

신규 백금착물 항암제 KBP31705-C127, KBP30603-901의 Cisplatin 및 Carboplatin과의 약동력학적 동태 비교

정인숙 · 이주선 · 허수정 · 김진숙 · 진창배* · 김동현 · 김명수 · 박경수¹
손연수² · 백형기² · 조양하² · 박종세

한국과학기술연구원 응용과학연구부 도핑 콘트롤센터, ¹특성분석센터, ²무기화학부

Comparisons in Pharmacokinetic Profiles of New Platinum Coordination Complexes, KBP31705-C127 and KBP30603-901 with Cisplatin and Carboplatin

Insook JUNG, Juseon LEE, Soojung HUH, Jinsook KIM, Changbae JIN*,
Donghyun KIM, Myungsoo KIM, Kyungsu PARK¹, Younsoo SOHN²,
Hyounggee BACK², Yangha CHO² and Jongsei PARK

*Doping Control Center, ¹Advanced Analysis Center and
²Inorganic Chemistry Section, Division of Applied Science,
Korea Institute of Science and Technology, P.O.Box 131, Cheongryang, Seoul, Korea*

(Received September 5, 1996; accepted November 1, 1996)

Abstract-The present study examined pharmacokinetic profiles of KBP31705-C127 and KBP30603-901, new platinum coordination complexes synthesized as anticancer candidates, in comparison with two well-known platinum-containing anticancer agents, cisplatin and carboplatin in rats. Under sodium pentobarbital anesthesia of male Sprague-Dawley rats, urinary bladder, and femoral artery and vein were catheterized for urine collection, blood sampling and drug injection, respectively. Following i.v. administration of cisplatin (2 mg/kg), KBP31705-C127 (2 mg/kg), carboplatin (20 mg/kg) or KBP30603-901 (20 mg/kg), blood samples were collected at 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60 and 120 minutes. Urine samples were collected at 1-hr interval for 4 hr. Platinum concentrations in plasma and urine were measured using an inductively coupled plasma-mass spectrometer. The plasma concentration-time curves were biphasic for all drugs during the time period studied. Compared with cisplatin, KBP31705-C127 showed similar decay patterns in the alpha- and beta-phases with slightly lower plasma concentrations. Urinary platinum excretion for cisplatin and KBP31705-C127 was 56 and 52% of the administered dose in 4 hr, respectively. With regard to carboplatin and KBP30603-901, a similar decay pattern was also observed in the alpha-phase. The half life of KBP30603-901 in the beta-phase, however, was much longer than that of carboplatin, which was consistent with the urinary excretion results that 46 and 59% of the administered dose were excreted in the urine in 4hr, respectively. The results suggest that platinum coordination complexes are primarily excreted via the renal route and KBP30603-901 can elicit longer duration of action due to slower renal excretion compared to carboplatin.

Keywords □ KBP31705-C127, KBP30603-901, cisplatin, carboplatin, platinum, pharmacokinetic profiles, rat.

백금착물 항암제인 cisplatin [*cis*-diamminedichloroplatinum (II)]이 임상에 사용된 이래로 암치료에 있어서 많은 효과를 보아왔다. 특히 고환, 난소, 자궁경부, 방광, 경두부 등의 고형암 치료제로서 많은 효과를 보여 주었다 (Creaver 등, 1982; Leh 등, 1976; Penta 등, 1983; Presrayko 등, 1979).

Rosenberg 등 (1965)이 세포 분열에 있어 전장의 영향을 검토하던 중 NH_4^+ 와 Cl^- 가 존재하는 배지내에서 E. coli가 백금 전극에서 유리되는 platinum에 의해 세포분열이 저해되고, 세포가 정상의 300배나 긴 필라멘트 모양으로 성장하는 것을 관찰한 이후, cisplatin과 *cis*-tetrachlorodiamineplatinum(IV)의 항암활성이 밝혀지고 (Rosenberg 등, 1969) 백금착물에 대한 항암활성 연구가 활발해졌다. 그 결과 *cis*-

* To whom correspondence should be addressed.

platin은 leukemia L1210, P388에 대해 항종양활성을 나타내었으며 (DeConti 등, 1973; Leh 등, 1976) 임상에 있어서도 탁월한 효과를 나타내었다. 그러나 cisplatin은 난청, 오심, 구토, 말초신경관련질환같은 부작용으로 사용에 많은 제약을 받아 임상적 유용성이 감소되었다 (Barnard 등, 1989; Blachley 등, 1981; Carter 등, 1984; Durant 등, 1980; Krakoff 등, 1979; Penta 등, 1983; Prestayko 등, 1979). 따라서 암치료에 있어서 부작용이 적은 항암제의 필요성이 대두되어 다른 백금착물 항암제를 찾던 중 개발된 것이 carboplatin [cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II)]으로서 항암효과는 cisplatin보다 약간 떨어지나 신장독성과 신경독성에 있어서는 부작용이 적어 현재 임상에서 많이 사용되고 있는 백금착물 항암제이다 (Barnard 등, 1989; Calvet 등, 1982; Cleare 등, 1978; Curt 등, 1983; Wiltshaw 등, 1983).

이러한 기존의 백금착물 항암제보다 우수한 백금착물 항암제를 개발하기 위해서는 cisplatin보다는 항암효과가 우수하거나 비슷하면서도 carboplatin보다는 부작용이 적거나 비슷한 정도의 백금착물 항암제 후보물질을 합성을 통해 도출해 나가는 것이 필요하며 또한 이러한 후보물질들이 신약화되기 위해서는 그들의 체내 동태를 파악하는 것이 필수적이다. 따라서 본 연구에서는 KIST에서 합성된 백금착물 항암제 후보물질인 KBP31705-C127 {[(±)trans-1,2-cyclohexanediamine](dibenzylmalonato)platinum(II)}과 KBP30603-901 {polyhydroxy[L-asparto-((±) trans-1,2-cyclohexanediamine)platinum(II)]phosphazene}의 체내동태를 조사하기 위한 일환으로서 rat에서의 혈중 및 urine농도의 경시적인 변화를 측정하였으며 또한 기존의 cisplatin 및 carboplatin의 체내동태와 비교하는 약동력학적 연구를 수행하였다. 생체 시료인 plasma와 urine에서의 백금량은 ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer)를 이용하여 측정되었다 (Allain 등, 1992; Nygren 등, 1990).

실험방법

시험 물질

Cisplatin은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)에서 구입하여 사용하였고, Carboplatin, KBP31705-C127 및 KBP30603-901은 KIST의 무기화학부에서 합성된 것을 제공받아 사용하였다.

실험 동물

실험동물은 식품의약품안전본부의 독성연구소에서 분양 받은 웅성 230-300 그램의 Sprague-Dawley rat을 사용하였으며, 사료는 실험동물용 고형사료를, 물은 상수를 자유로이 섭취시켰고, 본 연구소 동물사육실에서 1주일간 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

투여량의 설정

Cisplatin의 maximum tolerated dose는 rat에 6.5 mg/kg이고 carboplatin의 경우는 60 mg/kg이므로 cisplatin은 2 mg/kg를 그리고 carboplatin은 20 mg/kg 용량으로 생리식염수에 녹여 정맥주사하였고, KBP31705-C127은 2 mg/kg 용량이 되도록 10% 에탄올에 녹였고, polymeric 백금착물 항암제 후보물질인 KBP30603-901은 20 mg/kg 용량이 되도록 생리식염수에 녹여 rat에 2 ml/kg의 volume으로 정맥주사하여 실험하였다.

혈중 약물농도 측정

Sodium pentobarbital (50 mg/kg i.p.)로 마취된 rat의 좌측 대퇴부의 털을 제거하고 수술부위를 70% 에탄올로 소독한 후 좌측 대퇴동맥과 정맥을 분리하여 동맥내에는 끝이 약간 가늘게 되고 10 U/ml의 heparinized saline으로 채워진 PE-50 polyethylene tubing, 정맥내에는 PE-10 polyethylene tubing을 약 4 cm 정도 삽입시키고 silk suture를 사용하여 고정시킨 후 수술부위를 봉합한다. 상기와 같은 용량의 백금착물 항암제를 rat의 대퇴정맥에 주사한 후, 혈액을 0.25 ml씩 대퇴동맥으로부터 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120분에 heparin으로 처리된 microcentrifuge tube에 채취하여 즉시 얼음에 담가 냉각시킨 후 refrigerated centrifuge를 사용하여 원심분리시킨(3,000×g, 10분) 후 plasma를 분리하여 -70 °C에서 보관하였다가 분석전에 상온에서 녹여 총 백금량을 측정하였다. 그리고 0.25 ml의 혈액을 채취한 후 같은 양의 생리식염수를 동맥을 통하여 보충하였다.

Urinary excretion 측정

Sodium pentobarbital로 마취된 위와 동일한 rat의 하복부의 털을 제거하고 70% 에탄올로 수술부위를 소독한 후 하복부 가운데를 짧게 절개하여 urinary bladder를 노출시키고 bladder내에 PE-50 polyethylene tubing에 연결된 heating에 의하여 끝이 약간 넓적하면서 둥글게 되어진 1 cm가량의 PE-90 polyethylene tubing의 끝부분을 삽입한 후 고정하여 catheterization시키고 수술부위를 봉합하고 비자의적인 urine의 배출을 방지하기 위하여 urethral orifice를 결찰하였다. 약 30-60분동안 안정화시켜 urine이 일정하게 배출되어짐을 확인한 후 정맥내로 약물을 투여하고 1시간 간격으로 4시간동안 urine을 microcentrifuge tube에 채취하였다. Urine volume은 gravimetric 방법을 사용하여 측정하였으며 urine sample은 -70 °C에 보관하였다가 총 백금량을 측정하기 전에 상온에서 녹여서 분석하였다.

혈중 약물 농도와 urinary excretion연구는 동시에 수행되었으며 실험기간동안 필요하면 추가적으로 sodium pentobarbital을 복강주사하여 마취상태를 유지하였다.

총 platinum 분석

Plasma와 urine에 함유되어 있는 백금착물 화합물의 양은 총 백금의 양을 측정하므로써 계산되었으며 ICP-MS (Model ELAN5000, Perkin-Elmer, Norwalk, CT)를 이용하

Table I. Parameters for the determination of platinum using ICP-MS

For Time Factor:	1	Estimated Time	(min: sec)
Replicate Time (ms):	300	Replicate:	2:02
Dwell Time (ms):	100	Sample:	0:10
Scanning Mode: Peak Hop			
Sweeps/Reading:	3	Resolution:	Normal
Readings/Replicate:	1	Transfer Frequency:	Replicate
Number of Replicates:	5	Baseline Time (ms):	0
Points/Spectral Peak:	3	Polarity:	+
Description:			

Element/Mass	Mass	Time Factor	Omni Range
1 Pt	195	1	0.0
2 Pt	194	1	0.0

여 백금을 정량하였다. 내부 표준물질은 사용하지 않았고 백금의 측정 m/z는 194와 195를 이용하였으며, 기기조건은 Table I과 같다.

검량선은 50, 100, 500, 1000, 2000 ppb의 5개 농도를 plasma와 urine에 각각 spike시켜 측정하였으며 이 때 상관 계수 (r)는 0.996과 0.999로 좋은 직선성을 보여 주었고 백금의 검출한계는 signal to noise ratio를 5로 하였을 때 0.02 ppb였다. 백금 표준용액은 Perkin-Elmer사의 1000 ppm의 표준용액 (1000 µg/ml in 20% HCl)을 희석하여 사용하였다. Plasma sample은 50 µl의 plasma를 0.1 N-HNO₃ 용액으로 20배 희석시켜 총량을 1 ml로 하여 ICP-MS에 주입하였고, urine sample은 50 µl를 0.1 N-HNO₃ 용액으로 100배 희석하여 총량을 5 ml로 하여 ICP-MS에 주입하여 분석하였다.

Pharmacokinetic parameters 산출

혈중 농도의 분석은 weight를 주지않은 non-linear least square computer program인 PCNONLIN (Version 3.0, SCI, Lexington, KY)을 사용하여 산출되었다.

통계처리

통계학적인 유의성 검증은, analysis of variance에 따른 Duncan's multiple range test를 사용하거나 또는 Student's t-test를 사용하여 p value가 0.05미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 간주되며 실험 data는 평균치 ± 표준오차로서 표시되어진다.

결 과

Rat에 정맥주사된 백금착물 화합물들의 혈중 및 뇨중 농도 측정은 결합형과 유리형을 분리하지 않고 전체 약물농도를 측정하였다.

혈중 약물농도

혈중 농도의 경시적인 패턴은 Fig. 1과 Fig. 2에서 나타난 바와 같이 120분 동안에 걸쳐서 4가지 화합물 모두 bi-phasic curve를 보여주었다. Cisplatin과 KBP31705-C127은 KBP31705-C127이 약간 낮은 혈중 농도를 보여주었으나

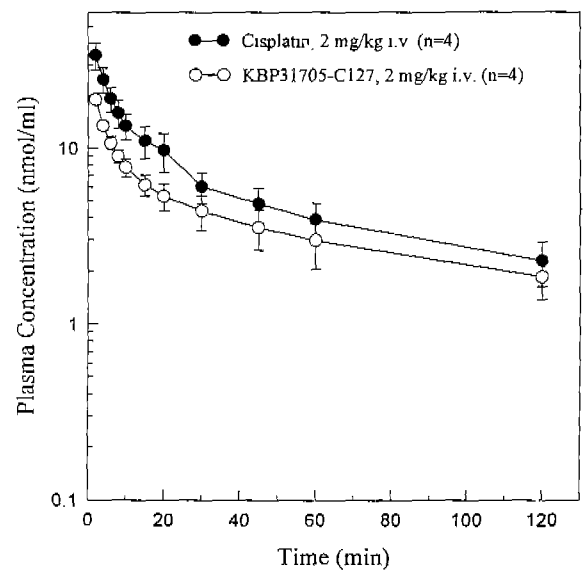


Fig. 1. Plasma levels of total drug following intravenous administrations of cisplatin (2 mg/kg) and KBP31705-C127 (2 mg/kg) to rats. Each point is a mean ± S.E. Number of animals in each group is given in parentheses.

distribution 및 elimination phase에서의 양상은 서로 유사한 경향을 나타내었다. Carboplatin과 KBP30603-901은 distribution phase에서 거의 동일한 혈중농도 및 패턴을 보여 주었으나 elimination phase에서는 KBP30603-901이 훨씬 느리게 소실됨을 보여 주었다. PCNONLIN에 의해 계산된 4개의 백금착물 화합물들의 혈중 농도와 시간에 대한 pharmacokinetic parameters가 Table II에 나타나 있다. Alpha-phase의 반감기는 매우 짧아서 2분내지 4분사이로 모든 화합물들에서 서로 비슷하였으나 beta-phase의 반감기는 KBP30603-901의 경우 약 72분으로서 carboplatin의 반감기 약 27분에 비해서 유의성있게 더 길게 나타났다.

Urinary excretion

Fig. 3과 Table III에서 나타난 바와 같이 백금착물 화합물들은 주로 renal route를 통해 urine으로 배출됨을 알 수 있었으며 cisplatin, KBP31705-C127, carboplatin 및 KBP

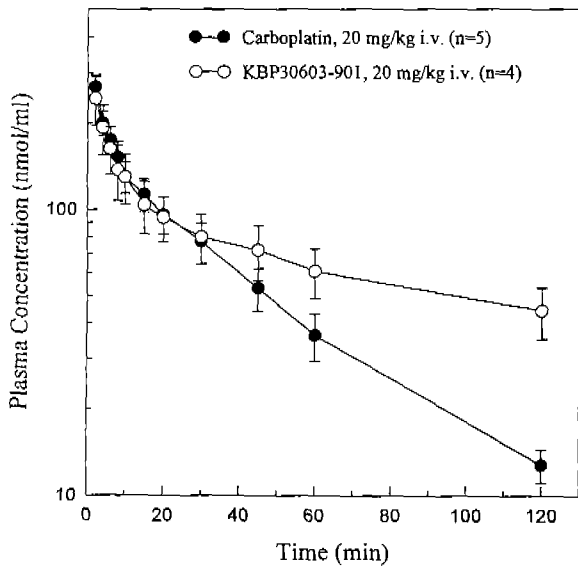


Fig. 2. Plasma levels of total drug following intravenous administrations of carboplatin (20 mg/kg) and KBP30603-901 (20 mg/kg) to rats. Each point is a mean \pm S.E. Number of animals in each group is given in parentheses.

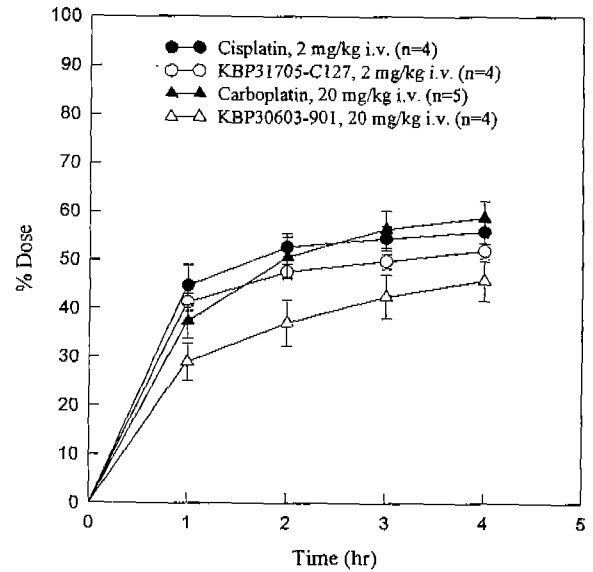


Fig. 3. Cumulative urinary drug excretion as a % of dose following intravenous administrations to rats. Each point is a mean \pm S.E. Number of animals in each group is given in parentheses.

Table II. Pharmacokinetics of cisplatin, KBP31705-C127, carboplatin, KBP30603-901 in rats.

Parameters	Cisplatin	KBP31705-C127	Carboplatin	KBP30603-901
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)	145.4 \pm 28.4	97.9 \pm 41.2	1263.7 \pm 204.4	2175.9 \pm 320.6
A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	7.09 \pm 1.42	4.82 \pm 0.81	37.8 \pm 4.62	41.09 \pm 7.75
B ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	2.72 \pm 0.71	1.25 \pm 0.34	28.91 \pm 4.06	21.16 \pm 4.00
Alpha (min^{-1})	0.266 \pm 0.036	0.353 \pm 0.076	0.298 \pm 0.031	0.216 \pm 0.03
Beta (min^{-1})	0.023 \pm 0.002	0.019 \pm 0.005	0.027 \pm 0.002	0.010 \pm 0.001*
$t_{1/2\alpha}$ (min)	2.78 \pm 0.44	2.29 \pm 0.52	2.42 \pm 0.29	3.40 \pm 0.44
$t_{1/2\beta}$ (min)	31.82 \pm 3.31	45.21 \pm 12.28	26.87 \pm 2.88	71.90 \pm 5.24*
Vss (ml)	98.2 \pm 18.9	110.1 \pm 29.5	80.9 \pm 8.2	88.74 \pm 12.7

Data are expressed as means \pm S.E. (n=4 to 5). A and B are the concentration constants. Alpha and Beta are the rate constants for the distribution and elimination phases, respectively. Vss is the volume of distribution at steady state. *p<0.01 compared with the carboplatin group.

30603-901이 각각 투여량의 56, 52, 59, 46% 정도가 4시간 동안에 urine으로 배출되었으나 KBP30603-901의 경우 carboplatin에 비해 유의성 있게 더 낮게 배출되었다 (Table III). Fig. 3에서 보면 cisplatin과 KBP31705-C127은 urinary excretion 패턴이 서로 비슷하였으나 carboplatin과 KBP30603-901에 있어서는 KBP30603-901이 비교적 느리게 배출되는 것으로 나타나 있다.

고 찰

본 연구에서는 ICP-MS를 사용하여 총 백금을 정량하

Table III. Urinary excretion of cisplatin, KBP31705-C127, carboplatin, KBP30603-901 in rats following intravenous administration

Compounds	Dose	% Dose in urine in 4 hr
Cisplatin	2 mg/kg	55.9 \pm 2.4
KBP31705-C127	2 mg/kg	52.0 \pm 1.5
Carboplatin	20 mg/kg	58.8 \pm 3.5
KBP30603-901	20 mg/kg	45.8 \pm 4.1*

Data are expressed as means \pm S.E. (n=4 to 5). *p<0.05 compared with the carboplatin group.

로써 백금착물 항암제 및 후보물질들의 rat에서의 약동력학적 동태를 조사 비교하였다. 백금검출 이온은 m/z 194와 195를 이용하였고, 검출한계는 single-to-noise ratio를 5로 하였을때 0.02 ppb (0.02 ng/ml)까지 혈중 및 뇨에서 측정 가능하였다. KBP31705-C127과 KBP30603-901은 구조상으로 cisplatin보다는 carboplatin에 더욱 유사한 화합물들로서 KBP31705-C127은 물에 잘 녹지 않는 관계로 10% 에탄올 용액으로써 2 mg/2 ml/kg의 용량정도만 투여할 수가 있었으므로 저용량으로 투여되어지는 같은 용량의 cisplatin과 비교되어졌으며 KBP30603-901의 경우는 물에 잘 녹는 관계로 20 mg/2 ml/kg의 용량으로 구조상으로 보다 유사한 대조물질로서 고용량으로 투여되어지는 같은 용량의 carboplatin과 비교되어졌다. 총 약물 농도로 측정된 혈중농도와 시간과의 관계에서 KBP31705-C127은 cisplatin과 비교하여 alpha-phase에서는 혈중 농도가 약간 낮지만 비슷한 분포양상을 보여 주었으며 beta-phase에서는 약간 느리게 소실되는 경향이 있었지만 전체적으로는 서로 비슷한 약동

력학적 동태를 나타내는 것으로 사료된다. KBP30603-901은 carboplatin과 비교하여 alpha-phase에서는 거의 비슷한 분포양상을 보여 주었으나, beta-phase에서는 훨씬 느리게 감소하여 반감기가 길다는 것을 보여주며 이것은 4시간 동안 urine으로 배출되는 양이 투여량의 13%정도가 적게 나타난다는 결과와도 일치하는 것이다. Rat에 있어 urine으로 4시간동안 배출된 백금착물 화합물들의 양이 투여량의 46-59%정도로서 주로 renal route를 통해 urine으로 배출되는 것으로 사료되며 cisplatin의 경우 52%정도로서 이미 보고된 결과와도 유사하게 나타났으나 carboplatin의 경우 59%정도로서 90%정도가 unchanged form으로 배출된다는 보고와는 상당한 차이를 나타내었다(Siddik 등, 1987). Carboplatin에 있어서 이런 차이는 아마도 사용된 rat의 strain과 sex 양자에 있어서의 차이점때문에 기인되리라 추정된다.

이상에서 살펴본 pharmacokinetics를 종합하여 보면 cisplatin과 KBP31705-C127은 서로 유사한 약동력학적 동태를 나타내나 KBP30603-901은 carboplatin에 비해서는 느린 urinary excretion때문에 체내에서 머무르는 시간이 길어서 혈중에서 좀 더 오랜 기간동안 비교적 높은 유효농도를 유지할 수 있는 화합물이라 추정된다.

참고문헌

- Allain, P., Berre, S., Mauras, Y. and Le Bouil, A. (1992). Evaluation of inductively coupled mass spectrometry for the determination of platinum in plasma. *Biological Mass Spectrometry* **21**, 141-143.
- Bannister, S. J., Sternson, L. A. and Repta, A. J. (1979). Urine analysis of platinum species derived from cis-dichlorodiammineplatinum(II) by high-performance liquid chromatography following derivatization with sodium diethyldithiocarbamate. *J. of Chromatography* **173**, 333-342.
- Barnard, C. F. J. (1989). Platinum anti-cancer agents: twenty years of continuing development. *Platinum Metals Rev.* **33**, 162-167.
- Cohen, J. D. and Robins H. I. (1987). Hyperthermic enhancement of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) cytotoxicity in human leukemia cells *in vitro*. *Cancer Res.* **47**, 4335-4337.
- Curt, G. A., Grygiel, J. J., Corden, B. J., Ozols, R. F., Weiss, R. B., Tell, D. T. Myers, C. E. and Collins, J. M. (1983). A phase I and pharmacokinetic study of diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum (NSC 241240). *Cancer Res.* **43**, 4470-4473.
- DeConti, R. C., Toftness, B. R., Lange, R. C. and Creasey, W. A. (1973). Clinical and pharmacological studies with cis-diaminedichloroplatinum(II). *Cancer Res.* **33**, 1310-1315.
- Hannan, M. A., Al-Dakan, A. A., Hussain, S. S. and Amer, M. H. (1989). Mutagenicity of cisplatin and carboplatin used alone and in combination with four other anticancer drugs. *Toxicology* **55**, 183-191.
- Harland, S. J., Newell, D. R., Siddik, Z. H., Chadwick, R., Calvert, A. H. and Harrap, K. R. (1984). Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res.* **44**, 1693-1697.
- Kelland, L., R. Jones, M., Abel, G., Valenti, M., Gwynne, J. and Harrap, K. R. (1992). Human ovarian-carcinoma cell lines and companion xenografts: a disease-oriented approach to new platinum anticancer drug discovery. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **30**, 43-50.
- Kelsen, D. P., Scher, H., Alcock, N., Leyland-Jones, B., Donner, A., Williams, L., Greene, G., Burchenal, J. H., Tan, C., Philips, F. S. and Young, C. W. (1982). Phase I clinical trial and pharmacokinetics of 4-carboxyphthalato(1,2-diaminocyclohexane)platinum(II). *Cancer Res.* **42**, 4831-483.
- Kidani, Y., Inagaki, K., Yashiro, T., Tashiro, T. and Tsukagoshi, S. (1979). Antineoplastic activity of platinum complexes of trans-(dl)-1,2-cyclopentanediamine. *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 829-830.
- Kim, D. K., Kim, H. T., Cho, Y. B., Tai, J. H., Ahn, J. S., Kim, T. S., Kim, K. H. and Hong, W. S. (1995). Antitumor activity of cis-malonato[(4R,5R)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II), a new platinum analogue, as an anticancer agent. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **35**, 441-445.
- Knox, R. J., Friedlos, F., Lydall, D. A. and Roberts, J. J. (1986). Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: evidence that cis-diamminedichloroplatinum(II) and cis-diammine(1,1-cyclobutane-dicarboxylato)platinum(II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. *Cancer Res.* **46**, 1972-1979.
- Konishi, H., Usui, T., Sawada, H., Uchino, H. and Kidani, Y. (1981). Effects of anticancer platinum compounds on *Escherichia coli* strains with normal and defective DNA repair capacity. *Gann.* **72**, 627-630.
- Leh, F. K. V. and Wolf, W. (1976). Platinum complexes: a new class of antineoplastic agents. *J. of Pharmaceutical Sciences* **65**, 315-328.
- Rosenberg, B., Van Camp, L. and Krigas, T. (1965). Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* **205**, 698-699.
- Rosenberg, B., Van Camp, L., Trosko, J. E. and Mansour, V. H. (1969). Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature* **222**, 385-386.
- Siddik, Z. H., Newell, D. R., Boxall, F. E. and Harrap, K. R. (1987). The comparative pharmacokinetics of carboplatin and cisplatin in mice and rats. *Biochem. Pharmacol.* **36**, 1925-1932.
- Van der Vijgh, W. J. F. (1991). Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *Clin. Pharmacokinet.* **21**, 242-261.