

### Co-amorficzne układy polifenoli

Surowce roślinne są cennymi źródłami wielu aktywnych biologicznie związków, dla których udowodniono korzystne działanie farmakologiczne oraz możliwość zastosowania w profilaktyce wielu chorób cywilizacyjnych. Wśród związków aktywnych pochodzenia roślinnego szczególne miejsce zajmują polifenole, których wchłanianie jest ograniczone także słabą rozpuszczalnością w wodzie. Do najważniejszych udowodnionych mechanizmów działania polifenoli zaliczamy możliwość neutralizowania wolnych rodników, które w organizmie powstają w efekcie przebiegu wielu procesów metabolicznych i patologicznych. Nadmierna produkcja wolnych rodników jest przyczyną rozwoju wielu chorób, do najważniejszych zaliczymy proces rozwoju nowotworów, choroby sercowo-naczyniowe czy autoimmunologiczne.

Jak wspomniano, ograniczeniem w zastosowaniu właściwości leczniczych wielu polifenoli jest ich niska biodostępność, która jest efektem słabej rozpuszczalności w wodzie. Jedną z efektywnych metod zwiększania rozpuszczalności jest transformacja do amorficznego rozproszenia. Uzyskanie amorficznego rozproszenia związków może znacząco zwiększać rozpuszczalność, a zarazem poprawiać biodostępność dla związków należących do II i III klasy BCS (system klasyfikacji związków w odniesieniu do zależności pomiędzy biodostępnością a rozpuszczalnością). Stan energetyczny i mobilność molekuł w warunkach amorficznego rozproszenia sprzyja jednak ich nietrwałości fizycznej. Konwersję amorficznych polifenoli do słabiej rozpuszczalnych postaci krystalicznych można zahamować poprzez łączenie z innymi polifenolami lub związkami niskocząsteczkowymi o rozproszeniu amorficznym.

Celem niniejszego projektu jest otrzymanie co-amorficznych układów polifenoli o budowie flawonoidowej (analogi fenolokwasów, flawanonów, kurkuminoidów, izoflawonów) i nieflawonoidowej (lignanów, stilbenów, kanabinoidów), które zaliczymy do słabo rozpuszczalnych związków. Preparatyka ko-amorficznych układów polifenoli z wykorzystaniem różnych technik amorfizacji oraz ocena tożsamości układów z zastosowaniem odpowiednich technik spektroskopowych i termicznych będzie stanowić pierwszy etap badań. Preparatyka złożonych układów amorficznych polifenoli będzie prowadzona różnymi metodami (mielenie, kriomielenie, suszenie rozpytowe, wityfikacja, ekstruzja na gorąco), które będą odpowiednio dobrane do właściwości polifenoli oraz specyfiki indukowania oddziaływań międzycząsteczkowych między nimi.

Możliwość zmian właściwości fizykochemicznych polifenoli, istotnych z punktu ich farmaceutycznego zastosowania będzie definiowana w odniesieniu do oceny zmian szybkości rozpuszczania, trwałości chemicznej i fizycznej oraz przenikania przez błony na drodze dyfuzji biernej dla polifenoli wprowadzonych do co-amorficznych układów. Biorąc pod uwagę możliwość synergizmu działania wielu polifenoli oraz wpływ ich rozpuszczalności w wodzie na właściwości biologiczne, zdefiniowane zostaną zmiany aktywności biologicznej polifenoli po ich wprowadzeniu do ko-amorficznych układów. Ocena zmian aktywności biologicznej polifenoli obejmie badania potencjału antyutleniającego, badania hamowania aktywności enzymów szlaków metabolicznych indukowanych stanem patologicznym oraz badania aktywności mikrobiologicznej. W ramach projektu zostaną także otrzymane co-amorficzne liofilizaty ekstraktów wybranych surowców roślinnych, standaryzowane na obecność polifenoli. Ocena zmian właściwości fizykochemicznych oraz biologicznych polifenoli obecnych w tych co-amorficznych układach dodatkowo pozwoli na ocenę „*efektu entourage*” całej matrycy roślinnej obecnej w liofilizatach ekstraktów na zmiany właściwości wybranych polifenoli.

Otrzymane wyniki dostarczą wiedzy na temat oddziaływań międzycząsteczkowych odpowiedzialnych za formowanie co-amorficznych układów o zwiększonej rozpuszczalności, które mogą indukować lepszą biodostępność. Ponadto przełożą się one na uzyskanie możliwości lepszego wykorzystania cennych aktywności biologicznych wielu polifenoli.