

Superparamagnetyczne nanocząstki tlenku żelaza (SPIONy) wykazują wyjątkowe właściwości fizykochemiczne, co czyni je atrakcyjnym materiałem do wielu zastosowań biomedycznych, w tym jako środek kontrastowy w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Cząstki te opierają się głównie na cząstkach Fe_3O_4 i/lub Fe_2O_3 o wielkości poniżej 12 nm, które można łatwo domieszkować i/lub modyfikować na powierzchni związkami biologicznie aktywnymi w celu interakcji z błonami biologicznymi. Ciekawym podejściem jest wykorzystanie MRI do śledzenia dystrybucji leku po podaniu w czasie rzeczywistym.

Tradycyjną metodą oceny dystrybucji leków jest pomiar ich stężeń w osoczu, które nie odzwierciedla stężenia substancji leczniczej w docelowym miejscu działania. Monitorowanie dystrybucji substancji leczniczej może pomóc w dostosowaniu dawek leków. Jedną ze strategii osiągnięcia tego celu jest teranostyka. Termin ten odnosi się do połączenia obrazowania i terapii w jednym nośniku. Jego zastosowanie z lekami przeciwdrobnoustrojowymi może mieć duże znaczenie w zwiększeniu skuteczności terapii i ograniczeniu rozwoju lekooporności.

Substancjami aktywnymi, które będą wykorzystywane podczas realizacji projektu są substancje przeciwgrzybicze: worykonazol i izawukonazol. Substancje te zostały wybrane, ponieważ inwazyjne infekcje grzybicze są uważane za jedno z najpoważniejszych chorób. Obecnie ponad 300 milionów ludzi cierpi na poważne infekcje grzybicze, a roczna śmiertelność wynosi ponad 1,6 miliona na całym świecie. Aspergiloza płucna (wywołana przez *Aspergillus spp.*) budzi poważne obawy w klinicznej opiece zdrowotnej, dotyczy głównie osoby o obniżonej odporności (np. zarażone HIV/AIDS, pacjenci po przeszczepach).

Infekcje grzybicze płuc są trudne do leczenia, ponieważ zarodniki grzybów penetrują głęboko w dolne drogi oddechowe. Obecna terapia obejmuje leczenie substancjami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, które podaje się głównie doustnie lub dożylnie (IV). Ogólnoustrojowe podawanie wiąże się ze słabym przenikaniem leku do płuc i trudnością w utrzymaniu skutecznego stężenia leku w miejscu zakażenia. Leki przeciwgrzybicze należy podawać w dużych dawkach, co zwiększa ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej i odpowiada za występowanie poważnych działań niepożądanych. W związku z tym wziewna droga podania leku zapewnia ukierunkowane dostarczanie leku do głębokich partii płuc i zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Ciekawą alternatywą dla podawania doustnego lub dożylnego leków, których docelowym miejscem działania są płuca, jest podanie wziewne. Umożliwia ono osiągnięcie terapeutycznego stężenia substancji czynnej w płucach przy zastosowaniu mniejszej dawki w porównaniu z podaniem ogólnoustrojowym, zapewniając tym samym zwiększenie skuteczności terapii i zmniejszenie obwodowych skutków ubocznych. Ponadto zastosowanie nośników leków pozwala na przedłużone i kontrolowane uwalnianie.

Efekt terapeutyczny po inhalacji zależy nie tylko od dawki leku, ale również od depozycji w płucach. Dlatego też istnieje zainteresowanie możliwością monitorowania dystrybucji leku podawanego wziewnie, co pozwoli na obserwację postępu choroby i efektów terapii. Dzięki wbudowaniu SPIONów w strukturę nośnika leku możliwe jest monitorowanie dostarczania leku za pomocą obrazowania magnetyczno-rezonansowego oraz ocena rzeczywistej dystrybucji leku w płucach, a także ilościowe określenie miejscowego stężenia leku.

Celem projektu jest zbadanie możliwości wykorzystania SPIONów jako środka kontrastowego, umożliwiającego obrazowanie depozycji leku w płucach metodą MRI, w postaci wziewnego teranostycznego suchego proszku zawierającego leki przeciwgrzybicze: worykonazol i izawukonazol, przygotowanego metodą suszenia rozpyłowego.

W ramach projektu zostaną zsyntetyzowane SPIONy, a następnie zostanie opracowana formuła do inhalacji zawierająca leki przeciwgrzybicze i SPIONy metodą suszenia rozpyłowego. W toku dalszych badań zostanie oceniona depozycja formuły w płucach *in vitro*, wielkość powstałych mikrocząstek oraz uwalnianie substancji czynnej. Biologiczne testy *in vitro* zostaną przeprowadzone na nowotworowej linii komórkowej ludzkiego nabłonka płuc A549, będącej modelową linią komórkową do testowania substancji podawanych drogą wziewną, na linii makrofagów oraz na linii Calu-3. Wyniki posłużą do oceny możliwości kontaktu SPIONów i powstałych formuły z nabłonkiem płuc. Do zbadania możliwości obrazowania SPIONów wykorzystana zostanie technika MRI oraz model tkanki płucnej z gąbki celulozowej.

Oczekiwany rezultatami projektu są:

1. Określenie zależności pomiędzy składem i proporcjami składników SPIONów, a szybkością uwalniania leku, efektywnością nano-nośników w dostarczaniu leków przeciwgrzybiczych oraz użytecznością jako środków kontrastowych MRI
2. Określenie zakresu stężeń, w których stosowanie SPIONów jest bezpieczne, a możliwości obrazowania MR są wystarczające do oceny dystrybucji leku w płucach
2. Przygotowanie i charakterystyka wziewnej teranostycznej formuły w postaci proszku suchego zawierającej SPIONy i substancje przeciwgrzybicze