



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA

Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico

Via Aldo Moro – 53100 Siena – Italia

Segr. Amm.: Tel. 0577/234295-6-7 – Fax 0577/234333

Codice Fiscale 80002070524 – Partita IVA IT 00273530527

**Titolo Fase di progetto/programma:** Determinazione Tramite LC/MS/MS dei Livelli Plasmatici di Morfina in Pazienti Sottoposti a Terapia Oppiacea Intratecale per il Trattamento del Dolore Cronico Non Maligno.

**Soggetto proponente:** ANZINI MAURIZIO

**Descrizione Fase di progetto/programma: Obiettivi / Finalità**

Determinazione Tramite LC/MS/MS dei Livelli Plasmatici di Morfina in Pazienti Sottoposti a Terapia Oppiacea Intratecale per il Trattamento del Dolore Cronico Non Maligno.

**Indicazione del Responsabile Fase di progetto/programma**

ANZINI MAURIZIO

*Il Responsabile del Progetto (programma o fase di esso) garantisce il rispetto delle modalità di espletamento della collaborazione oggetto del contratto stesso, al solo fine di valutare la rispondenza del risultato con quanto richiesto e la sua funzionalità rispetto agli obiettivi prefissati.*

**Eventuale descrizione COMPLESSIVA Fase di progetto/programma  
Obiettivo / Finalità**

L'esistenza di differenze sessuali nel dolore e nell'analgesia e l'evidenza che alcuni tipi di dolore decorrano parallelamente alle fasi riproduttive della vita di una donna, suggeriscono che gli ormoni gonadici sono in grado di influenzare il dolore. Sembra che l'estradiolo possa avere un ruolo pro-nocicettivo, e che gli androgeni possano essere buoni candidati per la modulazione delle risposte comportamentali e neuronali, di adattamento al dolore. Questa ipotesi è supportata da dati clinici che suggeriscono che bassi livelli di androgeni possono rappresentare un importante contributo all'incidenza di alcune sindromi dolorose come la fibromialgia. La terapia del dolore ed in particolare il trattamento con oppioidi, può modificare significativamente le funzioni riproduttive. Infatti, pazienti con dolore cronico non da cancro, che ricevono una terapia oppioide intratecale, mostrano una significativa diminuzione dei livelli plasmatici di testosterone, associato alla perdita della libido e della potenza sessuale. Nelle donne, invece, il trattamento con oppioidi è associato con amenorrea. Anche studi su animali riportano alterazioni del comportamento sessuale e riduzione dei livelli plasmatici di testosterone in seguito a terapia con oppioidi a breve o lungo termine. Lo scopo del progetto è quello di valutare, in pazienti con dolore cronico benigno sottoposti a terapia oppiacea intratecale, la concentrazione plasmatica e tissutale (sistema nervoso centrale, gonadi, fegato) di morfina e dei suoi metaboliti e degli steroidi sessuali. Dal momento che tali sostanze sono presenti nel sangue e nei tessuti in bassissime concentrazione, è richiesto lo sviluppo di una tecnica altamente sensibile quale LC/MS/MS. Utilizzando lo strumento a triplo quadrupolo 320-MS Varian, in dotazione al Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, il primo ed il terzo quadrupolo agiscono da filtri di massa, mentre il quadrupolo centrale, riempito con un gas inerte (azoto o argon), come cella di collisione. Uno strumento a triplo quadrupolo è in grado di operare in modalità "product ion scan", dove il primo quadrupolo seleziona uno ione di rapporto m/z predeterminato e dopo la frammentazione il terzo quadrupolo effettua una scansione su un determinato range di massa. In questo modo è possibile, dall'analisi dei frammenti, avere informazioni sull'identità di una molecola. Nella modalità "parent ion scan" invece è il terzo quadrupolo che è sintonizzato permanentemente su un dato rapporto m/z, mentre il primo quadrupolo lavora in scansione su un range di massa. Questa modalità permette di individuare classi di molecole strutturalmente simili. Le modalità "parent ion scan" e "product ion scan" sono utili soprattutto per studi sul metabolismo. Nel nostro caso la determinazione quantitativa della morfina viene effettuata mediante un sistema accoppiato con la cromatografia liquida in modalità, "single ion monitoring" (SRM). In questo caso l'identità della molecola è nota a priori ed il primo quadrupolo è fissato su un valore determinato di m/z, per la morfina è 286 [M+H<sup>+</sup>], mentre il terzo su quello di un frammento caratteristico per quella molecola. La modalità SRM permette di aumentare la specificità del sistema di rivelazione con conseguente riduzione del limite di rivelazione (LOD). Questo permette di rivelare la morfina presente nel sangue e nei tessuti in bassissime concentrazione, a livello dei ppb. Il progetto viene svolto in collaborazione con la Prof. Annamaria Aloisi e la D.ssa Ilaria Ceccarelli del Dipartimento di Fisiologia - Sez. Neuroscienze e Fisiologia Applicata dell'Università di Siena.

	<b>Descrizione fasi e sottofasi Fase di progetto/programma</b>	<b>Tempi di realizzazione (n. giorni)</b>	<b>Obiettivi delle singole fasi</b>
1	Fase unica di progetto	90	

Le attività sopra descritte potranno ripetersi anche in maniera sovrapposta nel corso del periodo di riferimento

**Durata Fase di progetto/programma [giorni]: 90**

Il Proponente

Il Responsabile Fase di progetto/programma  
per accettazione della responsabilità

---

---