



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



ANALISI DEI MEDICINALI

Prof. Valentina Gandin

AA 2023-24

1222 • 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Analisi dei Medicinali

Analisi Chimico-Farmaceutica

analýo: sciolgo, divido nei suoi componenti, risolvo, trovo la soluzione

MEDICINALE: ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale.



Analisi

Qualitativa



riconoscimento dei
costituenti
della sostanza o della
miscela

Quantitativa



determinazione dei
rapporti quantitativi dei
singoli costituenti

“Controllo di Qualità”

efficacia e sicurezza

Analisi farmaceutica: controllo **chimico**, **fisico** e **microbiologico** del prodotto farmaceutico

Principio attivo: responsabile dell'attività farmaco-terapeutica.

Eccipienti: varie funzioni, ma non hanno generalmente attività farmacologica.



Specialità medicinale: nome di fantasia con il quale le industrie farmaceutiche mettono in commercio un farmaco.

II FARMACISTA



Sede del Corso:
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Via F.Marzolo, 5
35131 - Padova

telefono: +39-049-827-5326

fax: +39-049-827-5366

e-mail: dip.scienzedefarmaco@unipd.it

<http://www.dsfarm.unipd.it/corsi/corsi-di-laurea-1/corso-di-laurea-magistrale-ciclo-unico-farmacia>

<http://www.unipd.it/offerta-didattica/corsi-di-laurea-magistrale-a-ciclo-unico?tipo=CU>

Presidente del Corso: adriana.chillin@unipd.it

Referente per l'Orientamento: valentina.gandin@unipd.it

Servizio Tutorato: tutor.scienzedefarmaco@unipd.it

dsf

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia



IL FARMACISTA

Il Farmacista è una figura professionale peculiare nell'ambito dei professionisti che si occupano di salute, svolgendo una funzione di primaria importanza nella tutela della salute del cittadino.

Il Farmacista è "l'Esperto del farmaco", colui che grazie alle sue competenze specifiche:

- è in grado di preparare medicinali su prescrizione medica ed effettuare il loro controllo di qualità;
- distribuisce medicinali, dispositivi medici, prodotti alimentari, integratori e cosmetici nelle farmacie aperte al pubblico;
- svolge funzioni informative e di consiglio sull'uso di farmaci e di prodotti per salute e benessere;
- si occupa di farmacovigilanza, comunicando agli organi competenti presunte reazioni avverse di farmaci;
- partecipa ai servizi di assistenza domiciliare integrata e analisi di prima istanza;
- svolge attività di assistenza sanitaria, di garanzia e continuità della dispensazione dei farmaci e ricopre un ruolo di educatore sanitario nell'ambito del corretto utilizzo dei farmaci.



Il Farmacista preparatore **assume**, con la preparazione, la **responsabilità (penale, civile e amministrativa)** relativa alla **qualità del medicinale** da lui allestito, nonché alla corrispondenza del contenuto con quanto dichiarato in etichetta.



- accettazione o rifiuto della preparazione, datata e firmata dal farmacista responsabile.

Per i preparati magistrali la documentazione deve anche riportare:

- numero progressivo,
- nome del medico prescrittore,
- nome del paziente, ove indicato.

Per i preparati officinali la documentazione deve anche riportare:

- nome del preparato,
- numero di lotto e sua consistenza numerica.

6. MATERIE PRIME

La scelta delle materie prime (principi attivi, eccipienti e solventi) da impiegare deve essere basata sulla "cono-

fatta seguendo le indicazioni del produttore

6.3. Prima dell'uso nella preparazione, le materie prime devono essere sottoposte a controlli allo scopo di accertarne la qualità e l'idoneità all'uso. Il controllo deve comprendere l'analisi quali-quantitativa sia del principio attivo (purezza del composto) che delle sostanze correlate (impurezze) la cui concentrazione deve essere contenuta nei limiti di accettabilità menzionati dalle specifiche di qualità. Può essere accettata la certificazione dettagliata della ditta produttrice/fornitrice, ma rimane comunque responsabilità del farmacista accertare l'identità, lo stato di conservazione, la data limite di utilizzazione per ogni materia prima impiegata.

6.4. Le droghe vegetali devono essere fornite alla Farmacia in confezione integra, recante in etichetta, anche le seguenti indicazioni:

- denominazione della droga e nome botanico della

Fonti di contaminazione CHIMICA a dei prodotti farmaceutici

MATERIALE DI PARTENZA

Ad es. l' NaCl proveniente dai giacimenti minerari può contenere tracce di CaSO_4 e di MgCl_2

PRODUZIONE

- Presenza nel prodotto finito di sostanze usate nel processo di lavorazione
- Presenza di reagenti usati per rimuovere delle impurezze (tracce di Ba^{++} usato per eliminare SO_4^{-})
- Contaminazione dovuta ai materiali usati per la costruzione dell'impianto
- Contaminazione dovuta ad errori di lavorazione
- Presenza di ioni Ca^{++} , Mg^{++} , Na^+ , CO_3^{-} per uso di acque deionizzate ma non distillate
- Contaminazioni accidentali dovute a corpi estranei (plastica, metalli, vetro porcellana)
- Contaminazione di origine microbiologica
- Contaminazione dovuta all'inquinamento presente nel locale di produzione

CONSERVAZIONE

- Instabilità chimica del prodotto (umidità, presenza di luce, reazioni ossidative, etc)
- Attacco del prodotto sul recipiente e cessione da quest'ultimo di elementi a volte molto pericolosi (propilene, polivinilcloruri, polistirolo etc.)
- Contaminazioni da materiale estraneo

FARMACOPEA UFFICIALE (F.U.)

Codice farmaceutico, ovvero un COMPLESSO DI DISPOSIZIONI TECNICHE ED AMMINISTRATIVE rivolte a permettere il **controllo della qualità dei medicinali**, sostanze e preparati finali, mediante l'indicazione di metodiche di verifica analitica e tecnologica, delle specifiche di qualità, dei metodi di preparazione o della formulazione.

Elenco ufficiale in cui sono registrati i nomi di tutti i preparati medicinali in uso, con la descrizione delle loro formule, dei requisiti analitici, dei metodi di preparazione.

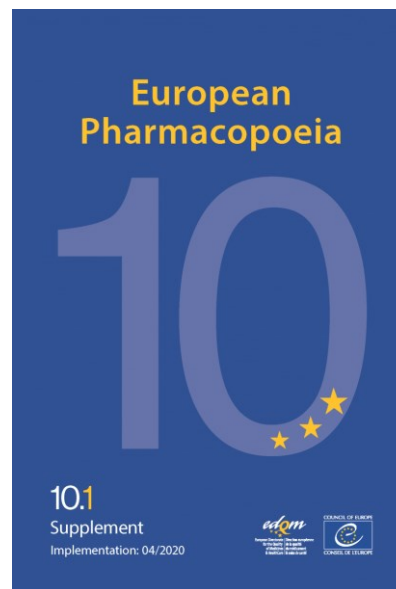
Testo normativo compilato da organismi statali di controllo, a carattere **precoettivo** nei confronti del servizio farmaceutico.

Testi di RIFERIMENTO in MATERIA di FARMACI

Ogni Stato ha una propria Farmacopea Ufficiale

ITALIA: F.U. Italiana (F.U.I.) istituita dal testo unitario delle Leggi Sanitarie nel 1934. Viene redatta da una apposita commissione di esperti nominata dal Ministero della Sanità. **Ultima edizione XII**, in vigore dal 31 marzo 2009.

EUROPA: F.U. Europea (Ph.Eur.), ha lo scopo di armonizzare i testi delle principali F.U. degli Stati europei e di individuare norme comuni riconosciute sulla qualità dei medicinali, per facilitare la libera circolazione dei prodotti medicinali in Europa ed assicurare la qualità di quelli importati. L'edizione in vigore è la **decima edizione**, in vigore dal 2020.



1. CAPITOLI GENERALI

1. Prescrizioni generali della Farmacopea Europea e della Farmacopea Italiana
2. Metodi di analisi (apparecchiature, metodi generali fisici e fisico-chimici, identificazione, saggi, saggi limite, saggi biologici, dosaggi biologici, metodi generali di farmacognosia, saggi e procedimenti tecnologici)
3. Materiali usati nella fabbricazione di contenitori e Contenitori
4. Reattivi
5. Argomenti generali

2. MONOGRAFIE

Monografie generali, forme farmaceutiche, materie prime, preparazioni farmaceutiche specifiche, preparazioni omeopatiche

3. TABELLE

4. NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI MEDICINALI IN FARMACIA

5. NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE

CONTENUTO

- Limpidezza e grado di opalescenza dei liquidi
- Grado di colorazione dei liquidi
- Determinazione potenziometrica del pH
- Densità relativa
- Indice di rifrazione
- Potere rotatorio
- Viscosità
- Intervallo di distillazione
- Punto di ebollizione
- Punto di fusione
- Titolazione amperometrica
- Titolazione potenziometrica
- Fluorimetria
- Spettrometria di emissione atomica
- Spettrometria di assorbimento atomico
- Spettrometria di assorbimento nell'infrarosso
- Spettrometria di assorbimento nell'UV e nel visibile
- Metodi cromatografici
- Elettroforesi
- Spettrometria di risonanza magnetica nucleare
- Termogravimetria
- Osmolalità

I.	PREFAZIONE	IX
II.	PREFAZIONE ALLA VI EDIZIONE DELLA FARMACOPEA EUROPEA	XI
III.	INTRODUZIONE ALLA VI EDIZIONE DELLA FARMACOPEA EUROPEA	XVII
IV.	COMMISSIONE PERMANENTE PER LA REVISIONE E LA PUBBLICAZIONE DELLA FARMACOPEA UFFICIALE	XXIII
V.	COMMISSIONE DELLA FARMACOPEA EUROPEA	XXV
VI.	CONTENUTO DELLA XII EDIZIONE	XXX
CAPITOLI GENERALI		
1.	Prescrizioni generali	3
1.	1. Prescrizioni generali della Farmacopea Europea	5
1.	1. FU1 Prescrizioni generali della Farmacopea Ufficiale	16
2.	Metodi di analisi	19
2.1.	2.1. Apparecchiature	21
2.2.	2.2. Metodi generali fisici e fisico-chimici	27
2.3.	2.3. Identificazione	123
2.4.	2.4. Saggi limite	133
2.5.	2.5. Saggi	167
2.6.	2.6. Saggi biologici	191
2.7.	2.7. Dosaggi biologici	261
2.8.	2.8. Metodi generali di farmacognosia	321
2.9.	2.9. Saggi e procedimenti tecnologici	337
3.	Materiali usati nella fabbricazione di contenitori e Contenitori	445
3.1.	3.1. Materiali usati nella fabbricazione di contenitori	447
3.2.	3.2. Contenitori	495
4.	Reattivi	519
5.	Argomenti generali	673
MONOGRAFIE		
	Monografie generali	825
	Forme farmaceutiche	883
	Materie prime	943
	Preparazioni farmaceutiche specifiche	1015
	Preparazioni omeopatiche	1327
TABELLE		
	NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI MEDICINALI IN FARMACIA	1415
	NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE	1427
	<i>Decreto di recepimento della 6ª edizione della Farmacopea Europea</i>	1440
	<i>Decreto di recepimento dei supplementi 6.1, 6.2 e 6.3 alla 6ª edizione della Farmacopea Europea</i>	1533
	INDICE	1545

MONOGRAFIE

La Monografia è una "scheda" che riporta gli elementi identificativi di una data sostanza (caratteristiche, proprietà, saggi identificativi, utilizzo, ecc.). Sono poco più di 1000.

La sezione 'Monografie' è articolata in:

- monografie;
- forme farmaceutiche;
- materie prime;
- preparazioni farmaceutiche specifiche;
- preparazioni omeopatiche.

Un prodotto è di "**qualità FUI**" quando è conforme a tutte le specifiche descritte
nella monografia.

Le NBP dei Medicinali in Farmacia e le stesse NBF delle materie prime per uso farmaceutico prevedono che il fornitore delle materie prime acquistate dal farmacista per la sua attività preparatoria rilasci, per ciascuna sostanza, un **certificato di analisi**.



- È datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore e/o fornitore,
- riporta la rispondenza ai requisiti di Farmacopea o alle specifiche di qualità del produttore,
- la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione
- le condizioni di conservazione e di manipolazione.

Fac-simile di certificato di analisi

CONTROLLO DI QUALITÀ

Certificato n.

Codice _____ Prodotto **Diltiazem cloridrato** Lotto _____ Lotto produttore _____

Produzione data L L L L L L L Analisi data L L L L L L L Scadenza data L L L L L L L Provenienza nome del produttore _____

Analisi riferimento specifica: <i>Farmacopea Europea</i>	Specifiche	Risultato
Aspetto	Polvere cristallina bianca	Conforme
Identificazione A	Spettro IR	Conforme
B	TLC	Conforme
C	Formazione del reineckato	Positiva
D	Reazione dei cloruri	Positiva
Aspetto della soluzione	Limpida ed incolore	Conforme
pH della soluzione	Compreso tra 4,3 e 5,3	4,9
Potere rotatorio specifico	Tra +115 e +120 (calcolato rispetto alla sostanza essiccata)	+116,61
Metalli pesanti	Non più di 10 ppm	< 10 ppm
Ceneri solforiche	Non più dello 0,1 per cento	0,02 per cento
Perdita all'essiccamento	Non più dello 0,5 per cento	0,1 per cento
Sostanze correlate: totale	Non più dello 0,3 per cento (calcolate secondo quanto riportato nel metodo)	< 0,1 per cento
Titolo	98,5 – 101,0 per cento (calcolato sulla sostanza essiccata)	100,6

Scadenza: L L L L L L L Validità: L L L L L L L

Approvato

Firma Controllo Qualità

Firma Direttore Tecnico

FERRO OSSIDO ROSSO

Ferrum oxydatum rubrum

Fe_2O_3

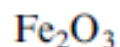
M_r 159,7

DEFINIZIONE

Il ferro ossido rosso contiene non meno del 97,0 per cento e non più del 100,5 per cento di ferro(-ico) ossido, calcolato con riferimento alla sostanza calcinata.

FERRO OSSIDO ROSSO

Ferrum oxydatum rubrum



M_r 159,7

CARATTERI

Polvere fine, rossa, praticamente insolubile in acqua e in alcool.

IDENTIFICAZIONE

1 ml della soluzione S1 (vedi Saggi), diluita a 250 ml con *acqua R* dà la reazione caratteristica (b) del ferro (2.3.1).

FERRO

- a) Disciogliere una quantità di sostanza in esame equivalente a circa 10 mg di ione ferro (Fe^{2+}) in 1 ml di *acqua R* o usare 1 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di *potassio ferricianuro soluzione R*. Si forma un precipitato blu, insolubile in *acido cloridrico diluito R*.
- b) Disciogliere una quantità di sostanza in esame equivalente a circa 1 mg di ione ferro (Fe^{3+}) in 30 ml di *acqua R*. A 3 ml di questa soluzione o a 3 ml della soluzione prescritta, aggiungere 1 ml di *acido cloridrico diluito R* e 1 ml di *potassio tiocianato soluzione R*. La soluzione si colora in rosso. Prelevare due frazioni da 1 ml della miscela; ad una aggiungere 5 ml di *alcool isoamilico R* o 5 ml di *etere R*, agitare e lasciare a riposo: la fase organica si colora in rosa; all'altra porzione aggiungere 2 ml di *mercurio(-ico) cloruro soluzione R*: la colorazione rossa scompare.
- c) Disciogliere in 1 ml di *acqua R* una quantità di sostanza in esame equivalente almeno a 1 mg di

FERRO OSSIDO ROSSO

Ferrum oxydatum rubrum

Fe₂O₃M_r 159,7**SAGGI**

Soluzione S1. A 2,0 g aggiungere 25 ml di *acido cloridrico Pb R* e 25 ml di *acqua R*, bollire a ricadere per 4 h. Raffreddare, filtrare e, se necessario, diluire a 100 ml con *acqua R*.

Soluzione S2. A 20,0 ml della soluzione S1 aggiungere 25 ml di *acido cloridrico Pb R* ed estrarre con tre porzioni successive, da 25 ml ciascuna, di *etere isopropilico R*, eliminando ogni volta la fase eterea. Alla fase acquosa aggiungere 100 mg di *sodio solfato R* ed evaporare a secco. Riprendere il residuo con 1 ml di *acido nitrico Pb R* e diluire a 20,0 ml con *acqua R*.

Sostanze solubili in acqua. Sospendere 2,0 g in 100 ml di *acqua R* e scaldare all'ebollizione a b.m. per 2 h. Filtrare e lavare il filtro con *acqua R*. Evaporare il filtrato e le acque di lavaggio, riuniti, e seccare il residuo a 105 °C per 1 h. Il residuo pesa non più di 20 mg (1 per cento).

Sostanze solubili in acido. Sospendere 2,0 g in 25 ml di *acido cloridrico R*, scaldare all'ebollizione a b.m. per 20 min ed aggiungere 100 ml di *acqua R*. Filtrare e lavare il filtro con *acqua R*. Evaporare il filtrato e le acque di lavaggio, riuniti, e seccare il residuo a 105 °C per 1 h. Il residuo pesa non più di 2 mg (0,1 per cento).

Arsenico (2.4.2). 25,0 ml della soluzione S1 soddisfano al saggio limite A per l'arsenico (3 ppm). Preparare la soluzione di riferimento utilizzando 1,5 ml della *soluzione standard di arsenico (As 1 ppm) R* e 23,5 ml di *acqua R*.

Mercurio. Non superiore a 3 ppm, determinato mediante spettrometria di assorbimento atomico (*Metodo I, 2.2.23*).

Soluzione in esame. Diluire 10,0 ml della soluzione S1 a 30,0 ml con una soluzione (250 g/l) di *acido cloridrico Pb R*.

Soluzioni di riferimento. Preparare le soluzioni di riferimento utilizzando la *soluzione standard di mercurio (Hg 10 ppm) R*, diluita con una soluzione (250 g/l) di *acido cloridrico Pb R*, in modo da ottenere soluzioni contenenti 0,015 µg, 0,020 µg e 0,025 µg di mercurio per millilitro.

Aggiungere 10 ml di *acqua R* e 1 ml di *stagno(-oso) cloruro soluzione R1* a 5 ml di ciascuna soluzione. Misurare l'assorbanza a 253,7 nm, utilizzando come sorgente di radiazione una lampada a catodo cavo al mercurio ed una fiamma di composizione idonea.

- I **saggi limite** sono procedimenti semi-quantitativi che permettono di determinare se in una data sostanza le impurezze sono presenti in quantità superiore o inferiore ad un limite stabilito
- L'impurezza viene determinata mediante specifiche reazioni di precipitazione, visualizzando l'entità di precipitato che si forma, o mediante reazioni di complessazione che vedono la formazione di un cromoforo

FERRO OSSIDO ROSSO

Ferrum oxydatum rubrum

Fe_2O_3

M_r 159,7

Piombo. Non superiore a 10 ppm, determinato mediante spettrometria di assorbimento atomico (*Metodo I*, 2.2.23).

Soluzione in esame. Diluire 25,0 ml della soluzione S2 a 50,0 ml con una soluzione (100 ml/l) di *acido nitrico Pb R*, contenente 5 g/l di *sodio solfato R*.

Soluzioni di riferimento. Preparare le soluzioni di riferimento utilizzando la *soluzione standard di piombo (Pb 10 ppm) R*, diluita con una soluzione (100 ml/l) di *acido nitrico Pb R*, e contenente 5 g/l di *sodio solfato R* in modo da ottenere soluzioni contenenti 0,3 μg , 0,4 μg e 0,5 μg di piombo per millilitro.

Misurare l'assorbanza a 283,3 nm, utilizzando come sorgente di radiazione una lampada a catodo cavo al piombo e una fiamma aria/acetilene.

Grandezza delle particelle (2.9.13). Soddisfa al Saggio limite di grandezza delle particelle mediante microscopia. Il 99 per cento delle particelle ha una dimensione inferiore a 75 μ .

Perdita alla calcinazione. Non superiori all'1,0 per cento, determinata su 2,0 g per calcinazione.

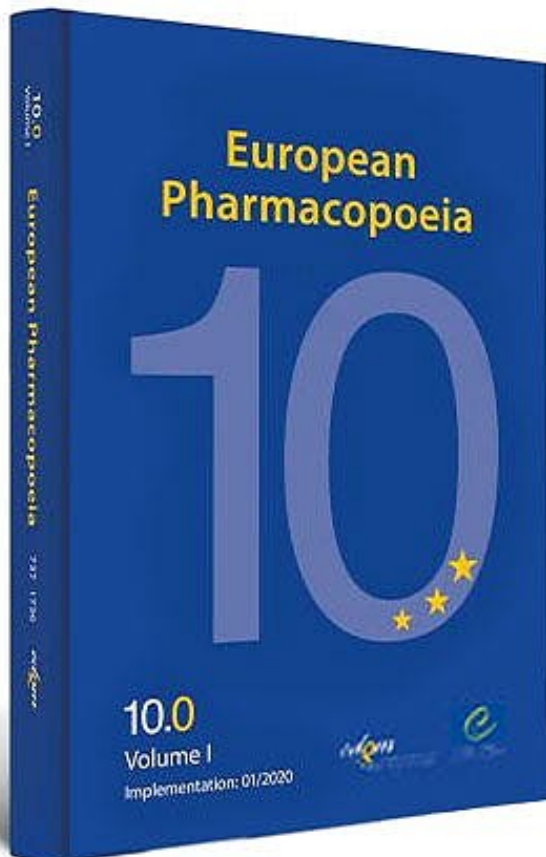
DETERMINAZIONE QUANTITATIVA

Sospendere 1,500 g in 25 ml di *acido cloridrico R* e scaldare a b.m. bollente fino a completa solubilizzazione, Aggiungere 10 ml di *idrogeno perossido soluzione diluita R* ed evaporare a b.m. fino quasi a secco. Riprendere il residuo con 5 ml di *acido cloridrico R*, scaldare fino a completa solubilizzazione, aggiungere 25 ml di *acqua R*. Filtrare e lavare il filtro con *acqua R*. Diluire il filtrato e le acque di lavaggio, riuniti, a 250,0 ml con *acqua R*. Trasferire 50,0 ml di questa soluzione in una beuta con tappo a smeriglio, aggiungere 3 g di *potassio ioduro R* e 5 ml di *acido cloridrico R*. Chiudere la beuta immediatamente, mescolare e lasciare a riposo per 15 min, al riparo dalla luce. Aggiungere 50 ml di *acqua R* e titolare immediatamente con *sodio tiosolfato 0,1 M*, in presenza di *amido soluzione R*, aggiunta verso la fine della titolazione. Effettuare una prova in bianco.

1 ml di *sodio tiosolfato 0,1 M* equivale a 7,985 mg di ferro(-ico) ossido (Fe_2O_3).

CONSERVAZIONE

Conservare in un recipiente ben chiuso.



Calcium lactate monohydrate

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

and rapidly add 40 mL of hot *ammonium oxalate solution R*. Allow to stand for 4 h, dilute to 100.0 mL with *water R* and filter. To 50.0 mL of the filtrate add 0.5 mL of *sulfuric acid R*. Evaporate to dryness and ignite the residue to constant mass at 600 ± 50 °C. The residue weighs a maximum of 5 mg.

Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.

Dissolve 2.0 g in *water R* and dilute to 20 mL with the same solvent. 12 mL of the solution complies with test A. Prepare the reference solution using *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32): maximum 3.0 per cent, determined on 0.500 g by drying in an oven at 125 °C.

ASSAY

Dissolve 0.200 g in *water R* and dilute to 300 mL with the same solvent. Carry out the complexometric titration of calcium (2.5.11).

1 mL of 0.1 M *sodium edetate* is equivalent to 21.82 mg of $C_8H_{10}CaO_6$.

Barium. To 10 mL of solution S add 1 mL of *calcium sulfate solution R*. Allow to stand for 15 min. Any opalescence in the solution is not more intense than that in a mixture of 1 mL of *distilled water R* and 10 mL of solution S.

Iron (2.4.9): maximum 50 ppm.

Dilute 4 mL of solution S to 10 mL with *water R*.

Magnesium and alkali salts: maximum 1 per cent.

To 20 mL of solution S add 20 mL of *water R*, 2 g of *ammonium chloride R* and 2 mL of *dilute ammonia R1*. Heat to boiling and rapidly add 40 mL of hot *ammonium oxalate solution R*. Allow to stand for 4 h, dilute to 100.0 mL with *water R* and filter. To 50.0 mL of the filtrate add 0.5 mL of *sulfuric acid R*. Evaporate to dryness and ignite the residue to constant mass at 600 ± 50 °C. The residue weighs a maximum of 5 mg.

Heavy metals (2.4.8): maximum 10 ppm.

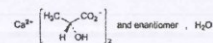
Dissolve a quantity equivalent to 2.0 g of the dried substance in *water R* and dilute to 20 mL with the same solvent. 12 mL of the solution complies with test A. Prepare the reference solution using *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32): 5.0 per cent to 8.0 per cent, determined on 0.500 g by drying in an oven at 125 °C.

01/2008:2117
corrected 6.0

CALCIUM LACTATE MONOHYDRATE

Calcii lactas monohydricus



$C_8H_{10}CaO_6 \cdot H_2O$

M_r 236.0

DEFINITION

Calcium bis(2-hydroxypropanoate) or mixture of calcium (2R)-, (2S)- and (2RS)-2-hydroxypropanoates monohydrates. **Content:** 98.0 per cent to 102.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline or granular powder.

Solubility: soluble in water, freely soluble in boiling water, very slightly soluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Loss on drying (see Tests).

B. It gives the reaction of lactates (2.3.1).

C. It gives reaction (b) of calcium (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 5.4 g (equivalent to 5.0 g of the dried substance) with heating in *carbon dioxide-free water R* prepared from *distilled water R*, allow to cool and dilute to 100 mL with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is not more opalescent than reference suspension II (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY₄ (2.2.2, Method II).

Acidity or alkalinity. To 10 mL of solution S add 0.1 mL of *phenolphthalein solution R* and 0.5 mL of 0.01 M *hydrochloric acid*. The solution is colourless. Not more than 2.0 mL of 0.01 M *sodium hydroxide* is required to change the colour of the indicator to pink.

Chlorides (2.4.4): maximum 200 ppm.

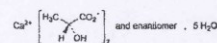
Dilute 5 mL of solution S to 15 mL with *water R*.

Sulfates (2.4.13): maximum 400 ppm.

Dilute 7.5 mL of solution S to 15 mL with *distilled water R*.

CALCIUM LACTATE PENTAHYDRATE

Calcii lactas pentahydricus



$C_8H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$

M_r 308.3

DEFINITION

Calcium bis(2-hydroxypropanoate) or mixture of calcium (2R)-, (2S)- and (2RS)-2-hydroxypropanoates pentahydrates. **Content:** 98.0 per cent to 102.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline or granular powder, slightly efflorescent.

Solubility: soluble in water, freely soluble in boiling water, very slightly soluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Loss on drying (see Tests).

B. It gives the reaction of lactates (2.3.1).

C. It gives reaction (b) of calcium (2.3.1).

TESTS

Solution S. Dissolve 7.1 g (equivalent to 5.0 g of the dried substance) with heating in *carbon dioxide-free water R* prepared from *distilled water R*, allow to cool and dilute to 100 mL with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is not more opalescent than reference suspension II (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY₄ (2.2.2, Method II).

Monographs

CAMPIONE ANALITICO = Porzione del materiale in oggetto che viene esaminata

ANALITA = Sostanza che si intende identificare o determinare.

MATRICE = Costituenti del campione diversi dall'analita

ANALISI CHIMICA

insieme di operazioni che si eseguono per:

- **SEPARARE**
- **RICONOSCERE**
- **DOSARE** (se quantitativa)

i costituenti di un campione analitico.

FASI DI IDENTIFICAZIONE DI UNA SOSTANZA

1 - ISOLAMENTO DELLA SOSTANZA DA UNA MISCELA

Sostanza pura: rappresenta oltre il 90% della miscela (su base molare)

Componente: presente in quantità inferiori al 90% del totale

Principali tecniche

Metodi estrattivi – Distillazione - Metodi cromatografici

2 - PURIFICAZIONE DELLA SOSTANZA

Principali tecniche di purificazione

Cristallizzazione – Sublimazione - Distillazione

FASI DI IDENTIFICAZIONE DI UNA SOSTANZA

3 - ESAMI PRELIMINARI

- Esame organolettico
- Esame del comportamento alla calcinazione
- Ricerca del C, Carbonati, N, S, P, Alogeni
- Solubilità

4 - SAGGI DI RICONOSCIMENTO DI CARATTERE GENERALE

- Ricerca anello aromatico
- Ricerca insaturazioni
- Identificazione gruppi funzionali

FASI DI IDENTIFICAZIONE DI UNA SOSTANZA**5 - RICONOSCIMENTO dell' IDENTITA'**

- saggi chimici specifici
- caratteristiche fisiche individuali (es. pf, potere rotatorio, densità, indice di rifrazione)
- Analisi dei dati cromatografici
- Analisi dei dati spettroscopici (spettroscopia di AA, spettrofotometria IR, spettrofotometria UV-VIS, spettrofluorimetria, spettroscopia NMR, spettrometria MS)

1222 • 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Analisi dei Medicinali

ISOLAMENTO DELLA SOSTANZA DA UNA MISCELA

METODI DI SEPARAZIONE

ISOLAMENTO DELLA SOSTANZA DA UNA MISCELA

METODI DI SEPARAZIONE

DIFFERENZE DI PROPRIETA' CHIMICHE

DIFFERENZE DI PROPRIETA' FISICHE

1222 • 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Analisi dei Medicinali

ISOLAMENTO DELLA SOSTANZA DA UNA MISCELA

ESTRAZIONE

ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

Tecnica che permette la separazione di miscele **sfruttando la diversa solubilità** di un composto organico in **due liquidi immiscibili tra di loro**.

Per solubilizzazione in un opportuno solvente, da una miscela di liquidi viene separato un componente liquido.

Il solvente utilizzato per estrarre è praticamente immiscibile col primo solvente, in maniera tale da permettere il trasferimento del soluto che interessa entro il secondo solvente. Il componente estratto viene chiamato soluto.

Nel solvente impiegato deve essere solubile solo (o comunque in maniera significativamente maggiore) il componente da estrarre!

ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

I due solventi sostanzialmente immiscibili formano due strati o fasi; la ripartizione fra di esse della sostanza in esame è descritta dal coefficiente di distribuzione, K, cioè dal rapporto delle concentrazioni della sostanza in qualsivoglia forma (o forme) essa si trovi in ogni fase.

Se ad un sistema di due fasi liquide costituite da due componenti immiscibili si aggiunge un soluto, quest'ultimo componente si distribuisce tra le due fasi in modo che il rapporto tra le concentrazioni nei due solventi resti costante a temperatura costante.

**LEGGE DI
DISTRIBUZIONE/RIPARTIZIONE
di Nernst**

$$K = \frac{C_a}{C_b}$$

Coefficiente di
distribuzione

CA = concentrazione g/100 mL nella fase organica
CB = concentrazione g/100 mL nella fase acquosa

ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

K è detto coefficiente di ripartizione o di distribuzione ed è costante a temperatura costante.

A meno che K non abbia un valore molto **grande**, sono necessarie diverse estrazioni successive per recuperare il grosso del soluto dal solvente B (acquoso)



A parità di quantità di liquido estraente, si ottengono risultati migliori eseguendo più estrazioni condotte con piccole quantità piuttosto che un'unica con la totalità del solvente.

ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

Utilizzando 100 mL totali di solvente (es, diclorometano) per l'estrazione di 4 g di una sostanza A (in 100 mL di acqua) che ha, in diclorometano, $K_r = 3$, cioè:

$$K_r = C_A \text{ in diclorometano} / C_A \text{ in acqua} = 3$$

I g totali di sostanza estratta sarebbero:

a) se si esegue una sola estrazione con la quantità totale (100 mL) del solvente

$$C_A \text{ in diclorometano} = x_A/100 \text{ mL} \quad C_A \text{ in acqua} = (4 - x_A)/100 \text{ mL}$$

$$\frac{x_A/100 \text{ mL}}{(4-x_A)/100 \text{ mL}} = 3 \quad x_A = 12 - 3x_A \quad x_A = 3 \text{ g} \quad (75\%)$$

$$3 : x = 4 : 100$$

ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

b) se si eseguono due successive estrazioni entrambe con 50 mL di diclorometano

- nella prima estrazione otteniamo:

$$C_A \text{ in diclorometano} = x_A/50 \text{ mL} \quad C_A \text{ in acqua} = (4-x_A)/100 \text{ mL}$$

$$\frac{x_A/50 \text{ mL}}{(4-x_A)/100 \text{ mL}} = 3 \quad 2x_A = 12 - 3x_A \quad x_A = 2.4\text{g}$$

- nella seconda estrazione, ricordando che, avendo già allontanato con la prima 2.4g di A, in soluzione acquosa ne restano solo 1.6g, otteniamo:

$$C_A \text{ in diclorometano} = x_A/50 \text{ mL} \quad C_A \text{ in acqua} = (1.6-x_A)/100 \text{ mL}$$

$$\frac{x_A/50 \text{ mL}}{(1.6-x_A)/100 \text{ mL}} = 3 \quad 2x_A = 4.8 - 3x_A \quad x_A = 0.96\text{g}$$

$$\text{In totale } 2.4\text{g} + 0.96\text{g} = 3.36\text{g} \quad (84\%)$$

Con una sola estrazione con 100 mL di solvente la resa è stata del 75%

$$x_A = 3\text{g} \quad (75\%)$$

ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

Scelta del solvente

- alto coefficiente di ripartizione per l'analita e basso per le impurezze;
- possibilità di estrazione selettiva di un componente;
- basso p.eb. per facilitare il recupero della sostanza;
- bassa tossicità, bassa infiammabilità, elevata inerzia chimica, alta immiscibilità con acqua;
- elevata differenza di densità per una rapida separazione di fase e bassa viscosità per evitare la formazione di emulsioni

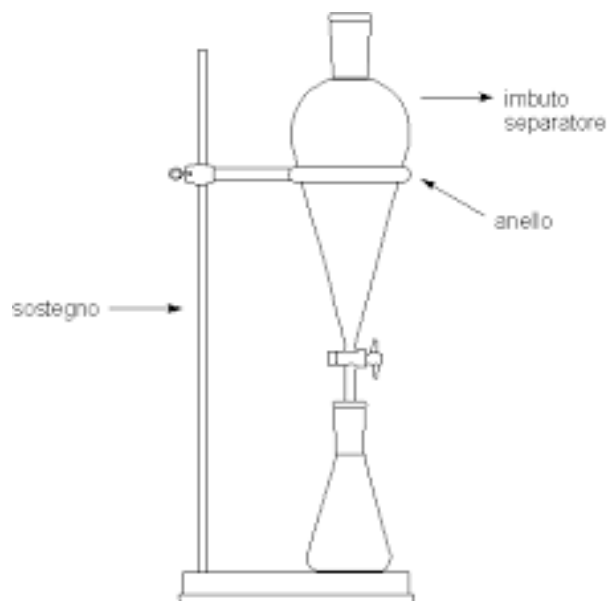
I composti organici sono per lo più solubili in solventi organici

ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

PROCEDIMENTO

1. solubilizzazione del campione in acqua
2. aggiunta del solvente organico, immiscibile con l'acqua, e ottenimento di due fasi
3. separazione

Separazione mediante imbuto separatore



ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO PROCEDIMENTO

Separazione mediante imbuto separatore

1. solubilizzazione del campione in acqua e inserirlo nell'imbuto separatore.
2. aggiungere il solvente organico.



ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

Separazione mediante imbuto separatore

3. Si agita l'imbuto separatore, portando il prodotto desiderato a passare dalla fase acquosa a quella organica. Si sfiata verso l'alto.

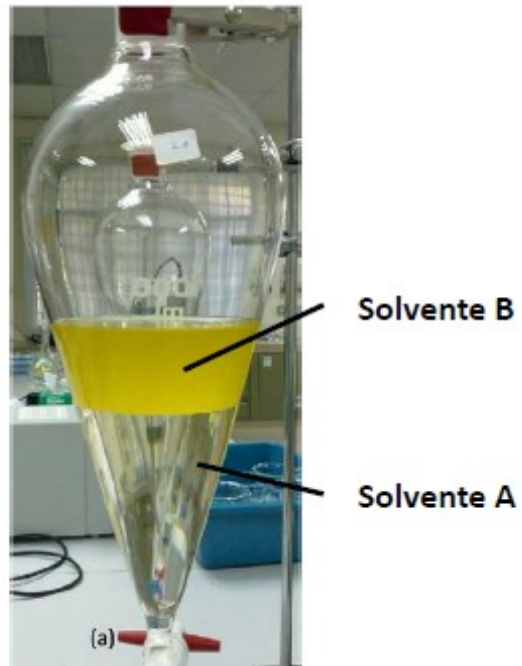


La posizione relativa dei solventi è determinata dalle rispettive densità

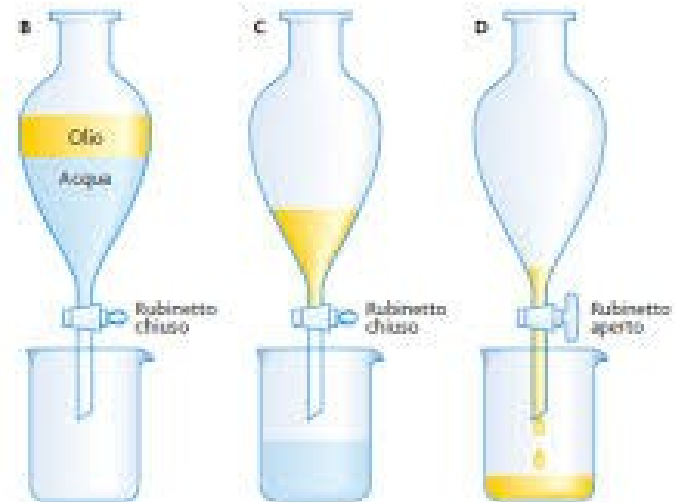
ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

Separazione mediante imbuto separatore

5. Infilare l'imbuto nell'anello e lasciar formare le due fasi
6. Separare le due fasi



Il soluto passa dal solvente
A al solvente B



Si recuperano separatamente le due fasi

ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

Estrazione di composti organici acidi e basici

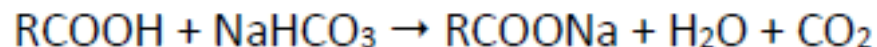
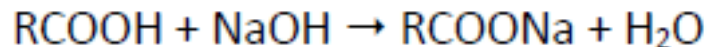
Composti organici con proprietà acide o basiche possono diventare estremamente solubili in acqua per conversione nei corrispondenti sali. Pertanto tali composti possono essere separati selettivamente tra di loro e da sostanze neutre per estrazione da soluzioni in solvente organico con soluzioni acquose di appropriato pH, tale da trasformare i composti da estrarre in sali solubili in acqua e insolubili in solventi organici.

Gli acidi carbossilici presentano generalmente valori di pK_a compresi tra 4 e 5.

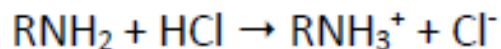


ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

Essi sono salificabili sia con gli ioni idrossido che con gli ioni bicarbonato, trasformandosi in anioni carbossilato, solubili in acqua.



Tra le sostanze basiche più comuni in chimica organica si possono citare le ammine. Esse reagiscono con acidi inorganici per formare sali di ammonio, solubili in acqua:

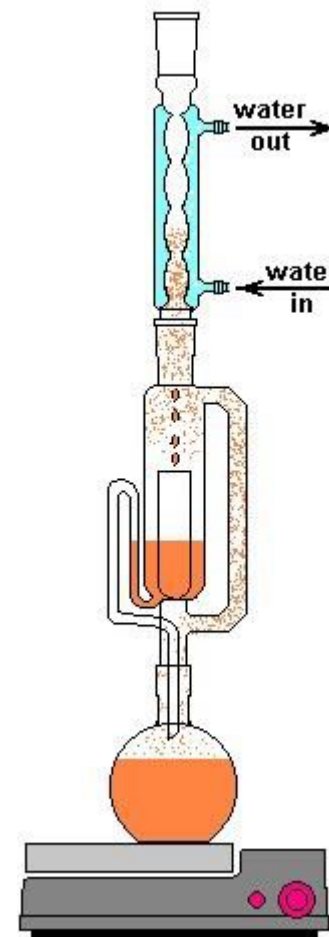


Pertanto è possibile estrarre un'ammina da una soluzione in solvente organico mediante trattamento con una soluzione acquosa di HCl.

ESTRAZIONE Soxhlet

K_r è basso si ricorre ad una **tecnica continua** che consente di non utilizzare quantità troppo grandi di solvente, adoperando una apparecchiatura in vetro, l'estrattore Soxhlet, inventato dall'omonimo chimico tedesco nel 1879, in cui la «soluzione» da estrarre viene ripetutamente a contatto con porzioni fresche di solvente riciclato.

Il sistema è automatico e quindi l'estrazione, una volta avviato il processo, non richiede particolari interventi da parte dell'operatore.



Con un estrattore Soxhlet si effettuano estrazioni multiple, mediante un sistema semplice che non richiede particolari controlli.

ESTRAZIONE Soxhlet

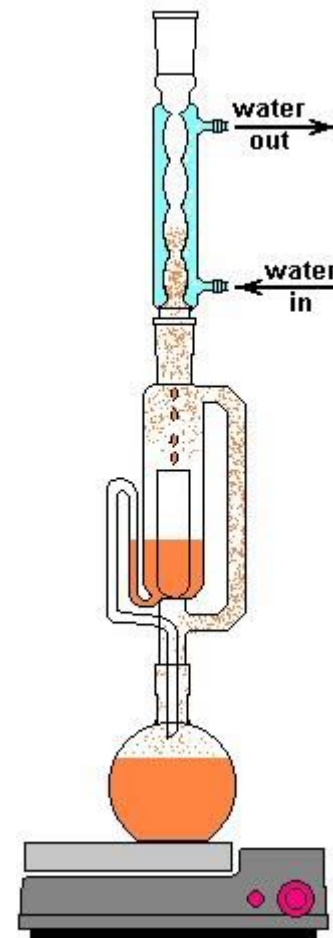
L'estrattore Soxhlet permette l'estrazione solido-liquido.

E' formato da tre componenti sovrapposti:

- un pallone
- l'apparecchiatura di estrazione vera e propria
- un refrigerante a ricadere

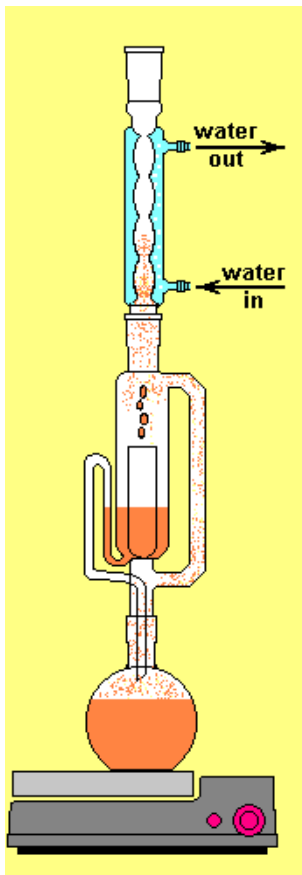
Il materiale solido o semisolido che contiene la sostanza che si vuole separare è collocato in una camera di estrazione, permeabile dal solvente che si posiziona nella sezione centrale dell'apparecchiatura.

L'estrattore è formato da due camere sovrapposte separate: quella superiore comunica con la camera inferiore, che è in continuità con il pallone sottostante, in cui avviene il riscaldamento, grazie ad un condotto laterale per il passaggio del solvente portato allo stato di vapore e ad un sifone per lo scarico del liquido in eccesso, mentre il collo della camera centrale è comunicante con il refrigerante a ricaduta, in modo da avere un ricircolo continuo di solvente fresco.



ESTRAZIONE SOLIDO (SEMISOLIDO) - LIQUIDO

Estrattore di Soxhlet



Operativamente il ciclo continuo di estrazione prevede:

1. I vapori del solvente, portato ad ebollizione nel pallone, raggiungono, tramite il raccordo laterale, il refrigerante dove condensano e, ricadendo nella camera di estrazione, attraversano il filtro a ditale ed estraggono il soluto.
2. Quando il livello del liquido (contenete la miscela sostanza da estrarre e solvente) aumenta fino a sfiorare la curva superiore del sifone, questo viene risucchiato nel pallone e il solvente può ricominciare un nuovo ciclo.

<https://www.youtube.com/watch?v=buBboulabFM>

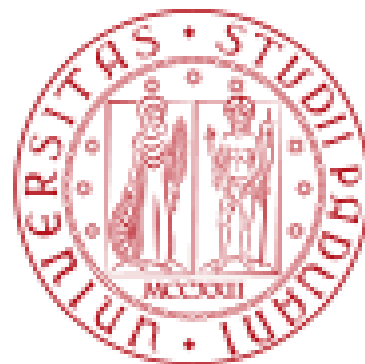
ESTRAZIONE LIQUIDO - LIQUIDO

Estrattore di Soxhlet

Limiti dell'estrazione con Soxhlet

- Utilizzo di elevate quantità di solventi organici spesso anche tossici.
- Procedura lunga, richiede generalmente 12-24 ore.
- Difficoltà di automazione e perdita o contaminazioni durante la manipolazione del campione.

1222 · 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

METODO ANALITICO: un processo chimico o chimico-fisico che può essere usato per fornire informazioni analitiche.

Metodi analitici:

- chimici (reazioni con reagenti) DISTRUTTIVI
- chimico-fisici (reazioni senza reagenti) DISTRUTTIVI E NON
- fisici (senza reazioni) NON DISTRUTTIVI

SEGNALE ANALITICO

E' espressione di una **INFORMAZIONE CHIMICA** qualitativa (natura e composizione) e/o quantitativa.