

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

### 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: 10.22069/FPPJ.2023.20894.1731

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 فرماسیوتیکس، 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، ضد التهابی، ضد میکروبی و ضد سرطانی 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 اصلاح شده حاوی کورکومین و بررسی خصوصیات ریخت‌شناسی، بار سطحی، توزیع اندازه ذرات، نحوه رهایش در محیط شبیه‌سازی شده دهانی و تاثیر ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین بر زنده‌مانی 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 اصلاح شده حاوی کورکومین به روش امولسیون و تبخیر حلال تهیه شد. ریخت‌شناسی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین با استفاده از دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی، توزیع اندازه و بار سطحی به کمک دستگاه زتاسایزر، سمیت سلولی به روش MTT و الگوی رهایش کورکومین بر اساس مدل‌های ریاضی تعیین گردید.
	<b>یافته‌ها:</b> تصاویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که ریزپوشینه صمغ

مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین دارای سطحی صاف، بدون خلل و فرج و ظاهری کروی بود. شعاع ذرات در محدوده ۵۰۵۰-۲۰۹۳ نانومتر، اندازه شعاع میانگین (معادل) ذرات ۳۰۹۳ نانومتر و بار سطحی ذرات در حالت کلئیدی (پتانسیل زتا)  $20 \pm 4/66$  میلی ولت محاسبه شد. ضریب همبستگی در مدل ریاضی کورسمایر-پپاس جهت ارزیابی الگوی رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین بالاترین مقدار را به خود اختصاص داد. نتایج حاصل از انجام آزمون سمیت سلولی نشان داد که ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین در مقایسه با کورکومین آزاد هم در زمان ۴۸ ساعت و هم در ۷۲ ساعت تاثیر بیشتری بر کاهش زنده مانی سلول سرطانی پستان رده سلولی MCF-7 داشته است. غلظت مهارمیان (IC<sub>50</sub>) ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین پس از ۴۸ ساعت گرمخانه گذاری ۳/۸۳۰ میکروگرم در میلی لیتر بود، در حالی که کورکومین آزاد حدود ۶/۴۶۰ میکروگرم در میلی لیتر محاسبه شد. IC<sub>50</sub> ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین پس از ۷۲ ساعت گرمخانه گذاری ۲/۰۱۴ میکروگرم در میلی لیتر بود، حال آنکه برای کورکومین آزاد در حدود ۴/۵۲۸ میکروگرم در میلی لیتر محاسبه شد.

**نتیجه گیری:** یافته‌ها نشان داد که ریزپوشینه اصلاح شده 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 اصلاح شده صمغ مصطکی اصلاح شده 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 اصلاح شده حاوی کورکومین بر زنده مانی رده سلولی MCF-7 به روش آزمون MTT. *فراوری و نگهداری مواد غذایی*، ۱۵(۴)، ۸۶-۶۳.

DOI: 10.22069/FPPJ.2023.20894.1731



© 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 صنعت 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 خود-ساماندهی 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 به‌دست آوردن رهایش کنترل شده ترکیبات زیست-فعال 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 درون-پوشانی کردن ترکیبات زیست‌فعال می‌بایست زیست-تخریب‌پذیر<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 این رو نیاز به کشف داروهای جدید ضد سرطان احساس می‌گردد. گیاهان دارویی از زمان‌های گذشته و در بسیاری از نقاط جهان به عنوان 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> به‌دست می‌آید (۱۰). محدوده وسیعی از ترکیبات شیمیایی از جمله کورکومین<sup>۵</sup>، دمتوکسی کورکومین<sup>۶</sup> و بیس دمتوکسی کورکومین<sup>۷</sup> از زردچوبه استخراج شده است (۱۱). کورکومین یا دیفرلوئیل‌متان 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 (آپتوز)<sup>۸</sup> در سلول‌های سرطانی در اندام‌های مختلف

<sup>3</sup> Rhizome

<sup>4</sup> Curcuma longa

<sup>5</sup> Curcumin

<sup>6</sup> Demethoxy Curcumin

<sup>7</sup> Bis Demethoxy Curcumin

<sup>8</sup> Apoptosis

<sup>1</sup> Biodegradable

<sup>2</sup> Biocompatible

ضدسرطانی کورکومین درون پوشانی نشده را به دلیل افزایش فراهمی زیستی افزایش می دهند.

صمغ مصطکی یک رزین مترشحه از بوته های درخت پسته مصطکی، وارپته چیا می باشد (۲۱، ۲۲). به لحاظ شیمیایی صمغ مصطکی عمدتاً از تری ترپن ها، تری ترپنوئیدها، اجزای اسیدی، روغن اساسی و ترکیبات فنلی مانند تیروزول، پاراهیدروکسی بنزوئیک، گالیک اسید، ترنس سینامیک اسید، وانیلیک اسید و پارا- هیدروکسی فنیل استیک تشکیل شده است. امروزه از صمغ مصطکی به عنوان پایه تولید آدامس های جویدنی، جهت تثبیت عوامل طعم دهنده در فرآورده های لبنی و شیرینی ها و همچنین به عنوان عامل بافت دهنده در فرآورده های پخت و بستنی استفاده گسترده می شود. صمغ مصطکی دارای ترکیباتی می باشد که قابلیت شکل پذیری و توانایی تشکیل فیلم بسیار مناسبی را دارا می باشند (۲۳، ۲۴، ۲۵ و ۲۶). استفاده از صمغ مصطکی سبب افزایش پایداری و رهایش کنترل شده در سیستم های تحویل ترکیبات زیست فعال شده است (۲۷، ۲۸ و ۲۹). اما رهایش بسیار کند ترکیبات زیست فعال یکی از مشکلات استفاده از صمغ مصطکی طبیعی در درون پوشانی این ترکیبات می باشد (مورخاد). اصلاح صمغ مصطکی به روش جداسازی ترکیبات فعال موجود در آن از طریق استخراج با حلال های آلی و غیر آلی سبب بهبود خصوصیات زیست فعالی، تشکیل فیلم و بهبود رهایش ترکیبات زیست فعال محصور شده در آن می گردد (۲۱، ۲۶). هدف از این پژوهش اصلاح شیمیایی صمغ مصطکی طبیعی، تولید ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین، بررسی خصوصیات ریخت شناسی و توزیع اندازه ذرات، نحوه رهایش در محیط شبیه سازی شده دهانی و ویژگی های سلامت بخشی ریزپوشینه های صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین به منظور امکان سنجی استفاده

مانند کولون، پستان، پروستات و ریه از رشد سلول های سرطانی جلوگیری می کند (۱۴، ۱۵ و ۱۶). با وجود تمام این ویژگی های امیدوارکننده، مشکل اصلی کورکومین حلالیت بسیار کم در محلول های آبی است که فراهمی زیستی و کارایی بالینی را محدود می کند. از این رو علاقه به توسعه ریزحامل ها در راستای افزایش قابلیت درمانی کورکومین در حال افزایش است. درون پوشانی کورکومین، افزایش حلالیت، افزایش پایداری، رهایش کنترل شده و هدف گیری اختصاصی سلول های سرطانی را به دنبال دارد (۱۷).

شیخ و همکاران (۲۰۰۹) ریزپوشینه های حاوی کورکومین را با استفاده از روش امولسیون تولید کردند. مطالعات درون تنی نشان داد ریزپوشینه های تولید شده، افزایش ۹ برابری در فراهمی زیستی خوراکی کورکومین در مقایسه با کورکومین تجویز شده با پیپرین به عنوان تقویت کننده جذب، را به دنبال دارد (۱۸). تسای و همکاران (۲۰۱۱) یک ریزپوشینه بهینه پلی لاکتیک 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 ریزپوشینه های سولفات دکستران- کیتوزان بارگذاری شده با کورکومین، مرگ انتخابی سلول های سرطانی را در مقایسه با سلول های طبیعی نشان داد که نشان دهنده عمل اختصاصی کورکومین درون پوشانی شده بر سلول های سرطانی است (۲۰). از این رو به نظر می رسد که کورکومین درون پوشانی شده یک سامانه تحویل بسیار موثر می باشد. کورکومین درون پوشانی شده با ترکیبات بیوپلیمری به راحتی در محیط های آبی پراکنده می شود و دارای اثرات ضدسرطانی تایید شده در مدل های زیستی است. گزارشات حاکی از آن است که ریزپوشینه های حاوی کورکومین، ویژگی های

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.

در سامانه‌های غذا-دارو مبتنی بر رهائش در محیط دهانی می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

مواد: در این پژوهش صمغ مصطکی از دانشگاه طب ایرانی، تهران خریداری گردید. غشا دیالیز، ۳- (۵،۴- دی متیل تیزاول-۲-یل)-۵،۲-دی فنیل تترازولیوم بروماید (MTT) و دی‌متیل سولفوکسید (DMSO) و کورکومین از شرکت سیگما، کشور آمریکا تهیه شد.

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 (الثورزین) Oleoresin	1
10-15%	ماستیکادینونیک اسید Masticadienonic acid	2
10-15%	ایزوماستیکادینونیک اسید IsoMasticadienonic acid	3
45-55%	اسیدهای تری ترپنیک، آلدهیدها و الکل‌ها Triterpenic acids, Aldehydes, Alcohols	4
20-25%	پلی بتامیرسن poly beta Mircene	5
1/5%	ناخالصی Impurity	6

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>۱</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 رویی اولیه اضافه گردید. اتانول موجود در مخلوط با استفاده از روتاری در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد تبخیر گردید. مقدار ۳۰۰ میلی‌لیتر حلال ان-هگزان

### 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 پلی-بتامیرسن 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 میلی‌لیتر اتانول خالص به آن اضافه شد. مخلوط صمغ مصطکی و حلال به مدت ۱۲ ساعت در

<sup>1</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. کارایی 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).

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%	کارآرایی 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



8453، مدل G1103A، آمریکا)، اندازه‌گیری شد (۳۲). جهت بررسی تاثیر صمغ مصطکی بر میزان جذب نور در نمونه‌های کورکومین با غلظت استاندارد، صمغ مصطکی اصلاح‌شده در غلظت‌های سه برابر میزان کورکومین، به نمونه‌ها افزوده شد، که نتایج حاکی از آن بود که وجود صمغ مصطکی اصلاح‌شده تاثیر معنی‌داری بر میزان جذب نوری محلول‌های استاندارد کورکومین ندارد. مطابق شکل (۱) ضریب همبستگی<sup>۲</sup> ( $R^2$ ) معادله به دست‌آمده جهت برآورد غلظت کورکومین در بافر فسفات نمکی با  $pH = 7/4$  و حاوی آنزیم آلفا-آمیلاز برابر با ۱ محاسبه شد.

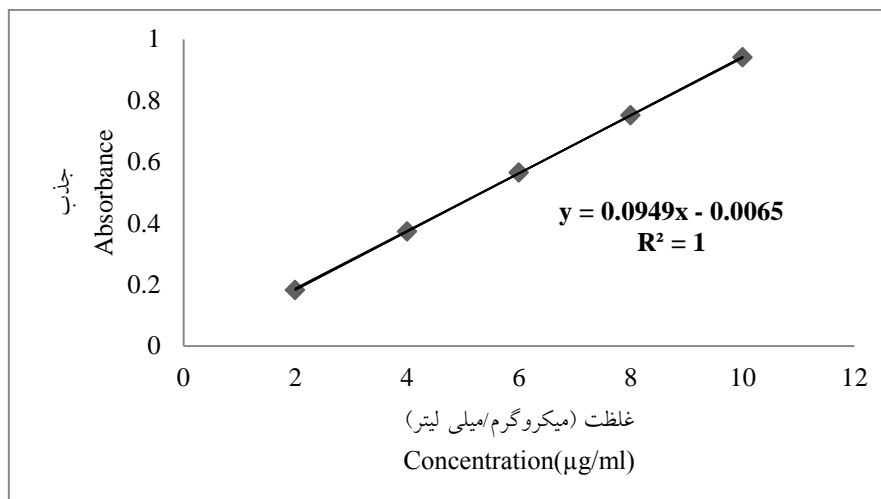
درجه سانتی‌گراد اندازه‌گیری گردید. هر دو آزمون در سه تکرار انجام گرفته و نتایج به صورت میانگین ثبت گردید (۳۱).

**بررسی خصوصیات ریخت‌شناسی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین: جهت ارزیابی ویژگی‌های ریخت‌شناسی ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی<sup>۱</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 اصلاح‌شده حاوی کورکومین درون محفظه تحت خلا با اتم‌های پلاتین پوشش داده شد تا رسانا گردد. سپس خصوصیات سطحی و ریخت‌شناسی (زبری، شکل، صافی و توده-ای بودن) با استفاده از دستگاه FE-SEM (مدل Teskan, MIRA3، 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 بافر فسفات نمکی با  $pH = 7/4$ ، 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 قارچی تهیه گردید و در ادامه میزان جذب نور در ۴۲۹ نانومتر (طول موج با بیشترین میزان جذب نوری کورکومین در شرایط آزمون) بوسیله دستگاه اسپکتروفتومتر تک‌شعاعی مرئی-ماورابنفش (Agilent)

<sup>2</sup> Correlation Coefficient

<sup>1</sup> FESEM microscope



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 ( $\text{pH} = 7.4$ ,  $\lambda = 429 \text{ nm}$ ).

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 میلی لیتر بافر فسفات نمکی با  $\text{pH} = 7/4$  و حاوی آنزیم آلفا-آمیلاز قارچی جایگزین گردید. تمامی آزمون ها در سه تکرار انجام گرفت و میانگین داده ها گزارش شد.

**بررسی الگوی (پروفایل) رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین:** در پژوهش حاضر، از مدل های ریاضی درجه صفر<sup>۱</sup>، درجه یک<sup>۲</sup>، هیگوچی<sup>۳</sup>، هیکسون-کراول<sup>۴</sup> و کورس مایر-پیپاس<sup>۵</sup> جهت بررسی رفتار رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین در شرایط شبیه سازی شده دهانی استفاده گردید. به منظور بررسی کفایت مدل های ریاضی درجه صفر، درجه یک، هیگوچی، هیکسون-کراول و کورس مایر-پیپاس در پیش بینی رفتار رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی

ارزیابی رهایش کورکومین از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین به صورت برون تنی: جهت بررسی خصوصیات رهایش کورکومین از ریزپوشینه های صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین در محیط شبیه سازی شده دهان از روش زندی و همکاران (۲۰۱۴)، با اعمال اندکی تغییرات استفاده گردید. در این روش از ترکیب بافر-فسفات نمکی با  $\text{pH} = 7/4$  و آنزیم آلفا-آمیلاز قارچی (شرایط مشابه دهانی) استفاده گردید (۳۱). جهت انجام آزمون مقدار ۲ میلی گرم از ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین توزین گردید، ریز پوشینه توزین شده به ۴۰ میلی لیتر 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 خوراک دهی شد. محتویات کیسه دیالیز برای زمان ۳۰ دقیقه، در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد بوسیله شیکر در ۱۰۰ دور در دقیقه، بهم زده شد. در زمان های ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه از دوره بهم زدن، ۲ میلی لیتر 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

<sup>1</sup> Zero order

<sup>2</sup> First order

<sup>3</sup> Higuchi

<sup>4</sup> Hixson-Crowell

<sup>5</sup> Korsmeyer-Peppas

روش ۳- (۵،۴-دی متیل تiazول-۲-ایل)-۲،۵-دی-۲-فیل ترازولیوم بروماید (MTT<sup>۳</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 ترازولیوم با غلظت ۵ میلی گرم بر میلی لیتر 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 دگرگون شدن (متابولیزه شدن) ماده ترازولیوم 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 DNM-9602G, Drawell Scientific, چین) در 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>۴</sup> (IC<sub>50</sub>)، از رسم منحنی غلظت-زنده‌مانی در نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۰ و به دست آوردن معادله خط برازش استفاده گردید.

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 نشده (باقی مانده) در مقابل زمان رهایش، درصد تجمعی کورکومین آزاد شده در مقابل جذر زمان رهایش، جذرمکعب<sup>۱</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 سلولی DMEM<sup>۲</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 درون‌پوشانی شده، سلول‌های سرطانی با غلظت‌های متفاوتی از کورکومین آزاد و درون‌پوشانی شده (۰/۶۵، ۱/۳، ۲/۶، ۵/۲، ۱۰/۴ و ۲۰/۸ میکروگرم بر میلی لیتر 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

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

<sup>4</sup> Median Inhibition Concentration

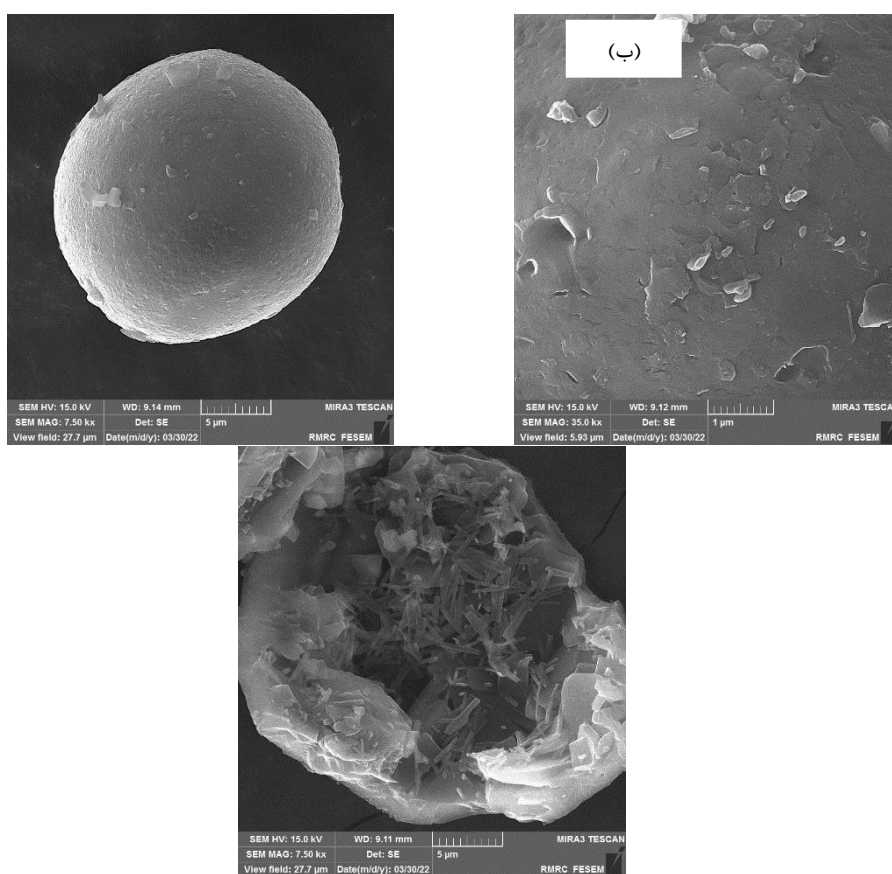
<sup>1</sup> Cube Root

<sup>2</sup> Eagle's Minimal Essential Medium

### نتایج و بحث

بررسی ریخت‌شناسی ریز پوشینه 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.

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 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 ره‌ایش و رسم خط برازش از نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۰ استفاده شد.



شکل ۲- ریزنگارهای مربوط به ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین با بزرگ‌نمایی 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).

(ب) یکنواخت و صاف بودن سطح ریز پوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین را نشان می‌دهد و شکل (ج) نشان‌دهنده این واقعیت می‌باشد که ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی

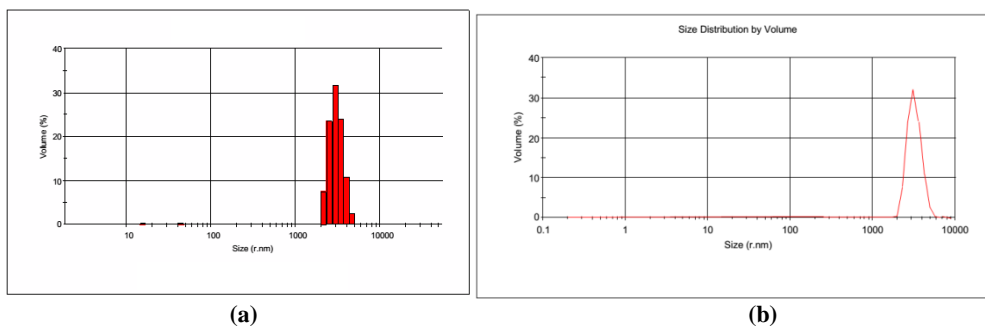
همانطور که از شکل (۲) مشخص می‌باشد، تصویر (الف) نمایانگر جای‌گیری بلورهای کورکومین در دیواره صمغ مصطکی در ریز پوشینه صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین می‌باشد. شکل

کورکومین دارای ساختار کروی شکل، سطح صاف و بدون خلل و فرج می‌باشد. موکرجی و همکاران (۲۰۰۹)، خصوصیات سطحی ریزپوشینه‌های پلی-لاکتیک‌کوگلایکولیک‌اسید<sup>۱</sup> حاوی کورکومین را با 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 تولیدشده 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 کلوئیدی (پتانسیل زتا)  $0.2 \pm 4.66$  میلی‌ولت محاسبه شد.

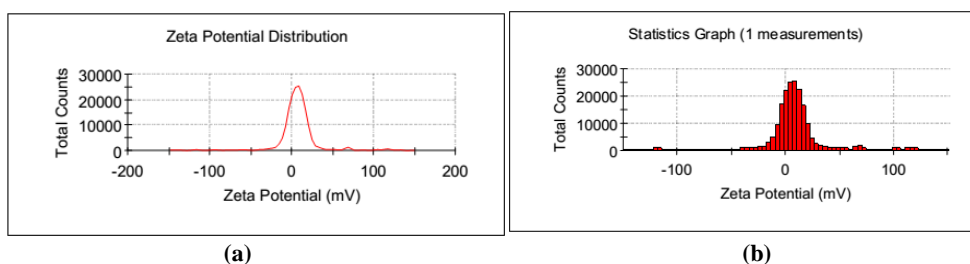
---

<sup>۱</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.

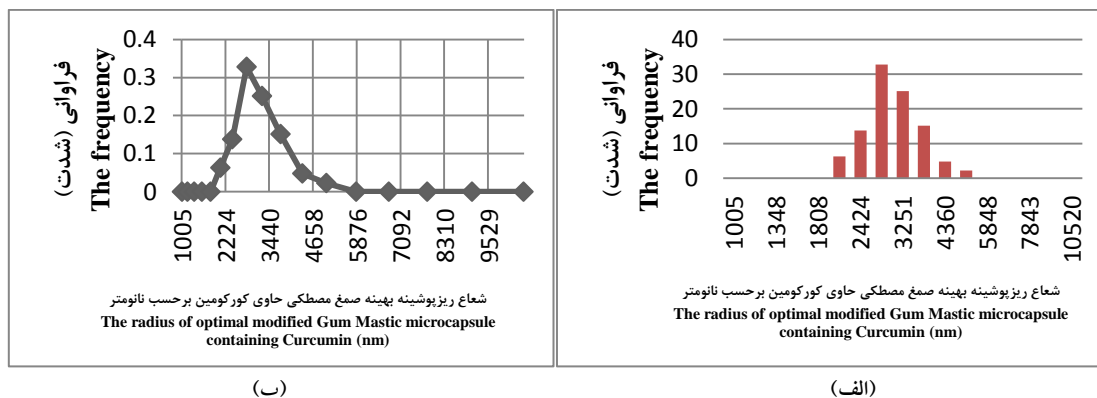


شکل ۴- توزیع بار سطحی در ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین.

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 می باشد.

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



شکل ۵- فراوانی توزیع اندازه ذرات ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین: (الف) نمودار میله ای (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 می شود. پتانسیل زتای کمتر از ۱۰ - میلی ولت و به طور ایده آل بین ۲۵ -

پتانسیل زتا بر رفتار ترکیبات زیست فعال درون پوشانی شده در ماتریکس غذا تاثیر می گذارد و پایداری سامانه های غذایی را تحت الشعاع قرار می دهد. مقادیر بالای پتانسیل زتا موجب پایداری

کورکومین را با استفاده از روش امولسیون/ پلیمریزاسیون تولید کردند. آن‌ها گزارش دادند که پتانسیل زتا در ریزپوشینه‌های تولید شده در  $\text{pH}=6$  برابر با  $6/81$ - 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  $0/9$ - تا  $0/32$ - میلی-ولت 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 گلایکولیک اسید حاوی کورکومین تولید شده به روش امولسیون و تبخیر حلال،  $264$  نانومتر بوده است (۱۸). یالاپو و همکاران (۲۰۱۰) اظهار داشتند که ریزپوشینه‌های بتا دکسترین حاوی کورکومین تولید شده به روش امولسیون و تبخیر حلال  $500$  نانومتر بوده است (۳۹). دوی و همکاران (۲۰۱۰) به مطالعه درون‌پوشانی روغن نم<sup>۱</sup> با استفاده از کاپا کارگینان و ژلاتین نوع A پرداختند و اندازه متوسط ریزپوشینه‌ها را در محدوده  $100$ - $10$  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  $10$ - $0/5$  میکرومتر بوده است (۴۳). تسای و همکاران (۲۰۱۱) از روش امولسیون/تبخیر حلال جهت درون‌پوشانی کورکومین

تا  $30$  - میلی‌ولت، به علت ایجاد دافعه زیاد بین ذرات، پایداری کلئیدی خوبی را در سوسپانسیون‌های حاوی ریزپوشینه به همراه دارد (۳۵).

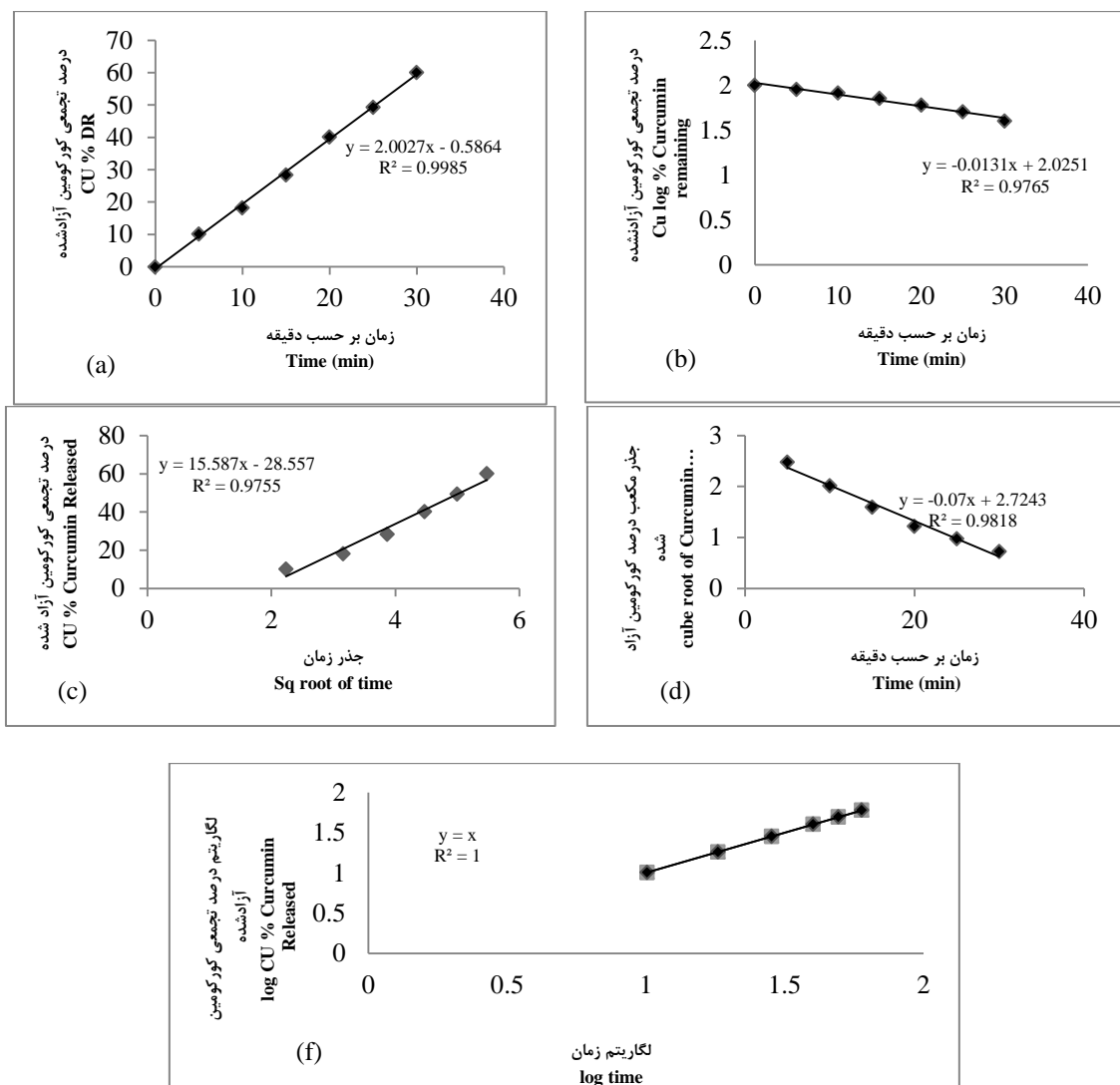
از جمله از پلی ساکاریدهای پر کاربرد جهت درون‌پوشانی ترکیبات زیست‌فعال، پلی ساکاریدهای آنیونی می‌باشند. گزارشات حاکی از آن است که وجود گروه‌های اسیدی در ساختار پلی ساکاریدهای آنیونی منجر به افزایش خاصیت آبدوستی و تجمع بار سطحی منفی بر سطح ریزپوشینه‌های تولیدشده می‌شود (۳۶). تیمار شیمیایی صمغ مصطکی طبیعی با استفاده از حلال‌های قطبی و غیرقطبی از طریق کاهش ترکیبات هیدروکربنی نظیر بتامیرسن، سبب افزایش سهم اجزای اسیدی شامل مورونیک، اولتانونیک، ایزوماستیکادی انونیک، ماستیکادی انونیک،  $18$ - $\alpha$ -اچ- اولتانونیک، اولتانونیک،  $3$ - اپی ایزو ماستیکادی انولیک، ماستیکادی انولیک،  $3$ - $\alpha$  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  $11$ - تا  $16$ - میلی-ولت می‌باشد (۳۸). یالاپو و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند که مقدار پتانسیل زتا در ریزپوشینه‌های حاوی کورکومین تولید شده با استفاده از پلی لاکتیک گلایکولیک اسید (PLGA) و پلی وینیل الکل به روش امولسیون و تبخیر حلال بسته به غلظت پلی وینیل الکل مورد استفاده بین  $0/03$ - تا  $0/06$ - میلی-ولت بوده است (۳۹). سون و همکاران (۲۰۱۲) ریزپوشینه‌های پلی بویتل سیانو آکریلات حاوی

<sup>1</sup> Neem

قطر 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



شکل ۶- منحنی‌های برازش الگوی رهایش 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، (f): مدل کورس-مایر-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): Hickson-Krowell model, (d): Higuchi model, (f): Kors-Meyer-Peppas model.

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

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



های تولید شده در پژوهش حاضر می‌توانند 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.

حاوی داروهای سدیم‌دی‌کلوفناک و دپلتیازم 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 می‌گردد (۴۶). لذا به نظر می‌رسد که اندازه ریزپوشینه-

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

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

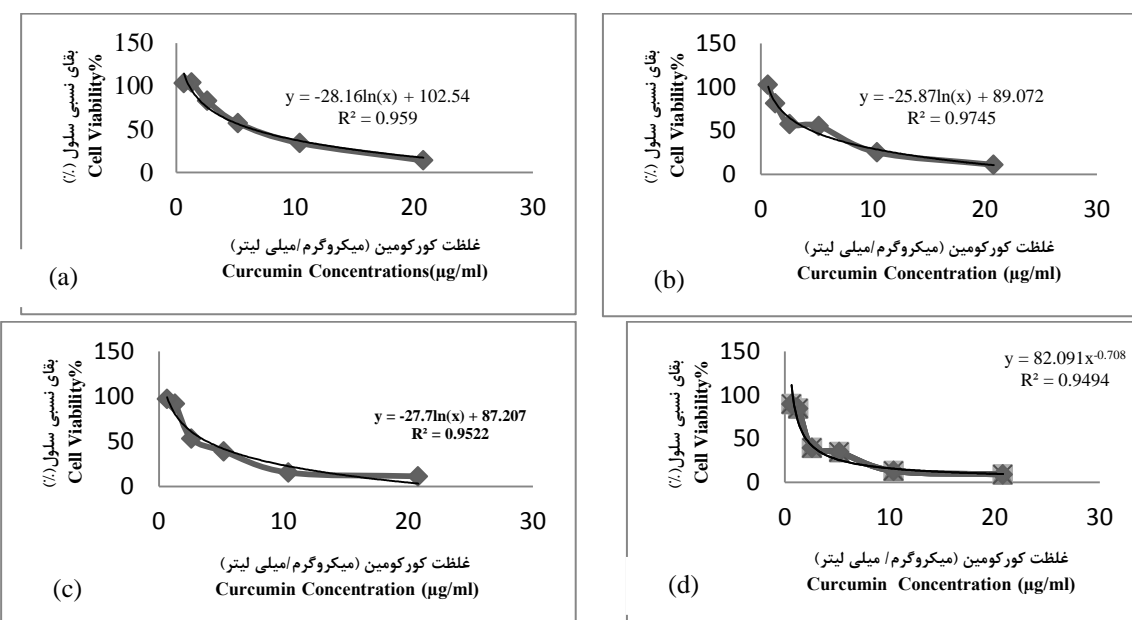
بر اساس شکل (۶) و اطلاعات مندرج در جدول (۳)، مدل کورس مایر-پیپاس، بهترین مدل و مدل هیگوچی نامطلوب‌ترین مدل در پیش‌بینی رفتار

صمغ مصطکی تولیدشده به روش امواسیون و تبخیر حلال را مورد بررسی قرار داد. آن‌ها گزارش کردند که رهائش سدیم دیکلوفناک از مدل ریاضی هیگوچی و رهائش 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 اصلاح-شده 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.

این واقعیت می‌باشد که رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های صمغ مصطکی اصلاح‌شده حاوی کورکومین برآیندی از مکانیسم‌های انتشار، فرسایش و تخریب دیواره ریزپوشینه بوده است.

موکرجی و همکاران (۲۰۰۹)، ریزپوشینه‌های پلی-لاکتیک کوگلایکولیک اسید حاوی کورکومین به روش امولسیون و تبخیر حلال را تولید نمودند. آن‌ها گزارش کردند که رهائش کورکومین از ریزپوشینه‌های پلی‌لاکتیک کوگلایکولیک اسید 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 رهائش در حدود ۶۵٪ بوده و نحوه رهائش از مدل ریاضی هیگوچی تبعیت می‌کند (۳۴). مورخاد و همکاران (۲۰۱۷)، رهائش سدیم دیکلوفناک و دیلتیازم هیدروکلرید از ریزپوشینه‌های



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

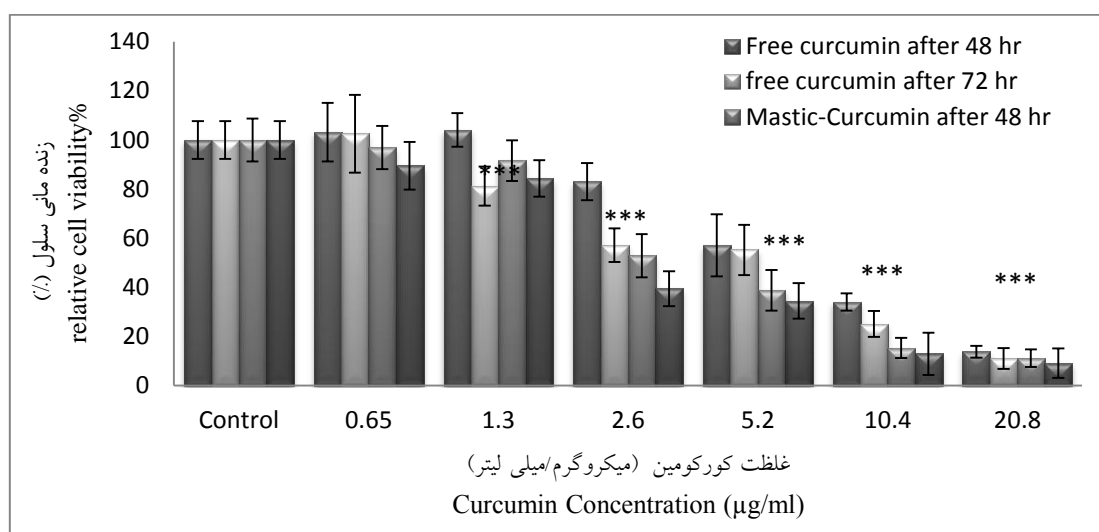
(a): کورکومین آزاد، پس از ۴۸ ساعت، (b): کورکومین آزاد، پس از ۷۲ ساعت، (c): کورکومین درون‌پوشانی شده در صمغ مصطکی اصلاح‌شده پس از ۴۸ ساعت، (d): کورکومین درون‌پوشانی شده در صمغ مصطکی اصلاح‌شده پس از ۷۲ ساعت.

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.

کورکومین 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 (هم-تافت) 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



شکل ۸- نمودار میله‌ای تاثیر غلظت‌های مختلف کورکومین آزاد و درون‌پوشانی شده 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 پادسرطانی 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 کنترل شده و افزایش فراهمی زیستی اثربخشی قابل توجهی در برابر سلول‌های سرطان پستان از خود نشان می‌دهند (۴۷). موکرچی و

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

همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که ریزپوشینه‌های پلی‌لاکتیک‌کوگلائیکولیک‌اسید حاوی کورکومین تاثیر بیشتری بر کاهش زنده‌مانی رده‌های سلولی سرطان پروستات داشته‌اند؛ به طوری‌که شاخص  $IC_{50}$  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  $IC_{50}$  برای کورکومین آزاد از ۳۲ میکرومول تا ۳۴ میکرومول در بین تمام رده‌های سلولی سرطان پروستات متغیر بوده است. در نتیجه  $IC_{50}$  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). کوماواول 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 ۵۰-۲۰ 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

کاهش قابل توجهی در تعداد سلول‌های سرطان پستان، رده سلولی CFM-7 در مدت زمان ۲۴ ساعت از زمان آزمون بوده است (۳۳). خسروپناه و همکاران (۲۰۱۶) تاثیر ریزپوشینه‌های میریستیک‌اسید-کتوزان 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-کتوزان 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 طوری‌که شاخص  $IC_{50}$  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 468-MDA-MB، 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

<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 به دست آمده مشخص شد که ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده حاوی کورکومین، دارای خصوصیات ریخت‌شناسی، توزیع ذرات مطلوب، پتانسیل سطحی مطلوب در کنار رهایش کنترل شده 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 اصلاح شده 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.

زنده‌مانی سلول‌های 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 MDA-MB231 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 بررسی شده 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 ریزی شده 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 اصلاح شده، نه تنها به دلیل افزایش فراهمی زیستی کورکومین، بلکه به دلیل وجود صمغ مصطکی به عنوان دیواره ریزپوشینه، اثرات ریزپوشینه صمغ مصطکی اصلاح شده 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., Sibiya, 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. Mavrakis, C. and Kiosseoglou, V. 2008. The structural characteristics and mechanical properties of biopolymer/mastic gum micro-sized 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 Koozpar, 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 B2. *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., Dilnawaz, 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. Cherreddy, K. K., Coco, R., Memvanga, P. B., Ucarar, B., des Rieux, A., Vandermeulen, G., & Pr eat, 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.