

Streszczenie*mas*

We współczesnej medycynie coraz większym zainteresowaniem cieszy się terapia personalizowana. Jednym z głównych jej narzędzi jest monitorowanie stężenia leku *TDM – therapeutic drug monitoring*). Wiąże się ono z badaniem stężenia substancji czynnej we krwi pacjenta w celu dopasowania optymalnego dawkowania. Analiza substancji leczniczych w płynach ustrojowych wymaga odpowiedniego przygotowania próbki tj. oczyszczenia i/lub zagęszczenia. Najbardziej popularną metodą izolacji substancji leczniczych z osocza jest ekstrakcja ciecz-ciecz z użyciem rozpuszczalników organicznych (*LLE – liquid liquid extraction*), ponieważ jest szybka, tania i ma niewielkie wymagania sprzętowe. Jednakże w związku z toksycznym wpływem rozpuszczalników organicznych na środowisko oraz personel laboratoryjny, poszukuje się nowych metod ekstrakcji, które mogłyby stanowić alternatywę dla *LLE*. Jedną z takich metod może być ekstrakcja w punkcie zmętnienia (*CPE – cloud point extraction*), która jest równie prosta i szybka jak *LLE*, a nie wywiera negatywnego wpływu na środowisko. W *CPE* wykorzystuje się środki powierzchniowo czynne, surfaktanty, które przy niskich stężeniach, występują w roztworach wodnych w różnych postaciach: monomerycznej, niekiedy również jako dimery oraz trimery. Wraz ze wzrostem stężenia, monomery związków powierzchniowo czynnych agregują się tworząc, powyżej granicy zwanej krytycznym stężeniem micelizacji (ang. *CMC – critical micelle concentration*), skupiska o koloidalnych rozmiarach, czyli micle. Na skutek omawianego zjawiska, obserwowanego jako mętnienie badanego układu, uzyskuje się rozdział dwóch faz.

Celem moich badań było sprawdzenie czy alternatywna metoda ekstrakcji–*CPE*, może być stosowana w oznaczaniu substancji czynnych leków metodą *LC-ESI-MS/MS (Liquid chromatography–electrospray ionization-tandem mass spectrometry)* w osoczu ludzkim. Metoda *CPE* jest stosowana od lat do ekstrakcji metali oraz związków organicznych z próbek środowiskowych. Tylko nieliczne publikacje opisywały jej zastosowanie do izolacji substancji czynnych leków. Zasadnym więc było przeprowadzenie eksperymentów, które miałyby na celu weryfikację skuteczności tej ekstrakcji oraz jej zastosowania w oznaczaniu substancji czynnych leków w osoczu. W dostępnej literaturze, brakowało opisanego przypadku użycia w metodzie analitycznej połączenia metody *CPE* z uważaną obecnie za najnowocześniejszą metodą rozdziału i detekcji związków chemicznych - chromatografią cieczową sprzężoną z tandemową spektrometrią mas (*LC-MS/MS*) wykorzystującą elektrorozpraszanie (*ESI – Electrospray Ionization*) jako sposób jonizacji. Wynikało to prawdopodobnie z obawy, iż używany w procesie ekstrakcji surfaktant, interferuje w oznaczaniu analitów poprzez obniżenie jonizacji, co obserwowane jest pod postacią wyraźnie zaznaczonego efektu matrycowego. Cel mojej pracy realizowany był poprzez: 1) wykonanie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego izolacji substancji czynnych leków metodą *CPE*; 2) optymalizację i walidację metody *CPE-LC-ESI-MS/MS* oznaczania wybranych substancji czynnych leków sercowo-naczyniowych (bisoprolol, antazolina) w osoczu ludzkim oraz porównanie otrzymanych wyników z wynikami uzyskanymi dla metody *LLE-LC-ESI-MS/MS*; 3) zbadanie wpływu efektu matrycowego na wyniki oznaczenia wybranych substancji czynnych leków sercowo-naczyniowych (bisoprolol, antazolina) metodą *CPE-LC-ESI-MS/MS*; 4) przesiewową analizę nasilenia efektu matrycowego obserwowanego dla 73 substancji czynnych leków oznaczanych metodą *CPE-LC-ESI-MS/MS* w zależności od budowy analizowanego związku i parametrów ekstrakcji.