

(مقاله پژوهشی)

بهینه‌سازی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و رهائش ریزکپسول‌های حاوی کورکومین با استفاده از صمغ مصطکی

احسان فیضی کریم‌آبادی^۱، علیرضا صادقی ماهونک^{۲*}، محمد قربانی^۳، هدی شهیری طبرستانی^۴، زهرا عطایی^۵

۱- دانشجوی دکتری، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.

۲- استاد، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.

۳- دانشیار، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.

۴- استادیار، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران.

۵- استادیار، گروه داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۱

DOI: [10.30495/jfst.2023.1974806.1839](https://doi.org/10.30495/jfst.2023.1974806.1839)

چکیده

کورکومین یکی از ترکیبات مهم زیست‌فعال چربی‌دوست با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهاب، ضد میکروب و ضد سرطان می‌باشد. حلالیت بسیار پایین کورکومین در محیط‌آبی و دسترسی زیستی کم، اثرات مفید آن را محدود می‌کند. مصطکی یک صمغ گیاهی می‌باشد که از برخی بوته‌های درخت پسته مصطکی، وارپته چیا به دست می‌آید. در این پژوهش ابتدا صمغ مصطکی به وسیله تیمار با حلال استخراج گردید. سپس اثر ۴ متغیر مستقل شامل نوع صمغ مصطکی (صمغ مصطکی طبیعی و اصلاح‌شده)، ترکیب صمغ مصطکی طبیعی و اصلاح‌شده (۱۰۰-۰ درصد)، غلظت صمغ مصطکی (۳-۱ برابر کورکومین) و مقدار منیزیم استئارات (۱۰، ۱۵ و ۲۰ درصد وزنی صمغ مصطکی)، جهت طراحی ریزپوشینه‌های حاوی کورکومین به روش امولسیون و تبخیر حلال در قالب طرح آماری ترکیب شده و به کمک نرم افزار دیزاین اکسپرت مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه میزان پایداری، حفاظت زیستی، راندمان درون‌پوشانی، میزان بارگذاری و نحوه رهائش ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورمین، جهت تعیین نمونه‌بهینه بررسی شد. نتایج نشان داد که با افزایش نسبت صمغ مصطکی به کورکومین و سهم صمغ مصطکی اصلاح‌شده و کاهش مقدار منیزیم استئارات میزان بارگذاری و کارآیی درون‌پوشانی، افزایش و میزان افت کورکومین در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی بعد از ۱۴ و ۳۰ روز نگهداری در قالب آزمون حفاظت زیستی و آزمون پایداری کاهش پیدا کرد. ریزپوشینه بهینه با نسبت صمغ مصطکی به کورکومین ۳ به ۱، سهم صمغ مصطکی اصلاح‌شده ۱۰۰ درصد و منیزیم استئارات ۱۰ درصد حاصل شد.

واژه‌های کلیدی: بهینه‌سازی، درون‌پوشانی، صمغ مصطکی، کورکومین، محیط شبیه‌سازی شده دهانی.

۱- مقدمه

بارگذاری شده در ریزپوشینه‌ها، قابلیت پایداری زیستی در شرایط درون تنی را به طور قابل توجه افزایش می‌دهد (۱۷). صمغ مصطکی یک رزین مترشحه از بوته‌های درخت پسته مصطکی، وارپته چیا می‌باشد (۲۰، ۲۷). به لحاظ شیمیایی صمغ مصطکی عمدتاً از تری‌ترین‌ها، تری‌ترپنوئیدها، اجزای اسیدی، روغن اساسی و ترکیبات فنلی مانند تیروزول، پاراهیدروکسی‌بنزوئیک، گالیک‌اسید، ترنس‌سینامیک‌اسید، وانیلیک‌اسید و پاراهیدروکسی‌فنیل استیک تشکیل شده است. امروزه از صمغ مصطکی به‌عنوان پایه‌تولید آدامس‌های جویدنی، جهت تثبیت عوامل طعم‌دهنده در فرآورده‌های لبنی و شیرینی‌ها و همچنین به‌عنوان عامل بافت‌دهنده در فرآورده‌های پخت و بستنی استفاده می‌شود. صمغ مصطکی دارای ترکیباتی می‌باشد که قابلیت شکل‌پذیری و توانایی تشکیل فیلم بسیار مناسبی را دارا می‌باشند (۴، ۱۵، ۲۱، ۲۳ و ۲۷). استفاده از صمغ مصطکی سبب افزایش پایداری و رهایش کنترل شده در سیستم‌های تحویل ترکیبات زیست‌فعال شده است (۵، ۱۸). اصلاح صمغ مصطکی به روش جداسازی ترکیبات فعال موجود در آن از طریق استخراج با حلال‌های آلی و غیر آلی سبب بهبود خصوصیات فعال‌زیستی و تشکیل فیلم می‌گردد (۸، ۲۰ و ۲۱). منیزیم استارات، نمک منیزیم اسید جرب استتاریک است که در صنایع غذایی به‌عنوان یک امولسیفایر، چسباننده، غلیظ‌کننده، روان‌کننده و ضد کف استفاده می‌شود (۹). هدف از پژوهش حاضر، اصلاح خصوصیات کاربردی صمغ مصطکی با استفاده از تیمار با حلال، درون‌پوشانی کردن کورکومین در ریزپوشینه‌های حاصل از ترکیب صمغ مصطکی اصلاح نشده و صمغ مصطکی اصلاح شده با هدف افزایش پایداری، رهایش کنترل شده و انتخاب ریزپوشینه بهینه با خصوصیات مناسب تحویل دهانی بود.

سیستم‌های تحویل ترکیبات زیست‌فعال به‌سه‌دسته کلی بر پایه امولسیون، باویژگی‌های خودساماندهی و کمپلکس‌های مولکولی تقسیم می‌شوند. درون‌پوشانی بر پایه استفاده از بیوپلیمرهایی با اجزای مختلف مزیت‌های زیادی در راستای محافظت در برابر عوامل محیطی، پوشاندن طعم‌های نامناسب و رهایش کنترل شده فراهم می‌کند. فرآیندهایی که بیشتر برای این هدف استفاده می‌شود روش امولسیون و تشکیل کمپلکس پروتئین و پلی‌ساکارید می‌باشند (۳). درون‌پوشانی با روش امولسیون و تبخیر حلال به‌طور گسترده‌ای در صنایع غذایی دارویی برای به دست آوردن رهایش کنترل شده ترکیبات زیست‌فعال مورد استفاده قرار می‌گیرد که این رهایش کنترل شده دارای مزایایی مانند ارتقا پذیرش، راحتی بیشتر مصرف‌کننده و هدفمندی رهایش ترکیبات زیست‌فعال می‌باشد (۱۱، ۳۰). مواد مورد استفاده به منظور درون‌پوشانی کردن ترکیبات زیست‌فعال می‌بایست زیست‌تخریب‌پذیر^۱ و زیست‌سازگار^۲ باشد (۲۵). بیش از چند قرن است که در تهیه مواد غذایی و پزشکی سنتی از زردچوبه استفاده می‌شود این ترکیب زرد رنگ از ریزوم^۳ گیاه کورکوما لانگا^۴ به دست می‌آید (۲، ۲۴). محدوده وسیعی از ترکیبات شیمیایی از جمله کورکومین^۵، دمتوکسی کورکومین^۶ و بیس‌دمتوکسی کورکومین از زردچوبه زردچوبه استخراج شده است (۲۲). کورکومین یادیفرولولویل-متان فعالیت‌های سلامت بخشی بسیاری از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهاب، ضد میکروب و ضد سرطان دارد (۲، ۱۴ و ۱۲). مشکل اصلی کورکومین حلالیت بسیار پایین آن در محیط آبی و زیست‌دسترسی کم و عطر و طعم ناخوشایند آن است که استفاده از آن را محدود می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که کورکومین در میزان جذب دهانی، توزیع و توانایی زیستی‌داری قدرت کم است از این رو استفاده از کورکومین

۲- مواد و روش‌ها

۱-۱- مواد

صمغ مصطکی از دانشگاه طب ایرانی، تهران تهیه گردید. کورکومین، غشا دیالیز از شرکت سیگما، آلمان تهیه شد. سایر مواد آزمایشگاهی شامل دی‌کلرومتان، پترولیوم اتر،

- 1- Biodegradable
- 2- Biocompatible
- 3- Rhizome
- 4- Curcuma longa
- 5- Curcumin
- 6- Demethoxy Curcumin

پارافین‌باویسکوزیته‌بالا، بافر فسفات نمکی، آنزیم آلفا آمیلاز مصطکی مورد استفاده، مطابق جدول (۱) می‌باشد. قارچی، از شرکت مرک، آلمان تهیه شد. مشخصات صمغ

جدول ۱- اجزای تشکیل دهنده صمغ مصطکی

ردیف	نوع ترکیب	درصد
۱	روغن اساسی (الئورزین)	۱-۳
۲	ماستیکادینونیک‌اسید	۱۰-۱۵
۳	ایزوماستیکادینونیک‌اسید	۱۰-۱۵
۴	اسیدهای تری‌ترپنیک، آلدئیدها و الکل‌ها	۴۵-۵۵
۵	پلی‌بتامیرسن	۲۰-۲۵
۶	ناخالصی	۱/۵

۲-۲- روش‌ها

۲-۲-۱- آماده‌سازی ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین

۲-۲-۱-۱- آماده‌سازی صمغ مصطکی اصلاح شده

شد. در ادامه مخلوط به مدت ۱۲ ساعت به منظور انحلال کامل نگهداری شد. آن-هگزان به کمک روتاری در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد جدا گردید. ترکیب باقیمانده جمع‌آوری گردیده و با ۳۰۰ میلی لیتر دی اتیل اتر مخلوط شد. ترکیبات محلول موجود در مخلوط دی اتیل اتر از طریق افزودن ۱۰۰ میلی لیتر محلول آبی کربنات سدیم ۵ درصد و در ادامه با افزودن ۵۰ میلی لیتر محلول آبی هیدروکسید سدیم ۰/۱ نرمال استخراج گردید. در ادامه pH مخلوط به دست آمده از مرحله قبل با افزودن آرام اسید هیدروکلریک ۱۰ درصدوزنی / حجمی در نقطه ۱ تنظیم شد گردید. سپس مقدار ۱۰۰ میلی لیتر حلال دی اتیل اتر به مخلوط اضافه شده به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۵۰ دور در دقیقه بهم زده شد. در نهایت جز (فراکسیون) اسیدی صمغ مصطکی با استفاده از روتاری تحت خلا در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد جدا گردید (۸).

۲-۲-۱-۲- تهیه فاز داخلی (سوسپانسیون استاندارد صمغ

مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده)

بدین منظور از روش مورخاد (۲۰۱۷)، استفاده گردید (۱۸). در این روش نسبت‌های وزنی ۳-۱ برابر وزنی کورکومین از صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده در ۱۲ میلی لیتر از حلال دی کلرومتان حل شد و بلافاصله مقادیر کورکومین پودری (مطابق طرح آماری) به محلول اضافه گردید، مخلوط حاصل به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق به وسیله همزن مغناطیسی جهت تشکیل سوسپانسیون یکنواخت بهم زده شد.

صمغ مصطکی به مدت ۵ دقیقه توسط آسیاب آزمایشگاهی خرد گردید و در ادامه به وسیله الک لرزشی به اندازه ذرات ۵۰ میکرون تفکیک شد. در ادامه با روش هازان^۱ (۲۰۲۰)، به منظور حذف ترکیبات هیدروکربنی نامطلوب نظیر پلی‌بتامیرسن در راستای بهبود خصوصیات فیلم‌پذیری تیمار گردید. در این روش ابتدا ۱۰ گرم از صمغ مصطکی پودر شده با دقت ۰/۰۰۱ گرم توزین گردید، سپس ۲۰۰ میلی لیتر اتانول خالص به آن اضافه شد. مخلوط صمغ مصطکی و حلال به مدت ۱۲ ساعت در حیط نگهداری گردید. در ادامه مخلوط صمغ مصطکی و حلال در ۱۵۰ دور در دقیقه، به مدت ۱۵ دقیقه بهم زده شد. سپس به مدت ۲۰ دقیقه در شرایط ایستا (ساکن) نگهداری گردید. مایع رویی (بخش شناور)^۲ جدا گردیده و ۱۵۰ میلی لیتر اتانول خالص به ترکیبات باقیمانده افزوده شد. مخلوط به دست آمده از مرحله قبل در ۱۵۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه بهم زده شد. مایع رویی حاصل جدا شده و به مایع رویی اولیه اضافه گردید. اتانول موجود در مخلوط با استفاده از روتاری در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد تبخیر گردید. مقدار ۳۰۰ میلی لیتر حلال آن-هگزان به ترکیبات باقی مانده افزوده شد. مخلوط در ۱۵۰ دور در دقیقه به مدت ۲ ساعت به هم زده

1- Hazan

2- Supernatant

۲-۱-۲-۳- تهیه پارافین حاوی منیزیم استنارات به عنوان

فاز خارجی

جهت تهیه فاز خارجی امولسیون منیزیم استنارات مطابق مقادیر مندرج در طرح آماری توزین گردید و به ۲۰۰ میلی لیتر پارافین مایع با ویسکوزیته بالا افزوده شد و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق و با سرعت ۳۰۰ دور در دقیقه بهم زده شد تا یکنواخت گردد.

۲-۱-۲-۴- تهیه ریز پوشینه‌های صمغ مصطکی طبیعی /

اصلاح شده حاوی کور کومین

بدین منظور از روش امولسیون و تبخیر حلال استفاده شد. فاز داخلی امولسیون (ترکیب حاوی صمغ مصطکی و کور کومین) به پارافین مایع با ویسکوزیته بالا و حاوی منیزیم استنارات با سرعت ۶۰ میلی لیتر در دقیقه افزوده شد. سپس سیستم امولسیون به دست آمده، در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد به مدت ۴ ساعت به منظور تبخیر دی کلرومتان به طور کامل و تشکیل ریز پوشینه با سرعت ۳۰۰ دور در دقیقه بهم زده شد. در مرحله بعدی ریز پوشینه‌های تشکیل شده با استفاده از سیستم پالایش (فیلتراسیون) تحت خلا، در دمای محیط جدا شد و با افزودن ۲۵ میلی لیتر حلال پترولیوم اتر طی دو مرحله تخلیص گردید (۱۸).

۲-۲-۲- محاسبه کارایی درون پوشانی و ظرفیت بارگذاری

برای اندازه گیری کارایی درون پوشانی کردن و ظرفیت بارگذاری در ریز پوشینه‌های صمغ مصطکی، از روش حسن^۱ و همکاران (۲۰۱۹)، با اعمال برخی تغییرات استفاده شد (۷). در این روش

ابتدا میزان کور کومین درون پوشانی نشده موجود در سطح ریز ذرات اندازه گیری گردید. بدین منظور، ابتدا ریز پوشینه های حاوی کور کومین را بعد از کاهش اندازه وارد کیسه دیالیز شدند و به مدت یک ساعت درون بشری محتوی محلول بافر فسفات نمکی^۲ (PBS) در حجم بافر ۴۰ میلی لیتر و در دمای ۴ درجه سانتیگراد قرار داده شد تا کور کومین درون- پوشانی نشده حذف گردد. میزان کور کومین آزاد شده (جذب سطحی شده) در این مرحله به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر مرئی- ماورا بنفش در طول موج ۴۲۹ نانومتر تعیین گردید. سپس ریز پوشینه‌های حاوی کور کومین با ۱۰ میلی لیتر دی کلرومتان مخلوط شده و به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه بهم زده شد تا دیواره ریز پوشینه‌ها که از جنس صمغ مصطکی بود، هضم (شکسته) شود و کور کومین محبوس شده آزاد گردد. در مرحله بعد، دی- کلرومتان در شرایط خلا و در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد تبخیر گردید. به ترکیب باقیمانده ۱۰ میلی لیتر اتانول خالص اضافه شد. مخلوط جهت کامل شدن انحلال کور کومین به مدت ۱۰ دقیقه در دمای محیط بهم زده شد. میزان جذب کور کومین درون پوشانی شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری مرئی ماورا بنفش در طول موج جذب بیشینه کور کومین (۴۲۵ نانومتر) محاسبه شد. در پایان با استفاده از نمودار جذب استاندارد کور کومین در اتانول خالص، و رابطه (۱ و ۲) کارایی درون پوشانی و میزان بارگذاری کور کومین در ریز پوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده حاوی کور کومین بر حسب درصد محاسبه گردید.

$$\text{کارایی درون‌پوشانی} = 100 \times \frac{\text{کورکومین سطحی} - \text{کورکومین کل}}{\text{کورکومین کل}} \quad (\text{رابطه ۱})$$

$$\text{ظرفیت بارگذاری} = 100 \times \frac{\text{کورکومین سطحی} - \text{کورکومین کل}}{\text{وزن کورکومین} - \text{وزن کلی ریزپوشینه}} \quad (\text{رابطه ۲})$$

ماورابنفش در طول موج ۴۲۹ نانومتر تعیین شد. تمامی آزمایشها در سه تکرار انجام گرفت و میانگین داده‌ها گزارش شد.

۲-۲-۶- رسم منحنی استاندارد کورکومین در اتانول خالص و بافر فسفات نمکی

بدین منظور محلول‌های غلظت استاندارد در مقادیر ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از کورکومین در اتانول خالص و بافر فسفات نمکی تهیه گردید و در ادامه میزان جذب نور به ترتیب در ۴۲۵ و ۴۲۹ نانومتر بوسیله دستگاه اسپکتروفتومتر تک‌شعاعی مرئی-ماورابنفش Agilent 8453، مدل G1103A، ساخت کشور آمریکا اندازه‌گیری شد. در ادامه معادله برازش به وسیله نرم‌افزار اکسل به دست آمد. ضریب همبستگی R^2 معادلات به دست آمده جهت برآورد غلظت کورکومین در اتانول خالص برابر با ۰/۹۹۹ و در بافر فسفات نمکی با $pH = 7/4$ و حاوی آنزیم آلفا-آمیلاز قارچی برابر با ۱ بود.

۲-۲-۷- انتخاب ریز پوشش‌های بهینه
ریزپوشینه‌های بهینه، دارای بیشترین راندمان درون‌پوشانی و ظرفیت بارگذاری، پایداری و حفاظت زیستی و دارای بهترین نرخ رهایش پس از طی زمان ۳۰ دقیقه در محیط شبیه‌سازی شده دهانی بود.

۲-۲-۸- تجزیه و تحلیل آماری
جامعه آماری (مطابق جدول ۲) شامل درصد صمغ مصطکی اصلاح شده و صمغ مصطکی اصلاح نشده (۱۰۰-۰ درصد)، نسبت صمغ مصطکی به کورکومین (۳-۱ برابر) و غلظت منیزیم استنارات (۲۰-۱۰ درصد وزنی صمغ مصطکی اصلاح شده) اصلاح نشده) به وسیله نرم‌افزار دیزان اکسپرت طراحی گردید. طرح آماری ترکیب شده جهت ارزیابی تاثیر متغیرهای مستقل

۲-۲-۳- ارزیابی حفاظت زیستی

به منظور بررسی اثر محافظتی دیواره تشکیل شده بر روی کورکومین درون‌پوشانی شده در شرایط زیستی، نمونه‌های حاوی کورکومین در حمام آب گرم، مجهز به همزن (شیکر) در دمای 37 ± 2 درجه سانتیگراد (شرایط مشابه بدن انسان) به مدت ۱۴ روز قرار گرفتند. در زمان‌های ۱۰، ۵ و ۱۴ روز از ریز پوشینه‌های حاوی کورکومین نمونه برداری گردیده، مقدار کورکومین در اتانول خالص با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مرئی-ماورابنفش در طول موج ۴۲۵ نانومتر قرائت گردید و در نهایت درصد افت تعیین گردید (۱).

۲-۲-۴- اندازه‌گیری پایداری

پایداری ریز پوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین پس از نگهداری به مدت یک ماه در دمای اتاق و به دور از نور (در شرایط قفسه‌ای) مورد بررسی قرار گرفت. در پایان زمان تعریف شده، غلظت کورکومین با استفاده از اندازه‌گیری جذب نور با دستگاه اسپکتروفتومتر مرئی-ماورابنفش در طول موج ۴۲۵ نانومتر تعیین گردید (۱).

۲-۲-۵- ارزیابی رهایش کورکومین از ریز پوشینه‌های

حاوی کورکومین به صورت برون‌تنی
برای انجام این آزمون، از روش زندگی^۱ و همکاران (۲۰۱۴)، با اعمال اندکی تغییرات استفاده گردید (۲۹). در این روش غلظت جمعی و درصد رهایش کورکومین با استفاده از بافر-فسفات نمکی با $pH = 7/4$ (شرایط مشابه دهانی)، حاوی ۰/۱ درصد وزنی توین ۸۰ و آنزیم آلفا-آمیلاز قارچی، محصور-شده در در یک غشا دیالیز با قابلیت عبور وزن مولکولی ۱۲ کیلو دالتون، در فواصل زمانی تعریف شده ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه، به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتری مرئی

مطالعه بر پایداری، حفاظت زیستی، راندمان درون پوشانی و میزان بارگذاری، نحوه‌هایش کورکومین به صورت برون تنی (محیط شبیه سازی شده دهانی) در نمونه‌های کورکومین درون پوشانی شده، جهت تعیین ریزپوشینه بهینه مورد استفاده قرار گرفت. پارامترهای اندازه گیری شده با استفاده از معادلات

چند جمله‌ای درجه ۲ بررسی گردید. پس از انجام آزمایش-ها در قالب روش تحقیق و استخراج داده‌ها، تجزیه و تحلیل داده بر اساس آنالیز واریانس انجام گردید، عوامل معنی دار در سطح آماری ۰/۰۱ درصد ($p < 0/01$) تعیین و مدل مربوطه مشخص شد.

جدول ۲- تیمارهای استفاده شده جهت تولید ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح نشده/ اصلاح شده حاوی کورکومین.

فکتور	درصد صمغ مصطکی اصلاح نشده	درصد صمغ مصطکی اصلاح شده	نسبت وزنی صمغ به کورکومین	درصد وزنی منیزیوم استئارات
۱	۰	۱۰۰	۱	۱۰
۲	۷۵	۲۵	۲	۲۰
۳	۵۰	۵۰	۱	۲۰
۴	۰	۱۰۰	۲	۲۰
۵	۰	۱۰۰	۲	۱۰
۶	۱۰۰	۰	۲	۱۰
۷	۵۰	۵۰	۱	۱۰
۸	۵۰	۵۰	۳	۲۰
۹	۰	۱۰۰	۱	۱۵
۱۰	۲۵	۷۵	۳	۱۵
۱۱	۱۰۰	۰	۳	۲۰
۱۲	۵۰	۵۰	۳	۱۰
۱۳	۱۰۰	۰	۳	۱۰
۱۴	۱۰۰	۰	۱	۱۰
۱۵	۰	۱۰۰	۱	۲۰
۱۶	۰	۱۰۰	۳	۲۰
۱۷	۱۰۰	۰	۱	۱۰
۱۸	۱۰۰	۰	۳	۱۵
۱۹	۵۰	۵۰	۲	۱۵
۲۰	۱۰۰	۰	۳	۱۵
۲۱	۵۰	۵۰	۱	۱۵
۲۲	۱۰۰	۰	۳	۱۰
۲۳	۱۰۰	۰	۱	۲۰
۲۴	۰	۱۰۰	۳	۱۰

۳- نتایج و بحث

۳-۱- ظرفیت بارگذاری کورکومین در ریزپوشینه‌های

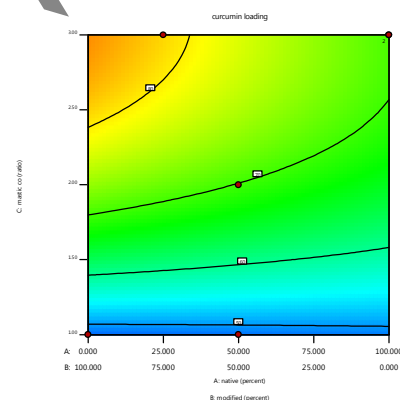
صمغ مصطکی حاوی کورکومین

نتایج حاصل از آنالیز واریانس مشخص کرد که میزان بارگذاری کورکومین در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده به عنوان تابعی از صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، اثر صمغ مصطکی اصلاح شده (B)، نسبت صمغ به کورکومین (C) و برهمکنش آن‌ها، از طریق معادله زیر قابل برآورد می‌باشد:

(معادله ۱)

$$C = 94.73(B)(C) - 9.43(B)(C)^2 - 22.79(A) + 1.62(B) + 11.28(A)(C) + 56.23(B)(C) \quad \text{میزان بارگذاری کورکومین بر حسب درصد}$$

همچنین، نتایج آنالیز واریانس نشان داد که مدل بالا کاملاً معنی‌دار می‌باشد؛ به طوریکه ضریب تعیین^۱ معادله برابر با ۰/۹۲۸ و عدم برازش^۲ معادله غیر معنی‌دار است. همانطور که در شکل (۱) نشان داده شده است، میزان بارگذاری کورکومین در ریزپوشینه صمغ مصطکی حاوی کورکومین با افزایش نسبت صمغ مصطکی به کورکومین و افزایش سهم صمغ مصطکی اصلاح شده افزایش یافته است.



شکل ۱- نمودار سطحی دو بعدی تاثیر صمغ مصطکی اصلاح- نشده (A)، اثر صمغ مصطکی اصلاح شده (B) و نسبت صمغ مصطکی به کورکومین (C) بر میزان بارگذاری ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین.

گزارشات حاکی از آن است که غلظت کلی بیوپلیمر بر روی گرانروی فاز داخلی ریزپوشینه‌ها به روش امولسیون اثر

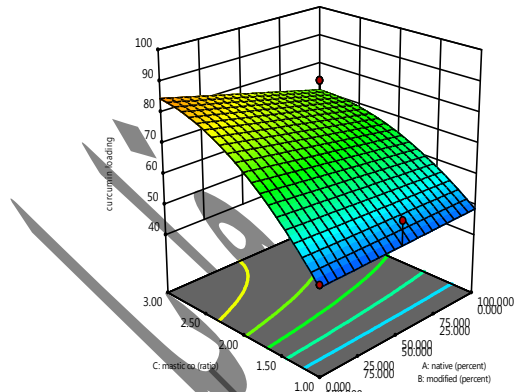
مستقیم دارد. افزایش غلظت بیوپلیمر، سبب افزایش گرانروی و در نتیجه برقراری اتصالات بیشتر بین ترکیبات دیواره‌ای با مواد هسته و افزایش ضخامت دیواره می‌گردد. بنابراین امکان قرار گرفتن و حفاظت ترکیبات هسته درون ترکیبات دیواره‌ای افزایش می‌یابد و در این حالت انتشار مواد از درون ترکیبات دیواره به خارج کمتر می‌شود. به عبارت دیگر با افزایش غلظت بیوپلیمرهای استفاده شده و به دنبال آن افزایش اندازه ریزپوشینه‌ها، امکان قرارگیری مقادیر بیشتری از ترکیبات زیست‌فعال درون مواد پوشش‌دهنده فراهم می‌گردد و به دنبال آن میزان بارگذاری ریزپوشینه‌ها افزایش می‌یابد (۲۵). موکرچی^۳ و همکاران (۲۰۰۹)، گزارش کردند که میزان بارگذاری کورکومین در ریزپوشینه‌های پلی‌لاکتیک کوگلایکولیک اسید^۴ حاوی کورکومین با افزایش غلظت بیوپلیمر افزایش یافت و میزان بارگذاری در نمونه بهینه ۱/۱۳±۹۲/۰۱ درصد بود (۱۹). مورخاد و همکاران (۲۰۱۷)، گزارش کردند که میزان بارگذاری در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی طبیعی حاوی داروهای سدیم دیکلوفناک و دیلتیازم هیدروکلرید تولید شده به روش امولسیون و تبخیر حلال، در محدوده ۸۷-۵۰ درصد بوده است (۱۸). در پژوهش حاضر میزان بارگذاری کورکومین در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده در محدوده ۸۵/۸۹-۱۲/۴۴ درصد بود.

۳-۲- کارایی درون‌پوشانی کردن کورکومین در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین

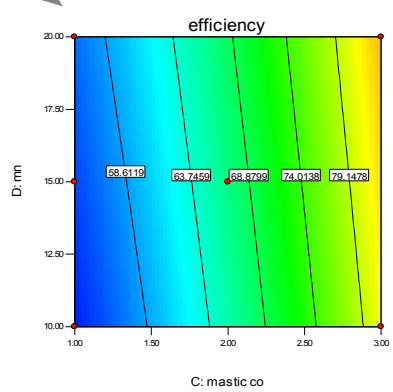
میزان کارایی ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین در تیمارهای مختلف بین ۲۳/۹۱-۱۲/۵۸ درصد تعیین گردید. بر اساس نتایج به دست آمده از تجزیه واریانس مشخص شد که کارایی ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین تحت تاثیر صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، صمغ مصطکی اصلاح شده (B)، نسبت صمغ به کورکومین (C) و مقدار منیزیم استئرات (D) و برهمکنش آن‌ها، در سطح آماری ۰/۰۱ قرار می‌گیرد و از معادله ۲ قابل برآورد می‌باشد.

اصلاح شده/ اصلاح نشده و افزایش مقدار منیزیم استنارات افزایش یافته است. مطابق آنچه که در قسمت بارگذاری درون پوشانی گفته شد، افزایش غلظت بیوپلیمر، افزایش گرانروی در فاز داخلی را به دنبال دارد که با افزایش اندازه ریزپوشینه‌ها سبب افزایش به دام انداختن ترکیبات موثره درون ریزپوشش می‌شود. از سوی دیگر افزایش سهم صمغ مصطکی اصلاح شده به دلیل بالا بردن خصوصیات فیلم‌پذیری افزایش کارایی ریزپوشینه کردن را به دنبال داشته است (۸، ۲۰ و ۲۱). همچنین افزایش مقدار منیزیم استنارات کاهش اندازه ریزپوشینه‌ها را به دنبال دارد که در این صورت نسبت سطح به حجم ریزپوشینه‌ها افزایش یافته و فضای بزرگتری جهت به دام انداختن کورکومین حاصل می‌گردد (۱۸). به خوبی مشخص شده است که افزایش غلظت صمغ/ پلیمر در فاز داخلی، گرانروی فاز داخلی را افزایش می‌دهد و در نتیجه اندازه قطرات امولسیون و در نهایت اندازه ریزذرات افزایش می‌یابد (۱۸، ۲۶ و ۲۸). از سوی دیگر نتایج کارهای تحقیقاتی حاکی از آن است که افزایش گرانروی فاز خارجی امولسیون باعث کاهش اندازه ریزذرات می‌گردد. جریان‌های حرکتی مماسی، شعاعی و محوری در فاز خارجی امولسیون در هنگام بهم‌زدن به وجود می‌آیند که در فاز خارجی با گرانروی بالاتر، گرانروی بر جریان‌های محوری غلبه می‌کند که در این صورت از ادغام قطرات کوچک بیوپلیمر و ماده موثره زیست فعال جلوگیری می‌گردد و در نتیجه ریزپوشینه‌های با اندازه کوچکتر تولید می‌گردد (۱۳، ۱۶، ۲۵ و ۳۰). همچنین مشخص شده است که افزایش مقادیر منیزیم استنارات باعث کاهش اندازه ریزپوشینه در روش تولید امولسیون و تبخیر حلال در زمان استفاده از صمغ مصطکی به عنوان بیوپلیمر شده است. که این اثر به دلیل نقش موثر تثبیت کنندگی منیزیم استنارات در جلوگیری از پدیده بهم آمیختگی^۱ قطرات و همچنین افزایش گرانروی در فاز خارجی امولسیون می‌باشد. افزایش نسبت مصطکی به ترکیب موثره باعث افزایش میزان بارگذاری ریزپوشینه شده است. غلظت بالاتر صمغ مصطکی باعث تولید ریزپوشینه‌ها با ابعاد بزرگتر می‌شود که نسبت سطح به حجم کمتری را برای از دست دادن ماده موثره ایجاد

کارآیی ریزپوشینه کردن بر حسب درصد
$$= 4/877(A) + 47/423(B) + 39/856(C) + 8352(A)(B) + 7368(B)(C) + 7242(A)(D) + 1/82(B)(D) - 7402(A)(B)(C) + 0/584(A)(B)(D) + 1/673(A)(C^2) + 2/251(B)(C^2)$$
 همچنین، نتایج آنالیز واریانس نشان داد که مدل بالا کاملاً معنی‌دار می‌باشد، به طوری که ضریب تبیین معادله برابر با ۰/۹۹۸ و عدم برازش معادله غیر معنی‌دار است.



شکل ۲- نمودار سطحی سه بعدی تاثیر صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، اثر صمغ مصطکی اصلاح شده (B) و نسبت صمغ مصطکی به کورکومین (C) بر میزان کارایی ریزپوشینه کردن در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین.



شکل ۳- نمودار سطحی دو بعدی اثر نسبت صمغ مصطکی به کورکومین (C) و میزان منیزیم استنارات (D) بر میزان کارایی ریزپوشینه کردن در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین.

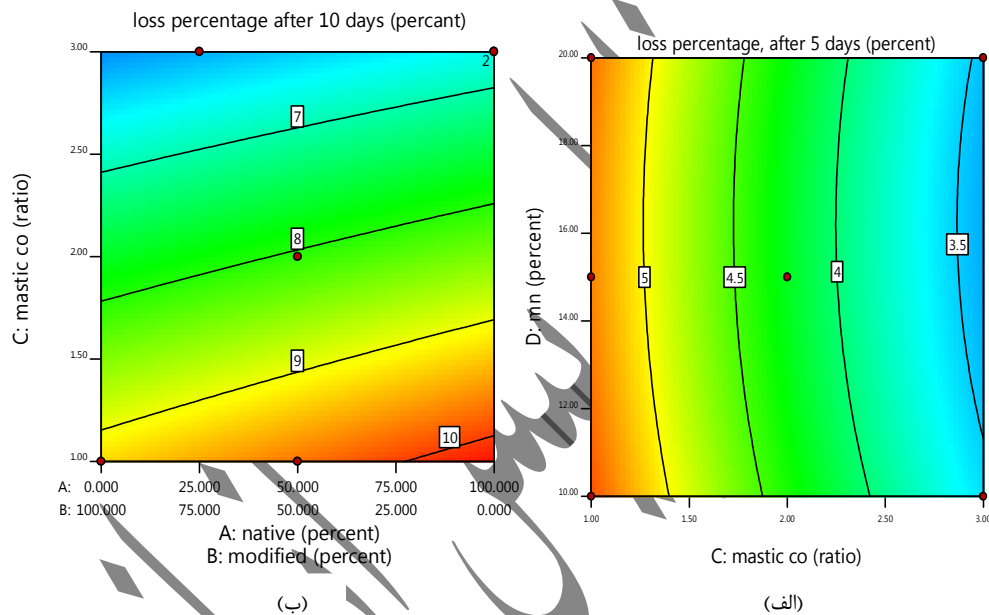
همان‌طور که از شکل‌های (۲) و (۳) مشخص می‌باشد، کارایی ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین با افزایش نسبت صمغ مصطکی نسبت به کورکومین، افزایش سهم صمغ مصطکی اصلاح شده در ترکیب صمغ مصطکی

حاوی کورکومین با افزایش غلظت پلی‌لاکتیک کوگلایکولیک اسید افزایش یافته است و این مقدار در نمونه بهینه $90/88 \pm 0/14$ گزارش شد (۱۹).

۳-۳- حفاظت زیستی ریز پوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین

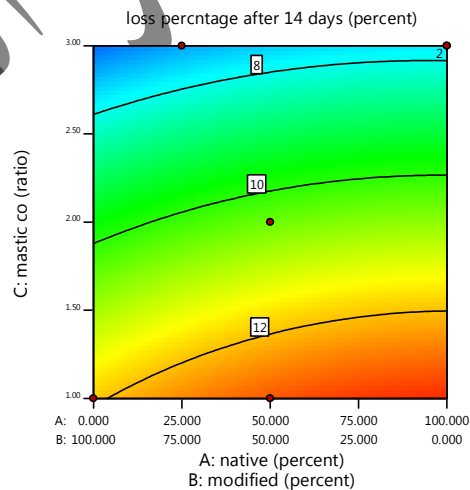
شکل شماره ۴، میزان افت کورکومین بر حسب درصد در زمان‌های مختلف نگهداری را نشان می‌دهد.

می‌کند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که غلظت صمغ مصطکی در نسبت ۱:۱ با ماده موثره به اندازه کافی برای محصور کردن ماده موثره کافی نبوده و بنابراین مقدار زیادی از ترکیبات زیست فعال از طریق ماند در فاز خارجی امولسیون در خلال درون پوشانی کردن به روش امولسیون و تبخیر حلال، از دسترس خارج می‌شود (۱۸). موکرجی و همکاران (۲۰۰۹)، گزارش کردند که راندامان درون پوشانی کردن کورکومین در ریز پوشینه‌های پلی‌لاکتیک کوگلایکولیک اسید



(ب)

(الف)



(ج)

شکل ۴- نمودار سطحی دو بعدی درصد افت کورکومین درون ریز پوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده/ اصلاح نشده در زمان‌های ۵، ۱۰ و ۱۴ روز از دوره نگهداری.

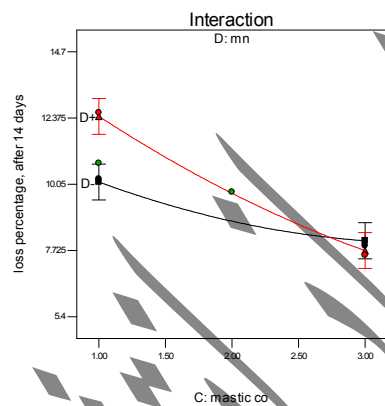
ریزپوشینه را در معرض عوامل تخریب کننده قرار می‌دهد. نتایج حاصل از آنالیز واریانس مشخص کرد که میزان افت در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده/ اصلاح نشده به عنوان تابعی از صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، اثر صمغ- مصطکی اصلاح شده (B)، نسبت صمغ به کور کومین (C)، مقدار منیزیم استتارات (D) و برهمکنش آن‌ها در سطح آماری ۰/۰۱ درصد، از طریق معادله زیر قابل برآورد می‌باشد:

(معادله ۳)

$$147 \cdot 0.34 + 14/117(B) + 16/272(A) = \text{درصد افت کور کومین در انتهای روز ۱۴}$$

$$(A)(B) - 1/780(A)(C) - 0/171(A)(D) - 1/666(B)(C) - 0/112(B)(D) + 0/3(C)(D) - 0/339(C^2) + 1/004(D^2) + 2/251(B)(C^2)$$

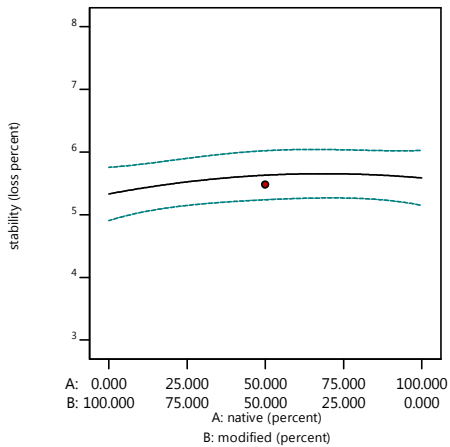
همچنین، نتایج آنالیز واریانس نشان داد که مدل بالا کاملاً معنی دار می‌باشد، به طوری که ضریب تعیین معادله برابر با ۰/۹۷۴ و عدم برازش معادله غیر معنی دار است.



شکل ۵- نمودار برهمکنش نشان دهنده اثر متقابل نسبت صمغ مصطکی اصلاح شده/ اصلاح نشده به کور کومین (C) و مقدار منیزیم استتارات (D) بر درصد افت کور کومین درون پوشانی شده. نمودار خطی بالایی و پایینی به ترتیب نشان دهنده مقادیر بالایی و پایینی منیزیم استتارات هستند.

همان طور که از شکل (۵) مشخص می‌باشد در مقادیر بالاتر منیزیم استتارات تاثیر افزایش نسبت صمغ مصطکی (اعم از اصلاح شده و اصلاح نشده) به کور کومین بر محافظت کور کومین بیشتر است. به بیان دیگر نسبت‌های بالاتر بیوپلیمر اثرات نامطلوب منیزیم استتارات بر پایداری کور کومین را کمتر می‌کند و به بیان دیگر افزایش مقدار منیزیم استتارات در نسبت‌های پایین تر بیوپلیمر تاثیر بیشتری بر میزان افت کور کومین داشته است.

شکل (الف)، (ب) و (ج) به ترتیب نشانگر میزان درصد افت کور کومین درون پوشانی شده در ریز پوشینه‌های از جنس صمغ مصطکی در زمان‌های ۵، ۱۰ و ۱۴ روز از زمان نگهداری در شرایط تعریف شده برای انجام آزمون حفاظت زیستی می‌باشد. همان‌طور که از شکل (الف) مشخص می‌باشد، میزان افت کور کومین در زمان‌های اولیه نگهداری به طور عمده به نسبت صمغ مصطکی اصلاح شده/ اصلاح نشده به کور کومین، وابسته می‌باشد. مطابق شکل (۴) با افزایش این نسبت از میزان افت کور کومین کاسته شده است که بیانگر نقش محافظتی صمغ مصطکی می‌باشد. گزارشات حاکی از آن است که با افزایش سهم بیوپلیمر در عمل درون پوشانی کردن بر اثر محافظت کنندگی آن افزوده شده است (۱۵، ۱۹). از سوی دیگر نوع صمغ مصطکی اصلاح شده و اصلاح نشده در بازه زمانی ۵ روز تاثیر معنی داری بر روند افت کور کومین نداشته است. به نظر می‌رسد در زمان‌های ابتدایی آزمون، کور کومین مستقر در سطح ریزپوشینه‌ها یا کور کومین با اتصال ضعیف دستخوش تخریب گردیده است. اشکال (ب) و (ج) نشانگر این واقعیت هستند که میزان افت کور کومین درون پوشانی شده در روزهای ۱۰ و ۱۴ از زمان نگهداری علاوه بر نسبت صمغ مصطکی اصلاح شده/ اصلاح نشده به کور کومین، تابع نوع صمغ مصطکی اصلاح شده و اصلاح نشده قرار گرفته است. با افزایش میزان صمغ مصطکی اصلاح شده از میزان افت کور کومین درون پوشانی شده کاسته شده است که بیانگر نقش محافظتی مطلوب صمغ مصطکی اصلاح شده می‌باشد. بسیاری از گزارشات افزایش خصوصیات فیلم‌پذیری و نقش محافظتی صمغ مصطکی به وسیله تیمار با حلال‌های مختلف را تایید کرده‌اند (۲۰، ۲۱). از سوی دیگر مشخص شد که افزایش میزان منیزیم استتارات، افزایش میزان افت کور کومین در روزهای ۱۰ و ۱۴ از زمان نگهداری را به دنبال داشته است که میزان افت در انتهای روز ۱۴ از زمان نگهداری بیشتر بوده است. گزارشات حاکی از آن است که افزایش میزان منیزیم استتارات در روند تولید ریزپوشینه‌ها به روش امولسیون و تبخیر حلال، سبب افزایش گرانیروی در فاز خارجی و کاهش اندازه ریزپوشینه‌ها شده است (۱۸). از این رو به نظر می‌رسد افزایش نسبت سطح به حجم در اثر افزایش مقدار منیزیم استتارات سطح بیشتری از



شکل ۷- نمودار درصد افت کورکومین در ریزپوشینه‌های

صمغ مصطکی حاوی کورکومین به عنوان تابعی از صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، صمغ مصطکی اصلاح شده (B) در مقادیر متوسط منیزیم استنارات (در مقدار ۱۵ درصد وزنی صمغ مصطکی) و نسبت صمغ مصطکی به کورکومین (۲:۱)

شکل (۷) نشان می‌دهد که در مقادیر متوسط منیزیم استنارات و نسبت صمغ مصطکی به کورکومین، با افزایش سهم صمغ مصطکی اصلاح شده از میزان افت کورکومین درون پوشانی شده در مدت زمان نگهداری کاسته شده است. به بیان دیگر افزایش سهم صمغ مصطکی اصلاح شده در ترکیب صمغ مصطکی اصلاح شده/اصلاح نشده افزایش پایداری کورکومین را به دنبال داشته است. همان طور که در قسمت‌های قبلی اشاره شد، افزایش غلظت بیوپلیمر در فاز داخلی و افزایش مقدار منیزیم استنارات در فاز خارجی، به دلیل تاثیر برگرانروی امولسیون به ترتیب افزایش و کاهش اندازه ریزپوشینه را به دنبال دارد که این تغییرات به نوبه خود افزایش و کاهش پایداری ریزپوشینه را سبب می‌شود. از سوی دیگر افزایش سهم صمغ مصطکی اصلاح شده به دلیل افزایش خصوصیات تشکیل فیلم، افزایش پایداری ریزپوشینه را به دنبال دارد.

۳-۵- بررسی رهايش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین

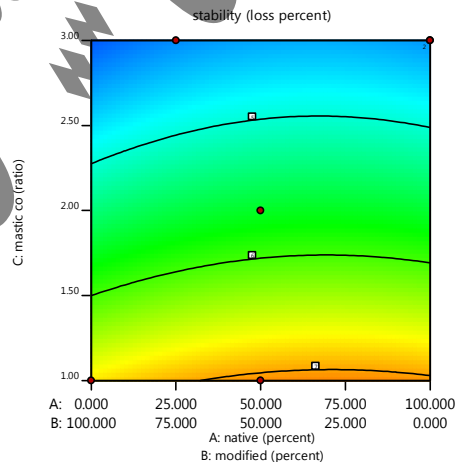
در این پژوهش، حداکثر زمان بررسی میزان رهايش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین، در پایان زمان ۳۰ دقیقه به عنوان مدت زمان استاندارد و تعریف شده عمل تحویل دهانی در نظر گرفته شد (۱۰).

۳-۴- پایداری ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین میزان افت کورکومین در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده/اصلاح نشده در محدوده ۷/۵۵-۳/۹۲ درصد اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل از آنالیز واریانس مشخص کرد که میزان افت در ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده/اصلاح نشده به عنوان تابعی از صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، صمغ مصطکی اصلاح شده (B)، نسبت صمغ به کورکومین (C) و میزان منیزیم استنارات (D) و برهمکنش آن‌ها، در سطح آماری ۰/۰۱ درصد از طریق معادله زیر قابل برآورد می‌باشد:

(معادله ۴)

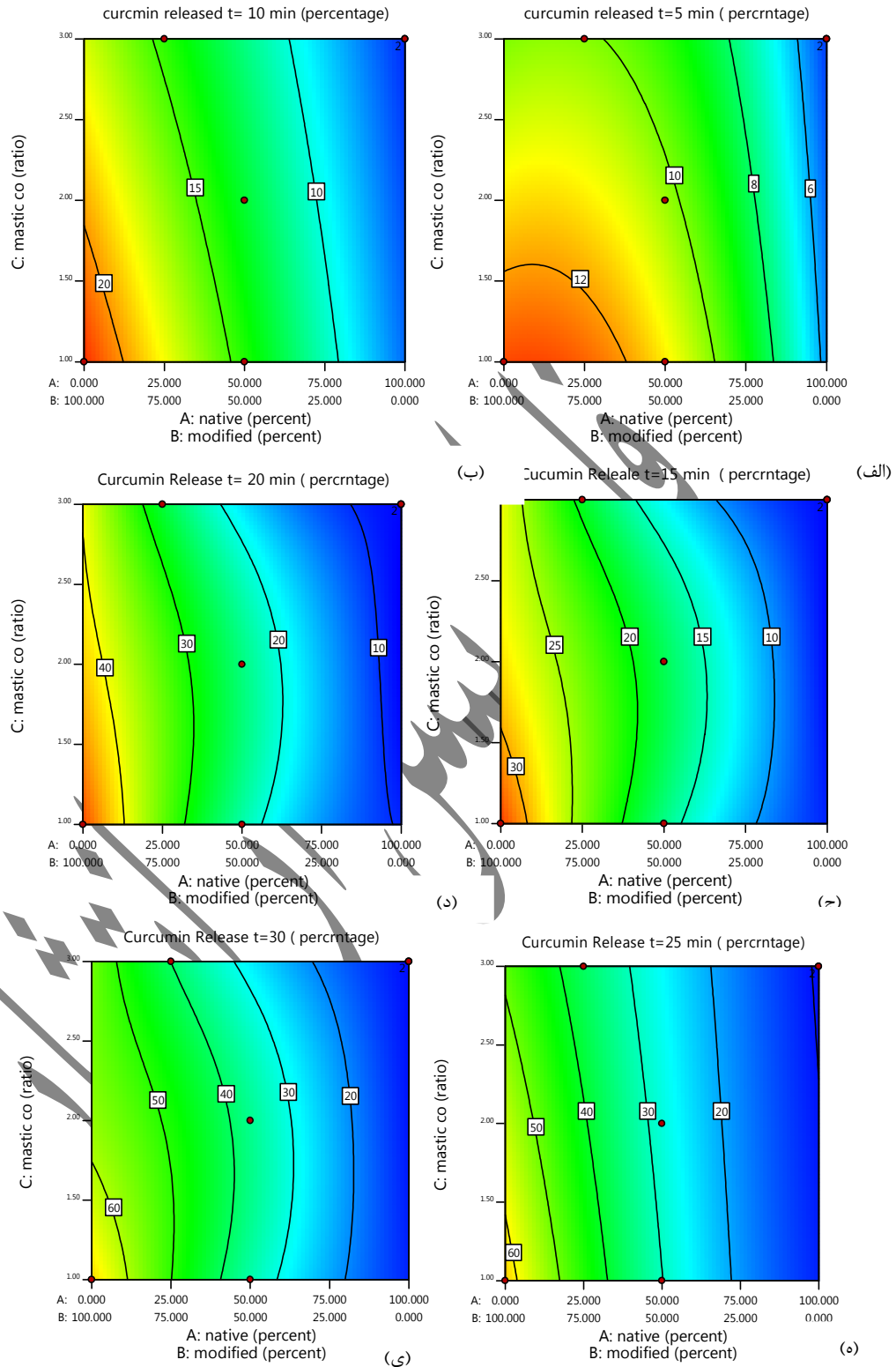
$$Y = 9.709(A) + 10.352(B) + 0.786(A)(B) - 1.977(A)(C) - 0.1(A)(D) - 1.940(B)(C) - 0.199(B)(D) - 0.0004(C)(D) + 0.174(C^2) + 0.005(D^2)$$

همچنین، نتایج آنالیز واریانس نشان داد که مدل بالا کاملاً معنی‌دار می‌باشد؛ به طوری که ضریب تبیین معادله برابر با ۰/۹۶۴ و عدم برازش معادله غیر معنی‌دار است.



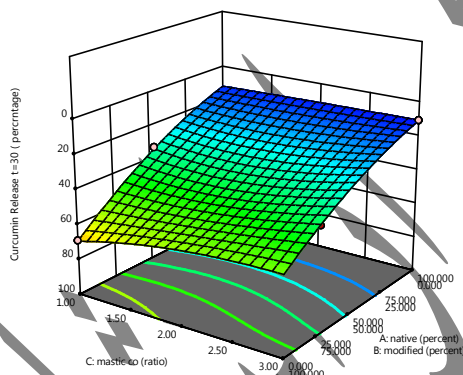
شکل ۶- نمودار دو بعدی درصد افت کورکومین در

ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی حاوی کورکومین به عنوان تابعی از صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، صمغ مصطکی - اصلاح شده (B) و نسبت صمغ مصطکی به کورکومین (C)



شکل ۸- نمودار سطحی دوبعدی درصد رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده در زمان‌های ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه از زمان رهائش در محیط شبیه‌سازی شده دهانی.

کوچکتر ریزپوشینه‌ها به دلیل ایجاد سطح موثر بزرگتر، توانایی بیشتری جهت آزادسازی ترکیبات پوشش داده شده داشته باشد. به دلیل اهمیت میزان رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده حاوی کورکومین پس از زمان ۳۰ دقیقه، جهت طراحی سامانه موثر تحویل دهانی، این زمان مورد مطالعه بیشتری قرار گرفت. شکل (۹)، نقش عوامل تاثیرگذار بر نرخ رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده پس از زمان ۳۰ دقیقه در خلال آزمون رهائش در محیط شبیه‌سازی شده دهانی را نشان می‌دهد. همان‌طور که از شکل مشخص می‌باشد، با افزایش سهم صمغ مصطکی اصلاح شده در غلظت‌های ثابت از صمغ (مجموع صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده) نرخ رهائش کورکومین در محیط شبیه‌سازی شده دهانی به طور معنی‌داری افزایش یافته است.



شکل ۹- نمودار سه بعدی اثر صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، اثر صمغ مصطکی اصلاح شده (B) و نسبت صمغ مصطکی به کورکومین (C) بر نرخ رهائش کورکومین در زمان رهائش ۳۰ دقیقه در محیط شبیه‌سازی شده دهانی.

نتایج حاصل از آنالیز واریانس مشخص کرد که نرخ رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده در محیط شبیه‌سازی شده دهانی، به عنوان تابعی از صمغ مصطکی اصلاح نشده (A)، اثر صمغ مصطکی اصلاح شده (B)، نسبت صمغ به کورکومین (C) و میزان منیزیم استنارات (D) و برهمکنش آن‌ها، در سطح آماری ۰/۰۱ درصد از طریق معادله زیر قابل برآورد می‌باشد:

در شکل (۸)، نمودارهای سطحی دوبعدی (الف)، (ب)، (ج)، (د)، (ه) و (ی) به ترتیب نمایانگر رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه از زمان رهائش در محیط شبیه‌سازی شده دهانی می‌باشند. مطابق نتایج به دست آمده نرخ رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده در تمامی زمان‌های مورد مطالعه به نسبت صمغ به کورکومین، ترکیب صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده و میزان منیزیم استنارات وابسته می‌باشد، که در این میان نسبت صمغ به کورکومین تاثیر بیشتری داشته است. نرخ رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده در زمان‌های ۵ دقیقه از محدوده ۲۹/۵۹-۵/۱۱ درصد، ۱۵ دقیقه در محدوده ۳۴/۹۸-۵/۷۳ درصد، ۲۰ دقیقه در محدوده ۵۰/۹۵-۸/۱۲ درصد، ۲۵ دقیقه در محدوده ۷۶/۷۳-۸/۹۳ درصد و ۳۰ دقیقه در محدوده ۸۴/۴-۱۰/۱۷ درصد تعیین شد. طبق نتایج به دست آمده، مشخص شد که سازوکار رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده دارای یک روند پیوسته و تدریجی می‌باشد هر چند که شدت رهائش، در صورت وجود صمغ مصطکی اصلاح شده در ساختار دیواره دارای شیب بسیار تندتری بود. می‌توان گفت دلیل این امر، تغییر ساختار (بهبود حلالیت) صمغ مصطکی اصلاح شده بوده است که منجر به افزایش رهائش سریع اولیه و بهبود ساز و کار رهائش گردیده است. افزایش مقدار منیزیم استنارات نیز دارای اثرات مشابهی بود. نتایج نشان داد که با افزایش مقدار منیزیم استنارات، نرخ رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده / اصلاح نشده در تمامی زمان‌های نمونه‌برداری افزایش یافته است که این افزایش پس از زمان‌های ۲۵ و ۳۰ دقیقه از مدت زمان رهائش بیشتر بوده است. گزارشات حاکی از آن است که افزایش مقادیر منیزیم استنارات در فاز خارجی امولسیون در روش درون پوشانی به روش امولسیون و تبخیر حلال سبب افزایش گرانیوی و کاهش اندازه ریز پوشینه‌های تولید شده می‌گردد (۱۸). از این رو می‌توان انتظار داشت که ابعاد

(معادله ۵)

غلظت ۰/۱ نرمال در یک ساعت نخست از آزمون رهایش کمتر از ۱۰ درصد بوده است (۱۸).

$$12/322(A) + 76/769(B) - 1/061 = \text{نرخ رهایش کورکومین پس از ۳۰ دقیقه}$$

$$(A)(C) + 0/257(A)(D) - 7/052(B)(C) + 1/652(B)(D)$$

۳-۶- تعیین فرمولاسیون بهینه

در جدول (۳)، فرمولاسیون بهینه خروجی از نرم افزار دیزاین اکسپرت جهت تعیین ریزپوشینه بهینه با دارا بودن بیشترین کارایی درون پوشانی کردن، بیشترین مقدار کورکومین بارگذاری شده، بالاترین مقادیر حفاظت زیستی و پایداری و بیشترین نرخ رهایش کورکومین پس از ۳۰ دقیقه در محیط شبیه سازی شده دهانی آورده شده است.

همچنین، نتایج آنالیز واریانس نشان داد که مدل بالا کاملاً معنی دار می باشد؛ به طوری که ضریب تبیین معادله برابر با ۰/۹۸۴ می باشد اما عدم برازش معادله معنی دار محاسبه گردید. مورخاد و همکاران (۲۰۱۷)، گزارش کردند که میزان رهایش سدیم دیکلوفناک و دپلتیازم هیدروکلرید از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی طبیعی تولید شده به روش امولسیون و تبخیر حلال، در محلول هیدروکلریک اسید با

جدول ۳- ویژگی فرمولاسیون بهینه ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح نشده/ اصلاح شده حاوی کورکومین

ردیف	شاخص	مقدار
۱	نسبت صمغ به کورکومین	۳:۱
۲	درصد صمغ مصطکی اصلاح نشده	۰
۳	درصد صمغ مصطکی اصلاح شده	۱۰۰
۴	مقدار منیزیم استئارات (بر حسب درصد وزنی/ وزنی صمغ مصطکی)	۱۰
۵	ظرفیت بارگذاری	٪۸۹/۸۵
۶	کارایی درون پوشانی	٪۹۰/۳۱
۷	درصد افت بر اساس آزمون حفاظت زیستی	۶/۳۱
۸	درصد افت بر اساس آزمون پایداری	۴/۶۱
۹	نرخ رهایش پس از ۳۰ دقیقه	٪۶۰/۰۱
۹	مقبولیت	٪۸۶/۹

کورکومین با استفاده از صمغ مصطکی اصلاح شده روشی مناسب برای کاهش میزان افت، افزایش پایداری و حفظ ارزش غذایی کورکومین و بهبود خصوصیات رهایش کورکومین می باشد؛ که می تواند امکان استفاده از کورکومین درون پوشانی شده در صمغ مصطکی اصلاح شده در فرآورده های غذایی بر پایه تحویل دهانی را محقق سازد.

مطابق جدول (۳)، ریزپوشینه بهینه، زمانی تشکیل می گردد که نسبت صمغ به کورکومین ۳ به ۱، میزان صمغ مصطکی اصلاح نشده، درصد، میزان صمغ مصطکی اصلاح شده ۱۰۰ درصد و مقدار منیزیم استئارات ۱۰ درصد وزنی صمغ مصطکی باشد. نظر به آن چه گفته شد، ریزپوشینه تولید شده با تیمار شماره ۲۴ مندرج در جدول (۲) به عنوان ریزپوشینه بهینه انتخاب می گردد.

۵- منابع

۱. میرپور ف. ۱۳۹۴. غنی سازی شربت گلاب به عنوان یک نوشیدنی سنتی گیاهی با استفاده از کوئرستین و کورکومین نانو درون پوشانی شده. پایان نامه کارشناسی ارشد. گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شیراز.
2. Aggarwal B. B, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold.

۴- نتیجه گیری

نتایج نشان داد که اصلاح صمغ مصطکی طبیعی به وسیله تیمار با حلال و به کارگیری روش امولسیون و تبخیر حلال منجر به ریز پوشینه کردن مطلوب کورکومین می گردد. با توجه به نتایج به دست آمده ملاحظه شد که ریزپوشینه کردن

14. Maheshwari R. K, Singh A. K, Gaddipati J, Srimal R. C. 2006. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life sciences*. 2006; 78(18): 2081-2087.
15. Mavrakis C, Kiosseoglou V. The structural characteristics and mechanical properties of biopolymer/mastic gum microsized particles composites. *Food hydrocolloids*. 2008; 22(5):854-861.
16. McGee J. P, Singh M, Li X. M, Qiu H, O'hagan D. T. The encapsulation of a model protein in poly (D, L lactide-co-glycolide) microparticles of various sizes: an evaluation of process reproducibility. *Journal of microencapsulation*. 1997; 14(2):197-210.
17. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 85: 102-112.
18. Morkhade D. M. Evaluation of gum mastic (*Pistacia lentiscus*) as a microencapsulating and matrix forming material for sustained drug release. *asian journal of pharmaceutical sciences*. 2017; 12(5):424-432.
19. Mukerjee A, Vishwanatha J. K. Formulation, characterization and evaluation of curcumin-loaded PLGA nanospheres for cancer therapy. *Anticancer research*. 2009; 29(10): 3867-3875.
20. Pachi V. K, Mikropoulou E. V, Gkiouvetidis P, Siafakas K, Argyropoulou A, Angelis A, ... & Halabalaki M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Chios mastic gum (*Pistacia lentiscus* var. Chia, Anacardiaceae): A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020; 254: 112485.
21. Paraschos S, Magiatis P, Gousia P, Economou V, Sakkas H, Papadopoulou C, Skaltsounis A. L. Chemical investigation and antimicrobial properties of mastic water and its major constituents. *Food chemistry*. 2011; 129(3), 907-911.
22. Revathy S, Elumalai S, Antony M. B. Isolation, purification and identification of curcuminoids from turmeric (*Curcuma longa* L.) by column chromatography. *Journal of Experimental sciences*. 2011; 2(7).
23. Schoina V, Terpou A, Bosnea L, Kanellaki M, Nigam P. S. Entrapment of *Lactobacillus casei* ATCC393 in the viscus matrix of *Pistacia terebinthus* resin for functional myzithra cheese manufacture. *LWT*. 2018; 89: 441-448.
- The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease*. 2007; 1-75.
3. Boostani S, Jafari S. M. A comprehensive review on the controlled release of encapsulated food ingredients; fundamental concepts to design and applications. *Trends in Food Science & Technology*. 2021; 109: 303-321.
4. Burešová I, Salek R. N, Varga E, Masaříková L, Bureš D. The effect of Chios mastic gum addition on the characteristics of rice dough and bread. *LWT-Food science and Technology*. 2017; 81:299-305.
5. Deshpande R. D, Gowda D. V, Mahammed N. Design of *Pistacia lentiscus* (mastic gum) controlled release spheroids and investigating the influence of roll compaction. *Industrial Crops and Products*. 2013; 44:603-610.
6. Ghaderi R, Stureson C, Carlfors J. Effect of preparative parameters on the characteristics of poly d, l-lactide-co-glycolide) microspheres made by the double emulsion method. *International journal of pharmaceuticals*. 1996; 141(1-2): 205-216.
7. Hasan M, Elkhoury K, Kahn C. J, Arab-Tehrany E, Linder M. Preparation, characterization, and release kinetics of chitosan-coated nanoliposomes encapsulating curcumin in simulated environments. *Molecules*. 2019; 24(10): 2023.
8. Hazan Z, Lucassen A. C. 2020. *U.S. Patent No. 10,561,670*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
9. Hobbs C. A, Saigo K, Koyanagi M, Hayashi S. M. Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential. *Toxicology Reports*. 2017; 4: 554-559.
10. Jacobsen J, Christrup L. L, Jensen N. H. Medicated chewing gum: Pros and Cons. *American journal of drug delivery*. 2004; 2: 75-88.
11. Kakran M, Antipina M. N. Emulsion-based techniques for encapsulation in biomedicine, food and personal care. *Current Opinion in Pharmacology*. 2014; 18: 47-55.
12. Karthikeyan, A., Young, K. N., Moniruzzaman M, Beyene A. M, Do K, Kalaiselvi S, Min T. 2021. Curcumin and its modified formulations on inflammatory bowel disease (IBD): The story so far and future outlook. *Pharmaceutics*. 2021; 13(4): 484.
13. Lin Y. H, Vasavada R. C. Studies on microencapsulation of 5-fluorouracil with poly (ortho ester) polymers. *Journal of microencapsulation*. 2000; 17(1):1-11.

28. Yan C, Resau J. H, Hewetson J, West M, Rill W. L, Kende M. Characterization and morphological analysis of protein-loaded poly (lactide-co-glycolide) microparticles prepared by water-in-oil-in-water emulsion technique. *Journal of Controlled Release*. 1994; 32(3): 231-241.
29. Zandi M, Mohebbi M, Varidi M, Ramezani N. Evaluation of diacetyl encapsulated alginate-whey protein microspheres release kinetics and mechanism at simulated mouth conditions. *Food research international*. 2014; 56: 211-217.
30. Zhang R, Belwal T, Li L, Lin X, Xu Y, Luo Z. Recent advances in polysaccharides stabilized emulsions for encapsulation and delivery of bioactive food ingredients: A review. *Carbohydrate polymers*. 2020; 242: 116388.
24. Strimpakos A. S, Sharma R. A. 2008. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxidants & redox signaling*. 2008; 10(3):511-546.
25. Tan C, Mc Clements D. J. Application of advanced emulsion technology in the food industry: A review and critical evaluation. *Foods*. 2021; 10(4):812.
26. Thanpitcha T, Sirivat A, Jamieson A. M, Rujiravanit, R. Preparation and characterization of polyaniline/chitosan blend film. *Carbohydrate polymers*. 2006; 64(4): 560-568.
27. Xynos N, Termentzi A, Fokialakis N, Skaltsounis L. A, Aligiannis N. Supercritical CO₂ extraction of mastic gum and chemical characterization of bioactive fractions using LC-HRMS/MS and GC-MS. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2018; 133: 349-356.

(Original Research Paper)

Optimization of Physico-chemical Properties and Release of Microencapsulated Curcumin in Gum Mastic Biopolymer

Ehsan Fayzi Karim Abadi¹, Alireza Sadeghi Mahoonak^{2*}, Mohammad Ghorbani³, Hoda Shahiri Tabarestani⁴, Zahra Ataei⁵

1-Ph.D Student of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.

Professor, Department of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.

Associate Professor, Department of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.

Assistant professor, Department of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources, Gorgan, Iran.

Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.

Received:12/12/2022

Accepted:19/01/2023

DOI: [10.30495/jfst.2023.1974806.1839](https://doi.org/10.30495/jfst.2023.1974806.1839)

Abstract

Curcumin is a bioactive, lipophilic natural compound with anti-Oxidant, anti-inflammatory, anti-microbial and anti-cancer activities. Bioavailability and beneficial effects of Curcumin are restricted by its low solubility in water. Gum Mastic is a natural resin obtained from broad-leaved variety of *Pistacia lentiscus*. In this study Gum Mastic was modified by solvent treatment at the first. Then microparticles containing Curcumin were prepared by emulsion solvent evaporation method. Effects of 4 factors, including the type of Gum Mastic (natural/modified), the ratio of natural and modified Gum Mastic, the Gum Mastic -Curcumin ratio (1-3) and the amount of Magnesium Stearate (10, 15 and 20% basis Gum Mastic weight) were investigated by combined statistical design in Design-Expert software. The stability, biological protection, encapsulation efficiency and loading capacity and release rate were investigated in order to determine the optimal microcapsule. The results showed that by increasing the ratio of Gum Mastic to Curcumin, the of modified Gum Mastic ratio and decreasing the amount of Magnesium Stearate, the encapsulation efficiency and loading capacity were increased and encapsulated Curcumin loss percent was decreased after 14 and 30 days. Optimal microcapsule was obtained with the ratio of gum mastic to curcumin 3:1, the proportion of modified mastic gum 100% and magnesium stearate 10%.

Keywords: Curcumin, Encapsulation, Gum Mastic, Optimization, Simulated Mouth Condition.

*Corresponding Author: sadeghiaz@yahoo.com