



# Processi intensificati in ambito farmaceutico: le applicazioni di potenza delle microonde

*L'interesse per le applicazioni di potenza delle microonde, cioè per il riscaldamento attuato mediante campi elettromagnetici, nel settore farmaceutico è relativamente recente e poco diffuso. Un non consolidato know-how rende prudenti gli investimenti industriali e, sotto un profilo più tecnico, la necessità di avere una uniforme distribuzione del calore per scongiurare elevate temperature locali nei materiali e la possibilità di un aumento incontrollato di queste ultime costituiscono i principali fattori limitanti. La conoscenza dei meccanismi e dell'intensità delle interazioni campi elettromagnetici-materiali di interesse farmaceutico è alla base del possibile sviluppo di apparecchiature e nuovi metodi di lavorazione*

**L**e applicazioni del riscaldamento a microonde che soprattutto nel campo alimentare hanno ottenuto grande risonanza scientifica e industriale, non hanno ricevuto la stessa attenzione nel settore tecnologico-farmaceutico. Di fatto, le esperienze accreditate nel panorama della ricerca scientifica sono limitate a studi ancora sperimentali, quasi tutti su piccola scala.

L'interesse per le applicazioni di potenza delle microonde, cioè del riscaldamento attuato mediante campi elettromagnetici (CEM), in ambito farmaceutico è relativamente recente [1]. Su piccola scala, e in prevalenza in ambito accademico le microonde sono state applicate per trattamenti di essiccamento e/o finalizzati al cambiamento di alcune proprietà di farmaci ed eccipienti grazie a specifiche interazioni, anche di natura non termica, tra materiale e microonde [2]-[4]. Queste ultime includono modificazioni chimico-fisiche di alcune strutture molecolari indotte allo scopo di migliorare solubilità e biodisponibilità, rinforzo dei legami tra catene polimeriche (*curing*) o, interazioni di diversa natura che possono avere effetto sulla veicolazione e nel direzionamento di farmaci verso specifici siti di azione. A fronte delle azioni funzionalizzanti appena descritte, i principali *drawbacks* paventati riguardano possibili interazioni indesiderate tra materiale e microonde che possono minacciare il profilo terapeutico e di sicurezza del pro-

dotta farmaceutico finale [5]. Da ciò scaturisce la rilevanza della conoscenza del comportamento dielettrico (analisi delle proprietà dielettriche) dei materiali a uso farmaceutico, ossia la natura e l'entità delle interazioni possibili tra le strutture materiali e i CEM applicati. L'analisi delle proprietà dielettriche può indirizzare la conduzione di operazioni tecnologiche che richiedono l'uso del calore evitando i potenziali e latenti effetti collaterali (come alterazioni strutturali e morfologiche indesiderate) e ottimizzare la spesa energetica.

### Le fenomenologie dissipative

L'azione riscaldante nella regione spettrale delle microonde avviene attraverso le fenomenologie dissipative denominate *perdite per effetto Joule e perdite dielettriche* [6] [7]. Si tratta in ogni caso di azioni che i CEM esercitano sulle cariche microscopiche che costituiscono l'intima struttura della materia (elettroni, nuclei atomici).

Le perdite per effetto Joule si manifestano nei materiali conduttori (tipicamente i metalli) o anche nei materiali dielettrici in presenza di specie ioniche (per esempio, le soluzioni saline) che determinano una debole conducibilità.

Esse si verificano in seguito alle collisioni degli elettroni e/o degli ioni liberi di muoversi all'interno del materiale se sottoposto all'azione di CEM (l'attrito che dà luogo alla generazione di calore è denominato effetto Joule).

Le perdite dielettriche dipendono dal fenomeno della polarizzazione elettrica, i cui effetti sono particolarmente accentuati nei cosiddetti dielettrici polari. I dielettrici polari, come per esempio l'acqua, sono costituiti da molecole asimmetriche, in cui i centri delle cariche positive (nuclei) e negative (elettroni) non coincidono. Per questa ragione le molecole si comportano come una coppia di cariche puntiformi di segno opposto, separate da una certa distanza (dipolo elettrico).

Sotto l'azione del campo elettrico, i dipoli sono soggetti a una coppia di forze che tende ad allinearli al campo. In assenza di campi applicati i dipoli sono orientati in modo del tutto casuale per effetto del moto d'agitazione termica; l'applicazione di un campo elettrico esterno comporta una orientazione definita per tutti i dipoli (po-

larizzazione). Se, come avviene durante la propagazione di un'onda, il campo oscilla cambiando periodicamente orientamento, la polarizzazione cambia orientamento con la stessa frequenza. I dipoli sono costretti a ruotare scambiando energia con l'onda e, a causa delle collisioni con i dipoli vicini, trasferiscono parte dell'energia al moto di agitazione termica, generando calore. Questo meccanismo dissipativo (propriamente detto perdita dielettrica per rilassamento) è tipico dei dielettrici polari ed è particolarmente efficace nello stato liquido.

### Le proprietà dielettriche

L'attitudine dei materiali a interagire con i CEM applicati, ossia a convertire energia elettromagnetica in calore dipende, come già accennato, dalle proprietà dielettriche [6] [7]. Tali proprietà sono espresse da due coefficienti caratteristici (parte reale e immaginaria della permittività complessa, grandezza adimensionale in quanto rapportata al valore assunto dal vuoto  $\epsilon_0 = 8.86 \cdot 10^{-12}$  F/m): la costante dielettrica,  $\epsilon'$  e il fattore di perdita elettrica,  $\epsilon''$ . La costante dielettrica è una misura della quantità di energia che può essere immagazzinata da un materiale, mentre il fattore di perdita esprime l'entità della dissipazione occorrente. I materiali che si riscaldano una volta irradiati sono caratterizzati quindi da un elevato valore di fattore di perdita (l'acqua distillata a 2.45 GHz e a temperatura ambiente ha un fattore di perdita di circa 9); i materiali che non attuano meccanismi dissipativi, quindi che non si riscaldano, sono detti "trasparenti" e mostrano bassissimi valori del fattore di perdita.

Alle proprietà dielettriche è correlata la proprietà di penetrazione del campo elettromagnetico nei materiali. L'avanzamento delle microonde dalla superficie dei materiali fino alle parti più interne è funzione sempre del carattere dissipativo: in generale, maggiore è il fattore di perdita, più limitato è l'avanzamento del campo elettrico all'interno dei materiali. Quest'ultima proprietà, come si può facilmente intuire, costituisce un parametro di grande interesse pratico nel momento in cui si definisce la produttività di una linea di impianto (volumi di materiali da irradiare su base oraria). Le proprietà dielettriche, oltre che dipendere dalla natura del materiale e dallo stato



termico sono funzioni della lunghezza d'onda del campo elettromagnetico applicato. Per scopi industriali, scientifici e medicali, accordi internazionali hanno fissato diverse frequenze da utilizzare per applicazioni di potenza; la più diffusa è quella di 2.45 GHz. Quest'ultima è, tra l'altro, la potenza tipica dei forni a microonde commerciali a uso domestico. Le potenze erogate delle sorgenti di microonde, i magnetron, sono invece legate alle diverse applicazioni.

La relazione che consente di determinare la densità di potenza ( $W/m^3$ ) dissipata in un materiale irradiato può essere espressa con la relazione:

$$P_{\text{diss}} = \frac{1}{2} \pi f \cdot \epsilon_0 \cdot \epsilon'' \cdot E^2$$

dove  $f$  è la frequenza del CEM applicato ed  $E$  è l'intensità del campo elettrico.

### Il riscaldamento a microonde

L'uso di microonde come mezzo di generazione di calore di tipo non tradizionale in processi di riscaldamento offre notevoli vantaggi sotto diversi aspetti [8]. In primo luogo le modalità di trasporto dell'energia: i flussi termici in gioco non sono generati da forze spingenti quali i gradienti termici ma derivano da fenomeni di interazione diretta tra materia e CEM. I meccanismi di trasporto convettivi (che riscaldano il mezzo tra la sorgente di calore e il materiale da riscaldare) e conduttivi (diffusione del calore all'interno del materiale) che spesso costituiscono le criticità di un processo a caldo (per la termolabilità e la bassa diffusività termica dei materiali a uso farmaceutico), divengono quindi secondari dato che è possibile la generazione di calore direttamente nel materiale. Quest'ultimo aspetto è la caratteristica cruciale del riscaldamento



to assistito da microonde: la diretta interazione con le strutture molecolari può indurre velocità di riscaldamento molto elevate (e conseguentemente tempi di trattamento notevolmente ridotti) che, peraltro, possono avvenire in maniera selettiva (la selettività essendo legata alle proprietà dielettriche dei materiali). La rapidità di risposta alle fenomenologie dissipative dei materiali consente inoltre un miglior controllo dei processi (la potenza erogabile può essere regolata elettronicamente in frazioni di secondo e può avvenire sia in maniera impulsiva che in modo continuo) e quindi migliori performance produttive (ottimizzazione dei piani di produzione). Infine, la possibilità di attuare per irraggiamento il riscaldamento del solo materiale di interesse (e non dei mezzi circostanti – ambiente e pareti delle apparecchiature), consente di poter utilizzare camere di processo di minore ingombro e sottoposte a minori sollecitazioni da stress termico (ottimizzazione delle spese relative a materiali e a manutenzioni).

A fronte di tutti di tutti questi aspetti, che fanno dei processi assistiti dalle microonde processi intensificati, cioè razionalizzati per l'uso efficiente delle risorse energetiche e dei materiali, diversi fattori ne limitano la diffusione in ambito farmaceutico. Principalmente un non consolidato *know-how* rende prudenti gli investimenti industriali; sotto un profilo più tecnico, la necessità di avere una uniforme distribuzione del calore per scongiurare elevate temperature locali nei materiali (punti di *hot-spot*) e la possibilità di un aumento incontrollato di queste ultime (*thermal runaway*) costituiscono i maggiori problemi. La movimentazione dei carichi irradiati (come, per esempio, il classico piatto rotante dei forni domestici) per promuovere una distribuzione uniforme del calore e un esercizio controllato dei magnetron (*duty-cycle* dedicato) sono alcune delle soluzioni implementate con relativo successo.

### Le applicazioni nel settore farmaceutico-tecnologico

Le applicazioni delle microonde di maggiore interesse nel settore della preparazione dei farmaci riguardano i processi di essiccamento, ossia i trattamenti volti alla stabilizzazione e/o al miglioramento di alcune

proprietà tecnologiche. Per esempio, nella produzione di forme farmaceutiche solide (compresse, capsule, confetti) i trattamenti di essiccamento sono condotti dopo le fasi di sintesi dei prodotti intermedi, di sintesi finale dei principi attivi, di manifattura prima del confezionamento [9].

Ancora, l'essiccamento è un trattamento cruciale nell'operazione della granulazione a umido, uno dei metodi di lavorazione più diffusi nell'industria farmaceutica finalizzati al miglioramento di alcune proprietà tecnologiche, di riproducibilità di caratteristiche fisiche, delle cinetiche di rilascio e della riduzione dei processi di segregazione [9].

Proprio l'essiccamento dei granuli umidi, ottenuti dopo operazioni di miscelazione, bagnatura e formatura ha costituito uno dei punti di maggiore innovazione nei processi di lavorazione di farmaci ed eccipienti negli ultimi cinquant'anni. La soluzione tecnica di poter adottare la stessa apparecchiatura (*single-pot process equipment*) per tutte le fasi di preparazione dei granuli, con l'adozione, nello specifico, di un protocollo di essiccamento assistito da microonde in condizioni di vuoto, è attualmente la soluzione impiantistica più promettente per l'efficienza con cui è rimossa la fase bagnante.

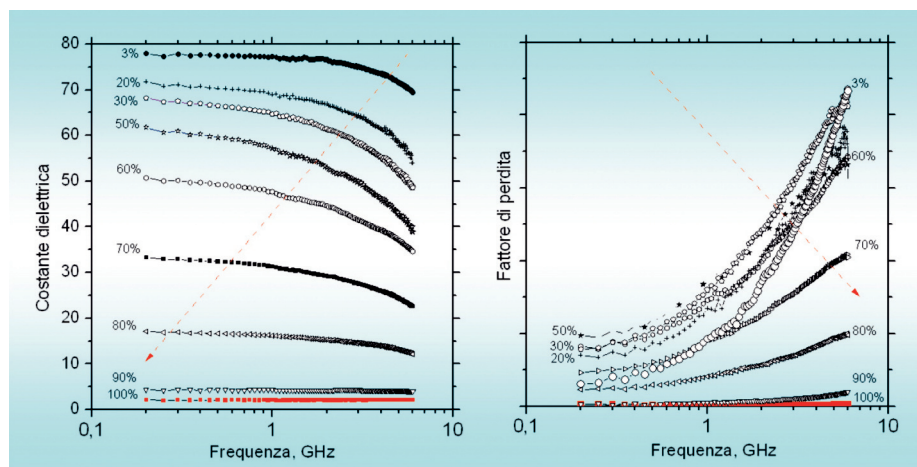
La conoscenza del comportamento dielettrico delle masse dei granulati durante la fase di essiccamento è senz'altro un fattore chiave. Polveri e fase bagnante formano

una miscela dalle caratteristiche variabili, con capacità dissipative correlate al residuo di fase bagnante e alla risposta dielettrica in funzione della temperatura.

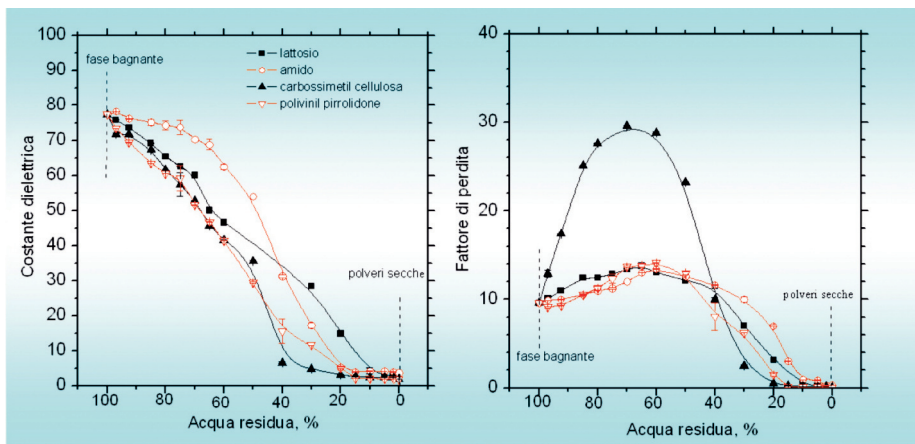
Una delle attività del gruppo di ricerca *Transport Phenomena and Processes Group, TPP* – [www.minerva.unisa.it](http://www.minerva.unisa.it) è stata indirizzata a investigare gli effetti dei processi assistiti da microonde sulle più comuni miscele di eccipienti utilizzate in preparazioni farmaceutiche. L'attività è stata organizzata in modo da:

- i. sviluppare una banca dati relativa al comportamento dielettrico di eccipienti e principi attivi a uso farmaceutico;
- ii. investigare le fenomenologie dissipative prevalenti in relazione a parametri macroscopici (frequenza, temperatura, concentrazione) e costitutivi (miscele con componenti interagenti, non interagenti, ioni);
- iii. quantificare l'entità dei fenomeni dissipativi correlandoli a parametri macroscopici di processo (temperatura, concentrazioni, potenze, grado di impaccamento ecc.);
- iv. condurre esperimenti modello simulanti le fasi industriali di interesse (analisi delle cinetiche di essiccamento);
- v. individuare i fattori critici per lo scale-up di apparecchiature dedicate.

Esempi dei risultati ottenuti dalle attività sperimentali condotte sono mostrati nelle Figure 1 e 2. In Figura 1 è riportata la spettroscopia dielettrica di polveri, soluzioni e sospensioni di lattosio, uno degli eccipienti



**Figura 1 - Spettroscopia dielettrica di miscele di lattosio e acqua distillata. Le polveri disidratate di lattosio (curva 100%) mostrano una bassissima capacità dissipativa contrariamente alle sospensioni che, grazie alla presenza di acqua, costituiscono materiali fortemente interagenti (le concentrazioni di lattosio sono espresse come % in peso; T=25°C).**



**Figura 2 - Costante dielettrica e fattori di perdita di miscele preparate con eccipienti di comune uso farmaceutico e acqua distillata ( $f=2.45$  GHz;  $T=25^{\circ}\text{C}$ ). Le miscele, dal punto di vista dielettrico sono sistemi interagenti: le proprietà dielettriche delle miscele si discostano, anche consistentemente, dai valori assunti dai componenti puri. Nei processi a microonde, la conoscenza di tali caratteristiche permette un miglior controllo delle cinetiche di essiccamento e quindi delle proprietà finali dei prodotti nonché uso più razionale della spesa energetica.**

ti più diffusi nelle preparazioni farmaceutiche, e acqua distillata. Come si può evincere le polveri disidratate di lattosio (curva 100%) mostrano una bassissima capacità dissipativa contrariamente alle sospensioni che, grazie alla presenza di acqua, costituiscono materiali fortemente interagenti (le concentrazioni di lattosio sono espresse come % in peso;  $T=25^{\circ}\text{C}$ ).

In Figura 2 è riportato il monitoraggio delle proprietà dielettriche di diverse miscele eccipiente/acqua distillata ( $T=25^{\circ}\text{C}$  e  $f=2.45$  GHz) al variare del contenuto in peso dell'eccipiente (0% solo fase bagnante; 100% polveri asciutte) mostra andamenti che sottolineano la diversa interazione tra i componenti in miscela (per esempio la solubilità) e della miscela ai CEM applicati. Ai fini dielettrici le miscele preparate possono essere considerate come sistemi omogenei costituiti da sostanze di diversa natura disciolte o sospese e la natura degli eccipienti è determinante della regolazione delle perdite dielettriche per rilassamento o per effetto Joule.

Eccipienti in forma sali (come la carbossimetil cellulosa) contribuiscono a enfatizzare il carattere dissipativo dell'ambiente acquoso per l'aumento della conducibilità. Eccipienti con gruppi ossidrilici in catena (amido, lattosio) o idrogeni non sostituiti (polivinil pirrolidone) mostrano anch'essi un carattere dissipativo maggiore rispetto ai componenti puri di partenza per la for-

mazione di legami a idrogeno che sottraggono le molecole d'acqua ai legami intermolecolari più forti dipolo-dipolo.

Miscele di questo tipo sono fortemente interagenti alle microonde; esse sono pertanto rapidamente riscaldate anche utilizzando basse potenze di esercizio. Di fatto, le cinetiche di essiccamento investigate con processi di essiccamento in forno a microonde controllato hanno evidenziato, come atteso, un aumento della velocità di trasporto di materia negli esperimenti assistiti da microonde a basse potenze (100 W) se paragonato a quello occorrente durante esperimenti simulanti i classici trattamenti convettivi in aria calda.

Il monitoraggio delle temperature interne ai campioni durante gli esperimenti effettuati ha messo in luce che le maggiori escursioni termiche si verificano in corrispondenza di tenori di umidità elevati per diminuire progressivamente in seguito alla riduzione delle proprietà dissipative a fine processo.

## Conclusioni

L'uso di microonde nei processi di lavorazione dei farmaci può contribuire a innovare metodi manifatturieri di lunga tradizione che, di fatto, non hanno tra gli obiettivi primari il risparmio energetico e di risorse in generale.

Lo sviluppo di un *know-how* necessario per indurre uno sviluppo industriale su più lar-

ga scala dei processi assistiti da microonde anche nel settore farmaceutico è l'obiettivo di molte ricerche. Fondamentale è, in queste ultime, l'approccio ingegneristico-fenomenologico che pone alla base della messa a punto di apparecchiature e processi ad hoc indagini sulle caratteristiche dei materiali dato che il profilo terapeutico e di sicurezza resta la priorità assoluta nella preparazione di farmaci. Tra queste indagini, la caratterizzazione dielettrica è senz'altro una delle più importanti. ■

## Riferimenti bibliografici essenziali

1. W.A.M. McMinn, C.M. McLoughlin, T.R.A. Magee, Microwave convective drying characteristics of pharmaceutical powders, *Powder Technology* 153(2005) 23-33
2. S.N. Chee, A.L. Johansen, L. Gu, J. Karlsen, P.W.S. Heng, Microwave drying of granules containing a moisture-sensitive drug: a promising alternative to fluid bed and hot air oven drying, *Chem. Pharm. Bull.*, 53(7)(2005) 770-775
3. P. Bergese, I. Colombo, D. Gervasoni, L.E. Depero, Microwave generated nanocomposites for making insoluble drug soluble, *Mat. Sci. Eng. C* 23(2003) 791-795
4. S. Nurjaya, T.W. Wong, Effects of microwave on drug release properties of matrices of pectine, *Carbohydr. Polym.*, 62(2005) 245-257
5. Z.H. Loh, C.V. Liew, C.C. Lee, P.W.S. Heng, Microwave assisted drying of pharmaceutical granules and its impact on drug stability, *Intern. J. Pharm.*, 359(2008) 53-62
6. A.C. Metaxas and R.J. Meredith, (1983) *Industrial Microwave Heating*, Peter Peregrinus Ltd, London
7. R. J. Meredith, (1988), *Engineers' Handbook of Industrial Microwave Heating*, IEE Power Series 25, London
8. D. Acierno, A.A. Barba, M. d'Amore, (2008), *Il riscaldamento a microonde. Principi e Applicazioni - Cap. 10*; Pitagora Editrice, Bologna (Italy) ISBN9-788837-116996
9. Z. Pokowski A.S. Mujumdar, (2006) *Drying of Pharmaceutical Products*, Handbook of Industrial Drying, - Chap. 29, 3th edition CRC Press Taylor & Francis Group Ed.

## Afferenze degli autori

Anna Angela Barba\*, Camilla Guidotti, Matteo d'Amore - Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Salerno - \*aabarba@unisa.it