

Terapia monitorowana stężeniem leku to działanie zmierzające do takiego dawkowania leku u chorego, aby uzyskane stężenia mieściły się w zakresie przedziału terapeutycznego, czyli w zakresie stężeń charakteryzującym się dla danego leku dużym stopniem skuteczności działania oraz małym ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych. Stąd, nadrzędny celem projektu jest nowe podejście do badania (*in vitro* oraz *in vivo*) produktów metabolicznej biotransformacji leków z różnych grup terapeutycznych (antybiotyki, leki nasercowe, leki immunosupresyjne, leki psychotropowe) za pomocą łączonych technik separacyjnych. Prowadzone w ramach projektu badania skupiać się będą na opracowaniu oraz optymalizacji metod izolacji oraz oznaczania leków i ich metabolitów w oparciu o nowoczesne, efektywne techniki ekstrakcyjne, rozdzielcze oraz spektralne. Analiza związków biologicznie aktywnych będących przedmiotem badań, sprowadzać się będzie do oznaczania i identyfikacji wybranych leków i ich metabolitów w próbkach rzeczywistych (osocze, mocz, krew, tkanka). Badania te przebiegać będą w następujących etapach: przygotowania próbki (w oparciu o implementację enzymów frakcji mikrosomalnej komórek - mysich, szczurzych, ludzkich; elektrochemicznego generowania potencjalnych metabolitów - przy pomocy celi spektroelektrochemicznej oraz próbek klinicznych od pacjentów), separacji (przy zastosowaniu chromatografii cieczowej) oraz identyfikacji (detekcji za pomocą spektrometrii mas). Przyjęta metodologia badań metabolomicznych obejmować będzie wszystkie etapy postępowania analitycznego z uwzględnieniem opracowania danych na drodze bioinformatyki. Cel ten będzie realizowany na kilku płaszczyznach. Mianowicie, poprzez elektrochemiczną symulację metabolizmu (reakcje I i II fazy biotransformacji) wybranych leków za pomocą reaktora elektrochemicznego w połączeniu *on-line/off-line* ze spektrometrem mas (QqQ MS, MALDI). Ponadto, prowadzone będą przemiany metaboliczne *in vitro* wybranych analitów wobec enzymów metabolizujących, obecnych we frakcji mikrosomalnej komórek wątroby. Co więcej, przeprowadzona zostanie korelacja uzyskanych wyników z danymi uzyskanymi dla próbek rzeczywistych od pacjentów z oddziałów klinicznych. Powodem podjęcia niniejszej tematyki jest fakt, iż obecna wiedza dotycząca znajomości szlaków metabolicznych oraz metabolizmu najczęściej stosowanych związków biologicznie aktywnych (antybiotyki, leki psychotropowe, nasercowe, immunosupresyjne), jest decydująca dla wyjaśnienia oraz określenia toksyczności danego związku oraz mechanizmu działania na organizm człowieka. Wiedza dotycząca metabolizmu leków bazuje przede wszystkim na wynikach badań *in vivo* przeprowadzanych na próbkach krwi czy moczu uzyskanych od pacjentów. Ze względu na indywidualne zdolności metabolizowania oraz wydalania substancji leczniczych przez organizmy pacjentów, znacznie bardziej powtarzalne i wiarygodne wydają się być wyniki z eksperymentów *in vitro*. Opracowanie selektywnych i precyzyjnych metod oznaczania i rozdzielania wybranych leków należących do różnych grup terapeutycznych znajdzie potencjalne zastosowanie w metabolomice, dla celów diagnostyki biomedycznej. Tak kompleksowe podejście nie były dotąd prowadzone dla grupy związków będących przedmiotem badań. Uzyskane wyniki będą niezbędne w optymalizacji metod oznaczania oraz we wdrożeniu opracowanych metodyk w rutynowej analizie wybranych leków i ich metabolitów należących do różnych grup terapeutycznych. Obszar podejmowanych działań jest bardzo istotny z punktu widzenia nowoczesnej chemii analitycznej, w szczególności chromatografii oraz spektrometrii mas. Jest również odpowiedzią chemii analitycznej na potrzebę opracowania selektywnych metod oznaczania biologicznie ważnych analitów mających swoje źródło w medycynie. Aplikacja opracowanych metodyk analitycznych w diagnostyce medycznej może stanowić siłę napędową skuteczniejszej walki z powszechnymi w dzisiejszych czasach zagrożeniami, jak choroby autoimmunologiczne, nasercowe, psychiczne czy diagnostyka trudno gojących się ran oraz infekcje bakteryjne.