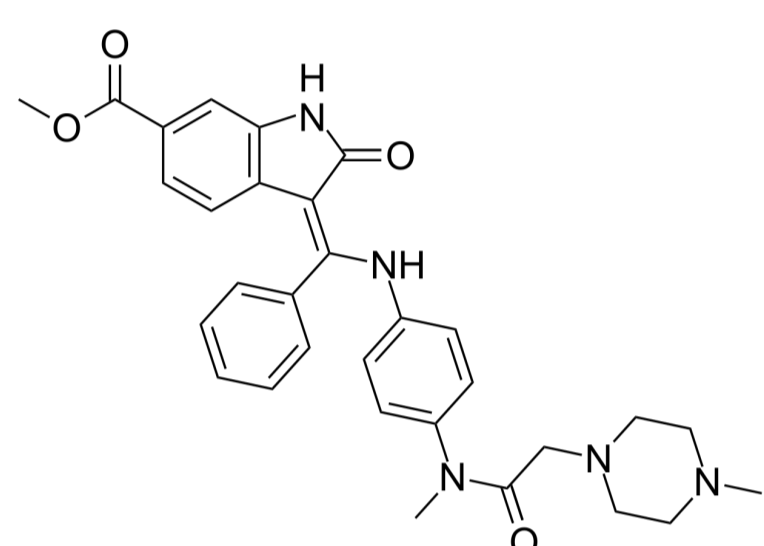
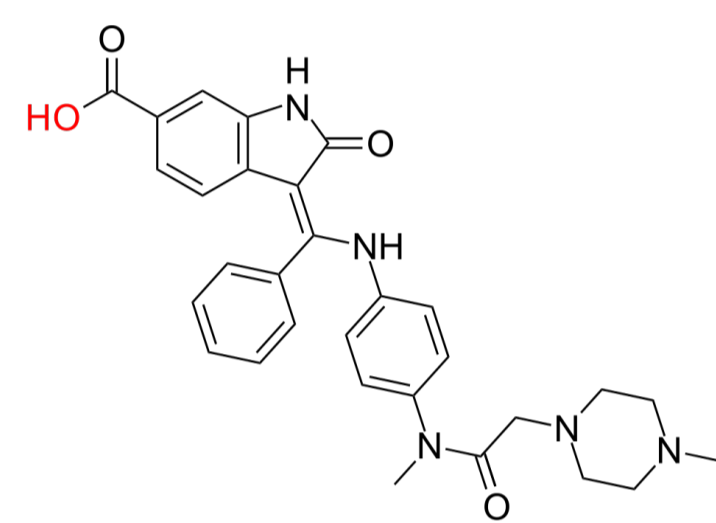


Wstęp

- Nintedanib (NIN) hamuje kluczowe procesy związane z postępującym włóknieniem płuc i jest stosowany w leczeniu pacjentów z postępującym włóknieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej
- Częste działania niepożądane w trakcie terapii NIN tj. biegunka, nudności i wymioty nierzadko prowadzą do konieczności zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia
- Terapeutyczne monitorowanie stężeniem leku (TDM) może pomóc w optymalizacji terapii poprzez oznaczenie stężenia leku w osoczu, ograniczając działania niepożądane i umożliwiając kontynuowanie leczenia



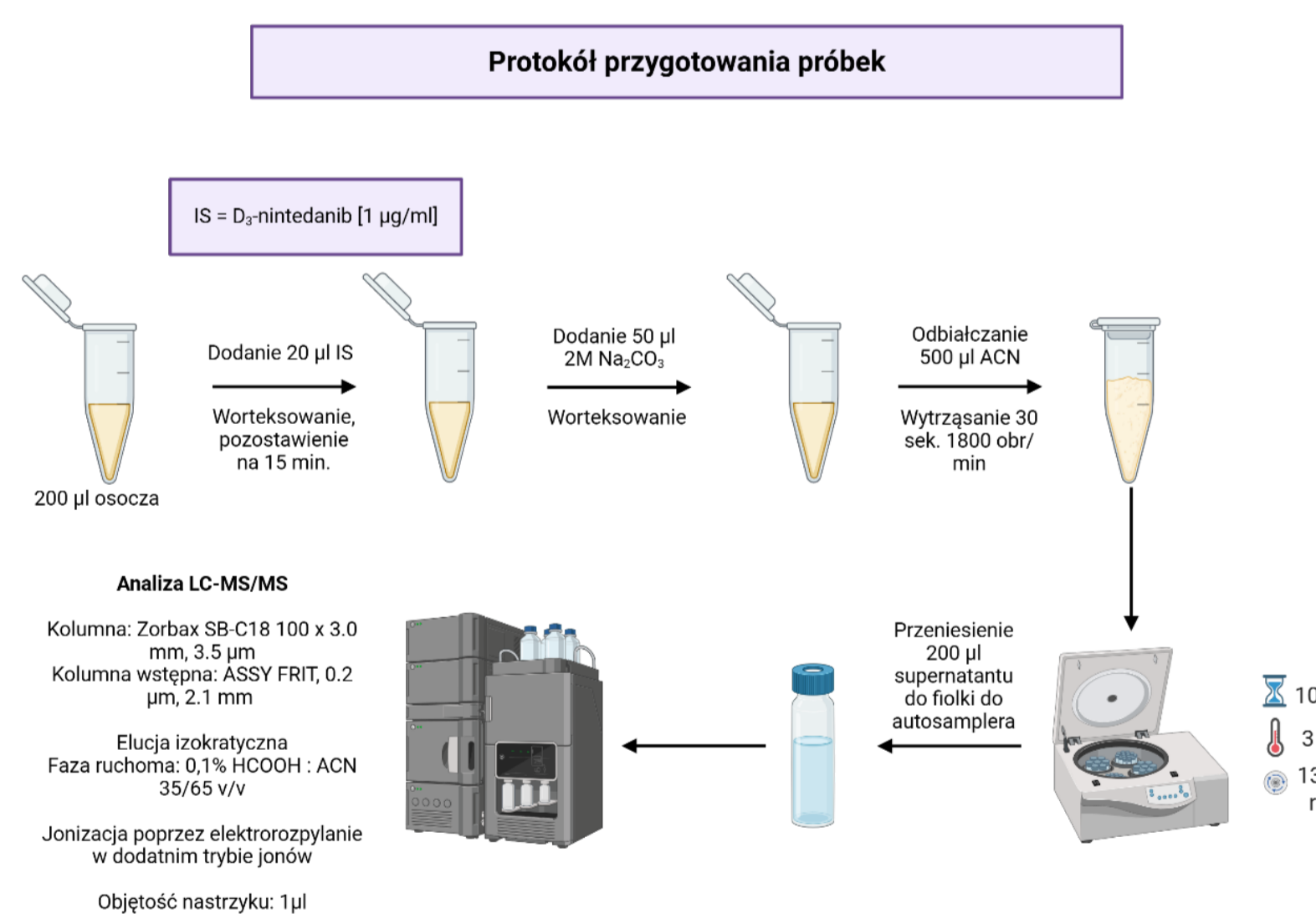
Ryc. 1. Nintedanib



Ryc. 2. BIBF 1202 - aktywny metabolit NIN

Metodyka

Projekt został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie (numer zgody: KBT-5/3/2024).



Ryc. 3. Protokół przygotowania i oznaczania próbek

LC-MS/MS:

- System UPLC Acquity I-Class Plus (Waters), wyposażony w pompę gradientową czterokanałową, piec kolumnowy, odgazowywacz oraz chłodzony autosampler, sprzężony z tandemowym spektrometrem mas XEVO TQ-XS I-Class (Waters).
- Kolumna chromatograficzna:** Kolumna Zorbax SB-C18 (100 × 3,0 mm, 3,5 µm, Agilent Technologies) z przedkolumną ASSY FRIT (0,2 µm, 2,1 mm, Waters).
- Faza ruchoma: 0.1% kwas mrówkowy i acetonitryl (35:65, v/v)

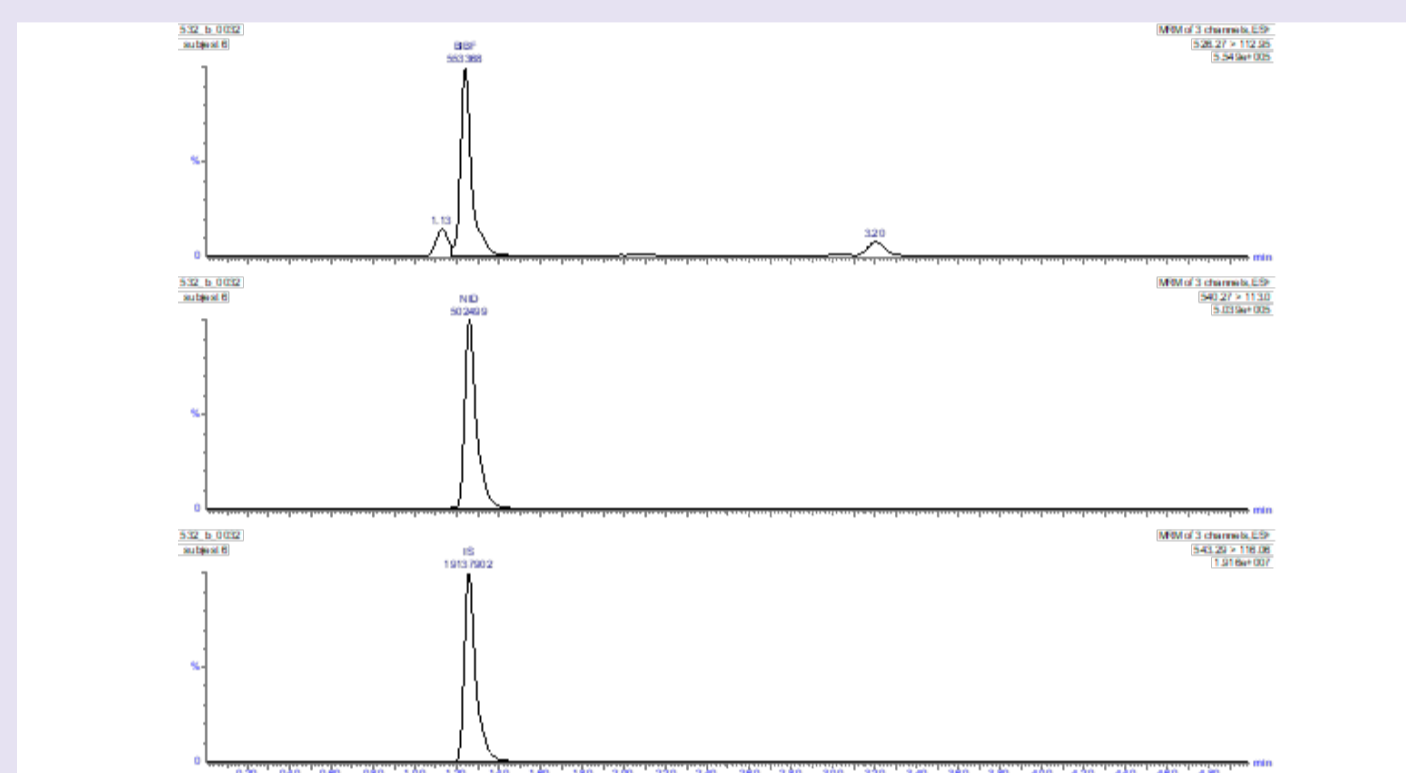
	DP [V]	CE [eV]	Przejścia MRM
NIN	75	24	540.27 → 113.00
BIBF 1202	43	20	526.27 → 112.95
IS	62	24	543.29 → 116.06

Tab. 1. Parametry MS. DP - Potencjał deklasteryzacji, CE - Energia kolizji

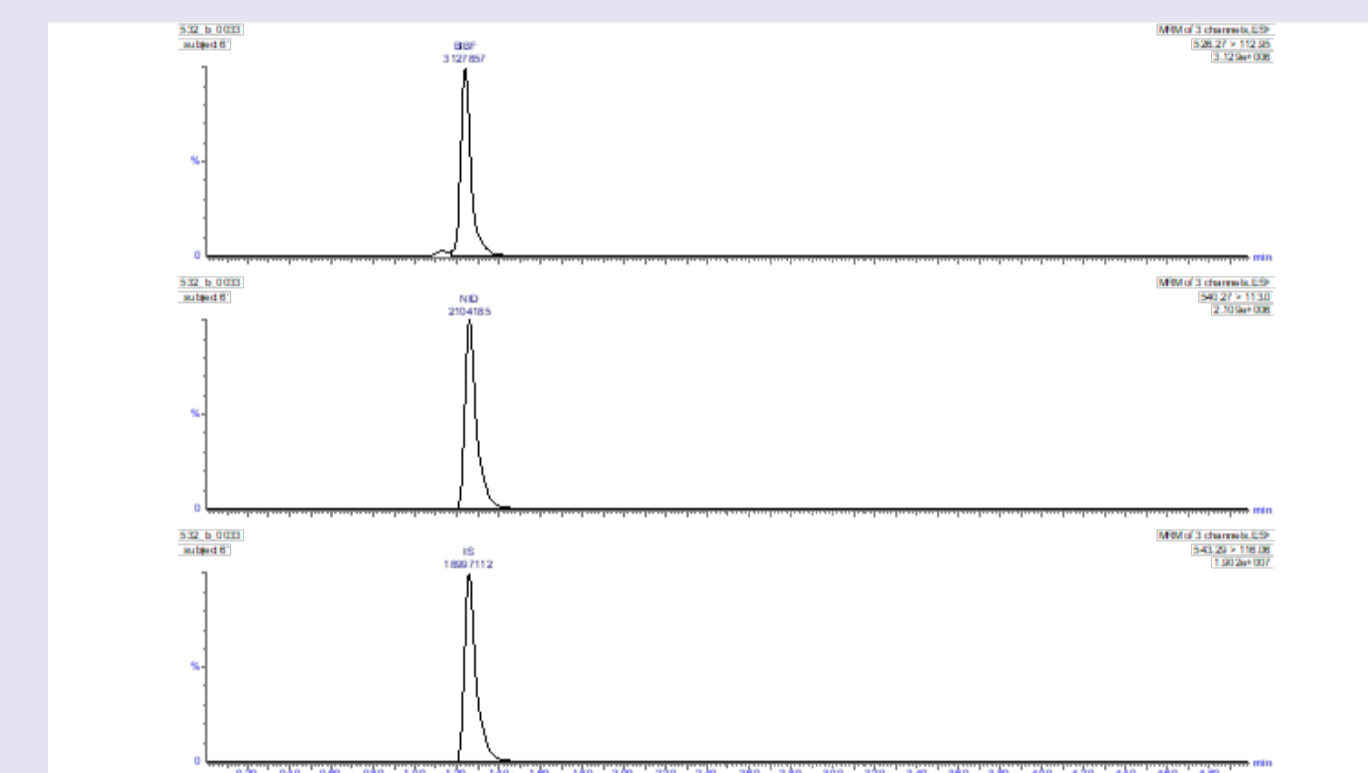
Wyniki

Parametr	NIN	BIBF 1202
Zakres liniowy	2.00–200.00 ng/mL	
Średnia precyzja	Międzyseryjna	4.53%
	Wewnątrzseryjna	2.96%
Średnia dokładność	Międzyseryjna	107.3%
	Wewnątrzseryjna	102.2%
Stabilność	4 godziny w 30°C	2 godziny w 30°C
Zakres stężeń w próbkach pacjentów	C ₀ [ng/mL]	2.33–41.1
	C _{max} [ng/mL]	8.3–66.0
		2.89 – 93.6
		10.1 – 154.4

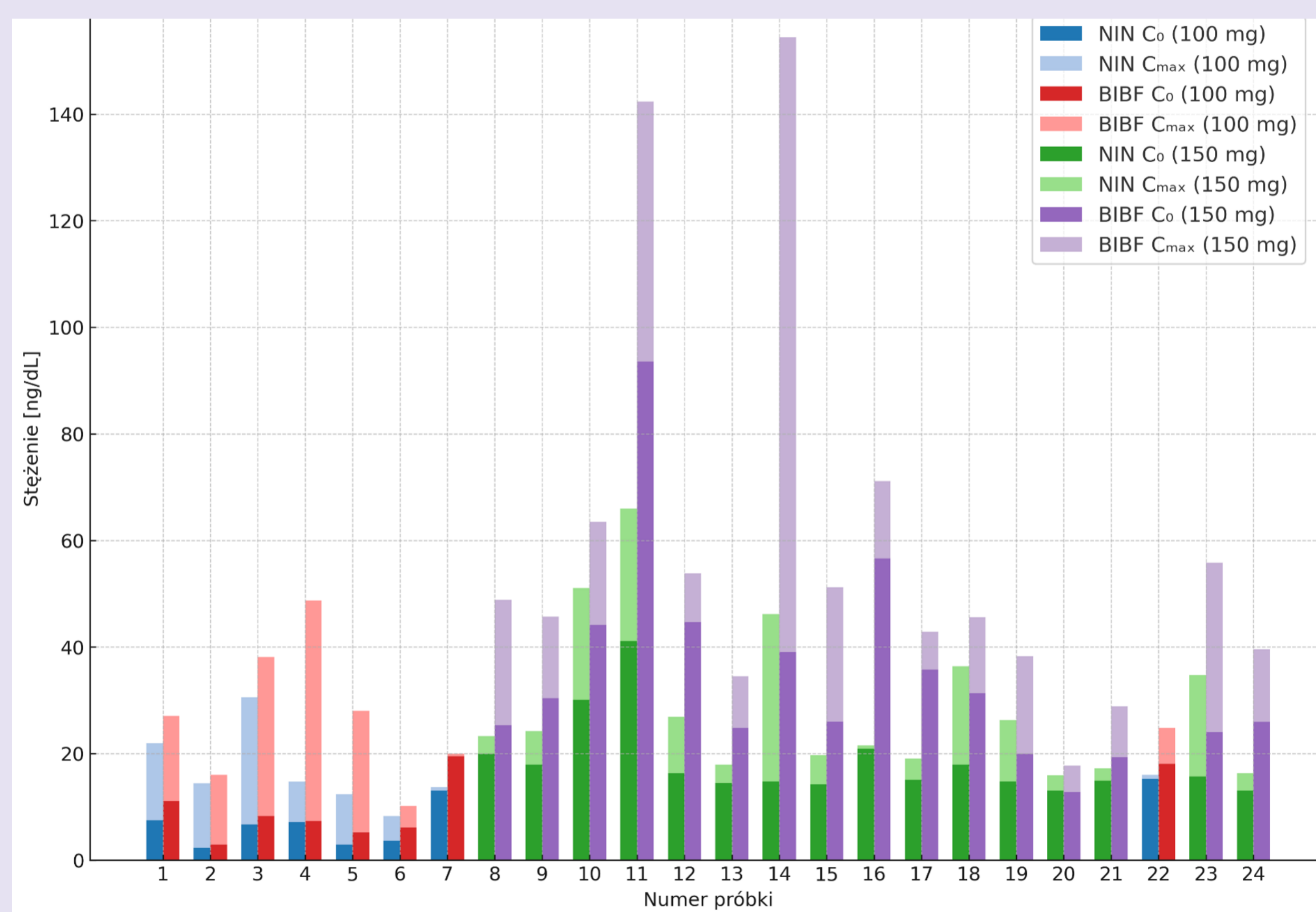
Tab 2. Parametry walidacyjne



Ryc. 4. Przykładowy chromatogram próbki pacjenta (C₀): C_{NIN} = 2.91 C_{BIBF1202} = 5.22 [ng/dL]



Ryc 5. Przykładowy chromatogram próbki pacjenta (C_{max}): C_{NIN} = 12.34 C_{BIBF1202} = 28.00 [ng/dL]



Ryc. 6. Stężenia NIN i BIBF 1202 w próbkach pacjentów leczonych w Klinice Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa. Oznaczenia zostały przeprowadzone w Sekcji Farmakokinetyki, Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej, Warszawa

Wnioski

Metoda analityczna:

- Opracowano i zwalidowano metodę UPLC-MS/MS jednoczesnego oznaczania NIN oraz jego aktywnego metabolitu - BIBF 1202 w ludzkim osoczu.
- Metoda wykazała wysoką czułość, dokładność i precyzję, spełniając wytyczne EMA.
- Zwalidowana metoda jest odpowiednia do terapeutycznego monitorowania stężenia leków (TDM) u pacjentów z postępującym włóknieniem płuc związanym z chorobami reumatycznymi.

Analiza oznaczanych stężeń NIN i BIBF 1202 pacjentów:

- Stężenia NIN i BIBF 1202 w osoczu znacznie różniły się między pacjentami, niezależnie od dawki, co podkreśla potrzebę personalizacji terapii.
- Rutynowe monitorowanie NIN i BIBF 1202 może poprawić bezpieczeństwo i skuteczność leczenia, szczególnie w populacjach z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi.