

Niezmiernie istotnym elementem określającym skuteczność farmakoterapii jest ocena metabolizmu leków. Organem w największej mierze zaangażowanym w procesy metaboliczne leków w organizmach zwierzęcych oraz ludziach jest wątroba. Skutki efektu pierwszego przejścia mogą być pozytywne lub negatywne, a niektóre leki podawane są chorym w postaci proleku i aby wykazać efekt farmakologiczny muszą być poddane aktywacji przez enzymy zlokalizowane w wątrobie. Substancje chemiczne wpływają na wzrost bądź spadek aktywności enzymów wątrobowych.

Ustalenie dróg metabolizmu, zdolności do aktywacji bądź inaktywacji enzymów wątrobowych jest niezmiernie istotnym elementem podczas długiego procesu projektowania nowych leków. Wykorzystywanie zwierząt laboratoryjnych na etapie projektowania nowych leków i oceny ich metabolizmu nie jest możliwe ze względu na konieczność użycia dużej ilości zwierząt. W tej sytuacji niezmiernie ważnym elementem są badania metabolizmu prowadzone w warunkach *in vitro*. Istnieje kilka systemów imitujących działanie enzymów wątrobowych, zaliczyć tutaj można: izoenzymy cytochromu P450, frakcje S9 wątroby, enzymy mikrosomalne, komórki hepatocytów zarówno świeże oraz unieśmiertelnione. Stworzenie systemu, który najwierniej odtwarza drogi metabolizmu występujące w warunkach *in vivo* umożliwi zmniejszenie wykorzystania ogólnej liczby zwierząt doświadczalnych wykorzystywanych do badań. Niestety w każdym z zaproponowanych powyżej systemów głównym elementem są układy biologiczne, które zawsze wykazują różnice między seriami czy producentami. W związku z tym, aby otrzymać wiarygodne wyniki, należy zwiększyć wydajność testów *in vitro*. Idealnym narzędziem do tego celu wydaje się mikroekstrakcja do fazy stałej (solid phase microextraction, SPME).

Stworzona w 1990 roku metoda SPME umożliwia dokładną analizę wybranych związków chemicznych zlokalizowanych w danym środowisku. Jednym z zastosowań tej metody jest metabolomika oraz analizy celowane związków chemicznych, w tym leków i ich metabolitów. Zasada metody opiera się na ekstrakcji związków z badanej matrycy na powierzchnię cienkiego włókna bądź blaszki pokrytej warstwą absorpcyjną lub adsorpcyjną. W tej metodzie matrycą może być roztwór wodny, np. medium komórkowe, czy tkanka stała. Jednocześnie z procesem ekstrakcji zachodzi oczyszczanie analizowanej próbki oraz natychmiastowy spadek aktywności enzymów, co powoduje zahamowanie metabolizmu ułatwiając późniejsze analizy.

Metodę SPME można prowadzi w formie wysokowydajnych analiz 96-dołkowych układów. W niniejszym projekcie skupieni jesteśmy na przystosowaniu i walidacji procedury opartej na mikroekstrakcji do fazy stałej do analizy procesów metabolizmu leków oraz kandydatów na leki generowanego w warunkach *in vitro*. Spowoduje to zmniejszenie całkowitej liczby zwierząt laboratoryjnych wykorzystywanych podczas fazy badań przedklinicznych nowych kandydatów na leki.