

Estrazione

E' una delle più **vecchie operazioni chimiche**, che è anche usata nella vita quotidiana

I metodi di estrazione con solventi vengono usati in campo farmaceutico per l'isolamento del principio attivo da:

- droghe grezze (foglie, semi , corteccia, fiori,..)
- tessuti e liquidi biologici (sangue, urine, contenuto gastrico, etc..)
- preparazioni galeniche (polveri, compresse, capsule..)

La procedura di estrazione è principalmente un metodo per **separare il principio attivo** dal materiale estraneo (es: eccipienti), e quindi effettuare un grado di purificazione sufficiente da permettere una **determinazione qualitativa e quantitativa**.

Chimicamente l'estrazione consiste nel "tirare fuori" una sostanza da una fase o un solido ad un altro liquido.

Estrazioni liquido-liquido: consistono nel passaggio di una sostanza organica da una fase liquida ad un'altra. Le due fasi liquide sono generalmente una soluzione acquosa ed un solvente organico.

Estrazione solido-liquido: vengono usate quando il composto organico non può essere estratto efficientemente dalla fase acquosa. In questo caso si ricorre all'uso di apparati particolari (estrazioni in continuo)

Scelta del solvente di estrazione

Un solvente organico di estrazione deve possedere alcune caratteristiche:

- Immiscibilità con l'acqua
- Densità diversa dall'acqua
- Buon potere solvente
- Stabilità e volatilità (rimozione facilitata)

Un **solvente ideale** dovrebbe anche essere **non tossico e non infiammabile**

I solventi di estrazione possono essere divisi in due gruppi:

- Quelli con densità maggiore dell'acqua
- Quelli con densità minore dell'acqua

Ripartizione H₂O/solvente organico

Quando un composto X , viene messo in un **imbuto separatore**, con due liquidi immiscibili, come H₂O e DCM, parte di esso si solubilizzerà in H₂O e parte in DCM (escludendone la sua reattività nei confronti di entrambi) si dice che si **ripartisce** o distribuisce tra i due liquidi.

La quantità di X in ciascuna fase dipende dalla sua **solubilità** relativa in H₂O e DCM

Definiamo **coefficiente di partizione** o di distribuzione K, il rapporto tra le concentrazioni di X in ciascuna fase

$$K = C_{\text{DCM}} / C_{\text{aq}}$$

Inconvenienti:

La miscela delle due fasi è così **scura** che l'interfaccia non è visibile: esporre ad una fonte luminosa

La miscela è chiara ma **l'interfaccia non è visibile**: si verifica quando i due solventi hanno un indice di rifrazione molto simile, per cui sembrano uguali. Aggiungendo un pizzico di carbone, questo galleggerà sul liquido più denso

E' **visibile solo uno strato**: succede quando nella miscela è presente una grande quantità di solventi miscibili con l'acqua (EtOH, THF, etc). Questi solventi si sciolgono bene sia in H₂O che nel solvente organico

Emulsioni

Si formano quando goccioline di una soluzione si sospendono nell'altra. **Le emulsioni non si separano per gravità!!!**

Hanno particolare tendenza a formare emulsioni le soluzioni basiche (NaOH , Na_2CO_3); infatti le lunghe catene di acidi grassi, possibilmente presenti, possono formare i loro sali sodici, ed il sapone formatosi ha un grosso potere emulsionante

Solventi come benzene, toluene, che trattengono molta acqua formano facilmente emulsioni

Le emulsioni vengono "rotte" per aggiunta di NaCl alla soluzione

Sostanze idrosolubili

Se il composto organico è più solubile in H_2O che nei solventi organici, K è < 1 , e solo una piccola quantità potrà essere estratta.

K potrà essere alterato per aggiunta di un sale inorganico, p.es. $NaCl$, alla fase acquosa

La sostanza organica sarà meno solubile nella soluzione di $NaCl$ che in acqua, per cui:

$K = \text{solubilità nel solvente} / \text{solubilità in } NaCl$

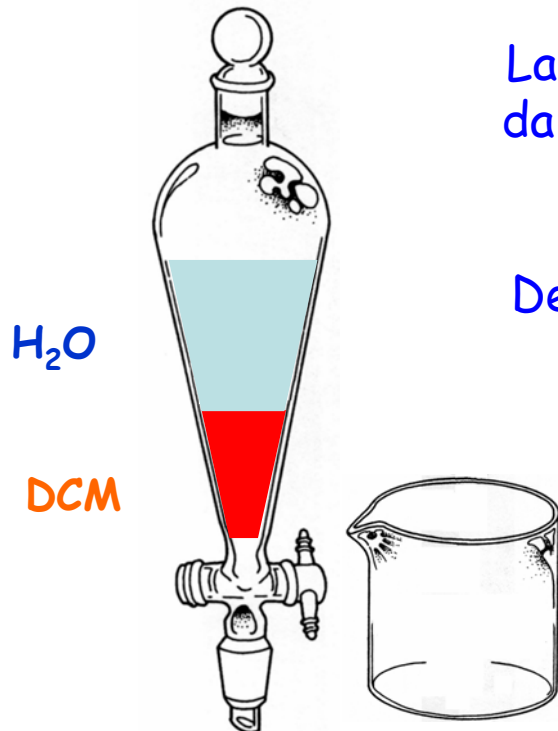
K risulterà leggermente più alto e l'estrazione nel solvente organico sarà più efficiente

L'aggiunta di $NaCl$ solido nell'imbutto separatore è una tecnica chiamata "salatura"

Quando anche dopo saturazione non si riesce ad estrarre più del 2-5% di sostanza a causa del suo troppo piccolo K , si ricorre ad altre tecniche di estrazione (**estrazione in continuo**)

Ripartizione H₂O/solvente organico

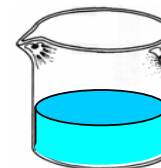
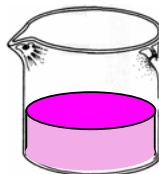
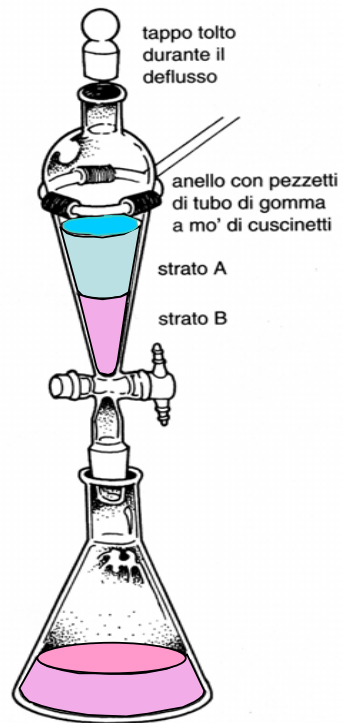
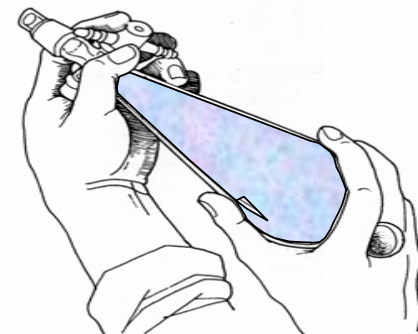
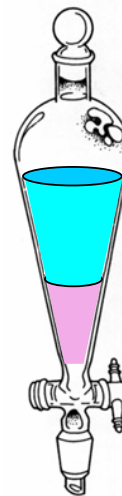
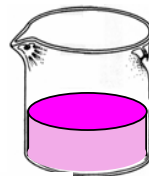
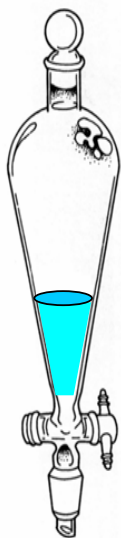
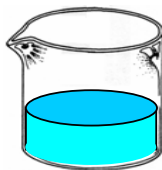
Quando un composto X , viene messo in un **imbuto separatore**, con due liquidi immiscibili, come H₂O e DCM, parte di esso si solubilizzerà in H₂O e parte in DCM (escludendone la sua reattività nei confronti di entrambi) si dice che si **ripartisce** o distribuisce tra i due liquidi.



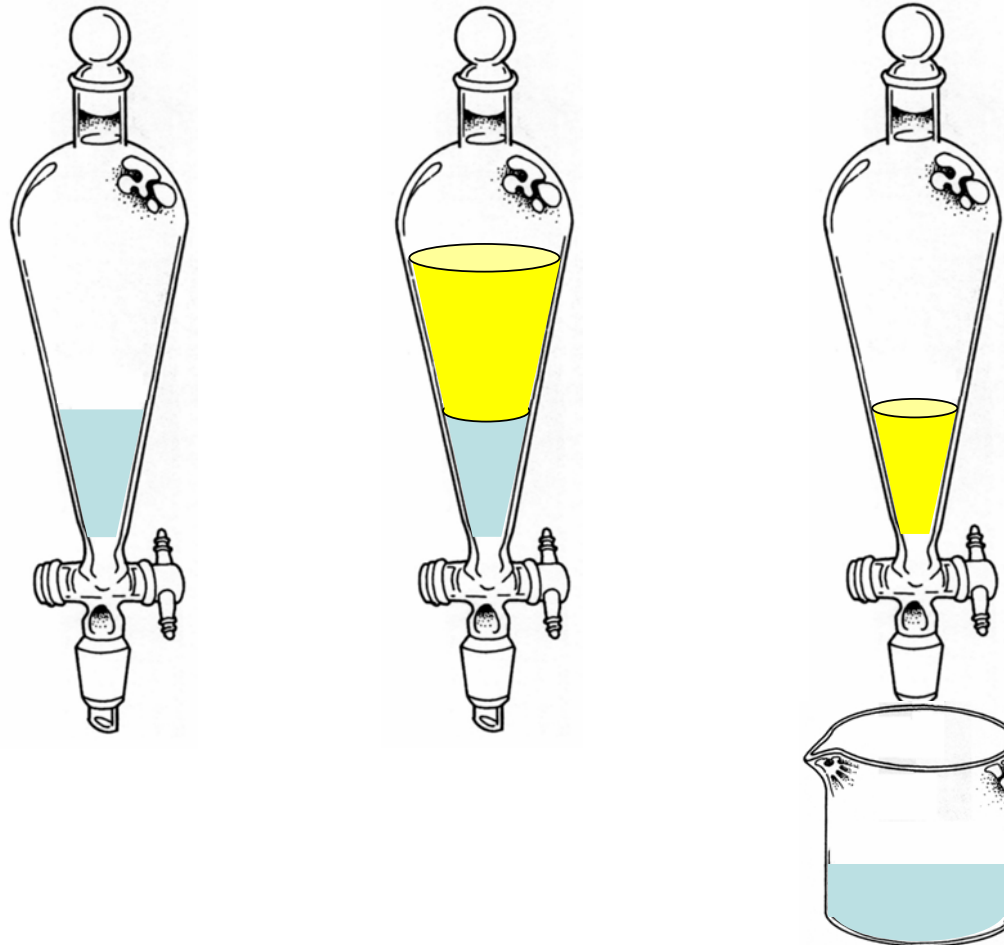
La quantità di X in ciascuna fase dipende dalla sua **solubilità** relativa in H₂O e DCM

Definiamo **coefficiente di partizione** o di distribuzione K, il rapporto tra le concentrazioni di X in ciascuna fase

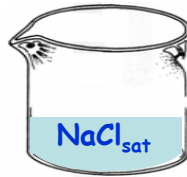
$$K = \frac{C_{\text{DCM}}}{C_{\text{H}_2\text{O}}}$$



Quando possibile è più utile usare un **solvente meno denso dell'acqua** (etere etilico). Dovendo infatti eseguire diverse estrazioni successive, la sostanza desiderata resterà nella fase organica, e la fase acquosa di scarto, sarà lo strato inferiore, più facile da separare



E' buona abitudine fare seguire ai vari lavaggi con acqua, un lavaggio finale (estrazione) con una soluzione satura di NaCl



Tale estrazione ha la capacità di "seccare" la fase organica

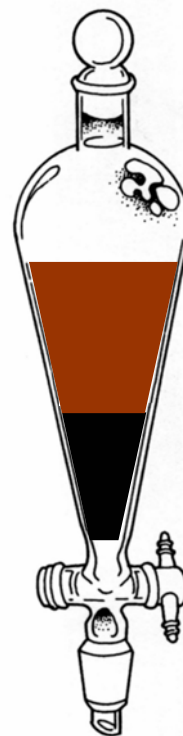
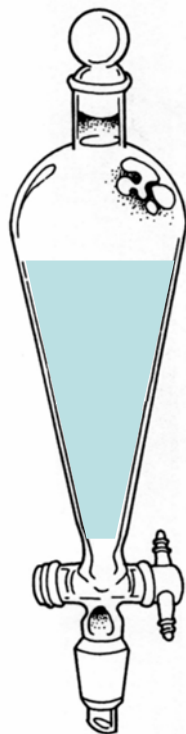
Infatti l'etere etilico, ad esempio, sebbene fortemente immiscibile con l'acqua, dissolve l' 1.5% di acqua a temperatura ambiente

L'etere etilico non dissolve la soluzione di NaCl: se una soluzione di etere etilico, contenente dell'acqua, viene lavata con soluzione satura di NaCl, l'acqua dell'etere si trasferirà alla fase acquosa.

Le ultime tracce di acqua verranno rimosse per essiccamento su un appropriato agente essiccante.

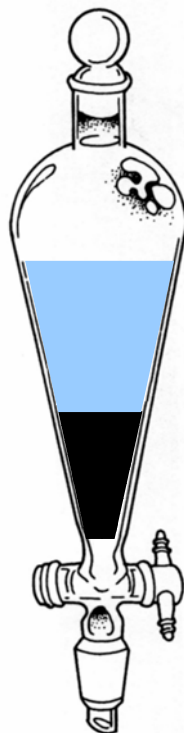
Inconvenienti:

La miscela delle due fasi è così **scura** che l'interfaccia non è visibile: esporre ad una fonte luminosa



E' **visibile solo uno strato**: succede quando nella miscela è presente una grande quantità di solventi miscibili con l'acqua (EtOH, THF, etc). Questi solventi si sciolgono bene sia in H_2O che nel solvente organico

La miscela è chiara ma **l'interfaccia non è visibile**: si verifica quando i due solventi hanno un indice di rifrazione molto simile, per cui sembrano uguali. Aggiungendo un pizzico di carbone, questo galleggerà sul liquido più denso

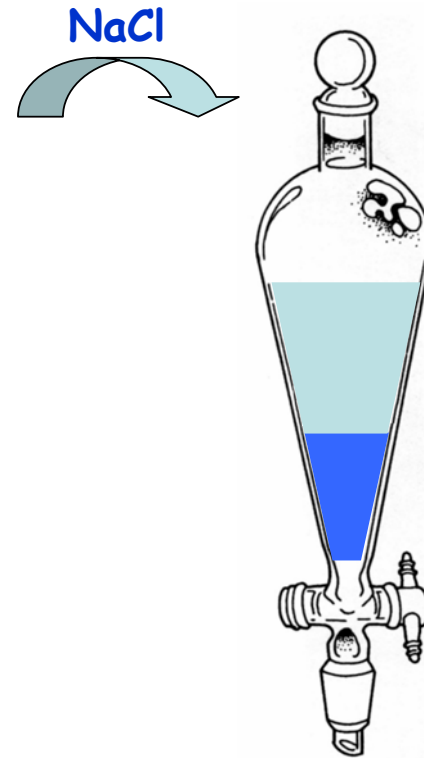


Emulsioni

Si formano quando goccioline di una soluzione si sospendono nell'altra. **Le emulsioni non si separano per gravità!!!**

Hanno particolare tendenza a formare emulsioni le soluzioni basiche (NaOH , Na_2CO_3); infatti le lunghe catene di acidi grassi, possibilmente presenti, possono formare i loro sali sodici, ed il sapone formatosi ha un grosso potere emulsionante

Solventi come benzene, toluene, che trattengono molta acqua formano facilmente emulsioni



Le emulsioni vengono "rotte" per aggiunta di **NaCl** alla soluzione

Efficacia estrattiva

Meglio 1 o 3 estrazioni?

$$K = \frac{c_o}{c_w}$$

$$K = \frac{e / V_o}{(n_x - e) / V_w} \quad [(n_x - e) / V_w] K = e / V_o$$

$$n_x K / V_w - e K / V_w = e / V_o$$

$$n_x K / V_w = e / V_o + e K / V_w$$

$$n_x K / V_w = e [1 / V_o + K / V_w]$$

$$e = \frac{n_x K / V_w}{1 / V_o + K / V_w}$$

e = moli di composto estratto

n_x = moli di composto iniziali

V_o = Volume fase organica

V_w = Volume fase acquosa

$$e = \frac{\frac{n_x K}{V_w}}{\frac{V_w + V_o K}{V_w V_o}}$$

$$e = \frac{n_x K V_o}{V_w + V_o K}$$

$$e = \frac{n_x K V_o}{V_w + V_o K}$$

Primo caso: una sola estrazione

$$V_w = 100 \text{ ml} \quad V_o = 90 \text{ ml} \quad n_x = 10^{-2} \quad K = 10$$

$$e = \frac{10^{-2} \cdot 10 \cdot 90}{(100 + 90 \cdot 10)} = 9 \cdot 10^{-3} \text{ moli} \quad \text{resa} = 90\%$$

Secondo caso: 3 estrazioni da 30 ml cd

$$V_w=100 \text{ ml} \quad V_o=3 \times 30 \text{ ml} \quad n_x=10^{-2} \quad K=10$$

$$e_1 = \frac{10^{-2} \cdot 10 \cdot 30}{(100 + 30 \cdot 10)} = 7.5 \cdot 10^{-3} \text{ moli}$$

$$n_x = n_x^0 - e_1 = 2.5 \cdot 10^{-3}$$

$$e_2 = \frac{2.5 \cdot 10^{-3} \cdot 10 \cdot 30}{(100 + 30 \cdot 10)} = 1.9 \cdot 10^{-3} \text{ moli}$$

$$n_x = n_x^0 - e_1 - e_2 = 0.6 \cdot 10^{-3}$$

$$e_3 = \frac{0.6 \cdot 10^{-3} \cdot 10 \cdot 30}{(100 + 30 \cdot 10)} = 0.45 \cdot 10^{-3} \text{ moli}$$

$$e_{\text{tot}} = 7.5 \cdot 10^{-3} + 1.9 \cdot 10^{-3} + 0.45 \cdot 10^{-3} = 0.985 \quad \text{resa} = 98\%$$

Separazione di sostanze acide, basiche o neutre

Quando sostanze acide, basiche o neutre si trovano in miscela, è possibile ricorrere ad una tecnica di estrazione detta a **pH controllato**, perché basata su reazioni acide o basiche

I composti organici possono essere separati secondo la loro acidità

Acidi organici possono essere facilmente convertiti nei loro sali sodici, solubili in acqua, per reazione con **NaHCO₃** (per acidi forti) o **NaOH** (per acidi deboli es.: fenoli)

Basi organiche vengono convertite nei loro sali cloridrici per reazione con soluzioni di **HCl**

Protocolli di estrazione

Conoscendo la natura della sostanza da isolare (acida, basica o neutra), è possibile seguire dei **protocolli generali di estrazione**

I protocolli **coinvolgono successive estrazioni** fino ad ottenere il composto desiderato puro.

Il materiale di lavoro può essere costituito da una **miscela di reazione** (se si tratta di sintesi organica di laboratorio), o un **miscuglio** dove oltre al principio attivo da estrarre sono presenti impurezze tipo eccipienti (nel caso di forme farmaceutiche), o residui insolubili (se si parte da matrici complesse)

Protocolli HA, N, B

Sostanza di natura
acida HA, basica B o
neutra N

Estrazione con H₂O

Occorrente:

NaHCO₃ satura

NaOH 2M

HCl 2M

NaCl satura

Solventi organici di uso
comune:

Diclorometano

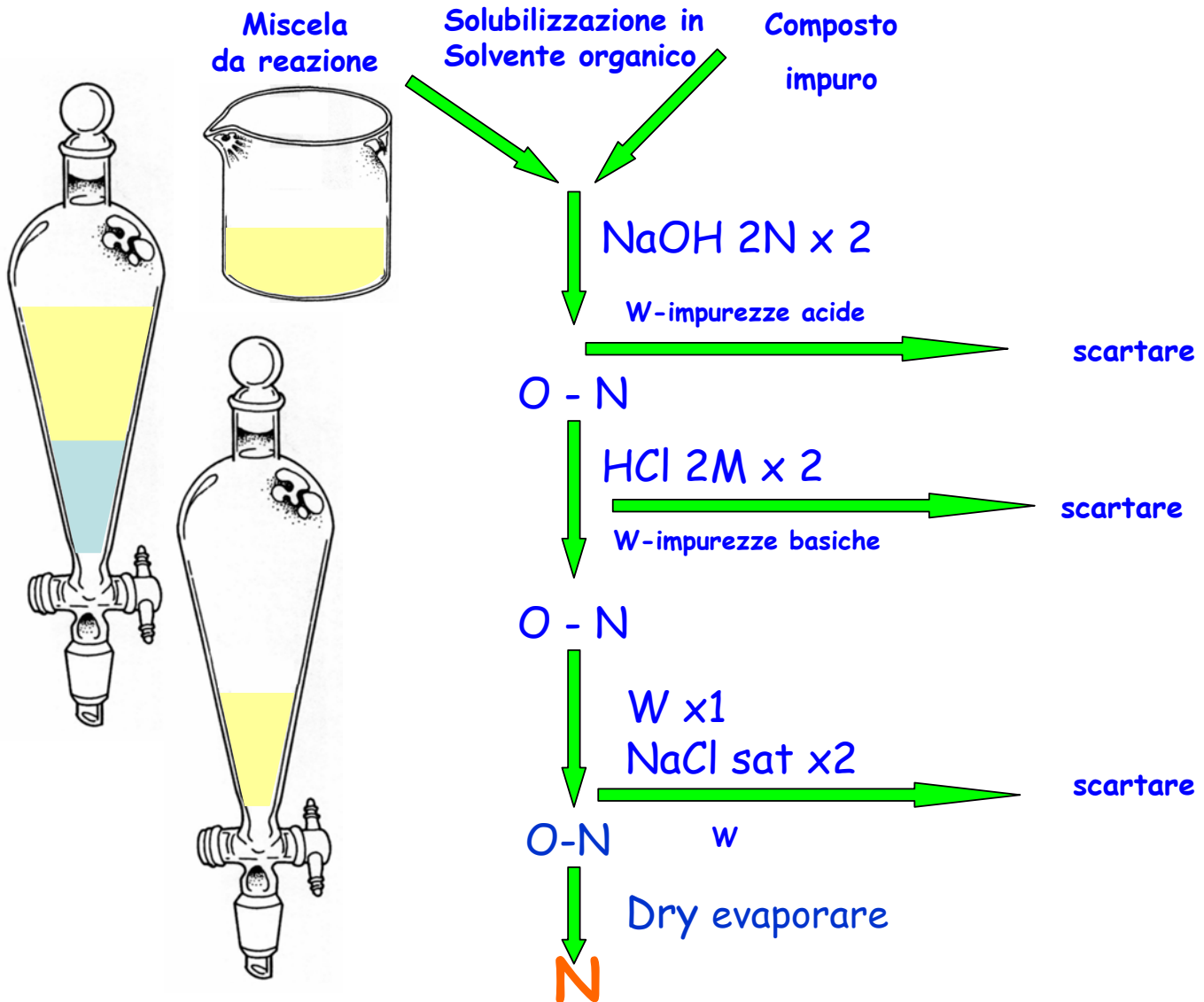
Etere etilico

Etile acetato

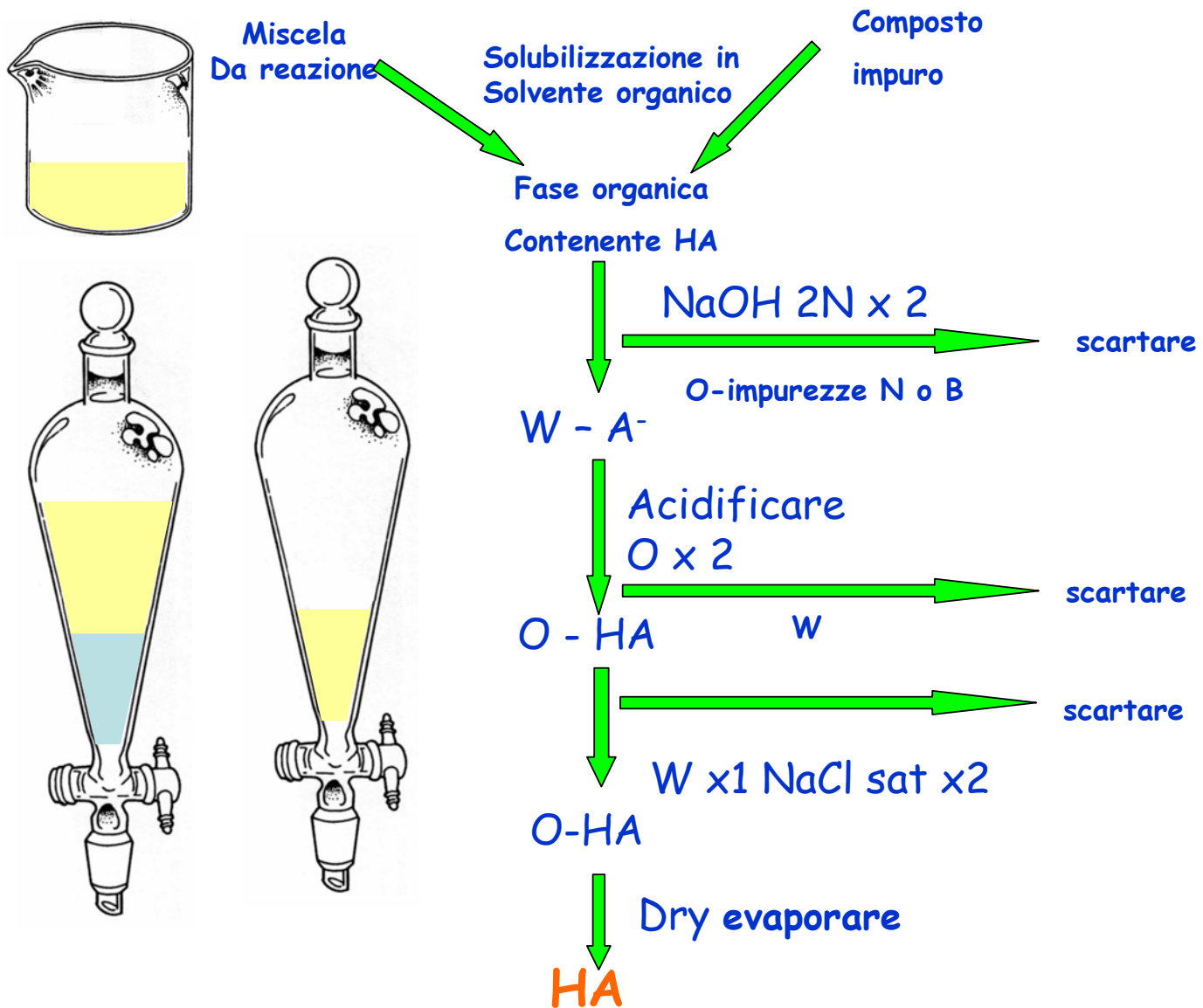
Cloroformio

Attenzione: non scartare mai le fasi che si ritengono "esaunte"

Estrazione di un substrato neutro N



Estrazione di un substrato acido HA



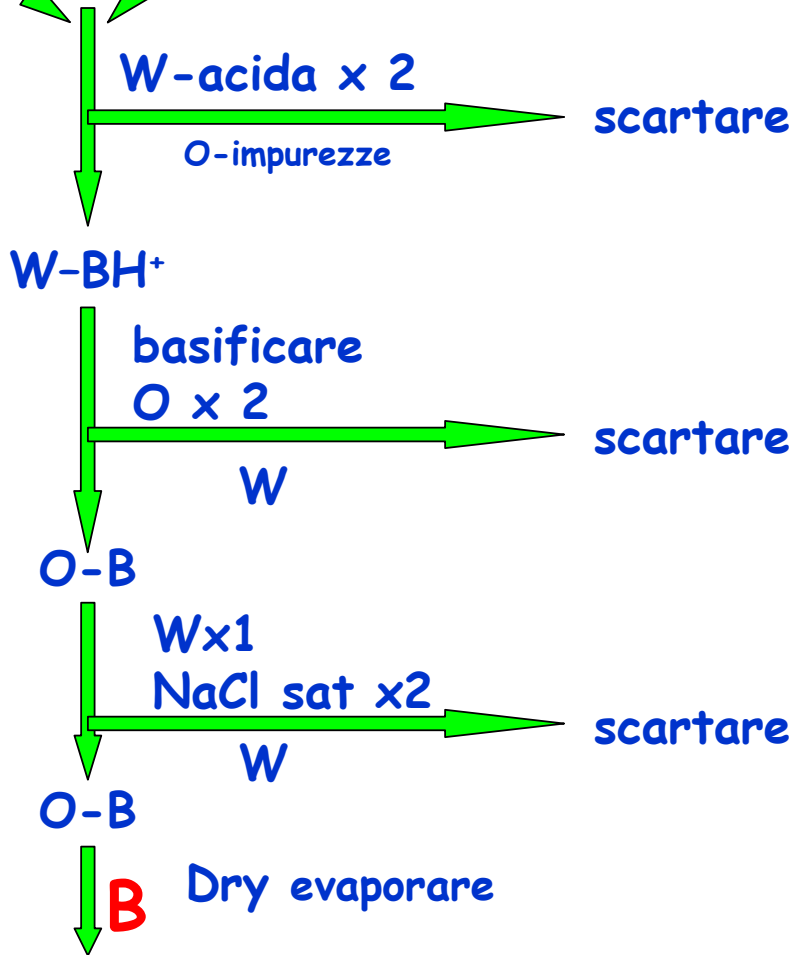
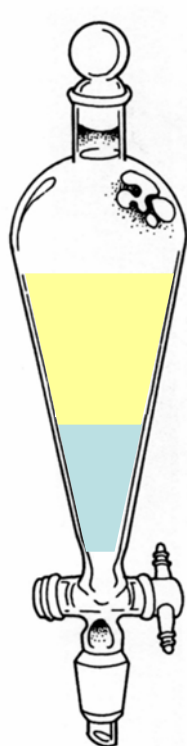
Estrazione di un substrato basico B



Miscela da reazione

Solubilizzazione in Solvente organico

Composto impuro



Procedura generale

Fase organica con HA, N, B

