

Corso di Analisi Chimico-Farmaceutica e Tossicologica I (M-Z)

*Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Facoltà di Farmacia e Medicina
Anno Accademico 2011/2012*

Dott. Giuseppe La Regina



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

*“Tu, disperato pilota, frangi ora fra gli scogli la mia
barca già stanca e squassata per tante tempeste!
A te accanto, mio amore! Oh schietto farmacista!
Efficace è la tua droga. Con questo bacio io muoio.”
W. Shakespeare. Giulietta e Romeo, Atto 5, Scena 3.*

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Argento

- AgNO_3 , nitrato di argento. Conosciuto come *pietra infernale*, viene usato come batteriostatico (uso esterno), contro le ustioni; in soluzione diluita (0,5-1%) è profilattico nei confronti della *ophthalmia neonatorum* (antisettico di Credè).
- Ag-proteinato. E' una preparazione argento-proteica colloidale ($\approx 8\%$) in acqua. Alla diluizione di 0,5-2% è antisettico specialmente su tessuti delicati e mucose; viene impiegato sotto forma di gocce nasali, auricolari, colliri anticongiuntivali, anche nei neonati.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Argento

- $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{NO}_3$, diamminoargento nitrato, e 10% formaldeide. Questa miscela a base di nitrato di diamminoargento e formaldeide ha un uso abbastanza specifico in odontoiatria quale disinfettante e protettivo delle cavità cariodentali. Oltre all'attività antisettica di Ag^+ , la formaldeide produce una parziale riduzione del catione ad Ag^0 che si deposita sulla superficie interna delle cavità dentali rivestendola di un film protettivo.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Argento

- A livello biologico, il catione Ag^+ interagisce soprattutto con i gruppi sulfidrilici ($-\text{SH}$), ma anche amminici ($-\text{NH}_2$) e carbossilici ($-\text{COOH}$) delle proteine.
- Se l'interazione coinvolge proteine enzimatiche, si ha una inattivazione di queste, con conseguente alterazione del metabolismo della cellula e morte della stessa.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Argento

- Attualmente si preferisce impiegare sostanze quali Ag-proteinato o il complesso diamminoargento che, rilasciando piccole quantità di ioni Ag^+ , esplicano un'azione antisettica batteriostatica, priva di una concomitante azione caustica e irritante.
- Lo ione Ag^+ , a seguito di contatto prolungato, può produrre effetti tossici di accumulo di progressiva gravità fino alla comparsa di una malattia cronica, di tipo professionale, nota come *argirismo*.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Argento

- La malattia si manifesta, inizialmente, con la comparsa sulla pelle di una colorazione grigio-nera permanente dovuta alla formazione superficiale di Ag e Ag_2S ; successivamente insorgono bronchiti croniche, danni reali e sclerosi delle arterie.
- Per ingestione orale, l'intossicazione è rapida e provoca con progressione vomito, dolori addominali, gastroenterite, sino al collasso e alla morte.
- Ad esempio, AgNO_3 ha un effetto letale in un individuo adulto alla dose di ≈ 10 g.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Piombo

- $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, piombo acetato. Per uso esterno, trova applicazioni quale astringente, antiinfiammatorio, specialmente su contusioni e distorsioni ove agisce da decongestionante e antidolorifico. L'uso prolungato è, tuttavia, sconsigliato per gli effetti tossici.
- PbO , piombo ossido. Viene usato in miscela con l'acetato di piombo nelle cosiddette acque vegetominerali, usate per il trattamento di contusioni, lussazioni e geloni.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Piombo

- Il piombo è considerato come elemento stimolatore e candidato microessenziale; sintomi da carenza sarebbero stati individuati in diminuzione della crescita e stati di anemia nei mammiferi, ma solo a bassissime dosi (4-10 ppm).
- Il piombo può essere assorbito per via cutanea, gastroenterica e polmonare.
- In tossicologia e nella medicina del lavoro l'intossicazione da piombo ha una rilevante importanza.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Piombo

- L'intossicazione cronica (saturnismo) è tristemente nota in molte categorie di lavoro.
- Il quadro clinico del saturnismo prevede astenia, anoressia, nervosismo, cefalea (encefalopatia da piombo), anemia, disturbi gastrointestinali, pallore della cute, stomatiti, formazione del tipico orletto gengivale nero (Pb e PbS), complicazioni epatiche, renali, ossee e del sistema nervoso centrale.
- Altri organi danneggiati sono milza, fegato e polmoni.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Piombo

- I meccanismi d'azione a livello biologico sono diversi: come l'argento, Pb^{2+} ha la capacità di interagire con i gruppi $-\text{SH}$ e in misura minore, $-\text{COOH}$ e $-\text{NH}_2$ delle proteine, con conseguente inattivazione di alcuni enzimi di importanza vitale quali quelli emopoietici.
- Inoltre, Pb^{2+} ha la capacità di competere con Ca^{2+} e fissarsi, quindi, a livello delle ossa e dei denti, compromettendone la struttura e le proprietà.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Piombo

- Il piombo è risultato anche un elemento mutageno: cancerogeno nell'uomo e negli animali, specialmente $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ e $\text{Pb}_3(\text{PO}_4)_2$ ed anche teratogeno.
- Molto serie sono le implicazioni tossicologiche del piombo a livello sociale a causa del suo uso (PbEt_4 , PbMe_4) nelle benzine (oggi vietato) come antidetonante.
- La terapia di disintossicazione prevede la somministrazione di chelanti, quali EDTA, dimercapolo o penicillamina, con formazione di chelati solubili ed eliminabili per via urinaria.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Mercurio

- Hg metallico. In forma finemente suddivisa è noto da lungo tempo come antidermatitico; entrava in preparazioni di unguenti per uso esterno con un contenuto di Hg = 10-30%. Capace di attraversare la pelle, entra in circolo dopo ossidazione a ione mercurioso e/o mercurico.
- HgO, ossido giallo di mercurio. Per uso esterno in preparati con contenuto di Hg = 1-5%; ha proprietà antisettiche in pomate anti-eczematose, in colliri, ecc.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Mercurio

- HgCl_2 , cloruro mercurico. Sublimato corrosivo è conosciuto come il vecchio antisettico di Koch largamente usato alla fine dell'800, sia come antisettico per uso esterno, che come disinfettante dei ferri chirurgici. Oggi ne viene sconsigliato l'uso prolungato per la sua tossicità e ne è decaduto l'uso nella disinfezione dei ferri chirurgici in quanto intacca i metalli.
- HgI_2 , ioduro mercurico (rosso di mercurio). Antibatterico e disinfettante, oggi ormai in disuso.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Mercurio

- HgNH_2Cl , cloroamiduro di mercurio. Batteriostatico in dermatologia e per uso oftalmico; antiparassitario per es. contro le piattole nell'uomo.
- Derivati organici del mercurio. Mercurocromo (merbromina), usato come disinfettante soprattutto nei casi di ustione; sodio-etilmercuriotiosalicilato (timerosal) e nitrato o borato di fenilmercurio usati come stabilizzanti di preparazioni farmaceutiche al fine di evitare lo sviluppo di microorganismi e di facilitarne la conservazione.; diuretici mercuriali (es., mersalile)

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Mercurio

agiscono a livello dei tubuli renali inibendo il riassorbimento dei ioni Na^+ e Cl^- , grazie alla capacità del mercurio (Hg^{2+}) di inibire le proteine deputate al loro riassorbimento.

- Hg_2Cl_2 , cloruro mercurioso (calomelano). Oggi in disuso, sino ai primi decenni del '900, è stato un importante farmaco con diverse applicazioni: antisifilitico perché attivo contro *Treponema pallidum* e, per via orale, anche come diuretico, purgativo e antisettico del tratto gastrointestinale.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Mercurio

- A livello biologico il mercurio è in grado di attaccare i gruppi polari delle proteine, specie $-SH$, similmente all'argento e al piombo.
- Il mercurio ha una straordinaria capacità di accumulo in vari tessuti e organi.
- Le intossicazioni da mercurio hanno la loro origine nell'industria chimica di produzione e di trasformazione.
- I composti mercuriali sono relativamente molto volatili e la loro inalazione diretta è estremamente nociva.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Mercurio

- Le intossicazioni da mercurio più note derivano dalla sua assunzione tramite alcuni alimenti: i composti mercuriali presenti negli scarichi industriali vengono ridotti da alcuni microorganismi a dimetil mercurio $\text{Hg}(\text{Me})_2$, composto molto liposolubile, che viene assorbito dai piccoli organismi acquatici.
- E' tristemente nota la tragedia della città giapponese di Minamata in cui si verificò alla fine degli anni '50 un'intossicazione generalizzata da mercurio di origine industriale i cui effetti sono ancora oggi evidenti a causa della sua teratogenicità.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Mercurio

- Nell'intossicazione cronica da mercurio (idrargirismo) il quadro sintomatico va dall'insonnia, tremore, deconcentrazione, abbassamento della capacità visiva alla degenerazione e necrosi dei tubuli renali e delle mucose.
- La disintossicazione può essere eseguita mediante somministrazione di dimercaprol, acido 2,3-dimercaptosuccinico, penicillamina.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Arsenico

- L'uso dell'arsenico in campo farmaceutico ha avuto la sua massima diffusione nel XIX secolo e nei primi decenni del '900 per poi progressivamente decadere a causa della sua notevole tossicità.
- $\text{Na}_2\text{AsCH}_3\text{O}_3$ $[(\text{NaO})_2\text{As}(\text{O})(\text{Me})]$, sodio metilarsonato. Usato contro varie forme di dermatite, specie contro la psoriasi.
- As_4O_6 , anidride arseniosa. Usata a bassissime dosi come tonico e ricostituente.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Arsenico

- KAsO_2 , metaarsenito di potassio. Conosciuto come liquore arsenicale di Flower, è stato usato come tonico e ricostituente a bassissime dosi.
- $\text{NaAs}(\text{CH}_3)_2\text{O}_2 [(\text{NaO})(\text{O})\text{As}(\text{Me})_2]$, sodio dimetilarsonato. A basse dosi ha proprietà anabolizzanti, antiemetiche, ricostituenti, toniche, antitubercolari, antisifilitiche, anticoleriche ed antimalariche.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Arsenico

- Composti arseno-organici. Altri composti organo-arsenicali hanno un notevole interesse farmaceutico in differenti campi: antisifilitici (ossofenarsinam salvarsan, neosalvarsan), antitripanosomiaci (carbasone, acetarsolo, triparsamide, melarsapolo), antiamebici (carbasone, acetarsone, treparsolo).

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Arsenico

- Il maggiore assorbimento dell'arsenico avviene attraverso la pelle intatta; il tratto gastro-intestinale e le mucose rappresentano una buona via di assorbimento soltanto per i derivati idrosolubili dell'arsenico che sono, peraltro, più tossici.
- Nel sangue l'arsenico si localizza essenzialmente a livello dei globuli rossi, in combinazione con la componente proteica dell'emoglobina, inibisce la produzione dei globuli rossi e viene poi ridistribuito a vari organi e tessuti (fegato, rene, polmone, pelle, sistema nervoso centrale, tratto gastro-intestinale).

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Arsenico

- Nei vari tessuti ed organi in cui si ridistribuisce, l'arsenico è fortemente legato ai gruppi -SH delle proteine, da cui viene lentamente rilasciato.
- La tossicità dell'arsenico è in relazione al suo stato di ossidazione, in quanto la specie As^{3+} è più tossica della specie As^{5+} ed è classificata come cancerogeno per l'uomo e gli animali.
- Lo ione arseniato è in grado di sostituire il fosfato nelle catene del DNA e nella produzione di ATP.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Arsenico

- L'intossicazione acuta da arsenico provoca rapidamente vomito, gastralgie, diarrea e scompensi cardiaci.
- Gli antidoti più efficaci sono $\text{Fe}(\text{OH})_3$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ e MgSO_4 per la loro capacità di precipitare As^{3+} e As^{5+} come rispettivi arseniti e arseniati insolubili, oltre al dimercaprolo e all'acido 2,3-dimercaptosuccinico che agiscono come chelanti.
- L'intossicazione cronica si manifesta con dermatiti, anemia, alterazione delle mucose, perforazione del setto nasale, nonché disturbi cardiaci (As^{3+} è un potente vasodilatatore).

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Antimonio

- I derivati antimoniali di interesse farmaceutico sono di tipo metallo-organico.
- Il più noto è sicuramente l'antimonio potassio tartrato o tartaro emetico che, per via orale, manifesta una lenta azione emetica e depressiva; se somministrato per via endovenosa, esso ha una rilevante azione contro alcune malattie tropicali quali la schistosomiasi e la leishmaniasi.
- Hanno proprietà analoghe lo stibio-gluconato e lo stibofene.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Antimonio

- Il solfuro antimonioso Sb_2S_3 , in forma di colloide micellare, viene usato come veicolante inerte di nuclidi radioattivi in radiodiagnostica (es., $^{99\text{m}}\text{Tc}$).
- Analogamente all'arsenico, l'antimonio presenta un'alta reattività verso i gruppi $-\text{SH}$ delle proteine.
- Il quadro clinico dell'intossicazione da antimonio comprende nausea, vomito, diarrea, nefrite, epatopatie, cardiopatie.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Antimonio

- Rispetto all'arsenico, l'antimonio è provvisto di un'azione irritante locale più intensa, ma, essendo escreto più rapidamente, gli effetti tossici generali sono meno gravi.
- La disintossicazione può essere eseguita per chelazione con dimercapolo.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Stagno

- Sn metallico. In forma finemente suddivisa, lo stagno metallico è stato usato in dermatologia come antiacne e antiforuncolico.
- SnO_2 , ossido di stagno. Possiede le stesse proprietà del metallo e per via orale è anche usato contro infezioni intestinali da stafilococco.
- SnF_2 , fluoruro di stagno. Reintegratore contro le ipofluorosi dentarie.
- $\text{Sn}_2\text{P}_2\text{O}_7$, pirofosfato stannoso. Viene usato in associazione a sali di tecnezio radioattivo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ γ -emittente) in soluzioni iniettabili.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Stagno

- Alla coppia redox $\text{Sn}^{4+}/\text{Sn}^{2+}$ è stato attribuito un ruolo di interazione specifica con la riboflavina (vitamina B2) e con enzimi ossidoriduttivi di tipo flavinico.
- A concentrazioni più elevate Sn^{2+} mostra marcate proprietà germicide (es., contro lo stafilococco).
- Per via orale i composti dello stagno non sono molto tossici poiché non vengono assorbiti, ma piuttosto prontamente eliminati dal tratto gastro-enterico.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Stagno

- Per via parenterale, invece, lo stagno è molto tossico, in quanto danneggia le mucose, il fegato, i reni e, a concentrazioni elevate, può provocare anche blocco cardiaco.
- L'esposizione prolungata ai sali di stagno è risultato associata a processi di cancerogenesi nell'uomo a causa della sua interazione con il DNA.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Rame

- CuSO_4 , solfato di rame. Viene impiegato come astringente, antisettico per uso oftalmico e anche come coadiuvante antianemico.
- Derivati cupro-organici. Alcuni derivati, come il rame glicerolo-fosfato, sono impiegati come antisettici in oftalmologia.
- Assorbito a livello dello stomaco e del piccolo intestino, Cu^{2+} viene trasportato nel sangue da una specifica proteina, la ceruloplasmina.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Rame

- La principale funzione della coppia $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ è quella di entrare nella costituzione di alcuni enzimi deputati essenzialmente alla catalisi di reazioni redox.
- Tra i più importanti enzimi contenenti rame, si possono ricordare i citocromi c localizzati nei mitocondri, la lisino-ossidasi che controlla l'elasticità delle pareti aortiche, la tirosinasi deputato alla pigmentazione della pelle, la rame-ossidasi coinvolto nella biosintesi del collagene e la superossidodismutasi che decompone i radicali superossido a H_2O_2 e O_2 .

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

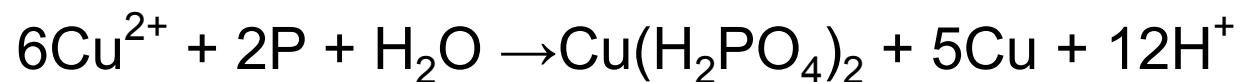
Rame

- Altri ruoli biologici che sono stati attribuiti al rame si correlano al metabolismo del ferro nel sangue, all'attivazione biologica dell'istamina e di ormoni estrogeni, ed anche ad una funzione nella biosintesi delle prostaglandine.
- L'impiego dei composti del rame in campo terapeutico è basato sulla capacità del metallo di legare i gruppi –SH.
- Ad alte concentrazioni, per via orale, lo ione rameico è emetico, irritante delle mucose e mucolitico con successiva comparsa di gastro-enteriti.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Rame

- Per la sua capacità di rompere le membrane cellulari, esso può provocare emolisi con conseguente ittero e emoglobinuria.
- La detossificazione da rame può essere eseguita mediante chelazione con dipenicillamina, dimercaprol o EDTA.
- Un uso specifico dello ione rameico è quale antidoto contro le forme di avvelenamento da fosforo, grazie alla reazione redox con cui le particelle di fosforo non ancora assorbito vengono inattivate:



Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Rame

- E' interessante notare che i composti rameosi non hanno alcun impiego terapeutico a causa della loro elevata tossicità.
- Circa la teratogenicità del rame, il composto più tossico è risultato essere il complesso citrato-rameico.
- Alcuni sali di rame sono risultati cancerogeni comprovati nell'uomo e nell'animale.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cadmio

- I composti del cadmio non hanno alcun interesse farmaceutico, ma quasi esclusivamente di natura tossicologica.
- L'intossicazione da cadmio è legata soprattutto alle industrie di produzione e di trasformazione, ma tracce consistenti possono talora trovarsi nelle acque potabili (entrava nelle leghe di saldatura a base di zinco) ed anche nel condensato del fumo di sigaretta.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cadmio

- I principali sintomi sono rappresentati da glicosuria, amminoaciduria, ipertensione, cardiopatie, osteomalacia, pneumopatie, gastroenteriti ulcerative, necrosi testicolare.
- Tristemente famosa è l'intossicazione endemica avvenuta in Giappone negli anni '60 a seguito di alimentazione a base di riso inquinato dal cadmio proveniente dalle acque di scarico di una miniera di Pb-Zn-Cd (intossicazione itai-itai).
- Come gli altri metalli pesanti, anche il cadmio è un inibitore degli enzimi sulfidrilici.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cadmio

- E' stato dimostrato che il cadmio e i suoi composti (specialmente CdCl_2 , CdO , CdSO_4 , CdS) hanno potere cancerogeno comprovato nell'uomo e negli animali e sono stati riscontrati seri effetti teratogeni.
- L'avvelenamento da cadmio può essere trattato con EDTA o dimercapolo.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

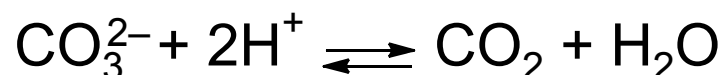
Bismuto

- Molti composti inorganici del bismuto hanno avuto, prima dell'avvento degli antibiotici e dei corticosteroidi, una grande importanza soprattutto come antisifilitici, quali Bi metallico, $\text{Bi}(\text{OH})_3$, $\text{Na}_2\text{BiAsO}_2$ (arseno-bismutato di sodio).
- Na_2BiIO_2 [$(\text{NaO})_2\text{BiI}$], iodio bismutito di sodio. Un tempo usato per l'angina pectoris.
- $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$, carbonato di bismutite. Antiacido gastrico e antigastritico, protettore delle mucose.

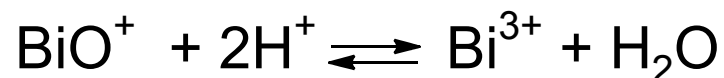
Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Bismuto

- L'azione antiacida è espletata sia dallo ione carbonato:



che dallo ione bismutite, in ambienti più fortemente acidi:



- L'azione protettiva sulle mucose è dovuta alla precipitazione di sostanze gelatinose poco solubili e antiacide che si depositano sulla superficie delle stesse mucose a vari livelli del tratto gastroenterico:

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Bismuto

$\text{BiO}^+ + \text{Cl}^- \rightleftharpoons \text{BiOCl}$ in ambienti medio-acidi

$\text{BiO}^+ + \text{OH}^- + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Bi(OH)}_3$ in ambienti neutri e medio-basici

- Anche l'acetato bibasico di bismuto ($\text{Bi(OH)}_2\text{CH}_3\text{COO}$) e l'alluminato di bismuto ($\text{Bi}_2(\text{Al}_2\text{O}_4)_3$) hanno caratteristiche e usi del tutto simili.
- $4\text{Bi(OH)}_2\text{NO}_3 \cdot \text{BiOOH}$, bismuto nitrato basico o magistero di bismuto. E' usato come disinfettante intestinale con proprietà antiacide e protettive delle mucose oltre ad azione astringente.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Bismuto

- Di interesse farmaceutico sono anche alcuni derivati di natura metallo-organica del bismuto, quali il gallato-basico, il canfocarbonato, il salicilato basico, ecc.
- L'azione farmacologica di Bi^{3+} è ricondotta al meccanismo d'attacco di enzimi sulfidrilici in maniera analoga agli altri cationi di metalli pesanti, ma sembra, soprattutto, che lo ione sia in grado di agire indirettamente stimolando la produzione di anticorpi.
- L'azione antiacida e muco-protettiva è di natura sia chimica che chimico-fisica.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Bismuto

- Un uso prolungato di composti a base di bismuto provoca effetti tossici abbastanza simili a quelli del saturnismo, anche se meno gravi, a livello del sistema nervoso centrale.
- Il quadro clinico evidenzia astenia, dolori articolari, diarrea, stomatiti, orletto gengivale nero (Bi , Bi_2S_3) e patologie renali.
- Per prolungato contatto sulla pelle si verificano molto spesso reazioni dermatitiche.
- La detossificazione per chelazione può essere eseguita con dimercapolo.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Alluminio

- Al metallico. Protettivo della pelle, usato anche in associazione con ZnO come antiirritante epidermico su pieghe e ferite.
- $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$, solfato di potassio e di alluminio o allume di rocca. Impiegato per uso esterno come astringente ed emostatico.
- $(CH_3COO)_2AlOH$, alluminio acetato monobasico, e $CH_3COOAl(OH)_2$, alluminio acetato dibasico. Hanno proprietà astringenti ed antiperspiranti; in miscela con acido acetico costituiscono l'acqua di Burow, usata su contusioni e distorsioni.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Alluminio

- Le soluzioni di alluminio acetato basico si ottengono sciogliendo in acqua alluminio solfato, acido acetico, calcio carbonato e acido ortoborico, mentre si ottengono le soluzioni di “alluminio acetato liquido” quando le stesse vengono addizionate di un eccesso di acido acetico.
- $\text{Al}(\text{OH})_2\text{Cl}$, cloridrato di alluminio. Usato come antiperspirante.
- $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$, alluminio solfato idrato. Ha gli stessi usi dell'allume di rocca.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Alluminio

- $\text{Na}[\text{Al}(\text{OH})_2\text{CO}_3]$, alluminio diidrossicarbonato sodico, e AlPO_4 , alluminio fosfato. Sono usati per via orale come antiacidi e protettivi delle mucose.
- $\text{Al}(\text{OH})_3$, alluminio idrossido. Per via orale è antiacido e protettivo delle mucose gastro-enteriche e viene spesso associato a MgCO_3 ; l'azione lassativa del magnesio viene equilibrata da quella costipante dell'alluminio.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Alluminio

- $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, alluminio ossido. Allo stato nativo è la bauxite; viene usato come abrasivo nei dentifrici.
- $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{Si}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Costituisce la formula del caolino argillare tipico delle porcellane e viene usato come adsorbente gastroenterico.
- $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{Si}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, silicato basico di alluminio. Allo stato nativo costituisce la bentonite; ha proprietà adsorbenti e viene usato come eccipiente per pomate ma anche come addensante ed emulsionante in preparazioni liquide.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Alluminio

- Il silicato di alluminio e magnesio ed il silicato di alluminio, sodio e potassio, che allo stato nativo costituisce la pomice, vengono usati quali adsorbenti gastro-enterici.
- Il silicato di alluminio, magnesio e sodio allo stato micellare ha proprietà antiacide, adsorbenti, antiulcera ed antidiarroiche.
- Le proprietà astringenti dei sali di Al^{3+} solubili sono ricondotte alla forte azione disidratante esercita sui tessuti e dovuta alla notevole utilizzazione di acqua, da parte degli ioni, per la coordinazione e la solvatazione.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Alluminio

- Le proprietà emostatiche ed antisettiche sono correlate alla capacità di Al^{3+} di precipitare le proteine.
- L'azione adsorbente dei composti insolubili è un fenomeno di natura chimico-fisica che ha luogo sulla superficie dei microcristalli.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ferro

- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, solfato ferroso. Ha proprietà antianemiche, toniche e ricostituenti a basse dosi, mentre ad alte concentrazioni è un forte emetico analogamente a FeCO_3 .
- Citrato ferroso-ammoniacale. Ha le stesse proprietà ed usi del solfato e del carbonato ferroso, ma è più facilmente assorbibile e non produce irritazioni gastro-enteriche.
- Gluconato ferroso, fumarato ferroso e succinato ferroso hanno le stesse proprietà del citrato.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ferro

- $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$, sodio nitroprussiato. Ha attività vasodilatatrice e ipotensiva.
- FeCl_3 , cloruro ferrico. Ha proprietà astringenti, emostatiche, ma è irritante e tossico se assunto per via orale.
- Il ferro (Fe^{2+}) costituisce il componente inorganico strutturale dell'emoglobina, metallo-proteina deputata al trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ferro

- Quando lo ione ferroso viene ossidato a ferrico, il complesso ferro-porfirinico tende a legare alcuni anioni (es., Cl^- , OH^- , CN^-) e perde la capacità di rilasciare O_2 ai tessuti (metaemoglobina).
- Un'altra proteina simile all'emoglobina e contenente Fe^{2+} è la mioglobina che ha la funzione di accumulare ossigeno nei tessuti muscolari.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ferro

- La coppia $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ è essenziale per i citocromi, proteine che permettono l'utilizzo dell'ossigeno per la produzione di ATP (classi a-d) e componenti di alcuni enzimi microsomiali deputati al metabolismo delle sostanze (citocromo P450).
- Altri enzimi contenenti ferro sono la ferrochelatasi coinvolta nella chelazione del ferro sull'anello porfirinico dell'emoglobina, la ferritina e l'emosiderina coinvolte nell'immagazzinamento del ferro, la succinicodeidrogenasi del ciclo di Krebs, la xantina ossidasi che agisce nel catabolismo dei nucleotidi, ecc.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ferro

- Lo ione Fe^{2+} è assorbibile attraverso la mucosa intestinale ed è trasportato nei liquidi biologici da una ferro-proteina detta transferrina.
- Carenze di Fe^{2+} causano forme di anemia nell'organismo umano.
- Lo ione Fe^{3+} è irritante delle mucose gastro-enteriche; ha effetti emetici e proprietà coagulanti del sangue.
- Un abnorme assorbimento di Fe^{2+} può danneggiare fegato, pancreas, cuore e milza.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ferro

- La prolungata esposizione a sali di ferro ha mostrato allarmanti proprietà cancerogene in animali di laboratorio.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cromo

- Gli unici composti contenenti cromo di interesse farmaceutico sono Cr^{3+} -edetato e Na_2CrO_4 (ambedue incorporanti ^{51}Cr , radionuclide γ -emittente) usati come traccianti radioattivi in radiodiagnostica.
- E' stato ipotizzato che il cromo abbia un'azione biochimica strettamente correlata all'attività dell'insulina.
- Stati carenziali di cromo diminuiscono la capacità dell'organismo di metabolizzare gli zuccheri con conseguente iperglicemia e provocano un rallentamento nella crescita.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cromo

- In dosi più elevate di quelle fisiologiche, viceversa, si osservano casi di ipoglicemia.
- Il cromo, specialmente Cr^{6+} , ha forti proprietà tossiche: lo ione cromato è capace di attraversare le membrane cellulari (successivamente viene ridotto a Cr^{3+}), provoca la precipitazione di proteine e distrugge cellule e tessuti.
- Gli avvelenamenti da cromo provocano degenerazione della pelle e delle mucose con gravi danni a carico di fegato, reni, polmoni e tratto gastro-enterico.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cromo

- Si conoscono le intossicazioni croniche professionali negli addetti alla conciatura di pellami, alle cromature e bronzature, alla produzione di vernici, anticorrosivi e leghe ed in tali occasioni il cromo ha mostrato forte potere cancerogeno, specialmente PbCrO_4 , Cr, CaCrO_4 .
- L'avvelenamento da cromo può essere trattato con EDTA.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Zinco

- ZnO, ossido di zinco. E' una polvere bianca insolubile che viene impiegata in dermatologia, sotto forma di pomate, in virtù delle sue proprietà antimicrobiche, assorbenti e rinfrescanti.
- L'attività antimicrobica è dovuta alle piccole concentrazioni di ioni zinco che si liberano dall'ossido, mentre la funzione assorbente è svolta dallo stesso ossido ed è particolarmente utile nel trattamento di ferite umide.
- In forma colloidale è anche usato come supporto solido capace di adsorbire e rilasciare alcuni tipi di farmaci.

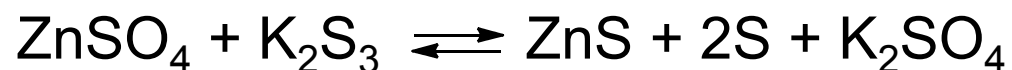
Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Zinco

- $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn}$, acetato di zinco, $\text{ZnCO}_3\text{Zn}(\text{OH})_2$, carbonato basico di zinco, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, nitrato di zinco. Hanno azioni simili all'ossido di zinco e vengono spesso impiegati in miscela con il perossido di zinco (ZnO_2), il cui gruppo perossidico è responsabile di un'un'ulteriore attività antisettica.
- ZnSO_4 , solfato di zinco. In soluzioni diluite, anche in miscela con CuSO_4 (acqua di Dalibur), è usato per le sue proprietà antisettiche; associato con K_2S_3 (lozione bianca) entra nella formulazione di lozioni astringenti e antiacne:

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Zinco



- Zn-citrato. E' usato come antibatterico nei dentifrici.
- ZnCl_2 , cloruro di zinco. E' usato come integrante dell'insulina nella terapia antidiabetica: Zn-insulina.
- Composti Zn-organici. Alcuni composti Zn-organici sono rappresentati da Zn-undecenoato ad azione antifungina topica, Zn-bacitracina ad attività antibiotica, Zn-stearato come eccipiente lubrificante.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Zinco

- L'azione antimicrobica di Zn^{2+} a basse concentrazioni viene attribuita alla sua capacità di interagire sia con gruppi tiolici sia con gruppi polari di enzimi.
- Dal punto di vista biochimico, lo zinco è associato a diverse proteine, tra cui:
 - l'insulina, ormone pancreatico regolatore del metabolismo glucidico;
 - l'anidrasi carbonica, enzima che catalizza la decomposizione di H_2CO_3 ;

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Zinco

- l'alcol deidrogenasi, enzima coinvolto nel metabolismo degli alcoli;
- la fosfatasi alcalina, enzima che idrolizza gli esteri dell'acido fosforico e noto marker biologico di epatopatie e malattie ossee;
- la Cu-Zn superossido dismutasi, enzima che svolge un'importante azione antiossidante in quasi tutte le cellule esposte all'ossigeno.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Zinco

- I sintomi da deficienza di zinco sono riconducibili soprattutto a ritardi nella crescita corporea, lesioni della pelle, deformazioni ossee, difetti nella sfera riproduttiva, ecc.
- Gli effetti tossici dello zinco e dei suoi sali per via orale non sono rilevanti grazie alla sua bassa velocità di assorbimento; i sali idrosolubili sono al massimo irritanti delle mucose.
- Per via parenterale, i composti dello zinco sono tossici a livello del sistema nervoso centrale e causano tremori e paralisi delle estremità.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Zinco

- Un'esposizione prolungata provoca nell'animale l'insorgenza di tumori e di malformazioni fetali.
- L'avvelenamento da zinco può essere trattato con somministrazione del chelante EDTA.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Manganese

- KMnO_4 , potassio permanganato. E' usato come antibatterico e disinfettante per uso esterno in soluzioni diluite; in soluzioni molto diluite può essere usato contro forme blenorragiche e in lavaggi uretrali e vescicali; è anche noto l'impiego come disinfettante di acque stagnanti e putride.
- A livello biologico, il manganese risulta associato a numerosi enzimi, quali la isocitricodeidrogenasi del ciclo di Krebs, la Mn-superoossidodismutasi mitocondriale con attività di scavenger di radicali liberi dell'ossigeno.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Manganese

- Sintomi da deficienza di manganese sono stati associati a difetti della crescita corporea e della sfera riproduttiva, ad anomalie scheletriche, a tremori e disturbi psichici.
- Lo ione permanganato agisce come antibatterico per la sua capacità ossidante in ambiente neutro.
- L'intossicazione da manganese si verifica soprattutto durante l'estrazione e la lavorazione industriale della pirolusite (MnO_2) e va sotto il nome di manganismo.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Manganese

- L'attacco principale è al sistema nervoso centrale e al tessuto osseo (è simile a Mg^{2+}) con una sintomatologia simile a quella del morbo di Parkinson, con debolezza degli arti, tremore e desensibilizzazione tattile, paraplegia, psicosi, convulsioni epilettiche, asfissia.