



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ingeniería
Maestría en Ingeniería de Calidad y Productividad

**Optimización de la eficiencia de encapsulación
de sulfato ferroso a través de un método de
gelificación iónica**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Ingeniería de Calidad y Productividad

Presenta
Ing. Luis Ricardo Sáinz Sánchez

Dirigido por:
Dra. Beneranda Murúa Pagola

Centro Universitario, Querétaro, Qro.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ingeniería
Maestría en Ingeniería de Calidad y Productividad

**Optimización de la eficiencia de encapsulación
de sulfato ferroso a través de un método de
gelificación iónica**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Ingeniería de Calidad y Productividad

Presenta

Ing. Luis Ricardo Sáinz Sánchez

Dirigido por:

Dra. Beneranda Murúa Pagola

Dra. Beneranda Murúa Pagola
Presidente

Dra. Marcela Gaytán Martínez
Secretario

M.I. Javier García Pérez
Vocal

Dr. Alberto Pastrana Palma
Suplente

M.A.P. José Agustín Martínez Rodríguez
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Fecha de aprobación por el Consejo Universitario (mes y año)
México

AGRADECIMIENTOS

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal de la Universidad Autónoma de Querétaro, por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme realizar este programa de posgrado.

De igual manera mis agradecimientos a mis profesores en especial a la Dra. Beneranda Murúa, a la Dra. Marcela Gaytán y al Dr. Eric Huerta, quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias a cada uno de ustedes por su paciencia, dedicación y apoyo incondicional.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por proporcionarme los recursos necesarios para lograr llevar a cabo esta investigación.

DEDICATORIAS

A mis padres, Sandra y Luis Federico y a mis hermanos, Martha y César, quienes han sido un gran apoyo y mi motivación para superarme y mantenerme con dedicación en mis estudios.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	3
2.1.	Hierro	3
2.2.	Hierro hemínico y no hemínico	4
2.3.	Encapsulación	9
2.4.	Métodos de microencapsulación	11
2.4.1.	Secado por aspersión	13
2.4.2.	Extrusión	14
2.4.3.	Lecho fluidizado	14
2.4.4.	Polimerización interfacial	15
2.4.5.	Coacervación	16
2.4.6.	Gelificación iónica	17
2.5.	Eficiencia de encapsulación	19
2.6.	Estudio gage R&R	20
2.7.	Métodos de optimización	21
2.7.1.	Diseño de mezclas	21
2.7.2.	Diseño de Taguchi	23
2.7.3.	Metodología de superficie de respuesta	24
III.	HIPÓTESIS	26
IV.	OBJETIVOS	26
4.1.	Objetivo general	26
4.2.	Objetivos específicos	26
V.	METODOLOGÍA	27

5.1.	Materiales	27
5.2.	Método.....	27
5.2.1.	Obtención de microcápsulas de alginato de sodio mediante gelificación iónica	28
5.2.2.	Caracterización de microcápsulas	29
5.2.3.	Diseño de experimentos para determinar las condiciones que afectan la formación de microcápsulas.....	29
5.2.4.	Obtención de microcápsulas de alginato de sodio con sulfato ferroso mediante gelificación iónica	30
5.2.5.	Diseño de experimentos para determinar las condiciones que dan la mayor eficiencia de encapsulación	2
5.2.6.	Cuantificación de sulfato ferroso.....	3
5.2.7.	Eficiencia de encapsulación.....	5
5.2.8.	Optimización	5
VI.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
6.1.	Estudio Gage R&R	6
6.2.	Selección de condiciones para la formación de microcápsulas	10
6.3.	Optimización del proceso de microencapsulación	16
6.4.	Optimización del rendimiento de encapsulación	21
VII.	CONCLUSIONES	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de microcápsulas (Cuaspué, 2015; Nava, Michelena, Iliana, & Martínez, 2015).....	9
Figura 2. Diagrama esquemático del método de secado por aspersión (Ozkan et al., 2019).....	13
Figura 3. Fabricación de microcápsulas por polimerización interfacial (Ozkan et al., 2019).....	16
Figura 4. Fabricación de microcápsulas por coacervación (Ozkan et al., 2019)....	17
Figura 5. Fabricación de microcápsulas por gelificación iónica (Racoviță, Vasiliu, Popa, & Luca, 2009).	18
Figura 6. Diagrama general de experimentación.	27
Figura 7. Sistema de elaboración de microcápsulas de alginato de sodio.....	29
Figura 8. Equipo para cuantificación de sulfato ferroso.	4
Figura 9. Componentes de variación de la cuantificación de hierro.....	8
Figura 10. Interacción partes * operadores de la técnica de cuantificación de sulfato ferroso.....	9
Figura 11. Efectos principales para diámetro de cápsulas.....	11
Figura 12. Interacción para diámetro de cápsulas.	12
Figura 13. Efectos principales para circularidad de cápsulas.	14
Figura 13. Interacción para circularidad de cápsulas.....	15
Figura 15. Superficie de respuesta de eficiencia de encapsulación.....	19
Figura 16. Gráfica de contorno de eficiencia de encapsulación.....	19

Figura 17. Gráfica de optimización de eficiencia de encapsulación.....	20
Figura 18. Superficie de respuesta de rendimiento de encapsulación.....	24
Figura 19. Gráfica de contorno de rendimiento de encapsulación.....	24
Figura 20. Gráfica de optimización de rendimiento de encapsulación.....	25

Dirección General de Bibliotecas UAQ

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores que favorecen la absorción del hierro en la sangre (Tostado-Madrid et al., 2015).	5
Tabla 2. Factores que inhiben la absorción del hierro en la sangre (Tostado-Madrid et al., 2015).	7
Tabla 3. Microencapsulación de hierro hemínico y no hemínico para la fortificación de alimentos (fuente propia).	8
Tabla 4. Microencapsulación de hierro con distintos métodos de encapsulación (fuente propia).	11
Tabla 5. Microencapsulación de hierro con el método de gelificación iónica (fuente propia).	18
Tabla 6. Criterios de aceptación para un sistema de medición.	21
Tabla 7. Diseño factorial aleatorizado para determinar las condiciones que afectan la formación de cápsulas usando el método de coacervación.	30
Tabla 8. Diseño central compuesto aleatorizado para obtener la mayor eficiencia de encapsulación posible.	3
Tabla 9. Formato de estudio Gage R&R para la técnica de cuantificación de hierro.	6
Tabla 10. ANOVA de dos factores con interacción del estudio Gage R&R.	7
Tabla 11. Porcentajes de contribución de los componentes de varianza del sistema de medición.	8
Tabla 12. Variación en el estudio Gage R&R.	9

Tabla 13. ANOVA de diseño factorial de las variables independientes sobre el diámetro de las cápsulas.	10
Tabla 14. Comparación de medias de diámetros por método de Tukey.	11
Tabla 15. ANOVA de diseño factorial de las variables independientes sobre el efecto en la circularidad de las microcápsulas.	12
Tabla 16. Comparación de medias de circularidad por método de Tukey.	13
Tabla 17. Media y desviación estándar del diseño factorial.	16
Tabla 18. ANOVA para identificar qué factores tienen efecto en la eficiencia de encapsulación.	16
Tabla 19. Modelo para determinar la relación entre las variables y la eficiencia de encapsulación.	17
Tabla 20. ANOVA de modelo jerárquico para identificar qué factores tienen efecto en la eficiencia de encapsulación.	17
Tabla 21. Modelo jerárquico para determinar la relación entre las variables y la eficiencia de encapsulación.	18
Tabla 22. Optimización de eficiencia de encapsulación.	20
Tabla 23. ANOVA para identificar qué factores tienen efecto en el rendimiento de encapsulación.	21
Tabla 24. Modelo para determinar la relación entre las variables y el rendimiento de encapsulación.	21
Tabla 25. ANOVA de modelo jerárquico para identificar qué factores tienen efecto en el rendimiento de encapsulación.	22

Tabla 26. Modelo jerárquico para determinar la relación entre las variables y el rendimiento de encapsulación.	22
Tabla 27. Optimización de rendimiento de encapsulación.....	25

Dirección General de Bibliotecas UAQ

RESUMEN

La anemia por deficiencia de hierro (DH) afecta en promedio a una tercera parte de la población mundial, por lo que es considerada un problema de salud pública. En México, persiste una alta prevalencia a pesar de haber una tendencia en su disminución. Se han aplicado estrategias de suplementación y fortificación de alimentos con fierro biodisponible para contrarrestar este problema, sin embargo, existen problemas tecnológicos para la fortificación de los alimentos debido a que los compuestos de hierro biodisponibles pueden aportar olores desagradables que disminuyen la calidad del alimento. Una alternativa viable para evitar olores y resabio indeseable en alimentos fortificados con hierro es la encapsulación. La encapsulación es un método tecnológico que consiste en depositar un material, conocido como contenido o núcleo, dentro de otro al que se le conoce como pared, para obtener como resultado una cápsula con un tamaño de 1 a 1000 μm . Uno de los métodos utilizados es el de gelificación iónica. La aplicación de métodos estadísticos permite la optimización del proceso de microencapsulación para la obtención de altos valores de eficiencia de encapsulación. El objetivo de este trabajo fue encapsular sulfato ferroso mediante la técnica de gelificación iónica y optimizar la eficiencia de encapsulación para obtener 80%. Mediante un estudio R&R se validó el método de cuantificación de sulfato ferroso contenido en las microcápsulas, el cual registró una variación total de 8.26%. Se aplicó un diseño central compuesto circunscrito aleatorizado con tres puntos centrales ($\alpha=0.05$), con 3 niveles de alginato de sodio y 3 niveles de sulfato ferroso. La concentración de cloruro de calcio se fijó en 5%. Se obtuvo una eficiencia máxima de encapsulación de 60.83% y un rendimiento de 0.0151 g de sulfato ferroso. Se aplicaron modelos de regresión que indican correctamente el comportamiento de la variación con un R^2 ajustada de 0.7494 y 0.7202, respectivamente.

Palabras clave: Microencapsulación, gelificación iónica, metodología de superficie de respuesta.

ABSTRACT

Iron deficiency anemia (ID) affects an average of one-third of the world's population, which is why it is considered a public health problem. In Mexico, a high prevalence persists despite a trend in its decline. Food supplementation and fortification strategies with bioavailable iron have been applied to counteract this problem, however, there are technological problems for food fortification because bioavailable iron compounds can provide unpleasant odors that decrease the quality of the food. A viable alternative to avoid undesirable odors and aftertaste in iron-fortified foods is encapsulation. Encapsulation is a technological method that consists of depositing a material, known as the content or core, inside another that is known as the wall, to obtain capsules with a size of 1 to 1000 μm . One of the methods used is ionic gelation. The application of statistical methods allows the optimization of the microencapsulation process to obtain high values of encapsulation efficiency. The objective of this work was to encapsulate ferrous sulfate using the ionic gelation technique and optimize the encapsulation efficiency to obtain 80%. Through an R&R study, the method of quantification of ferrous sulfate contained in the microcapsules was validated, which registered a total variation of 8.26%. A randomized circumscribed composite central design was applied with three central points ($\alpha=0.05$), with 3 levels of sodium alginate and 3 levels of ferrous sulfate. The calcium chloride concentration was fixed at 5%. Maximum encapsulation efficiency of 60.83% and a yield of 0.0151 g of ferrous sulfate were obtained. Regression models were applied that correctly indicate the behavior of the variation with an adjusted R^2 of 0.7494 and 0.7202, respectively.

Keywords: Microencapsulation, ionic gelation, response surface methodology.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente existen diversos métodos que son utilizados para llevar a cabo el proceso de microencapsulación en las industrias alimentaria y farmacéutica. Entre los métodos más utilizados se encuentran el secado por aspersión, la extrusión, el lecho fluidizado, polimerización interfacial, coacervación y gelificación iónica (Ozkan, Franco, De Marco, Xiao, & Capanoglu, 2019). Uno de los más utilizados en la industria farmacéutica, especialmente en sistemas de administración de fármacos, es el método de gelificación iónica. Este método se basa en la capacidad de polielectrolitos de reticularse en presencia de contraiones multivalentes para formar hidrogeles. Por ejemplo, la gelificación iónica de alginato y el ión calcio daría lugar a microcápsulas de alginato cálcico (Jamekhorshid, Sadrameli, & Farid, 2014).

Una de las ventajas del método de gelificación iónica, es el uso de boquillas específicas a través de las cuales se bombea la emulsión en forma de chorro laminar, que permite variar y tener un control óptimo del tamaño de las microcápsulas. Para este método, no se necesitan temperaturas extremas ni tóxicas, por lo que es ideal para preservar la integridad incluso de compuestos bioactivos extremadamente frágiles (Menin et al., 2018). Además, la gelificación iónica es una herramienta útil para ocultar sabores, colores y olores, lo que a su vez conduce a una vida útil prolongada y a la protección de los componentes activos bajo factores ambientales (Velázquez-Gutiérrez et al., 2021).

En aplicaciones recientes, se ha comprobado que el método de gelificación iónica proporciona buenos resultados en cuanto al tamaño de microcápsula, el cual es de gran importancia, ya que la medición de este parámetro, se utiliza como herramienta para la predicción y control de propiedades, como la estabilidad, uniformidad, fluidez y apariencia del producto (Bouriche, Cózar-Bernal, Rezgui,

Rabasco Álvarez, & González-Rodríguez, 2019; Menin et al., 2018; Velázquez-Gutiérrez et al., 2021). Además, este método provee buenos resultados en cuanto a eficiencia de encapsulación, alcanzando alrededor de 90% en distintas aplicaciones de los últimos años (Kurozawa & Hubinger, 2017; Liu et al., 2020; Menin et al., 2018).

Una de las aplicaciones más importantes del método de gelificación iónica, es en la microencapsulación de hierro para la fortificación de alimentos, la cual se ha llevado a cabo en los últimos años por diferentes autores (Cengiz, Schroën, & Berton-Carabin, 2019; Churio, Pizarro, & Valenzuela, 2018; Yao et al., 2020). Esta aplicación es un tema de importancia, ya que existen casos de anemia por deficiencia de hierro a nivel mundial, principalmente en niños, adolescentes y mujeres embarazadas, quienes requieren de este nutriente en mayores cantidades durante estas fases de crecimiento (Assandri & Skapino, 2018; Franco, 2016).

Un ejemplo de aplicación del método de gelificación iónica para la microencapsulación de hierro, es el de Mendoza-Meneses, Gaytán-Martínez, Morales-Sánchez, & Contreras-Padilla, (2020), quienes obtuvieron microcápsulas de sulfato ferroso con alginato de sodio como material de pared para la fortificación de alimentos. Sin embargo, obtuvieron una eficiencia de encapsulación de $66.94 \pm 1.11\%$.

En diversas investigaciones se han aplicado métodos estadísticos para la optimización de resultados como la eficiencia de encapsulación, los cuales están teniendo gran aceptación entre la comunidad científica (Rios-Mera et al., 2019; Yeddes et al., 2020; Yingngam et al., 2019).

En el presente proyecto, se aplican métodos estadísticos para la optimización de la eficiencia de encapsulación de sulfato ferroso, utilizando alginato de sodio como material de pared y el método de gelificación iónica, con el fin de lograr un 80% como resultado.

II. ANTECEDENTES

2.1. Hierro

El hierro es un micronutriente esencial para numerosos procesos biológicos del ser humano. El cuerpo humano contiene alrededor de 3.5 a 4.5 g de hierro, la mayoría del cual está contenido de manera intracelular y está unido a la hemoglobina en los glóbulos rojos (~ 60%) o almacenado en hepatocitos y macrófagos dentro del hígado y bazo (25%) (Ghafourian, Shapiro, Goodman, & Ardehali, 2020).

A pesar de que el hierro es uno de los elementos más abundantes en la Tierra, la forma dominante de este en un ambiente con oxígeno, es su forma oxidada (Fe^{+3}), la cual tiene baja solubilidad y biodisponibilidad limitada, es decir, un bajo porcentaje del hierro consumido llega al flujo sanguíneo (Ghafourian et al., 2020).

El balance del hierro se conserva principalmente mediante la regulación de la absorción de hierro del duodeno y el reciclaje de hierro de los macrófagos y otros depósitos de tejidos (Meynard, Babitt, & Lin, 2014). La absorción del hierro se realiza principalmente en el duodeno (parte entre el final del estómago y el yeyuno) y en la parte superior del yeyuno (parte del intestino delgado) (Tostado-Madrid, Iván Benítez-Ruiz, Adriana Pinzón-Navarro, Bautista-Silva, & Ramírez-Mayans, 2015).

Para que el cuerpo humano sea capaz de absorber el hierro, este debe encontrarse en estado de oxidación Fe^{+2} (Santillán, 2016). Ingerido por vía oral, el hierro ingresa al tubo digestivo y es degradado en el estómago por acción de la pepsina y el ácido clorhídrico, primeros promotores de su solubilización, quienes condicionan un ambiente ácido (\approx pH 2.0); esto reduce el hierro de su estado férrico a ferroso (Tostado-Madrid et al., 2015).

Esta absorción depende de la biodisponibilidad, que en farmacología se define como “el ritmo y la medida en que un fármaco llega a su lugar de acción”; también se le conoce como la mayor parte de la fracción de un nutriente ingerido o compuesto que alcanza la circulación sistémica y los sitios concretos en que pueda ejercer su acción biológica (Giraldo & Cardona, 2014).

El hierro puede presentarse en estado hemínico y no hemínico en los alimentos; su nivel de biodisponibilidad depende del estado en que se encuentre (Santillan, 2016). El hierro hemínico presenta mayor biodisponibilidad que el hierro no hemínico. Sin embargo, el hierro hemínico solamente representa entre el 10 y 20% del total de la dieta habitual, mientras que el no hemínico se encuentra en el 80 a 90% restante (Sermini, Acevedo, & Arredondo, 2018).

2.2. Hierro hemínico y no hemínico

El hierro es un micronutriente esencial que se encuentra en dos formas dietéticas, hierro hemínico y hierro no hemínico. Esto último ocurre en vegetales y cereales, mientras que la principal fuente nutricional de hierro hemínico representa tejido animal. El hierro hemínico tiene una mayor biodisponibilidad que el hierro no hemínico. Después de su absorción dietética, el hemínico se libera de la mioglobina y hemoglobina en el ambiente ácido del estómago, así como por la actividad

proteolítica de diferentes enzimas en el estómago y el intestino delgado. Existen algunos factores que favorecen la absorción del hierro y otros que la inhiben como se muestra en las Tablas 1 y 2 (Tostado-Madrid et al., 2015).

Tabla 1. Factores que favorecen la absorción del hierro en la sangre (Tostado-Madrid et al., 2015).

Factores que favorecen la absorción	Efectos en la absorción		Alimentos fuente de estos factores
Ácido ascórbico y ácidos orgánicos	<p>Reduce el hierro férrico (Fe³⁺) a ferroso (Fe²⁺) en 75 a 98%, previniendo la formación de hidróxido férrico insoluble.</p> <p>La vitamina C, en relaciones molares con hierro superiores a 1:1 (≈25 mg) es capaz de duplicar la absorción del hierro no hemínico de la dieta, inclusive en presencia de factores dietéticos inhibidores. Existen otros ácidos orgánicos promotores de la biodisponibilidad del hierro como el láctico, cítrico, málico y tártrico.</p>	Forman compuestos solubles ^a	<p>Naranja Limón Guayaba Mandarina Kiwi Ciruela Fresas Melón Brócoli Tomates Pimiento Vegetales de hoja verde (espinacas, perejil) Papa</p>
Vitamina A y β-caroteno	Disminuye el efecto inhibitor de los fitatos y polifenoles.		<p>Zanahoria Brócoli Hígado Mantequilla Leche Berros Mango Yema de huevo</p>
Factor cárnico	La digestión de la carne, aves y pescado libera aminoácidos y polipéptidos en el intestino delgado que forman los complejos con el hierro no hemínico solubles absorbibles.		<p>Carne de res y de cerdo^b, vísceras, en especial hígado y moronga. Aves de corral como pollo.</p>

Factores que favorecen la absorción	Efectos en la absorción		Alimentos fuente de estos factores
	Se recomienda consumirlos entre 90 y 100 g para mejorar la biodisponibilidad del hierro no hemínico.		Pescados como pescado azul y blanco; moluscos, almeja fresca y jugo de almeja, ostión.
Azúcares	El sorbitol, manitol y la xilosa, incrementan la capacidad de absorción de hierro presente en preparados orales. La fructosa y la lactosa aumentan la biodisponibilidad en los alimentos.		Sábila Alga café Compuestos leñosos Mazorca de maíz Edulcolorantes

^a Además de los efectos descritos, los factores que promueven la absorción del hierro, forman compuestos solubles con el mineral. El ácido ascórbico con hierro forma hierro aminoquelado, soluble en la luz intestinal.

^b La carne es la principal fuente de hierro hemínico y eleva la absorción del hierro no hemínico.

El hierro hemínico se genera por medio de la degradación de la hemoglobina y de la mioglobina; ambas son hemoproteínas transportadoras de oxígeno constituidas por cadenas polipeptídicas; cada una va unida a un grupo prostético llamado hemo (Tostado-Madrid et al., 2015). El hierro no hemínico se encuentra en forma de complejos férricos poco solubles y su absorción es regulada por factores dietéticos (ácido cítrico, taninos, fitatos) que tienen la capacidad de promoverla o inhibirla.

Tabla 2. Factores que inhiben la absorción del hierro en la sangre (Tostado-Madrid et al., 2015).

Factores que inhiben la absorción del hierro	Efectos en la absorción		Alimentos fuente de estos factores
Calcio	Interfiere considerablemente en los porcentajes de absorción, tanto del hierro hemínico como del no hemínico, reduciendo la tasa de biodisponibilidad entre 30 y 50%.	Forman compuestos insolubles ^c	Leche y derivados Citrate de calcio Carbonato de calcio
Fitatos	Los derivados hexa y pentafosfatos del ácido fítico presente forman complejos insolubles a un pH cercano a la neutralidad impidiendo así la diazabilidad del hierro.		Semillas de cereales Leguminosas Oleaginosas
Polifenoles (taninos)	Debido a sus numerosos radicales hidroxilos se unen fuertemente a metales, entre ellos al Fe, propiedad que les confiere la capacidad de ser fuertes inhibidores de la absorción, disminuyéndola hasta en 60%.		Té, café, leguminosas, espinacas, cereales
Carbonatos	Existen principalmente en las leguminosas, pero debido a su carácter termolábil se logra reducir su concentración con el proceso de cocción y se disminuye la interferencia con la absorción del hierro.		Leguminosas
Oxalatos	Debido a su carácter termolábil se logra reducir su concentración con el proceso de cocción y se disminuye la interferencia con la absorción del hierro.		Vegetales de color verde Leguminosas
Fosvitina	Disminuye la biodisponibilidad del catión.		Yema de huevo.

° Contrario a lo que sucede entre los factores de promoción de absorber el hierro, factores inhibidores del mineral forman con éste, compuestos insolubles; como ejemplo de ellos existe el fosfato diférrico.

Debido a la presencia de los factores que inhiben la absorción, así como el hecho de que el hierro no hemínico cuenta con baja biodisponibilidad, surge la necesidad de fortificar alimentos como una alternativa para asegurarse de incluir este nutriente en la dieta diaria (Tostado-Madrid et al., 2015). La fortificación se define como la suplementación de uno o más componentes, independientemente de si se encuentran naturalmente en los alimentos, para mejorar las propiedades de los productos alimenticios funcionales de nuevo diseño (Mannar & Hurrell, 2018).

La fortificación de alimentos con hierro hemínico y no hemínico es una estrategia que ha sido aplicada recientemente para la prevención de la deficiencia de hierro, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Microencapsulación de hierro hemínico y no hemínico para la fortificación de alimentos (fuente propia).

Autor	Compuesto encapsulado	Método de encapsulación
(Valenzuela, Hernández, Morales, Neira-Carrillo, & Pizarro, 2014)	Hierro hemínico	Gelificación iónica
(Churio et al., 2018)	Hierro hemínico	Gelificación iónica
(Antileo, 2015)	Hierro hemínico y no hemínico	Secado por aspersion
(Hernández, 2015)	Hierro hemínico	Secado por aspersion
(Wang, Cheng, Gao, Ge, & Zhang, 2017)	Hierro hemínico	Liofilización al vacío

2.3. Encapsulación

La encapsulación es un proceso con el objetivo de proteger compuestos sensibles del medio ambiente (Dhakal & He, 2020). El material a encapsular puede denominarse fase interna, material de núcleo, relleno, fase de carga útil o agente activo, mientras que el material de encapsulación puede denominarse membrana, material portador, revestimiento, carcasa, matriz, fase externa o material de pared. La microcápsula implica una estructura de pared central y puede clasificarse como sistemas de depósito y matriz.



Figura 1. Tipos de microcápsulas (Cuaspud, 2015; Nava, Michelena, Iliina, & Martinez, 2015).

Dependiendo del material de pared, del núcleo y del método usado para obtener las microcápsulas, éstas forman estructuras distintas, las cuales se clasifican en: mononucleares, irregulares, polinucleares, tipo matriz, de pared múltiple y agregado de microcápsulas, tal como se muestra en la Figura 1 (Cuaspud, 2015; Nava et al., 2015).

En el depósito, el núcleo está recubierto con el material de la pared, mientras que, en un sistema de matriz, el material del núcleo está incrustado dentro de una red continua del material de la matriz que carece de una pared externa

distintiva. La presión aplicada puede provocar la ruptura de las cápsulas del depósito y, por lo tanto, la liberación de su contenido. En un tipo de matriz, el agente activo se dispersa sobre el material de soporte en forma de pequeñas gotas o de manera más homogénea. Las cápsulas pueden ser mononucleares donde un material del núcleo está encapsulado por una cubierta, o pueden agregarse donde una cápsula consiste en múltiples núcleos o puede ser de múltiples capas. Las cápsulas pueden ser esféricas, cilíndricas, ovals e irregulares (Jamekhorshid et al., 2014).

El estudio y la aplicación de la microencapsulación comenzaron inicialmente en la década de 1930 para hacer copias sin carbón. Desde entonces, se empleó ampliamente en muchas aplicaciones industriales, incluidos productos farmacéuticos, cosméticos y textiles, su aplicación en la industria alimentaria ha ido en aumento en los años recientes. La microencapsulación se considera un proceso costoso; por lo tanto, su uso debe justificarse. La microencapsulación en los alimentos tiene como objetivo preservar los componentes valiosos y sensibles al protegerlos de las condiciones ambientales adversas, prolongar la vida útil y garantizar la entrega del material encapsulado a la ubicación objetivo en el momento deseado. Por ejemplo, protección de ácidos grasos poliinsaturados y vitaminas contra la oxidación y protección de probióticos en tránsito gástrico (Armada, Schmid, Johnsen, & Espallargas, 2015).

Además, la microencapsulación tiene el potencial de proteger compuestos sensibles, preservar sabores y aromas deseables o enmascarar una apariencia desagradable. La técnica de microencapsulación puede facilitar el manejo conveniente de los materiales al permitir la conversión de un material alimenticio líquido en un polvo sólido o de flujo libre o viceversa. Un beneficio adicional de la microencapsulación es proporcionar una concentración adecuada y una dispersión constante del material del núcleo. Estas funcionalidades han sido ampliamente

explotadas en la administración de medicamentos y vacunas en los sectores farmacéuticos y se utilizan cada vez más para agregar valor a los nuevos productos alimenticios en la industria alimentaria.

2.4. Métodos de microencapsulación

Existen diferentes tipos de métodos de microencapsulación: físicos, químicos y fisicoquímicos. Se clasifican como métodos físicos el secado por aspersión, la extrusión y el lecho fluidizado. Entre los métodos químicos se encuentran la polimerización interfacial e inclusión molecular y como métodos fisicoquímicos se encuentran la coacervación y gelificación iónica (Jaimes & Higuera, 2016; Villalba, 2018). Estos métodos son comúnmente utilizados, además del electrospray, pulverización coaxial, microfluidizado y sistemas que utilizan CO₂ como fluido supercrítico (Rudke et al., 2019).

El rendimiento del proceso de microencapsulación depende del método utilizado y de diferentes factores como: el compuesto a encapsular, adecuación de las dosis para el material de pared y las condiciones de operación; estos factores afectan, por consiguiente, al tamaño de la microcápsula. En la Tabla 4 se muestran diferentes eficiencias de encapsulación de compuestos de hierro, en función del método de microencapsulación y el tamaño de la microcápsula formada, utilizando diferentes materiales encapsulantes.

Tabla 4. Microencapsulación de hierro con distintos métodos de encapsulación (fuente propia).

Autor	Materiales	Método	Eficiencia de encapsulación (%)	Tamaño (µm)
(Yao et al., 2020)	Fumarato ferroso con	Gelificación iónica	97.2	32.6

Autor	Materiales	Método	Eficiencia de encapsulación (%)	Tamaño (µm)
	alginato de sodio			
(Asghari-Varzaneh, Shahedi, & Shekarchizadeh, 2017)	Sulfato ferroso con goma de tragacanto	Evaporación de solvente	61.88	15
(Dueik & Diosady, 2017)	Eudragit EPO con sulfato ferroso	Secado por aspersión	94	20
(Al Gawhari, 2016)	Sulfato ferroso con alginato de sodio	Gelificación iónica	73.7	0.82 mm
(Katuwavila et al., 2016)	Sulfato ferroso con alginato de sodio	Gelificación iónica	95	15
(Gupta, Chawla, Arora, Tomar, & Singh, 2015)	Goma arábica, maltodextrina, almidón modificado con sulfato ferroso	Evaporación de solvente	91.58	6.84

Se considera fundamental el tener una buena eficiencia de encapsulación, ya que es importante aprovechar los materiales tanto durante el proceso, como en el producto final. Además, es crucial lograr obtener diámetros pequeños de microcápsulas, lo cual se traduce en buena retención del hierro y baja percepción del sabor al consumir las microcápsulas (Arce & Ustunol, 2018).

Ya que existen diversos métodos de microencapsulación, es necesario determinar cuál de ellos se ajusta de mejor manera a las condiciones y objetivos que se tengan con respecto al producto final.

2.4.1. Secado por aspersión

El secado por aspersión es uno de los métodos de encapsulación más populares, ya que es una técnica económica, rápida, simple, reproducible, continua, eficiente y escalable, que permite la producción de polvos altamente estables. Después de mezclar el ingrediente activo con los materiales encapsulantes, la solución resultante se alimenta al secador por aspersión, donde es atomizada por un gas caliente, lo que conduce a la evaporación del agua que, a su vez, da como resultado la formación de un polvo, como se muestra en la Figura 2 (Ozkan et al., 2019; Zaroni, Primiterra, Angeli, & Zoccatelli, 2020). Típicamente, los productos secados por aspersión son polvos finos compuestos por partículas esféricas de tipo matriz (con la sustancia para encapsular distribuida en la cubierta), con un tamaño de 10-100 μm , y los mecanismos de liberación involucrados generalmente están controlados por la acción de los solventes y por difusión. El secado por pulverización se ha utilizado para encapsular y proteger una gama de compuestos nutracéuticos en la industria alimentaria y farmacéutica, como polifenoles, enzimas y vitaminas (Ribeiro, Shahgol, Estevinho, & Rocha, 2020).

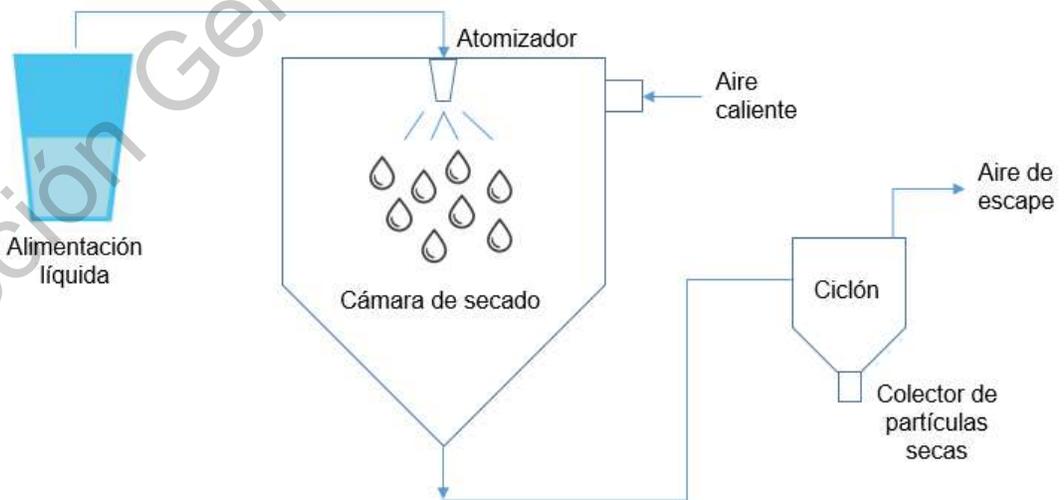


Figura 2. Diagrama esquemático del método de secado por aspersión (Ozkan et al., 2019).

2.4.2. Extrusión

La extrusión produce un gránulo duro, denso y vítreo que protege el material encapsulado bien mezclado de la evaporación y la oxidación durante un período prolongado de tiempo, pero que libera fácilmente el material activo cuando es deseado. Un granulado de alta densidad muestra una mayor estabilidad y protege mejor el material activo. Sin embargo, un extruido expandido de baja densidad es propenso a liberar los materiales encapsulados prematuramente y puede reducir considerablemente su vida útil. Se utilizan diferentes extrusores en la industria alimentaria: de un solo tornillo, doble tornillo co-rotatorio y doble tornillo contra-rotatorio. Para encapsular materiales activos, los desarrolladores y fabricantes suelen utilizar extrusores de rotación de doble tornillo, ya que proporcionan eficiencia de mezclado y amasado, buena capacidad de bombeo, flexibilidad para usar diferentes ingredientes y la capacidad de reproducir resultados (Harrington & Schaefer, 2014).

2.4.3. Lecho fluidizado

La tecnología de lecho fluidizado se basa en la separación de partículas en una corriente de gas. Las partículas individuales son accesibles individualmente para las gotitas atomizadas del material de la carcasa, para crear una barrera después de adherirse a la superficie del sustrato por el material de elección. Ya sea por evaporación del solvente o por re-solidificación del material de recubrimiento fundido en una corriente de gas, la corriente de gas en ese momento sirve tanto para la fluidización de las partículas como para ser una fuente de energía para la evaporación o el enfriamiento. La tecnología permite diseñar productos microencapsulados con características de protección y liberación bien definidas. La mayoría de los lechos fluidos son sistemas de un solo paso donde el gas de proceso pasa a través del lecho solo una vez y se expulsa a la atmósfera. Según el costo o

las consideraciones de seguridad, algunos sistemas pueden diseñarse para la recondensación o recirculación. Hay que tener en cuenta que los equipos industriales consumen varios miles de litros de gas por hora. Técnicamente, este gas puede recuperarse, después de la filtración, la condensación y la compresión. Muchos de estos gases son explosivos o presentan riesgos para la salud. El costo puede ser prohibitivamente alto (Meiners, 2012).

2.4.4. Polimerización interfacial

La formación de paredes en esta técnica se caracteriza por la polimerización, en la cual los monómeros hidrofílicos y lipofílicos interactúan en una emulsión aceite-agua y reaccionan para formar una membrana polimérica en la superficie de la gota o partícula; tal como se muestra en la Figura 3 (Ozkan et al., 2019).

El método de polimerización interfacial es el método de microencapsulación más utilizado con alta resistencia y estabilidad, y la permeabilidad de la membrana se puede ajustar o modificar seleccionando las combinaciones de monómeros (Kamble, Sawant, & Mahanwar, 2018). La polimerización interfacial es muy adecuada para la microencapsulación debido a su simplicidad, su alta capacidad de carga y la relativa facilidad con la que aumenta su escala de producción (Tsuda, Ohtsubo, & Fuji, 2012).

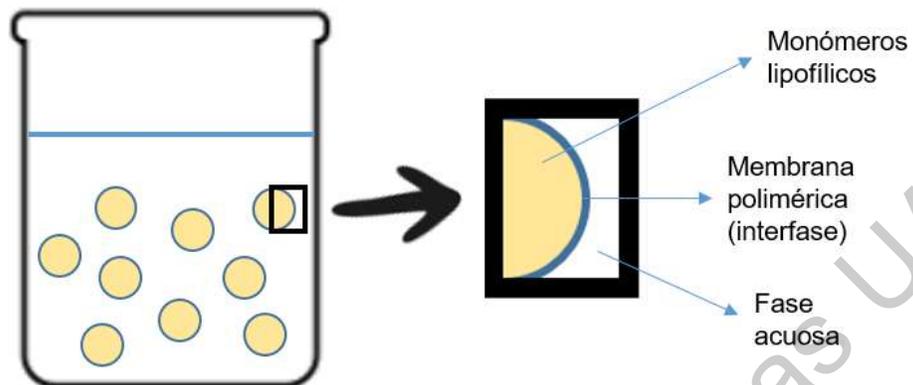


Figura 3. Fabricación de microcápsulas por polimerización interfacial (Ozkan et al., 2019).

2.4.5. Coacervación

La coacervación es un método fisicoquímico de separación de fases en el cual el soluto polimérico separado en pequeñas gotas constituye el coacervado y la otra fase sin polímero es llamada solución reticulante o de equilibrio. En 1949, Bungenberg de Jong clasificó la coacervación en dos tipos: simple y compleja. La coacervación simple es un fenómeno en el que la adición de una sustancia que reduce la hidratación (disolvente pobre) a una solución coloidal hidrófila da como resultado la formación de dos fases, una de las cuales es rica en moléculas coloidales (coacervado), y la otra es pobre en ellas. La coacervación compleja es un fenómeno en el que la adición de sustancias como el ácido acético a una mezcla de múltiples soluciones coloidales (diferentes polímeros en solución) para el ajuste del pH, da como resultado la formación de coacervados, como se muestra en la Figura 4 (Nava et al., 2015; Shimokawa, Saegusa, Wada, & Ishii, 2013).

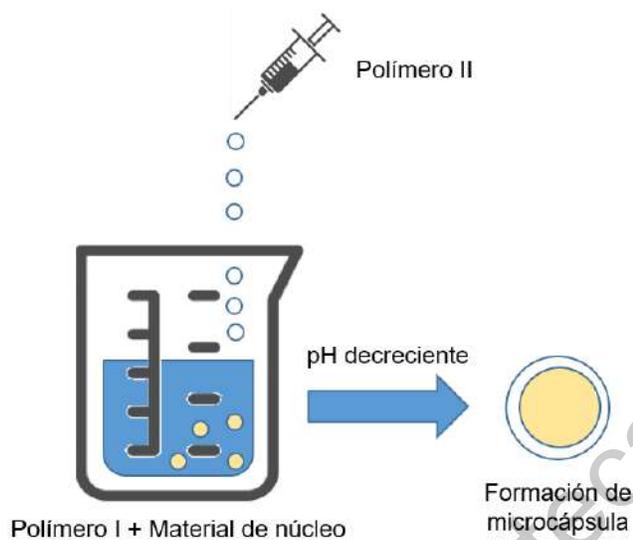


Figura 4. Fabricación de microcápsulas por coacervación (Ozkan et al., 2019).

La coacervación simple no ha sido aplicada tan comúnmente en la actualidad (Ocak, Gülümser, & Baloğlu, 2011; Shimokawa et al., 2013; Wu, Chai, & Chen, 2005), en comparación con la coacervación compleja (Bakry, Huang, Zhai, & Huang, 2019; Chen et al., 2020; Costa et al., 2020; Hernández-Nava, López-Malo, Palou, Ramírez-Corona, & Jiménez-Munguía, 2020; Zhao et al., 2020), debido a que proporciona alta eficiencia de encapsulación (hasta 99%) y costo de procesamiento relativamente menor (Timilsena, Akanbi, Khalid, Adhikari, & Barrow, 2019).

2.4.6. Gelificación iónica

La gelificación iónica es una de las técnicas de microencapsulación basada en la capacidad de reticular polielectrolitos en presencia de iones multivalentes como Ca^{2+} , Ba^{2+} y Al^{3+} y se puede aplicar por extrusión o emulsificación/gelificación, como se muestra en la Figura 5 (Ozkan et al., 2019). Este método tiene la ventaja de usar condiciones suaves, ya que no emplea altas temperaturas, agitación vigorosa o solventes orgánicos, lo que permite la encapsulación de sustancias que

se degradarían en otras condiciones (de Moura, Berling, Germer, Alvim, & Hubinger, 2018).

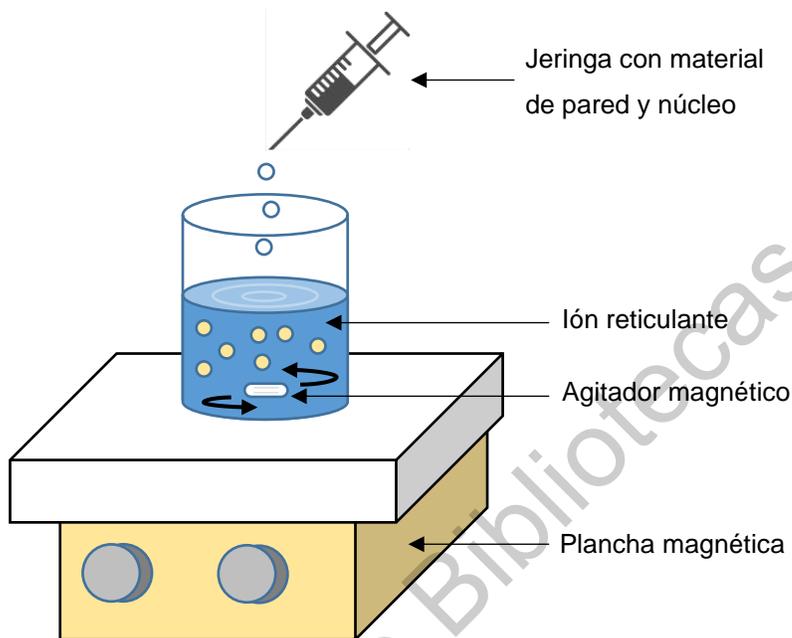


Figura 5. Fabricación de microcápsulas por gelificación iónica (Racoviță, Vasiliu, Popa, & Luca, 2009).

La gelificación iónica es una técnica de microencapsulación que se ha utilizado en los últimos años para contener hierro de distintos compuestos. También se observa que comúnmente se utiliza alginato de sodio como material de pared, así como cloruro de calcio como material gelificante. En la Tabla 5 se muestran algunos ejemplos de microencapsulación de compuestos de hierro utilizando alginato de sodio y cloruro de calcio.

Tabla 5. Microencapsulación de hierro con el método de gelificación iónica (fuente propia).

Autor	Compuesto encapsulado	Material de pared	Material gelificante
(Yao et al., 2020)	Fumarato ferroso	Alginato de sodio	Cloruro de calcio

Autor	Compuesto encapsulado	Material de pared	Material gelificante
(Cengiz et al., 2019)	Sulfato ferroso	Alginato de sodio	Cloruro de calcio
(Churio et al., 2018)	Sulfato ferroso hepta-hidratado, sulfato de amonio ferroso, citrato férrico, fumarato ferroso y quelato de bis-glicinato ferroso	Alginato de sodio	Cloruro de calcio
(Katuwavila et al., 2016)	Sulfato ferroso	Alginato de sodio	Cloruro de calcio

El alginato de sodio ha sido también ampliamente utilizado para la encapsulación de bioactivos y probióticos por gelificación iónica en presencia de calcio con buena compatibilidad. Además, la buena capacidad de disolución de las cápsulas de alginato en un pH neutro y alcalino, es beneficiosa debido a la absorción de hierro en el duodeno, que presenta un pH similar (Yao et al., 2020).

Así mismo, debido a su no toxicidad, bajo costo, biocompatibilidad y propiedades de gelificación suave, el uso de alginato tiene una amplia gama de aplicaciones, como en la encapsulación de materiales de control de plagas alimentarios, farmacéuticos, biomédicos y agrícolas (Cengiz et al., 2019; Churio et al., 2018).

2.5. Eficiencia de encapsulación

Otro de los aspectos a considerar al llevar a cabo un proceso de microencapsulación, además del método y materiales, es la eficiencia de encapsulación. Esto es, la cantidad del compuesto bioactivo retenido efectivamente en la estructura de las microcápsulas, después de su procesamiento (de Moura et al., 2018).

Como se muestra en la Tabla 4, uno de los métodos que ofrecen mayor eficiencia de encapsulación, es el de gelificación iónica, el cual ha sido aplicado recientemente para la microencapsulación de hierro. Sin embargo, los resultados de eficiencia de encapsulación pueden variar, obteniendo resultados inferiores a los reportados en otras investigaciones (Katuwavila et al., 2016; Yao et al., 2020).

Mendoza-Meneses, Gaytán-Martínez, Morales-Sánchez, & Contreras-Padilla (2020), obtuvieron microcápsulas de sulfato ferroso mediante el método de gelificación iónica para la fortificación de alimentos y lograron evitar el resabio. Los autores obtuvieron una eficiencia de encapsulación máxima de $66.94 \pm 1.11\%$. A través de la aplicación de métodos estadísticos es posible optimizar la eficiencia de encapsulación.

2.6. Estudio gage R&R

Antes de comenzar con cualquier análisis estadístico, se debe tener certeza de que el método con el que se miden los resultados es confiable, es decir, que existe. Para cubrir la posibilidad de cometer errores por el sistema de medición, se aplica un estudio gage R&R, el cual es una estimación de la variación combinada de repetibilidad y reproducibilidad. Dicho de otra manera, GRR es la varianza igual a la suma de las varianzas dentro del sistema y entre sistemas (AIAG, 2010).

Para los sistemas de medición cuyo propósito es analizar un proceso, las pautas generales para la aceptabilidad del sistema de medición son las siguientes:

Tabla 6. Criterios de aceptación para un sistema de medición.

Gage R&R	Decisión
Menor que 10%	Generalmente se considera un sistema de medición aceptable.
De 10% a 30%	Puede ser aceptable para algunas aplicaciones.
Mayor que 30%	Considerado inaceptable.

2.7. Métodos de optimización

Al analizar los resultados obtenidos por Mendoza-Meneses et al. (2020), se detecta la oportunidad de aplicar optimización a su proceso de elaboración de microcápsulas y de este modo, aprovechar los materiales utilizados para obtener aún mejores resultados.

En los últimos años, se ha aplicado optimización a diversos métodos de encapsulación. Así mismo, se han aplicado distintos métodos con el propósito de optimizar; entre ellos: diseño de mezclas, diseño de Taguchi, diseño central compuesto y metodología de superficie de respuesta (Aliakbarian et al., 2018; Costa et al., 2020; Moghbeli, Jafari, Maghsoudlou, & Dehnad, 2020; Rodríguez-Dorado et al., 2018; Yeddes et al., 2020).

2.7.1. Diseño de mezclas

En este método de optimización, los factores del experimento son los ingredientes de una mezcla, donde sus respectivos niveles no son independientes (Gutierrez-Pulido & De-La-Vara-Salazar, 2008).

Aksoylu Özbek & Günç Ergönül (2020), aplicaron el diseño de mezclas para la optimización de la composición del material de la pared, incluido el concentrado de proteína de suero, maltodextrina y goma arábiga para encapsular eficazmente aceite de semilla de calabaza prensado en frío mediante liofilización. Se examinaron la interacción y / o los efectos sinérgicos de estos materiales de pared sobre las propiedades reológicas y físicas de las emulsiones de aceite en agua y algunas características fisicoquímicas de las microcápsulas. En lugar de los efectos individuales de cada componente del material de la pared, los efectos de sus interacciones fueron dominantes en los atributos de calidad de las emulsiones y microcápsulas. Se obtuvieron las composiciones adecuadas para dos materiales de pared (12.28% concentrado de proteína de suero + 5% maltodextrina + 2.70% goma arábiga ó 10% WPC + 5% maltodextrina + 5% goma arábiga). Con estas proporciones se obtuvo un tamaño de partícula de 100–250 μm y una eficiencia de encapsulación de hasta 71.04 %. El diseño de mezclas es adecuado para este tema de investigación, ya que el diseño se centra meramente en determinar la mezcla de ingredientes o materiales adecuada para una mejor composición del material de pared.

Thanitwatthanasak, Sagis, & Chitprasert (2019), elaboraron micelas mixtas Pluronic F127/Pluronic P123/vitamina E TPGS para la administración oral de mangiferina y quercetina a las cuales les aplicaron optimización, utilizando diseño de mezclas. Este diseño se utilizó para optimizar distintas variables de respuesta, como son las fórmulas para las micelas mixtas con mangiferina y quercetina, así como la eficiencia de encapsulación y carga del fármaco. Las proporciones óptimas para las micelas mixtas de mangiferina fueron 0.120 (Pluronic F127) / 0.328 (Pluronic P123)/0.552 (Vitamina E TPGS) y para quercetina fueron 0.131 (Pluronic F127) / 0.869 (Pluronic P123)/0.000 (Vitamina E TPGS). Se obtuvo una eficiencia de encapsulación mayor que 95% p/p y una carga del fármaco mayor a 4.5% p/p. En el trabajo de referencia, el diseño de mezclas fue apropiado para el tema de

investigación, ya que se centra en obtener las proporciones de ingredientes que deben utilizarse para lograr el mejor resultado con respecto a eficiencia de encapsulación y carga del fármaco.

2.7.2. Diseño de Taguchi

Genichi Taguchi creó su diseño de experimentos al que se le conoce como diseño robusto, cuyo fin es crear diseños insensibles ante el medio ambiente para productos y procesos, diseñar y desarrollar productos que sean robustos a la variación de componentes y minimizar las variaciones con respecto a un valor objetivo. Taguchi propuso arreglos ortogonales, donde no era necesario llevar a cabo todas las combinaciones posibles de factores y niveles para obtener resultados confiables. Aunque sus diseños de experimentos fueron muy criticados por expertos estadísticos de occidente, se le reconoce a Taguchi que, a partir de su contribución a las buenas prácticas experimentales que requiere la industria mundial, el diseño de experimentos ha logrado un gran avance en las últimas décadas, tanto en su base teórica como en aplicaciones a problemas del día a día (Gutierrez-Pulido & De-La-Vara-Salazar, 2008).

Moghbeli et al. (2020) aplicaron optimización a la producción de polvo de dátil mediante secado por aspersion con la ayuda de complejos de proteína de suero-pectina, utilizando distintos niveles de pH y temperatura para después medir el contenido de humedad, solubilidad, higroscopicidad, densidad aparente y compuestos fenólicos totales y se analizó su correlación con las características estructurales del polvo de dátil mediante el método de Taguchi. Las interacciones de pectina-tensioactivo y pectina-concentrado de proteína de suero fueron más efectivas sobre la humedad y la densidad aparente del polvo de dátiles, respectivamente.

Feng et al. (2019) prepararon y optimizaron nanopartículas de ácidos polilácticos, cargadas con fisetina para mejorar una terapia anticancerígena. Para llevar a cabo la investigación, se aplicaron dos diseños de experimentos; primeramente, se aplicó el diseño de un factor a la vez, para investigar los efectos de cuatro variables del proceso en tres variables de respuesta, incluyendo eficiencia de encapsulación, tamaño promedio de partícula y tasa acumulada de liberación del fármaco. Seguidamente se determinaron los posibles rangos para estas variables. Para después evaluar las combinaciones de las cuatro variables en sus mejores niveles, se utilizó un arreglo ortogonal de Taguchi, considerando las mismas tres variables de respuesta. Con esta metodología, se obtuvo un tamaño de partícula de 226.85 ± 4.78 nm con una eficiencia de encapsulación de 90.35%.

2.7.3. Metodología de superficie de respuesta

En algunas ocasiones, hay experimentos con los que no se obtienen las respuestas buscadas o el nivel de mejora no es suficiente, por lo cual es necesario experimentar de manera secuencial hasta encontrar el nivel de mejora esperado. Tal vez, después de la primera experimentación, se necesite desplazarse de la región experimental hacia una más adecuada o analizar más a detalle la región inicial. El realizar ambas cosas, es parte de la metodología de superficie de respuesta. Esta metodología permite encontrar las condiciones de operación óptimas de un proceso, es decir, aquellas que permitan obtener valores óptimos para una o varias características de calidad (Gutierrez-Pulido & De-La-Vara-Salazar, 2008).

Rudke et al. (2019) aplicaron microencapsulación a un extracto enriquecido con ergosterol de *Agaricus bisporus* L. y ergosterol puro mediante proceso de coacervación compleja. El proceso se optimizó siguiendo dos pasos: (i) usando la

metodología de superficie de respuesta para optimizar las condiciones de temperatura, relación proteína-quitosano, maximizando el rendimiento, eficiencia de encapsulación y carga; y (ii) usar la metodología de superficie de respuesta para optimizar el contenido de ergosterol en las condiciones óptimas logradas en (i). Las condiciones óptimas fueron utilizar una temperatura de 55°C y una relación proteína-quitosano de 0.5. Se logró obtener un rendimiento de 75.02%, una eficiencia de encapsulación de 100% y un porcentaje de carga de 15.87%.

Rios-Mera et al. (2019) utilizaron la metodología de superficie de respuesta para optimizar un proceso de encapsulación y estabilizar pH y temperatura en un proceso de coacervación compleja entre aislado de proteína de soya e inulina, protegiendo al contenido de aceite de pescado. Se utilizó un diseño central compuesto rotatable (circunscrito), en el cual, la relación inulina - aislado de proteína de soya y la cantidad de aceite añadido en función de la cantidad de materiales de la pared fueron las variables independientes. Se obtuvo un rendimiento de 61% y una eficiencia de encapsulación de 94%, utilizando inulina-APS = 0.4 y 20% de aceite de pescado.

Actualmente, la aplicación de modelos matemáticos como la metodología de superficie de respuesta (RSM) se utiliza cada vez más para optimizar sistemas complejos y está ganando una amplia aceptación entre la comunidad científica (Rios-Mera et al., 2019; Samakradhamrongthai, Thakeow Angeli, Kopermsub, & Utama-ang, 2019; Yeddes et al., 2020; Yingngam et al., 2019; Yousefi, Khorshidian, Mortazavian, & Khosravi-Darani, 2019).

III. HIPÓTESIS

Por medio del método de gelificación iónica, utilizando alginato de sodio como material de pared y cloruro de calcio como material reticulante, es posible determinar los niveles óptimos para encontrar una eficiencia de encapsulación de sulfato ferroso de 80%.

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Optimizar el proceso de gelificación iónica para obtener una eficiencia de encapsulación de 80% de sulfato ferroso, utilizando alginato de sodio como material de pared y cloruro de calcio como material reticulante.

4.2. Objetivos específicos

- Validar por medio de un estudio R&R la confiabilidad del método de determinación de hierro en una solución.
- Determinar la concentración de cloruro de calcio y alginato de sodio que permita obtener microcápsulas.
- Utilizar un diseño central compuesto circunscrito para encontrar los niveles de alginato de sodio y sulfato ferroso, que deban utilizarse para obtener una eficiencia de encapsulación igual o mayor a 80%.

V. METODOLOGÍA

5.1. Materiales

Se utilizó alginato de sodio Sigma Aldrich y sulfato ferroso Meyer, cloruro de calcio J.T. Baker, ácido sulfúrico Meyer, oxalato de sodio Golden Bell y permanganato de potasio Golden Bell.

5.2. Método

Para llegar al objetivo general del proyecto, se establece el siguiente diagrama general de experimentación (Figura 6).

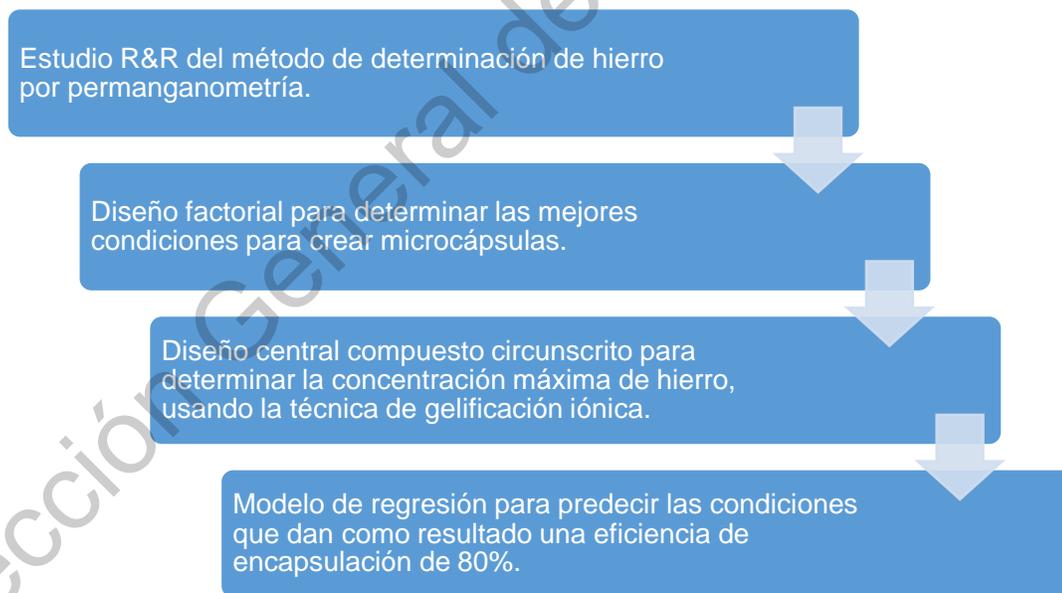


Figura 6. Diagrama general de experimentación.

5.2.1. Obtención de microcápsulas de alginato de sodio mediante gelificación iónica

5.2.1.1 Preparación de solución de alginato de sodio

Se prepararon tres soluciones al 1.25, 1.5 y 1.75 % de alginato de sodio (grado alimenticio) con agua destilada, agitando magnéticamente con un Barnstead Thermolyne SP46 (Iowa, USA) por 30 minutos.

5.2.1.2 Preparación de solución gelificante

Se prepararon dos soluciones de cloruro de calcio 0.5 y 1 molar, agitando magnéticamente con un Barnstead Thermolyne SP46 (Iowa, USA) por 30 minutos.

5.2.1.3 Producción de microcápsulas de alginato de sodio

En un vaso de precipitados de 100 mL se colocaron 40 mL de la solución de cloruro de calcio. Se colocó un mL de una solución de alginato de sodio en una jeringa de 1 mL con aguja de 31G. La altura de la aguja de la jeringa se fijó a una altura de 20 cm de la superficie del cloruro de calcio, sujetando la jeringa con unas pinzas para bureta y un soporte universal. La solución de alginato de sodio fue goteada sobre la solución de cloruro de calcio para formar las microcápsulas mediante la metodología de gelificación iónica con agitación magnética constante (Figura 7). Las cápsulas obtenidas fueron recolectadas mediante filtración y almacenadas en tubos de plástico sellados herméticamente a 4°C para su posterior análisis. Se llevaron a cabo 6 corridas diferentes de acuerdo al diseño mostrado en la Tabla 7.



Figura 7. Sistema de elaboración de microcápsulas de alginato de sodio.

5.2.2. Caracterización de microcápsulas

Una vez obtenidas las cápsulas, se obtuvieron las imágenes con un escáner HP LaserJet Pro MFP M125 y se analizaron con el software ImageJ para obtener con exactitud sus diámetros. Se midieron 100 cápsulas de las obtenidas del diseño factorial. De las mismas imágenes, se analizó el diámetro y circularidad de las cápsulas obtenidas de cada tratamiento.

5.2.3. Diseño de experimentos para determinar las condiciones que afectan la formación de microcápsulas

Se realizó un diseño factorial completo general aleatorizado para 2 factores con 2 y 3 niveles con diez réplicas. Los datos se analizaron con un ANOVA con un nivel de significancia $\alpha=0.05$ y comparación de medias por el método de Tukey con

un nivel de significancia $\alpha=0.1$, así como con gráficas de efectos principales y de interacciones, en Minitab®. Se obtuvo la siguiente estructura (Tabla 7):

Tabla 7. Diseño factorial aleatorizado para determinar las condiciones que afectan la formación de cápsulas usando el método de coacervación.

Corrida	Cloruro de calcio (M)	Alginato de sodio (%)
1	0.5	1.25
2	0.5	1.5
3	0.5	1.75
4	1	1.25
5	1	1.5
6	1	1.75

Por medio de los resultados del análisis, se seleccionaron los niveles con los que se obtienen las mejores microcápsulas, en cuanto a tamaño reducido y circularidad.

5.2.4. Obtención de microcápsulas de alginato de sodio con sulfato ferroso mediante gelificación iónica

5.2.4.1 Preparación de solución de alginato de sodio con sulfato ferroso

Se preparó una solución concentrada de 10 ml de sulfato ferroso al 30%, de donde se tomaron los mililitros correspondientes para preparar las soluciones de acuerdo a los niveles establecidos, aforando con agua destilada y añadiendo la cantidad correspondiente de alginato de sodio (grado alimenticio), agitando magnéticamente con un Barnstead Thermolyne SP46 (Iowa, USA) por 30 minutos.

Se establecieron niveles de alginato de sodio (grado alimenticio) al 1.25, 1.5 y 1.75% y niveles axiales de 1.15 y 1.85%. Para el sulfato ferroso, se establecieron niveles de solución al 10, 20 y 30% con niveles axiales de 5.86 y 34.14%, con respecto al porcentaje de alginato de sodio.

5.2.4.2 Preparación de solución gelificante

Se preparó una solución al 5% de cloruro de calcio, agitando magnéticamente con un Barnstead Thermolyne SP46 (Iowa, USA) por 30 minutos.

5.2.4.3 Producción de microcápsulas de alginato de sodio con sulfato ferroso

Se siguió la metodología de producción de cápsulas establecida en el apartado 5.2.1.3.

5.2.5. Diseño de experimentos para determinar las condiciones que dan la mayor eficiencia de encapsulación

A partir de las mejores condiciones para obtener microcápsulas, se establecieron los niveles para crear un diseño central compuesto circunscrito aleatorizado (Tabla 8), con tres puntos centrales y un nivel de significancia $\alpha=0.05$, en el programa RStudio® con el fin de encontrar las condiciones que dan la mayor eficiencia de encapsulación de sulfato ferroso. Para este diseño, se estableció un nivel fijo para la solución de cloruro de calcio al 5%.

Tabla 8. Diseño central compuesto aleatorizado para obtener la mayor eficiencia de encapsulación posible.

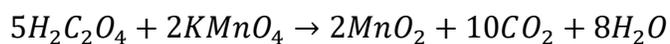
Corrida	Alginato de sodio (%)	Sulfato ferroso (%)
1	1.5	5.86
2	1.5	20
3	1.5	20
4	1.5	20
5	1.5	20
6	1.85	20
7	1.5	34.14
8	1.75	30
9	1.5	20
10	1.5	20
11	1.75	10
12	1.25	10
13	1.25	30
14	1.15	20

5.2.6. Cuantificación de sulfato ferroso

Se calculó el contenido de sulfato ferroso dentro de las cápsulas de cada corrida del diseño de experimentos mediante el método permanganatométrico (Peña Pillimue, Valencia Castro, & Sánchez Rojas, 2014).

5.2.6.1 Valoración de solución titulante

Se preparó una solución 0.02 M de permanganato de potasio (KMnO_4), la cual fue valorada utilizando una solución de oxalato de sodio 0.05 M ($\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$) de acuerdo a la siguiente reacción balanceada.



Se añadieron a un matraz Erlen Meyer 10 mL de la solución de $Na_2C_2O_4$ y 20 mL de ácido sulfúrico diluido con agua destilada en una proporción 1:8. La mezcla anterior fue calentada a $60^\circ C$ y titulada con la solución de $KMnO_4$ 0.02 M, con agitación constante (Figura 8). Se titularon 3 réplicas y se registró el volumen de la solución de $KMnO_4$ necesarios para producir el vire de color en la solución del matraz.

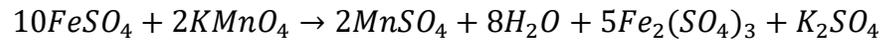


Figura 8. Equipo para cuantificación de sulfato ferroso.

5.2.6.2 Cuantificación de sulfato ferroso en microcápsulas

Se trituró 1 g de las microcápsulas con un mortero y se adicionaron 9 mL de agua destilada. La cuantificación de sulfato ferroso liberado se llevó a cabo por triplicado, reemplazando los 10 mL de de solución de oxalato de sodio por las microcápsulas trituradas y suspendidas en agua destilada, de acuerdo al procedimiento explicado en la sección 5.5.4.1 Se registró el volumen de la solución de $KMnO_4$ necesarios para producir el vire en la solución y se realizó el cálculo

necesario para obtener la concentración de sulfato ferroso considerando la relación estequiométrica de la siguiente reacción:



La cantidad total de sulfato ferroso microencapsulado se calculó de acuerdo al peso total de microcápsulas obtenidas en cada tratamiento.

5.2.7. Eficiencia de encapsulación

La eficiencia de encapsulación de cada corrida del diseño de experimentos se calculó a partir del rendimiento de encapsulación (g de sulfato ferroso contenido en las cápsulas en cada tratamiento). La EE se calculó considerando la relación entre el sulfato ferroso utilizado al inicio del proceso de microencapsulación y el depositado en las cápsulas. Para ello, se utilizó la siguiente fórmula:

$$EE\% = \frac{SF_t - SF_s}{SF_t} \times 100$$

Donde:

SF_t = Sulfato ferroso total agregado en gramos en cada tratamiento.

SF_s = Sulfato ferroso en las microcápsulas en gramos.

5.2.8. Optimización

Se encontraron los niveles para una eficiencia de encapsulación mayor o igual a 80% y su respectivo rendimiento, utilizando el modelo de regresión generado a partir del diseño central compuesto.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Estudio Gage R&R

Se realizó un estudio Gage R&R cruzado para la técnica de cuantificación de hierro, para ello se utilizaron 8 partes, 2 operadores (A y B) y 2 réplicas. El tratamiento se realizó de manera aleatorizada, con el programa Minitab®. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Formato de estudio Gage R&R para la técnica de cuantificación de hierro.

Orden Corrida	Partes	Operadores	SF (g)
1	7	A	0.04183243
2	1	A	0.03436235
3	8	A	0.03735038
4	2	A	0.04332644
5	4	A	0.04033841
6	6	A	0.04482046
7	5	A	0.03735038
8	3	A	0.03286833
9	8	B	0.03585636
10	5	B	0.03585636
11	1	B	0.03286833
12	7	B	0.04332644
13	4	B	0.04332644
14	3	B	0.03436235
15	6	B	0.04183243
16	2	B	0.04183243
17	7	A	0.04332644
18	8	A	0.03585636
19	6	A	0.04482046
20	5	A	0.03735038
21	1	A	0.03585636
22	3	A	0.03436235
23	4	A	0.04183243

Orden Corrida	Partes	Operadores	SF (g)
24	2	A	0.04332644
25	6	B	0.04332644
26	3	B	0.03436235
27	2	B	0.04183243
28	5	B	0.03585636
29	1	B	0.03436235
30	8	B	0.03735038
31	7	B	0.04332644
32	4	B	0.04332644

Una vez realizadas de manera práctica las corridas del estudio, se obtuvo el análisis de varianza (Tabla 10).

Tabla 10. ANOVA de dos factores con interacción del estudio Gage R&R.

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Partes	7	0.0004752	0.0000679	28.3833	0
Operadores	1	0.0000011	0.0000011	0.4667	0.516
Partes * Operadores	7	0.0000167	0.0000024	4.2857	0.008
Repetibilidad	16	0.0000089	0.0000006		
Total	31	0.0005019			

α para eliminar el término de interacción = 0.05

Los resultados muestran una interacción significativa en Partes*Operadores, sin embargo, no se elimina del ANOVA, debido a que es necesario considerar este término en la estimación de la varianza del sistema de medición. Los porcentajes de contribución de los componentes de varianza del sistema de medición, que se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Porcentajes de contribución de los componentes de varianza del sistema de medición.

Fuente	Componentes de Varianza	% de contribución (de CompVar)
Gage R&R total	0.0000015	8.26
Repetibilidad	0.0000006	3.13
Reproducibilidad	0.0000009	5.14
Operadores	0	0
Operadores*Partes	0.0000009	5.14
Parte a parte	0.0000164	91.74
Variación total	0.0000178	100

Se observa que la variación parte a parte es de 91.74%, resultado ideal, ya que la variación debe presentarse mayormente entre las microcápsulas (Figura 9) y no por los operadores. La variación total del Gage R&R fue de 8.26%. La Automotive Industry Action Group (AIAG, 2010) establece un límite de 9% para los componentes de la varianza, por lo que los resultados obtenidos se encuentran dentro del rango especificado.

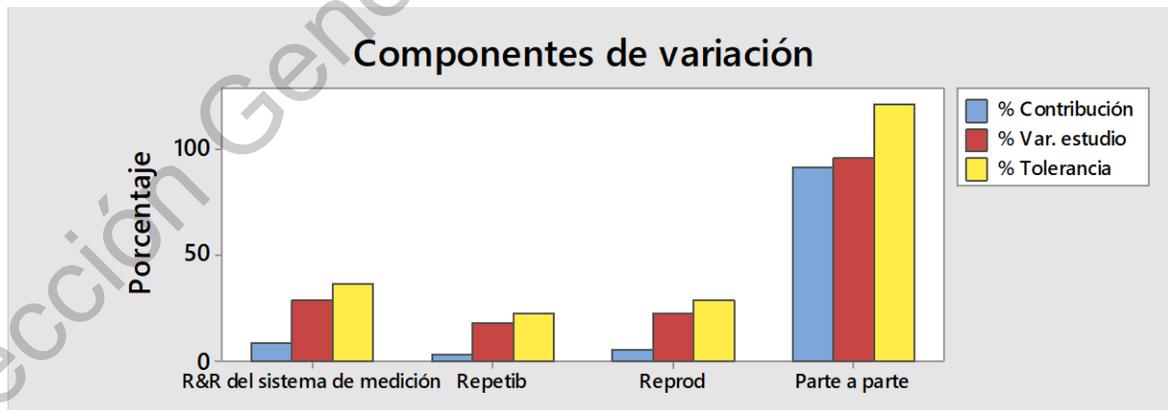


Figura 9. Componentes de variación de la cuantificación de hierro.

También se muestra la variación en la repetibilidad (3.13%) y en la reproducibilidad (5.14%), es decir, la variación no es causada por la técnica de medición ni por los operadores, de acuerdo a la Figura 10.

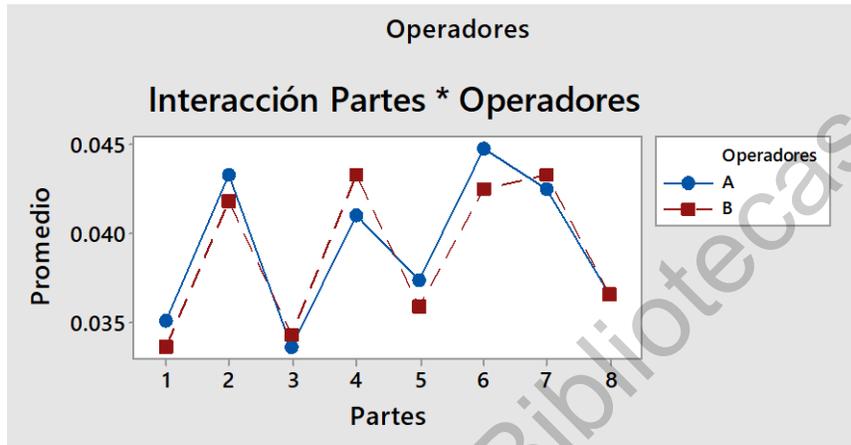


Figura 10. Interacción partes * operadores de la técnica de cuantificación de sulfato ferroso.

Los porcentajes de variación en el estudio se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Variación en el estudio Gage R&R.

Fuente	Desv. Est. (DE)	Var. Estudio (6 x DE)	%Var. Estudio (%VE)
Gage R&R total	0.0012144	0.0072864	28.75
Repetibilidad	0.000747	0.004482	17.68
Reproducibilidad	0.0009575	0.0057448	22.66
Operadores	0	0	0
Operadores*Partes	0.0009575	0.0057448	22.66
Parte a parte	0.0040462	0.0242773	95.78
Variación total	0.0042245	0.0253472	100

Número de categorías distintas = 4

Se obtuvo un porcentaje de variación total del estudio Gage R&R de 28.75%, el cual es un resultado aceptable de acuerdo a la Automotive Industry

Action Group (AIAG, 2010), que establece un límite de 30% para los porcentajes de variación. Los datos son divididos en cuatro categorías, lo que significa que el sistema de medición proporciona estimaciones aproximadas de la cuantificación de hierro por el sistema y no por el operador.

6.2. Selección de condiciones para la formación de microcápsulas

El diámetro y la circularidad de las cápsulas son parámetros que muestran sistemas de microencapsulación adecuados. La Tabla 13 muestra el ANOVA para las variables dependientes.

Tabla 13. ANOVA de diseño factorial de las variables independientes sobre el diámetro de las cápsulas.

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Modelo	5	0.3484	0.06968	2.37	0.051
Lineal	3	0.19646	0.06549	2.23	0.095
CC	1	0.03309	0.03309	1.13	0.293
AS	2	0.16338	0.08169	2.78	0.071
Interacciones de 2 términos	2	0.15194	0.07597	2.59	0.084
CC*AS	2	0.15194	0.07597	2.59	0.084
Error	54	1.58442	0.02934		
Total	59	1.93282			

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

No se tuvo efecto significativo por la concentración de cloruro de calcio y alginato de sodio, ni se presentaron interacciones significativas en el diámetro de las microcápsulas (Tabla 13), por lo que se prosiguió a hacer una comparación de medias de diámetros por el método de Tukey, con un nivel de significancia $\alpha=0.1$, en Minitab®. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 14. Comparación de medias de diámetros por método de Tukey.

Tipo de cápsulas	N	Media	Agrupación
3	10	1.485	A
5	10	1.426	AB
2	10	1.414	AB
4	10	1.315	AB
6	10	1.296	AB
1	10	1.280	B

* Las medias que no comparten una letra, son significativamente diferentes ($\alpha=0.1$).

Las cápsulas del tratamiento 3 (cloruro de calcio 0.5 M y alginato de sodio 1.75%) y el 1 (cloruro de calcio 0.5 M y alginato de sodio 1.25 %), son las que presentan el mayor y menor diámetro, respectivamente.

Así mismo, los efectos principales (Figura 11), indican que el alginato de sodio tiene un mayor efecto que el cloruro de calcio, en el diámetro de las cápsulas.

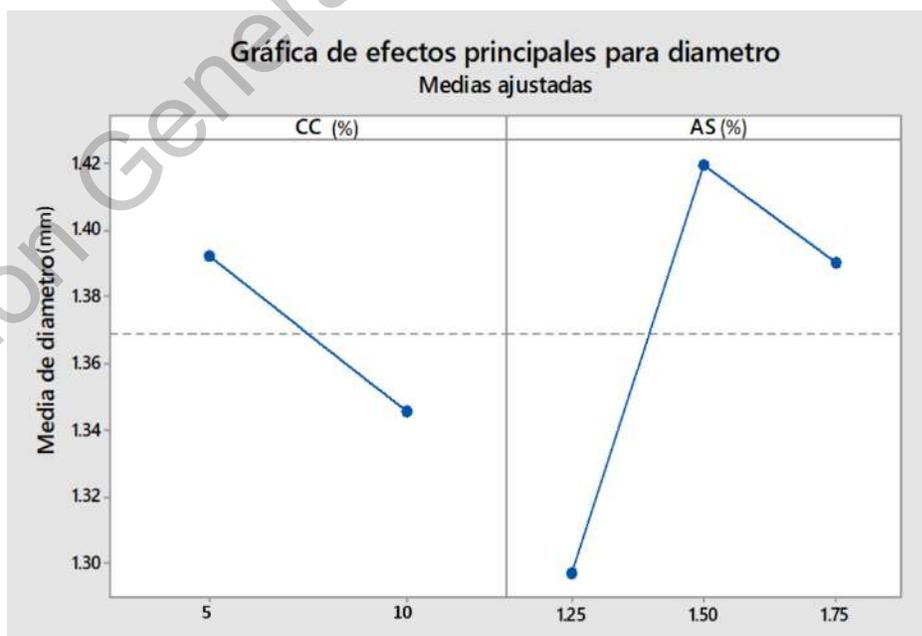


Figura 11. Efectos principales para diámetro de cápsulas.

Además, la interacción (Figura 12), muestra que, un menor diámetro de microcápsula se puede obtener utilizando cloruro de calcio al 5% y cloruro de calcio al 10%.

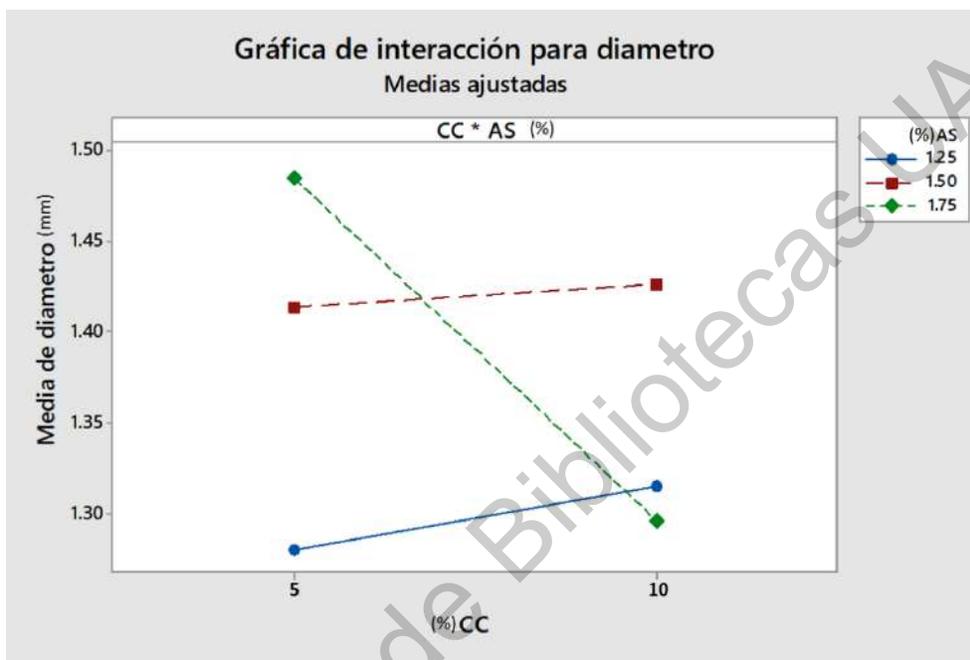


Figura 12. Interacción para diámetro de cápsulas.

Por otra parte, también se analizó la circularidad de las cápsulas, donde un valor de circularidad de 1.0 indica un círculo perfecto. A medida que el valor se acerca a 0.0, indica un polígono cada vez más alargado. El ANOVA de las variables independientes sobre la circularidad se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15. ANOVA de diseño factorial de las variables independientes sobre el efecto en la circularidad de las microcápsulas.

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Modelo	5	0.009552	0.00191	1.81	0.126
Lineal	3	0.006189	0.002063	1.96	0.132
CC	1	0.001033	0.001033	0.98	0.327
AS	2	0.005155	0.002578	2.44	0.096

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Interacciones de 2 términos	2	0.003363	0.001682	1.59	0.212
CC*AS	2	0.003363	0.001682	1.59	0.212
Error	54	0.056959	0.001055		
Total	59	0.066511			

El ANOVA muestra que no se tiene efecto significativo de la concentración de cloruro de calcio y alginato, así como la interacción de las variables sobre la circularidad de las microcápsulas.

Tabla 16. Comparación de medias de circularidad por método de Tukey.

Tipo de cápsulas	N	Media	Agrupación
1	10	0.227	A
4	10	0.226	A
6	10	0.225	A
2	10	0.207	A
5	10	0.203	A
3	10	0.195	A

* Las medias que no comparten una letra, son significativamente diferentes ($\alpha=0.1$).

Las microcápsulas no presentan diferencias significativas entre los tratamientos (Tabla 16).

Sin embargo, los efectos principales (Figura 13), muestran que el alginato de sodio tiene un mayor efecto que el cloruro de calcio, en la circularidad de las cápsulas.

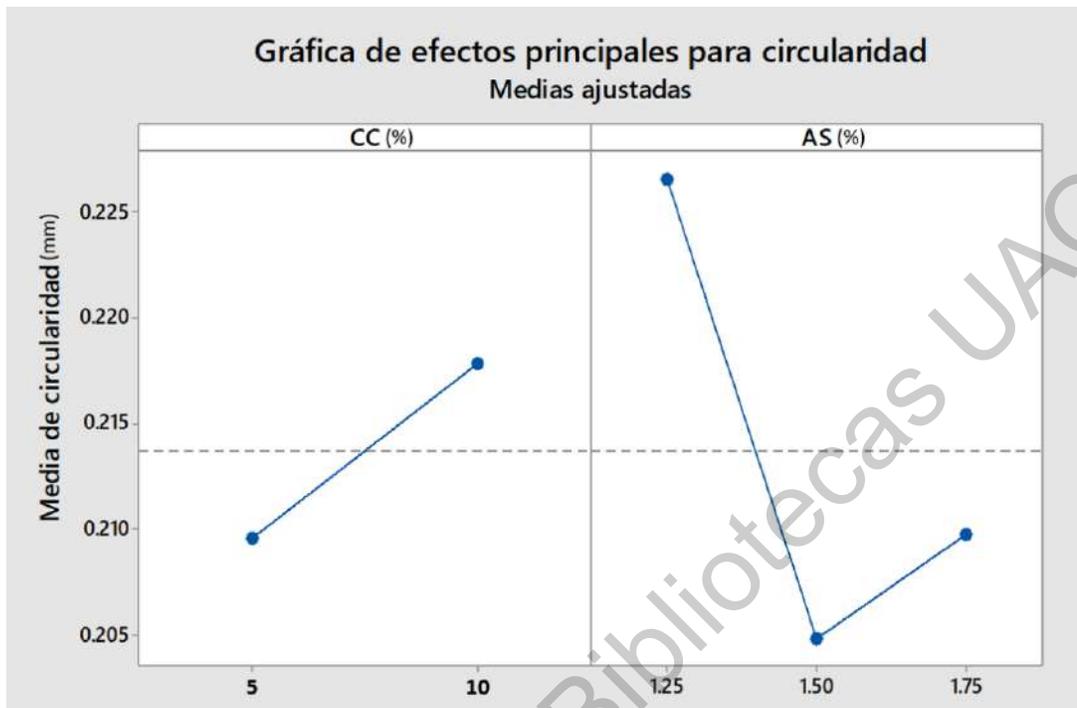


Figura 13. Efectos principales para circularidad de cápsulas.

Además, las interacciones (Figura 13), muestran que, para obtener una microcápsula más redonda, se debe utilizar la concentración de cloruro de calcio al 5% y alginato de sodio de 1.25%.

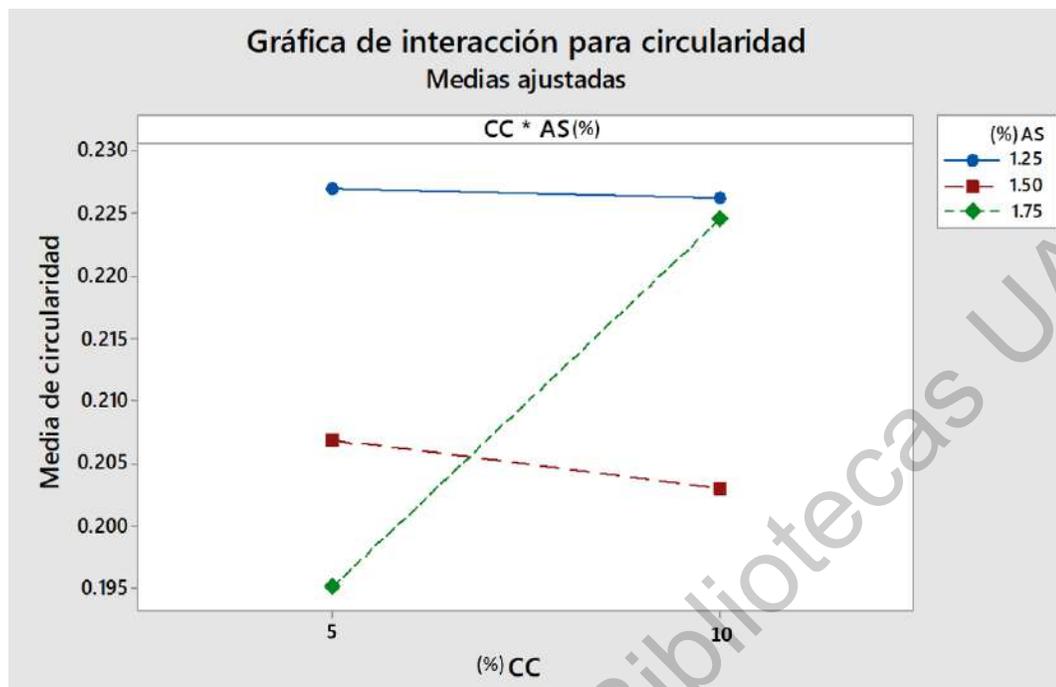


Figura 14. Interacción para circularidad de cápsulas.

Por lo anterior, se considera al tipo de cápsula 1 como el indicado para obtener cápsulas con mayor circularidad, es decir, las cápsulas con niveles de cloruro de calcio al 5% y alginato de sodio al 1.25%.

Se observaron también, las medias y desviaciones estándar de ambas variables de respuesta, como se muestra en la Tabla 15. Los resultados indican que las microcápsulas con concentración de cloruro de calcio al 5% y alginato de sodio al 1.25%, son las que presentan un diámetro menor, así como una menor desviación estándar con respecto a esta característica. Con respecto a la circularidad, se observan medias similares para todas las microcápsulas, ya que no presentan diferencias significativas, así como poca desviación estándar.

Tabla 17. Media y desviación estándar del diseño factorial.

Cloruro de calcio (%)	Alginato de sodio (%)	Media diámetros (mm)	Desviación estándar diámetros	Media circularidad	Desviación estándar circularidad
0.5	1.25	1.280	0.130	0.227	0.029
0.5	1.50	1.414	0.198	0.207	0.034
0.5	1.75	1.485	0.141	0.195	0.019
1.0	1.25	1.315	0.232	0.226	0.052
1.0	1.50	1.426	0.157	0.203	0.024
1.0	1.75	1.296	0.146	0.225	0.026

6.3. Optimización del proceso de microencapsulación

Se realizó un diseño central compuesto aleatorizado con tres puntos centrales con el programa RStudio®, la eficiencia de encapsulación fue la variable de respuesta. Posteriormente, se realizó un ANOVA con nivel de significancia $\alpha=0.05$ y se construyó un modelo de regresión de segundo orden.

Tabla 18. ANOVA para identificar qué factores tienen efecto en la eficiencia de encapsulación.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	18.9	9.5	0.0327	0.9679453
TWI(x1, x2)	1	0	0	0	1
PQ(x1, x2)	2	11016.6	5508.3	19.0221	0.0009113
Residuals	8	2316.6	289.6		
Lack of fit	3	2142.3	714.1	20.4897	0.0030754
Pure error	5	174.3	34.9		

Tabla 19. Modelo para determinar la relación entre las variables y la eficiencia de encapsulación.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	6.07E+01	6.95E+00	8.7414	2.30E-05***
x1	1.54E+00	6.02E+00	0.2558	0.8045714
x2	-6.42E-15	6.02E+00	0	1
x1:x2	-2.30E-15	8.51E+00	0	1
x1^2	-5.93E+00	6.26E+00	-0.9463	0.3716747
x2^2	-3.85E+01	6.26E+00	-6.1497	0.0002741***

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

R² múltiple: 0.8265,

R² ajustada: 0.7181

Estadístico F: 7.622 on 5 and 8 DF, valor p: 0.006537

El modelo de segundo orden tiene un valor alto de R²=0.8265 y un valor-p=0.006537. También se observa que la falta de ajuste no fue significativa, teniendo un valor de 0.0030754, lo que indica que el modelo explica la variación de la eficiencia de encapsulación.

Para obtener un modelo jerárquico, se elimina el término de interacción, ya que no fue significativo, generando un nuevo modelo como se muestra en la Tabla 21 (Gutierrez-Pulido & De-La-Vara-Salazar, 2008).

Tabla 20. ANOVA de modelo jerárquico para identificar qué factores tienen efecto en la eficiencia de encapsulación.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	18.9	9.5	0.0368	0.9640113
PQ(x1, x2)	2	11016.6	5508.3	21.3998	0.0003799
Residuals	9	2316.6	257.4		
Lack of fit	4	2142.3	535.6	15.3672	0.00514
Pure error	5	174.3	34.9		

Punto estacionario de la superficie de respuesta:

AS (%) SF (%)
1.298412e-01 -8.335027e-17

Punto estacionario en unidades originales:

AS (%) SF (%)
1.53246 20

Tabla 21. Modelo jerárquico para determinar la relación entre las variables y la eficiencia de encapsulación.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	6.07E+01	6.55E+00	9.2717	6.69E-06***
x1	1.54E+00	5.67E+00	0.2713	0.7922803
x2	-6.42E-15	5.67E+00	0	1
x1^2	-5.93E+00	5.90E+00	-1.0038	0.34172
x2^2	-3.85E+01	5.90E+00	-6.5227	0.0001085***

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

R² múltiple: 0.8265,

R² ajustada: 0.7494

Estadístico F: 10.72 en 4 y 9 GL, valor p: 0.001781

El valor de R² ajustada fue de 0.7494, por lo que los datos se ajustan al modelo de regresión descrito. Para fines de predicción, se recomienda un coeficiente R² ajustada de al menos 70% (Gutierrez-Pulido & De-La-Vara-Salazar, 2008), tal como ha sido considerado para recientes aplicaciones de microencapsulación (Aliakbarian et al., 2018; Raizaday et al., 2015; Yingngam et al., 2019; Zhang et al., 2020). La falta de ajuste, continua sin ser significativa, con un valor de 0.00514, por lo que el modelo sigue interpretando correctamente la variación de la eficiencia de encapsulación. Por lo tanto, este modelo predice que la mayor eficiencia de encapsulación es de 60.82747%, la cual se obtiene al utilizar 1.53246% de alginato de sodio y 20% de sulfato ferroso, que corresponde al punto

más alto de la gráfica de superficie de respuesta que se muestra en las Figuras 15 y 16.

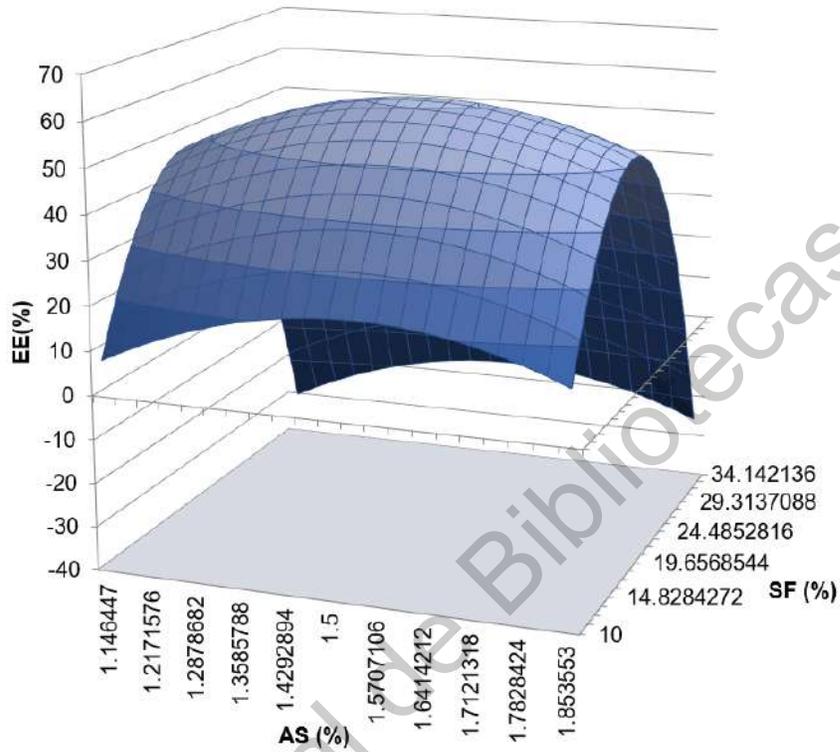


Figura 15. Superficie de respuesta de eficiencia de encapsulación.

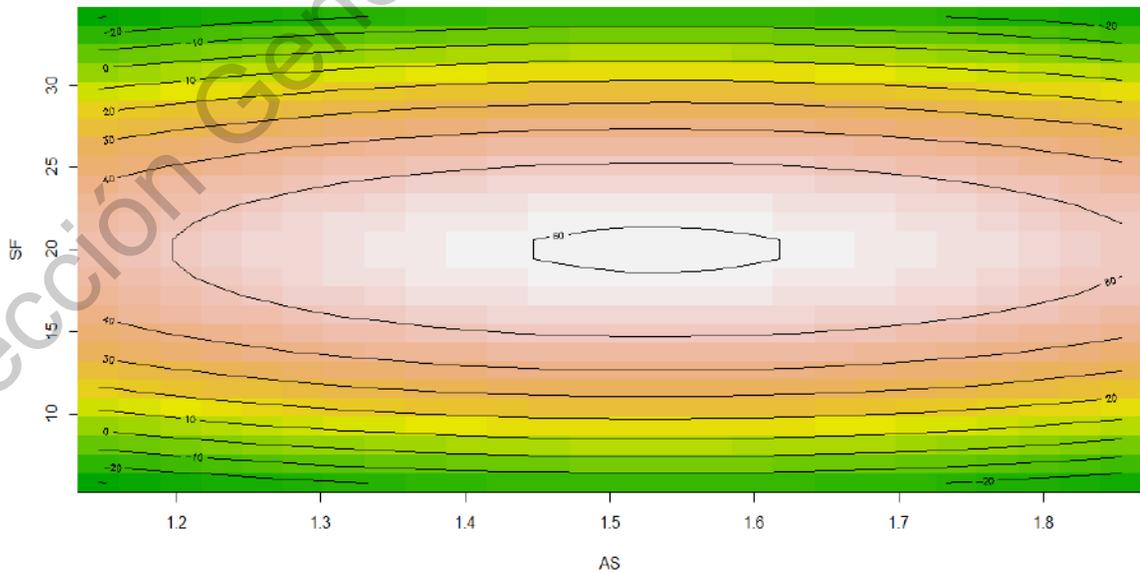


Figura 16. Gráfica de contorno de eficiencia de encapsulación.

Se utilizó el modelo para optimizar la respuesta, es decir, la eficiencia de encapsulación a un 80% con un intervalo de confianza e intervalo de predicción de 95%, con el programa Minitab®, obteniendo los resultados de la Tabla 22 y la gráfica de la Figura 17.

Tabla 22. Optimización de eficiencia de encapsulación.

AS (%)	SF (%)	Ajuste	Deseabilidad compuesta
1.53246	20	60.8275 %	0.760343

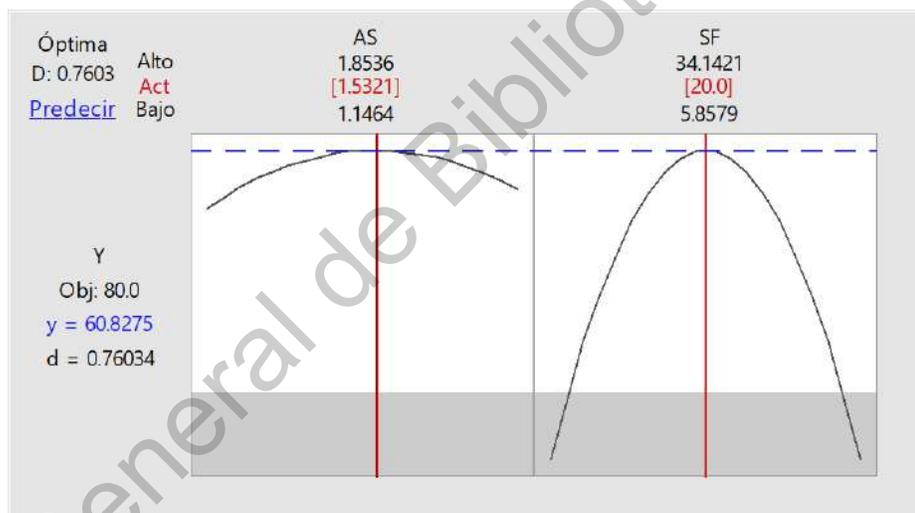


Figura 17. Gráfica de optimización de eficiencia de encapsulación.

Los resultados indican que la mayor eficiencia de encapsulación obtenible con el modelo de segundo orden es de 60.83%, utilizando una solución de alginato de sodio al 1.53%, con 20% de sulfato ferroso.

6.4. Optimización del rendimiento de encapsulación

Se agregó la variable respuesta de rendimiento obtenido en gramos al mismo diseño central compuesto aleatorizado con tres puntos centrales, obteniendo un ANOVA y un modelo de regresión de segundo orden, utilizando un nivel de significancia $\alpha=0.05$, con el programa RStudio®.

Tabla 23. ANOVA para identificar qué factores tienen efecto en el rendimiento de encapsulación.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	0.00002238	0.00001119	0.5645	0.58976
TWI(x1, x2)	1	0	0	0	1
PQ(x1, x2)	2	0.00063783	0.00031892	16.0856	0.001573
Residuals	8	0.00015861	0.00001983		
Lack of fit	3	0.00014857	0.00004952	24.6695	0.002005
Pure error	5	0.00001004	0.00000201		

Tabla 24. Modelo para determinar la relación entre las variables y el rendimiento de encapsulación.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	1.46E-02	1.82E-03	8.0178	4.30E-05***
x1	1.67E-03	1.57E-03	1.0625	0.3190166
x2	-6.45E-19	1.57E-03	0	1
x1:x2	-5.52E-19	2.23E-03	0	1
x1^2	-1.33E-03	1.64E-03	-0.8117	0.4404686
x2^2	-9.27E-03	1.64E-03	-5.6594	0.0004762***

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

R² múltiple: 0.8063,

R² ajustada: 0.6852

Estadístico F: 6.66 en 5 y 8 GL, p-value: 0.009873

El modelo de Segundo orden cuenta con un valor de $R^2=0.8063$ y un valor- $p=0.009873$. También se observa que la falta de ajuste no fue significativa, teniendo un valor de 0.002005, por lo que el modelo explica la variación que presentó el rendimiento de encapsulación.

Para obtener un modelo jerárquico, se elimina el término de interacción, ya que no fue significativo, generando un nuevo modelo como se muestra en la Tabla 26 (Gutierrez-Pulido & De-La-Vara-Salazar, 2008).

Tabla 25. ANOVA de modelo jerárquico para identificar qué factores tienen efecto en el rendimiento de encapsulación.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	0.00002238	0.00001119	0.635	0.5520895
PQ(x1, x2)	2	0.00063783	0.00031892	18.096	0.0007019
Residuals	9	0.00015861	0.00001762		
Lack of fit	4	0.00014857	0.00003714	18.502	0.0033668
Pure error	5	0.00001004	0.00000201		

Punto estacionario de la superficie de respuesta:

x1 x2
6.288633e-01 -3.475364e-17

Punto estacionario en unidades originales:

AS (%) SF (%)
1.657216 20

Tabla 26. Modelo jerárquico para determinar la relación entre las variables y el rendimiento de encapsulación.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	1.46E-02	1.71E-03	8.5041	1.35E-05
x1	1.67E-03	1.48E-03	1.127	0.2889016

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
x2	-6.45E-19	1.48E-03	0	1
x1^2	-1.33E-03	1.54E-03	-0.8609	0.4116455
x2^2	-9.27E-03	1.54E-03	-6.0027	0.0002018

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

R² múltiple: 0.8063,

R² ajustada: 0.7202

Estadístico F: 9.366 en 4 y 9 GL, valor p: 0.002868

El valor de R² ajustada, fue 0.7202, por lo que los datos se ajustan al modelo de regresión descrito. Para fines de predicción, se recomienda un coeficiente R² ajustada de al menos 70% (Gutierrez-Pulido & De-La-Vara-Salazar, 2008), tal como ha sido considerado para recientes aplicaciones de microencapsulación (Aliakbarian et al., 2018; Raizaday et al., 2015; Yingngam et al., 2019; Zhang et al., 2020). La falta de ajuste continua sin ser significativa, con un valor de 0.0033668, por lo que el modelo sigue interpretando correctamente la variación del rendimiento de encapsulación. Por lo tanto, este modelo predice que el mayor rendimiento de encapsulación es de 0.01510056 g, que corresponde al punto más alto de la gráfica de superficie de respuesta que se muestra en las Figuras 18 y 19.

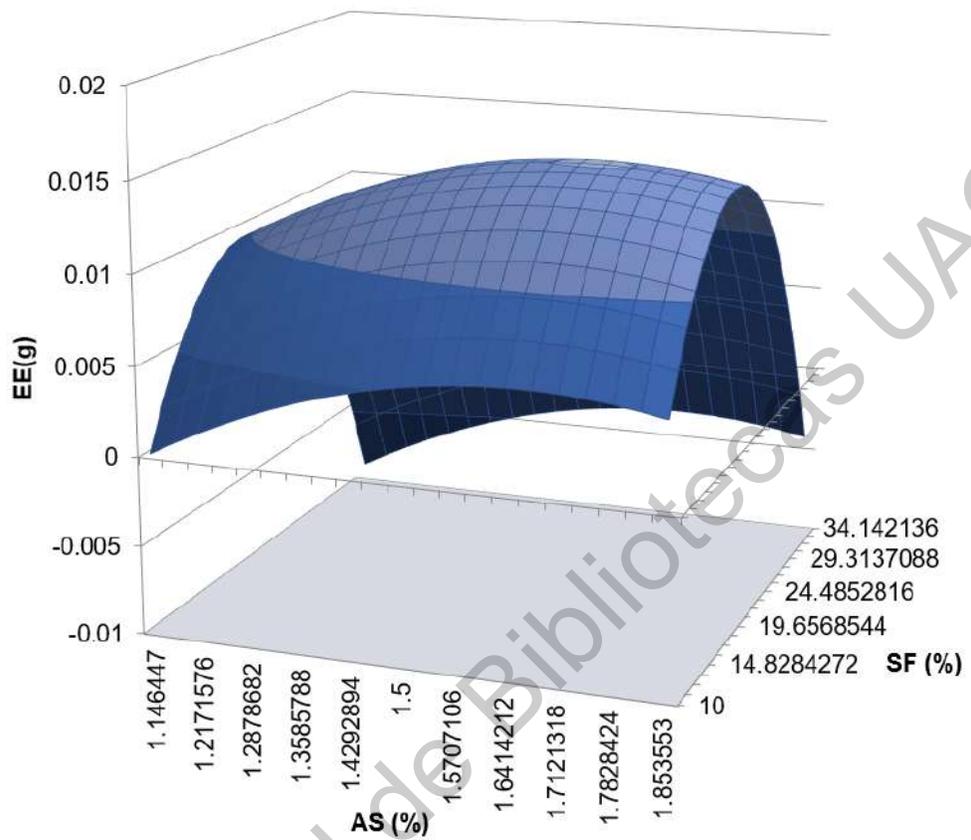


Figura 18. Superficie de respuesta de rendimiento de encapsulación.

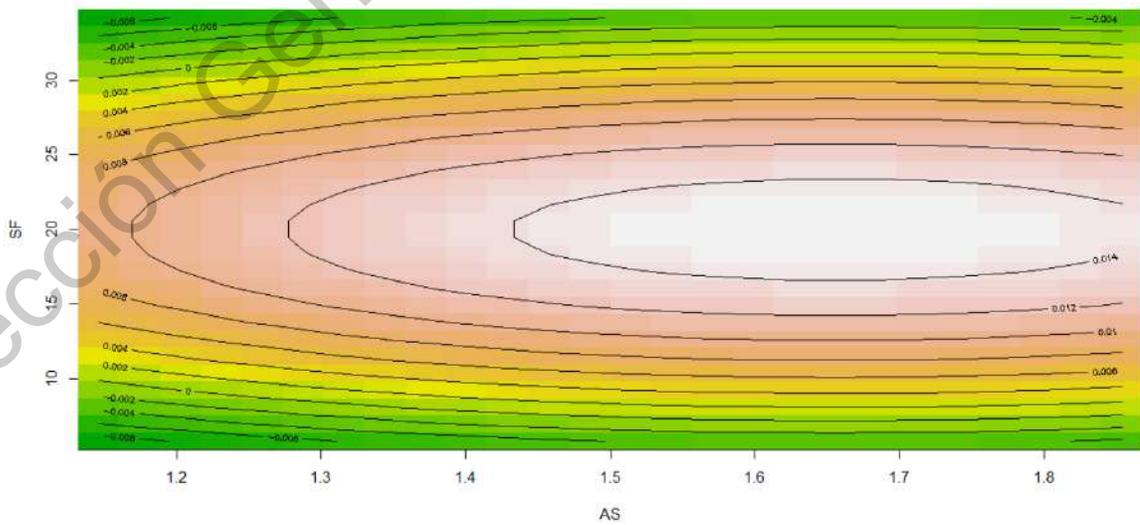


Figura 19. Gráfica de contorno de rendimiento de encapsulación.

Se utilizó el modelo para optimizar la respuesta, es decir, el rendimiento de encapsulación a un 80% con un intervalo de confianza e intervalo de predicción de 95%, con el programa Minitab®, obteniendo los resultados de la Tabla 27 y la Figura 20.

Tabla 27. Optimización de rendimiento de encapsulación

AS (%)	SF (%)	Ajuste	Deseabilidad compuesta
1.66	20	0.0151 g	0.732405

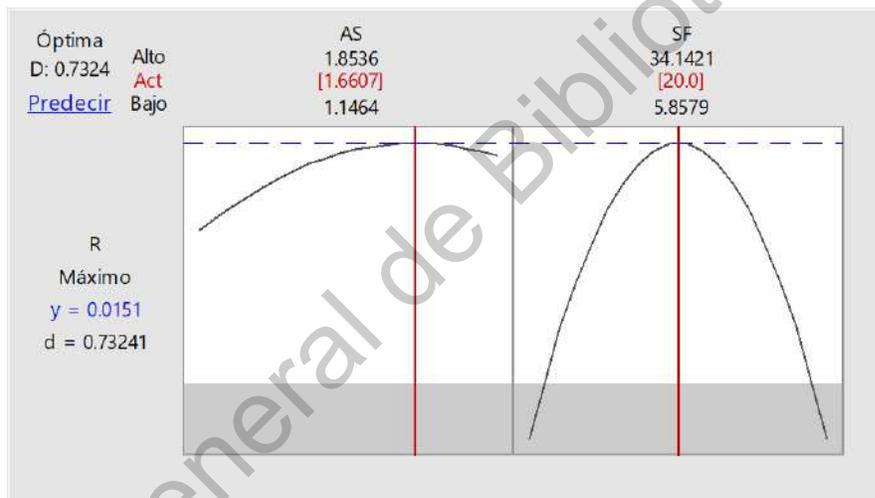


Figura 20. Gráfica de optimización de rendimiento de encapsulación.

Los resultados indican que el mayor rendimiento de encapsulación obtenible con el modelo de segundo orden, es de 0.0151 g, que se obtiene utilizando una solución de alginato de sodio al 1.66%, con 20% de sulfato ferroso.

VII. CONCLUSIONES

La hipótesis nula se rechaza, ya que el porcentaje de eficiencia de encapsulación optimizado es de 60.82747%, utilizando una solución de alginato de sodio al 1.53% con 20% de sulfato ferroso. El mayor rendimiento, se obtiene al utilizar una solución de alginato de sodio al 1.66% con 20% de sulfato ferroso, alcanzando los 0.0151 g de sulfato ferroso dentro de las cápsulas producidas.

En aplicaciones recientes de métodos de microencapsulación, se ha establecido un valor de R^2 ajustada $> 70\%$ para confirmar que el modelo interpreta la variación de la eficiencia y el rendimiento de encapsulación. Por lo que los valores de R^2 ajustada aquí obtenidos de 0.7494 y 0.7202 para los modelos de eficiencia y rendimiento de encapsulación, respectivamente, indican que los modelos generados fueron confiables.

El método de determinación de hierro por permanganometría es confiable, ya que en la variación total del Gage R&R, se obtuvo un 8.26%, lo cual representa un resultado aceptable de acuerdo con la Automotive Industry Action Group (AIAG), que establece un límite de 10%.

La variación parte a parte es de 91.74%, que es un resultado ideal, ya que la variación debe presentarse mayormente entre las microcápsulas.

BIBLIOGRAFÍA

- AIAG. (2010). AIAG Measurement Systems Analysis Reference Manual.
- Aksoylu Özbek, Z., & Günç Ergönül, P. (2020). Optimisation of wall material

- composition of freeze-dried pumpkin seed oil microcapsules: Interaction effects of whey protein, maltodextrin, and gum Arabic by D-optimal mixture design approach. *Food Hydrocolloids*, 107, 105909. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105909>
- Al Gawhari, F. J. (2016). Preparation of ferrous sulfate microcapsules as a sustained release dosage forms. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 8(3), 16–19.
- Aliakbarian, B., Sampaio, F. C., de Faria, J. T., Pitanguí, C. G., Lovaglio, F., Casazza, A. A., ... Perego, P. (2018). Optimization of spray drying microencapsulation of olive pomace polyphenols using Response Surface Methodology and Artificial Neural Network. *Lwt*, 93(November 2017), 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.03.048>
- Antileo. (2015). Efecto de la suplementación oral de hierro hemínico/no hemínico encapsulado sobre el estado nutricional de hierro en cerdos neonatos., 31. Retrieved from <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/136251>
- Arce, A., & Ustunol, Z. (2018). Effect of microencapsulated ferrous sulfate particle size on Cheddar cheese composition and quality. *Journal of Dairy Science*, 101(8), 6814–6822. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13952>
- Armada, S., Schmid, R., Johnsen, H., & Espallargas, N. (2015). *Functionalized thermal spray coatings. Future Development of Thermal Spray Coatings: Types, Designs, Manufacture and Applications*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-85709-769-9.00008-7>
- Asghari-Varzaneh, E., Shahedi, M., & Shekarchizadeh, H. (2017). Iron microencapsulation in gum tragacanth using solvent evaporation method. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 640–647. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.047>
- Assandri, E., & Skapino, E. (2018). Anemia, estado nutricional y parasitosis intestinales en niños pertenecientes a hogares vulnerables de Montevideo. *Archivos de Pediatría Del Uruguay*, 89(2), 86–98. <https://doi.org/10.31134/ap.89.2.3>

- Bakry, A. M., Huang, J., Zhai, Y., & Huang, Q. (2019). Myofibrillar protein with κ - or λ -carrageenans as novel shell materials for microencapsulation of tuna oil through complex coacervation. *Food Hydrocolloids*, 96(April), 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.04.070>
- Bouriche, S., Cózar-Bernal, M. J., Rezgui, F., Rabasco Álvarez, A. M., & González-Rodríguez, M. L. (2019). Optimization of preparation method by W/O/W emulsion for entrapping metformin hydrochloride into poly (lactic acid) microparticles using Box-Behnken design. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51(March), 419–429. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.011>
- Cengiz, A., Schroën, K., & Berton-Carabin, C. (2019). Lipid oxidation in emulsions fortified with iron-loaded alginate beads. *Foods*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/foods8090361>
- Chen, G., Dong, S., Chen, Y., Gao, Y., Zhang, Z., Li, S., & Chen, Y. (2020). Complex coacervation of zein-chitosan via atmospheric cold plasma treatment: Improvement of encapsulation efficiency and dispersion stability. *Food Hydrocolloids*, 107, 105943. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105943>
- Churio, O., Pizarro, F., & Valenzuela, C. (2018). Preparation and characterization of iron-alginate beads with some types of iron used in supplementation and fortification strategies. *Food Hydrocolloids*, 74, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.07.020>
- Costa, A. M. M., Moretti, L. K., Simões, G., Silva, K. A., Calado, V., Tonon, R. V., & Torres, A. G. (2020). Microencapsulation of pomegranate (*Punica granatum* L.) seed oil by complex coacervation: Development of a potential functional ingredient for food application. *Lwt*, 109519. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109519>
- Cuaspu, M. (2015). Obtención De Aceite De Aguacate Microencapsulado Mediante Secado Por Atomización. *Repositorio EPN*, 1–142. Retrieved from <https://bibdigital.epn.edu.ec/handle/15000/10511>
- de Moura, S. C. S. R., Berling, C. L., Germer, S. P. M., Alvim, I. D., & Hubinger, M. D. (2018). Encapsulating anthocyanins from *Hibiscus sabdariffa* L. calyces by

- ionic gelation: Pigment stability during storage of microparticles. *Food Chemistry*, 241, 317–327. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.08.095>
- Dhakal, S. P., & He, J. (2020). Microencapsulation of Vitamins in Food Applications to Prevent Losses in Processing and Storage: A Review. *Food Research International*, 109326. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109326>
- Dueik, V., & Diosady, L. L. (2017). Microencapsulation of iron in a reversed enteric coating using spray drying technology for double fortification of salt with iodine and iron. *Journal of Food Process Engineering*, 40(2), 1–9. <https://doi.org/10.1111/jfpe.12376>
- Feng, C., Yuan, X., Chu, K., Zhang, H., Ji, W., & Rui, M. (2019). Preparation and optimization of poly (lactic acid) nanoparticles loaded with fisetin to improve anti-cancer therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 125, 700–710. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.003>
- Franco. (2016). Intervención educativa sobre suplementación con sulfato ferroso en madres y nivel de hemoglobina de los niños de 3 a 5 años con anemia ferropénica, 3–5.
- Ghafourian, K., Shapiro, J. S., Goodman, L., & Ardehali, H. (2020). Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. *JACC: Basic to Translational Science*, 5(3), 300–313. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.08.009>
- Giraldo, C. Y. Z., & Cardona, M. A. (2014). Estudio de la biodisponibilidad de los antioxidantes hidrosolubles tipo flavonoides para su utilización en la industria de las bebidas., 561–565.
- Gupta, C., Chawla, P., Arora, S., Tomar, S. K., & Singh, A. K. (2015). Iron microencapsulation with blend of gum arabic, maltodextrin and modified starch using modified solvent evaporation method - Milk fortification. *Food Hydrocolloids*, 43, 622–628. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.07.021>
- Gutierrez-Pulido, H., & De-La-Vara-Salazar, R. (2008). *Análisis y diseño de experimentos* (Vol. 2).
- Harrington, J., & Schaefer, M. (2014). *Extrusion-Based Microencapsulation for the*

- Food Industry. Microencapsulation in the Food Industry.* Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-404568-2.00008-x>
- Hernández-Nava, R., López-Malo, A., Palou, E., Ramírez-Corona, N., & Jiménez-Munguía, M. T. (2020). Encapsulation of oregano essential oil (*Origanum vulgare*) by complex coacervation between gelatin and chia mucilage and its properties after spray drying. *Food Hydrocolloids*, 106077. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106077>
- Hernández, V. (2015). Encapsulación de hierro hemínico en cápsulas de alginato de sodio como un suplemento oral para cerdos neonatos: estudios in vitro. *Repositorio Académico de La Universidad de Chile*, 1–45. Retrieved from <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/136262>
- Jaimes, T., & Higuera, U. (2016). Evaluación de dos materiales polímeros en la estabilidad del proceso de encapsulación de la provitamina A extraída de la Batata (*Ipoema batatas* L. Lam). *Repositorio Universidad de La Salle*, 1–67. Retrieved from <http://repository.lasalle.edu.co/handle/10185/21224>
- Jamekhorshid, A., Sadrameli, S. M., & Farid, M. (2014). A review of microencapsulation methods of phase change materials (PCMs) as a thermal energy storage (TES) medium. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 31, 531–542. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2013.12.033>
- Kamble, V., Sawant, M., & Mahanwar, P. (2018). Microencapsulation of Cypermethrin Via Interfacial Polymerization for Controlled Release Application. *Materials Today: Proceedings*, 5(10), 22621–22629. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.06.636>
- Katuwavila, N. P., Perera, A. D. L. C., Dahanayake, D., Karunaratne, V., Amaratunga, G. A. J., & Karunaratne, D. N. (2016). Alginate nanoparticles protect ferrous from oxidation: Potential iron delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 513(1–2), 404–409. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.053>
- Kurozawa, L. E., & Hubinger, M. D. (2017). Hydrophilic food compounds encapsulation by ionic gelation. *Current Opinion in Food Science*, 15, 50–55.

<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.06.004>

- Liu, Q., Cai, W., Zhen, T., Ji, N., Dai, L., Xiong, L., & Sun, Q. (2020). *Preparation of debranched starch nanoparticles by ionic gelation for encapsulation of epigallocatechin gallate. International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 161). <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.070>
- Mannar, M. G. V., & Hurrell, R. F. (2018). Food Fortification. *Food Fortification in a Globalized World*, 3–11. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802861-2.00001-8>
- Meiners, J. A. (2012). *Fluid bed microencapsulation and other coating methods for food ingredient and nutraceutical bioactive compounds. Encapsulation Technologies and Delivery Systems for Food Ingredients and Nutraceuticals*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1533/9780857095909.2.151>
- Mendoza-Meneses, C. J., Gaytán-Martínez, M., Morales-Sánchez, E., & Contreras-Padilla, M. (2020). Physicochemical and thermal characteristics of microencapsulated Fe by electrostatic coacervation Características fisicoquímicas y térmicas de Fe microencapsulado por coacervación electroestática, 7, 1–17.
- Menin, A., Zanoni, F., Vakarelova, M., Chignola, R., Donà, G., Rizzi, C., ... Zoccatelli, G. (2018). Effects of microencapsulation by ionic gelation on the oxidative stability of flaxseed oil. *Food Chemistry*, 269, 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.06.144>
- Meynard, D., Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2014). The liver: Conductor of systemic iron balance. *Blood*, 123(2), 168–176. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-427757>
- Moghbeli, S., Jafari, S. M., Maghsoudlou, Y., & Dehnad, D. (2020). A Taguchi approach optimization of date powder production by spray drying with the aid of whey protein-pectin complexes. *Powder Technology*, 359, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.10.013>
- Nava, E., Michelena, G., Ilina, A., & Martinez, J. L. (2015). Microencapsulación de componentes bioactivos. *Investigación y Ciencia de La Universidad Autónoma de Aguascalientes*, 23(66), 64–70. Retrieved from

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6137837>

- Ocak, B., Gülümser, G., & Baloğlu, E. (2011). Microencapsulation of melaleuca alternifolia (tea tree) oil by using simple coacervation Method). *Journal of Essential Oil Research*, 23(4), 58–65. <https://doi.org/10.1080/10412905.2011.9700470>
- Ozkan, G., Franco, P., De Marco, I., Xiao, J., & Capanoglu, E. (2019). A review of microencapsulation methods for food antioxidants: Principles, advantages, drawbacks and applications. *Food Chemistry*, 272(February 2018), 494–506. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.205>
- Peña Pillimue, J. B., Valencia Castro, J. A., & Sánchez Rojas, K. L. (2014). Determinación De Hierro Por Permanganometría, (1359024), 1–8. Retrieved from https://www.academia.edu/34426107/DETERMINACIÓN_DE_HIERRO_POR_PERMANGANOMETRÍA?fbclid=IwAR09xCIXcR5to8Xix1TLCiFJDZFGTxsKV5tEqvqvYF2MP2Kt0CpGYGKBoR4
- Racoviță, Ș., Vasiliu, S., Popa, M., & Luca, C. (2009). Polysaccharides based on micro- and nanoparticles obtained by ionic gelation and their applications as drug delivery systems. *Revue Roumaine de Chimie*, 54(9), 709–718.
- Raizaday, A., Yadav, H. K. S., Kumar, S. H., Kasina, S., Navya, M., & Tashi, C. (2015). Development of pH sensitive microparticles of Karaya gum: By response surface methodology. *Carbohydrate Polymers*, 134, 353–363. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.08.002>
- Ribeiro, A. M., Shahgol, M., Estevinho, B. N., & Rocha, F. (2020). Microencapsulation of Vitamin A by spray-drying, using binary and ternary blends of gum arabic, starch and maltodextrin. *Food Hydrocolloids*, 106029. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106029>
- Rios-Mera, J. D., Saldaña, E., Ramírez, Y., Auquiñivín, E. A., Alvim, I. D., & Contreras-Castillo, C. J. (2019). Encapsulation optimization and pH- and temperature-stability of the complex coacervation between soy protein isolate and inulin entrapping fish oil. *Lwt*, 116(August), 108555.

<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108555>

- Rodríguez-Dorado, R., Landín, M., Altai, A., Russo, P., Aquino, R. P., & Del Gaudio, P. (2018). A novel method for the production of core-shell microparticles by inverse gelation optimized with artificial intelligent tools. *International Journal of Pharmaceutics*, 538(1–2), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.023>
- Rudke, A. R., Heleno, S. A., Fernandes, I. P., Prieto, M. A., Gonçalves, O. H., Rodrigues, A. E., ... Barreiro, M. F. (2019). Microencapsulation of ergosterol and *Agaricus bisporus* L. extracts by complex coacervation using whey protein and chitosan: Optimization study using response surface methodology. *Lwt*, 103(January), 228–237. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.01.018>
- Samakradhamrongthai, R. S., Thakeow Angeli, P., Kopermsub, P., & Utama-ang, N. (2019). Optimization of gelatin and gum arabic capsule infused with pandan flavor for multi-core flavor powder encapsulation. *Carbohydrate Polymers*, 226(January), 115262. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115262>
- Santillán. (2016). Correlación del índice de deficiencia de hierro y los parámetros eritrocitarios en el diagnóstico de anemias ferropénicas en niños de 4 a 8 años de la Parroquia Cutuglagua, Cantón Mejía Provincia de Pichincha en en el período Enero-Junio 2015. *Repositorio Universidad Central Del Ecuador*, 1–102. Retrieved from <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/9733>
- Sermini, C. G., Acevedo, M. J., & Arredondo, M. (2018). Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 34(4), 690. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3182>
- Shimokawa, K. I., Saegusa, K., Wada, Y., & Ishii, F. (2013). Physicochemical properties and controlled drug release of microcapsules prepared by simple coacervation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 104, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.11.036>
- Thanitwatthanasak, S., Sagis, L. M. C., & Chitprasert, P. (2019). Pluronic F127/Pluronic P123/vitamin E TPGS mixed micelles for oral delivery of mangiferin and quercetin: Mixture-design optimization, micellization, and

- solubilization behavior. *Journal of Molecular Liquids*, 274, 223–238. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.089>
- Timilsena, Y. P., Akanbi, T. O., Khalid, N., Adhikari, B., & Barrow, C. J. (2019). Complex coacervation: Principles, mechanisms and applications in microencapsulation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 121, 1276–1286. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.144>
- Tostado-Madrid, T., Iván Benítez-Ruiz, Adriana Pinzón-Navarro, M., Bautista-Silva, J. A., & Ramírez-Mayans. (2015). Hierro y su uso en pediatría. *Acta Pediátrica de Mexico*, 36(3), 189–200. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84930811717&partnerID=tZOtx3y1>
- Tsuda, N., Ohtsubo, T., & Fuji, M. (2012). Preparation of self-bursting microcapsules by interfacial polymerization. *Advanced Powder Technology*, 23(6), 724–730. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2011.09.005>
- Valenzuela, C., Hernández, V., Morales, M. S., Neira-Carrillo, A., & Pizarro, F. (2014). Preparation and characterization of heme iron-alginate beads. *LWT - Food Science and Technology*, 59(2P2), 1283–1289. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.04.030>
- Velázquez-Gutiérrez, S. K., Alpizar-Reyes, E., Guadarrama-Lezama, A. Y., Báez-González, J. G., Alvarez-Ramírez, J., & Pérez-Alonso, C. (2021). Influence of the wall material on the moisture sorption properties and conditions of stability of sesame oil hydrogel beads by ionic gelation. *Lwt*, 140(September 2020). <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110695>
- Villalba, H. (2018). Encapsulación de complejo B para favorecer la bioabsorción en suplementos alimenticios. *Repositorio Institucional UFPSO*, 1–82. Retrieved from <http://repositorio.ufpso.edu.co:8080/dspaceufpso/handle/123456789/2155>
- Wang, B., Cheng, F., Gao, S., Ge, W., & Zhang, M. (2017). Double enzymatic hydrolysis preparation of heme from goose blood and microencapsulation to promote its stability and absorption. *Food Chemistry*, 217, 699–704.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.007>

- Wu, K. G., Chai, X. H., & Chen, Y. (2005). Microencapsulation of fish oil by simple coacervation of hydroxypropyl methylcellulose. *Chinese Journal of Chemistry*, 23(11), 1569–1572. <https://doi.org/10.1002/cjoc.200591569>
- Yao, X., Yao, X., Xu, K., Wu, K., Jiang, F., Nishinari, K., & Phillips, G. O. (2020). Iron encapsulated microstructured gel beads using an emulsification-gelation technique for an alginate-caseinate matrix. *Food and Function*, 11(5), 3811–3822. <https://doi.org/10.1039/c9fo02184a>
- Yeddes, W., Djebali, K., Aidi Wannas, W., Horchani-Naifer, K., Hammami, M., Younes, I., & Saidani Tounsi, M. (2020). Gelatin-chitosan-pectin films incorporated with rosemary essential oil: Optimized formulation using mixture design and response surface methodology. *International Journal of Biological Macromolecules*, 154, 92–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.092>
- Yingngam, B., Kacha, W., Rungseevijitprapa, W., Sudta, P., Prasitpuriprecha, C., & Brantner, A. (2019). Response surface optimization of spray-dried citronella oil microcapsules with reduced volatility and irritation for cosmetic textile uses. *Powder Technology*, 355, 372–385. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.07.065>
- Yousefi, M., Khorshidian, N., Mortazavian, A. M., & Khosravi-Darani, K. (2019). Preparation optimization and characterization of chitosan-tripolyphosphate microcapsules for the encapsulation of herbal galactagogue extract. *International Journal of Biological Macromolecules*, 140, 920–928. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.122>
- Zanoni, F., Primiterra, M., Angeli, N., & Zoccatelli, G. (2020). Microencapsulation by spray-drying of polyphenols extracted from red chicory and red cabbage: Effects on stability and color properties. *Food Chemistry*, 307, 125535. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125535>
- Zhang, Y., Li, C., Chu, D., Yan, G., Zhu, M., Zhao, X., ... Zhang, B. (2020). Process optimization for the preparation of thiamethoxam microspheres by response surface methodology. *Reactive and Functional Polymers*, 147, 104460.

<https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.104460>

Zhao, M., Huang, X., Zhang, H., Zhang, Y., Gänzle, M., Yang, N., ... Fang, Y. (2020). Probiotic encapsulation in water-in-water emulsion via heteroprotein complex coacervation of type-A gelatin/sodium caseinate. *Food Hydrocolloids*, 105, 105790. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105790>

Dirección General de Bibliotecas UAG