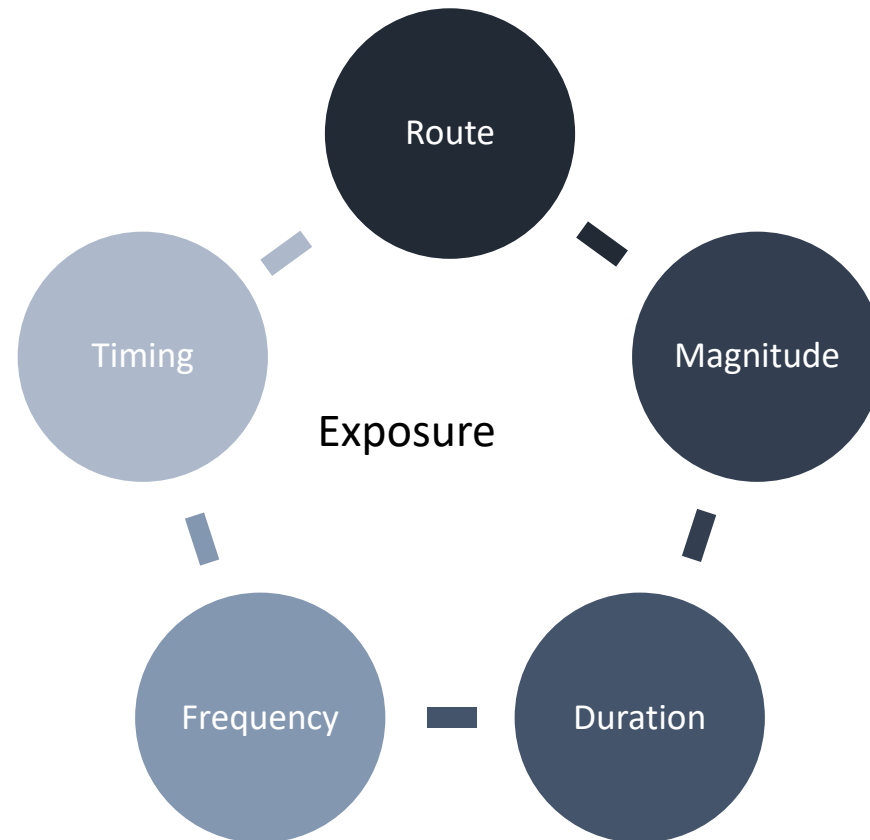


STUDI PRECLINICI DI FASE II

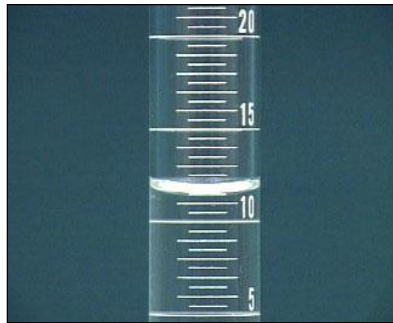
Importance of the Exposure Scenario

Exposures in animal toxicology studies are characterized by:



Exposure

- In order for a chemical to produce a biological effect, it must first reach a target individual (**exposure pathway**).
- Then the chemical must reach a target site within the body (**toxicokinetics**).
- Toxicity is a function of the effective **dose (how much)** of a foreign chemical (xenobiotic) **at** its target site, integrated over **time (how long)**.



X

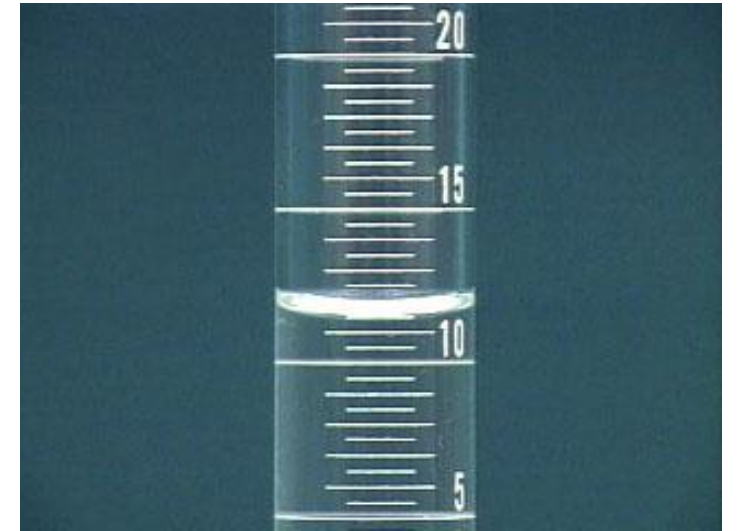


=



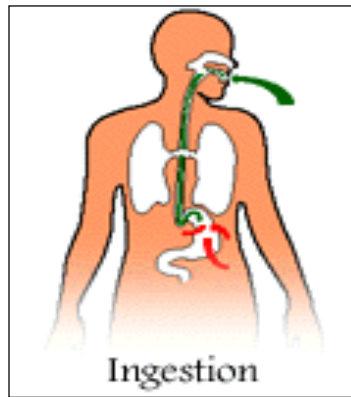
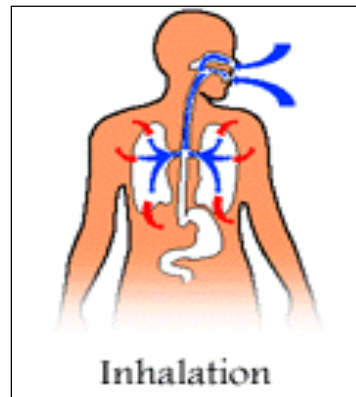
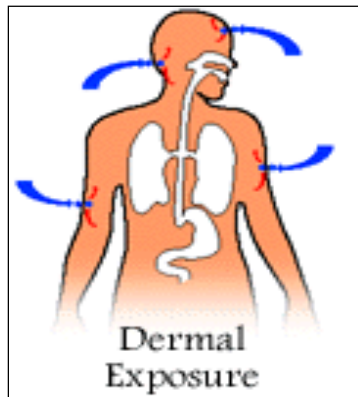
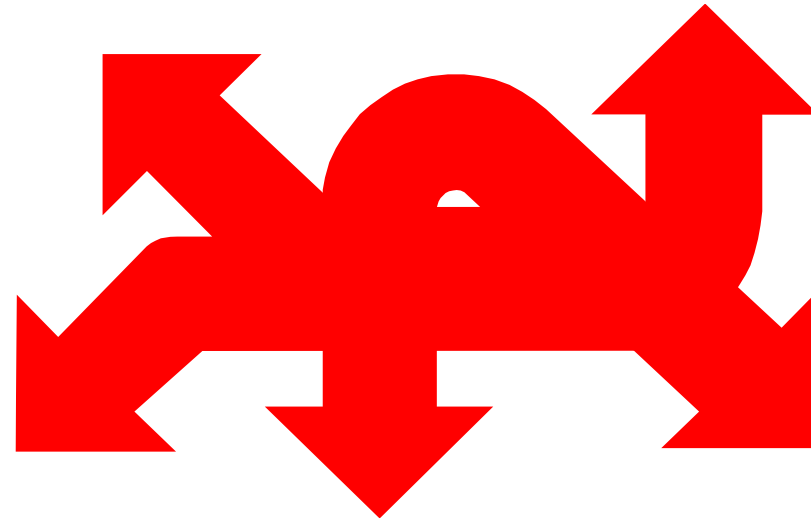
ESPOSIZIONE

- Per produrre un effetto tossico una sostanza chimica deve raggiungere il recettore bersaglio (**exposure pathway**).
- Quindi per legarsi al recettore deve entrare nell'organismo e sarà soggetta ad una serie di trasformazioni (**toxicokinetics**).
- La tossicità è in funzione della concentrazione della sostanza somministrata nella biofase e sarà funzione del tempo.



MAIN ROUTES OF EXPOSURE

- Inhalation
- Ingestion
- Skin contact
- Injection



•The route of exposure may be important if there are tissue-specific toxic responses.

•Toxic effects may be local or systemic

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

➤ VIE ENTERALI (NATURALI)

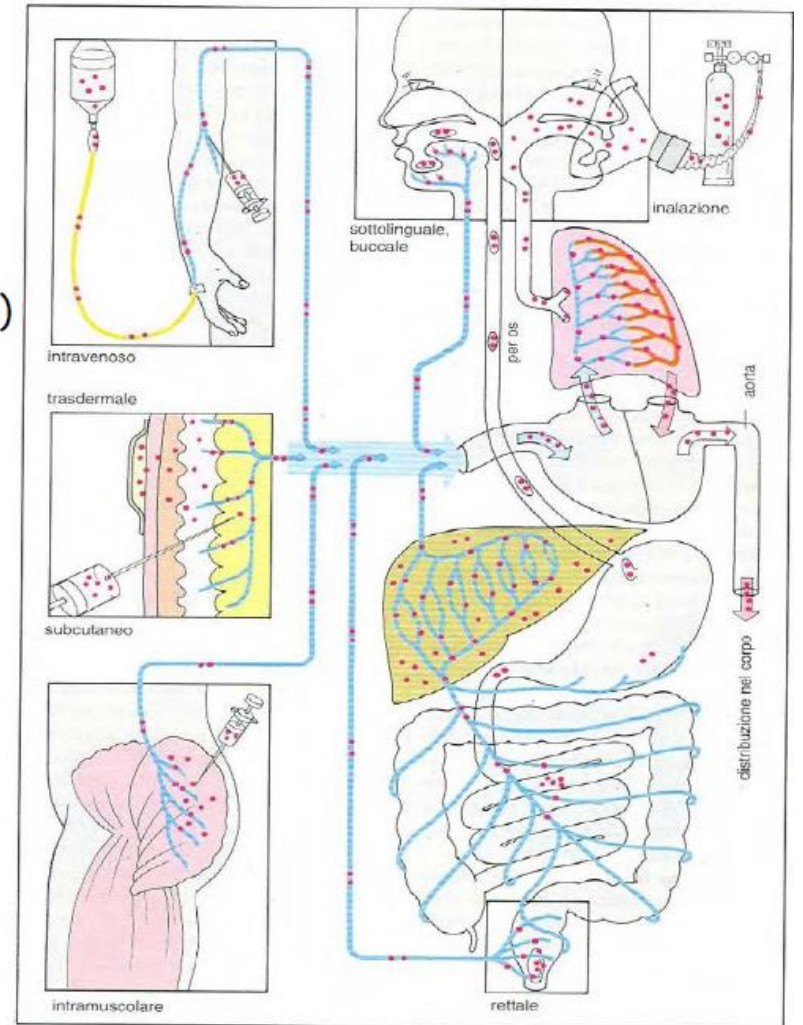
- gastro-intestinale (orale)
- sublinguale
- rettale

➤ VIE PARENTERALI (MUCOSE ACCESSIBILI)

- inalatoria
- percutanea
- oculare, nasale, vaginale

➤ VIE PARENTERALI INIETTIVE

- sistemiche
 - ✓ Endovenosa
 - ✓ intramuscolare
 - ✓ sottocutanea (intradermica)
- locali
 - ✓ endoarteriosa, intracardiaca, intraarticolare, intratecale, intrapleurica, intraperitoneale



Fattori relativi all'esposizione: via di esposizione

L'ordine di tossicità è: **endovenosa** (effetti maggiori e risposte più rapide), inalatoria, intraperitoneale, sottocutanea, intramuscolare, intradermica, orale, cutanea (piretrine/piretroidi).

Il *veicolo* nonché la velocità alla quale avviene l'esposizione, possono alterare l'assorbimento del tossico e influenzarne gli effetti tossici (spt nel caso di ingestione, inalazione o esposizione topica).

L'esposizione professionale avviene nella maggior parte dei casi per via inalatoria e/o per prolungato contatto con la pelle mentre gli avvelenamenti accidentali avvengono più frequentemente per ingestione orale.



Fattori relativi all'esposizione: via di esposizione

Il confronto tra le DL di un agente chimico somministrato attraverso vie diverse fornisce informazioni utili sul suo assorbimento.

Quando la dose letale per OS o dermica è simile a quella per via IV l'agente tossico si assorbe facilmente e rapidamente. Al contrario quando la DL per via dermica è di alcuni ordini di grandezza più alta di quella orale si può concludere che la pelle rappresenta una barriera efficace per il suo assorbimento.

Negli studi di tossicità acuta di farmaci si utilizzano due vie, di cui una è quella prevista nell'uomo (orale, inalatoria, cutanea) ed una che assicuri assorbimento completo (parenterale). Negli studi di tossicità prolungata e cronica si usa quasi sempre la via orale.

Esposizione

Time of Exposure

- **How long** an organism is exposed to a chemical is important

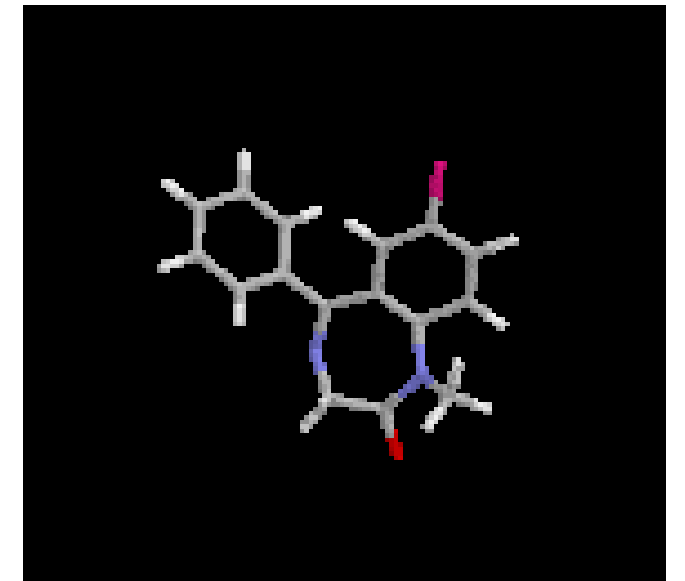
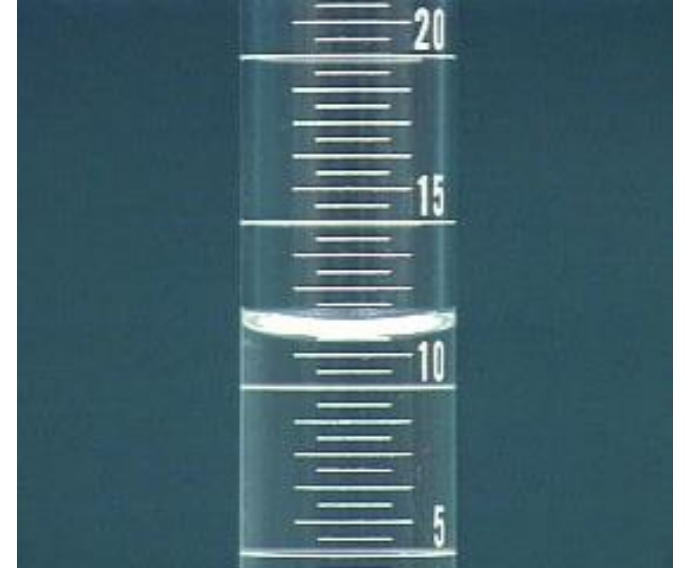
Duration and frequency contribute to **dose**. Both may alter toxic effects.

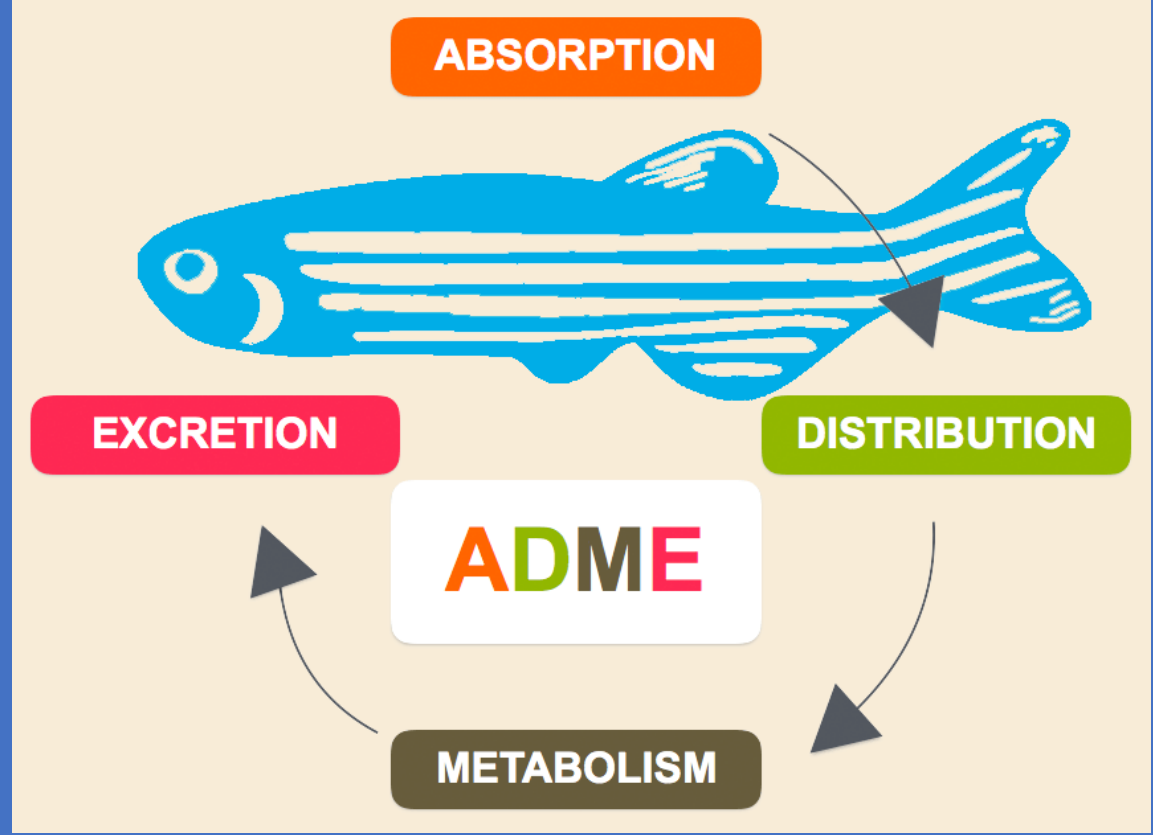
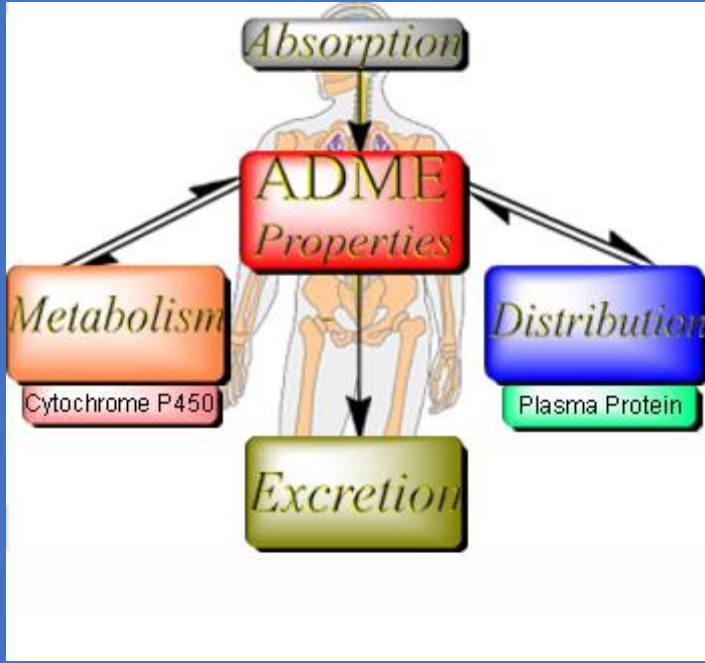
- **Acute Exposure** = usually entails a single exposure
- **Chronic Exposures** = multiple exposures over time (frequency)



Dose

- The magnitude of the toxic response is proportional to the concentration (how much) of the chemical at the **target site**.
- The concentration of a chemical at the target site is **proportional to** the dose.
- **Four** important processes control the amount of a chemical that reaches the target site.
 - **Absorption**
 - **Tissue distribution**
 - **Metabolism**
 - **Excretion**

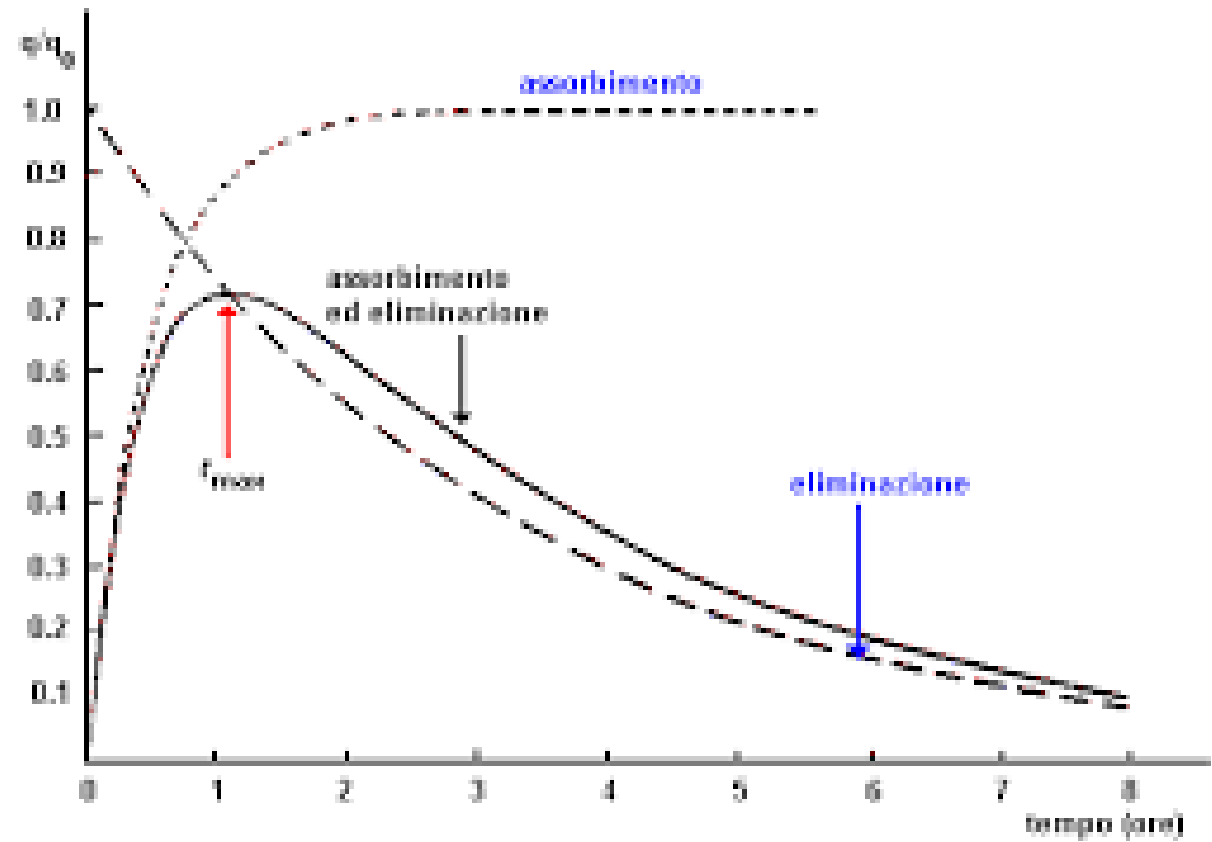
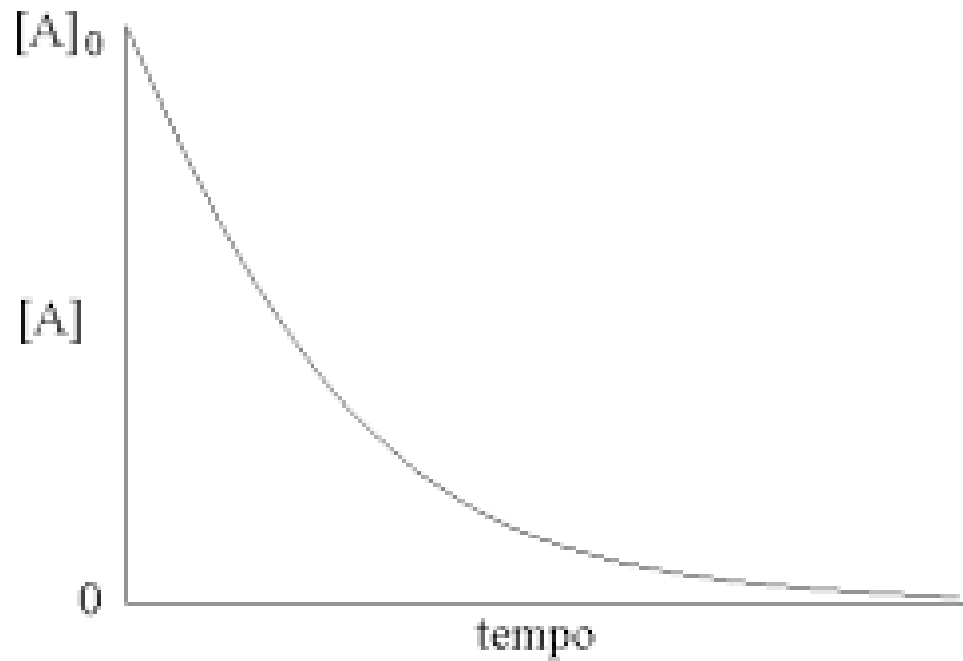




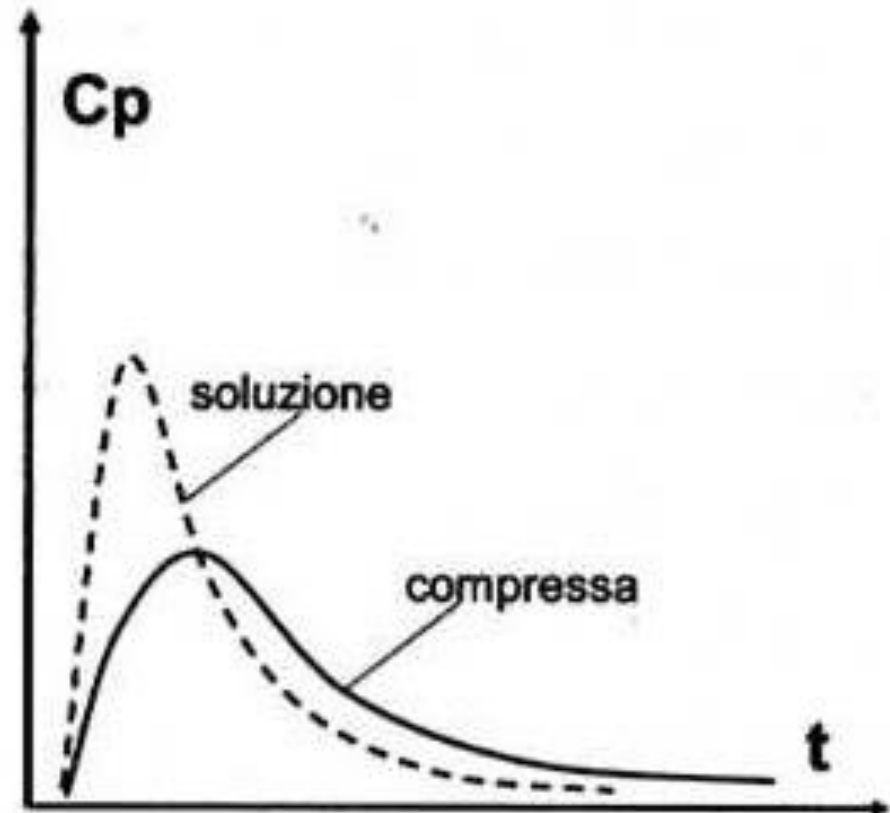
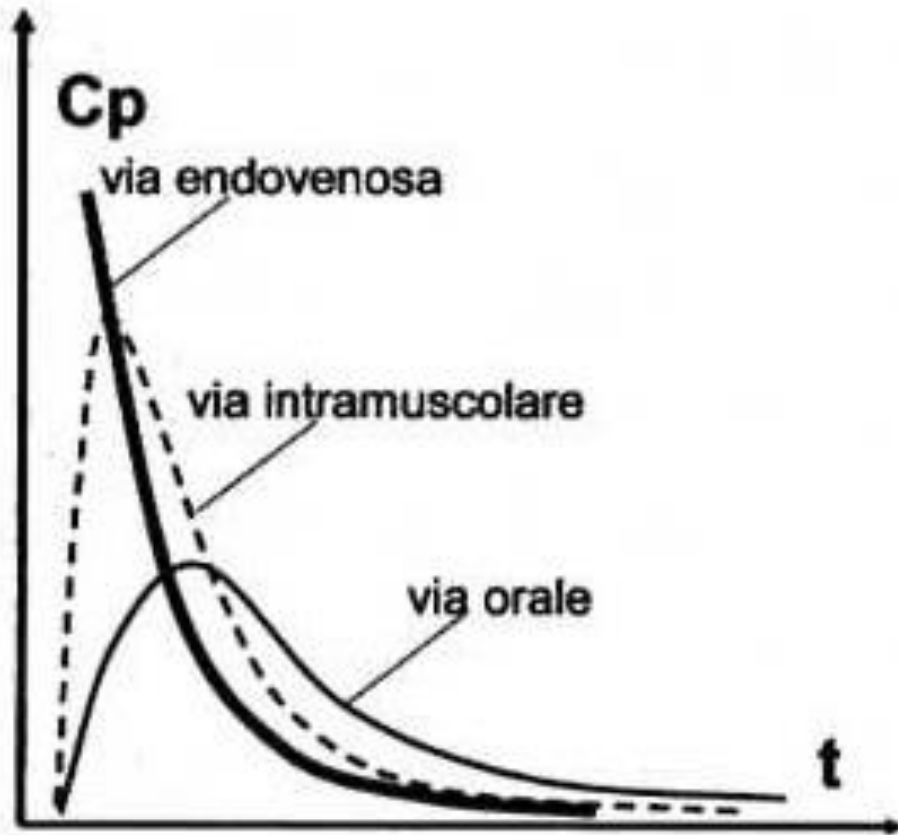
FARMACOCINETICA: ADME

- **ASSORBIMENTO:** processo attraverso il quale il farmaco passa dal sito di somministrazione al circolo sanguigno
- **DISTRIBUZIONE:** processo attraverso il quale il farmaco viene distribuito dal circolo sanguigno ai tessuti e/o organi
- **METABOLISMO:** il farmaco deve essere trasformato da attivo in inattivo, da lipofilo a idrofilo
- **ELIMINAZIONE:** il farmaco deve essere eliminato

ASSORBIMENTO

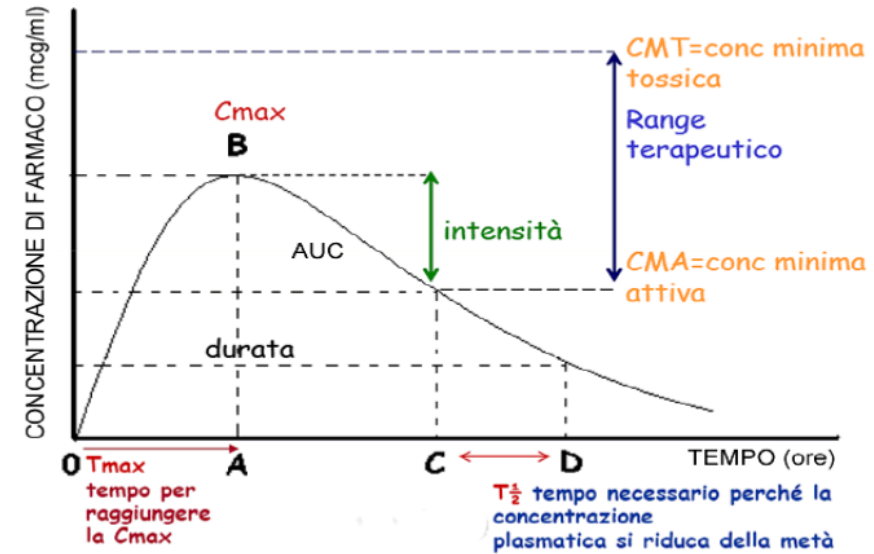


ASSORBIMENTO



PARAMETRI FARMACOCINETICI

- La **BIODISPONIBILITÀ** viene definita come
- la quota di farmaco che, attraverso una data via di somministrazione, raggiunge immutato il circolo sistemico.
- Si calcola misurando le aree sotto la curva dei grafici relativi alle somministrazioni



C_{max} : concentrazione massima

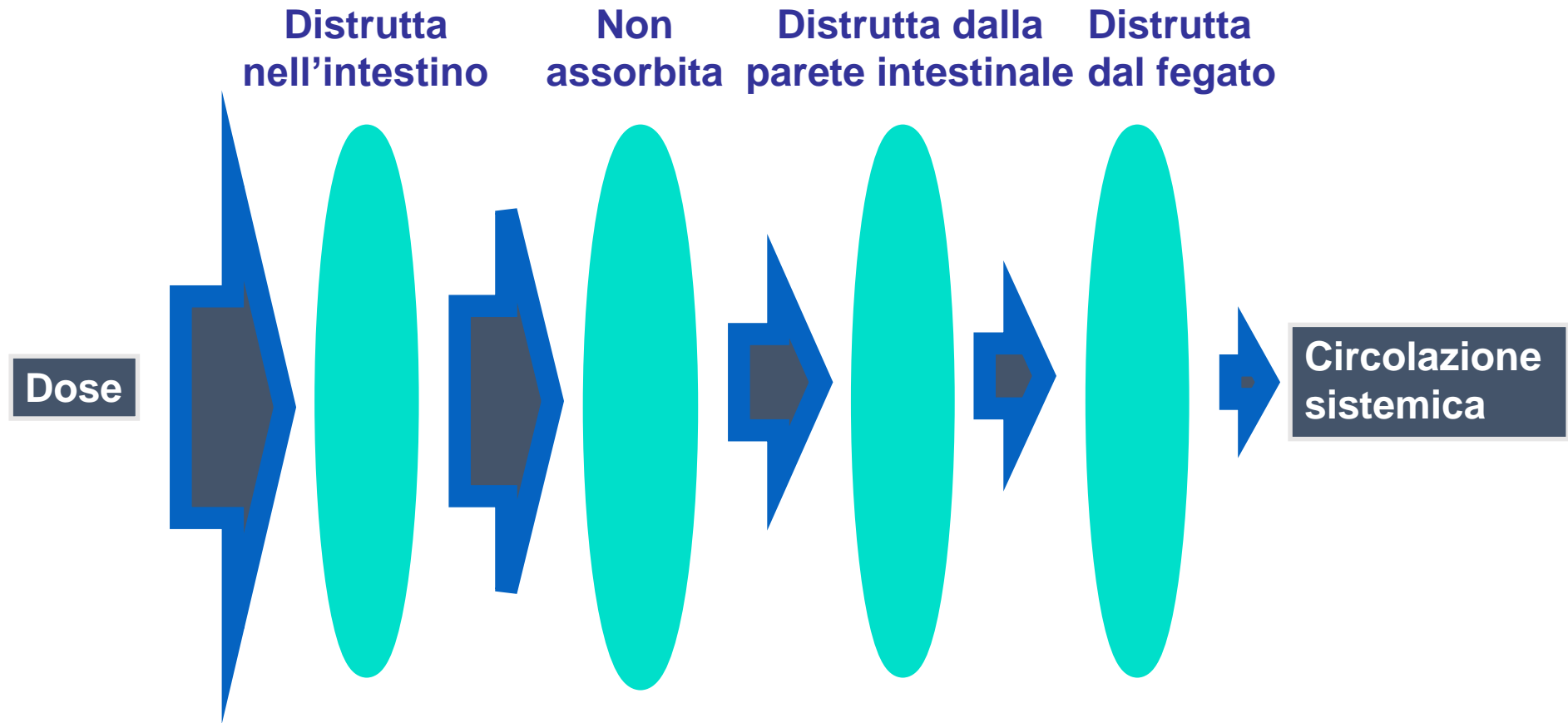
T_{max} : tempo per raggiungere la C_{max}

AUC (area sotto la curva): misura la quantità di farmaco immutato che raggiunge la circolazione sistemica dopo somministrazione di una determinata dose, ed è direttamente proporzionale alla quantità di farmaco assorbito

Biodisponibilità: F o %

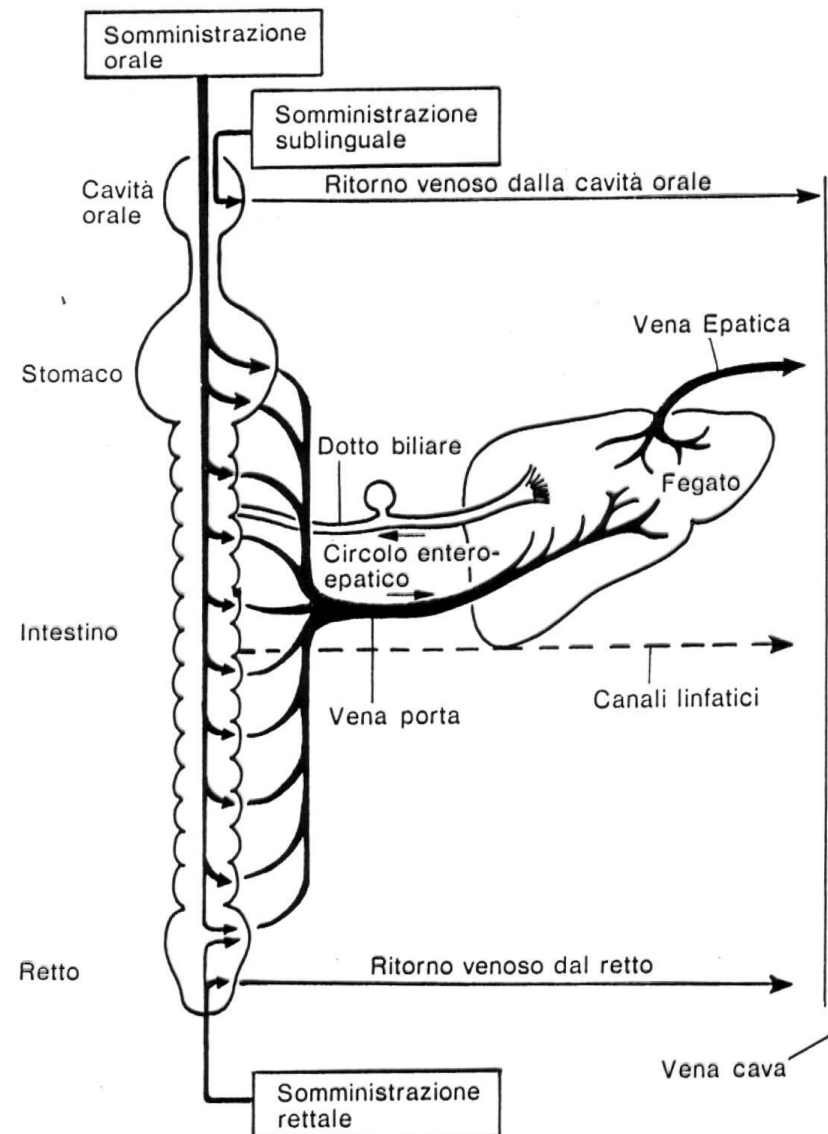
Emivita o $T_{1/2}$: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica (all'equilibrio di distribuzione) si riduca della metà.

Biodisponibilità



FATTORI CHE INFLUENZANO LA BIODISPONIBILITA'

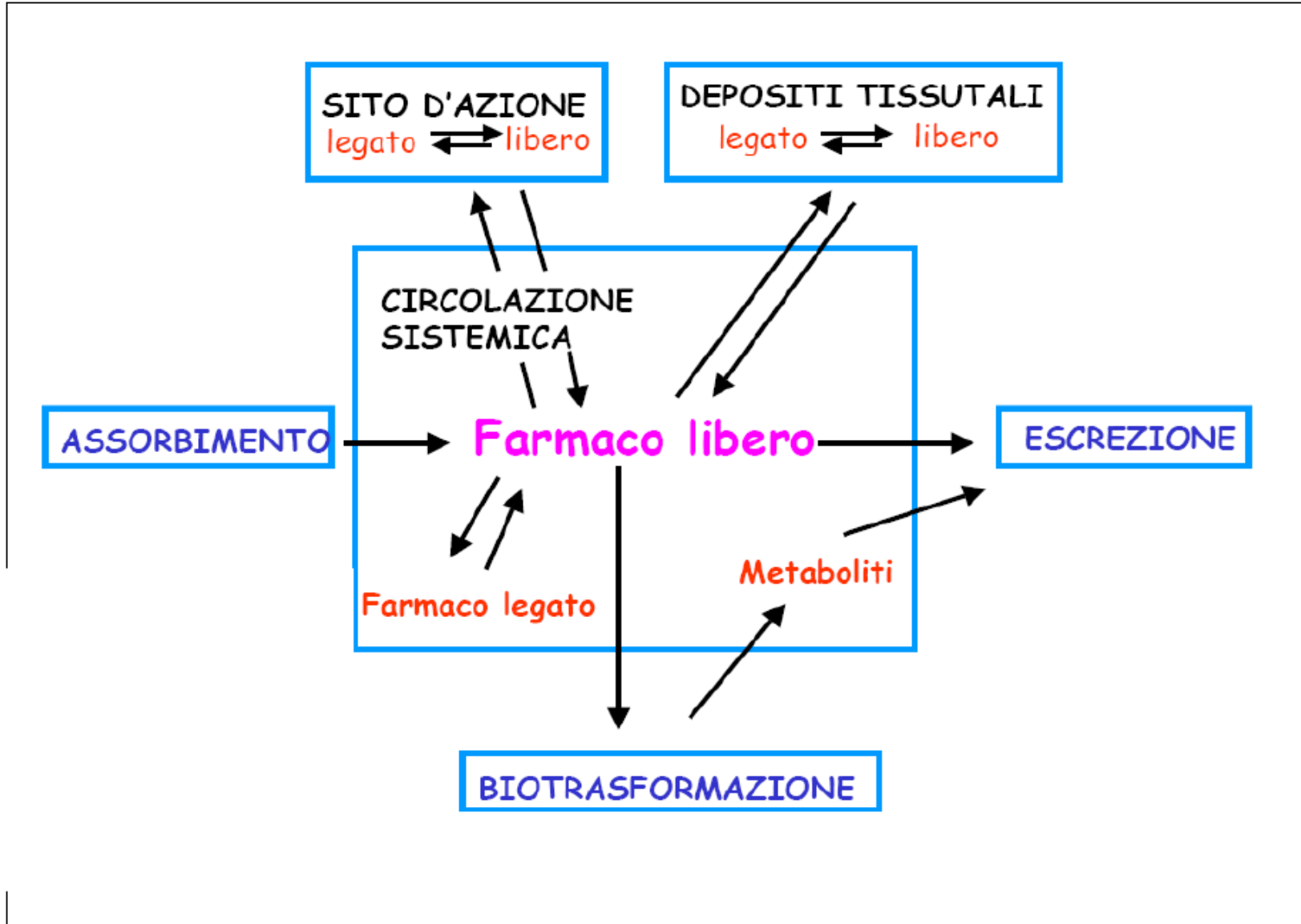
- PERFUSIONE E AREA
- EFFETTO DEL pH GASTRICO
- VELOCITA DI SVUOTAMENTO GASTRICO
- VELOCITA DI TRANSITO
- EFFETTO DI PRIMO PASSAGGIO



DISTRIBUZIONE

La distribuzione è la seconda fase della farmacocinetica ed esprime il passaggio del farmaco dal circolo sistemico ai tessuti periferici.

- FATTORI CHE INFLUENZANO LA DISTRIBUZIONE-
- Grado di liposolubilità del farmaco: condiziona il suo volume di distribuzione.
- - Permeabilità dei capillari: condiziona il percorso delle sostanze non liposolubili, che è maggiore nei distretti provvisti di capillari fenestrati (fegato, milza, midollo osseo) piuttosto che in quelle zone dotate di una circolazione altamente impermeabile (barriera ematoencefalica).
- - Flusso ematico ai diversi organi: siccome alcuni organi (rene, cuore, fegato) sono maggiormente vascolarizzati di altri (connettivi, adipe), questi ultimi riceveranno il farmaco più tardi degli altri.
- - Legame alle proteine plasmatiche: alcune sostanze molto liposolubili non riescono a stare a contatto con l'ambiente acquoso del plasma, pertanto si legano a particolari "tasche" idrofobiche di alcune proteine plasmatiche, come l'albumina, dalle quali fuoriescono solo molto lentamente.



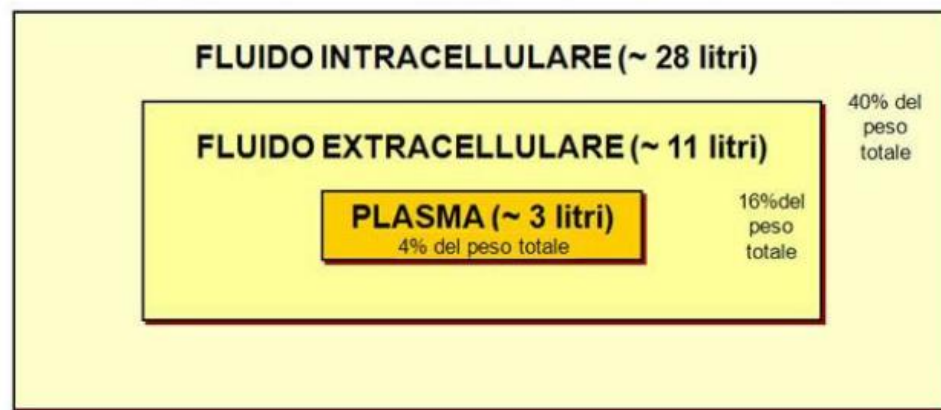
VOLUME APPARENTE DI DISTRIBUZIONE

E' possibile considerare l'organismo come costituito da diversi compartimenti distinti dal punto di vista funzionale.

Tre compartimenti idrici principali: **ADULTO MAGRO (70Kg): H₂O ca 60% peso (42L)**

- 1) acqua plasmatica (ca. 4% del peso corporeo) - **(3L)**
- 2) liquido interstiziale (extracellulare) (ca. 16% del peso corporeo) – **(11L)**
- 3) liquidi intracellulari (ca. 40% del peso corporeo) - **(28L)**

TOTALE FLUIDI CORPOREI ~ 42 litri
(equivalente a circa il 60% del peso totale di un individuo adulto di 70 Kg)



VOLUME DI DISTRIBUZIONE

A seguito dell'assorbimento o della somministrazione nella circolazione sistemica, un farmaco si distribuisce negli spazi interstiziali e nei fluidi intracellulari in funzione delle proprietà chimico-fisiche del singolo farmaco, della velocità con la quale il farmaco raggiunge organi e compartimenti diversi e della diversa capacità di questi ultimi di interagire con il farmaco.

	RENE	CUORE	FEGATO	CERVELLO	MUSCOLO	GRASSO	RESTO	Σ
Flusso ematico (mL/min)	1100	250	1700	800	900	250	500	5500
Massa (Kg)	0.3	0.3	2.6	1.3	34	10	21.5	70
Flusso/Massa (mL/min/Kg)	3667	883	654	615	26	25	23	
% gettata cardiaca	20	4.5	31	14.5	16.4	4.5	9.1	100

COME SI CALCOLA IL Vd?

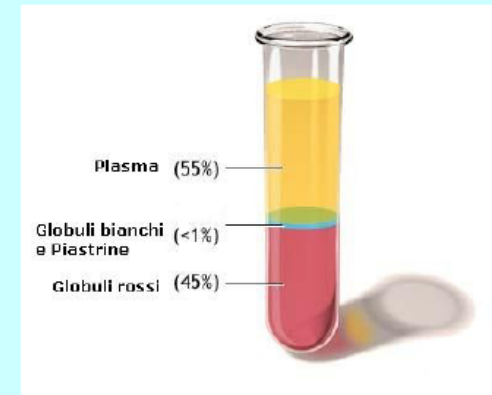
Il **VOLUME DI DISTRIBUZIONE (APPARENTE)** correla la quantità di farmaco presente nel corpo alla concentrazione del farmaco nel sangue (nel plasma)

$$V_D = \text{Quantità di farmaco nel corpo} / C$$

$$V = \frac{\text{Dose}}{C_{p^0}}$$

In un uomo di 70 Kg:
Volume plasmatico = 3 L
Liquidi totali nel corpo = 42 L

Dose = Farmaco somministrato iv (mg)
 C_{p^0} = Concentrazione plasmatica (tempo 0)



$$V_{\text{digoxina}} = 70 \text{ mg} / 0.1 \text{ mg/L}$$

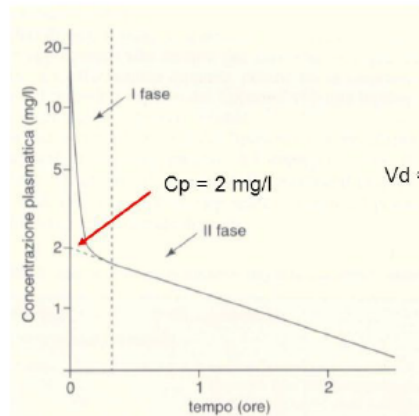
$$V_{\text{digoxina}} = 700 \text{ L!!}$$

VOLUME DI DISTRIBUZIONE MONOCOMPARTIMENTALE

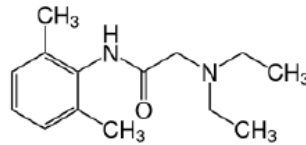
$$V_d = D / C_p$$

D = dose di farmaco somministrata

C_p = estrapolazione a zero della fase di eliminazione (C_p che si otterrebbe se l'intera dose somministrata raggiungesse l'equilibrio istantaneamente):



$$V_d = (150 \text{ mg}) / (2 \text{ mg/l}) = 75 \text{ litri}$$



NB: si preferisce esprimere il V_d come volume/Kg peso corporeo in modo da ridurre la variabilità tra individui di peso diverso (senza però tener conto di costituzione fisica, età e patologie)

Il volume di distribuzione definito nell'equazione

$$V = \text{dose} / C_p^0$$

considera l'organismo come un singolo compartimento omogeneo. In questo *modello a un compartimento*, la somministrazione di tutti i farmaci avviene direttamente all'interno del compartimento centrale e la distribuzione del farmaco è istantanea nel volume V.

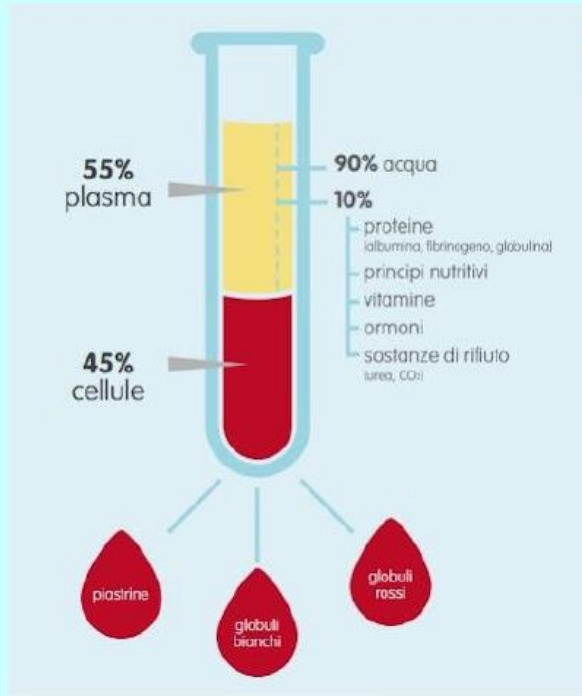
Somministrazione endovena di 150 mg di lidocaina

La concentrazione plasmatica decade con due velocità diverse

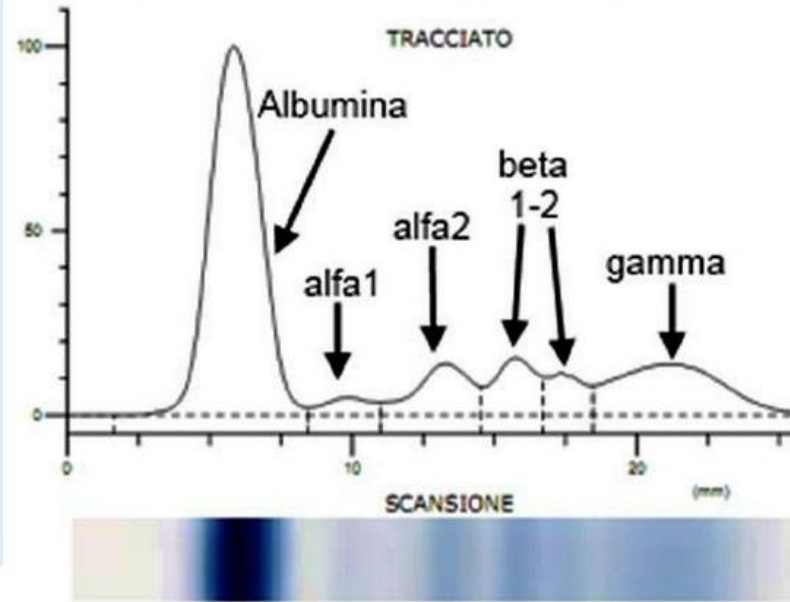
I fase: distribuzione nei tessuti

II fase: processi di eliminazione ed escrezione

VOLUME DI DISTRIBUZIONE

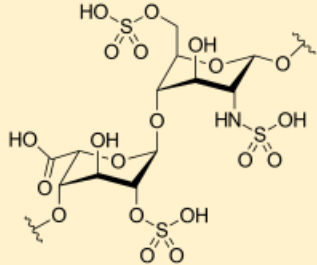
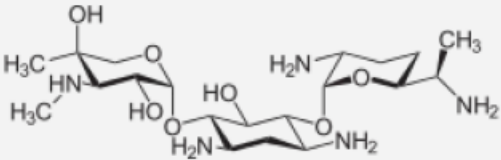
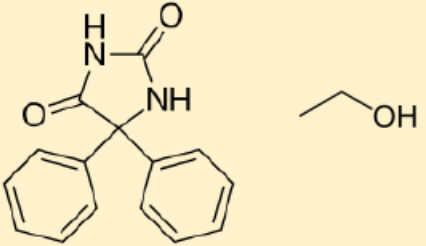
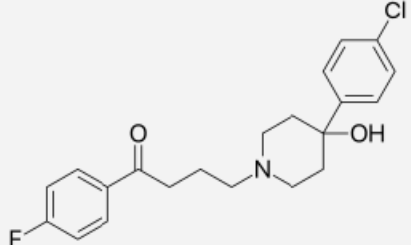


Numerosi farmaci circolano nel torrente circolatorio legati a proteine plasmatiche. L'albumina rappresenta il principale trasportatore di farmaci acidi; la α_1 -glicoproteina acida lega, invece, i farmaci basici.

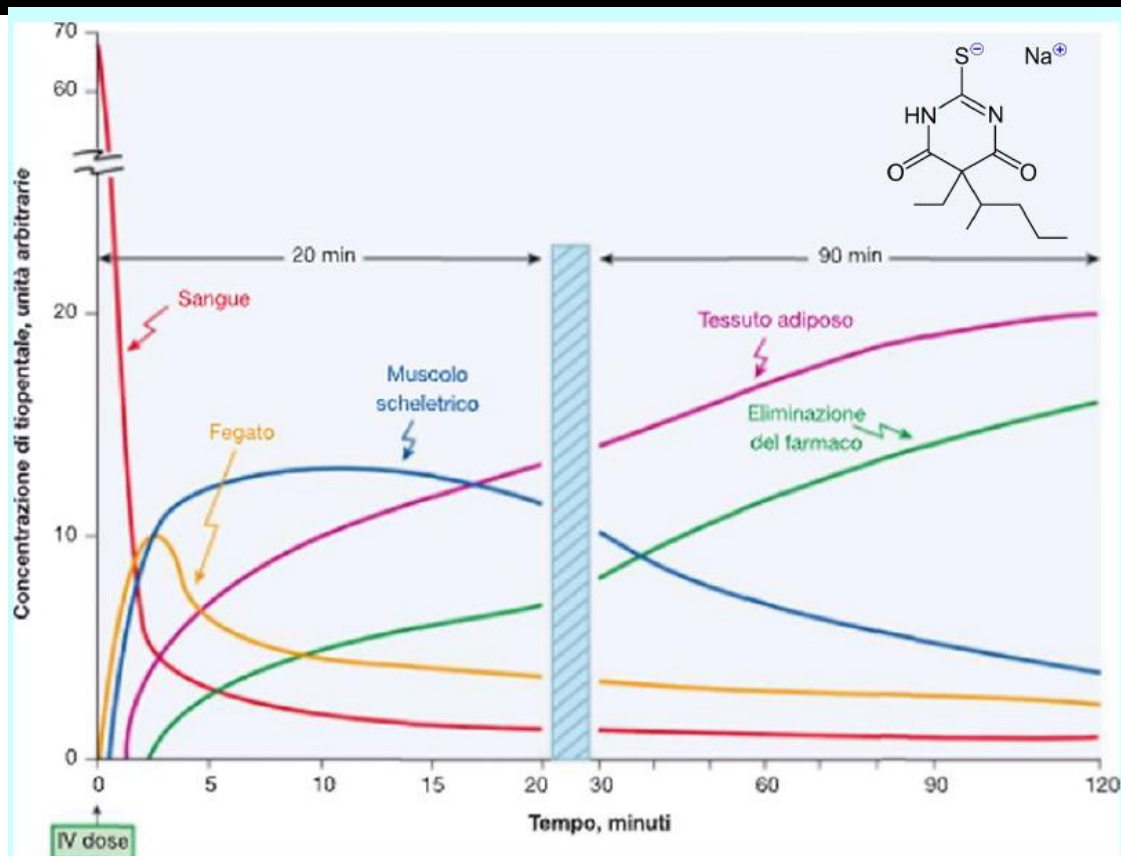


Nel caso di farmaci che si legano abbondantemente alle proteine plasmatiche, ma non a componenti tissutali, il volume di distribuzione si avvicinerà al volume plasmatico, poiché il farmaco legato alle proteine plasmatiche è misurabile nel dosaggio della maggior parte dei farmaci. Al contrario, alcuni farmaci presentano un volume di distribuzione elevato, sebbene la maggior parte del farmaco sia legata in circolo all'albumina, poiché questi farmaci vengono sequestrati anche in altri distretti.

ESEMPI

$V_D \sim 3 \text{ L (0.05 L/kg)}$	Il farmaco resta nel sangue (eparina)	
$V_D \sim 7-22 \text{ L (0.1-0.3 L/kg)}$	Distribuzione dal sangue al fluido extracellulare (gentamicina - farmaci polari)	
$V_D \sim 40 \text{ L (0.5 L/kg)}$	Distribuzione dal sangue ai fluidi intracellulari ed extracellulari (fenitoina, etanolo)	
$V_D \gg 40 \text{ L (0.5 L/kg)}$	Distribuzione extracellulare e alto legame tissutale (aloperidolo - farmaci altamente liposolubili)	

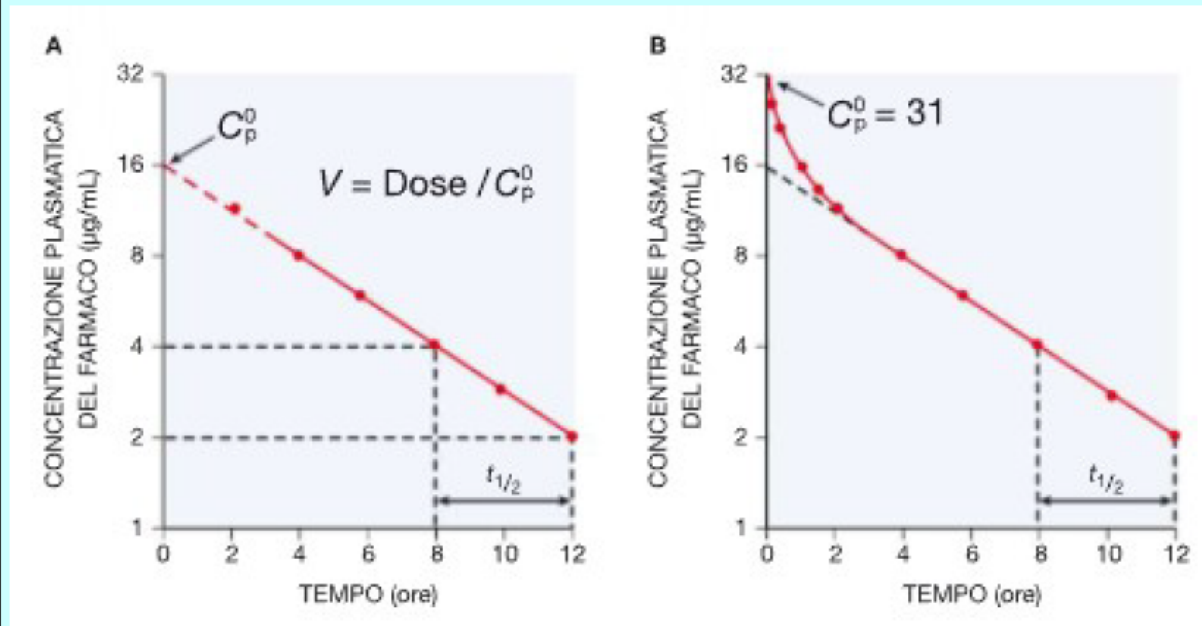
VOLUME DI DISTRIBUZIONE



Le concentrazioni del farmaco a livello del sito d'azione del tiopentale rispecchiano fedelmente le concentrazioni plasmatiche del farmaco. La **velocità di accumulo** nei vari compartimenti del corpo dipende dal **flusso ematico regionale**; l'**entità dell'accumulo** riflette le **diverse capacità dei compartimenti** e il lento ma costante **effetto di eliminazione** che porta alla riduzione della quantità di farmaco disponibile. La fine dell'effetto anestetico di questa singola dose di tiopentale dipende dalla redistribuzione, non dal metabolismo. Il farmaco si ripartirà in uscita dai depositi tissutali nel momento in cui metabolismo ed eliminazione svolgeranno il loro ruolo. Lo svuotamento dei compartimenti seguirà lo stesso ordine osservato in fase di accumulo, in funzione della loro perfusione.

Le curve rappresentano la distribuzione dell'anestetico barbiturico **tiopentale** nei diversi compartimenti dell'organismo in seguito a singola somministrazione endovenosa rapida di una dose.

VOLUME DI DISTRIBUZIONE



Generalmente il V_D viene espresso in L/Kg per rendere il parametro indipendente dal peso dell'individuo.

Curve di concentrazione plasmatica in funzione del tempo dopo somministrazione per via endovenosa di un farmaco [500 mg] in un paziente di 70 kg.

A. La misurazione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco viene effettuata dopo 2 ore dalla somministrazione. La curva semilogaritmica della concentrazione plasmatica C_p in funzione del tempo sembra indicare che il farmaco viene eliminato da un singolo compartimento mediante un processo di primo ordine con una $t_{1/2}$ di 4 ore ($k = 0.693/t_{1/2} = 0.173 \text{ h}^{-1}$). Il volume di distribuzione V può essere determinato dal valore di C_p , ottenuto per estrapolazione al tempo zero. Il V nel caso di un modello a un compartimento, è di 31,3 L o 0,45 L/kg ($V = \text{dose}/C_p^0$)

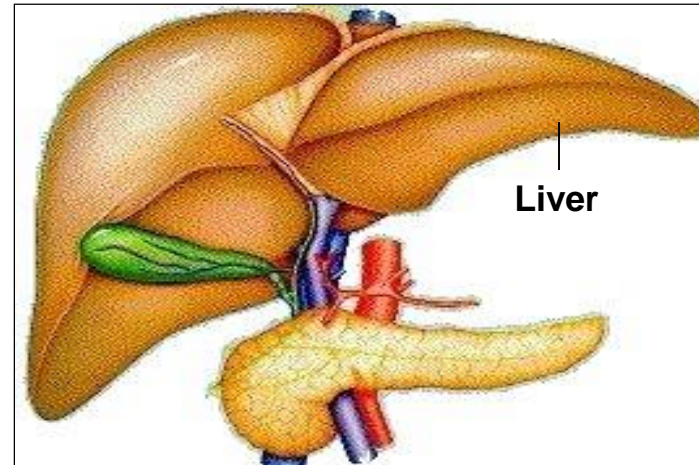
B. Il prelievo di campioni effettuato prima di 2 ore dalla somministrazione indica che, in realtà, il farmaco segue delle cinetiche multiesponenziali. Il V iniziale o 'centrale' per il farmaco ($V = \text{dose}/C_p^0$) è di 16,1 L. L'esempio scelto indica che le cinetiche multicompartmentali possono passare inosservate nel caso non si operi un campionamento in tempi precoci. In questo caso particolare, trascurando le caratteristiche del sistema multicompartmentale vi è un errore solo del 10% nella stima della clearance. Per molti farmaci si possono osservare cinetiche multi compartmentali per periodi di tempo lunghi e il fatto di non considerare la fase di distribuzione può portare a commettere errori significativi nella stima della clearance e nella previsione della posologia appropriata.

Biotransformation

Metabolism

- major mechanism for terminating the biological activity of chemicals
- frequently the **single most important determinant** of the **duration and intensity** of the pharmacological response to a chemical

Biotransformation occurs in the Liver, kidney, lung, gastrointestinal track, and other organs



The LIVER is the primary site of metabolism

BIOTRASFORMAZIONI



BIOTRASFORMAZIONI DEI FARMACI

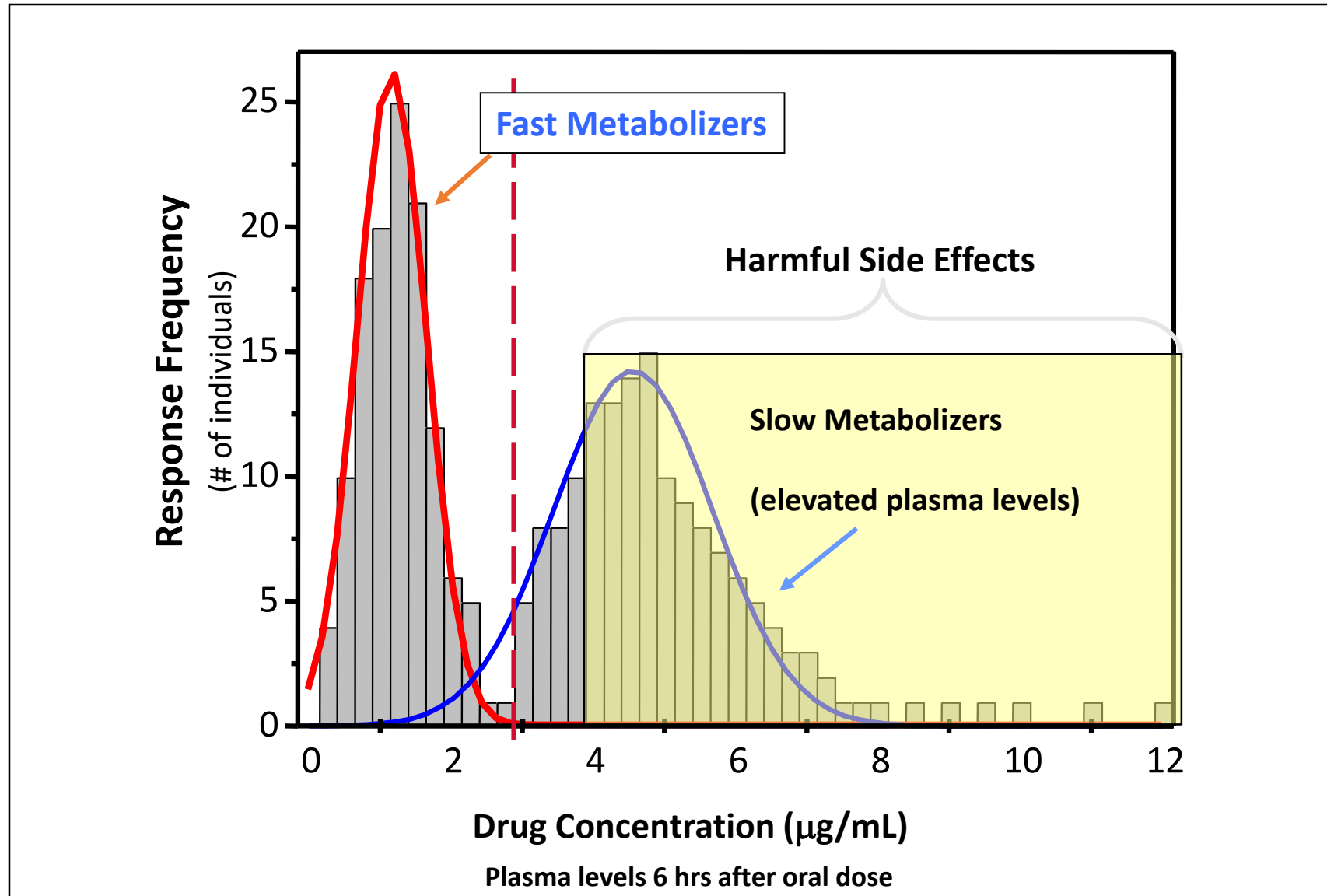
Farmaco attivo Metabolita inattivo
(caso più frequente)

Farmaco inattivo
(profarmaco) Metabolita attivo

Farmaco attivo Metabolita attivo

Farmaco attivo Metabolita tossico

Pharmacogenetics of Metabolism



ESCREZIONE

La principale via di escrezione dei farmaci (e dei loro metaboliti) è il **RENE**

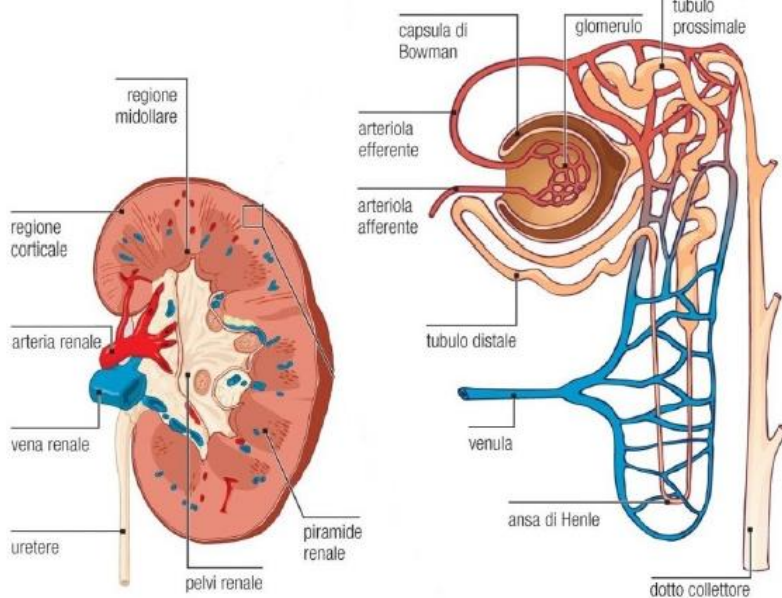
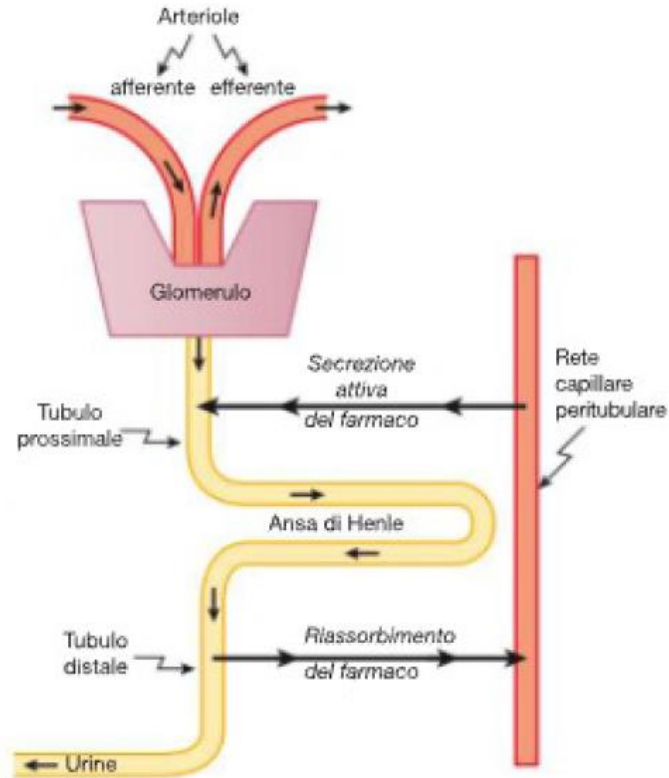
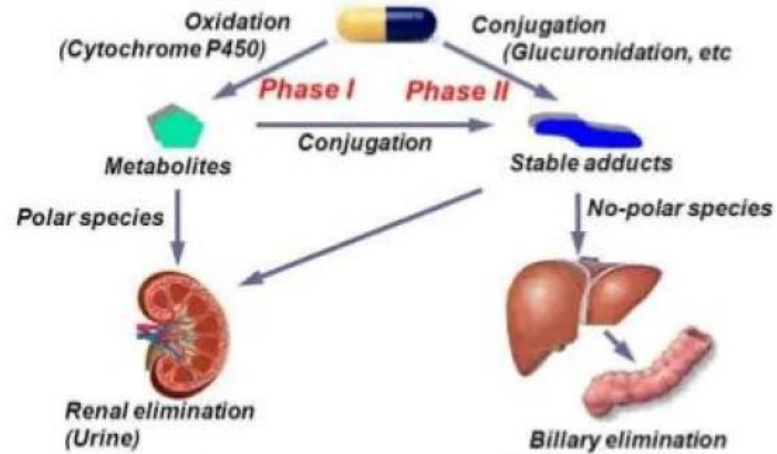
Altre vie di escrezione possono essere la **VIA RESPIRATORIA**, ad esempio per i farmaci gassosi o la **VIA BILIARE** (escrezione con le feci)

I farmaci che vengono eliminati tramite la bile possono venire in parte riassorbiti a livello intestinale: si viene così a creare il cosiddetto **CIRCOLO ENTERO-EPATICO**

Altra via di escrezione dei farmaci è rappresentata dal **LATTE MATERNO**. Questo fatto deve essere tenuto in considerazione quando si prescrivono farmaci a madri che allattano, per i possibili rischi di tossicità a cui si può esporre il neonato

Fattori che possono modificare l'escrezione dei farmaci, con possibile **ACCUMULO**, sono: presenza di patologie renali (insufficienza renale), l'età del paziente (neonati e anziani), ostacolo al deflusso biliare (per farmaci eliminati per questa via).

CLEARANCE



Ogni rene contiene circa 1.200.000 unità strutturali: i nefroni, che sono composti da glomeruli e tubuli. Il glomerulo è circondato da una fitta rete di capillari (arteriole) che hanno un diametro maggiori di quelle efferenti.

La forza di filtrazione è la pressione idrostatica del sangue che deriva dal lavoro del cuore. La pressione della filtrazione glomerulare è di circa 50 mm Hg, e facilita il rapido scambio di acqua ed una varietà di molecole a basso e medio peso molecolare.

CLEARANCE

La misura della capacità dell'organismo di eliminare un farmaco.
Viene espressa in volume per unità di tempo.

$$CL = \text{Dose}_{iv} / AUC$$

$$\text{Farmaco somministrato (nel tempo)} = CL \times C_{ss}$$

CL = Clearance sistemica

C_{ss} = Concentrazione del farmaco allo stato stazionario

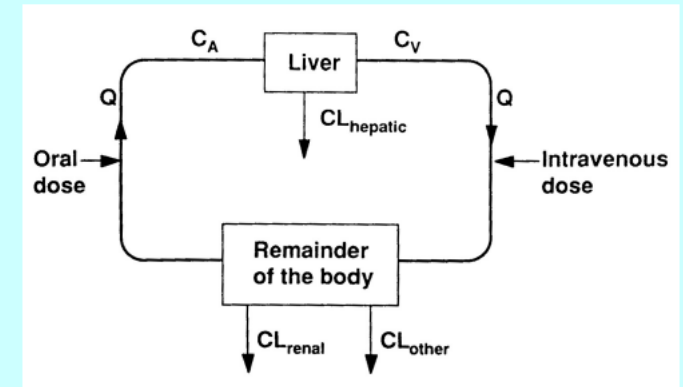
$$CL_{organ} = Q \left[\frac{C_A - C_V}{C_A} \right] = Q \cdot E$$

C_A = C Arteriosa

C_V = C Venosa

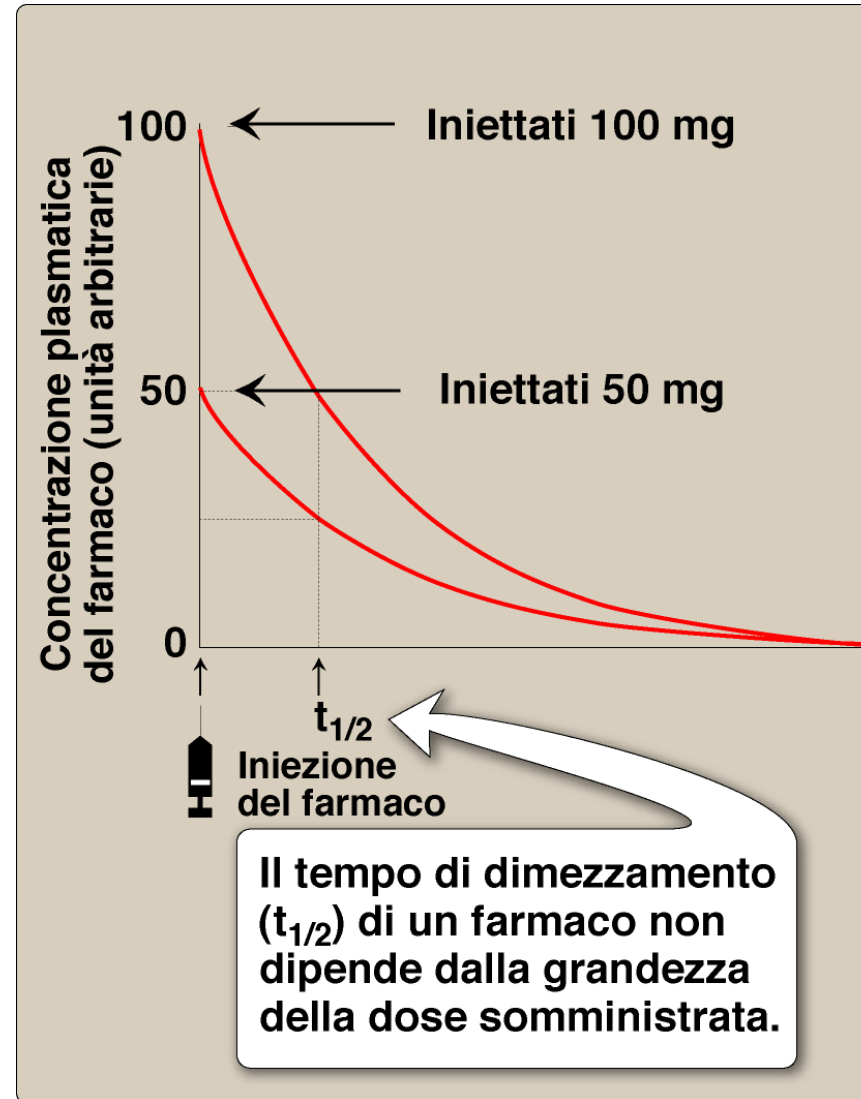
Q = Flusso ematico

E = Rapporto di estrazione



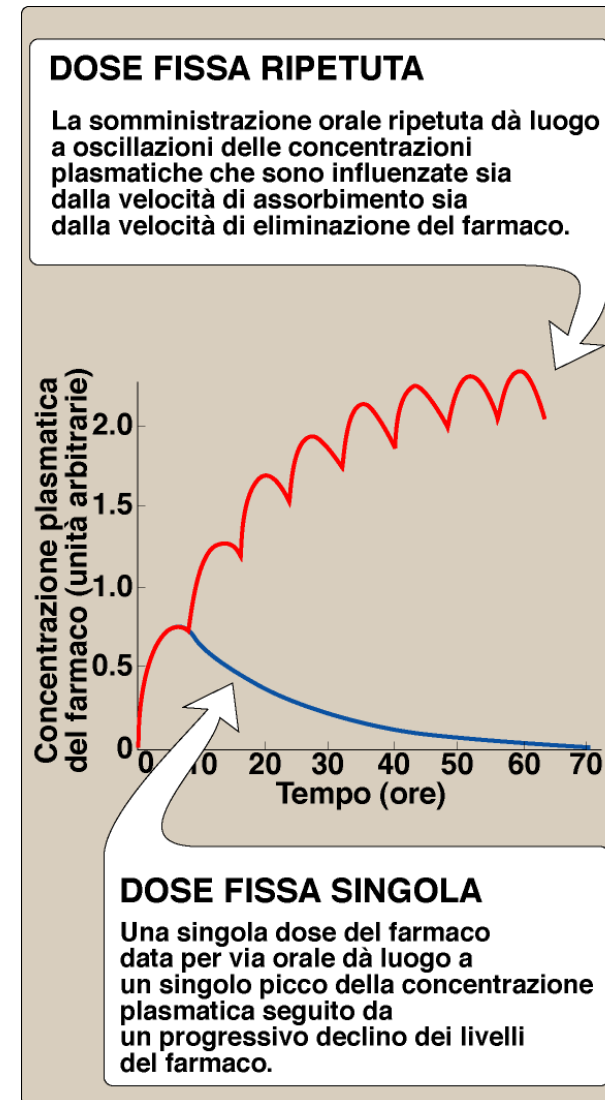
Farmacocinetica

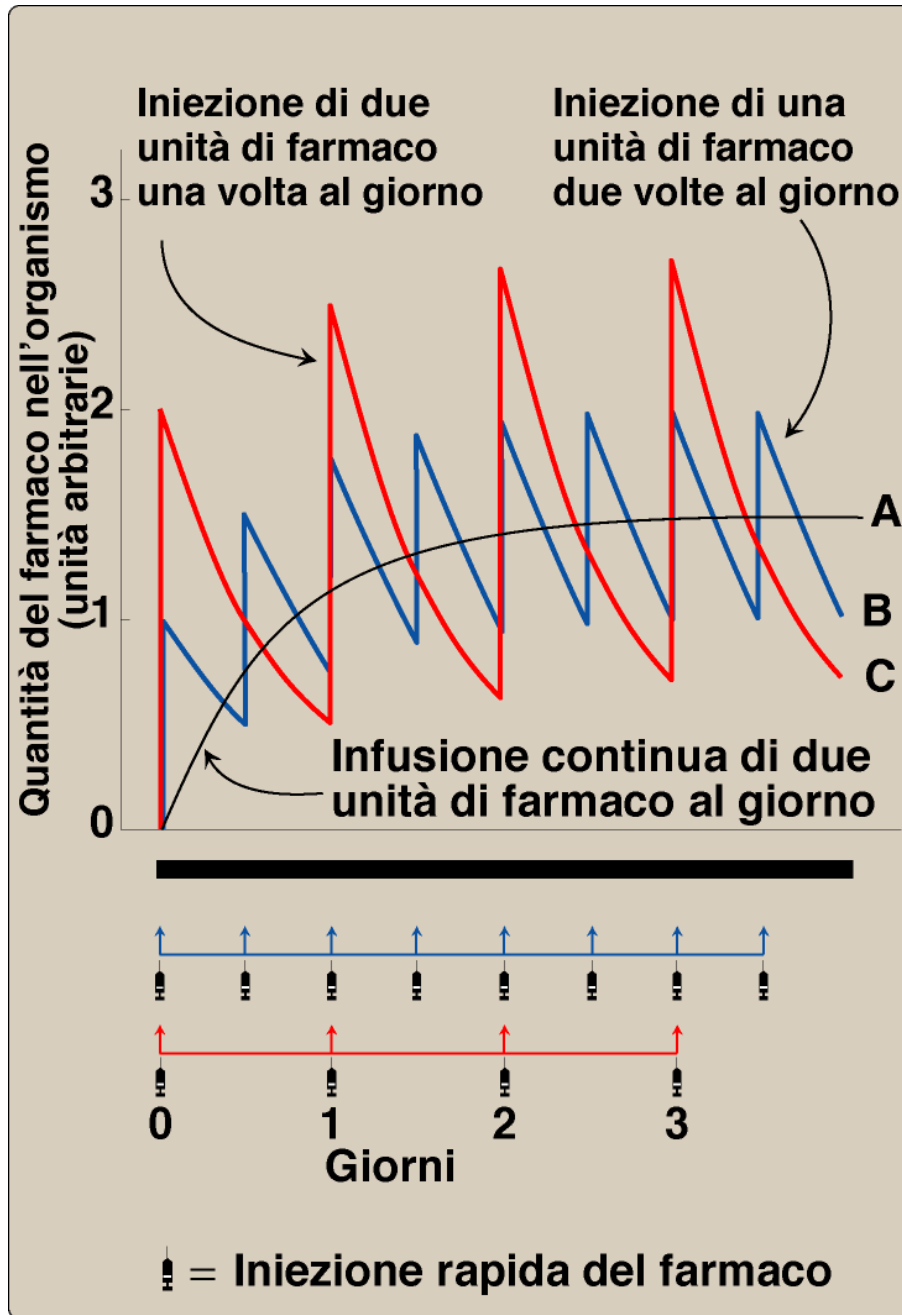
- Il tempo di dimezzamento è importante per sapere per quanto tempo l'organismo 'è protetto', da cui quando serve dare un'altra dose: definizione di modalità di dosaggio
- Indica anche se il farmaco si accumula: quando i valori sono superiori alle 24 ore, vuol dire che il farmaco tende a rimanere in alcuni organi
- In genere, farmaci lipofili tendono ad accumularsi in tessuti a caratteristiche lipofile (grasso, cervello, ecc)



Farmacocinetica

- Frequenza somministrazioni
- Acuta: una dose
 - Per es., l'aspirina per il mal di testa
- Sub-cronica: più dosi
 - Per es. un antibiotico per 7-10 giorni
- Cronica: periodi prolungati
 - Per es. l'antipertensivo ogni mattina





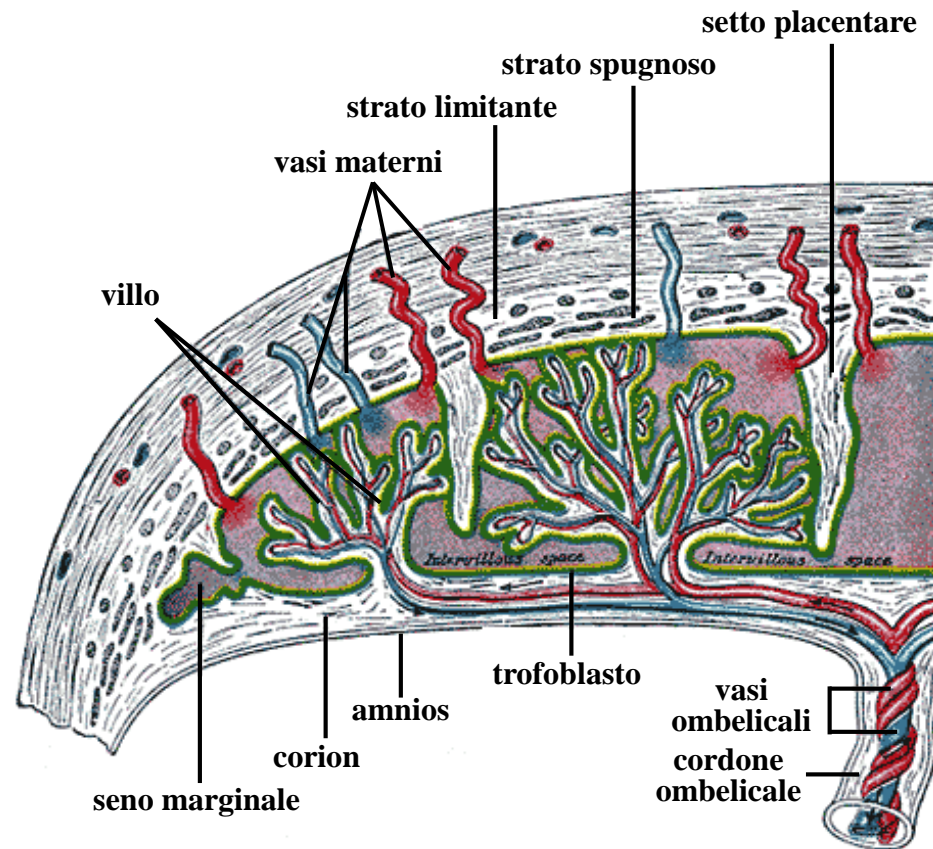
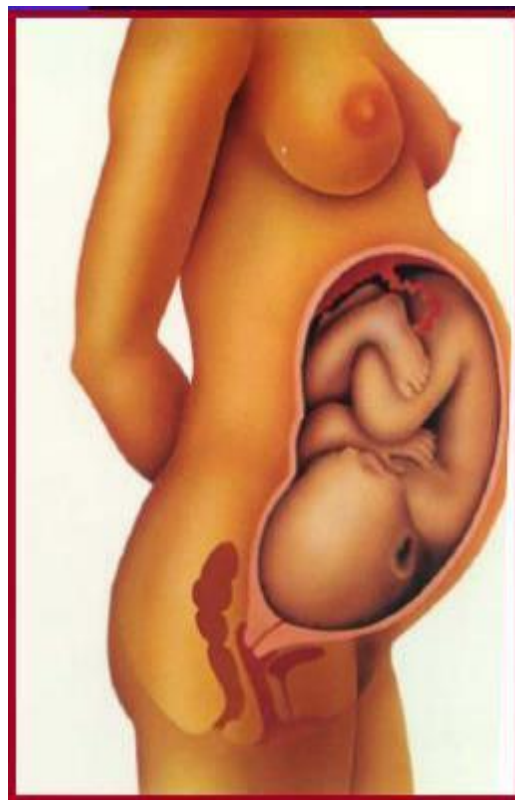
Farmacocinetica

- Come mantenere livelli plasmatici costanti per più giorni?
 - Si conoscono i livelli desiderati
 - Si conosce la $t_{1/2}$
 - Si definisce quante volte al giorno bisogna dare la dose unitaria di farmaco
- Il livello non sarà mai costante, ma oscilla con buona approssimazione attorno al livello desiderato
 - Non oltre (rischio di tossicità)
 - Non sotto (rischio di inefficacia)

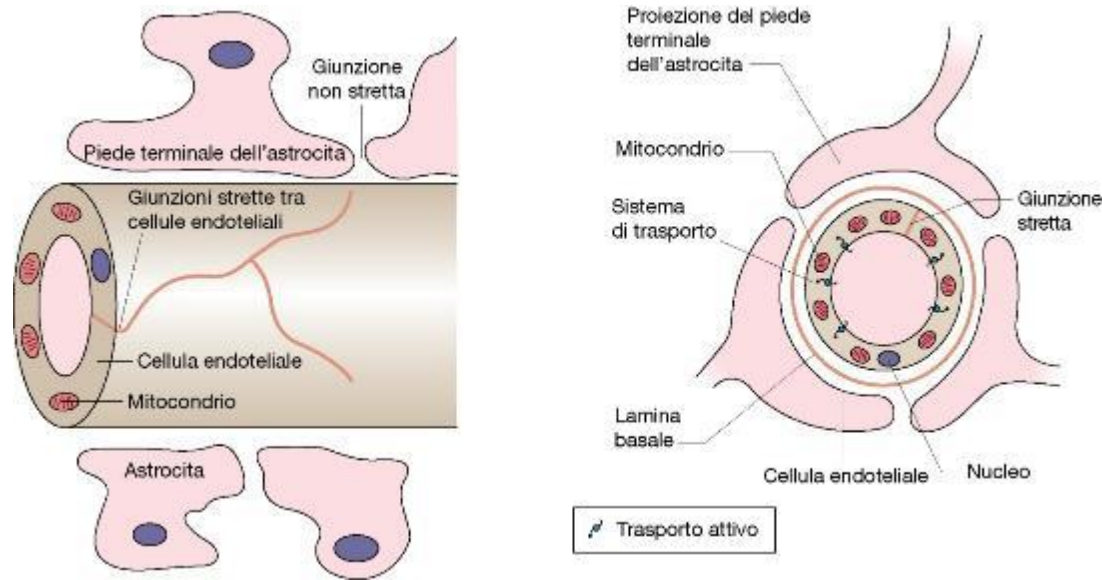
BARRIERA PLACENTARE

Placenta: organo discoidale di origine mista (fetale/materna) per scambi e nutrizione dell'embrione e del feto.

Protegge il feto da sostanze nocive presenti nel sangue materno, ma deve garantire il passaggio di numerose sostanze; processi di trasporto attivo consentono il passaggio di sostanze nutritive e vitamine dalla madre al feto. Consiste di numerosi strati di cellule, interposte tra la circolazione fetale e materna, che variano con il periodo di gestazione



BARRIERA EMATO- ENCEFALICA



- Struttura di protezione dell'encefalo.
- Protegge il cervello da agenti patogeni come batteri e tossine che possono danneggiarlo.
- Sigilla i capillari sanguigni del tessuto cerebrale.

- Gli astrociti che nutrono il cervello in via di sviluppo, avvolgono i capillari e stimolano la produzione di giunzioni strette, costituendo una barriera protettiva tra l'ambiente esterno ed i capillari cerebrali
- Solo due zone del SNC non presentano la barriera emato-encefalica: ipotalamo e centro del vomito nel bulbo.

PESO ORGANI
ISTOLOGIA/ISTOPATOLOGIA
PARAMETRI BIOCHIMICI
PARAMETRI CHIMICI
ANALISI URINA
Gli endpoints dipendono e
possono variare in funzione
del tipo di studio di
tossicità

ENDPOINTS ESAMINATI



SUSCETTIBILITA'

Lifestage susceptibility: Sensitivity to chemical insult at certain periods in life

Prenatal and postnatal
windows of susceptibility



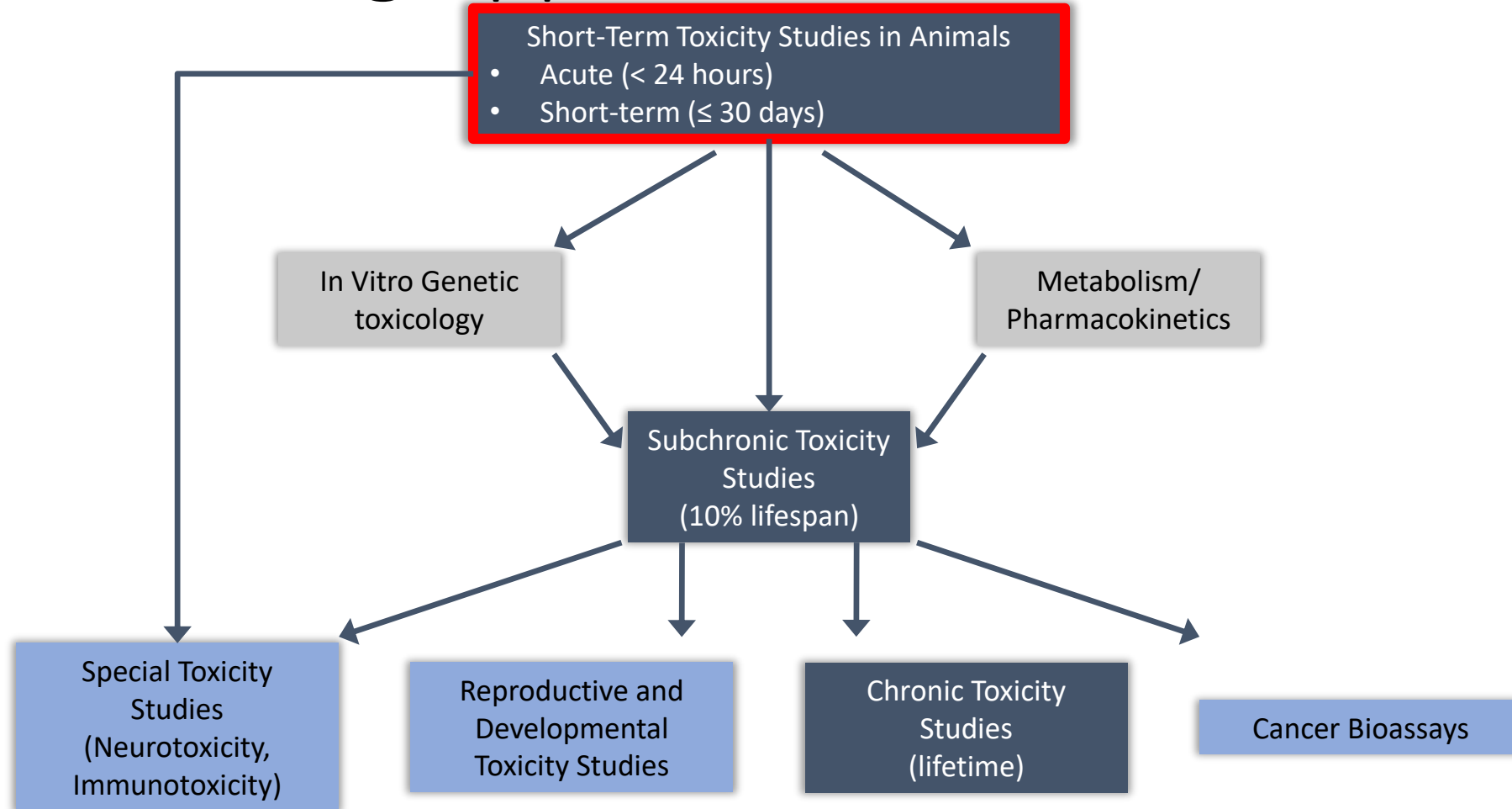
Early childhood



Endstages of life



Tiered Testing Approaches



Guidelines For Toxicity Testing

- **EPA/OCSP** – Office of Chemical Safety and Pollution Prevention Harmonized Test Guidelines

- (<http://www.epa.gov/ocspp/pubs/frs/home/guidelin.htm>)



- **OECD** – Organization for Economic Co-operation and Development

- (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788)



- **NTP** – National Toxicology Program

- (<http://ntp.niehs.nih.gov/testing/types/index.html>)



Usare aghi puliti, sterili , appuntiti
Usare aghi di dimensioni appropriate*
Evitare la presenza di bolle d'aria nel liquido
Portare il liquido da iniettare a temperatura ambiente
Iniettare lentamente
Non iniettare un liquido in quantità maggiori del massimo volume raccomandato
*ago sottile = meno dolore ma rischio di rottura



**CRITERI GENERALI PER EFFETTUARE LA
SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI NEGLI ANIMALI DA
LABORATORIO**

Volume massimo raccomandato nei roditori

SOMM.	SEDE	Q (ml)	AGO (G)*
SC	Dorso-fianco	0,2	24-26
ID	Dorso	0.05-0,1	25-26
IM	Muscoli zampa posteriore	0.05 -0,1	25-26
IP	Lateralmente alla linea mediana addome	0,1-0,2	24-26
EV	Vena laterale della coda	0,2- 0,5	20-25

***Gauge (G):**

27= 0,40 mm

26= 0,45 mm

25= 0,50 mm

24= 0,55 mm

23= 0,60 mm

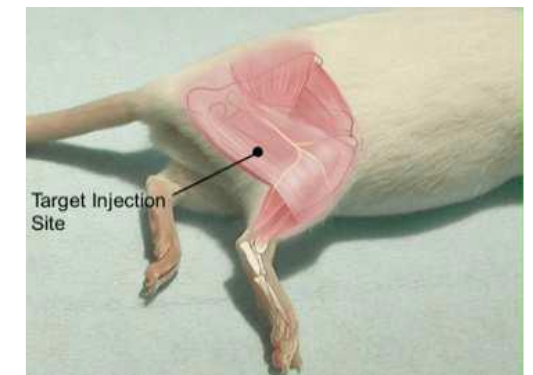
22= 0,70 mm

20= 0,90 mm

19= 1,00 mm

Roditori

- **Iniezione intraperitoneale (IP):**
sostituisce l' endovenosa grazie al rapido assorbimento dei farmaci
- **Ratto:** quadrante inferiore destro poiché in questa specie sulla sinistra è situato il cieco
- **Iniezioni sottocutanea (SC):**
possono essere effettuate sul dorso e sulla collottola, in senso antero posteriore
- **Iniezione intramuscolare (IM):**
nella zona del quadricipite ma viene effettuata meno frequentemente perché più dolorosa



SOMMINISTRAZIONE
ORALE

Gavage orale



SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA



■ Target:

L'area più frequentemente usata è:

lungo il dorso

sul fianco

PROCEDURA:

- Disinfettare la parte interessata
- Sollevare la cute
- Portare la cute verso l'ago piuttosto che l'ago verso la cute



SOMMINISTRAZIONE INTRADERMICA



■ Target:

L'area più frequentemente usata è:

lungo il dorso

PROCEDURA:

Rasare il pelo

Disinfettare il sito di inoculazione

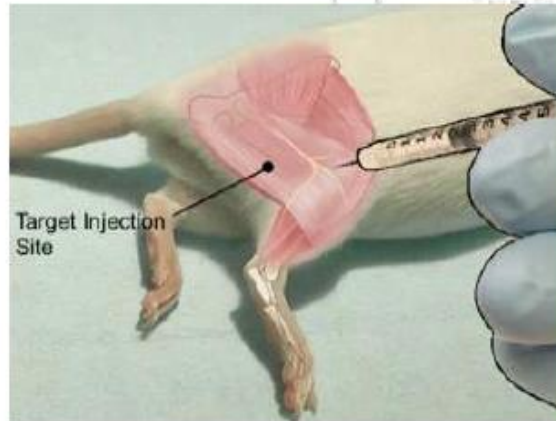
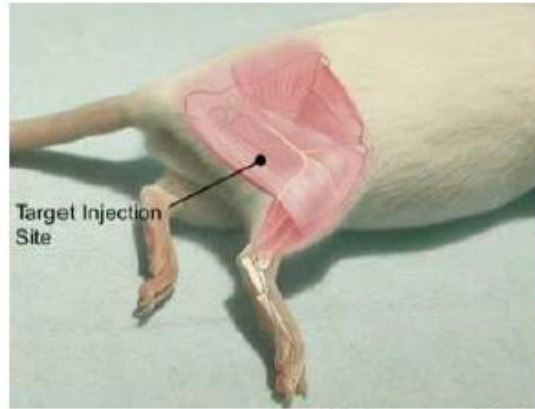
**Inserire l'ago e inclinarlo
portandolo quasi parallelo alla
cute**

- Iniettare lentamente il materiale

- (max 50 μ l)

NOTA: la formazione di un pomfo superficiale semisferico
denoterà la corretta esecuzione dell'iniezione

SOMMINISTRAZIONE INTRAMUSCOLO



■ Target:

QUADRICIPITE FEMORALE
BICIPITE FEMORALE

PROCEDURA:

Rasare il pelo
Disinfettare il sito di inoculazione
Iniettare lentamente il materiale

Nota; a causa del **potenziale rischio di danno al nervo sciatico**,
l'iniezione nel **BICIPITE FEMORALE** deve essere eseguito solo da
personale esperto

SOMMINISTRAZIONE INTRAPERITONEALE



■ Target:

**QUADRANTE LATERALE INFERIORE
DELL'ADDOME (DX o SX)**



PROCEDURA:

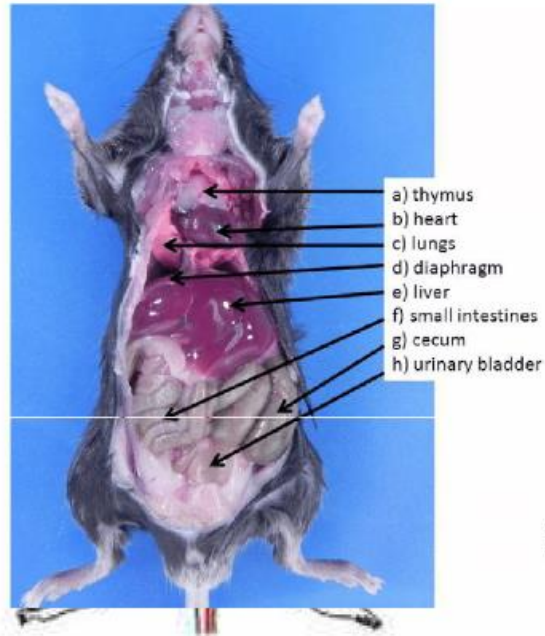
Rasare il pelo

Disinfettare il sito di inoculazione

INCLINARE AGO 30°

Iniettare lentamente il materiale

SOMMINISTRAZIONE INTRAPERITONEALE - RISCHI



Potenziale rischio di danneggiare gli **organi interni**;

per evitare di perforare la

vescica

bisogna iniettare

lateralmente alla linea mediana;

l'ago inoltre **NON** deve essere inserito

orizzontalmente (fra la cute e la parete addominale) o

verticalmente

(rischio di danneggiare i **reni**)

l'iniezione deve essere eseguita

preferibilmente nel **quadrante addominale inferiore destro**.

SOMMINISTRAZIONE INTRAVENOSA



■ Target:

**VENE LATERALI DELLA CODA
DALLA PARTE PIU' DISTALE (*)**

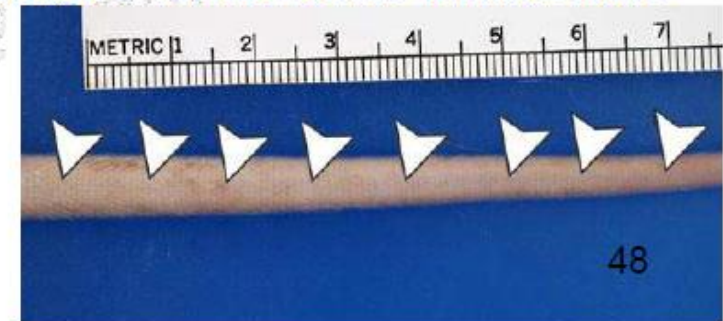
PROCEDURA:

- Scaldare la coda (max 25-27 °C)
- Disinfettare sito di inoculazione



- **AGO QUASI PARALLELO**

- Iniettare lentamente il materiale



PRELIEVO DI SANGUE

E' importante scegliere il metodo più appropriato di prelievo di sangue in modo che corrisponda

Al corretto **volume richiesto** per le attività di ricerca

Alcuni metodi di prelievo prevedono la **sopravvivenza** mentre altri prevedono la **soppressione** dell'animale

Sopravvivenza:

- Prelievo venoso **retro-orbitale**
- Prelievo venoso **sottomandibolare**
- Prelievo **Vene laterali della coda**
- Prelievo **Vena safena**

Soppressione

- Prelievo **intracardiaco**



PRELIEVO INTRACARDIACO

Con questa procedura il sangue viene raccolto **direttamente dal ventricolo** e deve essere eseguita con l'animale **in anestesia profonda** in quanto è una procedura che non prevede la sopravvivenza.

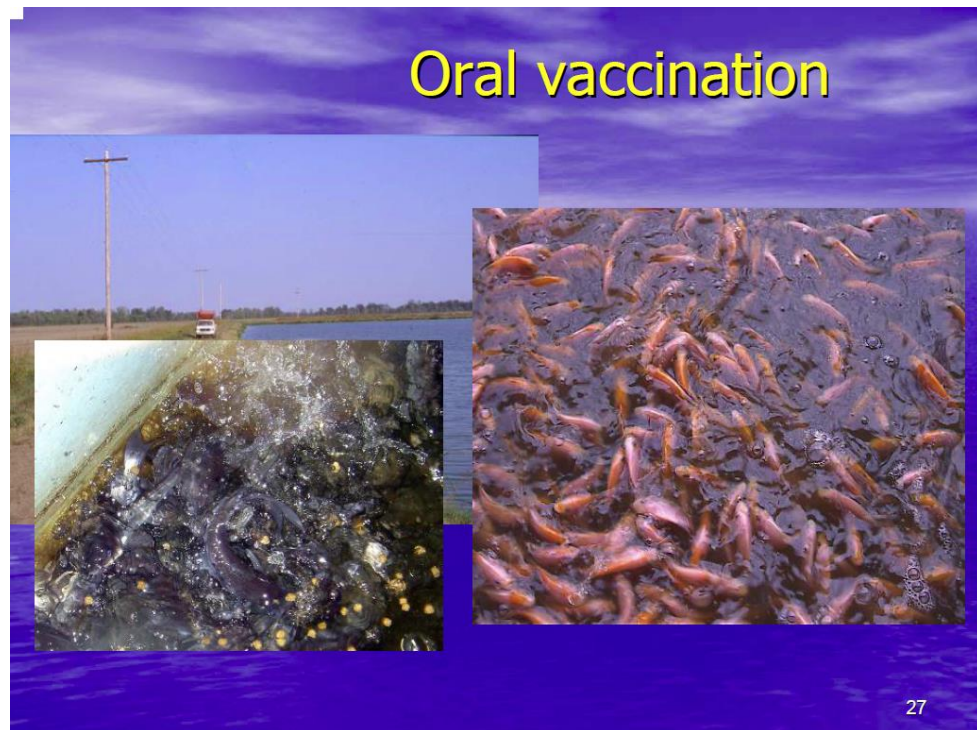
Una volta accertata l'anestesia profonda, disinfettare la zona, individuare la base dello sterno e inserire l'ago in cavità toracica con un angolo di 15-20° diretto a sinistra della linea mediana



SOMMINISTRAZIONE
INTRAPERITONEALE



SOMMINISTRAZIONE PER VIA ORALE



SOMMINISTRAZIONE PER IMMERSIONE



PRELIEVO DI SANGUE



<https://researchanimaltraining.com/article-categories/administration-of-substances/>
<https://www.jove.com/v/10246/astinenza-di-sangue-i?language=Italian>

VIDEO

