

Lezione 8c

Separazione di miscele eterogenee, purificazione di miscele liquide.

Concetto di ripartizione, estrazione con solvente, distillazione.

L'**ANALISI CHIMICA** si occupa di:

- separazione di miscele nei loro componenti originali;
- identificazione e dosamento dei singoli componenti.

Le miscele possono essere costituite da liquidi, solidi o gas e si dividono in:

- **miscele omogenee**: sono quei sistemi nei quali i singoli componenti non sono più distinguibili tra di loro e si presentano in un'unica fase.
- **miscele eterogenee**: sono quei sistemi nei quali i componenti differiscono per proprietà fisiche e/o stato della materia. Una miscela eterogenea è costituita da due o più componenti facilmente distinguibili.

Per le miscele omogenee le tecniche di separazione più comuni sono:

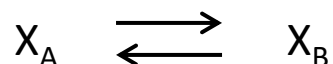
- estrazione con solvente;
- cristallizzazione;
- distillazione;
- cromatografia.

Per le miscele eterogenee le tecniche di separazione più comuni sono:

- evaporazione;
- filtrazione;
- centrifugazione.

Ripartizione tra due fasi

L'estrazione di un soluto X da una fase A viene effettuata mettendo a stretto contatto la fase A con una seconda fase B immiscibile con A. In queste condizioni si avrà una distribuzione del soluto X tra le due fasi che, ad una definita temperatura, raggiungerà, in tempi più o meno rapidi, un equilibrio (*Legge di distribuzione di Nerst*)



Proprietà chimico-fisiche come solubilità, idrofobicità (lipofilia) e dissociazione acido-base sono determinanti per il passaggio del soluto tra fasi liquide fra loro immiscibili. Bisogna inoltre tenere presente la reattività del soluto nel mezzo estraente.

Il processo di estrazione di un soluto dalla matrice, in cui si trova disperso, comporta solitamente un processo di solubilizzazione selettivo che consente il passaggio del soluto nella fase estraente scelta, con l'esclusione delle sostanze interferenti.

La maggior parte dei soluti di interesse farmaceutico è costituita da composti organici dispersi in matrici liquide e solide, cioè miscele complesse contenenti altre sostanze, dalle quali devono essere separati per poter effettuare determinate analisi.

La costante di equilibrio (*costante di distribuzione*) è data da:

$$K = \frac{[X]_B}{[X]_A}$$

dove:

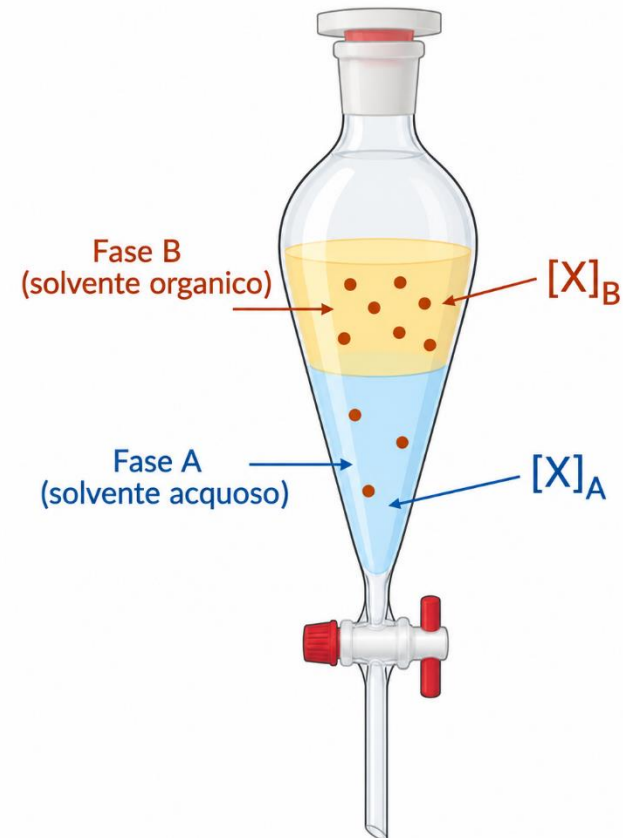
$[X]_B$ = concentrazione del soluto estratto (fase B)

$[X]_A$ = concentrazione del soluto rimasto nella fase di partenza (fase A)

L'equilibrio dovrebbe essere spostato a destra in modo da avere un alto valore di K, e quindi essere in grado di estrarre X dalla fase A alla fase B.

Quando le due fasi A e B fra le quali si distribuisce il soluto X sono due liquidi fra loro non miscibili (acqua/solvente organico) si usa il termine *ripartizione* di X tra le due fasi e si definisce il **coefficiente di ripartizione P**:

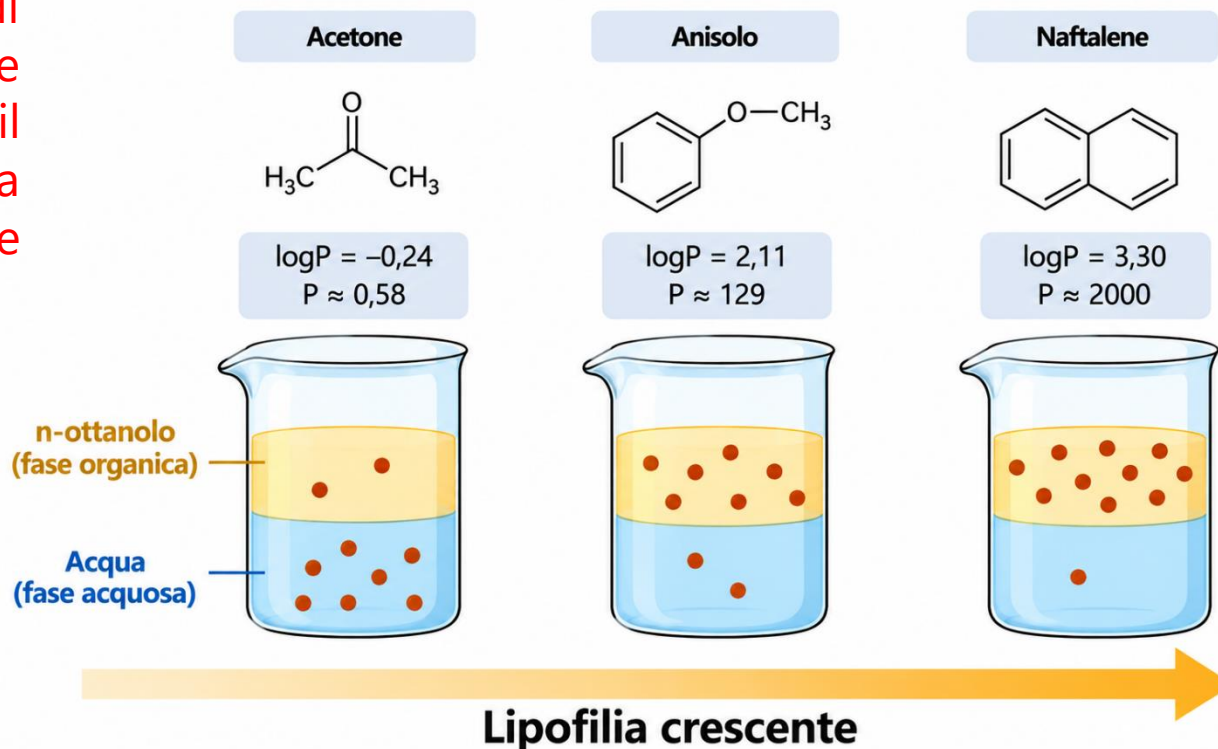
$$K = \frac{[X]_B}{[X]_A} = \frac{[X]_O}{[X]_A} = P$$



Il coefficiente di ripartizione P è una misura dell'idrofobicità del soluto. Alti valori di P esprimono alta idrofobicità o lipofilia del soluto, infatti un soluto apolare è incapace di formare legami idrogeno con l'acqua, che a sua volta tenderà a respingere il soluto.

P è un parametro importante per descrivere il passaggio di soluti fra acqua e fasi biologiche idrofobiche e tra acqua e solventi organici idrofobici.

Il coefficiente di ripartizione P si riferisce alla situazione in cui il soluto si trova nella stessa forma molecolare nelle due fasi.



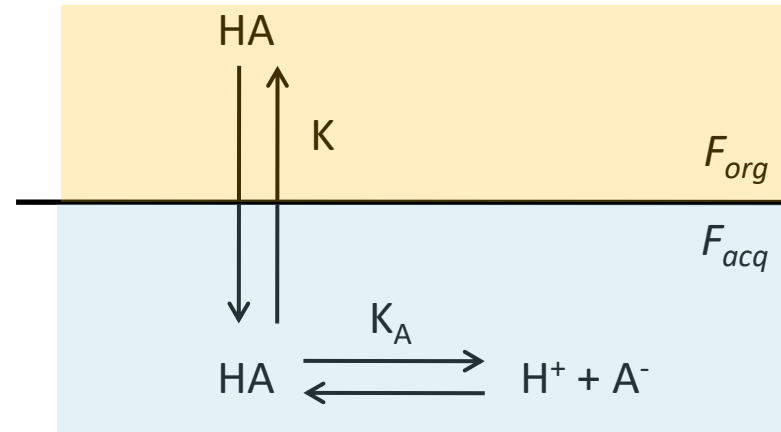
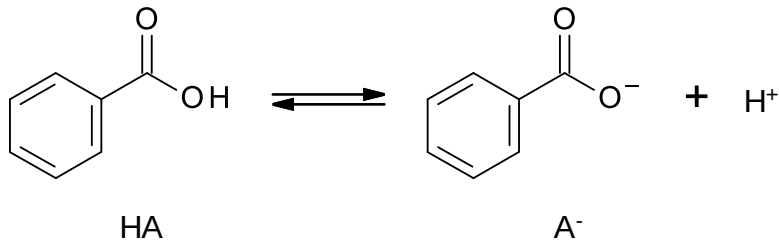
Tuttavia, molti soluti di interesse farmaceutico sono acidi o basi deboli che in fase acquosa possono essere ionizzati a seconda del pH del mezzo.

Consideriamo la ripartizione dell'acido benzoico (HA) tra etere (solvente organico estraente) ed acqua acida (fase acquosa). In questo caso avremo la stessa specie molecolare HA nelle due fasi, perché l'acido benzoico non è ionizzato, e quindi:

l'acido benzoico (pK_a 4.20): $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$

in soluzione acida (pH 0): $HA \xrightleftharpoons{\quad} H^+ + A^-$ $HA_a \rightleftharpoons HA_o$ $K = P = \frac{[HA]_o}{[HA]_a}$

Se invece la fase acquosa non è acidificata l'acido benzoico sarà in parte dissociato:



In questo caso si considerano tutte le specie molecolari presenti e si determina il **rapporto di distribuzione D**:

$$D = \frac{[\text{HA}]_o}{[\text{HA}]_a + [\text{A}^-]_a}$$

Se l'obiettivo dell'estrazione è quello di trasferire un soluto da una fase acquosa ad una fase organica allora occorre aggiustare gli equilibri acido-base in ambiente acquoso, regolando il pH del mezzo, in modo da avere il soluto nella forma idrofobica più solubile nel solvente organico. Diversamente, se ai fini dell'analisi è più conveniente avere il soluto in fase acquosa, allora occorre aggiustare il pH del mezzo perché il soluto sia nella forma ionizzata più solubile in acqua.

$$P = \frac{[HA]_o}{[HA]_a}$$

$$K_A = \frac{[H^+]_a [A^-]_a}{[HA]_a}$$

$$D = \frac{[HA]_o}{[HA]_a + [A^-]_a} = \frac{[HA]_o}{[HA]_a + \frac{K_A [HA]_a}{[H^+]}} = \frac{[HA]_o}{[HA]_a \left(\frac{K_A}{[H^+]} + 1 \right)}$$

$$D = P \frac{[H^+]}{[H^+] + K_A}$$

$$D = P \frac{[H^+]}{[H^+] + K_A}$$

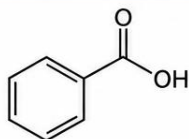
Se $[H^+] \gg K_A$ l'ambiente acquoso è molto acido e $D \approx P$.

In ambiente acido il soluto HA non si dissocia e si comporta come una specie neutra quindi si ripartirà secondo il proprio coefficiente P.

Se $[H^+] \ll K_A$ il suo valore al denominatore diventa trascurabile e $D \ll P$.

Il soluto è fortemente ionizzato (ambiente basico) e quindi la quantità di HA estratta dal solvente organico è molto bassa.

Acido benzoico (HA)

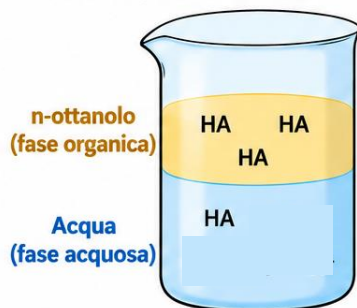


$pK_a = 4,20$

pH = 1

(ambiente acido)

HA prevalente
(in parte dissociato)

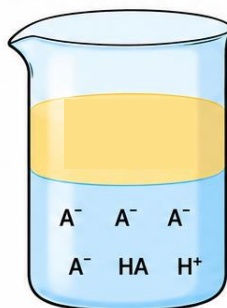


Estrazione relativamente
efficiente
(D vicino a P)

pH = 8

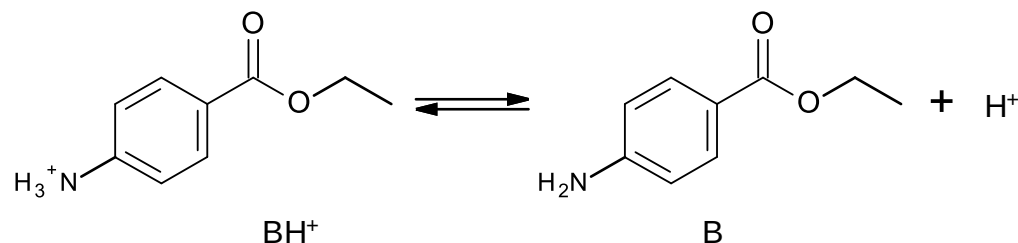
(ambiente basico)

A⁻ prevalente
(in parte non dissociato)



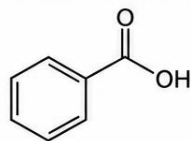
Estrazione inefficiente
(D << P)

Le stesse considerazioni possono essere fatte per soluti basici tenendo presente che la forma molecolare estraibile dal solvente organico sarà la base libera non protonata.



Acido benzoico (HA)

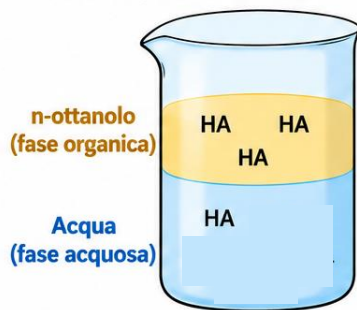
$$D = P \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+] + K_a}$$



$\text{pK}_a = 4,20$

pH = 1
(ambiente acido)

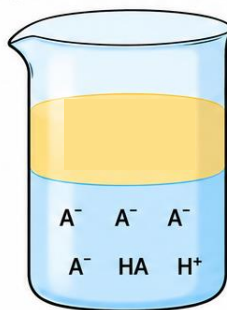
HA prevalente
(in parte dissociato)



Estrazione relativamente
efficiente
(D vicino a P)

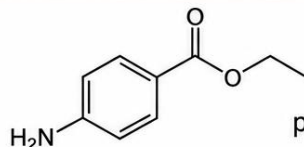
pH = 8
(ambiente basico)

A⁻ prevalente
(in parte non dissociato)



Estrazione inefficiente
(D << P)

Benzocaina

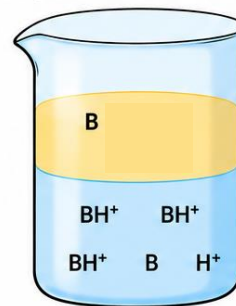


$\text{pK}_a(\text{BH}^+) \approx 2,5$

$$D = P \frac{K_a}{[\text{H}^+] + K_a}$$

pH = 1
(ambiente acido)

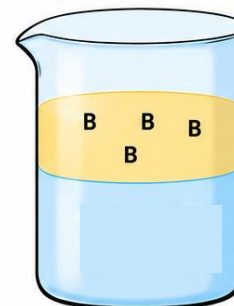
BH⁺ prevalente
(in parte non dissociato)



Estrazione inefficiente
(D << P)

pH = 8
(ambiente basico)

B prevalente
(in parte protonato)



Estrazione relativamente
efficiente
(D vicino a P)

Utilizzando l'equazione di Henderson-Hasselbalch possiamo ricavare la percentuale delle specie ionizzate e non ionizzate a seconda del pH dell'ambiente acquoso.

$$\text{pH} = \text{pK}_A + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Specie	pH = pK _A -2	pH = pK _A -1	pH = pK _A	pH = pK _A +1	pH = pK _A +2
HA BH ⁺	99	91	50	9	1
A ⁻ B	1	9	50	91	99

Ai valori di pH corrispondenti a pH = pK_A ± 2 si ottiene il 99 % di una specie ionizzata o non ionizzata.

