

پیشرفت های اخیر در محصور سازی کورکومین در نانو امولسیون ها: مروری بر فن آوری های کپسوله سازی ، قابلیت دسترسی زیستی و برنامه های کاربردی

*Tian Jiang, Wei Liao, Catherine Charcosset

چکیده

کورکومین به دلیل فعالیت های مفید خود بسیار مورد توجه قرار گرفته است. با این حال ، کاربرد آن به دلیل حلالیت کم در آب ، تخریب بیوشیمیایی / ساختاری و فراهمی زیستی ضعیف ، همچنان چالش برانگیز باقی مانده است. به همین دلایل ، بسیاری از تحقیقات با هدف غلبه بر این محدودیت ها با استفاده از نانوسیستم های مبتنی بر لیپید برای کپسوله کردن کورکومین ، به ویژه امولسیون های نانو انجام شده است. این بررسی جنبه های نظری و پیشرفت های اخیر فن آوری های آماده سازی (دمای وارونگی فاز ، ترکیب وارونگی فاز ، فراصوت سازی ، همگن سازی فشار بالا و میکروسیال سازی) را برای کپسوله سازی کورکومین در نانو امولسیون ها برجسته می کند. علاوه بر این ، عوامل خاص در طراحی سیستم های نانو امولسیون که بر ثبات شیمیایی و قابلیت دسترسی زیستی کورکومین محصور شده در اثر آزمایش تأثیر می گذارد ، مورد بحث قرار گرفته است. همچنین ، اهمیت نانو امولسیون در بهبود فعالیت های آنتی اکسیدانی ، ضد التهابی و ضد سرطانی کورکومین تأکید شده است. فناوری های آماده سازی نانو امولسیون های پر از کورکومین برای ارائه پروتکل های کارآمد ، منظم و عملی برای کاربردهای بهتر کورکومین ارائه شده است. علاوه بر این ، عوامل کلیدی موثر بر تحویل کورکومین شامل ماهیت امولسیون کننده ، نوع و مقدار فعل و انفعالات روغن حامل و امولسیون کننده - کورکومین است. فعالیت های دارویی کورکومین از جمله فعالیت های آنتی اکسیدانی ، ضد التهابی و ضد سرطانی می تواند توسط نانو امولسیون بهبود یابد.

کلمات کلیدی: کورکومین، کپسوله سازی، نانو امولسیون ها، قابلیت دسترسی زیستی، کاربردها

۱. معرفی

کورکومین یک ترکیب پلی فنولیک با وزن کم مولکولی (۳۶۸,۳۷ گرم مول در ۱) است که در ریزومهای *Curcuma longa* (زردچوبه) وجود دارد (رفیعی ، نجاتیان ، دایحمد و جعفری ، ۲۰۱۹). زردچوبه یک ادویه گسترده است ، نمونه ای از آشپزی هندی ، که در داروهای سنتی هند و چین نیز استفاده می شود. کورکومینوئیدها اجزای اساسی زردچوبه هستند که عامل رنگ زرد آن هستند. ریزوم های زردچوبه حاوی ۳-۵٪ چهار نوع مشتق کورکومینوئید از جمله کورکومین (۷۷٪) ، دمتوکسی کورکومین (۱۷٪)

، بیسدمتوکسی کورکومین (۳٪) و سیکلوکلورکومین است که کورکومین مهمترین ماده فعال کننده زیستی است (Araiza-Calah یا ra ، اختار ،، ۲۰۱۸ ؛ واکت و همکاران ، ۲۰۱۱). در طی چند دهه گذشته ، کورکومین به دلیل طیف گسترده ای از توابع دارویی و ویژگی های بیولوژیکی مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. کورکومین را می توان به عنوان ماده ای طعم دهنده (طعم تلخ) ، به عنوان نگهدارنده غذا ، به عنوان رنگ دهنده طبیعی (رنگ زرد روشن) و به عنوان آنتی اکسیدان در غذاها و نوشیدنی های مختلف استفاده کرد (Wakte ، ۲۰۰۶ & Koutensky, Kotyzova, Eybl و همکاران). (۲۰۱۱). مطالعات متعددی کاربردهای کورکومین در پیشگیری و درمان انواع شرایط التهابی از جمله ترمیم زخم در پوست را بررسی کرده اند (Sahoo, Das, Mohanty, ۲۰۱۲ & Nguyen et al., ۲۰۱۹; Phan, Lee, See, Chan, ۲۰۰۱).

در بریدگی (Jagetia & Rajanikant ، ۲۰۱۲ ؛ Mun و همکاران ، ۲۰۱۳) و زخم های مزمن (کانت و همکاران ، ۲۰۱۵) و بیماری های مزمن پیش التهابی مانند بیماری های نورودژنراتیو (Sil Banerjee, Ghosh ، ۲۰۱۵ ؛ Lv et al. ، ۲۰۱۴ ؛ Mourtas, Lazar, Markoutsas, Duyckaerts و Antimisiaris ، ۲۰۱۴) ، بیماری های قلبی عروقی (حسن و همکاران ، ۲۰۱۴ ؛ صاحبکار ، ۲۰۱۵) ، بیماری های خود ایمنی (Ar یا Kaur, Kuhad و Chopra ، ۲۰۱۵ ؛ Rivera- Mancía, Lozada-García و Pedraza-Chaverri ، ۲۰۱۵) ، اختلالات گوارشی (Sy & El-Moselhy ، ۲۰۱۳ ؛ Sah Jha, Sah, Yadav, Shah & ، ۲۰۱۳) و بیماری های روانشناختی (جیانگ و دیگران ، ۲۰۱۳). فعالیت های ضد سرطانی کورکومین نیز به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته و شواهدی در مورد استفاده بالقوه آن در پیشگیری شیمیایی و درمان طیف وسیعی از تومورها از جمله پستان (Liu & Ho ، ۲۰۱۸) و دستگاه گوارش (Jakubek و همکاران ، ۲۰۱۹ ؛ Rajasekaran) پیدا شده است. علی رغم مزایای دارویی عالی آن ، محققان هنوز با مشکلاتی در زمینه حلالیت کم آب ، بی ثباتی شیمیایی ، تخریب نوری ، سرعت نسبتاً زیاد تخریب متابولیک ، متابولیسم سریع و دفع سریع از بدن و فراهمی زیستی خوراکی کم روبرو هستند (An و ، Kunnumakkara, نیومن و آگواروال ، ۲۰۰۷ ؛ حسین ، امجد و دیگران ، ۲۰۱۷). علاوه بر این ، کورکومین به دلیل ماهیت چربی دوست بودن ، جذب ضعیفی را نشان می دهد. برای غلبه بر این مشکلات ، از استراتژی های جدیدی برای بهبود خواص عملکردی آن استفاده شده است. گنجاندن کورکومین در نانوحامل ها با تکنیک های مختلف گزینه ای مناسب و کارآمد است (Araiza-Calah یا ra et al. ، ۲۰۱۸ ؛ Katas, Khan, Ng, Thu, Hussain ، ۲۰۱۷). به طور خاص ، نانو امولسیون ها به عنوان ناقلین عالی کورکومین لیپوفیلی توصیف شده اند تا ثبات و فراهمی زیستی آن را بهبود بخشند.

به منظور تولید نانو امولسیون های همگن ، فرایندهای مختلفی (به عنوان مثال ، دمای وارونگی فاز ، ترکیب وارونگی فاز ، فراصوت سازی ، همگن سازی فشار بالا و ریز سیال سازی و ...) ایجاد شده است. روش های آماده سازی نقش مهمی در بارگیری و کارایی

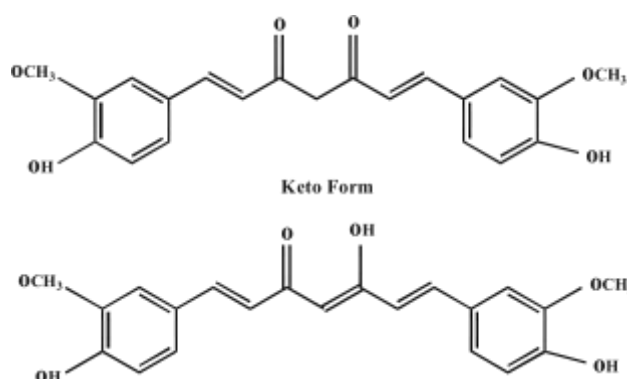
کپسوله سازی کورکومین و همچنین اندازه قطرات پس از ترکیب کورکومین دارند. از این نظر، روشهای مناسبی برای بدست آوردن نانو امولسیونها در اندازه ها، ساختارها و خصوصیات مختلف برای دستیابی به کاربردهای مختلف مورد نیاز است. همچنین، مقیاس سازی برای تولید سطح بالاتر برای کاربردهای صنعتی ضروری است. از این رو، یک نیاز اساسی برای بحث گسترده در مورد پیشرفت های اخیر در روش های مختلف برای تهیه نانو امولسیون های کورکومین وجود دارد. علاوه بر این، ما در این بررسی عوامل خاص در طراحی سیستم نانو امولسیون ها را که بر ثبات شیمیایی و قابلیت دسترسی زیستی کورکومین محصور شده تحت تأثیر قرار می دهند، ارائه می دهیم. سرانجام، فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضدسرطانی چنین نانوساختارهایی که با کورکومین بارگذاری می شوند، به طور جامع مورد تأکید قرار گرفته اند.

۲. خصوصیات کورکومین و محدودیت های آن در کاربردها

۲.۱ خصوصیات ساختاری و خصوصیات شیمی کورکومین

کورکومین، همچنین به عنوان دیفرولولیل متان شناخته می شود، یک مولکول متقارن است، با یک ساختار بلوری مرتب (Araiza-Calah et al., ۲۰۱۸؛ Sun et al., ۲۰۱۸). ساختار کورکومین از دو حلقه معطر با گروههای متوکسیل و هیدروکسیل در موقعیت ارتو تشکیل شده است که از طریق یک زنجیره هفت کربنی متشکل از یک بخش β ، دیکتون α - β غیر اشباع متصل می شوند (Sahne, Mohammadi, Najafpour, Moghadamnia, & ۲۰۱۷). پیکربندی مولکولی کورکومین به دلیل انتقال اتمهای هیدروژن درون مولکولی در زنجیره β -diketone کورکومین می تواند در فرمهای توتومری کتو و انول وجود داشته باشد. ویژگی های ساختاری کورکومین در شکل ۱ نشان داده شده است. در شرایط کمی اسیدی و خنثی، فرم کتونی آن غالب است. با این حال، در شرایط قلیایی، کورکومین در درجه اول به شکل (انولی) enolic آن وجود دارد (Ghosh et al., ۲۰۱۵؛ Prasad, Tyagi, Gupta, & Aggarwal, ۲۰۱۴). در واقع، ترکیب کورکومین به دما، قطبیت و خصوصیات حلال بستگی دارد (de Souza Ferreira & Bruschi, ۲۰۱۹). کورکومین یک مولکول نسبتاً آبگریز با مقدار محاسبه شده ضریب تقسیم پارامتر اکتانول / آب $\log P$ ۲/۳ است، که آنرا عملاً در آب نامحلول و در لیپید بسیار محلول می کند (جاموال، ۲۰۱۸). به دلیل ماهیت چربی دوست بودن، از نفوذ پذیری از غشای کافی برخوردار است (Amjad, Thu, Hussain, et al., ۲۰۱۷). با این حال، کورکومین در حلال های قطبی مانند متانول، استون، اتانول و دی متیل سولفوکسید (DMSO) محلول است (Araiza-Calah et al. و همکاران، ۲۰۱۸). علاوه بر این، به شرایط محیطی، از جمله افزایش درجه حرارت، نور، pH شدید، رطوبت و اکسیژن حساس است. تحت این شرایط، سه سایت فعال (یک بخش دیکتون، و دو گروه فنلی) کورکومین می توانند دچار اکسیداسیون شوند، به ویژه گروه

عملکردی فنل-OH که هیدروژن آسان ترین قابل تجزیه از کورکومین است. سپس ، واکنش های اهدای هیدروژن منجر به واکنش های برگشت پذیر و برگشت ناپذیر هسته دوست (واکنش مایکل) ، هیدرولیز ، تخریب و واکنش های آنزیمی می شود (پریادارسینی ، ۲۰۱۴). به طور کلی ، تخریب شیمیایی کورکومین در محلول منجر به تشکیل یک سری ترکیبات مانند ترانس ۶- (۴-هیدروکسی ۳-متوکسی فنیل) - ۲،۴-دیوکسو-۵-هگزنال ، وانیلین ، فرولیک می شود. اسید و فروولیلمتان (Typek و همکاران ، ۲۰۱۹).



شکل ۱. نمایش ساختاری کتو (بالا) و فرم انول (پایین) کورکومین.

۲.۲. چالش های تحویل کورکومین

یک مشکل عمده مرتبط با کاربردهای کورکومین ، فراهمی زیستی ضعیف آن در نتیجه ثبات شیمیایی ، حلالت کم در آب و همچنین جذب ضعیف و متابولیسم سریع است. فراهمی زیستی کورکومین با قابلیت دسترسی زیستی آن تعیین می شود. کورکومین برای جذب شدن توسط سلولهای اپیتلیوم دستگاه گوارش (GIT) باید از نظر زیستی قابل دسترسی باشد و سپس برای انجام فعالیتهای بیولوژیکی به گردش خون سیستمیک منتقل شود. برای آن ، جذب کورکومین در GIT بسیار مهم است. با این حال ، بیشتر کورکومین از طریق خوراکی نمی تواند به سلولهای اپیتلیوم روده کوچک جذب شود به دلیل خاصیت آگریز کورکومین. حتی اگر بخشی از کورکومین بتواند به سلول اپیتلیوم جذب شود ، می توان آن را از طریق سیستم خروجی به لومن برگرداند (Sukam, Sanidad, h. McClement, Xiao, Zhang, ۲۰۱۹). علاوه ، بعد از مصرف خوراکی ، بیشتر کورکومین قبل از ورود به گردش خون سیستمیک به دلیل متابولیسم سریع ، در بافتهایی مانند کبد و روده کوچک تخریب می شود (Kim, Rho, Park, & Kim, ۲۰۱۹). مطالعات متعدد ، فراهمی زیستی خوراکی پایین کورکومین را از طریق ارزیابی سطح کورکومین یا متابولیت های آن در سرم یا بافت پس از تجویز نشان داده است. در مطالعات حیوانی ، Huang, Pan و Lin (۱۹۹۹) گزارش دادند که پس از تجویز کورکومین داخل صفاقی با دوز ۰/۱ گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر روی موش ها ، سطح کورکومین در پلاسما ، کبد ، روده ها ، کلیه ها ، طحال و مغز به ترتیب ۲/۲۵ ، ۲۶/۹۰ ، ۱۷۷/۰۴ ، ۷/۵۱ ، ۲۶/۰۶ و ۰/۴۱ میکروگرم در گرم بودند. مارکزیلو و همکاران (۲۰۰۷) همچنین فراهمی

زیستی کورکومین ضعیف را نشان داد. آنها دریافتند که حداکثر غلظت سرمی کورکومین ، سولفات کورکومین و گلوکورونید کورکومین به ترتیب بعد از دوز خوراکی ۳۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم کورکومین به موش ها ، $5/5 \pm 6/5$ نانومتر ، $6/6 \pm 22/25$ نانومتر و $11/5 \pm 70.70$ میلی متر بود. در یک آزمایش بالینی درمان کورکومین برای بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ ، هیچ کورکومین و نه متابولیت های آن در خون یا ادرار با دوز خوراکی ۲۲۰۰-۴۴۰ میلی گرم در روز عصاره کورکومین در حداکثر ۲۹ روز درمان روزانه تشخیص داده نشد ، اما کورکومین و کورکومین سولفات در مدفوع یافت شد (شارما و همکاران ، nd). شباهت ، مطالعات انسانی همچنین نشان می دهد که کورکومین فراهمی زیستی ضعیفی دارد. در یک آزمایش بالینی فاز II انسان ، فقط ۲۲-۴۱ نانوگرم در میلی لیتر کورکومین در پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان پانکراس که ۸ گرم در روز کورکومین از راه دهان دریافت کرده بودند ، تشخیص داده شد (Dhillon و همکاران ، ۲۰۰۸). اخیراً ، ساساکی و همکاران (۲۰۱۱) دریافت که بعد از دوز خوراکی ۳۰ میلی گرم در کیلوگرم پودر کورکومین ، حداکثر غلظت کورکومین در پلاسمای ۱،۸ نانوگرم در میلی لیتر پس از ۶ ساعت دوز بود. حالیت ضعیف در آب ، بی ثباتی در pH فیزیولوژیکی و فراهمی زیستی خوراکی پایین مانع استفاده صنعتی آن می شود. با این حال ، کورکومین ممکن است توسط تعدادی از تکنیک های کپسوله سازی کارآمد ، که شامل نانو امولسیون ها هستند ، کپسوله شود تا حالیت در آب ، ثبات و فراهمی زیستی آن را بهبود بخشد.

۲. روش های تهیه نانو امولسیون های کورکومین

نانو امولسیون ها پراکندگی دو فازی دو مرحله غیرقابل اختلاط هستند که یکی در مرحله دیگر پراکنده است: قطرات قطره ای از آب در روغن (W / O) یا روغن در آب (O / W) توسط یک سورفاکتانت آمفیفیلی تثبیت می شود (سینگ و همکاران ، ۲۰۱۷). به طور معمول ، نانو امولسیون ها با اندازه قطره بسیار کوچک (< 1002 نانومتر) تعریف می شوند (Martín-Salvia-Trujillo, Belloso و McClement, ۲۰۱۶) ، و از آنجا که سیستم های عدم تعادل هستند ، تشکیل آنها به انرژی نیاز دارد. تولید نانو امولسیون را می توان از طریق دو رویکرد اساساً متفاوت به دست آورد: (من) روشهای کم انرژی و (۲) روشهای پرانرژی (یانگ ، مارشال-برتون ، لزر ، شر و مک کلمنت ، ۲۰۱۲). امولسیون کم انرژی از انرژی شیمیایی داخلی سیستم استفاده می کند ، که به شما امکان تولید قطره های کوچک را بدون یا با هم زدن ملایم می دهد (رن و همکاران ، ۲۰۱۹). در مقابل ، روشهای تولید انرژی زیاد با استفاده از دستگاههای مکانیکی (به عنوان مثال میکروسیال ، هموژنایزر فشار قوی و غیره) نیروهای برهم زننده شدیدی ایجاد می کنند که ذرات را به اندازه های کوچکتر تقسیم می کند (رن و همکاران ، ۲۰۱۹ ؛ یانگ و همکاران ، ۲۰۱۲). این روشهای امولسیون کم انرژی در سالهای اخیر به دلیل هزینه های عملیاتی کمتر و سرمایه گذاری تجهیزات در مقایسه با روشهای پرانرژی

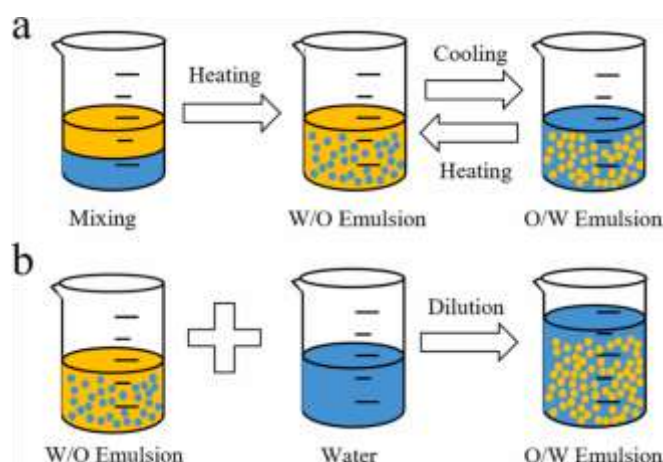
مورد توجه بیشتری قرار گرفته اند (بورین ، ژرژ ، موراس و پینو ، ۲۰۱۶). علاوه بر این ، ممکن است برای ترکیبات فعال زیستی حساس به حرارت کمتر مضر باشند.

۳.۱ روشهای امولسیون کم انرژی

روش های کم انرژی شامل روش های مختلفی مانند وارونگی فاز و خود امولسیون سازی است. روش های وارونگی فاز اغلب شامل وارونگی انحنای سورفاکتانت از مثبت به منفی یا منفی به مثبت است (Calderó et al., ۲۰۱۶؛ Solans & Solé, ۲۰۱۲). این را می توان از طریق دو مسیر مختلف به دست آورد: تغییر دما در حالی که ثابت نگه داشته می شود ترکیب (Phase Inversion Temperature, PIT) ، و تغییر ترکیب می کند در حالی که دما را ثابت نگه می دارد (Phase Inversion Composition, PIC) (Calderó et al., ۲۰۱۶؛ Ren و دیگران ، ۲۰۱۹).

۳.۱.۱ روش دمای وارونگی فاز

روش PIT بر اساس تغییر فاز با تغییر انحنای خود به خود سورفاکتانت غیر یونی ناشی از دما است. در دمای پایین ، سورفاکتانت های حساس به دما آب دوست بوده و دارای انحنای خود به خودی مثبت هستند. در مقابل ، سورفاکتانت ها آبگریزتر هستند و انحنای خود به خودی با افزایش دما منفی می شود. در دمای متوسط (تعادل آب دوست - لیپوفیلی - دما) ، خصوصیات آب دوست و لیپوفیلی سورفاکتانت ها متعادل هستند و میانگین انحنای خود به خود نزدیک به صفر است (Ren et al., ۲۰۱۹؛ Sharif, Azar, Astaraki, Kh, ram یا M, adi و ۲۰۱۲) میل ترکیبی سورفاکتانت برای فازهای آبی و روغن با تغییر دما تغییر می کند و باعث تغییر فاز از O / W به W / O می شود (Boscán, Bar و ۲۰۱۸). نمایش شماتیک روش PIT برای تشکیل نانو امولسیون های O / W را می توان در شکل ۲ مشاهده کرد. ابتدا یک امولسیون O / W با مخلوط کردن تمام اجزای سازنده (سورفاکتانت ، سورفاکتانت ، روغن و آب و غیره) در دمای اتاق تهیه می شود ، سپس سیستم را به آرامی به بالا یا اطراف دمای PIT گرم می کنیم و به دنبال آن سریع خنک می شویم تا خود به خود خوب ریز شود قطرات روغن دمای PIT ، به دمایی گفته می شود که در آن سیستم مخلوط به دلیل تشکیل یک امولسیون دو مداوم ، کدورت کمی داشته باشد (Chuesiang et al., ۲۰۱۹). این امر معمولاً با اندازه گیری هدایت الکتریکی تعیین می شود ، زیرا بین مقادیر هدایت الکتریکی فاز روغن و فاز آب تفاوت شدیدی وجود دارد (de Oliveira Honse et al., ۲۰۱۸ pH). (خاصیت دیگری است که می تواند برای ارزیابی دمای PIT مورد استفاده قرار گیرد. به طور کلی ، در دمای بالاتر از PIT ، PH سیستم ناپایدار است و قابل اندازه گیری نیست. با این حال ، pH همیشه پایین است و از PIT ثابت است (مشهدی ، جوادیان ، تیاگی ، آگاروال و گوپتا ، ۲۰۱۶).



شکل ۲. تصویر شماتیک (a) PIT و (b) PIC.

اخیراً، چندین گروه تشکیل نانو امولسیون های کورکومین را به روش PIT گزارش کرده اند (جدول ۱). Jintapattanakit و Hasan و Junyaprasert (۲۰۱۸) نانو امولسیونهای بارگذاری شده با کورکومینوئید را با یک سورفاکتانت غیر یونی، روغن کرچک هیدروژنه پلی اتیلن گلیکول ۴۰- (۴۰RH) با استفاده از روش PIT تهیه کردند. اثر غلظت کورکومینوئید و ۴۰RH بر روی اندازه ذرات، پتانسیل زتا و پایداری در جزئیات بررسی شد. نتایج نشان می دهد که روش PIT ممکن است کارآمدتر از سایر روش ها برای تولید نانو امولسیون های خوراکی با استفاده از ۴۰RH به عنوان سورفاکتانت باشد. کالیگاریس و همکاران (۲۰۱۷) همچنین نانو امولسیونهای کورکومین دار را با روش PIT بدست آورد. آنها نشان دادند که حداکثر میزان چربی اجازه می دهد تا میکرومولسیون های شفاف کورکومین تحت تأثیر نوع روغن و حالت فیزیکی چربی باشد. این مطالعه ضمن طراحی روش جالب برای تحویل ترکیبات لیپوفیلی، به طراحی و تشکیل نانو امولسیون های کورکومین دار کمک می کند.

۳.۱.۲. روش ترکیب وارونگی فاز

روش PIC مبتنی بر تغییر نسبت آب به روغن سیستم از طریق افزودن تدریجی یکی از اجزای سازنده (آب یا روغن) به مخلوطی از سایر اجزا در دمای ثابت در طی مراحل برای به دست آوردن نانو امولسیون ها است (Solans & Solé, ۲۰۱۲). تهیه نانو امولسیون های O / W با استفاده از روش PIC می تواند به دو مرحله تقسیم شود: نانو امولسیون (شکل b۲). مکانیسم مشابه تغییر انحنای ناشی از دما در روش PIT است. افزودن آب منجر به افزایش تدریجی درجه هیدراتاسیون سورفاکتانت می شود و انحنای خود به خود سورفاکتانت از منفی به مثبت تغییر می کند (راجر، ۲۰۱۶). Solans, González, Solè, Maestro, (۲۰۰۸) و Gutiérrez

با استفاده از روش PIC امولسیون نانو را با استفاده از اولایمامونیوم به عنوان سورفاکتانت تولید کردند. تشکیل نانو امولسیون در یک سیستم یونی به جای سیستم های کاتیونی قبلی مورد مطالعه قرار گرفت. این روش برای تهیه نانو امولسیون به شدت مورد بررسی قرار گرفته است (Park, Cho, Yang, & Solè et al., ۲۰۰۹؛ ۲۰۱۰؛ Sun, Hao, Xu, Li, Yu, & ۲۰۱۲). با این وجود، هیچ گزارشی در ادبیات مربوط به ساخت نانو امولسیون کورکومین دار با استفاده از روش PIC یافت نمی شود. مراحل عملیاتی روش PIC کاملاً ساده است و مقیاس پذیری آن آسان است. بنابراین، این می تواند یک روش امیدوار کننده برای تولید نانو امولسیون های کورکومین بار باشد.

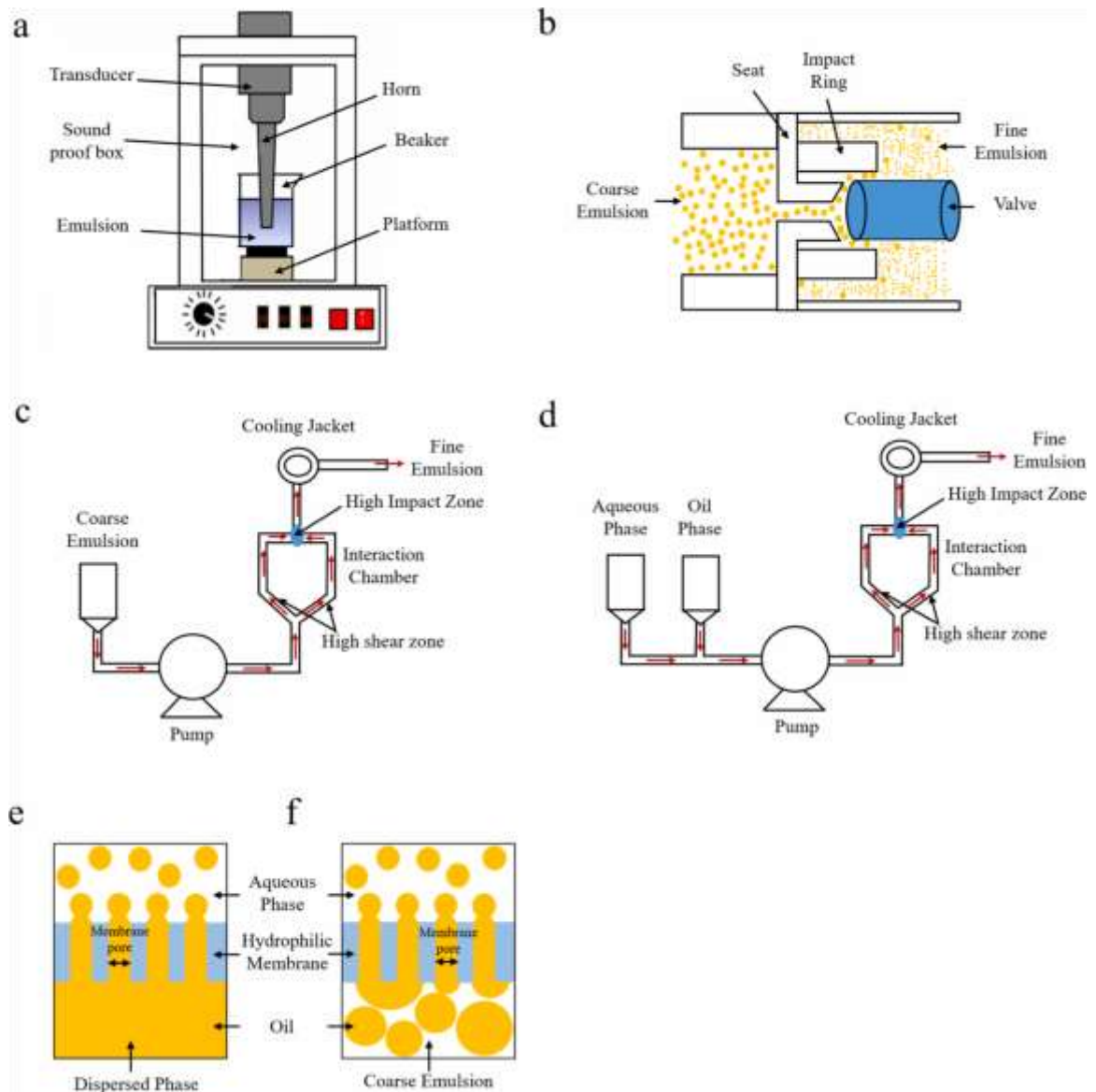
جدول ۱ خلاصه ای از روشهای آماده سازی نانو امولسیونهای کورکومین دار.

روش ها	سورفاکتانت	روغن	روش پراکندگی کورکوم و غلظت	فرآیند امولسیون سازی	DZ (nm) PDI	ZP(Mv)
PIT	RH۴۰	روغن نارگیل	هم زدن مغناطیسی (۶۰ درجه سانتیگراد، ۶۰ دقیقه)، سپس تکان داده می شود (۳۰ درجه سانتیگراد، ۲۴ ساعت) / ۰,۰۰۸- a۰,۱۶۷	هم زدن مغناطیسی (۳) چرخه دما ۹۰- ۶۰-۹۰-۶۰ درجه ۷۵-۹۰ سانتیگراد)	۳۳-۷۸ (PDI ≤ ۰,۱)	تا ۵,۵- ۲,۶
	Tween ۸۰	روغن زیتون اضافی	هم زدن مغناطیسی (در تاریکی زیر نیتروژن)	هم زدن مغناطیسی (۷۰- ۹۰-۲۰ درجه سانتیگراد)	۱۰۰- ۱۰۰۰	-

التراسونیک	لستین سویا هیدروکسیله	MCT ، روغن دانه انگور ، یا روغن زیتون	کورکومین محلول در اتانول ، سپس روغن ، تبخیر اتانول	میکسر پرسرعت (۶۵۰۰ دور در دقیقه ۴ ، دقیقه) ، فراصوت (۱۳۰ و ۷۵۰ وات ، ۳۰ دقیقه)	≤ 60 ($PDI \leq 0.35$)	≤ -50
	خلوص صمغ ،۲۰۰۰ ۱۰۰ Hi-Cap ،خلوص صمغ Ultra	MCT	هم زدن مغناطیسی	میکسر پرسرعت (۱۴۰۰۰ دور در دقیقه ۲ ، دقیقه) ، فراصوت با شدت بالا (۱۲۰- ۱۲۰۰ وات ، ۱-۱۳ دقیقه)	≤ 260 ($PDI \leq 0.2$)	≤ -25
	خلوص صمغ، پروتئین آب پنیر و ۸۰ Tween	MCT	-	هم زدن مغناطیسی (دمای اتاق) ، فراصوت	۱۴۱،۶ ($PDI = 0.27$)	-۶،۹
HPH	پلی وینیل الکل یا poloxamer	گلیسرین مونولات	کورکومین محلول در استون	هم زدن مغناطیسی (۷۰۰۰ دور در دقیقه ۲ ، دقیقه) ، HPH	≤ 400	-۲۰

				(۱۵۰۰۰ psi، ۱۰ دوره)		
	۸۰ Tween ، لسیتین ، پودر افاقیا ، پروتئین آب پنیر	MCT ، روغن دانه کتان یا روغن کانولا	التراسونیک	بلندر پرسرعت (۱۰،۰۰۰ دور در دقیقه ۶ دقیقه) ، HPH (۶۰) مگاپاسکال ، ۳ دور)	۲۰۰- ۴۰۰	۶۰- تا ۰
	وقتی پروتئین ایزوله شود	MCT	۷۰ درجه سانتیگراد	همگن ساز Ultra-Turrax (۵۰۰۰ دور در دقیقه ، ۲ دقیقه) ، HPH (۴۰ بار ، ۲۰ دوره)	۱۸۶ (PDI = ۰,۱۲۴)	۵۱,۹- تا
میکروفلوئیدازاسیون	۸۰ Tween	Palm olein oi	کورکومین و روغن محلول در اتانول	همگن ساز با سرعت بالا (۷۰۰۰ دور در دقیقه ، ۱ ساعت) ، میکروسیال (۳۵۰-۴۵۰ بار ، ۱-۱۲)	≤۲۷۰ (PDI ≤ ۰,۳)	۴۳- تا -۳۱

				چرخه)		
	لستین سوبا هیدروکسیله	MCT ، روغن انگور و روغن زیتون	کورکومین محلول در اتانول ، سپس روغن ، تبخیر اتانول	میکسر پرسرعت (۶۵۰۰ دور در دقیقه ، ۴ دقیقه) ، میکروسیال (۷۰ یا ۱۴۰ مگاپاسکال ، ۱ تا ۱۰ دور)	≤ 200 ($PDI \leq$ ۰,۳۸)	≤ -50
	Tween۲۰ ، لستین یا ساکاروز مونوپالمیت	روغن ذرت	هم زدن مغناطیسی	هموژنایزر با برش بالا (۱۱۰۰۰ دور در دقیقه ، ۲ دقیقه) ، میکروسیال (۱۵۰ مگاپاسکال ، ۵ دوره)	≤ 400 ($PDI \leq$ ۰,۵۴)	≤ -37



شکل ۳. نمایش شماتیک فراصوت سازی (a)، HPH (b)، میکرو سیال سازی تک کانال دو مرحله ای (c) و میکروسیال سازی دو کاناله یک مرحله ای (d)، (e) DME و (f) PME.

۳،۲ روشهای امولسیون با انرژی بالا

در دهه های اخیر، روش های با انرژی بالا بیشترین فرآیندهای مورد مطالعه بوده اند. انواع متنوعی از روشهای پراکنش برای تهیه امولسیون از جمله همگن سازی فشار بالا (HPH)، ریز سیال سازی و فراصوت سازی در منابع ارائه شده است. در مقایسه با رویکردهای کم انرژی، روشهای پراکنش اغلب در تولید اندازه قطرات کوچک م $1\mu m$ یا کمتر هستند زیرا نانو امولسیونها با استفاده از دستگاههای

مکانیکی با نیروهای مختل کننده شدید تولید می شوند و آنها می توانند از انواع روغن‌ها و امولسیون کننده‌ها استفاده کنند. فرمول‌های نویدبخش برای نانو امولسیون‌های کورکومین با روش‌های انرژی بالا فرموله شده‌اند.

۳,۲,۱ التراسونیک

التراسونیک یک روش موثر برای کاهش قطر قطره امولسیون است. در امولسیون اولتراسوند، انرژی توسط سونوتراد (پروپ صوتی) حاوی بلور پیزوالکتریک کوارتز تأمین می‌شود (جعفری، اسدپور، او و بهندری، ۲۰۰۸). نوک پروپ *sonicat* باید در مرکز امولسیون *premix*، در یک عمق غوطه‌وری خاص در نمونه قرار گیرد (شکل ۳a). درمان‌های التراسونیک برای زمان‌های مختلف در فرکانس‌های مختلف و قدرت‌های مختلف انجام می‌شود و دما با استفاده از یک حمام آب سرد کنترل می‌شود که گرمای تولید شده در طول فرآیند را از بین می‌برد. در طول فراصوت، به دلیل وجود امواج فراصوت در سراسر محیط مایع، تنش‌های فشاری و کششی، میکرو حباب‌ها منقبض و منبسط می‌شوند. تشکیل و فروپاشی این حباب (حفره‌های بخار) در یک مایع در حال جریان منجر به ایجاد حفره می‌شود، در نتیجه قطرات پراکنده پاره می‌شود (مدرس-قیصری، گاوگساز-قوچانی، ملاکی، صفرپور و زندی، ۲۰۱۹). این روش توسط چندین نویسنده برای تولید نانو امولسیون‌های کورکومین بار استفاده شده است (جدول ۱). در مطالعه *Mondragón-C, Páez-Hernández* یا *tez* و *Espinosa- rews* (۲۰۱۹)، اثرات پارامترهای پردازش (قدرت، دامنه و زمان تصفیه) و پارامترهای فرمولاسیون (انواع متنوع روغن و کسری از حجم روغن) برای تولید مورد ارزیابی قرار گرفتند. نانو امولسیون‌های کورکومین دار با استفاده از لسیتین هیدروکسیله به عنوان عامل امولسیون کننده. افزایش زمان، دامنه، توان و کسری حجم روغن باعث کاهش میانگین اندازه قطرات و شاخص پراکندگی چندگانه شد. میانگین اندازه قطرات امولسیون *curcuminMCT* به طور قابل توجهی کمتر از امولسیون *curcumin-grapeseed* و *curcumin*-زیتون بود. با این وجود، پتانسیل زتا امولسیون‌ها مقادیر مشابهی مستقل از پارامترهای پردازشی استفاده شده داشتند. عباس، بشری، اختر، لی و ژانگ (۲۰۱۴) نانو امولسیون‌های بارور کورکومین را با مواد غذایی تولید کردند که توسط نشاسته‌های اصلاح شده توسط التراسونیک تثبیت شد. در کار آنها، تأثیرات اصلی متغیرهای فرآیند امولسیون و پارامترهای فرمول بندی بر روی میانگین قطر قطره، شاخص چند پراکندگی و بار بر روی قطرات امولسیون بررسی شد. در کاری دیگر، ساری و همکاران. (۲۰۱۵) نانو امولسیون *curcuminMCT* را از طریق فراصوت با استفاده از کنسانتره پروتئین آب پنیر ۷۰ و *Tween ۸۰* به عنوان امولسیون کننده تهیه کرد. نانو امولسیون‌های کورکومین دار ثبات خوبی داشته و قابلیت دسترسی زیستی را بهبود بخشیده‌اند. این مطالعات نشان داد که

از امولسیون با کمک التراسونیک می توان برای تهیه نانو امولسیون های کورکومین دار با موفقیت استفاده کرد. با این حال ، اشکال التراسونیک مربوط به حجم کم قابل تهیه و دشواری اندازه گیری است.

۳.۲.۲. همگن سازی فشار بالا

HPH یک روش گسترده برای تولید امولسیون های پایدار O / W با بافت خوب است. در این فرآیند ، از پمپ فشار قوی (به طور منظم تا ۱۰۰ مگاپاسکال) برای عبور مایعات از شکاف باریک دریچه استفاده می شود (شکل b۳). مایعات تحت طیف وسیعی از نیروها قرار می گیرند ، مانند برش شدید ، حفره ، جریان آشفته و دما ، در نتیجه باعث اختلال در قطرات می شود (Modarres-*Gheisari et al.*، ۲۰۱۹). در بیشتر تولیدات امولسیون ، HPH را می توان در دو مرحله تقسیم کرد: (۱) تبدیل فازهای روغن و آب به یک امولسیون درشت. و (ii) تهیه امولسیون ریز نهایی از طریق سیستم های فشار بالا (پنگ و همکاران ، ۲۰۱۵). بسیاری از مطالعات ، نانو کپسولاسیون کورکومین توسط HPH را بررسی کرده اند (جدول ۱). به عنوان مثال ، Mohapatra, Mistry و Dash (۲۰۱۲) با استفاده از دو دستگاه امولسیون کننده مختلف (پلی وینیل الکل (PVA) و پلی اکسامر ۴۰۷) سیستم تحویل کورکومین را از طریق HPH تهیه کردند. آنها تأثیرات فرآیند HPH و امولسیفایرها را بر خصوصیات فیزیکی شیمیایی نانو امولسیونهای گلیسرول مونولات (GMO) / کیتوزان بررسی کردند. بعد از سه دوره HPH ، اندازه ذرات نانو امولسیون به ۵۰-۶۵٪ کاهش یافت. نتیجه گیری شد که HPH به طور موثری اندازه ذرات نانو امولسیون های GMO / کیتوزان را که با کورکومین بارگیری شده است ، کاهش می دهد. به همین ترتیب ، ما و همکاران (۲۰۱۷) کورکومین کپسوله شده با استفاده از HPH در سه مرحله مختلف روغن (به عنوان مثال MCT ، روغن کانولا و روغن بذر کتان) و سه امولسیون کننده مختلف (به عنوان مثال Tween-۸۰ ، لستین ، ایزوله پروتئین آب پنیر و اقاچیا). آنها ارتباط بین نوع امولسیفایر ، فاز روغن و خصوصیات فیزیکوشیمیایی (محتوای کورکومین ، اندازه ذرات ، پتانسیل ، پایداری فیزیکی و ثبات ذخیره سازی) فرمول های کورکومین را نشان دادند. نانو امولسیون های کورکومین-MCT در مقایسه با روغن های دیگر به حداکثر مقدار کورکومین دست یافتند. افزایش غلظت فاز روغن منجر به افزایش محتوای کورکومین ، اندازه ذرات و گرانیوی امولسیون ها شد اما ثبات را کاهش داد. با این حال ، نوع روغن و غلظت آن تأثیر مهمی بر پتانسیل زتا در نانو امولسیون های کورکومین ندارد. در کار اخیر سیلوا و همکاران. (۲۰۱۹) ، نانو امولسیون های O / W برای کپسول سازی کورکومین با استفاده از HPH با استفاده از ایزوله پروتئین آب پنیر به عنوان سورفاکتانت با MCT به عنوان فاز لیپید بدست آمد. سپس نانو امولسیون های چند لایه با رسوب یک لایه کیتوزان بر روی نانو امولسیون های کورکومین تشکیل شدند. هر دو سیستم نانو (نانو امولسیون و نانو امولسیون چند لایه) در شرایط ذخیره سازی و در شرایط pH معده ثبات قابل توجهی نشان دادند.

علاوه بر این ، نانوسیستم های کورکومین دار دارای فعالیت آنتی اکسیدانی افزایش یافته و قابلیت دسترسی زیستی در مقایسه با کورکومین آزاد را نشان می دهند. بنابراین ، از HPH می توان برای ایجاد نانو امولسیون های کورکومین دار و در نتیجه بهبود خواص کورکومین استفاده کرد.

۳.۲.۳. میکروسیال سازی

میکروسیال سازی یکی از کارآمدترین روش تولید نانو امولسیون با قطرات کوچک است. میکروسیالهای معمولی معمولاً از یک روش دو مرحله ای برای تولید نانو امولسیون استفاده می کنند: (i) تشکیل امولسیون درشت اولیه با ترکیب فازهای روغن و آب. و (ii) تولید امولسیون ریز نهایی با عبور امولسیون درشت از میکروسیال (Bai & McClement, ۲۰۱۶؛ Gu, Huan, Bai & McClement, ۲۰۱۶). امولسیون درشت با استفاده از دستگاه پمپاژ فشار بالا وارد هموژنایزر می شود ، سپس به دو جریان تقسیم می شود که از کانال های باریک عبور می کنند تا در سرعت های بالا به یکدیگر برخورد کنند و در نتیجه نیروهای برهم زننده شدید (تلاطم ، تنش ، برش و حفره) ایجاد می شود که منجر به تولید امولسیون خوب می شود (Bai et al., ۲۰۱۶) (شکل ۳c). علاوه بر این ، برای ساخت نانو امولسیون ها از یک روش میکرو سیال سازی یک کانال دو مرحله ای نیز استفاده شد. مراحل روغن و آب به طور جداگانه از دو مخزن ورودی به میکروسیال تغذیه می شوند ، سپس آنها از طریق هموژنایزر پرواز می کنند (Bai و همکاران ، ۲۰۱۶) (شکل ۳). اخیراً ، مطالعات زیادی با استفاده از مایعات روان برای تولید نانو امولسیون های کورکومین پایدار انجام شده است (جدول ۱). در مطالعه ای که توسط Ch, Raviadaran و Shin, ran و Manickam (۲۰۱۸) انجام شد ، کورکومین نانو امولسیون O / W مبتنی بر روغن نخل پایدار با استفاده از میکروسیال فرموله شد. یک روش سطح پاسخ با سه عامل مستقل (فشار ، تعداد چرخه و غلظت سورفاکتانت Tween ۸۰) برای تعیین شرایط مطلوب برای اندازه قطرات بر اساس نتایج تجربی تک فاکتور انجام شد. میانگین اندازه قطرات با افزایش غلظت سورفاکتانت و فشار عملیاتی کاهش یافت. برای دستیابی به اندازه قطرات کوچکتر در فشار عملیاتی کمتر ، چرخه های بیشتری لازم بود. با این حال ، هنگامی که اندازه قطره به حداقل مقدار خود رسید ، تعداد چرخه ها تأثیر معنی داری نداشت. در این مطالعه ، میکروسیال سازنده نانو امولسیون هایی با اندازه قطره در محدوده ۲۰۰-۳۰۰ نانومتر در فشار عملیاتی ۳۵۰ بار و بیش از ۵ چرخه ایجاد کرد. همچنین ، Pérez-Hernández و همکاران. (۲۰۱۹) نانو امولسیون های کورکومین بارگذاری شده را از طریق میکرو سیال سازی با استفاده از فرمولاسیون های مختلف و پارامترهای فرآیند برای ارزیابی تأثیر آنها بر اندازه قطره ، پتانسیل زتا و پراکندگی چندم امولسیون ها فرموله کرد. تأثیر فشار عملیاتی و تعداد چرخه ها بر روی اندازه ذرات مشابه نتایج مشاهده شده توسط Raviadaran و همکاران بود. (۲۰۱۸) همانطور که قبلاً ذکر شد. بر اساس این نتایج ،

امولسیون بهینه کورکومین تولید شده توسط مایعات سیال دارای اندازه نانومتری ، پتانسیل زتا منفی زیاد و مقدار پلی اسیدیته کم است. در مطالعه دیگری ، Artiga-Artigas, Lanjari-Pérez و Martín-Belloso (۲۰۱۸) نانو امولسیون های حاوی کورکومین را از طریق میکروسیال سازی با استفاده از سورفاکتانت های مختلف تهیه کردند. نانو امولسیون های کورکومین دار تولید شده از نظر اندازه ذرات (≥ 400 نانومتر) ، پتانسیل زتا (≥ 37 میلی لیتر) و بازده کپسوله سازی (≥ 75) دارای ویژگی های فیزیو شیمیایی مناسب بودند. علاوه بر این ، امولسیون کورکومین کپسوله شده ظرفیت آنتی اکسیدانی خوبی را نشان داد. از این رو ، میکروسیال سازی می تواند به عنوان یک فناوری مناسب برای تولید نانو امولسیون های کورکومین پیشنهاد شود.

۳.۲.۴. امولسیون غشایی

امولسیون غشایی یک روش امیدوار کننده برای تولید امولسیون هایی با اندازه کوچک و توزیع اندازه باریک قطره است. این یک فرآیند جدیدتر است که از نیروهای مکانیکی اما در مقایسه با سایر روشهای امولسیون با انرژی کمتری استفاده می کند (Alliod, Messenger, Fessi, Dupin, Charcosset, & Arkoumanis, ۲۰۱۹؛ N یا تا n, Spyropoulos & , ۲۰۱۹). نیاز به انرژی کم منجر به افزایش درجه حرارت پایین در طی فرآیند امولسیون می شود که به مواد حساس به دما ثبات بهتری می بخشد (Alliod و همکاران ، ۲۰۱۸). عمدتاً ، دو نوع فرآیند امولسیون غشایی ایجاد شده است: امولسیون غشای مستقیم (DME) و امولسیون غشای پرمیکس (PME). در DME ، فاز پراکنده از یک غشا mic ریز متخلخل به یک فاز پیوسته همزن یا جریان متقاطع منتقل می شود تا قطرات نانومتری کوچک تولید کند. در PME ، قطرات با معرفی امولسیون درشت تهیه شده (پرمیکس) از طریق یک غشای متخلخل تشکیل می شوند. نمایش شماتیک DME و PME برای تشکیل نانو امولسیون های O / W در شکل e^۳ و f^۳ نشان داده شده است. PME دارای مزایای مختلفی در مقایسه با DME است (Alliod et al., ۲۰۱۸؛ San, Vladislavljević, s, Holdich, Dragosavac, & Muñoz, ۲۰۱۵): (i) میانگین اندازه قطرات نسبت به DME کوچکتر است. (ii) شار فاز پراکنده بالاتر از DME است. (iii) کنترل پارامترهای فرآیند از DME آسان تر است. برای تشکیل نانو امولسیون ، امولسیون غشایی به ویژه PME از جذابیت خاصی برخوردار است. در PME ، اندازه قطرات تحت تأثیر خصوصیات غشایی قرار می گیرد (به عنوان مثال ، اندازه منافذ ، ضخامت ، شکنندگی ، تخلخل و آب دوستی / آبگریزی) ، پارامترهای فرآیند (به عنوان مثال ، فشار غشا و سرعت چرخش) ، مشخصات فرمول (نوع و غلظت سورفاکتانت ، فاز پراکنده) کسر حجمی ، ویسکوزیته امولسیون (Arkoumanis et al., ۲۰۱۹؛ Nazir, Schroën, Boom & , ۲۰۱۳). مطالعات Serval تأثیر این عوامل را بررسی کرده است (جدول ۱). به عنوان مثال ، Alliod و همکاران (۲۰۱۹) نانو امولسیون های O / W و W / O را با اکستروژن امولسیون درشت از طریق غشاهای Glass P یا ous Glass (SPG) با قطر

منافذ متوسط ۰.۵ میکرومتر تهیه کرد و اثر ویسکوزیته (ویسکوزیته فاز مداوم ، ویسکوزیته فاز پراکنده) را نیز بررسی کرد. به عنوان محتوای فاز پراکنده) بر روی فشار غشا و اندازه قطرات. ویسکوزیته فاز پراکنده تأثیر کمتری بر فشار غشا داشت ، و هیچ تأثیر قابل توجهی در اندازه قطره نداشت. ویسکوزیته فاز پیوسته و ویسکوزیته امولسیون هر دو تأثیر قابل توجهی بر فشار غشا و اندازه متوسط قطرات دارند (فشار از طریق غشا با ویسکوزیته فاز مداوم و محتوای فاز پراکنده افزایش می یابد ، و با افزایش ویسکوزیته فاز مداوم و میانگین اندازه قطره کاهش می یابد) محتوای فاز پراکنده). در اثر دیگر Alliod و همکاران. (۲۰۱۸) ، تأثیر پارامترهای فرآیند (تعداد چرخه ، اندازه منافذ غشا ، میزان جریان) بر روی اندازه قطرات امولسیون O/W بررسی شد. در این مطالعه ، فقط یک چرخه برای تولید قطرات با اندازه کوچک کافی بود. میانگین اندازه قطرات با کاهش اندازه منافذ غشا کاهش می یابد. بنابراین ، می توان با تغییر اندازه منافذ ، اندازه قطره را کنترل کرد. با توجه به طول غشاء ، کوتاهترین غشا منجر به قطره های کوچکتر می شود زیرا نسبت به غشای طولانی تر به فشار بیشتری نیاز دارد. اندازه قطره با افزایش دبی کاهش می یابد. این ممکن است به دلیل تنش برشی دیواره بالاتر باشد که در دبی بالاتر اعمال می شود. چندین مطالعه دیگر نشان داده است که نانو امولسیون های تهیه شده توسط PME دارای ویژگی های فیزیکی شیمیایی خوبی هستند (اندازه قطرات ، توزیع اندازه باریک ، کارایی کپسول سازی) و ثبات قابل توجهی را به نمایش می گذارد (۲۰۱۷؛ Güell, Berendsen, & Ferr, o, و ۲۰۱۵؛ Gehrman & Bunjes, ۲۰۱۶؛ Joseph & بونجس ، ۲۰۱۲). با توجه به دانش ما ، هیچ مطالعه ای گزارش نشده است که فرمولاسیون نانو امولسیون های کورکومین را با استفاده از روش PME گزارش دهد.

۴. پایداری و قابلیت دسترسی زیستی نانو امولسیون های کورکومین

۴.۱ پایداری شیمیایی نانو امولسیون های کورکومین

در سیستم های تحویل نانو امولسیون ، مولکول های کورکومین معمولاً در فضای آبگریز قطرات روغن قرار دارند ، اما برخی از آنها نیز ممکن است نزدیک به رابط روغن و آب قرار داشته باشند زیرا گروه های قطبی موجود در کورکومین هستند. در این حالت ، کورکومین از مواد فعال درون فاز آبی محافظت می شود که به طور معمول تخریب شیمیایی آن را تقویت می کند (Sanidad et al., ۲۰۱۹). بنابراین ، ثبات شیمیایی کورکومین با کپسوله سازی آن در نانو امولسیون ها افزایش می یابد. برخی از اثرات نانو امولسیون ها بر پایداری کورکومین در جدول ۲ ارائه شده است. در مورد پایداری شیمیایی کورکومین در هر دو حالت اسیدی و خنثی. بعد از ۱۴ روز نگهداری در ۵۵ درجه سانتیگراد ، زردی (مقدار b^*) امولسیون کورکومین به ۳۳٪ مقدار اصلی آن در $pH 3$ و به ۹۳٪ مقدار اصلی آن در $pH 7$ کاهش یافت ، در حالی که زردی کورکومین محلولها در $pH 3$ به ۱۷٪ مقدار اصلی آن و در

pH ۷ به ۷۳٪ مقدار اصلی آن کاهش یافت. در این مطالعه ، تغییرات شدت رنگ زرد نشان داد که تخریب کورکومین رخ داده است. Wang, Xu و Yao (۲۰۱۷) مشاهده کردند که حدود ۲۵٪ از کورکومین پس از ۴۰ روز نگهداری در ۳۷ درجه سانتیگراد در تاریکی برای نانو امولسیون های کورکومین تهیه شده با کمپلکس پلی ساکارید محلول در کازئین و سویا تخریب می شود. با این حال ، تخریب کورکومین در محلول های کورکومین پس از ۲ روز ذخیره سازی در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در تاریکی حدود ۹۴٪ بود. پایداری ذخیره کورکومین در نانو امولسیونها نسبت به محلولهایی که تأیید می کنند نانو امولسیونها با جلوگیری از تعامل بین مولکولهای کورکومین و سایر مواد واکنشی درون محلولها ، سیستمهای کارآمدی برای محافظت از کورکومین در برابر تخریب شیمیایی هستند ، قابل توجه بود. ترکیب و ساختار سیستم های تحویل به طور قابل توجهی بر پایداری کورکومین تأثیر می گذارد. مطالعات مختلف نشان داده است که ثبات کورکومین تحت تأثیر ماهیت و غلظت امولسیون کننده است. McClement و Zhang, Kharat (۲۰۱۸) تأثیر نوع امولسیفایر (کازئینات سدیم ، Tween ۸۰ ، quillaja saponin ، صمغ عربی) و غلظت (بحرانی و بیش از حد) را بر پایداری نانو امولسیون های کورکومین ارزیابی کردند. آنها مشاهده کردند که تخریب کورکومین در نانو امولسیونهای تثبیت شده با ساپونین به دلیل اینکه ساپونین های حاوی پیوندهای دوتایی مزدوج ، رادیکال های آزاد ایجاد می کنند که واکنش های پراکسیداسیون را ایجاد می کنند ، نسبتاً سریع بود ، در حالی که سه امولسیفایر دیگر رفتار نسبتاً مشابهی دارند. نویسندگان همچنین گزارش کردند که سطح امولسیون کننده در امولسیون ها به طور قابل توجهی تخریب کورکومین را تحت تأثیر قرار نمی دهد زیرا بیشتر امولسیون کننده های اضافی در مرحله آبی باقی مانده است. به طور مشابه ، Artiga-Artigas و همکاران (۲۰۱۸) تأثیر سه سورفاکتانت مولکولی متفاوت را ارزیابی کرد: لسیتین ، توئین ۲۰ و مونوپالمیت ساکارز ، و غلظت آنها بر پایداری نانو امولسیون های کورکومین بار ، و ظرفیت آنتی اکسیدانی آنها را ارزیابی کرد. آنها دریافتند که ثبات کورکومین در نانو امولسیون ها با غلظت سورفاکتانت ارتباط معنی داری ندارد. آنها همچنین مشاهده کردند که نانو امولسیونهای کورکومین با غلظت لسیتین بیش از ۱٪ پایداری طولانی مدت را نشان می دهد و ظرفیت آنتی اکسیدانی بالاتری نسبت به دو سورفاکتانت دیگر به نمایش می گذارند به این دلیل که لسیتین حاوی یونهای فسفات است که قادر به ایجاد پیوندهای هیدروژن با هیدروکسیل های فنلی کورکومین است ، مانع اکسیداسیون آن و از این رو ، حفظ ظرفیت آنتی اکسیدانی کورکومین. با این حال ، در نانو امولسیون های حاوی توئین ۲۰ یا مونوپالمیت ساکارز ، ظرفیت آنتی اکسیدانی با کارایی کپسوله سازی ارتباط منفی داشت به این دلیل که کورکومین واقعاً در فاز روغن کپسوله نشده بود اما پس از بی ثبات سازی امولهای نانو در سورفاکتانت با پیوند هیدروژن حفظ شد. بنابراین ، کورکومین در معرض محیط های آبی ممکن است دچار تخریب خود به خود اکسیداسیون و از دست رفتن ظرفیت آنتی اکسیدان شود.

۴,۲ قابلیت دسترسی زیستی نانو امولسیون های کورکومین بارگیری شده

برای ارزیابی قابلیت دسترسی زیستی کورکومین محصور در سیستم های تحویل مبتنی بر امولسیون ، معمولاً از سیستم های هضم شبیه سازی شده در شرایط آزمایشگاهی استفاده می شود. (احمد ، لی ، مک کلمنتس و شیائو ، ۲۰۱۲ ؛ پارک و دیگران ، ۲۰۱۹ ؛ سیلوا و همکاران). ، ۲۰۱۹). مدل هضم آزمایشگاهی شامل سه مرحله متوالی است: دهان ، معده و فاز روده کوچک. برای تقلید از هضم ، مایع بزاق شبیه سازی شده (SSF) از موکین و آمیلاز در حدود مقادیر pH خنثی (به عنوان مثال ۶٫۸) برای مدت زمان مشخصی (به عنوان مثال ۱۰ دقیقه) در دمای بدن ۳۷ درجه سانتیگراد بدست می آید. مایعات معده شبیه سازی شده (SGF) شامل افزودن نمک (به عنوان مثال NaCl ، KCl ، ۲CaCl ، ۳NaHCO) ، اسیدها (به عنوان مثال HCl) و آنزیم های گوارشی (به عنوان مثال پپسین) با مقدار pH اسیدی (به عنوان مثال ۱٫۲-۴) برای یک دوره ثابت زمان (به عنوان مثال ۲ ساعت) در ۳۷ درجه سانتیگراد. مایعات روده ای شبیه سازی شده (SIF) شامل افزودن عصاره صفرا ، پانکراتین و محلول الکترولیت (به عنوان مثال NaCl ، ۲CaCl ، KCl) در مقادیر pH خنثی تا قلیایی (به عنوان مثال ۵٫۵-۷٫۵) برای یک دوره زمانی مشخص (به عنوان مثال ۲ ساعت) در ۳۷ درجه سانتیگراد بدست می آید (Park et al. ، ۲۰۱۹ ؛ Singh, Singh, Goh, Sarkar, & Singh, ۲۰۰۹). روش های هضم لیپید در شرایط *in vitro* برای تعیین کمی ترشح کورکومین ایجاد شده است (Aditya et al. ، ۲۰۱۵ ؛ Ahmed et al. ، ۲۰۱۲ ؛ Park et al. ، ۲۰۱۹ ؛ Sari et al. ، ۲۰۱۵). محصولات هضم چربی (به عنوان مثال ، اسیدهای چرب آزاد) تولید شده توسط لیپولیز روغن می تواند فازهای مختلف کلوئیدی (به عنوان مثال ، میسل های مخلوط) را تشکیل دهد که برای حل شدن کورکومین آزاد شده در دسترس هستند. کسری از کورکومین که پس از هضم چربی در فاز میسل مخلوط منتشر می شود ، می تواند برای تعیین کمی قابلیت دسترسی زیستی آن استفاده شود (احمد و همکاران ، ۲۰۱۲). بسیاری از مطالعات با توجه به قابلیت دسترسی زیستی نانو امولسیون های کورکومین در بخش زیر بحث شده و در جدول ۲ خلاصه شده است. بسیاری از مطالعات نشان می دهد که سیستم های مبتنی بر امولسیون می توانند فراهمی زیستی کورکومین را در GIT در مقایسه با کورکومین بلوری پراکنده در آب افزایش دهند. آدیتیا و همکاران (۲۰۱۵) کورکومین و کاتچین را در یک امولسیون دوگانه آب در روغن در آب (W / O / W) با استفاده از امولسیون دو مرحله ای محصور کرد. آنها گزارش دادند که کپسول کورکومین در یک سیستم مبتنی بر امولسیون قابلیت دسترسی زیستی آنها را ۴ برابر افزایش می دهد (۷۲٪) در مقایسه با کورکومین آزادانه معلق (۱۶٪) ، زیرا وجود مایسل های مخلوط موجود برای ترکیب کورکومین است. در یک کار اخیر ، پارک ، گارسیا ، شین و کیم (۲۰۱۸) نانو امولسیون های تثبیت شده ۸۰ و نانو امولسیون های کورکومینوئید دار را که با ترکیب یک لیپید مایع (MCT) و لیپید جامد (گلیسرول مونوسترات ، GMS) ساخته شده اند ، آماده کردند. کورکومین محصور شده در مقایسه با محلول کورکومین (۰٫۲۴ ± ۱٫۷٪) افزایش قابل توجهی در قابلیت دسترسی زیستی را نشان داد (۷۵ ± ۱٫۲۴). در کار دیگری ، ژنگ ، پنگ ، ژانگ و مک کلمنتز (۲۰۱۸) نانو امولسیون های کورکومین دار

را با استفاده از سه روش مختلف تهیه کردند: روش معمول بارگیری روغن ، روش گرمازا و روش استفاده از pH. فرمولاسیون های مختلف کورکومین سپس تحت یک مدل شبیه سازی شده GIT متشکل از دهان ، معده و فازهای روده کوچک قرار گرفتند. هر سه نانو امولسیون مقادیر قابلیت دسترسی زیستی کورکومین نسبتاً مشابهی داشتند (۷۴-۷۹٪) ، به طور قابل توجهی بالاتر از محلول کورکومین (۱۰٪). این نشان می دهد که کپسول کورکومین درون ذرات چربی کوچک ممکن است برای بهبود جذب آن از GIT سودمند باشد. علاوه بر این ، قابلیت دسترسی زیستی کورکومین در سیستم های مبتنی بر امولسیون تحت تأثیر عوامل زیادی قرار دارد ، از جمله ترکیب روغن ، اندازه قطرات و فعل و انفعالات کورکومین-امولسیفایر.

جدول ۲ ترکیب و تشکیل نانو امولسیون ها برای تحویل کورکومین

سورفاکتانت	روغن	روش پراکندگی کورکیوم و غلظت	فرآیند امولوسیون سازی	DZ (nm) PDI	ZP(Mv)
Tween ۸۰	روغن ذرت	کورکومین موجود در انبار امولسیون (۸۵) درجه سانتیگراد ، ۲ ساعت)	میکسر با برش بالا (۲ دقیقه) ، HPH (۱۲۰۰۰ psi ، ۵ دوره)	۲۷۰ (PDI ≤ ۰,۳۸)	-۲۰,۳(pH ۷) +۰,۲(pH ۳)
لسیتین سویا هیدروکسیله	MCT ویتامین E	کورکومین محلول در ویتامین E و MCT	هموژنایزر (۱۰۰۰۰ دور در دقیقه ، ۱ دقیقه) ، (۸۰۰ HPH بار ، ۴ دقیقه)	۳۰۰-۵۰۰	۱۰ تا -۵۰

صمغ عربی ، ساپونین ، توئین ۸۰ و کارژینات	MCT	هم زدن مغناطیسی (۶۰) درجه سانتیگراد ، ۲ ساعت) ، سپس sonicated (۲۰) دقیقه)	بلندر پرسرعت (۲ دقیقه) ، میکروسیال سازی (۱۲۰۰۰ psi ، ۵ چرخه)	~۲۰۰۰	۶۵,۳-تا -۲,۲
توئین ۲۰ ، مونوپالمیت لسیتین یا ساکاروز	روغن ذرت	هم زدن مغناطیسی (دمای اتاق ، ۲۴ ساعت)	هموژنایزر با برش بالا (۱۱۰۰۰ دور در دقیقه ، ۲ دقیقه) ، میکروسیال سازی (۱۵۰ مگاپاسکال ، ۵ دوره)	PDI ≤ ۴۰۰ (۰,۵۴ ≤	≤-۳۷
پلی گلیسرول پلی ریسینولات (۰,۶a) و توئین ۸۰	روغن زیتون	هم زدن مغناطیسی	همزن مغناطیسی (۱۵۰۰ دور در دقیقه ، ۲ دقیقه) ، فراصوت (۲۰ کیلوهرتز ، ۴ دقیقه) برای نانو امولسیون های W / O و سپس با استفاده از همین فرآیند به فاز آب ثانویه اضافه می شود	< ۵۹۰	≈-۲۰
گلیسرول مونوسترات (a۳) و Tween ۸۰	MCT	هم زدن مغناطیسی	همگن سازی با سرعت بالا (۵۰۰۰ دور در دقیقه ، ۱ دقیقه) ، فراصوت (۱-۹ دقیقه)	۲۰۰-۵۰۰ (۰,۲ < PDI < ۰,۸)	-۲۵ تا-۱۵

ساپونین Quillaja	روغن ذرت	جوجه کشی (۶۰) درجه سانتیگراد ، ۲ ساعت) یا کورکومین محلول در امولسیون سهام (۱۰۰) درجه سانتیگراد ، ۱۵ دقیقه یا pH (۱۲,۵)	بلندر پرسرعت (۲ دقیقه) ، HPH (۱۲۰۰۰ psi ، ۵ سیکل)	۱۷۰-۲۰۰	≈-۴۵
β-لاکتوگلوبولین	روغن ذرت یا MCT ، تریبوتیرین	هم زدن مغناطیسی (۶۰) درجه سانتیگراد ، ۱۰ دقیقه) ، فراصوت (۲۰) دقیقه)	بلندر پرسرعت (۲ دقیقه) ، HPH (۹۰۰۰ psi ، ۵ دوره)	۱۷۴, ۱۸۱, ۱۸۲ و ۱۹۸۱ PDI < ۰,۱۳ < ۰,۷۵)	-
Span ۸۰ : Tween ۸۰	MCT و LCT	هم زدن مغناطیسی	رشته مغناطیسی (دمای اتاق ، ۱۵ دقیقه)	< ۲۰۰	۴,۲۶- یا ۱۲,۸۴-
توئین ۲۰ ، SDS یا DTAB	روغن ذرت	-	بلندر پرسرعت (۲ دقیقه) ، میکروسیال سازی (۲۰۰۰۰ psi ، ۵ دوره)	۱۲۴, ۱۵۲ یا PDI = ۱۱۹ ۰,۴۲, ۰,۱۹, (۰,۲۲)	-۱,۰۳, ۹۲,۸۶- یا ۸۹,۴۲-
لاکتوفرین یا لاکتوفرین / آلژینات	روغن ذرت	-	همگن سازی با سرعت بالا (۲) دقیقه) ، HPH (۲۰,۰۰۰ psi ، ۲۰ دوره)	< ۵۰۰	۲۷,۴۷ یا ≈-۳۰

SDS یا کیتوزان / آلژینات / SDS	MCT	(۹۰ درجه سانتیگراد ، ۳۰ دقیقه)	همگن سازی با سرعت بالا (۲) دقیقه ، HPH (۱۵۰۰۰ psi ، ۲۰ دوره)	PDI = ۸۰ (۱۰,۱۷۷) یا PDI = ۱۳۰ (۰,۲۳۷) یا ۶۵,۸- ۱۰,۴	۶۵,۸- یا ۱۰,۴
--------------------------------------	-----	--------------------------------------	--	---	---------------------

چندین تحقیق نشان داد که قابلیت زیستی کورکومین تحت تأثیر نوع و مقدار روغن حامل موجود در سیستم های تحویل مبتنی بر نانو امولسیون است. ماهیت و خصوصیات فیزیکوشیمیایی اسید چرب آزاد ، حاصل از هضم روغن ، کاملاً متفاوت است (Cao, Ye, Liu, Cao, & Li, ۲۰۱۸). اسیدهای چرب با زنجیره بلند به راحتی از اسیدهای چرب با زنجیره متوسط میسل های مخلوط تشکیل می دهند و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه که با لیپولیز SCT تولید می شوند نمی توانند میسل های مخلوط برای حل شدن و انتقال کورکومین تشکیل دهند. میسل های مخلوطی که توسط اسیدهای چرب زنجیره بلند تشکیل شده اند ، به دلیل ابعاد بزرگ هسته آبگریز ، ظرفیت حل شدن بهتری دارند. احمد و همکاران (۲۰۱۲) تأثیر وزن مولکولی تری اسیل گلیسرول بر قابلیت دسترسی زیستی کورکومین را بررسی کرد. امولسیون های حاوی تنها تری اسیل گلیسرول های زنجیره ای کوتاه (SCT) درون چربی حامل تنها حدود ۱٪ قابلیت دسترسی زیستی داشتند. با این حال ، استفاده از MCT و تری اسیل گلیسرول های زنجیره ای بلند (LCT) در داخل امولسیون به دلیل وجود میسل های مخلوط شده می تواند قابلیت دسترسی زیستی کورکومین را تا حد زیادی افزایش دهد. قابلیت دسترسی زیستی کورکومین در نانو امولسیون LCT ۴۰٪ اما در نانو امولسیون MCT ۲۰٪ بود که غلظت روغن در نانو امولسیون کمتر از ۱,۵ was. به همین ترتیب ، شاه ، ژانگ ، لی و لی (۲۰۱۶) مشاهده کردند که در هنگام هضم تقریباً کامل روغن ، نانو امولسیون MCT و LCT در قابلیت دسترسی زیستی کورکومین وجود دارد. در مطالعه آنها ، قابلیت دسترسی زیستی حدود ۳۲٪ در نانو امولسیون MCT اما حدود ۶۵٪ در نانو امولسیون LCT بود. دسترسی زیستی کورکومین ممکن است با افزایش میزان چربی کل افزایش یابد ، به دلیل افزایش مایکل های مخلوط موجود برای حل شدن کورکومین. با این حال ، وقتی میزان چربی بیش از یک مقدار خاص باشد ، به دلیل عدم هضم کامل فاز چربی ، ممکن است قابلیت دسترسی زیستی افزایش پیدا نکند ، که منجر به آزاد شدن ناقص کورکومین از قطرات به فاز میسل های مخلوط می شود. به عنوان مثال ، احمد و همکاران (۲۰۱۲) نانو امولسیون O / W را با ۱ درصد وزنی پروتئین تثبیت کرد. قابلیت دسترسی زیستی کورکومین با افزایش محتوای چربی کل افزایش

می یابد ، در حالی که قابلیت دسترسی زیستی کورکومین هنگام استفاده از LCT به عنوان لیپید حامل در ۱,۵ و ۲,۰ درصد وزنی لیپید مشابه بود. مطالعات مختلف نشان داده است که قابلیت دسترسی زیستی کورکومین به نوع امولسیون کننده بستگی دارد. نوع امولسیفایر با تغییر سطح قطره درون دستگاه گوارش یا تغییر توانایی آنزیم های گوارشی برای اتصال به سطح قطره امولسیون ، بر قابلیت دسترسی زیستی کورکومین تأثیر دارد. در طی هضم شبیه سازی شده ، نانو امولسیون ها به دلیل افزودن آنزیم های گوارشی و تغییر pH ، مقاومت یونی یا برشی (تجمع ، انسجام و لخته شدن قطرات روغن) ، افزایش اندازه نشان می دهند ، که منجر به کاهش سطح برای تعامل آنزیم می شود (گلدینگ و همکاران ، ۲۰۱۱ ؛ هور ، دکر و مک کلمنتس ، ۲۰۰۹). نانو امولسیون های تثبیت شده توسط امولسیفایر غیر یونی در محیط های اسیدی معده پایدارتر هستند به دلیل دفع های استریکی که توسط گروه های سر پلیوکسی اتیلن ارائه می شود و در نتیجه به آرامی در اندازه قطرات با سطح وسیعی برای اتصال نمک های صفاوی و لیپاز افزایش می یابد (Golding و همکاران ، ۲۰۱۱ ؛ پینهیرو و همکاران ، ۲۰۱۳). به عنوان مثال ، پینهیرو و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کرد که قابلیت دسترسی زیستی کورکومین در طی هضم (اولیه ، معده ، دوازدهه ، ژژنوم ، ایلئوم) برای نانو امولسیون های تثبیت شده توسط Tween ۲۰ (غیر یونی ، ۱۶,۰ in ~ در ایلئوم) ، در مقایسه با موارد تثبیت شده توسط dodecyltrimethylammonium (DTAB) bromide ، کاتیونی ، ۱,۰ in ~ در ایلئوم).

افزایش قابلیت دسترسی زیستی برای نانو امولسیون های تثبیت شده Tween ۲۰ در مقایسه با اندازه نانو امولسیون های تثبیت شده (DTAB ۹۰۰ m nmm) در طی فرآیند هضم به افزایش کوچکتر اندازه امولسیون (~ ۳۵۰ نانومتر) نسبت داده شد. علاوه بر این ، پیشنهاد شده است که برهم کنش ایجاد شده توسط اتصال الکترواستاتیک قوی بین امولسیون کننده کاتیونی و نمکهای صفاوی منجر به اتصال لیپاز و در نتیجه آزادسازی اسید چرب آزاد می شود (Pinheiro و همکاران ، ۲۰۱۳). با این حال ، با امولسیون تثبیت شده در امولسیون کننده آنیونی ، دافعه شارژ شده بین امولسیون کننده آنیونی و اجزای آنیونی (به عنوان مثال نمکهای صفاوی) یا اسید چرب آزاد می تواند اتصال موثر نمکهای صفاوی را مهار کند و بنابراین از اتصال لیپاز جلوگیری می کند (پینهیرو و همکاران ، ۲۰۱۳). چندین تحقیق نشان داده است که فعل و انفعالات امولسیفایر-کورکومین می تواند قابلیت دسترسی زیستی کورکومین را کاهش دهد زیرا بخشی از کورکومین در مرحله میسل شناسایی نشده است. Coimbra, Pinheiro و Vicente (۲۰۱۶) دریافتند که قابلیت دسترسی زیستی کورکومین در لاکتوفرین و نانو امولسیونهای لاکتوفرین / تثبیت شده با آلژینات نسبتاً کم است (۵٪) در ژژنوم و ایلئوم. در کار آنها ، لاکتوفرین مسئول فراهمی زیستی کم کورکومین در سیستم هضم شبیه سازی شده بود. سیلوا و همکاران (۲۰۱۸) مشاهده کرد که مقادیر نانو دسترسی کمتری برای پلی الکترولیت ها (۰,۴ ch کیتوزان ۱,۰۴ al آلژینات ۲ و ۰,۲ ch کیتوزان ۳) نانو امولسیون های چند لایه (۲۶,۹۸ ۳,۹۸) در مقایسه با نانو امولسیون ها

($43.64 \pm 6.36\%$) مشاهده شد. این نتایج را می توان با این واقعیت توضیح داد که لایه های پلی الکترولیت در محافظت از انتشار کورکومین از نانو امولسیون های چند لایه کارآمد بوده و منجر به نانوسیستم های هضم نشده ای می شوند که می توانند کورکومین را حفظ کنند.

۵. کاربردهای نانو امولسیون های کورکومین

کورکومین به دلیل دامنه وسیعی از فعالیت های بیولوژیکی و دارویی مفید مانند فعالیت های آنتی اکسیدانی ، ضد التهابی و ضد سرطانی ، مورد توجه روزافزون قرار گرفته است (آلمیدا ، سامپایو ، باستوس و ویلاویچنسیو ، ۲۰۱۸ ؛ قاسمی و همکاران ، ۲۰۱۹ ؛ گوران ، شانلیتورک ، Kerküklü, Altundağ و SÜHA Yalçın, ۲۰۱۹) ، اما ماهیت آبرز آن استفاده از آن را به عنوان ماده مغذی در بسیاری از برنامه ها محدود می کند (هوانگ و همکاران ، ۲۰۱۶). از این رو ، تحقیقاتی برای کپسول کورکومین با استفاده از سیستم های تحویل که می تواند این محدودیت ها را برطرف کند ، انجام شده است. در مقایسه با کورکومین به تنهایی ، کورکومین کپسوله شده فعالیت بیولوژیکی بیشتری را نشان داده است زیرا سیستم زایمان آزادسازی پایدار ، پایداری خوب و حلالت کورکومین را در محیط آبی افزایش می دهد (هاشم و دیگران ، ۲۰۱۹ ؛ محمدیان ، سلامی ، مومن ، علوی و امام جومه ۲۰۱۹ ؛ S یا Rojsitthisak, Thaweeseest, Muangnoi, asitthiyanukarn و Rojsitthisak, ۲۰۱۹).

۵.۱ فعالیت آنتی اکسیدانی نانو امولسیون های کورکومین

گزارش شده است که کورکومین در بسیاری از مدل های سلولی و حیوانی دارای اثرات مختلف آنتی اکسیدانی است (Eybl et al., ۲۰۰۶؛ Phan et al., ۲۰۰۱). به طور کلی ، به ترتیب با مهار رادیکال های آزاد اکسیژن و القا پاسخ آنتی اکسیدانی ، فعالیت آنتی اکسیدانی به صورت مستقیم یا غیرمستقیم اعمال می شود (Darin, Araújo, Antunes, و Bianchi, ۲۰۰۰). در حقیقت ، گزارش های مختلف نشان داده اند که کورکومین ممکن است یک ماده ضد اکسیداتیو مفید باشد ، اما خواص شیمیایی آن پتانسیل آن را به عنوان یک ماده درمانی در آزمایشات بالینی محدود می کند. بنابراین ، محققان توجه خود را بر امکان استفاده از سیستم های مبتنی بر فناوری نانو ، مانند امولسیون های نانو ، به عنوان حامل های کارآمد کورکومین متمرکز کردند. جدول ۳ برخی از مطالعات اخیر در مورد اثرات آنتی اکسیدانی نانو امولسیون های کورکومین دار را خلاصه می کند. به عنوان مثال ، ساری و همکاران (۲۰۱۵) با استفاده از التراسونیک با استفاده از کنسانتره پروتئین آب پنیر ۷۰- و Tween-۸۰ به عنوان امولسیفایر ، نانو امولسیون های کورکومین را با موفقیت فرموله کرد. کورکومین کپسوله شده در مقایسه با کورکومین بدون کپسول یک فعالیت مهار رادیکال DPPH کمی پایین تر نشان داد ، اما کپسوله سازی نه تنها فعالیت آنتی اکسیدانی را حفظ می کند بلکه ثبات کورکومین را نیز

افزایش می دهد. به عبارت دیگر ، فعالیت آنتی اکسیدانی کورکومین محصور شده از نظر زیست زیستی قابل دسترسی است ، یعنی از ماتریس مواد غذایی آزاد شده و محلول می شود. در مطالعه دیگری ، چوآچاروئن و سابلیوف (۲۰۱۹) سه نوع مختلف از نانوحامل های کورکومین از جمله نانو تعلیق ها ، نانوذرات و امولسیون های نانو را با استفاده از لسیترین همراه با Tween ۸۰ به عنوان سورفاکتانت و MCT به عنوان فاز روغن در نانو امولسیون ها تولید کردند. نانوحامل های کورکومین برای ارزیابی میزان اکسیداسیون لیپید و تغییرات رنگ در زمان نگهداری به شیر اضافه شدند. فعالیت آنتی اکسیدانی با استفاده از روش TABRS (مواد واکنش دهنده اسید تیوباربیتوریک) و رنگ شیر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر تعیین شد. نتایج نشان می دهد که تمام نانو حامل های کورکومین توانایی مهار اکسیداسیون لیپیدها را دارند که کیفیت تغذیه ای شیر را افزایش می دهد. از طرف دیگر ، شیر غنی شده با نانو کورکومین پس از ۵ روز تغییر رنگ ناچیزی از شیر شاهد داشت. شباهت ، Joung و همکاران (۲۰۱۶) در مقایسه با شیر شاهد و شیر حاوی نانو امولسیون های خالی (بدون کورکومین) اکسیداسیون چربی شیر را هنگام ذخیره سازی به طور قابل توجهی کاهش داد. این نتایج حاکی از آن است که امولسیون کورکومینو به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی خود در صنعت نوشیدنی کاربردهای بالقوه ای دارد.

جدول ۳ نمونه هایی از مطالعات با در نظر گرفتن کاربردهای نانو فرمولاسیون کورکومین.

خروجی آزمایش	طراحی آزمایش	روش آماده سازی	کاربرد
کپسول سازی نه تنها فعالیت آنتی اکسیدانی را حفظ کرد بلکه باعث آزاد شدن کورکومین نیز شد	کل فعالیت آنتی اکسیدانی توسط DPPH تعیین شد و هضم GIT برای انتشار کورکومین مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.	تهیه شده توسط همزن مغناطیسی و تصفیه با استفاده از MCT به عنوان روغن ، Tween ۸۰ به عنوان سورفاکتانت و WPC-۷۰ به عنوان امولسیون کننده	آنتی اکسیدان
نانو حامل های کورکومین از کورکومین در برابر تخریب محافظت کرده و اکسیداسیون لیپید را مهار می کنند	پایداری کورکومین - نانو حامل ها مورد توجه قرار گرفت و به سیستم های شیر اعمال شد	تهیه شده توسط HPH با استفاده از MCT به عنوان روغن ، توئین ۸۰ و لسیترین به عنوان سورفاکتانت	
نانو امولسیون کورکومین به طور قابل توجهی برای کاهش اکسیداسیون چربی شیر در طول ذخیره سازی موثر بود	نانو امولسیون های کورکومین تولید و برای سیستم های تجاری تجاری استفاده شد	تهیه شده توسط همگن سازی با سرعت بالا و HPH با استفاده از MCT به عنوان روغن ، Tween ۲۰ به عنوان امولسیون ساز	
نانو امولسیون های کورکومین مهار بهبودی در ادم گوش موش را نشان می دهد ، و هنگامی که	فعالیت ضد التهابی نانو امولسیون کورکومین در مدل	تهیه شده با سرعت بالا و HPH با استفاده از MCT به عنوان	ضد التهاب

	روغن و Tween ۲۰ به عنوان امولسیفایر	التهاب گوش موش مورد مطالعه قرار گرفت	اندازه قطرات امولسیون به زیر ۱۰۰ نانومتر کاهش می یابد ، این فعالیت بیشتر افزایش می یابد
	تهیه شده با استفاده از Labrafac PG + Triacetin Tween ۸۰ به عنوان سورفاکتانت و پلی اتیلن گلیکول (PEG ۴۰۰) به عنوان ماده فعال کننده سورفاکتانت	مطالعات تراوش و رسوب آزمایشگاهی از طریق پوست موش انجام شد و فعالیت ترمیم زخم با استفاده از مدل زخم برش در موش صحرایی انجام شد.	از نانو امولسیون می توان برای بارگذاری کورکومین برای درمان ضخامت زخم استفاده کرد
ضد سرطان	تهیه شده توسط روش خود به خودی نانو امولسیون Lusion MCT و فسفولیپیدهای سویا طبیعی به عنوان روغن و پلوکسامر ۱۸۸ به عنوان سورفاکتانت	عملکرد نانو امولسیون کورکومین که به عنوان یک عامل حساس به نور در درمان فتودینامیکی در یک مدل سرطان پستان در شرایط آزمایشگاهی استفاده می شود ، سلول های VMCF-۷ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت	کورکومین-نانو امولسیون اثرات سمیت سلولی داشت ، به طور قابل توجهی باعث کاهش تکثیر سلولهای VMCF-۷ و تحریک تولید ROS شد ، که نشان دهنده پتانسیل زیادی برای درمان سرطان پستان
	تهیه شده با روش خودمیکرولفی با استفاده از MCT به عنوان بیماری ، کرمفور ۴۰ RH به عنوان سورفاکتانت و گیسرول به عنوان هم سورفاکتانت	نانو امولسیون کورکومین و کورکومین در برابر سلولهای سرطانی پروستات (سلول PC-۳) مورد بررسی قرار گرفت	نانو امولسیون کورکومین افزایش سمیت سلولی و جذب سلول را نشان می دهد ، یک اثر درمانی بهتر از کورکومین آزاد. این ماده می تواند به عنوان یک سیستم دارویی م delivery برای افزایش اثر ضد سرطانی مورد استفاده قرار گیرد
	تهیه شده بوسیله التراسونیک با استفاده از مایع دانه کتان غنی از اسید چرب امگا ۳ به عنوان روغن ، لسیتین زرده تخم مرغ و اسید دئوکسی کولیک به عنوان سورفاکتانت	اثر کورکومین در فراهمی زیستی خوراکی و اثر درمانی پاکلیتاکسل تجویز شده در نانو امولسیون به موشهای mu / nu تومور دار ۳SKOV مورد بررسی قرار گرفت.	پاکلیتاکسل که در نانو امولسیون به موش های تحت تیمار کورکومین تجویز می شود ، هیچ گونه مسمومیت حادی ایجاد نمی کند. این ترکیب می تواند فراهمی زیستی خوراکی و اثر درمانی در آدنوکارسینوم تخمدان را بهبود بخشد
	تهیه شده با روش خود به خودی نانو امولسیون با استفاده از Miglyol ۸۱۲ به عنوان	سمیت سلولی نانو امولسیون های کورکومین در رده های مختلف سلولی تعیین شد و تأثیر آن در جلوگیری از بروز	نانو فرمولاسیون باعث افزایش تجمع کورکومین داخل سلولی و تشکیل ROS می شود ، در حالی که از مهاجرت سلول و

حمله به سلولهای ملانوم جلوگیری می کند. همچنین از رشد تومور مجدد و متاستاز خودبخودی ریه در موش ها جلوگیری کرد	تومور بعد از جراحی و متاستاز در موش های ۵۷C / ۶BL بررسی شد.	روغن ، ۱۴۵۷ Epikuron به عنوان سورفاکتانت	
--	---	---	--

۵.۲ فعالیت ضد التهابی نانو امولسیون های کورکومین

کورکومین به طور سنتی به عنوان یک عامل ضد التهاب استفاده می شود. این فعال سازی فاکتورهای رونویسی فعال شده توسط رادیکال های آزاد را از بین می برد ، مانند فاکتور هسته ای κB (NF- κB) و پروتئین فعال کننده ۱ (AP1) ، و تولید سیتوکین های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز تومور (α (TNF-)) را کاهش می دهد. α) و اینترلوکین-۱ (β (Chen۱۱)) و همکاران ، ۲۰۱۷ ؛ Rakariyatham و همکاران ، ۲۰۱۹). با این حال ، نتیجه درمانی مطالعات بالینی به دلیل ماهیت آبریز آن چالش برانگیز باقی مانده است. به منظور دستیابی به اثر درمانی مطلوب ، نانو امولسیون ها به دلیل توانایی آنها در طولانی شدن زمان ماند کورکومین و امکان کنترل ترشح کورکومین ترکیب شده ، به عنوان یک سیستم زایمان مناسب در درمان التهاب و عفونت ها پیشنهاد شده است. تعدادی از نشریات به فرمولاسیون نانو امولسیون کورکومین برای کاربردهای ضد التهابی پرداخته اند. برخی از اثرات نانو امولسیون های کورکومین بر فعالیت ضد التهابی کورکومین در جدول ۳ ارائه شده است. به عنوان مثال ، Wang و همکاران. (۲۰۰۸) فعالیت ضد التهابی را در مقایسه اثر مهار بر روی ادم گوش موش (O -tetradecanoylph-۱۲- یا TPA ۱۳bol- (acetate-) - ادم ناشی از گوش موش) بین کورکومین محصور شده در MNT انجام شده با تثبیت ۲۰ TCT ارزیابی کرد نانو امولسیون و محلول کورکومین (۱۰٪ محلول آب توئین ۲۰). تجویز خوراکی محلول ۱٪ کورکومین اثر مهاری کمی بر روی ورم گوش موش ناشی از TPA نشان داد زیرا توئین ۲۰ نمی تواند از متابولیسم سریع کورکومین در بدن موش جلوگیری کند. در مقابل ، مشخص شد که ۱٪ نانو امولسیون های کورکومین بار مهار اثر مهمی بر ورم گوش موش ناشی از TPA (کاهش ۴۳-۸۵٪) دارند به این دلیل که نانو امولسیون ها باعث جذب جذب کورکومین در مجاری روده می شوند. نتیجه نشان داد که کورکومین در نانو امولسیون ها فعالیت ضد التهابی کورکومین را به طور قابل توجهی بهبود می بخشد. همچنین ، توماس و همکاران (۲۰۱۷) گزارش داد که پنج نانو امولسیون کورکومین با مقدار یکسان کورکومین ، که با نسبت های مختلف Tween ۸۰ و پلی اتیلن گلیکول (PEG ۴۰۰) تثبیت شده است ، نفوذ پوست در محیط خارج از بدن را نشان می دهد (5.4 ± 107.1 - 5.6 ± 5.9 میکروگرم در سانتی متر مکعب) در ساعت برای مقادیر شار) و

رسوب پوست (۴۶،۰۷-۱۷،۴۶). علاوه بر این، ژل های نانو امولسیون با ترکیب فرمولاسیون بهینه نانو امولسیون (روغن: سورفاکتانت: آب مقطر = ۱۵:۴۰:۴۵، Labrafac PG: تریاسین = ۱:۱، توئین ۸۰: PEG ۲۰۰ = ۱:۱) در ۲٪ کیتوزان تولید شد. در شرایط pH اسیدی. ژل فرموله شده به دلیل ویسکوزیته کافی (۲۱/۴ ± ۵۰۴ cps) و سازگاری با پوست انسان به دلیل pH خنثی (۶/۴ ± ۱۲۱) ، قابلیت پخش پذیری خوبی داشت. علاوه بر این، ۹۸٪ ژل فرموله شده به پوست می رسد. ژل نانو امولسیون دارای شار کمتری (۶۸،۸۸ میکروگرم در سانتی متر مکعب در ساعت) در مقایسه با نانو امولسیون مربوطه (۷۶،۰۵ میکروگرم بر سانتی متر مکعب در ساعت) بود، اما مقدار کورکومین بیشتری (۹۸۰،۷۵ ± ۸۸ میکروگرم) در پوست در مقایسه با ماده مشابه داشت نانو امولسیون (۶۷۱،۲۵ ± ۶۷ میکروگرم). علاوه بر این، موشهای برشی مدل زخم تحت درمان با ژل نانو امولسیون بسته شدن کامل زخم را پس از ۱۲ روز درمان نشان دادند در حالی که گروههای کنترل به طور قابل توجهی عقب کشیده شدند. این مطالعات ثابت کرده است که از نانو امولسیون های کورکومین بار شده می توان برای بهبود ترمیم زخم استفاده کرد زیرا فعالیت ضد التهابی کورکومین را که دارای دسترسی زیستی است افزایش داده و دارای فعالیت آنتی اکسیدانی برای جلوگیری از آسیب اکسیداتیو در داخل بدن است.

از کورکومین و دارای فعالیت آنتی اکسیدانی برای جلوگیری از آسیب اکسیداتیو در داخل بدن.

۵،۳ فعالیت ضد سرطانی نانو امولسیون های کورکومین

فعالیت ضد سرطانی کورکومین به طور گسترده ای در مورد انواع مختلفی از بدخیمی ها، از جمله سرطان های پستان، پروستات، لوزالمعده و معده بررسی شده است (Bimonte et al.، ۲۰۱۶؛ Jakubek et al.، ۲۰۱۹؛ Liu & Ho، ۲۰۱۸؛ Teiten، Dica، Eifes، Gaascht و Diederich، ۲۰۱۰). کورکومین از طریق تنظیم اهداف مختلف مولکولی (رونویسی و فاکتورهای رشد) و گیرنده های آن (سیتوکین های التهابی، پروتئین کینازها و سایر آنزیم ها) مانع از تغییر شکل، تکثیر، متاستاز تومورها می شود و باعث آپوپتوز می شود (گوان و دیگران، ۲۰۱۷؛ رودریگز، آنیل کومار، و Thakur، ۲۰۱۹). با این حال، اهمیت دارویی و اثر درمانی کورکومین به دلیل خواص فارماکوکینتیک ضعیف (محدود بودن فراهمی زیستی و نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه) محدود است. برای غلبه بر مسائل دارویی، استراتژی های مختلفی برای تحویل موثر کورکومین استفاده شده است که شامل رویکردهای مبتنی بر فناوری نانو است. نانو امولسیون های مبتنی بر کپسول سازی توانایی افزایش اثر دارویی کورکومین را دارند. مطالعات مختلف در شرایط *in vitro* و *in vivo* آشکارا نشان می دهد که نانو امولسیون ها می توانند اثر ضد سرطانی کورکومین را افزایش دهند. برخی از مطالعات در مورد کاربرد نانو امولسیون کورکومین در سرطان درمانی در جدول ۳ نشان داده شده است. به عنوان مثال، Machado و همکاران (۲۰۱۹) در یک مطالعه اخیر نانو امولسیون های تثبیت شده توسط سورفاکتانت آنیونی پلوکسامر ۱۸۸ را

نشان داد که میزان جذب سلولی بالای سلولهای -YMCF (سلول آدنوکارسینومای پستان انسان) و -HFF (سلول سلول فیبروبلاست پوست ختنه گاه) و همچنین عدم وجود سمیت سلولی، بنابراین به عنوان یک داروی موثر و بی خطر طبقه بندی می شود. آنها همچنین گزارش کردند که استفاده از curcumin nanoemulsions در درمان فتودینامیکی منجر به یک اثر سمیت سلولی بالا، کاهش تکثیر سلول ها و افزایش تولید گونه های اکسیژن واکنش پذیر (ROS) در هر دو رده سلولی می شود. مطالعه آنها حاکی از آن است که نانو امولسیون های کورکومین توانایی بالایی در درمان سرطان پستان دارند. شباهت، گوان و همکاران (۲۰۱۷) نانو امولسیون های بارگذاری شده با کورکومین را برای سرطان پروستات ارزیابی کرد. نانو امولسیون های کورکومین می توانند وارد سلولهای -PC۳ (رده سلولهای سرطان پروستات انسان) شوند و سمیت سلولی بالاتری نسبت به کورکومین آزاد از خود نشان دهند. نانو امولسیون ها همچنین یک فعالیت بیولوژیکی به طور قابل توجهی طولانی مدت دارند و اثر درمانی را در مقایسه با کورکومین آزاد بهبود می بخشند. برخی از مطالعات دیگر اثر ضد سرطانی نانو امولسیون کورکومین را در مدل های حیوانی گزارش کرده اند. به عنوان مثال، Devalapally, Ganta و (Amiji ۲۰۱۰) نانو امولسیونهای کورکومین و پاکلیتاکسل را برای درمان آدنوکارسینوم تخمدان در موشهای دارای تومور طراحی کردند. نتایج نشان داد که کورکومین سطح داخل سلولی P-گلیکوپروتئین روده (Pgp) و سیتوکروم ۲A۳(CYP ۲A۳ ۴۵۰P) را کاهش می دهد، در نتیجه فراهمی زیستی پاکلیتاکسل را افزایش می دهد و متابولیسم آن را مهار می کند. همزمان مدیریت کورکومین و پاکلیتاکسل در نانو امولسیون ها هیچ سمی حاد ایجاد نمی کند، و فعالیت ضد توموری قابل توجهی را نشان می دهد. Guerrero و همکاران (۲۰۱۸) نانو امولسیون های کورکومین را برای درمان رشد تومور و متاستاز مجدد ارزیابی کرد. نتایج نشان داد که فرمول نانو باعث کاهش تکثیر سلولهای آزمایشگاهی، افزایش سطح ROS و تجمع داخل سلولی کورکومین با دوام بیشتر شده و از مهاجرت و حمله سلولهای ملانوم جلوگیری می کند. آزمایشات in vivo همچنین نشان داد که نانو امولسیونهای کورکومین از بروز مجدد ملانوم و متاستاز ریه پس از جراحی از سلولهای باقی مانده جلوگیری می کنند.