

مطالعه رفتار سینتیک رهائش سینامالدهید ریزپوشانی شده با نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در شرایط شبیه سازی شده دهان و حین نگهداری و بهینه یابی ویژگی های ریزکپسول ها با روش پایش پارامتری

نرگس سامانیان^۱، محبت محبی^۱، سیدمحمدعلی رضوی^{۲*}، مهدی وریدی^۱، جواد ابوالفضلی اصفهانی^۲

۱- گروه علوم و صنایع غذایی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲- قطب علمی هیدروکلوئیدهای طبیعی بومی ایران، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

* نویسنده مسئول (s.razavi@um.ac.ir)

۳- گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

در این پژوهش، ابتدا امکان پایدارسازی سینامالدهید به واسطه ریزپوشانی آن با نشاسته و استفاده از فرایند فراصوت در افزایش پایداری آن مورد بررسی قرار گرفته است. فرایند ریزپوشانی با استفاده از فراصوت منجر به تولید ریزکپسول های با قطر متوسط $636/36 \pm 59/042$ نانومتر شد. میزان کارایی به دام اندازی سینامالدهید برابر با $53/44 \pm 1/29$ درصد بود که طی ۲۸ روز نگهداری تنها ۳ درصد کاهش یافت. سپس رهائش سینامالدهید در شرایط شبیه سازی شده دهان از جمله دما، ترکیب بزاق و تنش برشی توسط روش SPME-GC-MS بررسی شد و در ادامه مدل سازی تحلیلی با استفاده از برخی مدل های سینتیک نشان داد که مدل های درجه صفر، کورسمیر-پپاس و ماکوئید بانکر در شرایط دهان و مدل کراسمر-پپاس در طول مدت زمان نگهداری بهتر از سایرین می توانند سینتیک رهائش را ارزیابی کنند. برای شبیه سازی فرایند رهائش یک مدل دویعدی مخزنی با منبع ثابت با استفاده از نرم افزار کامسول مالتی فیزیکس توسعه داده و حل شد. آنالیز استقلال مش، $R^2=0/997$ و $RMSE=1/78 \times 10^{-6}$ بیانگر این مسئله است که مدل رهائش سینامالدهید در شرایط واقعی را به خوبی پیش بینی کرده است. پس از معتبرسازی مدل، پایش پارامترهای فیزیولوژیک و ویژگی های ریزکپسول ها انجام شد که نشان دهنده تأثیر مهم تر پارامترهای فیزیولوژیک نسبت به ویژگی های ریزکپسول ها بود. همچنین با استفاده از روش بهینه سازی استنوپت مقادیر بهینه این پارامترها ارزیابی گردید.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۰

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۱/۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۱/۱۸

تاریخ انتشار برخط: ۱۴۰۱/۰۱/۲۱

واژه های کلیدی

بهینه سازی

ریزپوشانی

سینامالدهید

مدل سازی سینتیک

نشاسته با آمیلوز بالا



مقدمه

خاصیت پایین آوردگی قند خون شناخته شده اند، به دلیل وجود اثرات جانبی نامطلوب داروهای پایین آورنده قند خون، توجه روزافزونی به استفاده از داروهای مشتق شده از گیاهان صورت گرفته است (Ernst, 1997; Kim et al., 2006)، توسعه و استفاده از ترکیبات ضد دیابتی هر روز اهمیت بیشتری می یابد. قلمرو گیاهان، محدوده وسیع

داروهای مدرن در کنار مزایای فراوان، عوارض جانبی و معایب غیرقابل انکاری نیز دارند. به تازگی تلاش ها برای یافتن داروهای طبیعی که در کنار داشتن معایب اندک و یا فاقد معایب، تمام مزایای داروهای شیمیایی را نیز دارا باشند، متمرکز شده است. تا به امروز بیش از ۴۰۰ گیاه با

(2010). این روش براساس جایگزینی مولکول‌های آب در منافذ سیکلودکسترین با استفاده از ترکیب مهمان بود. اما نشاسته نه تنها یک ترکیب زیست‌تخریب‌پذیر است، بلکه قیمت تمام‌شده بسیار کمتر و فراوانی زیستی بیشتری نسبت به سیکلودکسترین دارد (Hemamalini & Dev, 2018). با این وجود نشاسته طبیعی به دلیل فقدان فعالیت سطحی مناسب در سیستم واکنش نمی‌تواند سینامالدهید را به خوبی پوشینه‌دار کند (Ben Arfa et al., 2007). بنابراین نشاسته‌های دارای آمیلوز بالا مورد استفاده قرار می‌گیرد. نتایج مطالعه‌های پیشین نشان می‌دهد که روش تیمار فراصوت می‌تواند سوسپانسیون نشاسته را به یک امولسیون پایدار تبدیل کند و به این صورت قابلیت ریزپوشانی نشاسته را تا میزان زیادی افزایش دهد (Tian et al., 2013).

عوامل متعددی می‌توانند در رهایش طعم و همچنین درک آن مؤثر باشند. برخی از این عوامل به ماده غذایی و ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی ماتریس غذایی و نیز ویژگی‌های ماده طعم‌دهنده مربوط می‌شود (Frank et al., 2015). همچنین به دلیل مسیری که ماده طعم‌دهنده برای درک شدن توسط انسان طی می‌کند، یعنی ابتدا وارد محفظه دهانی شده و سپس وارد فضای بینی می‌گردد، مواردی در منابع گزارش شده است که افراد متفاوت به دلیل داشتن ویژگی‌های فیزیولوژیک مختلف از یک طعم‌دهنده واحد، درک متفاوتی داشته‌اند (Linthorn et al., 2002). بنابراین به منظور بهبود سیستم‌های رهایش طعم و طراحی آنها برای اهداف خاص، داشتن درک مناسبی از چگونگی تأثیرگذاری آنها بر فرایند رهایش ضروری است (Ployon et al., 2017). از آنجایی که هدف نهایی تولید هرگونه ریزکپسول در نهایت تأمین شرایط رهایش کنترل‌شده در شرایط کاربردی مختلف اعم از تولید تا مصرف است، داشتن تصویر دقیقی از رفتار رهایش ریزکپسول‌ها دارای اهمیت تعیین‌کننده‌ای است. یکی از روش‌های رایج برای پیش‌بینی رهایش، استفاده از روش مدل‌سازی است. تاکنون مدل‌های ریاضی زیادی ارائه شده‌اند (Malekjani & Jafari, 2021). این مدل‌ها بیشتر از حل تحلیلی معادله‌های ریاضی موجود برای انتقال جرم استفاده می‌کنند و دارای ساده‌سازی‌های متعددی هستند که اعتبار آنها را به شرایط و یا مواد خاصی محدود می‌سازد. مدل‌های مکانیکی نیز تنها به برازش نتایج

مناسبی برای یافتن ترکیبات زیست‌فعال طبیعی با اثر کاهندگی قند و چربی خون است که فاقد و یا دارای اثرات جانبی اندکی هستند؛ بنابراین ترکیباتی که هم‌زمان دارای اثر ضدقند و ضدچربی هستند، بهترین ترکیبات طبیعی ضد دیابت محسوب می‌شوند (Luo et al., 2004).

سینامالدهید^۱ یک ترکیب زیست‌فعال مهم است که از برگ‌های دارچین با نام علمی *Cinnamomum osmophloeum kaneh*^۲ ایزوله می‌شود. سینامالدهید ترکیب اصلی روغن برگ دارچین است که مسئول عطر و طعم خاص دارچین است و به صورت گسترده به عنوان یک افزودنی غذایی و عامل طعم‌دهنده مورد استفاده قرار می‌گیرد و سازمان غذا و دارو (FDA^۳)، ترکیبات زیست‌فعال آن را به عنوان یک افزودنی مجاز برای استفاده در صنعت غذا (GRAS^۴) معرفی کرده است.

به طور کلی بررسی منابع نشان می‌دهد سینامالدهید دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی است که از بین آنها می‌توان به فعالیت ضدباکتریایی (Chang et al., 2009; Chao et al., 2008; Gutierrez et al., 2009)، تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی بدن (Chao et al., 2008)، تأثیرات ضد دیابتی (Babu et al., 2007; El-Bassossy et al., 2011; Zhang et al., 2008)، تأثیرات ضدچربی و بازدارندگی در برابر آلدوز ردوکتاز (AR^۵) اشاره کرد (Kannappan et al., 2006; Lee, 2002). از نظر بیوشیمیایی، سینامالدهید ترکیبی ناپایدار بوده و تحت متابولیسم شدیدی قرار می‌گیرد. با تأثیر الکل دهیدروژناز، الکل به سرعت تبدیل به آلدئید شده و آلدئید هم به نوبه خود تبدیل به اسید سینامیک می‌گردد؛ از طرف دیگر استفاده مستقیم سینامالدهید در مواد غذایی معایبی دارد، برای مثال بو و طعم تند آن باعث تغییر طعم اصلی ماده غذایی می‌شود و همچنین مقادیر زیاد سینامالدهید آزاد در مواد غذایی موجب غیرفعال شدن ترکیبات زیست‌فعال می‌گردد (Ranjbar & Ramezani, 2022).

تاکنون تلاش‌هایی برای ریزپوشانی^۶ سینامالدهید انجام گرفته است (Ponce et al., 2010) و همچنین از کمپلکس سینامالدهید با بتا-سیکلودکسترین برای افزایش پایداری سینامالدهید استفاده شده است (Jiang et al.,

¹ Cinnamaldehyde

² *Cinnamomum osmophloeum kaneh*

³ Food and Drug Administration

⁴ Generally recognized as safe

⁵ Aldose reductase

⁶ Encapsulation

پایش پارامترها^۴ پیش‌بینی شد. در نهایت مقادیر بهینه برای تولید ریزکپسول‌ها که در شرایط شبیه‌سازی شده دهان رهایش پایدار و ثابت را تضمین می‌کنند، پیشنهاد شد.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی

سینامالدهید با خلوص ۹۹/۹۹ درصد، نشاسته ذرت با آمیلوز بالا (>۷۰ درصد)، دی‌اتیل‌اتر، اتانول فاقد آب، دی‌پتاسیم هیدروژن فسفات، پتاسیم دی‌هیدروژن فسفات، سدیم بی‌کربنات و کلرید سدیم از شرکت سیگما آلدریج (ساخت اسپانیا) و آلفا-آمیلاز از شرکت سولار بایو ساینس (ساخت چین) خریداری شد.

ریزپوشانی سینامالدهید

به‌منظور ریزپوشانی سینامالدهید از روش Tian و همکاران (۲۰۱۳) استفاده شد. به‌طور خلاصه، ابتدا ۸ گرم نشاسته ذرت دارای آمیلوز بالا در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر در دمای اتاق حل شد. محلول نشاسته به مدت ۳۰ دقیقه در درجه حرارت ۹۰ درجه سانتی‌گراد به‌هم‌زده شد تا ژلاتینه گردد. سپس خمیر نشاسته به‌دست‌آمده تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد سرد شد، مقدار ۸۰۰ میکرولیتر سینامالدهید با خلوص ۹۹ درصد به آن اضافه گردید و به‌طور کامل هم‌زده شد. پس از آن ظرف محتوی سینامالدهید و نشاسته درب‌بندی و به حمام فراصوت (ساخت ایران) منتقل شد، سپس در درجه حرارت ۳۵ درجه سانتی‌گراد و توان فراصوت ۲۵۰ وات به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت. سپس به مدت ۱۲ ساعت در انکوباتور (مدل ممرت، ساخت آلمان) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرارداد شد تا ترکیب خام نشاسته-سینامالدهید قبل از خشک‌کردن آماده گردد. در مرحله بعد ظرف به آون (مدل ممرت، ساخت آلمان) در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد انتقال داده شد و در مدت زمان ۵ ساعت فرایند خشک‌کردن انجام گردید. سینامالدهید آزاد باقی‌مانده با استفاده از اتانول فاقد آب شسته‌شده و در آون تحت خلأ خشک شد. در مرحله آخر آسیاب‌کردن تازمانی که ریزکپسول‌های نشاسته-سینامالدهید از الک مش ۱۰۰ عبور داده شوند، صورت گرفت (Tian et al., 2013).

آزمایشگاهی با مدل‌های موجود می‌پردازند (Ke et al., 2019; Rubilar et al., 2017; Steffe, 1996).

دینامیک سیالات محاسباتی (CFD^۱) روش قدرتمندی برای انجام شبیه‌سازی‌های عددی مانند فرایند رهایش کنترل‌شده فراهم می‌کند، اما با این‌وجود بررسی منابع نشان داد که تاکنون مطالعه‌های زیادی در مورد شبیه‌سازی رهایش طعم مورد استفاده قرار نگرفته است (Mafi et al., 2013). در حالی‌که کاربرد روشی سریع، دقیق، تکرارپذیر و قابل‌اطمینان برای بررسی فرایند رهایش در شرایط نزدیک به فرایند گوارش غذا ضروری به نظر می‌رسد. چنانچه چنین مدلی توسعه یابد و براساس داده‌های آزمایشگاهی اعتبارسنجی گردد، می‌توان با استفاده از آن، اثر پارامترهای مختلف را رصد کرد. همچنین با استفاده از الگوریتم‌های بهینه‌سازی موجود در کوتاه‌ترین زمان ممکن، مقدار بهینه آنها را برای طراحی محصولی با نیاز تکنولوژی خاص تعیین کرد و به تولید انبوه مطمئن‌تر دست‌یافت.

به‌طور کلی در این تحقیق، از نشاسته اصلاح‌شده دارای آمیلوز بالا برای پوشینه‌دار کردن سینامالدهید استفاده شد؛ همچنین برای افزایش پایداری کمپلکس نشاسته-سینامالدهید یک مرحله فرایند فراصوت اعمال شد. همراه با بررسی مورفولوژی و تعیین اندازه ذرات تهیه‌شده، میزان سینامالدهید به‌دام‌افتاده^۲ در طول ۲۸ روز نگهداری ریزکپسول‌ها در دمای محیط (۲۵ درجه سانتی‌گراد) اندازه‌گیری شد. در ادامه رهایش ریزکپسول‌ها در شرایط شبیه‌سازی شده دهان با روش میکرواستخراج فاز جامد-گاز کروماتوگرافی طیف‌سنجی جرمی (SPME-GC-MS^۳) انجام گرفت. این داده‌ها برای معتبرسازی مدل دو‌بعدی شبیه‌سازی شده به روش دینامیک سیالات محاسباتی مورد استفاده قرار گرفت. پس از اعتبارسنجی مدل در شرایط شبیه‌سازی شده دهان، فرایند بهینه‌سازی پارامترهای مربوط به ریزکپسول‌ها انجام گرفت، همچنین پس از معتبرسازی مدل توسعه‌داده‌شده، تأثیر پارامترهای مختلف فیزیولوژیکی (نسبت بزاق به ریزکپسول‌ها، هندسه دهان و ویسکوزیته بزاق) و همچنین ویژگی‌های ریزکپسول‌ها (ضخامت لایه نشاسته و تخلخل آن) با استفاده از روش

¹ Computational Fluid Mechanics (CFD)

² Included

³ Solid phase microextraction-gas chromatography-mass spectroscopy

⁴ Parametric sweep

تغییرات در طول زمان سنجیده شود.

شبیه‌سازی رهایش سینامالدهید در شرایط دهان

برای شبیه‌سازی شرایط محیط دهان، از یک ویال شیشه‌ای ۵۰ میلی‌لیتری (نزدیک به حجم دهان) برای هر نمونه استفاده شد. برای اطمینان از مشابهت تمامی تکرارها، از میزان نمونه و بزاقت یکسانی استفاده شد، به این شکل که ۰/۱ گرم از سینامالدهید ریزپوشینه‌شده و ۱ میلی‌لیتر از بزاقت فرموله‌شده براساس روش استاندارد INFOGEST 2.0 (Brodkorb *et al.*, 2019) به‌همراه یک مگنت به ابعاد ۱۲×۲۳ میلی‌متر به هر ویال اضافه شد. ویال با فیلم انعطاف‌پذیر پلی‌اتیلن کاملاً بسته شد و سوزن SPME در فاصله ۴ میلی‌متری از سطح ویال قرار گرفت. تمامی نمونه‌ها در اینکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. برای اطمینان از ثابت‌بودن درجه‌حرارت، یکی از ویال‌های بدون فیبر SPME مجهز به ترمومتر شد و فقط به‌منظور کنترل دما مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱).

(۱) نرخ برش با استفاده از رابطه (۳) برای سیستم شبیه‌سازی‌شده محاسبه شد (Steffe, 1996):

رابطه (۳)

$$\dot{\gamma} = 2N \left[\frac{\left(\frac{d}{D}\right)^{\frac{(2-n)}{n}}}{\left(\frac{d}{D}\right)^{n-1}} \right] \left(\frac{d}{h}\right)^{\frac{n}{2}}$$

در رابطه (۳)، N سرعت هم‌زدن (دور در دقیقه)، D که در این رابطه قطر ویال (میلی‌متر)، d قطر مگنت (میلی‌متر)، h ضخامت میله همزن (میلی‌متر) و n شاخص رفتار جریان محلول است. تعداد دور همزن در دقیقه براساس مقادیر درجه برشی دهانی (۳۳/۵ بر ثانیه) تعیین شد (Ong *et al.*, 2018). در هر یک از زمان‌های از پیش تعیین‌شده برای نمونه‌برداری (۳، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۵، ۴۰ و ۴۵ دقیقه)، فیبر SPME به داخل نگهدارنده آن کشیده شد، از فضای بالای نمونه خارج و مستقیماً به دستگاه گاز کروماتوگرافی (دستگاه Agilent ۶۸۹۰ Technologies, CA, Palo Alto) ساخت آمریکا) مجهز به دتکتور شعله یونی^۴ تزریق گردید. از نرخ رهایش در زمان صفر به‌دلیل کوچک‌بودن آن صرف‌نظر شد.

تصویربرداری با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی تصویربرداری از نمونه‌ها پس از آماده‌سازی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، (مدل VP1450، شرکت کارل زایس، ساخت آلمان) و در بزرگ‌نمایی‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰، ۵۰۰۰، ۱۰۰۰۰ و ۲۰۰۰۰ انجام شد. تصاویر به‌دست‌آمده توسط نرم‌افزار ImageJ نسخه ۱.۵۴ در حالت باینری^۱ بررسی شد. قطر متوسط ذراتی با کرویت^۲ بالای ۰/۹ اندازه‌گیری و گزارش شد.

آزمون تعیین اندازه ذرات

تعیین اندازه ذرات با استفاده از دستگاه آنالیزور اندازه نانوذرات^۳ (مدل VASCO، ساخت فرانسه) انجام گرفت. ابتدا نمونه‌ها در الکل پخش‌شده و برای پخش‌کردن بهتر، ۱۰ دقیقه در حمام فراصوت قرار گرفتند. در این آزمون، تعداد، حجم و قطر ذرات (نانومتر) اندازه‌گیری شد.

میزان سینامالدهید به‌دام‌افتاده

برای اندازه‌گیری میزان سینامالدهید به‌دام‌افتاده در ریزکپسول‌ها از روش Li و همکاران (۲۰۰۷) استفاده شد. برای این‌منظور، ۱ گرم سینامالدهید ریزپوشانی‌شده در اتانول فاقد آب پخش‌شده و به مدت ۳۰ دقیقه در اینکوباتور در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. سپس جذب در طول موج ۲۸۶ نانومتر توسط دستگاه اسپکترومتر UV-Visible (Lightwave S2000، ساخت انگلستان) مجهز به silica cuvette قرائت شد. نرخ پوشینه‌دارشدن و میزان سینامالدهید به‌دام‌افتاده با استفاده از رابطه (۱) و (۲) محاسبه شد.

رابطه (۱)

$$A = 157C + 1.0055 \quad (R^2 = 0.9963)$$

رابطه (۲)

$$E_r = \frac{M_i}{M_t} \times 100$$

در رابطه (۱) و (۲)، A میزان جذب خوانده‌شده و C غلظت سینامالدهید (میکرولیتر/میلی‌لیتر) است. در رابطه (۲) نیز M_i میزان سینامالدهید پوشینه‌دارشده و M_t میزان کل سینامالدهید موجود در محیط است. این اندازه‌گیری برای روزهای صفر، ۳، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ تکرار شد تا روند

¹ Binary

² Sphericity

³ Nano particle size analyzer

⁴ Flame ionization detector

Microsoft Excel نسخه ۲۰۱۶ و متلب نسخه ۲۰۱۶ انجام گرفت.

رابطه (۴)

$$M_t = M_0 + K_0 \times t$$

در رابطه (۴)، M_t و M_0 غلظت سینامالدهید رهاشده به ترتیب در زمان t و صفر هستند و K_0 ثابت رهایش درجه صفر می باشد. در این حالت رهایش نرخ ثابت و وابسته به زمان است.

رابطه (۵)

$$\ln M_t = \ln M_0 + K_1 \times t$$

در رابطه (۵)، K_1 ثابت رهایش درجه اول است. در این مدل سینامالدهید رهاشده در هر زمان تابعی از میزان سینامالدهید باقی مانده در ریزکپسول هاست.

رابطه (۶)

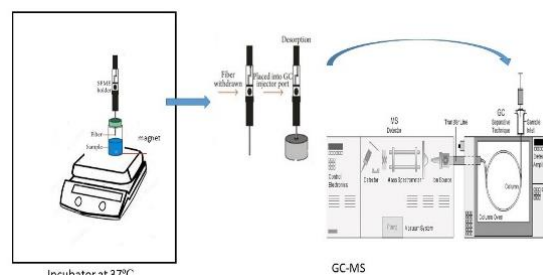
$$M_t = M_0 + K_H \times t^{1/2}$$

در رابطه (۶)، K_H ثابت هیگوییچی است. این مدل یکی از رایج ترین مدل های سینتیک موجود برای رهایش ترکیبات زیست فعال است.

رابطه (۷)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{M_0}{M_\infty} + K_{kp} \times t^n$$

در رابطه (۷)، M_∞ میزان رهایش در زمان بی نهایت بوده و n و K_{kp} ثابت های معادله کراسمیر-پاپاس می باشند. پاپاس از مقادیر n به دست آمده برای توصیف مکانیسم های متفاوت رهایش استفاده کرد. چنانچه مقدار n به دست آمده کمتر از $0/5$ باشد، رهایش ماده از مکانیسم شبه فیک^۶ تبعیت می کند. برای n بزرگ تر از $0/5$ رهایش غیر فیک^۶ و n مساوی ۱ رهایش غیر فیک^۶ حالت دوم یا حالت سینتیک^۶ درجه صفر اتفاق می افتد. اما برای تعیین شاخص n تنها زمانی می توان به داده ها استناد کرد که نسبت رهایش در هر زمان به رهایش در لحظه بی نهایت کمتر از $0/63$ باشد. همچنین رهایش باید به صورت یک بعدی اتفاق افتاده و نسبت عرض به قطر سیستم حداقل ۱۰ باشد. همچنین مدل سینتیک^۶ ماکوئید-باناکار^۷ در رابطه (۸) توصیف شده است. در رابطه (۸)، K_{MB} ، n و c ضرایب مدل هستند (Peppas & Narasimhan, 2014).



شکل ۱- شماتیک مراحل شبیه سازی رهایش سینامالدهید در شرایط دهان

فرایند SPME-GC

SPME خارج شده از مجموعه شبیه سازی مستقیماً وارد انژکتور گاز کروماتوگرافی شد و تا زمان مشاهده پیک سینامالدهید در آنجا باقی ماند. پیش از آنالیز نمونه ها، به منظور تهیه نمودارهای کالیبراسیون سینامالدهید خالص به گاز کروماتوگرافی تزریق و زمان بازداری^۱ آن اندازه گیری و با اطلاعات موجود در کتابخانه MS مقایسه شد.

آنالیز GC-MS با استفاده از جداسازی سینامالدهید روی یک ستون hp88 (۱۰۰ میلی متر، ۰/۲۵ میلی متر و ۰/۲ میکرومتر) در دمای انژکتور ۲۵۰ درجه سانتی گراد، حالت splitless و نرخ جریان گاز حامل هلیوم ۱/۲ میلی لیتر بر دقیقه انجام گرفت. گرادیان دما در ۵۰ درجه سانتی گراد آغاز شد، این دما برای ۴ دقیقه ثابت ماند و سپس با نرخ ۵ درجه سانتی گراد در دقیقه افزایش یافت تا به ۲۳۰ درجه سانتی گراد رسید و به مدت ۳۰ دقیقه در این دما باقی ماند. پس از آن با تهیه منحنی کالیبراسیون به روش استاندارد داخلی یک معادله خطی براساس سطح زیر منحنی به دست آمد که از آن برای تعیین غلظت نمونه ها در زمان های مشخص شده استفاده شد.

مطالعه رفتار سینتیک رهایش سینامالدهید

سینتیک رهایش سینامالدهید از ریزکپسول ها براساس مدل های سینتیک^۲ درجه صفر^۲ (رابطه ۴)، درجه یک^۳ (رابطه ۵)، هیگوییچی^۴ (رابطه ۶)، کروسمیر-پاپاس^۵ (رابطه ۷) و ماکوئید باناکار (رابطه ۸) با استفاده از نرم افزار

¹ Retention time

² Zero order

³ First order

⁴ Higuchi

⁵ Korsmeyer-Peppas

⁶ quasi-Fickian

⁷ Makoid-Banakar

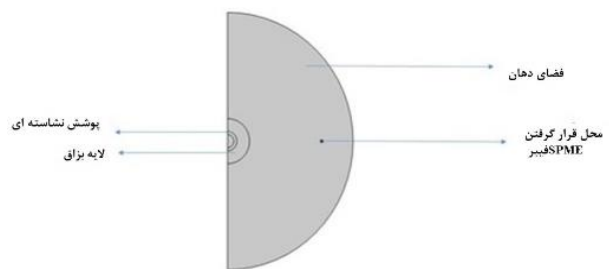
رابطه (۸)

$$M_t = K_{MB} \times t^n \times e^{-ct}$$

شبیه‌سازی COMSOL Multiphysics

ژئومتری و فرضیات مدل

یک مدل دوبعدی متقارن در نرم‌افزار کامسول نسخه ۵/۶ توسعه داده شد. برای رسیدن به نتایج واقعی، سه فاز مجزا شامل پوشش ریزکپسول‌ها، بزاق و هوای موجود در فضای خالی^۱ در نظر گرفته شده و رهایش سینامالدهید در طول زمان در هر سه فاز به صورت یک سیستم منسجم بررسی شد (شکل ۲). سه فاز مدل به صورت سه کره هم‌مرکز در نظر گرفته شدند و سینامالدهید در مرکز کره قرار گرفت. براساس نتایج سینتیکی رهایش بر پدیده انتشار استوار است و همچنین بین فاز پوشش نشاسته‌ای و بزاق و بزاق و هوا تقسیم^۲ اتفاق می‌افتد. انتخاب ژئومتری و اندازه‌های آن براساس آناتومی واقعی دهان در نظر گرفته شدند (قطر لایه هوا ۲۰، قطر لایه بزاق ۲ و قطر لایه نشاسته ۱ میلی‌متر).



شکل ۲- هندسه مورد استفاده در شبیه‌سازی دوبعدی رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته اصلاح شده دارای آمیلوز بالا

براساس یافته‌های Rendleman (۲۰۰۰)، نشاسته دارای آمیلوز بالا با درجه پلیمریزاسیون بالا در آب به شدت نامحلول بوده و حساسیت اندکی به آلفا-آمیلاز دارد، بنابراین در ابتدای شبیه‌سازی، لایه ریزکپسول نشاسته یک لایه نامحلول متخلخل اشباع از آب در نظر گرفته شد. فرضیات مدل شبیه‌سازی به صورت زیر است:

۱- در فاز اولیه شبیه‌سازی، کلیه سینامالدهید در مرکز لایه متخلخل نشاسته قرار دارد و غلظت آن در فاز نشاسته، بزاق و هوا برابر صفر است.

۲- نفوذ به صورت تک‌بعدی (قطری)^۳ اتفاق می‌افتد.
 ۳- از آنجاکه براساس مطالعه‌های موجود نرخ انحلال پوشش نشاسته‌ای اصلاح شده با آمیلوز بالا و حساسیت آن به آمیلاز اندک بوده، (Dimantov et al., 2004) و همچنین ضریب n کمتر از ۰/۵ که نشان‌دهنده رهایش از ماتریس تورم‌ناپذیر است (Paarakh et al., 2018)، تورم و تحلیل پوشش نشاسته‌ای قابل صرف‌نظر کردن می‌باشد.

۴- مجموعه ریزکپسول طی بررسی دستخوش فرسایش نمی‌گردد.

۵- ضریب نفوذ^۴ سینامالدهید ثابت است.

۶- در محیط رهایش شرایط سینک کامل برقرار است. یعنی بزاق در حال حرکت بوده و تجمع سینامالدهید اتفاق نمی‌افتد.

۷- فاز بزاق براساس محاسبه عدد رینولدز دارای یک جریان آرام است اما فاز هوا ثابت در نظر گرفته می‌شود.

۸- در تمامی فرایندهای شبیه‌سازی، دما ثابت و برابر با ۳۷ درجه سانتی‌گراد است.

معادله اصلی انتقال جرم در سه فاز به صورت رابطه (۹) است:

رابطه (۹)

$$\frac{\partial c}{\partial t} + u \cdot \nabla C = \nabla \cdot (D \nabla C) + R$$

در رابطه (۹)، R نرخ واکنش ترکیب فعال (مول بر مترمکعب در ثانیه) و u بردار سرعت است. شرایط اولیه در فاز نشاسته، بزاق و هوا برابر با $C_{i0}=0$ است. همچنین یک سرعت ثابت برای شبیه‌سازی نرخ برش در دهان در نظر گرفته شد (Cook et al., 2003).

ضرایب نفوذ مورد نیاز در مدل براساس معادله‌های استوکس-اینشتین^۵، Wilke و Chang (۱۹۵۵) و Wilke و Lee (۱۹۵۵) به ترتیب برای انتشار سینامالدهید در بزاق، حفره‌های پوشش نشاسته‌ای و هوا تخمین زده شد. این مقادیر به ترتیب برابر با $7/99 \times 10^{-7}$ ، $1/42 \times 10^{-3}$ و $3/97 \times 10^{-10}$ بودند. برای ضرایب تفکیک^۶ از داده‌های موجود در مقاله‌های مرتبط استفاده شد (Potineni & Peterson, 2008). لازم به ذکر است هنگام تهیه منحنی‌های رهایش، فیبر SPME، ۴ میلی‌متر

³ Unidirectional
⁴ Diffusion coefficient
⁵ Stocks- einstein
⁶ Partition coefficient

¹ Headspace
² partition

آنالیز آماری

هرکدام از اندازه‌گیری‌ها در دو تکرار انجام شد و مقدار میانگین داده‌ها گزارش شد. در بخش مدل‌سازی سینتیک می‌زان R^2 و RMSE در نرم‌افزارهای Microsoft Excel و Matlab محاسبه و گزارش شد.

نتایج و بحث

مرفولوژی

شکل (۳) تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی را در بزرگ‌نمایی‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۵۰۰۰، ۱۰۰۰۰ و ۲۰۰۰۰ نشان می‌دهد. با مشاهده این تصاویر می‌توان دریافت که اکثر ریزکپسول‌های به‌دست‌آمده کروی‌شکل و دارای سطح یک‌دست اما متخلخل هستند. اثر اندازه ذرات بر پایداری کپسول‌ها به‌طور دقیق در منابع مشخص نشده‌اند. در برخی از موارد کاهش اندازه ذرات منجر به پایداری بیشتر شده است (Strand et al., 2002). اما به نظر می‌رسد که از نظر فیزیکی و با کاهش اندازه، نسبت سطح به حجم افزایش یافته و بنابراین برای یک نرخ مشخص انتشار ترکیبات زیست‌فعال از یک ریزکره، با کاهش اندازه کره‌ها، نرخ انتقال جرم ترکیبات زیست‌فعال افزایش می‌یابد.

اندازه ذرات

شکل (۴) توزیع اندازه ذرات به‌دست‌آمده از آنالیز اندازه ذرات را نشان می‌دهد. با توجه به نتایج، بیشترین تعداد ذرات به‌دست‌آمده (۸۰ درصد) در محدوده ۵۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر قرار دارند. تعدادی ذرات با اندازه‌های بسیار ریز در حد چند ۱۰ نانومتر هم وجود داشتند. در ابتدا تصور شد میکروذرات به‌دست‌آمده ناپایدار هستند و شکسته می‌شوند، اما عکس‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که این ذرات به لحاظ تعداد و اندازه چندان قابل توجه نیستند و احتمالاً در مرحله آماده‌سازی نمونه‌ها برای آنالیز اندازه ذرات توسط فراسوت تعدادی از آنها در اثر برخوردی بین ذرات شکسته می‌شوند. به لحاظ ویژگی‌های مرفولوژیک ظاهری نتایج مشابهی توسط مطالعه‌های دیگری که از نشاسته اصلاح‌شده استفاده نمودند، گزارش شده است (Barroso et al., 2014).

پایین‌تر از سطح محفظه شبیه‌سازی قرار داشت، مدل نیز پیش‌بینی غلظت را در همین نقطه انجام داد.

اعتبارسنجی مدل

برای سنجش اعتبار مدل از داده‌های رهایش سینامالدهید در شرایط شبیه‌سازی شده دهان استفاده شد، مقدار ضریب تعیین^۱ (R^2) و خطای جذر میانگین مربعات ($RSME^2$) به‌عنوان فاکتورهای تصمیم‌گیرنده در نظر گرفته شدند. علاوه بر این برای بررسی تأثیر مش‌بندی و سائز آن در پاسخ‌های مدل آنالیز استقلال مش^۳ انجام گرفت. به این صورت که تأثیر پارامترهای مختلف مش از جمله حداکثر و حداقل اندازه المان‌های مش در سه مدل مش‌بندی خیلی ریز^۴، معمولی^۵ و درشت^۶ بر پاسخ مدل در نقطه قرارگرفتن مدل بررسی شد.

بهینه‌سازی و تخمین پارامترها

پس از حل عددی مدل و اعتبارسنجی آن، براساس داده‌های به‌دست‌آمده در شرایط شبیه‌سازی شده دهان، تأثیر برخی پارامترهای مؤثر در مدل با استفاده از روش پایش پارامترها^۷ بررسی شد. در این روش، مدل معتبرسازی شده برای محدوده‌ای از پارامترهای ورودی مجدد حل شد. همچنین با استفاده از ضرایب نفوذ تخمین زده شده برای وانیلین، اتیل استات، اتیل بوتیرات و دی‌استیل، شبیه‌سازی برای ترکیب فوق، ژئومتری انجام گرفت. در مرحله بعد، بهینه‌سازی به‌منظور تخمین پارامترهای بهینه مدل با استفاده از ماژول بهینه‌سازی کامسول و روش اسنوپت^۸ انجام گرفت. در این روش، از بهینه‌سازی مبتنی بر گرادیان برای یافتن راه‌حلی برای مسائل کلی بهینه‌سازی استفاده شد. در واقع در این تکنیک، دنباله‌ای از تقریب‌های مسئله اصلی حل می‌شود، به‌صورتی که تابع هدف یک چندجمله‌ای درجه دوم و حد پارامترها خطی در نظر گرفته می‌شود. داده‌های قابل تغییر در فرایند ساخت پوشینه‌ها به‌عنوان متغیر بهینه‌سازی مورد بررسی قرار گرفتند.

¹ R-squared

² Root mean square error

³ Mesh independence analysis

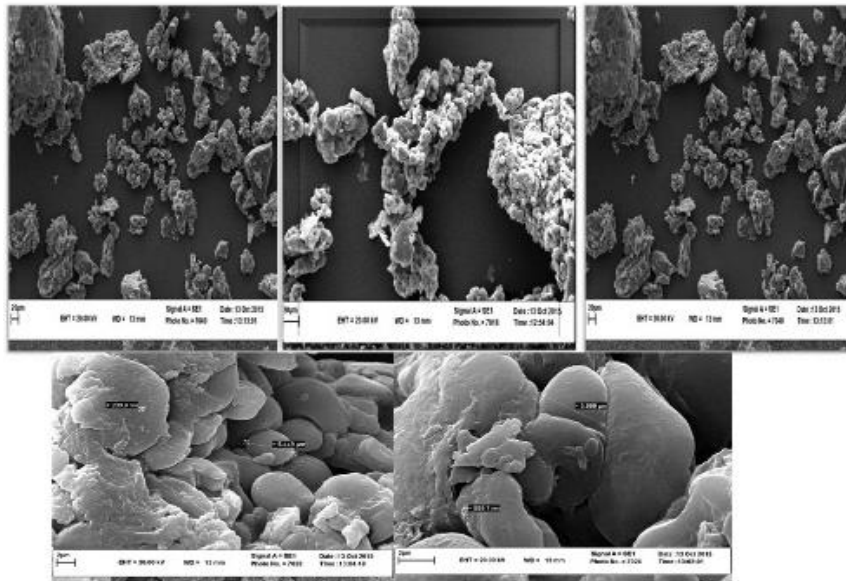
⁴ Extra fine

⁵ Normal

⁶ Coarse

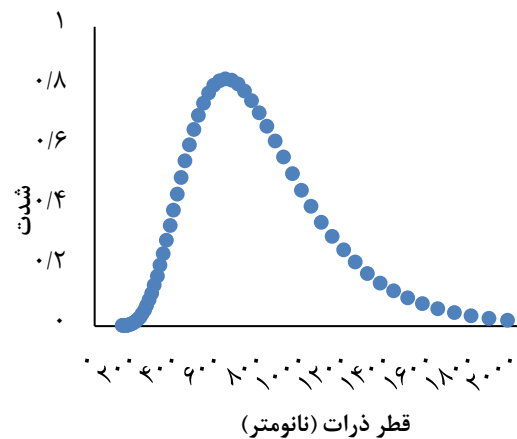
⁷ Parametric sweep

⁸ Sparse Nonlinear OPTimizer

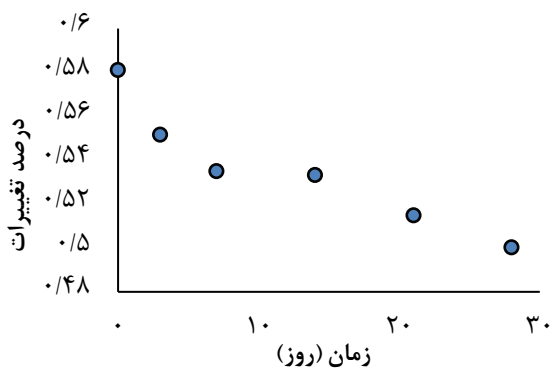


شکل ۳- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی سینامالدهید ریزپوشانی شده با نشاسته ذرت اصلاح شده دارای آمیلوز بالا در بزرگ‌نمایی‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۵۰۰۰، ۱۰۰۰۰ و ۲۰۰۰۰ برابر

نظر می‌رسد که میزان ازدست‌رفتن سینامالدهید در زمان نگهداری دچار تغییر چندانی نمی‌شود. بیشترین میزان ازدست‌رفتن سینامالدهید در ۳ روز اول نگهداری (حدود ۵ درصد) است و در باقی‌مانده زمان نگهداری حدود ۲ تا ۳ درصد تغییر می‌کند. دلیل احتمالی کاهش مقدار سینامالدهید ازدست‌رفتن آب نمونه‌ها در اثر خشک‌شدن ساختار ریزکپسول در زمان نگهداری است. به نظر می‌رسد که به دلیل ساختار نشاسته پس از رتروگراداسیون، رهایش به صورت تدریجی اتفاق می‌افتد و رهایش ناگهانی نبوده، توسط مکانیسم انتشار کنترل می‌شود، اما برای تأیید آن و همچنین تعیین نوع انتشار، باید نتایج مطالعه سینتیکی را بررسی نمود.



شکل ۴- توزیع اندازه ذرات ریزکپسول‌های سینامالدهید ریزپوشانی شده توسط نشاسته ذرت اصلاح شده دارای آمیلوز بالا

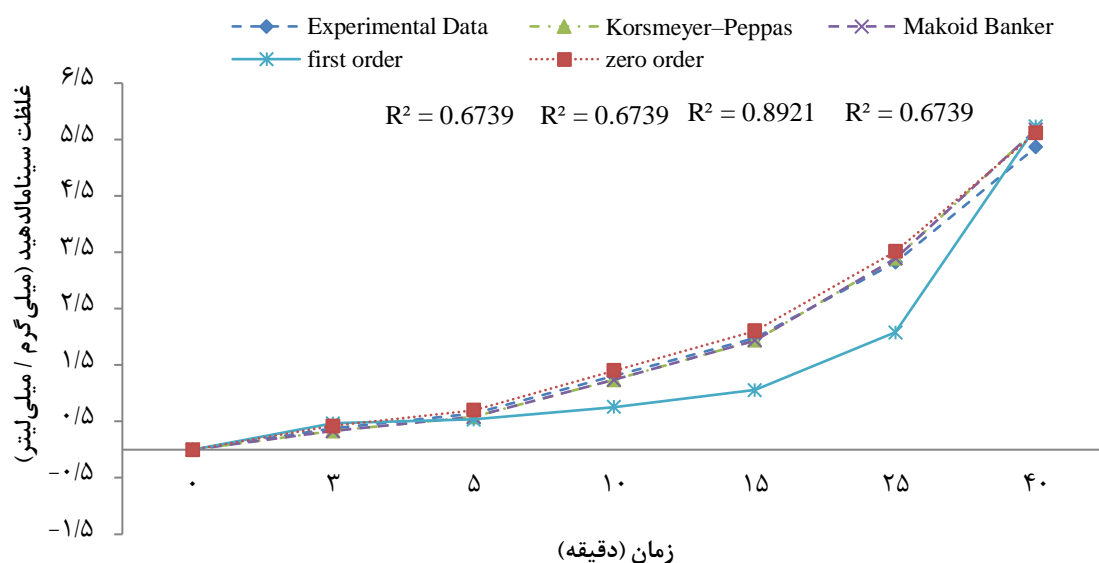


شکل ۵- میزان تغییرات سینامالدهید ریزپوشانی شده با نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در زمان نگهداری

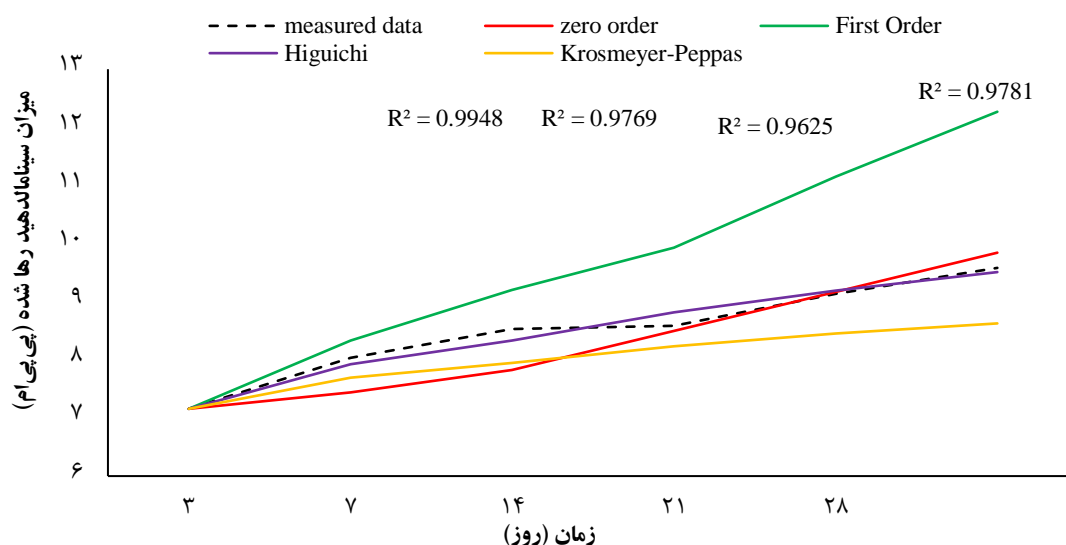
میزان راندمان ریزپوشانی و سینتیک رهایش سینامالدهید میزان متوسط سینامالدهید به دام افتاده برابر با $53/44 \pm 1/29$ درصد محاسبه شد که مشابه نتایج به دست آمده توسط Tian و همکاران (۲۰۱۳) بود. آنها راندمان ریزپوشانی شده را حدود ۵۷/۵ درصد گزارش نمودند. در مقایسه با روش‌هایی که از تیمار فراصوت در فرایند ریزپوشانی سینامالدهید استفاده نکرده‌اند، این روش به خوبی توانسته است میزان سینامالدهید درون‌پوشانی شده را افزایش دهد (Mongenot *et al.*, 2000). شکل (۵) روند تغییر میزان سینامالدهید ریزپوشانی شده را طی ۲۸ روز نگهداری نشان می‌دهد. به

این است که شرایط اولیه تأثیری در نرخ رهایش نداشته و ترکیب و یا ترکیبات فعال با نرخ ثابت وارد محیط اطراف می‌شوند. همچنین ضریب k برابر و یا بسیار نزدیک به عدد ۱ نیز نشان‌دهنده سینتیک درجه صفر رهایش است. براساس این نتایج به نظر می‌رسد که سیستم رهایش را می‌توان به صورت مخزنی در نظر گرفت^۱، اما برای تأیید این فرض باید نتیجه مدل ریاضی بررسی شود (Paarakh *et al.*, 2018; Peppas & Narasimhan, 2014).

شکل (۶) نمودارهای برازش مدل‌های سینتیک با داده‌های تجربی رهایش سینامالدهید در شرایط شبیه‌سازی شده دهان را نشان می‌دهد. پارامترهای مدل‌های سینتیک نیز در جدول (۱) آورده شده‌اند. براساس نتایج به دست آمده می‌توان نتیجه گرفت که مدل درجه صفر در کنار مدل‌های کراسمیر-پیپاس و ماکوئید-بانکر با دقت مناسبی رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته ذرت اصلاح‌شده با آمیلوز بالا توصیف می‌کند. رهایش با درجه سینتیک صفر به معنی



شکل ۶- مدل‌های سینتیک برازش‌شده برای رهایش سینامالدهید ریزپوشانی شده با نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در شرایط شبیه‌سازی شده دهان



شکل ۷- مدل‌سازی سینتیک رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته ذرت با آمیلوز بالا طی زمان نگهداری

¹ Reservoir system

در معرض محیط رهایش قرار دارد، تعادل سریع اتفاق افتاده و رهایش به صورت تابعی از زمان اتفاق می افتد (Peppas & Narasimhan, 2014).

جدول ۲- ضرایب و ویژگی های مدل های بررسی شده برای رهایش سینامالدهید طی نگهداری ریزکپسول های نشاسته ذرت اصلاح شده دارای آمیلوز بالا

ضرایب	RMSE	R ²	مدل
K=۰/۰۹۵۶	۰/۳۶۴۲	۰/۹۸۸۹	درجه صفر
K=۰/۰۹۱۲	۱/۴۵۲	۰/۹۶۶۳	درجه یک
K=۰/۰۴۴	۰/۱۳۴	۰/۹۸۳۶	هیگونیچی
K=۰/۰۲۹۸	۰/۱۵۹	۰/۹۶۵۷	کراسمر-
n=۰/۴۸			پاپاس

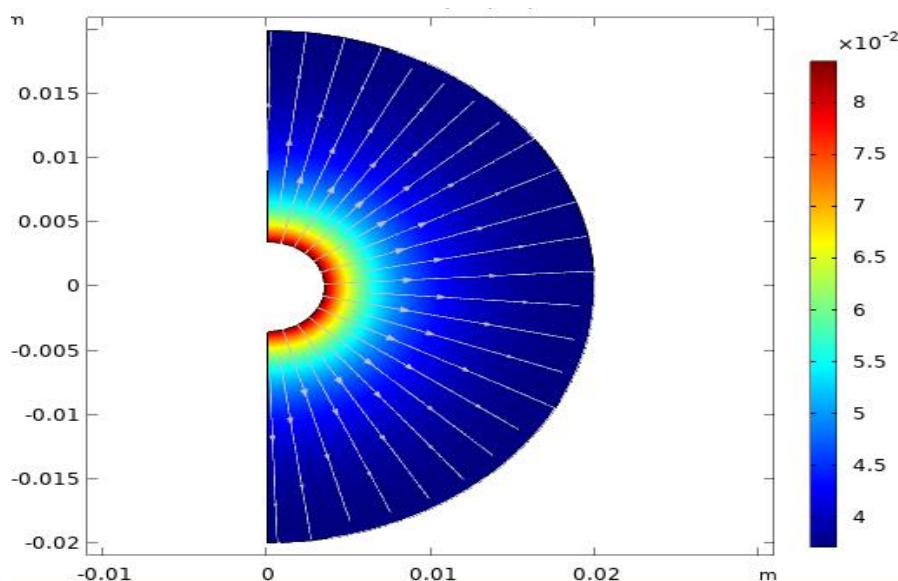
نتایج شبیه سازی

شکل (۸) نتیجه نهایی شبیه سازی دو بعدی و شکل (۹) غلظت سینامالدهید پیش بینی شده توسط مدل و غلظت به دست آمده در شبیه سازی شرایط دهان توسط آنالیز SPME-GC-MS را نشان می دهند. همان طور که در شکل (۹) از نظر گرافیکی مشخص است مدل ریاضی به خوبی توانسته است رهایش سینامالدهید از ریزکپسول های نشاسته اصلاح شده دارای آمیلوز بالا را پیش بینی کند. برای اعتبارسنجی مدل از لحاظ آماری میزان همبستگی دو سری داده براساس میزان R² و حداقل میانگین مربعات (RMSE) نیز محاسبه شد. ضریب تبیین برابر با ۰/۹۹۷۶ و RMSE برابر ۱۰^{-۶} × ۱/۷۸ بودند.

جدول ۱- ضرایب و ویژگی های مدل های بررسی شده برای رهایش سینامالدهید از ریزکپسول های نشاسته اصلاح شده با آمیلوز بالا در شرایط شبیه سازی شده دهان

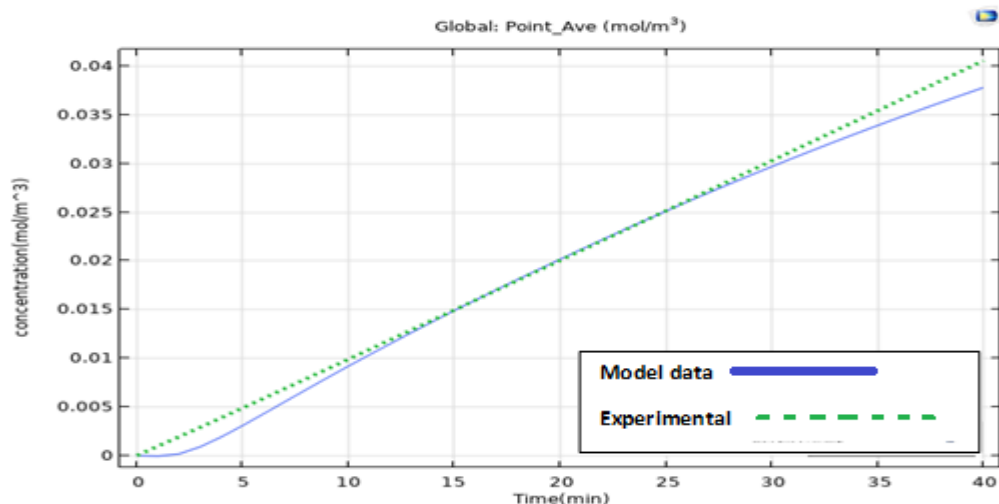
مدل سینتیکی	RMSE	R ²	ضرایب مدل
درجه صفر	۰/۱۹۳۶	۰/۹۹۶۹	K=۰/۰۹۵۹
درجه یک	۰/۰۶۷۵	۰/۷۰۱۷	K=۰/۰۶۷۵
ماکوید باناکار	۰/۱۵۳۹	۰/۹۹۷۸	K=۰/۰۹۲۸۵ n=۳/۷۷۰۵ c=۰/۰۹۰۶
کراسمر-پاپاس	۰/۱۵۳۸	۰/۹۷۶۸	K=۱/۰۹ n=۰/۰۱۴

همچنین مدل های سینتیکی برای بررسی رهایش سینامالدهید در شرایط نگهداری در دمای محیط به مدت ۲۸ روز نیز مورد استفاده قرار گرفتند که نتایج آن در شکل (۷) و جدول (۲) ارائه شده است. براساس نتایج به دست آمده، مدل های کراسمر-پاپاس و هیگونیچی با حداقل میانگین خطا و بالاترین ضریب تعیین نشان می دهد که این مدل ها بهتر از سایر معادله های سینتیکی، رهایش سینامالدهید در دوران نگهداری را پیش بینی می کنند. در مدل کراسمر-پاپاس ضریب n برابر با ۰/۴۸ برای هندسه کروی شکل محاسبه شد که نشان از شبه فیک بودن رهایش سینامالدهید در طول نگهداری داشت (Peppas, 1985)؛ در واقع در این گونه سیستم ها، مقیاس ضریب نفوذ به حدی بزرگ است که رهایش پیش از آفت تنش^۱ زنجیره های پلیمری اتفاق می افتد. به عبارت دیگر، در سطحی از پلیمر که

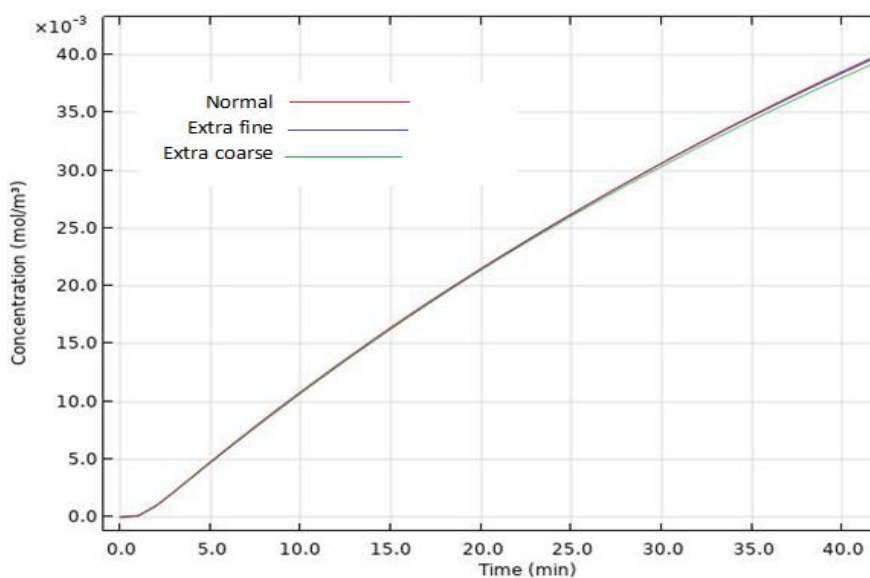


شکل ۸- نتیجه نهایی شبیه سازی رهایش سینامالدهید از ریزکپسول نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در شرایط دهان شبیه سازی شده

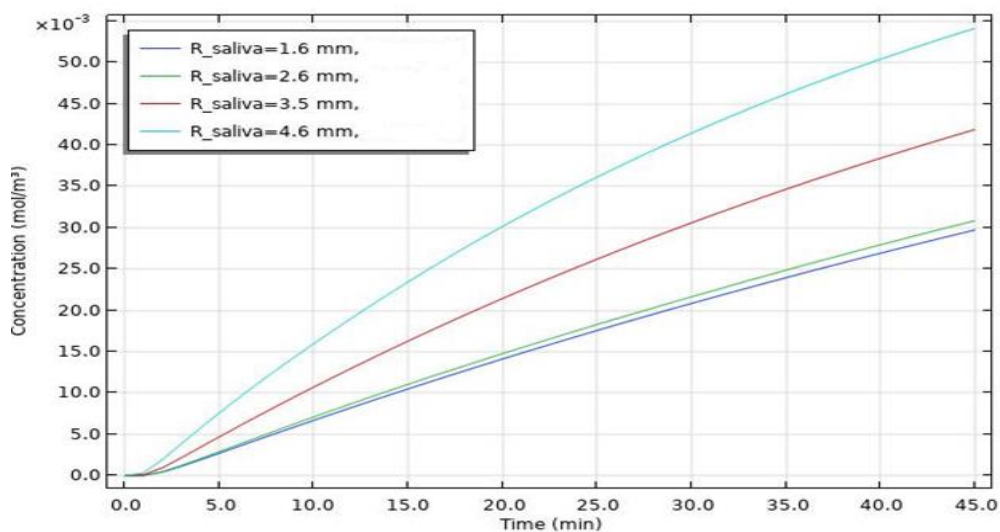
¹ Relaxation



شکل ۹- غلظت پیش‌بینی‌شده سینامالدهید در محل قرارگرفتن فیبر SMPE



شکل ۱۰- نتایج بررسی تأثیر مرکب تمام فاکتورهای مش بر غلظت پیش‌بینی‌شده توسط مدل رهائش سینامالدهید



شکل ۱۱- بررسی تأثیر میزان ترشح بزاق بر رهائش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در شرایط شبیه‌سازی‌شده دهان

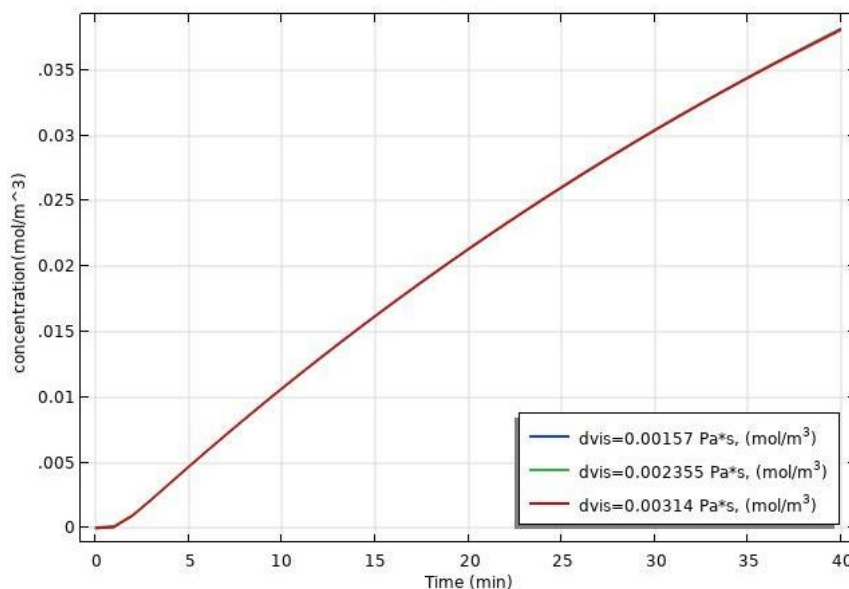
رهایش سینامالدهید در دهان افزایش می‌یابد. نقش مستقیم نسبت بزاق به ترکیبات طعم‌دهنده در رسیدن به حداکثر شدت رهایش قبلاً نشان داده شده است (Ployon *et al.*, 2017). در مورد رهایش سینامالدهید به نظر می‌رسد افزایش میزان رهایش به دلیل افزایش میزان پوشش سطح ریزکپسول‌ها با بزاق اتفاق می‌افتد.

شکل (۱۲) تأثیر تغییر ویسکوزیته بزاق بر رهایش سینامالدهید را نشان می‌دهد. آن‌گونه که مشخص است، تغییر میزان ویسکوزیته بر رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته تأثیری ندارد. افزایش ویسکوزیته بر اساس معادله ویلک چانگ^۶ می‌تواند باعث کاهش ضریب نفوذ و در نتیجه کاهش رهایش ترکیبات معطر گردد، اما برخی پژوهش‌ها این تأثیر را رد می‌کنند. بر اساس یافته‌های پژوهش آنها، اثر معکوس ویسکوزیته بر ضریب نفوذ تنها زمانی اتفاق می‌افتد که تغییر ویسکوزیته منجر به کاهش تحرک^۷ گردد، اتفاقی که در شرایط رطوبت دهان به ندرت مشاهده می‌شود (Voilley *et al.*, 2011).

آن‌گونه که در **شکل (۱۰)** مشخص است تغییر اندازه پارامترهای مش شامل حداکثر اندازه المان‌ها^۱، حداقل اندازه المان‌ها^۲، نرخ رشد^۳، ضریب منحنی^۴ و رزولوشن^۵ در بخش‌های باریک‌تر تأثیری بر غلظت سینامالدهید ندارند. به این معنی است که نه تنها مدل دقیق است، بلکه مسئله انتقال جرم نیز به درستی تعریف شده است و ریزتر کردن مش منجر به تثبیت حل مسئله می‌گردد.

پایش تأثیر پارامترهای مختلف فیزیولوژیکی و پارامترهای مربوط به ویژگی‌های ریزکپسول‌ها بر اساس مدل معتبرسازی شده

شکل (۱۱) تأثیر نسبت‌های مختلف بزاق بر رهایش سینامالدهید را به صورت اندازه لایه بزاق نشان می‌دهد. نرخ تولید بزاق توسط غده‌های بزاقی در افراد مختلف با یکدیگر متفاوت هستند. همچنین گاهی بیماری‌های مختلف یا عمل‌های جراحی می‌توانند بر میزان ترشح بزاق تأثیرگذار باشند (Proctor & Shaalan, 2021). همان‌گونه که مشخص است، با افزایش ترشح بزاق، میزان



شکل ۱۲- تأثیر تغییر ویسکوزیته بزاق بر رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در شرایط دهان شبیه‌سازی شده

¹ Maximum element size

² Minimum element size

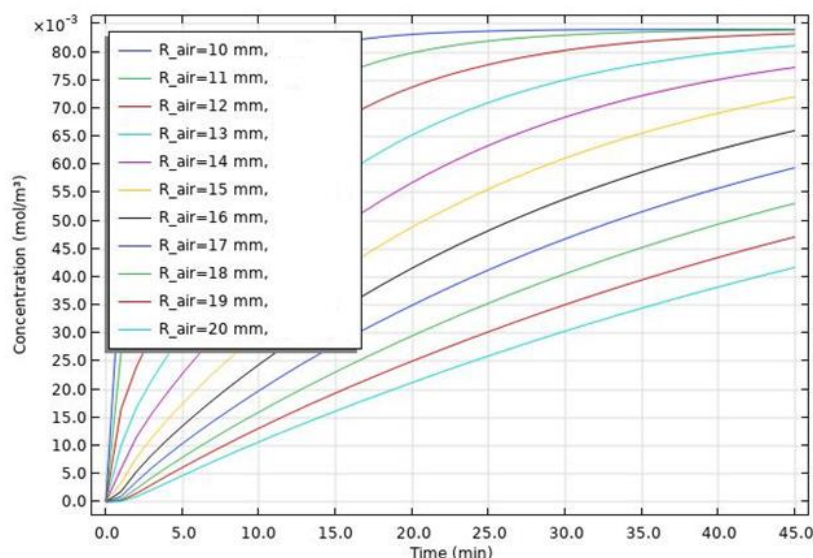
³ Growth rate

⁴ Curvature factor

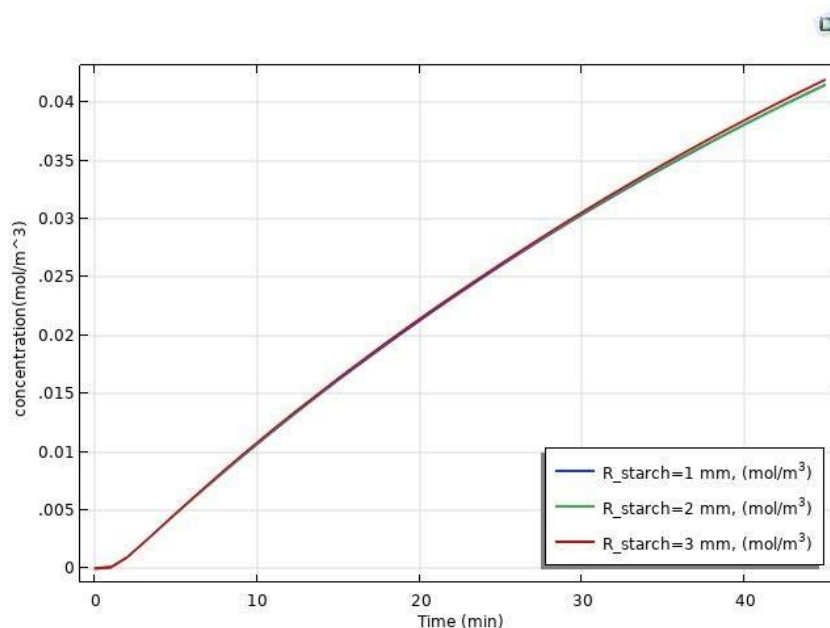
⁵ Resolution

⁶ Wilk&Chang

⁷ Mobility



شکل ۱۳- تأثیر اندازه محفظه دهانی بر رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در شرایط شبیه‌سازی شده دهان



شکل ۱۴- تأثیر ضخامت‌های مختلف ریزکپسول بر میزان رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در شرایط شبیه‌سازی شده دهان

به‌عنوان پارامترهای مؤثر بر رهایش، ضخامت لایه پوششی نشاسته مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در شکل (۱۴) نشان داده شده است. همان‌گونه که در شکل (۱۴) مشاهده می‌شود، افزایش ضخامت لایه پوششی نشاسته تأثیری در میزان رهایش سینامالدهید ندارد. این نتیجه تأییدکننده فرض مدل مبنی بر فرایند نفوذ سینامالدهید در پوشش نشاسته‌ای اشباع شده از آب است. از آنجاکه رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته اصلاح شده دارای آمیلوز بالا توسط فرایند نفوذ کنترل

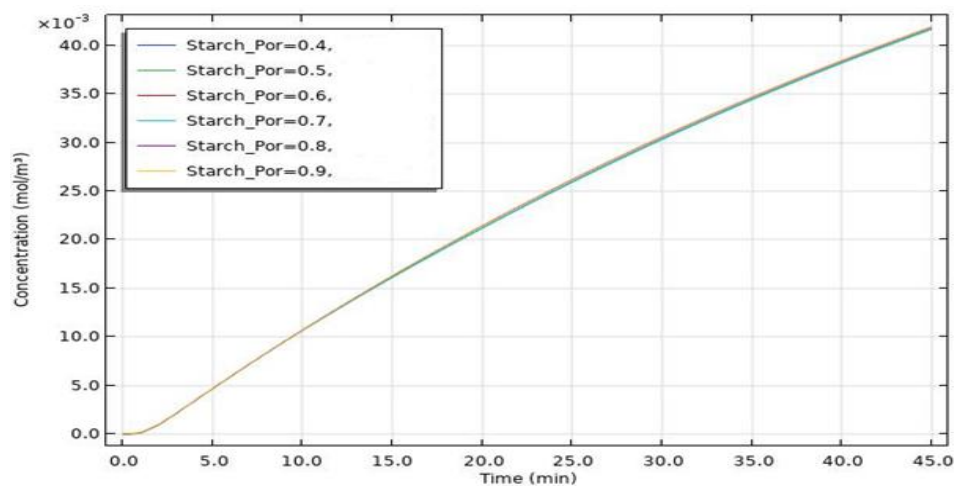
شکل (۱۳) تأثیر آناتومی‌های مختلف دهان بر رهایش سینامالدهید را در قالب اندازه فاز هوا نشان می‌دهد. با کوچک‌تر شدن محفظه دهانی، منحنی رهایش سینامالدهید به تدریج از حالت درجه صفر خارج و به منحنی درجه یک نزدیک می‌شود. در واقع چنانچه قطر دهان ۱۲ میلی‌متر و یا کمتر باشد، می‌توان دو مرحله مجزای رهایش مشاهده کرد و در مرحله دوم بعد از حدود ۱۵ دقیقه منحنی به تعادل رسیده و پس از آن رهایش مستقل از زمان اتفاق می‌افتد.

انجام شده نیز بر اهمیت پارامترهای فیزیولوژیک در درک طعم در دهان تأکید شده است (Salles *et al.*, 2010). برای افراد مختلف با نیازها و یا شرایط فیزیولوژیک مختلف از جمله سن، شرایط سلامتی و توانایی بلع متفاوت باید به طراحی مؤثرترین سیستم رهایش اندیشید.

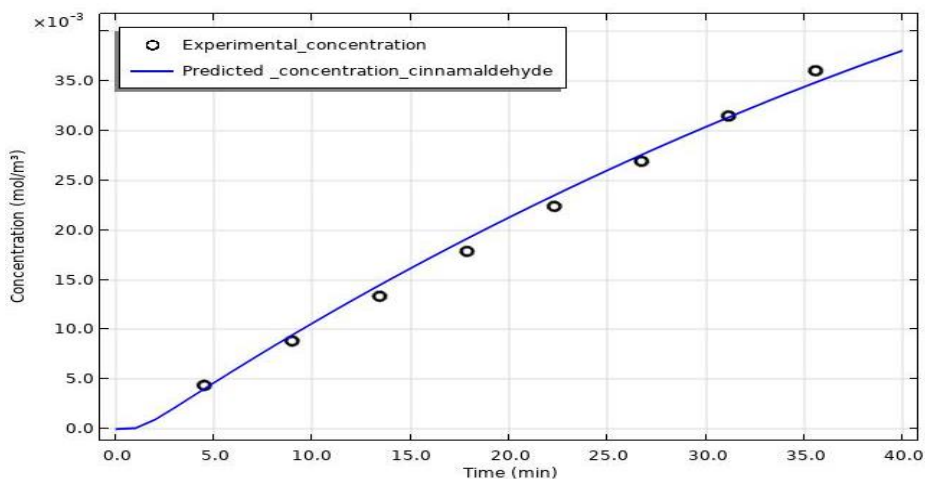
بهینه‌سازی و تخمین پارامترها

شکل (۱۶) و جدول (۳) نتایج مربوط به بهینه‌سازی و تخمین پارامترهای مدل را نشان می‌دهند. از آنجاکه در حالت سینتیک رهایش درجه صفر به دلیل امکان نگره داشتن مقدار ترکیبات فعال در یک غلظت ثابت، حالت ایده‌آل رهایش محسوب می‌شود، براساس نتایج به دست آمده می‌توان برای رسیدن به رهایش سینامالدهید در شرایط دهان با درجه سینتیک صفر از این مقادیر بهینه‌سازی شده و یا ترکیبی از آنها استفاده نمود.

می‌گردد و ضخامت لایه ریزکپسول تأثیر چندانی بر رهایش آن ندارد. افزایش ضخامت لایه نشاسته بیشتر از این مقدار منجر به افزایش سرعت نفوذ می‌گردد، اما از لحاظ طراحی چنین مقادیری واقعی نیست. تأثیر ساختار بر افزایش سرعت انتشار از ریزکپسول‌های آلزینات-بنتونیت گزارش شده است (Dong *et al.*, 2021). برای رهایش در فضای دهان، سینامالدهید باید ابتدا از لایه متخلخل نشاسته که از آب اشباع شده است عبور کرده و سپس وارد فاز بزاق و هوا گردد. در این مطالعه تأثیر تغییر تخلخل بر میزان رهایش نیز بررسی شد که نتایج آن در شکل (۱۵) نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود تغییر تخلخل تأثیری در میزان رهایش سینامالدهید نداشت. بنابراین براساس پیش‌بینی مدل معتبرسازی شده می‌توان نتیجه گرفت که پارامترهای فردی (فیزیولوژیکی) تأثیر مهم‌تری نسبت به ویژگی‌های تکنولوژیکی سیستم رهایش دارند. در تحقیق‌های



شکل ۱۵- تأثیر میزان تخلخل بر رهایش سینامالدهید از ریزکپسول‌های نشاسته ذرت با آمیلوز بالا در شرایط شبیه‌سازی شده دهان



شکل ۱۶- برازش منحنی بهینه‌سازی برای یافتن پارامترهای بهینه مدل رهایش سینامالدهید در شرایط دهان

جدول ۳- پارامترهای مورد استفاده در مدل شبیه‌سازی رهایش سینامالدهید و مقادیر بهینه‌سازی شده آنها

پارامتر مورد بررسی	مقدار مورد استفاده در مدل	مقدار بهینه‌سازی شده
ضخامت لایه پوشش نشاسته (میلی‌متر)	۱/۵	۱/۵
مقدار اولیه سینامالدهید (گرم)	۰/۱	۰/۱۴
ضریب نفوذ سینامالدهید در لایه پوشش نشاسته (مترمربع بر ثانیه)	$۳/۹۷ \times ۱۰^{-۵}$	$۱/۴ \times ۱۰^{-۵}$
سرعت خطی در شبیه‌ساز (متر بر ثانیه)	۰/۱۲۵	۰/۱۷۶

نتیجه‌گیری

به‌عنوان نماینده ماده به‌کاررفته به‌عنوان لایه پوشش، بهینه‌سازی شد. همچنین امکان استفاده از طعم‌دهنده‌های رایج دیگر در مختصات این سیستم رهایش مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد این روش تولید به لحاظ تئوریک برای رهایش پایدار اتیل استات و اتیل بوتیرات نیز قابل استفاده است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه فردوسی مشهد (پژوهانه ۴۰۵۹۷) انجام گرفت.

مشارکت نویسندگان

نرگس سامانیان: ارائه ایده پژوهشی، جمع‌آوری داده، تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها، نوشتن پیش‌نویس مقاله، آنالیز داده‌ها؛ محبت محبی: ارائه ایده پژوهشی، بازبینی و اصلاح مقاله، نظارت بر مطالعه، تأیید نسخه نهایی؛ سیدمحمدعلی رضوی: ارائه ایده پژوهشی، بازبینی و اصلاح مقاله، نظارت بر مطالعه، تأیید نسخه نهایی؛ مهدی وریدی: اعتبارسنجی داده‌ها؛ جواد ابوالفضل اصفهانی: ارائه ایده پژوهشی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

در این پژوهش کپسول‌های کروی شکل کمپلکس نشاسته اصلاح‌شده دارای آمیلوز بالا-سینامالدهید با پایداری بالاتر از ۵۰ درصد در زمان نگهداری تولید شد. مدل‌سازی سینتیکی در شرایط نگهداری ریزکپسول‌ها به مدت ۲۸ روز و نیز در شرایط رهایش آنها در دهان شبیه‌سازی شده نشان داد در شرایط دهان مدل‌های درجه صفر، کراسمر-پپاس و ماکوئید-باناکار و در شرایط نگهداری مدل کراسمر-پپاس بهتر از دیگر مدل‌ها می‌توانند رهایش را پیش‌بینی کنند. ضرایب این مدل‌ها در هر دو شرایط نشان‌دهنده رفتار درجه صفر رهایش است که شرایطی پایدار و مستقل از غلظت اولیه ایجاد می‌نماید. مدل ریاضی دوبعدی توسعه داده‌شده در این پژوهش به لحاظ دقت و پایداری محاسباتی قابل قبول بود و تغییر مش‌بندی تأثیری در دقت آن نداشت. در مرحله بعدی پژوهش تأثیر پارامترهای مختلف در دو دسته فیزیولوژیکی (ویسکوزیته بزاق، نسبت بزاق به ریزکپسول‌ها و اندازه هندسه سیستم) و ویژگی‌های مربوط به ریزکپسول‌ها (ضخامت لایه پوشش و تخلخل) به روش پایش پارامترها بررسی شد و خروجی‌ها پیش‌بینی نمود که پارامترهای مربوط به تفاوت‌های آناتومی افراد و شرایط بدنی آنها تأثیر مهم‌تری در رفتار رهایش سینامالدهید در شرایط دهان نسبت به خصوصیات ریزکپسول دارد. در نهایت پارامترهای قابل تغییر مدل مانند مقدار اولیه سینامالدهید، ضخامت ریزکپسول‌ها، سرعت خطی شبیه‌ساز و ضریب نفوذ

منابع

- Babu, P. S., Prabuseenivasan, S., & Ignacimuthu, S. (2007). Cinnamaldehyde—a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1), 15-22. <https://doi.org/10.1021/jf0626009>
- Barroso, A. K. M., Pierucci, A. P. T. R., Freitas, S. P., Torres, A. G., & Rocha-Leão, M. H. M. d. (2014). Oxidative stability and sensory evaluation of microencapsulated flaxseed oil. *Journal of microencapsulation*, 31(2), 193-201. <https://doi.org/10.3109/02652048.2013.824514>
- Ben Arfa, A., Preziosi-Belloy, L., Chalier, P., & Gontard, N. (2007). Antimicrobial paper based on a soy protein isolate or modified starch coating including carvacrol and cinnamaldehyde. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(6), 2155-2162. <https://doi.org/10.1021/jf0626009>

- Brodkorb, A., Egger, L., Alming, M., Alvito, P., Assunção, R., Ballance, S., . . . Carrière, F. (2019). INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. *Nature protocols*, 14(4), 991-1014. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0119-1>
- Chang, S.-T., Chen, P.-F., & Chang, S.-C. (2001). Antibacterial activity of leaf essential oils and their constituents from *Cinnamomum osmophloeum*. *Journal of ethnopharmacology*, 77(1), 123-127. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00273-2](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00273-2)
- Chao, L. K., Hua, K.-F., Hsu, H.-Y., Cheng, S.-S., Lin, I.-F., Chen, C.-J., . . . Chang, S.-T. (2008). Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food and Chemical Toxicology*, 46(1), 220-231. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.07.016>
- Cook, D. J., Hollowood, T. A., Linforth, R. S. T., & Taylor, A. J. (2003). Oral Shear Stress Predicts Flavour Perception in Viscous Solutions. *Chemical Senses*, 28(1), 11-23. <https://doi.org/10.1093/chemse/28.1.11>
- Dimantov, A., Kesselman, E., & Shimoni, E. (2004). Surface characterization and dissolution properties of high amylose corn starch-pectin coatings. *Food Hydrocolloids*, 18(1), 29-37. [https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(03\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(03)00039-0)
- Dong, J., He, Y., Zhang, J., & Wu, Z. (2021). Tuning alginate-bentonite microcapsule size and structure for the regulated release of P. putida Rs-198. *Chinese Journal of Chemical Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2021.03.056>
- El-Bassossy, H. M., Fahmy, A., & Badawy, D. (2011). Cinnamaldehyde protects from the hypertension associated with diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11), 3007-3012. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.060>
- Ernst, E. (1997). Plants with hypoglycemic activity in humans. *Phytomedicine*, 4(1), 73-78. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(97\)80031-1](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(97)80031-1)
- Frank, D., Eyres, G. T., Piyasiri, U., Cochet-Broch, M., Delahunty, C. M., Lundin, L., & Appelqvist, I. M. (2015). Effects of agar gel strength and fat on oral breakdown, volatile release, and sensory perception using in vivo and in vitro systems. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(41), 9093-9102. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03441>
- Gutierrez, L., Escudero, A., Batlle, R., & Nerin, C. (2009). Effect of mixed antimicrobial agents and flavors in active packaging films. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(18), 8564-8571. <https://doi.org/10.1021/jf901459e>
- Hemamalini, T., & Dev, V. R. G. (2018). Comprehensive review on electrospinning of starch polymer for biomedical applications. *International journal of biological macromolecules*, 106, 712-718. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.079>
- Jiang, S., Li, J.-N., & Jiang, Z.-T. (2010). Inclusion reactions of β -cyclodextrin and its derivatives with cinnamaldehyde in *Cinnamomum loureirii* essential oil. *European Food Research and Technology*, 230(4), 543-550. <https://doi.org/10.1007/s00217-009-1192-z>
- Kannappan, S., Jayaraman, T., Rajasekar, P., Ravichandran, M., & Anuradha, C. (2006). Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore medical journal*, 47(10), 858 .
- Ke, J., Xiao, L., Yu, G., Wu, H., Shen, G., & Zhang, Z. (2019). The study of diffusion kinetics of cinnamaldehyde from corn starch-based film into food simulant and physical properties of antibacterial polymer film. *International journal of biological macromolecules*, 125, 642-650. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.094>
- Kim, S. H., Hyun, S. H., & Choung, S. Y. (2006). Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of ethnopharmacology*, 104(1-2), 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.059>
- Lee, H.-S. (2002). Inhibitory activity of *Cinnamomum cassia* bark-derived component against rat lens aldose reductase. *J Pharm Pharm Sci*, 5(3), 226-230.
- Li, X., Jin, Z., & Wang, J. (2007). Complexation of allyl isothiocyanate by α - and β -cyclodextrin and its controlled release characteristics. *Food Chemistry*, 103(2), 461-466. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.08.017>
- Linforth, R., Martin, F., Carey, M., Davidson, J., & Taylor, A. J. (2002). Retronasal transport of aroma compounds. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(5), 1111-1117. <https://doi.org/10.1021/jf011022n>
- Luo, Q., Cai, Y., Yan, J., Sun, M., & Corke, H. (2004). Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from *Lycium barbarum*. *Life sciences*, 76(2), 137-149. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.04.056>
- Mafi, A., Raisi, A., & Aroujalian, A. (2013). Computational fluid dynamics modeling of mass transfer for aroma compounds recovery from aqueous solutions by hydrophobic pervaporation. *Journal of Food Engineering*, 119(1), 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.04.031>
- Malekjani, N., & Jafari, S. M. (2021). Modeling the release of food bioactive ingredients from carriers/nanocarriers by the empirical, semiempirical, and mechanistic models. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 20(1), 3-47. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12660>

- Mongenot, N., Charrier, S., & Chalié, P. (2000). Effect of ultrasound emulsification on cheese aroma encapsulation by carbohydrates. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(3), 861-867. <https://doi.org/10.1021/jf990494n>
- Ong, J. J.-X., Steele, C. M., & Duizer, L. M. (2018). Challenges to assumptions regarding oral shear rate during oral processing and swallowing based on sensory testing with thickened liquids. *Food Hydrocolloids*, 84, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.05.043>
- Paarakh, M. P., Jose, P. A., Setty, C., & Christopher, G. P. (2018). Release kinetics—concepts and applications. *Int. J. Pharm. Res. Technol.*, 8(1), 12-20.
- Peppas, N. (1985). Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 60(4), 110-111.
- Peppas, N. A. & Narasimhan, B. (2014). Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 190, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.041>
- Ployon, S., Morzel, M., & Canon, F. (2017). The role of saliva in aroma release and perception. *Food Chemistry*, 226, 212-220. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.01.055>
- Ponce, C., Buera, M. P., & Elizalde, B. E. (2010). Encapsulation of cinnamon and thyme essential oils components (cinnamaldehyde and thymol) in β -cyclodextrin: effect of interactions with water on complex stability. *Journal of Food Engineering*, 99(1), 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2010.01.039>
- Potineni, R. V., & Peterson, D. G. (2008). Mechanisms of flavor release in chewing gum: cinnamaldehyde. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(9), 3260-3267. <https://doi.org/10.1021/jf0727847>
- Proctor, G., & Shaalan, A. (2021). Disease-induced changes in salivary gland function and the composition of saliva. *Journal of dental research*, 100(11), 1201-1209. <https://doi.org/10.1177/00220345211004842>
- Ranjbar, A., & Ramezani, A. (2022). Synergistic effects of modified atmosphere packaging and cinnamaldehyde on bioactive compounds, aerobic mesophilic and psychrophilic bacteria of pomegranate arils during cold storage. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 9(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s40538-022-00290-7>
- Rendleman, J., & Jacob, A. (2000). Hydrolytic action of α -amylase on high-amylose starch of low molecular mass. *Biotechnology and applied biochemistry*, 31(3), 171-178. <https://doi.org/10.1111/j.1470-8744.2000.tb00570.x>
- Rubilar, J. F., Cruz, R. M., Zuñiga, R. N., Khmelinskii, I., & Vieira, M. C. (2017). Mathematical modeling of gallic acid release from chitosan films with grape seed extract and carvacrol. *International journal of biological macromolecules*, 104, 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.187>
- Salles, C., Chagnon, M.-C., Feron, G., Guichard, E., Laboure, H., Morzel, M., ... Yven, C. (2010). In-mouth mechanisms leading to flavor release and perception. *Critical reviews in food science and nutrition*, 51(1), 67-90. <https://doi.org/10.1080/10408390903044693>
- Steffe, J. F. (1996). *Rheological methods in food process engineering*. Freeman press.
- Strand, B., Gåserød, O., Kulseng, B., Espevik, T., & Skjåk-Bræk, G. (2002). Alginate-polylysine-alginate microcapsules: effect of size reduction on capsule properties. *Journal of microencapsulation*, 19(5), 615-630. <https://doi.org/10.1080/02652040210144243>
- Tian, Y., Zhu, Y., Bashari, M., Hu, X., Xu, X., & Jin, Z. (2013). Identification and releasing characteristics of high-amylose corn starch–cinnamaldehyde inclusion complex prepared using ultrasound treatment. *Carbohydrate polymers*, 91(2), 586-589. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.008>
- Voilley, A., Seuvre, A.-M., Gougeon, R., Karbowiak, T., Chassagne, D., & Debeaufort, F. (2011). Transfer of water and active molecules at the interfaces in complex food systems: theoretical and practical aspects. *Procedia Food Science*, 1, 879-885. <https://doi.org/10.1016/j.profoo.2011.09.133>
- Wilke, C., & Chang, P. (1955). Correlation of diffusion coefficients in dilute solutions. *AIChE journal*, 1(2), 264-270. <https://doi.org/10.1002/aic.690010222>
- Wilke, C., & Lee, C. (1955). Estimation of diffusion coefficients for gases and vapors. *Industrial & Engineering Chemistry*, 47(6), 1253-1257. <https://doi.org/10.1021/ie50546a056>
- Zhang, W., XU, Y.-c., Guo, F.-j., Meng, Y., & Li, M.-l. (2008). Anti-diabetic effects of cinnamaldehyde and berberine and their impacts on retinol-binding protein 4 expression in rats with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*, 121(21), 2124-2128. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.05.032>

Studying Release Kinetic of Cinnamaldehyde Microencapsulated with High Amylose Corn Starch in Simulated Mouth Conditions and During Storage and Optimizing Microcapsules Properties using Parametric Sweep

Nargess Samanian¹, Mohebbat Mohebbi¹, Seyed Mohammad Ali Razavi^{2*},
Mahdi Varidi¹, Javad Abolfazl Esfahani³

1- Department of Food Science and Technology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Center of Excellence in Native Natural Hydrocolloids of Iran, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

* Corresponding author (s.razavi@um.ac.ir)

3- Department of Mechanical Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Abstract

In this research, the possibility of cinnamaldehyde encapsulating with high amylose starch using ultrasound treatment was studied. The resulting microcapsules had an average size of 636.36 ± 59.041 nm. The included cinnamaldehyde was 53.44 ± 1.29 , which only increased by 3 percent during 28 days of storage. Also, cinnamaldehyde release was investigated under simulated mouth conditions including temperature, saliva composition, and shear stress, using SPME-GC-MS, which was followed by analytical modeling. Among analytical kinetic models, zero-degree, Korsmeyer-Peppas, and Makoid-Banakar models during in-mouth release, and Korsmeyer-Peppas model during storage had the greatest agreements with release profiles. Using the results a 3 phase, 2D, constant source, reservoir model was simulated and solved using Comsol Multiphysics 5.6. Mesh independence analysis and low RMSE (1.78×10^{-6}) alongside high R^2 (0.997) indicated the model's success in predicting the release of cinnamaldehyde in simulated mouth conditions. Investigating the role of physiological factors and microcapsules properties revealed that interpersonal differences play a more important role in determining the release behavior of cinnamaldehyde from high amylose starch capsules. Model parameters were also optimized using the SNOPT algorithm.

Keywords: Cinnamaldehyde, High amylose corn starch, Kinetic modelling, Microcapsulation, Optimization