

Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci

LabPESF(CTF) AA 2018/2019

(cod.B016603 per CdS B053 A-L, M-Z)

6 CFU totali : 3 CFU teoria (24 ore di lezione) + 3 CFU pratica

(36 ore di lab divise in 10 esercitazioni)

Prof.ssa Silvia Selleri

Tel. 055 4573726 (studio) 4573747 (lab) e-mail: silvia.selleri@unifi.it

D.ssa Gabriella Guerrini

Tel. 055 4573766 (studio) 4573742 (lab) e-mail: gabriella.guerrini@unifi.it

Dipartimento di NEUROFARBA Sezione di Farmaceutica e Nutraceutica

Via U. Schiff 6 50019 Sesto F.no – Firenze

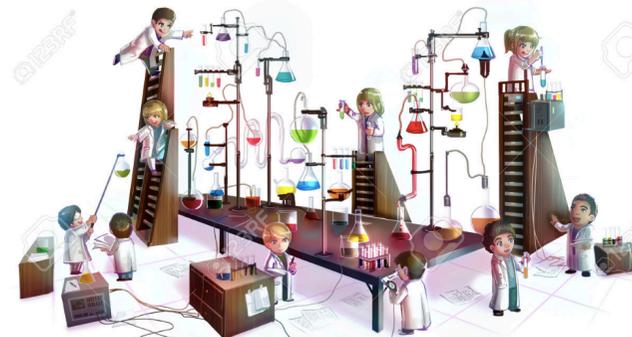
Il corso, ha frequenza obbligatoria e prevede lezioni teoriche ed esercitazioni pratiche mirate alla sintesi e/o all' estrazione di sostanze di uso farmaceutico.

Un **modulo di insegnamento** è dedicato alle **GLP** (norme di sicurezza, loro osservanza nei laboratori di sintesi farmaceutica, educazione al rispetto ambientale), tecniche di laboratorio.

Nella **trattazione teorica** delle varie tipologie di reazioni vengono evidenziati:

- aspetti che governano la scelta della strategia sintetica
- aspetti della reazione e sua ottimizzazione, scelta dei solventi e delle tecniche più adatte
- sicurezza del prodotto finale di uso terapeutico
- aspetti della sicurezza dell' operatore e del laboratorio
- risvolti ecologici (ambiente) e tossicologici (prodotto) correlati ai reagenti e solventi

Modalità di verifica dell' apprendimento: esame scritto e orale, relazioni delle esercitazioni di lab
Materiale per lo studio: su piattaforma Moodle, (password: LabPESF18/19) appunti di lezione.



LabPESF (CTF) AA 2018/2019



Le **finalità** del corso sono:

- introdurre lo studente alle pratiche di laboratorio per la realizzazione di molecole di interesse farmaceutico con l'uso di tecniche classiche ma anche innovative
- impartire nozioni e disposizioni in materia di solventi e reagenti
- impatto sulla salute: effetti tossicologici acuti e cronici
- impatto ambientale
- norme comportamentali personali e responsabilità nella manipolazione di materiali potenzialmente pericolosi.

Ogni **esercitazione** viene preceduta dalla spiegazione della procedura prevista che dovrà essere seguita, della chimica e degli aspetti meccanicistici della/e reazioni programmate, delle finalità farmaceutiche del prodotto da sintetizzare, delle implicazioni tossicologico-ambientali dei prodotti realizzati. E' richiesto ad ogni studente per ogni seduta di lab la firma di presenza al training ricevuto, in entrata e in uscita la firma per l'espletamento della esercitazione

Nel corso delle esercitazioni sono utilizzati vari equipaggiamenti ne è previsto il montaggio per condurre le reazioni, viene fatto uso di tecniche di purificazione (cristallizzazione, distillazione, sublimazione) per l'isolamento del/i prodotti di reazione, viene fatto il controllo della purezza del prodotto finale ottenuto (punto di fusione, cromatografia su strato sottile).

Numero di crediti: 6 (3 CFU teoria + 3 CFU pratica)

Programma e Contenuti

Norme di sicurezza in laboratorio

Montaggio equipaggiamento per sintesi/estrazione

Reazioni protette da umidità, O₂, CO₂ (uso di gas inerti)

Tecniche di purificazione: Cristallizzazione (scelta del solvente). Distillazione (principio della rettifica, d. semplice, d. sotto vuoto, d. molecolare, d. in corrente di vapore). Estrazione in continuo. Sublimazione. Essiccamento delle sostanze solide, liquide e gassose. Purificazione di solventi di laboratorio.

Reazioni di :

Esterificazione (uso di catalizzatori, uso di alcheni, transesterificazione)

Alchilazione all'O, all'N, allo S (a. N non nucleofilo, a. con alcheni, a. riduttive)

Uso di organometallici tradizionali. Uso di composti contenenti Boro.

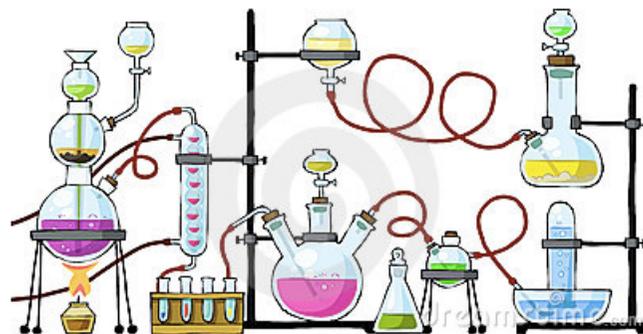
Alogenazioni (per sostituzione dell'H, per addizione di alogeni a legami multipli, per trasformazione di funzioni, fluoroderivati e fluorometilderivati esempi)

Ossidazioni (per eliminazione di H, rottura del legame C-C, sostituzione dell'H con l'O, O aggiunto al substrato)

Riduzioni (r. legame multiplo, lisi riduttiva C-eter, r. legame multiplo C-N, N-N, C-O, r. elim.O, sost. O con H)

Cenni, principi ed esempi di : **sintesi peptidica,**

Cenni alla Click Chemistry e Green Chemistry



Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019

Prof.ssa Silvia Selleri (2 CFU teoria + 6 CFU pratica)

Tel. 055 4573726 (studio) 4573747 (lab) e-mail: silvia.selleri@unifi.it

D.ssa Gabriella Guerrini (1 CFU teoria)

Tel. 055 4573766 (studio) 4573742 (lab) e-mail: gabriella.guerrini@unifi.it

Eventuale 0.5 CFU sulle tecniche di modelling applicate al DD

Prof.ssa Paola Gratteri

Dipartimento di NEUROFARBA Sezione di Farmaceutica e Nutraceutica

Via U. Schiff 6 50019 Sesto F.no – Firenze

Testi di studio ed approfondimento:

- M. B. Smith, J. March: **March's Advanced Organic Chemistry**, John Wiley & Sons, Sesta Edizione 2007
- D. L Pavia, G. M Lampman, G. S. Kriz, R G Engel: **A microscale approach to Organic Laboratory Techniques**, Belmont, CA Brooks/Cole, Cengage Learning 2013, Quinta Edizione
- Edizione italiana: D. L Pavia, G. M Lampman, G. S. Kriz, **Il Laboratorio di Chimica Organica** a cura di P. Grünanger, D. Pocar Ed. Sorbona Milano
- A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith: **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**, quinta edizione 2010

Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019

Consegna del banco e apposizione della firma per presa visione del materiale in dotazione, responsabilità, sicurezza in lab, indicazione nelle opportune schede conservate nei lab didattici

- Frequenza al corso sulla sicurezza ed acquisizione dei 2 CFU previsti
- Indicazione di soggetto allergico (farmaci solventi, acidi e alcali, gomme ecc)
- Si ricorda che per le studentesse è obbligatoria segnalazione di eventuale gravidanza

Lo studente nei lab didattici è assimilabile ad un lavoratore e come tale ha diritti e doveri nei confronti del datore di lavoro; il/i docenti sono responsabili della informazione, formazione e della sicurezza dello studente; i preposti (tecnici di lab) hanno responsabilità che le attività si realizzino secondo quanto disposto e secondo le norme GLP per la sicurezza delle persone e del luogo di lavoro. Si raccomanda allo studente di attenersi a tutte le procedure indicate, indossare i DPI e seguire un comportamento consono e rispettoso nei confronti delle persone e delle attrezzature

ELENCO DELLA VETRERIA E DELLE ATTREZZATURE PER IL LABORATORIO DI PREPARAZIONE ESTRATTIVA E SINTETICA DEI FARMACI (LAB. PESF)

- | | |
|--|------------------------------|
| • 2 imbuti plastica | • 1 pallone 250 ml cono 26 |
| • 1 vetrino da orologio | • 1 cilindro graduato 100 ml |
| • 1 paio di occhiali | • 1 cilindro graduato 50 ml |
| • 1 raccordo 26/16 | • 1 cilindro graduato 25 ml |
| • 1 spruzzetta di plastica | • 1 cilindro graduato 10 ml |
| • 1 cristallizzatore 50mm | • 1 beuta 500 ml |
| • 1 pesafiltri | • 1 beuta 250 ml |
| • 1 capsula petri | • 1 beuta 200 ml |
| • 2 spatole metalliche | • 1 beuta 100 ml |
| • 1 refrigerante a bolle | • 1 beuta 500 ml cono 26 |
| • 2 pinze metalliche | • 1 beuta 250 ml cono 26 |
| • 2 morsetti doppi | • 1 beuta 150 ml cono 26 |
| • 2 tubi di gomma | • Ancoretta magnetica |
| • 1 anello reggi imbuti | • 1 buchner porcellana 8 cm |
| • Coni gomma, tappi plastica, bacchetta vetro, pipetta | • 1 buchner porcellana 4 cm |
| • 1 beuta caudata 500 ml | • 1 beaker 1000 ml |
| • 1 beuta caudata 250 ml | • 1 beaker 600 ml |
| • 1 imbuto separatore 250 ml | • 1 beaker 400 ml |
| • 1 imbuto separatore 500 ml | • 1 beaker 250 ml |

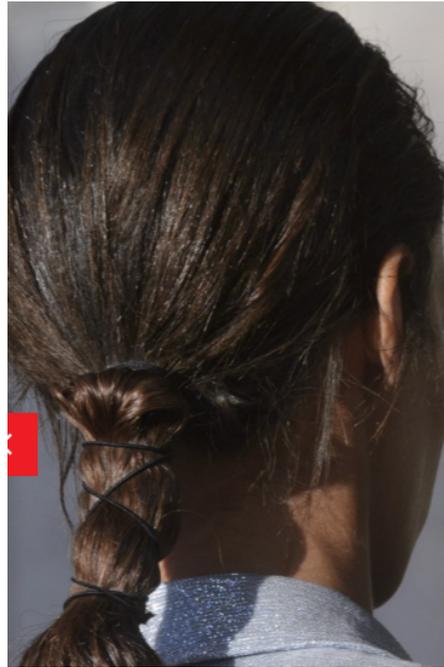
Il banco N° _____ è stato consegnato il _____
a _____
Firma _____
Recapito telefonico _____
Riconsegnato il _____
Materiale mancante _____
Firma _____

La pratica di lab norme e DPI

MUST: capelli raccolti, velo in cotone e non in sintetico, scarpe chi

Il Camice del chimico

- deve essere in cotone al 100% e d
- deve arrivare alle ginocchia
- deve avere le maniche lunghe
- deve essere di un tessuto spesso
- deve essere ignifugo e antiacido



La pratica di lab e i DPI

Guanti di protezione per le mani

Prodotto chimico	Gomma naturale	Nitrile	PVC 20 °c	PVC 50 °c	Neoprene
Acido acetico (30%)	S	B	B	M	M
Acetone	B	S	S	S	M
Acetato d'amile	S	M	S	S	S
Benzene	S	M	S	S	S
Ipoclorito di calcio	M	S	B	B	B
Acido cloridrico (30%)	B	B	B	B	B
Cloroformio	S	S	S	S	S
Benzina	S	B	M	S	M
Etere etilico	S	B	S	S	S
Alcol etilico	B	B	B	M	B
Glicol etilenico	B	B	B	B	B
Acido fluoridrico (60% a 26°C max)	B	B	M	S	B
Formaldeide (40%) temp. ambiente	S	B	M	/	B
Freon (liquido)	B	M	M	M	B
Grasso	S	B	M	S	M
Perossido d'idrogeno (88,5%)	S	M	M	S	M
Iodio	S	M	M	S	M
Kerosene	S	B	M	S	M
Olii lubrificanti	S	S	M	M	M
Alcol metilico (sol. acq. 6%)	B	B	B	B	B
Acido nitrico (20% a 50°C)	S	M	B	B	M



Prodotto chimico	Gomma naturale	Nitrile	PVC 20 °c	PVC 50 °c	Neoprene
Acido nitrico 70%	S	M	M	S	S
Vernici	S	B	B	M	B
Soda caustica (35% a 32°C max)	M	B	B	M	M
Soda caustica (10% a 66°C max)	B	B	M	M	B
Acido solforico (circa 50%)	B	B	B	B	B
Acido solforico (circa 80%)	S	M	M	M	M
Acido solforico (circa 95%)	S	S	M	S	S
Toluolo	S	S	S	S	S

Resistenza dei vari materiali con cui sono realizzati i guanti di protezione S= resistenza scarsa; M= resistenza media; B= resistenza buona



La pratica di lab e i DPI

Occhiali per protezione da polveri, spruzzi e liquidi: nel caso di lavorazioni che comportano l'uso di fluidi e/o composti chimici in grado di produrre spruzzi è necessario utilizzare gli occhiali a completa protezione dell'occhio



La pratica di lab e i DPI

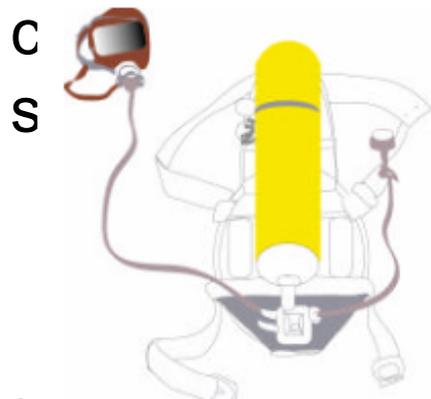
Mascherine per protezione vie respiratorie:
in caso di particolare sensibilità,
viene fornita mascherina filtrante.

L'uso in LabPESF non è diffuso
perché si lavora sotto cappa!



La pratica di lab e i DPI speciali

Maschere a filtro antigas mono e polivalenti: i filtri antigas sono classificati in base al gas che possono filtrare e sono classificati da un colore secondo la tabella



Sistema autorespiratore e imbracatura per altra unità di personale

TIPO	COLORE	PROTEZIONE
CO		Ossido di carbonio
L		Idrogeno solforato
BU		Gas, acido cianidrico, solventi, idrogeno solforato, alogeni, acidi

TIPO	COLORE	PROTEZIONE
A		Vapori organici
		Vapori organici + Polveri fumi e nebbie
B		Alogeni, vapori e gas acidi
		Alogeni, vapori e gas acidi + Polveri fumi e nebbie
E		Anidride solforosa
		Anidride solforosa + Polveri fumi e nebbie
G		Acido cianidrico
		Acido cianidrico + Polveri fumi e nebbie
K		Ammoniaca
		Ammoniaca + Polveri fumi e nebbie
P		Polveri fumi e nebbie

Il potere della sintesi anche nei cartoon!



Paperino Chimico Genio

un episodio del 1944, narra dell'invenzione dell'azoto spaccatutto, un potente propellente scoperto grazie all'uso del metilene. Questa molecola, però, sarebbe stata osservata dai chimici soltanto negli anni cinquanta

Paperino nel 1944, precorse i tempi: l'esistenza di questa elusiva molecola non era ancora stata provata. I Carbeni sono molecole elettricamente neutre altamente reattive e instabili, con un atomo di carbonio che forma solamente due legami semplici invece di quattro, come è solito fare. La formazione di queste specie era stata ipotizzata dai chimici per spiegare alcune reazioni. Tuttavia è solo negli anni '50 che i carbeni vengono osservati in laboratorio. La scoperta di Paperino fu dimenticata, fino al 1964, quando viene pubblicato un libro sulla chimica del carbene[2], e in un capitolo viene per la prima volta riconosciuto a Paperino il merito di aver, non solo ipotizzato l'esistenza del CH_2 , ma anche di averlo utilizzato per una sintesi chimica. I carbeni infatti, nonostante siano molecole estremamente instabili, possono essere sintetizzati e fatti reagire immediatamente con altre sostanze. Questo è proprio quanto fece Paperino nella sua sintesi dell'Azoto spaccatutto (tradotto malamente nel fumetto con Nitrogeno spaccatutto) per produrre la Paperite, molto prima che ai chimici umani venisse in mente. Da allora, Paperino è stato citato altre volte come scopritore del metilene[5], addirittura in un libro di testo universitario di Chimica Organica

Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019- **La vetreria (glassware) di laboratorio**



Beuta
Erlenmeyer flask



1)
Beuta a collo largo



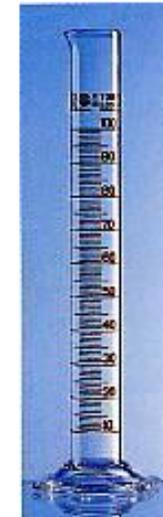
2)
B. a collo stretto



3)
B. con collo Ismeriglio



4)



Cilindro graduato



Becher graduato
Becker



Beuta codata per vuoto



Imbuto separatore



Essiccatore



Matraccio



Pesafiltri
Weighing bottle

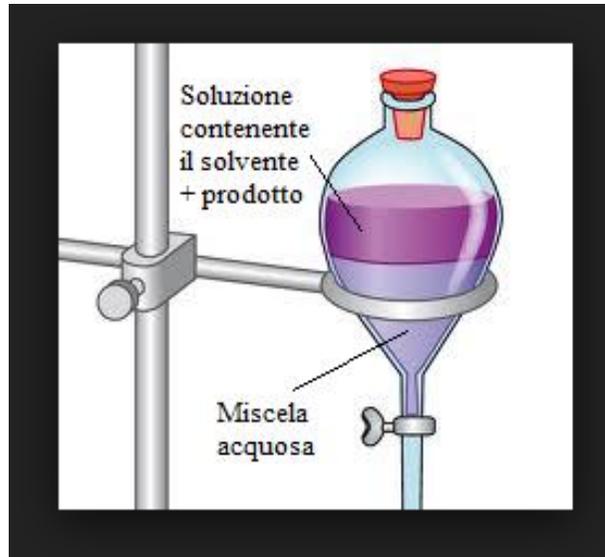


Pallone (round bottom flask)

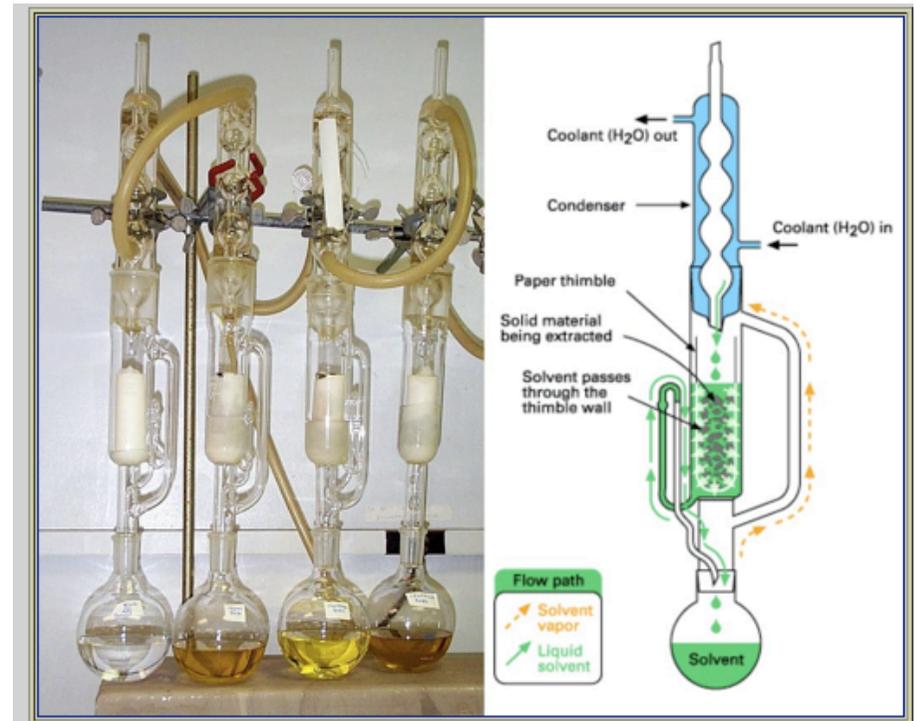
Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019- **Le estrazioni**



Imbuto separatore
Separating funnel



Apparecchio di Soxhlet per estrazione in continuo
Soxhlet apparatus



Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF)

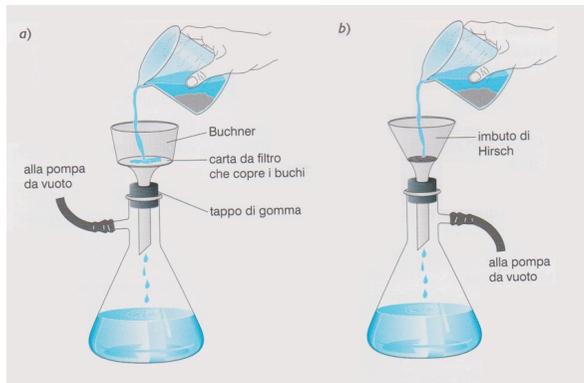
AA 2018/2019- Dispositivi per laboratorio (filtrazioni varie)



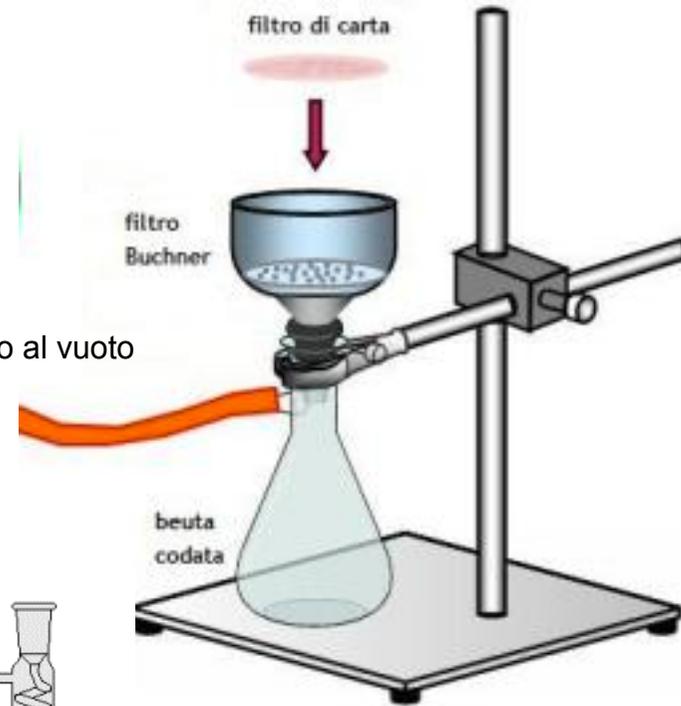
Buchner



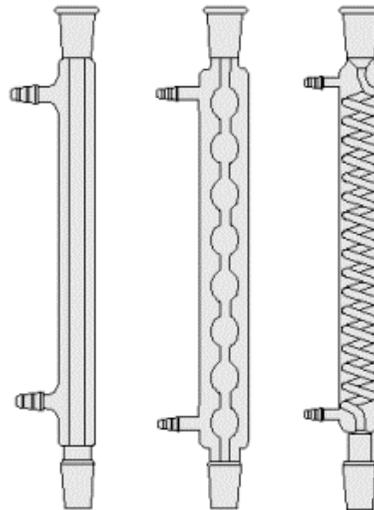
Hirsch



Collegamento al vuoto (pompa)



Utilizzo del buchner per filtrazioni sotto vuoto



Tubi refrigeranti semplici, a bolle (bubble condenser) e a serpentina



Mortai con pestello

Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019- **Le piccole apparecchiature di laboratorio e l'occorrente**



Aggitatore con piastra riscaldante



Mantello riscaldante



Pinza in poliacetato per palloni

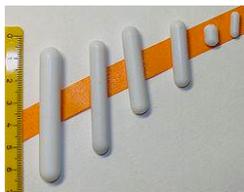
Pinza di Hoffman per vuoto



Anello per imbuto separatore



Pinza metallica per pallone



Ancorette



Sessola o zagola



Pinza



Morsetto o noce



Tavolino Elevatore



Anello in suberite



Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019

Sicurezza in lab, GLP

Relazione scritta dell' esercitazione che indichi:

- le quantità
- i tempi
- le procedure eseguite
- le rese ottenute
- le indicazioni del prodotto finale di reazione sua appartenenza alla classe terapeutica

Norme generali di comportamento in laboratorio

Prendere conoscenza di com'è strutturato il laboratorio:

- Porte d'ingresso e d'uscita
- Sistemi d'allarme e di sicurezza
- Vie di fuga
- Posizione di:
 - estintori,
 - coperte ignifughe,
 - docce di sicurezza
 - pronto soccorso.

In laboratorio

Indossare sempre il camice (di cotone),
indossare sempre gli occhiali di sicurezza,
tenere sempre i capelli legati,
non mangiare, bere e fumare,
non correre.

Evitare situazioni di rischio per se e per gli altri.
Prendere visione della distribuzione dei reagenti.

Arrivare in laboratorio preparati allo svolgimento dell'esercitazione.

Durante lo svolgimento dell'esercitazione

Tenere pulito e sgombrato il banco di lavoro.

Attenzione alle fiamme libere: chiudere sempre l'erogazione del gas del proprio bunsen, e del bunsen sotto cappa anche dal rubinetto generale.
Evitare il contatto con i solventi organici e non respirarne i vapori
Quando si lavora sotto cappa, tenerla chiusa, servendosi delle apposite aperture per le manipolazioni al suo interno.
Prestare particolare attenzione quando la cappa è occupata da più di una persona.

Smaltimento rifiuti

Usare gli appositi recipienti per lo smaltimento di:

Soluzioni di acidi e basi, solventi organici, vetro, carta e sostanze solide.

I lavandini in testa ai banchi servono solo per il lavaggio della vetreria, VIETATO gettarvi soluzioni o altro.

Al personale e agli studenti che frequentano i laboratori didattici

Il continuo aumento dei costi di gestione dei laboratori didattici e la diminuzione dei fondi a disposizione rende necessario ricorrere ad una migliore economicità di servizio, pertanto il materiale fornito dovrà essere restituito alla fine del corso completo ed integro come preso in carico all'inizio.

Dal materiale da restituire è esclusa la parte del corredo soggetta a facili rotture, quali provette, contagocce e bacchette di vetro.

Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019

Quaderno di laboratorio e relazioni sulle esercitazioni



- 1) Per registrare ciò che viene fatto in laboratorio occorre avere un quaderno rilegato con pagine numerate (conviene numerarle subito)
- 2) Sul quaderno si devono registrare i dati lari, non devono essere annotati su pezzi di carta facilmente deteriorabili, devono essere scritti con inchiostro e non a matita
- 3) Il quaderno di laboratorio serve a scrivere la relazione dell' esperienza di lab fatta utile ai fini dell' ottenimento della firma di frequenza, é parte integrante del giudizio sulla votazione finale
- 4) La relazione deve contenere il titolo, la/le reazioni previste, le quantità utilizzate dei reagenti e dei solventi, dei catalizzatori, i calcoli eseguiti, l' espressione quantitativa del rendimento della reazione (resa teorica)

Resa teorica = moli di reagente/ PM del prodotto

Resa reale = il numero dei g del prodotto desiderato ottenuti

Resa % = definisce l' efficienza della reazione e si calcola

$$\text{Resa \%} = \text{resa reale} / \text{resa teorica} \times 100$$



Gli esperimenti che prevedono l' isolamento di una sostanza da un prodotto naturale sono espressi come recupero % in peso e non resa %!

Recupero % in peso = peso della sostanza isolata/peso del materiale di partenza X 100

Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019

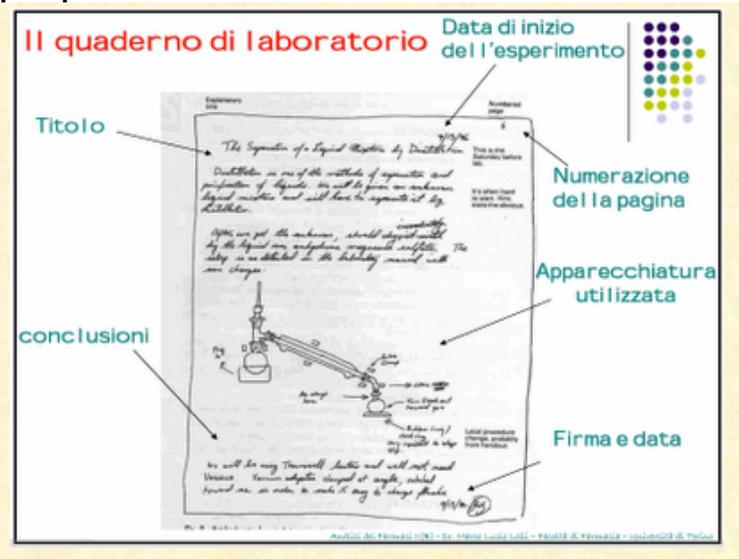
Quaderno di laboratorio e relazioni sulle esercitazioni

Consegna dei campioni

In tutti gli esperimenti preparativi e in quelli che prevedono l'estrazione è importante etichettare il campione in modo corretto.

I prodotti solidi devono essere conservati e presentati in recipienti che ne consentano un agevole estrazione, quindi con coperchio plastico e collo largo. I liquidi devono essere conservati in recipienti che ne consentano la fuoriuscita.

L'etichetta deve riportare a stampatello: il nome della sostanza, eventuale sua formula, il suo p.f., la resa reale e quella %, il nome del preparatore, la data della preparazione; nel caso dei prodotti sintetizzati o estratti si richiede agli studenti di apporre numero del banco e data di preparazione.



Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci (CTF) AA 2018/2019

Frequenza obbligatoria del corso
eventuale recupero esercitazione
su accordo docenti-studente

4 marzo	Lunedì	11.30-13.30	201careggi	lezione PESF presentazione corso e consegna banchi I turno
11 marzo	Lunedì	14.30-19.00		I lab PESF Acido Salicilico
12 marzo	Martedì	8.30-13.00		II lab PESF Caffèina
18 marzo	Lunedì	14.30-19.00		III lab PESF Eugenolo
19 marzo	Martedì	8.30-13.00		IV lab PESF Piperina I
25 marzo	Lunedì	14.30-19.00		V lab PESF Piperina II
26 marzo	Martedì	8.30-13.00		VI lab PESF para-nitro acetanilide
1 aprile	Lunedì	14.30-19.00		VII lab PESF Fenacetina
2 aprile	Martedì	8.30-13.00		VIII lab PESF Benzocaina II
8 aprile	Lunedì	14.30-19.00		IX lab PESF Benzocaina III
9 aprile	Martedì	8.30-13.00		X lab PESF Acido Sorbico
15 aprile	Lunedì	14.30-19.00		lab PESF consegna banchi ?
16 aprile	Martedì	8.30-13.00		lab PESF consegna banchi?
29 aprile	Lunedì	14.30-19.00		I lab PESF Acido salicilico
30 aprile	Martedì	8.30-13.00		II lab PESF Caffèina
6 maggio	Lunedì	14.30-19.00		III lab PESF Eugenolo
7 maggio	Martedì	8.30-13.00		IV lab PESF Piperina I
13 maggio	Lunedì	14.30-19.00		V lab PESF Piperina II
14 maggio	Martedì	8.30-13.00		VI lab PESF para-nitro acetanilide
20 maggio	Lunedì	14.30-19.00		VII lab PESF Fenacetina
21 maggio	Martedì	8.30-13.00		VIII lab PESF Benzocaina II
27 maggio	Lunedì	14.30-19.00		IX lab PESF Benzocaina III
28 maggio	Martedì	8.30-13.00		X lab PESF Acido sorbico

Buon lavoro a tutti