

**Insegnamento:**      **Analisi dei Medicinali II**  
**Drug Analysis II**

<b>Docente</b>	Prof. Salvatore Di Maro
<b>Anno</b>	4° anno
<b>Corso di studi</b>	Corso di laurea in Farmacia
<b>Tipologia</b>	Attività caratterizzante
<b>Crediti</b>	8
<b>SSD</b>	CHIM/08
<b>Anno Accademico</b>	2018/2019
<b>Periodo didattico</b>	Primo semestre
<b>Propedeuticità</b>	Chimica organica II, Chimica Analitica ed Analisi dei Medicinali I
<b>Frequenza</b>	Obbligatoria
<b>Modalità di esame</b>	Prova scritta e orale
<b>Sede</b>	Polo Scientifico, Via Vivaldi 43 – Caserta – DISTABIF

**Organizzazione della didattica**      Lezioni frontali, esercitazioni, attività pratiche in laboratorio

**Obiettivi formativi**      Acquisire le conoscenze necessarie allo svolgimento di processi di purificazione che consentano la separazione dei composti di interesse farmaceutico. Conoscenza dei procedimenti previsti dalla farmacopea per l'identificazione e la caratterizzazione dei principali gruppi funzionali presenti nelle molecole di interesse farmaceutico. Conoscenza delle principali metodiche per la caratterizzazione e l'identificazione dei composti di interesse farmaceutico. Il corso si propone altresì di fornire allo studente la consapevolezza dell'importanza della sicurezza in laboratorio, così come le conoscenze teoriche e le abilità pratiche nelle fondamentali operazioni di laboratorio, che riguardano la l'isolamento e la caratterizzazione dei composti di interesse farmaceutico

The aim of this course is to provide the basis for the purification and separation of drugs. In addition, the course will introduce the main procedures (described into the Italian Pharmacopeia XII ed. and European Pharmacopeia VIII ed.) required to the identification and characterization of approved drugs. Basics of the main methods for the characterization and the identification of pharmaceuticals compounds. Moreover, the purpose of this course is to make students aware of the importance of safety in experimental practice as well as to convey knowledge and ability about the fundamental laboratory operations, which include isolation and characterization of approved drugs.

**Prerequisiti**      Conoscenze e abilità fornite dal corso di Chimica Organica II e Chimica Analitica ed Analisi dei Medicinali II.

Knowledges and skills furnished by the course of Organic Chemistry II and Analytical Chemistry and Drug Analysis I

**Contenuti del corso**      Processi di purificazione di miscele complesse di composti di interesse farmaceutici: metodica di Staudinger, distillazione, cristallizzazione, sublimazione, estrazione in continuo e discontinuo e cromatografia. Principi per l'identificazione di composti di interesse farmaceutici: saggi di carattere generale per l'identificazione dei cationi e degli anioni, saggi di carattere generale per l'identificazione degli eteroatomi, saggi specifici per il riconoscimento dei gruppi funzionali. Punto di fusione, principi ed applicazione. Principi di spettrometria di massa, spettroscopia UV ed NMR.

Purification processes of complex mixture of pharmaceutical compounds: Staudinger method, distillation, crystallization, sublimation, continuous and discontinuous extraction, and chromatography. Identification of pharmaceuticals compounds: methods for the identification

---

of cations and anions, methods for the identification of heteroatom, methods for the identification of specific functional groups. Melting point, rudiments and application. Basics of mass spectrometry, UV and NMR spectroscopy.

---

#### **Programma dettagliato Analisi inorganica qualitativa.**

Apparecchiature per l'analisi (Il bunsen): caratteristiche della fiamma. Precipitazione e separazione di un precipitato: filtrazione e centrifugazione. Solubilità di un solido e dipendenza da fattori chimico-fisici. Riconoscimento dei principali ioni inorganici. Spettri di emissione: riconoscimento degli ioni  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$ ,  $\text{Ba}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$ . Analisi allo stato fuso: perle al borace ed alcalino ossidanti.

#### **Caratterizzazione generale di composti farmaceutici allo stato puro.**

Esami preliminari su campioni: esame organolettico (stato fisico, colore, odore, sapore). Determinazione di costanti chimico fisiche: punto di fusione, punto di ebollizione. Generalità sull'analisi delle sostanze organiche. Comportamento alla calcinazione: sostanza organica, sostanza inorganica, sostanza organometallica. Riconoscimento dell'azoto mediante calcinazione: saggio con acetato di benzidina, saggio con il reattivo di Griess. Saggio di Beilstein per gli alogeni. Ricerca qualitativa degli elementi: carbonio e idrogeno.

Solubilità e sue relazioni con la struttura chimica: legame ionico, legame covalente, legame idrogeno e forze di Van der Waals. Fattori che determinano la solubilità dei composti organici: temperatura, purezza, struttura chimica, polarità, legame idrogeno, peso molecolare, punto di fusione, isomeria strutturale.

#### **Ricerca dei gruppi funzionali.**

Identificazione di sostanze iscritte nella Farmacopea Ufficiale XII ed. e Farmacopea Europea VIII ed. (F.U.).

Riconoscimento della struttura aromatica: formazione di un colorante azoico; saggio di Friedel-Crafts. Riconoscimento del doppio legame: saggio di Bayer; saggio del bromo. Saggi di riconoscimento dei gruppi funzionali e preparazione dei derivati cristallini. Acidi carbossilici: saggio di Angeli e Rimini. Saggi specifici per il riconoscimento dei lattati, citrati e tartrati. Derivati degli acidi carbossilici: alogenuri acilici; ammidi; esteri; anidridi. Riconoscimento dei derivati degli acidi carbossilici. Alcoli: ossidazione con  $\text{KMnO}_4$  e  $\text{CrO}_3$ ; formazione di alchilxantogenati alcalini; saggio di Lucas; saggio di Lieben. Fenoli: Saggio con  $\text{FeCl}_3$ ; Saggio di Liebermann (formazione di indofenoli); reazione delle ftaleine. Derivati dei fenoli. Aldeidi e Chetoni. Principali reazioni di riconoscimento delle aldeidi e dei chetoni e loro derivati: formazione di ossime; saggio con 2,4-dinitrofenilidrazina. Reattivo di Schiff; reattivo di Tollens; reattivo di Fehling; dimedon-derivati; saggio di Lieben. Carboidrati: - reazioni di riconoscimento dei carboidrati; saggio di Molish; saggio con acetato di anilina; saggio con il reattivo di Tollens. Carboidrati: saggio con il reattivo di Fehling; Saggio di Seliwanov; differenziazione pentosi/esosi e chetosi/aldosi. Derivati: idrazoni. Ammine: - comportamento con  $\text{HNO}_2$ ; - formazione di carbilammine; - formazione di senfoli; - saggio con nitro prussiato; - reazione di copolazione. Separazione e riconoscimento di una miscela di ammine: metodo di Hinsberg; metodo con anidride 3-nitroftalica. Derivati delle ammine alifatiche ed aromatiche. Nitroderivati: reazioni di riconoscimento e derivati. Amminoacidi: saggio con ninidrina; formazione di aldeide; saggio con p-Chloranil. Derivati degli amminoacidi. Alogenuri. Enoli: formazione di  $\alpha$ - bromo chetoni. Riconoscimento basi xantiniche: saggio della muresside.

#### **Smistamento sistematico di Staudinger.**

Smistamento di una miscela di sostanze organiche secondo la sistematica di Staudinger:. Definizione dei composti appartenenti alle categorie MV (MV1, MV2, MV5) ed alle categorie PV (PV1, PV2, PV3, PV4, PV5); sostanze a carattere fortemente acido; sostanze a carattere acido; sostanze a carattere debolmente acido; sostanze a carattere basico; sostanze a carattere neutro.

#### **Purificazione di composti di interesse farmaceutico**

Cristallizzazione: teoria del processo di cristallizzazione. Criteri per la scelta del solvente; preparazione di una soluzione satura; difficoltà nella cristallizzazione/cristallizzazione frazionata. Filtrazione: imbuti, preparazione di un filtro di carta a pieghe, filtrazione a pressione

---

ordinaria e sotto vuoto, filtrazione della soluzione calda, carbone decolorante, lavaggio dei cristalli. Cristallizzazione a temperature basse. Essiccazione del materiale cristallizzato

**Sublimazione:** teoria alla base del processo di sublimazione. Differenze tra il punto triplo dell'acqua e della CO<sub>2</sub>. Apparecchiature e tecniche. Sublimazione a pressione atmosferica, a pressione ridotta: microsublimatore di Craig. Liofilizzazione

**Distillazione:** Teoria e legge di Dalton e di Raoult per le miscele binarie. Distillazione semplice a pressione ordinaria e a pressione ridotta. Distillazione in corrente di vapore. Distillazione frazionata a pressione ordinaria e a pressione ridotta. Colonne di frazionamento: -colonna di Vigreux; capacità ed efficienza di una colonna di frazionamento: piatto teorico, altezza equivalente ad un piatto teorico (HEPT). Miscele azeotropiche: azeotropi di minimo e di massimo.

**Estrazione:** teoria dei processi estrattivi, legge di Henry. Generalità e criteri di scelta del solvente. Estrazione in discontinuo mediante imbuto separatore. Estrazione in continuo ed estrattori. Estrazione con solventi di liquidi: discontinua e in continuo (per spostamento verso l'alto e per spostamento verso il basso). Estrazione con solventi di solidi: estrattori di Soxhlet. Estrazione con solventi chimicamente attivi. Essiccazione di liquidi e di soluzioni di composti organici in solventi organici.

**Cromatografia:** concetti teorici di base. Meccanismi di separazione, descrizione di un cromatogramma, parametri cromatografici (costante di distribuzione, fattore di capacità, selettività, efficienza, risoluzione, capacità), cromatografia su strato sottile (materiali di supporto, fasi stazionarie solide e liquide, fase normale e inversa, serie eluotrope, deposizione del campione, eluizione, rivelazione, fattore di ritardo, TLC preparativa), cromatografia su colonna (di adsorbimento: flash chromatography, fasi stazionarie e relative fasi mobili compatibili, impaccamento della fase stazionaria, caricamento del campione, eluizione, analisi dell'eluato; gascromatografia (gas di trasporto; regolazione della pressione; iniezione e iniettore: split-splitless, a temperatura di vaporizzazione programmata, diretto in colonna, diretto a largo diametro; colonne impaccate e capillari: capillari aperte, capillari aperte con rivestimento supportato, capillari aperte con rivestimento poroso; fasi stazionarie: polisilossaniche, polietilene glicoli; forno: analisi in condizioni isoterme e a temperatura programmata; rivelatori: sensibilità, selettività, stabilità, tempo di risposta, rumore di fondo, deriva del segnale, limite di rivelabilità, intervallo di linearità, rivelatore a ionizzazione di fiamma e a conduttività termica; derivatizzazione in gascromatografia), cromatografia liquida ad elevate prestazioni, HPLC (fase mobile: purezza, cut-off, filtrazione, degassaggio, miscelazione; pompe reciprocanti: alternativa a pistone singolo, a doppia testata, a doppio pistone; filtrazione del campione; iniettore Rheodine; precolonna; colonna: diametro e lunghezza, caratteristiche generali dell'impaccamento; fase stazionaria normale e inversa: materiali di supporto, funzionalizzazione della silice, carbon loading, endcapping;

### **Caratterizzazione di composti di interesse farmaceutico**

**Punto di fusione.** Aspetti teorici ed esecuzione pratica della misura.

**Spettroscopia NMR.** Concetti teorici di base. Descrizione di un esperimento FT-NMR. Tipi di apparecchi e tipi di magneti. Solventi deuterati. Fenomeni di schermaggio e descheraggio. Lo spostamento chimico e i fattori che lo influenzano: effetti induttivi, anisotropia diamagnetica. Equivalenza chimica ed equivalenza magnetica. Protoni omotopici, enantiotopici e diastereotopici. Accoppiamento spin-spin. Sistemi di spin del 1° ordine : AX, AMX, AB etc. Sistemi AA'XX', AA'BB' etc. Protoni su eteroatomi. Preparazione del campione e rilevamento di spettri. Spettri 1H NMR e struttura molecolare. Spettroscopia di risonanza magnetica nucleare del 13C. Chemical shift, accoppiamenti.

**Spettroscopia UV-visibile.** Transizioni elettroniche. Strumentazione. Effetto del solvente sugli spettri UV, parametri empirici di polarità, effetto batocromico ed ipsocromico. Gruppi cromofori. Transizioni elettroniche nei composti aromatici e nei chetoni. Cenni sull'uso della spettroscopia UV-visibile in cinetica chimica.

**Spettrometria di massa.** Concetti di base della spettrometria di massa. Strumentazione e registrazione degli spettri. Picco molecolare, picco base e picchi isotopici. Regola delle insaturazioni. Picchi metastabili. Cenni alle principali frammentazioni: scissione alfa, scissione benzilica, allilica, di legami non attivati etc. Altri metodi ionizzazione: CI, DCI, ESI, FAB.

---

### **ESPERIENZE PRATICHE DI LABORATORIO**

- 1) Saggi per via secca: riconoscimento dei cationi mediante filo di platino e perla di borace. Calcinazione ed ignizione al tubicino.
- 2) Riconoscimento di composti organici puri: determinazione della solubilità in acqua, nei solventi organici e nei solventi reattivi;
- 3) Saggi di riconoscimento della funzione aromatica, dell'insaturazione e dei fenoli
- 4) Saggi per il riconoscimento della funzione carbossilica, degli alcoli e degli aminoacidi
- 5) Saggi per il riconoscimento dei carboidrati ed ammine
- 6) Prova incognita

---

**Testi di riferimento** Savelli, F.; Bruno, O., *Analisi Chimico Farmaceutica*, Piccin, Perugia, Ultima Edizione.  
Carta A.; Mamolo M.G.; Novelli F.; Piras S., *Analisi Farmaceutica Qualitativa*, EdiSES, Napoli, Ultima Edizione.  
Chimenti F., *Identificazione sistematica di composti organici*, Grasso, Bologna, Ultima edizione

---

**Curriculum docente: prof. Salvatore Di Maro**

---

**Curriculum docente: prof. Salvatore Di Maro**

#### **Attuale posizione ricoperta**

Il professore Salvatore Di Maro attualmente ricopre il ruolo di Ricercatore a tempo determinato di tipologia A *Chimica Farmaceutica* (CHIM/08) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF della dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

#### **Carriera accademica**

Il professore Salvatore Di Maro ha conseguito il titolo di Dottore di Ricerca in Scienze del Farmaco presso l'Università Federico II di Napoli il 17 Dicembre 2008. Il 03 giugno 2015 è risultato vincitore del progetto di finanziamento SIR (Scientific Independence of young Researchers), grazie al quale il 1 dicembre 2015 ha ricevuto la nomina a Ricercatore a tempo determinato di tipo A per il raggruppamento disciplinare di Chimica Farmaceutica (SSD CHIM08, SC 03/D1) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli". Il 09 maggio 2018 è risultato vincitore di selezione pubblica finalizzata alla selezione di un ricercatore a tempo determinato di tipologia B (decreto del rettore n. 0362) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

#### **Attività didattica**

Dal 2012 al 2014 Il prof. Di Maro, ha ricoperto il ruolo di docente a contratto per l'insegnamento di Analisi dei Medicinali II del corso di laurea quinquennale in Farmacia, presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli". Dal 2016 il prof. Di Maro ricopre il ruolo di docente per gli insegnamenti di Analisi dei Medicinali II e di Chimica Farmaceutica e Tossicologica I (6 CFU) presso il medesimo dipartimento.

#### **Incarichi accademici**

Dal 2015 ad oggi, membro della commissione tirocini per l'anno accademico presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF della dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli". Dal 2018, membro della commissione per la valutazione della qualità presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche - DiSTABiF dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

#### **Attività di ricerca**

L'attività di ricerca del prof. Di Maro verte principalmente sull'identificazione e lo sviluppo di nuove molecole di natura peptidica e peptidomimetica di interesse farmaceutico, e si è concretizzata in 33 pubblicazioni su riviste a diffusione internazionale e 3 comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali. Responsabile Scientifico di progetti di ricerca finanziati dal MIUR.