

## Investigating the effects of modified Mastic Gum microcapsule containing Curcumin on MCF-7 cell line by MTT test

Ehsan Fayzi Karim Abadi<sup>1</sup>, Alireza Sadeghi Mahoonak<sup>2\*</sup>, Mohammad Ghorbani<sup>3</sup>,  
Hoda Shahiri Tabarestani<sup>4</sup>, Zahra Ataie<sup>5</sup>

<sup>1</sup>PhD. Student, Department of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources (GUASNR), Gorgan, Iran

<sup>2</sup>Professor, Department of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources (GUASNR), Gorgan, Iran, Email: sadeghiaz@yahoo.com

<sup>3</sup>Associate Professor, Department of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources (GUASNR), Gorgan, Iran

<sup>4</sup>Assistant Professor, Department of Food Science and Technology, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources (GUASNR), Gorgan, Iran

<sup>5</sup>Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Alborz University of medical sciences, Karaj, Iran

### Article Info

**Article type:**  
Research Full Paper

### Article history:

Received: 18/12/2022  
Revised: 17/04/2023  
Accepted: 30/04/2023

### Keywords:

Encapsulation  
Chemical Modification  
Curcumin  
Mastic Gum  
MTT Test

### ABSTRACT

**Background and objectives:** Breast cancer is the second leading cause of cancer-related death among women in the world. To date, chemotherapy has been the most common treatment for breast cancer. However, some natural compounds have been used as chemical alternative treatments for breast cancer due to their wide range of bioactive properties and low toxicity in human and animal models. Curcumin is a natural polyphenol with antioxidant, anti-inflammatory, anti-microbial and anti-cancer properties. The therapeutic capability of Curcumin is remarkably restricted by its low solubility in water and low bioavailability. Therefore, it needs suitable carriers. Mastic gum is a natural resin obtained from broad-leaved variety of *Pistacia lentiscus*. The purpose of this research is the chemical treatment of natural Mastic gum (chemical modification), the production of modified Mastic gum microcapsule containing curcumin, and investigation of its morphological characteristics, zeta potential, particle size distribution, release mode in the simulated oral environment, and the effects on viability of MCF-7 cell line.

**Materials and methods:** This study was performed by an in vitro assay and the anticancer effects of Mastic gum microcapsule containing Curcumin were determined by MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide). The surface morphology, zeta potential and particle size distribution of modified Mastic gum microcapsule containing curcumin was investigated by FE-SEM, Zetasizer respectively.

**Results:** The images obtained from the scanning electron microscope showed that the modified Mastic gum microcapsule containing Curcumin had a smooth surface, without pores and a spherical

---

---

appearance. The microcapsule particle size was in the range of 2093-5050 nm, the average size of the particles (equivalent radius) was 3093 nm. Zeta potential was measured  $-4.66 \pm 0.2$  (mv). Correlation coefficient in the Korsmeyer-Peppas mathematical model to evaluate the release pattern of curcumin from the modified Mastic Gum Microcapsule containing Curcumin had the highest value. Furthermore, results of MTT analysis demonstrated that modified Mastic gum microcapsule containing Curcumin had more cytotoxic effect (reduction effect) on breast cancer MCF-7 cell line, after 48 and 72 h of incubation compare free Curcumin in same dosage. The  $IC_{50}$  of modified Mastic gum microcapsule containing Curcumin was found to be  $3.830 \mu\text{g ml}^{-1}$  after 48 h of incubation, while that of free Curcumin was calculated to be about  $6.460 \mu\text{g ml}^{-1}$ . The  $IC_{50}$  of modified Mastic Gum microcapsule containing Curcumin after 72 h incubation was found to be  $2.014 \mu\text{g ml}^{-1}$ , while that of free Curcumin calculated to be about  $4.528 \mu\text{g ml}^{-1}$ .

**Conclusion:** The findings indicated that modified Mastic gum microcapsule containing curcumin significantly prevents the growth of breast cancer cell line MCF-7. Furthermore, the results showed that the surface morphology, zeta potential and particle size distribution of modified Mastic gum microcapsule containing curcumin are suitable for using in food systems based on oral delivery.

---

**Cite this article:** Fayzi Karim Abadi, E., Sadeghi Mahoonak, A.R., Ghorbani, M., Shahiri Tabarestani, H., Ataie, Z. 2024. Investigating the effects of modified Mastic Gum microcapsule containing Curcumin on MCF-7 cell line by MTT test. *Food Processing and Preservation Journal*, 15(4), 63-86.



© The Author(s).

DOI:

Publisher: Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources

---

### بررسی اثر ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین بر زنده مانی رده سلولی MCF-7 به روش آزمون MTT

احسان فیضی کریم‌آبادی<sup>۱</sup>، علیرضا صادقی ماهونک<sup>۲\*</sup>، محمد قربانی<sup>۳</sup>، هدی شهری طبرستانی<sup>۴</sup>، زهرا عطایی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران

<sup>۲</sup> استاد گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران، رایانامه: sadeghiaz@yahoo.com

<sup>۳</sup> دانشیار گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران

<sup>۴</sup> استادیار گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، گرگان، ایران

<sup>۵</sup> استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
<b>نوع مقاله:</b> مقاله کامل علمی-پژوهشی	<b>سابقه و هدف:</b> سرطان پستان دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان در جهان است. تا به امروز، شیمی درمانی رایج ترین درمان برای سرطان پستان بوده است. با این حال، برخی از ترکیبات طبیعی به دلیل طیف وسیعی از ویژگی‌های زیست‌فعالی و سمیت کم در مدل‌های انسانی و حیوانی، به عنوان درمان‌های جایگزین شیمیایی برای سرطان پستان استفاده شده‌اند. کورکومین یک پلی‌فنول طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد میکروبی و ضدسرطانی است. قابلیت درمانی کورکومین به طور قابل توجهی به دلیل حلالیت نسبتاً کم در آب و فراهمی زیستی پایین، محدود می‌گردد، بنابراین نیاز به حامل‌های مناسب دارد. صمغ مصطکی یک ترکیب طبیعی است که از گیاه مصطکی با نام علمی <i>Pistacia lentiscus</i> به دست می‌آید. هدف از این پژوهش تیمار شیمیایی صمغ مصطکی طبیعی (اصلاح شیمیایی)، تولید ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین و بررسی خصوصیات ریخت‌شناسی، بار سطحی، توزیع اندازه ذرات، نحوه رهایش در محیط شبیه‌سازی شده دهانی و تاثیر ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین بر زنده مانی سلول‌های سرطان پستان، رده سلولی MCF-7 می‌باشد.
<b>واژه‌های کلیدی:</b> اصلاح شیمیایی آزمون MTT درون‌پوشانی صمغ مصطکی کورکومین	<b>مواد و روش‌ها:</b> در این پژوهش صمغ مصطکی طبیعی بوسیله حلال‌های آلی و غیرآلی تیمار گردید. ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین به روش امولسیون و تبخیر حلال تهیه شد. ریخت‌شناسی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین با استفاده از دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی، توزیع اندازه و بار سطحی به کمک دستگاه زتامایزر، سمیت سلولی به روش MTT و الگوی رهایش کورکومین بر اساس مدل‌های ریاضی تعیین گردید.

**یافته‌ها:** تصاویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین دارای سطحی صاف، بدون خلل و فرج و ظاهری کروی بود. شعاع ذرات در محدوده ۲۰۹۳-۵۰۵۰ نانومتر، اندازه شعاع میانگین (معادل) ذرات ۳۰۹۳ نانومتر و بار سطحی ذرات در حالت کلئیدی (پتانسیل زتا)  $2/0 \pm 66/4$  میلی‌ولت محاسبه شد. ضریب همبستگی در مدل ریاضی کورسمایر-پپاس جهت ارزیابی الگوی رهائش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین بالاترین مقدار را به خود اختصاص داد. نتایج حاصل از انجام آزمون سمیت سلولی نشان داد که ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین در مقایسه با کورکومین آزاد هم در زمان ۴۸ ساعت و هم در ۷۲ ساعت تاثیر بیشتری بر کاهش زنده‌مانی سلول سرطانی پستان رده سلولی MCF-7 داشته است. غلظت مهارمیانه ( $IC_{50}$ ) ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین پس از ۴۸ ساعت گرمخانه‌گذاری  $3/830$  میکروگرم در میلی‌لیتر بود، در حالی که کورکومین آزاد حدود  $6/460$  میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد.  $IC_{50}$  ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین پس از ۷۲ ساعت گرمخانه‌گذاری  $2/014$  میکروگرم در میلی‌لیتر بود، حال آنکه برای کورکومین آزاد در حدود  $4/528$  میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌ها نشان داد که ریزپوشینه اصلاح‌شده صمغ مصطکی حاوی کورکومین، به طور قابل توجهی از رشد سلول سرطان پستان رده سلولی MCF-7 جلوگیری می‌نماید. علاوه بر این، نتایج نشان داد که ریخت‌شناسی، بار سطحی و توزیع اندازه ذرات ریزپوشینه اصلاح‌شده صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین جهت استفاده در سامانه‌های غذایی مبتنی بر تحویل دهانی مناسب می‌باشد.

**استناد:** فیضی کریم‌آبادی، احسان؛ صادقی ماهونک، علیرضا؛ قربانی، محمد؛ شهیری طبرستانی، هدی؛ عطایی، زهرا. (۱۴۰۲). بررسی اثر ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین بر زنده‌مانی رده سلولی MCF-7 به روش آزمون MTT. *فرآوری و نگهداری مواد غذایی*، ۱۵(۴)، ۸۶-۶۳.

DOI:



© نویسندگان.

ناشر: دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

## مقدمه

در دهه‌های اخیر و با پدید آمدن رویکردها و علوم بین رشته‌ای امکان استفاده از دستاوردهای علمی رشته‌های مختلف و انتقال تجارب ارزشمند در حوزه‌های گوناگون، فراهم آمده است. در سال‌های اخیر متخصصان حوزه صناعت غذا نوآوری‌های فراوانی را به کمک فناوری درون‌پوشانی کردن، وارد صنعت غذا نموده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به طراحی سامانه‌های غذا-دارو، ساختارهای جدید بسته‌بندی، تولید مواد افزودنی جدید و افزایش عمر انبارمانی مواد غذایی اشاره نمود (۱، ۲).

سیستم‌های تحویل ترکیبات زیست‌فعال به سه دسته کلی بر پایه امولسیون، با ویژگی‌های 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 کنترل‌شده فراهم می‌کند. فرآیندهایی که بیشتر برای این هدف استفاده می‌شود روش امولسیون و تشکیل کمپلکس پروتئین و پلی ساکارید می‌باشند (۳). درون‌پوشانی با روش امولسیون و تبخیر حلال به طور 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 ارتقاء پذیرش، راحتی بیشتر مصرف‌کننده و هدفمندی رهایش ترکیبات زیست‌فعال می‌باشد (۴، ۵). مواد مورد استفاده به منظور درون‌پوشانی کردن ترکیبات زیست‌فعال می‌بایست زیست‌تخریب‌پذیر<sup>۱</sup> و زیست‌سازگار<sup>۲</sup> باشد (۶).

در سال‌های اخیر، مرگ و میر ناشی از سرطان به سطح بالایی رسیده است به گونه‌ای که یک مشکل عمده بهداشت عمومی در سراسر جهان محسوب می‌شود (۷). استفاده از ترکیبات زیست‌فعال جدید با اثرات جانبی کم بر سیستم ایمنی، به‌عنوان حوزه مهمی در مطالعات نوین فرآورده‌های غذا-دارو شناخته می‌شود. بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که رژیم غذایی غنی از میوه، سبزیجات و ترکیبات زیست‌فعال، بروز سرطان را کاهش می‌دهد (۸). همچنین پژوهش‌ها نشان می‌دهد که استفاده از داروهای منجر به مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی می‌گردد از این‌رو نیاز به کشف داروهای جدید ضد سرطان احساس می‌گردد. گیاهان دارویی از زمان‌های گذشته و در بسیاری از نقاط جهان به‌عنوان یک عامل درمانی سنتی برای بسیاری از بیماری‌های انسانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. حدود ۸۰ درصد از مردم کشورهای در حال توسعه از داروهای سنتی برای مراقبت‌های بهداشتی خود استفاده می‌کنند (۹).

بیش از چند قرن است که در تهیه مواد غذایی و پزشکی سنتی از زردچوبه استفاده می‌شود. این ترکیب زردرنگ از ریزوم<sup>۳</sup> گیاه کورکوما لانگا<sup>۴</sup> به دست می‌آید (۱۰). محدوده وسیعی از ترکیبات شیمیایی از جمله کورکومین<sup>۵</sup>، هتوکسی کورکومین<sup>۶</sup> و بیس‌دمتوکسی کورکومین<sup>۷</sup> از زردچوبه استخراج شده است (۱۱). کورکومین یا دی‌فرولوئیل‌تان فعالیت‌های سلامت‌بخشی بسیاری از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهاب، ضد میکروب و ضد سرطان دارد (۱۰، ۱۲ و ۱۳). داده‌های پیش‌بالینی نشان می‌دهد که کورکومین از تشکیل تومورها در مدل‌های مطالعاتی حیوانی جلوگیری می‌کند و با القای خزان یاخته‌ای

<sup>5</sup> Curcumin

<sup>6</sup> Demethoxy Curcumin

<sup>7</sup> Bis Demethoxy Curcumin

<sup>1</sup> Biodegradable

<sup>2</sup> Biocompatible

<sup>3</sup> Rhizome

<sup>4</sup> Curcuma longa

گزارشات حاکی از آن است که ریزپوشینه‌های حاوی کورکومین، ویژگی‌های ضدسرطانی کورکومین درون‌پوشانی‌نشده را به دلیل افزایش فراهمی زیستی افزایش می‌دهند.

صمغ مصطکی یک رزین مترشحه از بوته‌های درخت پسته مصطکی، وارپته چیا می‌باشد (۲۱، ۲۲). به لحاظ شیمیایی صمغ مصطکی عمدتاً از تری‌ترین‌ها، تری‌ترینوئیدها، اجزای اسیدی، روغن‌اساسی و ترکیبات فنلی مانند تیروزول، پاراهیدروکسی‌بنزوئیک، گالیک‌اسید، ترنس‌سینامیک‌اسید، وانیلیک‌اسید و پاراهیدروکسی‌فنیل‌استیک تشکیل شده است. امروزه از صمغ مصطکی به عنوان پایه تولید آدامس‌های جویدنی، جهت تثبیت عوامل طعم‌دهنده در فرآورده‌های لبنی و شیرینی‌ها و همچنین به عنوان عامل بافت‌دهنده در فرآورده‌های پخت و بستنی استفاده گسترده می‌شود. صمغ مصطکی دارای ترکیباتی می‌باشد که قابلیت شکل‌پذیری و توانایی تشکیل فیلم بسیار مناسبی را دارا می‌باشند (۲۳، ۲۴، ۲۵ و ۲۶). استفاده از صمغ مصطکی سبب افزایش پایداری و رهایش کنترل شده در سیستم‌های تحویل ترکیبات زیست‌فعال شده است (۲۷، ۲۸ و ۲۹). اما رهایش بسیار کند ترکیبات زیست‌فعال یکی از مشکلات استفاده از صمغ مصطکی طبیعی در درون‌پوشانی این ترکیبات می‌باشد (مورخاد). اصلاح صمغ مصطکی به روش جداسازی ترکیبات فعال موجود در آن از طریق استخراج با حلال‌های آلی و غیر آلی سبب بهبود خصوصیات زیست‌فعالی، تشکیل فیلم و بهبود رهایش ترکیبات زیست‌فعال محصورشده در آن می‌گردد (۲۱، ۲۶). هدف از این پژوهش اصلاح شیمیایی صمغ مصطکی طبیعی، تولید ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین، بررسی خصوصیات ریخت‌شناسی و توزیع اندازه ذرات، نحوه

(آپتوز)<sup>۸</sup> در سلول‌های سرطانی در اندام‌های مختلف مانند کولون، پستان، پروستات و ریه از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند (۱۴، ۱۵ و ۱۶). با وجود تمام این ویژگی‌های امیدوارکننده، مشکل اصلی کورکومین حلالیت بسیار کم در محلول‌های آبی است که فراهمی زیستی و کارایی بالینی را محدود می‌کند. از این رو علاقه به توسعه ریزحامل‌ها در راستای افزایش قابلیت درمانی کورکومین در حال افزایش است. درون‌پوشانی کورکومین، افزایش حلالیت، افزایش پایداری، رهایش کنترل‌شده و هدف‌گیری اختصاصی سلول‌های سرطانی را به دنبال دارد (۱۷).

شیخ و همکاران (۲۰۰۹) ریزپوشینه‌های حاوی کورکومین را با استفاده از روش امولسیون تولید کردند. مطالعات درون‌تنی نشان داد ریزپوشینه‌های تولید شده، افزایش ۹ برابری در فراهمی زیستی خوراکی کورکومین در مقایسه با کورکومین تجویز شده با پیپرین به عنوان تقویت‌کننده جذب، را به دنبال دارد (۱۸). تسای و همکاران (۲۰۱۱) یک ریزپوشینه بهینه پلی‌لاکتیک کو-گلیکولیک اسید (PLGA) حاوی کورکومین را تهیه کردند که منجر به فراهمی زیستی خوراکی ۲۲ برابر بیشتر از کورکومین آزاد در موش شد (۱۹). همچنین ریزپوشینه‌های سولفات دکستران-کیتوزان بارگذاری شده با کورکومین، مرگ انتخابی سلول‌های سرطانی را در مقایسه با سلول‌های طبیعی نشان داد که نشان‌دهنده عمل اختصاصی کورکومین درون‌پوشانی شده بر سلول‌های سرطانی است (۲۰). از این رو به نظر می‌رسد که کورکومین درون‌پوشانی‌شده یک سامانه تحویل بسیار موثر می‌باشد. کورکومین درون‌پوشانی‌شده با ترکیبات بیوپلیمری به راحتی در محیط‌های آبی پراکنده می‌شود و دارای اثرات ضدسرطانی تایید شده در مدل‌های زیستی است.

<sup>8</sup> Apoptosis

بروماید (MTT) و دی‌متیل سولفوکسید (DMSO) و کورکومین از شرکت سیگما، کشور آمریکا تهیه شد. سایر مواد آزمایشگاهی شامل اتانول خالص، ان-هگزان، دی اتیل اتر، سدیم هیدروکسید، سدیم کربنات، بافر فسفات نمکی، هیدروکلریک اسید، آنزیم آلفا-آمیلاز قارچی و توئین ۸۰، از شرکت مرک، آلمان تهیه شد. رده سلولی (MCF-7) از انستیتو پاستور، ایران خریداری شد. مشخصات صمغ مصطکی مورد استفاده، مطابق جدول (۱) می‌باشد.

رهایش در محیط شبیه‌سازی شده دهانی و ویژگی‌های سلامت‌بخشی ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین به منظور امکان‌سنجی استفاده در سامانه‌های غذا-دارو مبتنی بر رهایش در محیط دهانی می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

مواد: در این پژوهش صمغ مصطکی از دانشگاه طب ایرانی، تهران خریداری گردید. غشا دیالیز، ۳- (۴.۵- دی متیل تیزول-۲-ایل)-۲،۵-دی فینیل تترازولیوم

جدول ۱- مقادیر اجزای تشکیل دهنده صمغ مصطکی

Table 1. Amount of Mastic Gum ingredients

مقدار Quantity	نوع ترکیب Ingredient type	ردیف Order
1-3%	روغن اساسی (الئورزین) Oleoresin	1
10-15%	ماستیکادینونیک اسید Masticadienonic acid	2
10-15%	ایزوماستیکادینونیک اسید IsoMasticadienonic acid	3
45-55%	اسیدهای تری‌ترپنیک، آلدئیدها و الکل‌ها Triterpenic acids, Aldehydes, Alcohols	4
20-25%	پلی‌بتامیرسن poly beta Mircene	5
1/5%	ناخالصی Impurity	6

سپس ۲۰۰ میلی‌لیتر اتانول خالص به آن اضافه شد. مخلوط صمغ مصطکی و حلال به مدت ۱۲ ساعت در دمای محیط 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)<sup>۹</sup> جدا گردیده و ۱۵۰ میلی‌لیتر 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

### روش‌ها

اصلاح (تیمار) صمغ مصطکی طبیعی با استفاده از حلال: بدین منظور ابتدا، 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 (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،

<sup>9</sup> Supernatant

حاوی کورکومین: ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین از روش مورخاد و همکاران (۲۰۱۷)، از درون پوشانی کردن کورکومین در صمغ مصطکی اصلاح شده بر اساس روش امولسیون و تبخیر حلال حاصل گردید (۲۹). در این روش یک گرم از صمغ مصطکی اصلاح شده در ۱۲ میلی لیتر از حلال دی کلرومتان حل شد و بلافاصله ۳۰۰ میلی گرم کورکومین پودری به محلول اضافه گردید، مخلوط حاصل به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق به وسیله همزن مغناطیسی جهت تشکیل سوسپانسیون یکنواخت بهم زده شد و در ادامه به ۲۰۰ میلی لیتر پارافین مایع با ویسکوزیته بالا، حاوی ۱۰۰ میلی گرم منیزیم استئارات، افزوده شده و مخلوط حاصل به منظور تشکیل ریزپوشینه به مدت ۴ ساعت در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد و با سرعت ۳۰۰ دور در دقیقه بهم زده شد. ویژگی های ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین مطابق جدول (۲) بود. کارآیی درون پوشانی و ظرفیت بارگذاری در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده به روش حسن و همکاران (۲۰۱۹) تعیین شد (۳۰) و نرخ رهایش پس از ۳۰ دقیقه در محیط شبیه سازی شده دهانی مطابق روش زندی و همکاران (۲۰۱۴) محاسبه گردید (۳۱).

روی اولیه اضافه گردید. اتانول موجود در مخلوط با استفاده از روتاری در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد تبخیر گردید. مقدار ۳۰۰ میلی لیتر حلال ان-هگزان به ترکیبات باقی مانده افزوده شد. مخلوط در ۱۵۰ دور در دقیقه به مدت ۲ ساعت به هم زده شد. در ادامه مخلوط به مدت ۱۲ ساعت به منظور انحلال کامل نگهداری شد. ان-هگزان به کمک روتاری در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد جدا گردید. ترکیب باقیمانده جمع آوری 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 سدیم کربنات ۵ درصد و در ادامه با افزودن ۵۰ میلی لیتر محلول آبی سدیم هیدروکسید ۰/۱ نرمال استخراج گردید. در ادامه pH مخلوط به دست آمده از مرحله قبل با افزودن آرام هیدروکلریک اسید ۱۰ درصد وزنی/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 سانتی گراد جدا گردید (۲۱).  
آماده سازی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده

جدول ۲- ویژگی های ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین

Table 2. Properties of Modified Mastic Gum microcapsule containing curcumin

مقدار Quantity	شاخص Criteria	ردیف Order
89.85%	ظرفیت بارگذاری Loading capacity	1
90.31%	کارآیی درون پوشانی Encapsulation efficiency	2
60.01%	نرخ رهایش پس از ۳۰ دقیقه در محیط شبیه سازی شده دهانی Release rate after 30 minutes in simulated oral environment	3

از دستگاه پراکنش نور پویا (مدل HS3600، مالورن، انگلستان)، در زاویه تفرق ۹۰ درجه و در دمای ۲۵

سنجش توزیع اندازه و بار سطحی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین: بدین منظور

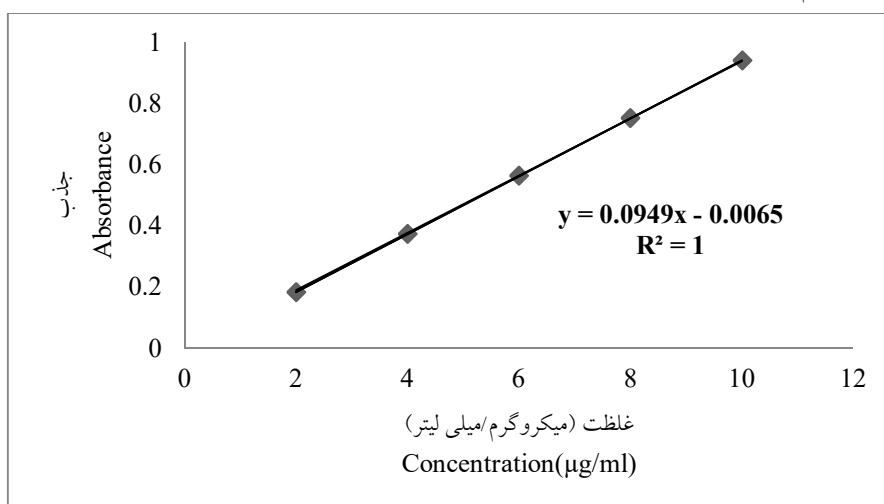


بافر فسفات نمکی با  $\text{pH} = 7.4$  به دست آوردن معادله خط برازش و تعیین غلظت کورکومین در نمونه‌های مجهول از نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۰ استفاده گردید. محلول‌های استاندارد در مقادیر ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از کورکومین در بافر فسفات نمکی حاوی آنزیم آلفا-آمیلاز فارچی تهیه گردید و در ادامه میزان جذب نور در ۴۲۹ نانومتر (طول موج با بیشترین میزان جذب نوری کورکومین در شرایط آزمون) بوسیله دستگاه اسپکتروفوتومتر تک‌شعاعی مرئی-ماورابنفش (Agilent 8453، مدل G1103A، آمریکا)، اندازه‌گیری شد (۳۲). جهت بررسی تاثیر صمغ مصطکی بر میزان جذب نور در نمونه‌های کورکومین با غلظت استاندارد، صمغ مصطکی اصلاح شده در غلظت‌های سه برابر میزان کورکومین، به نمونه‌ها افزوده شد، که نتایج حاکی از آن بود که وجود صمغ مصطکی اصلاح شده تاثیر معنی‌داری بر میزان جذب نوری محلول‌های استاندارد کورکومین ندارد. مطابق شکل (۱) ضریب همبستگی  $(R^2)$  معادله به دست آمده جهت برآورد غلظت کورکومین در بافر فسفات نمکی با  $\text{pH} = 7.4$  و حاوی آنزیم آلفا-آمیلاز برابر با ۱ محاسبه شد.

درجه سانتی‌گراد اندازه‌گیری گردید. هر دو آزمون در سه تکرار انجام گرفته و نتایج به صورت میانگین ثبت گردید (۳۱).

**بررسی خصوصیات ریخت‌شناسی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین: جهت ارزیابی ویژگی‌های ریخت‌شناسی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی<sup>۱۰</sup> استفاده شد. برای انجام آزمون مقدار ۲۵ میکروگرم از ریزپوشینه بر روی یک سمت از نوارچسبی دو طرفه قرار گرفت و سمت دیگر نوارچسب روی صفحه فلزی مخصوص جسدانده شد و در ادامه سطح ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین درون محفظه تحت خلا با اتم‌های پلاتین پوشش داده شد تا رسانا گردد. سپس خصوصیات سطحی و ریخت‌شناسی (زبری، شکل، صافی و توده‌ای بودن) با استفاده از دستگاه FE-SEM (مدل MIRA3، Teskan، انگلستان)، با قدرت ۱۵ کیلووات مورد بررسی قرار گرفت (۳۱).**

**رسم منحنی استاندارد کورکومین در بافر فسفات نمکی: به منظور رسم منحنی استاندارد کورکومین در**



شکل ۱. منحنی کالیبراسیون استاندارد کورکومین در بافر فسفات نمکی با  $\text{pH} = 7.4$  در طول موج ۴۲۹ نانومتر  
Figure 1. Curcumin standard calibration curve in phosphate buffer saline ( $\text{pH} = 7.4$ ,  $\lambda = 429 \text{ nm}$ ).

<sup>11</sup> Correlation Coefficient

<sup>10</sup> FESEM microscope

بررسی الگوی (پروفایل) رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین: در پژوهش حاضر، از مدل‌های ریاضی درجه صفر<sup>۱۲</sup>، درجه یک<sup>۱۳</sup>، هیگوچی<sup>۱۴</sup>، هیکسون-کراول<sup>۱۵</sup> و کورس-مایر-پیاس<sup>۱۶</sup> جهت بررسی رفتار رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین در شرایط شبیه‌سازی شده دهانی استفاده گردید. به منظور بررسی کفایت مدل‌های ریاضی درجه صفر، درجه یک، هیگوچی، هیکسون-کراول و کورس-مایر-پیاس در پیش‌بینی رفتار رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین در شرایط شبیه‌سازی شده دهانی، به ترتیب نمودارهای درصد تجمعی کورکومین آزاد شده در مقابل زمان رهایش، درصد تجمعی کورکومین آزاد شده در مقابل زمان رهایش، جذر زمان رهایش، جذرمکعب<sup>۱۷</sup> (ریشه سوم) کورکومین آزاد شده در مقابل زمان رهایش و لگاریتم درصد تجمعی کورکومین آزاد شده در مقابل لگاریتم زمان رهایش رسم گردید و معادله خط برازش و ضریب همبستگی برای هر مدل ریاضی با استفاده از نرم‌افزار اکسل محاسبه شد (۳۱).

**تعیین اثر سمیت سلولی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین:** در مطالعه حاضر، اثر کورکومین آزاد و ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین بر روی سلول‌های سرطان پستان رده سلولی MCF-7، به عنوان یک آزمایش دوز-سطح پاسخ مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی سمیت سلولی، تعداد ۸۰۰۰ سلول سرطان پستان، در هر چاهک پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای در محیط کشت

ارزیابی رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین به صورت برون‌تنی: جهت بررسی خصوصیات رهایش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین در محیط شبیه‌سازی شده دهان از روش زندی و همکاران (۲۰۱۴)، با اعمال اندکی تغییرات استفاده گردید. در این روش از ترکیب بافر فسفات‌نمکی با  $\text{pH} = 7/4$  و آنزیم آلفا-آمیلاز قارچی (شرایط مشابه دهانی) استفاده گردید (۳۱). جهت انجام آزمون مقدار ۲ میلی‌گرم از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین توزین گردید، ریز پوشینه توزین شده به ۴۰ میلی‌لیتر بافر فسفات حاوی ۰/۱ درصد وزنی توئین ۸۰ و آنزیم آلفا آمیلاز قارچی اضافه گردید. مخلوط حاصل به یک غشا دیالیز با قابلیت عبور وزن مولکولی ۱۲ کیلو دالتون خوراکی شد. محتویات کیسه دیالیز برای زمان ۳۰ دقیقه، در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد بوسیله شیکر در ۱۰۰ دور در دقیقه، بهم زده شد. در زمان‌های ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه از دوره بهم زدن، ۲ میلی‌لیتر از محتویات کیسه دیالیز برداشته شد و به منظور کاهش فعالیت آنزیم آلفا-آمیلاز به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید و در ادامه غلظت تجمعی و درصد رهایش کورکومین موجود در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین بوسیله دستگاه اسپکتروفتومتری مرئی-ماورابنفش در طول موج ۴۲۹ نانومتر تعیین گردید. پس از هر بار نمونه برداری میزان ۲ میلی‌لیتر بافر فسفات نمکی با  $\text{pH} = 7/4$  و حاوی آنزیم آلفا-آمیلاز قارچی جایگزین گردید. تمامی آزمون‌ها در سه تکرار انجام گرفت و میانگین داده‌ها گزارش شد.

<sup>15</sup> Hixson-Crowell

<sup>16</sup> Korsmeyer-Peppas

<sup>17</sup> Cube Root

<sup>12</sup> Zero order

<sup>13</sup> First order

<sup>14</sup> Higuchi

طول موج ۵۷۰ نانومتر ثبت گردید (۳۳). آزمایش‌ها در ۶ تکرار انجام شد. برای کاهش سطح خطای آزمون، ترکیب MTT به چاهک‌های بدون سلول اضافه شد و همراه با چاهک‌های دیگر، سطح جذب خوانده شد و در نهایت از کل جذب کم شد. همچنین در این پژوهش غلظتی از ترکیبات آزمون شده که باعث مرگ نیمی از سلول‌های سرطانی می‌شود نیز مورد سنجش قرار گرفت. برای تعیین غلظت مهارمیان<sup>۲۰</sup> (IC<sub>50</sub>), از رسم منحنی غلظت-زنده‌مانی در نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۰ و به دست آوردن معادله خط برازش استفاده گردید.

روش‌های جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها: پس از انجام آزمایش‌ها در قالب روش تحقیق و استخراج داده‌ها، تجزیه و تحلیل داده بر اساس آنالیز واریانس بر اساس آزمون فیشر دو طرفه با استفاده از نرم‌افزار اکسل IBM SPSS Statistics 23, USA انجام گرفت و اختلاف واریانس داده‌ها در سطح آماری ۰/۰۵ درصد تعیین شد. همچنین برای رسم نمودار استاندارد و نمودارهای مربوط به مدل‌های رهايش و رسم خط برازش از نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۰ استفاده شد.

### نتایج و بحث

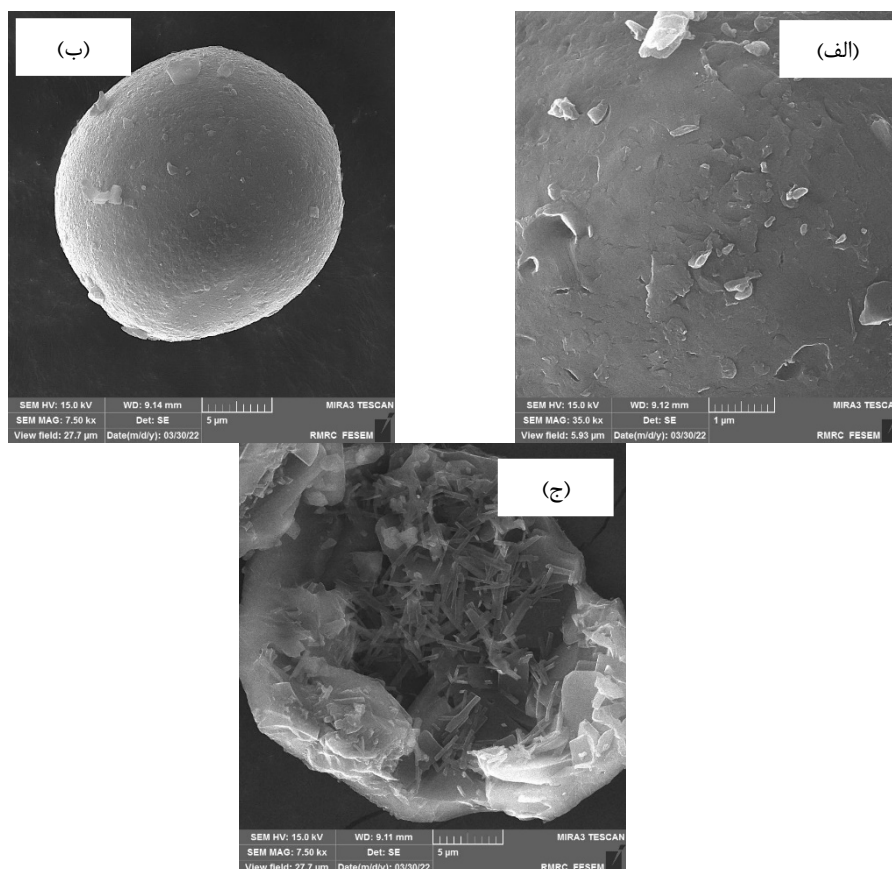
بررسی ریخت‌شناسی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین: تصاویر (الف)، (ب) و (ج) در شکل (۲)، به ترتیب نمای درونی، سطح و نمای بیرونی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین را نشان می‌دهند.

سلولی DMEM<sup>۱۸</sup> حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۱۰ درصد دی‌اکسیدکربن نگهداری شد. در ادامه جهت بررسی تاثیر کورکومین آزاد و درون‌پوشانی‌شده، سلول‌های سرطانی با غلظت‌های متفاوتی از کورکومین آزاد و درون‌پوشانی‌شده (۰/۶۵، ۱/۳، ۲/۶، ۵/۲، ۱۰/۴ و ۲۰/۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر کورکومین) تیمار گردید. همچنین میزان مشابهی از محلول دی‌متیل سولفوکسید (DMSO) که جهت حل کردن ترکیب مورد نظر استفاده شده بود به عنوان کنترل استفاده شد. غلظت نهایی دی‌متیل سولفوکسید، یک درصد بود. زنده‌مانی سلول‌ها با روش ۳- (۴،۵-دی‌متیل تیازول-۲-ایل)-۲،۵-دی‌فنیل تترازولیوم بروماید (MTT<sup>۱۹</sup>) در بازه‌های زمانی ۴۸ و ۷۲ ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از طی مدت زمان مذکور، محیط کشت حاوی کورکومین از روی چاهک‌ها برداشته شد و ۱۰۰ میکرولیتر از DMEM و ۲۰ میکرولیتر از محلول تترازولیوم با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بافر فسفات به هر چاهک افزوده شد و در ادامه ۴ ساعت در تاریکی و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از گذشت مدت زمان مذکور به دلیل دگرگون‌شدن (متابولیزه شدن) ماده تترازولیوم در سلول‌های زنده، بلورهای بنفش رنگ فورمازان تشکیل شدند. محتویات هر خانه با ۱۵۰ میکرولیتر محلول دی‌متیل سولفوکسید جایگزین و به دنبال آن محلول‌های بنفش رنگ با شدت رنگ‌های مختلف ایجاد شدند. میزان جذب نوری هر خانه، که معیاری از زنده ماندن سلول‌ها بود، با استفاده از دستگاه میکروپلیت ریدر (مدل Drawell Scientific, DNM-9602G, چین) در

<sup>20</sup> Median Inhibition Concentration

<sup>18</sup> Eagle's Minimal Essential Medium

<sup>19</sup> 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide



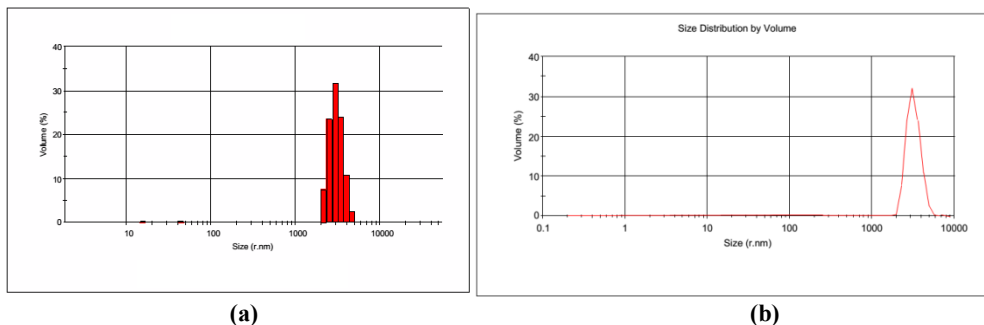
شکل ۲- ریزنگارهای مربوط به ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین با بزرگ نمایی ۱۰۰۰ برابر (در ابعاد ۵ میکرون).  
 Figure 2. Micrographs related to the modified Mastic Gum microcapsule containing curcumin with a magnification of 1000 (in dimensions of 5 microns).

استفاده از میکروسکوپ روبشی بررسی نمودند. آن‌ها گزارش کردند که ریزپوشینه‌ها شکل کروی و سطح صاف را نشان می‌دهند. همچنین نتایج آنان نشان داد که ریزپوشینه‌های تولید شده دارای توزیع اندازه کم و بیش یکنواخت و پراکندگی نسبتاً کم بوده‌اند (۳۴).

توزیع اندازه ذرات و پتانسیل سطحی در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین: مطابق شکل (۳) و (۴)، شعاع ذرات در محدوده ۲۰۹۳-۵۰۵۰ نانومتر، اندازه شعاع میانگین (معادل) ذرات ۳۰۹۳ نانومتر و پتانسیل سطحی ذرات در حالت کلژییدی (پتانسیل زتا)  $2 \pm 0.66/4$  میلی‌ولت محاسبه شد.

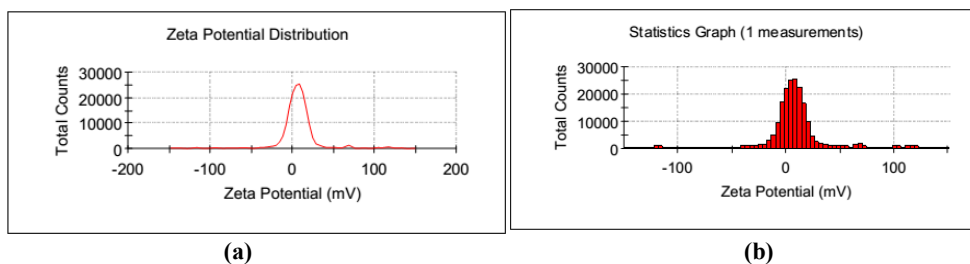
همانطور که از شکل (۲) مشخص می‌باشد، تصویر (الف) نمایانگر جای‌گیری بلورهای کورکومین در دیواره صمغ مصطکی در ریز پوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین می‌باشد. شکل (ب) یکنواخت و صاف بودن سطح ریز پوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین را نشان می‌دهد و شکل (ج) نشان‌دهنده این واقعیت می‌باشد که ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین دارای ساختار کروی شکل، سطح صاف و بدون خلل و فرج می‌باشد. موکرجی و همکاران (۲۰۰۹)، خصوصیات سطحی ریزپوشینه‌های پلی‌لاکتیک‌کوگلایکولیک‌اسید<sup>۲۱</sup> حاوی کورکومین را با

<sup>21</sup> PLGA



شکل ۳- توزیع اندازه ذرات ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین.

Figure 3. Particles size distribution of the modified Mastic gum microcapsule containing curcumin.

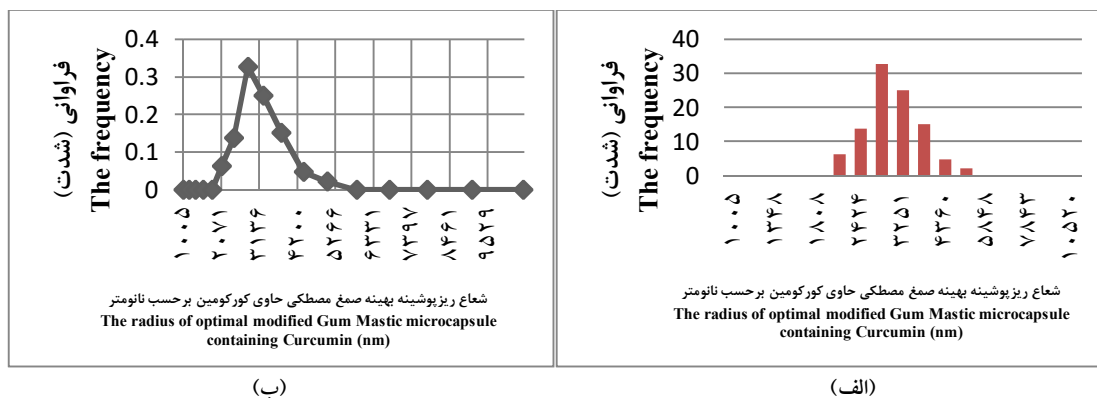


شکل ۴- توزیع بار سطحی در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین.

Figure 4. Zeta potential distribution of the modified Mastic gum microcapsule containing curcumin.

ذرات در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین، ۲۸۰۷ نانومتر و کمترین میزان فراوانی ۵۰۵۰ نانومتر می‌باشد.

شکل (۵)، فراوانی توزیع اندازه ذرات ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین را نشان می‌دهد. مطابق شکل بیشترین مقدار فراوانی شعاع



شکل ۵- فراوانی توزیع اندازه ذرات ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین: (الف) نمودار میله‌ای (ب) نمودار خطی.  
Figure 5. The frequency of particles size distribution of the modified Mastic gum microcapsule containing curcumin: (a) Bar graph (b) Line graph.

فیزیکی و شیمیایی مناسب در فرمولاسیونها و به علت نیروهای دافعه و کاهش تمایل ذرات مجاور به ادغام و چسبیدن به یکدیگر می‌شود. پتانسیل زتای کمتر از ۱۰ - میلی‌ولت و به طور ایده آل بین ۲۵ - تا ۳۰ -

پتانسیل زتا بر رفتار ترکیبات زیست‌فعال درون‌پوشانی شده در ماتریکس غذا تاثیر می‌گذارد و پایداری سامانه‌های غذایی را تحت الشعاع قرار می‌دهد. مقادیر بالای پتانسیل زتا موجب پایداری

میلی‌ولت، به علت ایجاد دافعه زیاد بین ذرات، پایداری کلوئیدی خوبی را در سوسپانسیون‌های حاوی ریزپوشینه به همراه دارد (۳۵).

از جمله از پلی ساکاریدهای پر کاربرد جهت درون‌پوشانی ترکیبات زیست‌فعال، پلی ساکاریدهای آنیونی می‌باشند. گزارشات حاکی از آن است که وجود گروه‌های اسیدی در ساختار پلی ساکاریدهای آنیونی منجر به افزایش خاصیت آبدوستی و تجمع بار سطحی منفی بر سطح ریزپوشینه‌های تولیدشده می‌شود (۳۶). تیمار شیمیایی صمغ مصطکی طبیعی با استفاده از حلال‌های قطبی و غیرقطبی از طریق کاهش ترکیبات هیدروکربنی نظیر بتامیرسن، سبب افزایش سهم اجزای اسیدی شامل مورونیک، اولئانونیک، ایزوماستیکادی انونیک، ماستیکادی انونیک، ۱۸-آلفا-اچ-اولئانونیک، اولئانونیک، ۳-اپی ایزو ماستیکادی انولیک، ماستیکادی انولیک، ۳-آلفا استوکسی ایزو ماستیکادی انولیک می‌گردد (۲۱، ۳۷) که ترکیبات اسیدی مذکور می‌تواند سبب ایجاد بار سطحی منفی در سطح ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین گردد.

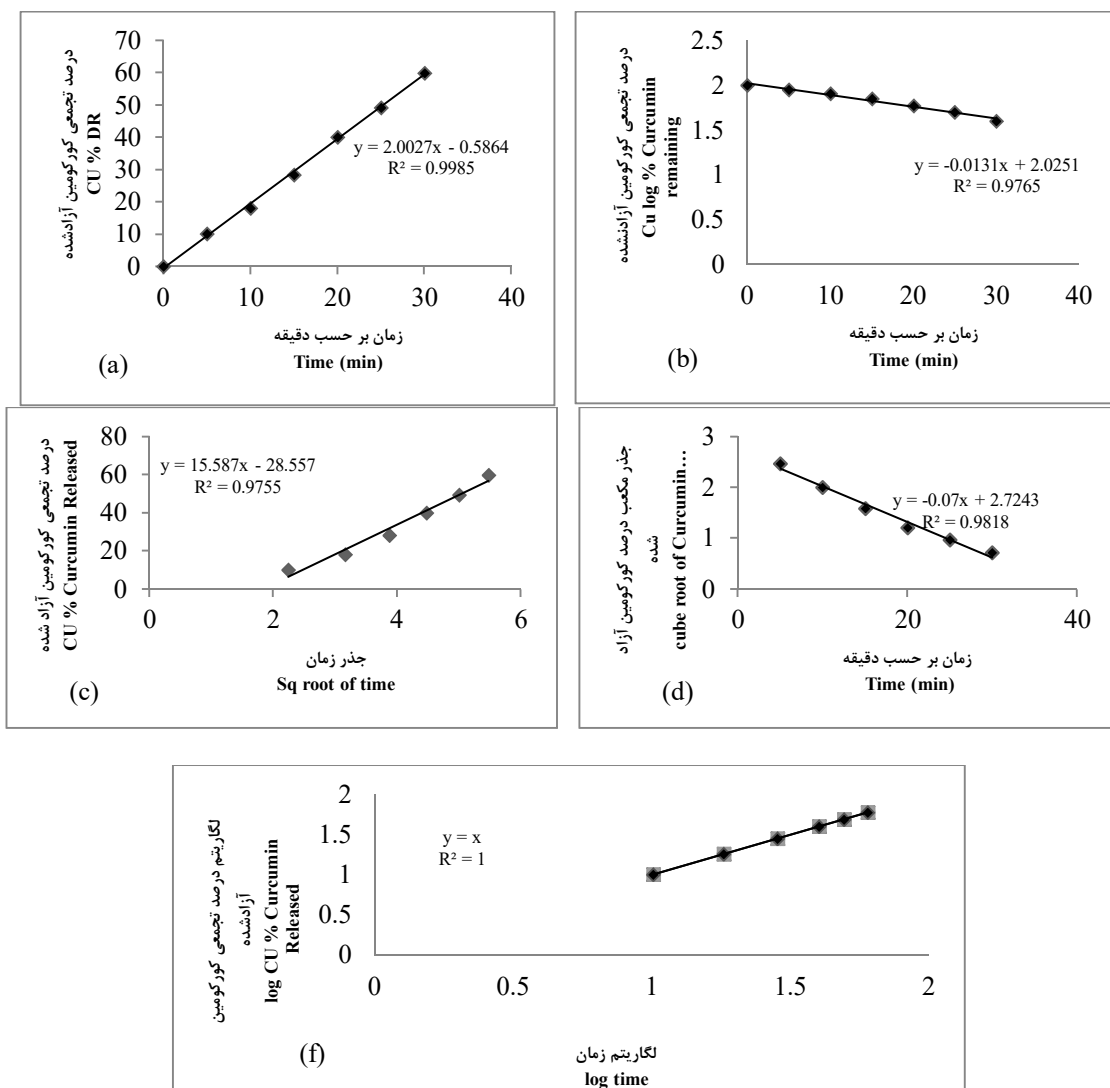
موهانتی و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که پتانسیل زتا ریزپوشینه‌های پلی اتیلن گلایکول - پلی کاپرولاکتون حاوی کورکومین بسته به غلظت پلیمر مورد استفاده در درون‌پوشانی بین ۱۱- تا ۱۶- میلی‌ولت می‌باشد (۳۸). یالپو و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که مقدار پتانسیل زتا در ریزپوشینه‌های حاوی کورکومین تولید شده با استفاده از پلی لاکتیک کو گلایکولیک اسید (PLGA) و پلی وینیل الکل به روش امولسیون و تبخیر حلال بسته به غلظت پلی وینیل الکل مورد استفاده بین ۰/۰۳- تا ۰/۰۶- میلی‌ولت بوده است (۳۹). سون و همکاران (۲۰۱۲) ریزپوشینه‌های پلی بویتل سیانو آکریلات حاوی

کورکومین را با استفاده از روش امولسیون/ پلیمریزاسیون تولید کردند. آن‌ها گزارش دادند که پتانسیل زتا در ریزپوشینه‌های تولید شده در pH=۶ برابر با ۶/۸۱- می‌باشد (۴۰). گونگ و همکاران (۲۰۱۳) کورکومین را به روش هیدرورژل با استفاده از پلی کاپرولاکتون-پلی اتیلن گلایکول درون‌پوشانی نمودند و اعلام کردند که میزان پتانسیل زتا در ریزپوشینه‌های تولید شده بین ۰/۹- تا ۰/۳۲- میلی‌ولت می‌باشد (۴۱).

شاخص اندازه ریزپوشینه‌ها به عنوان یکی از عوامل موثر بر پایداری سامانه‌های ریزحامل در نظر گرفته می‌شود. بدین معنی که با افزایش اندازه ذرات امکان گنجاندن ترکیبات زیست‌فعال بیشتر و در نتیجه سهم بیشتری از مواد ریزپوشینه را به خود اختصاص می‌دهد که این امر بر پایداری سامانه ریزپوشینه تاثیر مثبت می‌گذارد. شیخ و همکاران (۲۰۰۹) گزارش دادند که قطر میانگین ریزپوشینه‌های پلی لاکتیک کو گلایکولیک اسید حاوی کورکومین تولید شده به روش امولسیون و تبخیر حلال، ۲۶۴ نانومتر بوده است (۱۸). یالپو و همکاران (۲۰۱۰) اظهار داشتند که ریزپوشینه‌های بتا دکسترین حاوی کورکومین تولید شده به روش امولسیون و تبخیر حلال ۵۰۰ نانومتر بوده است (۳۹). دوی و همکاران (۲۰۱۰) به مطالعه درون‌پوشانی روغن نم<sup>۲۲</sup> با استفاده از کاپا کارگینان و ژلاتین نوع A پرداختند و اندازه متوسط ریزپوشینه‌ها را در محدوده ۱۰۰- ۱۰ میکرومتر گزارش کردند (۴۲). همچنین در کار مشابهی که توسط دوی و همکاران (۲۰۱۲) انجام شد، مشخص شد که اندازه ریزپوشینه‌های ژلاتین نوع A و سدیم آلزینات حاوی روغن زیتون در محدوده ۱۰- ۰/۵ میکرومتر بوده است (۴۳). تسای و همکاران (۲۰۱۱) از روش امولسیون/تبخیر حلال جهت درون‌پوشانی کورکومین

میانگین ریزپوشینه‌های پلی لاکتیک کو گلایکولیک اسید حاوی کورکومین تولید شده به روش امولسیون/تبخیر حلال ۱۷۶ نانومتر بوده است (۴۴).

در پوشش پلی لاکتیک کو گلایکولیک اسید (PLGA) استفاده کردند و گزارش کردند که ریزپوشینه‌های تولید شده دارای قطر میانگین ۱۶۳ نانومتر بوده اند (۱۹). چردی و همکاران (۲۰۱۳) اظهار داشتند که قطر



شکل ۶- منحنی‌های برازش الگوی رهائش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین در محیط شبیه سازی شده دهانی.

(a): مدل درجه صفر، (b): مدل درجه یک، (c): مدل هیکسون-کراول، (d): مدل هیگوچی، (e): مدل کورس‌مایر-پیپاس.

Figure 6. Fitting curves of the curcumin release pattern from the modified Mastic Gum Microcapsule containing Curcumin in the simulated oral environment.

(a): Zero order model, (b): First order model, (c): Higson-Krowell model, (d): Higuchi model, (e): Kors-Meyer-Peppas model.

در حدود ۳۹۷ نانومتر بوده است (۴۵). مورخاد و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که اندازه (قطر میانگین) ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی طبیعی حاوی

راگوواران و همکاران (۲۰۱۵) از صمغ بادام زمینی و آلزینات جهت درون‌پوشانی اکسید روی استفاده کردند و گزارش کردند که اندازه متوسط ریزپوشینه‌ها

می‌گردد (۴۶). لذا به نظر می‌رسد که اندازه ریزپوشینه‌های تولید شده در پژوهش حاضر می‌تواند احساس دهانی مناسبی را در سامانه‌های غذایی مبتنی بر تحویل دهانی را تامین کند.

**بررسی الگوی رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین:** در این پژوهش به منظور درک مناسب الگوی رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین در شرایط شبیه‌سازی شده دهانی، سازو کار رهایش با استفاده از مدل‌های ریاضی درجه صفر، درجه یک، هیگوچی، هیکسون-کراول، کورس مایر-پیپاس مورد بررسی قرار گرفت. در شکل (۶) معادله مربوط به خط برازش و ضریب همبستگی برای هر مدل آورده شده است. در جدول (۳)، ضرایب همبستگی مربوط به هر مدل آورده شده است.

داروهای سدیم دیکلوفناک و دیتیازم هیدروکلرید تولید شده به روش امولسیون و تبخیر حلال، در محدوده ۶۲-۲۲ میکرومتر قرار دارد (۲۹). اندازه ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین که در پژوهش حاضر به دست آمد، از اندازه ریزپوشینه‌های حاوی دارو که توسط مورخاد و همکاران (۲۰۱۷) گزارش شد، کوچکتر بودند. به نظر می‌رسد که اجزای اسیدی برجای مانده از تیمار شیمیایی صمغ مصطکی طبیعی، به دلیل دارا بودن وزن مولکولی پایین‌تر و خصوصیات فیلم‌پذیری بیشتر ریزپوشینه‌هایی با اندازه کوچکتر تولید کرده باشد (۲۱، ۳۹). از سوی دیگر گزارشات حاکی از آن است که اندازه ذرات در سامانه‌های تحویل دهانی ترکیبات زیست فعال نظیر آدامس جویدنی در ابعاد بالاتر از ۱۰۰ میکرومتر سبب بروز حالت شنی در آن می‌گردد که به عنوان یک احساس دهانی نامطلوب تلقی

جدول ۳- مقادیر ضرایب همبستگی در مدل‌های سینتیکی بررسی شده در رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین

Table 3. The values of correlation coefficients in the investigated kinetic models in the release of curcumin from the modified Mastic Gum Microcapsule containing Curcumin.

ضریب همبستگی Correlation Coefficient	نام مدل Model Type	ردیف Order
0.998	درجه صفر Zero order	1
0.976	درجه یک First order	2
0.975	هیگوچی Higuchi	3
0.981	هیکسون-کراول Hixson-Crowell	4
1	کورس مایر-پیپاس Korsmeyer-Peppas	5

شده حاوی کورکومین در شرایط شبیه‌سازی شده دهانی می‌باشد. مدل کورس مایر-پیپاس نشانگر این واقعیت می‌باشد که رهایش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی

بر اساس شکل (۶) و اطلاعات مندرج در جدول (۳)، مدل کورس مایر-پیپاس، بهترین مدل و مدل هیگوچی نامطلوب‌ترین مدل در پیش‌بینی رفتار رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح

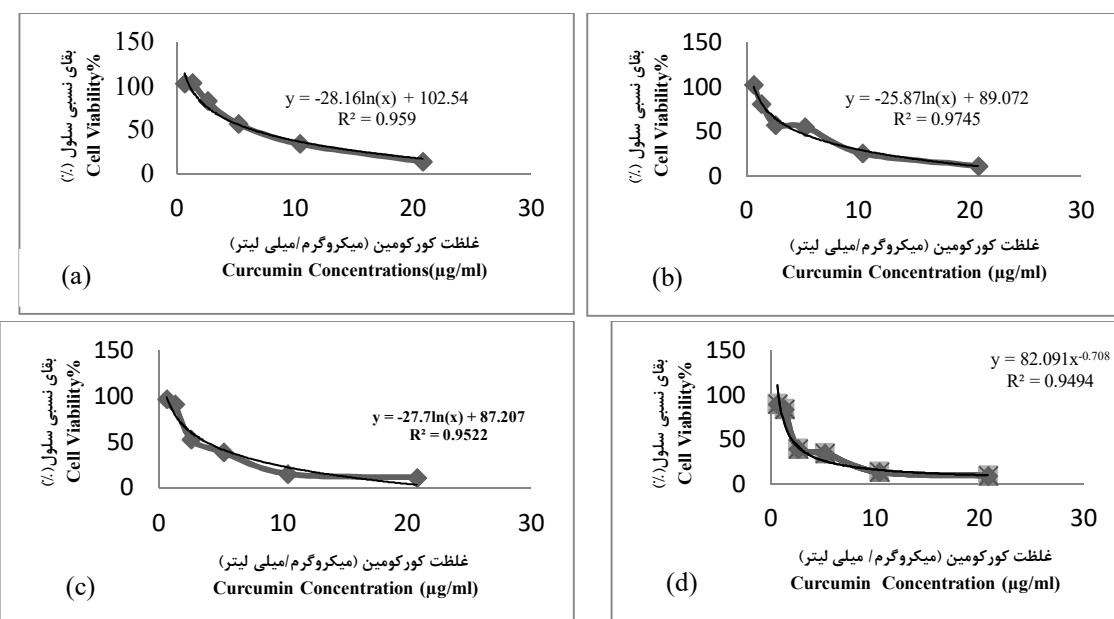


حلال را مورد بررسی قرار داد. آن‌ها گزارش کردند که رهایش سدیم دیکلوفناک از مدل ریاضی هیگوچی و رهایش دیلتیازم هیدروکلرید از مدل ریاضی درجه صفر تبعیت می‌کند (۲۹).

**سمیت سلولی:** بر اساس معادله خط برازش نشان داده‌شده در شکل (۷)،  $IC_{50}$  کمپلکس کورکومین و صمغ مصطکی در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت از زمان گرمخانه‌گذاری (انکوباسیون) به ترتیب  $3/830$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $2/014$  میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد؛ حال اینکه این شاخص برای کورکومین آزاد پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت از زمان گرمخانه‌گذاری به ترتیب  $6/460$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $4/528$  میکروگرم بر میلی‌لیتر بوده است.

کورکومین برآیندی از مکانیسم‌های انتشار، فرسایش و تخریب دیواره ریزپوشینه بوده است.

موکرچی و همکاران (۲۰۰۹)، ریزپوشینه‌های پلی‌لاکتیک‌کوگلائیکولیک‌اسید حاوی کورکومین به روش امولسیون و تبخیر حلال را تولید نمودند. آن‌ها گزارش کردند که رهایش کورکومین از ریزپوشینه‌های پلی‌لاکتیک‌کوگلائیکولیک‌اسید حاوی کورکومین در قالب دو فاز زمانی، به صورت فاز انفجار اولیه و به دنبال آن فاز انتشار کندتر انجام می‌شود. همچنین مطالعات آن‌ها نشان داد که آزادسازی کورکومین در زمان یک‌ساعت از زمان رهایش در حدود ۶۵٪ بوده و نحوه رهایش از مدل ریاضی هیگوچی تبعیت می‌کند (۳۴). مورخاد و همکاران (۲۰۱۷)، رهایش سدیم دیکلوفناک و دیلتیازم هیدروکلرید از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی تولیدشده به روش امولسیون و تبخیر



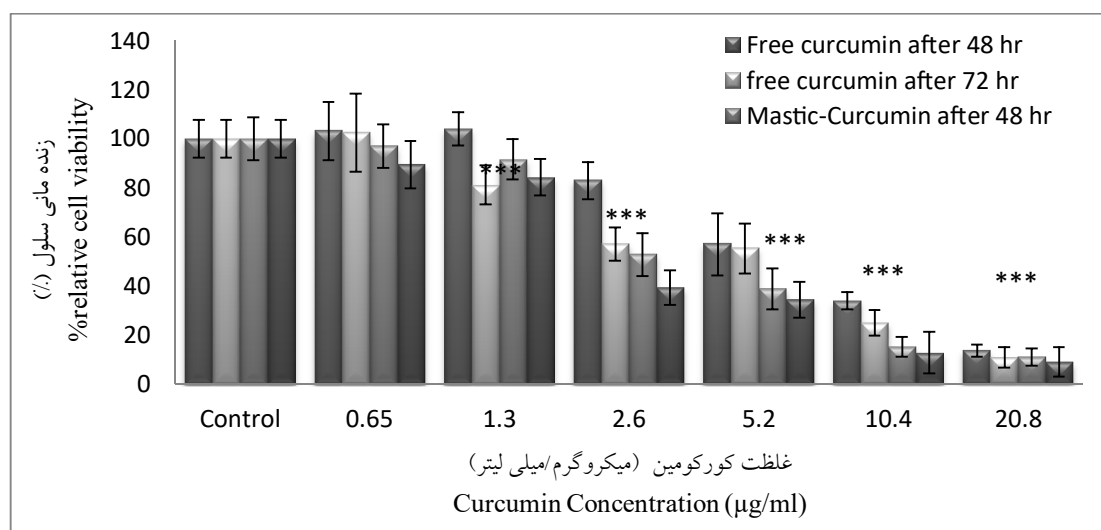
شکل ۷- نمودارهای برازش تاثیر غلظت‌های مختلف کورکومین آزاد و درون‌پوشانی‌شده در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین بر زنده‌مانی سلول‌های MCF-7.

(a): کورکومین آزاد، پس از ۴۸ ساعت، (b): کورکومین آزاد، پس از ۷۲ ساعت، (c): کورکومین درون‌پوشانی‌شده در صمغ مصطکی اصلاح شده پس از ۴۸ ساعت، (d): کورکومین درون‌پوشانی‌شده در صمغ مصطکی اصلاح شده پس از ۷۲ ساعت.

Figure 7. The fitting diagrams of the effect of different concentrations of free and encapsulated curcumin in the modified Mastic gum microcapsule containing curcumin on the viability of MCF-7 cells. (a): free curcumin, after 48 hours, (b): free curcumin, after 72 hours, (c): Curcumin encapsulated in modified Mastic Gum after 48 hours, (d): Curcumin encapsulated in modified Mastic Gum after 72 hours.

و کورکومین آزاد در غلظت‌های ۰/۶۵ و ۱/۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر تاثیر قابل توجهی بر زنده‌مانی سلول‌های MCF-7 پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت از انکوباسیون نداشته‌اند، حال آنکه افزایش غلظت شکل درون‌پوشانی شده کورکومین و کورکومین آزاد تا ۲/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر روند کاهشی تعداد سلول‌های MCF-7 پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت از انکوباسیون را ارتقا داده است.

شکل (۸)، نشان می‌دهد که تاثیر ترکیب (هم‌تافت) کورکومین و صمغ مصطکی در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین در مقایسه با کورکومین آزاد بر زنده‌مانی سلول‌های MCF-7 هم در زمان ۴۸ ساعت و هم در زمان ۷۲ ساعت پس از گرمخانه‌گذاری به صورت معنی‌داری بالاتر می‌باشد. بر اساس شکل هم‌تافت کورکومین و صمغ مصطکی در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین



شکل ۸- نمودار میله‌ای تاثیر غلظت‌های مختلف کورکومین آزاد و درون‌پوشانی‌شده در صمغ مصطکی (صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین) بر زنده‌مانی سلول‌های سرطان پستان (MCF-7).

Figure 8. Bar graph of the effect of different concentrations of free and the modified Mastic Gum Microcapsule containing Curcumin on the viability of breast cancer cells (MCF-7).

انتظار بر این است که افزایش فراهمی زیستی کورکومین از طریق درون‌پوشانی، خصوصیات پاد سرطانی آن را افزایش دهد. گوپتا<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۰۹) ریزپوشینه‌های کیتوزان حاوی کورکومین را تولید کردند. آن‌ها گزارش کردند که ریزپوشینه‌های تولید شده به عنوان یک سامانه زیست تخریب پذیر، به دلیل رهایش کنترل‌شده و افزایش فراهمی زیستی اثربخشی قابل توجهی در برابر سلول‌های سرطان پستان از خود نشان می‌دهند (۴۷). موکرجی و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که ریزپوشینه‌های

مشخص شده است که کورکومین به دلیل ماهیت چربی دوست خود، می‌تواند از غشای سلولی سلول‌های سرطانی عبور کند و به درون سلول راه یابد. از سوی دیگر گزارشات حاکی از آن است که تراوایی غشای سلول‌های سرطانی (تومور) در مقایسه با سلول‌های طبیعی در مقابل کورکومین بالاتر می‌باشد که دلیل عمده آن ساختار ویژه غشای سلولی در سلول‌های سرطانی می‌باشد (۳۹). از سوی دیگر فراهمی زیستی درون‌تنی یک ترکیب زیست‌فعال، برای اثربخشی بهینه آن ضروری می‌باشد. از این‌رو

<sup>1</sup> Gupta

کاهش قابل توجهی در تعداد سلول‌های سرطان پستان، رده سلولی MCF-7 در مدت زمان ۲۴ ساعت از زمان آزمون بوده است (۳۳). خسروپناه و همکاران (۲۰۱۶) تاثیر ریزپوشینه‌های میریستیک‌اسید-کیتوزان حاوی کورکومین بر زنده‌مانی سلول‌های سرطان پستان رده سلولی MDA-MB-231 را به روش MTT مورد مطالعه قرار دادند. آن‌ها گزارش دادند که استفاده از ریزپوشینه میریستیک‌اسید-کیتوزان حاوی کورکومین در مقایسه با کورکومین درون‌پوشانی نشده، سبب کاهش قابل توجه سلول‌های MDA-MB-231 در مدت زمان ۴۸ ساعت از زمان آزمون، شده است (۷). چهاربند و همکاران (۲۰۱۸) ریزپوشینه‌های لاکتوفرین حاوی کورکومین را به روش توده‌ای کردن<sup>۱</sup> تولید کردند و تاثیر آن بر روند زنده‌مانی سلول‌های سرطان پستان رده سلولی MCF-7 را مورد مطالعه قرار دادند. آن‌ها گزارش کردند که تاثیر ریزپوشینه لاکتوفرین حاوی کورکومین بر کاهش زنده‌مانی رده سلولی MCF-7 در مقایسه با کورکومین آزاد در زمان‌های ۴۸ و ۷۲ ساعت بیشتر بوده است؛ به طوری که شاخص IC<sub>50</sub> کورکومین آزاد و کمپلکس کورکومین-لاکتوفرین بعد از ۴۸ ساعت به ترتیب ۳/۳ و ۰/۷۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر و پس از ۷۲ ساعت به ترتیب ۲/۰۳ و ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین گردید (۵۲). هوو و همکاران (۲۰۱۸) از روش MTT برای تعیین اثر کورکومین بر تکثیر سلولی سرطان پستان استفاده کردند. آن‌ها گزارش کردند که غلظت مهار میانه کورکومین بر روی رده‌های سلولی MDA-MB-468، MCF-7، MDA-MB-231 و T47D در محدوده غلظتی میکرومولار از کورکومین می‌باشد (۵۳). لیائو و همکاران (۲۰۱۹) کورکومین را با استفاده از پلی وینیل پیرولیدون درون‌پوشانی کردند. آن‌ها تاثیر کورکومین آزاد و درون‌پوشانی شده بر زنده‌مانی سلول‌های

پلی‌لاکتیک‌کوگلائیکولیک‌اسید حاوی کورکومین تاثیر بیشتری بر کاهش زنده‌مانی رده‌های سلولی سرطان پروستات داشته‌اند؛ به طوری که شاخص IC<sub>50</sub> در ریزپوشینه‌های پلی‌لاکتیک‌کوگلائیکولیک‌اسید حاوی کورکومین بر رده‌های سلولی سرطان پروستات در زمان ۷۲ ساعت، بین ۲۲/۵-۲۰ میکرومول بوده است در حالی که شاخص IC<sub>50</sub> برای کورکومین آزاد از ۳۲ میکرومول تا ۳۴ میکرومول در بین تمام رده‌های سلولی سرطان پروستات متغیر بوده است. در نتیجه IC<sub>50</sub> در ریزپوشینه‌های پلی‌لاکتیک‌کوگلائیکولیک‌اسید حاوی کورکومین در حدود ۳۵ درصد کاهش یافته است (۳۴). کورکومین درون‌پوشانی شده توسط باسنیوال و همکاران (۲۰۱۱) با استفاده از روش آسیاب مرطوب، فعالیت ضد سرطانی بیشتری را در مقایسه با کورکومین آزاد از خود نشان داد (۴۸). نتایج مشابهی توسط گائو و همکاران (۲۰۱۱) ارائه شد (۴۹). وو و همکاران (۲۰۱۱) ریزپوشینه‌های محلول در آب را برای تحویل درون سلولی کورکومین با هدف کاهش سلول‌های سرطانی را تولید کردند. آن‌ها گزارش کردند که کورکومین درون‌پوشانی شده در ژل پلی استایرن و ژل پلی اتیلن تاثیر آن بر رده سلولی B16f10 را به گونه قابل توجهی افزایش می‌دهد (۵۰). کوماراول و همکاران (۲۰۱۳) تاثیر آنالوگ‌های مختلف کورکومین بر زنده‌مانی رده سلولی Hep-7 به روش MTT، در یک دوره زمانی ۲۴ ساعته، را مورد مطالعه قرار دادند. آن‌ها گزارش کردند که غلظت مهار میانه آنالوگ‌های مختلف کورکومین در محدوده ۲۰-۵۰ میکرومولار بوده است (۵۱). خزایی و همکاران (۲۰۱۵) تاثیر کورکومین بر خزان سلولی (آپوپتوز) سلول‌های سرطان پستان را به روش MTT مورد مطالعه قرار دادند. آن‌ها گزارش دادند که کورکومین درون‌پوشانی نشده در غلظت ۴۰ میلی مولار، سبب

<sup>1</sup> Coasevation

کورکومین بر روی سلول‌های سرطان پستان رده سلولی MCF-7 را افزایش داده باشد.

### نتیجه‌گیری

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است و بروز آن با عوامل مختلفی مانند سطح استروژن، رژیم غذایی، استعداد ارثی و چاقی همراه است. اگرچه تشخیص و درمان سرطان پستان در سال‌های اخیر به طور قابل توجهی بهبود یافته است، پیش‌آگهی بیماران مبتلا به بیماری در مراحل پیشرفته همچنان ضعیف است. کورکومین تاثیر قابل توجهی بر کاهش زنده‌مانی رده‌های سلولی سرطان پستان بویژه رده سلولی MCF-7 دارد. هنگامی که کورکومین با سایر عوامل طبیعی ضد سرطانی و یا عوامل شیمی درمانی ترکیب شود، اثرات هم افزایی ایجاد می‌کند. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده مشخص شد که ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین، دارای خصوصیات ریخت‌شناسی، توزیع ذرات مطلوب، پتانسیل سطحی مطلوب در کنار رهایش کنترل‌شده در محیط شبیه‌سازی شده دهانی می‌باشد که از این رو می‌تواند در فرآورده‌های غذایی و دارویی بر پایه تحویل دهانی مورد استفاده قرار گیرد. همچنین نتایج نشان داد که درون‌پوشانی کورکومین در صمغ مصطکی اصلاح‌شده تاثیر آن بر کاهش زنده‌مانی رده سلولی MCF-7 در مقایسه با کورکومین آزاد را به طور قابل توجهی ارتقا می‌دهد بنابراین می‌تواند در درمان بیماری سرطان پستان ناشی از رده سلولی MCF-7 موثر واقع گردد، هرچند این ادعا نیاز به بررسی‌های بالینی نیز دارد.

سرطانی در مدل‌های حیوانی را بررسی کردند. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد که تاثیر کورکومین درون‌پوشانی در پلی وینیل پیرولیدون نسبت به کورکومین آزاد در محدوده غلظتی ۶۰-۱۰ میکرومولار بسیار بیشتر بوده است (۵۴). کوروت و همکاران (۲۰۱۹) تاثیر کورکومین بر زنده‌مانی سلول‌های سرطان تخمدان و پستان با رده سلولی PA-1 و MB-231-AMD به روش MTT مورد مطالعه قرار دادند. آن‌ها گزارش کردند که کورکومین در غلظت نانومولار از طریق القای خزان یاخته‌ای موجب ایجاد اثرات ضد سرطانی بر رده‌های سلولی بررسی‌شده می‌گردند (۵۵). از سوی دیگر گزارشات حاکی از اثرات پاد سرطانی صمغ مصطکی می‌باشد (۵۶، ۷۲). مشخص شده است که صمغ مصطکی به دلیل ارتقای عملکرد آنزیم کاسپاز ۳، در مرگ برنامه ریزی‌شده سلولی نقش موثری را از خود بر جای می‌گذارد (۵۶). زورزان و همکاران (۲۰۱۹)، تاثیر روغن اساسی (الئورزین) صمغ مصطکی بر روند زنده‌مانی رده سلولی Caco-2 را بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند تیمار سلول‌های Caco-2 با غلظت‌های بالاتر از ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر عصاره صمغ مصطکی و زمان‌های گرمخانه‌گذاری بالاتر از ۶ ساعت دارای اثر سمی معنی‌دار می‌باشد (۵۷).

لذا می‌توان انتظار داشت که درون‌پوشانی کورکومین با صمغ مصطکی اصلاح‌شده، نه تنها به دلیل افزایش فراهمی زیستی کورکومین، بلکه به دلیل وجود صمغ مصطکی به عنوان دیواره ریزپوشینه، اثرات ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی

### References

1. El Sohaimy, S. A. 2012. Functional foods and nutraceuticals-modern approach to food science. *World Applied Sciences Journal*, 20(5): 691-708.
2. Gul, K., Singh, A. K., & Jabeen, R. 2016. Nutraceuticals and functional foods: the foods for the future world. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(16): 2617-2627.

3. Boostani, S., & Jafari, S. M. 2021. A comprehensive review on the controlled release of encapsulated food ingredients; fundamental concepts to design and applications. *Trends in Food Science & Technology*, 109, 303-321.
4. Kakran, M., & Antipina, M. N. 2014. Emulsion-based techniques for encapsulation in biomedicine, food and personal care. *Current Opinion in Pharmacology*, 18, 47-55.
5. Zhang, R., Belwal, T., Li, L., Lin, X., Xu, Y., & Luo, Z. 2020. Recent advances in polysaccharides stabilized emulsions for encapsulation and delivery of bioactive food ingredients: A review. *Carbohydrate polymers*, 242, 116388.
6. Tan, C., & McClements, D. J. 2021. Application of advanced emulsion technology in the food industry: A review and critical evaluation. *Foods*, 10(4), 812.
7. Khosropanah, M. H., Dinarvand, A., Nezhadhosseini, A., Haghghi, A., Hashemi, S., Nirouzad, F., Khatamsaz, S., Entezari, M., Hashemi, M., and Dehghani, H. 2016. Analysis of the antiproliferative effects of curcumin and nanocurcumin in MDA-MB231 as a breast cancer cell line. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 15(1): 231.
8. Lopaczynski, W., and Zeisel, S. H. 2001. Antioxidants, programmed cell death, and cancer. *Nutrition Research*, 21(1-2): 295-307.
9. Jeyavani, J., Sibiyaa, A., Sivakamavalli, J., Divya, M., Preetham, E., Vaseeharan, B., & Faggio, C. 2022. Phytotherapy and combined nanoformulations as a promising disease management in aquaculture: A review. *Aquaculture International*, 30(2), 1071-1086.
10. Kim, D. H., Phillips, J. F., & Lockey, R. F. 2011. Oral curcumin supplementation in patients with atopic asthma. *Allergy & rhinology*, 2(2), ar-2011.
11. Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Malani, N., and Ichikawa, H. 2007. Curcumin: the Indian solid gold. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595:1-75.
12. Revathy, S., Elumalai, S., Benny, M., and Antony, B. 2011. Isolation, purification and identification of curcuminoids from turmeric (*Curcuma longa* L.) by column chromatography. *Journal of Experimental sciences*, 2(7): 21-25.
13. Karthikeyan, A., Young, K. N., Moniruzzaman, M., Beyene, A. M., Do, K., Kalaiselvi, S., and Min, T. 2021. Curcumin and its modified formulations on inflammatory bowel disease (IBD): The story so far and future outlook. *Pharmaceutics*, 13(4): 484.
14. Maheshwari, R.K., Singh, A.K., Gaddipati, J. and Srimal, R.C. 2006. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sciences*, 78: 2081-2087.
15. Gul, K., Singh, A. K., and Jabeen, R. 2016. Nutraceuticals and functional foods: the foods for the future world. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(16): 2617-2627.
16. Tomeh, M. A., Hadianamrei, R., & Zhao, X. 2019. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *International journal of molecular sciences*, 20(5), 1033.
17. Maleki Dizaj, S., Alipour, M., Dalir Abdolahinia, E., Ahmadian, E., Eftekhari, A., Forouhandeh, H., ... & Zununi Vahed, S. 2022. Curcumin nanoformulations: Beneficial nanomedicine against cancer. *Phytotherapy Research*, 36(3), 1156-1181.
18. Shaikh, J., Ankola, D. D., Beniwal, V., Singh, D., & Kumar, M. R. 2009. Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *European journal of pharmaceutical sciences*, 37(3-4), 223-230.
19. Tsai, Y. M., Chien, C. F., Lin, L. C., & Tsai, T. H. 2011. Curcumin and its nano-formulation: the kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration. *International journal of pharmaceutics*, 416(1), 331-338.
20. Rajabzadeh-Khosroshahi, M., Pourmadadi, M., Yazdian, F., Rashedi, H., Navaei-Nigjeh, M., & Rasekh, B. 2022. Chitosan/agarose/graphitic carbon nitride nanocomposite as an efficient pH-sensitive drug delivery system for anticancer curcumin releasing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 74, 103443.
21. Hazan, Z., Lucassen, A.C.B. and Adamsky, K. 2020. Compositions comprising acidic extracts of mastic gum and uses thereof for treating optic neuropathy. U.S. Patent 10,751,347.
22. Pachi, V.K., Mikropoulou, E.V., Gkiouvetidis, P., Siafakas, K., Argyropoulou, A., Angelis, A., Mitakou, S., and Halabalaki, M. 2020. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology

- of Chios mastic gum (*Pistacia lentiscus* var. Chia, Anacardiaceae): A review. *Journal of ethnopharmacology*, 254: 112485.
23. Xynos, N., Termentzi, A., Fokialakis, N., Skaltsounis, L.A., and Aligiannis, N. 2018. Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of mastic gum and chemical characterization of bioactive fractions using LC-HRMS/MS and GC-MS. *The Journal of Supercritical Fluids*, 133: 349-356.
  24. Buresova, I., Salek, R. N., Varga, E., Masarikova, L., & Bures, D. 2017. The effect of Chios mastic gum addition on the characteristics of rice dough and bread. *LWT-Food science and Technology*, 81: 299-305.
  25. Mavrikakis, C. and Kiosseoglou, V. 2008. The structural characteristics and mechanical properties of biopolymer/mastic gum microsized particles composites. *Food Hydrocolloids*, 22(5): 854-861.
  26. Paraschos, S., Magiatis, P., Gousia, P., Economou, V., Sakkas, H., Papadopoulou, C. and Skaltsounis, A.L. 2011. Chemical investigation and antimicrobial properties of mastic water and its major constituents. *Food Chemistry*, 129(3): 907-911.
  27. Schoina, V., Terpou, A., Bosnea, L., Kanellaki, M. and Nigam, P.S. 2018. Entrapment of *Lactobacillus casei* ATCC393 in the viscous matrix of *Pistacia terebinthus* resin for functional myzithra cheese manufacture. *LWT-Food Science and Technology*, 89: 441-448.
  28. Deshpande, R.D., Gowda, D.V. and Mahammed, N. 2013. Design of *Pistacia lentiscus* (mastic gum) controlled release spheroids and investigating the influence of roll compaction. *Industrial Crops and Products*, 44: 603-610.
  29. Morkhade, D.M. 2017. Evaluation of Mastic Gum (*Pistacia lentiscus*) as a microencapsulating and matrix forming material for sustained drug release. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12: 424-432.
  30. Hasan, M., Elkhoury, K., Kahn, C. J., Arab-Tehrany, E., & Linder, M. 2019. Preparation, characterization, and release kinetics of chitosan-coated nanoliposomes encapsulating curcumin in simulated environments. *Molecules*, 24(10), 2023.
  31. Zandi, M., Mohebbi, M., Varidi, M., and Ramezani, N. 2014. Evaluation of diacetyl encapsulated alginate-whey protein microspheres release kinetics and mechanism at simulated mouth conditions. *Food Research International*, 56: 211-217.
  32. Majumder, K. K., Sharma, J. B., Kumar, M., Bhatt, S., & Saini, V. 2020. Development and Validation of UV-Visible Spectrophotometric Method for The Estimation of Curcumin in Bulk and Pharmaceutical Formulation. *Pharmacophores*, 10(1), 115-21.
  33. Khazaei Koohpar, Z., Entezari, M., Movafagh, A., and Hashemi, M. 2015. Anticancer activity of curcumin on human breast adenocarcinoma: role of Mcl-1 gene. *Iranian Journal of Cancer Prevention*, 8(3): e2331.
  34. Mukerjee, A., and Vishwanatha, J. K. 2009. Formulation, characterization and evaluation of curcumin-loaded PLGA nanospheres for cancer therapy. *Anticancer research*, 29(10): 3867-3875.
  35. Müller, R. H., Jacobs, C., & Kayser, O. 2001. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy: rationale for development and what we can expect for the future. *Advanced drug delivery reviews*, 47(1), 3-19.
  36. Azevedo, M. A., Bourbon, A. I., Vicente, A. A., & Cerqueira, M. A. 2014. Alginate/chitosan nanoparticles for encapsulation and controlled release of vitamin B<sub>2</sub>. *International Journal of Biological Macromolecules*, 71, 141-146.
  37. Papageorgiou, V. P., Bakola-Christianopoulou, M. N., Apazidou, K. K., & Psarros, E. E. 1997. Gas chromatographic-mass spectroscopic analysis of the acidic triterpenic fraction of mastic gum. *Journal of Chromatography A*, 769(2), 263-273.
  38. Mohanty, C., Acharya, S., Mohanty, A. K., Dilmawaz, F., & Sahoo, S. K. 2010. Curcumin-encapsulated MePEG/PCL diblock copolymeric micelles: a novel controlled delivery vehicle for cancer therapy. *Nanomedicine*, 5(3), 433-449.

39. Yallapu, M. M., Gupta, B. K., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. 2010. Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells. *Journal of colloid and interface science*, 351(1), 19-29.
40. Sun, M., Zhao, L., Guo, C., Cao, F., Chen, H., Zhao, L., ... & Zhai, G. 2012. Evaluation of an oral carrier system in rats: bioavailability and gastrointestinal absorption properties of curcumin encapsulated PBCA nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, 14, 1-13.
41. Gong, C., Wu, Q., Wang, Y., Zhang, D., Luo, F., Zhao, X., ... & Qian, Z. 2013. A biodegradable hydrogel system containing curcumin encapsulated in micelles for cutaneous wound healing. *Biomaterials*, 34(27), 6377-6387.
42. Devi, N., & Maji, T. K. 2010. Genipin crosslinked microcapsules of gelatin A and  $\kappa$ -carrageenan polyelectrolyte complex for encapsulation of Neem (*Azadirachta Indica* A. Juss.) seed oil. *Polymer bulletin*, 65, 347-362.
43. Devi, N., Hazarika, D., Deka, C., & Kakati, D. K. 2012. Study of complex coacervation of gelatin A and sodium alginate for microencapsulation of olive oil. *Journal of Macromolecular Science*, Part A, 49(11), 936-945.
44. Chereddy, K. K., Coco, R., Memvanga, P. B., Ucarar, B., des Rieux, A., Vandermeulen, G., & Pr at, V. 2013. Combined effect of PLGA and curcumin on wound healing activity. *Journal of controlled release*, 171(2), 208-215.
45. Raguvaran, R., Manuja, A., Singh, S., Chopra, M., Manuja, B. K., & Dimri, U. 2015. Zinc oxide nanoparticles induced haemolytic cytotoxicity in horse red blood cells. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 1166.
46. Chaudhary, S. A., & Shahiwala, A. F. 2010. Medicated chewing gum—a potential drug delivery system. *Expert opinion on drug delivery*, 7(7), 871-885.
47. Gupta, V., Aseh, A., R os, C. N., Aggarwal, B. B., & Mathur, A. B. 2009. Fabrication and characterization of silk fibroin-derived curcumin nanoparticles for cancer therapy. *International journal of nanomedicine*, 115-122.
48. Basniwal, R. K., Buttar, H. S., Jain, V. K., & Jain, N. 2011. Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(5), 2056-2061.
49. Gao, Y., Li, Z., Sun, M., Guo, C., Yu, A., Xi, Y., ... & Zhai, G. 2011. Preparation and characterization of intravenously injectable curcumin nanosuspension. *Drug delivery*, 18(2), 131-142.
50. Wu, W., Shen, J., Banerjee, P., & Zhou, S. 2011. Water-dispersible multifunctional hybrid nanogels for combined curcumin and photothermal therapy. *Biomaterials*, 32(2), 598-609.
51. Kumaravel, M., Sankar, P., Latha, P., Benson, C. S., & Rukkumani, R. 2013. Antiproliferative effects of an analog of curcumin in Hep-2 cells: a comparative study with curcumin. *Natural product communications*, 8(2), 1934578X1300800213.
52. Chaharband, F., Kamalinia, G., Atyabi, F., Mortazavi, S. A., Mirzaie, Z. H., and Dinarvand, R. 2018. Formulation and in vitro evaluation of curcumin-lactoferrin conjugated nanostructures for cancerous cells. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46(3): 626-63.
53. Hu, S., Xu, Y., Meng, L., Huang, L., & Sun, H. 2018. Curcumin inhibits proliferation and promotes apoptosis of breast cancer cells. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(2), 1266-1272.
54. Liao, S. C., Hsu, W. H., Huang, Z. Y., Chuang, K. L., Lin, K. T., Tseng, C. L., ... & Huang, C. Y. F. 2019. Bioactivity evaluation of a novel formulated curcumin. *Nutrients*, 11(12), 2982.
55. Koroth, J., Nirgude, S., Tiwari, S., Gopalakrishnan, V., Mahadeva, R., Kumar, S., ... & Choudhary, B. 2019. Investigation of anti-cancer and migrastatic properties of novel curcumin derivatives on breast and ovarian cancer cell lines. *BMC complementary and alternative medicine*, 19, 1-16.
56. Li, S., Cha, I. H., & Nam, W. 2011. Chios mastic gum extracts as a potent antitumor agent that inhibits growth and induces apoptosis of oral cancer cells.

57. Zorzan, M., Collazuol, D., Ribaud, G., Ongaro, A., Scaroni, C., Zagotto, G., Armanini, D., Barollo, S., Galeotti, F., Volpi, N., Redaelli, M., and Pezzani, R. 2019. Biological effects and potential mechanisms of action of Pistacia lentiscus Chios mastic extract in Caco-2 cell model. *Journal of Functional Foods*, 54(8): 92-97.