

TOSSICOLOGIA

IN

ECOTOSSICOLOGIA

TOSSICOLOGIA

Studia la natura, le proprietà, le dosi e gli effetti tossici di tutte le sostanze chimiche (dai medicinali a quant'altro presente, direttamente o indirettamente, nell'ambiente).



Definizione di sostanza tossica

Una sostanza tossica è una sostanza (composto, ecc) chimica che, una volta venuta a contatto (assorbita) con un sistema biologico, determina un'alterazione dello stato fisiologico non desiderata

Intossicazione o avvelenamento

Per “intossicazione o avvelenamento” s'intende un'alterazione dello stato fisiologico di un organismo/i a seguito dell'esposizione ad una sostanza tossica. L'intossicazione o avvelenamento è un fenomeno complesso ed è il risultato di processi che riguardano la sostanza, l'organismo e l'interazione tra sostanza ed organismo per la cui comprensione è necessario conoscere la chimica, la biochimica, la biologia, la fisiologia.



Intossicazione o avvelenamento

L'elemento che differenzia l'intossicazione da altre alterazioni dello stato fisiologico, ad eziologia diversa (traumatica, infettiva, degenerativa) da composti chimici: l'estraneità (in senso **qualitativo o quantitativo**) dell'agente eziologico, intendendo come estranea (**xenobiota**) una sostanza chimica che non è normalmente presente in un organismo o è presente a concentrazioni non fisiologiche.



ALCUNI CONCETTI DI TOSSICOLOGIA

- Tossicità acuta, subacuta, cronica subcronica
- Tossicità immediata e ritardata
- Tossicità locale e sistemica
- Effetti tossici reversibili ed irreversibili

$$\mathbf{ET_s (i/r) = C_s (b)_{(t)} * R_{(n)} * AF_{(sr)}}$$

ET = Effetto Tossico

S = sostanza (chimica)

T = tempo

C = concentrazione

b = biofase

R = numero recettori

**AF = Affinità S vs R (forza/tipo di
legame/Costante di dissociazione, ecc.)**

$$ET_s (i/r) = C_s (b)_{(t)} * R_{(n)} * AF_{(sr)}$$

Tossicocinetica

Tossicodinamica

Soggetto/individuo/popolazione

Fattori che influenzano la risposta tossicologica

- A) Fattori relativi alla sostanza (dose, caratteristiche molecolari, meccanismo d'azione)**
- B) Fattori relativi all'individuo (tossicocinetica, variazioni individuali nella sensibilità al tossico)**
- C) Fattori relativi al tempo di contatto con la sostanza tossica che permettono di distinguere la natura acuta o cronica dell'intossicazione**



-
- **NESSUNA SOSTANZA E' UN VELENO
DI PER SE STESSA, MA E' LA DOSE
CHE FA DELLA SOSTANZA UN
VELENO.**

FILIPPO AUREOLO PARACELSO (1493-1541)

COS'È LA DOSE?

- è definita come quella **QUANTITA' DI SOSTANZA ESPRESSA IN UNITA' DI PESO O DI VOLUME PER UNITA' DI PESO CORPOREO**

mg/kg_{pv} ○ ml/kg_{pv}

DL₅₀

(DOSE LETALE₅₀ O DOSE LETALE MEDIA)

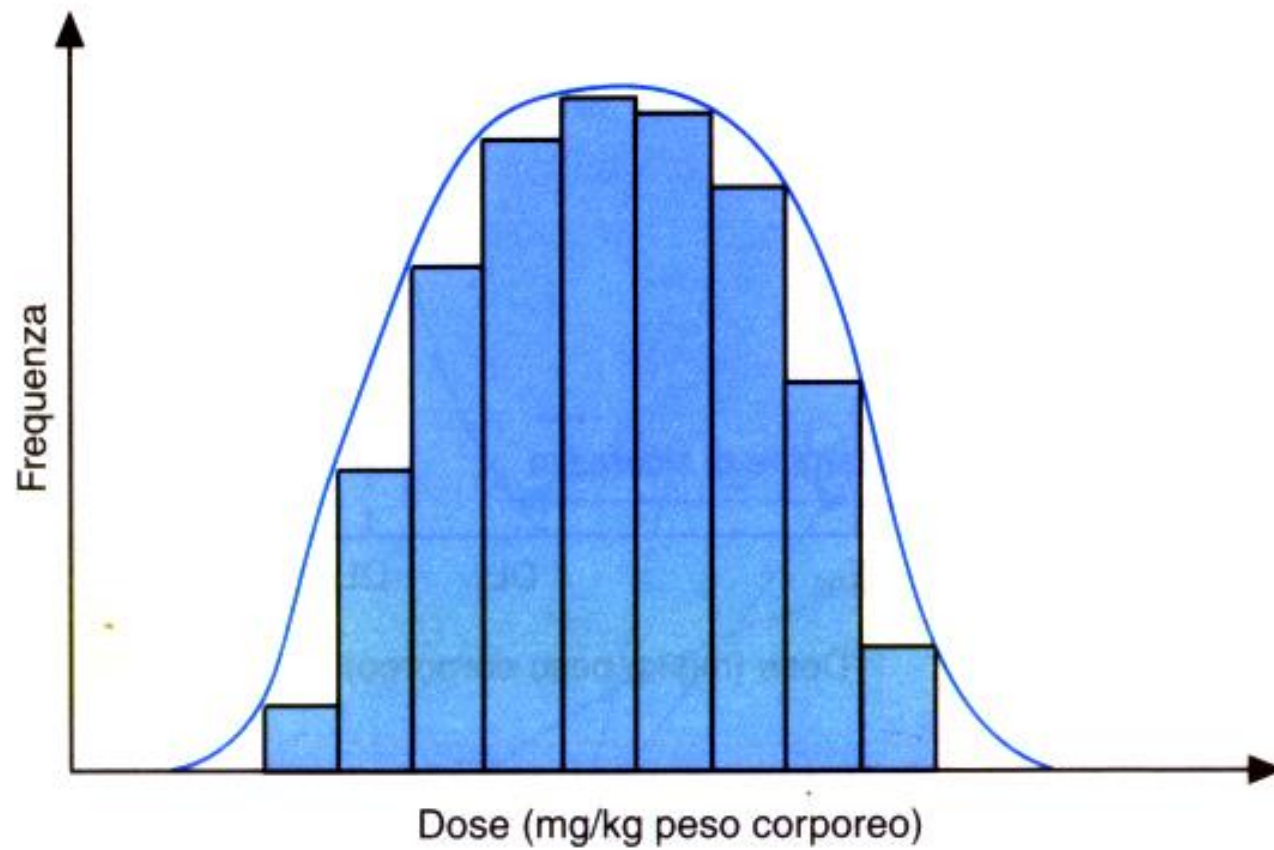
**è definita come quella dose CHE
SOMMINISTRATA IN UNA DETERMINATA
SPECIE PER UNA DETERMINATA VIA E' IN
GRADO DI DETERMINARE LA MORTE DEL
50% DEGLI ANIMALI TRATTATI**

Efficacia, Tossicità, Letalità

ED₅₀ – Dose Efficace₅₀; la dose a cui il 50% della popolazione o del campione manifesta un determinato effetto; usato con curve dose risposta quantali

TD₅₀ - Dose Tossica₅₀ - la dose a cui il 50% della popolazione o del campione manifesta un determinato effetto tossico

DL₅₀ - Dose Letale₅₀ – la dose che porta a morte il 50% dei soggetti



Classificazione delle sostanze in categorie correlate alla loro tossicità

Indice di tossicità	Terminologia di uso corrente	Probabile dose letale in uomo di 70 kg
6	supertossiche	<5mg/kg
5	altamente tossiche	5-50 mg/kg
4	molto tossiche	50-500 mg/kg
3	moderatamente tossiche	0,5-5 g/kg
2	leggermente tossiche	5-15 g/kg
1	praticamente atossiche	>15 g/kg

Le dosi sono estrapolate da osservazioni cliniche e dai valori delle DL_{50} ottenute in varie specie animali

Classificazione delle sostanze tossiche in relazione al loro potenziale tossico

Livello di Tossicità	Esempio	DL₅₀ (mg/kg)
Leggermente tossico (5-15 g/kg)	Etanolo	8.000
Moderatamente tossico (0,5-5 g/kg)	Cloruro di sodio	4.000
	Solfato ferroso	1.500
	Malathion	1.300
	Metanolo	1.000
Molto tossico (50-500 mg/kg)	Acido acetilsalicilico	300
	Acetaminofene	300
	Diazinone	200
	Fenobarbitale	150
	Imipramina	65
Estremamente tossico (5-50 mg/kg)	Teofillina	50
	Difenidramina	25
Super tossico (<5 mg/kg)	Cianuro di potassio	3
	Metotressato	3
	Stricnina	2
	Nicotina	1
	Digossina	0.2
	d-Tubocurarina	0.05
	Tetrodossina	0.01
	TCDD (diossina)	0.001
	Tossina botulinica	0.00001

UNITÀ DI MISURA

- **Dose**
- **Concentrazioni**

$$\mathbf{ET}_s(\mathbf{i}/\mathbf{r}) = \mathbf{C}_s(\mathbf{b})_{(t)} * \mathbf{R}_{(n)} * \mathbf{AF}_{(sr)}$$

2) La struttura molecolare

La struttura molecolare e quindi le caratteristiche chimico-fisiche condizionano la **tossicocinetica** e la **tossicodinamica**

Per **Tossicocinetica** si intende le variazioni delle concentrazioni tissutali nel tempo della sostanza (tossico). Queste variazioni sono il risultato dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione della sostanza dall'organismo.

Per **Tossicodinamia** si intendono le modifiche di tipo biochimico che la sostanza tossica determina nell'organismo.

TOSSICOCINETICA

- Descrive i processi di **Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo ed Escrezione (ADME)** delle sostanze potenzialmente tossiche.
- L'Assorbimento è il processo che permette alla sostanza di entrare nell'organismo dal sito di esposizione al sangue (circolazione sistemica).
- La Distribuzione è il processo di passaggio dal sangue ai vari organi e tessuti.

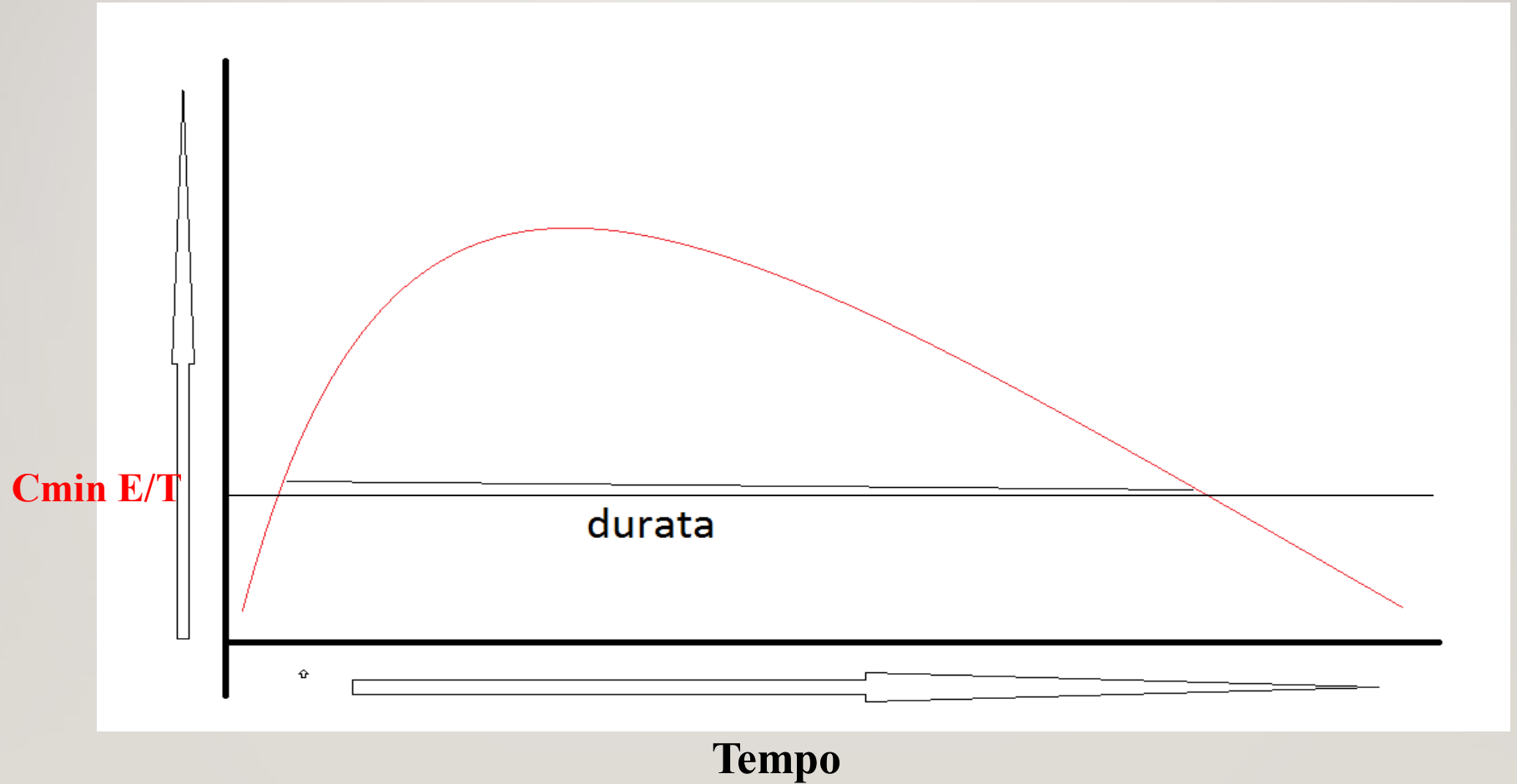
RELAZIONE TRA CONCENTRAZIONE, TEMPO ED EFFETTO

In genere l'effetto di una sostanza potenzialmente tossica è proporzionale alla sua concentrazione nel sito o nei siti in cui sono presenti "Recettori" (**Biofase**). Anche il tempo di permanenza nella Biofase è correlabile all'effetto tossico.

- Dato che la concentrazione in un organo è in genere proporzionale alla concentrazione plasmatica, l'effetto tossico è proporzionale a quest'ultima (in genere **misurabile**).
- Per quasi tutti i tossici esiste una concentrazione minima (misurabile), al di sotto della quale non si ha effetto (**osservabile**).

IL FATTORE TEMPO

Concentrazione

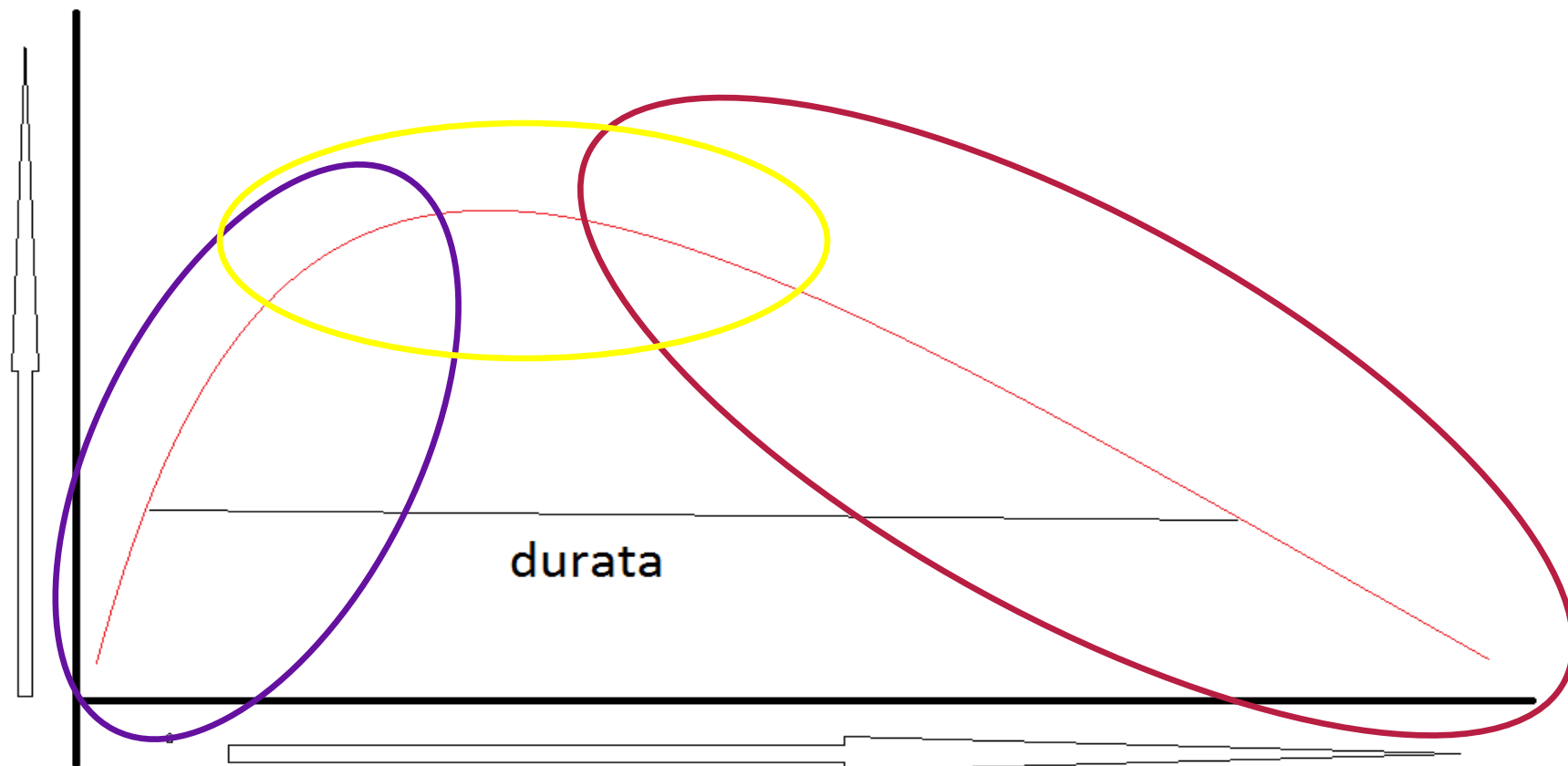


- **Il fattore tempo:** la relazione tra la durata dell'effetto di un tossico e la sua permanenza nell'organismo oltre a dipendere dall'ADME dipende anche dal meccanismo d'azione.
- Per tossici che agiscono legandosi **reversibilmente** a recettori, l'effetto è condizionato dalla presenza nell'organismo della sostanza
- Per tossici che si legano o alterano **irreversibilmente** i recettori e altre macromolecole biologiche, l'effetto si mantiene anche dopo che il tossico non legato è stato eliminato (effetto può essere irreversibile se mancano i meccanismi di riparazione)
- Sostanze che modulano l'espressione genica (legandosi ai recettori per i fattori di crescita e i recettori intracellulari): il loro effetto perdura anche dopo che la sostanza è stata eliminata.

$$\mathbf{ET}_s(\mathbf{i}/\mathbf{r}) = \mathbf{C}_s(\mathbf{b})_{(t)} * \mathbf{R}_{(n)} * \mathbf{AF}_{(sr)}$$

LA **TOSSICOCINETICA** STUDIA LE VARIAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI NEL SANGUE (ORGANISMO) DI UNA SOSTANZA IN RELAZIONE AL TEMPO. VARIAZIONI LEGATE AI PROCESSI DI **ASSORBIMENTO**, **DISTRIBUZIONE**, **METABOLISMO** E **ESCREZIONE**

Concentrazione



Tempo

ADME

ASSORBIMENTO

Passaggio di una sostanza dalla sede di contatto al sangue attraverso le membrane biologiche



L'assorbimento.

Il passaggio della sostanza attraverso **le membrane delle cellule**

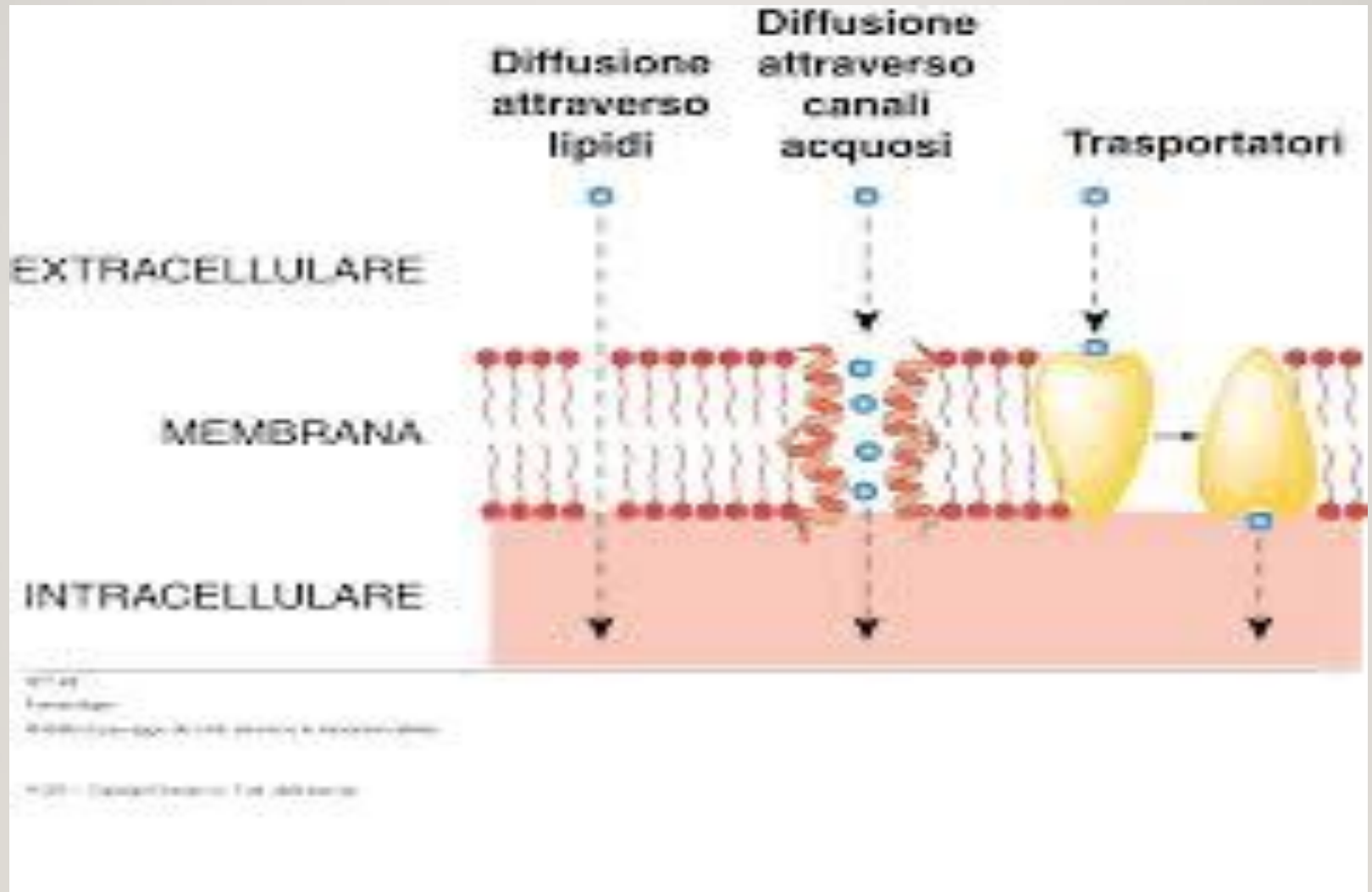
Per Assorbimento si intende il passaggio o movimento cinetico delle molecole di una sostanza dal sito di somministrazione o di contatto alla **biofase**.

(Biofase è la sede dell'organismo in cui la sostanza svolge l'azione. Sede in cui sono presenti i recettori)

Assorbimento esterno è il movimento delle molecole dal sito di somministrazione o di contatto alla circolazione sistemica.

Assorbimento interno è il movimento delle molecole dalla circolazione sistemica alla biofase.

Passaggio attraverso le membrane biologiche

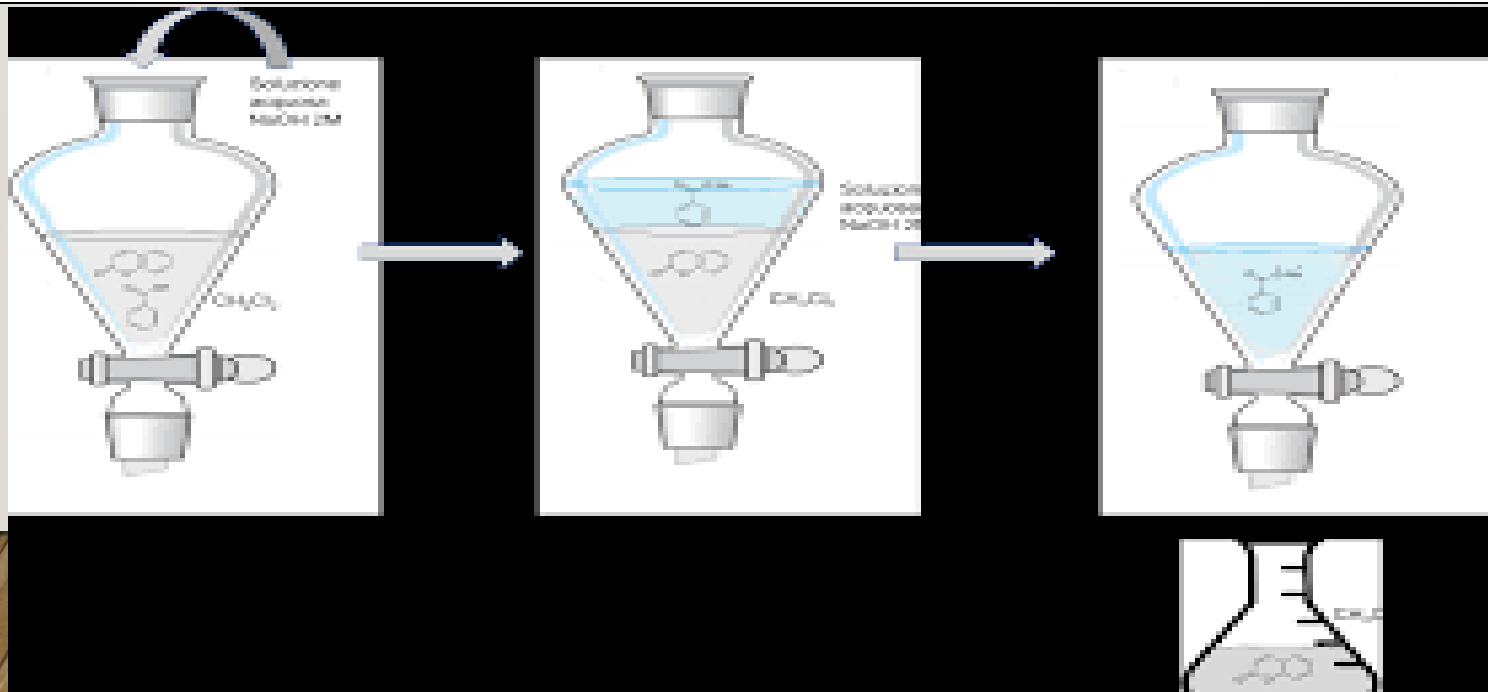


DIFFUSIONE DEGLI XENOBIOTICI NELL'ORGANISMO

- Il movimento delle sostanze (tossiche e non) nei fluidi biologici e attraverso le membrane biologiche avviene principalmente per **diffusione passiva**.
- La diffusione avviene secondo la **legge di Fick**:
- Flusso molare (moli/sec) = $(c_1 - c_2) \times D \times A/d$
- $c_1 - c_2$ = gradiente di concentrazione (moli/l)
- D = coefficiente di diffusione (cm^2/sec)
- A = area (della membrana) (cm^2)
- d = spessore (della membrana) (cm)

LIPOFILIA

- Le membrane biologiche sono attraversate più velocemente quanto più elevato è il coefficiente di ripartizione lipidi/acqua, ovvero tanto più elevata è la 'lipofilia'.
- Coefficienti di ripartizione ottanolo/acqua o olio di oliva/acqua.



alcuni esempi di XENOBIOTICI

Composti estranei all'organismo: Contaminanti ambientali assorbiti attraverso la pelle, i polmoni o introdotti con l'alimentazione

Prodotti chimici industriali (pesticidi, inquinanti ecc.)

Prodotti di pirolisi della cottura dei cibi

Alcaloidi (sostanze azotate prodotte nelle piante a partire da aminoacidi aromatici) metaboliti secondari delle piante

Tossine prodotte da funghi, piante, animali

Farmaci

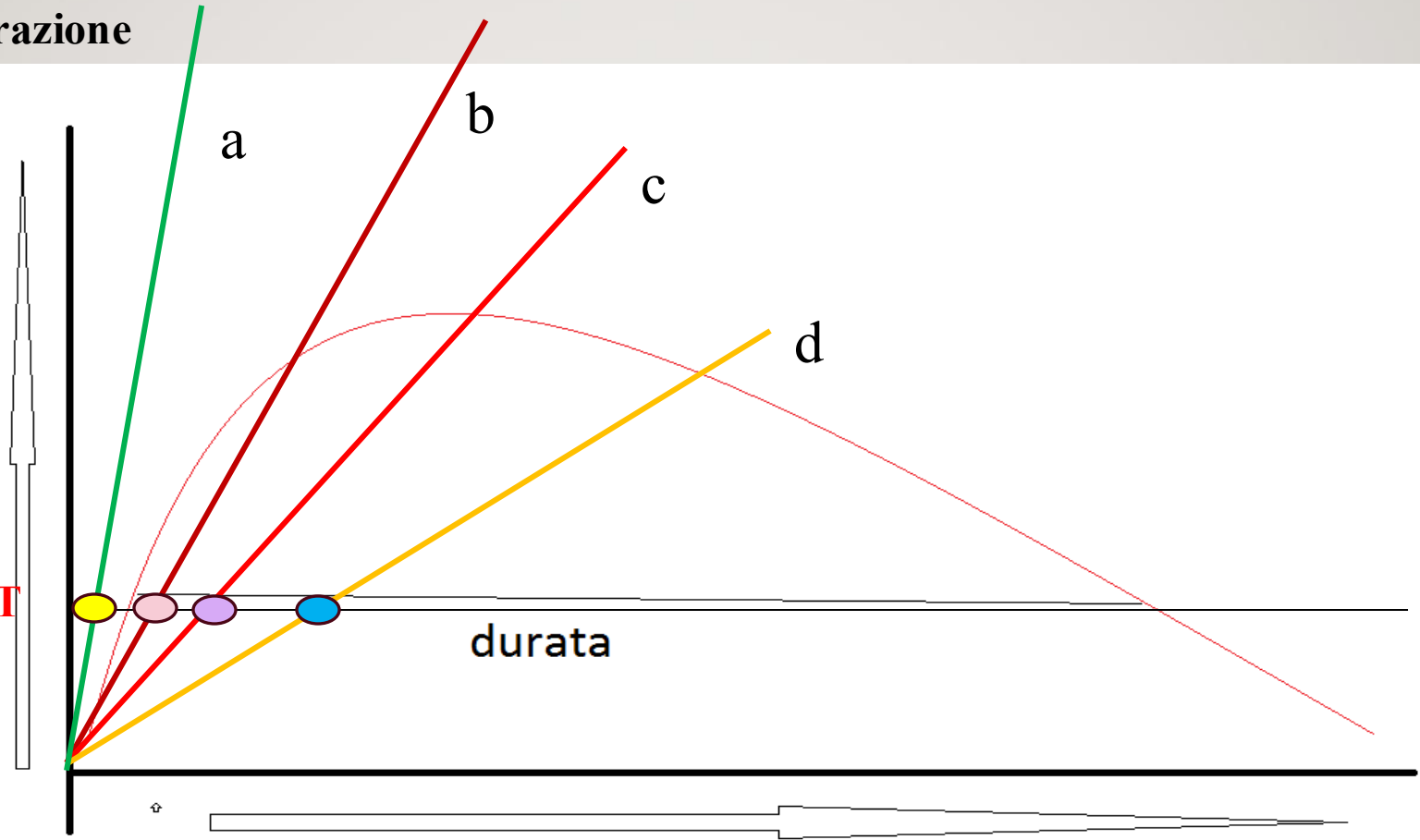
Gli xenobiotici sono spesso SOSTANZE LIPOFILICHE



ASSORBIMENTO

Concentrazione

$C_{min} E/T$



Tempo

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

ORALE
CUTANEA
POLMONARE
RETTALE
MAMMARIA
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI (strumentali)

ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE

EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE

- **Area della superficie di assorbimento**
- **Velocità del flusso ematico**
- **Resistenza al pH gastrico, agli enzimi dello stomaco, dell'intestino e della flora intestinale**
- **Trasporto specializzato**
- **Circolo enteroepatico**
- **Effetto di primo passaggio**

ASSORBIMENTO POLMONARE

(gas, vapori e liquidi volatili)

- ❖ **Cellule epiteliali degli alveoli ed endotelio dei capillari ampiamente fenestrati**
- ❖ **Flusso ematico elevato**
- ❖ **Coefficiente di ripartizione liquido/gas**



Rapporto di solubilità sangue/gas (etilene)



Assorbimento con maggiore velocità di circolo ematico



Rapporto di solubilità sangue/gas (cloroformio)

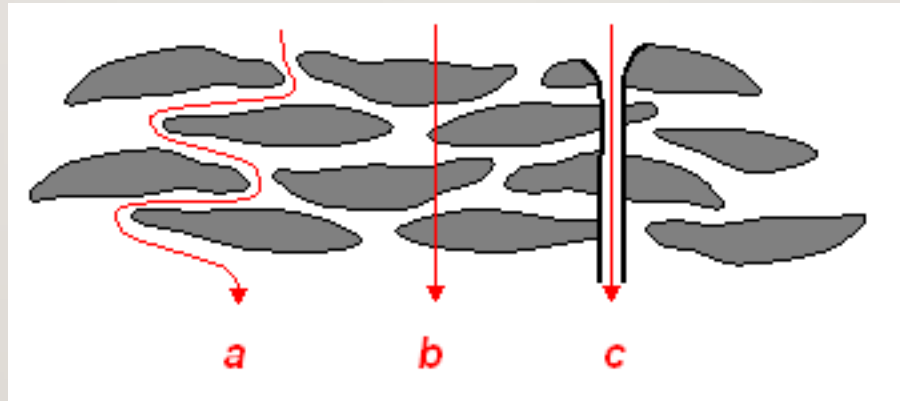


Assorbimento con maggiore frequenza e profondità del respiro

Assorbimento attraverso la cute

In sintesi, l'assorbimento attraverso i vari strati della pelle, segue tre modalità:

- *a*: penetrazione tra le cellule (transcellulare);
- *b*: penetrazione attraverso le cellule (intercellulare);
- *c*: penetrazione attraverso i follicoli piliferi, le ghiandole sudoripare o sebacee, la via pilosebacea.



Assorbimento attraverso la cute

Caratteristiche chimico-fisiche

Struttura della cute

- strato corneo ed annessi cutanei
- regione corporea della sede di somministrazione
- Il grado di vascolarizzazione
- grado di idratazione

Fattori ambientali

- Umidità
- temperatura



DISTRIBUZIONE

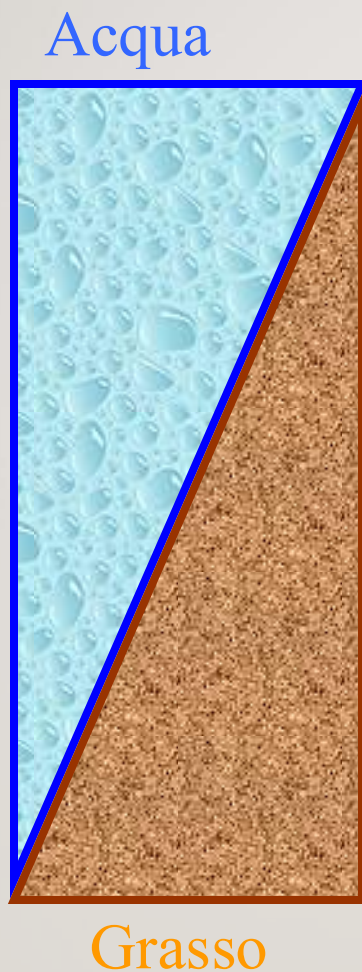
- La distribuzione è quel processo che permette alla sostanza una volta assorbita di raggiungere i vari distretti dell'organismo in concentrazioni e in tempi diversi.

Fattori che condizionano la distribuzione

- peso molecolare
- caratteristiche chimico-fisiche della sostanza
- legame alle proteine plasmatiche
- perfusione tissutale
- composizione dei tessuti
- presenza di barriere
- condizioni del soggetto



Composizione dei tessuti in funzione dell'età



Neonato

Anziano

Il metabolismo

- Per metabolismo intendiamo le trasformazioni (chimiche) a cui va incontro lo xenobiota, una volta assorbito, ad opera di enzimi appartenenti al corredo genico dell'organismo.
- La degradazione (o metabolismo presistemico) è invece una trasformazione chimica operata e da enzimi non appartenenti al corredo genico dell'organismo oppure operata da agenti chimico-fisici.

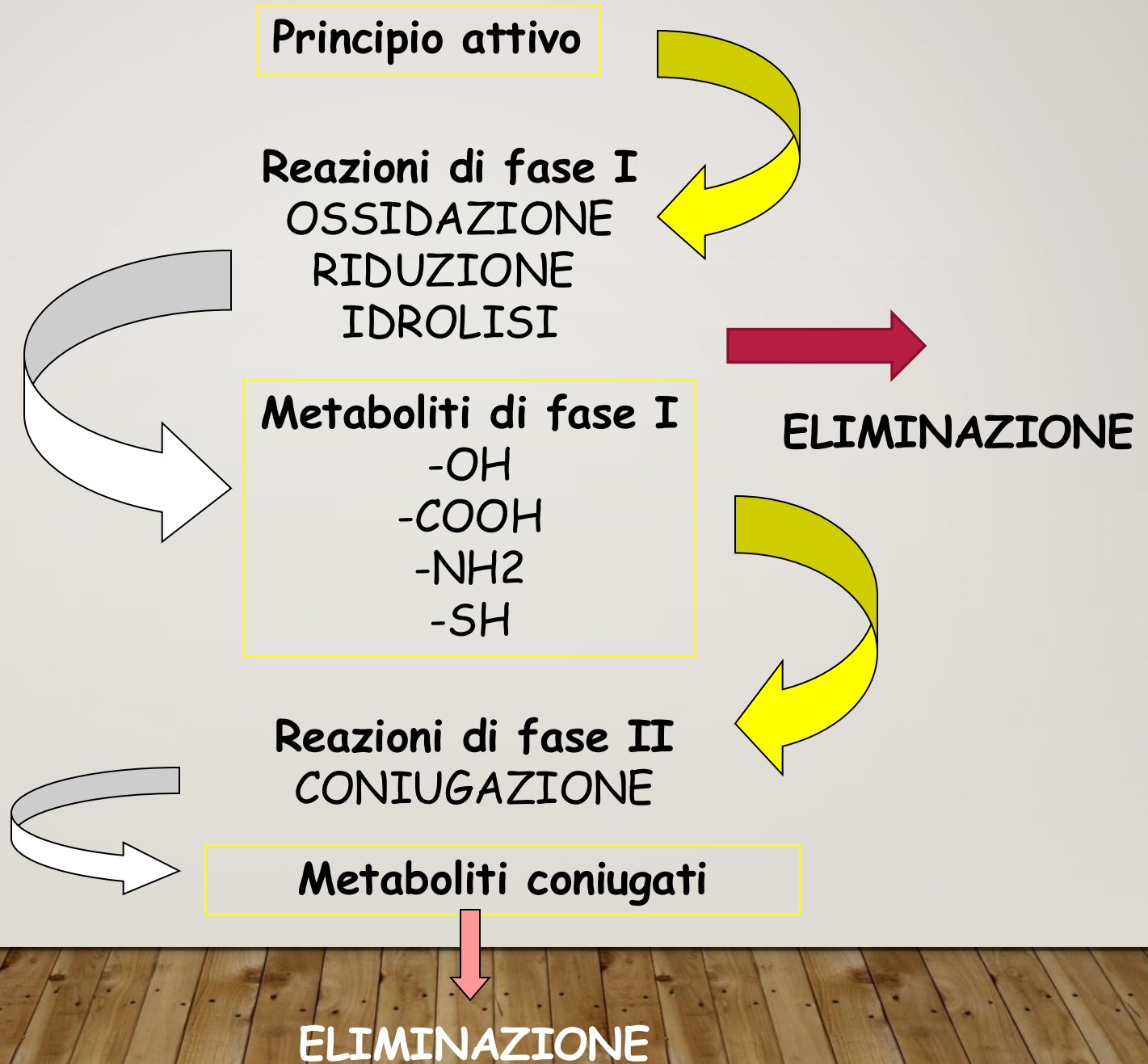


Perché vengono metabolizzati?

- Il metabolismo fa sì che i prodotti del metabolismo (metaboliti) siano idrosolubili (eliminabili con l'urina).
- Gli enzimi metabolizzanti sono in genere poco specifici, metabolizzano cioè molti substrati diversi (ma con un dominio strutturale comune).
- Alcuni enzimi sono deputati solo al metabolismo dei xenobiotici, altri sono coinvolti anche nella sintesi o metabolismo di composti endogeni.
- L'organo più ricco di enzimi metabolizzanti è il fegato. Altri organi o tessuti con significativa capacità metabolica sono i polmoni, i reni, il sangue.
- Alcuni tessuti hanno un'elevata concentrazione di enzimi metabolizzanti (mucosa nasale, cristallino), ma il loro contributo al metabolismo sistemico è pressoché nullo dato il loro piccolo volume.



Principali reazioni metaboliche



Reazioni di fase I o di funzionalizzazione

- Sono le reazioni di idrolisi, riduzione, **ossidazione**.
- Portano in genere all'introduzione o smascheramento di un gruppo nucleofilo (-OH, -NH₂, -SH, -COOH).
- Ciò causa solo un modesto aumento dell'idrofilia. Tuttavia, il gruppo funzionale nucleofilo fornisce un punto di attacco per le reazioni di fase II.
- Le reazioni di fase I determinano **in genere** perdita dell'attività tossicologica (modificazione della struttura chimica e della capacità di interagire con il recettore). In alcuni casi, tuttavia, i prodotti delle reazioni di fase I sono biologicamente attivi. I pro-farmaci sono attivati dalle reazioni di fase I.
- Nelle reazioni di fase I, soprattutto le reazioni di ossidazione, si possono formare metaboliti tossici.

Molti xenobiotici (dotati o meno di attività propria) sono trasformati in composti potenzialmente tossici dal metabolismo $\Rightarrow$ **bioattivazione**; es.: benzene, IPA, idrocarburi alogenati, aflatossine.

- I metaboliti tossici possono essere ulteriormente metabolizzati, con formazione di composti non tossici (detossificazione)

- Il metabolismo degli xenobiotici è estremamente importante in Tossicologia, poiché può avere sia un effetto protettivo (eliminazione e/o detossificazione dello xenobiotico) sia un effetto dannoso (formazione di metaboliti tossici).

Metabolizzazione e/o detossificazione

**La detossificazione esprime il
concetto di difesa endogena sia
verso gli xenobiotici sia verso i
farmaci (la stragrande
maggioranza xenobioti)**

c₁) Detossificazione delle sostanze xenobiotiche

La metabolizzazione di uno xenobiotico avviene in 2 fasi:

1) Enzimi della fase I

2) Enzimi della fase II

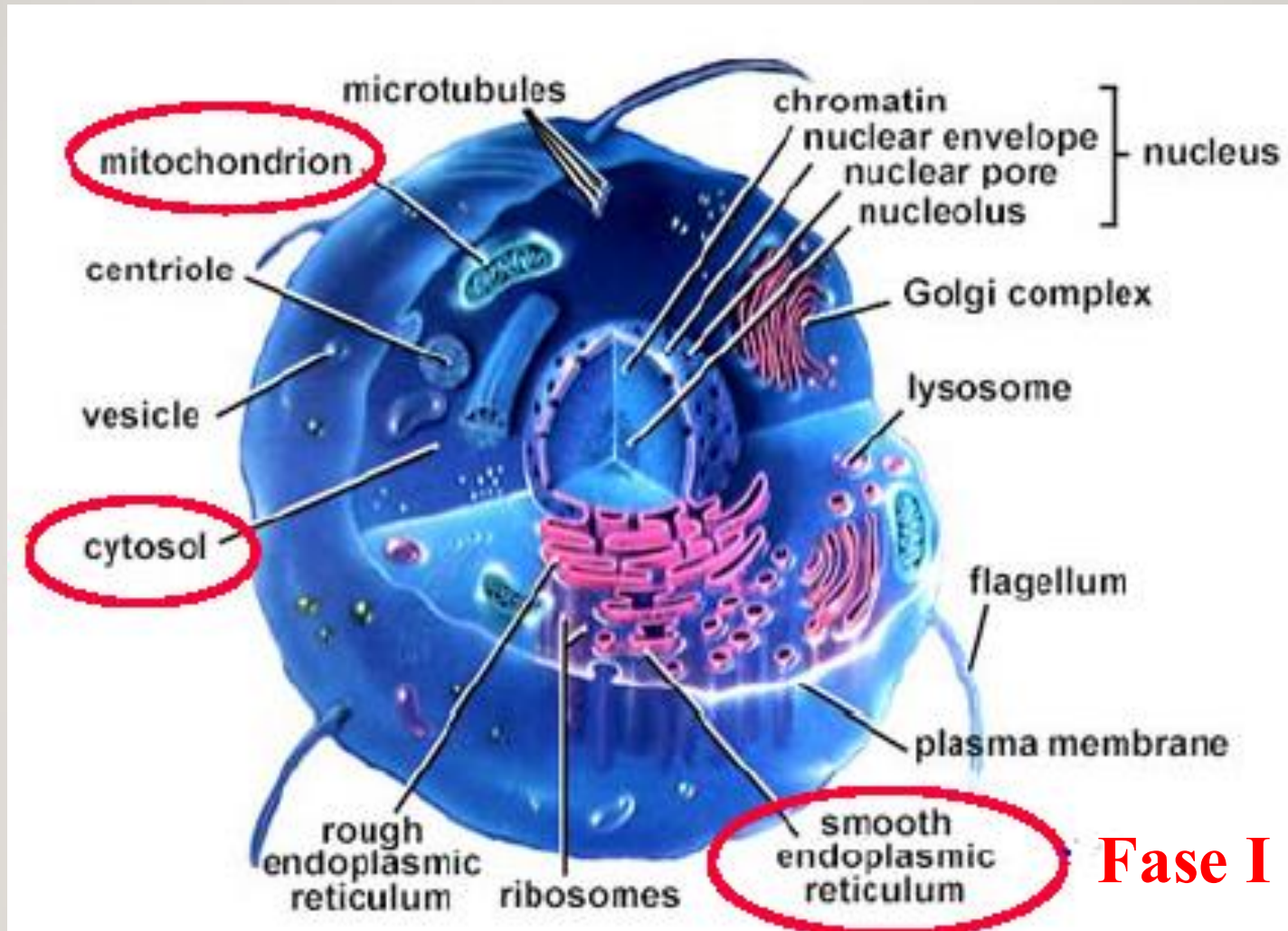
1) Gli enzimi della fase I producono una biotrasformazione, alterando la fisionomia chimico-fisica del composto attraverso l'aggiunta o l'eliminazione di gruppi funzionali (funzionalizzazione), in modo che il metabolita sia piu' idoneo a reagire con gli enzimi di coniugazione della fase II



Enzimi del metabolismo degli xenobiotici

Tipi di reazioni	Enzima
Fase I Ossidazione Riduzione Idrolisi Fase II Coniugazione	Citocromo P450 Alcol deidrogenasi Aldeide deidrogenasi Monossigenasi flaviniche Monoaminossidasi Chinone reduttasi (DT diaforasi) Citocromo P450 reduttasi Epossido idrolasi UDP glucuronil transferasi Solfotransferasi N-acetil transferasi Metiltransferasi Coniugazione con amminoacidi Glutathione transferasi

Fase I



Fase II

Fase I

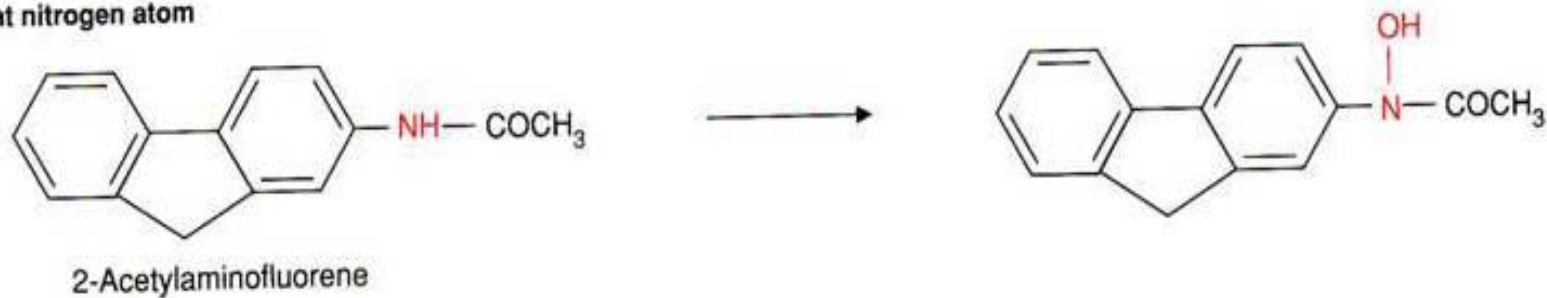
Gli enzimi della fase I predominano nel reticolo endoplasmatico liscio (microsomi), quelli della fase II nel citosol

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DELLE SOSTANZE TOSSICHE (XENOBIOTI)

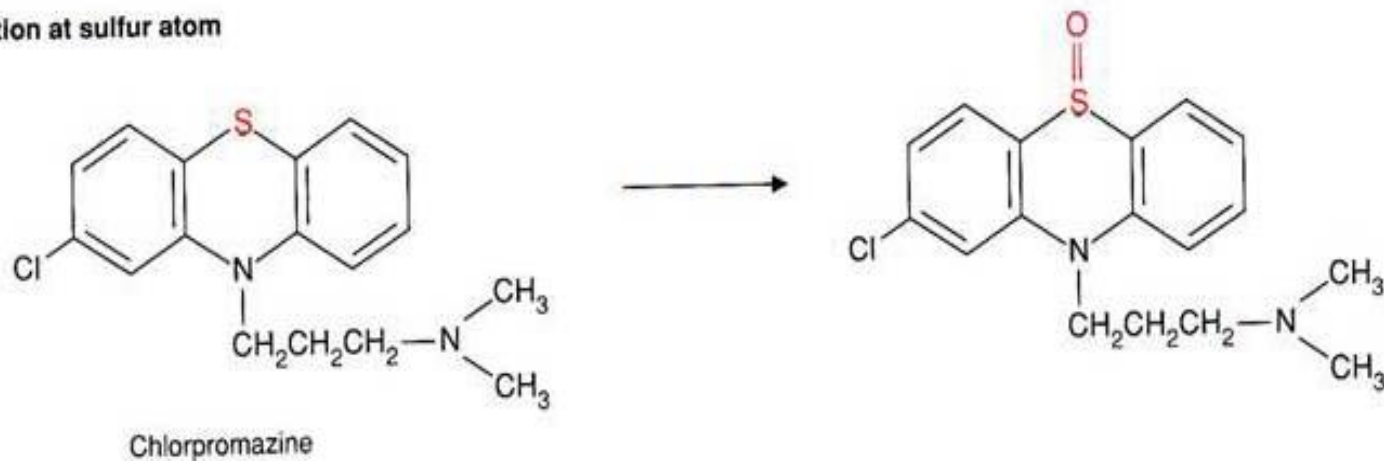
- **Le caratteristiche lipofile, che promuovono il passaggio di queste sostanze attraverso le membrane biologiche e il conseguente accesso ai siti d'azione, ostacolano la loro eliminazione dall'organismo.**
- **La biotrasformazione degli xenobioti ha un'importanza fondamentale per la cessazione della loro attività biologica e per l'eliminazione dall'organismo.**
- **Generalmente le reazioni di biotrasformazione danno origine a composti più polari, metaboliti inattivi che vengono più facilmente escreti dall'organismo.**

REAZIONI DI OSSIDAZIONE

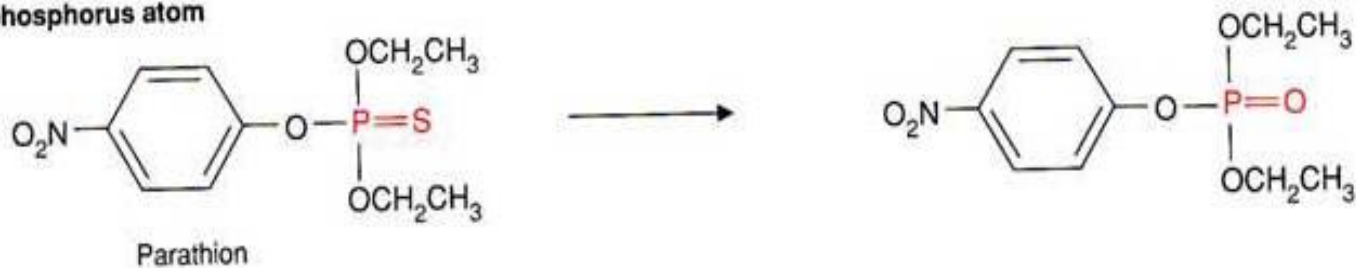
Oxidation at nitrogen atom



Oxidation at sulfur atom



Oxidation at phosphorus atom

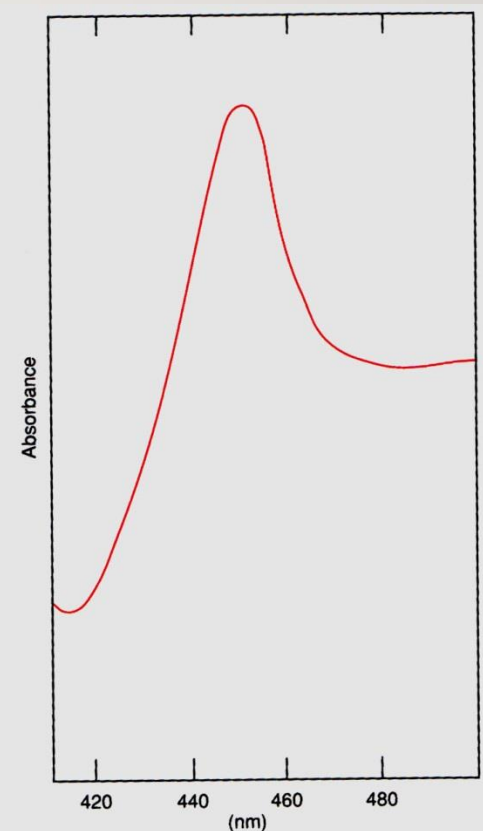


SISTEMA CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI

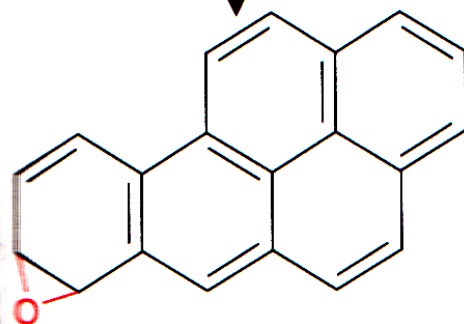
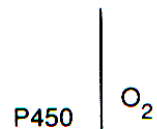
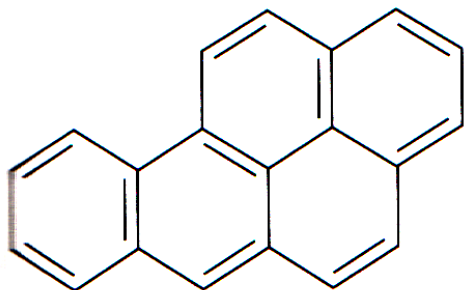
- E' costituito da proteine di membrana, contenenti un gruppo eme, localizzate nel reticolo endoplasmatico liscio, prevalentemente a livello epatico. Producono una caratteristica banda di assorbimento spettrofotometrico a 450 nM.



Il Cyt P450
assorbe a 450 nm
quando il Ferro è
nello stato
ridotto (Fe²⁺)
e legato al CO
(monossido di
carbonio)

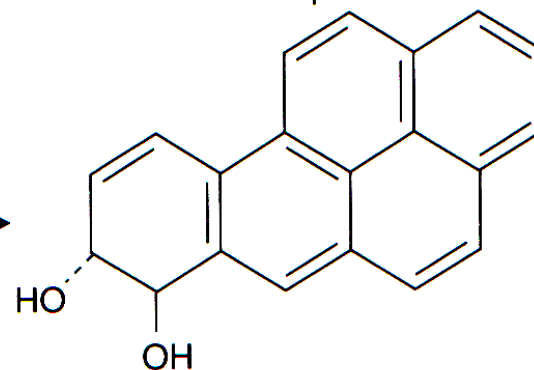
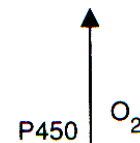
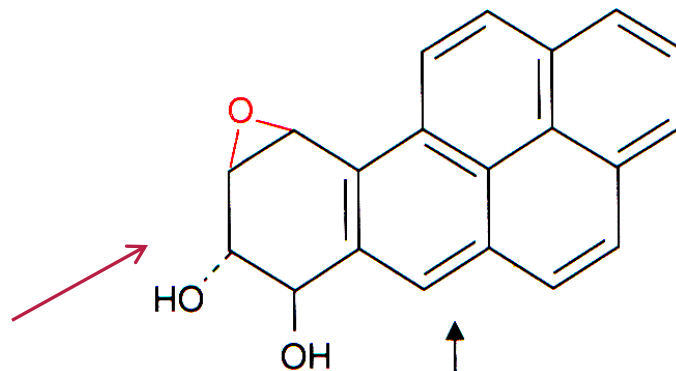


Benzo[a]pyrene

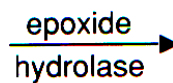


Benzo[a]pyrene-7,8-epoxide

Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide



Benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol



cancerogeno

2) Gli enzimi della fase II catalizzano reazioni biosintetiche che richiedono energia per essere espletate e sono situati nel citoplasma

Queste reazioni convertono sostanze esogene o endogene in composti di PM piu' elevato, provvisti di gruppi idrofili e piu' facilmente eliminabili con le urine, la bile ed altri meccanismi.

Composti endogeni usati per le reazioni di coniugazione sono:

1) l' acido glucuronico

2) i solfati

3) gli aminoacidi

4) i gruppi acetili

5) il glutathione



Il glutathione ridotto (GSH) ha un ruolo di primaria importanza nella detossificazione

E' un tripeptide endogeno presente nel citoplasma e nei mitocondri (concentrazioni millimolari) composto da 3 AA:

1) acido glutammico

2) cisteina

3) glicina

G S H



Altri sistemi enzimatici che operano “sintesi protettive”:

- 1) la glicuronil transferasi che catalizza le reazioni di glucurono-coniugazione legando l' acido glicuronico a gruppi funzionali di solito alcoolici o carbossilici**
- 2) la metil-transferasi che opera la metilazione**
- 3) gli enzimi coniuganti la glicina, la glutammina e la taurina con la formazione di peptidi**
- 4) le solfo e acetil transferasi: generano rispettivamente solfati e composti acetilati**
- 5) la rodanasi: detossifica il cianuro catalizzando la sintesi di tiocianati a partire dal tiosolfato**



c₂) Detossificazione dei radicali liberi

I sistemi enzimatici

Gli effetti biologici dei radicali liberi sono controllati da un vasto schieramento di meccanismi biologici di difesa di tipo enzimatico e non enzimatico

Le cellule eucariote hanno due distinte superossido-dismutasi (SOD):

- 1) una contenente zinco e rame situata nel citoplasma**
- 2) una contenente manganese situata nei mitocondri**



La definizione della tossicità di una sostanza risulta da una somma di informazioni che riguardano il suo profilo tossicologico integrato

Numerose sono le variabili capaci di modificare la reattività farmaco-tossicologica per cui valutare l'effetto tossico di una sostanza in un organismo partendo da dati sperimentali tossicologici può essere difficile e rischioso

Da qui deriva la necessità di estrapolare dai dati sperimentali il livello o il tipo di tossicità nell'uomo

Sui dati estrapolati, si basano le autorità sanitarie per fissare i limiti d' accettazione dell'esposizione ad un tossico nella popolazione

CAPACITÀ METABOLICHE IN FUNZIONE DELLA SPECIE

• Topo	66
• Ratto	40
• Coniglio	34
• Gatto	27
• Quaglia	25
• Cane	23
• Ovino	22
• Suino	15
• Bovino	12
• Trota	10

Grammi di fegato/kg p.c.

• Ratto 223

• Cane 212

• Gatto 209

• Quaglia 205

• Topo 200

• Coniglio 185

• Trota 174

• Ovino 128

• Suino 113

Proteine in mg/g di fegato

• Bovino 98

- **Topo** **801**
- **Coniglio** **565**
- **Ratto** **528**
- **Gatto** **449**
- **Cane** **184**
- **Ovino** **165**
- **Trota** **103**
- **Quaglia** **84**
- **Bovino** **72**
- **Suino** **58**

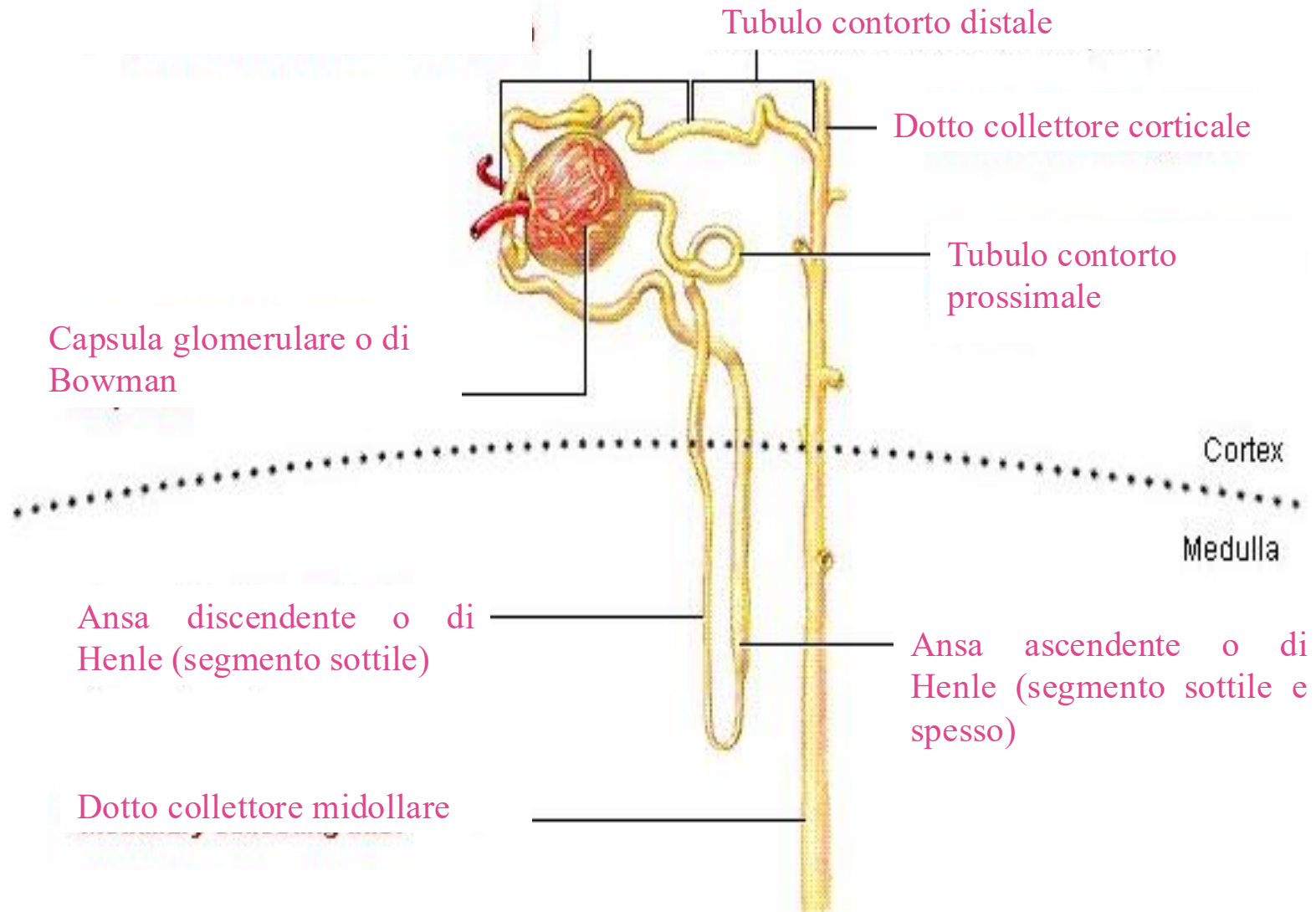
Citocromo P-450 nmoli/mg di proteina

Citocromo P-450 $\mu\text{moli/kg p.c.}$

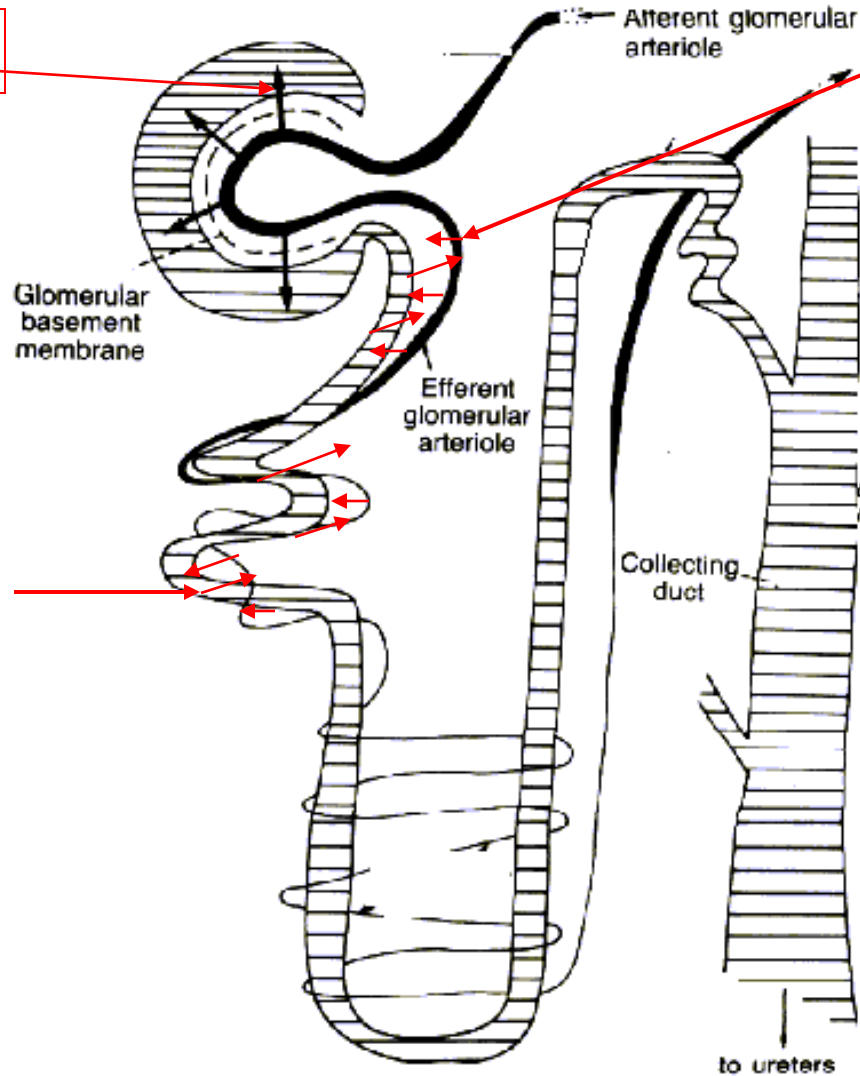
- Topo 10.537**
- Ratto 4.757**
- Coniglio 3.606**
- Gatto 2.533**
- Cane 905**
- Ovino 477**
- Quaglia 444**
- Trota 192**
- Suino 101**
- Bovino 88**

Vie di eliminazione degli xenobioti

IL NEFRONE



Xenobiota filtrato



Secrezione attiva
alcuni tossici

Riassorbimento
di alcuni xenobiotti

Flusso sangue nel rene
normale: 1500ml/min

Filtrazione
glomerulare
normale: 100ml/min

ELIMINAZIONE DEGLI XENOBIOTI PER VIA RENALE

- 1) Le sostanze liposolubili tendono ad essere escreti a concentrazioni simili a quelle presenti nel plasma. La loro concentrazione dipende soprattutto dal volume delle urine
- 2) Le sostanze polari tendono ad essere escreti nelle urine a concentrazioni superiori a quelle presenti nel plasma , quindi la loro escrezione dipende più dal volume del filtrato glomerulare che dal volume delle urine
- 3) I composti coniugati si comportano in maniera simile alle sostanze polari, ma possono essere escreti in misura maggiore perché soggetti a meccanismi di secrezione attiva
- 4) I composti che si ionizzano facilmente, cioè acidi e basi, vengono escreti in maniera pH dipendente



CLEARANCE

Quantità di plasma che in un minuto viene depurata da una sostanza

$$\text{CLEARANCE (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

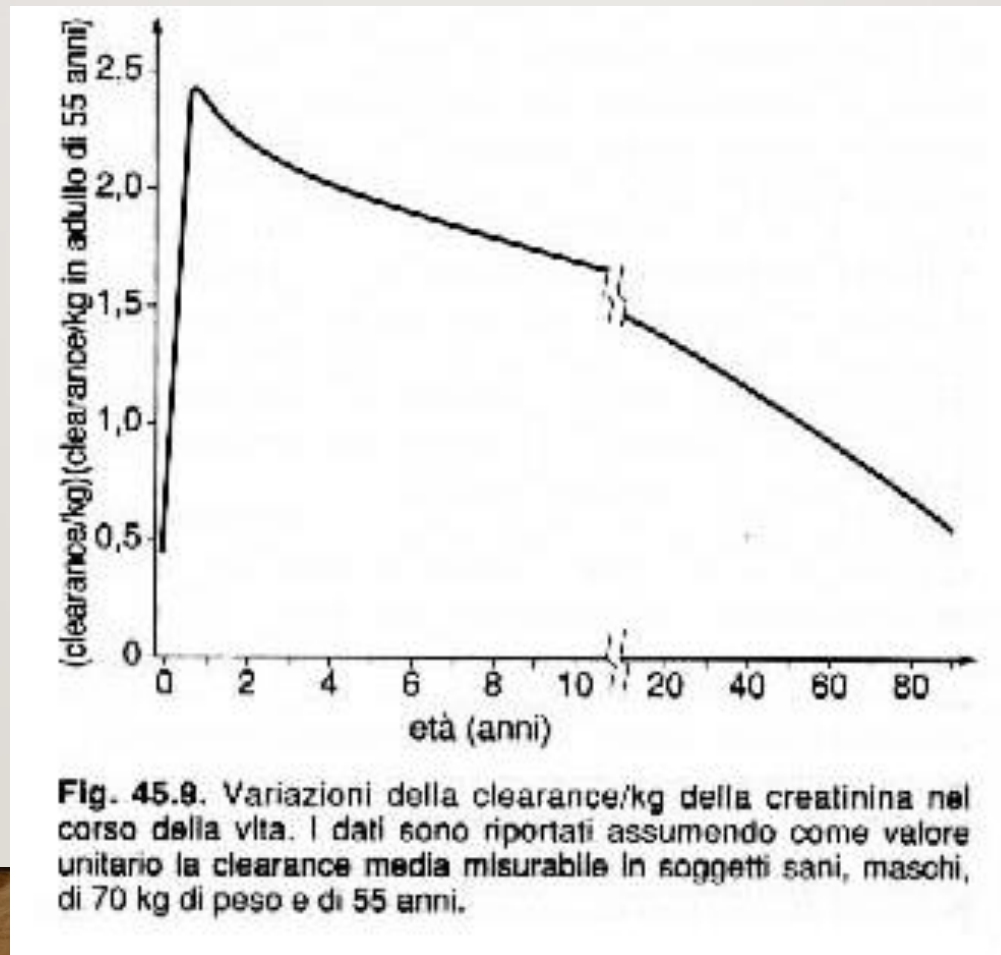
U = Concentrazione della
sostanza nell'urina

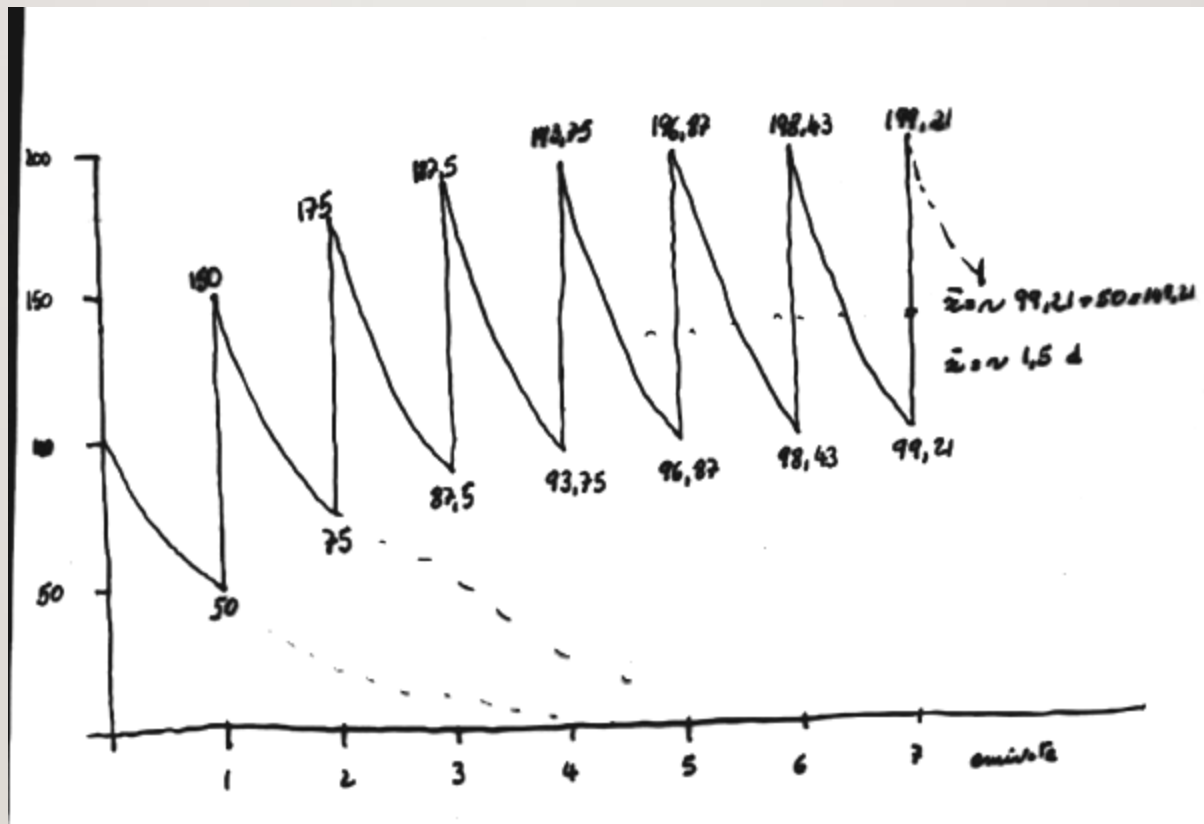
V = Volume urina in 1 min.

P = Concentrazione della
sostanza nel plasma

Variazioni della clearance renale

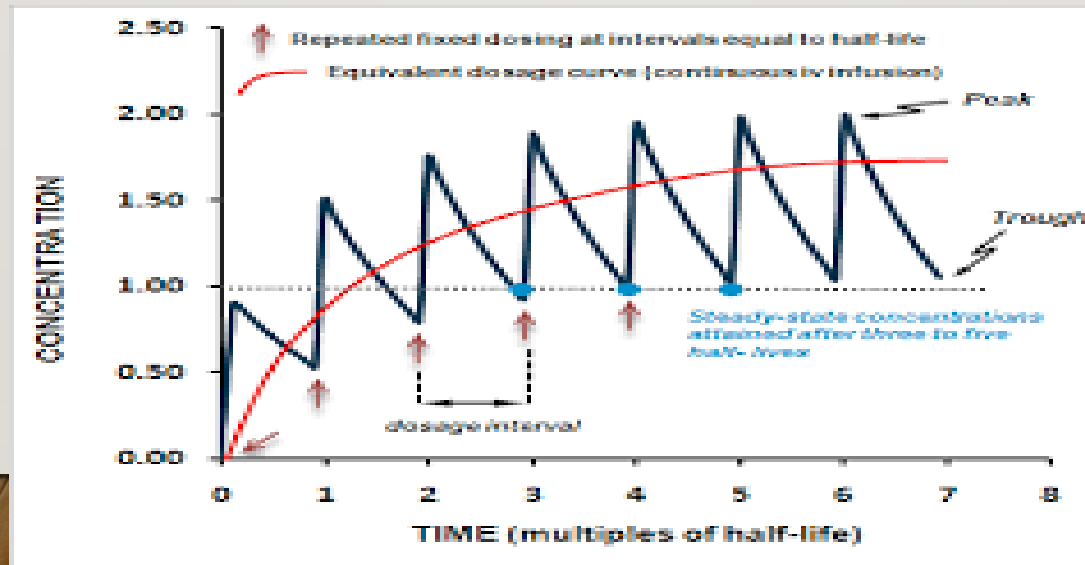
La capacità di eliminazione (clearance) del rene varia con l'età. E' bassissima alla nascita ma è poi molto alta nella prima infanzia fino a scendere gradualmente nell'età adulta. (vedi figura)





E' importante ricordare che l'eliminazione delle sostanze prevede che sia eliminata una percentuale (e non una quantità) fissa nell'unità di tempo. Quindi man mano che le dosi e gli avanzi delle precedenti si sommano tra loro, aumenta la quantità di sostanza che viene eliminata.

In situazioni di assunzioni costanti (dose e tempo) si può dimostrare che avremo un momento in cui la quantità di sostanza che viene eliminata è pari alla quantità della stessa che viene assunta.



L'accumulo che si ha assumendo ripetutamente una sostanza residuale dipende da quanto ne rimane dopo una singola assunzione (quindi dall'emivita), alterazioni dei processi di eliminazione/metabolizzazione della sostanza dovuti ad età, condizioni fisiologiche o parafisiologiche, patologiche, genetiche ecc.



Casarett and Doull's

Tossicologia: I fondamenti dell'azione delle sostanze
tossiche - Ed. EMSI, 2010

Principi di tossicologia pag 5 -17

Biocinetica dei composti tossici

pag 57 – 61

pag 71 - 96