



## درون پوشانی کروسین در حامل های نیوزومی و لیپوزومی و بررسی ویژگی های آنها

حنان لشکری<sup>۱\*</sup>

۱- گروه علوم و صنایع غذایی، واحد زرین دشت، دانشگاه آزاد اسلامی، زرین دشت، ایران.

اطلاعات مقاله	چکیده
تاریخ های مقاله :	هدف از این پژوهش درون پوشانی کروسین در سیستم های لیپوزوم و نیوزوم و بررسی ویژگی های آنها از جمله اندازه ذرات، پایداری، راندمان درون پوشانی، ویسکوزیته، خاصیت آنتی اکسیدانی، رهایش در سیستم گوارش، مقاومت به شرایط اسیدی و مقاومت به دماهای بالای آن بود. نتایج نشان داد که نمونه های درون پوشانی شده در نیوزوم (۷۶/۴۵ نانومتر) اندازه ذرات کوچکتر و پراکندگی بهتری نسبت به لیپوزوم (۱۰۳/۳۵ نانومتر) داشتند. همچنین راندمان درون پوشانی نیوزوم (۸۸/۰۸٪) بالاتر از لیپوزوم (۸۰/۵۹٪) بود. تفاوت معنی داری بین خاصیت آنتی اکسیدانی نمونه های لیپوزوم و نیوزوم مشاهده نشد. اما میزان رهایش در دستگاه گوارش برای نمونه های نیوزومی بالاتر بود. بررسی نتایج میزان مقاومت به شرایط اسیدی و دمای بالا نشان داد نمونه های درون پوشانی شده در نیوزوم مقاومت بهتری از خود نشان دادند. به طور کلی می توان نتیجه گرفت که سیستم نیوزوم سیستم مناسب تری برای درون پوشانی کروسین و استفاده از آن در افزایش کارایی سیستم های غذایی، دارویی و آرایشی و بهداشتی است.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۲۹	
کلمات کلیدی: درون پوشانی، زیست فعال، کروسین، لیپوزوم، نیوزوم.	
DOI: 10.22034/FSCT.19.128.171 DOR: 20.1001.1.20088787.1401.19.128.20.5	
* مسئول مکاتبات: Hannan.Lashkari@iau.ac.ir	

## ۱- مقدمه

در حال حاضر افزایش آگاهی مصرف کنندگان و نگرانی های آن ها در مورد غذاهای فرآوری شده همراه با افزایش وجود بیماری هایی نظیر سرطان، موجب شده است استفاده از مواد مغذی و ترکیبات زیست فعال غذایی مورد توجه زیادی قرار گیرند. در واقع مردم خواهان محصولات غذایی با موادی هستند که علاوه بر تامین مواد مغذی، سلامت آنها را تقویت و از سلامت آن ها محافظت کند. در سبک زندگی مدرن ما، دسترسی به بسیاری از این مواد مغذی و زیست فعال در یک رژیم غذایی معمولی امکان پذیر نیست. بنابراین آن ها باید به محصولات غذایی روزانه ما اضافه شوند [۱]. محققین صنعت غذا تلاش می کنند که راه کارهای جدیدی برای افزودن مولکول های زیست فعال به غذا، پایدا کردن آنها و رهاسدن آنها در بدن را به دست آورند. برای دستیابی به مزیت واقعی این ترکیبات، آنها باید به آسانی از ماتریکس غذایی به درون مایع دستگاه گوارش آزاد شده و فرآیند هضم و جذب را طی کنند [۲]. فرآوری و شرایط محیطی مانند دمای بالا، نور، اکسیژن، pH و وجود سایر مواد می تواند اثرات نامطلوبی بر این مواد مغذی ارزشمند داشته باشد و موضوع مهم دیگر فراهمی زیستی مواد مغذی است: نسبت یک ترکیب زیست فعال بلعیده شده که توسط سلول های ما جذب می شوند و می توانند به طور موثر سبب ارتقاء سلامتی شوند. مواد زیست فعال و مواد مغذی باید به طور کلی در برابر مراحل اولیه دستگاه گوارش به ویژه معده مقاومت کنند و در حالت ایده آل در روده آزاد شوند، جایی که پس از عبور از دیواره مخاط، ممکن است به جریان خون و در نهایت به اندام های هدف در بدن برسد. در این زمینه ریزدرون پوشانی به عنوان یک استراتژی برای محافظت از مواد زیست فعال و ویتامین ها جهت ارائه حامل هایی برای مواد مغذی به وجود آمده اند [۱].

نانوکپسول ها؛ کپسول هایی با اندازه ۱۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر هستند. کنترل در مقیاس نانو مولکول های مواد غذایی ممکن است منجر به تغییر بسیاری از ویژگی هایی مانند بافت، طعم، برخی ویژگی های حسی و پایداری در طول ماندگاری شود. کاهش اندازه ذره تا مقیاس نانو نسبت سطح به حجم را افزایش می دهد که به دنبال آن ویژگی های مکانیکی، الکتریکی، بصری و واکنش

پذیری نیز چند برابر افزایش می یابد، همچنین آن ها به طور بالقوه می توانند حلالیت از یک محیط آبریز یا آبدوست و فراهمی زیستی مواد زیست فعال را افزایش دهند، این ویژگی ها این امکان را می دهد که در زمینه های مختلف از نانو مواد استفاده کنیم.

فرآیند ریزدرون پوشانی شامل تعبیه یا درون پوشانی مواد زیست فعال (پلی فنل ها، ریزمغذی ها، آنزیم ها، آنتی اکسیدان ها و غذا داروها) در کپسول هایی به قطر نانو برای محافظت از آن ها در برابر شرایط بد محیطی مانند دمای بالا، اکسیژن، نور، تغییرات pH، برهم کنش های نامطلوب با سایر ترکیبات و غیره می باشد و همچنین می تواند امکان مهار یا انتقال هدفمند اجزای زیست فعال بارگذاری شده به محل مورد نظر با میزان مناسب، از طریق انتخاب صحیح دیواره و طراحی مهندسی کپسول ها فراهم کند. این فرایند به طور گسترده در زمینه های تحقیقاتی مختلف از جمله مواد غذایی، دارویی، آرایشی و بهداشتی و اخیراً در صنایع شیمیایی، کشاورزی و شیلات مورد مطالعه قرار گرفته است [۱].

لیپوزوم ها یا وزیکول های لیپیدی، نانوحامل های کلئیدی هستند که از محلول های آبی مولکول های آمفی فیلک مانند لیپیدهای قطبی (فسفولیپیدها و گلیکولیپیدها) و یا ترکیب لیپیدهای قطبی و استرول ها ساخته شده اند که با قرار گرفتن در محیط های آبی تشکیل وزیکول های دولایه می دهند. با توجه به اینکه لیپوزوم ها حاوی گروه های سر قطبی به سمت محیط آبی غشاء دولایه ای و گروه های دم هیدروفوبیک به طرف مرکز غشاء دولایه هستند، بنابراین می توانند هر دو دسته ترکیبات آبدوست و آب گریز و همچنین ترکیبات آمفی فیل را درون پوشانی کنند. ترکیبات آبریز، در غشای دولایه ای و ترکیبات آبدوست نیز در داخل لیپوزوم، درون پوشانی می شوند. لیپوزوم ها به عنوان یک سیستم نانوحامل، دارای مزایای بالقوه در درون پوشانی ترکیبات دارویی و زیست فعال هستند و به دلیل زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و عدم حضور ترکیبات سمی، کاربردهای گوناگون در تحویل هدفمند دارو، صنایع غذایی و لوازم آرایشی دارند [۳].

نیوزوم ها یکی از برجسته ترین وزیکول ها در سیستم دارورسانی هستند، که توجه زیادی را به جهت تحویل دارو به خود جلب کرده اند. این ساختارها وزیکول های یک یا چند لایه بر پایه سورفکتانت های غیر یونی اند، که به عنوان حامل داروهای

توین ۶۰ از شرکت مرک آلمان خریداری شد. اتانول، اسید کلریدریک، کلروفوم و متانول با گرید آزمایشگاهی تهیه شدند.

## ۲-۲- روش درون پوشانی

### ۲-۲-۱- روش تولید نیوزوم

کروسین با استفاده از روش آب پوشانی لایه نازک با اسپن ۶۰ و توین ۶۰ در سیستم نیوزومی با کمی تغییر درون پوشانی شد. برای ساخت نیوزوم، اسپن ۶۰ و توین ۶۰ با غلظت ۳ درصد در اتانول ۹۶ درصد حل شد بعد از آن در یک بالن ته گرد به مدت ۶۰ دقیقه دردمای ۴۰ درجه سانتیگراد در اوپراتور چرخان تحت خلا قرار داده شد، تا تمامی حلال آلی (اتانول) حذف شود که متعاقباً یک فیلم خشک نازک درته ظرف تشکیل شد. لایه نازک مربوطه با ۱۰ میلی لیتر محلول ۱۰۰۰ پی پی ام کروسین در آب مقطر توسط روتاری در ۴۰ درجه سانتیگراد هیدراته شد. اندازه نیوزوم اولیه با روش ترکیبی از همزن دور بالا (۱۳۰۰۰ دور در ۲ دقیقه) و فراصوت (۱۵۰ وات در ۵ دقیقه) کاهش داده شد. نمونه کنترل در این پژوهش که بدون کروسین می باشد [۱۰].

### ۲-۲-۲- روش تولید لیپوزوم

کروسین با استفاده از روش آب پوشانی لایه نازک با فسفاتیدیل کولین از دانه سویا در سیستم لیپوزومی با کمی تغییر درون پوشانی شد. برای ساخت لیپوزوم، فسفاتیدیل کولین با غلظت ۳ درصد در اتانول ۹۶ درصد حل شد بعد از آن در یک بالن ته گرد به مدت ۶۰ دقیقه دردمای ۴۰ درجه سانتیگراد در اوپراتور چرخان تحت خلا قرار داده شد، تا تمامی حلال آلی (اتانول) حذف شود که متعاقباً یک فیلم خشک نازک درته ظرف تشکیل شد. لایه نازک مربوطه با ۱۰ میلی لیتر محلول ۱۰۰۰ پی پی ام کروسین در آب مقطر توسط روتاری در ۴۰ درجه سانتیگراد هیدراته شد. اندازه لیپوزوم اولیه با روش ترکیبی از همزن دور بالا (۱۳۰۰۰ دور در ۲ دقیقه) و فراصوت (۱۵۰ وات در ۵ دقیقه) کاهش داده شد. نمونه کنترل در این پژوهش که بدون کروسین می باشد [۱۰].

## ۲-۳- آزمون ها

### ۲-۳-۱- اندازه ذرات و اسپن

اندازه ذرات و شاخص پراکنندگی با استفاده از تکنیک پراکنندگی

چربی دوست و آبدوست استفاده می شوند. در بسیاری از موارد برای تهیه نیوزوم از کلسترول و مشتقات آن استفاده می شود. آنها توسط خودتجمعی سورفکتانت های غیریونی در محیط آبی تشکیل می شوند و وزیکول های دو لایه هم مرکز را تشکیل می دهند که ساختاری شبیه لیپوزوم دارند [۴].

کروسین به عنوان یک کاروتنوئید گلیکوزیده ماده ای است که دارای اثرات هیپوتریگلیسریدمیک و هیپو کلسترولمیک قوی می باشد [۵]. مطالعات متعدد نشان داده اند که کروسین دارای اثرات فارماکولوژیک متعدد از جمله اثرات محافظتی علیه بیماری های قلبی- عروقی، جلوگیری از پرولیفراسیون سلول های توموری، محافظت از سیستم عصبی و محافظت از هپاتوسیت ها را نیز دارا می باشد. در هر صورت، در بین مکانیسم های محافظتی مختلف، فعالیت آنتی اکسیدانی کروسین مسئول اثرات فارماکولوژیکی آن قلمداد شده است [۶].

Rezvani و همکاران در سال ۲۰۱۹ به بررسی درون پوشانی ترکیب زیست فعال ایزولوسین-پرولین-پرولین در سیستم های رهایش لیپوزوم و نیوزوم و استفاده از آن در غنی سازی نوشیدنی پرداختند. نتایج نشان داد که نیوزوم پایداری بیشتری طی زمان داشته و زیست فراهمی بالاتری را ایجاد می کند [۷]. Hasibi و همکاران در سال ۲۰۱۹ به بررسی درون پوشانی ترکیب زیست فعال Taxifolin در سیستم های رهایش لیپوزوم و نیوزوم و استفاده از آن در غنی سازی نوشیدنی آب سیب پرداختند. نتایج نشان داد که سیستم های وزیکولی سیستم های مناسبی برای درون پوشانی این ترکیب هستند [۸]. نادری و همکاران در سال ۲۰۲۱ به بررسی درون پوشانی کروسین در نانونیوزوم و اثرات درمانی آن پرداختند [۹].

هدف از این پژوهش درون پوشانی کروسین در سیستم های لیپوزوم و نیوزوم و بررسی ویژگی های آنها از جمله اندازه ذرات، پایداری، دسترسی زیستی و خاصیت عملکردی آن بود.

## ۲- مواد و روش ها

### ۲-۱- مواد

کروسین، فسفاتیدیل کولین، ۲، ۲ دی فنیل - ۱ پیکریل هیدرازیل، پپسین، پانکراتین خوک، نمک صفراوی، اسپن ۶۰،

از حجم‌های مختلف برای این محلول تهیه شد. از ۱۲۵٪ تا ۰/۲ میلی‌لیتر بر میلی‌لیتر متغیر بود. سپس ۰/۵ میلی‌لیتر از هر نمونه رقیق شده با ۱/۵ میلی‌لیتر از محلول ۰/۱ mM DPPH مخلوط شد. محلول در دمای اتاق به مدت ۱ ساعت در یک مکان تاریک نگهداری شد و کاهش DPPH با خواندن جذب در ۵۱۷ نانومتر اندازه‌گیری شد [۱۳].

$$\text{DPPH inhibiton activity (\%)} = \frac{[\text{Acontrol} - \text{Asample}]}{\text{Acontrol}} \times 100$$

### ۲-۳-۶- رهايش در دستگاه گوارش

مایعات شبیه سازی شده معده و روده به طور جداگانه طبق روش حسینی و همکاران انجام گرفت. مایع معده با پخش کردن پپسین در محلول استریل سیلین (۰/۸۵٪) تهیه شد. pH با استفاده از اسید هیدروکلریک غلیظ روی ۲ تنظیم شد، غلظت نهایی پپسین ۰/۳٪ حجمی / وزنی بود. برای تهیه مایع روده ای، پانکراتین خوک و نمک صفاوی به ترتیب در غلظت‌های ۰/۲ و ۰/۶ درصد (حجمی / وزنی) به سیلین استریل اضافه شد. مایع روده ای با pH = ۶ از فیلتر سرنگی ۰/۲۲ میکرومتر عبور داده شد. رهاسازی در شرایط آزمایشگاهی طبق روش میرپور و همکاران انجام گرفت. حجم مساوی از نمونه و مایعات شبیه سازی شده گوارشی با هم مخلوط شد و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵۰ دقیقه در تاریکی نگهداری می‌شود. نمونه برداری هر ۳۰ دقیقه انجام گرفت و کروسین آزاد شده با سانتریفوژ در ۵۵۰۰ دور در ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه از مخلوط جدا شد. غلظت کروسین با استفاده از اسپکتوفتومتر توصیف شد [۱۴].

### ۲-۳-۷- پایداری نسبت به pH

۱۰ میلی‌لیتر از محلول‌های لیپوزوم و نیوزوم را در ظرف شیشه‌ای ریخته و pH آن با اسید کلریدریک در pH های ۲ و ۵ و ۷ به مدت ۱۶ ساعت تنظیم شد، بعد از خنثی سازی میزان کروسین بعد از آزادسازی با استفاده از اسپکتوفتومتر در ۴۴۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

### ۲-۳-۸- پایداری نسبت به دما

۱۰ میلی‌لیتر از محلول‌های لیپوزوم و نیوزوم را در ظرف شیشه‌ای ریخته و آنرا در حمام آب گرم قرار داده و دماهای ۲۵، ۵۰، ۷۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۶ ساعت را روی محلول‌های لیپوزوم

نور دینامیکی و آنالیز اندازه ذرات در دمای اتاق (۲۲ درجه سانتیگراد) انجام شد. نمونه‌ها قبل از ثبت داده‌های پراکندگی نور دینامیکی بیست بار رقیق و میانگین اندازه ذرات بر اساس قطر حجمی بیان شد [۱۱].

$$\bar{D}[\zeta, \zeta] = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3}$$

### ۲-۳-۲- کدورت

مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از لیپوزوم و نیوزوم با ۰/۱ درصد سدیم دو سبیل سولفات برای رسیدن به کسر حجمی ۰/۱۶ - ۰/۱۴ درصد رقیق شد. تغییر کدورت نمونه‌ها در طول موج ۵۰۰ نانومتر با استفاده از اسپکتروفوتومتر UV-VIS اندازه‌گیری و با استفاده از رابطه زیر بدست آمد [۱۲].

$$\text{کدورت} = \frac{(\text{ضریب رقت} \times \text{مقدار جذب} \times ۲/۳۰۳)}{\text{طول مسیر}}$$

### ۲-۳-۳- ویسکوزیته نسبی

ویسکوزیته نسبی نمونه های لیپوزوم و نیوزوم با استفاده از ویسکومتر لوله موین در حضور آب اندازه گیری شد. ویسکوزیته نسبی از تقسیم زمان لازم برای عبور نمونه از خط های نشانه نسبت به زمان آب به دست آمد.

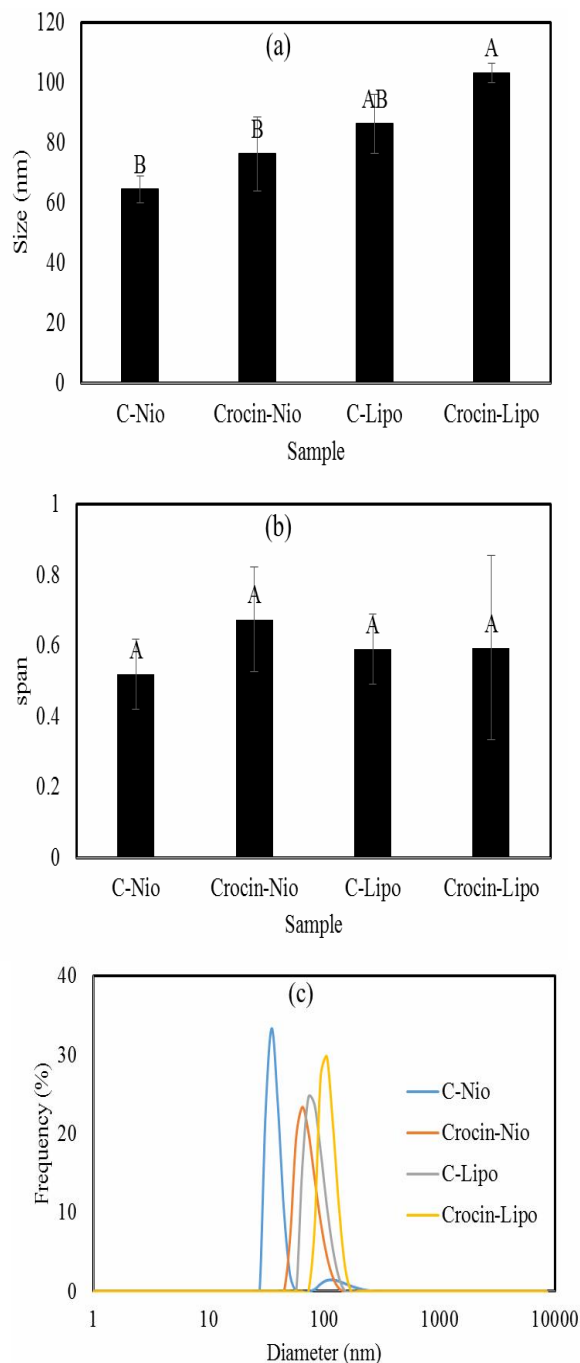
### ۲-۳-۴- راندمان درون پوشانی

میزان کروسین محصور شده در لیپوزوم و نیوزوم توسط یک سیستم اسپکتروفوتومتری اندازه‌گیری شد. برای تعیین راندمان درون پوشانی (درصد) محلول لیپوزوم و نیوزوم در ۴۰۰۰ دور در دقیقه و ۲۲ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سپس ۵۰۰ میکرولیتر کلروفوم به ۱ میلی‌لیتر محلول شفاف لیپوزوم و نیوزوم اضافه شد. بعد از تکان دادن به مدت ۱۵ دقیقه فاز کلروفوم حاوی کروسین محصور شده جدا شد و در دمای ۲۲ درجه سانتیگراد تحت گاز نیتروژن خشک شد. سپس آب اضافه شد و پیک کروسین در ۴۴۰ نانومتر خوانده شد. درصد راندمان درون پوشانی با استفاده از رابطه منبع محاسبه شد [۱۲].

### ۲-۳-۵- خاصیت آنتی اکسیدانی

میزان مهار رادیکال‌های آزاد (RSA) به وسیله ۲، ۲ دی فنیل - ۱ پیکریل هیدرازیل (DPPH) اندازه‌گیری شد. ۰/۲ میلی‌لیتر نمونه با ۰/۸ میلی‌لیتر متانول مخلوط شد و طیف وسیعی

کروسین) به ترتیب ۰/۵۲، ۰/۶۸، ۰/۵۹ و ۰/۶۰ بوده است.



**Fig 1** Particle size (a), span (b) and particle size dispersion (c) of niosomes and liposomes containing crocin. C-Nio (Niosome Control), Crocin-Nio (Crocin-containing Niosome), C-Lipo (Liposome Control) and Crocin-Lipo (Crocin-containing Liposome).

و نیوزوم اعمال شد، بعد از خنک شدن تا دمای محیط میزان کروسین بعد از آزادسازی با استفاده از اسپکتوفتومتر در ۴۴۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

### ۲-۳-۹- آنالیز آماری

کلیه آزمایش‌ها در قالب طرح کاملاً تصادفی و در ۳ تکرار انجام گرفت و مقایسه میانگین‌ها با آزمون دانکن در سطح ( $P < 0/05$ ) انجام گرفت. رسم منحنی‌ها با نرم افزار EXCEL انجام گرفت. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌های کمی از نرم افزار SASV9.1 استفاده شد.

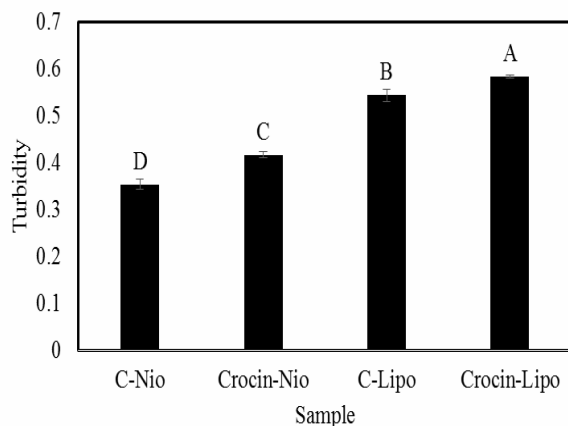
## ۳- نتایج و بحث

### ۳-۱- اندازه ذرات و اسپین

از آنجا که اندازه ذرات نیوزوم‌ها و لیپوزوم‌ها و توزیع آن‌ها در سیستم‌های کلونیدی یک پارامتر مهم محسوب می‌شود که بر ویژگی‌های وزیکول‌ها اعم از درصد کپسولاسیون و پایداری آن‌ها تاثیر گذار می‌باشد در این پژوهش میزان اندازه ذره نمونه‌های تولید شده به روش‌های مختلف اندازه‌گیری شد [۱۵]. بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر اندازه ذرات در شکل ۱ نشان داده شده است. همانگونه که از نتایج بر می‌آید میزان اندازه ذرات نمونه‌های نیوزوم و لیپوزوم حاوی کروسین. C-Nio (کنترل نیوزوم)، Crocin-Nio (نیوزوم حاوی کروسین)، C-Lipo (کنترل لیپوزوم) و Crocin-Lipo (لیپوزوم حاوی کروسین) به ترتیب ۶۴/۶۵، ۷۶/۴۵، ۸۶/۴۵ و ۱۰۳/۳۵ نانومتر بوده است. همان گونه که از نتایج مشخص است نمونه‌های نیوزومی اندازه ذرات کمتری نسبت به نمونه‌های لیپوزومی دارند. این موضوع به سنتزی بودن امولسفیهای مورد استفاده در ساخت نیوزوم و خلوص بالاتر آنها برمی‌گردد.

بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر اسپین و پراکنندگی اندازه ذرات در شکل ۱ نشان داده شده است. همانگونه که از نتایج برمی‌آید میزان اسپین نمونه‌های نیوزوم و لیپوزوم حاوی کروسین. C-Nio (کنترل نیوزوم)، Crocin-Nio (نیوزوم حاوی کروسین)، C-Lipo (کنترل لیپوزوم) و Crocin-Lipo (لیپوزوم حاوی

سال ۲۰۱۲ با استفاده از مخلوط سورفاکتانت های توین و اسپن در ساختار نیوزوم، توانستند به طور قابل توجهی پایداری نیوزوم ها را افزایش دهند. آن ها دلیل این پایداری را به ممانعت فضایی حاصل از پلی اکسی اتیلن ها (توین ها) در ساختار نیوزوم دانستند [۲۲]. در نیوزوم های بر پایه اسپن ۶۰ و توین ۶۰ مقدار سورفاکتانت استفاده شده بر پایداری و اندازه ذرات نیوزوم ها می تواند تاثیر گذار باشد. سختی و استحکام لایه های نیوزومی متشکل از توین ۶۰ به دلیل آب دوستی شدید این سورفاکتانت ضعیف می باشد، بنابراین اسپن ۶۰ با آگریزی بالا می تواند آگریزی لایه ها را بهبود بخشد. که این امر باعث فشرده شدن لایه های وزیکول در نیوزوم شود. بنابراین وجود اسپن ۶۰ در فاز میانی لایه ها واکنش میان سرهای قطبی امفی فیل را کاهش می دهد و بنابراین نیوزوم پایدار می شود [۱۵].



**Fig 2** Turbidity of crocin-containing niosome and liposome samples. C-Nio (Niosome Control), Crocin-Nio (Crocin-containing Niosome), C-Lipo (Liposome Control) and Crocin-Lipo (Crocin-containing Liposome).

### ۳-۳- ویسکوزیته نسبی

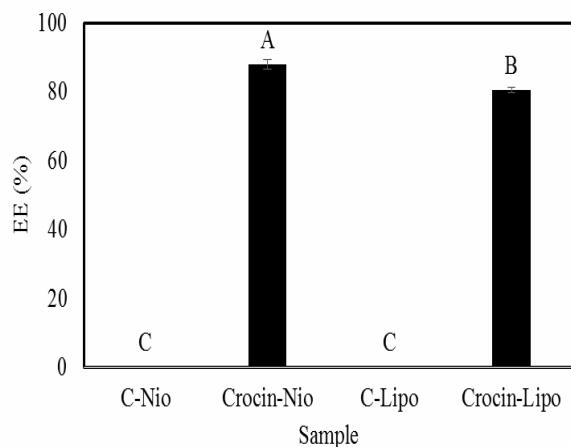
ویژگی های رئولوژیکی یک سوسپانسیون می تواند به طور مستقیم با مشخصات ذرات موجود در آن مانند شکل و اندازه در ارتباط باشد [۲۳]. بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر ویسکوزیته نسبی در شکل ۳ نشان داده شده است. همانگونه که از نتایج برمی آید میزان ویسکوزیته نسبی نمونه های نیوزوم و لیپوزوم حاوی کروسین. C-Nio (کنترل نیوزوم)، Crocin-Nio

در پژوهشی برای انکپسولاسیون رزوراتول از نیوزوم تولید شده با اسپن ۸۰ و اسپن ۶۰ به همراه کلسترول استفاده کردند و اعلام کردند که میانگین اندازه ذرات تولید شده تنها به ترکیب نیوزوم بستگی ندارد و به این نتیجه رسیدند که هنگامی که برای تولید نیوزوم از سورفاکتانت اسپن ۸۰ و دستگاه هموژنایزر با دور ۱۵۰۰ rpm به مدت ۱۵ دقیقه استفاده شد، اندازه نیوزوم های تولیدی کوچکتر و شاخص پراکندگی آن باریکتر بود [۱۶]. همینطور در پژوهشی دیگر برای ساخت نیوزوم حاوی رزوراتول به عنوان افزودنی ماست از دو سورفاکتانت مختلف استفاده کردند و اعلام کردند، نیوزومی که در ساخت آن از سورفاکتانت اسپن ۶۰ استفاده شده بود دارای میانگین اندازه پایین تر بود [۱۷]. میسرا و همکاران در پژوهشی اندازه ذره نیوزوم های تولید شده توسط توین ۲۰ و کلسترول را بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر گزارش کردند [۱۸]. نتایج سایر محققین نیز نشان داده که اندازه ذره یکی از ویژگی های مهم برای تحویل دارو در تولید محصولات نانودرون پوشانی می باشد به علت اینکه میزان رهایش دارو به اندازه ذره و توزیع اندازه بستگی دارد [۱۹]. رضوانی و همکاران در سال ۲۰۱۹ میزان اندازه ذره و PDI نمونه های نیوزوم و لیپوزوم خود را به ترتیب ۹۰/۵۵ نانومتر و ۰/۱۷ و ۷۸/۶۲ نانومتر و ۰/۱۴ گزارش کردند [۲۰].

### ۳-۲- کدورت

بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر کدورت در شکل ۲ نشان داده شده است. همانگونه که از نتایج بر می آید میزان کدورت نمونه های نیوزوم و لیپوزوم حاوی کروسین. C-Nio (کنترل نیوزوم)، Crocin-Nio (نیوزوم حاوی کروسین)، C-Lipo (کنترل لیپوزوم) و Crocin-Lipo (لیپوزوم حاوی کروسین) به ترتیب ۰/۳۵، ۰/۴۲، ۰/۵۴ و ۰/۵۸ بوده است. اندازه قطرات، پتانسیل زتا و مقادیر اسپن نقش کلیدی در بررسی پایداری در زمان نگهداری نانو ذرات را ایفا می کند. به طور کلی، تجمع قطرات و اتصال آنها به هم منجر به افزایش ناپایداری قطرات می شود. در حقیقت، تشکیل لایه های نازک بین سطحی با توین ۶۰ و اسپن ۶۰ می تواند از به هم پیوستن ذرات پراکنده از طریق دفع الکترواستاتیک جلوگیری کند [۲۱]. پرداختی و همکاران در

Lipo (کنترل لیپوزوم) و Crocin-Lipo (لیپوزوم حاوی کروسین) به ترتیب ۰/۰، ۸۸/۰۸، ۰/۰ و ۸۰/۵۹ درصد بوده است و نمونه ی نیوزوم زاندمان درون پوشانی بالاتری نسبت به لیپوزوم داشته است. قبلا گزارش شده است که نوع و میزان امولسفاير نقش به سزایی در راندمان درون پوشانی ترکیبات زیست فعال دارد [۲۶، ۲۷، ۲۸]. مختار و همکاران در سال ۲۰۰۸ بیان کردند که اسپن ۶۰ توانایی بالایی در درون پوشانی ترکیبات زیست فعال دارد [۲۹]. منصورى و همکاران در سال ۲۰۰۳ بیان کردند که نسبت ۷:۳ اسپن ۶۰ و کلسترول بالاترین میزان درون پوشانی را داشته است [۳۰]. حسینی و همکاران در سال ۲۰۱۹ به درون پوشانی Taxifolin و بررسی راندمان درون پوشانی آن پرداختند نتایج نشان داد راندمان درونپوشانی برای نیوزوم ۷۵ درصد و برای لیپوزوم ۴۲ درصد است [۸].

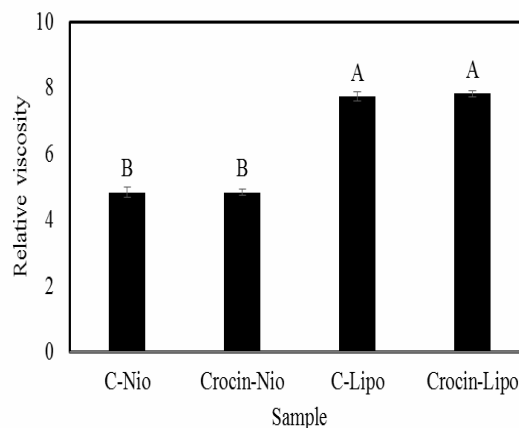


**Fig 4** Encapsulation efficiency of niosomes and liposomes containing crocin. C-Nio (Niosome Control), Crocin-Nio (Crocin-containing Niosome), C-Lipo (Liposome Control) and Crocin-Lipo (Crocin-containing Liposome).

### ۳-۵- خاصیت آنتی اکسیدانی

کروسین یک ترکیب آنتی اکسیدان شناخته شده است که به صورت گسترده‌ای در صنایع غذایی، دارویی و آرایشی و بهداشتی کاربرد دارد [۳۱ و ۳۲]. بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر خاصیت آنتی اکسیدانی در شکل ۵ نشان داده شده است. همانگونه که از نتایج برمی آید میزان خاصیت آنتی اکسیدانی نمونه‌های نیوزوم و لیپوزوم حاوی کروسین، C-Nio

(نیوزوم حاوی کروسین)، C-Lipo (کنترل لیپوزوم) و Crocin-Lipo (لیپوزوم حاوی کروسین) به ترتیب ۴/۸۴، ۷/۷۴ و ۷/۸۲ بوده است. پایداری ساختاری و زیکولی نیوزوم‌ها به شدت به سیالیت لایه‌ها وابسته است زیرا این وزیکول‌ها با مکانیسم خود به خودی توسط مولکول‌های آمفی-فیل ساخته شده است و هیچ گونه پیوند شیمیایی بین آن‌ها برقرار نیست. سیالیت لایه‌ها نه تنها تحت تاثیر زنجیره هیدروکربنی سورفاکتانت غیر یونی است (با افزایش طول زنجیره هیدروکربنی دمای انتقال فاز سورفاکتانت افزایش یافته و در نتیجه سیالیت لایه‌های وزیکول کمتر می‌شود) بلکه سر قطبی آن‌ها (با ایجاد پیوند هیدروژی بین سرهای سورفاکتانت در ساختار نیوزوم) نیز در سیالیت لایه‌های وزیکول تاثیر گذار است [۲۴].

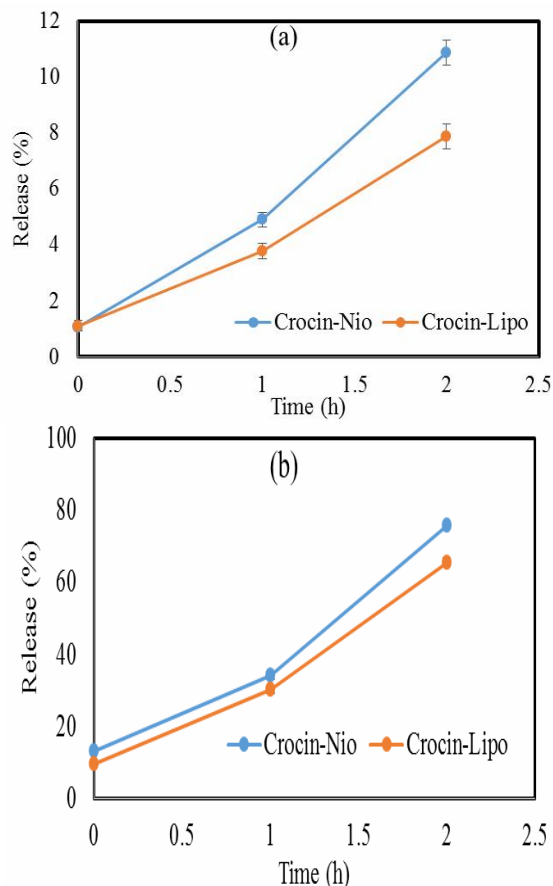


**Fig 3** Relative viscosity of niosomes and liposomes containing crocin. C-Nio (Niosome Control), Crocin-Nio (Crocin-containing Niosome), C-Lipo (Liposome Control) and Crocin-Lipo (Crocin-containing Liposome).

### ۳-۴- راندمان درون پوشانی

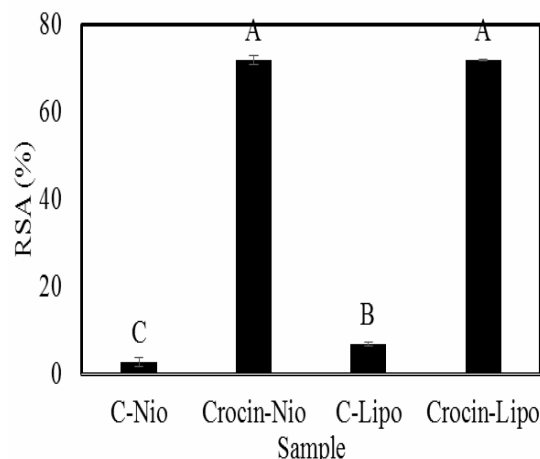
درون پوشانی ترکیبات زیست فعال سبب افزایش پایداری و بهبود خاصیت آنها طی زمان می‌شود و همچنین سمیت آنها را کاهش می‌دهد [۲۵]. بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر راندمان درون پوشانی در شکل ۴ نشان داده شده است. همانگونه که از نتایج بر می آید میزان راندمان درون پوشانی نمونه‌های C-Nio (کنترل نیوزوم)، Crocin-Nio (نیوزوم حاوی کروسین)، C-

نتایج بر می آید نمونه ی نیوزوم دارای رهائش بالاتری است و در هر دو نمونه طی رهائش روده حدود ۸۰ درصد ترکیب زیست فعال آزاد شده است که نشان دهنده رهائش بالای این سیستم ها در روده است. تفاوت در نوع ترکیبات دیواره و زیگول نیوزوم به عنوان یک دیواره با ساختار سنتزی و لیپوزوم به عنوان یک دیواره با ساختار طبیعی میتواند تاثیر فراوانی بر نحوه رهائش ترکیبات بگذارد. در ساختارهای سنتزی سیستم بیشتر تحت تاثیر pH محیط قرار میگیرد. یکی از دلیل اصلی فراهمی زیستی بالای این مدل سیستم ها، رهائش پایین در دهان و معده و رهائش بالا در سیستم روده می باشد. نادری و همکاران در سال ۲۰۲۱ به بررسی درون پوشانی کروسین در نیوزوم پرداختند و بیشترین میزان رهائش کروسین از نانونیوزوم را ۶۱ درصد گزارش کردند [۹].



**Fig 6** Release of crocin in the stomach (a) and intestine (b) Samples of niosomes and liposomes containing crocin. C-Nio (Niosome Control), Crocin-Nio (Crocin-containing Niosome), C-Lipo (Liposome Control) and Crocin-Lipo (Crocin-containing Liposome).

C- (کنترل نیوزوم)، Crocin-Nio (نیوزوم حاوی کروسین)، Lipo (کنترل لیپوزوم) و Crocin-Lipo (لیپوزوم حاوی کروسین) به ترتیب ۲/۸۱، ۷۱/۸۳، ۶/۹۲ و ۷۱/۹۴ درصد بوده است. همان گونه که از نتایج بر می آید نوع سیستم درون پوشانی تاثیری بر خاصیت آنتی اکسیدانی کروسین نداشته است. حسبی و همکاران در سال ۲۰۱۹ به درون پوشانی Taxifolin و بررسی خاصیت آنتی اکسیدانی آن پرداختند نتایج نشان داد تفاوت معنی داری بین نوع سیستم درون پوشانی وجود نداشت [۸].



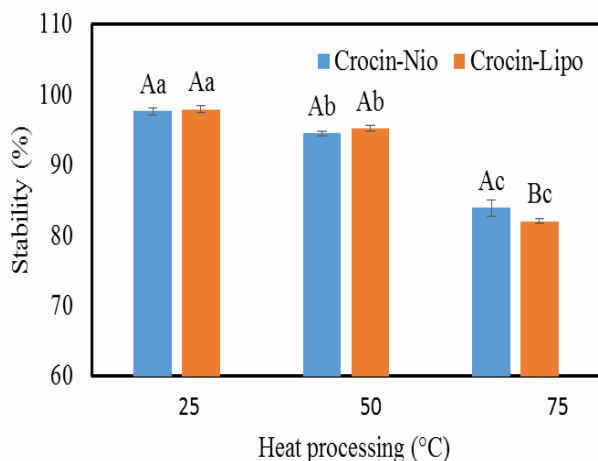
**Fig 5** Antioxidant properties of niosomes and liposomes containing crocin. C-Nio (Niosome Control), Crocin-Nio (Crocin-containing Niosome), C-Lipo (Liposome Control) and Crocin-Lipo (Crocin-containing Liposome).

### ۳-۶- رهائش در دستگاه گوارش

بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر رهائش کروسین در معده و روده در شکل ۶ نشان داده شده است. میزان رهائش در معده برای نمونه های Crocin-Nio (نیوزوم حاوی کروسین) و Crocin-Lipo (لیپوزوم حاوی کروسین) طی ۲ ساعت در شکل ۶a نشان داده شده است. همان گونه که از نتایج بر می آید نمونه ی نیوزوم دارای رهائش بالاتری است و در هر دو نمونه طی رهائش معده حدود ۱۰ درصد ترکیب زیست فعال آزاد شده است که نشان دهنده رهائش پایین این سیستم ها در معده است. میزان رهائش در روده برای نمونه های Crocin-Nio (نیوزوم حاوی کروسین) و Crocin-Lipo (لیپوزوم حاوی کروسین) طی ۲ ساعت در شکل ۶b نشان داده شده است. همان گونه که از



پیدا کرد که دلیل آن را می‌توان به اثر دما بر تغییر ساختار کارتینوئیدها نسبت داد. Li و همکاران در سال ۲۰۲۱ گزارش کردند که کروسین نسبت به دماهای بالا حساس بوده و دماهای بالا سبب تجزیه آن می‌شود همچنین بیان کردن که درون پوشانی آن می‌تواند سبب افزایش پایداری این ترکیب زیست فعال شود [۳۰].



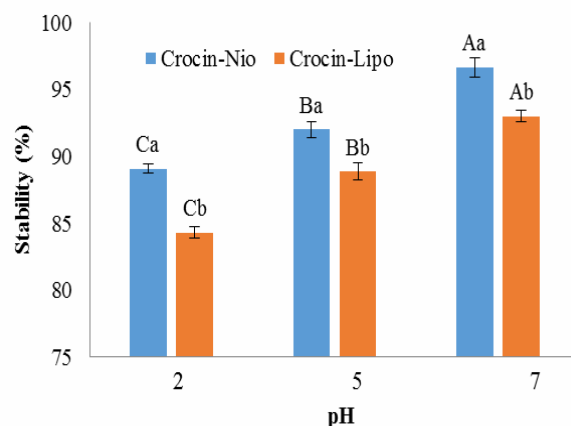
**Fig 8** Stability of crocin against temperature of niosomes and liposomes containing crocin. Crocin-Nio (Crocin-containing Niosome and Crocin-Lipo (Crocin-containing Liposome)).

#### ۴- نتیجه گیری کلی

هدف از این تحقیق درون پوشانی کروسین به منظور افزایش پایداری آن در برابر شرایط اسیدی و دمای بالا بود. نتایج این تحقیق نشان داد که درون پوشانی کروسین در حامل نیوزومی ویژگی‌های فیزیکی شیمایی بهتری از خود نشان می‌دهد. مقایسه نشان داد اندازه ذرات در نیوزوم کوچک تر و پراکندگی آن بهتر است. همچنین راندمان درون پوشانی نیوزوم بالاتر از لیپوزوم بود. نوع سیستم درونپوشانی تاثیری بر میزان خاصیت آنتی اکسیدانی نمونه‌ها نداشت. همچنین میزان رهایش در روده و پایداری آن در برابر شرایط اسیدی و دمای بالای نیوزوم در مقایسه با لیپوزوم بهتر بود. به طور کلی پیشنهاد می‌شود از سیستم نیوزوم برای درون پوشانی کروسین و استفاده از آن در نوشیدنی‌ها و غذاها استفاده کرد.

#### ۳-۷- پایداری نسبت به pH

بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر پایداری کروسین نسبت به pH در شکل ۷ نشان داده شده است. همان گونه که از نتایج برمی‌آید میزان پایداری کروسین درون پوشانی شده در نمونه‌های نیوزوم پایداری بیشتری نسبت به نمونه‌های لیپوزوم داشته است. همچنین با کاهش میزان pH میزان کروسین به صورت معنی داری کاهش پیدا کرده است که دلیل آن را می‌توان به تاثیر غلظت یون‌های هیدروژن بر ساختار کارتینوئیدها نسبت داد. Li و همکاران در سال ۲۰۲۱ گزارش کردند که کروسین نسبت به pH های اسیدی حساس بوده و pH اسیدی سبب تجزیه آن می‌شود همچنین بیان کردن که درون پوشانی آن می‌تواند سبب افزایش پایداری این ترکیب زیست فعال شود [۳۰].



**Fig 7** Crocin Stability against the pH of niosomes and liposomes containing crocin. Crocin-Nio (Crocin-containing Niosome and Crocin-Lipo (Crocin-containing Liposome)).

#### ۳-۸- پایداری نسبت به دما

بررسی اثر نوع سیستم درونپوشانی (لیپوزوم و نیوزوم) و غلظت کروسین (۰ و ۱۰۰۰ پی پی ام) بر پایداری کروسین نسبت به دما در شکل ۸ نشان داده شده است. همان گونه که از نتایج برمی‌آید میزان پایداری کروسین درون پوشانی شده در نمونه‌های نیوزوم پایداری بیشتری نسبت به نمونه‌های لیپوزوم در دمای ۷۵ درجه سانتیگراد داشته است. در دماهای ۲۵ و ۵۰ درجه سانتیگراد تفاوتی بین نمونه‌ها مشاهده نشد. همچنین با افزایش دما از ۲۵ تا ۷۵ درجه سانتیگراد میزان کروسین به صورت معنی داری کاهش

## ۵- منابع

- Ranjbar, M., & Iranpour, M. (2021). Preparation and evaluation of crocin loaded in nanoniosomes and their effects on ischemia-reperfusion injuries in rat kidney. *Scientific Reports*, 11(1), 1-12.
- [10] Nazari, M., Ghanbarzadeh, B., Kafil, H. S., Zeinali, M., & Hamishehkar, H. (2019). Garlic essential oil nanophytosomes as a natural food preservative: Its application in yogurt as food model. *Colloid and interface science communications*, 30, 100176.
- [11] Rabbani, M., Pezeshki, A., Ahmadi, R., Mohammadi, M., Tabibiazar, M., Azar, F. A. N., & Ghorbani, M. (2021). Phytosomal nanocarriers for encapsulation and delivery of resveratrol-Preparation, characterization, and application in mayonnaise. *LWT*, 151, 112093.
- [12] Nagaraju, P. G., Sengupta, P., Chicgovinda, P. P., & Rao, P. J. (2021). Nanoencapsulation of clove oil and study of physicochemical properties, cytotoxic, hemolytic, and antioxidant activities. *Journal of Food Process Engineering*, 44(4), e13645.
- [13] Lashkari, H., Varidi, M. J., & Eskandari, M. H. (2020). Effect of Pomegranate Juice on the Manufacturing Process and Characterization of Feta-Type Cheese during Storage. *Journal of Food Quality*, Hindawi, ID: 8816762.
- [14] Hosseini, S. M. H., Gahruie, H. H., Razmjooie, M., Sepeidnameh, M., Rastehmanfard, M., Tatar, M., & Van der Meeren, P. (2019). Effects of novel and conventional thermal treatments on the physicochemical properties of iron-loaded double emulsions. *Food Chemistry*, 270, 70-77.
- [15] Junyaprasert, V. B., Singhsa, P., Suksiriworapong, J., & Chantasart, D. J. I. j. o. p. (2012). Physicochemical properties and skin permeation of Span 60/Tween 60 niosomes of ellagic acid. 423(2), 303-311.
- [16] Pando, D., Gutiérrez, G., Coca, J., & Pazos, C. J. J. o. F. E. (2013). Preparation and characterization of niosomes containing resveratrol. 117(2), 227-234.
- [17] Pando, D., Matos, M., Gutiérrez, G., Pazos, C. J. C., & Biointerfaces, S. B. (2015). Formulation of resveratrol entrapped niosomes for topical use. 128, 398-404.
- [18] Mishra, J., Swain, J., & Mishra, A. K. (2018). Molecular Level Understanding of
- [1] Assadpour, E., & Jafari, S. M. (2019). Nanoencapsulation: Techniques and developments for food applications. In *Nanomaterials for food applications* (pp. 35-61). Elsevier.
- [2] Lashkari, H., Varidi, M. J., Eskandari, M. H., & Varidi, M. (2018). The effect of adding pomegranate juice on physicochemical, microbial and sensory properties of whey less Feta cheese. *JFST* No. 83, Vol. 15, 299-314.
- [3] Akbarzadeh, A., Rezaei-Sadabady, R., Davaran, S., Joo, S. W., Zarghami, N., Hanifehpour, Y., & Nejati-Koshki, K. (2013). Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale research letters*, 8(1), 1-9.
- [4] Moghassemi S, Hadjizadeh A. (2014). Nano-Niosomes as Nanoscale Drug Delivery Systems: An Illustrated Review. *Journal of Controlled Release*, 185: 22-36.
- [5] Veisi, A., Akbari, G., Mard, S. A., Badfar, G., Zarezade, V., & Mirshekar, M. A. (2020). Role of crocin in several cancer cell lines: An updated review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 23(1), 3.
- [6] Hashemzaei, M., Mamoulakis, C., Tsarouhas, K., Georgiadis, G., Lazopoulos, G., Tsatsakis, A., . . . Rezaee, R. (2020). Crocin: a fighter against inflammation and pain. *Food and Chemical Toxicology*, 143, 111521.
- [7] Rezvani, M., Hesari, J., Peighambardoust, S. H., Manconi, M., Hamishehkar, H., & Escribano-Ferrer, E. (2019). Potential application of nanovesicles (niosomes and liposomes) for fortification of functional beverages with Isoleucine-Proline-Proline: A comparative study with central composite design approach. *Food Chemistry*, 293, 368-377.
- [8] Hasibi, F., Nasirpour, A., Varshosaz, J., García-Manrique, P., Blanco-López, M. C., Gutiérrez, G., & Matos, M. (2020). Formulation and characterization of Taxifolin-loaded lipid nanovesicles (Liposomes, Niosomes, and Transfersomes) for beverage fortification. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 122(2), 1900105.
- [9] Naderi, R., Pardakhty, A., Abbasi, M. F.,

- in biomedicine and drug delivery. In *Nanomaterials and nanosystems for biomedical applications*. Springer, pp. 1-26.
- [26] Hao, Y.-M. (2011) Entrapment and release difference resulting from hydrogen bonding interactions in niosome. *Int. J. Pharmaceutic*. 403, 245-253.
- [27] Noronha, C.M., Granada, A.F., De Carvalho, S.M., Lino, R.C., De Ob Maciel, M.V., & Barreto, P.L.M. (2013). Optimization of  $\alpha$ -tocopherol loaded nanocapsules by the nanoprecipitation method. *Ind. Crops Prod*. 50, 896-903.
- [28] Abdelbary, G., And El-Gendy, N. Niosome-encapsulated gentamicin for ophthalmic controlled delivery. *Aaps Pharmscitech* 9, 740-747 (2008).
- [29] Mokhtar, M., Sammour, O.A., Hammad, M.A., & Megrab, N.A. (2008). Effect of some formulation parameters on flurbiprofen encapsulation and release rates of niosomes prepared from proniosomes. *Int. J. Pharmaceutic*. 361, 104-111.
- [30] Manosroi, A., Wongtrakul, P., Manosroi, J., Sakai, H., Sugawara, F., Yuasa, M., & Abe, M. (2003). Characterization of vesicles prepared with various non-ionic surfactants mixed with cholesterol. *Colloids Surf. B* 30, 129-138.
- [31] Li, D., Wu, G., Zhang, H., & Qi, X. (2021). Preparation of crocin nanocomplex in order to increase its physical stability. *Food Hydrocolloids*, 120, 106415.
- [32] Rahaiee, S., Hashemi, M., Shojaosadati, S. A., Moini, S., & Razavi, S. H. (2017). Nanoparticles based on crocin loaded chitosan-alginate biopolymers: Antioxidant activities, bioavailability and anticancer properties. *International journal of biological macromolecules*, 99, 401-408.
- Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) Induced Sol-Gel Transition of Pluronic F127 Using Fisetin as a Fluorescent Molecular Probe. *The Journal of Physical Chemistry*, 122, 1, 181-193.
- [19] Shakeri, S., Ashrafizadeh, M., Zarrabi, A., Roghanian, R., Afshar, E. G., Pardakhty, A., & Thakur, V. K. J. B. (2020). Multifunctional polymeric nanoplatfoms for brain diseases diagnosis, therapy and theranostics. 8(1), 13.
- [20] Rezvani, M., Hesari, J., Peighambaroust, S. H., Manconi, M., Hamishehkar, H., & Escribano-Ferrer, E. (2019). Potential application of nanovesicles (niosomes and liposomes) for fortification of functional beverages with Isoleucine-Proline-Proline: A comparative study with central composite design approach. *Food chemistry*, 293, 368-377.
- [21] Nadzir, M. M., Fen, T. W., Mohamed, A. R., & Hisham, S. F. J. S. M. (2017). Size and stability of curcumin niosomes from combinations of Tween 80 and Span 80. 46(12), 2455-2460.
- [22] Pardakhty, A., Shakibaie, M., Daneshvar, H., Khamesipour, A., Mohammadi-Khorsand, T., & Forootanfar, H. J. J. o. m. (2012). Preparation and evaluation of niosomes containing autoclaved *Leishmania major*: a preliminary study. 29(3), 219-224.
- [23] Li, B., Hou, S., Duan, Z., Li, L., Guo, W. J. C., & Materials, B. (2021). Rheological behavior and compressive strength of concrete made with recycled fine aggregate of different size range. 268, 121172.
- [24] Marianecchi, C., Di Marzio, L., Rinaldi, F., Celia, C., Paolino, D., Alhaique, F. & science, i. (2014). Niosomes from 80s to present: the state of the art. 205, 187-206.
- [25] Hasirci, N. (2007) Micro and nano systems



## Crocin encapsulation in niosome and liposome carriers and investigation of their properties

Lashkari, H.<sup>1\*</sup>

1. Assistant Professor, Department of Food Science and Technology, Zarin Dasht Branch, Islamic Azad University, Zarin Dasht, Iran.

### ABSTRACT

The aim of this study was to investigate crocin encapsulation in liposome and niosome systems and their characteristics such as particle size, stability, encapsulation efficiency, viscosity, antioxidant properties, gastrointestinal release, resistance to acidic conditions and resistance to high temperatures. The results showed that the samples encapsulated in the niosome (76.45 nm) had smaller particle size and better dispersion than the liposome (103.35 nm). Also, the encapsulation efficiency of the niosome (88.08 %) was higher than that of the liposome (80.59 %). No significant difference was observed between the antioxidant properties of liposome and niosome samples. But gastrointestinal release was higher for niosomic samples. Examination of the results of resistance to acidic conditions and high temperature showed that the samples covered in the niosome showed better resistance. In general, it can be concluded that niosome system is a more suitable system for crocin encapsulation and its use in increasing the efficiency of food, pharmaceutical and cosmetic systems.

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 2022/ 05/ 28

Accepted 2022/ 08/ 20

#### Keywords:

Encapsulation,  
Bioactive,  
Crocin,  
Liposome,  
Niosome.

DOI: 10.22034/FSCT.19.128.171

DOR: 20.1001.1.20088787.1401.19.128.20.5

\*Corresponding Author E-Mail:  
Hannan.Lashkari@iau.ac.ir