

Valutazione del rischio chimico

CdL Magistrale Interateneo in
Scienze e Tecnologie per l'Ambiente e il Territorio
Università di Udine e Università di Trieste

CdL Magistrale in Chimica
Università di Trieste

Docente
Pierluigi Barbieri

SSD Chimica dell'ambiente e dei beni culturali, CHIM/12

Tossicologia cinetica: Specie trasportate / metabolizzate

Veleni sistemici, possono attraversar membrane e agire su recettori

Quando consideriamo la pericolosità di una **sostanza** assumiamo che gli effetti avvengano per **interazione tra essa ed un sito recettore**. Si ha una *risposta solo se un quantitativo sufficiente della specie o di un suo metabolita attivo raggiunge il recettore*. Ciò evidenzia la rilevanza dell'informazione sui processi di **assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME)**, molto studiati in farmacologia, che determinano il destino all'interno del corpo e le dosi interne al sito bersaglio.

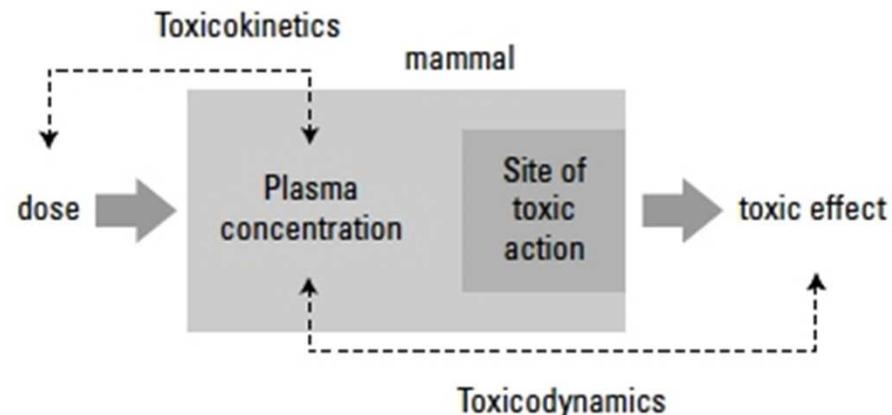


Figure 6.2. Toxicokinetics

Biocinetica - decorso temporale di una sostanza chimica in un organismo vivente, vale a dire, aumento o la diminuzione di sostanza presso il sito di misura dovuti a trasporto o trasformazione o degradazione. Il termine "tossicocinetica" è spesso usato come sinonimo

RAoC Iled p.229

Deve rispondere a domande in termini di

Cosa e quanto?

Dove?

Quando (velocità/tasso)?

Es un composto ha un'emivita di 6h nel plasma (dove?)

Toxicokinetic Modeling of Persistent Organic Pollutant Levels in Blood from Birth to 45 Months of Age in Longitudinal Birth Cohort Studies

<http://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/121/1/ehp.1205552.pdf>

Le curve della concentrazione contro il tempo di una sostanza nel plasma o nel sangue sono risultati importanti per gli studi cinetici: sono surrogati per descrivere le concentrazioni al tessuto bersaglio. Si calcola la dose interna/ **esposizione interna come **AUC - area sotto la curva** (concentrazione nel plasma vs tempo). Le AUC sono usate per varie estrapolazioni (es interspecie)**

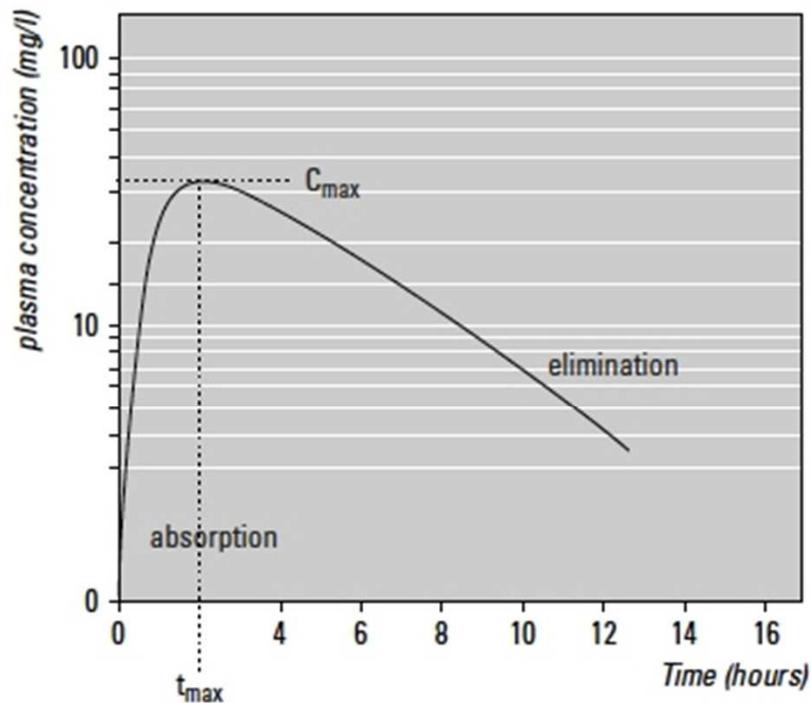


Figure 6.3. Absorption and elimination (<http://coo.lumc.nl/TRC/>).

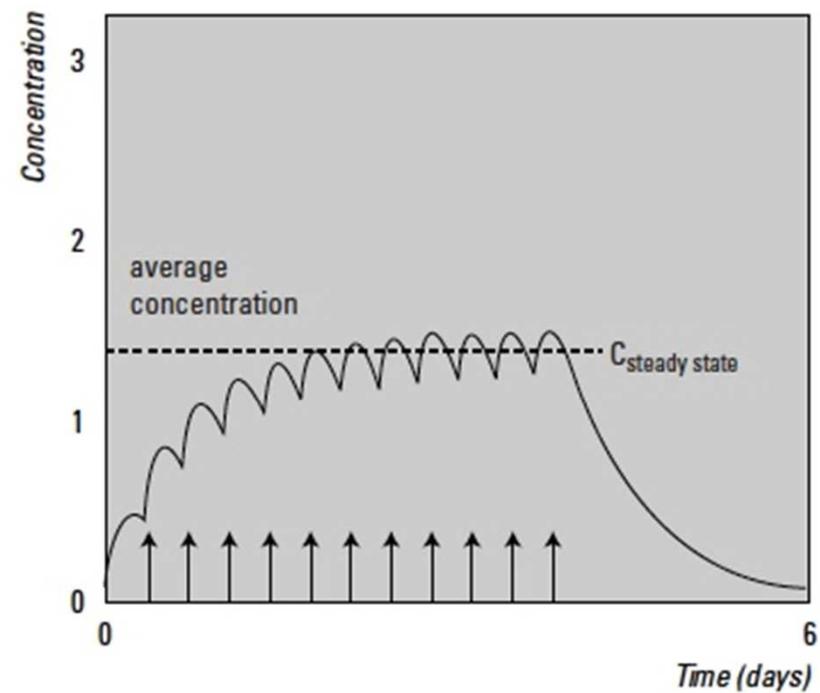
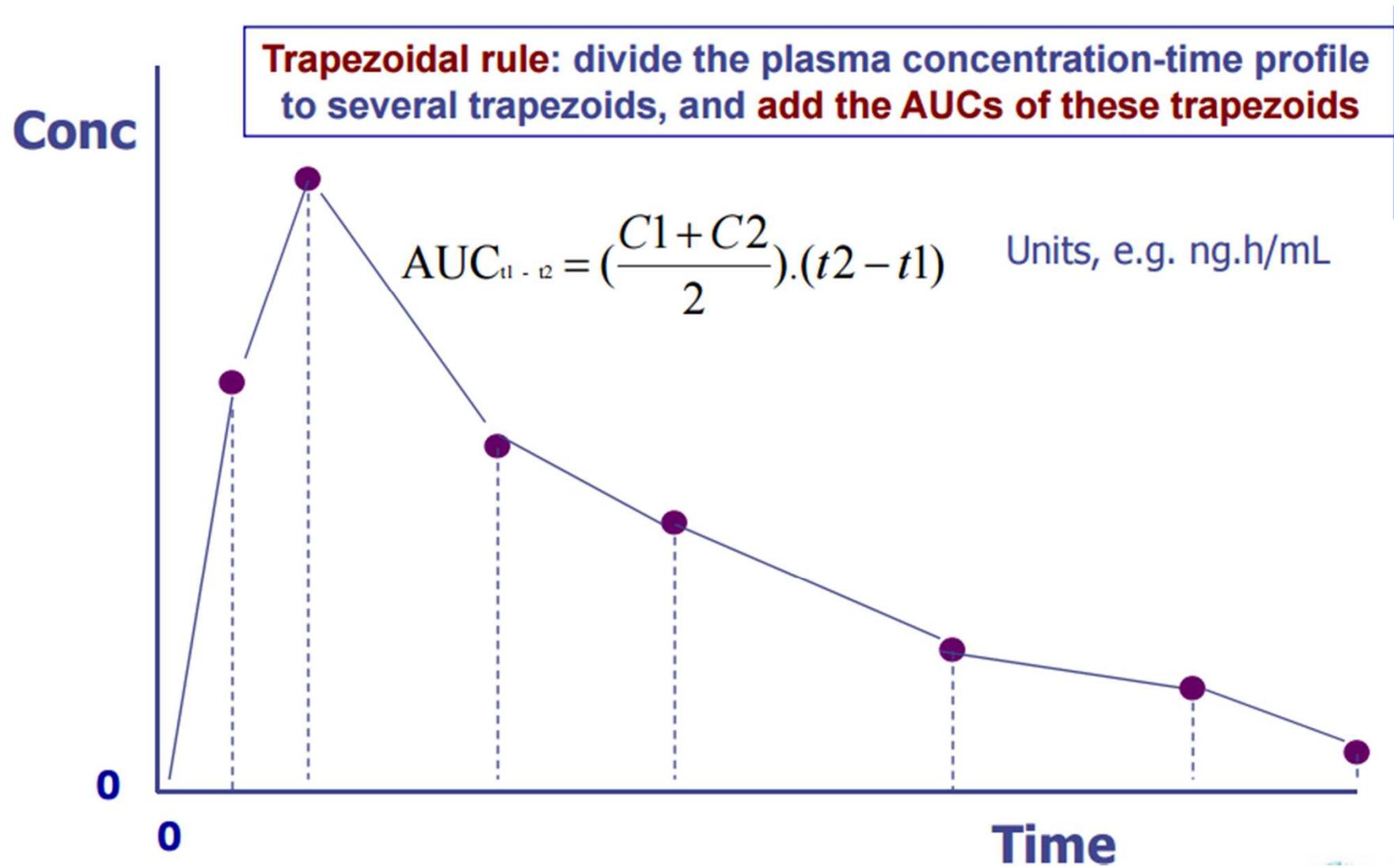


Figure 6.4. Steady-state (<http://coo.lumc.nl/TRC/>).



Parametri rilevanti per definire le dosi interne

Table 6.2. Primary parameters of ADME.

Process	Primary parameter
Absorption	absorption rate constant (k_a) and <u>bioavailability (F)</u> ¹
Distribution	apparent volume of distribution ($V_D = A / C$) ² as an indicator of the tissues involved
Metabolism	intrinsic clearance, described by V_{max} and K_M
Excretion	sum of biliary excretory and renal clearance (CL), irreversible loss of compound from the body

¹ F = Fraction of dose reaching the systemic circulation. It should be noted that bioavailability has a different meaning in environmental toxicity issues, where the bioavailable fraction is the fraction of the total amount of a chemical present in a specific environmental compartment that, within a given time span, is either available or can be made available for uptake by organisms, micro-organisms or plants. Substances that are irreversibly bound to, e.g. soil or sediment, are not bioavailable.

² A = amount in body at equilibrium, C = concentration in blood.

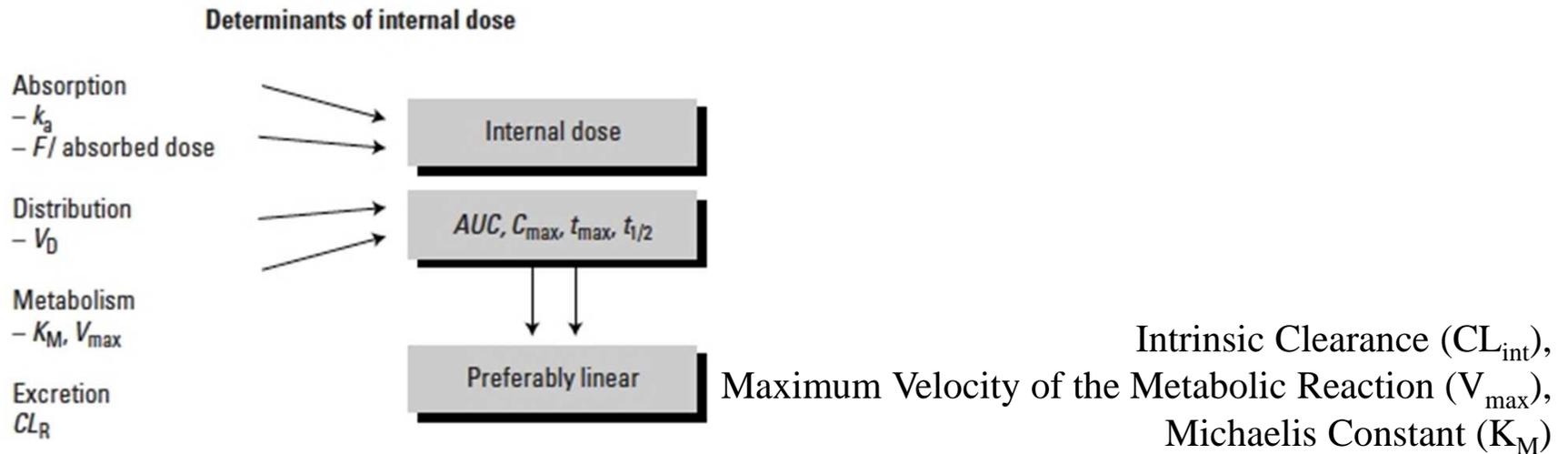


Figure 6.5. Determinants of internal dose (for symbols see Table 6.2).

Ripartizione a partire dal sangue (**blood partitioning**) è definita in base al tessuto target; le costanti di partizione dipendono da proprietà chimico fisiche della sostanza e proprietà chimico fisiche del tessuto (es. contenuto lipidico e proteico)

Velocità e entità/estensione della partizione:

Velocità: **velocità di perfusione** (la velocità del flusso di sangue attraverso i capillari per unità di massa di tessuto, espressa in millilitri al minuto per 100 g)

Estensione: Il **volume di distribuzione** (V_d) indica la capacità di diffusione e penetrazione di farmaci o tossici nei vari organi e tessuti. Si definisce come il volume teorico che sarebbe necessario a contenere la quantità totale di farmaco presente nell'organismo alla stessa concentrazione di quella presente nel plasma. Si calcola come rapporto tra la dose di farmaco presente nell'organismo (che nel caso di un assorbimento del 100% corrisponde alla dose somministrata) e la concentrazione plasmatica del farmaco stesso.

Nell'organismo vengono distinti tre compartimenti di fluidi:

plasma (circa 3 litri) / fluidi interstiziali / fluidi intracellulari.

Il plasma e i fluidi interstiziali formano insieme i fluidi extracellulari, pari a circa 12-13 litri.

La somma di questi tre volumi costituisce l'acqua totale corporea o TBW (Total Body Water), che consiste per definizione nel volume di distribuzione dell'acqua triziata, e che è pari cioè a circa 42-43 litri in un soggetto di peso normale (circa 70 kg).

A seconda della sua idro- o liposolubilità, una sostanza può avere volumi di distribuzione molto diversi.

Sostanza	Vd	Compartimento corporeo	Comportamento
Molto polare (es. Blue Evans)	3,3 litri	Plasma	Non passa le membrane delle cellule endoteliali e non esce dal plasma
Idrosolubile (es. mannitolo)	12 litri	Acqua extracellulare	Passa nell'interstizio ma non entra nelle cellule
Liposolubile (es. cloramfenicolo)	42 litri	Acqua totale	Passa senza problemi tutte le membrane cellulari
Molto liposolubile (es. metoprololo)	330 litri	Vd apparente	Lega le proteine plasmatiche e si deposita nel tessuto adiposo

Biodisponibilità F: paragone tra AUC per la via di esposizione d'interesse (es. orale) e per la somministrazione intravenosa (riferimento)

$$F = D_{i.v.} / D_x * AUC_x / AUC_{i.v.}$$

X è la via di esposizione considerata

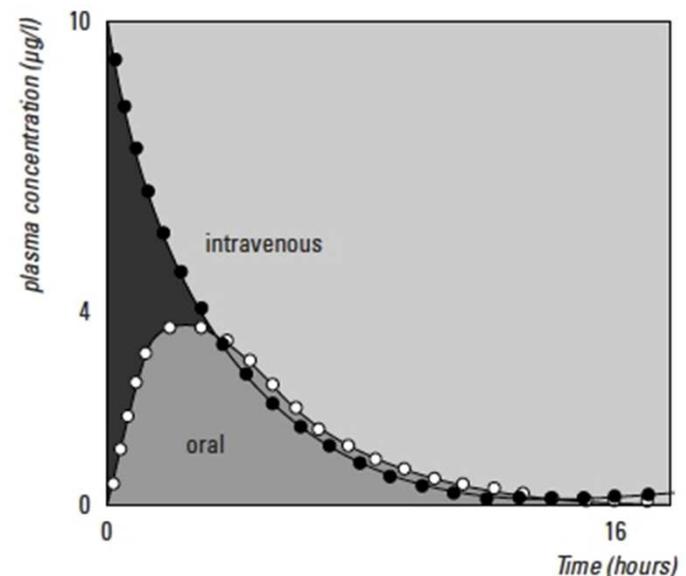
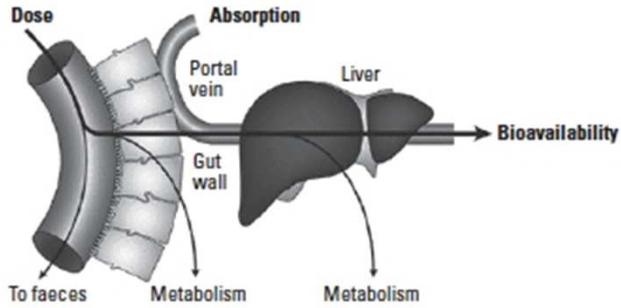


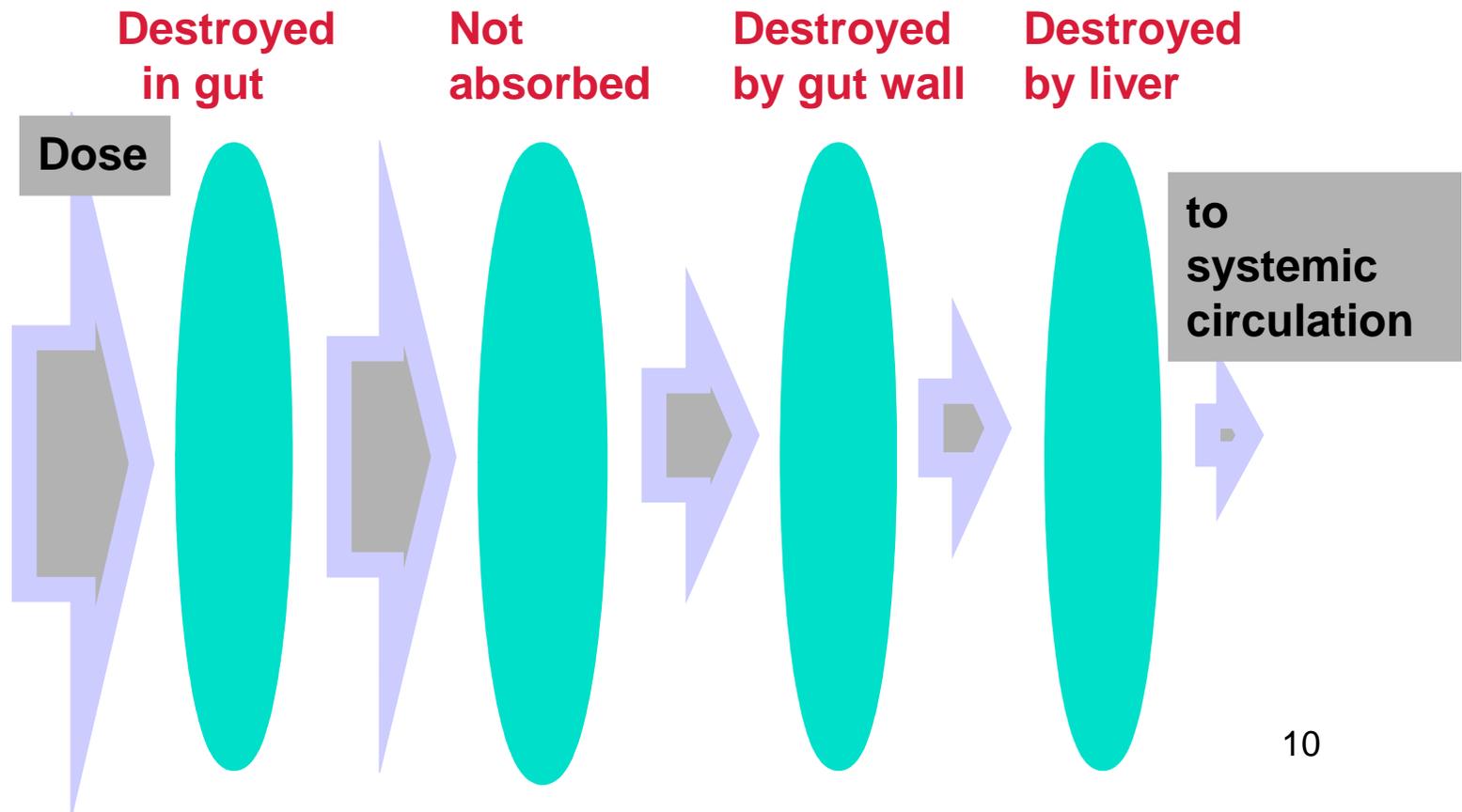
Figure 6.7. AUC oral (○○○) versus AUC intravenous (●●●).
Source: <http://coo.lumc.nl/TRC/>.

Assorbimento = passaggio di membrana (epitelio polmonare, epidermide, tratto gastrointestinale), **che può essere seguito da biotrasformazione** (può diminuire la biodisponibilità!!!)

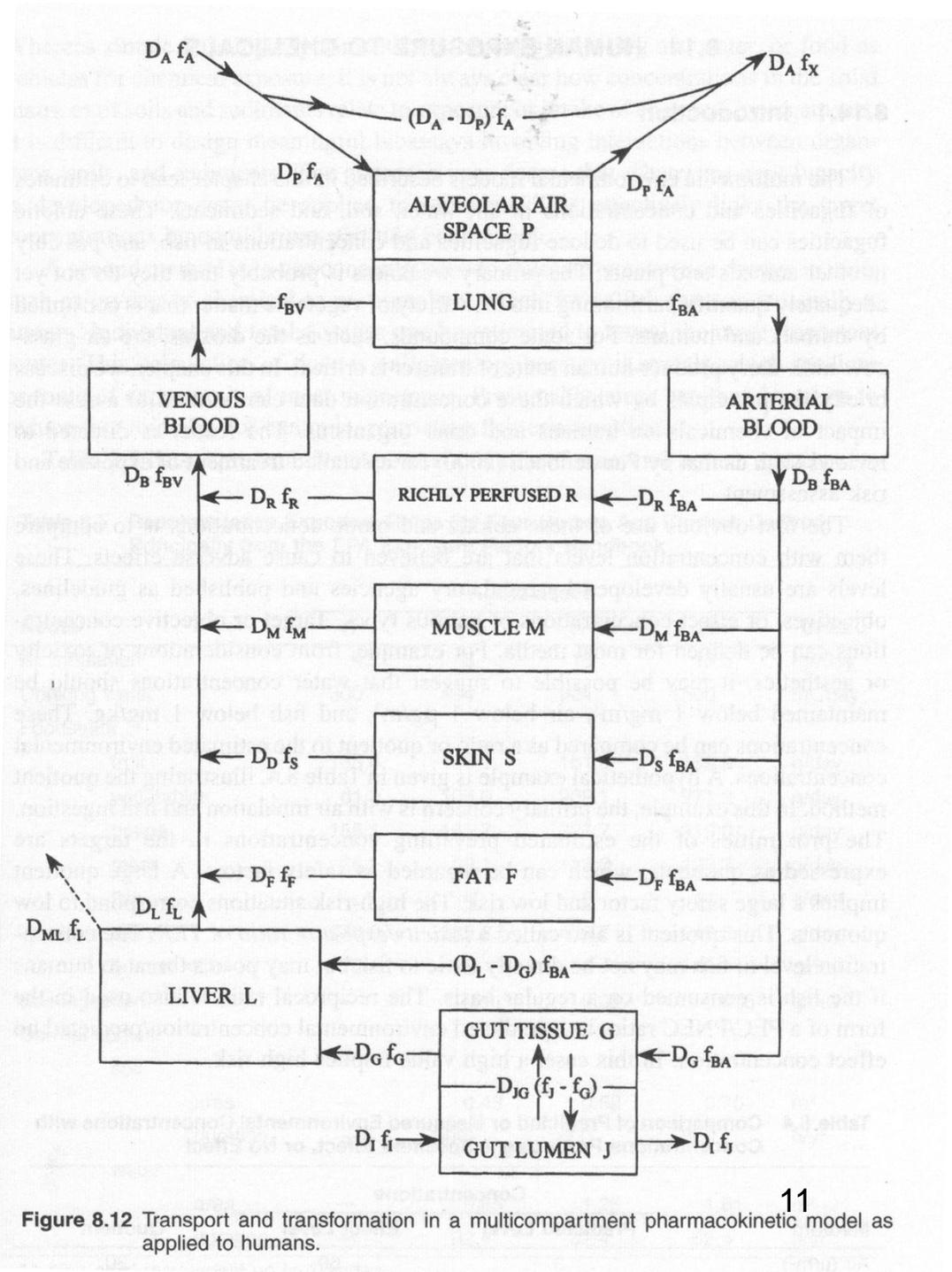


Bioavailability

Figure 6.6. Bioavailability [22]. With permission.



Modelli PBPK



http://users.ugent.be/~lvbortel/Friday_1.pdf

11
Figure 8.12 Transport and transformation in a multicompartment pharmacokinetic model as applied to humans.

Attenzione alle estrapolazioni da una via d'esposizione ad un'altra...

Es. da ingestione a inalazione o contatto dermico in igiene occupazionale.

Se “costretti” si aumentano i margini di sicurezza.

- Distribuzione ed accumulo

Interspecies extrapolation – Differences in the lipid and protein content of tissues may result in species dependent distribution. Further, species specific excretion capacity may result in increased V_D and increased tissue concentrations (e.g., saturation of renal excretion in dog for phenoxyacetic acid compound).

Intraspecies extrapolation – Females often have increased fat content compared to males, possibly resulting in a different V_D .

- Metabolismo ed estrapolazioni tra vie di esposizione

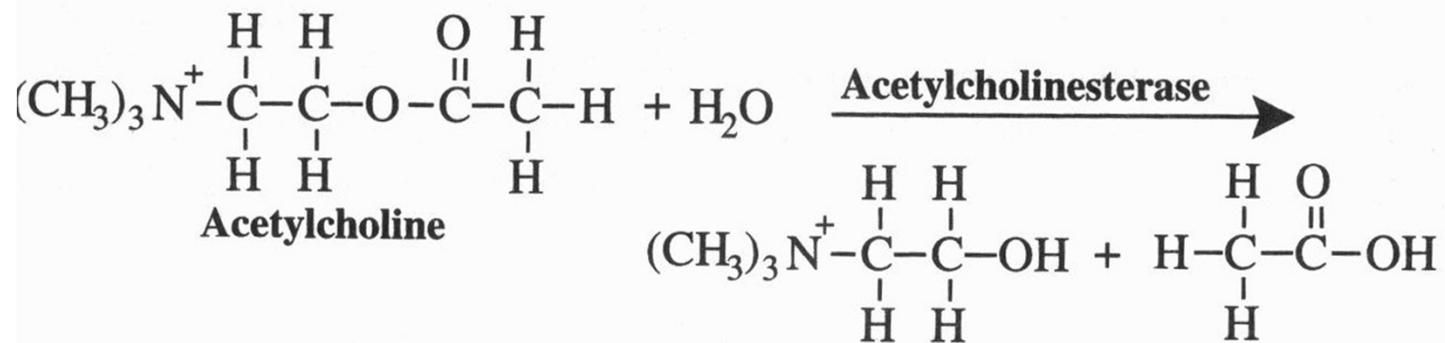
Interspecies extrapolation – Activating or deactivating metabolism may be very species-specific.

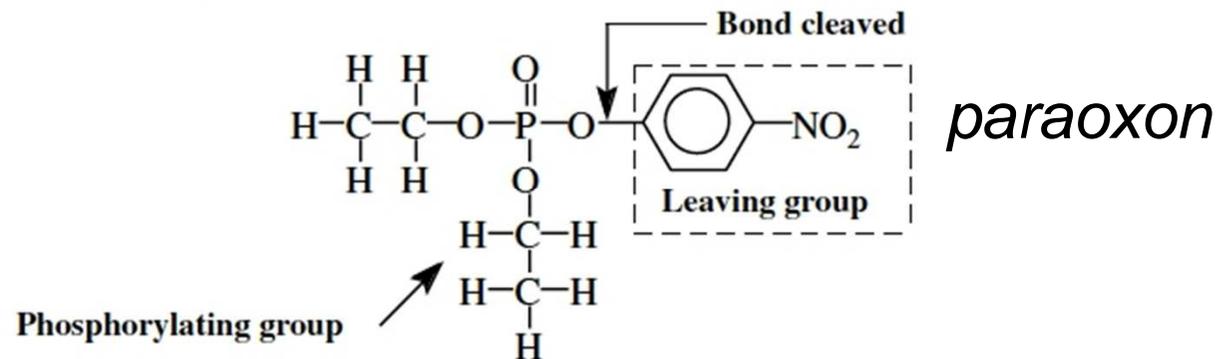
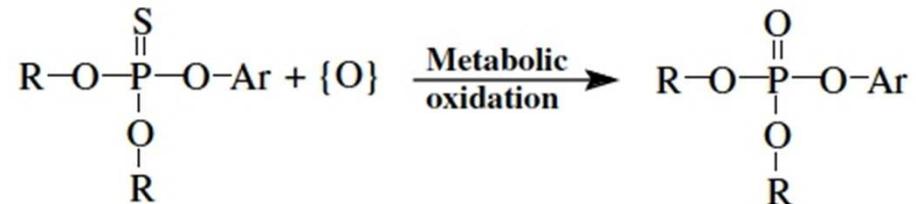
Intraspecies extrapolation – Biotransformation in neonates and very young animals and children is qualitatively and quantitatively different from adults and young adults; variation due to age, pregnancy, lifestyle.

Route-to-route extrapolation (different first-pass effects) – Activation or deactivation by first-pass metabolism may be route-specific, thereby making route-specific metabolism the Achilles' heel of route-to-route extrapolation.

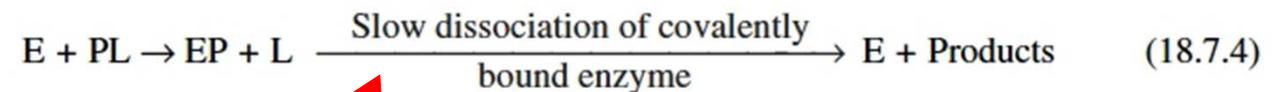
RECETTORI e sostanze tossiche

Es. Funzionamento normale: l'acetilcolina è un neurotrasmettitore che deve essere idrolizzato enzimaticamente per evitare eccessiva stimolazione da parte ai recettori nervosi

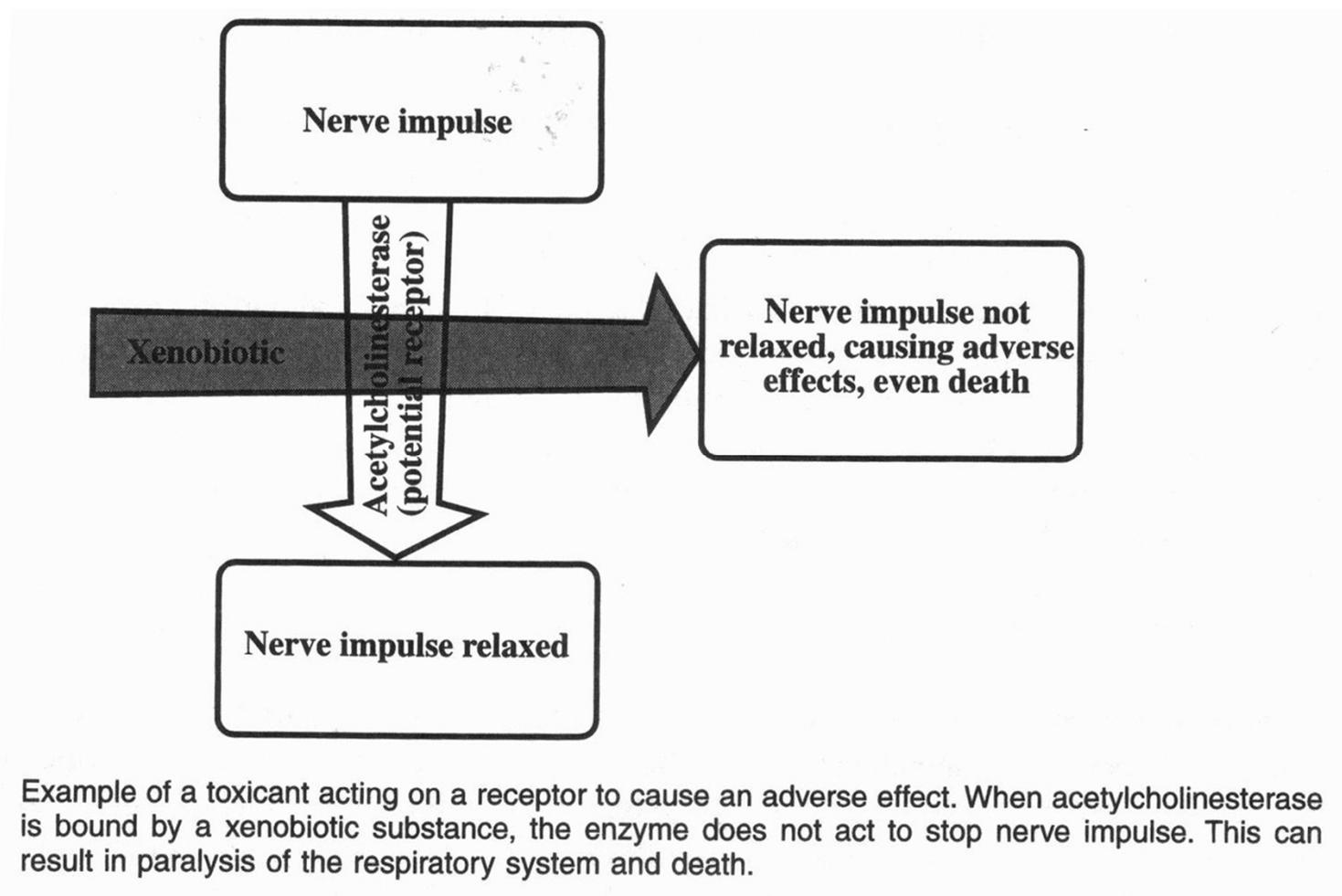


Parathion -> Paraoxon attivazione

The reaction of this compound with cholinesterase enzyme (E) can be represented by the following reaction:

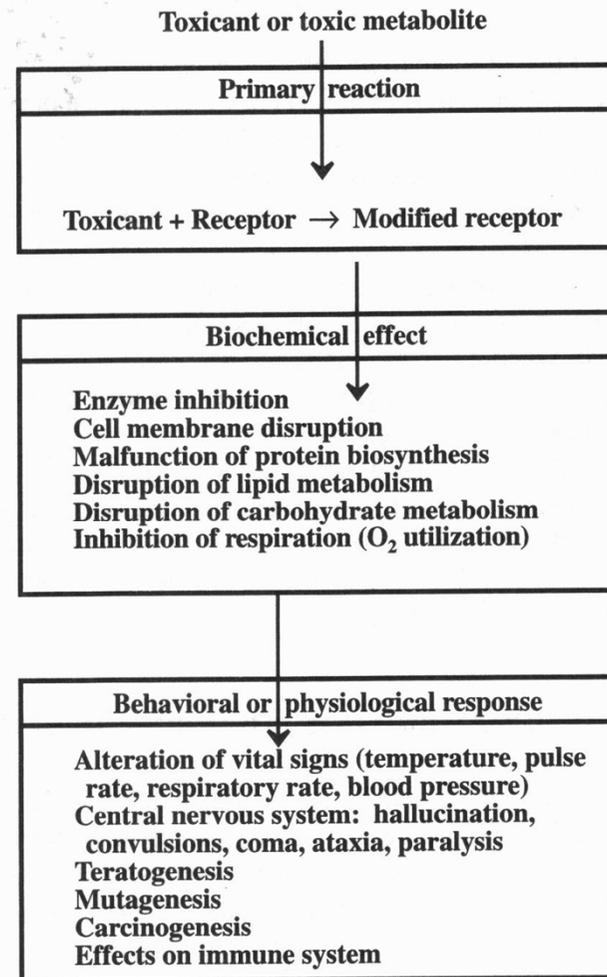


Tossicologia – recettori e sostanze tossiche



Tossicologia – fasi di tossicità

Dopo la *fase cinetica*, che trasporta la specie tossica al recettore, inizia la *fase dinamica*



Different major steps in the overall process leading to a toxic response.

Tossicologia – tossificazione e detossificazione

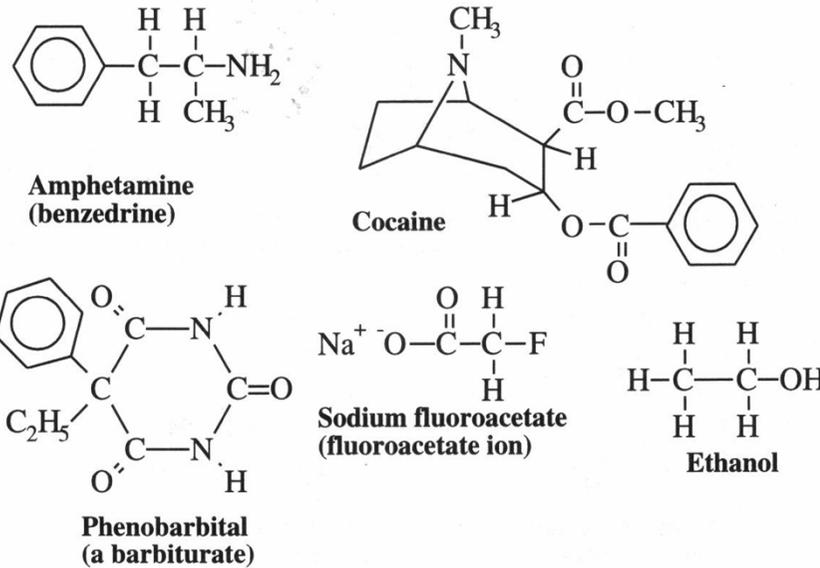
Composto genitore attivo

Metabolita attivo.

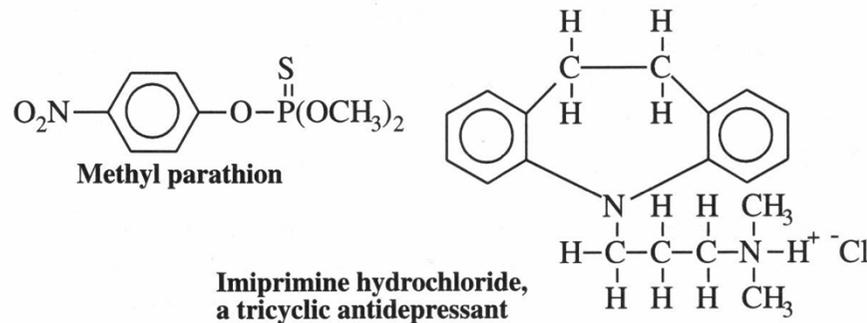
Effetti additivi / sinergici / di potenziamento /

Effetti antagonisti / “blockers” (competizione per un sito)

Tossicologia – risposte fisiologiche e comportamentali

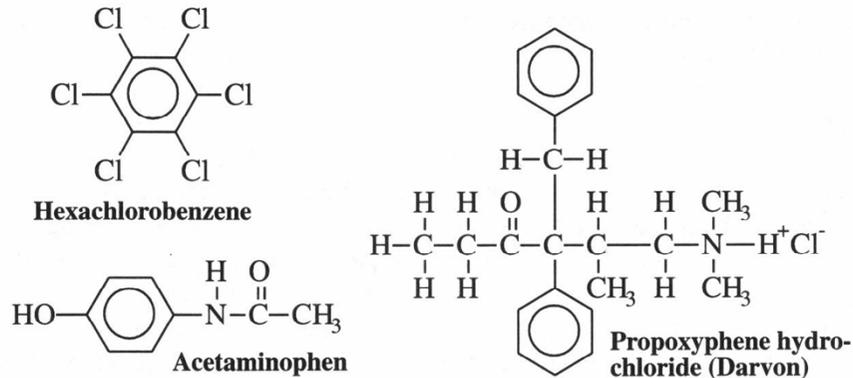


Examples of toxicants that affect body temperature. Amphetamine, cocaine, and fluoroacetate increase body temperature; phenobarbital and ethanol decrease it.

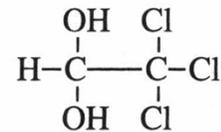


Structures of toxicants that can affect pulse rate. Methyl parathion, a commonly used plant insecticide, can cause bradycardia. Imiprimine hydrochloride, a tricyclic antidepressant, can cause either tachycardia or arrhythmia.

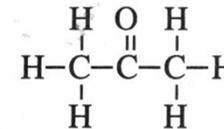
Tossicologia – risposte fisiologiche e comportamentali



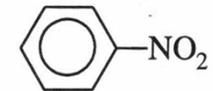
Some compounds that affect respiratory rate. Acetaminophen is one of the simple analgesics, which in therapeutic doses relieves pain without any effect on an individual's consciousness. Propoxyphene hydrochloride is a narcotic analgesic, a class of substances that can cause biochemical changes in the body leading to chemical dependency.



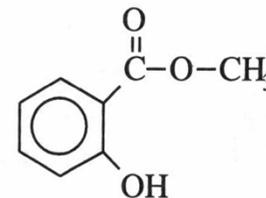
Chloral hydrate
(pear odor)



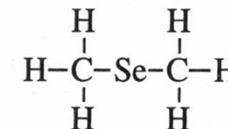
Acetone
(acetone odor)



Nitrobenzene
(shoe polish)



Methyl salicylate
(wintergreen)



Dimethyl selenide
(garlic)

Tossicologia – effetti riproduttivi e sullo sviluppo

Effetti tossici sullo sviluppo

Effetti teratogeni (talidomide) (primo trimestre di gravidanza)

Effetti sul sistema riproduttivo

Effetti mutageni (alterazione del DNA)

Studi sulla tossicità

Molti aspetti critici ci si riferisce spesso alla “**bibbia**” **gialla del WHO/OMS** “*Principles and methods for evaluating the toxicity of chemicals: Part I*”;

Indicazioni sono reperibili anche su “*Guidelines for testing chemicals*” dell’OECD/OCSE

Bada a:

- Proprietà chimiche

- vie d’esposizione

- Selezione e cura degli animali (dieta e condizioni di stabulazione)

- Acquisizione dei dati e presentazione e interpretazione dei risultati

- Good laboratory practices (US-FDA, USEPA, OECD, EC)*

Incertezze nei test su animali *UN International Program on Chemical Safety (1978)*

Aspetti generali

Test substance

Dose selection

Animal species

Test duration

Diet

Other environmental variables

Parameters studied

Electronic data processing

Presentation of results

Interpretation and evaluation of results

GLP

Requisiti del personale

Benessere degli animali

Dati umani

Incertezza e variabilità

International Program on Chemical Safety. 1978.
Principles and methods for evaluating the toxicity
of chemicals. Part I. World Health Organization,
Environmental Health Criteria 6.

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc006.htm>