

多酚微胶囊化技术及其体外释放研究进展

王怡婷, 刘芬芬, 赵雯靓, 徐丽珊*

浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2022年9月2日; 录用日期: 2022年9月15日; 发布日期: 2022年10月11日

摘要

近年来, 糖尿病、心血管疾病、癌症等慢性病的发病率逐年攀升, 此类疾病均可由氧化应激损伤导致, 氧化损伤的成因可能是自由基不受控的合成或抗氧化能力的失衡, 抗氧化剂则可有效预防上述疾病的发生。多酚类物质是天然资源中常见的抗氧化活性成分, 富含于日常的蔬果中, 可作为最温和且有效的抗氧化剂。然而, 天然多酚的生物利用率低, 在不适的环境中的极不稳定易变性, 大大限制了其开发利用的可能性。微胶囊技术作为食品研发领域的热点高新技术, 它可通过将多酚包埋于壁材中, 保护其免于环境的影响, 并在合适的时间或部位进行释放, 较好地解决了多酚开发利用过程中的问题。本文综述了多酚微胶囊化的技术和原理、壁材和制备方法, 以及其体外释放模型和常见的释放动力学机理模型。

关键词

多酚, 微胶囊, 体外释放, 研究进展

Research Progress of Microencapsulation Technology and *in Vitro* Release of Polyphenols

Yiting Wang, Fenfen Liu, Wenliang Zhao, Lishan Xu*

College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Sep. 2nd, 2022; accepted: Sep. 15th, 2022; published: Oct. 11th, 2022

Abstract

The incidence rate of diabetes mellitus (DM), cardiovascular diseases, cancer and other chronic diseases has been rising over the recent years. Such diseases can be caused by oxidative stress

*通讯作者。

文章引用: 王怡婷, 刘芬芬, 赵雯靓, 徐丽珊. 多酚微胶囊化技术及其体外释放研究进展[J]. 药物化学, 2022, 10(4): 299-306. DOI: 10.12677/hjmce.2022.104031

damage. Uncontrolled synthesis of free radicals or imbalance of antioxidant capacity can lead to oxidative damage. Oral antioxidants can effectively prevent these diseases. The mildest and most effective sources of antioxidants are the active ingredients of natural resources, such as polyphenols, which are rich in daily fruits and vegetables. However, the low bioavailability of natural polyphenols and their instability and variability in an uncomfortable environment greatly limit the possibility of their development. As a hot high technology in the field of food research and development, microencapsulation technology can protect polyphenols from environmental impact by embedding them in the wall materials, and release them at the appropriate time or location, which can better solve the problems in the development and utilization of polyphenols. This paper discusses the technical principle and process of microencapsulation of polyphenols, the selection of wall materials and preparation methods, the selection of release models *in vitro* and common release kinetic mechanism models.

Keywords

Polyphenols, Microcapsules, *In Vitro* Release, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 糖尿病、心血管疾病、癌症等慢性病的发病率逐年攀升, 此类疾病均可由氧化损伤导致, 氧化损伤的成因可能是自由基不受控的合成或抗氧化能力的失衡。现有多项研究表明, 抗氧化剂可与自由基相互作用, 提升机体的抗氧化水平[1] [2]。抗氧化剂的这种有益特性引起了研究者们对抗氧化活性成分的关注, 其中天然的抗氧化活性成分, 如多酚类物质, 对人体的副作用较小, 且富含于日常的蔬果中, 来源广泛且绿色经济。此外, 多酚还具备其他多种生物活性, 包括抗炎、抗菌、抗免疫刺激、抗过敏和抗病毒等等[2]。然而, 由于多酚的水溶性较差、可被快速分解代谢以及在储存、加工和胃肠道环境条件下的稳定性较差等缺点, 导致多酚的生物利用度较低, 使其的开发利用受到了大大的限制[3]。因此, 确保多酚从生产到消费过程中其生物活性的稳定, 尽量不受外部不利环境的降解变得尤为重要。使用微胶囊技术是一种可行的解决方案, 通过将多酚作为芯材包埋入保护性囊膜(壁材)中, 来维稳其生物活性, 并在一定条件下可将多酚释放, 以此生产出可用于食品、化妆品和制药行业的功能性产品[3] [4]。

目前, 植物多酚的微胶囊化研究较多, 但多酚微胶囊化技术中对壁材和制备方法的选择均具有多样性; 同时因壁材和芯材的结合方式多种多样, 使芯材的释放机理存在多种模式; 因此, 多酚微胶囊化这一领域仍具有较为广阔的研究开发前景[5]。微胶囊化后的多酚产品在抗糖尿病、抗炎等方面均能表现出优于多酚本身的生物活性, 同时增强了储存、加工及消化等过程中多酚的稳定性, 有作为治疗药物及药物佐剂的开发潜力[6] [7]。近年来, 人们对具有抗氧化性能的产品需求不断增加, 新型抗氧化剂的开发一直是研究的热点。因此, 本文着重综述了多酚微胶囊化技术的原理、壁材的选择和常用的制备方法, 还阐述了微胶囊体外释放模型及其动力学机理的基本模型, 为多酚微胶囊化的相关产品开发利用提供文献支持。

2. 多酚的微胶囊化技术

多酚因其极高的营养价值, 理应可用于多类产品的开发利用。然而, 由于多酚的稳定性差、生物利

用度低等缺点,这类化合物的开发利用受到了大大的限制[3]。如果将多酚暴露于氧气、光照、降解酶、金属离子、水和不适的温度、pH 等环境中均可能会被降解,从而导致其生化功能的改变[8]。除此之外,这些不利的环境因素一旦使多酚类化合物聚合或降解形成了新的未知化合物,可能会使产品本身产生异味、异色的现象有损产品感官,甚至可能生成未知的致癌物质,危害消费者的健康安全[4]。因此,从产品的生产到消费,确保多酚免受外部因素的降解,在产品中的稳定存在变得尤为重要[4] [9]。而使用微胶囊技术是解决上述问题的可行方法,此技术可通过将多酚类化合物包埋入保护性囊膜(壁材)中,从而保护其生化功能[3] [10]。

2.1. 微胶囊技术

微胶囊技术出现于 1930 年代,但直到 1950 年才首次被大规模的应用于生产中[11]。在过去的七十年中,微胶囊的制备技术已在我国有了长足的发展。现如今,这种技术已被应用于不同行业的产品制备过程中,如食品(如功能性食品、添加剂、染料、香料)、纺织、制药(如疫苗)、化妆品和农用化学工业等[10] [12]。

微胶囊技术是一种将一个或多个固体、液体或气体的颗粒捕获于保护性的基质中,该基质可以是固体或液体、是均质或非均质、是微观或宏观[13] [14] [15] [16]。待捕获的成分常称为“芯材”、也可称其为“核心”、“内相”或“填充”材料,而形成基质的材料常称为“壁材”,也可将其叫做“包封剂”、“壳”、“载体”或“囊膜”材料[17]。微胶囊可根据其大小、形态或结构进行分类,如图 1 所示。若根据微胶囊尺寸进行分类,当颗粒直径 $> 5000 \mu\text{m}$ 、 $1\sim 5000 \mu\text{m}$ 或 $< 1 \mu\text{m}$,可分别将其称为大胶囊、微胶囊或纳米胶囊[15]。若以微胶囊的结构进行分类:第一种为储层系统,是芯材被外层壁材所包围形成的颗粒结构;第二种为基质系统,是芯材被均匀的整合在壁材中所形成的壁材结构[15] [16]。然而,微胶囊可由一种或多种壁材构成,因此微胶囊可具备不同化学或物理性质的形态[16]。若以颗粒形态进行分类,微胶囊可描述为规则的(球形、管状形或椭圆形)或不规则的[11]。

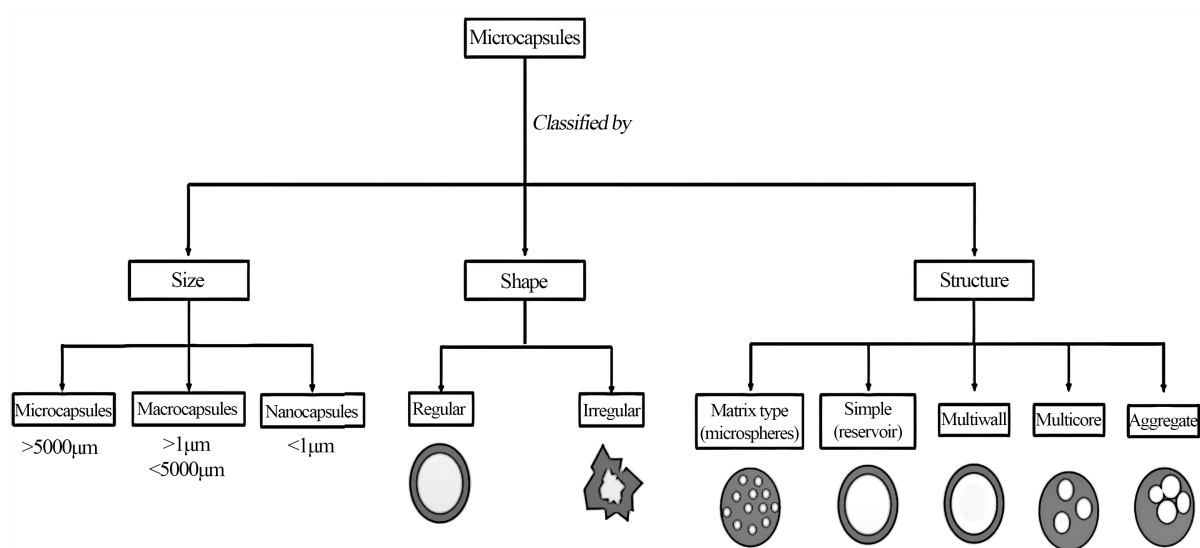


Figure 1. Classification of microcapsules [17]

图 1. 微胶囊的分类[17]

微胶囊的制备过程通常包含以下六大阶段[13] [15]: 1) 芯材的识别; 2) 壁材及微胶囊制备方法的选择; 3) 微胶囊制剂的制备; 4) 微胶囊的制备; 5) 微胶囊特性、稳定性和释放行为的评价(体外和体内);

6) 验证制备工艺并测试其最终性能。

微胶囊技术的优势主要在于, 其能够隔离和保护作为芯材的活性物质, 免受紫外线、水或氧气等不适环境因素的影响而降低生物活性[18]。同时, 微胶囊化后可改善芯材原本的特性, 如颜色、形状、体积、表观密度、反应性、耐久性、压敏性、热敏性和光敏性等, 提升芯材广泛应用的可行性。此外, 微胶囊化不仅可延长挥发性芯材的储存寿命; 也可调节芯材从微胶囊内部到介质中的转移速率, 达到控制释放的效果; 还能防止芯材与外部因素中的成分发生化学反应, 减少芯材在体内消化过程中对人体的毒性或刺激性等等[16] [19]。

2.2. 多酚的微胶囊化

现有多项多酚微胶囊化的技术研究, 已获得了较为理想的结果[20] [21] [22] [23]。为获得理想的包埋率, 提升微胶囊的稳定性并满足最终产品所需的特性要求, 首先需要选择合适的壁材[13]。可用作壁材的材料种类繁多, 可以是无机的、天然的、半合成的或合成的高分子聚合物[11]。

2.2.1. 微胶囊化壁材的选择

在过去几年中, 研究者们已进行了许多微胶囊化多酚的试验, 其中常用的无机材料有双金属氢氧化物、碳酸钙、磷酸盐、硅酸盐、粘土类等[24]; 常用的天然高分子聚合物有明胶、壳聚糖、海藻酸钠、 β -环糊精、蛋白质等, 其优点是毒性小、粘度大、易成膜, 缺点是机械强度差、质量不稳定[18]; 常用的半合成高分子聚合物, 如高分子纤维素及其衍生物(甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素等), 其优点是毒性小、粘度大, 已在药物缓释体系中发挥着重要的作用[25]; 常用的合成的高分子聚合物, 如聚脲、脲醛树脂、脂肪族聚碳酸酯、聚乳酸及其共聚物等, 其优点是机械强度高, 可通过化学或物理修饰进行调控, 缺点是具有一定毒性、成本高。在实际生产中, 为满足产品制备的实际需求, 一种壁材通常无法兼备所需的多种性能, 因此, 在制备工艺中常常选择几种壁材复配使用。

2.2.2. 微胶囊化制备方法的选择

壁材材料和微胶囊制备方法的选择是息息相关的, 二者都将决定微胶囊的化学和物理性质, 而对二者的选择则取决于芯材和壁材的物理和化学性质、芯材的释放特性、所需微胶囊的尺寸或形状、生产规模或成本等因素[13]。在每个可实现的微胶囊制备工艺中, 都有必要根据最终需求进行工艺参数的优化[11]。目前, 研究者们已总结出了常用的多酚微胶囊化的制备方法, 可将其分为三大类: 物理法、化学法和物理化学法。

物理法通常需借助专业的设备, 将芯材和壁材搅拌均匀得以包埋, 再通过专业的设备细化颗粒, 根据专业设备以及包埋方式的不同, 常见的方法有空气悬浮法、喷雾干燥法、多孔分离法及静电结合法等等[26] [27]。化学法因其可有效包埋疏水性的物质, 且可选择的壁材多种多样, 最后可制得不同类型的微胶囊, 制备方法因原理不同可细分为界面聚合法、原位聚合法、悬浮聚合法及锐孔法等等[28] [29]。物理化学法又可狭义地称之为相分离法, 此法的基本原理为将壁材溶于介质中, 并将芯材分散于同一介质中, 最后通过改变温度、PH、加入电解质或非溶剂等方法使微胶囊凝聚沉淀, 制备方法可以微胶囊凝聚的成因不同细分为水相分离法、油相分离法、溶剂-非溶剂法、改变温度法及融化分散法等等[28] [30]。

3. 多酚微胶囊的体外释放

微胶囊颗粒形成后, 应当对微胶囊进行形貌表征及特性的研究, 以确保微胶囊满足产品的需求, 如微胶囊是否能有效的输送内容物、是否具有适当的保留时间和稳定性等等。目前, 本领域常用于研究微胶囊形貌表征的技术有扫描电子显微镜(SEM)、透射电子显微镜(TEM)、傅立叶变换红外光谱(FTIR); 研

究微胶囊体外特性的方法包括分光光度法、X 射线衍射(XRD)和差示扫描量热法(DSC);此外,通过动物模型,如大鼠、猪和兔子进行体内试验,可进一步确定微胶囊的体内功效、毒理学和药理学特性[31]。然而,每种微胶囊成功制备后均直接进入体内试验缺乏现实的考量,因此,体外模拟试验在预测微胶囊的体内生物特性研究中变得越来越重要[32]。

目前,基于人体生理学的体外释放模型已有了长足的发展,成为了研究某些活性成分的简单、廉价、易操作且可重复的方法,通过将活性成分依次暴露于模拟的口腔、胃和小肠环境条件中,模拟人体消化道的生化过程[32]。此类模型可广泛用于证明活性成分是否在目标部位以理想的速度和时间发生作用,在微胶囊的特性研究过程中占有非常重要的地位[10] [13]。

3.1. 体外释放模型

1998年,为预测微胶囊的体内性能,两种体外释放模型被首次提出,它们分别模拟了禁食状态下的胃液(FaSSGF)和进食状态下的胃液(FeSSGF)以探究芯材的体内释放行为。这两种释放模型的研究结果分别反映了胃的两种基本运动模式:1)空腹状态下,胃处于静止期,随着胃基本的收缩周期,进行重复性的运动;2)进食后胃的运动周期是不规律的,同时又具有周期性的重复收缩运动[33] [34]。自1998年以来,根据胃的不同生理状况,研究者们相继开发出了多种不同的释放模型,如加入胃蛋白酶、少量的胆盐和卵磷脂以加速体外释放试验的整体效率[34] [35];或根据进食后胃中液体体积的不同对应调整pH以模拟更真实的胃消化环境[34] [36]。

小肠与胃相似,也是人体中极佳的活性成分吸收部位,而活性成分的吸收也与服用的时间有关,即是否在禁食状态下给药干预。因为进食后,食物在人体内的流体动力学和人体各脏器的管腔容积都会发生变化,同时,活性成分可能会与摄入的食物成分之间发生相互作用[29]。基于此,研究者们也相继配制了两种不同类型的模拟释放介质(FaSSIF和FeSSIF),后续又根据肠液中的成分进行配方完善,以更贴近真实的肠液流体特性[29] [34]。

3.2. 体外释放动力学机理模型

微胶囊可随壁材、制备方法和体外释放模型的不同存在多种释放机理,同一微胶囊因释放时间和部位的不同也存在一种或多种机理。根据芯材释放的化学或物理现象,可将机理分为扩散释放、屏障释放和渗透释放等[10] [16]。

体外释放机理的分析可通过释放曲线及不同数学模型的拟合以解释其动力学模型[16]。若芯材为单一的材料,其理想的释放曲线应通常遵循零级、半级或一级动力学模型。然而实际微胶囊的释放曲线有着更为复杂的数学模型描述,如Higuchi和Korsmeyer-Peppas方程模型等等。在更为复杂的释放模型中,参数通常有常数(Kk)、释放指数(n)和时间参数(τ_d)等,常数综合描述了释放模型的结构和几何特征,而释放指数定义了释放机理类型[16],威布尔方程中的时间参数对应了活性成分释放率达某一数值所需的时间[37]。每个释放模型都是独特的,其可能存在一个甚至多个影响活性成分释放的条件和参数,因此,有必要针对特定的释放模型进行深入的研究。

4. 结论

现如今,消费者们越来越关注自身的健康,他们需要一些具有健康益处的、且易食用或使用的日常消费品。保健需求的产生使得许多新型功能性产品得以广泛的开发,不仅在食品领域,在化妆品和制药等行业中也都有了长足的发展。其中,采用天然资源提取的多酚以制备保健产品尤为流行。

天然多酚可通过不同的提取方法从不同的植物中获得,然而,由于其生物利用度和稳定性较差,对

其进行开发利用有必要进行微胶囊化。在多酚微胶囊化的制备过程中,最为关键的一步是壁材和制备方法的选择。应根据芯材和壁材材料的物理和化学性质、微胶囊的应用需求以及生产成本规模等条件进行选择。在过去的几十年中,研究者们已对多酚微胶囊化进行了大量的研究,其中 β -环糊精、明胶、麦芽糊精、蛋白质、阿拉伯胶、海藻酸盐和壳聚糖的混合物等常被用作壁材。多酚微胶囊化所需的壁材对多酚包埋率及释放效果有较大影响。目前,可用于包埋水溶性多酚的壁材较少,工艺优化后所得的包埋效率仍差强人意。因此,开发新型壁材或研究复配壁材的包埋效果将成为后续壁材相关研究的方向。喷雾干燥法是工厂生产中最为常用的微胶囊制备方法,其优势在于操作简单、成本低和包埋效率高。

微胶囊化后的多酚不仅具有较好的抗氧化活性,同时稳定性也有了大幅度的提升。多酚微胶囊不仅自身可作为保健产品,也可将其作为天然来源的抗氧化剂,添加至食品、化妆品或新药的配方中以提高产品稳定性。制得的多酚微胶囊需进行形貌表征及特性的研究,除基本的体外保健活性分析,为预测体内保健活性,可采用更为经济、重复性更高、更易操作的体外释放试验。体外释放试验中需要不同的释放模型,去模拟多酚微胶囊于不同部位或时间的释放行为,因此,不同的多酚微胶囊具有不同的体外释放动力学机理。我们可对壁材和制备方法进行筛选,以满足微胶囊在不同部位或时间释放的需求。由此可知,在保健产品和新药开发领域,进一步研发缓释型多酚微胶囊具有巨大的潜力。

本文综述了多酚微胶囊化技术的原理、壁材和制备方法以及其体外释放模型和常用动力学释放机理模型。人们对具有健康益处的保健产品的需求不断增加,多酚微胶囊化技术仍具有广阔的研发前景。因此,寻找新天然来源的多酚,并对其相关保健产品的制备工艺进行研究,具有重要的意义和巨大的潜力。

基金项目

浙江省公益技术研究项目,项目编号(LGN20C160005)。

参考文献

- [1] Casanova, F., Estevinho, B.N. and Santos, L. (2016) Preliminary Studies of Rosmarinic Acid Microencapsulation with Chitosan and Modified Chitosan for Topical Delivery. *Powder Technology*, **297**, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.04.014>
- [2] Dawidowicz, A.L., Wianowska, D. and Baraniak, B. (2006b) The Antioxidant Properties of Alcoholic Extracts from *Sambucus nigra* L. (Antioxidant Properties of Extracts). *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie-Food Science and Technology*, **39**, 308-315. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2005.01.005>
- [3] Aliakbarian, B., Pains, M., Casazza, A.A. and Perego, P. (2015) Effect of Encapsulating Agent on Physical-Chemical Characteristics of Olive Pomace Polyphenols-Rich Extracts. *Chemical Engineering Transactions*, **43**, 97-102.
- [4] Balanc, B. and Trifkovic, K. (2015) Trends in Encapsulation Technologies for Delivery of Food Bioactive Compounds. *Food Engineering Reviews*, **7**, 452-490. <https://doi.org/10.1007/s12393-014-9106-7>
- [5] Stănciuc, N., Oancea, A.M., Aprodu, I., Turturică, M., Barbu, V., Ionita, E. and Bahrim, G. (2018) Investigations on Binding Mechanism of Bioactives from Elderberry (*Sambucus nigra* L.) by Whey Proteins for Efficient Microencapsulation. *Journal of Food Engineering*, **223**, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2017.10.019>
- [6] Opris, R., Tatomir, C., Olteanu, D., Moldovan, R., Moldovan, B., David, L. and Adriana, G. (2017) Colloids and Surfaces B: Biointerfaces the Effect of *Sambucus nigra* L. Extract and Phytosynthesized Gold Nanoparticles on Diabetic Rats. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **150**, 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.11.033>
- [7] Ydjedd, S., Bouriche, S., López-Nicolás, R., Sánchez-Moya, T., Frontela-Saseta, C., Ros-Berruezo, G., and Kati, D.-E. (2017) Effect of *in Vitro* Gastrointestinal Digestion on Encapsulated and Nonencapsulated Phenolic Compounds of Carob (*Ceratonia siliqua* L.) Pulp Extracts and their Antioxidant Capacity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65**, 827-835. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b05103>
- [8] Ahmadian, Z., Niazmand, R. and Pourfarzad, A. (2019) Microencapsulation of Saffron Petal Phenolic Extract: Their Characterization, *in Vitro* Gastrointestinal Digestion, and Storage Stability. *Journal of Food Science*, **84**, 2745-2757. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14807>
- [9] Consoli, L., Grimaldi, R., Sartori, T. and Menegalli, F.C. (2016) Gallic Acid Microparticles Produced by Spray Chill-

- ing Technique: Production and Characterization. *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie-Food Science and Technology*, **65**, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.07.052>
- [10] Estevinho, B.N. and Rocha, F. (2017) A Key for the Future of the Flavors in Food Industry: Nanoencapsulation and Microencapsulation. In: Grumezescu, A. and Oprea, A., Eds., *Nanotechnology Applications in Food: Flavor, Stability, Nutrition and Safety*, Elsevier, Amsterdam, 1-19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811942-6.00001-7>
- [11] Carvalho, I.T., Estevinho, B.N. and Santos, L. (2016) Application of Microencapsulated Essential Oils in Cosmetic and Personal Healthcare Products—A Review. *International Journal of Cosmetic Industry*, **38**, 109-119. <https://doi.org/10.1111/ics.12232>
- [12] Maria, B., Nogueiro, A., Alberto, F., Rocha, N., Silveira, D. and Arminda, M. (2013) Using Water-Soluble Chitosan for Flavour Microencapsulation in Food Industry. *Journal of Microencapsulation*, **30**, 571-579. <https://doi.org/10.3109/02652048.2013.764939>
- [13] Estevinho, B.N. and Rocha, F. (2016) Microencapsulation of Vitamin A: A Review. *Trends in Food Science & Technology*, **51**, 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.03.001>
- [14] Estevinho, B.N., Damas, A.M., Martins, P. and Rocha, F. (2012) Study of the Inhibition Effect on the Microencapsulated Enzyme β -Galactosidase. *Environmental Engineering and Management Journal*, **11**, 1923-1930. <https://doi.org/10.30638/ceemj.2012.241>
- [15] Aguiar, J., Estevinho, B.N. and Santos, L. (2016) Microencapsulation of Natural Antioxidants for Food Application—The Specific Case of Coffee Antioxidants—A Review. *Trends in Food Science & Technology*, **58**, 21-39. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.10.012>
- [16] Estevinho, B.N., Rocha, F., Santos, L. and Alves, A. (2013) Microencapsulation with Chitosan by Spray Drying for Industry Applications—A Review. *Trends in Food Science & Technology*, **31**, 138-155. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2013.04.001>
- [17] Ribeiro, A.M., Estevinho, B.N. and Rocha, F. (2019) Microencapsulation of Polyphenols—The Specific Case of the Microencapsulation of *Sambucus nigra* L. Extracts—A Review. *Trends in Food Science & Technology*, **105**, 454-467. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.011>
- [18] Davidov-pardo, G. and Arozarena, I. (2013) Optimization of a Wall Material Formulation to Microencapsulate a Grape Seed Extract Using a Mixture Design of Experiments. *Food and Bioprocess Technology*, **6**, 941-951. <https://doi.org/10.1007/s11947-012-0848-z>
- [19] Bel, A., Levi, S., Kalu, A. and Igor, Š. (2015) Efficiency Assessment of Natural Biopolymers as Encapsulants of Green Tea (*Camellia sinensis* L.) Bioactive Compounds by Spray Drying. *Food and Bioprocess Technology*, **8**, 2444-2460. <https://doi.org/10.1007/s11947-015-1592-y>
- [20] Augustin, M.A., Sanguansri, L. and Lockett, T. (2013) Nano- and Micro-Encapsulated Systems for Enhancing the Delivery of Resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1290**, 107-112. <https://doi.org/10.1111/nyas.12130>
- [21] Alves, D. and Pinho, E. (2021) Encapsulation of Polyphenols, Plant Bioactive Compounds. In: Ho, T.M., et al., Eds., *Functionality of Cyclodextrins in Encapsulation for Food Applications*, Springer, Berlin, 99-113. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80056-7_6
- [22] Nagula, R.L. and Wairkar, S. (2019) Recent Advances in Topical Delivery of Flavonoids: A Review. *Journal of Controlled Release*, **296**, 190-201. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.01.029>
- [23] 孟锐, 李晓刚, 周小毛. 药物微胶囊壁材研究进展[J]. 广州化工, 2012, 40(13): 28-37.
- [24] 陈彬, 王宗抗, 张敏, 孟品品, 张志鹏. 微胶囊壁材的研究进展[J]. 磷肥与复肥, 2020, 35(8): 50-52.
- [25] Baltrusch, K.L., Torres, M.D., Domínguez, H. and Flórez-Fernández, N. (2022) Spray-Drying Microencapsulation of Tea Extracts Using Green Starch, Alginate or Carrageenan as Carrier Materials. *International Journal of Biological Macromolecules*, **203**, 417-429. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.01.129>
- [26] Saeki, I., Kondo, K., Furukoshi, Y., Watanabe, Y. and Niwa, T. (2021) Design of Taste-Masked Swellable Drug Particles Using Dry-Coating Technology with Mechanical Curing. *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics*, **160**, 9-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.12.019>
- [27] Tian, Q., Zhou, W., Cai, Q., Guanghui, M.A. and Lian, G. (2020) Concepts, Processing, and Recent Developments in Encapsulating Essential Oils. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, **30**, 255-271. <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2020.12.010>
- [28] 王嘉炜, 王迎国. 微胶囊的制备方法研究进展[J]. 纳米技术, 2022, 12(2): 19-25.
- [29] 侯泽淇, 孔欣欣, 张杰. 食品微胶囊技术应用现状及其发展前景[J]. 现代食品, 2022(10): 50-53.
- [30] Dias, M.L., Agüero, L. and Zaldivar-Silva, D. (2017) Alginate Microparticles as Oral Colon Drug Delivery Device: A Review. *Carbohydrate Polymers*, **168**, 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.03.033>

- [31] 张冠亚, 黄晓君, 聂少平, 崔武卫. 体外模拟 3 种消化液对铁皮石斛多糖的消化作用[J]. 食品科学, 2014, 35(23): 279-283.
- [32] Morsi, N.M., Abdelbary, G.A., Elshafeey, A.H. and Ahmed, M.A. (2017) Engineering of a Novel Optimized Platform for Sublingual Delivery with Novel Characterization Tools: *In Vitro* Evaluation and *in Vivo* Pharmacokinetics Study in Human. *Drug Delivery*, **24**, 918. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1334719>
- [33] 赵悦清, 柳文洁, 程泽能. 口服固体制剂的体外溶出试验及体内外相关性研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(12): 1718-1723.
- [34] 赵海云, 刘广楨, 王松, 刘文坤, 王昊天, 凌霄, 胡昌勤. 基于来氟米特的溶解度、渗透性分析初步预测制剂的生物等效性[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(13): 1117-1122.
- [35] 黄财顺, 李宝才, 向诚. 人工胃肠液模型在药物稳定性研究中的应用现状[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(10): 1836-1841.
- [36] Nitin, B.B., Adhikrao, V.Y., Sachin, S.M., Rohan, A.K., Ashok, A.H. and Sachin, S.S. (2014) A Review on Development of Biorelevant Dissolution Medium. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **4**, 140-148. <https://doi.org/10.22270/jddt.v4i2.800>
- [37] Marques, M.R.C., Loebenberg, R. and Almukainzi, M. (2011) Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing. *Dissolution Technologies*, **18**, 15-28. <https://doi.org/10.14227/DT180311P15>