

DETERMINAZIONE DI PLATINO (LIBERO E TOTALE) IN PLASMA MURINO MEDIANTE FI-ICP-MS PER LO STUDIO DEI PROFILI FARMACOCINETICI DELL'ASSOCIAZIONE CISPLATINO-SABARUBICINA.

Sergio Caroli^a, Attilio Crea^b, Barbara Curatella^b, Federica Aureli^a, Silvia Ciardullo^a,
Ettore Coni^a, Laura Di Via^a, Andrea Raggi^a, Francesco Cubadda^a

^a Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma;

^b Menarini Ricerche S.p.A., Via Tito Speri 10, 00040 Pomezia (Roma).

Tra i vari agenti citotossici somministrati in associazioni farmacologiche antitumorali, i composti contenenti platino sono da tempo oggetto di studi volti ad aumentarne la risposta terapeutica diminuendone nel contempo gli effetti collaterali tossici. Nel trattamento di alcuni tumori solidi il *cisplatino* (denominato nel seguito *CDDP*), capostipite dei composti di coordinazione del platino, si distingue per efficacia farmacologica anche tra i suoi stessi analoghi. Da questo punto di vista, l'associazione *cisplatino-sabarubicina* sembra promettere interessanti risultati quali un'elevata attività antineoplastica e una riduzione della tossicità sistemica.

È stato pertanto messo a punto un metodo in spettrometria di massa con sorgente a plasma accoppiato induttivamente e sistema di iniezione in flusso (FI-ICP-MS) per la determinazione del platino (libero e totale) in plasma murino e l'applicazione di tale metodo allo studio dei profili farmacocinetici dell'associazione *cisplatino-sabarubicina*. Il metodo è stato utilizzato per la determinazione del platino totale e del platino libero per una caratterizzazione preliminare dell'associazione polichemioterapica *sabarubicina* (MEN10755)-*CDDP*. In particolare è stata esaminata la diminuzione di *CDDP* somministrato in un'unica iniezione endovenosa in topi sani in tre modalità differenti:

i) tempo 0: somministrazione di *MEN 10755*, dopo 24h: somministrazione di *CDDP*;

ii) tempo 0: somministrazione di *CDDP*; dopo 24 h: somministrazione di *MEN 10755*;

iii) unica somministrazione di *CDDP* senza aggiunta di *MEN 10755*.

Per lo studio dei profili farmacocinetici ottenuti con l'associazione *sabarubicina-CDDP* sono stati utilizzati topi NIH/Swiss di età compresa tra 7 e 9 settimane e peso corporeo di circa 30 g ciascuno.

Per discriminare il platino libero da quello legato alle proteine plasmatiche si è fatto ricorso all'ultrafiltrazione centrifugale del plasma. Lo studio di diverse procedure di trattamento del campione ha consentito di individuare una veloce modalità preparativa che prevede, dopo l'ultrafiltrazione, una diluizione e la semplice addizione di reagenti (Triton X-100 e HNO_3). Gli stessi reagenti sono stati impiegati per la preparazione di standard "matrix-matched".

La determinazione del platino è stata effettuata mediante la tecnica ICP-MS quadrupolare interfacciata con un sistema di iniezione in flusso. Il metodo è stato validato con acquisizione dei parametri consueti (accuratezza, precisione, limite di

determinazione, limite di quantificazione, linearità, selettività). Non essendo disponibili materiali di riferimento certificati per il platino nel siero, l'accuratezza delle determinazioni è stata valutata mediante aggiunte dell'analita a concentrazione nota in matrice. Il metodo analitico sviluppato si è rivelato del tutto adeguato all'analisi dei campioni in oggetto.

Sulla base dei dati ottenuti, il beneficio terapeutico della associazione studiata sembra consistere non solo in un miglioramento dell'efficacia antitumorale, ma anche in una riduzione del rischio tossico nei soggetti clinici, che possono essere trattati con dosi ridotte e clinicamente più tollerabili rispetto a quelle previste dai protocolli tradizionali delle rispettive monoterapie.