

PARTÍCULA QUE CONTIENE AL MENOS UNA SUSTANCIA VOLÁTIL Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN

La presente invención hace referencia a una partícula que contiene al menos una
5 sustancia volátil y a un proceso para su preparación. La partícula consiste en un núcleo
que comprende al menos un material de matriz y la al menos una sustancia volátil, así
como al menos una capa de recubrimiento.

Es conocida la incorporación de ingredientes activos tales como extractos de plantas,
10 productos farmacéuticos o también aceites esenciales en gránulos que comprenden en
su núcleo al menos un material de matriz, el cual es capaz de adherirse o absorber o
encapsular en la matriz ingredientes activos. Con el fin de evitar que los ingredientes
activos se destruyan o evaporen durante el almacenamiento o el procesamiento
adicional, por ejemplo, acondicionamiento, peletización o granulación de un alimento para
15 animales o un aditivo de piensos, los gránulos del núcleo pueden tener al menos un
recubrimiento que se aplica mediante procesamiento en lecho fluidizado, especialmente
mediante secado en lecho fluidizado u otra técnica de recubrimiento conocida en el arte.
De este modo, se pueden obtener partículas o micropartículas que consisten en un
núcleo y una capa de recubrimiento confluyente. Sin embargo, no es posible proteger los
20 ingredientes activos volátiles en la partícula, especialmente aquellos presentes en el
núcleo durante la aplicación de dicha capa de recubrimiento. El ingrediente o los
ingredientes activos volátiles se destruyen o escapan durante la preparación del
recubrimiento mediante el proceso de fluidización, incluso a temperaturas de
procesamiento relativamente bajas. Dichas pérdidas durante el proceso o
25 almacenamiento son costosas y generan incertidumbre sobre la cantidad de ingrediente
activo volátil contenido en el producto. Además, existe el riesgo de que la partícula no se
encuentre lo suficiente cargada con el compuesto volátil deseado.

A partir de la patente US 2011/0142985, se puede obtener un aditivo de piensos granular
30 con un núcleo y un recubrimiento, en donde el núcleo es una micropartícula compuesta
de al menos un extracto de planta activo y/o al menos un saborizante incorporado en una
matriz. El recubrimiento comprende al menos un edulcorante y, opcionalmente, al menos
un potenciador y al menos un saborizante. Un saborizante de acuerdo con la patente US
2011/0142985 es cualquier saborizante que se define en la Directiva Europea
35 88/388/EEC. Además, este documento también muestra un proceso para la preparación
del aditivo de piensos granular.

El documento US-PS 4.707.367 describe una composición de aceite esencial sólido, extruido y a base de fusión en forma de partículas que tiene un núcleo hidrófilo que consiste en azúcar, hidrolizado de almidón, un emulsionante seleccionado, aroma de
5 aceite esencial y agua, en donde el aroma de aceite esencial se proporciona sustancial y plenamente en forma encapsulada.

El documento EP 1 419 811 A1 describe extractos de plantas estables que se proporcionan de forma microencapsulada. Las microcápsulas se preparan mediante la
10 preparación de una emulsión que contiene agua, un solubilizador, polímeros naturales y la sustancia que se va a encapsular, y el posterior secado por pulverización de esta emulsión proporcionará las microcápsulas en polvo deseadas.

Por tanto, la presente invención hace referencia a una partícula y a un proceso para su
15 preparación, en donde la partícula posee un núcleo que contiene al menos una sustancia volátil, especialmente, contenidos altos de la al menos una sustancia volátil y al menos una capa de recubrimiento que protege la sustancia volátil en la partícula de tal manera que casi no se pierdan los mismos resultados durante la preparación, el procesamiento adicional y el almacenamiento de la partícula. Además, la partícula debe ser fácil de
20 manipular y debe ser especialmente una partícula de flujo libre que no sea pegajosa y que no tenga grumos.

Este objetivo se logra con el suministro de una partícula que tiene un núcleo que comprende al menos un material de matriz y al menos una sustancia volátil y al menos
25 una capa de recubrimiento cuya partícula se caracteriza porque

- a) el material de matriz se selecciona del grupo que consiste en grasas, triglicéridos hidrogenados y ceras que son sólidos o semisólidos a los 20° C y a atmósfera 1,
- b) el núcleo contiene del 30 % en peso al 97 % en peso de material de matriz con base en la masa total del núcleo,
- 30 c) la al menos una sustancia volátil contenida en el núcleo tiene una presión de vapor de 125° C de entre 10 mm Hg y 200 mm Hg,
- d) una primera capa de recubrimiento es una capa no confluyente que comprende al menos un material portador que se une al núcleo,
- e) el material portador es un material inorgánico que tiene una estructura porosa y un
35 D₅₀ de 1 a 300 µm,

f) el núcleo tiene una cobertura superficial promedio en la capa no confluyente del 1 % al 50 %,

en donde la capa no confluyente contiene opcionalmente al menos una sustancia hidrófoba y la partícula está rodeada opcionalmente por al menos una capa confluyente

5 y/o una capa o capas adicionales no confluentes,

en donde la presencia de la primera capa no confluyente aumenta la recuperación de la sustancia volátil en el núcleo durante la granulación o fluidización de la partícula.

Al proporcionar una partícula que tiene una primera capa de recubrimiento que es una
10 capa no confluyente que comprende preferiblemente al menos una sustancia hidrófoba, es sorprendentemente posible evitar la evaporación de la al menos una sustancia volátil contenida en el núcleo, independientemente de si esta partícula se almacena durante un largo período o si se procesa adicionalmente a una temperatura mayor. Se obtiene una partícula estable y duradera, si el núcleo contiene del 30 % en peso al 97 % en peso de
15 material de matriz con base en la masa total del núcleo. Al proporcionar un núcleo que contiene hasta un 97 % en peso de material de matriz, es posible ajustar la durabilidad y compactibilidad del núcleo de acuerdo con el requisito correspondiente y al mismo tiempo controlar la cobertura obtenida con la capa no confluyente. Se obtienen resultados especialmente buenos si el al menos un material de matriz del núcleo se selecciona del
20 grupo que consiste en grasas, triglicéridos hidrogenados y ceras que son sólidos o semisólidos a 20° C y a atmósfera 1. Además, es posible utilizar la partícula obtenida en un procedimiento de granulación o fluidización estándar sin pérdida de más del 20 %, preferiblemente el 10 %, más preferiblemente el 5 % en peso de la sustancia volátil contenida en el núcleo. De este modo, se logra una mayor recuperación de las sustancias
25 volátiles en el núcleo, preferiblemente más del 10 %, más del 20 %, más del 30 % y más del 50 %.

Se obtiene una retención especialmente buena de la sustancia volátil en el núcleo si los materiales portadores inorgánicos tienen una estructura porosa con un D_{50} de 1 a 300
30 μm . Preferiblemente, los materiales portadores inorgánicos que tienen una estructura porosa con un D_{50} de 2 a 150 μm y, más preferiblemente, de 5 a 30 μm se pueden utilizar como material portador. El D_{50} se define como el tamaño de partícula (diámetro) por debajo del cual se encuentran el 50 % de las partículas de una muestra. Con dicho material portador es posible obtener una capa no confluyente que tenga un espesor
35 adecuado para poder absorber sustancias volátiles que están presentes en el núcleo y al

mismo tiempo obtener una partícula que tenga una capa no confluyente que cubra no más del 50 % de la superficie del núcleo.

Se supone que al elegir el material de matriz del núcleo y la sustancia volátil de tal manera que el material portador de la primera capa no confluyente se adhiera solo a las moléculas de la sustancia volátil que están expuestas en la superficie del núcleo, se obtiene un núcleo que se encuentra cubierto con el material portador de la primera capa no confluyente solo en una cantidad que va de pequeña a mediana. Por ejemplo, si la sustancia volátil o también la mezcla de sustancias volátiles son preferiblemente líquidas a una temperatura ambiente de $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, el material portador de la primera capa no confluyente se une mediante puentes líquidos a las regiones del material del núcleo lo que expone a la(s) sustancia(s) volátil(es) en la superficie. Sorprendentemente, no tendrá lugar una unión entre el material de matriz y el material portador ni tampoco tendrá lugar una cobertura del material del núcleo en regiones sin ninguna sustancia volátil en la superficie, de modo que se obtiene una partícula que tiene un núcleo y al menos una capa no confluyente que cubre a lo sumo el 50 % del núcleo, especialmente a lo sumo el 25 % y de mayor preferencia a lo sumo el 15 % de la superficie del núcleo. Preferiblemente, se obtiene una partícula que tiene una cobertura superficial promedio en la capa no confluyente del 2 % al 25 % y de mayor preferencia del 3 % al 15 %.

Las partículas obtenidas se pueden usar en nutrición, por ejemplo, para la introducción de cualquier agente saborizante en piensos o alimentos, para la adición de ingredientes activos volátiles en productos farmacéuticos o piensos y alimentos. Naturalmente, es posible utilizar las propias partículas como un alimento o aditivo de piensos al mezclar las mismas en piensos o en premezclas de piensos o en productos alimenticios de conveniencia como, por ejemplo, gomas de mascar. Además, se pueden usar para introducir aromatizantes en artículos de tocador, en líquidos de limpieza y de lavado y/o en polvos, pero también como un agente de curado y/o de soporte en diferentes productos.

Preferiblemente, el núcleo contiene del 3 % en peso al 50 % en peso, preferiblemente del 5 % en peso al 40 % en peso e incluso más preferiblemente del 10 % en peso al 30 % en peso de sustancias volátiles con base en la masa total del núcleo. Al elegir la cantidad de sustancia volátil en este rango, es posible obtener una partícula central estable que contenga una cantidad de sustancia volátil que esté unida de manera fija al núcleo, especialmente adsorbida o absorbida en la superficie del material del núcleo o también

incrustada en el material de matriz que forma el núcleo, y la sustancia volátil también puede unirse al material de la capa no confluyente y evitar así cualquier pérdida, especialmente cualquier evaporación de la sustancia volátil durante cualquier procesamiento adicional de la partícula.

5

Se pueden obtener excelentes resultados si la al menos una sustancia volátil contenida en el núcleo tiene una presión de vapor de 125° C de entre 10 mm Hg y 200 mm Hg, preferiblemente de entre 30 mm Hg y 70 mm Hg. Las presiones de vapor se calculan con el uso de la ecuación de Antoine y las constantes obtenidas de Yaws, C.L. & Satyro, M.A., "Chapter 1 - Vapor Pressure – Organic Compounds", en "The Yaws Handbook of Vapor Pressure (Second Edition) Antoine Coefficients", Elsevier B.V. (2015)" páginas 1-314, ISBN: 978-0-12-802999-2. Una fuente alterna que obtiene las constantes de Antoine puede ser Dykyj, J., Svoboda, J., Wilhoit, R.C., Frenkel, M. y Hall, K.R., "Chapter 2 - Organic Compounds, C1 to C57 Part 2, in Vapor Pressure and Antoine Constants for Oxygen Containing Organic Compounds, Springer Materials (2000)" páginas 111-205. ISBN: 978-3-540-49810-0. En caso de que los diferentes cálculos de presión de vapor resulten en resultados contradictorios, en el presente documento se prefiere que la presión de vapor de la al menos una sustancia volátil en el núcleo esté preferiblemente en el rango que inicia a partir de la presión de vapor de D-limoneno (CAS-No: 5989-27-5) y finaliza en la presión de vapor del eugenol (CAS-No: 97-53-0), más preferiblemente en el rango que inicia a partir de la presión de vapor del linalol (CAS-No: 78-70-6) y finaliza en la presión de vapor de la D-carvona (CAS-No: 2244-16-8).

Sorprendentemente, estas sustancias pueden retenerse en el núcleo de la partícula mediante la capa no confluyente que se une a la superficie del núcleo. Se supone que la capa no confluyente elegida es capaz de atraer moléculas vaporizadas de la sustancia volátil y unir las mediante un enlace físico, evitando así la evaporación de las moléculas volátiles contenidas en el núcleo fuera de la partícula.

Las tasas de recuperación de las sustancias volátiles son muy altas cuando la al menos una sustancia volátil que está contenida en el núcleo se selecciona de entre un aceite esencial o un extracto de planta, ambos preparados preferiblemente a partir de una planta seleccionada del grupo que consiste en orégano, tomillo, gaulteria, alcaravea, menta, menta piperita, anís, naranja, limón, hinojo, anís estrellado, clavo, canela y ajo; o se selecciona de entre un ingrediente, componente o compuesto del aceite esencial o del

extracto de planta, que también puede derivar de la producción sintética o biotecnológica, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en D-limoneno, γ -terpineno, p-cimeno, 2-careno, óxido de linalol, isomentona, alcanfor, linalol, terpinen-4-ol, 2-isopropil-1-metoxi-4-metilbenceno, L-mentol, etilamina, α -terpineol, β -cariofileno, D-carvona, salicilato de metilo, α -cariofilina, acetato de lavandulilo, óxido de cariofileno, eugenol, timol y carvacrol. La partícula que contiene una sustancia volátil tal como se define puede usarse especialmente como: saborizante en nutrición humana o animal, antibacteriano, antiinflamatorio, anabólico, mejora de la morfología, mejora de la integridad intestinal, mejora de la digestibilidad, modulación de la microbiota intestinal, agente de soporte del estado de salud intestinal, potenciador de la digestibilidad para permitir una mejor utilización de la alimentación y un mejor ahorro de nutrientes; herramienta para disminuir la evaporación y mejorar la estabilidad térmica de la partícula que contiene sustancias volátiles, especialmente aceites esenciales durante la alimentación y tonificación, peletización, extrusión y cualquier proceso de secado, como secado por pulverización y/o secado por rodillo y/o pasteurización; agente preventivo y/o de curado para humanos o animales que sufren enfermedades relacionadas con el tracto gastrointestinal, como diarrea, enteritis intestinal, etc.; agentes saborizantes para chicles para mejorar la experiencia refrescante de un chicle; aromatizantes para artículos de tocador que tienen un efecto aromatizante mejorado en cualquier tipo de artículos de tocador como gel de ducha, champú, crema de dientes, desodorantes, etc.; aromatizantes y sustancias con eficacia antibacteriana en formulaciones de limpieza y lavado a base de una solución líquida y/o seca, además de muchas otras aplicaciones.

En el presente documento, los aceites esenciales se definen como sustancias que se preparan de acuerdo con al menos un procedimiento descrito en European Pharmacopoeia, 8th Edition, supplement 8.0/2098.

En el presente documento, los extractos de plantas se definen como sustancias que se preparan de acuerdo con al menos un procedimiento descrito en European Pharmacopoeia, 8th Edition, supplement 8.5/0765.

Todos los compuestos mencionados pueden ser de origen natural, sintético o biotecnológico.

Preferiblemente, la sustancia volátil o también una mezcla de diferentes sustancias volátiles contenidas en el núcleo es líquida a una temperatura de $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, por lo que

se asegura que la sustancia volátil en el núcleo forma una capa no confluyente con el al menos un material portador de la capa no confluyente. Además, es posible que la sustancia volátil sea una sustancia activa sensorial, como una sustancia activa olfativa que influye en el olor, una sustancia activa gustativa que influye en el sabor o una
5 sustancia que influye tanto en el olor como en el sabor, como los aromas o sabores.

Es posible que la sustancia volátil sea un compuesto alifático, un éster, un ácido, un alcohol, un aldehído, una cetona o sus derivados; especialmente, un terpeno como terpenos de cadena abierta, terpenos cíclicos, monoterpenos o sesquiterpenos;
10 especialmente, una lactona como γ -octalactona, γ -nonalactona, γ -decalactona o γ -undecalactona.

La sustancia volátil también puede ser un compuesto aromático, especialmente un derivado de ácido benzoico, un derivado de fenol, un derivado de fenilpropano o un
15 derivado de cumarina.

Las partículas que tienen, de acuerdo con un desarrollo adicional de la invención, un diámetro de núcleo de entre 50 μm y 1000 μm , preferiblemente de entre 100 μm y 300 μm y aún de mayor preferencia de entre 175 μm y 225 μm , son lo suficientemente
20 pequeñas para mezclarse y distribuirse uniformemente en productos líquidos, pastosos o también sólidos como polvos o gránulos. Por lo tanto, es posible usar solo pequeñas cantidades de la partícula en productos para obtener el efecto elegido, lo que implica una mayor recuperación de las sustancias volátiles en el núcleo, preferiblemente en más del 10 %, más del 20 %, más del 30 %, más del 50 %. Por ejemplo, es posible agregar la
25 partícula en cantidades incorporadas de 0,01 g a 7 kg por 1000 kg y/o 1000 L a agentes preventivos y/o de curado para humanos o animales, en cantidades incorporadas de 0,01 g a 10 kg por 1000 kg y/o 1000 L a agentes saborizantes para nutrición de humanos o animales, o también agregarse en cantidades de 10 g a 10 kg por tonelada a piensos/sustitutos de leche en polvo y/o por 1000 L de agua/leche en piensos, en
30 sustitutos de leche y también en agua.

Una partícula estable y duradera se caracteriza especialmente porque el núcleo contiene preferiblemente del 50 % en peso al 85 % en peso y aún más preferiblemente del 58 % en peso al 70 % en peso de material de matriz con base en la masa total del núcleo. Al
35 proporcionar un núcleo que contiene hasta un 85 % en peso de material de matriz, es posible ajustar la durabilidad y compactibilidad del núcleo de acuerdo con el requisito

correspondiente y al mismo tiempo controlar la cobertura obtenida con la capa no confluyente. Cuanto más material de matriz esté presente en el núcleo, menor será la cobertura del núcleo con la capa no confluyente.

- 5 Se pueden obtener resultados especialmente buenos si el al menos un material de matriz del núcleo se selecciona de entre triglicéridos hidrogenados, preferiblemente triglicéridos vegetales como aceite de palma, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de cacahuete o aceite de soja o ceras, preferiblemente cera de candelilla o cera de carnauba. Al elegir el material del núcleo de entre los materiales que figuran
10 anteriormente, es posible incrustar la sustancia volátil en el material de matriz y al mismo tiempo proporcionar un núcleo que sea sólido o semisólido, de modo que la cobertura de este núcleo con el material portador resulte en una capa de recubrimiento no confluyente del portador.
- 15 Para obtener un núcleo más estable, se prefiere reemplazar hasta el 20 % en peso del al menos un material de matriz con al menos un texturizador, seleccionado del grupo que consiste en polímeros, tales como proteínas, preferiblemente proteína de suero, proteína de maíz, proteína de trigo, proteína de colza y proteína de guisante, polisacáridos tales como celulosas, almidones y pectina; montmorillonitas; estearatos; sulfatos y silicatos,
20 preferiblemente sílice precipitada. Al incorporar el texturizador en el núcleo, es posible mejorar aún más la estabilidad de la propia partícula y al mismo tiempo aumentar aún más la retención de la sustancia volátil en el material del núcleo de la partícula. Al incorporar un texturizador en el núcleo, se pueden conseguir mayores cantidades de sustancias volátiles, hasta un 40 % en peso y más, en el núcleo.
- 25 Para obtener una capa no confluyente capaz de aumentar aún más la tasa de recuperación de las sustancias volátiles en el núcleo, la invención se perfecciona aún más en el sentido que el material portador de la capa no confluyente comprende al menos una sustancia hidrófoba. Al agregar al material portador al menos una sustancia
30 hidrófoba, que es preferiblemente semisólida o líquida a la temperatura de mezcla de la sustancia hidrófoba y del material portador, se puede obtener un material para la capa no confluyente que todavía se encuentra en polvo y se asemeja al material del núcleo sin que sea idéntico al mismo. Preferiblemente, la al menos una sustancia hidrófoba se selecciona de entre un aceite esencial o un extracto de planta, ambos preparados
35 preferiblemente a partir de una planta seleccionada del grupo que consiste en orégano, tomillo o menta, menta piperita; o se selecciona de entre un ingrediente, componente o

compuesto del aceite esencial o extracto de planta, que también puede derivar de la producción sintética o biotecnológica, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en monoterpenos, preferiblemente α -terpineno, linalol, geraniol, mentol, citronelal, carvona, mentona, sesquiterpenos, preferiblemente farnesol, farneseno, α -bisabolol y α -cariofileno; y compuestos aromáticos, preferiblemente carvacrol, timol, cinamaldehído, anetol y eugenol. Al agregar sustancias hidrófobas al portador, es posible incorporar cantidades mayores de sustancias volátiles como aceites esenciales en la partícula completa y especialmente en la capa no confluyente, por lo que se pueden obtener partículas que tienen un exceso de sustancia volátil. En muchas aplicaciones, como alimentos o aditivos de piensos, la cantidad de saborizantes será esencial para obtener un producto funcional y apetitoso, por lo que puede ser beneficioso tener una capa no confluyente que contenga también saborizantes.

Sorprendentemente, se encontró que la adherencia de la capa no confluyente al núcleo no se verá afectada de manera negativa si el portador de la capa no confluyente contiene al menos el 100 % en peso, preferiblemente al menos el 150 % en peso, más preferiblemente al menos el 220 % en peso y de mayor preferencia al menos el 400 % en peso de la sustancia hidrófoba con base en la masa del material portador sin la al menos una sustancia hidrófoba. El efecto que se logra es que la cantidad total de sustancias hidrófobas en la partícula aumenta, lo que resulta en un producto que tiene, por ejemplo, un mayor contenido de saborizantes, lo que ayuda a enmascarar sustancias de mal sabor que están contenidas en el núcleo o también en el producto al que se agregan las partículas.

Para obtener una mayor duración del almacenamiento de las partículas, es posible, de acuerdo con la presente invención, rodear la partícula con al menos una capa confluyente. Dicha capa confluyente puede tener un grosor de no más de 100 μm , preferiblemente no más de 50 μm , más preferiblemente no más de 20 μm y de mayor preferencia no más de 10 μm , en donde se obtienen partículas que son suficientemente pequeñas para ser utilizadas en muchas aplicaciones, como en medicina, piensos o aplicaciones alimenticias como saborizantes o también como sustancias con eficacia antibacteriana en formulaciones de limpieza y de lavado a base de una solución líquida y/o seca. Además, la capa confluyente puede comprender al menos un material de recubrimiento y, opcionalmente, al menos un ingrediente activo o también un material de recubrimiento y un agente saborizante.

Dicha capa confluyente puede consistir en que cada material sea conveniente y preferiblemente una capa hidrófoba en la que el material de recubrimiento se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en triglicéridos vegetales hidrogenados, preferiblemente aceite de palma, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de cacahuete y aceite de soja; ceras, preferiblemente cera de candelilla y cera de carnauba; aceites esenciales, preferiblemente monoterpénos, preferiblemente limoneno, α -terpineno, linalol, geraniol, mentol, citronelal, carvona y mentona; sesquiterpenos, preferiblemente farnesol, farneseno, α -bisabolol y α -cariofileno; y compuestos aromáticos, preferiblemente carvacrol, timol, cinamaldehído, anetol y eugenol. Por lo tanto, es posible obtener partículas que tienen una superficie hidrófoba, las cuales se pueden utilizar preferiblemente en entornos hidrófobos. Por ejemplo, un recubrimiento hidrófobo puede conferir un grado de resistencia a la disolución en un ambiente acuoso, lo que resulta en un producto que se protegería a través del paso del tracto gastrointestinal superior, como el estómago de animales monogástricos o el rumen de animales rumiantes.

De la misma manera, es posible preparar partículas que tienen un recubrimiento que consiste en una capa confluyente hidrófila en la que el material de recubrimiento se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en biopolímeros, preferiblemente carbohidratos como almidón o ciclodextrina y polietilenglicol; hidrocoloides, preferiblemente carragenano, alginatos y goma arábica; gluten de trigo; sales, preferiblemente cloruros, nitratos, fosfatos y sulfatos, más preferiblemente sulfato de sodio y sulfato de amonio. Estas partículas pueden usarse en un ambiente especialmente hidrófilo y mostrar un tiempo de almacenamiento prolongado. Un recubrimiento hidrófilo puede conferir resistencia al acondicionamiento con vapor y a la peletización cuando dichas partículas se incorporan en el alimento para animales.

La invención también está dirigida a un proceso para la preparación de una partícula que contiene al menos una sustancia volátil que comprende los siguientes pasos:

- (i) formar un fundido de al menos un material de matriz, en donde el material de matriz se selecciona del grupo que consiste en grasas, triglicéridos hidrogenados y ceras que son sólidos o semisólidos a 20° C y a atmósfera 1, en donde la al menos una sustancia volátil tiene una presión de vapor de 125° C de entre 10 mm Hg y 200 mm Hg,
- (ii) formar una mezcla fundida que comprende una emulsión, dispersión, solución o suspensión de la al menos una sustancia volátil en el fundido, al incorporarla en el fundido,

(iii) formar núcleos discretos de la mezcla fundida, en donde los núcleos contienen del 30 % en peso al 97 % en peso de material de matriz con base en la masa total del núcleo,

(iv) enfriar los núcleos discretos,

5 (v) mezclar los núcleos con al menos un material portador que contiene opcionalmente al menos una sustancia hidrófoba que forma así una primera capa no confluyente, en donde el material portador es un material inorgánico que tiene una estructura porosa y un D_{50} de 1 a 300 μm , en donde el núcleo tiene una cobertura superficial promedio en la capa no confluyente del 1 % al 50 %,

10 (vi) rodear opcionalmente la partícula con al menos una capa confluyente y/o una capa o capas no confluentes adicionales, en donde la presencia de la primera capa no confluyente aumenta la recuperación de la sustancia volátil en el núcleo durante la granulación de la fluidización.

Con tal proceso es posible obtener partículas muy pequeñas que contienen en su núcleo
15 al menos una sustancia volátil. Se evita que la sustancia volátil se evapore del núcleo al unir a la superficie del núcleo una capa no confluyente que comprende al menos un material de matriz. Los pasos del proceso para obtener esta partícula son muy simples y no requieren de dispositivos costosos y complicados para la preparación de la partícula. No obstante, con este proceso se puede obtener una partícula que muestra las ventajas
20 descritas anteriormente.

Se pueden obtener resultados especialmente buenos si el núcleo se obtiene mediante técnicas de encapsulación matricial, preferiblemente mediante enfriamiento por pulverización. Las técnicas de enfriamiento por pulverización aplicables se describen en
25 detalle en "Gouin, S. (2004) Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. Trends Food Sci. Technol. 15, 330-347" y la patente WO 99/61145 "Method and apparatus for forming an encapsulated product matrix". Con el uso de una técnica de este tipo, es posible preparar núcleos que contengan hasta un 50 % en peso de una sustancia volátil y los núcleos obtenidos pueden procesarse aún más,
30 especialmente recubrirse con la capa no confluyente sin presentar ningún cambio significativo en su temperatura.

Para lograr una capa no confluyente que cubra no más del 50 %, especialmente no más del 25 % y preferiblemente no más del 15 % de la superficie del núcleo, el proceso se
35 puede llevar a cabo de tal manera que el material del núcleo se mezcle por agitación, agitación lenta o circulación en un contenedor por lotes a una temperatura de $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}$

C con el material portador. Con dicho proceso, es posible formar puentes líquidos entre la sustancia volátil que está contenida en el núcleo y el material portador que está contenido en la capa no confluyente. Aunque no existe una unión química entre el núcleo y la capa no confluyente, la capa no confluyente no puede separarse fácilmente del núcleo después de haberse formado en él. Por consiguiente, el presente proceso es económico y al mismo tiempo muy eficiente para la preparación de la partícula de acuerdo con la presente invención.

Para obtener una protección adicional del núcleo que contiene y/o comprende una sustancia volátil, se aplica una capa confluyente mediante una tecnología de recubrimiento adecuada, preferiblemente un recubrimiento en lecho fluidizado de la partícula que contiene el núcleo y la capa no confluyente. Las técnicas de recubrimiento en lecho fluidizado aplicables se describen en detalle en "Nienow, A.W. (1995) Fluidised bed granulation and coating: applications to materials, agriculture and biotechnology. Chem. Eng. Comm. 139, 233-253" o la patente WO 03/033125 "Process for the production or coating of granules, apparatus for carrying out the process, and granules obtainable thereby".

Cabe señalar que, tal como se emplea en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales y viceversa, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En tal caso, cuando se hace referencia a "una partícula" o a "un proceso" esto incluye una o más de dichas partículas o procesos, respectivamente, y cuando se hace referencia a "el proceso" esto incluye pasos y procesos equivalentes que podrían modificarse o sustituirse, los cuales son conocidos por aquellos normalmente versados en la materia. De manera similar, cuando se hace referencia a "partes", "procesos" o "sustancias volátiles" esto incluye "una partícula", "un proceso" o "una sustancia volátil", respectivamente.

A menos que se indique lo contrario, el término "al menos" que precede a una serie de elementos debe entenderse como una referencia a cada elemento de la serie. Las personas versadas en la materia reconocerán, o podrán determinar con base en no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención que se describen en el presente documento. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por la presente invención.

El término “y/o” que se emplea a lo largo del presente documento incluye el significado de “y”, “o” y “todas o cualquier otra combinación de los elementos conectados por dicho término”. Por ejemplo, A, B y/o C significa A, B, C, A+B, A+C, B+C y A+B+C.

- 5 El término “alrededor” o “aproximadamente” que se emplea en el presente documento significa dentro del 20 %, preferiblemente dentro del 10 % y más preferiblemente dentro del 5 % de un valor o rango específico. Incluye también el número concreto, por ejemplo, alrededor de 20 incluye 20.
- 10 El término “más que” incluye el número concreto. Por ejemplo, más de 20 significa ≥ 20 .

- A lo largo de la presente especificación y las reivindicaciones o los puntos, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra “comprende” y las variaciones tales como “comprenden” y “que comprende” implican la inclusión de un
- 15 entero expuesto (o paso) o un grupo de enteros (o pasos). No excluye ningún otro entero (o paso) o grupo de enteros (o pasos). Cuando se emplea en el presente documento, el término “que comprende” puede sustituirse por “que contiene”, “compuesto por”, “que incluye”, “que tiene” o “que lleva”. Cuando se emplea en el presente documento, el término “que consiste en” excluye cualquier entero o paso que no se especifica en la
 - 20 reivindicación/punto. En cada caso en el presente documento, cualquiera de los términos “que comprende”, “que consiste esencialmente en” y “que consiste en” se puede reemplazar con cualquiera de los otros dos términos.

- 25 Debe entenderse que esta invención no está limitada a la metodología, los protocolos, el material, los reactivos, las sustancias, etc., particulares que se describen en el presente documento. Las terminologías empleadas en el presente documento tienen el propósito de describir solo realizaciones particulares y no pretenden limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones/puntos.

- 30 Todas las publicaciones y patentes citadas en el texto de esta especificación (incluidas todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones científicas, especificaciones del fabricante, instrucciones, etc.), ya sea en la parte superior o inferior, se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder dicha divulgación en virtud
- 35 de la invención anterior. En la medida en que el material incorporado por referencia

contradiga o sea inconsistente con la presente especificación, la especificación reemplazará dicho material.

5 Para tener un concepto más claro de las partículas, así como el proceso para obtener las mismas, la invención se describe a continuación por medio de figuras y ejemplos.

Donde:

La Figura 1 consiste en la Figura 1A y la Figura 1B, en donde

10 La Figura 1A muestra la sección transversal a través de una partícula obtenida en el ejemplo 1a que tiene un núcleo (A) y una capa no confluyente (B).

La Figura 1B muestra la sección transversal a través de una partícula obtenida en el ejemplo 1b que tiene un núcleo (A) y una capa no confluyente (B).

La Figura 2 que consiste en la Figura 2A y la Figura 2B, en donde

15 La Figura 2A muestra la sección transversal a través de una partícula obtenida en el ejemplo 1a. Se dibujan el diámetro del núcleo y la longitud de las partículas del material portador seleccionadas.

La Figura 2B muestra la sección transversal a través de una partícula obtenida en el ejemplo 1b. Se dibujan el diámetro del núcleo y la longitud de las partículas del material portador seleccionadas.

20 La Figura 3 muestra la sección transversal de una partícula que tiene un núcleo (A) y una capa no confluyente (B) que está rodeada por una capa confluyente (C)

Ejemplo 1

25 En el ejemplo 1a-c) se describe a escala de laboratorio la producción de partículas que consisten en un núcleo que comprende una sustancia volátil y una capa no confluyente.

Ejemplo 1a

1) Generación del núcleo

30 i) Generación de un fundido de un material de matriz

Se fundió aceite de girasol hidrogenado (HSO) (CAS-No: 69002-71-1; ADM Sio; VGB5ST; MP: 33 - 70° C; copos blancos a 20° C) en un recipiente de acero inoxidable a una temperatura de fusión de 85° C. Se vertieron 600 g de HSO en una botella de vidrio de 2 L. La botella de vidrio se colocó en un agitador magnético y la
35 temperatura se mantuvo a 85° C. Bajo agitación, se mezclaron 100 g de un

texturizador (silicato hidrófobo precipitado; Sipernat[®]D17; CAS-No: 68611-44-9; D_{50} = 10 μ m) al HSO fundido.

ii) Incorporación de una sustancia volátil en el fundido

5 Una vez que el silicato hidrófobo precipitado se disolvió completamente, se añadieron 300 g de una mezcla de sustancias volátiles (1) que consiste en un 44 % en peso de carvacrol sintético (CAS-No: 499-75-2), 47 % en peso de aceite de alcaravea (CAS-No: 8000-42-8) y 9 % en peso de aceite de orégano (CAS-No: 862374-92-3). Esta adición redujo la temperatura del fundido a aproximadamente 60°

10 C. El fundido final contiene así un 60 % en peso de aceite de girasol hidrogenado (CAS-No: 69002-71-1), 10 % en peso de texturizador (CAS-No: 68611-44-9) y 30 % en peso de sustancias volátiles.

iii) Formación de núcleos discretos a partir de la mezcla fundida

15 La mezcla se recalentó a 80° C y se bombeó a través de una manguera a la conexión de fluido de pulverización de un disco giratorio (corriente de fluido: 5,7 l/h). El fluido de pulverización se define como la mezcla fundida que forma el núcleo. El disco giratorio es un disco orientado horizontalmente con canales finos en la superficie. El material líquido (por ejemplo, el fundido) que fluye sobre la superficie

20 del disco giratorio rotativo forma gotas finas cuando deja sus bordes. La rotación del disco giratorio (3275 rpm) fuerza a la mezcla del material a salir del disco en forma de gotas finas. El disco giratorio se ensambla dentro de una torre de granulación, que es una cámara (Largo x Ancho x Alto: 90x70x200 cm) en la que el disco giratorio está instalado.

25

iv) Enfriamiento de los núcleos discretos

El enfriamiento se logró al mantener la torre de granulación a un máximo de 30° C, una temperatura a la cual las gotas fundidas se endurecen automáticamente. Cuando las gotas tocan el fondo de la torre de granulación, las gotas ya se

30 endurecieron y formaron un polvo (D_{50} = aprox. 200 μ m). En lo sucesivo, este polvo se denomina núcleo.

2) Generación de la capa no confluyente

35 Se utilizó silicato precipitado (Sipernat[®]22S; CAS-No: 112926-00-8; D_{50} = 13,5 μ m; superficie específica = 190 m²/g) como material portador para la capa no confluyente.

3) Aplicación de la capa no confluyente en el núcleo

El producto del paso 1) (1000 g) se introdujo en la cámara de mezcla de un dispositivo de mezcla (kitchenaid). Bajo agitación al nivel más bajo (40 rpm), se agregaron 37,5 g del material portador del paso 2) al núcleo hasta que todos los grumos visibles se dividieron y la mezcla de material se homogeneizó.

Ejemplo 1b

1) Generación del núcleo: véase paso 1) del ejemplo 1a

2) Generación de la capa no confluyente

Se pesaron 37,5 g de silicato precipitado (Sipernat®22S; CAS-No: 112926-00-8; $D_{50} = 13,5 \mu\text{m}$; superficie específica = $190 \text{ m}^2/\text{g}$) en la cámara de mezcla de un kitchenaid. Bajo agitación, se pipetearon 75 g de una sustancia hidrófoba, a saber, aceite de menta (CAS-No: 90063-97-1), sobre el silicato. Los materiales se mezclaron en el nivel más bajo con el dispositivo de mezcla kitchenaid a 40 rpm hasta que los grumos húmedos o las sustancias hidrófobas libres dejaron de ser visibles. Luego, se nombra al silicato precipitado que contiene al menos una sustancia hidrófoba, por ejemplo, un aceite esencial, como: capa no confluyente cargada.

3) Aplicación de la capa no confluyente cargada en el núcleo

El producto del paso 1) (1000 g) se introdujo en la cámara de mezcla del kitchenaid. Bajo agitación en el nivel más bajo, se agregó la capa no confluyente cargada del paso 2) (112,5 g) al núcleo hasta que todos los grumos visibles se dividieron y la mezcla de material se homogeneizó.

Ejemplo 1c

1) Generación del núcleo: véase paso 1) del ejemplo 1a

2) Generación de la capa no confluyente

Se pesaron 37,5 g de silicato precipitado (Sipernat®22S; CAS-No: 112926-00-8; $D_{50} = 13,5 \mu\text{m}$; superficie específica = $190 \text{ m}^2/\text{g}$) en la cámara de mezcla de un kitchenaid. Se pesaron 37,5 g de una sustancia hidrófoba, a saber, mentol cristalino (CAS-No: 2216-51-5), en un vaso de precipitados y se fundieron a temperatura moderada (40 - 45° C). La abertura del vaso de precipitados se cubrió con papel de aluminio para evitar la evaporación del mentol. Bajo agitación en el nivel más bajo, el mentol

fundido se vertió y se mezcló con el silicato precipitado hasta que los grumos húmedos o el mentol libre dejaron de ser visibles.

3) Aplicación de la capa no confluyente cargada en el núcleo

5 El producto del paso 1) (1000 g) se introdujo en la cámara de mezcla del kitchenaid. Bajo agitación en el nivel más bajo, se agregó la capa no confluyente cargada del paso 2) (75 g) al núcleo hasta que todos los grumos visibles se dividieron y la mezcla de material se homogeneizó.

10 Además del paso 3), se investigó el ejemplo 1a-c mediante Microscopía de Barrido de Electrones (MEB) para ver si la estructura de un núcleo rodeado por una capa no confluyente es factible (Figura 1A y 1B).

Alternativamente, para la mezcla de sustancias volátiles (1) descrita en el ejemplo 1a, las
15 siguientes mezclas de sustancias volátiles también se pueden utilizar dentro del alcance de la invención:

(2): 30 % en peso de aceite esencial de naranja; 70 % en peso de aceite esencial de anís

(3): 13 % en peso de aceite de orégano; 58 % en peso de aceite de tomillo; 29 % en peso de aceite de alcaravea

20 (4): 51 % en peso de aceite de menta piperita; 10 % en peso de aceite marjoram; 16 % en peso de aceite de clavo; 23 % en peso de aceite de anís estrellado

(5): 67 % en peso de aceite de menta; 2 % en peso de aceite de gaulteria; 22 % en peso de L-carvona; 9 % en peso de salicilato de metilo

(6): 100 % en peso de aceite de orégano

25 (7): 45 % en peso de aceite de corteza de canela; 9 % en peso de trans-cinamaldehído; 18 % en peso de aceite de clavo; 6 % en peso de eugenol; 2 % en peso de β -cariofileno; 20 % en peso de aceite de naranja

(8): 17 % en peso de carvacrol; 78 % en peso de timol; 5 % en peso de D-carvona

30 (9): 17 % en peso de aceite de ajo; 80 % en peso de aceite de hinojo; 3 % en peso de trans-anetol

(10): 41 % en peso de aceite de menta piperita; 34 % en peso de aceite de clavo; 25 % en peso de timol

(11): 100 % en peso de carvacrol

35 Ejemplo 2

A través de MEB, se investigó la estructura de las partículas que comprenden un núcleo y una capa no confluyente. Luego, las partículas se extendieron sobre una lámina de plástico (grosor de aproximadamente 0,5 mm) y se vertieron con una resina epoxi fundida. Una vez endurecida la resina, la lámina de plástico cubierta con las partículas y la resina se fijaron con una abrazadera y se colocaron en el centro de un cilindro entero (d = aprox. 2,5 cm, a = aprox. 1 cm). El cilindro estaba de nuevo completamente lleno de resina epoxi fundida. Tan pronto como la resina se endureció, se aflojó del cilindro y se fijó en una esmeriladora. La muestra se trituró hasta que se alcanzó un nivel en el que se cortaron las partículas. Mediante MEB, se analizó la sección transversal a través de las partículas individuales (Zeiss; Supra 35; Smart SEM V05.04). Esto reveló que todas las partículas descritas en el ejemplo 1 tienen una capa no confluyente en la superficie del núcleo, como se muestra a modo de ejemplo en la Figura 1A y 1B.

Ejemplo 3

Sobre la base del análisis descrito en el ejemplo 2, se pudo calcular la cobertura superficial promedio de los núcleos en la capa no confluyente. Se analizaron entonces de 10 a 20 partículas de cada muestra/lote. La circunferencia de cada núcleo se calculó con la medición de su diámetro y con la aplicación de la fórmula $U = \pi \cdot d$, en donde U es la circunferencia, π es Pi y d es el diámetro del núcleo. Se midió la longitud de todas las partículas del material portador de la capa no confluyente ($l_{1,2,3,\dots,n}$) que están unidas al núcleo (véase Figuras 2A y 2B). La longitud de las partículas del material portador se define como la longitud de la línea de contacto entre las partículas del material portador y el núcleo. La cobertura superficial en porcentaje de un núcleo (la cobertura del núcleo CC) en la capa no confluyente se calculó de acuerdo con la fórmula:

$$CC_{1,2,3,\dots,n} = \frac{SUM(l_{1,2,3,\dots,n})}{U} \cdot 100$$

La cobertura superficial promedio de los núcleos en la capa no confluyente se determinó al medir la CC de 10 a 20 partículas de una muestra y al calcular el promedio.

A modo de ejemplo, se muestra el cálculo de la cobertura del núcleo para la partícula que se muestra en la Figura 2A:

$$d_1 = 118,72 \mu\text{m} \text{ y } l_1 = 2,19 \mu\text{m}, l_2 = 3,53 \mu\text{m}, l_3 = 2,36 \mu\text{m}, l_4 = 6,45 \mu\text{m} \text{ y } l_5 = 5,92 \mu\text{m}.$$

$$U = \pi \cdot d; U = \pi \cdot 118,72 \mu\text{m} = 372,97 \mu\text{m}$$

$$SUM(l_{1,2,3,4,5}) = 2,19 \mu\text{m} + 3,53 \mu\text{m} + 2,36 \mu\text{m} + 6,45 \mu\text{m} + 5,92 \mu\text{m} = 20,45 \mu\text{m}$$

$$CC_1 = \frac{\sum W(1123...n)}{U} * 100 = \frac{20.45 \mu m}{217.97 \mu m} * 100 = 5.48 \%$$

Ejemplo 4

Los núcleos se prepararon tal como se describe en el ejemplo 1a (en los lotes 5-7, los porcentajes en peso se cambiaron de acuerdo con la tabla 1). La capa no confluyente para los lotes 1, 5 y 6 se aplicó tal como se describe en el ejemplo 1a y todos los demás lotes tal como se describe en el ejemplo 1b, pero en cantidades como se indica en la tabla 1. Todos los lotes se analizaron mediante MEB con el método descrito en el ejemplo 2 y se calculó la cobertura superficial promedio de cada muestra siguiendo el ejemplo 3. Los resultados mostraron que la cobertura promedio del núcleo de una muestra aumenta al aumentar la cantidad del silicato precipitado cargado con una sustancia hidrófoba.

Tabla 1: Composición de las partículas y cobertura promedio del núcleo de la capa no confluyente

No. de lote	Núcleo			Capa no confluyente		Cobertura del núcleo
	Material de matriz (HSO) [% en peso]	Texturizador [% en peso]	Mezcla de sustancias volátiles (1) [% en peso]	Material portador [% en peso]	Sustancia hidrófoba [% en peso]	Promedio [%]
1	57,83	9,64	28,91	3,62	-	9,9
2	61,55	4,73	28,40	1,77	3,55	5,9
3	52,13	10,79	26,97	3,37	6,74	9,8
4	53,07	4,08	24,49	6,12	12,24	10,4
5	95,29	-	2,94	1,77	-	1,3
6	32,86	14,08	46,94	6,12	-	23,7
7	44,90	4,08	32,66	6,12	12,24	20,8

Ejemplo 5

Las partículas del ejemplo 4 se fluidizaron durante 20 minutos. Luego, se colocaron 150 g de cada lote en la cámara de proceso de una planta de lecho fluidizado a escala de laboratorio (DMR, WFP-Mini) y el material se fluidizó con una temperatura de aire de proceso de 27° C y una corriente de aire de 10-15 m³/h (dependiendo de la fluidización de los núcleos) y una temperatura del producto de alrededor de 28° C. Como controles

negativos, los núcleos con una composición idéntica del núcleo pero sin la capa protectora no confluyente se fluidizaron bajo las mismas condiciones. Se requirió así un control para los lotes 1-4 y un control para cada uno de los lotes 5-7. Se analizaron las tasas de recuperación de cuatro compuestos volátiles presentes en la mezcla de sustancias volátiles (1) (véase tabla 2).

Después de 20 minutos de fluidización, se tomó una muestra de unos pocos gramos y se analizó el material para determinar su contenido de sustancia volátil residual mediante cromatografía de gases (GC). Luego, se pesaron de 0,10 a 0,11 g de las partículas fluidizadas en un tubo de plástico de 2 ml. El peso exacto de la muestra se determinó con el uso de una balanza analítica (precisión 0,0001 g) y se anotó. Se añadieron 1,5 ml de acetato de etilo (EtOAc) a las partículas y se cerraron los tubos de plástico. El material se agitó durante 10 minutos y luego se centrifugó durante diez minutos a 12500 rpm. El sobrenadante se recolectó en un tubo de plástico de 15 ml. Para liberar todo el material volátil de las partículas, esta etapa de extracción con EtOAc se llevó a cabo tres veces y los sobrenadantes se recolectaron en el mismo tubo de plástico. Además, se añadieron 100 µl del estándar interno (diciclohexilmetanol, CAS-No: 4453-82-1, aprox. 0,5 g/L) y el tubo de plástico se completó hasta un volumen de 5 ml con EtOAc.

Para la medición cuantitativa del contenido de las sustancias volátiles después de 20 minutos de fluidización de las sustancias volátiles, se utilizó un cromatógrafo de gases Shimadzu equipado con una entrada SSL y un detector FID (Shimadzu GC-2010 plus). El forro era recto con lana de vidrio en la parte superior, la entrada se mantuvo a 250° C. El volumen de inyección fue de 1 µl en una relación de división de 10. El gas portador fue helio (AlphaGaz 1, pureza 99,999 %) y el flujo de gas fue de 1,6 ml en modo de flujo constante. La columna de separación era una columna polar WAX con una longitud de 30 m, un diámetro interno de 0,25 mm y un espesor de película de 0,25 µm (Zebron ZB-WAXplus, Phenomenex). El programa del horno comenzó con 60° C durante 1 min y aumentó de 5° C/min a 90° C, de 7° C/min a 200° C, de 30° C/min a 260° C, que luego se mantuvo durante 7 min. La frecuencia de muestreo del detector FID fue de 20 Hz, el flujo de hidrógeno fue de 40 ml/min, el flujo de aire cero fue de 400 ml/min y el flujo de gas auxiliar (He) fue de 30 ml/min y se mantuvo a 280° C. Se introdujo entonces en un vial de GC, 1 ml de la solución descrita anteriormente. El vial se cerró con la tapa roscada correspondiente y se colocó en la bandeja del muestreador automático. El análisis se inició con el uso del software Labsolution. El análisis de los datos se realizó con el programa de análisis cuantitativo MassHunter.

- Se comparó el contenido de sustancia volátil de cada producto después de 20 minutos de fluidización (VSC_{20min}) con el contenido de sustancia volátil de la muestra original ($VSC_{orig.}$) que no se había fluidizado. La recuperación se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$Recuperación[\%] = \frac{VSC_{20min}}{VSC_{orig.}} * 100$$

p.ej. por si:

$$VSC_{orig.} = 8.3 \text{ mg/g y } VSC_{20min} = 8.0 \text{ mg/g}$$

La recuperación es:

$$Recuperación = \frac{VSC_{20min}}{VSC_{orig.}} * 100 = \frac{8.0 \frac{mg}{g}}{8.3 \frac{mg}{g}} * 100 = 96 \%$$

Tabla 2: Recuperación de sustancias volátiles después de 20 minutos [%]

No. de lote	Linalol	Carvona	Timol	Carvacrol
1-4 - Control	75	82	81	83
1	97	100	100	100
2	100	100	100	100
3	100	96	100	100
4	95	91	89	94
5 - Control	74	75	77	79
5	95	90	95	94
6 - Control	73	77	80	79
6	99	96	100	99
7 - Control	71	80	78	79
7	97	98	100	100

Ejemplo 6

- Se produjeron cinco lotes de partículas que consisten en un núcleo que comprende una sustancia volátil y una capa no confluyente. Todos los núcleos se produjeron siguiendo el ejemplo 1a, pero la cantidad del texturizador y HSO se adaptó de acuerdo con la tabla 3.

Tabla 3: Composición del núcleo

No. de lote	Sustancia volátil	Material de matriz	Texturizador
-------------	-------------------	--------------------	--------------

	en el núcleo [% en peso]	(HSO) [% en peso]	[% en peso]
1	30	58	12
2	30	65	5
3	30	68	2
4	30	69	1
5	30	70	-

Los núcleos se suministraron con una capa no confluyente siguiendo el ejemplo 1b. Todos los lotes se fluidizaron durante 20 minutos bajo las mismas condiciones que se describen en el ejemplo 5 y las tasas de recuperación de la sustancia volátil en el núcleo se determinaron mediante GC descrito en el ejemplo 5. Los núcleos paralelos con las mismas composiciones que se muestran en la tabla 3 sin la capa no confluyente que protege las sustancias volátiles en el núcleo, se fluidizaron y utilizaron como lotes de control negativo. La tabla 4 muestra las recuperaciones de compuestos individuales de las sustancias volátiles.

10

Tabla 4: Recuperación de sustancias volátiles [%]

No. de lote	Linalol	Carvona	Timol	Carvacrol
1 - Control	70	69	78	81
1	100	100	98	100
2 - Control	72	78	72	82
2	100	100	100	100
3 - Control	71	78	77	85
3	100	100	100	100
4 - Control	78	75	79	84
4	100	100	100	100
5 - Control	77	78	82	87
5	92	98	100	95

Ejemplo 7

Se produjeron partículas que consisten en un núcleo y una capa no confluyente. Todos los núcleos se produjeron siguiendo el ejemplo 1a, pero con diferentes materiales de matriz (véase lote 2-3 de la tabla 5). Con el fin de evaluar si el efecto protector de la capa no confluyente está influenciado por el tipo de material de matriz, se utilizó aceite de colza hidrogenado (CAS-No: 84681-71-0, ADM Sio; VGB6; MP: 68-74° C; copos blancos a 20°

15

C) y aceite de soja hidrogenado (CAS-No: 8016-70-4, ADM Sio; VGB4; MP: 68-71° C; copos blancos a 20° C).

Tabla 5: Composición del núcleo en % en peso

No. lote	de	Sustancia volátil	Material de matriz	Texturizador
1	30	60	Aceite de girasol hidrogenado (HSO)	10
2	30	60	Aceite de colza hidrogenado	10
3	30	60	Aceite de soja hidrogenado	10

5

Los núcleos se suministraron con una capa no confluyente siguiendo el desarrollo descrito en el ejemplo 1b. Todos los lotes se fluidizaron bajo las mismas condiciones que se describen en el ejemplo 5 y la recuperación de la sustancia volátil del núcleo se determinó mediante GC descrito en el ejemplo 5. La Tabla 6 muestra la recuperación de compuestos individuales seleccionados de la mezcla de sustancias volátiles.

10

Tabla 6: Recuperación de sustancias volátiles [%]

No. de lote	Linalol	Carvona	Timol	Carvacrol
1	100	96	100	100
2	91	98	100	98
3	88	98	96	94

Ejemplo 8 - Composición del núcleo

15 Se produjeron cuatro lotes de partículas que consisten en un núcleo que comprende una sustancia volátil y una capa no confluyente. Todos los núcleos se produjeron siguiendo el ejemplo 1b y se suministraron con una capa no confluyente siguiendo el desarrollo descrito en el ejemplo 1b. Para ver si la concentración de la sustancia del núcleo influye en el efecto protector de la invención, se utilizó otra concentración de la sustancia volátil del núcleo para cada lote. Las composiciones de los diferentes núcleos se enumeran en la

20 tabla 7.

Tabla 7: Composición del núcleo en % en peso

No. de lote	Sustancia volátil en el núcleo [% en peso]	Material de matriz (HSO) [% en peso]	Texturizador [% en peso]
1	5	85	10
2	10	80	10
3	20	70	10
4	40	50	10

Los cuatro lotes se fluidizaron durante 20 minutos bajo las mismas condiciones que se describen en el ejemplo 5 y la recuperación de la sustancia volátil del núcleo se determinó mediante GC descrito en el ejemplo 5. La Tabla 8 muestra la recuperación de compuestos individuales seleccionados de la mezcla de sustancias volátiles. El efecto protector de la capa no confluyente aumenta al aumentar la concentración de sustancia volátil en el núcleo.

Tabla 8: Recuperación de sustancias volátiles [%]

No. de lote	Linalol	Carvona	Timol	Carvacrol
1 - Control	65	71	83	88
1	92	88	100	98
2 - Control	68	75	81	85
2	95	89	100	100
3 - Control	61	69	80	82
3	100	100	100	100
4 - Control	69	74	78	87
4	100	100	100	100

Ejemplo 9 - Volatilidad de sustancias volátiles del núcleo

Los núcleos y las capas no confluentes de los mismos se prepararon como se describe para los lotes 1-4 y el control 1-4 en los ejemplos 4. Todos los lotes se fluidizaron durante 20 minutos bajo las mismas condiciones que se describen en el ejemplo 5 y la recuperación de la sustancia volátil del núcleo se determinó mediante GC descrito en el ejemplo 5.

Las recuperaciones de 13 compuestos seleccionados con presiones de vapor de entre 11,3 mm Hg y 185,8 mm Hg a 125° C fueron analizados y listados en la tabla 9.

La comparación del control con el lote 1 muestra que la aplicación del portador (no cargado) como capa no confluyente ya tiene un efecto protector sobre las sustancias volátiles presentes en el núcleo. Los lotes 2-4 revelan que el material portador cargado tiene una mejor protección frente a la sustancia volátil incrustada en el núcleo.

5

Tabla 9: Recuperación de sustancias volátiles [%]

	Recuperación de sustancias volátiles después de 20 minutos de fluidización [%]					Presión de vapor calculada [mm Hg @ 125° C]
	Control	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	
D-Limoneno	5	11	16	16	24	185,8028
γ-Terpineno	0	6	9	12	17	156,6294
p-Cimeno	1	6	12	12	23	170,1698
Alcanfor	66	83	89	97	90	67,8680
Linalol	52	88	87	100	88	^a 73,1145
Terpinen-4-ol	61	78	87	98	98	
α-Terpineol	55	88	89	100	96	36,7883
β-Cariofileno	55	74	93	96	87	
D-Carvona	66	80	85	100	94	^a 29,0791
α-Cariofileno	50	71	76	90	90	
Eugenol	81	87	99	99	98	11,2903
Timol	81	89	98	98	93	19,2101
Carvacrol	99	98	100	100	100	16,2002

Las presiones de vapor se calcularon con el uso de la ecuación de Antoine, que describe la relación entre la presión de vapor y la temperatura para compuestos puros.

Ecuación de Antoine:

$$\log_{10} p = A - \frac{B}{C + T}$$

Donde:

15 p - presión de vapor del componente, mmHg

T - temperatura, ° C

A, B, C - constantes de Antoine específicas del componente.

p.ej.: Cálculo de la presión de vapor de D-limoneno a 125° C con
 A = 7,06744, B = 1691,1486, C = 227,441

$$\log_{10} p = 7.06744 - \frac{1691.1486}{227.441 + 125}$$

5 $\log_{10} p = 2.269052185$

$$p = 10^{2.269052185} = 185.8028$$

Las constantes de Antoine se pueden obtener a partir de diferentes fuentes de literatura. Se prefiere obtenerlas de “Yaws, C.L. Chapter 1 – Vapor Pressure – Organic
 10 Compounds, en The Yaws Handbook of Vapor Pressure (Second Edition) Antoine Coefficients, Elsevier B.V. (2015)” páginas 1-314. ISBN: 978-0-12-802999-2. Una fuente alterna puede ser “Dykyj, J., Svoboda, J., Wilhoit, R.C., Frenkel, M. y Hall, K.R., “Chapter 2 - Organic Compounds, C1 to C57 Part 2, in Vapor Pressure and Antoine Constants for Oxygen Containing Organic Compounds, Springer Materials (2000)” páginas 111-205.
 15 ISBN: 978-3-540-49810-0 (a) a partir de las cuales se han obtenido las constantes para calcular la presión de vapor del linalol y la carvona (véase tabla 9). Para todas las demás sustancias, se han usado las constantes de Yaws y Satyro.

En caso de que los cálculos de presión de vapor resulten en resultados contradictorios,
 20 en el presente documento se prefiere que la presión de vapor de la al menos una sustancia volátil esté en el rango de la presión de vapor de D-Limoneno a la presión de vapor de eugenol, de preferencia en el rango de la presión de vapor de linalol a la presión de vapor de D-carvona.

25 Ejemplo 10 - Capa confluyente

Se produjeron partículas que consisten en un núcleo que comprende una sustancia volátil y una capa no confluyente y una capa de recubrimiento confluyente.

- 1) Generación del núcleo: véase 1) del ejemplo 1a
- 30 2) Generación de la capa no confluyente: véase 2) del ejemplo 1b
- 3) Aplicación de la capa no confluyente en el núcleo: véase 3) del ejemplo 1b
- 4) Rodeando las partículas que consisten en un núcleo que comprende una sustancia volátil y una capa no confluyente con una capa confluyente

35 4a)

En la cámara de proceso de una planta de lecho fluidizado a escala de laboratorio (DMR; WFP-Mini), se colocaron 200 g de las partículas que consisten en un núcleo que comprende una sustancia volátil y una capa no confluyente (véase ejemplo 1b, paso 2). Las partículas se fluidizaron a una corriente de volumen de aire de 10 m³/h. La temperatura del aire de entrada se calentó ligeramente a 25° C. La temperatura del producto fue de 29° C durante todo el proceso. Después de 5 minutos de fluidización, se inició el proceso de recubrimiento, luego se utilizó la boquilla de pulverización en la posición de pulverización inferior (presión de aire de pulverización: 1 barra; boquilla de aire de limpieza 0,3 barra). Se utilizó aceite de girasol hidrogenado puro como material de la capa confluyente (CAS-No: 68002-71-1) (70 g). El material de la capa confluyente se introdujo sin que hubiese control de la velocidad de pulverización.

4b)

En la cámara de proceso de una planta de lecho fluidizado a escala de laboratorio (DMR; WFP-Mini), se colocaron 325 g de las partículas que consisten en un núcleo que comprende una sustancia volátil y una capa no confluyente (véase ejemplo 1c, paso 2). Las partículas se fluidizaron a una corriente de volumen de aire de 10 m³/h. La temperatura del aire de entrada no se calentó. La temperatura del producto fue de alrededor de 23° C durante todo el proceso. Después de 5 minutos de fluidización, se inició el proceso de recubrimiento, luego se utilizó la boquilla de pulverización en la posición de pulverización inferior (presión de aire de pulverización: 0,5 barra; boquilla de aire de limpieza: 0,2 barra). Se generó el material de la capa confluyente al mezclar el material de recubrimiento (aceite de girasol hidrogenado (CAS-No: 68002-71-1, 116,82 g) con el ingrediente activo (mentol cristalino (CAS-No: 2216-51-5, 11,2 5g). El material de la capa confluyente se bombeó al sistema. Luego, la bomba peristáltica (Watson Marlow 323) se ajustó al valor 12. Cuando se terminó la adición del material de la capa confluyente, el producto se fluidizó sin recubrir durante 3 minutos más.

Control)

En paralelo, los núcleos preparados como se describe en el ejemplo 1a (núcleos sin la capa no confluyente) se rodearon con una capa confluyente. Luego, se colocaron 200 g de los núcleos en la cámara de proceso de una planta de lecho fluidizado a escala de laboratorio (DMR; WFP-Mini). Las partículas podrían fluidizarse a una corriente de volumen de aire de 15 m³/h. La temperatura del aire de entrada se calentó ligeramente a 25° C. La temperatura del producto fue de 29° C durante todo el proceso. Después de 5 minutos de fluidización, se inició el proceso de recubrimiento, luego se utilizó la boquilla

de pulverización en la posición de pulverización inferior (presión de aire de pulverización: 1 barra; boquilla de aire de limpieza: 0,3 barra). Se utilizó aceite de girasol hidrogenado puro como recubrimiento de la capa confluyente (CAS-No: 68002-71-1) (70 g). El material de la capa confluyente se introdujo sin que hubiese control de la velocidad de pulverización.

El análisis de GC se realizó como se describe en el ejemplo 5 y reveló una tasa de recuperación de sustancias volátiles seleccionadas de al menos el 80 %.

Tabla 10: Recuperación de sustancias volátiles [%]

No. lote	de Linalol	Carvona	Timol	Carvacrol
Control	66	78	83	82
4a	82	91	92	100
4b	80	93	92	96

Ejemplo 11

Los núcleos se produjeron con la aplicación del mismo proceso que se describe en el ejemplo 1a, pero con una mezcla diferente de sustancias volátiles, a saber 10 % en peso de carvacrol sintético (CAS-No: 499-75-2), 19 % en peso de timol sintético (CAS-No: 89-83-8), 68 % en peso de D-carvona sintética (CAS-No: 2244-16-8) y 3,0 % en peso de salicilato de metilo sintético (CAS-No: 119-36-8). La presión de vapor calculada del salicilato de metilo de acuerdo con el ejemplo 9 es de 31,7730 mm Hg a 125° C.

El D_{50} de los núcleos fue de 540 μm . El D_{50} se define como el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentran el 50 % de las partículas de una muestra. Los núcleos se suministraron con una capa no confluyente que comprendía 100 % en peso del mentol cristalino como se describe en el ejemplo 1c. Las partículas estaban rodeadas por una capa confluyente como se describe en el ejemplo 10-4a.

Como control, se produjeron núcleos con un D_{50} de 200 μm . El proceso fue el mismo que se describe en el ejemplo 1a. Los núcleos también se suministraron con una capa no confluyente que comprende 100 % en peso de mentol cristalino como se describe en el ejemplo 1c y, además, están rodeados por una capa confluyente como se describe en el ejemplo 10-4a.

Los resultados que se muestran en la tabla 11 muestran que incluso con núcleos más grandes y diferentes mezclas de aceites esenciales incrustados en el núcleo, la pérdida máxima de las sustancias volátiles en el núcleo es del 11 %.

- 5 Tabla 11: Recuperación de sustancias volátiles después de la aplicación de una capa confluyente [%]

D ₅₀ del núcleo [µm]	Carvona	Salicilato de metilo	Timol	Carvacrol
200	100	91	94	100
540	100	89	93	100

Ejemplo 12

- Las partículas que consisten en un núcleo que comprende una sustancia volátil y una
 10 capa no confluyente se produjeron siguiendo el ejemplo 1b, pero se utilizaron diferentes
 materiales portadores para la capa no confluyente. Los núcleos se dividieron en varios
 lotes. Cada uno de los lotes se suministró con una capa no confluyente que consta de
 diferentes materiales portadores (véase lotes 1-8, tabla 12). Cada material portador se
 cargó con la cantidad máxima de la sustancia hidrófoba. En este caso, la “cantidad
 15 máxima” se define como la concentración máxima de la sustancia hidrófoba que se
 puede cargar en el material portador sin que se formen grumos húmedos y pegajosos. La
 diferencia entre varios materiales portadores es su tamaño de partícula medio (D₅₀). Con
 todos los materiales portadores que se han probado, la recuperación de todas las
 sustancias volátiles fue superior al 80 % (véase tabla 13).

- 20 La capacidad de absorción en % en peso dada en la tabla 12 se determinó visualmente.
 Luego, se pesaron 20 g de cada material portador en un recipiente. Bajo agitación
 homogénea con una cuchara, se añadió gota a gota la sustancia hidrófoba. La capacidad
 de absorción máxima se definió como el punto en el que la mezcla de material comenzó a
 25 formar grumos húmedos. Se anotó el peso exacto de la sustancia hidrófoba que se había
 añadido hasta entonces.

- Todos los lotes se fluidizaron durante 20 minutos bajo las mismas condiciones que se
 describen en el ejemplo 5 y la recuperación de la sustancia volátil del núcleo se
 30 determinó mediante GC descrito en el ejemplo 5. La Tabla 13 muestra la recuperación de
 compuestos individuales seleccionados de la mezcla de sustancias volátiles.

Tabla 12: Materiales portadores utilizados en los lotes 1-8

No. de lote	Nombre del producto	Portador inerte D ₅₀ [μm]	Superficie específica [m ² /g]	Densidad aparente [g/l]	Contenido SiO ₂ [% en peso]	Capacidad de absorción [% en peso]
1	Cab-O-Sil MF5		192	30 - 150	>99,9	391
2	Syloid XDP 3050	61,4	320	275	99,9	232
3	Perkasil GT 3000 PD	12,9	164	70-80	98	292
4	Zeofree 5162	13	160	110	100	236
5	Hubersorb 600	6,7				226
6	Perkasil SM 660	19,5	178		96,6	222
7	Tixosil 38AB	5 -20	100 - 250		>96	205
8	Tixosil 43	10			97,5	206

5 Tabla 13: Recuperación de sustancias volátiles después de la aplicación de una capa confluyente [%]

No. de lote	Carvona	Timol	Carvacrol	Linalol	Mentol
1	96	97	97	90	94
2	100	100	100	95	100
3	100	100	100	94	99
4	100	100	109	100	100
5	95	86	100	82	91
6	100	100	100	95	100
7	98	100	100	93	96
8	97	100	98	92	97

Ejemplo 13

Las partículas generadas en el ejemplo 10-4b se analizaron mediante MEB de la misma manera que se describe en el ejemplo 2. La imagen de la sección transversal a través de una de las partículas muestra las tres partes principales de las partículas, el núcleo (A), la capa de recubrimiento no confluyente unida a la superficie del núcleo (B) y la capa de recubrimiento confluyente (C) (Figura 3).