

# 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 2016/2017*

**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.*

# Farmaco e Agente Tossico

## *Definizioni*

- Secondo la definizione dell'OMS, il farmaco è una sostanza in grado di influenzare i processi fisiologici o patologici di un organismo vivente.
- I farmaci possono essere:
  - naturali;
  - semisintetici;
  - sintetici.

# Farmaco e Agente Tossico

## *Definizioni*

- I farmaci possono essere utilizzati:
  - come trattamento sostitutivo (es., insulina)
  - come preventivi (es., vaccini)
  - per combattere le cause delle patologie (es., antibiotico antibatterico, antivirale)
  - per correggere sintomi di una patologia (es., antinfiammatorio).

# Farmaco e Agente Tossico

## *Definizioni*

- Vengono considerati tossici tutti quei preparati e quelle sostanze che per inalazione, ingestione o penetrazione attraverso la pelle possono comportare rischi gravi, acuti o cronici, ed anche la morte causando delle lesioni anatomiche o funzionali e dei disturbi reversibili o irreversibili dei normali processi fisiologici.
- Sono nocivi quelli che possono comportare rischi di gravità limitata.

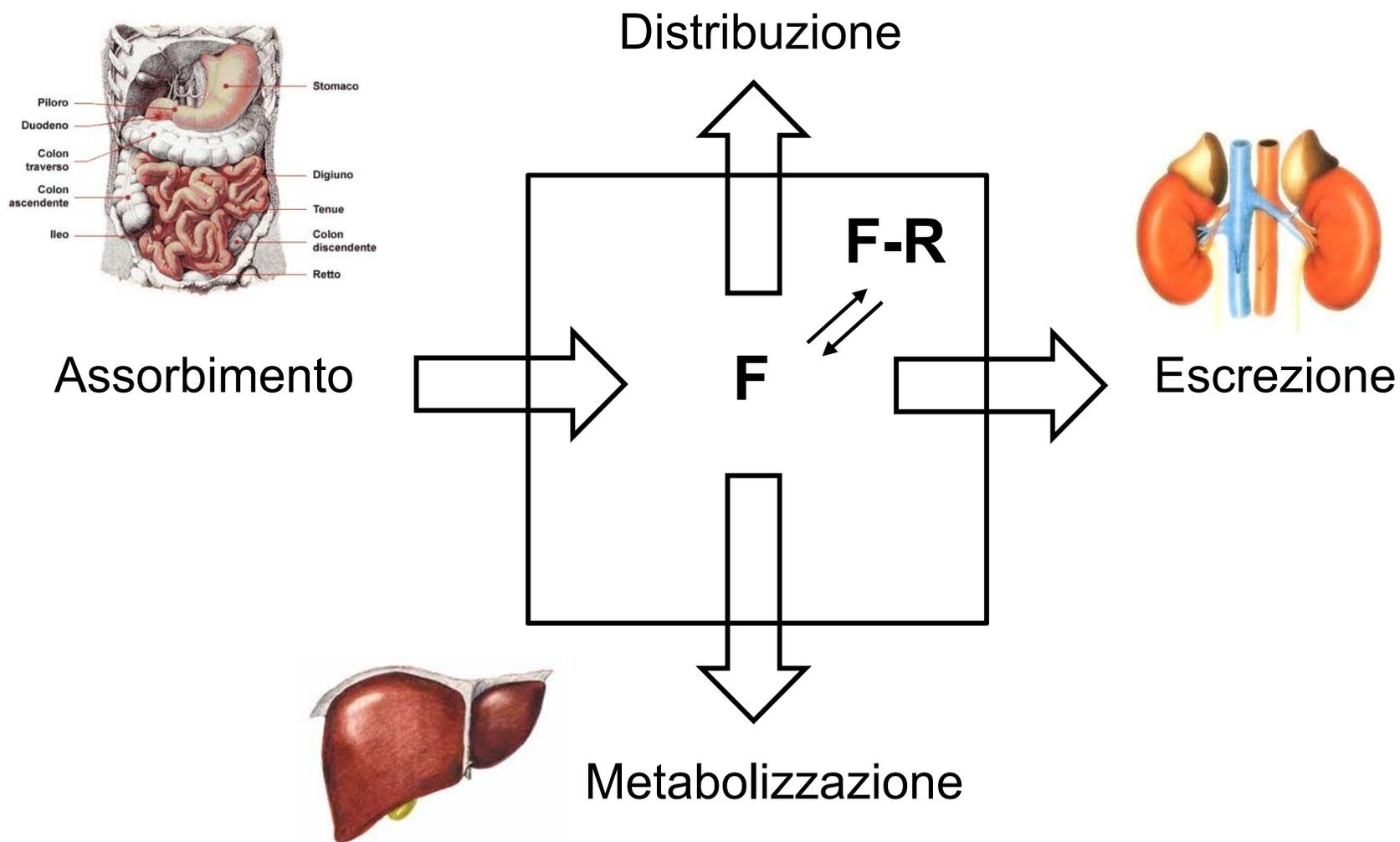
# Farmaco e Agente Tossico

## *Definizioni*

- *«Tutte le sostanze sono veleni; non ce n'è nessuna che non sia un veleno. La dose giusta differenzia il veleno dal rimedio.»*  
(Paracelso).

# Farmacocinetica e Farmacodinamica

## Concetti generali



# Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## Argento

- $\text{AgNO}_3$ , *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*

- A livello biologico, il catione  $\text{Ag}^+$  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, rilasciando piccole quantità di ioni  $\text{Ag}^+$ , esplicano un'azione antisettica batteriostatica, priva di una concomitante azione caustica e irritante.
- Lo ione  $\text{Ag}^+$ , 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  $\text{Ag}_2\text{S}$ ; 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,  $\text{AgNO}_3$  ha un effetto letale in un individuo adulto alla dose di  $\approx 10$  g.

# Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Piombo*

- $Pb(CH_3COO)_2$ , *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 (saturismo) 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,  $\text{Pb}^{2+}$  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,  $\text{Pb}^{2+}$  ha la capacità di competere con  $\text{Ca}^{2+}$  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 in passato nelle benzine come antidetonante,  $\text{PbEt}_4$ ,  $\text{PbMe}_4$ .
- 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, HgO, HgCl<sub>2</sub> (antiset. di Koch), Hgl<sub>2</sub>, HgNH<sub>2</sub>Cl, Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.* 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  $\text{As}^{3+}$  è più tossica della specie  $\text{As}^{5+}$  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  $\text{MgSO}_4$  per la loro capacità di precipitare  $\text{As}^{3+}$  e  $\text{As}^{5+}$  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 ( $\text{As}^{3+}$  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 SnO<sub>2</sub>, ossido di stagno.* Usati in dermatologia come antiacne e antiforuncolite.
- *SnF<sub>2</sub>, fluoruro di stagno.* Reintegratore contro le ipofluorosi dentarie.
- *Sn<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, pirofosfato stannoso.* Viene usato in associazione a sali di tecnezio radioattivo (<sup>99m</sup>Tc  $\gamma$ -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  $\text{Sn}^{2+}$  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<sub>4</sub>, 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<sup>2+</sup> 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  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\text{O}_2$ .

# Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

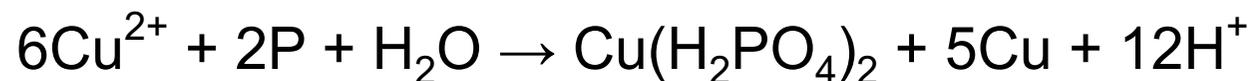
## *Rame*

- 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, dimercapolo 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  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{CdO}$ ,  $\text{CdSO}_4$ ,  $\text{CdS}$ ) 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

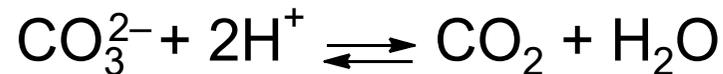
## *Bismuto*

- *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.*

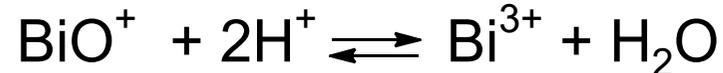
# Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *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

$\text{BiO}^+ + \text{OH}^- + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Bi(OH)}_3$  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  $\text{Bi}^{3+}$  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,  $\text{Bi}_2\text{S}_3$ ) 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*

- *FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, solfato ferroso.* Ha proprietà antianemiche, toniche e ricostituenti a basse dosi, mentre ad alte concentrazioni è un forte emetico analogamente a FeCO<sub>3</sub>.
- *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 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) 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-porfirinic tende a legare alcuni anioni (es.,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ) e perde la capacità di rilasciare  $\text{O}_2$  ai tessuti (metaemoglobina).
- Un'altra proteina simile all'emoglobina e contenente  $\text{Fe}^{2+}$  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  $\text{Fe}^{2+}$  è assorbibile attraverso la mucosa intestinale ed è trasportato nei liquidi biologici da una ferro-proteina detta transferrina.
- Carenze di  $\text{Fe}^{2+}$  causano forme di anemia nell'organismo umano.
- Lo ione  $\text{Fe}^{3+}$  è irritante delle mucose gastro-enteriche; ha effetti emetici e proprietà coagulanti del sangue.
- Un abnorme assorbimento di  $\text{Fe}^{2+}$  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  $\gamma$ -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  $\text{Cr}^{6+}$ , ha forti proprietà tossiche: lo ione cromato è capace di attraversare le membrane cellulari (successivamente viene ridotto a  $\text{Cr}^{3+}$ ), 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  $\text{PbCrO}_4$ , Cr,  $\text{CaCrO}_4$ .
- 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.

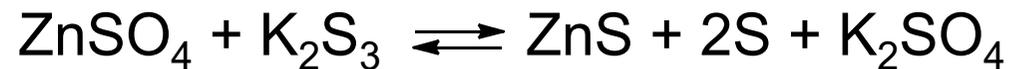
# Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## 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 ( $\text{ZnO}_2$ ), il cui gruppo perossidico è responsabile di un'ulteriore attività antisettica.
- $\text{ZnSO}_4$ , solfato di zinco. In soluzioni diluite, anche in miscela con  $\text{CuSO}_4$  (acqua di Dalibur), è usato per le sue proprietà antisettiche; associato con  $\text{K}_2\text{S}_3$  (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<sub>2</sub>, 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 ( $\text{MnO}_2$ ) e va sotto il nome di manganismo.

# Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

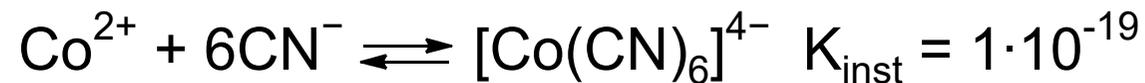
## *Manganese*

- 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 epilettriche, 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,  $\text{Co}^{2+}$  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*  $^{57}\text{Co}$  e  $^{58}\text{Co}$  ( $\gamma$ -emettenti) vengono largamente usati nella terapia radiante contro varie forme tumorali.
- Il cobalto ( $\text{Co}^{3+}$ ) 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 ( $\text{Ni}^{2+}$ ) 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*

- $\text{CaCl}_2$ , *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.
- $\text{CaHPO}_4$ , *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*

- $\text{CaCO}_3$ , 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.
- $\text{CaBr}_2$ , bromuro di calcio. Ha azione sedativa.
- $\text{CaSO}_4$ , 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***

- *BaSO<sub>4</sub>*, *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 ( $\text{BaSiF}_6$ ).
- 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  $\text{BaSO}_4$ , 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*

- $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , *carbonato di litio*. Usato in terapia nel controllo dei disturbi bipolari o sindromi maniaco-depressive.
- *Li-glutammato, Li-gluconato, Li-citrato,  $\text{Li}_2\text{SO}_4$ , LiCl e LiBr* possono sostituire  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  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  $\text{Li}^+$  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  $\text{Li}^+$  è in grado di competere con  $\text{Na}^+$  e  $\text{Mg}^{2+}$  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  $\text{LiCO}_3^-$  (simile a  $\text{HCO}_3^-$ ) 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 *Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O*, idrogeno fosfato di sodio. Reintegratori sodici.
- *Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O*, solfato di sodio, sale di Glauber. Purgante con azione irritante sulle mucose intestinali.
- *Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O*, carbonato di sodio idrato. Debole alcalinizzante in preparazioni farmaceutiche.
- *NaHCO<sub>3</sub>*, 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  $\text{Na}^+$  che allo ione  $\text{K}^+$ , 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  $\text{Na}^+$  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  $\text{Na}^+$ , iniettato per via endovenosa, può produrre un arresto del cuore in sistole; nelle stesse condizioni lo ione  $\text{K}^+$  produce l'arresto del cuore in diastole.

# Cationi di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Potassio*

- *KCl*, cloruro di potassio. Usato come reintegratore potassico.
- *K<sub>3</sub>-citrato*. Alcalinizzante e solubilizzante di calcoli a base di calcio.
- *KCH<sub>3</sub>COO*. 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.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## **Acetato**

- $CH_3COOH$ , *acido acetico glaciale (98%) e diluito (10%)*. In soluzione acquosa all'1% è usato come antibatterico topico, essendo attivo nei confronti di vari agenti patogeni.
- Lo ione acetato è il più importante intermedio metabolico, sia per gli organismi animali che per quelli vegetali.
- A livello biologico si trova sotto forma di acetil-coenzima A, il quale deriva dal catabolismo di tutte le molecole combustibili.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Acetato*

- L'acetil-coenzima A entra nel ciclo di Krebs per produrre energia ed in alcuni processi anabolici, quali la biosintesi di acidi grassi, del colesterolo, degli ormoni, ecc.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## **Borato**

- $H_3BO_3$ , *acido borico*. Ha una blanda azione antisettica di tipo batteriostatico e astringente; in soluzione acquosa o come polvere solida può essere impiegato su diverse lesioni cutanee ed anche, in soluzione acquosa al 5%, per uso oftalmico per lavaggi oculari.
- $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ , *tetraborato di sodio o borace*. Ha attività batteriostatica, ma in acqua subisce una sensibile idrolisi alcalina.
- L'impiego dell'acido borico e dei borati quali antisettici topici è limitato dalla loro tossicità.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Borato*

- L'acido bórico può essere assorbito attraverso la cute lesa, provocando effetti tossici generali, analogamente a quanto avviene per ingestione orale.
- L'ingestione di una dose dell'ordine di alcuni grammi provoca dapprima nausea e vomito, quindi spasmi della muscolatura liscia sino a blocco cardiaco.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Borato*

- L'azione tossica dei borati sarebbe principalmente dovuta alla capacità dell'anione borato di sottrarre ioni alcalino-terrosi ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) dai liquidi biologici come sali poco solubili, alterandone così l'equilibrio fisiologico.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

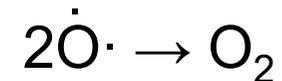
## *Perborato*

- $\text{NaBO}_3$ , *perborato di sodio*. E' un energico antisettico, meno irritante dell'acqua ossigenata, ma dotato di forti proprietà basiche. E' usato in soluzioni antisettiche su piaghe, ulcere e ferite, soprattutto in campo ginecologico.
- In qualità di perossi-sale anche il persolfato di sodio  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$  è usato, per uso esterno, come antisettico e disinfettante.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Perborato*

- Come tutti i perossocomposti, i perborati sono degli ossidanti e subiscono al riscaldamento decomposizione dismutativa liberando ossigeno:



- Questa proprietà è alla base del potere disinfettante ed anche sbiancante dei perborati.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

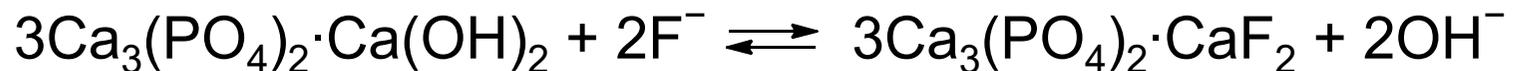
## *Fluoruro*

- $\text{SnF}_2$ , fluoruro di stagno,  $\text{Na}_2\text{FPO}_3$ , monofluorofosfato di sodio. Fluoruranti usati in alcuni dentifrici.
- $\text{Na}_2\text{SiF}_6$ , esafluorosilicato di sodio. E' usato come fluorurante della acque potabili.
- $\text{NaF}$ , fluoruro di sodio. Ha proprietà antisettiche, è usato come anticarie ed in alcune bevande fermentate come la birra.
- Il sodio fluoruro  $\text{Na}^{18}\text{F}$  ( $\gamma$ -emittente) è usato come radiotracciante in diagnostica dell'apparato scheletrico ed anche delle attività cardiaca e cerebrale.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Fluoruro*

- Il fluoro è un elemento strutturale delle ossa e, sotto forma di fluoroapatite ( $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaF}_2$ ), dello smalto dei denti.
- La somministrazione di fluoruri nella terapia dell'osteoporosi è collegata al fatto che le idrossiapatiti delle ossa incorporano lo ione  $\text{F}^-$  fissandolo come fluoroapatiti, favorendo così la ritenzione del calcio:



# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Fluoruro*

- Una deficienza di fluoruri conduce, pertanto, a fragilità ossea, dentale e a predisposizione alla carie.
- Sia i fluoroderivati usati nei dentifrici che quelli immessi nelle acque potabili, ove consentito dalle norme legislative, hanno quindi uno scopo profilattico contro la carie dentale.
- Lo ione  $F^-$  ha anche attività antisettiche ai danni dei microorganismi della saliva, agendo pertanto come antiplacca.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Fluoruro*

- Allo stesso tempo, lo ione  $F^-$  ha la capacità di disattivare enzimi che presiedono all'ossidazione del saccarosio ad acidi carbossilici evitando così l'attacco chimico all'idrossiapatite della dentina.
- L'azione dello ione fluoruro è tipicamente locale sui denti, in quanto la sua eliminazione per via renale è molto veloce.
- Un suo abuso porta a fluorosi dentale con ingiallimento dello smalto e ad indebolimento del tessuto dentale oltre a irritazione gastro-intestinale.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Cloruro*

- *HCl, acido cloridrico.* In soluzioni acquose molto diluite può essere usato come reintegratore gastrico.
- *NaCl, cloruro di sodio, KCl, cloruro di potassio, CaCl<sub>2</sub>, cloruro di calcio.* Usati come reintegratori.
- Per altri cloruri inorganici di interesse farmaceutico, l'attività è solitamente riconducibile ai rispettivi cationi.
- Esistono numerose sostanze organiche farmacologicamente attive che vengono utilizzate sotto forma di cloridrati idrosolubili.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Cloruro*

- Lo ione cloruro è essenziale per tutte le forme di vita vegetale ed animale.
- Nell'organismo umano, l'HCl è presente in elevata concentrazione nei succhi gastrici cui conferisce un pH = 1,5-3,5 per l'attività degli enzimi digestivi.
- Lo ione  $\text{Cl}^-$ , particolarmente concentrato nei liquidi extracellulari, accompagna lo ione  $\text{Na}^+$  e partecipa ai meccanismi di regolazione della pressione osmotica e di trasmissione dell'impulso nervoso e muscolare.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Cloruro*

- Stati carenziali di cloruro portano a crampi muscolari e a fenomeni di tetania.
- Per quanto riguarda la tossicità di HCl, si deve ricordare che i suoi vapori sono molto irritanti per le vie respiratorie causando spasmo della glottide, edema della laringe e seri danni polmonari.
- L'ingestione di HCl provoca danni ai denti, gastralgie, vomito, ulcerazioni delle mucose fino a perforazioni gastriche, peritoniti, emorragie e stato di shock.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Ipoclorito*

- *HClO*, acido ipocloroso. Tracce di acido ipocloroso in miscela con NaCl costituiscono soluzioni usate per la disinfezione (amuchina) e la potabilizzazione delle acque.
- *NaClO*, ipoclorito di sodio. E' usato come disinfettante e antisettico in soluzioni molto diluite, diluito per biancheria infantile; concentrato è sbiancante per biancheria (candeggina); è usato come disinfettante di acque di piscine, ma ha lo svantaggio di idrolizzare secondo una reazione alcalina e pertanto va equilibrato con  $\text{CaCl}_2$  che dà reazione acida.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

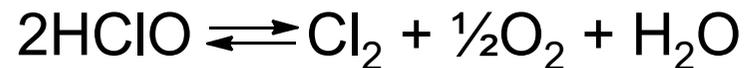
## *Ipoclorito*

- $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ , *ipoclorito di calcio*,  $\text{LiClO}$ , *ipoclorito di litio*. Sono disinfettanti per acque di piscine con reazioni di idrolisi molto più vicine alla neutralità.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

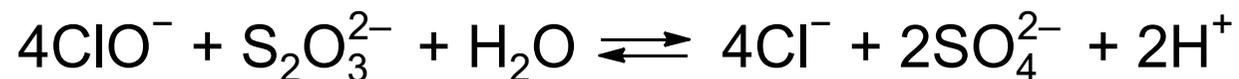
## *Ipoclorito*

- Ipocloriti e acido ipocloroso, a basse concentrazioni, esplicano un'azione antisettica in quanto liberano cloro e ossigeno:



ma diventano tossici se concentrati, specialmente se assunti per via orale.

- Un antidoto contro l'avvelenamento per via orale da ipoclorito può essere un tiosolfato alcalino che riduce il cloro a  $\text{Cl}^-$ :



# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## ***Bromuro***

- *KBr, bromuro di potassio, NaBr, bromuro di sodio, LiBr, bromuro di litio, MgOHBr, bromuro basico di magnesio, NH<sub>4</sub>Br, bromuro di ammonio.* Hanno proprietà sedative ed antiepilettiche; sono deprimenti sessuali, ma, per i loro effetti collaterali, sono in larga parte caduti in disuso.
- I bromuri hanno la proprietà di agire a livello del sistema nervoso centrale provocando una depressione generale, particolarmente evidente a carico della funzione motoria.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Bromuro*

- Trattamenti prolungati possono produrre effetti tossici di accumulo con quadro clinico che va sotto il nome di bromismo caratterizzato da depressione mentale, perdita della memoria, debolezza muscolare, cefalea, eruzioni cutanee nonché ipersalivazione, ipersecrezione nasale e lacrimale, ecc.
- L'azione depressiva dei bromuri a livello del sistema nervoso centrale sarebbe riconducibile alla loro capacità di sostituirsi ai cloruri nel tessuto cerebrale.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Ioduro*

- *KI, ioduro di potassio, NaI, ioduro di sodio.* Vengono impiegati nelle disfunzioni tiroidee ed anche quali espettoranti, mucolitici, antitosse.
- Lo ioduro di sodio ( $^{131}\text{I}$   $\gamma$ -emittente) viene usato come tracciante radioattivo nello studio della funzionalità tiroidea.
- Grazie alle forti capacità di assorbimento dei raggi X da parte dell'atomo di iodio, alcuni composti iodo-organici sono usati nella diagnostica radiografica-X per molti organi ed apparati.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Ioduro*

- Lo ione ioduro viene utilizzato dall'organismo per la sintesi degli ormoni tiroidei.
- Un insufficiente apporto di iodio nella dieta provoca ingrossamento della ghiandola tiroidea ed è la causa del gozzo endemico che si verifica nelle popolazioni che vivono in zone povere di questo elemento.
- Lo ione  $I^-$  è utile nel trattamento dell'ipertiroidismo in quanto, in tali condizioni, ha la capacità di ridurre la produzione di ormoni tiroidei.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Ioduro*

- Lo iodismo è un effetto tossico secondario alla somministrazione di iodio e rappresenta una reazione allergica che si manifesta con dermatiti ed una sintomatologia che assomiglia a quella del raffreddore.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## ***Nitrato***

- *NaNO<sub>3</sub>, nitrato di sodio, KNO<sub>3</sub>, nitrato di potassio.* Sono usati come conservanti nelle carni insaccate, grazie al loro potere ossidante e quindi antibatterico.
- Lo ione nitrato in elevate concentrazioni porta a metaemoglobinemia, consistente nell'ossidazione di  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$  con conseguente incapacità di legare l'ossigeno.
- Lo ione nitrato inibisce la funzione tiroidea interferendo con lo ione ioduro nel meccanismo di captazione della ghiandola.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Nitrato*

- La nitroglicerina è l'estere nitrico della glicerina e viene impiegato come vasodilatatore grazie alla capacità di liberare NO.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## ***Nitrito***

- *NaNO<sub>2</sub>, nitrito di sodio, KNO<sub>2</sub>, nitrito di potassio.* Somministrati in soluzione acquosa e per via endovenosa, sono usati come antidoti contro l'avvelenamento da cianuro.
- Analogamente ai nitrati, vengono, inoltre, impiegati come conservanti delle carni alimentari, soprattutto insaccate; oltre ad avere un effetto antibatterico, questi sali conferiscono alle carni una stabile colorazione rosso viva.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

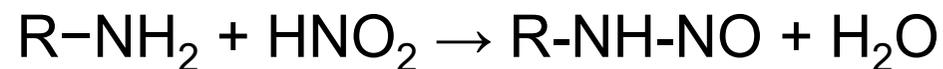
## ***Nitrito***

- Ciò è dovuto alla ossidazione emoglobina-Fe(II)-metaemoglobina-Fe(III) ed al successivo legame dello ione ferrico con il nitrito in eccesso oltre che al monossido di azoto prodotto.
- *Nitrito di amile* e *nitrito di allile* sono due nitriti organici usati come dilatatori delle coronarie.
- La principale attività farmacologica dello ione nitrito è quella di essere un dilatatore delle coronarie.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Nitrito*

- Lo ione nitrito utilizzato nei sistemi alimentari carnei è attivo per il suo potere moderatamente ossidante in maniera analoga al nitrato; tuttavia, nello stomaco si forma acido nitroso libero, il quale può reagire con i gruppi aminici liberi delle proteine per dare nitrosamine cancerogene:

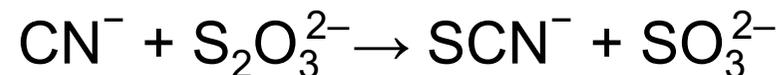


- L'impiego dei nitriti nell'avvelenamento da cianuro è dovuto alla sua capacità di ossidare  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ .

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Nitrito*

- Lo ione ferrico diviene così disponibile a legare potenzialmente 2 ioni cianuro e tale fenomeno consente di legare stabilmente ioni cianuro a livello ematico impedendo loro di bloccare gli enzimi respiratori Fe/Cu-citocromi del sistema nervoso centrale.
- La somministrazione di sodio tiosolfato converte il cianuro in tiocianato, reazione catalizzata dalla rodanasi:



- Il tiocianato molto meno tossico viene eliminato con le urine.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico *(Bi)Solfato*

- $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ , solfato di sodio o sale di Glauber,  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ , solfato di magnesio o sale inglese. Sono usati come purganti.
- In essi lo ione solfato è un idratante delle masse fecali per azione osmotica.

# Anioni di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

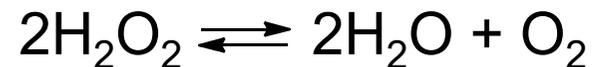
## ***Silicato***

- $\text{SiO}_2$ , *silice amorfa, colloidale o precipitata*. Trova impiego in formulazioni farmaceutiche solide come eccipiente inerte.
- I silicati alcalini provocano lesioni dei capillari sanguigni; intossicazioni croniche professionali si riscontrano nell'industrie dell'amianto, dell'asbesto, del talco, dei semiconduttori e causano calcolosi a base di trisilicato di magnesio, pneumoconiosi, silicosi, nonché tumori bronchiali.

# Sostanze di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Acqua ossigenata*

- L'*acqua ossigenata* o *perossido di idrogeno* è un liquido molto denso leggermente azzurro.
- Allo stato puro può decomorsi con esplosione e viene perciò usata normalmente in soluzione acquosa.
- Tuttavia, anche in soluzione acquosa può decomorsi:



# Sostanze di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

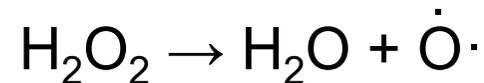
## *Acqua ossigenata*

- Tale reazione è favorita da alcuni tipi di catalizzatori, quali polveri metalliche di Cr, Fe, Cu; hanno, invece, funzioni stabilizzanti sostanze come urea, canfora, etere etilico, alcol etilico, ecc.
- Il titolo in volumi per le soluzioni acquose di  $\text{H}_2\text{O}_2$  è rappresentato dal volume di  $\text{O}_2$  (a condizioni normali) potenzialmente sviluppabile da 1 litro di soluzione.
- La soluzione concentrata (120 volumi, 36% p/p) è molto irritante e caustica della pelle.

# Sostanze di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Acqua ossigenata*

- La soluzione diluita (10 volumi, 3% v/v) è usata come disinfettante e antisettico in virtù delle forti capacità ossidanti dell'ossigeno nascente liberato dalla molecola di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:



a cui si devono le proprietà disinfettanti, antisettiche e sbiancanti.

- Particolarmente sensibili all'azione dell'acqua ossigenata risultano ovviamente i batteri anaerobici; è, inoltre, l'unico disinfettante ad essere attivo sulle spore del tetano.

# Sostanze di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Carbone*

- Il carbone vegetale si ottiene per combustione parziale di legni, specialmente di tipo dolce (es., tiglio, pioppo, salice) e contiene l'80% di carbonio.
- Specialmente allo stato di carbone attivo, e cioè sottoposto ad opportuno riscaldamento in atmosfera povera di ossigeno, questo composto possiede notevoli capacità adsorbenti di sostanze, che ne consente l'impiego in alcuni disturbi gastro-intestinali (es., aerofagia) e come antidoto in caso di intossicazioni e avvelenamenti.

# Sostanze di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## *Iodio*

- I preparati a base di iodio ( $I_2/KI$ ) di uso farmaceutico sono rappresentati da: *soluzione alcolica di iodio* o *tintura di iodio (7%)*, *alcol iodato (2%)* e *soluzione glicerica di iodio (2%)*, oltre a numerosi sostanze *iodo-organiche* (es., iodopovidone).
- Lo iodio possiede azione germicida, fungicida, amebicida e virulicida.
- Agisce probabilmente con un duplice meccanismo, iodurante e ossidante, interferendo con gli enzimi e coagulando le proteine.

# Sostanze di Interesse Farmaceutico e Tossicologico

## Zolfo

- Lo zolfo per usi farmaceutici può essere preparato in vari modi:
  - *zolfo sublimato*, ottenuto per sublimazione dello zolfo grezzo, trova impieghi per uso esterno come parassitocida dermatologico.
  - *zolfo precipitato* (magistero di zolfo), ottenuto per precipitazione dei polisolfuri in ambiente acido, trova impieghi per uso interno come disinfettante intestinale, vermifugo e blando purgante;
  - *zolfo colloidale*, preparato per acidificazione di una soluzione di tiosolfato alcalino, trova impiego come antireumatico, disinfettante delle vie respiratorie e antiacne.

# Farmacopea Ufficiale

## Definizione

- La 'Farmacopea Ufficiale' (FU) è il testo normativo che descrive i *requisiti di qualità* delle sostanze ad uso farmaceutico, le *caratteristiche* che i medicinali preparati debbono avere ed elenca la *composizione qualitativa* ed, a volte, *quantitativa*, nonché, in qualche caso, il *metodo di preparazione* di ogni farmaco galenico che le farmacie del paese sono autorizzate a preparare.

# Farmacopea Ufficiale Italiana

## XII Edizione

- In Italia, la farmacopea ufficiale è stata istituita dal testo unitario delle leggi sanitarie nel 1934 e viene redatta da una apposita commissione di esperti nominata dal ministero della sanità.
- La Farmacopea Ufficiale Italiana è giunta alla sua XII Edizione (FU Ed. XII) ed è stata pubblicata dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato nel 2008.
- La sua entrata in vigore risale al 31.03.2009.
- Successivamente, è stato rilasciato un aggiornamento riportante alcune correzioni.

# Farmacopea Ufficiale Italiana

## XII Edizione

- Il suo contenuto è articolato in 3 sezioni principali:
  - a) capitoli generali;
  - b) monografie;
  - c) tabelle.



# Farmacopea Ufficiale Italiana

## XII Edizione

- La sezione 'Capitoli Generali' è articolata in:
  - prescrizioni generali della Farmacopea Europea e prescrizioni generali della Farmacopea Ufficiale;
  - metodi di analisi: apparecchiature, metodi generali fisici e fisico-chimici, identificazione, saggi limite, saggi, saggi biologici, dosaggi biologici, metodi generali di farmacognosia, saggi e procedimenti tecnologici;
  - materiali usati nella fabbricazione di contenitori e contenitori;

# Farmacopea Ufficiale Italiana

## XII Edizione

- reattivi;
- argomenti generali.

# Farmacopea Ufficiale Italiana

## XII Edizione

- La sezione 'Monografie' è articolata in:
  - monografie;
  - forme Farmaceutiche;
  - materie prime;
  - preparazioni farmaceutiche specifiche;
  - preparazioni omeopatiche.

# Farmacopea Ufficiale Italiana

## XII Edizione

- La sezione 'Tabelle' è articolata in:
  - Tabella 1: masse atomiche relative;
  - Tabella 2: sostanze medicinali di cui le farmacie debbono essere provviste obbligatoriamente;
  - Tabella 3: sostanze, le cui monografie sono presenti nella FU, da tenere in armadio chiuso a chiave;
  - Tabella 4: elenco dei prodotti che il farmacista non può vendere se non in seguito a presentazione di ricetta medica;

# Farmacopea Ufficiale Italiana

## XII Edizione

- Tabella 5: elenco dei prodotti la cui vendita è subordinata a presentazione di ricetta medica da rinnovare volta per volta e da ritirare dal farmacista;
- Tabella 6: apparecchi ed utensili obbligatori in farmacia;
- Tabella 7: elenco delle sostanze, loro sali e preparazioni ad azione stupefacente o psicotropa;
- Tabella 8: dosi dei medicinali per l'adulto, oltre le quali il farmacista non può fare la spedizione, salvo caso di dichiarazione speciale del medico.

# Farmacopea Europea

## Definizione

- Al fine di facilitare la libera circolazione dei prodotti medicinali in Europa ed assicurare la qualità di quelli importati, la Farmacopea Europea (PhEur) è una farmacopea che a livello europeo ha lo scopo di:
  - armonizzare i testi delle principali farmacopee ufficiali degli stati europei;
  - individuare norme comuni riconosciute sulla qualità dei medicinali.

# Farmacopea Europea

## Definizione

- Gli stati europei si sono impegnati ad adottare una farmacopea comune accanto alla propria farmacopea ufficiale nazionale.
- Ogni nazione può scegliere se riportare o meno, nella propria farmacopea, le monografie della farmacopea europea in modo integrale.
- Alcuni paesi dell'Unione Europea, e tra questi l'Italia, utilizzano accanto alla propria farmacopea, la Farmacopea Europea, come farmacopea nazionale.

# Farmacopea Europea

## Definizione

- Nelle etichette dei farmaci la sigla PE accanto al nome delle sostanze indica che la sostanza utilizzata risponde a tutte le specifiche di qualità richieste dalla farmacopea europea.
- La redazione della Farmacopea Europea è affidata alla "Commissione della Farmacopea Europea", che si occupa di elaborare i testi, di approvarli e di pubblicarli e revisionarli, mentre il "Comitato di Salute Pubblica" esercita attività di controllo.

# Farmacopea Europea

## Edizione 8

- La Farmacopea Europea viene pubblicata ogni 3 anni, con supplementi ogni 4 mesi, ed esiste in francese e in inglese.
- La Farmacopea Europea viene pubblicata ogni 3 anni, con supplementi ogni 4 mesi, ed esiste in francese e in inglese.
- L'edizione in vigore è l'ottava (1 gennaio 2014), affiancata dai supplementi 8.1 (1 aprile 2014), 8.2 (1 luglio 2014), 8.3 (1 gennaio 2015), 8.4 (1 aprile 2015), 8.5 (1 luglio 2015), 8.6 (1 gennaio 2016), 8.7 (1 aprile 2016) e 8.8 (1 luglio 2016).



# Farmacopea Europea

## Edizione 8

- La Farmacopea europea è articolata in 2 volumi.
- Il primo volume riporta una parte generale, che comprende una prefazione, un'introduzione l'elenco dei membri della commissione e i capitoli generali, e le monografie generali.
- Il secondo volume riporta le monografie specifiche delle sostanze: prodotti chimici, organici, di sintesi o estrattivi, inorganici, vegetali, biotecnologici.

# Farmacopea Europea

## Edizione 8

- Per ciascun prodotto vengono descritti i caratteri chimico-fisici, i caratteri chimici, le reazioni di identificazione, i saggi cui ciascun prodotto deve rispondere, il metodo di determinazione quantitativa e in qualche caso anche le modalità di conservazione.
- Oltre ai principi attivi, in questa parte sono riportati anche i composti utilizzati come eccipienti o anche i prodotti utilizzati come materie prime per i contenitori o prodotti che comunque entrano a far parte di un medicamento.

# Farmacopea Europea

## Edizione 8

- Non è prevista alcuna indicazione relativamente all'attività terapeutica o alla tossicità, o ancora al dosaggio, in quanto la farmacopea corrisponde ad un codice di qualità.

# Farmacopea Italiana ed Europea

## Aggiornamenti

- L'elenco aggiornato dei testi in vigore è tenuto dall'Istituto Superiore di Sanità ed è consultabile al link: <http://www.iss.it/farc/>.

# Monografia a Scelta dello Studente

## Farmacopea Ufficiale Italiana X Edizione

<b>0009</b>	<b>ARGENTO NITRATO</b> Argentum nitras
$M_r$ 169,9	$M_r$ 169,9
<b>DEFINIZIONE</b>	
L'argento nitrato contiene non meno del 99,0 per cento e non più dell'equivalente del 100,5 per cento di $AgNO_3$ .	
<b>CARATTERI</b>	
Polvere cristallina bianca o cristalli trasparenti, incolori, solubilissimi in acqua, solubili in alcool.	
<b>IDENTIFICAZIONE</b>	
A. 10 mg danno la reazione caratteristica dei nitrati (2.3.1).	
B. 10 mg danno la reazione caratteristica dell'argento (2.3.1).	
<b>SAGGI</b>	
<b>Soluzione S.</b> Disciogliere 2,0 g in <i>acqua R</i> e diluire a 50 ml con lo stesso solvente.	
<b>Aspetto della soluzione.</b> La soluzione S è limpida (2.2.1) ed incolore ( <i>Metodo II</i> , 2.2.2).	
<b>Acidità o alcalinità.</b> Aggiungere 0,1 ml di <i>verde bromocresolo soluzione R</i> a 2 ml di soluzione S. La soluzione è blu. Aggiungere 0,1 ml di <i>rosso fenolo soluzione R</i> a 2 ml di soluzione S. La soluzione è gialla.	
<b>Sali estranei.</b> Aggiungere 7,5 ml di <i>acido cloridrico diluito R</i> a 30 ml di soluzione S, agitare energicamente, scaldare a b.m. per 5 min e filtrare. Evaporare a secco a b.m. 20 ml del filtrato ed essiccare a 100-105 °C. Il residuo pesa non più di 2 mg (0,3 per cento).	
<b>Alluminio, piombo, rame e bismuto.</b> Disciogliere 1,0 g in una miscela di 4 ml di <i>ammoniaca concentrata R</i> e 6 ml di <i>acqua R</i> . La soluzione è limpida (2.2.1) ed incolore ( <i>Metodo II</i> , 2.2.2).	
594	

### DETERMINAZIONE QUANTITATIVA

Disciogliere 0,300 g in 50 ml di *acqua R* ed aggiungere 2 ml di *acido nitrico diluito R* e 2 ml di *ferrò(-ico) ammonico solfato soluzione R2*. Titolare con *ammonio tiocianato 0,1 M* fino a che il colore vira al giallo-rossastro.

1 ml di *ammonio tiocianato 0,1 M* equivale a 16,99 mg di  $AgNO_3$ .

### CONSERVAZIONE

Conservare in un recipiente ben chiuso, non metallico, protetto dalla luce.

E.U.

### ARGENTO PROTEINATO

Argentum proteicum

### DEFINIZIONE

L'argento proteinato è una preparazione argento-proteica che contiene non meno del 7,5 per cento e non più dell'8,5 per cento di argento (Ag; *A*, 107,86).

### CARATTERI

Polvere di colore marrone, leggermente igroscopica, sensibile alla luce, con acqua forma una dispersione colloidale dando una colorazione marrone cupo, poco solubile in alcool, praticamente insolubile in cloroformio e in etere.

### IDENTIFICAZIONE

A. Calcinare cautamente 1 g della sostanza in esame. Disciogliere il residuo ottenuto in una miscela di 1 ml di *acido nitrico R* e 10 ml di *acqua R*. Filtrare ed aggiungere al filtrato 5 ml di *acido cloridrico diluito R*. Si ottiene un precipitato bianco caseoso solubile in *ammoniaca R*.

## ARGENTO NITRATO

Argentum nitras

$AgNO_3$

$M_r$  169,9

### DEFINIZIONE

L'argento nitrato contiene non meno del 99,0 per cento e non più dell'equivalente del 100,5 per cento di  $AgNO_3$ .

### CARATTERI

Polvere cristallina bianca o cristalli trasparenti, incolori, solubilissimi in acqua, solubili in alcool.

### IDENTIFICAZIONE

- A. 10 mg danno la reazione caratteristica dei nitrati (2.3.1).
- B. 10 mg danno la reazione caratteristica dell'argento (2.3.1).

# Monografia a Scelta dello Studente

## Farmacopea Ufficiale Italiana X Edizione

### Reazioni di identificazione degli ioni e dei gruppi funzionali

#### FOSFATI (ORTOFOSFATI)

- a) Aggiungere 5 ml di *argento nitrato soluzione R1* a 5 ml della soluzione prescritta, neutralizzata se necessario. Si forma un precipitato giallo la cui colorazione non si modifica per ebollizione e che si discioglie per aggiunta di *ammoniaca diluita R*.
- b) Mescolare 2 ml di *molibdovanadico reattivo R* con 1 ml della soluzione prescritta. Si forma una colorazione gialla.

#### IODURI

- a) Disciogliere una quantità di sostanza in esame equivalente a circa 4 mg di ione ioduro (I) in 2 ml di *acqua R* o usare 2 ml della soluzione prescritta. Acidificare con *acido nitrico diluito R* e aggiungere 0,4 ml di *argento nitrato soluzione R1*. Agitare e lasciare a riposo. Si forma un precipitato caseoso giallo pallido. Centrifugare e lavare il precipitato con tre porzioni, ciascuna di 1 ml, di *acqua R*. Effettuare questa operazione rapidamente, a riparo dalla luce viva e non considerando il fatto che la soluzione sovrannatante possa non diventare perfettamente limpida. Sospendere il precipitato in 2 ml di *acqua R* e aggiungere 1,5 ml di *ammoniaca diluita R*. Il precipitato non si discioglie.
- b) Aggiungere 0,5 ml di *acido solforico diluito R*, 0,1 ml di *potassio dicromato soluzione R*, 2 ml di *acqua R* e 2 ml di *cloroformio R* a 0,2 ml di soluzione della sostanza in esame contenente circa 5 mg di ione ioduro (I) per millilitro o a 0,2 ml della soluzione prescritta. Agitare per qualche secondo e lasciare a riposo. La fase cloroformica si colora in violetto o in rosso-violetto.

#### LATTATI

Disciogliere in 5 ml di *acqua R* una quantità della sostanza in esame equivalente a circa 5 mg di acido lattico o usare 5 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di *acqua di bromo R* e 0,5 ml di *acido fosforico diluito R*. Scaldare a h.m. fino a scomparsa della colorazione, agitando, di tanto in tanto, con una bacchetta di vetro. Aggiungere 4 g di *ammonio solfato R* e mescolare. Aggiungere goccia a goccia, senza mescolare, 0,2 ml di una soluzione (100 g/l) di *sodio nitroprussiato R* in *acido solforico diluito R* e, sempre senza mescolare, 1 ml di *ammoniaca R*. Lasciare a riposo per 30 min. Alla superficie di separazione dei due liquidi si forma un anello verde scuro.

#### MAGNESIO

Disciogliere circa 15 mg della sostanza in esame in 2 ml di *acqua R* o usare 2 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di *ammoniaca diluita R1*. Si forma un precipitato bianco che si discioglie per aggiunta di 1 ml di *ammonio cloruro soluzione R*. Aggiungere 1 ml di *sodio fosfato dibasico soluzione R*. Si forma un precipitato bianco cristallino.

#### MERCURIO

- a) Deposare su una lamina di rame ben tersa circa 0,1 ml di una soluzione della sostanza in esame. Si forma una macchia grigia scura che diventa brillante per sfregamento. Seccare la lamina di rame e riscaldare in una provetta. La macchia scompare.
- b) Aggiungere *sodio idrossido soluzione diluita R* alla soluzione prescritta fino a reazione fortemente alcalina (2.2.4). Si forma un precipitato denso e giallo (sali mercurici).

#### NITRATI

Aggiungere la sostanza in esame polverizzata, in quantità equivalente a circa 1 mg di nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) o la quantità di sostanza prescritta, ad una miscela di 0,1 ml di *nitrobenzene R* e 0,2 ml di *acido solforico R*. Lasciare a riposo per 5 min, raffreddare in acqua ghiacciata, e aggiungere lentamente, agitando, 5 ml di *acqua R* e 5 ml di *sodio idrossido soluzione concentrata R*. Aggiungere 5 ml di *acetone R*. Agitare e lasciare a riposo. Lo strato superiore si colora in violetto intenso.

#### PIOMBO

- a) Disciogliere circa 0,1 g della sostanza in esame in 1 ml di *acido acetico R* o usare 1 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 2 ml di *potassio cromato soluzione R*. Si forma un precipitato giallo, solubile in 2 ml di *sodio idrossido soluzione concentrata R*.
- b) Disciogliere 50 mg della sostanza in esame in 1 ml di *acido acetico R* o usare 1 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 10 ml di *acqua R* e 0,2 ml di *potassio iodato soluzione R*. Si forma un precipitato giallo. Scaldare all'ebollizione per 1-2 min. Il precipitato si discioglie. Lasciare raffreddare. Il precipitato ricompare sotto forma di lamine gialle brillanti.

#### NITRATI

Aggiungere la sostanza in esame polverizzata, in quantità equivalente a circa 1 mg di nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) o la quantità di sostanza prescritta, ad una miscela di 0,1 ml di *nitrobenzene R* e 0,2 ml di *acido solforico R*. Lasciare a riposo per 5 min, raffreddare in acqua ghiacciata, e aggiungere lentamente, agitando, 5 ml di *acqua R* e 5 ml di *sodio idrossido soluzione concentrata R*. Aggiungere 5 ml di *acetone R*. Agitare e lasciare a riposo. Lo strato superiore si colora in violetto intenso.

#### ARGENTO

Disciogliere circa 10 mg della sostanza in esame in 10 ml di *acqua R* o usare 10 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 0,3 ml di *acido cloridrico R1*. Si forma un precipitato bianco caseoso solubile in 3 ml di *ammoniaca diluita R1*.

# Monografia a Scelta dello Studente

## Farmacopea Ufficiale Italiana X Edizione

Reattivi

### 4. REATTIVI

#### 4.1. REATTIVI, SOLUZIONI STANDARD, SOLUZIONI TAMPONE

Il nome di una sostanza o di una soluzione seguito dalla lettera R (tutto in corsivo), indica che il reattivo è incluso nella seguente lista. Le specifiche date per i reattivi non garantiscono che la loro qualità sia idonea per l'uso nei farmaci.

Nell'ambito della descrizione di ogni reattivo vi è un codice di riferimento a sette cifre in corsivo (per esempio, 1002501). Questo numero, che rimarrà invariato per un dato reattivo durante le successive revisioni della lista, è usato per scopi identificativi dal Segretariato, e può tornare utile anche agli utilizzatori della Farmacopea, per esempio nella gestione dei reattivi. La descrizione può anche includere un numero CAS (Chemical Abstract Service Registry Number) riconoscibile dal suo formato tipico, per esempio 9002-93-1.

Alcuni reattivi inclusi nella lista sono tossici e devono essere maneggiati in conformità con le norme di buona pratica di laboratorio.

I reattivi in soluzione acquosa sono preparati utilizzando acqua R. Quando la soluzione di un reattivo è descritta usando un'espressione tipo "acido cloridrico (HCl 10 g/l)", la soluzione è preparata mediante appropriata diluizione con acqua R di una soluzione più concentrata del reattivo specificato in questa sezione. Le soluzioni dei reattivi utilizzate nei saggi limite per il bario, per il calcio e per i solfati sono preparate usando acqua distillata R. Quando non è indicato il nome del solvente si intende una soluzione acquosa.

I reattivi e le soluzioni dei reattivi devono essere conservate in recipienti ben chiusi. Le etichette devono essere conformi alla legislazione nazionale e alle disposizioni internazionali.

##### 4.1.1. REATTIVI

**Acetaldeide.** C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O. (M<sub>r</sub> 44,1). 1000200. [75-07-0].  
Etanale.

Liquido infiammabile, incolore, limpido, miscibile con acqua e con alcool.

$d_4^{20}$ : circa 0,788.

$n_D^{20}$ : circa 1,332.

p.e.: circa 21 °C.

**Acetilacetone.** C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. (M<sub>r</sub> 100,1). 1000900. [123-54-6].  
2,4-Pentandione.

Liquido incolore o leggermente giallo, facilmente infiammabile, molto solubile in acqua, miscibile con acetone, con alcool, con etere e con acido acetico glaciale.

$d_4^{20}$ : da 1,452 a 1,453.

p.e.: da 138 °C a 140 °C.

**Acetilacetone reattivo R1.** 1000901.

A 100 ml di ammonio acetato soluzione R aggiungere 0,2 ml di acetilacetone R.

**Acetilcolina cloruro.** C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>. (M<sub>r</sub> 181,7). 1001000. [60-31-1].

Polvere cristallina, solubilissima in acqua fredda e in alcool, praticamente insolubile in etere; si decompone in acqua calda e in alcali.

Conservare a -20 °C.

**Acetile cloruro.** C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>ClO. (M<sub>r</sub> 78,5). 1000800. [75-36-5].

Liquido infiammabile, incolore, limpido, si decompone a contatto con acqua e con alcool, miscibile con dicloroetano.

$d_4^{20}$ : circa 1,10.

Intervallo di distillazione (2.2.11). Non meno del 95 per cento distilla tra 49 °C e 53 °C.

**Acetileugenolo.** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>. (M<sub>r</sub> 206,2). 1100700. [93-28-7].  
2-Metossi-4-(2-propenil)fenilacetato.

Liquido oleoso giallo, molto solubile in alcool e in etere, praticamente insolubile in acqua.

$n_D^{20}$ : circa 1,521.

p.e.: da 281 °C a 282 °C.

L'acetileugenolo utilizzato in gas cromatografia soddisfa al seguente saggio aggiuntivo:

**Determinazione quantitativa.** Esaminare mediante gas cromatografia (2.2.28) come prescritto nella monografia *Garofano essenza (1091)* usando la sostanza in esame come soluzione in esame.

L'area del picco principale non è inferiore al 98,0 per cento dell'area totale dei picchi.

**Ammoniaca diluita R1.** 1004702.

Contiene non meno di 100 g/l e non più di 104 g/l di NH<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 17,03).

Diluire 41 g di *ammoniaca concentrata R* a 100 ml con *acqua R*

**Ammoniaca diluita R2.** 1004703.

Contiene non meno di 33 g/l e non più di 35 g/l di NH<sub>3</sub> (M<sub>r</sub> 17,03).

Diluire 14 g di *ammoniaca concentrata R* a 100 ml con *acqua R*.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Alluminio:  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$

Disciogliere circa 15 mg di sostanza in esame in 2 ml di acqua R o usare 2 ml della prescritta soluzione. Aggiungere circa 0,5 ml di acido cloridrico diluito R (ottenuto diluendo 20 g di acido cloridrico R a 100 ml con acqua R). Aggiungere goccia a goccia sodio idrossido soluzione diluita R (8,5 g/100 ml). Si forma un precipitato bianco gelatinoso che si scioglie in eccesso di sodio idrossido soluzione diluita R (8,5 g/100 ml). Aggiungere gradualmente ammonio cloruro soluzione R (8,5 g/100 ml). Si riforma un

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

precipitato bianco gelatinoso.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Ammonio e basi volatili:  $\text{NH}_4\text{Cl}$

Disciogliere circa 20 mg della sostanza in esame in 2 ml di acqua R o usare 2 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 2 ml di sodio idrossido soluzione diluita R (8,5 g/100 ml). Riscaldando la soluzione si sviluppano vapori identificabili dalla reazione alcalina.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Antimonio:  $\text{SbCl}_3$

Disciogliere circa 10 mg della sostanza in esame in 1-2 ml di una soluzione di potassio e sodio tartrato R (tetraidrato 5g/100 ml); a questa soluzione aggiungere, goccia a goccia, sodio solfuro soluzione R (ottenuta disciogliendo 12 g di sodio solfuro nonaidrato R in 45 ml di una miscela di 10 volumi di acqua R e 29 volumi di glicerolo 85 per cento R, lasciando raffreddare e diluendo a 100 ml con la stessa miscela di solventi): si forma un precipitato rosso-arancio solubile in sodio idrossido soluzione diluita R

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

(8,5 g/100 ml).

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Argento:  $\text{AgCH}_3\text{COO}$

Disciogliere circa 10 mg della sostanza in esame in 10 ml di acqua R o usare 10 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 0,3 ml di acido cloridrico R1 (ottenuto diluendo 70 g di acido cloridrico R a 100 ml con acqua R). Si forma un precipitato bianco caseoso solubile in 3 ml di ammoniaca diluita R1 (ottenuta diluendo 41 g di ammoniaca concentrata R a 100 ml con acqua R).

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Arsenico:  $\text{As}_2\text{O}_3$

Riscaldare a b.m. 5 ml della soluzione prescritta (1-2 punte di spatola in 1-2 ml di sodio idrossido soluzione diluita R (8,5 g/100 ml)) con un eguale volume di ipofosforoso reattivo R (ottenuto disciogliere con l'aiuto di un leggero riscaldamento, 10 g di sodio ipofosfito monoidrato R in 20 ml di acqua R e diluire a 100 ml con acido cloridrico R). Si forma un precipitato bruno.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Bismuto:  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Aggiungere 10 ml di acido cloridrico diluito R (ottenuto diluendo 20 g di acido cloridrico R a 100 ml con acqua R) a 0,5 g di sostanza in esame o usare 10 ml della soluzione prescritta. Scaldare all'ebollizione per 1 min, raffreddare e, se necessario, filtrare. Aggiungere 20 ml di acqua R a 1 ml della soluzione ottenuta. Si forma un precipitato bianco o giallino che, per aggiunta di 0,05-0,1 ml di sodio solfuro soluzione R (ottenuta disciogliendo 12 g di sodio solfuro nonaidrato R in 45 ml di una miscela di 10 volumi di acqua

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

R e 29 volumi di glicerolo 85 per cento R, lasciando raffreddare e diluendo a 100 ml con la stessa miscela di solventi), diventa bruno.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Calcio:  $\text{CaCl}_2$

Disciogliere circa 20 mg di sostanza in esame o la quantità prescritta in 5 ml di acido acetico R. Aggiungere 0,5 ml di potassio ferrocianuro soluzione R (triidrato; 53 g/l). La soluzione resta limpida. Aggiungere circa 50 mg di ammonio cloruro R. Si forma un precipitato bianco, cristallino.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Ferro:  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Disciogliere una quantità di sostanza in esame equivalente a circa 10 mg di ione ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) in 1 ml di acqua R o usare 1 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di potassio ferricianuro soluzione R (5 g/l). Si forma un precipitato blu, insolubile in acido cloridrico diluito R (ottenuto diluendo 20 g di acido cloridrico R a 100 ml con acqua R).

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Magnesio:  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Disciogliere circa 15 mg della sostanza in esame in 2 ml di acqua R o usare 2 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di ammoniaca diluita R1 (ottenuta diluendo 41 g di ammoniaca concentrata R a 100 ml con acqua R). Si forma un precipitato bianco che si discioglie per aggiunta di 1 ml di ammonio cloruro soluzione R (8,5 g/100 ml). Aggiungere 1 ml di sodio fosfato dibasico soluzione R (dodecaidrato, 90 g/l). Si forma un precipitato bianco cristallino.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Mercurio:  $\text{HgCl}_2$

Aggiungere sodio idrossido soluzione diluita R (8,5 g/100 ml) alla soluzione prescritta (ottenuta disciogliendo 1,0 g in acqua esente da anidride carbonica R e diluire a 20 ml con lo stesso solvente) fino a reazione fortemente alcalina. Si forma un precipitato denso e giallo (sali mercurici).

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Piombo:  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$

Disciogliere circa 0,1 g della sostanza in esame in 1 ml di acido acetico R o usare 1 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 2 ml di potassio cromato soluzione R (50 g/l). Si forma un precipitato giallo, solubile in 2 ml di sodio idrossido soluzione concentrata R (42 g/100 ml).

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Potassio: KBr

Disciogliere 0,1 g della sostanza in esame in 2 ml di acqua R o usare 2 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di sodio carbonato soluzione R (106 g/l) e riscaldare. Non si forma alcun precipitato. Aggiungere 0,05 ml di sodio solfuro soluzione R (ottenuta disciogliendo 12 g di sodio solfuro nonaidrato R in 45 ml di una miscela di 10 volumi di acqua R e 29 volumi di glicerolo 85 per cento R, lasciando raffreddare e diluendo a 100 ml con la stessa miscela di solventi) alla soluzione calda. Non si forma alcun

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

precipitato. Raffreddare in acqua ghiacciata, aggiungere 2 ml di una soluzione di acido tartarico R (150 g/l) e lasciare a riposo. Si forma un precipitato bianco cristallino.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Sodio:  $\text{NaCH}_3\text{COO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Disciogliere 0,1 g di sostanza in esame in 2 ml di acqua R o usare 2 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 2 ml di una soluzione di potassio carbonato R (150 g/l) e scaldare all'ebollizione. Non si forma alcun precipitato. Aggiungere 4 ml di potassio piroantimoniato soluzione R (ottenuta disciogliendo 2 g di potassio piroantimoniato R in 95 ml di acqua R calda, raffreddando velocemente ed aggiungendo una soluzione contenente 2,5 g di potassio idrossido R in 50 ml di acqua R e 1 ml di sodio idrossido

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

soluzione diluita R (ottenuta sciogliendo 8,5 g di sodio idrossido R in acqua R e diluendo a 100 ml con lo stesso solvente), lasciando a riposo per 24 h, filtrando e diluendo a 150 ml con acqua R) e scaldare all'ebollizione. Lasciar raffreddare in acqua ghiacciata e sfregare, se necessario, le pareti della provetta con una bacchetta di vetro. Si forma un precipitato bianco e pesante.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

- Zinco:  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Disciogliere circa 0,1 g della sostanza in esame in 5 ml di acqua R o usare 5 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 0,2 ml di sodio idrossido soluzione concentrata R (42 g/100 ml). Si forma un precipitato bianco che si discioglie per aggiunta di 2 ml di sodio idrossido soluzione concentrata R (42 g/100 ml). Aggiungere 10 ml di ammonio cloruro soluzione R (8,5 g/100 ml). La soluzione resta limpida. Aggiungere 0,1 ml di sodio solfuro soluzione R (ottenuta disciogliendo 12 g di sodio solfuro nonaidrato R in 45 ml di una

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Cationi

miscela di 10 volumi di acqua R e 29 volumi di glicerolo 85 per cento R, lasciando raffreddare e diluendo a 100 ml con la stessa miscela di solventi). Si forma un precipitato bianco fioccoso.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

- Acetati:  $\text{NaCH}_3\text{COO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Scaldare la sostanza in esame con una eguale quantità di acido ossalico R (diidrato). Si sviluppano vapori aventi reazione acida, con l'odore caratteristico di acido acetico.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

- Bromuri: KBr

Disciogliere in 2 ml di acqua R una quantità di sostanza in esame equivalente a circa 3 mg di ione bromuro (Br<sup>-</sup>), o usare 2 ml della soluzione prescritta. Acidificare con acido nitrico diluito R (ottenuto diluendo 20 g di acido nitrico R a 100ml con acqua R) e aggiungere 0,4 ml di argento nitrato soluzione R1 (42,5 g/l). Agitare e lasciare a riposo. Si forma un precipitato caseoso giallo pallido. Centrifugare e lavare il precipitato con 3 porzioni ciascuna di 1 ml di acqua R. Effettuare questa operazione rapidamente, al riparo dalla luce viva

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

e non considerando il fatto che la soluzione sovranatante possa essere non perfettamente chiara. Sospendere il precipitato ottenuto in 2 ml di acqua R e aggiungere 1,5 ml di ammoniaca R (ottenuta diluendo 67 g di ammoniaca concentrata R a 100 ml con acqua R). Il precipitato si discioglie con difficoltà.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

- Carbonati e bicarbonati:  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e  $\text{NaHCO}_3$

Introdurre in una provetta 01 g della sostanza in esame e sospenderla in 2 ml di acqua R o usare 2 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 3 ml di acido acetico diluito R (ottenuto diluendo 12 g di acido acetico glaciale R a 100ml con acqua R). Chiudere immediatamente la provetta con un tappo attraversato da un tubo di vetro piegato due volte ad angolo retto. La soluzione o sospensione diventa effervescente e sviluppa un gas inodore ed incolore. Scaldare leggermente e far gorgogliare il gas in 5 ml di

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

bario idrossido soluzione R (octaidrato; 47,3 g/l). Si forma un precipitato bianco che si discioglie in un eccesso di acido cloridrico R1 (ottenuto diluendo 70 g di acido cloridrico R a 100 ml con acqua R).

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

- Cloruri:  $\text{NH}_4\text{Cl}$

Disciogliere in 2 ml di acqua R una quantità di sostanza in esame equivalente a circa 2 mg di ione cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) o usare 2 ml della soluzione prescritta. Acidificare con acido nitrico diluito R (ottenuto diluendo 20 g di acido nitrico R a 100ml con acqua R) e aggiungere 0,4 ml di argento nitrato soluzione R1 (42,5 g/l). Agitare e lasciare a riposo. Si forma un precipitato bianco caseoso. Centrifugare e lavare il precipitato con tre porzioni, ciascuna di 1 ml, di acqua R. Effettuare questa operazione rapidamente, a riparo dalla luce viva

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

e non considerando il fatto che la soluzione sovranatante possa non diventare perfettamente limpida. Sospendere il precipitato in 2 ml di acqua R e aggiungere 1,5 ml di ammoniaca R (ottenuta diluendo 67 g di ammoniaca concentrata R a 100 ml con acqua R). Il precipitato si discioglie facilmente con la possibile eccezione di poche particelle grandi che si disciolgono lentamente.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

- Fosfati:  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Aggiungere 5 ml di argento nitrato soluzione R1 (42,5 g/l) a 5 ml della soluzione prescritta (ottenuta disciogliendo 10,0 g in acqua esente da anidride carbonica R preparata da acqua distillata R e diluire a 100 ml con lo stesso solvente), neutralizzata se necessario. Si forma un precipitato giallo la cui colorazione non si modifica per ebollizione e che si discioglie per aggiunta di ammoniaca R (ottenuta diluendo 67 g di ammoniaca concentrata R a 100 ml con acqua R).

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

- Ioduri: KI

Disciogliere una quantità di sostanza in esame equivalente a circa 4 mg di ione ioduro (I<sup>-</sup>) in 2 ml di acqua R o usare 2 ml della soluzione prescritta. Acidificare con acido nitrico diluito R (ottenuto diluendo 20 g di acido nitrico R a 100ml con acqua R) e aggiungere 0,4 ml di argento nitrato soluzione R1 (42,5 g/l). Agitare e lasciare a riposo. Si forma un precipitato caseoso giallo pallido. Centrifugare e lavare il precipitato con tre porzioni, ciascuna di 1 ml, di acqua R. Effettuare questa operazione rapidamente, a riparo dalla luce viva

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

e non considerando il fatto che la soluzione sovranatante possa non diventare perfettamente limpida. Sospendere il precipitato in 2 ml di acqua R e aggiungere 1,5 ml di ammoniaca R (ottenuta diluendo 67 g di ammoniaca concentrata R a 100 ml con acqua R). Il precipitato non si discioglie.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

- Nitrati:  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Aggiungere la sostanza in esame polverizzata, in quantità equivalente a circa 1 mg di nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) o la quantità di sostanza prescritta, ad una miscela di 0,1 ml di nitrobenzene R e 0,2 ml di acido solforico R. Lasciare a riposo per 5 min, raffreddare in acqua ghiacciata, e aggiungere lentamente, agitando, 5 ml di acqua R e 5 ml di sodio idrossido soluzione concentrata R (42 g/100 ml). Aggiungere 5 ml di acetone R. Agitare e lasciare a riposo. Lo strato superiore si colora in violetto intenso.

# Identificazione Farmacopea Ufficiale XII Edizione

## Anioni

- Solfati:  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Disciogliere circa 45 mg della sostanza in esame in 5 ml di acqua R o usare 5 ml della soluzione prescritta. Aggiungere 1 ml di acido cloridrico diluito R (ottenuto diluendo 20 g di acido cloridrico R a 100 ml con acqua R) e 1 ml di bario cloruro soluzione R1 (diidrato; 61 g/l). Si forma un precipitato bianco.



Dott. Giuseppe La Regina, Corso di Analisi Chimico Farmaceutica e Tossicologica I (M-Z)