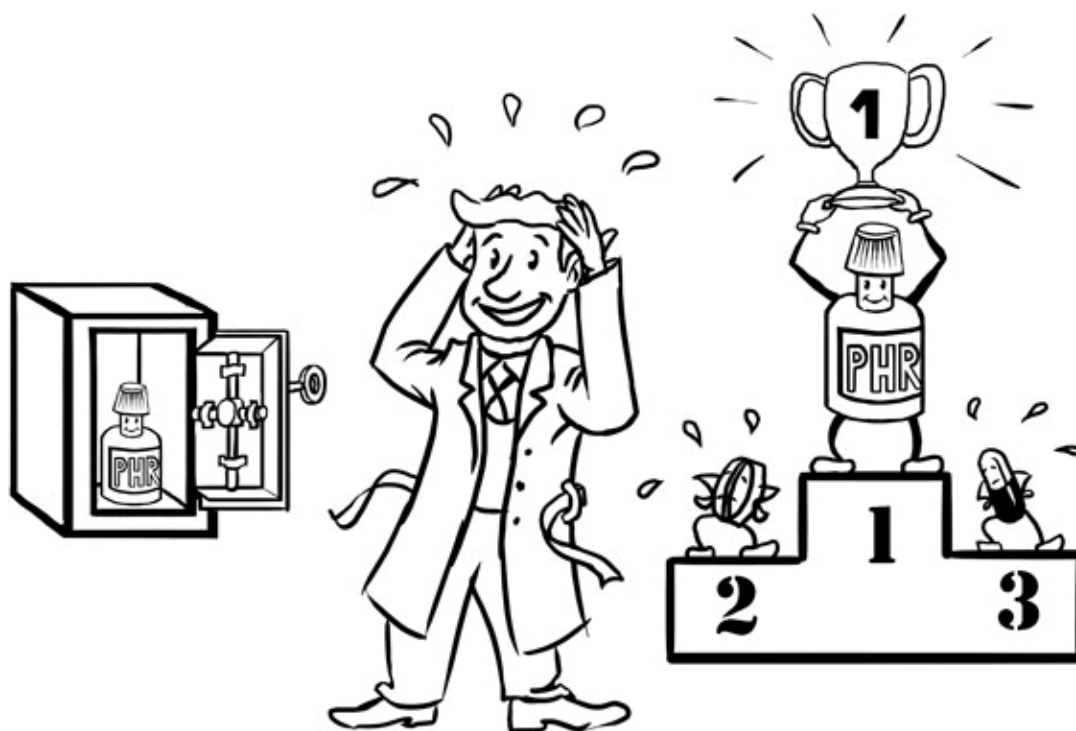


Com es desenvolupen els medicaments?

Participa en la investigació d'un fàrmac



Taller d'experimentació
Guia de l'alumne

➔ Introducció



El descobriment i desenvolupament de medicaments passa per moltes etapes. Una de les més importants és trobar la molècula que actuï com a fàrmac i que presenti els mínims efectes secundaris.

Científics de la Plataforma de Química Combinatòria del Parc Científic Barcelona estan investigant un nou fàrmac per al tractament del Parkinson.

Actualment, el tractament del Parkinson consisteix a subministrar un còctel de fàrmacs als malalts. Però aquest sistema d'administració, a més de la incomoditat que suposa haver de prendre's diversos medicaments, produeix elevats efectes secundaris.

L'objectiu d'aquest grup d'investigació és unir dos fàrmacs mitjançant una cadena de molècules, formant una única molècula més complexa que permetria administrar un únic medicament per al tractament del Parkinson.

Per portar a terme aquesta investigació, en primer lloc és necessari disposar dels fàrmacs o molècules a unir. Per això, els científics de la Plataforma han posat a punt una sèrie de reaccions químiques que els ha permès obtenir el producte desitjat al laboratori.

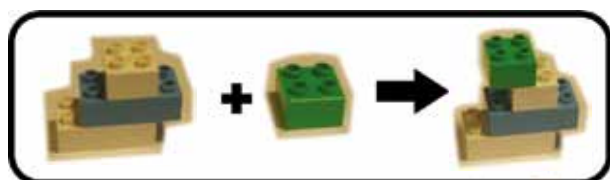


➔ Objectius del taller

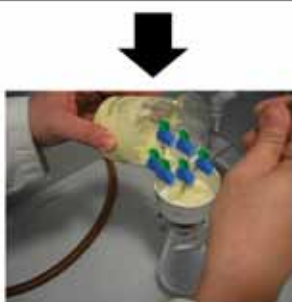
L'objectiu d'aquest taller d'experimentació és familiaritzar-se amb la investigació que es porta a terme en un laboratori de química basat en la recerca de nous medicaments. En particular, participaràs en la síntesi d'una d'aquestes molècules que s'està utilitzant per a la investigació d'un nou fàrmac per al Parkinson.

➔ Organització del taller

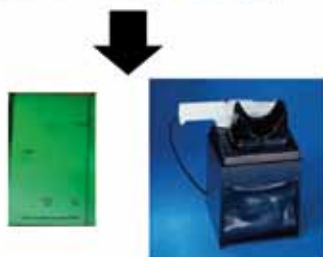
El taller s'estructura en tres etapes. En primer lloc es portarà a terme una reacció química (1), que consisteix a fer reaccionar la pirimidona amb el nitrit de sodi. Seguidament, s'aïllarà el producte (2) mitjançant filtració al buit, i finalment es caracteritzarà el producte obtingut (3) mitjançant cromatografia en capa fina utilitzant una làmpada de llum ultraviolada, per comprovar si s'ha obtingut el producte desitjat.



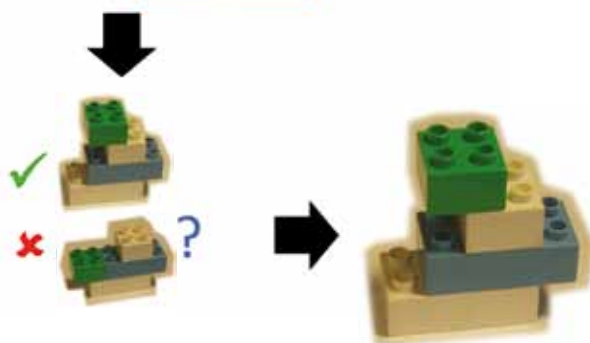
1. Reacció química



2. Aïllament del producte per filtració



3. Caracterització del producte per cromatografia



Aquesta reacció química constitueix una petita part del procés total, però és clau per poder obtenir el producte desitjat.

Notes de laboratori:

Anota en una llibreta de laboratori cada etapa que portis a terme, així com els canvis que vagis observant. Anota també els resultats i les conclusions finals, tal com fan els científics als seus laboratoris.

➔ Equip i materials necessaris

			
suport	pinça i nou	baló de reacció	Kitasato
			
proveta	embut	embut Büchner	Junta de goma guko
			
espàtula	safates de pesada	estisores i pines	capil·lar de vidre
			
nucli magnètic	tap	paper de filtre	Eppendorfs (ús exclusiu del monitor)
			
vas de precipitats	capa de silici	vial de cristall	flascó de rentat
			
balança	agitador	bomba de buit	làmpada de llum ultraviolada
Reactius:			
			
Pirimidona (tòxic) *	Nitrit de sodi (tòxic) *	Dissolució d'àcid acètic al 42% (corrosiu) *	Dissolvents per a la cromatografia (tòxic) *

* Vegeu les precaucions de seguretat per a aquests productes químics

Altres materials necessaris: llapis, retoladors, bates de laboratori, guants, ulleres de seguretat i bidó de residus.

➔ Precaucions de seguretat

Informa't

Localitza els elements de seguretat del laboratori o l'espai habilitat per experimentar (extintors, dutxes o bany, sortides, etc.). Llegeix atentament les instruccions abans de fer un experiment. No oblidis llegir les etiquetes de seguretat de reactius i aparells.

Utilitza vestimenta adequada

Guants, bata i ulleres de protecció.

Normes generals

Està prohibit fumar, menjar o beure al laboratori o l'espai habilitat per experimentar. Renta't les mans abans de deixar el laboratori. Treballa amb ordre, netedat i sense presses. Si es vessa un producte, recull-ho immediatament. Deixa sempre el material net i endreçat. No utilitzis mai un equip o aparell sense saber perfectament el seu funcionament.

Manipulació del vidre

Protegeix les teves mans quan manipulis material de vidre i presta atenció a la seva temperatura, ja que el vidre calent no es distingeix del fred. No utilitzis vidre esquerdat.

Productes químics

No utilitzis cap flascó de reactius al que li falti l'etiqueta. No oloris, inhalis, provis o toquis els productes químics. No pipetegis mai amb la boca. Posa't guants i renta't les mans sovint si utilitzes productes tòxics o corrosius. No apropis envasos de reactius a una flama. No escalfis líquids inflamables. Transporta les ampolles agafades del fons, mai de la boca.

Eliminació de residus

Diposita en contenidors especials i degudament senyalitzats: el vidre trencat, els reactius tòxics, nocius o perjudicials per al medi ambient, els residus biològics. En cap cas s'abocaran residus sòlids a la pica.

En cas d'accident, avisa immediatament a l'educador. - Recorda: Davant qualsevol dubte, consulta amb l'educador.



Precaucions específiques per a aquest taller

En aquesta pràctica manipularàs reactius químics i dissolvents orgànics que presenten els següents graus de perillositat:



Pirimidona: Tòxic per ingestió i contacte amb la pell.



Nitrit de sodi: Perill de foc en contacte amb substàncies combustibles. Tòxic per ingestió i contacte amb la pell.



Àcid acètic 42% : L'àcid acètic és corrosiu; evita el contacte amb la pell i no respiris els vapors.



Dissolvent A (acetat d'etil): Fàcilment inflamable. Tòxic per inhalació, ingestió i contacte amb la pell. Irritant als ulls.



Dissolvent B (metanol): Tòxic per inhalació, ingestió i en contacte amb la pell. Fàcilment inflamable.

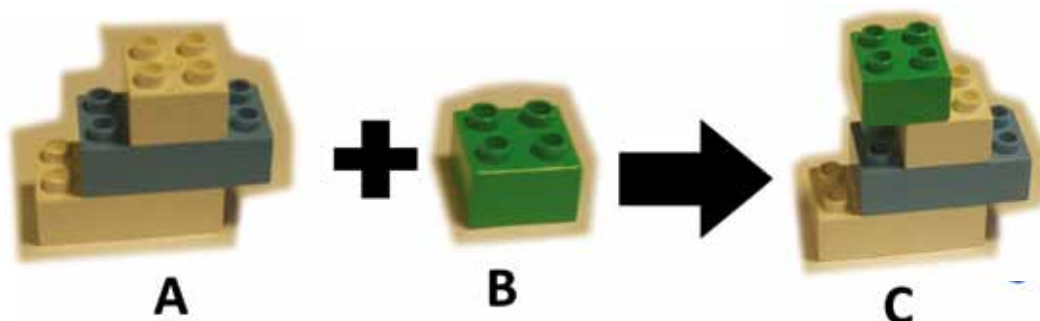
➔ Procediments

1. La reacció química

La síntesi d'un fàrmac consta de diverses etapes. En cada etapa té lloc una reacció química que consisteix en un procés mitjançant el qual una o més substàncies (reactius) pateixen una transformació o combinació per formar substàncies diferents (productes).

Les reaccions químiques es representen mitjançant equacions químiques, que consisteixen en la representació gràfica del procés que està tenint lloc.

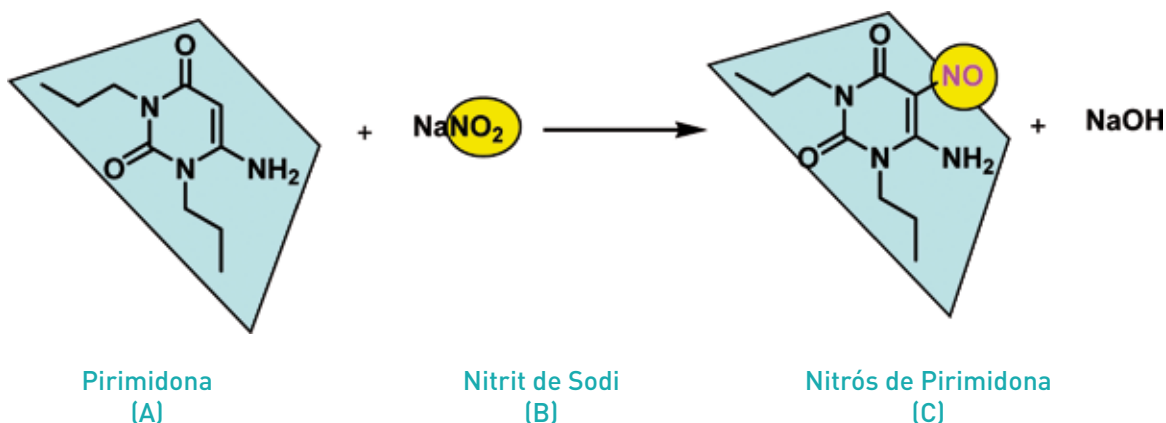
EQUACIÓ QUÍMICA: $A + B \rightarrow C$



Exemple: Anhídrid acètic + àcid salicílic - ➔



En la reacció química que portaràs a terme, la pirimidona (A) reaccionarà amb el nitrit de sodi (B) per formar el producte nitrós de pirimidona (C)



Protocol per a la reacció química

- 1** Prepara el muntatge de la reacció.

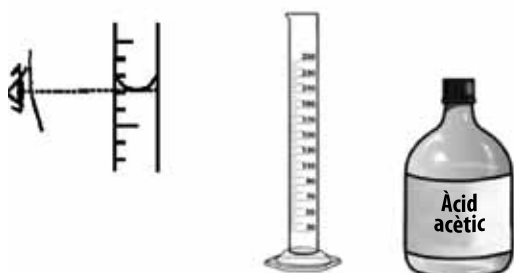


- 2** Pesa 1,0 g de pirimidona de partida en una safata de pesada i afegeix-la al baló de reacció utilitzant l'embut.



- 3** Mesura 50 ml de la dissolució aquosa d'àcid acètic al 42%, enrasant com es mostra a la figura.

COMPTE! NO RESPIRIS ELS VAPORS!



- 4** A poc a poc, afegeix la dissolució d'àcid acètic de la proveta al baló amb la pirimidona a través de l'embut i posa en marxa l'agitador.



- 5** En una altra safata de pesada, pesa 0,49 g de nitrit de sodi (NaNO_2) i a poc a poc afegeix-lo al baló de reacció. Immediatament observaràs l'aparició d'un sòlid.



- 6** Deixa la reacció agitant-se a temperatura ambient durant 10 o 15 minuts, amb el baló de reacció tapat.

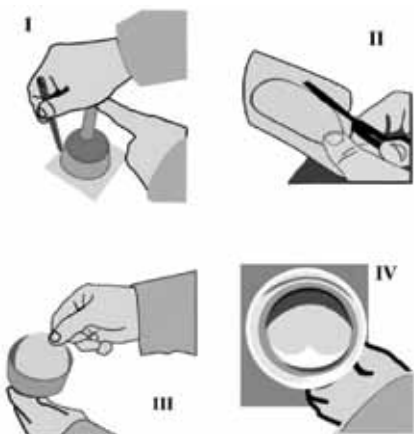


2. Aïllament del producte per filtració

La filtració al buit és una tècnica de separació de mescles sòlid-líquid. La mescla s'introdueix en un embut pla amb el paper de filtre encaixat al fons. Mitjançant una bomba de buit aplicada al fons de l'embut, se suciona la barreja quedant el sòlid atrapat entre els porus del filtre. La resta de la mescla travessa el filtre i queda dipositada en el fons del recipient. Aquesta tècnica és més ràpida que la filtració habitual per gravetat i està indicada quan els processos de filtració són molt lents.

Protocol per a l'aïllament del producte per filtració

- 1** Dibuixa i retalla el filtre. Col·loca'l a l'embut Büchner, de manera que no toqui les parets.



- 2** Subjecta bé el Kitasato amb la pinça, posa la junta de goma guko i l'embut Büchner amb el filtre. Connecta el Kitasato a la bomba de buit i mulla el filtre amb una mica d'aigua.



- 3** Amb cura, aboca el contingut del baló al'embut Büchner. Renta bé el sòlid amb aigua destil·lada i deixa'l assecar a l'aire (2 min)*.



- 4** Pesa el sòlid obtingut en el vial i anota el pes.



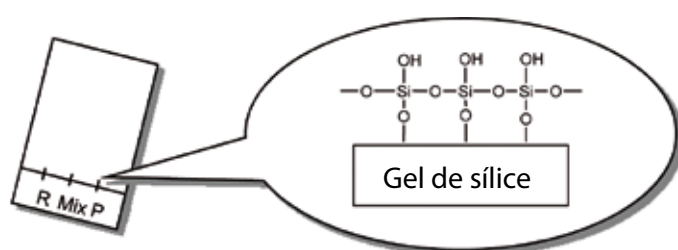
*NOTA: si el sòlid queda molt humit demana al monitor que ho renti amb unes gotes d'acetona i deixa'l assecar una estona més a l'aire.

3. Caracterització del producte per cromatografia en capa fina

La cromatografia en capa fina (CCF) és una tècnica de separació molt utilitzada en els laboratoris de química orgànica, ja que ens permet:

- Comparar mostres
- Realitzar el seguiment d'una reacció
- Determinar el grau de puresa d'un compost

Aquesta tècnica utilitza un suport sòlid (la capa de gel de sílice) i una fase mòbil (formada per un dissolvent o una barreja de dissolvents)

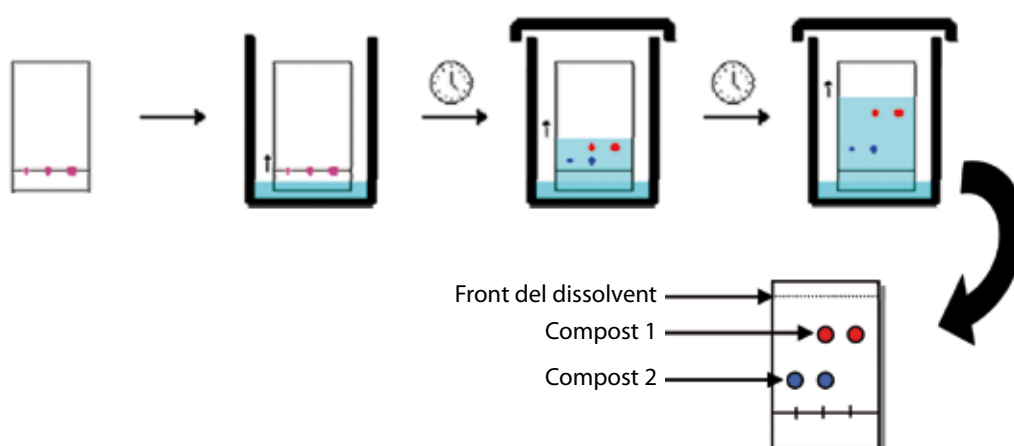


Capa de gel de sílice
(suport sòlid)



Barreja de dissolvents
(fase mòbil)

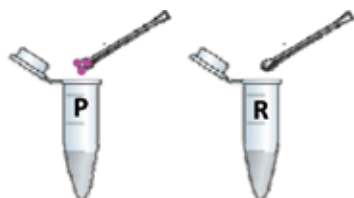
La mostra problema s'aplica sobre la capa de gel de sílice, on queda absorbida, i s'introdueix dins de la fase mòbil. La fase mòbil puja per capil·laritat a través del suport sòlid que conté els components de la mostra. A causa de la seva diferent composició química, cada compost té una afinitat diferent, tant pel suport sòlid com pel dissolvent, i per tant pujaran a diferent velocitat a través de la capa de gel de sílice. Així, cada taca a la capa de gel correspondrà a un compost diferent.



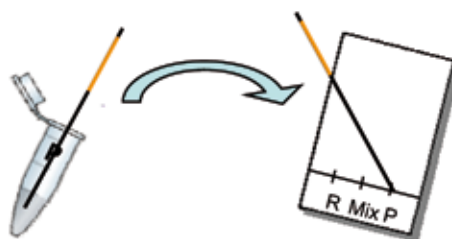
Mitjançant aquesta tècnica sabrem si la reacció ha acabat en el moment que l'hem aturada, i a més, ens donarà una idea qualitativa del grau de puresa del producte que hem obtingut.

Protocol per a la caracterització del producte per cromatografia en capa fina

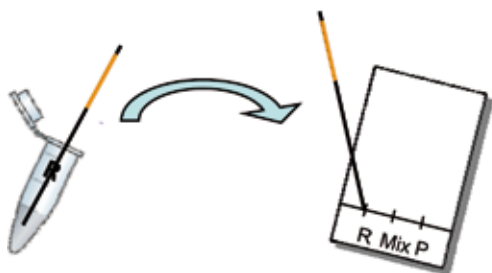
- 1** Dissol una petita quantitat del producte obtingut (una punta d'espàtula) amb acetona en un tub d'Eppendorf. Fes el mateix amb la pirimidona de partida.



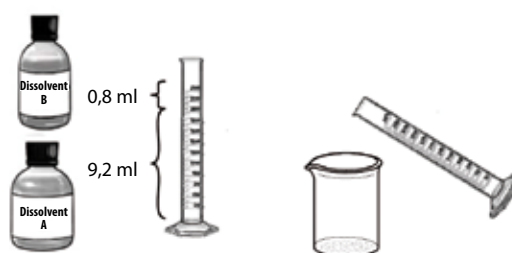
- 2** Introdueix el capil·lar de vidre en la solució del producte. Seguidament, aplica el capil·lar sobre la marca de la capa fina (P) i al mig (Mix), procurant que la taca sigui el més petita possible.



- 3** Fes la mateixa operació amb la pirimidona de partida (R i Mix).



- 4** Prepara la fase mòbil: en una proveta de 10 ml, mesura 9,2 ml del dissolvent A (acetat d'etil) i 0,8 ml del dissolvent B (metanol). Aboca el dissolvent en el vas de precipitats, tapa i remena.



- 5** Introdueix amb cura la capa fina en el vas de precipitats, posa la tapa i deixa que el líquid pugi per capil·laritat. Quan el front del dissolvent estigui a 0,5 cm de la part superior de la placa, treu-la.



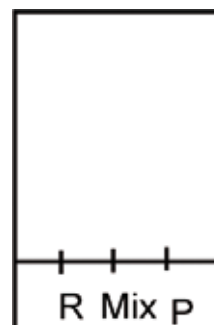
- 6** Observa el resultat de la capa fina amb llum ultraviolada. Amb un llapis, marca les taques que identifiqués.



➡ Resultats i discussió

Anota cada etapa que portis a terme, així com els canvis que vagis observant. Descriu també els resultats i les conclusions finals.

Què observes en la cromatografia? Marca en el dibuix el que observes amb la làmpada d'UV.



Creus que el teu producte està pur? Per què?

Creus que la reacció havia finalitzat en el moment d'aturar-la? Per què?

➔ Informació addicional

Pàgines web sobre la malaltia del Parkinson

Edició especial de Nature: Outlook Parkinson Disease

<http://www.nature.com/nature/outlook/parkinsons/index.html>

Fundació de l'actor Michael J. Fox

<http://www.michaeljfox.org/index.cfm>

Vídeos i tutorials de la National Library of Medicine dels EUA

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000755.htm>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorials/parkinsonsdisease/htm/index.htm>

Pàgines web sobre les tècniques utilitzades en aquest taller

Animació sobre la cromatografia de capa fina

<http://www3.wooster.edu/chemistry/analytical/gc/default.html>

Altres sobre cromatografia

http://en.wikipedia.org/wiki/Thin_layer_chromatography

http://www.shsu.edu/~chm_tgc/sounds/flashfiles/GC.swf

http://en.wikipedia.org/wiki/Gas_chromatography

Animacions sobre el potencial de membrana, sinapsis i neurotransmissors

<http://outreach.mcb.harvard.edu/animations/actionpotential.swf>

http://highered.mcgraw-hill.com/sites/0072437316/student_view0/chapter45/animations.html

<http://www.celanphy.science.ru.nl/Bruce%20web/Flash%20Movies.htm>

Organitza:



En el marc del projecte:



Autor dels materials:



Amb la col·laboració de:

