



Povzetek projekta Po kreativni poti do znanja 2017 – 2020, 1. odpiranje, za namen objave in predstavitve na spletni strani sklada

1. Polni naslov projekta: Podpora pri razvoju kurkuminskega pripravka s povišano biološko razpoložljivostjo KURKUMA PO-BI-RA

- **V katero področje na prvi klasifikacijski ravni KLASIUS-P se uvršča projekt glede na vsebinsko zasnovu (neustrezno področje izbrišite):**

4 - Naravoslovje, matematika in računalništvo

2. V sodelovanju z:

Univerza v Mariboru, Fakulteta za zdravstvene vede in Vitiva proizvodnja in storitve d.d

3. Besedilo:

- **Opreделите problem, ki se je razreševal tekom izvajanja projekta**

Kurkumin je naravni fenol, ki se pridobiva iz rizoma kurkume (*Curcuma longa*). Je v prosti prodaji in se uporablja kot barvilo in prehranski dodatek. V zadnjih letih je bil kurkumin prepoznan kot protivnetna učinkovina, veliko raziskav pa kaže tudi na njegov velik potencial v proti rakastih in proti nevrodegenerativnih terapijah. Uporabljal bi se naj v preventivni in post bolezenski terapiji. Za doseg predvidenih učinkov, pa bi bilo potrebno kurkumin dostaviti v dovolj visokih koncentracijah v telo. Tu nastopi njegova velika slabost, saj ima izjemno slabo biološko razpoložljivost. Slabo se absorbira iz črevesja in se v krvi hitro metabolira. Zaradi tega je že dalj časa prisotna ideja o izdelavi posebnih formulacij kurkumina s povišano biološko razpoložljivostjo. Na tržišču je že kar nekaj takih formulacij, razvijajo pa se tudi nove. Trenutno skupina Frutarom – lastnik podjetja Vitiva d.d., kupuje formulacijo kurkumina z visoko biološko razpoložljivostjo od zunanjega dobavitelja. Vrednost nabave tega produkta je visoka. Namen projekta je bil podjetju Vitiva d.d. nuditi podporo pri razvoju nove lastne kurkuminske formulacije z visoko biološko razpoložljivostjo ob pogoju, da je izdelana iz čim bolj naravnih sestavin.

Cilj projekta je bil iz znanstvenih člankov in patentov pridobiti podatke o farmakokinetiki ter zgradbi, strukturi in tehnoloških postopkih izdelave formulacij kurkumina, ki so trenutno na tržišču, in imajo visoko biološko razpoložljivost ter jih predati partnerskemu podjetju. Na podlagi teh informacij bi podjetje dobilo smernice za lasten razvoj in tehnološke postopke izdelave nove lastne kurkuminske formulacije iz čim bolj naravnih sestavin. Drugi cilj projekta pa je bil izvesti simulacije na sistemsko farmakološkem fizikalno-matematičnem modelu za simulacijo bioloških učinkov kurkumina ter primerjati učinke kurkumina z učinki nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), kot so aspirin, ibuprofen ipd. Na podlagi rezultatov modela je namreč moč ugotoviti, pri kateri dozi ene izmed formulacij kurkumina so učinki na ravni produkcije metabolitov arahidonske kisline v telesu primerljivi s tistimi od NSAR. V primeru, da so učinki primerljivi, bi bilo moč meriti ne samo biološko razpoložljivost kurkumina, temveč tudi njegovo biološko učinkovitost. Take meritve bi se lahko izvedle ceneje kot farmakokinetične meritve.

- **Opišite potek reševanja problema oz. kratek povzetek projekta**

Cilj projekta je bil iz znanstvenih člankov in patentov pridobiti podatke o farmakokinetiki ter zgradbi, strukturi in tehnoloških postopkih izdelave formulacij kurkumina na tržišču. Omenjeni cilj smo v celoti realizirali in partnerskemu podjetju Vitiva d.d. predali informacije o strukturi in zgradbi formulacij na tržišču, ki imajo visoko biološko razpoložljivost. Do teh podatkov smo prišli s podrobno analizo osmih po strukturi in zgradbi različnih formulacij. Za teh 8 različnih formulacij in za čisti kurkumin smo opravili lastno analizo 18 farmakokinetičnih meritev (za različne doze in ob različnih pogojih), ki so jih izvedle različne raziskovalne skupine po svetu ter jih objavile v znanstvenih člankih. Informacije smo pridobili iz baze pribl. 200 člankov in patentov, ki smo jo najprej sami

ustvarili. Na podlagi zelo podrobne proučitve vseh podrobnosti meritev in lastne analize farmakokinetičnih parametrov smo prišli do zaključka, katere kurkuminske formulacije so po posameznih kriterijih trenutno najboljše na tržišču. Po kriterijih biološke razpoložljivosti so izstopale 3 formulacije, ki smo jih še posebej podrobno proučili. Glede na to, da je podjetje Vitiva d.d. izpostavilo, da bo izdelovalo formulacijo iz povsem naravnih sestavin, smo na koncu izluščili dve formulaciji. Na podlagi informacij o zgradbi, sestavi in tehnoloških postopkih izdelave teh dveh formulacij je podjetje dobilo smernice za razvoj in izdelavo nove lastne kurkuminske formulacije. V času trajanja projekta so izdelali lastno recepturo, po kateri je študentka s projekta izdelal vzorce formulacij.

V času trajanja projekta smo izvedli tudi simulacije na sistemsko farmakološkem fizikalno-matematičnem modelu, s katerim smo simulirali biološke učinke po oralnem doziranju ene izmed formulacij kurkumina različnih doz in rezultate primerjali z učinki nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), kot so aspirin, ibuprofen ipd. Kurkumin ima namreč podobne učinke v celicah našega telesa kot NSAR, saj inhibira enaka encima v metaboli poti arahidonske kisline, po kateri nastajajo signalne molekule prostaglandini in levkotrieni. Da smo te učinke lahko simulirali, so študenti morali natančno preučiti učinke kurkumina in jih kvantificirati na način, da jih je bilo mogoče vgraditi v fizikalno-matematični model in simulirati. Na podlagi rezultatov modela smo nato ovrednotili, da je učinek kurkumina primerljiv z učinki NSAR in natančno določili dozo kurkumina, ki je za to potrebna. Na podlagi modelnih rezultatov smo nato sklepali, da bi se dalo učinke kurkumina oz. različnih kurkuminskih formulacij ovrednotiti s testi, ki temeljijo na meritvah spremembe koncentracij prostaglandinov in levkotrienov v krvi, kar bi lahko nadomestilo drage in zamudne farmakokinetične meritve.

- Navedite in opišite rezultate projekta ter njihov doprinos k družbeni koristnosti

Podjetju Vitiva d.d. smo predali informacije o sestavi, strukturi in tehnoloških postopkih izdelave kurkuminskih formulacij z visoko biološko razpoložljivostjo na tržišču. Do teh informacij smo prišli s hkratnim študijem in analizo farmakokinetičnih parametrov ter zgradbe formulacij v znanstvenih člankih in patentih. Podjetje Vitiva d.d. je v času trajanja projekta že razvilo lastno recepturo za izdelavo kurkuminske formulacije s povišano biološko razpoložljivostjo, študentka iz projektne skupine pa je tudi fizično izdelala različne vzorce kurkuminskih formulacij, pri čemer je spreminjala postopke ter količine in vrste sestavin. Vzorce je podjetje že dalo v testiranje.

S sistemsko farmakološkim fizikalno-matematičnim modelom smo simulirali učinkovanje oralnega doziranja formulacije NovaSol in napovedali časovni potek koncentracij metabolitov arahidonske kisline - prostaglandinov in levkotrienov. Ugotovili smo, da je učinek 7 tablet NovaSol podoben učinku 400 mg ibuprofena. Tolikšen učinek bi se dalo izmeriti na zelo majhnem vzorcu krvi s t.i. ELISA testi. Rezultati našega modela tudi veliko bolj osvetljujejo, kako kurkumin deluje na molekularni in celični ravni. Prav tako smo podjetju predali informacijo, da bi se dalo meriti količino kurkumina, ki je prešla iz formulacije v celice, z metodo fluorescenčne mikrospektroskopije. Vsi ti postopki meritev in ovrednotenje biološke razpoložljivosti in učinkovitosti kurkumina bi lahko podjetju zagotovile konkurenčno prednost.

Delne rezultate našega projekta smo predstavili v obliki 3 posterjev na mednarodni znanstveni konferenci Regionalni biofizikalni kongres RBC 2018 v Zrečah, ki se je je udeležilo 5 študentov iz projektne skupine ter oba pedagoška mentorja. V okviru konference smo za časnik Večer dali izjavo na temo kurkumina, kar je povečalo interes javnosti in medicinske stroke za kurkumin. Povezava do članka: <https://www.vestnik.si/slovenski-znanstveniki-kurkumin-bi-lahko-uporabljali-kot-aspirin-6475266>

Naše informacije podjetju tudi omogočajo, da bo lahko v prihodnosti izbralo še dodatne metode za analizo biološke razpoložljivosti in učinkovitosti lastne formulacije. V primeru, da se bo v prihodnosti izkazalo, da je na novo razvita formulacija učinkovita, jo ima podjetje namen masovno proizvajati in tržiti. Posledično bi bili učinki vidni tudi na lokalni skupnosti in širše v smislu širjenja proizvodnje in novih zaposlitev.