,80	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	22,00	2,96
75	42,00	32,40	36,00	58,30	46,60	45,00	5,00	2,00	7,00	2,00	22,00	1,98
90	46,00	32,20	36,00	57,80	49,50	45,00	5,00	2,00	8,00	2,00	22,00	2,85
105	41,50	31,60	34,50	57,30	51,50	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	22,00	3,25
120	44,50	32,30	34,00	55,80	51,20	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	22,00	2,56
135	42,00	35,60	36,00	56,20	43,30	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	22,00	1,43
150	45,00	38,60	38,39	54,50	37,20	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	22,00	0,31
165	45,00	38,80	39,00	54,50	34,60	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	22,00	0,36
180	47,00	39,40	38,70	53,40	34,60	35,00	5,00	2,00	10,00	2,00	22,00	0,16
195	47,00	39,20	39,00	54,60	34,00	35,00	5,00	2,00	11,00	2,00	22,00	0,70
210	47,00	38,80	39,00	54,40	34,00	35,00	5,00	2,00	11,00	2,00	22,00	1,20
225	46,80	38,70	39,00	53,20	32,50	35,00	5,00	2,00	11,00	2,00	22,00	1,40
240	47,00	38,90	39,00	52,10	31,40	35,00	5,00	2,00	11,00	2,00	22,00	1,46
255	-	38,10	39,00	52,00	31,00	35,00	5,00	2,00	11,00	2,00	22,00	0,08
Media	44,02	35,69	36,78	56,03	40,47	36,11	5,00	2,00	8,65	2,00	22,00	1,79
SD	2,75	3,02	2,06	2,54	6,92	3,23	0,00	0,00	1,73	0,00	0,00	1,22
%CV	6,24	8,46	5,61	4,54	17,10	8,96	0,00	0,00	20,01	0,00	0,00	68,06

Prueba 4 (P12 Lote 3)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	50,00	38,90	32,00	55,00	42,20	35,00	5,00	2,00	-	2,00	23,00	-
15	55,00	38,80	35,00	53,40	37,90	35,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,00	4,79
30	60,00	37,40	35,00	51,60	40,30	35,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,00	3,70
45	66,00	37,50	35,00	50,10	43,90	35,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,00	4,16
60	52,00	41,20	38,00	53,00	37,60	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	23,00	2,58
75	52,00	42,20	42,00	52,20	29,00	35,00	5,00	2,00	7,00	2,00	23,00	2,70
90	52,00	42,20	42,00	51,30	28,00	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	3,10
105	55,00	42,70	42,00	49,80	27,40	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	3,14
120	52,00	41,60	42,00	49,70	26,90	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	3,06
135	53,00	42,20	42,00	49,20	26,40	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	3,01
150	52,00	41,70	42,00	49,70	26,40	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	2,85
165	53,00	42,10	43,00	49,80	25,10	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	2,50
180	54,00	43,00	44,00	48,90	24,80	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	1,99
195	54,00	43,50	44,00	48,70	22,90	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	1,70
210	55,00	45,80	45,00	49,70	22,90	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	1,12
225	54,00	45,30	45,00	51,00	23,30	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	1,22
240	52,00	45,80	45,00	51,40	22,40	35,00	5,00	2,00	9,10	2,00	23,00	0,01
255	52,00	46,70	45,00	52,00	21,80	35,00	5,00	2,00	12,00	2,00	23,00	0,00
270	54,00	47,00	45,00	50,80	21,80	35,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,00	0,23
285	50,00	45,70	46,00	53,00	21,90	35,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,00	0,19
Media	53,85	42,57	41,45	51,02	28,65	35,00	5,00	2,00	8,69	2,00	23,00	2,21
SD	3,59	2,90	4,15	1,69	7,38	0,00	0,00	0,00	1,29	0,00	0,00	1,43
%CV	6,66	6,82	10,01	3,32	25,75	0,00	0,00	0,00	14,90	0,00	0,00	64,56

Prueba 6 (P12 Lote 2)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	47,00	41,80	38,00	51,30	30,60	35,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,50	-
15	52,00	43,40	40,00	49,90	27,80	35,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,50	4,68
30	50,00	42,30	40,00	51,00	27,10	45,00	5,00	2,00	7,00	2,00	23,50	2,53
45	45,00	39,60	40,00	51,70	28,00	45,00	5,00	2,00	7,00	2,00	23,50	2,44
60	52,00	41,60	40,00	47,80	28,30	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,50	1,69
75	53,00	41,20	40,00	47,40	28,30	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,50	0,86
90	58,00	40,10	40,00	46,40	29,90	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,50	0,62
105	57,00	40,20	42,00	46,10	29,80	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,50	0,78
120	55,00	40,40	40,00	46,30	28,70	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,50	0,36
Media	52,11	41,18	40,00	48,66	28,72	37,22	5,00	2,00	5,44	2,00	23,50	1,75
SD	4,31	1,22	1,00	2,31	1,14	4,41	0,00	0,00	3,09	0,00	0,00	1,44
RSD	8,28	2,97	2,50	4,75	3,98	11,85	0,00	0,00	56,69	0,00	0,00	82,80

ANEXO III

Prueba 7 (P12 Lote 2)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	50,00	44,80	40,00	43,20	23,70	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	25,00	-
15	50,00	44,60	42,00	42,10	21,70	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	25,00	1,07
30	50,00	44,00	42,00	41,80	21,40	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	25,00	0,83
45	50,00	43,20	42,00	42,30	20,80	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	25,00	0,91
60	50,00	41,70	43,00	43,20	21,70	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	25,00	0,69
75	48,00	41,30	43,00	42,80	22,10	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	25,00	1,27
90	47,50	41,80	43,00	42,30	21,80	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	25,00	0,96
105	48,00	41,90	44,00	42,80	20,70	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	1,45
120	48,00	42,30	44,00	41,90	20,30	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	1,63
135	46,00	41,60	40,00	42,70	22,40	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	1,35
150	49,00	42,50	42,00	41,80	21,30	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	1,35
165	48,00	42,10	42,00	42,60	21,10	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	1,09
180	50,00	42,90	42,00	42,80	21,10	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,59
Media	48,81	42,67	42,23	42,48	21,55	35,00	5,00	2,00	3,23	2,00	25,00	1,10
SD	1,32	1,16	1,24	0,49	0,87	0,00	0,00	0,00	0,83	0,00	0,00	0,32
RSD	2,70	2,72	2,92	1,15	4,04	0,00	0,00	0,00	25,75	0,00	0,00	28,93

Estudio recubrimiento de pellets matriciales que vehiculizan mentol

Rec 1 y Rec 1 cont (P12M30 Lote 1)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	28,00	26,80	26,00	29,30	24,30	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	19,00	-
15	26,00	25,20	26,00	29,70	24,90	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	19,00	0,41
30	26,00	24,60	28,00	29,90	25,10	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	19,00	0,03
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	28,00	26,70	26,50	30,70	25,70	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	20,00	-
15	26,00	24,10	27,50	31,00	27,30	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	20,00	0,27
30	30,00	28,30	30,00	30,80	24,70	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	20,00	0,36
45	28,00	26,80	30,00	31,10	24,30	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	20,00	0,47
60	30,00	28,30	30,00	30,90	24,70	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	20,00	0,43
75	30,00	28,20	30,00	30,80	24,50	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	20,00	0,45
90	30,00	28,40	30,00	30,90	24,20	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	20,00	0,53
105	29,00	27,20	30,00	30,50	24,60	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	20,00	0,58
120	29,00	27,10	30,00	30,30	24,50	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	20,00	0,59
135	28,00	26,50	30,00	30,20	25,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	0,60
150	26,00	24,60	30,00	30,30	26,00	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	0,63
165	30,00	28,30	30,00	29,70	22,80	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	20,00	0,57
Media	28,27	26,74	28,93	30,41	24,85	35,00	5,00	2,00	3,27	2,00	19,80	0,46
SD	1,62	1,49	1,64	0,55	0,99	0,00	0,00	0,00	0,94	0,00	0,41	0,17
RSD	5,75	5,57	5,65	1,82	4,00	0,00	0,00	0,00	28,85	0,00	2,09	36,63

Rec 2 (P12M30 Lote 1)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	28,00	26,00	25,00	37,40	33,60	35,00	5,00	2,00	1,50	2,00	15,00	-
15	28,00	27,20	28,00	38,10	30,40	35,00	5,00	2,00	1,50	2,00	15,00	0,67
30	28,00	27,60	28,00	37,60	30,00	35,00	5,00	2,00	1,50	2,00	15,00	2,31
45	30,00	28,60	30,00	37,40	29,70	35,00	5,00	2,00	1,50	2,00	15,00	3,05
60	30,00	29,30	30,00	38,10	29,40	35,00	5,00	2,00	1,00	2,00	15,00	0,71
75	28,00	27,40	30,50	37,30	28,00	35,00	5,00	2,00	1,00	2,00	15,00	0,05
90	28,00	27,40	30,50	37,30	28,00	35,00	5,00	2,00	1,00	2,00	15,00	0,21
105	28,00	27,80	30,50	37,10	27,30	35,00	5,00	2,00	1,00	2,00	15,00	0,02
120	29,00	28,90	30,50	37,20	27,50	35,00	5,00	2,00	1,50	2,00	15,00	0,02
135	29,00	29,50	30,40	36,90	27,30	35,00	5,00	2,00	1,50	2,00	15,00	0,04
150	30,00	29,30	30,30	37,10	27,20	35,00	5,00	2,00	1,50	2,00	15,00	0,05
165	31,00	29,00	30,50	36,60	27,00	35,00	5,00	2,00	1,50	2,00	15,00	0,04
180	30,00	28,00	32,00	38,10	27,90	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	15,00	0,15
195	30,00	28,20	32,00	37,80	27,40	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	15,00	0,13
210	30,00	29,20	32,00	37,60	27,20	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	15,00	0,24
225	30,00	28,30	32,00	37,60	27,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	15,00	0,35
240	30,00	28,30	32,00	38,10	27,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	15,00	0,33
Media	29,24	28,24	30,25	37,49	28,41	35,00	5,00	2,00	1,82	2,00	15,00	0,52
SD	1,03	0,94	1,83	0,45	1,73	0,00	0,00	0,00	0,86	0,00	0,00	0,88
RSD	3,53	3,32	6,04	1,20	6,07	0,00	0,00	0,00	47,43	0,00	0,00	168,03

Rec 3 (P12M30 Lote 1)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	28,00	26,40	26,00	36,40	29,40	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	18,50	-
15	28,00	26,90	28,00	36,50	29,60	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	18,50	1,16
30	28,00	27,30	28,00	37,10	29,30	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	18,50	0,73
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	28,00	27,10	30,00	36,40	28,30	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	18,50	0,41
75	30,50	29,60	30,00	35,60	26,80	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	18,50	0,95
90	30,00	29,30	30,00	35,70	26,40	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	18,50	1,01
105	30,00	29,20	30,00	35,60	26,60	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	18,50	1,02
120	30,00	29,50	30,00	35,50	26,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	18,50	0,98
135	30,10	28,90	30,50	36,60	27,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	18,50	0,96
150	30,30	29,60	30,70	36,40	27,30	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	18,50	0,89
165	30,50	29,70	31,00	36,50	27,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	18,50	0,88
180	30,50	29,60	31,00	36,70	27,50	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	18,50	0,74
195	30,50	29,50	31,00	36,80	27,40	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	18,50	0,72
210	30,50	29,40	31,00	36,80	27,50	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	18,50	0,76
225	30,00	27,40	32,00	37,10	28,00	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	18,50	0,63
240	30,00	27,60	32,00	36,50	27,60	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	18,50	0,53
255	30,00	26,10	32,00	36,50	29,10	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	18,50	0,68
270	30,00	27,30	32,00	36,50	28,30	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	18,50	0,17
Media	29,72	28,36	30,29	36,40	27,80	35,00	5,00	2,00	3,61	2,00	18,50	0,78
SD	0,97	1,29	1,59	0,49	1,00	0,00	0,00	0,00	0,70	0,00	0,00	0,25
RSD	3,25	4,56	5,27	1,34	3,58	0,00	0,00	0,00	19,32	0,00	0,00	32,14

ANEXO III

Rec 4 y Rec 4 cont (P12M30 Lote 2)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	28,00	27,20	27,50	38,20	32,30	35,00	5,00	2,00	-	2,00	20,00	-
15	31,50	29,60	30,00	37,60	29,60	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	20,00	0,52
30	30,00	29,60	30,00	36,90	29,50	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	20,00	0,25
45	28,00	27,40	31,00	37,20	29,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	0,32
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	32,00	29,20	32,00	36,90	29,10	35,00	5,00	2,00	-	2,00	20,00	-
15	30,00	27,00	33,00	37,60	29,00	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	20,00	0,75
30	30,00	27,80	33,00	37,10	28,70	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	20,00	0,52
45	30,00	27,20	33,00	37,10	29,80	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	20,00	0,73
60	32,00	30,10	33,00	37,10	29,20	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	20,00	0,33
75	30,00	29,00	33,00	38,00	28,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	0,71
90	30,00	28,90	33,00	38,20	28,50	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	0,55
Media	30,14	28,45	31,68	37,45	29,42	35,00	5,00	2,00	3,06	2,00	20,00	0,52
SD	1,34	1,15	1,85	0,50	1,04	0,00	0,00	0,00	0,46	0,00	0,00	0,19
RSD	4,46	4,04	5,83	1,34	3,52	0,00	0,00	0,00	15,18	0,00	0,00	36,17

Rec 5 (P12M30 Lote 2)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	28,00	28,30	26,00	42,60	36,60	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	-
15	30,00	29,40	28,00	42,90	33,90	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	0,75
30	30,00	29,80	30,00	41,90	32,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	0,67
45	30,00	28,70	30,00	42,80	32,30	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,77
60	30,00	28,40	31,00	42,70	32,30	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,41
75	31,00	29,80	32,00	41,70	31,00	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,73
90	32,00	30,20	32,00	42,50	31,60	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,62
105	32,00	29,90	32,00	42,00	32,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	0,59
120	32,00	29,50	32,00	42,40	32,60	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	0,53
135	32,00	28,20	32,00	42,30	33,60	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	0,48
150	32,00	28,70	32,00	42,20	34,10	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	0,44
165	32,00	28,60	32,00	42,10	35,50	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	0,45
180	32,00	29,90	32,00	42,30	32,90	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,25
195	32,00	25,40	32,00	43,20	35,90	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	0,35
210	32,00	29,20	32,00	42,70	33,20	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,30
225	32,00	28,90	32,00	42,80	32,10	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,56
240	28,00	25,90	32,00	43,50	34,90	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	21,50	0,39
255	30,00	28,30	32,00	42,90	32,40	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,46
270	32,00	28,80	32,00	43,20	33,70	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	21,50	0,57
285	30,00	27,90	32,00	43,50	33,20	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	21,50	0,53
300	28,00	26,80	32,00	44,00	34,20	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	21,50	0,38
Media	30,81	28,60	31,29	42,68	33,35	35,00	5,00	2,00	3,79	2,00	21,50	0,51
SD	1,47	1,27	1,59	0,58	1,46	0,00	0,00	0,00	0,46	0,00	0,00	0,15
RSD	4,77	4,45	5,07	1,36	4,37	0,00	0,00	0,00	12,23	0,00	0,00	28,90

Rec 6 (P12M30 Lote 2)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	28,00	27,40	28,00	49,30	41,30	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	23,50	-
15	28,00	27,40	30,00	48,50	40,40	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,50	1,94
30	28,00	27,60	31,00	48,80	40,10	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	23,50	0,76
45	31,00	29,00	32,00	47,00	37,60	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,50	1,25
60	28,00	27,10	32,00	45,80	37,80	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,50	1,19
75	28,00	26,90	32,00	43,20	35,60	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	1,55
90	28,00	26,80	31,00	43,60	35,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	1,20
105	29,00	26,50	31,00	42,30	36,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	0,99
120	29,00	26,30	31,00	41,80	36,50	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	0,95
135	29,00	26,20	32,00	40,90	36,00	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	0,82
150	28,00	26,00	32,00	41,30	36,80	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	1,17
165	28,00	25,80	32,00	40,20	36,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	1,35
180	27,00	25,70	32,00	40,50	35,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	1,57
195	28,00	25,90	32,00	40,40	36,10	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	23,50	1,75
Media	28,36	26,76	31,29	43,83	37,31	35,00	5,00	2,00	3,25	2,00	23,50	1,27
SD	0,93	0,90	1,14	3,38	1,90	0,00	0,00	0,00	0,58	0,00	0,00	0,36
RSD	3,28	3,38	3,64	7,71	5,10	0,00	0,00	0,00	17,85	0,00	0,00	28,05

Rec 7 (P12M30 Lote 3)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	24,00	23,90	26,00	50,00	49,50	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	23,00	-
15	25,00	24,20	26,00	48,90	47,80	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	23,00	1,23
30	25,00	24,60	26,00	48,40	46,40	35,00	5,00	2,00	2,00	2,00	23,00	0,79
45	26,00	24,80	28,00	48,10	45,70	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,00	0,97
60	26,00	24,90	28,00	48,00	44,50	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,00	0,87
75	28,00	25,20	28,00	47,60	43,90	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	1,00
90	28,00	25,30	28,00	47,10	43,40	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	0,95
105	28,00	25,40	29,00	46,20	42,60	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	1,10
120	28,00	25,30	29,00	46,50	42,30	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	1,33
135	28,00	25,50	29,00	45,70	41,80	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	1,19
150	28,00	25,70	30,00	45,40	40,60	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	1,22
165	28,00	25,80	30,00	45,30	40,60	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	0,99
180	28,00	25,80	30,00	45,40	40,80	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	1,00
195	28,00	25,90	30,00	45,50	40,70	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	1,17
210	28,00	26,00	30,00	45,50	41,00	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	1,09
225	28,00	25,90	30,00	46,00	41,20	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	1,06
240	28,00	25,90	30,00	46,40	41,50	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	1,03
255	28,00	25,80	30,00	46,60	41,00	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	1,17
270	28,00	25,90	30,00	46,00	41,00	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	1,26
285	28,00	26,10	30,00	46,00	40,40	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	0,27
Media	27,30	25,40	28,85	46,73	42,84	35,00	5,00	2,00	3,95	2,00	23,00	1,04
SD	1,30	0,63	1,46	1,34	2,66	0,00	0,00	0,00	1,02	0,00	0,00	0,23
RSD	4,77	2,46	5,06	2,88	6,22	0,00	0,00	0,00	25,94	0,00	0,00	22,41

Rec 8 (P12M30 Lote 3)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	23,00	23,40	26,00	51,40	49,80	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	-
15	24,00	23,30	26,00	50,80	49,10	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,83
30	24,00	26,60	26,00	50,70	47,90	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,47
45	25,00	23,80	27,00	50,30	46,90	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,45
60	25,00	23,80	27,00	49,90	46,10	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,49
75	25,00	23,90	27,00	49,30	44,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,81
90	25,00	23,80	28,00	49,40	44,30	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,57
105	25,00	24,00	28,00	48,70	43,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,63
120	26,00	24,50	28,00	48,50	42,30	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,57
135	26,00	24,20	28,00	48,10	42,50	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,78
150	26,00	24,10	28,00	47,50	41,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,70
165	26,00	24,30	28,00	46,90	40,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,59
180	26,00	24,60	28,00	46,60	40,60	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,67
Media	25,08	24,18	27,31	49,08	44,65	35,00	5,00	2,00	3,31	2,00	21,50	1,63
SD	0,95	0,82	0,85	1,53	3,09	0,00	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00	0,13
RSD	3,80	3,39	3,13	3,12	6,93	0,00	0,00	0,00	7,65	0,00	0,00	7,99

Rec 9 (P12M30 Lote 3)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	23,00	23,00	26,00	39,40	38,00	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	-
15	24,00	23,20	26,00	39,70	37,60	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	2,02
30	24,00	23,40	26,00	40,10	37,10	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,66
45	24,00	23,60	26,00	40,20	36,90	35,00	5,00	2,00	2,50	2,00	21,50	1,65
60	25,00	23,70	26,00	40,30	36,40	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,55
75	25,00	23,80	26,00	38,40	34,50	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,84
90	25,00	23,90	27,00	38,50	33,70	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,77
105	25,00	24,10	27,00	38,30	33,40	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,62
120	25,00	24,50	27,00	37,60	32,50	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,59
135	26,00	24,30	28,00	37,00	31,80	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	21,50	1,55
150	26,00	24,20	28,00	37,20	32,60	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,59
165	26,00	24,10	28,00	37,20	32,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,63
180	26,00	24,30	28,00	37,20	32,60	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	21,50	1,47
Media	24,92	23,85	26,85	38,55	34,60	35,00	5,00	2,00	3,08	2,00	21,50	1,66
SD	0,95	0,46	0,90	1,26	2,26	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,15

Rec 10 (P12M50 Lote 2)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	26,00	25,10	28,00	51,30	50,70	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	25,00	-
15	26,00	25,30	28,00	51,10	49,40	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	25,00	0,95
30	26,50	25,60	28,00	50,90	48,20	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	25,00	0,54
45	26,50	25,80	28,00	50,70	47,10	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	25,00	0,83
60	27,00	25,90	28,00	50,40	46,10	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,85
75	28,00	26,10	29,00	49,80	45,30	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,88
90	28,00	26,20	30,00	49,70	45,00	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,79
105	28,00	26,20	31,00	49,90	44,40	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	1,03
120	28,00	26,30	31,00	50,00	44,40	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,83
135	28,00	26,50	31,00	49,50	44,10	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,91
150	28,00	26,40	31,00	48,70	42,80	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,89
165	28,00	26,30	31,00	48,80	43,30	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,76
180	28,00	26,40	31,00	48,30	42,90	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	0,73
195	28,00	26,40	32,00	48,30	42,50	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	25,00	1,03
210	28,00	26,40	32,00	48,40	43,00	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	25,00	0,87
225	28,00	26,40	32,00	48,90	43,40	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	25,00	1,05
240	28,00	26,40	32,00	49,00	43,40	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	25,00	1,09
Media	27,53	26,10	30,18	49,63	45,06	35,00	5,00	2,00	3,94	2,00	25,00	0,88
SD	0,78	0,42	1,63	1,00	2,46	0,00	0,00	0,00	0,58	0,00	0,00	0,14
RSD	2,83	1,61	5,40	2,02	5,46	0,00	0,00	0,00	14,80	0,00	0,00	15,84

Rec 11 (P12M50 Lote 2)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	25,00	24,00	27,00	43,10	40,50	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	22,00	-
15	25,00	24,20	27,00	42,80	40,50	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	22,00	0,81
30	26,00	24,30	27,00	42,30	39,80	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	22,00	0,71
45	26,00	24,50	27,00	41,80	38,90	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	22,00	0,73
60	26,00	24,70	27,00	41,70	38,30	40,00	5,00	2,00	4,00	2,00	22,00	0,72
75	26,00	24,60	30,00	41,30	37,90	40,00	5,00	2,00	5,00	2,00	22,00	1,50
90	26,00	24,70	30,00	40,90	37,60	40,00	5,00	2,00	5,00	2,00	22,00	1,17
105	26,00	24,80	30,00	40,90	37,40	40,00	5,00	2,00	5,00	2,00	22,00	1,17
120	26,00	24,50	30,00	41,30	37,20	40,00	5,00	2,00	6,00	2,00	22,00	1,77
135	26,00	24,60	30,00	40,80	37,10	40,00	5,00	2,00	6,00	2,00	22,00	1,54
150	26,00	24,60	30,00	40,80	37,30	40,00	5,00	2,00	7,00	2,00	22,00	1,89
165	26,00	24,70	30,00	40,80	37,10	40,00	5,00	2,00	6,00	2,00	22,00	1,71
180	26,00	24,70	30,00	40,80	37,10	40,00	5,00	2,00	6,00	2,00	22,00	1,55
Media	25,85	24,53	28,85	41,48	38,21	38,46	5,00	2,00	4,92	2,00	22,00	1,27
SD	0,38	0,23	1,52	0,81	1,30	2,40	0,00	0,00	1,26	0,00	0,00	0,44
RSD	1,45	0,95	5,27	1,94	3,39	6,24	0,00	0,00	25,51	0,00	0,00	34,87

ANEXO III

Rec 12 (P12M50 Lote 2)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	25,00	24,10	27,00	61,00	57,20	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,00	-
15	28,00	25,40	27,00	60,00	57,40	45,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,00	0,79
30	26,00	24,80	27,00	61,20	55,20	45,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	0,61
45	28,00	25,60	27,00	59,50	54,60	45,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	0,80
60	30,00	28,20	30,00	58,80	48,90	45,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	0,97
75	27,00	24,80	30,00	59,50	52,80	45,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	1,28
90	30,00	28,20	30,00	58,20	49,20	45,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	1,02
105	28,00	27,10	30,00	58,10	47,50	45,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	1,29
120	27,00	26,20	30,00	58,00	48,40	45,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	1,15
135	27,00	24,80	30,00	58,10	51,40	45,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	0,99
150	31,00	29,10	30,00	58,60	45,30	45,00	5,00	2,00	6,00	2,00	23,00	1,65
165	30,00	26,70	30,00	60,80	47,10	45,00	5,00	2,00	7,00	2,00	23,00	1,75
180	31,00	28,70	30,00	60,00	46,60	45,00	5,00	2,00	7,00	2,00	23,00	1,63
195	29,00	26,70	30,00	59,10	47,70	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,65
210	30,00	27,90	32,00	58,60	47,00	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	3,07
225	30,00	27,60	32,00	58,80	47,00	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,54
240	30,00	27,40	32,00	58,80	47,30	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,54
Media	28,65	26,66	29,65	59,24	50,04	44,41	5,00	2,00	5,88	2,00	23,00	1,55
SD	1,80	1,54	1,69	1,04	3,94	2,43	0,00	0,00	2,09	0,00	0,00	0,77
RSD	6,29	5,77	5,71	1,76	7,87	5,46	0,00	0,00	35,50	0,00	0,00	49,51

Rec 13 (P12M50 Lote 4)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	25,00	23,30	26,00	67,90	75,40	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,00	-
15	25,00	24,00	26,00	70,40	71,40	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,00	0,65
30	25,00	24,20	26,00	71,40	69,30	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	23,00	0,24
45	26,00	24,30	26,00	70,10	68,20	35,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	0,59
60	26,00	24,40	26,00	69,60	67,00	35,00	5,00	2,00	5,00	2,00	23,00	0,81
75	26,00	24,40	28,00	68,90	65,40	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	23,00	1,39
90	26,00	24,50	29,00	67,10	63,70	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	23,00	1,67
105	26,00	24,30	29,00	67,30	63,20	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	23,00	1,88
120	26,00	24,60	30,00	67,50	62,70	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	23,00	1,28
135	26,00	24,40	30,00	67,30	62,30	35,00	5,00	2,00	6,00	2,00	23,00	1,23
150	26,00	24,30	30,00	67,20	61,90	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	2,30
165	26,00	24,40	30,00	67,10	62,00	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	1,85
180	26,00	24,00	30,00	68,90	61,50	35,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	1,38
195	26,00	24,10	30,00	68,30	62,20	35,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,63
210	26,00	24,20	30,00	68,30	62,80	40,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,85
225	26,00	24,20	30,00	68,00	62,80	40,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,60
240	26,00	23,80	30,00	70,20	62,80	40,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,26
255	26,00	24,20	30,00	69,30	64,00	40,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,80
270	26,00	24,20	30,00	68,00	63,20	40,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,00	2,48
285	26,00	24,80	30,00	68,60	62,00	40,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,01
300	26,00	25,20	30,00	67,70	60,80	40,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	-
Media	25,86	24,28	28,86	68,53	64,50	36,67	5,00	2,00	6,93	2,00	23,00	1,73
SD	0,36	0,37	1,71	1,24	3,73	2,42	0,00	0,00	2,27	0,00	0,00	0,80
RSD	1,39	1,52	5,93	1,81	5,78	6,59	0,00	0,00	32,78	0,00	0,00	46,08

Rec 14 (P12M50 Lote 4)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	24,00	23,80	26,00	69,60	71,80	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	-
15	25,00	23,90	26,00	68,90	69,80	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	1,07
30	25,00	23,80	27,00	70,20	67,50	45,00	5,00	2,00	4,00	2,00	23,00	0,65
45	25,00	23,90	28,00	69,90	66,90	45,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	1,25
60	25,00	23,90	28,00	69,70	66,50	45,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	1,42
75	25,00	24,50	29,00	69,40	65,80	45,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	1,79
90	26,00	24,80	30,00	69,50	64,10	45,00	5,00	2,00	4,50	2,00	23,00	1,76
105	26,00	24,70	30,00	68,50	62,90	45,00	5,00	2,00	6,00	2,00	23,00	1,42
120	26,00	24,80	30,00	68,70	63,20	45,00	5,00	2,00	6,00	2,00	23,00	1,23
135	26,00	24,70	30,00	67,30	62,60	45,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	1,89
150	26,00	24,70	30,00	68,70	62,70	45,00	5,00	2,00	8,00	2,00	23,00	1,84
165	26,00	24,60	30,00	68,90	62,70	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,03
180	26,00	24,70	30,00	67,80	62,30	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,32
195	26,00	24,70	32,00	66,70	61,20	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,67
210	26,00	24,50	32,00	68,70	61,70	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,21
225	26,00	24,30	32,00	70,00	61,90	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,78
240	26,00	24,20	32,00	70,00	62,00	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,18
255	26,00	24,60	32,00	68,30	62,30	45,00	5,00	2,00	10,00	2,00	23,00	2,15
270	26,00	24,70	32,00	66,80	61,20	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,12
285	26,00	24,80	32,00	68,50	61,90	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,17
300	26,00	24,30	32,00	69,60	61,50	45,00	5,00	2,00	9,00	2,00	23,00	2,36
Media	25,67	24,42	30,00	68,84	63,93	44,05	5,00	2,00	7,10	2,00	23,00	1,87
SD	0,58	0,36	2,02	1,03	2,98	3,01	0,00	0,00	2,25	0,00	0,00	0,55
RSD	2,25	1,49	6,75	1,49	4,66	6,83	0,00	0,00	31,64	0,00	0,00	29,47

Optimización de recubrimiento (P12M30 Lote 4)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%	0-90	min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	22,50	23,10	26,00	68,40	69,80	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	22,00	-
15	22,50	22,70	26,00	73,20	69,70	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	22,00	1,31
30	22,50	22,70	26,00	73,20	69,20	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	22,00	0,82
45	24,00	23,20	26,00	70,20	68,20	35,00	5,00	2,00	4,00	2,00	22,00	1,67
60	24,50	23,90	26,00	67,70	66,30	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	22,00	1,21
75	24,00	23,30	30,00	71,80	64,80	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	22,00	1,65
90	24,00	23,50	30,00	72,80	65,30	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	22,00	1,11
105	24,50	23,90	30,00	68,20	64,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	22,00	0,83
120	26,00	24,40	30,00	67,70	63,20	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	22,00	1,72
135	26,00	24,40	30,00	67,80	62,40	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	22,00	1,98
150	26,00	24,60	30,00	67,40	61,50	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	22,00	1,25
Media	24,23	23,61	28,18	69,85	65,87	35,00	5,00	2,00	3,41	2,00	22,00	1,35
SD	1,37	0,68	2,09	2,44	2,99	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00	0,39
RSD	5,64	2,87	7,41	3,49	4,54	0,00	0,00	0,00	8,84	0,00	0,00	28,81

Optimización de recubrimiento cont. (P12M30 Lote 4)

Tiempo proceso	T aire entrada	T producto	T salida	% HR aire entrada	% HR aire salida	Posición caudal aire 0-90	Tiempo pausa	Tiempo sacudida	Velocidad bomba	Presión pulverización	T suspensión	Caudal pulverización
min	° C	° C	° C	%	%		min	s	rpm	bar	° C	g/min
0	22,50	23,60	26,00	64,70	64,40	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	-
15	24,00	23,10	26,50	67,00	63,80	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,81
30	24,00	23,10	26,50	66,90	63,00	35,00	5,00	2,00	3,00	2,00	20,00	1,08
45	24,00	23,20	27,00	66,10	60,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,60
60	24,00	23,10	27,00	67,00	60,80	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,36
75	24,00	23,50	28,00	64,00	59,00	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,65
90	25,00	24,10	28,00	62,00	57,10	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,52
105	25,00	23,80	28,00	64,10	58,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,82
120	25,00	24,20	28,00	63,00	57,80	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	0,89
135	25,00	24,30	30,00	63,90	58,50	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	5,27
150	26,00	24,40	30,00	64,40	58,40	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,51
165	26,00	24,50	30,00	64,60	59,30	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,61
180	26,00	24,70	30,00	65,80	59,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,34
195	26,00	24,70	30,00	65,80	59,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,14
210	26,00	24,80	30,00	66,20	59,60	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,19
225	26,00	24,80	30,00	65,80	59,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,41
240	26,00	24,90	30,00	65,40	58,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	0,82
255	26,00	24,90	30,00	64,60	58,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,31
270	26,00	24,90	30,00	64,70	58,70	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,18
285	26,00	24,90	30,00	64,80	58,00	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,47
300	26,00	24,70	30,00	65,00	57,80	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	0,93
315	26,00	24,00	30,00	69,60	59,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,09
330	26,00	24,60	30,00	64,10	58,90	35,00	5,00	2,00	3,50	2,00	20,00	1,14
Media	25,24	24,21	28,91	65,20	59,62	35,00	5,00	2,00	3,48	2,00	20,00	1,51
SD	1,02	0,65	1,47	1,57	1,88	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,89
RSD	4,05	2,70	5,07	2,41	3,15	0,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	58,89

Anexo IV: Resultados de encuestas de evaluación sensorial

Encuestas de evaluación sensorial para pellets que vehiculizan mentol

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M10 para aromatización simple

MUESTRA 369				
EVALUADOR	PREG. 1	PREG. 2	PREG. 3	OBSERVACIONES
1	Fresa	2,5	2	-
2	Menta	2,5	3	-
3	Fresa	3,5	4	Al principio sabe a fresa, luego solo a menta.
4	Fresa	1	1,5	No se percibe la menta, prácticamente nulo.
5	Fresa	1	1	Casi no percibe menta, nada.
6	Fresa	1,5	1,5	-
7	Ambos	3	3,5	El sabor a fresa desaparece casi al instante
8	Fresa	1,75	3,25	El sabor a menta es muy débil
9	Ambos	3	3	Gusto homogéneo durante masticación, pero menta desaparece al final.
10	Fresa	2	2	
11	Fresa	2,5	2	
12	Ambos	1	1	Se percibe sabor a fresa pero no tan intenso como las otras muestras.

MUESTRA 427				
EVALUADOR	PREG. 1	PREG. 2	PREG. 3	OBSERVACIONES
1	Menta	4,5	4,5	-
2	Fresa	3	4,5	Se percibe primero la fresa, pero con poca diferencia. El granulado se percibe.
3	Fresa	2,5	3	-
4	Fresa	4	4,5	Insensidad de menta aumenta a medida que se mastica. Bastante duradero, luego se nota mejor la mezcla de sabores. Mentol duradero porque a medida que se mastica los gránulos se rompen y empieza de nuevo frescor de mentol.
5	Fresa	3	4	
6	Fresa	3,5	4	-
7	Menta	4	4,5	No percibe el sabor a fresa.
8	Fresa	4,4	4,4	En esta muestra he notado mayor sabor a menta y mayor duración. Cuando se mastica una parte que contenga gránulos se nota mucho la menta. Al final solo sabe a menta.
9	Fresa	4	4,5	
10	Fresa	4	4,5	-
11	Fresa	3,5	4,5	-
12	Fresa	3	3,5	El sabor a fresa se pierde demasiado rápido.

ANEXO IV

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M30 Lote 2 Rec 6 para aromatización simple

MUESTRA 223					
EVALUADOR	Intensidad sabor a 30 s	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	El sabor se percibe al mismo tiempo de comenzar a masticarlo	Observaciones
1	2	3	1,5	No. Sale a 10 s	-
2	2	2	1,5	No. Sale a 5 s	-
3	2,5	2	1,5	No	-
4	3,5	2	1,5	Sí	-
5	3	2	1	Sí	-
6	3	2,5	1,5	No	-
7	3,5	3	2	Sí	-
8	3	2	1	Sí	-
9	3,5	2	1,5	Sí	-
10	3	2,5	1,5	Sí	-
11	2	2	1	Sí	-
12	2,5	2,3	1	Sí	-

MUESTRA 456					
EVALUADOR	Intensidad sabor a 30 s	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	El sabor se percibe al mismo tiempo de comenzar a masticarlo	Observaciones
1	4	3,5	2	No. Sale a 8 s	-
2	3,5	3	2,5	No. Sale a 10 s	-
3	4	3	2,5	Sí	-
4	4	2	1,5	No. Sale a 10 s	-
5	4	3	1	No. Sale a 20 s	Muy refrescante respecto a las demás.
6	4	2	1,5	Sí	-
7	4	3,5	2	Sí	-
8	4	3,5	2	No	-
9	4	3	1,5	No	-
10	3,5	2	1,5	No	-
11	3,5	3	2,5	No	-
12	4	3	2	No. Sale a 35 s	Muy intenso y fresco. Cuando se mastican los gránulos aumenta intensidad para luego volver a su base. A los 7 min se han masticado aprox. el 80%.

MUESTRA 789					
EVALUADOR	Intensidad sabor a 30 s	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	El sabor se percibe al mismo tiempo de comenzar a masticarlo	Observaciones
1	1,5	3,5	4	No. Sale a 20 s	A los 5 min aparece astringencia que se mantiene hasta el final.
2	1,5	1,5	1	No. Sale a 60 s	El mentol tarda en salir y cuando lo hace es ligeramente. La goma se deshace.
3	3,5	3	2,5	No	-
4	2	3	0,5	No	A los 5 min se deshace en la boca y adquiere una textura blanda, aún así se percibe sabor.
5	2	1	1	No. Sale a 30 s	Dura al masticarla, con el paso de los min la textura es blanda.
6	2	1	1	No	Chicle no estable, la goma se ablanda.
7	2	1	0,5	No. Sale a 60 s	El chicle se hace grumos, coge textura blanda.
8	1,5	3,5	3	No	-
9	3,5	3	2,5	No	-
10	2	3	2	No	-
11	1,5	3	2	No	-
12	3	3,7	2	No. Sale a 58 s	Textura ligeramente rugosa. Al principio baja intensidad, después a los 2 min incrementa sabor.

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M30 Lote 3 Rec 7 para aromatización simple

MUESTRA 223					
EVALUADOR	Intensidad sabor a 30 s	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	El sabor se percibe al mismo tiempo de comenzar a masticarlo	Observaciones
1	2,0	1,5	1,0	No	-
2	4,0	3,0	1,5	No	-
3	2,5	2,0	1,0	No. Sale a 5 s	Es el que más se mantiene en el tiempo.
4	3,5	2,0	1,5	Sí	-
5	2,5	2,0	1,0	Sí	-
6	2,0	1,5	1,0	Sí	-
7	3,0	2,0	1,0	No	-
8	2,0	1,0	1,0	No. Sale a 11 s	-
9	3,0	1,5	1,0	Sí	-
10	2,0	1,5	1,0	Sí	-
11	3,5	2,0	1,5	Sí	-
12	3,0	2,0	1,0	Sí	-

MUESTRA 391					
EVALUADOR	Intensidad sabor a 30 s	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	El sabor se percibe al mismo tiempo de comenzar a masticarlo	Observaciones
1	4	3	2	Sí	-
2	5	4	3,5	No	Al masticar se perciben algunos gránulos.
3	3,5	1,5	1	No. Sale a 15 s	Es el más potente.
4	4	3	1,5	Sí	-
5	5	3	2	No	-
6	4	3	1,5	Sí	Se siente sabor al comienzo de masticar pero su intensidad aumenta después.
7	4	2	1	No	-
8	3	2	1	No. Sale a 30 s	Es la que tiene sabor más dudadero respecto las otras.
9	4	3	2,5	No. Sale a 20 s	-
10	4	3	2	No	-
11	3,5	2	1,5	No	-
12	4	4	1	No. Sale a 20s	-

MUESTRA 513					
EVALUADOR	Intensidad sabor a 30 s	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	El sabor se percibe al mismo tiempo de comenzar a masticarlo	Observaciones
1	3	2	1	Sí	-
2	4,5	3,5	2,5	No	-
3	3	1,5	1	Sí	Empieza fuerte pero baja rápidamente.
4	3	2,5	1,5	Sí	-
5	4	3	1,5	No	-
6	3,5	3	1,5	No. Sale a 33s	A los 2 min hay aumento de intensidad respecto inicial pero luego disminuye.
7	4	1	1	No	-
8	3	1	1	Sí	-
9	3	2,5	2	No. Sale a 15 s	-
10	3	2	1	No	-
11	3,5	3	1,5	No	-
12	3	3	1	Sí	-

ANEXO IV

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M30 Lote 3 Rec 9 para aromatización dual (propilenglicol)

MUESTRA 121								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Agrado de perfil sabor	Observaciones
1	15	7	4	2	7	0,5	Sí	-
2	5	8	3	2	8,5	0,7	Sí	Sabor agradable, aunque se nota un poco de amargor.
3	5	9	8	7	9	0,8	Sí	Más refrescante, el mentol dura más.
4	10	8,5	3	6	8,5	0,5	Sí	Empieza con sabor a sandía que cambia a mentol a los 10 s y vuelve el sabor a sandía al 1min.
5	15	7,5	3	3	8	1,0	Sí	Sabor sandía casi inmediato, el mentol se desvanece a los 5 min y después se percibe frescor residual en la boca.
6	10	8	8	4	10	1	Sí	-
7	8	9	5	3	10	0,75	Sí	Frescor muy fuerte, llega a picar.
8	7	10	8	2	10	0,5	Sí	Agrada más esta muestra porque se nota la intensidad desde el inicio, aunque es un poco fuerte.
9	15	8	3	2	10	1	Sí	-
10	10	9	8	7	9	0,5	Sí	Sabor a mentol más fuerte.
11	10	8	6	2	9	1	Sí	El gusto a mentol es más intenso y se percibe más rápidamente que la otra muestra.
12	7	8	6	5	8,5	1	No	No se aprecia claramente el sabor a sandía. Sabor menta intenso pero algo picante.

MUESTRA 122								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Agrado de perfil sabor	Observaciones
1	50	5	2	2	5,5	0,8	Sí	El efecto retardo es claro respecto 121, la intensidad de sabor a menta es bastante menor.
2	35	2	1	1	2,5	1,0	Sí	-
3	30	6	5,5	4,5	7,5	1,5	Sí	Tiene menor intensidad de mentol respecto 121.
4	53	1	3	1	6	1,3	Sí	El sabor a sandía es intenso y no desaparece en ningún momento. Se percibe una textura dura cuando se masatica al 1-1,5 min.
5	60	1	2	2	3	2,0	No	-
6	44	7	6	4	8,5	3	Sí	-
7	57	7	4	1	9	1,6	Sí	-
8	90	6	7,5	3	9	3	Sí	-
9	40	3	5	3	10	1,9	Sí	Instantáneamente se percibe sandía muy agradable, a los 40" sale el mentol y a partir de allí todo el tiempo sandía mentolada. Es sorprendente, el inicio de la sandía no se tapa con el mentol.
10	60	1	4	4	7	2	Sí	Al principio se nota sabor fuerte a sandía, que desaparece a los 5min. Al final se queda sabor a mentol, que se mantiene hasta los 15 min.
11	60	1	6	2	7	2	Sí	Agrada más porque el sabor a sandía es más intenso. El sabor del mentol es menos intenso y tarda más en percibirse.
12	15	7	6	5	7,5	2	Sí	Se aprecia el sabor a sandía ligero y después se mezcla. La menta es predominante después de 5 min.

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M30 Lote 3 Rec 9 para aromatización dual (triacetina)

MUESTRA 317								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes una salida secuencial (sí/no)	Observaciones
1	65	1	2	4	4	2,0	Sí	Sabor intenso de frutal al principio. Aparece menta-frescor a los 60-65 s. No hay salida secuencial porque el frutal dura todo el tiempo. A los 0 s se percibe solo frutal y a los 50 s se percibe una nota de mentol muy suave, pero predomina frutal.
2	50	1	2	0,5	2,5	1,5	No	-
3	30	3,5	6,5	7,5	7,5	10,0	Sí	El mentol se percibe poco. A los 5 min parece hacer otro pico. Sobre los 7 min el mentol baja notoriamente. El sabor frutal permanece durante toda la prueba.
4	71	1	3,5	2	4	2,0	Sí	-
5	30	6	5	1	6,5	2,5	Sí	-
6	75	2	3	1	6	2,44	Sí	Esta muestra tiene más sabor frutal y casi no se nota a mentol.
7	60,2	2	1	1	3	1,52	No	-
8	30	1	2	1	2	3	Sí	-
9	100	1	2	1	3	2	No	El sabor frutal enmascara al mentol. Consumidora de chicles de mentol extrafort, por eso quizá no detecto el mentol
10	ND	1	1	1	ND	ND	No	Libera el sabor más tarde, respecto 237.
11	120	1	2	1	2	5	No	-
12	95	2	2	1	3,5	2	Sí	-

MUESTRA 237								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes una salida secuencial (sí/no)	Observaciones
1	55	1	3	4,5	4	2,5	Sí	Igual que muestra 317, pero la intensidad de mentol se incrementa poco a poco. Un poco de amargor al principio. Sí secuencial, pero el primer sabor dura poco sin interferencia del mentol (aprox 1'). Al 0 s solo sabe a frutal. A los 1min 30 s sabe más a mentol que frutal. Después cuando mentol baja se detecta nuevamente el sabor frutal.
2	25	1,75	2,5	0,5	4	1,5	Sí	Esta muestra es más intensa de frutal como de mentol, en comparación de 317. La salida secuencial es mucho mucho más clara que la muestra 317. Desde que el mentol sale, tiene predominancia y hace su pico a casi 3min. A los 5 min va disminuyendo y se empieza a percibir de fondo de frutal. A los 15min el mentol se percibe si se hace una inspiración.
3	35	3,5	7	8,5	8,5	12,0	Sí	En esta muestra se percibe ligeramente un gránulo.
4	60	1	4,8	2,5	6,75	2,9	Sí	Esta muestra me ha gustado más.
5	18	7	3	2	7,5	1,8	Sí	Esta muestra tiene más sabor a frutal y se percibe mejor el mentol.
6	36	6	5	2	7	3,1	Sí	-
7	40	6	4	1	7	1,3	Sí	-
8	25	2	3	1	3	5	Sí	-
9	70	1	3	1	4	1,83	No	El sabor frutal enmascara al mentol.
10	100	1	1	1	3	2	No	-
11	90	1	3	1	4	2	No	Tiene mayor intensidad de sabor respecto 317.
12	85	3	1	1	6	1,83	No	Falta una salida más gradual, sale muy rápido todo el sabor mentol.

ANEXO IV

Aplicación y evaluación sensorial de las fórmulas P6 M40, P7 M40 y P8 M40 para aromatización dual (triacetina)

MUESTRA 159								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes salida secuencial de sabores	Observaciones
1	15	2	2	1	2	5,0	No	Sabor frutal agradable al principio. Mentol muy flojo.
2	10	2	2	1	3	2,8	No	Huele a melocotón. A los 2 min inicia sabor amargo suave. La puntuación es de 1 a los 10 min.
3	11	3	4	1,5	4,5	1,9	No	-

MUESTRA 401								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes salida secuencial de sabores	Observaciones
1	ND	1	1	1	1	3,0	No	Sabor amargo de salida. No percibo mentol.
2	13	2,5	2	1	2,5	2,5	No	Huele a melocotón. Se percibe algunos gránulos a aprox. 1 min
3	56	2	4	1,5	4	3,3	No	-

MUESTRA 437								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes salida secuencial de sabores	Observaciones
1	50	2	3	2	3	5,0	No	Sabor frutal no aparece. Aparece amargor a los 5 min.
2	10	3	2,5	1	3	1,5	No	A los 10 s ya sabe a mentol y además amarga. La puntuación es 1 a los 10 min de masticación.
3	23	2,5	4	2	4,5	2,5	No	-

MUESTRA 593								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes salida secuencial de sabores	Observaciones
1	55	3	3	2	3	5,0	No	Salida inicial frutal clara. El frescor se incrementa a partir de 3 min.
2	20	3	2,5	1	3	1,5	No	Huele a melocotón. A los 20 s se percibe amargor.
3	19	2,5	4,5	2	4,8	2,8	No	-

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M50 Lote 2 Rec 10 y Rec 11 para aromatización simple

MUESTRA 1					
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Observaciones
1	5	7	5	4	-
2	5	9	4	2	-
3	4	8	5	4	-
4	13	6,5	5	2	-
5	6	6	6	2	-
6	6	6,5	7	3,5	Pico de dulzor a 2 min y a los 10 min baja pero el frescor se mantiene. A los 26 min no queda dulzor pero sí frescor. Tiro muestra a los 33 min, se siente frescor residual hasta los 45 min.
7	10	9	6	3	-
8	14	5	4	2,5	Nivel 6 a 1min 60 s.

MUESTRA 2					
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Observaciones
1	10	6	7	5	-
2	20	6	5	3	-
3	15	6	4	3	-
4	11	7	6	-	-
5	20	4	3	3	-
6	13	5	6,5	4	Dulzor se percibe a los 6 s. A los 3-5 min se percibe pico de mentol y dulzor. A los 10 min dulzor baja pero frescor es fuerte. Tiro muestra a los 33 min, y queda frescor residual hasta 45 min.
7	30	6	5	2	Sabor suave y cuesta percibir más pero más duradero.
8	18	3,5	3	2	Nivel 5 a los 3min.

MUESTRA 3					
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Observaciones
1	20	5	6	6	-
2	15	5	5	4	-
3	15	6	3	3	-
4	10	8	4,5	-	-
5	10	5	4	3	-
6	17	5	6,5	4	A los 8 s se percibe dulzor. El mentol se percibe más a los 3-5 min. A los 10 min el mentol ha bajado pero el frescor sigue. Tiro muestra a 37 min, y frescro residual permanece hasta 45 min.
7	10	8	5	3	Sabor intenso desde el inicio, que se pierde rápidamente
8	27	5	5	3	Nivel 5 a 10 min.

ANEXO IV

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M50 Lote 3 Rec 12 para aromatización simple

MUESTRA 402							
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Observaciones
1	12	9	6	4	9	1,5	-
2	15	5	2	1	5,5	1,0	-
3	10	7	4	3	8	0,3	-
4	15	7	4	1	7	0,7	-
5	10	3	5	2	3	0,3	-
6	14	6,5	7	3,5	7	2,5	-
7	19	5	6	3	8	2	Dulzor y frescor intenso a 1 min35s que se mantiene así hasta 2,5 min. A los 10 min el frescor y dulzor han disminuido a la mitad. A los 38 min no queda dulzor y el frescor está a nivel 1 (tiro muestra). Frescor residual hasta 49 min
8	6	5	3	1,5	6	0,58	Se siente un cierto amargor de fondo.
9	8	7	5	5	8	0,5	-
10	15	4	5	4	5	2,15	Gusto moderado pero sostenido.
11	12,5	7,5	6,5			2,5	Intensidad nivel 5 a los 10 min.

MUESTRA 378							
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Observaciones
1	10	8	6	3	8	1,0	-
2	10	7	4	1	7,5	0,7	-
3	15	4	3	2	6	1,0	-
4	8	9	5	2	9	0,6	-
5	10	2	3	3	3	5,0	-
6	12	4	5	4	5	3	-
7	25	3	6,5	3,5	7	3,0	A los 15 s se percibe el dulce y a los 25 s el mentol. A los 3min se percibe el pico y se mantiene así hasta los 5min. A los 10min ha caído el dulce pero el frescor es moderado. (=5) y se mantiene así hasta los 13 min. A los 32 min ya no queda dulce y el frescor es bajo (=2) y tiro la muestra. Frescor residual hasta 43 min.
8	20	3	4	2	5	3	-
9	17	5	7	7	7	1	-
10	20	3	4	3	4	1,3	Gusto flojo y que disminuye a lo largo del tiempo.
11	10,5	6,5	7,5			1,5	Intensidad nivel 4,5 a los 10 min.

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M50 Lote 3 Rec 12 para aromatización dual

MUESTRA D-2								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Agrado de perfil sabor	Observaciones
1	16	3	2	1	3	1,0	No	El efecto retardo casi no se aprecia y el sabor a mentol es débil.
2	22	8	6	2	8,5	1,4	Sí	Sabor frutal inicial potente hasta los 22 s, donde se percibe mentol.
3	38	1	2	1	4	1,0	No	Se percibe un amargor que comienza a 2 min. Sabor a mentol flojo.
4	16	6	5,5	5	6	2,0	No	Intensidad 5 a los 10 min. No agrada el regusto que deja y además tiene poca intensidad aromática.

MUESTRA D-3								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Agrado de perfil sabor	Observaciones
1	15	6	5	3	6	1,0	Sí	Un poco de retardo, pero casi inapreciable.
2	53	7	7	1,5	9	1,5	Sí	-
3	22	5	3,5	3,5	4	2,0	Sí	A los 30 s se percibe sabor mezclado: frutal-mentolado.
4	15	7,5	7	7	8	1,5	Sí	Intensidad 7 a los 10 min.

MUESTRA D-4								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Agrado de perfil sabor	Observaciones
1	12	6	6	2	6	5,0	No	El sabor frutal queda tapado por el mentol, a los 2-3 min se perciben los 2 sabores simultáneamente. Alto de dosis.
2	21	8,5	7,5	3	9,5	2,0	Sí	La salida del mentol es rápida, se siente una sandía mentolada.
3	15	4	5	3,5	6	1,5	No	Se percibe amargor en 1 min 30 s -2 min, amarga mucho por el sabor intenso a mentol.
4	12	8	9	7,5	9	5,0	Sí	Intensidad 7,5 a los 10 min.

ANEXO IV

Aplicación y evaluación sensorial de la fórmula P12M50 Lote 4 Rec 14 para aromatización dual

MUESTRA 1								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes salida secuencial de sabores	Observaciones
1	10	3	3,5	1	4	1,2	No	-
2	15	2	3	1,5	5	2,5	No	Se percibe sandía fresca inicial, a los 2 min más sabor mentol.
3	7	3	4	2,75	4,75	1,5	No	A los 15 min no mucho dulce, ligero sabor sandía y mentol como frescor. A los 25 min se siente ligero frescor en parte retronasal.

MUESTRA 2								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes salida secuencial de sabores	Observaciones
1	10	5	4	2,5	5,5	1,4	No	Produce un efecto amargante por la combinación de mentol y acidez del chicle.
2	15	4	2	2	5	1,5	No	Se percibe amargor, que proviene del mentol.
3	23	4	4,75	4	6	1,7	No	Al inicio ligero amargor. A los 15 min el mentol en la parte retronasal es mayor que en muestra 1. A los 27 min aún muy ligero frescor y sabor sandía muy ligero. En general, se percibe ligera salida secuencial.

MUESTRA 3								
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Percibes salida secuencial de sabores	Observaciones
1	30	6	5	2,5		2,0	No	También produce amargor residual.
2	12	5	2	2	5,5	1,3	No	-
3	45	3	5	3,75	7,5	2,5	No	Se percibe amargor inicial. A los 5 min el frescor en la parte retronasal es igual o mayor que en muestra 2. Se siente amargor al final a los 31 min. En general, he percibido salida secuencial más notoria que muestra 2.

Encuestas de evaluación sensorial para pellets que vehiculizan aroma de fresa líquido y microencapsulado

Aplicación y evaluación sensorial de las fórmulas P12FC30, P12FC30 V1, PAFC 30 y PAFC V1 para aromatización simple

MUESTRA FC-1							
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Observaciones
1	3	6	5	3	6,5	0,33	-
2	6	5,5	3	1	5,5	0,1	Huele ligeramente a fresa. A los 7 min el sabor es ligero...
3	1	6	4	3	6	1	Más intensidad inicial pero disminuye rápidamente.
4	5	6	3	1	6,5	1,0	Amarga inicialmente, después no.
5	4	6	5	2	6	2,0	Poca duración de sabor.
6	10	3,5	3	3	4	1,5	Se perciben partículas que se desprenden al masticar. Textura chicle dura.

MUESTRA FC-2							
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Observaciones
1	4	5	4	2	6,5	1	-
2	5,66	6	3,5	1,5	6,5	1	-
3	3	7	3	2	7	0,5	Más intensidad inicial pero disminuye rápidamente.
4	20	5	2	1	5,5	2,0	Amarga al inicio, pero va perdiendo el amargor.
5	6	5	4	2	6	1,0	Poco intenso.
6	10	4	3,5	2,5	4,5	2,0	Sabor muy dulce con algo de cooling. Amarga un poco, no agradable. Sabor se queda en la garganta. Textura chicle muy dura.

MUESTRA FC-3							
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Observaciones
1	15	4	3	1	4	0,5	-
2	8,52	6	3,5	0,5	6,5	2	-
3	8	3	3	2	3	0,5	Se mantiene más en el tiempo pero su intensidad es baja
4	5	7	4	2	7,5	1,0	A partir de los 6' amarga un poco pero menos que FC4.
5	4	4	4	1	4	2,0	Muy poco intenso es sabor.
6	10	2	2	1,5	3	1,5	Sabor dulce, no agrada. No tiene sabor. Textura chicle dura.

MUESTRA FC-4							
EVALUADOR	Tiempo exacto percepción sabor (s)	Intensidad a tiempo exacto percepción	Intensidad sabor a 5 min	Intensidad sabor a 15 min	Máx. Intensidad de sabor	Tiempo de máx. intensidad sabor (min)	Observaciones
1	5	6	4	1	6	0,5	-
2	7	6	3,5	0,5	6,5	1,83	-
3	3	4	3	3	4	0,5	Se mantiene más en el tiempo pero su intensidad es baja.
4	10	6	5	3	6,5	1,0	A partir de los 4 min empieza a amargar un poco.
5	4	5	4	2	5	2,0	Poco intenso de sabor.
6	10	4,5	3,5	3,5	4,5	0,8	Sabor dulce, se percibe en la garganta. Suelta partículas al masticar. Textura dura goma de mascar.