بهبود زیست‌فراهمی و اثربخشی زیستی پونیکالاژین و اسید آلاژیک پوست انار با استفاده از فناوری نانو: یک مرور جامع

خورشید نیکخو [۱]، عباس عابدفر [۱*]

[۱] گروه علوم و مهندسی صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

چکیده

پوست انار منبع مهمی از ترکیبات فنولی مثل پونیکالاگین، اسید الاجیک است که خواص دارویی و غذایی قابل توجهی دارند. با این حال، یکی از مشکلات اصلی این ترکیبات، زیست‌فراهمی پایین آن‌ها و کاهش اثر در مسیر گوارشی است. در این مقاله مروری، ابتدا ویژگی‌های شیمیایی و اثرات بیولوژیکی این مواد بررسی شده و سپس نقش فناوری‌های نانو در بهبود جذب و پایداری آن‌ها مطرح شده است. شواهد نشان می‌دهد که استفاده از روش‌های نانو، مانند نانوکپسوله‌سازی و حامل‌های نانو، می‌تواند اثرات درمانی و قابلیت دسترسی زیستی این ترکیبات را افزایش دهد و بکار گیری از تکنیک فناوری نانو مسیرهای تازه‌ای برای ارتقای کاربردهای آن باز می‌کند. استفاده از فناوری‌های نانو، شامل نانوفرمولهها، نانوذره‌ها و سیستم‌های تحویل هدفمند، نشان داده است که می‌توان این محدودیت‌ها را کاهش داده و پایداری، جذب روده‌ای و اثرات بیولوژیکی این ترکیبات را به طور قابل توجهی بهبود بخشید. چشم‌انداز تحقیقات آینده باید بر توسعه استراتژی‌های نوآورانه نانوفرموله با قابلیت کنترل رهایش، هدف‌گیری بافتی و افزایش بیوفراهمی متمرکز هستند، بر این اساس، مطالعات مکانیزمی و بالینی برای ارزیابی ایمنی، اثربخشی و تعاملات سیستمی این ترکیبات در مدل‌های انسانی ضروری بنظر خواهد رسید.

واژه‌های کلیدی: *پونیکالاگین، زیست‌فراهمی، نانوفرموله، فناوری نانو، خواص سلامت محوری*

ایمیل نویسنده مسئول: a.abedfar@guilan.ac.ir

تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۶/۴ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۸/۵ تاریخ پذیرش:۱۴۰۴/۹/۲۶

۱- مقدمه

انار (*Punica granatum L.*)، عضوی از خانواده *Lythraceae* [1]، یک میوه دارویی است که به طور سنتی در سراسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرد. کشت خواص تغذیه‌ای هستند. پوست انار که ۳۰ تا ۴۰ درصد میوه را تشکیل می‌دهد، اثرات بیولوژیکی مفیدی

دارد[3]. از نظر تاریخی، پوست انار در فرهنگ‌های مختلف برای اهداف دارویی و پزشکی مورد استفاده قرار گرفته است[4].در دوران مدرن نیز، اثربخشی دارویی پوست انار از نظر علمی تأیید شده است. مطالعات نشان می‌دهد که پوست انار سرشار از متابولیت‌های زیست‌فعال مانند تانن‌ها، اسیدهای فنولیک و فلاونوئیدها است که طیف وسیعی از اثرات دارویی، از جمله فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدباکتریایی و ضدسرطانی را ایجاد می‌کنند[5]. تحقیقات نشان داده است که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عصاره پوست انار (PPE) تقریباً ده برابر بیشتر از سایر قسمت‌های میوه انار است، خاصیتی که ارتباط نزدیکی با ساختار پلی‌فنولی آن دارد [6]. مطالعات متعدد برون تنی (in-vitro) و درون‌تنی (in-vivo) نشان داده‌اند که این ترکیبات طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی و مزایای سلامتی را در بر دارد [7]. مواد زیست‌فعال و زیست‌سازگاری پوست انار، آن را به کاندیدای ایده‌آلی برای تهیه مواد زیست‌پزشکی مانند حامل‌های نانودارو و هیدروژل‌ها تبدیل می‌کند و کاربردهای امیدوارکننده‌ای برای پوست انار (PPE) در داروسانی، ترمیم بافت و پزشکی ترمیمی را ارائه می‌دهد به طور خاص، خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی PPE به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از مواد زیست‌پزشکی در طول کاربرد آنها کمک می‌کند و در نتیجه پایداری و اثربخشی درمانی این مواد را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، فعالیت ضدباکتریایی ذاتی PPE، مقاومت در برابر عفونت را در برابر مواد زیست‌پزشکی فراهم می‌کند و کاربردهای بالقوه آنها را در بهبود زخم و کنترل عفونت را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشد. مولکول‌های زیست‌فعال در PPE، مسیرهای سیگنالینگ سلولی را تنظیم می‌کنند و به طور موثر ،بازسازی بافت را تسریع می‌کنند. در نتیجه، PPE مزایای قابل توجهی در داروسانی، ترمیم بافت و پزشکی ترمیمی نشان می‌دهد و راه را برای توسعه مواد زیست‌پزشکی جدید با خواص چندمنظوره هموار می‌کند[8]. مهم ترین ترکیبات شیمیایی انار در پوست آن متمرکز شده است[9]. فراوان‌ترین فنول‌ها در PPE، پونیکالاژین و ایزومرهای آن هستند[10]. همچنین ، اسید الاژیک دومین ترکیب زیست‌فعال غالب پس از پونیکالاگین در پوست انار است[11]. از میان ترکیبات متعدد زیست‌فعال موجود در پوست انار، تانن‌های قابل هیدرولیز به‌ویژه پونیکالاگین و مشتق اصلی آن، اسید الاژیک، به دلیل فراوانی بالا و خواص بیولوژیکی برجسته، بیشترین توجه را به خود اختصاص داده‌اند. این ترکیبات به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطان، ضدالتهاب و قابلیت استفاده در صنایع غذایی و دارویی، اهمیت زیادی در تحقیقات فیتوشیمیایی دارند[8]. با وجود خواص بیولوژیک برجسته پونیکالاژین و اسید آلاژیک، یکی از چالش های اصلی استفاده از این ترکیبات در کاربرد های دارویی و غذایی زیست فراهمی محدود آن است [12]. این مشکل باعث شده است که مطالعات اخیر به بررسی رویکرد های نوین فناوری نانو برای بهبود جذب و پایداری این ترکیبات در بدن توجه ویژه ای داشته باشد[13]. بنابراین نقش

فناوری نانو درارتقای زیست فراهمی این ترکیبات زیست فعال علاوه بر اهمیت علمی ، کاربرد های بالقوه ای در صنایع دارویی و غذایی دارد و مسیر را برای توسعه مواد زیست فعال با کارایی بالاتر هموار می کند.

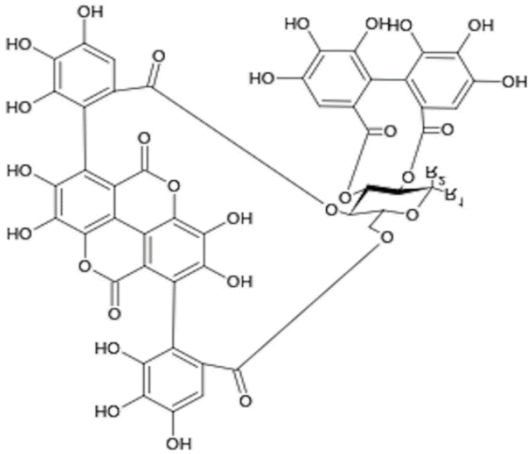
۲-ساختار شیمیایی و خصوصیات پونیکالاژین :

پوست انار (Punica granatum) به‌عنوان یکی از غنی‌ترین منابع فنولی شناخته می‌شود. در مطالعه‌ای بر روی نه رقم مختلف پوست انار، با استفاده از UHPLCQTOFMS، مجموعاً ۶۴ ترکیب فنولیک شناسایی یا علامت‌گذاری (annotated) شد که ۲۳ مورد برای اولین بار در پوست انار گزارش شدند[14] . آلاژیتانین‌ها (Ellagitannins) دسته‌ای از تانن‌های قابل هیدرولیز (Hydrolyzable tannins) هستند که عمدتاً از طریق پیوندهای اکسیداتیو بین گروه‌های گالویل (Galloyl) در مولکول گلوکز (۱,۲,۳,۴,۶-pentagalloyl glucose) تشکیل می‌شوند. این ترکیبات شامل تعداد متغیری از واحدهای هگزاهیدروکسی‌دی‌فنوئیل (Hexahydroxydiphenoyl; HHDP) هستند که به یک اسکلت قندی متصل‌اند. خانواده‌های گیاهی مانند Combretaceae، Myrtaceae و Lythraceae (که شامل جنس Punica نیز می‌شود) از منابع اصلی غنی از الاژیتانین‌ها محسوب می‌شوند. در میان ترکیبات مختلف، پونیکالاژین (PUN)بیش از سایرین مورد توجه تحقیقات علمی قرار گرفته و موضوع مطالعات گسترده‌ای در زمینه خواص زیستی و کاربردهای دارویی بوده است[15]. پونیکالاژین یکی از پلی‌فنول‌های اصلی موجود در انار است. این ترکیب، یک الاژیتانین منحصربه‌فرد، محلول در آب و با وزن مولکولی بالا است که به عنوان مهم‌ترین الاژیتانین در میوه انار شناخته می‌شود[11].

بر اساس مطالعات مختلف، میزان پونیکالاگین به‌عنوان ترکیب فنولی اصلی پوست انار، مقادیر متفاوتی را نشان داده است. در یک مطالعه که روی ۹ رقم مختلف انار انجام شد، غلظت این ترکیب بین 28.03 تا ۱۰۴.۱۴میلی‌گرم در هر گرم وزن خشک (mg/g DW) گزارش گردید[14]. در مطالعه‌ای دیگر، استفاده از روش استخراج به کمک امواج مایکروویو باعث افزایش بازده استخراج شده و مقدار کل ایزومرهای α و β پونیکالاگین به ۱۴۳.۶۴ mg/g DW رسید[16]. با این حال، مطالعه‌ای دیگر که از روش PLE ولی با تمرکز بر کل پلی‌فنول‌ها استفاده کرده بود، مقدار بسیار پایین‌تر ۱۷ ± ۳.۶ mg/g DW را به‌دست آورد[17]. به‌طور کلی اختلاف در مقادیر گزارش‌شده می‌تواند ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی بین ارقام انار، شرایط رشد، روش‌های استخراج و تکنیک‌های آنالیز باشد[11]. از نظر شیمیایی، پونیکالاژین یک الاژیتانین با وزن مولکولی بالا است که دارای فرمول شیمیایی $C_{48}H_{28}O_{30}$ و وزن مولکولی ۱۰۸۴.۷۲ گرم بر مول می‌باشد. ساختار این ترکیب شامل یک واحد گلوکزمرکزی است که با دو گروه هگزاهیدروکسی‌دی‌فنوئیل (HHDP) در

موقعیت های ۲،۳ و۴،۶ استری شده است. این ترکیب به‌صورت دو ایزومر فضایی α و β وجود دارد[18].

در مطالعه‌ای مقدار ایزومرهای βpunicalagin و αpunicalagin در پوست انار به‌ترتیب حدود ۲۱۶.۳۶ ± ۹.۹۴ و ۱۵۴.۹۴ ± ۵.۲۱ mg/g DW گزارش شده است که نشان‌دهنده غلبه فرم β نسبت به α است(شکل ۱)[19].



شکل ۱. ساختار شیمیایی آنومرها-α, (α and β)

punicalagin, R1 = H and R2 = OH; β-punicalagin,

R1 = OH and R2 = H [20]

همچنین نقطه ذوب پونیکالاژین به‌طور دقیق در محدوده‌ای نزدیک به ۲۳۲ °C گزارش شده است که این ویژگی فیزیکوشیمیایی می‌تواند به‌عنوان شاخصی مهم در شناسایی، خلوص‌سنجی و کنترل کیفی این ترکیب مورد استفاده قرار گیرد[21]. تاکنون طیف گسترده‌ای از رویکردهای سنتی و پیشرفته برای استخراج پونیکالاژین از پوست انار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. روش‌های کلاسیک مبتنی بر حلال‌های قطبی متداول (اتانول و متانول)، به دلیل سادگی و هزینه نسبتاً پایین، رایج‌ترین انتخاب در مقیاس آزمایشگاهی بوده‌اند؛ با این حال، این رویکردها با محدودیت‌هایی از جمله بازده استخراج پایین، زمان فرآیند طولانی و مصرف بالای حلال مواجه‌اند که کارایی و پایداری فرآیند را کاهش می‌دهد. در سال‌های اخیر، فناوری‌های نوین استخراج مانند استخراج با کمک آنزیم (EAE)، استخراج به‌کمک امواج فراصوت (UAE)، استخراج به‌کمک مایکروویو (MAE) و استخراج تحت فشار (PLE) به‌طور گسترده مورد توجه قرار گرفته‌اند، زیرا این روش‌ها قادرند آزادسازی ترکیبات فنولی را تسریع کرده، بازده و خلوص استخراج را افزایش داده و همزمان مصرف حلال‌های آلی را به‌طور قابل‌توجهی کاهش دهند[11].

۳-اثرات بیولوژیک و کاربردهای پونیکالاژین :

پونیکالاژین دارای فعالیت‌های زیستی متعددی از جمله ضدباکتری، ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدانی و ضد تصلب شرایین است. این خواص، پونیکالاژین را به ترکیبی با پتانسیل قابل توجه برای کاربرد در غذاهای فراسودمند و مکمل‌های غذایی تبدیل کرده است.[11] در یک مرور جامع گزارش شده است که پونیکالاژین به‌عنوان ترکیب اصلی مسئول بخش عمده ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آب انار شناسایی شده و نقش کلیدی در کاهش فرآیندهای استرس اکسیداتیو و محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد ایفا

می‌کند[22]. ترکیبات پلی‌فنولی، به‌ویژه پونیکالاژین، عمدتاً از طریق مهار رادیکال‌های آزاد و اهدای اتم هیدروژن یا الکترون از گروه‌های هیدروکسیل خود، خاصیت آنتی‌اکسیدانی نشان می‌دهند. مطالعات in vitro و in vivo گزارش کرده‌اند که مصرف عصاره غنی از پونیکالاژین می‌تواند تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را کاهش دهد و از آسیب اکسیداتیو به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها جلوگیری کند . این اثرات عمدتاً از طریق مهار آنزیم‌های تولیدکننده ROS مانند NOX4 و تعدیل مسیرهای سیگنالینگ استرس اکسیداتیو اعمال می‌شوند، که نقش مهمی در بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش التهاب مرتبط با استرس اکسیداتیو دارند[23].

با توجه به محدودیت‌های موجود در استفاده بالینی از پونیکالاژین، از جمله زیست‌فراهمی پایین، پایداری محدود در دستگاه گوارش و تفاوت‌های فردی در متابولیسم آن، به نظر می‌رسد بهره‌گیری از سامانه‌های انتقال نوین می‌تواند رویکردی مؤثر برای بهبود دسترسی زیستی و اثربخشی این ترکیب باشد.

پونیکالاژین به‌عنوان یک پلی‌فنول قدرتمند، با تعدیل مسیرهای کلیدی التهاب، نقش مهمی در مهار پاسخ‌های التهابی ایفا می‌کند. شواهد تجربی نشان داده‌اند که این ترکیب قادر است ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی را در سلول‌های ایمنی تحریک‌شده، مهار کرده و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را کاهش دهد. در مدل‌های حیوانی بیماری‌های التهابی مزمن، استفاده از پونیکالاژین علاوه بر کاهش استرس اکسیداتیو، توانسته نفوذ به سلول‌های ایمنی و آسیب‌های بافتی را محدود کند. این یافته‌ها حاکی از آن است که پونیکالاژین می‌تواند از طریق سرکوب مسیرهای مولکولی التهاب و تنظیم ترشح سیتوکین‌ها، پتانسیل قابل توجهی برای توسعه مداخلات ضدالتهابی جدید در شرایط پاتولوژیک مختلف داشته باشد[24]. همچنین پونیکالاژین اثرات ضدسرطانی قابل‌توجهی بر سلول‌های کارسینومای کولورکتال (سلول سرطانی)نشان داده است، به‌طوری‌که موجب کاهش زیست‌پذیری سلولی به‌صورت وابسته به زمان و دوز در سلول‌های سرطانی شد، در حالی‌که بر سلول‌های طبیعی اثر سمی قابل‌توجهی نداشت. یافته‌ها نشان می‌دهد که فعال‌سازی CASP3 و مهارمسیرهای مرتبط با تهاجم توموری از مکانیسم‌های کلیدی اثرات ضدسرطانی پونیکالاژین بر سلول‌های کارسینومای کولورکتال محسوب می‌شوند[25]. همچنین پونیکالاژین ، توانایی تکثیر سلول‌های سرطان پستان سه‌گانه منفی (TNBC) را به شکل قابل‌توجهی کاهش می‌دهد. بنابراین، این ترکیب می‌تواند به‌عنوان یک عامل درمانی بالقوه برای مدیریت و درمان TNBCمورد توجه قرار گیرد[26]. مطالعه دیگری نشان داده که پونیکالاژین (PUN) می‌تواند روی سلول‌های سرطان روده بزرگ (CRC) اثر بگذارد و باعث مرگ انتخابی سلول‌های سرطانی شود، بدون اینکه به سلول‌های سالم آسیب زیادی بزند. این ماده با فعال کردن فرآیند اتوفاژی و حفظ سطح پایه‌ای آپوپتوز، توانسته باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی

شود. همچنین، PUN با تنظیم پروتئین Anx-A1 این فرایندها را کنترل کرد و نشان داد که می‌تواند یک گزینه امیدوارکننده برای درمان سرطان روده بزرگ باشد[27]. محدودیت فراهمی زیستی پونیکالاژین یکی از موانع اصلی در دستیابی به حداکثر اثرات ضدسرطانی آن محسوب می‌شود و احتمالاً نقش مهمی در تفاوت میان نتایج آزمایشگاهی و پاسخ‌های واقعی در بدن ایفا می کند. پونیکالاژین (PUN) توانایی مهار رشد باکتری استافیلوکوکوس اورئوس (S. aureus) را دارد و تحقیقات نشان داده‌اند که این ترکیب دارای خواص ضدباکتریایی و آنتی‌بیوتیکی علیه این باکتری است[28]. همچنین پونیکالاژین به‌عنوان یک ترکیب طبیعی با خاصیت ضدویروسی وسیع‌الطیف شناخته شده و شواهد پژوهشی نشان می‌دهند که می‌تواند در کاهش عفونت‌های ناشی از ویروس‌های عودکننده‌ای مانند HCV، RSV و HSV-1 مؤثر باشد. یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی برای این اثر، ممانعت از اتصال گلیکوپروتئین‌های ویروسی به گلیکوزآمینوگلیکان‌های موجود در سطح سلول‌های میزبان است؛ فرآیندی که نقش کلیدی در ورود و تکثیر ویروس‌ها در سلول ایفا می‌کند. این ویژگی پونیکالاژین آن را به گزینه‌ای بالقوه برای توسعه داروهای ضدویروسی نوین تبدیل کرده است. پونیکالاژین به‌عنوان یک ترکیب زیست‌فعال چندمنظوره، در مطالعات مختلف اثرات سودمندی بر طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها و اختلالات نشان داده است. شواهد علمی حاکی از آن است که مصرف یا استفاده از این ترکیب می‌تواند در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به مشکلات قلبی‌عروقی، دیابت، آسم، برونشیت، سرفه‌های مزمن، اسهال، تب، تصلب شرایین، اختلالات انعقادی، التهاب‌های مزمن، عفونت HIV/AIDS، ضایعات دهانی، بیماری آلزایمر، مالاریا، آسیب‌ها و ضایعات پوستی، زخم‌ها، ایسکمی مغزی در کودکان، ناباروری مردان، نقش حمایتی داشته باشد[8]. با وجود آن‌که مطالعات متعددی بر تأثیر عصاره پوست انار بر ویژگی‌های حسی، پایداری اکسیداتیو و کیفیت تغذیه‌ای محصولات غذایی مختلف از جمله فرآورده‌های لبنی و آردی تمرکز داشته‌اند، هنوز شواهد علمی کافی در خصوص ارزیابی اختصاصی پونیکالاژین خالص در چنین ماتریس‌های غذایی وجود ندارد. این خلأ پژوهشی مانع از درک دقیق نقش و عملکرد واقعی این ترکیب کلیدی، مستقل از سایر پلی‌فنول‌های هم‌خانواده، در بهبود خواص عملکردی و پایداری محصولات غذایی شده و ضرورت انجام تحقیقات هدفمندتر در این حوزه را برجسته می‌سازد[29]. با وجود خواص بیولوژیکی برجسته اما همچنان زیست‌فراهمی پونیکالاژین پس از مصرف خوراکی به‌طور محسوسی پایین گزارش شده است، که این موضوع در حال حاضر یک مانع اساسی در بهره‌برداری درمانی و غذایی از این ترکیب محسوب می‌شود[33]. از منظر ویژگی‌های حسی طعم گسی به‌طور مستقیم با برهم‌کنش بین تانن‌ها و پروتئین‌های بزاقی مرتبط است. پونیکالاژین به‌عنوان یکی از تانن‌های اصلی موجود در پوست انار، بیشترین میل ترکیبی را با پروتئین‌های بزاقی (SRPs) نشان داده است، به‌ویژه با پپتید P-B که تمایل

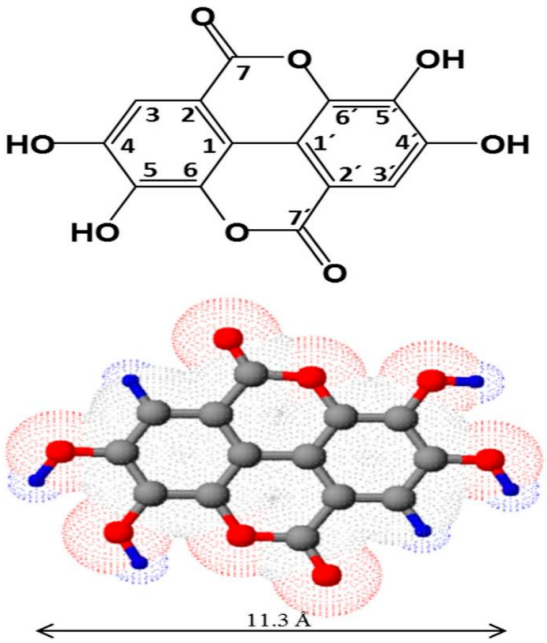
بیشتری به اتصال با الاژیتانین‌ها دارد. این اتصال منجر به رسوب پروتئین‌های بزاقی و کاهش لغزندگی بزاق در حفره دهانی می‌شود که در نهایت باعث ایجاد احساس گسی در دهان می‌گردد. طعم گس پونیکالاگین هنوز یکی از مشکلات در استفاده از آن است و به نظر می‌رسد استفاده از فناوری های نوین مثل نانو بتواند این طعم ناخوشایند را کاهش دهد[35].

٤-ساختار شیمیایی و عملکردی اسید آلاژیک :

اسید الاژیک (EA) با فرمول شیمیایی C14H6O8، یک مولکول مقاوم در برابر حرارت با نقطه ذوب حدود C ۳۵۰° و وزن مولکولی ۳۰۲.۱۹ گرم بر مول است. همچنین، EA در آب تقریباً نامحلول بوده و تنها به میزان محدودی در الکل حل می‌شود. اسید الاژیک (EA) رفتاری مشابه یک مولکول آمفی‌فیلیک دارد. این ترکیب از یک بخش بی‌فنیلی تخت با خاصیت چربی‌دوست تشکیل شده که دو حلقه لاکتونی آن را به هم متصل می‌کنند. وجود چهار گروه هیدروکسیل در کنار این حلقه‌های لاکتون، بخش آب‌دوست مولکول را شکل می‌دهد[30]. اسید الاژیک (EA) یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مهم طبیعی است که همراه با ویتامین C (اسید اسکوربیک) و ویتامین E (آلفا توکوفرول) در خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد نقش اساسی دارد. این آنتی‌اکسیدان‌ها به‌طور معمول از طریق رژیم غذایی وارد بدن می‌شوند، اما فراهمی زیستی آن‌ها هنگام مصرف مکمل‌های غذایی ممکن است محدود باشد[31]. پونیکالاژین‌ها پس ازمصرف به‌عنوان پیش‌سازهای اسید الاژیک (EA) تحت تأثیر آنزیم‌های تاناز در دستگاه گوارش یا شرایط اسیدی، هیدرولیز شده و یک ترکیب واسطه تشکیل می‌دهند که به‌طور خودبه‌خودی طی فرآیند لاکتونیزاسیون به اسید الاژیک تبدیل می‌شود .اسید الاژیک در ادامه می‌تواند توسط میکروبیوتای روده به یوروليتین‌ها (مانند یوروليتین A و B) متابولیزه شود که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی هستند. با این حال، فراهمی زیستی الاژیتانین‌های خوراکی پایین ارزیابی شده است، زیرا گونه‌های باکتریایی مسئول این تبدیل‌ها عمدتاً در بخش انتهایی دستگاه گوارش حضور دارند که می‌تواند جذب این متابولیت‌ها را محدود کند(شکل ۲)[32].

مطالعات فارماکوکینتیک گزارش کرده‌اند که پس از مصرف عصاره یا آب انار، اسید آلاژیک به‌سرعت از جریان خون حذف شده و نیمه‌عمر پلاسمایی آن حدود ۰.۰۸ ± ۰.۷ ساعت تخمین زده شده است.این زمان کوتاه بیانگر این است که اسیدآلاژیک یا سریعاً متابولیزه شده و به سایر متابولیت‌ها تبدیل می‌شود یا به دلیل فراهمی زیستی محدود، در غلظت‌های قابل اندازه‌گیری باقی نمی‌ماند. بنابراین، گرچه نیمه‌عمراسید آلاژیک به‌خودی‌خود کوتاه است و بخش عمده ترکیب اولیه به‌سرعت از گردش خون حذف می‌شود، اما نباید این عدد به‌تنهایی معیار کارایی بیولوژیکی آن باشد. مسیرهای متابولیکی ثانویه و تعامل با میکروبیوتا نقش کلیدی در ایجاد اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی

این ترکیب دارند، نکته‌ای که هنوز نیازمند بررسی دقیق‌تر در شرایط انسانی است[33,34].



شکل ۲. ساختار شیمیایی اسید الاژیک[30]

رویکردهای فناوری نانو در بهبود عملکرد و فراهمی زیستی

به طور کلی پلی‌فنول‌ها به عوامل محیطی مانند گرما، نور، pH و اکسیژن بسیار حساس هستند که می‌توانند بر پایداری آنها تأثیر بگذارند و از فواید سلامتی آنها بکاهند. علاوه بر این، پایداری و حلالیت محدود آنها اغلب منجر به فراهمی زیستی ضعیف می‌شود[36]. پوست انار به واسطه ترکیباتی نظیر پونیکالاگین ارزش دارویی بالایی دارد [37]. فناوری نانو به عنوان یک رویکرد نوین، توانسته است پایداری و زیست فراهمی ترکیبات فعال زیستی مانند پونیکالاژین و اسید آلاژیک را به طور قابل توجهی افزایش دهد[38,39]. علاوه بر افزایش اثرات دارویی و غذایی، فناوری نانو امکان توسعه محصولات غذایی عملکردی و داروهای طبیعی با کارایی بالاتر را نیز فراهم کند[57,58].

با توجه به گستردگی موضوع در حوزه فناوری نانو، دراین بخش تنها به بررسی آن دسته از فناوری های نانو پرداخته است که بیشترین تأثیر و کاربرد را در استخراج و بهبود ویژگی‌های پونیکالاژین، اسید الاژیک پوست انار دارند. به این ترتیب، تمرکز اصلی بر فناوری هایی است که در مطالعات اخیر، بیشترین بازده استخراج، پایداری ترکیبات و کارایی در کاربردهای دارویی و غذایی را نشان داده‌اند. سایر انواع نانوذرات که ممکن است در زمینه‌های مختلف کاربرد داشته باشند، به دلیل محدودیت‌های موضوعی و گستردگی فراوان، در این بررسی گنجانده نشده‌اند و بررسی جامع‌تر آن‌ها می‌تواند در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد.

نانوذرات پلیمری :

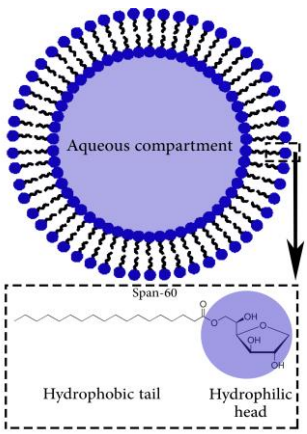
در راستای بهبود پایداری و زیست فراهمی یکی از رویکرد های مناسب استفاده از نانوذرات پلیمری و زیست سازگار برای کپسوله سازی ترکیبات طبیعی است مطالعات متعددی به بررسی استفاده از نانوذرات کیتوزان (CS) به‌عنوان حامل برای کپسوله‌سازی اسید الاجیک (EA) از طریق فرآیند ژلاسیون یونوتروپیک پرداخته‌اند. این رویکرد منجر به تولید نانوذراتی با ساختار کروی، اندازه میانگین حدود ۱۷۶ نانومتر و کارایی بالا در به‌دام‌اندازی ترکیب فعال شد؛ به‌طوری‌که

بازده کپسوله‌سازی ۹۴ ± ۱.۰ ٪ و راندمان بارگذاری ۳۳ ± ۲.۱ ٪ گزارش گردید[38]. در کنار اثرات دارویی، این فناوری در صنایع غذایی نیز اهمیت ویژه‌ای دارد؛ چراکه کپسوله‌سازی در نانوذرات کیتوزان می‌تواند پایداری این پلی‌فنول را در برابر شرایط نامساعد فرآوری و ذخیره‌سازی مواد غذایی (مانند دما، نور و pH متغیر) افزایش دهد و در نتیجه امکان استفاده از آن به‌عنوان یک افزودنی آنتی‌اکسیدانی طبیعی با رهایش کنترل‌شده را فراهم آورد[39]. در مطالعه دیگری، نانوذرات پلیمری مبتنی بر پلی‌کاپرولاکتون (PCL) حاوی اسید الاجیک (EA) با روش تبخیر حلال تهیه و از نظر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، پروفایل رهایش، جذب سلولی و فارماکوکینتیک مورد بررسی قرار گرفتند. نانوذرات تولیدشده دارای اندازه متوسط حدود 193 نانومتر و بازده به‌دام‌اندازی نزدیک به 90٪ بودند. استفاده از 1٪ پلی‌وینیل‌الکل و 1٪ DMABموجب بهبود پایداری و خصوصیات ذرات گردید. نتایج نشان دادند که این نانوفرمولاسیون قادر به رهایش کنترل‌شده EA بوده، توان ضدتوموری آن را تا ۶.۹ برابر افزایش داده و جذب سیستمیک آن را پس از مصرف خوراکی نسبت به فرم آزاد به‌طور معنی‌داری بهبود بخشیده است. به طور کلی، نانوکپسوله‌کردن EA در ماتریس پلیمری PCL رویکردی نویدبخش برای بهبود پایداری، افزایش فراهمی زیستی و تقویت اثرات ضدسرطانی این ترکیب طبیعی به شمار می‌رود و می‌تواند در توسعه فرمولاسیون‌های دارویی با مسیرهای مصرف خوراکی و تزریقی کاربرد داشته باشد[40]. در یک مطالعه دیگر، برای بهبود حلالیت و فراهمی زیستی خوراکی اسید الاجیک (EA)، از نانواسفنج‌های مبتنی بر سیکلودکسترین (β-CD NS) استفاده شد که ساختاری متخلخل با ظرفیت بالای بارگذاری فراهم کردند. کمپلکس EA–β-CD NS با اندازه متوسط ۴۲۳ نانومتر، پتانسیل زتای -۳۴ mV و راندمان کپسوله‌سازی حدود ۶۹٪ سنتز شد. بررسی پروفایل آزادسازی نشان داد که تنها حدود ۲۰ %از EA بارگذاری‌شده پس از گذشت ۲۴ ساعت آزاد می‌شود که بیانگر حبس مؤثر این ترکیب در ساختار نانواسفنج است. آزمایش‌های فارماکوکینتیک در مدل حیوانی نشان داد که تجویز خوراکی این کمپلکس فراهمی زیستی EA را بیش از دو برابر نسبت به سوسپانسیون فاقد حامل افزایش داد. این نتایج نشان می‌دهد که نانواسفنج‌های سیکلودکسترینی رویکردی مؤثر برای ارتقای جذب خوراکی و پایداری EA در فرمولاسیون‌های تغذیه‌ای و مکمل‌های غذایی هستند[41]. همچنین در پژوهشی دیگر، نانوفرمولاسیون‌های مبتنی بر PLGA (پلی لاکتیک ـکو ـگلیکولیک اسید) حاوی پونیکالین (PN) و پونیکالاژین (PUN) به‌منظور ارزیابی اثرات ضدتکثیری و القای آپوپتوز در رده‌های سلولی سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفتند. استفاده از نانوحامل PLGA موجب افزایش پایداری، حفاظت در برابر تخریب آنزیمی و بهبود زیست‌فراهمی ترکیبات فعال شد و در نتیجه ورود مؤثرتر آنها به سلول‌های توموری را تسهیل نمود. نتایج نشان داد این نانونمونه‌ها مسیرهای

بقای سلولی را مهار و مرگ برنامه‌ریزی‌شده را فعال کردند. همچنین، افزایش سطح نیتریک‌اکسید و یون روی پس از تیمار سلول‌ها، نقش تقویتی در فرآیند آپوپتوز ایفا کرد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که استفاده از نانوحامل‌های PLGA می‌تواند کارایی ضدسرطانی پونیکالاژین را به‌طور چشمگیری ارتقاء داده و آن را به گزینه‌ای امیدوارکننده برای توسعه درمان‌های هدفمند سرطان پستان تبدیل کند[42]. همچنین مشخص شده که نانوفرمولاسیون‌های PLGA-CS-PEG حاوی پونیکالین (PN) و پونیکالاژین با افزایش زیست‌فراهمی این ترکیبات، قادرند تکثیر سلول‌های سرطان روده بزرگ انسانی را مهار کنند. نتایج نشان داد این نانوذرات با توقف چرخه سلولی در فاز G1 و افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، منجر به القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی شدند[43]. این سیستم‌های نانوکپسوله می‌توانند پایداری ترکیبات پلی‌فنلی را در شرایط فرآوری و نگهداری مواد غذایی افزایش داده، مقاومت آنها را در برابر تخریب گوارشی بالا ببرند و در نتیجه اثرگذاری پیشگیرانه و درمانی آن‌ها در رژیم‌های غذایی ضدسرطان را تقویت نمایند[44].

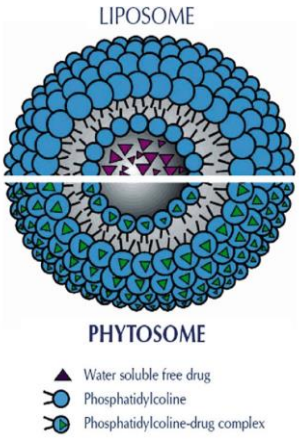
۵-۲-نانوذرات لیپیدی :

نیوزوم‌ها (شکل ۳) به‌عنوان نانوساختارهای وزیکولی متشکل از سورفکتانت‌های غیر یونی، جایگاه ویژه‌ای در سامانه‌های نوین دارورسانی یافته‌اند. این نانوذرات به دلیل ویژگی‌های مطلوبی نظیر زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، غیرسمی بودن، پایداری فیزیکوشیمیایی مناسب و هزینه تولید پایین، به‌عنوان جایگزینی کارآمدتر نسبت به لیپوزوم‌ها معرفی شده‌اند و توانایی بالایی در محصورسازی و انتقال ترکیبات زیست‌فعال دارند[45]. در یک پژوهش، بررسی کردند که چگونه اسید الاژیک می تواند پوست را در برابر اسیب های ناشی ازاشعه ماوراء بنفش محافظت نماید. اسید الاجیک در نیوزوم پوشش دار با کیتوزان کپسوله شد، تا اثرات پیری پوست کاهش یابد. نتایج نشان داد که این نانوذرات بقای سلول ها را افزایش داده و ژن های تخریب کننده کلاژن را کاهش می دهد. بر اساس یافته‌های این پژوهش، به نظر می‌رسد استفاده از نیوزوم‌ها به‌عنوان حامل اسید الاژیک یک رویکرد کارآمد برای بهبود انتقال و رهایش کنترل‌شده این ترکیب زیست‌فعال باشد. نتایج نشان داد که این سامانه قادر است اسید الاژیک را با حفظ فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تأثیرگذاری ژنی مطلوب به سلول‌های هدف منتقل کند و فرآیندهای تخریب کلاژن و پیری زودرس را تعدیل نماید[46].



شکل ۳. ساختار نانوذرات لیپیدی نیوزوم

نانوفیتوزوم‌ها (شکل ۴) نیز به‌عنوان نانوحامل‌های لیپیدی نسل جدید، توانایی بالایی در محافظت و افزایش قابلیت جذب ترکیبات فعال زیستی گیاهی دارند و به‌ویژه برای ترکیبات فنولی ناپایدار، یک راهکار مؤثر محسوب می‌شوند. در یک تحقیق، نانوفرمولاسیون‌های حاوی عصاره پوست انار (PPE) با استفاده از فسفاتیدیل‌کولین و روش هیدراتاسیون لایه نازک طراحی و بهینه‌سازی شدند. تحلیل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نشان داد که فرمولاسیون بهینه دارای راندمان به دام‌اندازی چشمگیر (۹۴.۹۹٪)، اندازه ذرات نانومقیاس در محدوده ۱۴۴.۴۰ تا ۱۶۶.۷۰ نانومتر و توزیع اندازه یکنواخت (PDI < ۰.۵) است. تصویربرداری میکروسکوپی نیز مورفولوژی کروی و ساختار همگن ذرات را تأیید کرد که نشان‌دهنده پایداری کلوئیدی مطلوب سیستم می‌باشد. آزمون‌های زیست‌دسترسی در شرایط شبیه‌سازی‌شده گوارشی نشان دادند که، فرمولاسیون‌های PPE-NPs به‌طور معنی‌داری توانستند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عصاره را حفظ کرده و دسترسی زیستی ترکیبات فنولی را نسبت به عصاره آزاد افزایش دهند..بنابراین نانوفیتوزوم‌های مبتنی بر فسفاتیدیل‌کولین می‌توانند به‌عنوان سامانه‌های تحویل‌دهنده کارآمد برای افزایش پایداری و فراهمی زیستی ترکیبات پلی‌فنولی پوست انار در محصولات دارویی و غذایی مورد استفاده قرار گیرند[47].



شکل ۴. ساختار نانوذرات لیپیدی نانوفیتوزوم

نانوامولسیون ها نیز قادرند در افزایش پایداری و کنترل رهایش ترکیبات ارزشمند، موثر واقع شوند. به طوریکه در مطالعه‌ای که به بررسی استفاده از عصاره پوست انار (PPE) به‌عنوان منبع غنی پونیکالاژین در سامانه‌های امولسیون دوگانه نوع W1/O/W2 اختصاص داشت، از روغن آفتابگردان و میگلیول (با نسبت ۷۰:۳۰ روغن به عصاره) به همراه سورفکتانت‌های مکمل Tween ۸۰ و PGPR بهره گرفته شد. برای امولسیون‌سازی، دو استراتژی متفاوت مورد استفاده قرار گرفت: یکی همزدن مکانیکی با برش بالا و دیگری امولسیون‌سازی غشایی مستقیم. نتایج تحقیق نشان داد که روش امولسیون‌سازی غشایی، منجر به کاهش قابل توجه اندازه قطرات امولسیون، افزایش بازده محبوس‌سازی (EE) پونیکالاژین و بهبود پایداری فیزیکوشیمیایی سیستم گردید. این بهبودها باعث شد تا امولسیون‌های تولیدشده با روغن آفتابگردان به دلیل ویژگی‌های مطلوب بین‌فازی خود، قابلیت رهایش تدریجی و کنترل‌شده پونیکالاژین را فراهم کنند. بنابراین، این مطالعه پتانسیل

بالای استفاده از امولسیون‌سازی غشایی مبتنی بر روغن آفتابگردان را به عنوان یک روش موثر و کاربردی برای کپسوله‌سازی و محافظت از ترکیبات پلی‌فنولی مانند پونیکالاژین در صنایع دارویی و غذایی نشان داد[37].

یک مطالعه دیگر با هدف بهبود فراهمی زیستی خوراکی الاژیک اسید (EA)، که به‌دلیل حلالیت و نفوذپذیری پایین محدودیت‌های درمانی دارد، یک سیستم دارورسانی خود-نانو-امولسیون‌کننده (SNEDDS) مبتنی بر کمپلکس فسفولیپید-پلی‌فنول (EAPL) را طراحی و ارزیابی کرد. کمپلکس EA-فسفولیپید به روش ضدحلال تهیه شد تا لیپوفیلیتی و حلالیت دارو افزایش یابد، سپس فرمولاسیون SNEDDS شامل Cremophor RH ،Captex، PEG400 ،40 و توکوفرول ساخته شد که اندازه نانومتری پایدار و مقاومت بالا در برابر رقت نشان داد. مطالعات انحلال و نفوذپذیری ex vivo نشان دادند که نفوذ EA از کمپلکس EAPL-SNEDDS (۸۴٪ در معده و ۹۴٪ در روده) نسبت به سوسپانسیون ساده EA، به‌طور چشمگیری افزایش یافته است، که به جذب بهتر دارو و پتانسیل فراهمی زیستی بالاتر نسبت داده می‌شود. این نتایج نشان می‌دهند که ترکیب کمپلکس فسفولیپید و SNEDDS می‌تواند یک راهکار کارآمد برای افزایش انحلال، نفوذپذیری و کاربردهای دارویی ترکیبات گیاهی کم‌حل‌شونده مانند الاژیک اسید باشد [48]. در پژوهشی نیز یک سامانه دارورسانی خودمیکروامولسیون‌کننده فوق‌اشباع (S-SMEDDS) به‌منظور ارتقای حلالیت و افزایش کارایی بیولوژیکی الاژیک اسید (EA) طراحی و بهینه‌سازی شد. فرمولاسیون نهایی شامل Ethyl Oleate، Tween 80، PEG400، PVP K30 و ۴ mg/g EA بود و پس از رقیق‌سازی، قطرات کروی با اندازه حدود 40نانومتر تشکیل داد. آزمون‌های انحلال نشان دادند که S-SMEDDS نسبت به SMEDDS معمولی، سرعت حل شدن و آزادسازی EAرا به‌طور محسوسی افزایش می‌دهد. علاوه بر این، نتایج in vitro و in vivo بیانگر تقویت قابل‌توجه خاصیت آنتی‌اکسیدانی EA در این سامانه بودند. بنابراین، S-SMEDDS به‌عنوان یک حامل نانوفناورانه مؤثر برای بهبود انحلال، فراهمی زیستی و اثرات درمانی ترکیبات کم‌حل‌شونده مانند EA معرفی می‌شود [49].

۵-۳-نانوذرات معدنی :

یکی از رویکردهای کلیدی در حوزه نانوپزشکی، طراحی سامانه‌های دارورسانی نوین است که بتوانند اثربخشی درمان را افزایش داده و در عین حال سمیت و عوارض ناخواسته داروها را کاهش دهند. پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو موجب شده است که، نانوذرات معدنی به‌عنوان گزینه‌ای کارآمد برای انتقال هدفمند داروها مطرح شوند. این نانوذرات با بهبود ویژگی‌هایی مانند پایداری دارو، افزایش زیست‌فراهمی و تسهیل رهایش کنترل‌شده در بافت‌های هدف، نقش مهمی در ارتقای کیفیت درمان‌های دارویی ایفا می‌کنند[50].

نانوذرات طلا (AuNPs) به‌عنوان حامل‌های معدنی مؤثر برای انتقال الاژیک اسید (EA) شناخته شده اند، زیرا علاوه بر زیست‌سازگاری بالا، توانایی افزایش پایداری و تجمع هدفمند دارو در بافت‌های توموری را دارند. مطالعات نشان داده‌اند که EA-AuNPs نسبت به EA آزاد، اثر مهارکنندگی بیشتری بر سلول‌های سرطانی از جمله سرطان پستان سه‌گانه منفی داشته و با فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز، مرگ سلولی را به شکل موثرتری القا می‌کنند، که این امر کاربرد آن‌ها را در درمان‌های ضدسرطانی تقویت می‌کند اتصال سطحی اسید الاژیک به نانوذرات طلا، امکان انتقال غیرفعال دارو به بافت توموری از طریق اثر نفوذ و ماندگاری افزایش‌یافته (EPR effect) را فراهم می کند. نتایج آزمایش‌های درون‌کشتگاهی نشان می دهد که این نانوفرمولاسیون به‌طور معناداری تکثیر سلول‌های TNBC را در مقایسه با اسید الاژیک خالص مهار کرده (IC50=12 µg/mL)، که بیانگر نقش نانوذرات طلا به‌عنوان حامل مؤثر برای بهبود فراهمی زیستی و اثرات ضدسرطانی اسید الاژیک است[51].

در یک پژوهش، نانوذرات اکسید آهن عامل‌دار شده با گلوکز و کونژوگه‌شده با اسید الاژیک (Fe3O4αGlu-EA) سنتز و اثرات ضدسرطانی آن‌ها بر روی رده سلولی آدنوکارسینوم معده انسان مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که این نانوذرات سمیت سلولی قابل توجهی بر سلول‌های سرطانی داشته و مقدار IC50 آن‌ها برای سلول‌های سرطان معده و فیبروبلاست پوست انسان به‌ترتیب ۱۰۹ و ۲۱۱ µg/g تعیین شد، که بیانگر انتخاب‌پذیری نسبی آن‌ها برای سلول‌های توموری است. آزمون فلوسیتومتری نشان داد که نانوذرات Fe_3O_4@Glu-EA باعث مهار چرخه سلولی در فاز G0/G1 شده و میزان آپوپتوز اولیه و نهایی را به‌طور معناداری در سلول‌های سرطانی افزایش می‌دهند. بر اساس این یافته‌ها، نانوذرات Fe_3O_4@Glu-EA می‌توانند به‌عنوان یک پلتفرم نویدبخش برای رساندن هدفمند اسید الاژیک و بهبود اثربخشی شیمی‌درمانی سرطان معده مطرح شوند[52].

ترکیب هیدروکسی‌آپاتیت و عصاره اسید الاژیک نیز به دلیل خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی اسید الاژیک، قادر است روند بهبود استخوان را سریع‌تر کند. این بهبود با افزایش چند نشانگر مهم که به رشد رگ‌های خونی و ساخت استخوان مربوط هستند، همراه است. در یک مطالعه، موش‌هایی که دچار آسیب استخوانی شده بودند، به سه گروه تقسیم شدند: گروهی که هیدروکسی‌آپاتیت و اسید الاژیک دریافت کردند، گروهی که فقط هیدروکسی‌آپاتیت گرفتند، و گروه کنترل. پس از ۷ و ۱۴ روز، گروهی که ترکیب هیدروکسی‌آپاتیت و اسید الاژیک دریافت کرده بودند، افزایش قابل توجهی در این نشانگرها داشتند. این نشان می‌دهد که این ترکیب می‌تواند در ترمیم استخوان نقش مؤثری داشته باشد و هیدروکسی آپاتیت باعث افزایش اثربخشی و بهبود فراهمی زیستی آلاژیک اسید شود[53]. این یافته‌ها می‌تواند مبنایی برای طراحی

موفق مکمل‌های غذایی غنی‌شده با اسید الاژیک باشد؛ به‌ویژه فرمول‌هایی مناسب جهت ارتقای سلامت استخوان در سالمندان یا افراد دچار شکستگی. این پیشنهاد مبتنی بر خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی اسید الاژیک و ارتباط آن با افزایش نشانگرهای استخوان‌سازی مانند ALP است، که با شواهدی درباره تأثیرات مثبت پلی‌فنول‌ها بر متابولیسم استخوانی همسو می‌باشد[54]. اما این امر نیازمند بررسی و پژوهش های بیشتری می باشد.

۵-٤-نانوذرات پروتئینی:

مطالعات انجام‌شده بر روی سامانه‌های نانوذره‌ای پروتئینی نشان داده‌اند که پونیکالاژین (به‌ویژه ایزومرهای آلفا و بتا) توانایی بالایی در برهم‌کنش با ژلاتین نوع جانوری و تشکیل نانوذرات پایدار دارد. در شرایط بهینه (pH اسیدی ملایم و نسبت وزنی تقریباً برابر پونیکالاژین به ژلاتین)، نانوذراتی با اندازه میانگین ۱۴۹نانومتر و پتانسیل زتای مثبت حدود + 17.8 mV تولید شدند. این برهم‌کنش‌ها عمدتاً از طریق پیوندهای هیدروژنی و تعاملات هیدروفوبیک میان گروه‌های عاملی پونیکالاژین و ژلاتین رخ داد و باعث راندمان بالای بارگذاری شد؛ به‌طوری‌که پونیکالاژین آلفا راندمان 94.2٪ (ظرفیت بارگذاری 14.8٪) و پونیکالاگین بتا راندمان 83.8٪ (ظرفیت بارگذاری 25.7٪) را نشان داده است. در مقابل، اسید الاژیک آزاد یا مشتقات گلیکوزیدی آن فاقد توانایی لازم برای برهم‌کنش پایدار با ژلاتین بوده و قادر به تشکیل چنین نانوذراتی نیستند. آزمایش‌های زیستی نشان داده‌اند که نانوذرات حاوی پونیکالاگین می‌توانند فرآیند آپوپتوز سلولی را القا کنند و در مراحل پایانی مرگ سلولی اثر مشابهی با ترکیب آزاد دارند، اگرچه در مراحل اولیه کمی کندتر عمل می‌کنند. در نتیجه، پونیکالاگین نسبت به اسید الاژیک گزینه‌ای مناسب‌تر برای طراحی حامل‌های نانوذره‌ای پروتئینی به‌ویژه بر پایه ژلاتین است وژلاتین می‌تواند در بهبود پایداری و رهایش کنترل‌شده ترکیبات فعال انار مؤثر باشد بنابراین، استفاده از نانوذرات پروتئینی مبتنی بر پونیکالاژین می‌تواند راهکاری نوین برای ارتقای کیفیت و اثربخشی محصولات غذایی غنی‌شده به شمار آید[55].

درمطالعه دیگری، نانوذرات آلبومین سرم گاوی پوشش‌داده‌شده با کیتوزان به‌عنوان حامل مؤثر برای بهبود فراهمی زیستی و افزایش اثرات ضدسرطانی اسید الاژیک سنتز شدند. نانوذرات تولیدشده با اندازه حدود 218 نانومتر، بار سطحی مثبت و توزیع یکنواخت، پایداری کلوئیدی مناسبی داشتند و توانستند اسید الاژیک را با راندمان بالای بیش از ۹۱٪بارگذاری و به‌صورت کنترل‌شده رهاسازی کنند. این نانوحامل فعالیت ضدتوموری قابل توجهی بر روی سلول‌های HepG2 (سلول سرطانی کبد) نشان داد و سمیت کمی بر سلول‌های سالم داشت. نتایج نشان‌دهنده کارایی بالای اصلاح سطحی نانوذرات آلبومین با کیتوزان در بهبود عملکرد درمانی اسید الاژیک است (شکل ۲)[56] کیتوزان و آلبومین در صنایع غذایی به‌عنوان حامل

نانوداروهای طبیعی برای بهبود پایداری و زیست‌دسترس‌پذیری ترکیبات فعال استفاده می‌شوند، به‌ویژه در سیستم‌های تحویل کنترل‌شده ترکیبات زیست فعال مثل پُلی‌فنول‌ها. بنابراین این پژوهش نشان می‌دهد که نانوکپسول‌های کیتوزان برای محافظت از ترکیبات حساس مانند عصاره پوست انار (حاوی اسید الاژیک) می تواند در فرمولاسیون‌های غذایی استفاده شود و مؤثر در حفظ پایداری و عملکرد آن‌ها باشد[57,58].

نتیجه گیری:

پونیکالاژین و اسید الاژیک، پلی‌فنول‌های غنی موجود در پوست انار، دارای فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدسرطانی قابل توجهی هستند. سامانه های دارورسانی مبتنی بر فناوری نانو توانسته اند محدودیت های ذاتی پونیکالاژین واسیدالاجیک، از جمله زیست فراهمی پایین، ناپایداری و حساسیت به عوامل محیطی را به شکل قابل توجهی برطرف کنند در مجموع انتخاب نانوحامل باید بر اساس کاربرد نهایی (دارویی یا غذایی) صورت گیرد و به کارگیری ترکیبی از فناوری های نانو می تواند رویکردی هم افزا در راستای ارتقای ارزش درمانی و تغذیه ای ترکیبات زیست فعال پوست انار باشد. استفاده از فناوری‌های نانو، شامل نانوفرموله‌ها، نانوذره و سیستم‌های تحویل هدفمند، نشان داده است که می‌توان این محدودیت‌ها را کاهش داده و پایداری، جذب روده‌ای و اثرات بیولوژیکی این ترکیبات را به طور قابل توجهی بهبود بخشید. چشم‌انداز تحقیقات آینده باید بر توسعه استراتژی‌های نوآورانه نانوفرموله با قابلیت کنترل رهایش، هدف‌گیری بافتی و افزایش بیوفراهمی متمرکز باشد. همچنین، مطالعات مکانیزمی و بالینی برای ارزیابی ایمنی، اثربخشی و تعاملات سیستمی این ترکیبات در مدل‌های انسانی ضروری است [۴۱, ۴۲, ۵۰]. این رویکرد می‌تواند به توسعه مکمل‌های غذایی و داروهای طبیعی با اثرات بالینی قابل پیش‌بینی منجر شود و مسیر استفاده عملی از پتانسیل کامل پونیکالاژین و اسید الاژیک را هموار سازد [۳۶, ۴۰, ۴۶].

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله بدین وسیله اعلام می دارند که در ارتباط با انجام، تحلیل، نگارش و انتشار این پژوهش، هیچ گونه تعارض منافع مالی، شخصی، علمی یا سازمانی وجود ندارد.

منابع:

1. Yuan Z, Fang Y, Zhang T, Fei Z, Han F, Liu C, Liu M, et al. The pomegranate (Punica granatum L.) genome provides insights into fruit quality and ovule developmental biology. Plant Biotechnol J. 2018;16(7):1363-74. doi:10.1111/pbi.12879

2. Yang R, Li J, Cheng G, Inta A, Yang L. Textiles dyeing with pomegranate (Punica granatum) peel extract using natural mordant. J Nat Fibers. 2023;20(2). doi:10.1080/15440478.2023.2282056

3. Ko K, Dadmohammadi Y, Abbaspourrad A. Nutritional and bioactive components of pomegranate waste used in food and cosmetic applications: A review. Foods. 2021;10(3):657. doi:10.3390/foods10030657

4. Ge S, Duo L, Wang J, GegenZhula, Yang J, Li Z, Tu Y. A unique understanding of traditional medicine of pomegranate, Punica granatum L. and its current research status. J Ethnopharmacol. 2021;271:113877. doi:10.1016/j.jep.2020.113877

5. Ain HB, Tufail T, Bashir S, Ijaz N, Hussain M, Ikram A, Farooq MA, Saewan SA. Nutritional importance and industrial uses of pomegranate peel: A critical review. Food Sci Nutr. 2023;11(6):2589-98.

6. Hanafy SM, Abd El-Shafea YM, Saleh WD, Fathy HM. Chemical profiling, in vitro antimicrobial and antioxidant activities of pomegranate, orange and banana peel-extracts against pathogenic microorganisms. J Genet Eng Biotechnol. 2021;19(1):80. doi:10.1186/s43141-021-00190-w

7. Mo Y, Ma J, Gao W, Zhang L, Li J, Li J, Zang J. Pomegranate peel as a source of bioactive compounds: A mini review on their physiological functions. Front Nutr. 2022;9:887113. doi:10.3389/fnut.2022.887113

8. Du J, Wang H, Zhong L, Wei S, Min X, Deng H, Zhang X, Zhong M, Huang Y. Bioactivity and biomedical applications of pomegranate peel extract: A comprehensive review. Front Pharmacol. 2025;16:1569141. doi:10.3389/fphar.2025.1569141

9. Vučić V, Grabež M, Trchounian A, Arsić A. Composition and potential health benefits of pomegranate: A review. Curr Pharm Des. 2019;25(16):1817-27. doi:10.2174/1381612825666190708180942

10. Kyriakoudi A, Kalfa E, Zymvrakaki E, Kalogiouri N, Mourtzinos I. Recovery of ellagic acid from pomegranate peels with the aid of ultrasound-assisted alkaline hydrolysis. Molecules. 2024;29(11):2424. doi:10.3390/molecules29112424

11. Man G, Xu L, Wang Y, Liao X, Xu Z. Profiling phenolic composition in pomegranate peel from nine selected cultivars using UHPLC-QTOF-MS and UPLC-QQQ-MS. Front Nutr. 2021;8:807447.

12.Kyriakoudi A, Kalfa E, Zymvrakaki E, Kalogiouri N, Mourtzinos I. Recovery of Ellagic Acid from Pomegranate Peels with the Aid of Ultrasound-Assisted Alkaline Hydrolysis. Molecules. 2024;29(11):2424. doi:10.3390/molecules29112424

13.Zuccari G, Baldassari S, Ailuno G, Turrini F, Alfei S, Caviglioli G. Formulation Strategies to Improve Oral Bioavailability of Ellagic Acid. Appl. Sci. 2020;10(10):3353. doi:10.3390/app10103353

14. Ramlagan P, Labib RM, Farag MA, Neergheen VS. Advances towards the analysis, metabolism and health benefits of punicalagin, one of the largest ellagitannin from plants, with future perspectives.

20. Salles TS, Meneses MDF, Caldas LA, Sá-Guimarães TE, de Oliveira DM, Ventura JA, Azevedo RC, Kuster RM, Soares MR, Ferreira DF. Virucidal and antiviral activities of pomegranate (Punica granatum) extract against the mosquito-borne Mayaro virus. Parasit Vectors. 2021;14(1):443. doi:10.1186/s13071-021-04932-2

21. Salih EYA, Julkunen-Tiitto R, Luukkanen O, Fahmi MKM, Fyhrquist P. Hydrolyzable tannins (ellagitannins), flavonoids, pentacyclic triterpenes and their glycosides in antimycobacterial extracts of the ethnopharmacologically selected Sudanese medicinal plant Combretum hartmannianum Schweinf. Biomed Pharmacother. 2021;144:112264. doi:10.1016/j.biopha.2021.112264

22. Venusova E, Kolesarova A, Horky P, Slama P. Physiological and immune functions of punicalagin. Nutrients. 2021;13(7):2150. doi:10.3390/nu13072150

23. Alalawi S, Albalawi F, Ramji DP. The role of punicalagin and its metabolites in atherosclerosis and risk factors associated with the disease. Int J Mol Sci. 2023;24(10):8476. doi:10.3390/ijms24108476

24. Xu J, Cao K, Liu X, Zhao L, Feng Z, Liu J. Punicalagin regulates signaling pathways in inflammation-associated chronic diseases. Antioxidants. 2021;11(1):29.doi:10.3390/antiox11010029

25. Sun DP, Huang HY, Chou CL, Cheng LC, Wang WC, Tian YF, Fang CL, Lin KY. Punicalagin is cytotoxic to human colon cancer cells by modulating cell

Phytomed Plus. 2022;2(3):100313. doi:10.1016/j.phyplu.2022.100313

15. Huang Z, Foo SC, Choo WS. A review on the extraction of polyphenols from pomegranate peel for punicalagin purification: Techniques, applications, and future prospects. Sustain Food Technol. 2025;3(2):396-413.

16. Kaderides K, Papaoikonomou L, Serafim M, Goula AM. Microwave-assisted extraction of phenolics from pomegranate peels: Optimization, kinetics, and comparison with ultrasound extraction. Chem Eng Process. 2019;137:1-11. doi:10.1016/j.cep.2019.01.006

17. García P, Fredes C, Cea I, Lozano-Sánchez J, Leyva-Jiménez FJ, Robert P, Vergara C, Jimenez P. Recovery of bioactive compounds from pomegranate (Punica granatum L.) peel using pressurized liquid extraction. Foods. 2021;10(2):203.

18. Saparbekova AA, Kantureyeva GO, Kudasova DE, Konarbayeva ZK, Latif AS. Potential of phenolic compounds from pomegranate (Punica granatum L.) by-product with significant antioxidant and therapeutic effects: A narrative review. Saudi J Biol Sci. 2023;30(2):103553. doi:10.1016/j.sjbs.2022.10.048

19. Sabraoui T, Khider T, Nasser B, Eddoha R, Moujahid A, Benbachir M, Essamadi A. Determination of punicalagins content, metal chelating, and antioxidant properties of edible pomegranate (Punica granatum L.) peels and seeds grown in Morocco. Int J Food Sci. 2020;2020:8885889.

31. Sanz M, Cadahía E, Esteruelas E, Muñoz AM, Fernández de Simón B, Hernández T, Estrella I. Phenolic compounds in chestnut (Castanea sativa Mill.) heartwood. Effect of toasting at cooperage. J Agric Food Chem. 2010;58(17):9631-40. doi:10.1021/jf101226w

32. Illescas-Montes R, Rueda-Fernández M, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, García-Recio E, Ramos-Torrecillas J, García-Martínez O. Effect of punicalagin and ellagic acid on human fibroblasts in vitro: A preliminary evaluation of their therapeutic potential. Nutrients. 2023;16(1):23. doi:10.3390/nu16010023

33. Raya-Morquecho EM, Aguilar-Zarate P, Sepúlveda L, Michel MR, Iliná A, Aguilar CN, Ascacio-Valdés JA. Ellagitannins and their derivatives: A review on the metabolization, absorption, and some benefits related to intestinal health. Microbiol Res. 2025;16(6):113. doi:10.3390/microbiolres16060113

34. Seeram NP, Henning SM, Zhang Y, Suchard M, Li Z, Heber D. Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. J Nutr. 2006;136(10):2481-5. doi:10.1093/jn/136.10.2481

35. Soares S, Mateus N, de Freitas V. Interaction of different classes of salivary proteins with food tannins. Food Res Int. proliferation, apoptosis, and invasion. Hum Exp Toxicol. 2023;42:9603271231213979. doi:10.1177/09603271231213979

26. Bhutta ZA, Go RE, Choi KC. Effect of punicalagin on the autophagic cell death in triple-negative breast cancer cells. Toxicol Res. 2024;40(4):585-98. doi:10.1007/s43188-024-00238-x

27. Ganesan T, Sinniah A, Chik Z, Alshawsh MA. Punicalagin regulates apoptosis-autophagy switch via modulation of annexin A1 in colorectal cancer. Nutrients. 2020;12(8):2430. doi:10.3390/nu12082430

28. Xu Y, Shi C, Wu Q, Zheng Z, Liu P, Li G, Peng X, Xia X. Antimicrobial activity of punicalagin against Staphylococcus aureus and its effect on biofilm formation. Foodborne Pathog Dis. 2017;14(5):282-7. doi:10.1089/fpd.2016.2207

29. Azmat F, Safdar M, Ahmad H, Khan MRJ, Abid J, Naseer MS, Aggarwal S, et al. Phytochemical profile, nutritional composition of pomegranate peel and peel extract as a potential source of nutraceutical: A comprehensive review. Food Sci Nutr. 2024;12(2):661-74. doi:10.1002/fsn3.3700

30. Evtyugin, D. D., Magina, S., & Evtuguin, D. V. (2020). Recent Advances in the Production and Applications of Ellagic Acid and Its Derivatives. A Review. Molecules, 25(12), 2745. https://doi.org/10.3390/molecules25122745

41. Zuccari G, Baldassari S, Ailuno G, Turrini F, Alfei S, Caviglioli G. Formulation strategies to improve oral bioavailability of ellagic acid. Appl Sci. 2020;10(10):3353. doi:10.3390/app10103353

42. Abd-Rabou AA, Shalby AB, Kotob SE. Newly synthesized punicalin and punicalagin nano-prototypes induce breast cancer cytotoxicity through ROS-mediated apoptosis. Asian Pac J Cancer Prev. 2022;23(1):363-76. doi:10.31557/APJCP.2022.23.1.363

43. Abd-Rabou AA, Shalby AB, Kotob SE. An ellagitannin-loaded CS-PEG decorated PLGA nano-prototype promotes cell cycle arrest in colorectal cancer cells. Cell Biochem Biophys. 2023;81(2):313-23. doi:10.1007/s12013-022-01083-x

44. McClements DJ, Xiao H. Designing food structure and composition to enhance nutraceutical bioactivity to support cancer inhibition. Semin Cancer Biol. 2017;46:215-26. doi:10.1016/j.semcancer.2017.06.012

45. Mawazi SM, Ge Y, Widodo RT. Niosome preparation techniques and structure—An illustrated review. Pharmaceutics. 2025;17(1):67. doi:10.3390/pharmaceutics17010067

46. Abd-Elghany AA, Mohamad EA. Chitosan-coated niosomes loaded with ellagic acid present antiaging activity in a skin cell line. ACS Omega. 2023;8(19):16620-9. doi:10.1021/acsomega.3c01097

2012;49(2):807-13. doi:10.1016/j.foodres.2012.09.016

36. Grgić J, Šelo G, Planinić M, Tišma M, Bucić-Kojić A. Role of the encapsulation in bioavailability of phenolic compounds. Antioxidants. 2020;9(10):923. doi:10.3390/antiox9100923

37. Rahul RT, Dash KK, Sharma M. Recent advances in encapsulation of pomegranate peel extract and combination of wall materials: A review of encapsulation technologies, characterization and applications in the food industry. Sustain Food Technol. 2025. doi:10.1039/d4fb00196f

38. Ceci C, Graziani G, Faraoni I, Cacciotti I. Strategies to improve ellagic acid bioavailability: From natural or semisynthetic derivatives to nanotechnological approaches based on innovative carriers. Nanotechnology. 2020;31(38):382001. doi:10.1088/1361-6528/aba2e2

39. Pateiro M, Gómez B, Munekata PES, Barba FJ, Putnik P, Bursać Kovačević D, Lorenzo JM. Nanoencapsulation of promising bioactive compounds to improve their absorption, stability, functionality and the appearance of the final food products. Molecules. 2021;26(6):1547. doi:10.3390/molecules26061547

40. Mady FM, Shaker MA. Enhanced anticancer activity and oral bioavailability of ellagic acid through encapsulation in biodegradable polymeric nanoparticles. Int J Nanomedicine. 2017;12:7405-17. doi:10.2147/IJN.S140458

and induce extrinsic apoptosis in gastric cancer cell line. Chem Biodivers. 2025;22(6):e202402294. doi:10.1002/cbdv.202402294

53. Nirwana I, Munadziroh E, Yuliati A, Fadhila AI, Nurliana, Wardhana AS, Shariff KA, Surboyo MD. Ellagic acid and hydroxyapatite promote angiogenesis marker in bone defect. J Oral Biol Craniofac Res. 2022;12(1):116-20. doi:10.1016/j.jobcr.2022.03.004

54. Iantomasi T, Palmini G, Romagnoli C, Donati S, Miglietta F, Aurilia C, Falsetti I, Marini F, Giusti F, Brandi ML. Dietary polyphenols and osteoporosis: Molecular mechanisms involved. Int J Bone Fragility. 2022;2(3):97-101. doi:10.1002/ijbf.2022009

55. Li Z, Percival SS, Bonard S, Gu L. Fabrication of nanoparticles using partially purified pomegranate ellagitannins and gelatin and their apoptotic effects. Mol Nutr Food Res. 2011;55(7):1096-103. doi:10.1002/mnfr.201000587

56. Hashim AJ, Alirezaei M, Soltani M, Es-haghi A, Minai-Tehrani D. Synthesis and characterization of albumin nanoparticles loaded by ellagic acid and chitosan and investigation of its anticancer activity against liver cancer cells. BioNanoScience. 2025;15(1). doi:10.1007/s12668-025-01822-9

57. Rezagholizade-Shirvan A, Soltani M, Shokri S, Radfar R, Arab M, Shamloo E. Bioactive compound encapsulation: Characteristics, applications in food systems, and implications for human health. Food Chem X. 2024;24:101953. doi:10.1016/j.fochx.2024.101953

47. Dundar AN, Ozdemir S, Uzuner K, Parlak ME, Sahin OI, Dagdelen AF, Saricaoglu FT. Characterization of pomegranate peel extract loaded nanophytosomes and the enhancement of bio-accessibility and storage stability. Food Chem. 2023;398:133921. doi:10.1016/j.foodchem.2022.133921

48. Avachat AM, Patel VG. Self nanoemulsifying drug delivery system of stabilized ellagic acid–phospholipid complex with improved dissolution and permeability. Saudi Pharm J. 2015;23(3):276-89. doi:10.1016/j.jsps.2014.11.002

49. Zheng D, Lv C, Sun X, Wang J, Zhao Z. Preparation of a supersaturatable self-microemulsion as drug delivery system for ellagic acid and evaluation of its antioxidant activities. J Drug Deliv Sci Technol. 2019;53:101209. doi:10.1016/j.jddst.2019.101209

50. Sabu C, Shirin VKA, Sankar R, Pramod K. Inorganic nanoparticles for drug-delivery applications. In: Nanomaterials and nanotechnology in medicine. Wiley; 2022. doi:10.1002/9781119558026.ch14

51. Unnikrishnan J, Hegde M, Girisa S, Satpati P, Kunnumakkara AB. Ellagic acid-gold nanoparticle complex as anticancer agent in triple-negative breast cancer cells. Nano Life. 2024. doi:10.1142/S179398442450003X

52. Mashkoor NR, Heydarnezhad M, Aghabali T, Ghaderi F, Sangani H, Nikoujamal N, Hedayati M, et al. Ellagic acid-conjugated iron oxide nanoparticles inhibit the cell cycle in the G0/G1 phase

Improving the bioavailability and health-related applications of punicalagin and ellagic acid from pomegranate peel with nanotechnology approaches

[*]Khorshid Nikkhou [1], Abbas Abedfar [1]

Department of Food Science and Technology, Agriculture Faculty, University of Guilan, Rasht, Iran

Abstract

Pomegranate peel is a rich source of phenolic compounds such as punicalagin and ellagic acid, which possess remarkable medicinal and nutritional properties. However, their low bioavailability and degradation in the gastrointestinal tract limit their biological efficacy. This review first discusses the chemical characteristics and biological effects of these compounds and then explores the role of nanotechnology in enhancing their absorption and stability. Evidence indicates that nanotechnological approaches, such as nanoencapsulation and nanocarriers, can significantly improve the therapeutic efficacy and bioaccessibility of these bioactives. The use of nanotechnology-based delivery systems, including nanoformulations, nanoparticles, and targeted delivery systems, has been shown to enhance stability, intestinal absorption, and biological activity. Future research should focus on developing innovative nanoformulation strategies capable of controlled release, tissue targeting, and improved bioavailability. Furthermore, mechanistic and clinical studies are needed to assess the safety, efficacy, and systemic interactions of these compounds in human models.

Keyword: Punicalagin, Bioavailability, Nanoformulation, Nanotechnology, Health-promoting properties