

## Revisión Bibliográfica

# El uso de las microondas en la industria farmacéutica

## Use of microwaves in the pharmaceutical industry

Correa Cuevas Laura Paloma, Hernández Baltazar Efrén

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, UAEM.

---

### Resumen

Las aplicaciones de las microondas están creciendo en el área farmacéutica. Este trabajo describe las microondas y los modelos matemáticos que explican su comportamiento. En síntesis orgánica se emplean como fuente de calor, al proporcionar la energía para cruzar la barrera energética y completar una reacción, provocando que muchos químicos cambien el calentamiento tradicional por las microondas. Se menciona el secado como la principal aplicación de las microondas a nivel industrial y el uso de termo-cartogramas. También se comenta el uso de las microondas en sistemas de liberación modificada y dispersiones solidas. Se plantean algunas aplicaciones particulares del empleo de las microondas en el sector farmacéutico y finalmente un ejemplo del costo de uso de las microondas en un lote industrial para promover su uso en la industria.

---

### Abstract

Microwave applications are growing in the pharmaceutical area. This paper describes the microwave and related mathematical models that describe them. In organic synthesis are used as heat source to provide energy to cross the energy barrier and complete a reaction. Many chemists change traditional heating by microwaves. Drying is mentioned as the main application of microwaves at the industrial level and the use of thermo-cartograms. It also discusses the use of microwave to obtain modified release systems. We show some particular applications of the use of microwaves in the pharmaceutical industry and finally an example of the cost of using microwaves in industrial batch to promote its use in industry.

---

**Palabras clave:** microondas, síntesis asistida por microondas, calentamiento dieléctrico

**Key words:** microwave, microwave-assisted synthesis, dielectric heating

---

### Correspondencia

Dr. Efrén Hernández Baltazar  
Av. Universidad 1001, Colonia Chamilpa,  
Cuernavaca Morelos CP 62209  
Tel. 777-329-7089  
e-mail: efrénhb@uaem.mx

Fecha de recepción: 09 de marzo de 2011

Fecha de recepción de modificaciones: 24 de mayo de 2011

Fecha de aceptación: 24 de julio de 2011

## Introducción

El presente trabajo pretende dar un panorama actualizado de las diferentes aplicaciones de las microondas, en particular aquellas relacionadas con la industria farmacéutica, empezando con una descripción de las microondas, los factores involucrados en el calentamiento volumétrico y la constante dieléctrica. Se mencionan los modelos matemáticos que se han empleado para estudiar y predecir el comportamiento de las microondas. Se describe como se ha desarrollado vertiginosamente la síntesis orgánica asistida por microondas y como esta provocando que muchos químicos cambien el calentamiento tradicional por las microondas, y como las microondas han impactado el campo de la síntesis al abrir nuevas alternativas que antes no existían. Mencionar las diferentes modalidades de secado empleadas en la industria farmacéutica y otras que están en proceso de investigación. Se describe brevemente algunas nuevas aplicaciones de las microondas para modificar la liberación de fármacos y finalmente se muestra una simulación de costo de un lote industrial para ejemplificar la factibilidad y competitividad de esta alternativa tecnológica. Para cumplir con este panorama se desglosa el trabajo en los siguientes puntos:

1. Las microondas
2. Modelos matemáticos de transporte de masa y energía
3. Síntesis orgánica
4. Modalidades de Secado
5. Modificación de la liberación de fármacos
6. Otras aplicaciones de las microondas
7. Simulación del Costo de las microondas
8. Conclusiones y perspectivas

### 1. Las microondas: definición, calentamiento volumétrico, constante dieléctrica

El primer sistema de microondas con lecho estático que fue usado por la Industria Farmacéutica se registra en el año de 1979 por ICI (UK) y T. K. Fielder (UK) quienes desarrollaron un secador de microondas acoplado con vacío<sup>1</sup> mientras que Wilmar Schwabe (Germany) e IMI (Paris, France) construyeron un secador de microondas con vacío para la extracción en plantas.<sup>1,2</sup> Los primeros sistemas de secado por microondas mostraron sus ventajas, pero presentaban problemas de segregación y de sobrecalentamiento local por lo que se avanzó a un sistema con agitación.

El primer sistema que usó un secado asistido por microondas fue lanzado al mercado por T.K. Fielder en 1987 el sistema Spectrum y en 1989 Collette lanza su sistema Vectrum. En 1989 fue presentado un taller de la FDA sobre las microondas, en dicho taller 4 grandes farmacéuticas presentaron sus experiencias y en ese año la AAPS dedicó un simposio a esta tecnología.<sup>1,3</sup>

Para 1992 aproximadamente, 20 compañías farmacéuticas alrededor del mundo adquirieron e instalaron 40 unidades.<sup>1,4</sup> Actualmente, cerca de 100 unidades están en operación en el mundo y alrededor de 35 principios activos han sido aprobados por la FDA para ser tratados por microondas.<sup>1</sup>

### Definición

Los equipos industriales de microondas utilizan una frecuencia de 2450 MHz, dicha frecuencia quiere decir que la polaridad en un campo de microondas cambia rápidamente el equivalente a 2.45 billones de veces por segundo, y también significa que presenta una longitud de onda de 12.24 cm. Lo cual le permite tener cierto grado de penetración, y en consecuencia esta longitud hace que salte objetos más pequeños y que no estén directamente en su trayectoria y esto se observe en ocasiones como un calentamiento desigual.

La energía de microondas posee un bajo contenido energético en sus fotones (0.03 kcal/mol), la cual al ser comparada con la energía de los enlaces químicos, que va de un intervalo de 20 a 80 kcal/mol se considera relativamente baja, en consecuencia, las microondas no podrían afectar directamente la estructura molecular. Por lo tanto, el efecto de la excitación de las moléculas por las microondas es puramente incremento de la energía cinética. Las microondas no contienen suficiente energía para provocar cambios químicos en los compuestos por ionización y se consideran como una radiación no ionizante.

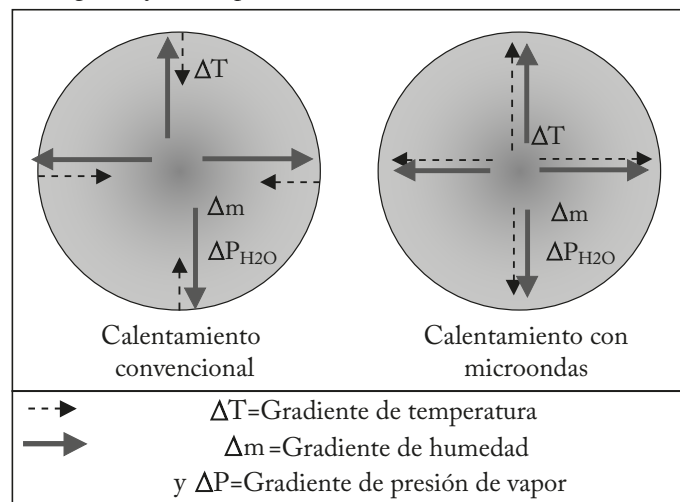
Para lograr el efecto de las microondas, estas deben acoplarse directamente con las moléculas de la sustancia en exposición, llegando así a un rápido incremento de la temperatura. El resultado de esto es un calentamiento instantáneo de cualquier material que presente conducción iónica o rotación bipolar, que son los dos mecanismos fundamentales para la transferencia de energía de microondas hacia la materia. La rotación bipolar hace referencia a una interacción en la cual las moléculas o especies polares intentan alinearse con la rapidez cambiante de dicho campo eléctrico, el movimiento y fricción entre las moléculas origina la transferencia de energía que se convierte en calor. La habilidad de acoplamiento está relacionada con la polaridad de las moléculas y su capacidad de alineamiento. La segunda forma de transferir esta energía es por conducción iónica, en la cual si existen especies iónicas o iones libres presentes en la sustancia, el campo eléctrico generará movimiento iónico cuando las moléculas intenten orientarse con el campo, causando así un rápido calentamiento. Esta forma de transferir energía ofrece una marcada ventaja sobre el calentamiento convencional, cabe mencionar que la conductividad térmica no es absolutamente necesaria para el calentamiento con microondas porque este es un proceso de volumétrico. Se puede considerar que las microondas provocan un calentamiento dieléctrico sobre compuestos con momento dipolo diferente de cero.

### Calentamiento volumétrico

El calentamiento volumétrico es aquel donde el campo electromagnético se acopla muy bien con la humedad que está distribuida por todo el volumen del material húmedo, como resultado directo del alto valor del factor de pérdida dieléctrica del agua. El vapor generado provoca un gradiente de presión que ayuda al proceso de secado, empujando al vapor de agua hacia la superficie. A diferencia del calentamiento convencional donde es necesario transportar el calor desde la superficie de secado hasta la capa interna húmeda. Otro fenómeno que se puede presentar es el calentamiento selectivo que se logra con la presencia de un componente dieléctrico dentro de una mezcla y es suficiente para generar calor y transferirlo a toda la mezcla, provocando un calentamiento volumétrico. En este tipo de calentamiento el gradiente de temperatura corre inversamente a la del calentamiento convencional.

El calentamiento convencional emplea la aplicación de energía sobre la superficie y esta es transportada al interior del material por conducción y para obtener el secado. La fuerza impulsora será la diferencial de presión parcial entre la superficie del producto y el aire ( $\Delta P_{H_2O}$ ), mientras que en las microondas se tiene esa misma fuerza impulsora acoplada con la diferencial de temperatura entre el material y el aire ( $\Delta T$ ).<sup>5</sup>

En la Figura 1 en el calentamiento convencional se observa cómo se seca primero la superficie del material por aire caliente y el secado avanza del exterior hacia el interior, mientras que con las microondas el secado inicia desde el interior del material y procede hacia el exterior (generando un proceso más homogéneo y más rápido).



**Figura 1. Los diferentes gradientes que se presentan durante el secado de un material por calentamiento convencional y por calentamiento con microondas.**

El agua es la principal molécula en interactuar con las microondas, ya que es una parte integral de muchos procesos industriales y sus características químicas y físicas la hacen idónea para ello, el ángulo de sus átomos y su alto valor de factor dieléctrico. El agua es utilizada de muchas maneras, ya

sea como refrigerante, ingrediente, o en forma de vapor para transportar calor y para la relajación de fibras, sin embargo, el agua tiene que ser removida por medio de la operación unitaria llamada secado.<sup>1</sup>

En la Tabla 1 se muestran las diferencias entre el calentamiento convencional y el calentamiento por microondas.

**Tabla 1. Comparación entre el calentamiento convencional y por microondas<sup>6,7,8,9</sup>**

Calentamiento convencional	Calentamiento por microondas
Calentamiento se produce de la superficie hacia el interior, menos homogéneo	Calentamiento se produce directamente dentro de la mezcla, mas homogéneo
El contenedor debe estar en contacto con la mezcla para provocar el calentamiento	No se requiere contacto físico con el contenedor
El calentamiento requiere una fuente térmica	Las ondas electromagnéticas provocan el calentamiento
El calentamiento es por conducción	El calentamiento es dieléctrico, volumétrico y selectivo
La transferencia de energía va del contenedor hacia la mezcla	Se calienta la mezcla mientras que el contenedor provoca pérdida de calor
Los componentes de la mezcla se calientan por igual	Existe un calentamiento específico sobre moléculas con dipolo
La velocidad de calentamiento es menor	La velocidad de calentamiento es mayor
La temperatura máxima está limitada por el punto de ebullición de la mezcla	Se pueden obtener sobrecalentamientos
Tiempos de reacción grandes	Tiempos más cortos
Rendimiento bajo	Rendimiento alto
Productos secundarios altos	Menos productos secundarios
Difícil de realizar sin solvente	No requiere solvente
Poco amigable con el medio ambiente	Amigable con el medio ambiente
Menor eficiencia y baja eliminación de humedad	Mayor eficiencia y mayor eliminación de humedad

### Constante dieléctrica

Distintos materiales se comportan de forma diferente en presencia de las microondas. El comportamiento es descrito en términos de la constante dieléctrica. Si la polarización es muy baja (parte real de la constante dieléctrica), el proceso solo produce una diferencia de carga sin el calentamiento del material, pero si es alta, el producto se calienta rápidamente. Este proceso es expresado como la parte imaginaria de la constante dieléctrica referida como el factor de pérdida dieléctrica.

El grado de conversión de energía electromagnética en calor es dependiente de la permisividad  $\epsilon^*$  la cual es un número complejo, con una parte real y otra imaginaria.

$$\epsilon^* = \epsilon' + i\epsilon''$$

La constante dieléctrica representa la habilidad de un material para polarizarse por efecto de un campo externo y proporciona una medición de la densidad energética de las microondas, y se expresa frecuentemente relativo a la permisividad en el vacío.

$$\epsilon' = \epsilon_r \epsilon_0$$

Mientras el factor de pérdida cuantifica la eficiencia en que la energía electromagnética se convierte en calor. En ocasiones se presentan pérdidas por efecto de inducción eléctrica (contribución de la conductividad eléctrica para generar calor), y se emplea entonces la tangente de pérdida  $\tan \delta$  para tener en cuenta dichas pérdidas.

$$\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$

Esta tangente es la relación entre el comportamiento disipativo y el capacitivo de los materiales. El valor de  $\tan \delta$  es fácilmente relacionado con la capacidad de calentamiento de los materiales, entre más alto mejor, mientras que materiales con factor de pérdida bajo se comportan como materiales reflejantes o transparentes.

La aplicación inmediata es que cuando se lleva a cabo una reacción el calentamiento será más rápido en solventes con tangentes de pérdida altas, que en solventes no absorbentes.

Estas propiedades son conocidas en muchos materiales (Tabla 2) y pueden ser encontradas con relativa facilidad,<sup>10</sup> salvo en el caso de los principios activos<sup>11,12</sup>. La conversión de la energía electromagnética en energía térmica es realizada por las características electromagnéticas del material. Generalmente, cuando una frecuencia es utilizada para el proceso de calentamiento y las características de la dependencia de temperatura no se conocen, se puede obtener en base al comportamiento del material mismo.

Un hecho importante es mencionar que el factor de pérdida cambia con la temperatura del producto, y está relacionado con la frecuencia de relajación de los materiales. Esta frecuencia de relajación se refiere al tiempo para que se absorba la energía y se emita por efecto del campo eléctrico. La frecuencia se incrementa con la temperatura de los materiales, y entonces la cantidad de energía convertida en calor por cada ciclo de rotación del dipolo, será óptima cuando la frecuencia de las microondas coincida con la frecuencia de relajación y en consecuencia la cantidad de microondas absorbidas por el material –así como el factor de pérdida– será diferente con la temperatura del material.

Para el agua su frecuencia de relajación es mayor que la frecuencia de las microondas, conforme se incrementa la temperatura se aleja todavía más de la frecuencia de las microondas, resultando en una menor absorción de la energía de las microondas. En cambio para moléculas grandes a temperaturas bajas su frecuencia de relajación es menor que la frecuencia de las microondas, pero conforme se incrementa su temperatura aumenta su frecuencia y se acerca a las microondas por lo que su absorción de energía de microondas se incrementa resultando en un mayor calentamiento.

Los materiales no polares (ejemplo; aire, teflón, cuarzo, vidrio) no pueden convertir la energía de microondas en calor. Las microondas pasan a través de estos materiales y no se debilitan. Sin embargo, existe literatura que apoya que un amplio número de plásticos incluyendo el PVC, rayón, nylon, poliéster, poliestireno y PTFE pueden absorber las microondas.

La interacción entre los materiales inorgánicos y las microondas normalmente es muy débil. Los líquidos homopolares no interactúan con las microondas porque no tienen momento dipolar. La interacción entre los líquidos polares y microondas es particularmente fuerte. (ver Tablas 2 y 3) La pérdida del factor dieléctrico de una mezcla homogénea puede ser calculada desde los dos factores de la sustancia pura de acuerdo con las reglas dadas en la referencias siguientes.<sup>13,14</sup> Con respecto a la distancia de penetración de las microondas en el material, esta depende del contenido de humedad residual, que va de unos varios centímetros hasta varios metros. Por esta razón se requiere un poco de agitación del material durante el proceso de secado. Distintas son las áreas de investigación donde se está aplicando esta tecnología y se hará mención en algunas de ellas, sobre todo en la industria farmacéutica, en la cual el secado con microondas ha sido acertado, sin embargo, es ampliamente recomendable el estudio del comportamiento de cada formulación.<sup>1,15</sup>

Una Tabla que publicó la compañía GEA en una nota técnica muestra los valores de factor de pérdida para excipientes y solventes empleados en formulaciones farmacéuticas se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2. Factor de pérdida dieléctrica de excipientes y solventes usados comúnmente en la industria farmacéutica, capacidad calorífica específica y contenido de humedad.**

Excipientes	$\epsilon''$	J/gK	%	Solventes	
Almidón de maíz	0.41	1.2	8.5	Metanol	13.6
Avicel	0.15	1.2	4.66	Agua	12.0
Carbonato	0.08			Etanol	8.6
Manitol	0.06	1.3	0.38	Isopropanol	2.9
Fosfato de Calcio	0.06	0.9	0.44	Acetona	1.25
Carbonato de Calcio	0.03	0.9	0.28	Hielo	0.003
Lactosa	0.048				
Polipropileno	0.0027				
Teflón	0.0003				

**Tabla 3. Constante dieléctrica ( $\epsilon'$ ), tangente de pérdida ( $\tan \delta$ ), y pérdida dieléctrica ( $\epsilon''$ ) para solventes a 2450 MHz y temperatura ambiente.<sup>9</sup>**

Solvente	$\epsilon'$	$\tan \delta$	$\epsilon''$
Agua	80.4	9.889	0.123
Dimetilsulfóxido	45.0	0.825	37.125
Dimetilformamida	37.7	0.161	6.079
Etilenglicol	37.0	1.35	49.95
Metanol	32.6	0.856	21.483
Etanol	24.3	0.941	22.866
Cloroformo	4.8	0.091	0.437
Tolueno	2.4	0.040	0.096
Hexano	1.9	0.020	0.038

Los químicos están familiarizados con la constante dieléctrica para distinguir a solventes polares de solventes no polares. Pero en la mayoría de los casos la constante esta reportada a 1 kHz y temperatura ambiente, mientras que el calentamiento dieléctrico ocurre a frecuencias de 2.45 GHz.

Basados en la tangente de pérdida los compuestos se pueden clasificar en tres grupos de materiales absorbentes de microondas: nivel alto  $\tan > 0.5$ , nivel medio ( $0.1 < 0.5$ ) y nivel bajo  $\tan < 0.1$ . Basados en su interacción con las microondas los solventes se pueden diferenciar aun cuando muestren similares propiedades de solubilización y punto de ebullición. Así por ejemplo DMSO y DMF presentan altos puntos de ebullición, pero valores muy diferentes de  $\tan$  de pérdida de 0.825 y 0.161 respectivamente. Entonces esta propiedad puede ser capitalizada para tener un máximo control de la temperatura.

Durante una reacción usando un solvente que absorba las microondas menos eficientemente que los reactivos y disipe el calor generado por la reacción. Por otro lado, si un material tiene una alta  $\tan$  de pérdida, pero baja pérdida dieléctrica entonces será un absorbente de microondas limitado y su eficiencia térmica será baja. Por lo que es importante resaltar

que la mayoría de los estudios se refiere a la  $\tan$  de pérdida para estimar la reactividad con las microondas, lo cual puede ser un error porque no se considera la pérdida dieléctrica.

Entonces se vuelve importante la selección del solvente para la síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS) e incluso se pueden adicionar líquidos iónicos<sup>16</sup> de tal forma que la reacción pueda llevarse a cabo incluso sin que los reactivos absorban la radiación, además los líquidos iónicos presentan buena capacidad de solubilización de polímeros, atributo importante para usarse en reacciones con microondas.<sup>17</sup> Otra alternativa es el uso de viales de carburo de silicio (SiC) ya que es un material absorbente fuerte de las microondas, por lo que existen reportes de su empleo para acelerar la velocidad de reacción.<sup>18</sup>

Cuando se emplean las microondas para proporcionar una gran cantidad de energía esta será proporcional a las propiedades dieléctricas y magnéticas del material, así como a la intensidad de los campos eléctrico y magnético. Aunque hay que tomar en cuenta que se presentan variaciones en las propiedades dieléctricas con la temperatura y cambios en la composición química del sistema.

Otra característica importante de las microondas, especialmente relacionada cuando se combina con el secado al vacío es la distribución del campo eléctrico en los gases. Esta característica es el campo eléctrico que se genera en un gas al someterse a un campo eléctrico. A presión atmosférica, el riesgo de una descarga es bajo, porque la distribución del campo eléctrico de alta frecuencia es alta. Cuando la presión es reducida, la distribución del campo eléctrico se reduce de forma significativa, por la disminución de gas, lo que aumenta el riesgo de una descarga. Una descarga del gas se puede observar como un resplandor o un arco, y es desfavorable, debido a posibles daños en el producto o el equipo y porque representa una pérdida de potencia. En los secadores de microondas modernos, se han adoptado muchas precauciones para evitar que ocurran dichas descargas.



La modificación de las propiedades dieléctricas afecta la profundidad a la cual la energía de las microondas es disipada, por ejemplo el grosor de la capa que va a ser calentada y que se conoce como profundidad de penetración.

Para cada material la constante dieléctrica y la pérdida dieléctrica determina la profundidad de penetración de las microondas y la cantidad de energía absorbida efectivamente en el material. La profundidad de penetración está dada por la ecuación:

$$Dp = \frac{\lambda_0 \sqrt{2}}{2\pi} \left[ \epsilon' \left( \sqrt{1 + \left( \frac{\epsilon''}{\epsilon'} \right)^2} - 1 \right) \right]^{-1/2}$$

Donde Dp es la profundidad de penetración, lo es la longitud de onda efectiva, definida por  $\lambda_0 = c/f$ , siendo c la velocidad de la luz y f la frecuencia.

Debido a la dependencia de las propiedades eléctricas y magnéticas de los materiales a calentar, la radiación de microondas puede ser descrita como selectiva, volumétrica y localizada y que en el caso de mezclas complejas, binarias o mayores, la presencia de diferentes permisividades van a inducir diferenciales de densidades de energía, diferenciales de temperatura que dependerán de la intensidad del campo electromagnético en cada material. En ocasiones se pueden observar diferencias de temperatura entre la superficie del material y el centro y esto se presenta debido a la presencia de materiales en la superficie que presentan mayor permisividad.

Otra situación que se llega a presentar es la presencia de micro descargas y plasma que se presenta entre esferas metálicas o partículas. Se requiere un campo eléctrico suficientemente grande y forma y distribución de las partículas conductivas que rebase la resistencia dieléctrica del medio (aire) y favorezca la aparición de micro descargas. Existen estudios en donde se han hecho simulaciones para estimar en que momento se presentan dichas descargas.<sup>19</sup>

En consecuencia los equipos de microondas requieren un sistema de ventilación e incluso para evitar reducción en la velocidad de secado se requiere la incorporación de equipos de vacío que reduzcan la presión generada por el vapor de agua que sale del material que está siendo secado. Otra evidencia es el calentamiento preferencial de áreas con más agua en materiales gruesos, junto con una nivelación de humedad. Por último está la presencia de gradientes térmicos que unen desde el interior hacia el exterior del material.

Por último está la presencia de gradientes térmicos que unen desde el interior hacia el exterior del material. Debido a que la superficie del material es a menudo enfriada por evaporación durante el calentamiento con microondas, esto da origen a gradientes térmicos que son establecidos dentro del material y

que pueden ayudar a acelerar el proceso de secado.<sup>5</sup>

## 2. Modelos matemáticos de transporte de masa y energía

Generalmente se han empleado dos esquemas para resolver las ecuaciones que describen el proceso de calentamiento por microondas: por diferencias finitas y por elemento finito. Los intentos realizados por diferentes investigadores, se muestran en la Tabla 4.<sup>20</sup>

**Tabla 4. Métodos matemáticos empleados para describir el calentamiento por microondas.**

Método	Aportación	Autores
Diferencias finitas	Geometría de placa	Ohlsson y Bengtson 1971
Diferencias finitas	Geometría cilíndrica y rectangular	Swami 1982
Elemento finito	Geometría cilíndrica	Chen et al 1993
Elemento finito 3D	Alimentos	Zhou et al 1995
Predicción numérica	Geometría de placa	Ayappa 1991
Elemento finito	Transferencia de calor y masa	Datta y Ananthaswaran 2001
Elemento finito	Transferencia de calor y masa	Ni y Datta 2002
Diferencias finitas	1 a 3 D y diferentes geometrías	Campañone y Zaritzky 2005

Se han desarrollado modelos para explicar el comportamiento de las microondas que hacen consideraciones como que el material es homogéneo e isotrópico y que el transporte de agua libre está gobernado por la ley de Darcy, la cual incluye el gradiente de presión total, para tomar en cuenta el efecto del calentamiento volumétrico, el transporte de agua enlazada está controlado por la diferencial del potencial químico y que el transporte de la fase gaseosa es el resultado de la suma de la convección y de la difusión.<sup>21</sup>

Dicho modelaje toma en cuenta otras consideraciones como son:

1. Existe equilibrio termodinámico local (todas las fases tienen la misma temperatura).
2. Las fases sólida, líquida y gaseosa son continuas.
3. Las mezclas binarias de gas y vapor obedecen la ley de gases ideales
4. La presión local del vapor es una función del contenido de humedad y de la temperatura y pueden estimarse usando isoterms de adsorción.
5. El material empleado en el estudio puede ser tratado como esferas (se emplearon esferas de manzana)
6. El material es expuesto a un campo de microondas uniforme, aunque esto puede no ser verdad en ciertos momentos, por pequeños intervalos de tiempo el material es agitado y se mueve en el lecho. Esta consideración se basa en el color de las muestras secas y a las pequeñas variaciones de temperatura entre el material durante el secado.

7. La intensidad del campo electromagnético es uniforme a través del material. Esto se basa al comparar la profundidad de penetración de las microondas de 2450 MHz en el material (5 mm de diámetro). La profundidad de penetración depende del decaimiento de la energía de microondas al atravesar un material, y se define como la profundidad desde la superficie donde la magnitud de las microondas incidentes decaen al 37% del valor en la superficie. Para la energía de microondas de 2450 MHz, la profundidad de penetración en la muestra empleada (manzanas) es de 26 mm con 25% de humedad mientras que a 4% de humedad la profundidad de penetración aumento hasta 360 mm, y ambos datos son significativamente mayores que las dimensiones del material empleado.

La velocidad del fluido en un medio multifase poroso está dada por la ley generalizada de Darcy, que explica la relación entre la velocidad de salida a través de un medio poroso y su relación con la caída de presión y la viscosidad, pero requiere que el fluido sea Newtoniano, incompresible, inmiscible y con efecto inercial y viscoso despreciable.

Los flujos de masa se deben establecer de acuerdo a los siguientes términos:

$$\text{Agua libre} \quad n_f = \rho_f \mu_f = -\rho_f \frac{K k_{rf}}{\mu_f} \nabla P_l = -\rho_f \frac{K k_{rf}}{\mu_f} \nabla (P_g - P_c)$$

$$\text{Agua enlazada} \quad n_b = \rho_b \mu_b = -\rho_b D_b (1 - \epsilon') \left( \frac{\epsilon}{\rho_v} \nabla P_v - \frac{S_v}{M_v} \nabla T \right)$$

$$\text{Vapor} \quad n_v = \rho_v \mu_v + j_v = -\rho_v \frac{K k_{rg}}{\mu_g} \nabla P_g - \rho_g D_{av} \nabla \left( \frac{\rho_v}{\rho_g} \right)$$

$$\text{Aire} \quad n_a = \rho_a \mu_a + j_a = -\rho_a \frac{K k_{rg}}{\mu_g} \nabla P_g - \rho_g D_{av} \nabla \left( \frac{\rho_v}{\rho_g} \right)$$

$$\text{Gas} \quad n_g = n_a + n_v = -\rho_g \frac{K k_{rg}}{\mu_g} \nabla P_g$$

Y el balance de calor lleva a

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho h) + \nabla \cdot (\rho \bar{u} h) = -(\nabla \cdot q) - (\bar{\tau} : \nabla \bar{u}) + \frac{DP}{Dt} + \Phi$$

(a)            (b)            (c)            (d)            (e)            (f)

Que considera un término para el calor almacenado (a); la convección (b); la conducción (c); la disipación viscosa (d); el trabajo realizado por la presión (e) y un término para el calor generado internamente por las microondas (f).

Finalmente se propone un flujo difusivo

$$n_d = (1 - \epsilon) \rho_s D_{eff} \frac{\partial X}{\partial r}$$

Y un flujo controlado por la presión.

$$n_p = \frac{K k_{rf} \rho_f}{\mu_f} \frac{\partial P_g}{\partial r}$$

La magnitud del flujo difusivo es solo la mitad del flujo causado por el gradiente de presión al inicio del proceso de secado. Conforme avanza el secado el flujo difusivo se vuelve menos significativo y de ahí el éxito del secado por microondas porque la generación de calor internamente resulta en un aumento en la presión, lo que facilita la migración de la humedad y causa velocidades de secado más altas y un secado más efectivo sobre todo a bajos contenidos de humedad donde el gradiente de humedad se vuelve insignificante.

El modelo de transferencia de calor y masa desarrollado puede usarse para predecir la humedad, temperatura, cambios y distribución de la presión para materiales particulados en un lecho en movimiento secados por microondas.

Un estudio reciente usando diferencias finitas encontró que cuando la geometría de los materiales calentados por microondas era esférica se alcanza el mayor calentamiento y o puntos de calentamiento exagerado (hot spots), mientras que en el caso de cubos y paralelepípedos se provoca una concentración de energía de microondas en las esquinas, provocando la aparición de hot spots, y en consecuencia un calentamiento no uniforme, y en el caso de cilindros se provocó una distribución de temperatura radial pero no uniforme.

Los modelos matemáticos desarrollados para comprender a las microondas todavía no son capaces de explicar completamente su comportamiento con diferentes materiales y diferentes geometrías, pero pueden ser aplicados para soportar la toma de decisiones y seleccionar las condiciones apropiadas de operación para optimizar procesos tecnológicos.<sup>21</sup>

Otras consideraciones que se llegan a aplicar en el desarrollo de modelos matemáticos donde se utilizan microondas y convección forzada incluyen:<sup>21,22</sup>

- La superficie de la muestra solo esta disponible para la radiación de microondas y se asume una intensidad uniforme, y el campo eléctrico incidente es normal a la superficie del material.
- El aire de secado es incompresible y con propiedades dependientes de la temperatura.
- La muestra es homogénea e isotrópica, con propiedades dieléctricas constantes, la conductividad térmica y la difusividad se consideran dependientes de la temperatura, mientras que el calor específico y la densidad se consideran dependientes tanto de la temperatura como de la humedad.
- La disipación viscosa se considera despreciable.
- No se toman en cuenta cambios en volumen (reducción o deformación).

También se ha llegado a emplear la ley de Lambert, para considerar que la absorción de las microondas presenta un decaimiento exponencial en la muestra.

$$P = P_0 e^{(-2ad)}$$

Donde  $a$  es un factor de atenuación y prácticamente es equivalente al inverso de la profundidad de penetración.<sup>23</sup>

El secado por microondas ofrece distintos beneficios incluyendo el aumento en productividad, y mayor eficiencia térmica, pero su intensidad (profundidad de penetración) depende de las propiedades físicas y dieléctricas del producto a tratar y estas también varían con la temperatura, frecuencia del campo electromagnético, así como de la composición de la forma del material.<sup>21</sup> El calentamiento por microondas esta reconocido como un tratamiento rápido, pero también caracterizado por cierta falta de uniformidad en la distribución de temperatura. De hecho, dependiendo de la profundidad de penetración específica del producto, se obtiene un sobrecalentamiento en el centro del material, como es el caso de cilindros de alimento con diámetro menor a un valor crítico si lo superan entonces el sobrecalentamiento se presenta en las capas exteriores como es el caso de placas o cilindros que tienen una longitud por arriba del valor crítico. La distribución no uniforme de temperatura es similar a una distribución sinusoidal amortiguada.<sup>22</sup> Adicionalmente puede presentarse una menor uniformidad, especialmente en la superficie externa, provocada por la evaporación del agua y los efectos térmicos convectivos debidos a las condiciones de flujo que son establecidas por el aire que rodea a la muestra. Claramente, entonces, el manejo apropiado de las condiciones de flujo del aire en los alrededores puede influenciar la distribución de temperatura en el material y los efectos de calentamiento de la muestra.<sup>22</sup>

### 3. Síntesis orgánica

En el campo de síntesis de compuestos químicos las microondas han sido usadas en los últimos 10 años para extracción y síntesis orgánica y en menor extensión en síntesis inorgánica. En términos de intensificación las microondas han sido muy útiles para hacer eficiente la entrega de energía en el reactor, siempre y cuando se cumplan algunos requisitos, entre ellos:

- Homogenización del campo eléctrico, ya sea mediante un sistema de agitadores o rotación del mismo reactor.
- Diseño optimo de la geometría del reactor, tomando en cuenta el calentamiento dieléctrico.
- Control de la temperatura y la presión dentro del reactor y monitoreo continuo de los parámetros de proceso.
- Costo del reactor y sus refacciones
- La seguridad y las fugas de microondas.

Existen dos tipos de equipos de microondas dependiendo del número de magnetrones empleados. Estos y sus características se comparan en la siguiente Tabla 5:

**Tabla 5. Clasificación de los equipos de microondas**

Individuales	Multi unidades
Mayor facilidad de diseño (hay soluciones analíticas)	Facilidad de construcción (los hornos domésticos están en esta clasificación)
Construcción relativamente simple	Homogenización del campo mediante rotación
Mayor homogeneidad	Grandes dimensiones
Dimensiones pequeñas	Posibilidad de colocar puertos de microondas múltiples
Mayor posibilidad de arcos eléctricos	Relativamente baratos Al no haber soluciones analíticas
Alto costo por volumen	a las ecuaciones de Maxwell que describan el campo, se requiere aislar grandes áreas

Cuando los reactores presurizados son transparentes a las microondas, el calentamiento volumétrico de los reactivos es extremadamente rápido (minutos). Entre estos equipos se pueden mencionar al reactor súper rápido de microonda francés,<sup>24</sup> y la autoclave de microondas de un grupo italiano.<sup>25</sup> Usualmente estos equipos trabajan a presiones de 2-3 y hasta 8-10 MPa y temperaturas de 150 a 250 °C, y son empleados para preparaciones hidro-térmicas y solvo-térmicas, tinciones, esterilización, etc.

La combinación de microondas y presión de vapor se ha empleado exitosamente en un equipo inmenso (7500 L) para reticulación de polímeros, empleando un sistema Hephaistos alemán.<sup>26</sup>

Una de las aplicaciones más difundidas es el empleo de las microondas y vacío para secar alimentos y productos farmacéuticos a bajas temperaturas. Porque este tipo de productos requiere mantener el lote completo a temperaturas suficientemente bajas para evitar el deterioro del producto. Comparados con otros equipos estos secadores son muy eficientes en términos de evaporación de agua o solventes o extracción, pero requieren largos tiempos de secado. Existen estudios tentativos para acoplar con sistemas de microondas más rápidos. Se han desarrollado equipos compactos capaces de alcanzar presiones menores a 1.03 MPa y manejar temperaturas de 30 a 200 °C.<sup>27</sup>

Otra posibilidad que se esta explorando es la combinación de microondas y ultrasonido. Ya que la combinación de estas energías en cierto sentido es complementaria y pueden mejorar un gran número de reacciones para síntesis, extracción de productos naturales y preparación de muestras para análisis químico.



La principal pregunta acerca de combinar estas tecnologías es como colocar el equipo de ultrasonido, generalmente metálico, dentro de la zona de microondas y se han utilizado dos aproximaciones. La primera es usando dos reactores uno para ultrasonido y otro para microondas y un sistema de recirculación que los conecte. Y la segunda opción es usando un reactor que tenga ambas tecnologías pero a diferente altura.<sup>8</sup>

Y ya existen prototipos de estos equipos. Cabe mencionar el reactor híbrido de F Chemat,<sup>28</sup> que tiene un sistema de ultrasonido arriba de la zona de microondas. El equipo de G Cravotto,<sup>29</sup> con un equipo Pyrex que se introduce en la zona de microondas, y el equipo de A Canals<sup>30</sup> que es muy semejante al de Cravotto.

En cuanto a las diferentes modalidades de aplicación de las microondas se pueden incluir: la síntesis en solución, la síntesis en fase sólida, y ganando popularidad rápidamente la síntesis empleando soportes sólidos y la síntesis de polímeros.

Una de las reacciones más estudiadas en MAOS son las reacciones catalizadas por metales de transición. Las reacciones carbono-carbono y carbono-hetero átomo, las cuales requieren horas e incluso días para completarse, y frecuentemente bajo atmosfera inerte y pueden ser aceleradas significativamente empleando calentamiento por microondas en un reactor sellado sin la necesidad de atmosfera inerte.<sup>31</sup>

La síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS de sus siglas en ingles) ha pasado por diferentes etapas incluyendo la síntesis en solución empleando hornos domésticos hasta llegar a equipos diseñados específicamente para síntesis ([www.biotage.com](http://www.biotage.com), [www.cem.com](http://www.cem.com); [www.milestonesci.com](http://www.milestonesci.com); [www.antonpaar.com](http://www.antonpaar.com)) y ha progresado incorporando sistemas de agitación, y controles de temperatura y presión e incluso reactores a prueba de explosiones.<sup>31</sup>

Las microondas han sido empleadas para acelerar la reacción sobre polímeros solubles e insolubles. El poliestireno, anillos de amida y resinas de Merrifield y de Wang son algunos ejemplos de resinas ampliamente empleadas como polímeros insolubles en síntesis en fase sólida con microondas. MAOS es más rápida que las reacciones convencionales lentas, y se aprovecha que la cadena de polímero es en general estable a altas temperaturas usadas con MAOS por periodos cortos de tiempo requeridos para la mayoría de estas reacciones.

Para tener una visión más amplia de las aplicaciones en síntesis en fase solida se pueden consultar las revisiones realizadas por Mavandadi,<sup>32</sup> Kappe<sup>33</sup> y Lew.<sup>34</sup> La síntesis usando reactivos soportados en sólidos se está volviendo muy popular, porque el trabajo y separación de los productos simplemente requiere filtrar el soporte y evaporar el solvente.

Un ejemplo expedito, con alto rendimiento es la síntesis de Imatinib realizada sobre una resina aldehídica resistente a ácidos y empleando microondas. Este inhibidor de la proteína cinasa requirió varias etapas de síntesis y del intermediario 5 al 6 se redujo el tiempo de reacción de 20 h. a 50 minutos y esta reacción tuvo una rendimiento de 98%. El rendimiento final fue cercano al 65% con pureza superior a 90% y sin trazas de otros productos de la resina.<sup>35</sup>

Se ha intentado exitosamente polimerizar PLLA (ácido poli láctico) y PGA (ácido poli glicólico), como reactivos activo y absorbente usando microondas en un solvente inactivo, obteniendo un co-polímero que es dependiente de los pesos moleculares de los reactivos, y las microondas ofrecen la posibilidad de controlar las propiedades de los copolímeros generando entrecruzamientos o esterificación sin afectar las propiedades físicas que en ocasiones son de gran importancia para aplicaciones *in vivo*.<sup>36</sup>

Sea ha producido un co-polímero de quitosan (soluble en ácido) y poli manurónico (soluble en álcali) y poli gularónico con propiedades de súper hinchable y sensible al pH empleando microondas y calentando a 100 °C por 5 minutos y con rendimientos de 95 al 97 % e índices de hinchamiento de 2700 a 3000%, mientras que la síntesis convencional solo alcanzo rendimientos de 74 a 80% e hinchamientos de 1450 a 1900%.<sup>37</sup>

Uno de los mayores trabajos que enfrentan las compañías farmacéuticas es acelerar el desarrollo de medicamentos mediante incrementos en la productividad, descubriendo nuevas moléculas y generando nuevos agentes terapéuticos contra el vasto número de potenciales objetivos de los medicamentos. La meta de la química medicinal es desarrollar moléculas eficientemente e identificar los mejores candidatos con el fin de minimizar la tasa de fallas en ensayos clínicos y alcanzar el mercado rápidamente. La generación de posibles candidatos y su optimización se ha facilitado por el surgimiento de MAOS, ya que esta técnica es actualmente una herramienta importante para el químico medicinal, donde la velocidad de descubrimiento puede igualar la ventaja competitiva en términos de propiedad intelectual, posicionamiento en el mercado y habilidad para entregar nuevas entidades químicas y nuevos candidatos a medicamento. Sin embargo el uso de la MAOS, solo mueve el cuello de botella del proceso de desarrollo de un nuevo medicamento. Un siguiente paso importante en la química medicinal será rebasar o evitar retrasos en el proceso de síntesis-purificación y análisis. La combinación de MAOS y síntesis en sólidos podría ir ganando importancia y volverse una técnica que acelere el proceso de desarrollo de un medicamento, sobre todo porque su empleo es fácil de automatizar. MAOS sin duda jugara un papel importante en el desarrollo de la química, sobre todo porque la síntesis asistida por microondas es la metodología de vanguardia de las compañías farmacéuticas y biotecnológicas hoy en día. Es importante mencionar que de tiempo en tiempo,

el calentamiento por microondas ha permitido llevar a cabo reacciones que previamente no eran factibles por los métodos clásicos, expandiendo el panorama de estructuras accesibles para los químicos. Entre ellas podemos mencionar las reacciones sin solvente, las de reactivos soportados en fase sólida o las reacciones altamente estereo selectivas.

Las diferentes aplicaciones de la radiación de microondas para sintetizar polímeros de manera rápida, reproducible y escalable ya ha sido discutida en diferentes artículos. Pero independientemente del biomaterial, el punto es que las microondas se usan como una nueva herramienta en este campo. Y a diferencia del extenso trabajo publicado en síntesis orgánica donde las microondas ya son una herramienta clave, en el campo de los biomateriales el potencial de esta herramienta sigue sin ser capitalizado. Este fenómeno es evidenciado por las pocas contribuciones disponibles en la literatura científica y todavía pocos intentos a nivel industrial que la utilicen. Un obstáculo que necesita ser superado es la disponibilidad comercial de hornos profesionales capaces de controlar las condiciones de reacción y con ello expandir la aplicabilidad de la radiación de microondas en el área biotecnológica y farmacéutica. Y por otro lado la producción en masa de procesos de reacciones sencillas empleando esta tecnología.

En la síntesis de polímeros orgánicos asistidos con microondas (MAPS), particularmente aquellos con uso biomédico hay que mencionar que probablemente los más ampliamente investigados sean los poliésteres alifáticos. Los mas prominentes son PGA (ácido poliglicólico), PLA (ácido poliláctico) y PCL (policaprolactona), sus combinaciones y los copolímeros de estos con PEG (polietilenglicoles). El aspecto benéfico de las microondas es que optimiza la síntesis en dos rutas, la policondensación de hidroxácidos y la polimerización de anillos abiertos de lactonas. Y una mención aparte serían las reacciones de polimerización con iniciadores sólidos.

El primer trabajo en MAPS apareció en 2001 empleando tolueno y alcanzando pesos moleculares de 39 y 67 kDa con bajo índice de polidispersividad (1.3-1.7) con relativamente bajas potencias (85-170 W), con tiempos de reacción de 15 a 60 minutos y condiciones isotérmicas de 130 °C.<sup>38</sup> Y al optimizar su proceso se alcanzaron pesos moleculares de 100 kDa, usando 225 W y con un rendimiento superior al 90%.<sup>39</sup>

Para la preparación del co-polímero de PGA/PLA se empleo cloroformo, radiación de microondas de 260 W por 25 minutos y en este caso el cloroformo es un absorbente débil de las microondas con baja constante dieléctrica, funcionando como solvente, disipador del calor, dando un efecto de enfriamiento y con esto mantenía una temperatura homogénea.<sup>40</sup>

MAPS se ha desarrollado a una velocidad vertiginosa y existen reportes de numerosas aplicaciones en copolímeros de poliésteres y polióxidos de etileno, poli oxazolinas, poli uretanos, poli alquil carbonatos, poli péptidos, poli éteres, poli amidas, poli anhídridos, etc. Punto y aparte estarían las reacciones

donde se anexa un grupo funcional a los polímeros para adecuar su funcionalidad y finalmente los hidrogeles.

Una diferencia crucial entre fármacos y biomateriales es que los primeros se emplean en grandes cantidades y los segundos en baja concentración por unidad de dosis. En este contexto, la producción masiva bajo altos estándares de calidad todavía es difícil por la falta de equipo de microondas apropiado. Hasta ahora, hay intentos de diseñar reactores de microondas para lotes, semi-continuos y de flujo continuo que han mostrado relativamente independencia y empleando equipo de diseño domestico.

Otra perspectiva interesante es el potencial de esta tecnología en la química de polímeros y para obtener modificaciones químicas específicas. Donde se reduzca el tiempo de reacción de horas a minutos. MAOS ha motivado áreas de investigación como química combinatoria y el descubrimiento de nuevos fármacos, estas disciplinas frecuentemente generan grandes bibliotecas de compuestos. En Japón se estableció la primera planta industrial para síntesis de PLA lo cual representa un giro importante hacia el campo de las microondas. Empleando sus ventajas sobre los métodos convencionales, con lo que se convierten en una de las tecnologías de proceso más versátiles e innovadoras disponibles actualmente.

El empleo de esta tecnología en biomateriales probablemente estará dictado por la habilidad para diseñar y producir hornos profesionales que combinen gran versatilidad de aplicaciones y condiciones de operación a costos razonables.

Un ejemplo especial sería la síntesis hecha en 2004 con ligandos de PET (Positron Emission Tomography) con afinidad menor a nivel picomolar en receptores de acetilcolina, la cual juega un papel importante en las funciones cerebrales.<sup>41</sup>

En el caso de carrageninas cuando se probaron diferentes condiciones de reacción, se obtuvo una mayor velocidad de reacción usando NaOH 2 M y el uso del calentamiento con microondas acelero la velocidad de ciclización de 30-60 veces.<sup>42</sup>

También se han hecho intentos de anexas grupos funcionales a las carrageninas con metal metacrilato empleando radiación de microondas y el resultado es un producto cristalino obtenido rápidamente (2 minutos).<sup>43</sup>

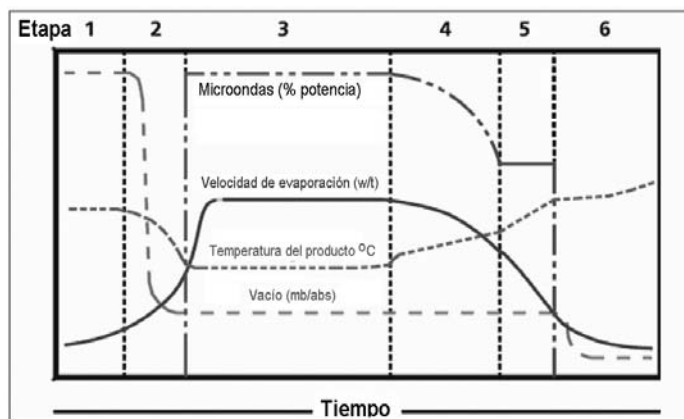
**4. Modalidades de secado: granuladores de alto corte, lecho en movimiento, lecho fluido. Tipos de secado. Secado intermitente, calentamiento indirecto y secado híbrido.**

#### **Granuladores de alto corte**

Aunque las microondas se usan en diferentes equipos de secado, probablemente los equipos que mayor grado de penetración tienen en el mercado sean los equipos granuladores-secadores

de alto corte, dentro de ellos se ubican los equipos conocidos como todo en uno o (single pot). En estos equipos se colocan varios magnetrones de potencia fija en la parte superior y se controla el campo de microondas mediante ciclos de encendido y apagado. En el caso de magnetrones de potencia variable estos se colocan en un área separada y mediante tubería conductora de las microondas se dirige el campo hacia el equipo de granulación.

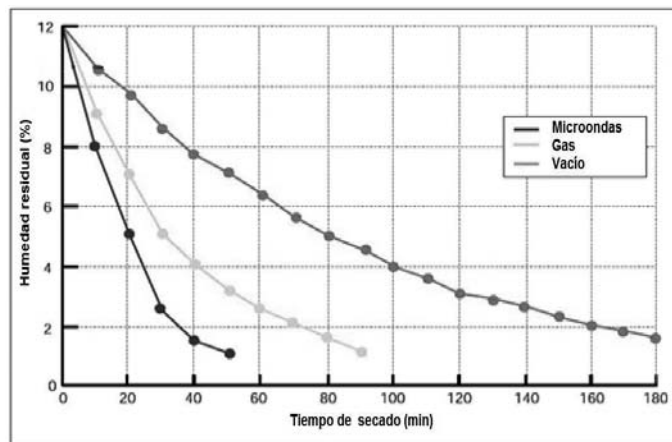
En general los equipos con microondas tienen acoplado un sistema de secado a vacío, y las microondas se usan solo para evaporar el líquido sin calentamiento del producto, y dicha energía la provee exclusivamente el sistema de microondas. La Figura 2 describe las etapas involucradas con dichos equipos combinados con microondas. En esta Figura se muestra un proceso típico de secado asistido por microondas. Después de la granulación (etapa 1), la humedad de los gránulos es eliminada o secada. La presión decrece por vacío en la etapa 2, en consecuencia el agua se evapora y la temperatura del producto decae. Para acelerar el secado, se enciende el magnetron (etapa 3). La entrada de energía de microondas no afecta la temperatura del producto y solo sirve para evaporar el agua sin calentar el producto. Cuando el contenido de humedad del producto empieza a disminuir, su temperatura empieza a incrementar (etapa 4). Entonces, el sistema de microondas se detiene (etapa 5). Si el contenido de humedad de los gránulos es todavía alto, el secado continúa a presión reducida sin la asistencia de microondas (etapa 6).<sup>4</sup>



**Figura 2. Proceso de secado asistido por microondas (duración: usualmente entre 45 a 120 min).**

La Figura 3 muestra un comparativo de curvas de secado realizado a escala piloto de humedad vs. tiempo usando diferentes técnicas de secado y donde se puede apreciar fácilmente la efectividad de las microondas comparada con el empleo de gas o vacío para eliminación de humedad.<sup>44</sup> Además, modelos físicos han demostrado que la energía de microondas provee un incremento de la eficiencia comparada con métodos convencionales de secado, cuya afirmación es apoyada principalmente por la Industria Cerámica,<sup>44</sup> incluso sistemas de secado a vacío presentan tiempos de secado demasiado largos y

mas pensando en fármacos sensibles a la temperatura. La eficiencia puede ser aumentada si se emplea un gas para que arrastre la humedad de la cámara y como se aprecia en la Figura la alternativa con tiempos de secado más cortos es la tecnología de microondas. En la práctica los equipos más eficientes son aquellos que combinan microondas y vacío.



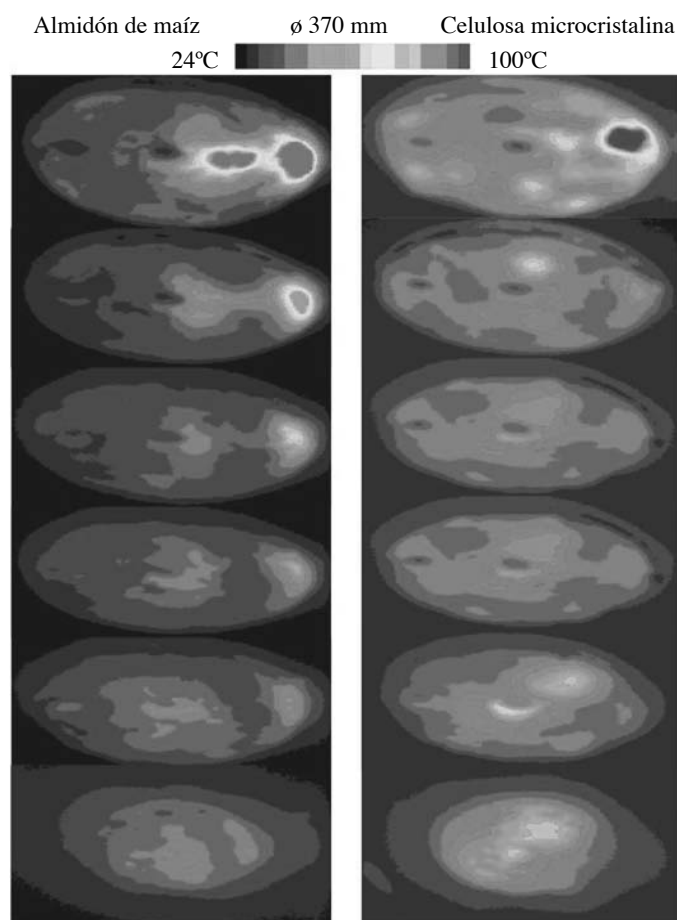
**Figura 3. Escala piloto de humedad vs Curvas de tiempo de secado.**

Se ha propuesto sustituir las microondas con calentamiento por infrarrojo y asistido con gas aprovechando que el infrarrojo también emplea ondas electromagnéticas pero que son de 4 a 5 órdenes de magnitud más pequeñas que las microondas. Por esta razón el comportamiento de los materiales sería diferente al ser expuesto a infrarrojo. Aunque las microondas penetran el material, debido a su relativa gran longitud de onda y transferencia de energía selectiva, el infrarrojo cuenta con mayor energía e interactúa principalmente con el material de la superficie y el cercano a la superficie (IR con su alta frecuencia solo penetraría una fracción de un micrón). Las microondas son monocromáticas y la radiación IR es poli cromática estimulando diferentes vibraciones moleculares. Por esta razón el IR dependerá mucho de la composición del material a secar, del nivel de humedad cercano a la superficie, porque las moléculas solo absorben la energía de una longitud de onda característica.

Los equipos con microondas son utilizados principalmente para la producción de gránulos sensibles al calor.<sup>45</sup> Sin embargo, la geometría y construcción de la cavidad de microondas ha sido diseñada principalmente para la granulación de alto corte (high-shear), la forma de estos equipos afecta la uniformidad de las microondas en los materiales a exposición por lo que se ha tenido que incorporar un movimiento de balanceo a estos equipos para compensar esta deficiencia. Porque el empleo del impulsor provocaría desgaste en las partículas y no puede emplearse mientras se aplica el campo de microondas por interferir con el campo.

En cuanto a determinar el punto final de secado se han manejado diferentes alternativas. La primera es considerar si dentro de la formulación está presente un excipiente con alto factor de pérdida dieléctrica (como el almidón) y entonces se recomienda un seguimiento de la temperatura del producto. Sin embargo, si en la formulación predominan excipientes con un bajo factor de pérdida (por ejemplo lactosa), entonces la temperatura tenderá a subir muy lentamente y se recomienda monitorear la cantidad de microondas reflejadas para tener una medición adicional respecto al punto final de secado.

Una revisión más estuvo dirigida a mapear experimentalmente y evaluar la distribución del calor de forma cuantitativa, trabajaron con un equipo Single-pot (Collette Ultima 25 1: granulador de alto corte) que incorpora vacío y opción de secado por microondas. Haciendo una revisión en 3D mediante determinación de temperatura con infrarrojo en el lote completo de gránulos de almidón, dividiendo dicha carga de trabajo en capas de teflón para tener superficies seccionales.<sup>46</sup> En dicho estudio se encontró la aparición de puntos con sobrecalentamiento (hot spots) inmediatamente después de apagar el campo de microondas. Por lo que diseñaron un sistema de capas dentro del equipo para poder dar seguimiento 3D al material obteniendo la perspectiva de homogeneidad de temperatura a diferentes alturas.

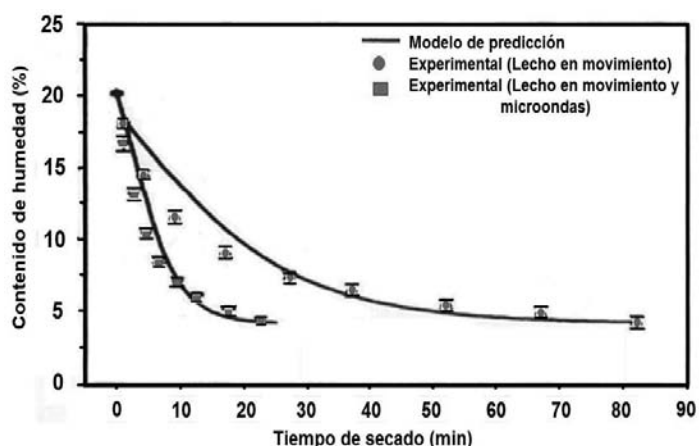


**Figura 4.** Termocartogramas en 2D de seis capas de almidón de maíz y de celulosa microcristalina.<sup>47</sup>

### Lecho en movimiento (Spouted-bed)

El secado por liofilización, el cual sublima la humedad bajo vacío, puede originar alta calidad en el producto, pero el costo de la producción es muy elevado. Es por lo tanto deseable el desarrollo de otras técnicas de secado que puedan producir productos con costo relativamente bajo y de alta calidad. Una de ellas seguirá siendo la energía de microondas para acortar los tiempos de proceso, especialmente en el periodo de secado de velocidad decreciente,<sup>47</sup> además de incrementar la velocidad de secado y mejorar la eficiencia térmica. El secado por microondas tiene el potencial de originar mejor calidad, debido a la reducción sustancial en los tiempos de secado, sin embargo, su mayor barrera que dificulta su aplicación comercial es el calentamiento desigual.<sup>48</sup> Este problema ha sido superado al desarrollar equipos que provocan movimiento en el lecho de material a secar combinándolos con el calentamiento de microondas (MWSB= microwave spouted bed) para el secado de rodajas de manzana.<sup>49</sup>

La Figura 5 muestra el realce en el proceso de secado en un equipo spouted-bed de forma individual y combinado con microondas en rodajas de manzana. También muestra la efectividad de desarrollar un modelo matemático de transferencia de masa y calor basándose en las ecuaciones que gobiernan dicho fenómeno y que resultó ser una herramienta efectiva para predecir la distribución de humedad, temperatura y presión en el material. Dicho modelo matemático concordó con los resultados experimentales, cumpliendo así con el objetivo del estudio.<sup>21</sup>



**Figura 5.** Contenido de humedad; predicción de un modelo vs. Resultados experimentales de MWSB y SB.

### Lecho fluido

Este equipo ha sido incluido en estudios para investigar y comparar la influencia del secado por microondas en la degradación de gránulos con un principio activo sensible a la humedad como el ácido acetilsalicílico (ASA), con respecto a métodos convencionales de secado, donde fue incluido al igual que un horno de aire caliente. El resultado fue satisfactorio para el proceso con microondas mostrando menor degradación del



ASA después de dos meses de almacenamiento, donde mostró el mejor resultado en uno de los tres niveles de energía evaluados, esto tiene particular relevancia ya que al final del secado al compararse todos los métodos evaluados, la cantidad de ASA degradado fue mayor para las microondas, sin embargo, ya no se incrementó después del almacenamiento a diferencia de los demás.<sup>50</sup> En un siguiente estudio fueron comparadas las propiedades de gránulos preparados en un granulador high-shear y secado por diferentes métodos: lecho fluido (Glatt WSG 200) y microondas acoplado con vacío (Collette Ultima Pro 600), las condiciones del estudio fueron: vacío 50 mbar, microondas 22 KW, mezclado continuo a 20 rpm, tiempo de proceso 58 min. y temperatura de producto 43 °C y se compararon las propiedades de las tabletas elaboradas, donde concluyeron que a pesar de las diferencias físicas de sus mecanismos de acción, ambas tecnologías proveían alta seguridad para la producción a escala de los componentes bajo dicho estudio. Si embargo, aclaraban que la elección de la tecnología más segura para procesar un material requiere de un cuidadoso número de criterios, tal como las propiedades del principio activo, tipo de solvente, tiempo de proceso entre otros. También hacen mención que los gránulos procesados por microondas permanecieron más esféricos, con menor porosidad, mayor densidad aparente y compactada que los procesados por lecho fluido y que los gránulos obtenidos por microondas requieren mayor fuerza de compresión.<sup>51</sup>

### Tipos de secado

La temperatura de secado y la potencia de las microondas son dos de los factores más importantes en el secado por microondas. Estos dos factores tienen influencia significativa sobre los parámetros de secado como el tiempo de secado, curva de secado, velocidad de secado, eficiencia del secado y calidad del producto final. Para mejorar el secado por microondas, se han realizado numerosos estudios para investigar el efecto de diferentes niveles de potencia de las microondas y las temperaturas de secado, y se han establecido diferentes modelos de predicción.<sup>52</sup> Dependiendo de la forma de aplicación de las microondas se podría hablar de diferentes modalidades de aplicación: secado intermitente, calentamiento indirecto y secado híbrido.

### Secado intermitente

En este caso en lugar de aplicar las microondas de forma constante se establecen diferentes tiempos de apagado-encendido, con lo que se obtiene un efecto de atenuación y se permite que otros procesos cinéticos más lentos se desarrollen y cambien las características finales del producto.

Un trabajo de Jumah et al.,<sup>53</sup> mostró el efecto de la intermitencia sobre el rendimiento en el proceso de secado, ver Tabla 5. Esta Tabla muestra que los periodos de atenuación más largos (intermitencia  $A = 1/4, 1/3$ ) originan menor consumo de energía y mayor ahorro (observar las dos últimas columnas). Cabe mencionar que los periodos de atenuación van disminuyendo en

los distintos equipos de secado en los que se maneja este tipo de secado a excepción de cómo se aplica para las microondas, el cual siempre es un tiempo constante de intermitencia.

**Tabla 6. Efecto de la intermitencia sobre el rendimiento del proceso de secado**

A	Relación del tiempo total del proceso	Relación del tiempo de secado efectivo	Porcentaje de energía ahorrada sobre el secado continuo
1/4	2.32	0.63	37
1/3	1.95	0.70	30
1/2	1.48	0.77	23
2/3	1.19	0.81	19
1	1	1	-

Se ha reportando el efecto de las microondas durante el secado de arcilla y la presencia de estrés interno. La tensión máxima y estrés de compresión dentro de dicho proceso puede reducirse significativamente cuando se emplea el secado con microondas de forma intermitente.<sup>54</sup> Hay que mencionar que la cerámica no es un producto sensible al calor y no presenta baja calidad a altas temperatura, sin embargo, se observó que el “crack” mecánico fue afectado por la intermitencia de las microondas.<sup>55</sup> Otro trabajo demostró las ventajas del secado con microondas acoplado con vacío de modo intermitente en materiales alimenticios como fresas, en términos de eficiencia de energía y calidad del producto en función del color y textura. Se reportó una relación apagado/encendido donde el tiempo de apagado fuera relativamente más prolongado, fue mejor para la eficiencia del proceso, ya que mientras más prolongado sea el tiempo de encendido, la temperatura tiende a incrementar en el producto y originar la degradación y bajar la calidad de los materiales sensibles al calor.<sup>56</sup>

Más estudios han sido realizados para investigar el uso intermitente del secado por microondas y el efecto sobre el encogimiento, estos han sido tanto numéricos como experimentales y han sido reportados para mejorar la calidad del secado en productos alimenticios (zanahorias y papas) al igual que su distribución de temperatura.<sup>57,58</sup>

### Calentamiento indirecto por microondas

Estos sistemas se han diseñado para generar un gradiente térmico moderado, proporcionando un calentamiento uniforme y suficiente de la muestra. Se han empleado potencias de microondas desde 136 hasta 800 W. Se emplea un material como receptor de las microondas que se calienta uniformemente y transfiere por conducción el calor a la muestra. Se han empleado discos de  $\beta$ -SiC (perdida dieléctrica 27.99) como receptores de las microondas, donde la muestra tiene un grosor de 1-2 mm y se han realizado experimentos de deshidratación con carbonato de sodio hasta con 50 g de muestra y se han



alcanzado temperaturas hasta de 500 C.<sup>59</sup> En este trabajo aparece el término susceptor y aplica para un material de soporte que absorbe las microondas las convierte en calor y por conducción transfiere la energía a la muestra.

### **Secado híbrido<sup>60</sup>**

Un secador híbrido con microondas es un equipo compuesto por un “aplicador de área”, en el cual el producto esta sujeto a las microondas, esta área esta revestida con material reflejante para distribuir las microondas dentro del secador (generalmente de acero inoxidable o aluminio) además de proteger el medioambiente del campo electromagnético generado por las microondas. Las dos partes básicas de este secador es el flujo continuo de aire y la cámara de secado, la primera para acortar los tiempos de secado e ideal para la producción de una línea automatizada, mientras que la cámara es recomendada para procesos de secado que requieren varias horas para productos con diferente grosor de pared. Existen dos tipos de secadores híbridos de flujo continuo y por lotes. Los de flujo continuo son ideales para producción automática con tiempos de secado de menos de una hora, mientras que los secadores por lotes están dirigidos a secados de varias horas.

### **Seguridad en el manejo de microondas**

En el caso de secadores de flujo necesariamente deben contar con entrada y salida abiertas y se debe cuidar que cuente con zonas de absorción de microondas para que no presente fugas o que sean menores a 5 mW/cm<sup>2</sup> este valor es comparable a las fugas permisibles con un teléfono celular. (La velocidad de fuga permitida, por el DIN EC 27 (CO) 48, es menor de 50 W/m<sup>2</sup> a una distancia de 5 cm).

Según el centro de dispositivos y salud radiológica de la FDA y la ANSI son 5mW/cm<sup>2</sup> de exposición máxima a 5 cm de cualquier superficie del equipo de microondas a una frecuencia de 2450 MHz.<sup>61</sup> Otra modificación de seguridad que han agregado a los granuladores con microondas y vacío es que el campo de microondas solo puede ser encendido cuando la presión está por debajo de 30-100 mbar.

## **5. Modificación de la liberación de fármacos: nano - matrices, complejos de inclusión, micro - esferas, caracterización de películas**

### **Nano matrices**

La difusión inducida por microondas (MIND) para generar nano matrices es una iniciativa amigable con el medio ambiente para obtener la solubilización de fármacos en estado sólido. Esta se puede hacer con equipos con un aplicador de microondas sencillo o múltiple. Se ha empleado para fármacos clase II (Ibuprofen, y Nifedipino) y matrices 3D con Crospovidona y Ciclodextrinas. El resultado es una transformación significativa de micro cristales hasta obtener sectores (clusters) moleculares. Con una cristalinidad residual menor al 30%. La efectividad de MIND quedo establecida y la

transferencia de tecnología a la industria está en etapa de factibilidad.<sup>62</sup>

En particular, la tecnología de microondas se ha considerado para preparar formas de dosificación de lata liberación, para fármacos poco solubles ( Nimesulida), empleando una cantidad de fármaco y Gelucire® 50/13 y Poloxamero 188 (Lutrol® F 68) como surfactantes acarreadores. Una cantidad fija de mezcla (por ejemplo 1 g) fue sujeta a microondas a diferentes tiempos, usando una potencia de 600W de un horno domestico colocando solamente un vaso a la vez y se registro la temperatura mediante termómetro de inmersión. Empleando un surfactante es posible obtener un alto grado de biodisponibilidad para fármacos poco solubles como Nimesulida y estabilizar la dispersión solida y con esto evitar la cristalización del fármaco.<sup>63</sup> Un estudio similar con ibuprofeno mostro que la técnica de microondas es viable para preparar sistemas binarios libres de solvente (complejos de inclusión) y que la caracterización física de los sistemas activados por microondas muestran una completa amorfización del fármaco, sin aparición de formas polimórficas.<sup>64</sup>

Las matrices se prepararon por extrusión con Sulfatiazol como fármaco modelo: las matrices se irradiaren con microondas a 80 W por 10, y 20 minutos o tres ciclos consecutivos de 10 y 20 minutos. Se evaluaron los perfiles de disolución, contenido de fármaco, polimorfismo, interacción polímero-fármaco, entrecruzamiento y complejación. Las matrices de quitosan, alginato-quitosan y alginato no fueron afectadas por las microondas, La liberación de fármaco siguió dependiendo de la interacción con el polímero, las matrices de alginato recién fabricadas respondieron mejor a las microondas y no requirieron ciclos intermitentes de microondas para promover el retardo en la liberación. Los efectos de las microondas en las propiedades de liberación del fármaco de las matrices fueron ampliamente afectados por el arreglo de las cadenas de polímero.<sup>65</sup>

### **Complejos de inclusión**

La radiación con microondas también fue exitosa para obtener complejos de inclusión de carvedilol para mejorar la solubilidad de este fármaco clase II.<sup>66</sup> En otro estudio se utilizo ciclo dextrinas y PVP CL como acarreadores, obteniendo una reducción en la cristalinidad, la ciclo dextrina fue usada porque instantáneamente alcanza un estado de resonancia con el campo de microondas.<sup>67</sup>

Posteriormente otro estudio se uso pectina en lugar de alginato condiciones de irradiación de 80 W por 5, 10, 21 y 40 minutos, el fármaco modelo fue diclofenaco sódico. El fármaco no fue afectado por la radiación, la liberación fue controlada por la interacción del fármaco con el polímero. Las microondas aumentaron la velocidad de la liberación en el caso de usar pectina y en el caso de usar quitosan se produjo el efecto contrario.<sup>68</sup>

### Micro-esferas

El proceso de entrecruzamiento de macromoléculas naturales con energía de microondas podría ser una excelente alternativa para evitar los problemas de toxicidad de residuos químicos de agentes entrecruzadores y más allá incluso productos de biodegradación de las macromoléculas entrecruzadas químicamente. El tratamiento con microondas por un periodo de tiempo corto (10 min) a temperaturas arriba de 220 °C demostró ser capaz de entrecruzar micro esferas de gelatina. Donde se considera que el grupo amino y el grupo carboxilo probablemente reaccionaron por condensación. Además los resultados experimentales demostraron que “*in vitro*” y particularmente “*in vivo*” estas micro esferas tratadas con microondas pueden fácilmente ser degradadas y son bien toleradas. Por lo que micro esferas de gelatina tratadas con microondas son susceptibles de emplearse en sistemas de liberación de fármacos. Por último si se cargan las micro esferas por el método de saturación se evita incluso que el fármaco pueda degradarse por efecto de la temperatura y seleccionando adecuadamente el sistema de solventes, pueden cargarse tanto fármacos solubles en agua como fármacos insolubles en agua.<sup>69</sup>

### Caracterización de películas

El estudio explora la posibilidad de aplicar las microondas como herramienta no destructiva para caracterizar las propiedades de una película de HPMC para usarse como sistema de liberación transdérmico. La técnica desarrollada fue capaz de evaluar el estado de interacción de entre polímero, plastificante y/o fármaco (Loratadina) en mezcla binaria con HPMC utilizando 8 y 12 GHz y realizando mediciones de la capacidad de transmisión, reflexión y absorción de las películas estudiadas.<sup>70,71</sup>

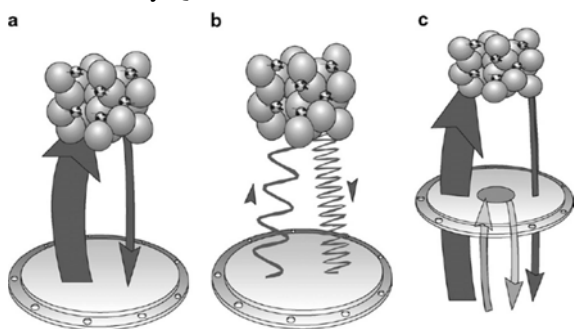
### 6. Otras aplicaciones de las microondas

Independientemente de la forma en que se combinen las microondas, han demostrado que su mecanismo de acción las hace versátiles en distintas áreas de investigación. Los calentadores que incorporan esta tecnología de alta frecuencia están diseñados para incrementar la velocidad, la eficiencia de energía del “*coating*”, “*curing*”, secado o procesamiento de varios materiales.<sup>72</sup> Dentro del área química industrial también han sido utilizadas, en dicha área se ha sugerido su uso para cambiar las propiedades reológicas de las mezclas de carbón de alfa-sílice a beta-sílice, para lograr mayor estabilidad para su transporte y contribuir con información detallada de las características reológicas en las suspensiones tratadas con microondas.<sup>17</sup> En la actualidad, la energía de microondas ha sido utilizada en una amplia variedad de reacciones químicas, debido a su eficiencia de calentamiento con una remarcable reducción en los tiempos de reacción. Es muy utilizada en síntesis orgánicas de sustancias como bromoalcanos, bromoácidos y ftalimidas.<sup>73,74</sup> También para establecer la viabilidad de la reacción de tres componentes (3-CR) que implica una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un dipolo

generado *in situ* y el acetileno usando energía de microondas.<sup>75</sup> Dentro del área de la Ingeniería de materiales se han realizado experimentos que se basaron en el planteamiento de que al aumentar la cantidad de alúmina en la mezcla de reactivos se favorece la formación de espinel, ya que ésta es la encargada de absorber la energía en el sistema. La primera observación que se desprende de este trabajo es que la presencia de Fe influye en el calentamiento y en la morfología de las superficies de las muestras y también en el tipo de espinel que se presenta en los productos cerámicos de base alúmina, se aclara que el espinel  $MgAl_2O_4$  es un material que absorbe las microondas de manera limitada.<sup>76</sup> Dentro de la operación de secado, se han evaluado las microondas con diferentes niveles de poder e investigadas a escala laboratorio utilizando una “Arquitectura de Red Neuronal”, esta red permite el análisis de la influencia del poder de calentamiento de las microondas en la cinética de secado de distintos papeles a evaluar, y los resultados basados sobre el modelo de Skansi y procesados en la red, correlacionaron exitosamente con los datos experimentales. Dicha red construye un modelo con el cual describe la dinámica del proceso.<sup>77</sup> Las microondas también han sido utilizadas para compararse entre si y combinadas con un método agregado, como se menciona en los sistemas híbridos, pero aplicadas a material farmacéutico, se ha estudiado el efecto de la temperatura del aire sobre las características de secado microondas-convectivo en lactosa, ácido esteárico, aspirina y ácido benzoico, resultados similares se han registrado en dos distintos trabajos.<sup>78</sup> Debido a su no homogeneidad en el campo electromagnético y su consecuencia de no uniformidad en el patrón de temperatura, también se han realizado estudios para especificar este límite de seguridad y por esta misma razón mapear de forma macroscópica la temperatura en un lecho de almidón de maíz, dividiendo la carga de trabajo con discos de teflón (PTFE) de 1 cm de grosor a una presión de  $50 \pm 5$  mbar en un sistema single-pot (Collette Ultima 251) y utilizando la tecnología de capas 3D e infrarrojo, demostrando que la información obtenida de la carga de trabajo sirve para la optimización del proceso.<sup>11</sup> Una continuación del trabajo mencionado, fue proponer una elección racional basada en experimentos prácticos básicos y elaborados con monitoreo usando capas 3D, técnica que hace posible la elección del diluyente más seguro para formular con un fármaco sensible a la humedad considerando la estabilidad basada en una distribución de temperatura de los distintos diluentes a evaluar, dicho examen les permitió determinar la cantidad de energía de microondas para un intervalo óptimo de temperatura. Esta ventaja hizo posible la elección del mejor diluyente, el cual fue caracterizado en base a la homogeneidad de temperatura. Los materiales evaluados fueron: manitol, lactosa, almidón de maíz, carbonato de calcio, celulosa microcristalina y fosfato de calcio.<sup>46</sup> Un criterio importante para seleccionar excipientes a utilizar con microondas es aquel que presente la mejor uniformidad de temperatura durante la exposición a las microondas.

Continuando con los polvos farmacéuticos, una variedad de excipientes utilizados comúnmente en granulación vía húmeda fueron humectados y fueron secados en un sistema de microondas domestico (2.45 GHz, 800 W) y comparados contra un sistema convencional. Las curvas de secado mostraron un periodo de velocidad constante, seguida por un periodo de velocidad decreciente mucho menor que el presentado por un sistema convencional. La temperatura disminuyó en el material e incremento la velocidad de secado en el proceso entero realizado por microondas, acompañado de una reducción en los tiempos de secado de casi 10 veces, estas características fueron observadas en ocho excipientes evaluados: Pharmatose, Lactochem, Celulosa microcristalina 101, 102, 103 y 200, almidón de maíz y sacarosa. Las cinéticas de secado y los perfiles de temperatura del material, se consideraron adecuados, por lo tanto, aseguran la calidad en el producto. Los resultados de esta investigación permitieron decir que es posible conocer la temperatura a la cual se estaban procesando los materiales. Por otra parte se tiene una comparación realista entre los procesos de microondas y convencional y los resultados mostraron las cualidades buscadas para la aceptación de las microondas en su optimización: mejor uniformidad, la potencia adecuada de microondas y el tiempo más corto de secado, sin daño al material a secar.<sup>79</sup>

El primer reporte de medición de humedad en línea para productos farmacéuticos por tecnología de resonancia de microondas (MRT) aplicada a dos equipos de lecho fluido apareció en 2008 (ver Figura 6), y presentó buena correlación con los métodos tradicionales de determinación de humedad (perdida al secado, IR, titulación por Karl Fisher), con la ventaja de poder hacer una determinación continua y sin riesgos cumpliendo plenamente con la iniciativa de PAT de la FDA.<sup>80</sup> Un estudio recién publicado (2011) combina MRT y el análisis multivariado, usando un juego de 192 lotes de granulado por lecho fluido y determinando humedad, temperatura y densidad de los granulos. Respecto al análisis multivariado se empleo la técnica de mínimos cuadrados parciales (PLS), componentes principales (PCA) y cartas de control de lote multivariadas, con lo cual se reducen significativamente los análisis de laboratorio, el proceso prácticamente se vuelve continuo y cumple con las iniciativas de PAT y QbD de la FDA.<sup>81</sup>



**Figura 6. Principio de la determinación de humedad del producto por un sensor de resonancia de microondas. A) absorción de las microondas por las moléculas de agua. B) Modificación de la frecuencia de las microondas en las partículas. C) Correlación con la señal de un sensor de referencia en el centro del resonador.<sup>80</sup>**

La extracción asistida por microondas es una técnica que ha sido evaluada para la extracción de ingredientes activos farmacéuticos de varias formas de dosificación (por ejemplo Montelukast sódico). Extrayendo activos en tiempos muy cortos, 7 minutos respecto a 30 minutos del método convencional lo cual hace el proceso de extracción más eficiente y con alta productividad.<sup>82</sup>

Para la formación de estructuras de soporte porosas a base de gelatina-almidón e hidroxipatita se utilizó secado por microondas y vacío, además de entrecruzamiento con citrato de sodio. Obteniendo tres soportes con diferentes porcentajes de hidroxipatita 20, 30 y 40% con el objetivo de usarlo para la reparación y regeneración de huesos.<sup>83</sup>

Las microondas también se han empleado exitosamente en la obtención de partículas con distribución de tamaño extremadamente angosta, esto como consecuencia de un calentamiento más uniforme (diferenciales de temperatura muy pequeños) y velocidades de calentamiento uniformes. Esta aportación impacta en que se puede tener control de la velocidad de disolución del polvo dependiente del tamaño de partícula en sólidos<sup>84</sup> y en fase gaseosa<sup>85</sup> acuñando el termino de métodos hidrotérmicos asistidos por microondas.<sup>86,87</sup>

Las microondas también se han utilizado para la purificación de nanotubos con el objetivo de obtener materiales para usos biomédicos.<sup>88</sup>

## 7. Simulación del costo de las microondas<sup>89</sup>

Basados en el estudio realizado y procediendo a que los resultados puedan ser escalables para obtener 350Kg/h de producto final con humedad de 12.5%, se puede estimar el costo de un proceso asistido por microondas como sigue:  $P_{ta}$ = potencia teórica para calentar el producto a 80 °C:

$$P_{ta} = M * C_p * \Delta T$$

Donde  $M$ =kg/s;  $C_p$ = kJ/KgC;  $\Delta T$  = C

Así

$$P_{ta} = \left( \frac{350}{3600} \right) * \left( \frac{23 - 12.5}{100} \right) * 2309 = 30.612 \text{ kW}$$

El total de energía teórica requerida debe ser igual a la suma de las partes calculadas previamente:

$$P_t = P_{ta} + P_{te} = 6.976 + 30.612 = 37.6 \text{ kW}$$

Tomando en cuenta una eficiencia del 80%, el valor para el generador de energía sería:

$$P_g = \frac{P_t}{\eta_a} = \frac{37.6}{0.8} = 47.00 \text{ kW}$$

Adoptando el equipo comercial disponible mas cercano con energía de  $P_g = 50 \text{ kW}$  y estimando que el valor de un sistema de microondas cuesta \$2000 dolares/kW, el costo sería de:

$$C_{mo} = \frac{US\$2000}{kW} * 50kW = US\$100,000$$

Un equipo de microondas cilíndrico rotatorio capaz de procesar 350 kg/h de pasta seca, costaría, aproximadamente \$60,000 dólares, con una inversión total del sistema de microondas de \$160,000 dólares.

El costo de funcionamiento de este tipo de sistemas esta determinado en base a la eficiencia de transmisión de energía desde el generador (nh)) y que se estima en 55%, esto es:

$$P_T = \frac{P_g}{\eta_g} = \frac{47}{0.55} = 85.4kW$$

Tomando el cuenta el costo de la electricidad por kW en  $g_o = 0.10$  dólares, la energía total desde la línea eléctrica se calcula como:

$$C_{er} = g_o * P_T * 1 h = 0.10 * 85.4 * 1 = US\$8.54/h$$

Pero como se pueden producir 350 kg de producto por hora, entonces

$$g_{mol} = \frac{C_{er}}{350} = 0.024 US\$/kg$$

Si se adiciona el costo de la depreciación, considerando un índice de depreciación del 12% anual (que es usual para estos equipos), para un uso de 5500 h laborales/año, entonces:

$$g_{mo2} = \frac{(0.12 * 160000)}{(5500 - 350)} = 0.010 US\$/kg$$

Entonces, el costo total por una nueva opción de secado:

$$g_{mot} = g_{mol} + g_{mo2} = 0.024 + 0.010 = 0.034 US\$/kg$$

Esta cantidad debe adicionarse al costo del proceso convencional, descontando la sección de secado (estimada en \$ 0.502 dólares), por lo que el costo total del proceso con reemplazo de secado convencional por uno de microondas sería:

$$g_{mo} = g_{mot} + 0.502 = 0.536 \frac{US\$}{kg} \text{ de producto}$$

y como se puede apreciar el costo por la implementación de un equipo de secado por microondas requiere una inversión alta, pero a favor tiene un incremento mínimo en los costos del proceso y la recuperación de la inversión sería factible en el corto plazo.

## Conclusiones

El mecanismo de acción de las microondas demuestra ampliamente su versatilidad en distintas áreas de investigación. La principal ventaja de las microondas está identificada en la reducción de los tiempos de proceso y en la calidad del producto final, sobre todo cuando se compara contra el calentamiento convencional.

Se han intentado diferentes estrategias matemáticas para tratar de conocer y predecir el comportamiento de las microondas.

Cada día se aplican más las microondas como una herramienta que ha abierto nuevas posibilidades de síntesis dando lugar a técnicas como MAOS, MAOS en fase sólida y MAPS.

Respecto al secado. El empleo de microondas en industria farmacéutica está enfocado principalmente a la evaluación de gránulos farmacéuticos y utilización de modelos matemáticos que optimicen el proceso de secado. La combinación de microondas y vacío es la metodología con mayores aplicaciones, presenta un conocimiento cada vez más profundo del comportamiento de los equipos y avances importantes respecto a la seguridad en el manejo de esta tecnología.

Las aplicaciones alternativas de las microondas siguen apareciendo para la modificación de la liberación de fármacos, control de la liberación e incluso en la fabricación y purificación de nanotubos.

Finalmente la accesibilidad a esta tecnología incluso a escala industrial cada vez es mayor por lo que sus costos son competitivos con las tecnologías disponibles actualmente en el mercado.

La mayoría de la literatura presenta resultados sobre la calidad del producto, cinéticas de secado, propiedades dieléctricas, aplicación de las microondas y el mecanismo de calentamiento. El riesgo más imperceptible al usar equipos de microondas es la formación de áreas sobrecalentadas, por el impacto que pueden tener sobre la estabilidad del producto. Un criterio importante para seleccionar excipientes a utilizar con microondas es aquel que presente la mejor uniformidad de temperatura durante la exposición a las microondas.

En la medida que se conozca más esta tecnología se irá incorporando en mayor número de procesos farmacéuticos y traerá beneficios en estabilidad, costo y producción de productos farmacéuticos.

El manejo de las microondas requiere aun la incorporación de sistemas de retroalimentación que aseguren un control de la temperatura de la muestra y eviten la aparición de zonas con alto calentamiento (hot spots), o daño a la calidad del producto. Intentos para mejorar este control se han hecho mediante curvas de potencia –tiempo y curvas de potencia-humedad.<sup>52</sup>



## NOTACION

$\rho$  = densidad

$\mu$  = viscosidad

$\varepsilon$  = porosidad

$\varepsilon''$  = factor de pérdida dieléctrica

$\Phi$  = energía absorbida de las microondas

D = coeficiente cinético

Db = difusividad del agua enlazada

hm = coeficiente de transferencia de masa,  $m^2 s^{-1}$

J = flujo de masa difusivo  $kg m^{-2} s^{-1}$

n = flujo de masa,  $kg m^{-2} s^{-1}$  (vector normal a la superficie)

P = presión en Pa

Pc = presión capilar, Pa

q = flujo de calor  $J m^{-2} s^{-1}$

r = radio de la muestra, m

S = saturación

T = temperatura, K

u = velocidad en la superficie,  $m s^{-1}$

X = contenido de humedad (base seca),  $kg\ agua/kg\ solido^{-1}$

## Referencias

- Correa Cuevas LP, Hernández Baltazar E, Villafuerte Robles L. El secado con microondas. *Informacéutico*. 2009; 16(5):10-21.
- Mikrowellenunterstützter Vakuumbandtrockner, IMI company brochure Paris, France, 1979.
- Griet Van Vaerenbergh, GEA Pharma Systems nv. <http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/webdoc/webb87bhnb>: Technical article. Acceso 18 may 2011.
- Stahl H. Single-Pot Systems for Drying Pharmaceutical Granules. *Pharm Technol Eur*. 2000; 12(5):23-34.
- Constant T, Perré P, Moyne C. Drying with Internal Heat Generation: Theoretical Aspects and Application to Microwave Heating. *AIChE J*. 1996; 42(2): 359-368.
- Dwivedi S, Dubey R, Dwivedi A, Kaul S, Gupta P. Microwave Synthesis: A recent advancements in the field of synthetic chemistry. *Chem Inform*. 2010; (22):10-14.
- Sosnik A, Gotelli G, Abraham G. Microwave-assisted polymer synthesis (MAPS) as a tool in biomaterials science: How new and how powerful. *Prog Polym Sci*. 2011. doi:10.1016/j.progpolymsci.2010.12.001.
- C, Mason TJ. Microwave and ultrasonic processing: Now a realistic option for industry. *Chem. Eng. Process*. 2010; (49):885-900.
- Solanki HK, Prajapati VD, Jani GK. Microwave technology a potential tool in Pharmaceutical Science. *Int. J. PharmTech. Res*. 2010; 2(3):1754-1761.
- Ansley W, Weller P. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, Washington. 1994.
- Akos K, Sandor R, Tibor N, Erzsebet PV. "3D layered thermography" method to map the temperature distribution of a free flowing bulk in case of microwave drying. *Int. J. Heat Mass Transfer*. 2005; (49):1015-1021.
- Akos K, Erzsebet P-V, Sandor R, Tibor N, Klara P-H. Practical method for choosing diluent that ensures the best temperature uniformity in the case of pharmaceutical microwave vacuum drying of a heat sensitive product. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2006; (62):101-109.
- Metaxas AC, Meredith RJ. *Industrial Microwave Heating*. IET (The Institution of Engineering and Technology), London. 1986.
- Kraszewski A. Prediction of the Dielectric Properties of a Two-Phase-Mixture, *J. Micro. Power*. 1977; 12(3): 215-222.
- Henn J. Einfluß der Trocknungstechnologie auf die Eigenschaften des Endproduktes, presented at the APV seminar Trocknung in der Pharmazeutischen Verfahrenstechnik, Travemünde, Germany. 1992.
- Martínez-Palou R. Microwave-assisted synthesis using ionic liquids. *Mol. Divers*. 2010; (14): 3-25.
- Winterton N. Solubilization of polymers by ionic liquids. *J. Mater. Sci*. 2006; (16): 4281-93.
- Obermayer D, Gutmann B, Kappe CO. Microwave chemistry in silicon carbide reaction vials: separating thermal from nonthermal effects. *Angew. Chem. Int. Ed*. 2009; (48):8321-8324.
- Veronesi P, Leonelli C, Bassoli E, Gatto A, Iuliano L. Microwave assisted sintering of SLS green metal parts, in: CD-ROM Proceedings of Sintering 2003, Penn State University, State Park, PA, USA, September, 2003. 14-17.
- Campañone LA, Zaritzky NE. Mathematical analysis of microwave heating process. *J. Food Eng*. 2005; (69):359-368.
- Feng H, Tang J, Cavalieri RP, Plumb OA. Heat and mass transport in microwave drying of porous materials in a spouted bed. *AIChE J*. 2001; 47(7):1499-1512.
- Marra F, De Bonis MV, Ruocco G. Combined microwaves and convection heating: A conjugate approach. *J. Food Eng*. 2010; (97):31-39.
- Swami, S. Microwave heating characteristics of simulated high moisture foods. MS Thesis. USA: University of Massachusetts. 1982.
- Leonelli C, Łojkowski W. Main development directions in the application of microwave irradiation to the synthesis of nanopowders, *Chem. Today*. 2007; (25):34, 36-38.
- <http://www.milestonesci.com/ultraclave.php>. Acceso 24 Feb 2011.
- <http://www.fzk.de/fzk/idcplg?IdcService=FZK&node=2231&lang=en>. Acceso 24 Feb 2011.
- Leonelli C, Veronesi P, Grisoni F. Numerical simulation of an industrial microwave assisted filter dryer: criticality assessment and optimization, *J. Microwave Power Electromag. Energy*. 2007; (41):5-13.
- Chemat S, et al. Ultrasound assisted microwave digestion, *Ultrason. Sonochem*. 2004; (11):5-8.
- Cravotto G, Cintas P. The combined use of microwaves and ultrasound: improved tools in process chemistry and organic synthesis. *Chem.-A Eur. J*. 2007; (13):1902-1909.



30. Canals A, et al., Aparato y método que permite irradiar directamente bien de forma simultánea, consecutiva o alternativamente una muestra con radiación de microondas y/o ultrasonidos, Patent Spain. 2009 ES2, 304, 839.
31. Mavandadi F, Pilotti Á. The impact of microwave-assisted organic synthesis in drug discovery. *DDT*. 2006; 11(3/4):165-174.
32. Mavandadi F, Lidström P. Microwave assisted chemistry in drug discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; (4):773-792.
33. Kappe CO. Speeding up solid-phase chemistry by microwave irradiation. a tool for high-throughput synthesis. *Am. Lab.* 2001; (33):13-19.
34. Lew A., et al. Increasing rates of reaction: microwave assisted organic synthesis for combinatorial chemistry. *J. Comb. Chem.* 2002; (4):95-105.
35. Leonetti F, Capaldi C, Carotti A. Microwave-assisted solid phase synthesis of Imatinib, a blockbuster anticancer drug. *Tetrahedron Lett.* 2007; (48):3455-3458.
36. Pandey A, Pandey GC, Aswath PB. Synthesis of polylactic acid-polyglycolic acid blends using microwave radiation. *J. Mech. Behavior Biomed. Mat.* 2008; (1):227-233.
37. Meena R, Chhatbar MU, Prasad Ka, Siddhanta AK. Microwave assisted synthesis of pH-responsive swellable adducts of chitosan-polyuronic acids. *Carbohydrate Polym.* 2011; (83):1402-1407.
38. Liu LJ, Zhang C, Liao LQ, Wang XL, Zhuo RX. Microwave-assisted polymerization of d,l-lactide with stannous octanoate as catalyst. *Chin. Chem. Lett.* 2001; (12):663-4.
39. Zhang C, Liao L, Liu L. Rapid ring-opening polymerization of d,l-lactide by microwaves. *Macromol. Rapid Commun.* 2004; (25):1402-2140.
40. Pandey A, Pandey GC, Aswath PB. Synthesis of polylactic acid-polyglycolic acid blends using microwave radiation. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2008; (1):227-33.
41. Zhang Y, et al. 5-Substituted derivatives of 6-halogeno-3-((2-(S)-azetidiny)methoxy)pyridine and 6-halogeno-3-((2-(S)-pyrrolidinyl)methoxy)-pyridine with low picomolar affinity for  $\alpha\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor and wide range of lipophilicity: potential probes for imaging with positron emission tomography. *J. Med. Chem.* 2004; (47):2453-2465.
42. Navarro DA, Stortz, CA. Microwave-assisted alkaline modification of red seaweed galactans. *Carbohydrate Polym.* 2005; (62):187-191.
43. Prasad K, Meena R, Siddhanta AK. Microwave-induced rapid one-pot synthesis of kappa-carrageenan-g-PMMA copolymer by potassium persulphate initiating system. *J. Appl. Polym. Sci.* 2006; (101):161-166.
44. Hajduk A. Microwave hybrid drying. *Ceramic Ind.* 2003; 153(5):32-35.
45. Kelen Á, Erzsebet PV, Sandor R, Nagy T, Pintye-Hódi K. Practical method for choosing diluent that ensures the best temperature uniformity in the case of pharmaceutical microwave vacuum drying of a heat sensitive product. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006; 62(1):101-109.
46. Kelen Á, Ress S, Nagy T, Pallai E, Pintye-Hódi K. Mapping of temperature distribution in pharmaceutical microwave vacuum drying. *Power Tech.* 2006; 162(2):133-137.
47. Garcia R, Leal F, Rolz C, Drying of Bananas Using Microwave and Air Ovens. *Int. J. Food Sci. & Technol.* 1988; 23(1):73-80.
48. Mullin J, Microwave Processing. *New Methods of Food Preservation*, G. W. Gould, ed., Blackie, London. 1995, p.112.
49. Feng H, Tang J, Microwave Finish Drying of Diced Apples in a Spouted Bed. *J. Food Sci.* 1998; 63(4):679-683.
50. Chee SN, Johansen AL, Gu L, Karlsen J, and Sia Heng PW. Microwave Drying of Granules Containing a Moisture-Sensitive Drug: A Promising Alternative to Fluid Bed and Hot Air Oven Drying. *Chem. Pharm. Bull.* 2005; 53(7):770-775.
51. Hegedús Á, Pintye-Hódi K. Comparison of effects drying techniques on properties of granules and tablets made on a production scale. *Int. J. Pharm.* 2006; 330(1-2): 99-104.
52. Zhenfeng L, Raghavan GSV, Orsay V. Temperature and power control in microwave drying. *J. Food Eng.* 2010; 97:478-483.
53. Jumah RY, Mujumdar AS, Raghavan GSV. A Mathematical model for constant and intermittent batch drying of grains in a novel rotating jet spouted bed. In: Turner I, Mujumdar AS. (Eds.), *Mathematical modeling and numerical techniques in drying technology*. Marcel Dekker, New York. 1996; 339-380.
54. Gong ZX, Mujumdar AS, Itaya Y, Mori S, Hasatani M, Drying of clay and non-clay media: heat and mass transfer and quality aspects. *Drying Tech. Int. J.* 1998; 16(6):1119-1152.
55. Itaya Y, Uchiyama S, Mori S, Internal heating effect on ceramic drying by microwaves. In: Ramli, E.W. (Ed.), *Proceedings of Asia-Australia Drying Conference*. Institution of Chemical Engineers Publication, Malaysia. 2001, p.277-286.
56. Gunasekaran, S, Pulsed microwave-vacuum drying of food. *Drying Tech. Int. J.* 1999; 17(3):395-412.
57. Raghavan GSV, Silveira AM, Shrinkage characteristics of strawberries osmotically dehydrated in combination with microwave drying. In: *Proceedings of the First Asia-Australia Drying Conference*. Bali Press, Indonesia. 2001, p.117-135.
58. Sanga E, Mujumdar AS, Raghavan GSV. Experimental and numerical analysis of intermittent microwave-convection drying. In: Ramli, E.W. (Ed.), *Proceedings of Asia-Australia Drying Conference*. Institution of Chemical Engineers Publication, Malaysia. 2001, p. 203-215.
59. Seyrankaya A, Ozalp B. Dehydration of sodium carbonate monohydrate with indirect microwave heating. *Thermo. Acta* 2006; (448): 31-36.
60. [http://www.ceramicindustry.com/Articles/Feature\\_Article/f6018458b3ac7010VgnVCM100000f932a8c0\\_\\_\\_\\_\\_](http://www.ceramicindustry.com/Articles/Feature_Article/f6018458b3ac7010VgnVCM100000f932a8c0_____). Acceso 18-may-2011.

61. Performance standards for microwave and radiofrequency emitting products, 21 CFR part 1030. General services administration FDA, 1 Abril 1988, 461-464.
62. Bergese P, Colombo I, Gervasoni D, Depero LE. Microwave generated nanocomposites for making insoluble drugs soluble. *Mat. Sci. Eng. C*. 2003; (23):791-795.
63. Moneghini M, Zingone G, De Zordi N. Influence of the microwave technology on the physical-chemical properties of solid dispersion with Nimesulide. *Powder Tech.* 2009; (195):259-263.
64. Moneghini M, Bellich B, Baxa P, Princivalle F. Microwave generated solid dispersions containing Ibuprofen. *Int. J. Pharm.* 2008; (361):125-130.
65. Wong TW, Chan LW, Kho SB, Heng PWS. Aging and microwave effects on alginate/chitosan matrices. *J. Cont. Rel.* 2005; (104):461-475.
66. Xianhong W, Fei T, Zhijun J, Ziuyang L. Preparation and study the 1:2 inclusion complex of carvedilol with  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2004; (34):517-523.
67. Bergese P, Colombo I, Gervasoni D, Depero LE. Microwave generated nanocomposites for making insoluble drugs soluble. *Mater. Sci. Eng.* 2003; (23):791-795.
68. Nurjaya S, Wong TW. Effects of microwave on drug release properties of matrices of pectin. *Carbohydrate Polym.* 2005; (62):245-257.
69. Vandellia MA, Romagnoli M, Montia A, Gozzi M, Guerra P, Rivasi F, Forni F. Microwave-treated gelatin microspheres as drug delivery system. *J. Cont. Rel.* 2004; (96):67-84.
70. Nor KA, Wong TW, Deepak KG, Mohd NT. Characterization of hydroxypropylmethylcellulose films using microwave non-destructive testing technique. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007; (43):549-557.
71. Wong TW, Deepak KG, Taib MN, Anuar NK. Microwave non-destructive testing technique for characterization of HPMC-PEG 3000 films. *Int. J. Pharm.* 2007; (343):122-130.
72. Sawires L. Catch the Microwave. *Process Heating* 2004; 11(11):33-35.
73. Goverdhan LK, Kaur I, Bhandari M, Singh J, Kaur J. Functional Group Transformations of Diol, Cyclic Ethers, and Lactones Using Aqueous Hydrobromic Acid and Phase Transfer Catalyst under Microwave Irradiation. *Org. Process Res & Dev.* 2003; 7(3):339-340.
74. Martin B, Sekjic H, Chassaing C. Microwave-Assisted Solid-Phase Synthesis of Phthalimides. *Organic Lett.* 2003; 5(11):1851-1853.
75. Bora U, Saikia A, Boruah RC. A Novel Microwave-Mediated One-Pot Synthesis of Indolizines via a Three-Component Reaction. *Organic Lett.* 2003; 5(4):435-438.
76. Aguilar G, Juan A. Procesamiento de materiales por medio de microondas en la FIME. *Ingenierías*. 2001; 32-39.
77. Sander A, et al. Research on Dynamics and Drying Time in Microwave Paper Drying. *Chem. Biochem. Eng. Q.* 2003; 17 (2):159-164.
78. McMinn WAM, McLoughlin CM, Magee TRA. Microwave-convective drying characteristics of pharmaceutical powders. *Power Tech.* 2005; (153):23-33.
79. Correa C, Laura P. TESIS: Factibilidad y funcionalidad del secado por microondas en excipientes farmacéuticos. Facultad de Farmacia, UAEM. 2007, p.1-112.
80. Buschmüller C, Wiedey W, Döschner C, Dressler J, Breitzkreutz J. In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; (69):380-387.
81. Lourenço V, Herdling T, Reich G, Menezes JC, Lochmann D. Combining microwave resonance technology to multivariate data analysis as a novel PAT tool to improve process understanding in fluid bed granulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011. doi:10.1016/j.ejpb.2011.02.008.
82. Hoang TH, Sharma R, Susanto D, Maso M Di, Kwong E. Microwave-assisted extraction of active pharmaceutical ingredient from solid dosage forms. *J. Chrom. A.* 2007; (1156):149-153.
83. Sundaram J, Durance TD, Wang R. Porous scaffold of gelatin-starch with nanohydroxyapatite composite processed via novel microwave vacuum drying. *Acta Biomaterialia*. 2008; (4):932-942.
84. Leonelli C, Łojkowski W. Main development directions in the application of microwave irradiation to the synthesis of nanopowders, *Chem. Today* 25 (2007) 34, 36-38 and special issue of *Chemistry Today* titled: Focus on microwave microreactors, 2008, [http://www.chemistrytodayssupplement. asp?ANNO=2008](http://www.chemistrytodayssupplement.asp?ANNO=2008). Acceso 24 Abr 2010.
85. Agostino A, Bonometti E, Castiglioni M, Lausarot PM. Preparation of germanium monosulfide particles by microwave assisted sublimation, *Mater. Res. Innov.* 2004; (8):44-47.
86. Rizzuti A, Leonelli C. Crystallization of aragonite particles from solution under microwave irradiation, *Powder Tech.* 2008; (186):255-262.
87. Jhung SH, Lee JH, Yoon JW, Hwang YK, Hwang JS, Park SE, Chang JS. Effects of reaction conditions in microwave synthesis of nanocrystalline barium titanate, *Mater. Lett.* 2004; (58):3161-3165.
88. Foldvari M, Bagonluri M. Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: I. Pharmaceutical properties. *Nanomedicine: Nanotech. Biol. Med.* 2008; (4):173-182.
89. Berteli MN, Marsaioli Jr. A. Evaluation of short cut pasta air dehydration assisted by microwaves as compared to the conventional drying process. *J. Food Eng.* 2005; (68):175-183.