



نانوامولسیون کورکومین: راهکاری نوین برای افزایش فراهمی زیستی و تقویت اثرات

ضد سرطانی آن

خورشید نیکخو^۱، عباس عابدفر^{۲*}

۱-دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم و مهندسی صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

ORCID id: [0009-0007-6115-6390](https://orcid.org/0009-0007-6115-6390)

۲-استادیار، گروه علوم و مهندسی صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

ORCID id: [0009-0000-3883-1713](https://orcid.org/0009-0000-3883-1713)

چکیده

کورکومین، ترکیب پلی فنولی اصلی زردچوبه، به دلیل فعالیت های ضدسرطانی، ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی مورد توجه گسترده قرار گرفته است. با وجود اثرات زیستی مطلوب، کاربرد بالینی این ترکیب به علت حلالیت پایین، متابولیسم سریع و زیست فراهمی محدود با چالش مواجه است. در سال های اخیر، نانوامولسیون های کورکومین به عنوان سامانه های نوین دارورسانی توسعه یافته اند که می توانند پایداری شیمیایی، جذب سلولی و اثربخشی درمانی کورکومین را بهبود بخشند. شواهد موجود نشان می دهد که نانوامولسیون ها از طریق بهبود ویژگی های فیزیوشیمیایی و افزایش دسترسی زیستی، قابلیت ارتقای عملکرد درمانی کورکومین را دارند. مطالعات بررسی شده نشان می دهند که نوع فاز روغنی، سورفکتانت و اندازه ذرات از مهم ترین عوامل مؤثر بر پایداری، فراهمی زیستی و فعالیت های زیستی این سامانه ها هستند. این یافته ها بیانگر آن است که نانوامولسیون ها بستر امیدوارکننده ای برای افزایش کارایی درمانی کورکومین فراهم می کنند، هرچند انجام مطالعات بالینی و بررسی قابلیت تولید در مقیاس صنعتی برای توسعه کاربردهای درمانی آن ها ضروری است

واژه های کلیدی: کورکومین، نانوامولسیون، فناوری نانو، زیست فراهمی، اثرات ضد سرطانی

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

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۱۸

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۲/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۰۳

۱-مقدمه

که به طور طبیعی در ریزوم زردچوبه و سایر گونه های جنس Curcuma یافت می شود [1]. کورکومین خوراکی بیشتر از طریق مدافع دفع می شود و تنها بخش کمی از آن جذب می شود. کورکومین جذب شده تحت متابولیسم فاز I و II قرار می گیرد و متابولیت های حاصل اغلب فعالیت بیولوژیکی کمتری نسبت به کورکومین اولیه دارند. برخی استراتژی ها مانند استفاده از پیپرین یا فرموله کردن در لیپوزوم ها و نانوذرات می توانند جذب و

زردچوبه (Curcuma longa L.) ادویه ای پرکاربرد در بسیاری از غذاهای آسیایی است و علاوه بر نقش آن به عنوان یک ماده رنگ دهنده طبیعی، جایگاه ویژه ای در طب سنتی هند و طب سنتی چین دارد. بخش عمده فواید سلامتی این گیاه به کورکومین نسبت داده می شود؛ ترکیب پلی فنلی فعال و زردرنگی

پایداری کورکومین را افزایش دهند و اثرات بیولوژیکی آن را بهبود بخشند [2].

افزودن کورکومین به محصولات غذایی به دلیل فواید بی‌شمار آن برای سلامتی، به طور فزاینده‌ای محبوب شده است. این فواید شامل توانایی‌های آن در مبارزه با اکسیداسیون، کاهش التهاب و از بین بردن میکروب‌های مضر است. کورکومین طبیعی دارای چندین مشکل است که استفاده از آن را در محصولات غذایی محدود می‌کند. در آب به خوبی حل نمی‌شود، در طول پردازش و ذخیره‌سازی ناپایدار است و فراهمی زیستی کمی دارد. این محدودیت‌ها، اثربخشی و سازگاری حسی آن را در ماتریس‌های غذایی پیچیده، به ویژه آنهایی که پایه آب دارند یا در طول پردازش و ذخیره‌سازی تحت عملیات حرارتی یا تغییرات pH قرار می‌گیرند، به خطر می‌اندازد [3].

با وجود شواهد گسترده درباره اثرات درمانی کورکومین، انتقال این ترکیب از مرحله مطالعات آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی و دارویی با موفقیت محدودی همراه بوده است. بسیاری از فرمولاسیون‌های متداول دارویی قادر به حفظ غلظت درمانی مؤثر کورکومین در بدن نیستند و این موضوع توسعه فرآورده‌های دارویی مبتنی بر کورکومین را با چالش مواجه کرده است. علاوه بر این، پایداری محدود و کارایی پایین این ترکیب در شرایط فیزیولوژیک، استفاده از آن را در اشکال دارویی رایج [48]. محدود ساخته است

۲_ ساختار و خصوصیات شیمیایی کورکومین

عصاره زردچوبه حاوی مجموعه‌ای از کورکومینوئیدها است که شامل کورکومین، بیس‌دمتوکسی‌کورکومین و دمتوکسی‌کورکومین می‌باشد. این ترکیبات نقش اصلی در فعالیت‌های زیستی و درمانی زردچوبه دارند [4].

ریزوم‌های زردچوبه معمولاً حاوی ۳ تا ۵ درصد کورکومینوئیدها هستند که عمدتاً شامل کورکومین (حدود ۷۵ درصد) به همراه دمتوکسی‌کورکومین (۱۰ تا ۲۰ درصد) و بیس‌دمتوکسی‌کورکومین (۵ درصد) هستند [5].

کورکومین، پلی‌فنولی زیست‌فعال و اصلی‌ترین ترکیب زردچوبه که از دیرباز به دلیل اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدسرطانی شناخته شده است. این ترکیب به‌عنوان یک منبع طبیعی ارزشمند، در طب سنتی آسیا برای پیشگیری و درمان بیماری‌های مزمن مورد استفاده قرار گرفته و بخش عمده فعالیت‌های درمانی زردچوبه به آن نسبت داده می‌شود [6].

این ترکیب برای اولین بار توسط وگل جونیور در سال ۱۸۴۲ خالص‌سازی شد. در سال ۱۹۱۰، میلوبدسکا و همکارانش گزارشی در مورد ساختار کورکومین منتشر کردند و پس از چندین دهه تحقیق، آن را به عنوان دی‌فروئیل متان شناسایی کردند. لامپه و میلوبدسکا در سال ۱۹۱۳ با موفقیت کورکومین را سنتز کردند در سال ۱۹۵۳، سرینوانسن جداسازی کروماتوگرافی و تعیین مقدار کورکومین را ثبت کرد [7].

کورکومین که با نام دی‌فروئیل متان [8]، دارای فرمول مولکولی $C_{21}H_{20}O_6$ است، وزن مولکولی آن ۳۶۸٫۳۸۵ گرم بر مول است و محدوده نقطه ذوب آن بین ۱۷۹ تا ۱۸۲ درجه سانتی گراد است

کورکومین معمولاً به صورت ذرات کریستالی یا گرانول‌های نارنجی روشن ظاهر می‌شود [9].

کورکومین به طور طبیعی لیپوفیلیک است، به این معنا که به دلیل گروه‌های متیل غیرقطبی، حلقه‌های آروماتیک و بخش‌های آلیفاتیکش، در آب حل نمی‌شود. با این حال، سه گروه هیدروکسیل آن (با در نظر گرفتن فرم انولی) بسته به pH می‌توانند پروتونه یا دپروتونه شوند و این روی حالیت کورکومین در آب تأثیر می‌گذارد. در محیط‌های خنثی و اسیدی، حالیت کم است، اما در شرایط قلیایی، دپروتونه شدن گروه‌های هیدروکسیل بار منفی ایجاد می‌کند و حالیت آب را افزایش می‌دهد. این تغییرات باعث می‌شوند کورکومین در آب بهتر حل شود و راحت‌تر منتقل یا حذف شود [10]

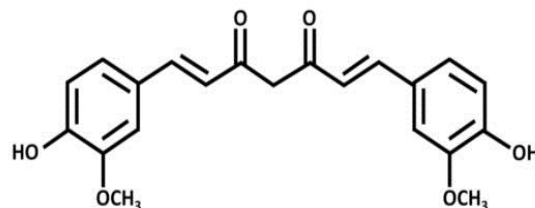
کورکومین به دلیل پتانسیل قابل توجه ضدسرطانی خود، توجه گسترده‌ای را در تحقیقات پیش‌بالینی و مولکولی به خود جلب کرده است. این ترکیب طبیعی با اثرگذاری بر طیف وسیعی از فرایندهای بیولوژیکی دخیل در سرطان‌زایی، از جمله تکثیر سلولی، آپوپتوز، رگ‌زایی و متاستاز، نقش مهمی در پیشرفت تومور ایفا می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که کورکومین با هدف قرار دادن هم‌زمان چندین مسیر سیگنال‌دهی کلیدی نظیر JAK/STAT3, PI3K/Akt/mTOR, Wnt/ β -catenin, MAPK, NF- κ B و Notch، رشد سلول‌های سرطانی را سرکوب کرده و حساسیت آن‌ها را به مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی افزایش می‌دهد. این عملکرد چندهدفه به کورکومین اجازه می‌دهد تا هم مسیرهای مرتبط با بقا و تکثیر سلولی را مهار کند و هم مسیرهای تنظیم‌کننده التهاب، مقاومت دارویی و فرار از آپوپتوز را تعدیل نماید. کورکومین از طریق تنظیم بیان ژن‌ها و پروتئین‌های کلیدی دخیل در مسیرهای مرگ سلولی و گیرنده‌ای، فرآیند آپوپتوز را تقویت می‌کند. این ویژگی چندوجهی، کورکومین را به یک کاندیدای امیدوارکننده برای پیشگیری و درمان کمکی سرطان در سطح مولکولی تبدیل کرده است [15,48].

مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین اثرات ضد التهابی، کاهش قند خون، آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد سرطانی، محافظت عصبی و بسیاری دیگر را نیز از خود نشان می‌دهد. با این حال، مانع اصلی برای بروز مؤثر فعالیت دارویی کورکومین، حلالیت آبی ضعیف و فراهمی زیستی پایین آن است. عوامل اصلی مؤثر در فراهمی زیستی پایین کورکومین در پلاسمای خون و بافت‌ها، جذب ضعیف آن، متابولیسم سریع و حذف سیستمیک سریع آن است [16].

۴-دسترس‌ی پایین کورکومین مانعی در عملکرد

زیستی آن

کورکومین، با وجود اینکه یک ترکیب طبیعی است و خواص بیولوژیکی متنوعی مانند ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدانی و حتی ضدسرطان دارد، با یک مشکل بزرگ مواجه است:



ساختار شیمیایی کورکومین [11]

۳-اثرات بیولوژیک و کاربردی کورکومین

توانایی کورکومین در برهم‌کنش با طیف وسیعی از پروتئین‌های سلولی، از جمله آنزیم‌ها، فاکتورهای رونویسی و گیرنده‌های غشایی، موجب می‌شود این ترکیب بتواند به‌طور انتخابی مسیرهای سیگنالینگ مختلف را تعدیل کند. این مسیرها اغلب با بروز و پیشرفت بیماری‌های مزمن همچون التهاب مزمن، سرطان، بیماری‌های متابولیک و اختلالات عصبی مرتبط هستند. در نتیجه، کورکومین از طریق تأثیرگذاری بر شبکه‌های زیستی پیچیده، نقش بالقوه‌ای در مهار استرس اکسیداتیو، کاهش التهاب و جلوگیری از فعال‌سازی مسیرهای پاتوفیزیولوژیک دارد و مشخص شده است که ماده شیمیایی گیاهی کلیدی در زردچوبه، کورکومین، در کاهش کلسترول برای بیماران مبتلا به دیابت مزمن و التهابی مفید است [12].

زردچوبه، که در طب سنتی چینی با نام جیانگ‌هوانگ شناخته می‌شود، قرن‌ها به‌عنوان یک گیاه دارویی مهم مورد استفاده قرار گرفته است. به دلیل ماهیت گرم و طعم تلخ آن، باور بر این است که زردچوبه به بهبود گردش خون کمک کرده و در نتیجه درد و التهاب را کاهش می‌دهد. این گیاه به‌ویژه برای درمان اختلالات مرتبط با رکود خون، از جمله دردهای مفصلی، مشکلات قاعدگی و آسیب‌های ناشی از ضربه، کاربرد گسترده‌ای دارد [13].

زردچوبه با تحریک ترشح صفرا به هضم چربی‌ها نیز کمک می‌کند و در طب سنتی چینی برای بهبود عملکرد کیسه صفرا، تقویت گردش خون، تسهیل هضم و تنظیم قاعدگی مورد استفاده قرار می‌گیرد [14].

نانوذرات لیپیدی جامد (SLNها)، نانوحامل‌های معدنی، دندیرمها و کمپلکس‌های حاوی سیکلودکسترتین، نویدبخش نتایج قابل توجهی در ارزیابی‌های پیش‌بالینی و بالینی اولیه بوده‌اند[19].

زیست‌دسترسی پایین. این بدان معناست که بدن انسان به سختی می‌تواند آن را جذب و استفاده کند. دلیل اصلی این مشکل، حل‌پذیری بسیار کم کورکومین در آب است (کمتر از ۱ میلی‌گرم در لیتر در شرایط pH طبیعی)، به طوری که در دستگاه گوارش به خوبی حل نمی‌شود و جذب آن در روده محدود می‌گردد. علاوه بر این، کورکومین در محیط‌های فیزیولوژیکی ناپایدار است و در برابر تغییرات pH دچار تجزیه می‌شود، که این موضوع باعث کاهش دسترسی آن به جریان خون و بافت‌های بدن می‌شود[17,18].

از طرفی، نیمه عمر کورکومین یک پارامتر کلیدی برای درک فارماکوکینتیک آن است. در مطالعات روی موش‌های سالم، نیمه عمر حذف کورکومین پس از مصرف خوراکی حدود ۲۸ دقیقه گزارش شده است. این نیمه عمر کوتاه نشان‌دهنده متابولیسم و حذف سریع کورکومین است و منجر به فراهمی زیستی محدود و کاهش اثربخشی درمانی آن می‌شود. حفظ سطح درمانی کورکومین در گردش خون به دلیل این پاکسازی سریع، همچنان یک چالش مهم است. در انسان نیز تعیین میزان جذب و نیمه عمر حذف کورکومین دشوار است، زیرا سطح سرمی آن معمولاً بسیار پایین و گاهی زیر حد تشخیص قرار می‌گیرد. همچنین، تخریب شیمیایی کورکومین موضوعی است که زیست‌فراهمی آن را به شدت کاهش می‌دهد. کورکومین در شرایط قلیایی، نور و محیط آبی به سرعت تجزیه می‌شود و این امر پایداری و اثرات زیستی آن را محدود می‌کند. در محیط‌های قلیایی، هیدرولیز و تجزیه ساختاری منجر به تولید ترکیباتی مانند اسید فرولیک و وانیلین می‌شود، در حالی که در محیط‌های اسیدی تخریب کندتر است. علاوه بر این، خوداکسیداسیون و تخریب نوری باعث تشکیل محصولات جانبی رادیکالی و فنلی شده و رنگ و کیفیت کورکومین را کاهش می‌دهد. این نکات اهمیت حفاظت از کورکومین در طراحی محصولات غذایی و دارویی را برجسته می‌کنند[2]. برای غلبه بر این چالش‌ها، طیف وسیعی از استراتژی‌های مبتنی بر فناوری نانو با هدف افزایش حلالیت، پایداری، فراهمی زیستی و رسانش هدفمند کورکومین پدیدار شده است مجموعه‌ای متنوع از پلتفرم‌های نانوحامل، شامل لیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری، نانوامولسیون‌ها، میسل‌ها،

جدول ۱ _ مقایسه ویژگی های ساختاری، مزایا و محدودیت های سامانه های نانودارورسانی مورد استفاده در انتقال کور کومین

مرجع	محدودیت	مزیت	ترکیبات اصلی	اندازه ذرات	نوع حامل
[39,40]	نیاز بالا به سورفکتانت، رشد اوستوالدی،	افزایش زیست فراهمی، بهبود جذب روده ای، سهولت تولید، مقیاس پذیری صنعتی	فاز روغنی + فاز آبی + سورفکتانت	۲۰۰_۲۰ نانومتر	نانوامولسیون ها
[41,42]	هزینه تولید بالا، نشت دارو، پایداری فیزیکی محدود	زیست سازگاری، امکان حمل داروهای آب دوست و آب گریز، شباهت ساختاری به غشای سلول	فسفولیپیدها + کلسترول	۵۰_۳۰۰ نانومتر	نانولیپوزوم ها
[43]	ظرفیت بارگذاری محدود، امکان نشت دارو، تبلور مجدد لیپید	محافظت از دارو، رهایش کنترل شده، زیست سازگاری، پایداری مناسب	لیپیدهای جامد + سورفکتانت ها و در برخی فرمولاسیون ها کوسورفکتانت	۵۰_۳۰۰ نانومتر	SLN (نانو ذرات لیپیدی جامد)
[44]	ظرفیت بارگذاری پایین برخی داروها، ناپایداری در رقت های بالا، امکان آزادسازی زود هنگام دارو	افزایش انحلال پذیری داروهای آب گریز، رهایش کنترل شده	کوپلیمرهای آمفی فیلیک	۱۰_۱۰۰ نانومتر	میسل های پلیمری
[45]	هزینه سنتز بالا، پیچیدگی تولید و سمیت بالقوه برخی دندریمر ها	ظرفیت بارگذاری بالا، ساختار قابل کنترل، امکان اصلاح سطح و هدف گیری دارویی	هسته مرکزی، شاخه های پلیمری و گروه های عاملی سطحی	۱_۲۰ نانومتر	دندریمر

ترکیبات آب گریز، جایگاه ویژه ای در میان سامانه های نانودارورسانی به دست آورده اند. اگرچه لیپوزوم ها و نانوذرات پلیمری می توانند رهایش کنترل شده یا هدف گیری اختصاصی تری را فراهم کنند، اما پیچیدگی فرمولاسیون، هزینه تولید بالا و محدودیت های پایداری، کاربرد گسترده آن ها را با چالش مواجه می سازد. در مقابل، نانوامولسیون ها به دلیل پایداری فیزیکی مناسب، سهولت فرمولاسیون و امکان استفاده در

همان گونه که در جدول ۱ مشاهده می شود، هر یک از سامانه های نانودارورسانی دارای مزایا و محدودیت های اختصاصی هستند و انتخاب سامانه مناسب به ویژگی های ماده فعال، مسیر تجویز و هدف کاربردی بستگی دارد. با این حال، نانوامولسیون ها به دلیل سهولت فرایند تولید، قابلیت تولید در مقیاس صنعتی، هزینه کمتر، استفاده از ترکیبات دارای وضعیت ایمن (GRAS) و توانایی قابل توجه در افزایش انحلال پذیری و فراهمی زیستی

محصولات دارویی، غذایی و مکمل های خوراکی، به ویژه برای ترکیبات آب گریزی مانند کورکومین، به عنوان یکی از امیدوارکننده ترین سامانه های انتقال شناخته می شوند. بنابراین، با توجه به ویژگی های منحصر به فرد کورکومین و نیاز به افزایش فراهمی زیستی آن، نانوامولسیون ها می توانند گزینه ای کارآمد و عملی برای توسعه فرمولاسیون های آینده محسوب شوند [39,40,41,42, 43,44,45].

علاوه بر این، علاقه فزاینده ای به استفاده از نانوحامل های حاوی کورکومین در صنعت غذا، به ویژه در فرمولاسیون غذاهای کاربردی و مواد مغذی وجود دارد. ترکیب نانوکورکومین در ماتریس های غذایی پیچیده، مانند محصولات لبنی، غذاهای مبتنی بر غلات، محصولات نانوائی و نوشیدنی ها، نه تنها دسترسی زیستی و خواص ارگانولپتیک را افزایش می دهد، بلکه امکان آزادسازی و جذب کنترل شده کورکومین را در طول هضم نیز فراهم می کند. این کاربرد دوگانه در سیستم های زیست پزشکی و غذایی، جایگاه کورکومین را به عنوان یک عامل تغذیه ای با ارتباط بین رشته ای تقویت می کند [20].

فرمولاسیون های نانوکورکومین در مدیریت بیماری های التهابی، استرس اکسیداتیو، اختلالات عصبی، سندرم متابولیک و انواع مختلف سرطان. آزمایش های بالینی و تجزیه و تحلیل های فارماکوکینتیک نشان داده اند که کورکومین نانوفرموله شده، مواجهه سیستمیک قابل توجهی را نشان می دهد که منجر به اثربخشی درمانی برتر و بهبود پذیرش بیمار در مقایسه با همتای بومی خود می شود [19].

۵- نانوامولسیون چیست ؛ تعریف و مزایا

نانوامولسیون ها پراکندگی هایی از دو فاز امتزاج ناپذیر آب و روغن در مقیاس نانومتری هستند که به صورت روغن در آب یا آب در روغن تشکیل می شوند و به واسطه حضور امولسیفایرهای آمفی فیلیک پایدار می گردند. اندازه بسیار کوچک قطرات (حدود ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر) سبب شفافیت نسبی، پایداری فیزیکی بالا و جلوگیری از پدیده هایی مانند لخته شدن و تجمع می شود. نانوامولسیون ها از نظر پایداری

جنبشی با میکروامولسیون ها تفاوت داشته و اگرچه از نظر ترمودینامیکی ناپایدارند، اما در عمل پایداری طولانی مدت از خود نشان می دهند. مطالعات اولیه امولسیون ها به اوایل قرن بیستم بازمی گردد، اما نانوامولسیون ها به عنوان یک سیستم متمایز از دهه ۱۹۹۰ مورد توجه ویژه قرار گرفتند و به دلیل ویژگی های منحصر به فرد خود، کاربردهای گسترده ای در صنایع غذایی و دارویی پیدا کردند.

در تولید نانوامولسیون ها معمولاً از استرهای روغنی نیمه سنتزی، تری گلیسیریدها، گلیسیریدهای جزئی و امولسیفایرهای غیر یونی استفاده می شود. انتخاب مواد جانبی مناسب در فرمولاسیون لیپیدی به ویژه بر اساس توانایی آن ها در حل سازی مؤثر ماده فعال برای مصرف خوراکی اهمیت دارد. همچنین نوع و نسبت روغن به امولسیفایر، غلظت ترکیبات و شرایط فرایندی از جمله دما، تأثیر تعیین کننده ای بر تشکیل و پایداری نانوامولسیون دارد.

تکنیک های امولسیون سازی به طور کلی به دو دسته امولسیون سازی با فشار بالا و امولسیون سازی با فشار پایین تقسیم می شوند. امولسیون سازی با فشار بالا شامل روش هایی مانند اولتراسونیک، میکروفلوئیدیزاسیون، هم زدن با انرژی بالا، همگن سازی با فشار بالا و امولسیون سازی غشایی است. این روش ها با اعمال نیروی برشی و مکانیکی زیاد، قطرات بزرگ را به ذرات کوچک تر در مقیاس نانو تبدیل می کنند. در مقابل، روش های امولسیون سازی با فشار پایین شامل تکنیک هایی مانند وارونگی فاز و امولسیون سازی خودبه خودی هستند که بدون نیاز به انرژی مکانیکی بالا عمل می کنند. این روش ها عمدتاً بر اساس تغییر در ترکیب سیستم، تعادل هیدروفیل-لیپوفیل یا تغییر حجم فاز پراکنده منجر به تشکیل نانوذرات می شوند [22].

علاوه بر نوع تولید، پارامترهای فرایندی نیز نقش مهمی در تشکیل و پایداری نانوامولسیون ها ایفا می کنند. در روش همگن سازی با فشار بالا، فشارهای عملیاتی معمولاً در محدوده ۵۰ تا ۳۰۰ مگاپاسکال و تعداد چرخه های همگن سازی بین ۳ تا ۱۰ سیکل گزارش شده است. در روش اولتراسونیک نیز فرکانس های ۲۰ تا ۴۰ کیلوهرتز و زمان های فرآوری ۵ تا ۳۰ دقیقه به طور متداول برای کاهش اندازه قطرات و افزایش پایداری سیستم مورد استفاده قرار می گیرند. همچنین، نسبت فاز روغنی به سورفکتانت یکی از پارامترهای کلیدی در فرمولاسیون نانوامولسیون ها محسوب می شود و بسته به نوع روغن، سورفکتانت و ماده فعال می تواند متغیر باشد. تغییر این نسبت

ایجاد نانومولسیون، فقط همگن سازی دو فاز کافی نیست؛ تثبیت قطرات با جذب امولسیفایرها یا سایر مولکول های سطحی آملی فیللیک روی سطح روغن ضروری است تا از تجمع و ادغام قطرات جلوگیری شود.

به طور کلی ترکیبات زیست فعال مانند آنتی اکسیدان ها، پلی فنول ها، اسیدهای چرب و ویتامین ها به راحتی تحت تأثیر شرایط محیطی قرار می گیرند و ممکن است خواص خود را از دست بدهند. نانومولسیون ها (NE) می توانند این ترکیبات را محافظت کرده و پایداری آن ها را افزایش دهند، به طوری که عملکرد بیولوژیکی و ویژگی های آن ها حفظ شود. علاوه بر این، اندازه کوچک و سطح بالای NE ها باعث می شود ترکیبات کپسوله شده راحت تر در دستگاه گوارش آزاد شده و با میسل ها ترکیب شوند، که در نهایت جذب و قابلیت هضم آن ها را بهبود می بخشد

با این حال، نانومولسیون ها به دلیل سطح بالای خود و توانایی محافظت از ترکیبات حساس، گزینه ای ایده آل برای کپسوله کردن پلی فنول ها محسوب می شوند. استفاده از این سیستم ها موفقیت های مستندی در نگهداری و انتقال ترکیباتی مانند کاتچین ها، کورکومین، رسوراترول و کوئرستین داشته است، که معمولاً در شرایط محیطی و گوارشی ناپایدار هستند. چنین نانومولسیون های کپسوله شده کاربرد گسترده ای در صنایع غذایی و دارویی پیدا کرده اند و با افزایش پایداری، حفظ فعالیت زیستی و بهبود دسترسی زیستی مواد زیست فعال، امکان بهره برداری بهتر از خواص بیولوژیکی آن ها را فراهم می کنند. علاوه بر این، برای اطمینان از کارایی واقعی این سیستم ها، نیاز به مطالعات جامع درباره فراهمی زیستی و دسترسی زیستی ترکیبات کپسوله شده وجود دارد. هم چنین بررسی ایمنی و زیست سازگاری نانومولسیون ها در بدن انسان ضروری است تا هرگونه خطر بالقوه مشخص شده و استفاده از این سیستم ها در محصولات غذایی و دارویی با اطمینان کامل انجام شود [24].

تأثیر مستقیمی بر اندازه قطرات، پایداری فیزیکی و کارایی سامانه داشته و انتخاب نسبت مناسب نقش مهمی در دستیابی به نانومولسیون های پایدار و کارآمد ایفا می کند [46,47].

از دیدگاه صنعتی، روش های تولید نانومولسیون از نظر قابلیت مقیاس پذیری، مصرف انرژی و هزینه های فرایندی تفاوت قابل توجهی دارند. در این میان، امولسیون سازی غشایی به دلیل توانایی تولید قطرات یکنواخت، کنترل مناسب اندازه ذرات و مصرف انرژی کمتر، به عنوان روشی امیدوارکننده برای تولید نانومولسیون ها در مقیاس صنعتی مطرح شده است. با این حال، محدودیت در سرعت تولید، هزینه تجهیزات، نیاز به بهینه سازی شرایط عملیاتی و حفظ یکنواختی محصول در مقیاس بزرگ، از مهم ترین چالش های فنی این فناوری محسوب می شوند. علاوه بر این، هزینه سرمایه گذاری اولیه، هزینه های عملیاتی و الزامات کنترل کیفیت می توانند بر جنبه اقتصادی تولید نانومولسیون ها تأثیرگذار باشند و تجاری سازی این سامانه ها را با محدودیتهایی مواجه سازند. بنابراین، توسعه فرایندهای مقرون به صرفه و بهینه سازی شرایط تولید، نقش مهمی در گسترش کاربرد صنعتی نانومولسیون ها ایفا می کند [22].

امولسیون های چندفازی مانند W/O/W به دلیل پدیده های گرانشی و برهم کنش بین قطرات، ناپایداری بیشتری نشان می دهند و مستعد لخته شدن، خامه ای شدن و انعقاد هستند. بهبود پایداری این سیستم ها با انتخاب امولسیفایر مناسب، ایجاد تعادل فشار اسمزی و کاهش اندازه قطرات، به ویژه در نانومولسیون ها، امکان پذیر است. افزایش نیروهای دافعه از طریق سورفکتانت ها و برهم کنش های استریک یا الکترواستاتیک نقش کلیدی در مهار ناپایداری دارد.

برای فرموله کردن نانومولسیون های پایدار، باید پارامترهای مختلفی مانند ترکیب امولسیون، شرایط همگن سازی و محیط را در نظر گرفت. ترکیب و غلظت امولسیفایر، نوع روغن و کمک حلال نقش کلیدی در پایداری سیستم دارند. همچنین نوع همگن ساز، فشار و تعداد دفعات همگن سازی، به همراه عوامل محیطی مانند دما، pH و ویژگی های فاز روغنی و آبی، بر کیفیت نانومولسیون تأثیر می گذارند [23].

فاز روغنی ممکن است شامل رنگ ها، طعم دهنده ها، مواد مغذی و مواد نگهدارنده باشد و فاز آبی معمولاً آب به همراه بافرها، نمک ها، پروتئین ها و کربوهیدرات ها است. برای

۶- نانومولسیون کورکومین راهکاری نویدبخش در بهبود زیست فراهمی کورکومین

با وجود این که کورکومین به عنوان یک ترکیب طبیعی، اثرات ضدسرطانی قابل توجهی از خود نشان داده است، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نامطلوب آن مانع از بهره‌برداری کامل از این توان درمانی در محیط بالینی شده‌اند. حلالیت بسیار پایین در آب، جذب محدود در دستگاه گوارش و فراهمی زیستی پایین از جمله چالش‌های اصلی کورکومین هستند که اثربخشی آن را پس از مصرف خوراکی کاهش می‌دهند. در سال‌های اخیر، توجه پژوهشگران به استفاده از نانوفرمولاسیون‌ها معطوف شده است؛ که با کوچک‌سازی اندازه ذرات و افزایش پایداری در محیط‌های آبی، می‌توانند انتقال کورکومین به سلول‌ها را تسهیل کنند [25].

نانومولسیون‌ها به دلیل اندازه بسیار کوچک ذرات (معمولاً کمتر از ۲۰۰ نانومتر)، امکان حل شدن بهتر کورکومین در محیط آبی دستگاه گوارش را فراهم می‌کنند، تماس آن با مخاط روده را افزایش می‌دهند و از تخریب سریع مولکول محافظت می‌کنند. این ویژگی‌ها بهبود دسترسی زیستی (bioaccessibility) و در نهایت فراهمی زیستی (bioavailability) کورکومین را نسبت به شکل آزاد آن به طور قابل توجهی افزایش می‌دهند.

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که نانومولسیون‌های کورکومین می‌توانند به طور مؤثری پایداری شیمیایی و انحلال پذیری این ترکیب طبیعی را افزایش دهند. برخلاف کورکومین خالص که در محیط آبی دستگاه گوارش به سرعت تخریب می‌شود، نانومولسیون‌ها با محافظت از مولکول و کاهش اندازه ذرات، بقای بیشتری در طول فرایند هضم دارند. به علاوه، انتخاب امولسیفایرها و فرمولاسیون‌های متفاوت نقش مهمی در بهبود bioaccessibility دارد؛ این شاخص نشان‌دهنده توانایی کورکومین برای در دسترس قرار گرفتن و جذب در دستگاه گوارش است و به طور مستقیم با افزایش فراهمی زیستی (bioavailability) و اثرات بیولوژیکی آن مرتبط است. بنابراین، نانومولسیون‌ها نه تنها یک روش مؤثر برای محافظت از کورکومین در برابر تخریب محیطی هستند، بلکه با بهینه‌سازی انتقال و جذب، پتانسیل درمانی و کاربردهای بالینی این ترکیب را بهبود می‌بخشند [26].

از سوی دیگر، مطالعات فارماکوکینتیک در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که نانومولسیون‌ها می‌توانند به طور قابل

توجهی میزان کورکومین قابل دسترس در گردش خون سیستمیک را افزایش دهند. با کوچک‌سازی ذرات و افزایش انحلال کورکومین در محیط آبی دستگاه گوارش، این سیستم‌ها جذب بهتری از طریق مخاط روده فراهم می‌کنند و از تخریب سریع مولکول در شرایط گوارشی جلوگیری می‌کنند. افزایش این دسترسی به کورکومین در گردش خون، به نوبه خود می‌تواند اثرات بالینی آن را در زمینه‌های ضدسرطانی و ضدالتهابی تقویت کند. به عبارت دیگر، نانومولسیون‌ها نه تنها به محافظت از کورکومین در طول هضم کمک می‌کنند، بلکه با افزایش دسترسی سیستمیک آن، امکان اثرگذاری بهتر و پایدارتر این ترکیب طبیعی در بافت‌ها و سلول‌های هدف را فراهم می‌آورند. این یافته‌ها اهمیت استفاده از نانوفرمولاسیون‌ها به عنوان یک استراتژی کلیدی برای بهبود عملکرد درمانی کورکومین را برجسته می‌کنند و نشان می‌دهند که بهبود فراهمی زیستی، یکی از مهم‌ترین عوامل موفقیت بالینی این ترکیب است [27, 28].

به طور کلی، نانومولسیون‌ها با بهبود هم‌زمان انحلال پذیری، پایداری گوارشی و جذب سلولی کورکومین، نقش مؤثری در غلبه بر محدودیت‌های ذاتی این ترکیب ایفا می‌کنند. کاهش اندازه ذرات به مقیاس نانو، محافظت از کورکومین در برابر تخریب شیمیایی و آنزیمی و تسهیل عبور از غشاهای زیستی، همگی به افزایش دسترسی زیستی و فراهمی زیستی سیستمیک منجر می‌شوند. این ویژگی‌ها نشان می‌دهد که نانومولسیون‌های کورکومین، نسبت به فرم آزاد آن، پتانسیل بالاتری برای دستیابی به اثرات درمانی مطلوب، به ویژه در کاربردهای ضدسرطانی و ضدالتهابی، دارند [29].

۷- شواهد تجربی افزایش اثربخشی کورکومین با نانومولسیون

برای تایید اثربخشی نانومولسیون‌های کورکومین، شواهد تجربی متعددی از مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی گزارش شده است. این پژوهش‌ها نشان می‌دهد که بارگذاری کورکومین در قالب نانومولسیون می‌تواند منجر به افزایش زیست فراهمی، تقویت اثرات ضد سرطانی و بهبود پاسخ درمانی نسبت به کورکومین آزاد شود. در این بخش شواهد کلیدی مرتبط با موضوع بررسی می‌گردد.

به عنوان یکی از شواهد مؤثر در افزایش کارایی نانومولسیون‌های کورکومین، استفاده از الیگوساکارید

امولسیفایر مناسب نقش کلیدی در افزایش اثربخشی نانوامولسیون‌های کورکومین دارد [26].

در مطالعه ای دیگر، نانوامولسیون‌هایی برای بهبود انحلال، پایداری و رسانش کورکومین فرموله شد. قطر متوسط ذرات این نانوامولسیون‌ها حدود ۱۷۰ تا ۲۲۰ نانومتر بود و تا ۳۰ روز در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد پایدار باقی ماندند، که نشان‌دهنده یک پلتفرم پایدار و قابل اعتماد برای رسانش کورکومین است. نانوامولسیون‌ها با استفاده از روغن‌های دریایی (ماهی سالمون) و گیاهی (کلزا) تهیه شدند. آزمایش‌های سیتوتوکسیک در سلول‌های سرطان سینه MCF-7 نشان داد که این نانوامولسیون‌ها تکثیر سلول‌های سرطانی را به طور قابل توجهی مهار می‌کنند. این نتایج به وضوح نشان می‌دهد که نانوامولسیون‌های کورکومین می‌توانند اثربخشی درمانی این ترکیب را بهبود بخشند و یک گزینه امیدوارکننده برای توسعه سیستم‌های دارورسانی ضدسرطانی فراهم کنند [27].

در یک مطالعه پیش‌بالینی جدید دیگر نیز روی سرطان دهانه رحم، نانوامولسیون کورکومین در مقایسه با کورکومین آزاد توانست سطح مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز) را افزایش دهد و رشد تومور TC^{-1} HPV⁺ را در مدل حیوانی به طور قابل توجهی کاهش دهد. این یافته نشان می‌دهد که نانوامولسیون‌ها می‌توانند اثربخشی ضدسرطانی کورکومین را بهبود بخشند و به عنوان یک سیستم مؤثر برای رسانش هدفمند در سرطان دهانه رحم عمل کنند [25].

تحقیقات دیگری روی سرطان دهان (OSCC)، نشان داده شد که نانوامولسیون‌های کورکومین می‌توانند رشد سلول‌های سرطانی را مهار کنند و مسیرهای سیگنالینگ کلیدی مرتبط با تکثیر و بقای سلولی، از جمله PI3K/Akt/mTOR را مختل سازند. این نتایج تأکید می‌کنند که نانوامولسیون‌ها می‌توانند اثربخشی ضدسرطانی کورکومین را در سطح سلولی بهبود بخشند و به عنوان یک گزینه امیدوارکننده برای درمان OSCC مطرح شوند [31].

در یک پژوهش دیگر، نانوامولسیون کورکومین با قطر بسیار کوچک حدود ۹ تا ۱۱ نانومتر توانست به طور مؤثری رشد سلول‌های سرطانی Hela (دهانه رحم)، HepG2 (کبد) و H460 (ریه) را مهار کند. این سیستم کوچک و پایدار، دسترسی بهتر مولکول کورکومین به سلول‌ها را فراهم می‌کند و اثرات ضدتکثیری آن را تقویت می‌کند. نتایج این

مانورنات غیراشباع (MOS) به عنوان تثبیت‌کننده نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است. نانوامولسیون‌های حاوی کورکومین که با MOS پایدار شده‌اند، اندازه ذرات کوچک‌تر، توزیع یکنواخت‌تر و پایداری فیزیکی بالاتری نسبت به نانوامولسیون‌های معمولی دارند. اگرچه رفتار هضم این سیستم‌ها تفاوت چشمگیری با نمونه‌های رایج نشان نمی‌دهد، اما فراهمی زیستی کورکومین در حضور MOS به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. این موضوع نشان می‌دهد که بهبود ساختار و پایداری نانوامولسیون می‌تواند نقش مهمی در افزایش جذب و اثربخشی زیستی کورکومین داشته باشد و MOS را به عنوان یک گزینه مناسب برای توسعه نانوحامل‌های کورکومین معرفی می‌کند [30].

همچنین نتایج نشان داده که نانوامولسیون‌های کورکومین، که با لستین فرموله شده‌اند، پایداری هضمی بالاتر و فراهمی زیستی بهبود یافته دارند. بر اساس یافته‌های این مطالعه، لستین (LEC) به عنوان بهترین امولسیفایر برای تولید نانوامولسیون‌های حاوی کورکومین با هدف افزایش زیست‌دسترسی و ایمنی معرفی می‌شود. اگرچه نانوامولسیون‌های پایدار شده با Tween 80 بیشترین پایداری فیزیکی را در طول هضم و بالاترین میزان آزادسازی اسیدهای چرب نشان دادند، اما کمترین زیست‌دسترسی و پایداری کورکومین را به خود اختصاص دادند. در مقابل، نانوامولسیون‌های حاوی لستین علی‌رغم ناپایداری در فاز معده و آزادسازی کمتر اسیدهای چرب، بالاترین میزان زیست‌دسترسی و پایداری (۲۷٫۶٪) را برای کورکومین فراهم کردند که به دلیل توانایی فسفولیپیدهای لستین در تسهیل تشکیل میسل‌های مخلوط در روده است. افزون بر این، لستین هیچ گونه سمیت سلولی در غلظت‌های tested روی سلول‌های Caco-2 نشان نداد و نفوذپذیری مناسبی از خود بروز داد. در مقابل، رامولیبید (RHAM) با وجود زیست‌دسترسی قابل قبول، سمیت بالایی برای سلول‌ها داشت که استفاده از آن را در سیستم‌های غذایی محدود می‌کند. بنابراین، لستین به عنوان انتخابی ایمن، کارآمد و سازگار با برچسب پاک (label-friendly) برای توسعه نانوامولسیون‌های غذایی حاوی کورکومین با عملکرد بهبود یافته پیشنهاد می‌شود. این بهبود در دسترسی، امکان تحقق بهتر اثرات بیولوژیکی و درمانی کورکومین را فراهم می‌کند و همچنین نشان می‌دهد که انتخاب

افزایش دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که نانومولسیون‌ها می‌توانند راهکاری مؤثر برای تقویت اثرات درمانی کورکومین و حمایت از سلامت روده باشند[35].

تحقیقات دیگری در همین زمینه نشان داده است نانومولسیون‌های حاوی کورکومین به‌عنوان پوشش‌های خوراکی فعال، کاربرد قابل‌توجهی در افزایش ماندگاری محصولات گوشتی نشان می‌دهد. گزارش‌ها حاکی از آن است که استفاده از پوشش‌های نانومولسیونی کورکومین، به‌ویژه در ترکیب با پلی‌ساکاریدهایی مانند پکتین، می‌تواند رشد میکروارگانیسم‌های فاسدکننده را کاهش داده و روند فساد میکروبی فیل‌های مرغ نگهداری‌شده در دمای یخچال را به‌طور معنی‌داری به تأخیر اندازد. علاوه بر این، این پوشش‌ها بدون ایجاد اثر منفی بر کیفیت فیزیکی و ویژگی‌های حسی محصول، ظرفیت بالایی برای استفاده در سامانه‌های بسته‌بندی فعال دارند و می‌توانند نقش مؤثری در ارتقای ایمنی و افزایش عمر ماندگاری مواد غذایی ایفا کنند[36].

نتایج این پژوهش‌ها حاکی از این است که در میان سیستم‌های دارورسانی نانو، نانومولسیون‌های کورکومین به دلیل ترکیب منحصربه‌فردی از پایداری فیزیکی، افزایش فراهمی زیستی و اثرات ضدسرطانی تقویت‌شده، به‌عنوان یکی از گزینه‌های برجسته شناخته می‌شوند.

در مقایسه با لیپوزوم‌ها، که علی‌رغم زیست‌سازگاری بالا و توانایی بارگذاری ترکیبات هیدروفیل و هیدروفوب مزیت دارند، نانومولسیون‌ها معمولاً پایداری بیشتری در برابر شرایط محیطی و گوارشی از خود نشان می‌دهند و این ویژگی‌ها، نانومولسیون‌ها را به یک پلتفرم عملی و قابل اعتماد برای رسانش هدفمند کورکومین و سایر ترکیبات زیست‌فعال ناپایدار تبدیل می‌کند. نانومولسیون یک سیستم برجسته در میان حامل‌های نانو محسوب می‌شود. نانومولسیون‌ها در مقایسه با لیپوزوم‌ها و نانوذرات پلیمری، پایداری بالاتر، تولید آسان و هزینه کمتر دارند و در مطالعات *in vitro* و *in vivo* رشد سلول‌های سرطانی را به‌طور مؤثر مهار می‌کنند. همچنین، با انتخاب مناسب سورفکتانت و فرمولاسیون، نانومولسیون‌ها می‌توانند آزادسازی کنترل‌شده و حفاظت از کورکومین در طول هضم و جذب سلولی را تضمین کنند. این ویژگی‌ها باعث می‌شوند که نانومولسیون کورکومین گزینه‌ای کارآمد و عملی برای کاربردهای تحقیقاتی و بالینی ضدسرطانی باشد[6].

مطالعه نشان می‌دهد که نانومولسیون‌ها می‌توانند اثربخشی بیولوژیکی کورکومین را افزایش دهند و یک پلتفرم امیدوارکننده برای توسعه درمان‌های هدفمند ضدسرطانی ارائه کنند. این یافته‌ها همچنین اهمیت طراحی سیستم‌های نانوحامل با اندازه و پایداری مناسب را در بهبود اثرات درمانی ترکیبات زیست‌فعال ناپایدار مانند کورکومین تأکید می‌کند[32].

نه تنها نانومولسیون‌ها قادر به افزایش جذب کورکومین هستند، بلکه فرم نانومولسیونی آن می‌تواند فعالیت‌های بیولوژیکی این ترکیب را نیز تقویت کند. در یک مطالعه، نانومولسیون‌های حاوی کورکومین با استفاده از سورفکتین به‌عنوان سورفکتانت زیستی طراحی شدند تا فراهمی زیستی کورکومین بهبود یابد. نانومولسیون‌های بهینه‌شده حاوی ۳۲۰ میلی‌گرم بر لیتر سورفکتین، ذرات کروی با اندازه متوسط حدود ۲۳ نانومتر، توزیع اندازه یکنواخت و راندمان کپسوله‌سازی بسیار بالا (بیش از ۹۷٪) نشان دادند. این ویژگی‌های ساختاری موجب پایداری مناسب سیستم در شرایط مختلف دما، pH و نور شد و در آزمون‌های شبیه‌سازی‌شده هضم گوارشی، رهایش کنترل‌شده‌تر و دسترسی زیستی بالاتری برای کورکومین فراهم کرد[33].

همچنین مطالعات دیگری اخیراً با هدف کاربرد تزریقی وریدی طراحی و فرموله شد. فرمولاسیون بهینه حاوی ۱٪ کورکومین و ۳٪ سورفکتانت، پایداری فیزیکی مناسبی از خود نشان داد که برای کاربردهای تزریقی یک شاخص کلیدی محسوب می‌شود. نتایج آزمون‌های *in vivo* نشان داد که این نانومولسیون در دوزهای ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، اثرات ضدالتهابی معنی‌داری ایجاد می‌کند و در دوز بالاتر، کارایی آن با داروی مرجع کتورولاک قابل‌مقایسه است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که نانومولسیون‌ها می‌توانند بستر مناسبی برای توسعه فرم‌های تزریقی کورکومین با اثربخشی بالا و پتانسیل جایگزینی یا تکمیل درمان‌های ضدالتهابی رایج باشند[34].

در پژوهش دیگری عملکرد زیستی نانومولسیون در موش‌هایی با التهاب روده القا شده توسط ایندومتاسین آزمایش شد. نانومولسیون به مدت ۱۴ روز به صورت خوراکی تجویز شد و نتایج نشان داد که این سیستم نه تنها جذب کورکومین را افزایش می‌دهد، بلکه می‌تواند تعادل میکروبی روده را بهبود بخشد و تعداد باکتری‌های مفید را



جدول ۲ _ مقایسه ویژگی های فرمولاسیونی و اثرات زیستی نانوامولسیون کورکومین در مطالعات منتخب

نتیجه	مدل مطالعه	اندازه ذرات (nm)	نوع سورفکتانت	نوع روغن	مرجع
افزایش پایداری فیزیکی و شیمیایی، توزیع یکنواخت تر قطرات، بهبود زیست فراهمی	آزمون های پایداری و هضم	کوچکتر از ۱۵	الیگوساکارید مانورونات	روغن بذر کتان	[30]
بهبود زیست فراهمی، افزایش زیست دسترسی و افزایش پایداری	هضم شبیه سازی شده و ارزیابی ایمنی	۱۵۰-۱۸۰	لسیتین	روغن MCT	[26]
پایداری ۳۰ روزه، مهار تکثیر سلول سرطانی، افزایش اثربخشی ضدسرطانی کورکومین	سلول سرطان پستان MCF-7	۱۷۰-۲۲۰	Tween 80، لستین سویا	روغن ماهی سالمون و روغن کلزا	[27]
افزایش آپوپتوز، کاهش رشد تومور در مقایسه با کورکومین آزاد	سلول سرطان دهانه رحم HPV ⁺ TC-1	گزارش نشده	Tween80+PEG 400	روغن کرچک+ توکوفرل استات	[25]
افزایش فراهمی زیستی، پایداری مناسب، رهایش کنترل شده، راندمان کپسوله سازی بیش از ۹۷٪	هضم شبیه سازی شده و ارزیابی پایداری	۲۳	Tween ، Surfactin 80، گلیسرول	ایزوپروپیل میریستات (IPM)	[33]
افزایش اثربخشی ضدالتهابی کورکومین و ایجاد پتانسیل برای توسعه فرمولاسیون تزریقی	مدل التهاب پنجه موش Sprague_Dawley	حدود ۳۰۰	لسیتین و اولئات سدیم	روغن پالم و روغن نارگیل	[34]
افزایش جذب خوراکی کورکومین، بهبود تعادل میکروبی روده و تقویت اثرات محافظتی کورکومین بر آسیب روده	مدل التهاب روده القا شده با ایندومتاسین در موش	۴۰۹،۸	لسیتین سویا	روغن کرچک	[35]

همان گونه که در جدول ۲ مشاهده می شود، تفاوت در نوع فاز روغنی، سیستم های سورفکتانتی و اندازه ذرات می تواند تأثیر قابل توجهی بر پایداری فیزیکی، فراهمی زیستی و عملکرد زیستی کورکومین داشته باشد. با وجود تنوع فرمولاسیون های مورد بررسی، اغلب مطالعات بهبود معنی داری در پایداری، جذب و اثربخشی زیستی کورکومین را گزارش کرده اند. همچنین به کارگیری روغن های مختلف، سورفکتانت های متداول و پایدارکننده های زیستی در طراحی نانومولسیون ها، امکان بهینه سازی ویژگی های فیزیکوشیمیایی و عملکرد درمانی این سیستم ها را فراهم کرده است. در مجموع، شواهد موجود نشان می دهد که نانومولسیون ها به عنوان یکی از امیدوارکننده ترین سامانه های دارورسانی، ظرفیت بالایی برای ارتقای فراهمی زیستی و افزایش کارایی درمانی کورکومین دارند [25,26,27,30,33,34,35,49].

۷- چالش ها و محدودیت ها

با وجود پیشرفت های چشمگیر در توسعه نانومولسیون های کورکومین، چند چالش کلیدی و محدودیت فناورانه هنوز باقی است. یکی از مهم ترین مسائل، پایداری فیزیکوشیمیایی سیستم های امولسیون است. نانومولسیون ها به طور ذاتی به سورفکتانت ها و کو-سورفکتانت ها وابسته اند تا قطرات کوچک و یکنواخت ایجاد شده و پایدار باقی بمانند، و استفاده از ترکیبات نامناسب می تواند منجر به تجمع ذرات، تغییر اندازه و کاهش پایداری در طول ذخیره سازی یا کاربرد شود. این مشکل به ویژه در شرایط تغییر دما، تغییر pH و حضور یون ها نمود بیشتری پیدا می کند و نشان می دهد که بهینه سازی فرمولاسیون و کنترل دقیق پارامترهای طراحی برای دستیابی به سیستم های پایدار و قابل اعتماد ضروری است [24].

چالش دوم مربوط به حفظ پایداری شیمیایی کورکومین در شرایط فیزیولوژیکی است. کورکومین در محیط های آبی، به ویژه در pH خنثی و قلیایی، به سرعت تخریب می شود و ترکیبات جانبی تولید می کند که ممکن است اثرات زیستی کمتری داشته باشند یا تحلیل داده های آزمایشگاهی را پیچیده کنند. بنابراین، طراحی نانومولسیون ها باید به گونه ای باشد که از تخریب شیمیایی کورکومین جلوگیری کرده یا آن را به تأخیر بیندازد و بدین ترتیب، اثرات درمانی و قابلیت پیش بینی نتایج آزمایش ها حفظ شود [37].

همچنین محدودیت داده های بالینی انسانی باعث می شود که شواهد پیش بالینی به طور کامل به کاربرد درمانی در انسان قابل تعمیم نباشد و نیازمند کارآزمایی های کنترل شده و طولانی مدت است [28].

در نهایت، استانداردسازی تولید و کنترل کیفیت صنعتی هنوز چالش برانگیز است. تفاوت در روش تهیه، نوع سورفکتانت و اندازه ذرات می تواند باعث نوسانات در عملکرد و اثرات زیستی نانومولسیون ها شود، بنابراین توسعه روش های دقیق کنترل کیفیت برای اطمینان از یکنواختی و ایمنی فرمولاسیون ها ضروری است [24].

با وجود این چالش ها، نانومولسیون کورکومین همچنان یک گزینه بسیار امیدوارکننده برای دارورسانی ترکیبات ضعیف الحلال محسوب می شود. با این حال، برای انتقال این فناوری از مرحله پژوهش های پیش بالینی به کاربردهای بالینی واقعی، ضروری است که محدودیت ها به طور سیستماتیک مورد بررسی قرار گیرند. این شامل بهینه سازی فرمولاسیون برای افزایش پایداری فیزیکی و شیمیایی، انتخاب سورفکتانت های مناسب، حفاظت از کورکومین در شرایط دستگاه گوارش، و تضمین یکنواختی تولید صنعتی است. علاوه بر این، انجام مطالعات بالینی کنترل شده و طولانی مدت برای تأیید ایمنی، اثرات درمانی و فراهمی زیستی در انسان، گامی حیاتی برای تحقق پتانسیل واقعی نانومولسیون های کورکومین است.

۸- نتیجه گیری

شواهد حاصل از مطالعات پیش بالینی نشان می دهند که اگرچه کورکومین از نظر فعالیت های زیستی، به ویژه اثرات ضدسرطانی، ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی، پتانسیل درمانی قابل توجهی دارد، اما عواملی مانند حلالیت بسیار پایین در محیط های آبی، متابولیسم سریع در بدن و فراهمی زیستی محدود، به طور جدی کاربرد بالینی گسترده آن را با چالش مواجه کرده اند. این محدودیت ها باعث می شوند که تنها بخش اندکی از کورکومین مصرف شده به گردش سیستمیک برسد و اثرات درمانی مطلوب در بافت های هدف ایجاد شود.

در این راستا، توسعه سامانه های نوین دارورسانی، به ویژه نانومولسیون ها و سایر نانوفرمولاسیون ها، به عنوان راهکاری مؤثر برای غلبه بر این مشکلات مطرح شده است. مطالعات متعدد نشان داده اند که نانومولسیون ها با افزایش انحلال پذیری، محافظت از کورکومین در برابر تخریب

افزایش می‌دهد، بلکه چشم‌انداز روشن‌تری برای استفاده درمانی مؤثر از کورکومین در آینده فراهم می‌کند.

۹- تعارض منافع

نویسندگان این مقاله متعهد می‌گردند که هیچ گونه تعارض منافع مالی و یا غیر مالی در نگارش و انتشار این مقاله وجود ندارد.

۱۰- منابع

- [1] Urošević M, Nikolić L, Gajić I, Nikolić V, Dinić A, Miljković V. Curcumin: Biological activities and modern pharmaceutical forms. *Antibiotics*. 2022 Jan 20;11(2):135. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020135>
- [2] El-Saadony MT, Saad AM, Mohammed DM, Alkafaas SS, Ghosh S, Negm SH, et al. Curcumin, an active component of turmeric: biological activities, nutritional aspects, immunological, bioavailability, and human health benefits - a comprehensive review. *Frontiers in Immunology*. 2025 Aug 21;16:1603018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1603018>
- [3] Saffarionpour S, Diosady LL. Delivery of curcumin through colloidal systems and its applications in functional foods. *Current Opinion in Food Science*. 2021 Dec 16;43:155–62. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.12.003>
- [4] Stanić Z. Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge – A Review. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2016 Dec 19;72(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0590-1>
- [5] Jiang T, Ghosh R, Charcosset C. Extraction, purification and applications of curcumin from plant materials-A comprehensive review. *Trends in Food Science & Technology*. 2021 Apr 15;112:419–30. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.04.015>
- [6] Mundekkad D, Cho WC. Applications of curcumin and its nanoforms in the treatment of cancer. *Pharmaceutics*. 2023 Aug 29;15(9):2223. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092223>
- [7] Ciuca MD, Racovita RC. Curcumin: overview of extraction methods, health benefits, and encapsulation and delivery using microemulsions and nanoemulsions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 May 17;24(10):8874. <https://doi.org/10.3390/ijms24108874>
- [8] Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*. 2019 Aug 13;24(16):2930. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>

شیمیایی و آنزیمی، و تسهیل جذب از دستگاه گوارش یا ورود به سلول‌ها، می‌توانند پایداری و فراهمی زیستی این ترکیب را به‌طور قابل توجهی افزایش دهند. در نتیجه، تقویت جذب و دسترسی زیستی کورکومین در قالب نانومولسیون‌ها منجر به افزایش اثربخشی زیستی و تشدید اثرات ضدسرطانی آن در مدل‌های سلولی و حیوانی شده است، که این امر نانومولسیون کورکومین را به گزینه‌ای امیدبخش برای توسعه کاربردهای درمانی آینده تبدیل می‌کند [19].

تحقیقات آینده باید بر بهینه‌سازی فرمولاسیون‌ها متمرکز شوند. در این مسیر، انتخاب آگاهانه سورفکتانت‌ها و حامل‌های ایمن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا این اجزا نقش تعیین‌کننده‌ای در پایداری فیزیکی و شیمیایی سیستم، اندازه و توزیع قطرات نانومولسیون دارند و در نهایت می‌توانند جذب زیستی و اثربخشی درمانی کورکومین را به‌طور مستقیم تحت تأثیر قرار دهند [26].

علاوه بر این، توسعه و به‌کارگیری نانومولسیون‌های هوشمند و پاسخ‌گو به محرک‌های محیطی مانند pH یا آنزیم‌های خاص، در کنار راهبردهای هدف‌گیری فعال از طریق اصلاح سطحی با لیگاندها، می‌تواند موجب تجمع انتخابی‌تر کورکومین در بافت‌های هدف شود. چنین رویکردهایی این پتانسیل را دارند که اثربخشی درمان را افزایش داده و اثرات ناخواسته را کاهش دهند، هرچند ارزیابی دقیق کارایی و ایمنی آن‌ها مستلزم انجام مطالعات پیش‌بالینی تکمیلی و کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده است [27].

علاوه بر این، با وجود نتایج امیدوارکننده حاصل از مطالعات پیش‌بالینی، شواهد بالینی انسانی درباره نانومولسیون‌های کورکومین همچنان محدود است. از این‌رو، پژوهش‌های آینده باید بر انجام کارآزمایی‌های بالینی فاز I و II با تمرکز بر ارزیابی ایمنی، ویژگی‌های فارماکوکینتیکی و اثربخشی بالینی متمرکز شوند تا امکان انتقال یافته‌های آزمایشگاهی به کاربردهای درمانی فراهم گردد [39].

در نهایت، استانداردسازی روش‌های تهیه و ارزیابی نانومولسیون‌های کورکومین، در کنار تعریف شاخص‌های دقیق کیفیت و تعیین دوزهای بهینه، می‌تواند نقش مهمی در کوتاه‌تر شدن مسیر انتقال این سامانه‌ها از مرحله آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی داشته باشد. چنین رویکردی نه تنها قابلیت اطمینان و تکرارپذیری نتایج را



Science: enhanced solubility, stability, and bioavailability. *Molecules*. 2020 Jun 17;25(12):2791.

<https://doi.org/10.3390/molecules25122791>

[19] Alshammari EM. Curcumin-based biocompatible nanocarriers: a contemporary perspective in functional foods and biomedical applications. *Discover Nano*. 2025 Dec 8;20(1):226. <https://doi.org/10.1186/s11671-025-04379-4>

[20] Chen L, Remondetto GE, Subirade M. Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems. *Trends in Food Science & Technology*. 2006 Mar 14;17(5):272–83. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.12.011>

[21] Preeti, Sambhakar S, Malik R, Bhatia S, Harrasi AA, Rani C, et al. Nanoemulsion: an emerging novel technology for improving the bioavailability of drugs. *Scientifica*. 2023 Oct 28;2023:1–25. <https://doi.org/10.1155/2023/6640103>

[22] Piacentini E, Drioli E, Giorno L. Membrane emulsification technology: Twenty-five years of inventions and research through patent survey. *Journal of Membrane Science*. 2014 Jun 10;468:410–22. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2014.05.059>

[23] McClements DJ, Zou L, Zhang R, Salvia-Trujillo L, Kumosani T, Xiao H. Enhancing nutraceutical performance using excipient foods: designing food structures and compositions to increase bioavailability. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2015 Oct 6;14(6):824–47. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12170>

[24] Siraj A, Naqash F, Shah MA, Fayaz S, Majid D, Dar BN. Nanoemulsions: formation, stability and an account of dietary polyphenol encapsulation. *International Journal of Food Science & Technology*. 2021 Jul 1;56(9):4193–205. <https://doi.org/10.1111/ijfs.1522>

[25] Karimi M, Parsania M, Kazemi NM, Qomi M, Jahromy MH. Curcumin nanoemulsion suppresses HPV oncogenes and inhibits cervical cancer progression: in vitro and in vivo study. *Virology Journal*. 2025 May 27;22(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02738-2>

[26] Gonçalves RFS, Martins JT, Abrunhosa L, Vicente AA, Pinheiro AC. Nanoemulsions for enhancement of curcumin bioavailability and their safety evaluation: Effect of emulsifier type. *Nanomaterials*. 2021 Mar 23;11(3):815. <https://doi.org/10.3390/nano11030815>

[27] Hasan M, Elkhoury K, Kahn CJF, Linder M, Arab-Tehrany E. Marine- and Plant-Based nanoemulsion platforms enhance the anticancer activity of curcumin in vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025 Dec 19;27(1):29. <https://doi.org/10.3390/ijms27010029>

[28] Jiang T, Liao W, Charcosset C. Recent advances in encapsulation of curcumin in nanoemulsions: A review of

[9] Kasprzak-Drozd K, Niziński P, Hawrył A, Gancarz M, Hawrył D, Oliwa W, et al. Potential of curcumin in the management of skin diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Mar 23;25(7):3617.

<https://doi.org/10.3390/ijms25073617>

[10] Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*. 2022 Oct 28;51(D1):D1373–80.

<https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>

[11] Zhai K, Brockmüller A, Kubatka P, Shakibaei M, Büsselberg D. Curcumin's Beneficial Effects on Neuroblastoma: Mechanisms, Challenges, and Potential Solutions. *Biomolecules*. 2020 Oct 22;10(11):1469.

<https://doi.org/10.3390/biom10111469>

[12] El-Saadony MT, Yang T, Korma SA, Sitohy M, El-Mageed T a. A, Selim S, et al. Impacts of turmeric and its principal bioactive curcumin on human health:

Pharmaceutical, medicinal, and food applications: A comprehensive review. *Frontiers in Nutrition*. 2023 Jan 10;9:1040259. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1040259>

[13] Prieto JM, Schinella GR. Anti-Inflammatory and Antioxidant Chinese Herbal Medicines: Links between Traditional Characters and the Skin Lipoperoxidation “Western” Model. *Antioxidants*. 2022 Mar 23;11(4):611. <https://doi.org/10.3390/antiox11040611>

[14] Akaberi M, Sahebkar A, Emami SA. Turmeric and curcumin: from traditional to modern medicine. In: *Advances in experimental medicine and biology*. 2021. p. 15–39. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_2

[15] Akter K, Gul K, Mumtaz S. Revisiting Curcumin in Cancer Therapy: Recent Insights into Molecular Mechanisms, Nanoformulations, and Synergistic Combinations. *Current Issues in Molecular Biology*. 2025 Sep 3;47(9):716. <https://doi.org/10.3390/cimb47090716>

[16] Ma Z, Wang N, He H, Tang X. Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application. *Journal of Controlled Release*. 2019 Nov 2;316:359–80. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.10.053>

[17] Iranshahy M, Hanafi-Bojd MY, Aghili SH, Iranshahi M, Nabavi SM, Saberi S, et al. Curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: synthesis, biological assays and therapeutic potential – a review. *RSC Advances*. 2023 Jan 1;13(32):22250–67. <https://doi.org/10.1039/d3ra02772d>

[18] Zheng B, McClements DJ. Formulation of more efficacious curcumin delivery systems using colloid



- chicken fillets. *Food Hydrocolloids*. 2018 May 15;83:445–53. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.05.026>
- [37] Wang G, Zhou X, Pang X, Ma K, Li L, Song Y, et al. Pharmacological effects, molecular mechanisms and strategies to improve bioavailability of curcumin in the treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2025 Jul 10;16:1625821. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1625821>
- [38] Nasery MM, Abadi B, Poormoghaddam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Khanbabaei H, et al. Curcumin delivery mediated by Bio-Based Nanoparticles: A review. *Molecules*. 2020 Feb 6;25(3):689. <https://doi.org/10.3390/molecules25030689>
- [39] Choi SJ, McClements DJ. Nanoemulsions as delivery systems for lipophilic nutraceuticals: strategies for improving their formulation, stability, functionality and bioavailability. *Food Sci Biotechnol*. 2020 Jan 24;29(2):149–168. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00731-4>
- [40] A N, Kovooru L, Behera AK, Kumar KPP, Srivastava P. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions. *Adv Colloid Interface Sci*. 2021 Jan;287:102318. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102318>
- [41] Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, Samiei M, Kouhi M, Nejati-Koshki K. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013 Feb 22;8(1):102. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>
- [42] Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and challenges of liposome-assisted drug delivery. *Front Pharmacol*. 2015 Dec 1;6:286. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286>
- [43] Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002 Nov 1;54 Suppl 1:S131–55. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00118-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00118-7)
- [44] Jhaveri AM, Torchilin VP. Multifunctional polymeric micelles for delivery of drugs and siRNA. *Front Pharmacol*. 2014 Apr 25;5:77. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00077>
- [45] Sherje AP, Jadhav M, Dravyakar BR, Kadam D. Dendrimers: A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *Int J Pharm*. 2018 Sep 5;548(1):707–720. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.030>
- [46] Kumar M, Bishnoi RS, Shukla AK, Jain CP. Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: A review. *Prev Nutr Food Sci*. 2019 encapsulation technologies, bioaccessibility and applications. *Food Research International*. 2020 Jan 28;132:109035. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109035>
- [29] Chang R, Chen L, Qamar M, Wen Y, Li L, Zhang J, et al. The bioavailability, metabolism and microbial modulation of curcumin-loaded nanodelivery systems. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2023 Jun 2;318:102933. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.102933>
- [30] Bi D, Li M, Yao L, Zhu N, Fang W, Guo W, et al. Enhancement of the chemical stability of nanoemulsions loaded with curcumin by unsaturated mannuronate oligosaccharide. *Food Chemistry*. 2023 Feb 10;414:135670. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135670>
- [31] Liu W, Wang J, Zhang C, Bao Z, Wu L. Curcumin nanoemulsions inhibit oral squamous cell carcinoma cell proliferation by PI3K/Akt/mTOR suppression and miR-199a upregulation: A preliminary study. *Oral Diseases*. 2022 Jun 11;29(8):3183–92. <https://doi.org/10.1111/odi.14271>
- [32] Nguyen TB, Nguyen TMH, Le TTH, Phan TT, Nguyen TT, Melnikova G, et al. Curcumin nanoemulsion: Evaluation of stability and anti-cancer activity in vitro. *Journal of Nano Research*. 2020 Nov 30;64:21–37. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/JNanoR.64.21>
- [33] Shan M, Meng F, Tang C, Zhou L, Lu Z, Lu Y. Surfactin effectively improves bioavailability of curcumin by formation of nano-capsulation. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*. 2022 Apr 26;215:112521. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112521>
- [34] Marwa A, Iskandarsyah, Jufri M. Nanoemulsion curcumin injection showed significant anti-inflammatory activities on carrageenan-induced paw edema in Sprague-Dawley rats. *Heliyon*. 2023 Apr 1;9(4):e15457. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15457>
- [35] De Souza Iacia MVM, Mendes MEF, De Oliveira Vieira KC, Ruiz GCM, Constantino CJL, Da Silva Martin C, et al. Evaluation of curcumin nanoemulsion effect to prevent intestinal damage. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023 Dec 12;650:123683. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123683>
- [36] Abdou ES, Galhoum GF, Mohamed EN. Curcumin loaded nanoemulsions/pectin coatings for refrigerated



treatment of acute and chronic toxoplasmosis in mice. Int J Nanomedicine. 2018 Nov 9;13:7363-7374.

<https://doi.org/10.2147/IJN.S181896>

[49] Fatemipanah Y. S., Alamdari S., Majlesara M. H.

Synthesis of CsPbCl₃/Graphene Oxide Perovskite Nanocubes with Enhanced Luminescence in Room-Temperature. Nanomeghyas, 2025; 12(2): 128-134. [doi: 10.22034/ns.2025.2064893.1394](https://doi.org/10.22034/ns.2025.2064893.1394), (In perian)

Sep;24(3):225-234.

<https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.225>

[47] Pavoni L, Perinelli DR, Bonacucina G, Cespi M, Palmieri GF. An overview of micro- and nanoemulsions as vehicles for essential oils: Formulation, preparation and stability. Nanomaterials. 2020 Jan 12;10(1):135.

<https://doi.org/10.3390/nano10010135>

[48] Azami SJ, Teimouri A, Keshavarz H, Amani A, Esmaili F, Hasanpour H, Elikae S, Salehiniya H, Shojaee S. Curcumin nanoemulsion as a novel chemical for the