

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 2015/2016*

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

Mercurio

- *Hg, HgO, HgCl₂ (antiset. di Koch), Hgl₂, HgNH₂Cl, Hg₂Cl₂.* Usati in passato per le loro azioni antisettiche.
- *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

- 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 dimercapolo, 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.
- *Composti arseno-organici.* I 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 dimercapolo 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 *solfo antimonioso* Sb_2S_3 , in forma di colloide micellare, viene usato come veicolante inerte di nuclidi radioattivi in radiodiagnostica (es., ^{99m}Tc).
- Analogamente all'arsenico, l'antimonio presenta un'alta reattività verso i gruppi $-SH$ 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 e SnO₂, ossido di stagno.* Usati in dermatologia come antiacne e antiforuncolite.
- *SnF₂, fluoruro di stagno.* Reintegratore contro le ipofluorosi dentarie.
- *Sn₂P₂O₇, pirofosfato stannoso.* Viene usato in associazione a sali di tecnezio radioattivo (^{99m}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

- *CuSO₄, 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, Cu²⁺ 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

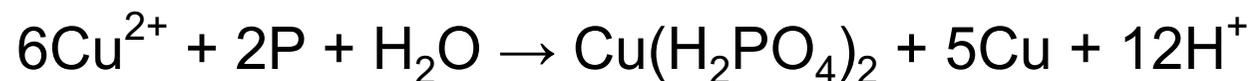
Rame

- 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 penicillamina, dimercaprola 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

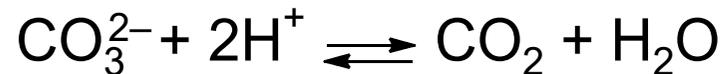
Bismuto

- *Bi metallico, $Bi(OH)_3$, Na_2BiAsO_2 (arseno-bismutato di sodio).*
Prima dell'avvento degli antibiotici e dei corticosteroidi, una grande importanza soprattutto come antisifilitici, Na_2BiIO_2 [$(NaO)_2BiI$], iodio bismutito di sodio.
- *$(BiO)_2CO_3$, carbonato di bismutite. Antiacido gastrico e protettore delle mucose.*

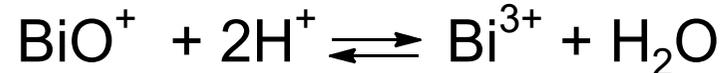
Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

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

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

- Anche l'*acetato bibasico di bismuto* ($\text{Bi}(\text{OH})_2\text{CH}_3\text{COO}$) e l'*alluminato di bismuto* ($\text{Bi}_2(\text{Al}_2\text{O}_4)_3$) hanno caratteristiche e usi del tutto simili.
- $4\text{Bi}(\text{OH})_2\text{NO}_3 \cdot \text{BiOOH}$, *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.
- $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$, *solfo 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

- $Al(OH)_2Cl$, *cloridrato di alluminio*. Usato come antiperspirante.
- $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$, *alluminio solfato idrato*. Ha gli stessi usi dell'allume di rocca.
- $Na[Al(OH)_2CO_3]$, *alluminio diidrossicarbonato sodico*, e $AlPO_4$, *alluminio fosfato*. Sono usati per via orale come antiacidi e protettivi delle mucose.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Alluminio

- $Al(OH)_3$, *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

- $Al_2O_3 \cdot xH_2O$, *alluminio ossido*. Allo stato nativo è la bauxite; viene usato come abrasivo nei dentifrici.
- $Al_2O_3 \cdot 2Si_2O_3 \cdot 2H_2O$. Costituisce la formula del caolino argillare tipico delle porcellane e viene usato come adsorbente gastroenterico.
- $Al_2O_3 \cdot 4Si_2O_3 \cdot H_2O$, *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 che esso esercita sui tessuti, la quale è 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 antisetliche 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

- *FeSO₄·7H₂O, solfato ferroso.* Ha proprietà antianemiche, toniche e ricostituenti a basse dosi, mentre ad alte concentrazioni è un forte emetico analogamente a FeCO₃.
- *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

- Il ferro (Fe^{2+}) costituisce il componente inorganico strutturale dell'emoglobina, metallo-proteina deputata al trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti.
- 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.

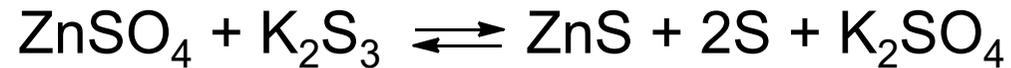
Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

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'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.
- *ZnCl₂, 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

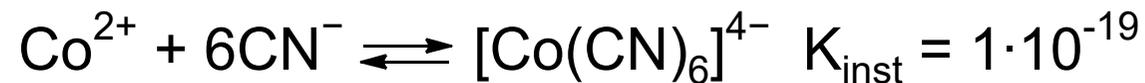
Manganese

- 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.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cobalto

- $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, *nitrato di cobalto*. Usato come antidoto contro l'avvelenamento da cianuri: a livello gastrico, Co^{2+} è in grado di complessare stabilmente lo ione cianuro impedendone l'assorbimento:



- A volte sali di cobalto-oso (acetato, carbonato, solfato) si associano a sali ferro-osi nel trattamento di alcune forme di anemia.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cobalto

- I due *radionuclidi* ^{57}Co e ^{58}Co (γ -emettenti) vengono largamente usati nella terapia radiante contro varie forme tumorali.
- Il cobalto (Co^{3+}) è il costituente strutturale inorganico della vitamina B12, necessaria per la sintesi dell'emoglobina.
- Lo ione cobaltoso è anche il costituente inorganico di importanti metallo-enzimi che presiedono alla biosintesi del DNA e al metabolismo degli amminoacidi.
- Per via orale il cobalto manifesta effetti tossici, soprattutto a carico del canale gastro-enterico.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Cobalto

- Per via parenterale la tossicità del cobalto è soprattutto a carico del sistema circolatorio con diminuzione della pressione sanguigna.
- L'avvelenamento da cobalto può essere trattato con EDTA.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Nichel

- Il nichel (Ni^{2+}) è fisiologicamente presente in alcuni metalloenzimi (es., ureasi) ed è attivatore di altri sistemi enzimatici (es., arginasi, acetil-CoA-sintetasi, carbossilasi).
- A dosi superiori a quelle fisiologiche il nichel diminuisce l'attività di numerosi sistemi enzimatici e la crescita corporea.
- Studi sul turnover del glucosio, hanno mostrato che il nichel inibisce il rilascio dell'insulina dal pancreas.
- Il nichel viene assorbito non solo per via orale e parenterale, ma anche per via percutanea e per inalazione.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Nichel

- Gli effetti tossici più evidenti sono a carico dell'apparato gastro-intestinale e del rene; l'assorbimento attraverso le vie respiratorie provoca dispnea ed edema polmonare, mentre a livello cutaneo produce dermatiti da contatto.
- I fenomeni di allergia al nichel rappresentano un crescente problema, che ha la sua più alta incidenza nelle donne.
- Il nichel e molti suoi derivati hanno mostrato potere cancerogeno nell'uomo e nell'animale.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Nichel

- Particolarmente esposti alle intossicazioni da nichel sono gli addetti alle nichelature galvaniche, alla produzione di leghe al nichel e di acciai speciali al nichel.
- La detossificazione può essere eseguita mediante trattamento con EDTA.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Calcio

- CaCl_2 , *cloruro di calcio*. Usato come reintegratore in casi di ipocalcemia; ha anche potere emostatico in quanto astringente.
- $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, *acetato di calcio*. Usato come reintegratore, anche in soluzioni per emodialisi.
- CaHPO_4 , *idrogeno fosfato di calcio*. Usato come antirachitico e anticarie.
- $\text{Ca}(\text{OH})_2$, *idrossido di calcio*. Impiegato come astringente per uso esterno ed antiacido per via orale.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Calcio

- CaCO_3 , carbonato di calcio, e $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, idrogeno carbonato di calcio. Impiegati come astringente per uso esterno ed antiacidi per via orale.
- CaBr_2 , bromuro di calcio. Ha azione sedativa.
- CaSO_4 , solfato di calcio. Usato nelle ingessature.
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, fosfato di calcio. Eccipiente e diluente in preparazioni farmaceutiche solide.
- $\text{Ca}(\text{ClO})_2$, ipoclorito di calcio. Usato come disinfettante di acque di piscine.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Calcio

- $Na_2CaEDTA$. Detossificante di cationi metallici bivalenti.
- Quali reintegratori contro la ipocalcemia si usano, inoltre, vari composti *Ca-organici*, quali Ca-pantotenato, Ca-lattato, Ca-gluconato, Ca-glicerofosfato, ecc.
- L'organismo umano contiene circa 1 Kg di calcio, distribuito nelle ossa (90%), nei denti e nei liquidi biologici.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Calcio

- Il calcio svolge nel nostro organismo funzioni di vitale importanza: è essenziale per il normale funzionamento delle membrane eccitabili, per l'attività cardiaca, per l'attività di numerosi enzimi, per la coagulazione del sangue, ecc.
- Il metabolismo del calcio è regolato da 3 fattori: paratormone, calcitonina (secreti entrambi dalle paratiroidi) e vitamina D (antirachitica).
- Un'alterazione del suo metabolismo può generare stati di ipocalcemia o ipercalcemia.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Calcio

- L'ipocalcemia di tipo cronico è caratterizzata da rachitismo, malattie ossee, predisposizione alla carie dentaria e alle emorragie.
- L'ipocalcemia acuta porta a ipereccitabilità nervosa e muscolare con conseguente aritmia cardiaca e tachicardia.
- L'ipercalcemia è caratterizzata, al contrario, da ipofunzionalità nervosa e muscolare con conseguente bradicardia, astenia, atonia; si può anche osservare l'insorgenza di calcolosi renale per formazione di sali poco solubili.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Bario

- *BaSO₄*, *solfo di bario*. Sale molto insolubile è largamente usato come radiopaco nelle radiografie ai raggi X dell'apparato gastroenterico grazie alle proprietà di assorbimento che il bario possiede nei confronti di queste radiazioni elettromagnetiche.
- Esistono alcuni sali di bario che trovano impiego come bruchicidi nelle coltivazioni da tabacco (*BaSiF₆*).
- Il meccanismo dell'azione tossicologica è da ricondursi alla sua capacità di essere catione chemio-antagonista dello ione calcio e di provocare stati acuti di ipocalcemia.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Bario

- Il quadro sintomatologico, nell'avvelenamento da bario, comprende progressivamente vomito, diarrea, crampi muscolari, spasmi, vasocostrizione, aritmia cardiaca fino all'arresto cardiaco.
- Classici antidoti negli avvelenamenti da derivati solubili del bario sono i solfati alcalini che provocano la precipitazione di BaSO_4 , altamente insolubile a livello gastrico.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Magnesio

- Esiste un gran numero di composti del magnesio che sono impiegati in campo terapeutico, soprattutto quali antiacidi e lassativi: MgO (ossido di magnesio), $Mg(OH)_2$ (idrossido di magnesio), $MgCO_3$ (carbonato di magnesio), $MgCO_3MgO$ (magnesia calcinata), $4MgCO_3Mg(OH)_2 \cdot 5H_2O$ (carbonato basico di magnesio), $Mg_3(PO_4)_2$ (fosfato di magnesio).
- $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, solfato di magnesio eptaidrato o sale inglese, e magnesio citrato, limonata citromagnesiaca. Usati come purganti.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Magnesio

- $2MgO \cdot 3SiO_2 \cdot nH_2O$, *trisilicato di magnesio*. Ad azione antiacida, antigastritica e antiulcera, adsorbente intestinale.
- $3MgO \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$, *talco*. Aspensorio, antiperspirante, lubrificante solido.
- *Mg-stearato*. Lubrificante solido.
- $MgCl_2$, *cloruro di magnesio*, e $Mg(CH_3COO)_2$, *acetato di magnesio*. Usati come reintegratori, anche in soluzioni per emodialisi.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Magnesio

- Sotto forma di fosfato entra nella costituzione delle ossa e dei denti; come ione Mg^{2+} è essenziale per il metabolismo cellulare ed in particolare per le reazioni a cui partecipa l'ATP catalizzate da enzimi Mg-dipendenti.
- A livello biologico esiste un'attività competitiva tra Ca^{2+} e Mg^{2+} , così come risulta dal fatto che un'alterazione del metabolismo di uno di questi ioni si riflette nel metabolismo dell'altro.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Magnesio

- Il magnesio deprime il sistema nervoso centrale ed induce ipotensione; alte concentrazioni ematiche possono produrre effetti ipnotici, analgesici ed anestetici con diminuzione della frequenza cardiaca.
- L'attività purgativa e/o lassativa è dovuta da un lato alla forte capacità di Mg^{2+} a idratarsi e produrre quindi idratazione delle masse fecali, dall'altro ad un'azione irritante che lo ione causa a livello delle mucose intestinali inducendo un aumento della peristalsi.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Magnesio

- Nella lavorazione di composti insolubili del magnesio si possono verificare casi di pneumoconiosi e, nel caso di amianti e asbesti, si possono verificare tumori polmonari maligni.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Litio

- Li_2CO_3 , *carbonato di litio*. Usato in terapia nel controllo dei disturbi bipolari o sindromi maniaco-depressive.
- *Li-glutammato, Li-gluconato, Li-citrato, Li_2SO_4 , LiCl e LiBr* possono sostituire Li_2CO_3 nelle stesse indicazioni terapeutiche.
- LiClO , *ipoclorito di litio*. Usato come disinfettante delle acque di piscine.
- In commercio esistono acque minerali litiache e iperlitiache a contenuto di Li^+ particolarmente alto.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Litio

- A causa del frequente uso come psicofarmaco il litio ha evidenziato notevoli azioni tossiche, di tipo cronico, quali disfunzioni tiroidee, gastro-enteriti, obesità e lesioni cutanee.
- Nell'intossicazione acuta da litio, i sintomi sono rappresentati da sonnolenza, atassia muscolare, vomito, diarrea, danni renali sino ad un interessamento, nei casi più gravi, del sistema nervoso centrale.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Litio

- Sebbene non esista uno specifico antidoto per l'intossicazione da litio, l'impiego di diuretici aiuta, tuttavia, a ridurre la sua concentrazione.
- E' stato ipotizzato che Li^+ è in grado di competere con Na^+ e Mg^{2+} a livello di vari siti biologici, con alterazione degli equilibri elettrolitici di membrana e ritenzione di acqua.
- Il litio è in grado di permeare le membrane in forma di anione LiCO_3^- (simile a HCO_3^-) e per interazione con l'inositolo, presente nei fosfolipidi di membrana.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Litio

- Evidenze sperimentali hanno messo in luce le potenzialità teratogene del litio, dovute probabilmente alla sua capacità di sostituirsi a Mg^{2+} a livello dei gruppi fosfato del DNA.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Sodio

- *NaCl*, cloruro di sodio, e *Na₂HPO₄·12H₂O*, idrogeno fosfato di sodio. Reintegratori sodici.
- *Na₂SO₄·10H₂O*, solfato di sodio, sale di Glauber. Purgante con azione irritante sulle mucose intestinali.
- *Na₂CO₃·xH₂O*, carbonato di sodio idrato. Debole alcalinizzante in preparazioni farmaceutiche.
- *NaHCO₃*, idrogenocarbonato di sodio. Debole alcalinizzante in preparazioni farmaceutiche, antiacido per via orale.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Sodio

- $Na_3\text{citrato}\cdot 2H_2O$. Alcalinizzante e solubilizzante di calcoli a base di calcio.
- $NaCH_3COO$, *acetato di sodio*. Componente elettrolitico per dialisi, antiacido nelle acidosi metaboliche del sangue.
- Molti sali inorganici hanno notevole interesse farmaceutico ma la loro bioattività è legata alla specie anionica.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Sodio

- Il sodio è un elemento essenziale per l'organismo umano, come per tutti gli organismi viventi, animali e vegetali.
- E' l'elemento predominante nei liquidi biologici extracellulari, come il siero sanguigno, il liquido cerebrospinale, ecc., così come è l'elemento più abbondante delle acque marine-oceaniche.
- Sebbene le membrane cellulari siano permeabili sia allo ione Na^+ che allo ione K^+ , la loro differente distribuzione ai due lati della membrana è mantenuta dalla ATPasi Na-K-dipendente.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Sodio

- Il gradiente di concentrazione che si viene così a creare ai 2 lati della membrana cellulare viene sfruttato dall'organismo umano per numerosi scopi, quali il controllo della pressione osmotica, la trasmissione dell'impulso nervoso, ecc.
- Una diminuzione (iponatremia) o un aumento (ipernatremia) della concentrazione ematica dello ione Na^+ sono caratterizzate da un'alterazione della pressione sanguigna, della diuresi e della funzionalità dei tessuti eccitabili.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Sodio

- Un avvelenamento acuto da Na^+ , iniettato per via endovenosa, può produrre un arresto del cuore in sistole; nelle stesse condizioni lo ione K^+ produce l'arresto del cuore in diastole.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Potassio

- *KCl*, cloruro di potassio. Usato come reintegratore potassico.
- *K₃-citrato*. Alcalinizzante e solubilizzante di calcoli a base di calcio.
- *KCH₃COO*. Reintegratore, anche in soluzioni per emodialisi.
- Analogamente al sodio, molti altri sali potassici hanno interesse farmaceutico grazie alla bioattività dell'anione.
- Il potassio è un catione essenziale per gli organismi viventi con localizzazione endocellulare.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Potassio

- Quantità superiori al fabbisogno giornaliero per via orale non provocano sensibili danni perché non assorbite e rapidamente escrete.
- Al contrario, la somministrazione di ioni K^+ per endovena può produrre seri effetti di tossicità acuta (iperkalemia) con aritmia e fibrillazione cardiaca, fino all'arresto cardiaco in diastole.
- L'antidoto all'avvelenamento da K^+ può essere costituito da sali sodici ed acqua, che ripristinano il rapporto fisiologico fra i 2 ioni, le cui bioattività sono strettamente correlate.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Potassio

- Essendo il potassio un elemento essenziale, una sua deficienza (ipokalemia) può portare a conseguenze patologiche che si manifestano con astenia, anoressia, paresi, fino all'arresto cardiaco.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ammonio

- NH_4OH , *idrossido di ammonio*. In piccole concentrazioni è uno stimolante respiratorio e cardiaco.
- NH_4Cl , *cloruro di ammonio*. E' espettorante, mucolitico e disinfettante delle vie urinarie.
- $(NH_4)_2CO_3$, *carbonato di ammonio*, e NH_4HCO_3 , *idrogenocarbonato di ammonio*. Sono espettoranti, mucolitici, stimolanti respiratori e cardiaci per inalazione dei vapori ammoniacali.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ammonio

- Lo ione ammonio, per inalazione sotto forma di ammoniaca, agisce da blando stimolante del respiro e viene classificato come analettico, cioè un farmaco capace di stimolare i centri nervosi che regolano la contrazione del muscolo cardiaco e la respirazione.
- L'azione espettorante è la conseguenza di una debole irritazione delle mucose delle prime vie respiratorie.
- Alte concentrazioni di ammoniaca e di composti ammoniaci, infatti, causano tossicità con forti irritazioni delle mucose.

Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

Ammonio

- Un eccessivo accumulo nel sangue può anche portare a collasso cardio-circolatorio a causa dello squilibrio elettrolitico causato sullo ione K^+ con cui lo ione ammonio ha una attività chimica competitiva.