

· 研究论文 ·

# 氯化钙/三赞胶微胶囊的制备及其对核黄素的控制释放

陆贺港<sup>1</sup>, 李晓雁<sup>2</sup>, 田添<sup>1</sup>, 杨红澎<sup>1</sup>, 吴疆<sup>1</sup>, 黄海东<sup>1\*</sup>

(1. 天津农学院农学与资源环境学院, 天津 300392; 2. 天津农学院食品科学与生物工程学院, 天津 300392)

**摘要:**为实现核黄素在肠道中的可控释放,本研究利用三赞胶的 pH 响应性,使用滴球法制备三赞胶水凝胶微胶囊,以核黄素为负载药物,氯化钙为调控因子,研究了微胶囊的物性与释放特性。结果表明:0.3%三赞胶在 0.06 mol/L 盐酸固定液中可以形成稳定的凝胶结构,添加氯化钙后微胶囊的硬度增加但弹性降低。氯化钙添加量由 0 逐渐增加至 10%,三赞胶微胶囊在十二指肠中的释放率无显著变化,空肠释放率由 42.5% 逐渐降低至 24.1%,在氯化钙添加量 2% 及以上时可在回肠释放,且释放率由 21.6% 逐渐降低至 14.9%。粘度特性与 SEM 图像分析表明,添加氯化钙提高三赞胶溶液的粘度,降低微胶囊的孔隙度是控制核黄素释放的主要原因。本研究通过调整三赞胶微胶囊中的氯化钙添加量,实现了核黄素在肠道中的可控释放,表明可控释三赞胶微胶囊在口服递送领域具有广阔的应用前景。

**关键词:**三赞胶; 氯化钙; 微胶囊; 核黄素; 控释

## Preparation and Controlled Release of Riboflavin in Sanxan Microcapsules by Calcium Chloride Added

LU He-gang<sup>1</sup>, LI Xiao-yan<sup>2</sup>, TIAN Tian<sup>1</sup>, YANG Hong-peng<sup>1</sup>, WU Jiang<sup>1</sup>, HUANG Hai-dong<sup>1\*</sup>

(1. College of Agronomy & Resource and Environment, Tianjin 300392, China; 2. College of Food Science and Bioengineering, Tianjin Agricultural University, Tianjin 300392, China)

**Abstract:** Controlled release hydrogel was an ideal delivery carrier. In order to achieve controlled release of riboflavin in intestinal tract, in this work, sanxan microcapsules was prepared using an extrusion dripping method based on the pH-responsiveness of sanxan. Physical and *in vitro* release properties of sanxan microcapsules was measured, where riboflavin was used as loading drug and calcium chloride as regulatory factor. The results showed that stable sanxan hydrogel was prepared by 0.06 mol/L HCl fixed solution and 0.3% sanxan solution, and the toughness of microcapsules increased but the elasticity decreased after calcium chloride was added. There was no significant change in the release rate of sanxan microcapsules in duodenum, and the release rate of jejunum decreased from 42.5% to 24.1%, when the addition of calcium chloride increased from 0% to 10%. Ileum release occurred when calcium chloride supplemental level was 2% or above, and the release rate gradually decreased from 21.6% to 14.9%. The viscosity characteristics and SEM image analysis showed that the viscosity of sanxan solution increased and the porosity of microcapsules was reduced with calcium chloride added, which was the main reason to control the release of riboflavin. Controlled release of riboflavin in intestinal tract was achieved by adjusting the addition amount of calcium chloride in sanxan microcapsules, indicating that controlled release of sanxan microcapsules has broad application prospects for oral delivery.

**Keywords:** Sanxan; CaCl<sub>2</sub>; pH-Responsiveness; Riboflavin; Control release

收稿:2022-04-18;修回:2022-05-22

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31571790),天津农学院研究生科研创新项目(2021XY029)

\* 通讯联系人:黄海东(1972-),男,浙江台州人,教授,研究方向为植物内生菌、微生物多糖。E-mail:hdhuang@tjau.edu.cn

doi:10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.01.007

水凝胶是一种可以通过物理或化学交联的方式,形成三维网络结构的材料,这种材料可以结合大量水分子,并限制水分子的自由活动,从而降低溶解或包裹于水凝胶中的物质扩散速度<sup>[1]</sup>,因此水凝胶材料常用于制备口服递送载体<sup>[2]</sup>。可以形成水凝胶的材料主要包括人工合成高分子、蛋白质及天然多糖等,其中天然多糖为口服递送研究中的热点材料之一<sup>[3]</sup>,其对生物与环境更加友好,并且部分多糖能够响应环境的温度、离子或 pH 变化,所制备的递送载体可以将人们所需要的药物通过口服的方式递送至胃肠道中,进行缓慢释放,这种利用多糖载体进行药物递送的方式在一定程度上解决了传统片剂、粉剂或胶囊在胃肠道中释放不稳定和利用率低等缺点。目前已相继开发出多种能够感应体内环境变化的智能型药物,如壳聚糖和海藻酸钠等已被广泛用于口服药物递送中<sup>[4,5]</sup>。

研究发现,通过调整多糖添加量、调整交联结构以及修饰某些活性基团等手段,可以改变水凝

胶载体的孔隙度及粘度,结合多糖材料具有的环境响应性,能够实现药物的可控释放<sup>[6]</sup>。可控释型水凝胶载体可以控制药物释放速度与位置,使其在使用中具有目的性与准确性,从而提高药物实际吸收与利用率,提升药物对目标区域的治疗效果,因此可控释多糖载体在药物递送领域中受到广泛关注,并用于治疗胃肠道营养或给药的局部缺乏,提高药物在消化道中的吸收与治疗效果。

三赞胶(sanxan)是由菌株 *Sphingomonas sanxanigenens* 合成的一种微生物多糖<sup>[7]</sup>,其多糖分子结构如图 1 所示,三赞胶多糖平均分子量为  $4.08 \times 10^5$  Da,分布系数为 1.07<sup>[8]</sup>。三赞胶于 2020 年通过国家审批<sup>[9]</sup>,可以将其用于食品生产中。在目前,三赞胶材料在口服递送载体研究中处于早期阶段,但已逐渐表现出开发潜力,如 Shi 等<sup>[10]</sup>利用三赞胶制备出一种可以在肠道中缓慢释放  $\beta$ -胡萝卜素的递送载体,并且研究发现,添加钙离子可以显著提高三赞胶载体的稳定性,但对钙离子对药物的控释作用并未展开研究。

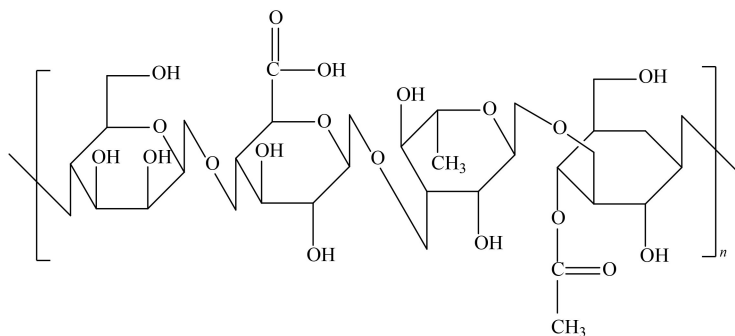


图 1 三赞胶多糖结构

Figure 1 Molecular structure of sanxan polysaccharide

核黄素是一种人体必须依赖外界补充的重要维生素<sup>[11]</sup>,其对肠道益生菌群或小肠上皮细胞的发育具有促进作用,常用多糖载体如海藻酸钠<sup>[12]</sup>、结冷胶<sup>[13]</sup>及纤维素凝胶<sup>[14]</sup>等材料可以使核黄素在肠道中进行缓慢释放,提高核黄素的补充效果。但随着人体的生长,不同肠道部位对核黄素的需求量会发生改变<sup>[15]</sup>。能够实现核黄素在肠道中的控释可以进一步提高核黄素实际吸收利用效果,但在目前研究中,研究者并未过多考虑控制核黄素的释放位置。研究表明<sup>[16]</sup>,提高凝胶稳定性可以降低负载物的扩散速度,因此本研究利用氯化钙为调控因子,制备负载核黄素的口服型三赞胶微胶囊,通过体外消化模拟实验,研究核黄素在肠道中的释放特性,为治疗肠道区域性核黄素缺乏

提供参考。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

三赞胶,河北津川生物科技有限公司;氯化钙,分析纯,天津市津科精细化工研究所;核黄素,BR,98%,上海源叶生物科技有限公司;胃蛋白酶(猪胃粘膜,1:10000),上海源叶生物科技有限公司;胰蛋白酶(猪胰,1:250),上海源叶生物科技有限公司。

TA.XT plus 物性测定仪,英国 Stable Micro Systems 公司; Brookfield R/S Plus 旋转流变仪,英国 Brookfield 公司;Phenom Pro 扫描电子显微镜,荷兰 Phenom world BV 公司;FL970 荧光光

谱仪,上海天美科学仪器有限公司。

## 1.2 三赞胶水凝胶的制备及其质构特性的测定

分别配制质量分数为 0.1%~1.0% 的三赞胶去离子水溶液,取三赞胶溶液 2 mL 移至 5 mL 烧杯中,在三赞胶溶液上方加入 3 mL 盐酸溶液(0.12 mol/L),静置 30 min,观察三赞胶的状态,使用物性测定仪评价添加不同氯化钙微胶囊的硬度与弹性特征<sup>[5]</sup>,TPA 测试模式(两次下压),P/75 探头,测试前速度为 1 mm/s,测试中速度为 1 mm/s,测试后速度为 1 mm/s,应变距离 50%,触发力 5 g。各处理重复 6 次。

## 1.3 三赞胶微胶囊的制备及其形态与质构特性的变化

使用滴球法<sup>[17]</sup>制备含有 0%、2%、4%、6%、8% 和 10% (W/W sanxan)氯化钙的三赞胶微胶囊,固定液为盐酸溶液(0.12 mol/L),滴口直径为 0.8 cm,滴口距离固定液面高度 1.5 cm,并利用磁力搅拌器对固定液施加 100 r/min 旋转,微胶囊形成后在固定液中继续浸泡 30 min。使用光学显微镜观察微胶囊的形态,放大倍率为 10,使用千分

尺测定微胶囊的最大直径( $d_{\max}$ )和最小直径( $d_{\min}$ ),利用式(1)计算微胶囊的球形度( $F$ ),当  $F \geq 0.95$  时认为微胶囊具有规则球型外观。

$$F = \frac{2d_{\min}}{d_{\min} + d_{\max}} \quad (1)$$

使用物性测定仪测定添加不同氯化钙微胶囊的硬度与弹性变化,微胶囊 4×5 摆放于测试台,TPA 测试模式(两次下压),P/75 探头,测试参数与 1.2 节相同。各处理重复 6 次。

## 1.4 微胶囊在体外消化模拟中的释放特性

配制含有 0%、2%、4%、6%、8% 和 10% 氯化钙(W/W sanxan)的 0.3% 三赞胶溶液,加入负载量为 3 g/g (核黄素/三赞胶)的核黄素搅拌均匀,使用滴球法制备含有核黄素的三赞胶微胶囊,利用体外消化模拟系统对微胶囊进行模拟递送<sup>[18]</sup>,模拟消化液组成如表 1 所示。体外模拟在遮光条件下的旋转式振荡器中进行,取微胶囊 3 颗放入装有 6 mL 模拟液的玻璃样品瓶中横置震荡,恒温 37 °C,转速为 120 r/min。利用荧光光谱仪测量模拟液中核黄素的含量<sup>[19]</sup>,各处理重复 3 次。观察并计算微胶囊在不同模拟环境中的形态变化及释放特性。

表 1 体外模拟液成分及模拟时间与取样间隔

Table 1 *In vitro* simulate medium composition and simulated time and interval

模拟液	成分	pH	模拟时间/h	取样间隔/min
胃	胃蛋白酶 3.2 g/L	1.2	2	30
	盐酸(12 mol/L) 7 mL/L			
	NaCl 0.2 g/L			
十二指肠	胃模拟液(V): 回肠模拟液(V)=3:7	6.0	1	15
空肠	胃模拟液(V): 回肠模拟液(V)=3:7	7.0	1	15
回肠	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 6.8 g/L	7.4	1	15
	胰蛋白酶 10 g/L			

## 1.5 氯化钙对三赞胶溶液粘度的影响

分别配制含有 0%、2%、4%、6%、8% 和 10% 氯化钙(W/W sanxan)的 0.3% 三赞胶水溶液,摇匀后静置 24 h,使用旋转流变仪测定三赞胶溶液的粘度特性,测试模式为旋转斜坡测量,CC 40 转子,转速变化为 0~200 r/min,完成时间 60 s,恒温 25 °C。各处理重复 3 次。

## 1.6 氯化钙对微胶囊微观形态的影响

制备氯化钙添加量为 10% 和未添加氯化钙的三赞胶微胶囊,使用 Phenom Pro 扫描电子显微镜(Phenom world BV)观察添加氯化钙前后三赞胶

水凝胶的微观形貌,测试前样品经冻干并真空喷金处理。另外,在体外模拟结束后将氯化钙添加量为 10% 的三赞胶微胶囊取出,使用扫描电子显微镜观察微胶囊的微观形态。

## 2 结果与讨论

### 2.1 三赞胶凝胶质构特性

将三赞胶溶液浸泡于盐酸溶液后,由图 2(A)可以看出,三赞胶可以形成酸凝水凝胶。三赞胶使用量为 0.1%~0.2% 时,所形成凝胶稳定性较差,当三赞胶使用量至 0.3% 及以上时,凝胶可以稳定

存在。质构结果表明(图 2B),三赞胶使用量逐渐增加,其水凝胶的硬度逐渐上升,弹性逐渐降低。当三赞胶使用量为 0.3% 时,其形成的水凝胶硬度及弹性与三赞胶使用量为 0.4% 时相比无显著差异,并且已形成稳定的固体,因此使用 0.3% 三赞胶溶液制备微胶囊。据报道,含有羧基的多糖分子如三

赞胶在酸性环境中时,因氢离子大量存在,使多糖中的羧基封闭并造成多糖分子卷曲,进而改变多糖溶液的状态并使其凝胶化,如海藻酸钠同样可以在酸性溶液中凝结,但凝胶稳定性较低<sup>[20]</sup>,而三赞胶是一种新型酸凝胶,形成凝胶所需量相对较低且稳定性较强,表明三赞胶具有广阔的开发潜力。

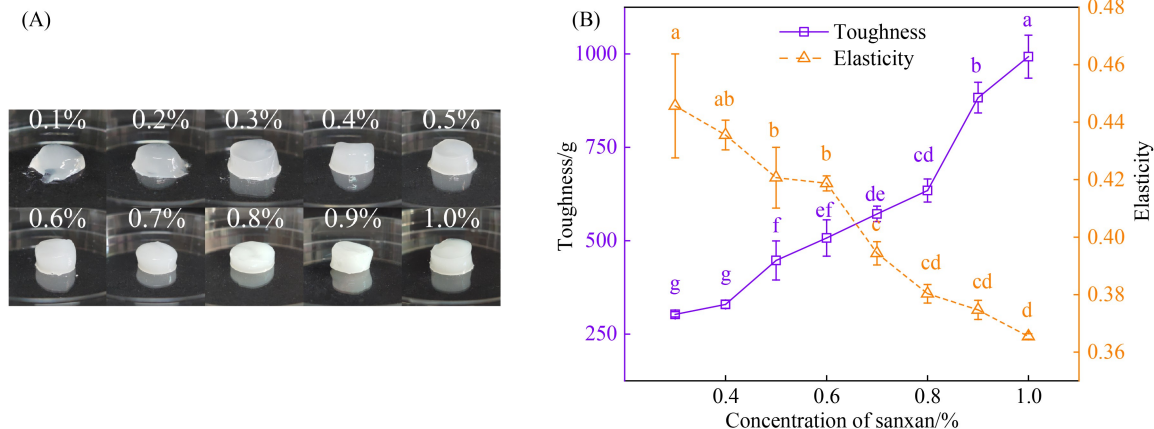


图 2 不同三赞胶使用量下的溶液凝胶行为(A)及其凝胶硬度与弹性(B)测定

Figure 2 The gelation behavior (A) and toughness and elasticity (B) of sanxan hydrogels with different sanxan concentrations

## 2.2 氯化钙对三赞胶微胶囊特性的影响

滴球法是制备球型水凝胶的常用方法,三赞胶微胶囊的制备如图 3(a)所示。三赞胶是含有羧基的阴离子型多糖,因此其凝胶结构可能受阳离子影响,并影响微胶囊的释放特性<sup>[21]</sup>。质构数据表明(图 3b),氯化钙添加量为 2%、4%、6%、8%和 10% (W/W sanxan)时,其硬度分别提高 8.0%、16.2%、24.0%、31.0%和 36.7%。微胶囊硬度的变化可能与氯化钙改变三赞胶的交联结构有关。添加氯化钙后微胶囊的弹性显著下降 7.8%~11.4%,但不同添加量之间弹性无显著差异。

规则的球型结构可以使微胶囊在消化道中的释放更加稳定<sup>[22]</sup>。由图 3(c)看出,添加氯化钙前后,微胶囊的体积与球形度( $F$ )无显著差异,且不同处理的  $F$  均在 0.95 以上。但通过光学显微镜发现<sup>[23]</sup>(图像经过对比度调整与黑白处理),氯化钙的添加使微胶囊透明度下降,内部辐射状透光区减少,表明氯化钙可以减少微胶囊的内部孔隙,进而将影响微胶囊的释放特性。

## 2.3 核黄素-三赞胶微胶囊的体外消化模拟研究

### 2.3.1 形态变化

将核黄素与三赞胶溶液混合后,通过滴球法

可以直接制备负载核黄素的三赞胶微胶囊。体外消化是研究药物释放的有效手段<sup>[24]</sup>,图 4 展示出负载核黄素的三赞胶微胶囊在胃、十二指肠、空肠及回肠模拟环境中的动态变化,蓝色矩形标记出微胶囊的破碎位置。微胶囊在胃中经过 120 min 模拟后,其形态未发生明显变化,表明三赞胶微胶囊具有酸性稳定性。但三赞胶微胶囊具有的 pH 响应性可以使其在中性或近中性的肠道环境中缓慢溶解。由图 4 看出,未添加氯化钙的三赞胶微胶囊在空肠模拟阶段基本溶解完全,随着氯化钙添加量增加,微胶囊破碎时间由 165 min (十二指肠)逐渐推迟至 240 min (空肠),并且微胶囊的溶解速度逐渐减缓,回肠模拟结束后微胶囊残留量逐渐增加,当氯化钙添加量至 10%,回肠模拟结束后微胶囊的残留量最大且未破碎。实验结果表明,增加氯化钙的添加量可以延长微胶囊的破碎时间,并延缓微胶囊在模拟肠道中的溶解速度。

### 2.3.2 释放特性

图 5(A)展示出三赞胶微胶囊在不同体外模拟消化环境中的核黄素释放量。未添加氯化钙时,三赞胶微胶囊在胃中的核黄素释放率为 25.2%,胃肠道总释放率为 99.5%,并在空肠阶段结束释放。添加 2%~10%氯化钙后,微胶囊在胃

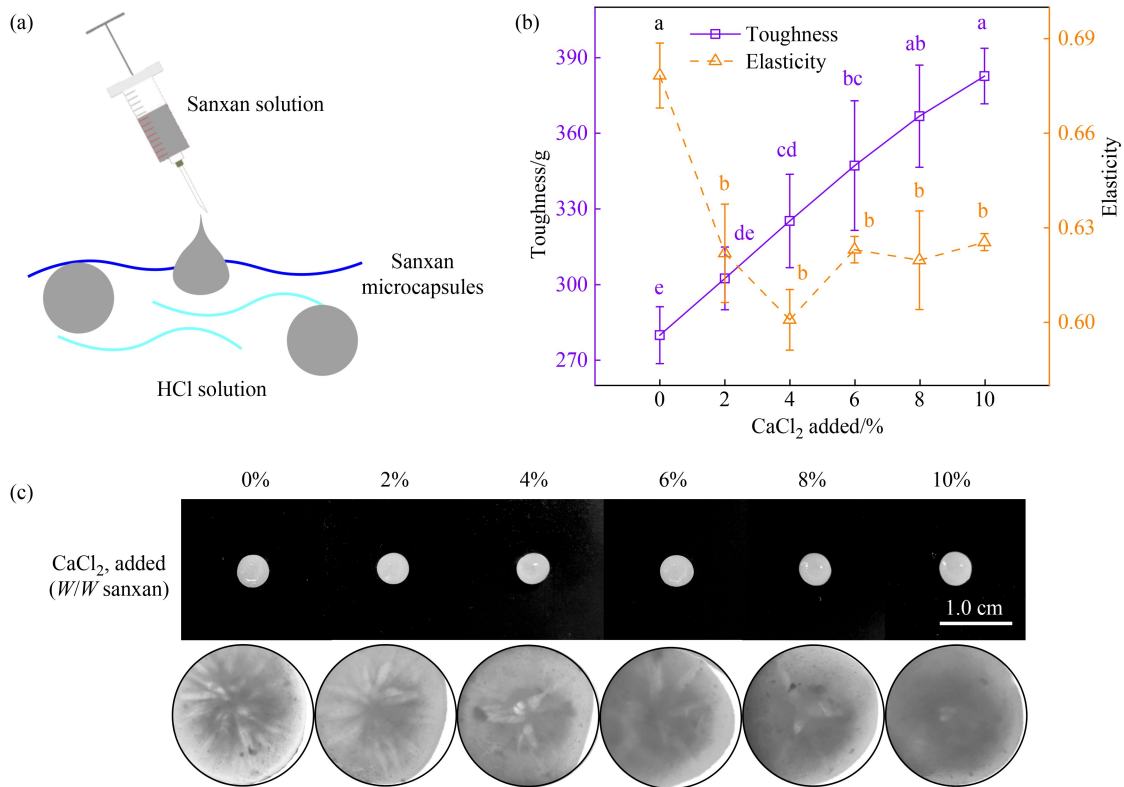


图 3 不同 CaCl<sub>2</sub> 添加下三赞胶微胶囊的制备及特性:(a)滴球法制备微胶囊;  
(b)微胶囊的硬度及弹性;(c)微胶囊的形态特征

**Figure 3** Preparation and properties of sanxan microcapsules with different CaCl<sub>2</sub> added. (a) Preparation of microcapsules by extrusion dripping method; (b) Toughness and elasticity of microcapsules; (c) Morphology of microcapsules.

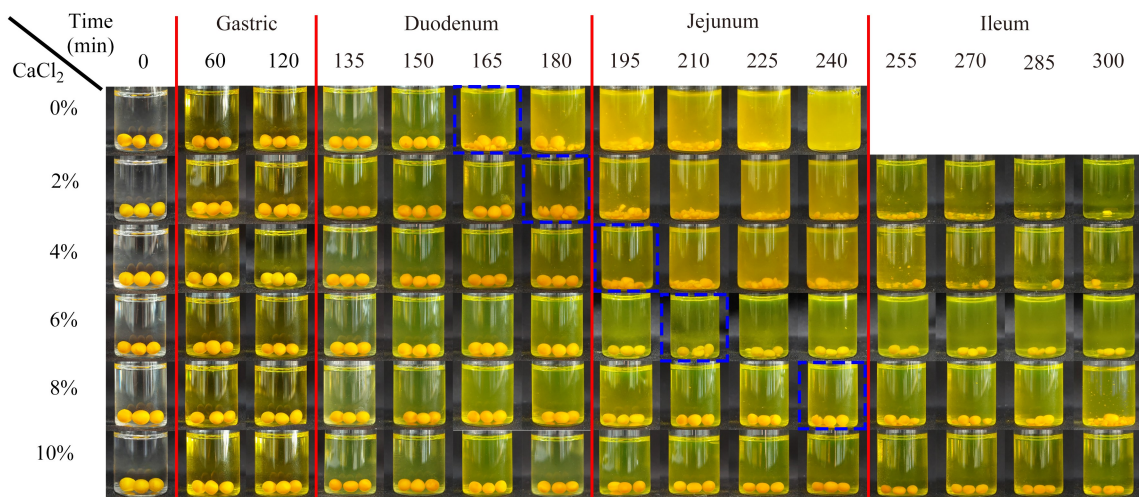


图 4 微胶囊在体外模拟消化系统中的释放图像  
**Figure 4** *In vitro* digestion images of microcapsules

环境的释放率与未添加氯化钙相比下降 4.8%~6.9%，与未加氯化钙的显著降低，但处理间无显著差别，并可以使微胶囊递送至回肠阶段，且胃肠道总释放率逐渐下降。

图 5(B)分析了各处理在肠道阶段的释放差异，可以看出，随着氯化钙添加量的增加，各处理在十二指肠中的释放率差异并不显著，而在空肠阶段，0%与 2%之间，4%与 6%之间差异显著，与

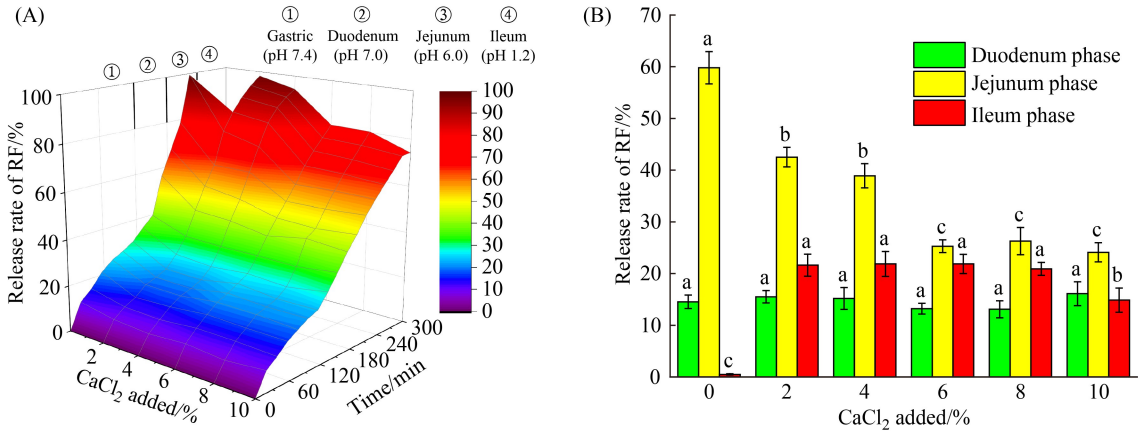


图5 不同氯化钙添加下微胶囊的释放特性:(A)动态消化图谱;(B)不同肠道中的释放特性

Figure 5 *In vitro* digestion profiles of microcapsules with different CaCl<sub>2</sub> added: (A) dynamic profiles; (B) release in different intestinal phases

图4对比发现,0%、2%与4%处理在空肠阶段颜色较深,与其余处理产生明显差别,而破碎位置也反映出显著性的关系。递送至回肠结束后未破碎的10%处理与2%~8%处理相比,释放率显著降低。另外,整体来看,由于核黄素在胃、十二指肠和空肠的释放量较大,使回肠的释放低于空肠释放。实验数据表明,添加氯化钙可以降低微胶囊在消化道中的释放率,且主要通过降低空肠与回肠阶段释放率实现微胶囊在肠道中的释放调控,表明三赞胶微胶囊进行活跃溶解与释放的pH环境为7.0~7.4。与其他报道相比,本研究实现了核黄素在肠道中的可控释放,可以调整核黄素在回肠或空肠中的释放速度,从而调整核黄素在肠道中的主要吸收位置;并且三赞胶的pH响应性与可控释放性为其固有特性,表明三赞胶微胶囊在其他药物递送中同样具有可控潜力。

#### 2.4 氯化钙对三赞胶溶液粘度的影响

提高多糖溶液粘度会使其水凝胶的交联结构更加紧密,从而降低所负载药物的释放速度<sup>[25]</sup>。由图6看出,添加氯化钙可以使三赞胶溶液粘度逐渐增加。与未添加相比,2%、4%、6%、8%和10%氯化钙添加量(W/W sanxan)的三赞胶溶液在剪切率为20 s<sup>-1</sup>时,其粘度分别提高13.4%、16.5%、18.9%、24.1%和25.5%,除8%与10%处理外,其余处理间均具有显著差异。实验结果表明,随着氯化钙添加量的提高,三赞胶溶液的粘度逐渐增大,导致微胶囊的释放速度减缓,并且由微胶囊的释放特性可以看出,微胶囊在回肠中的释放低于空肠的现象,与微胶囊在空肠中逐渐软

化,使微胶囊的粘性提高有关。三赞胶微胶囊在肠道中释放速度平缓,微胶囊破碎后未发生突释,表明三赞胶的高粘度使微胶囊具有释放稳定性。

#### 2.5 氯化钙对三赞胶微胶囊微观形态的影响

水凝胶的网络孔隙变化是影响微胶囊释放的重要因素<sup>[26]</sup>。使用10%氯化钙添加量的微胶囊进行观察以保证SEM图像差异的准确性。图7(a)与7(b)分别展示了氯化钙添加前后三赞胶微胶囊表面的SEM图像,可以看出,添加氯化钙使三赞胶微胶囊网络孔隙大量减少,反映出氯化钙对三赞胶的分子结构产生影响,图7(c)和7(d)所展示的氯化钙添加前后微胶囊截面SEM图像同样证明了这一点。钙离子通过吸引并封闭合三赞胶中的带电羧基,使三赞胶分子亲水性降低。研究表明,钙离子可以通过结合多糖之间的羧基,使分子间产生交联结构<sup>[27]</sup>,从而降低三赞胶水凝胶的孔隙度(图7e),但三赞胶与氯化钙之间产生的具体影响需继续研究。分析表明,添加氯化钙可以降低三赞胶微胶囊的孔隙度,从而控制其释放速度。

体外模拟递送过程中,三赞胶微胶囊在肠道中的释放速度平缓无突释现象,侧面表明微胶囊释放不仅受到水凝胶孔隙度影响,三赞胶的高粘度在控制释放中也起到关键作用,图7(f)展示出10%氯化钙添加量的三赞胶微胶囊在300 min时的微观形态,且不同氯化钙添加量的微胶囊均具有类似结构。可以看出,三赞胶在溶解过程中会产生大量粘性结构并将核黄素晶体包裹,进而延缓核黄素的溶出速度。结合粘度测定结果表明,

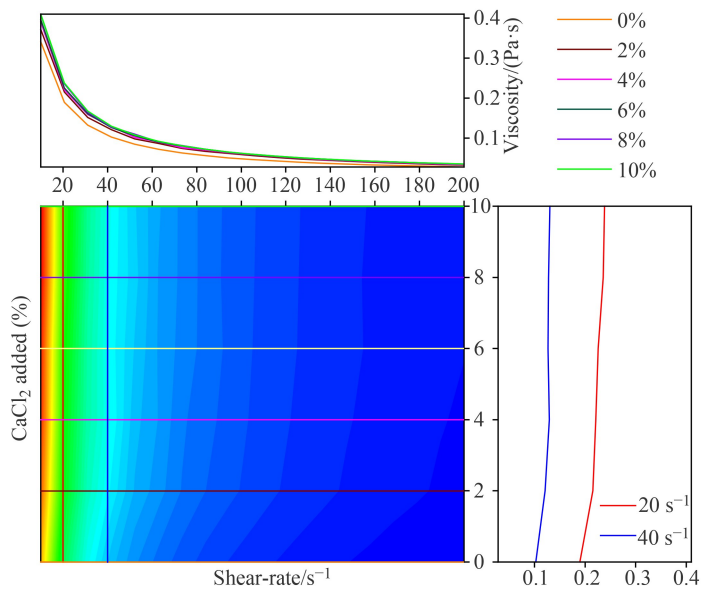


图 6 不同氯化钙添加下三赞胶溶液粘度变化

Figure 6 Viscosity of sanxan solution with different  $\text{CaCl}_2$  added

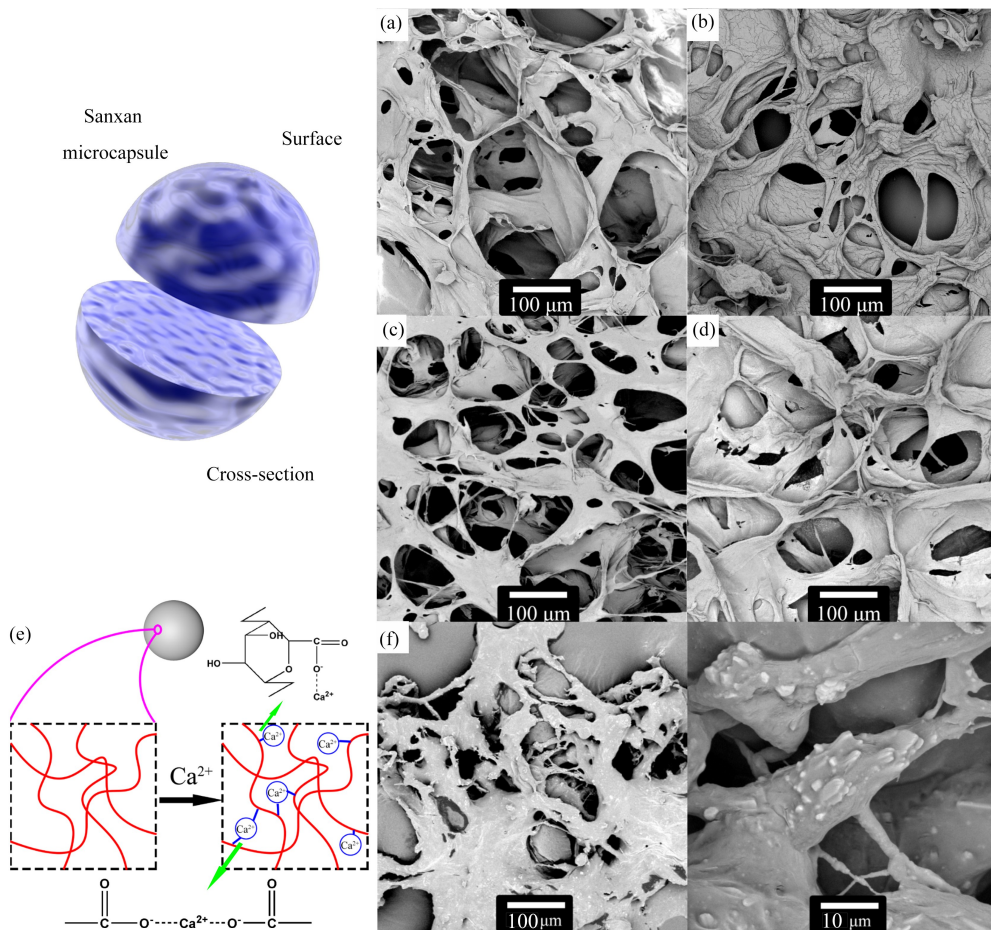


图 7 三赞胶微胶囊的 SEM 图像及添加氯化钙对三赞胶的影响。(a)微胶囊表面 SEM 图像；(b)添加氯化钙后微胶囊表面 SEM 图像；(c)微胶囊截面 SEM 图像；(d)添加氯化钙后微胶囊截面 SEM 图像；(e)氯化钙添加前后的三赞胶结构假设；(f)核黄素释放后的微胶囊 SEM 图像

Figure 7 SEM images and structure of sanxan microcapsules with  $\text{CaCl}_2$  added. SEM images of (a) microcapsule surface, (b) microcapsule surface with  $\text{CaCl}_2$  added, (c) microcapsule cross-section and (d) microcapsule cross-section with  $\text{CaCl}_2$  added; (e) Inferred structure of sanxan after  $\text{CaCl}_2$  added; (f) SEM images of microcapsules with riboflavin released.

氯化钙改变三赞胶的粘度与孔隙度是控制微胶囊释放的主要原因。

### 3 结论

本文利用三赞胶的 pH 响应性,使用滴球法制备了一种可以将核黄素递送至肠道的三赞胶水凝胶型微胶囊,以氯化钙为调控因子,实现了微胶囊在肠道中对核黄素的控制释放。添加 0%~10%氯化钙后,微胶囊在模拟肠道溶液中的释放速度逐渐降低,破碎时间由十二指肠逐渐推迟至空肠阶段。添加氯化钙增加三赞胶溶液的粘度与微胶囊的硬度,降低微胶囊的孔隙度,是氯化钙控制三赞胶微胶囊释放速度与位置的主要原因,并且可控释区域主要位于空肠与回肠。核黄素的可控释放在优化核黄素的吸收方面具有重要意义。三赞胶微胶囊具有 pH 响应性与释放可控性,在未来可以将其逐步推广至其他药物或营养递送中,为口服递送载体的开发提供一种新材料。

### 参考文献:

- [1] Kumari, P. V. K.; Sharmila, M.; Rao, Y. S. Super porous hydrogels: a review. *J. Pharm. Res. Int.*, **2020**, 153-165.
- [2] Jacob, S.; Nair, A. B.; Shah, J.; Sreeharsha, N.; Gupta, S.; Shinu, P. Emerging role of hydrogels in drug delivery systems, tissue engineering and wound management. *Pharmaceutics*, **2021**, 13(3), 357.
- [3] Qureshi, M. A.; Nishat, N.; Jadoun, S.; Ansari, M. Z. Polysaccharide based superabsorbent hydrogels and their methods of synthesis: a review. *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.*, **2020**, 1, 100014.
- [4] Tian, B. R.; Hua, S. Y.; Tian, Y.; Liu, J. Y. Chemical and physical chitosan hydrogels as prospective carriers for drug delivery: a review. *J. Mater. Chem. B*, **2020**, 8(44), 10050-10064.
- [5] Wang, X. W.; Feng, Y. W.; Feng, T. T.; Wang, X. J.; Xia, S. Q.; Zhang, X. M. Modulation effect of glycerol on plasticization and water distribution of vacuum-dried calcium alginate gel beads encapsulating peppermint oil/ $\beta$ -cyclodextrin complex. *Food Biosci.*, **2021**, 41, 100968.
- [6] Li, J. Y.; Mooney, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, 1, 16071.
- [7] Huang, H. D.; Wang, W.; Ma, T.; Li, G. Q.; Liang, F. L.; Liu, R. L. *Sphingomonas sanxanigenens* sp. nov., isolated from soil. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **2009**, 59(Pt 4), 719-723.
- [8] Huang, H. D.; Wu, M. M.; Yang, H. P.; Li, X. Y.; Ren, M. N.; Li, G. Q.; Ma, T. Structural and physical properties of sanxan polysaccharide from *sphingomonas sanxanigenens*. *Carbohydr. Polym.*, **2016**, 144, 410-418.
- [9] 关于瑞士乳杆菌 R0052 等 53 种“三新食品”的公告 (2020 年第 4 号). 国家卫生健康委员会, 中国, **2020**, 5, 3-19.
- [10] Shi, Z.; Shi, Z. Z.; Wu, M. M.; Shen, Y. Q.; Li, G. Q.; Ma, T. Fabrication of emulsion gel based on polymer sanxan and its potential as a sustained-release delivery system for  $\beta$ -carotene. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 164, 597-605.
- [11] Yazawa, K.; Nakajima, A.; Tamura, Z. Growth of bifidobacteria in adults' intestines on oral administration of sugar source, pantethine and riboflavin. *Bifidobact. Microflora*, **1984**, 3(1), 43-49.
- [12] Ben Messaoud, G.; Sánchez-González, L.; Probst, L.; Jeandel, C.; Arab-Tehrany, E.; Desobry, S. Physico-chemical properties of alginate/shellac aqueous-core capsules: influence of membrane architecture on riboflavin release. *Carbohydr. Polym.*, **2016**, 144, 428-437.
- [13] Prosapio, V.; Norton, I. T.; Lopez-Quiroga, E. Freeze-dried gellan gum gels as vitamin delivery systems: modelling the effect of pH on drying kinetics and vitamin release mechanisms. *Foods*, **2020**, 9(3), 329.
- [14] Yan, W. J.; Zhang, B. Y.; Yadav, M. P.; Feng, L. P.; Yan, J. X.; Jia, X.; Yin, L. J. Corn fiber gum-soybean protein isolate double network hydrogel as oral delivery vehicles for thermosensitive bioactive compounds. *Food Hydrocoll.*, **2020**, 107, 105865.
- [15] Nakano, E.; Mushtaq, S.; Heath, P. R.; Lee, E. S.; Bury, J. P.; Riley, S. A.; Powers, H. J.; Corfe, B. M. Riboflavin depletion impairs cell proliferation in adult human duodenum: identification of potential effectors. *Dig. Dis. Sci.*, **2011**, 56(4), 1007-1019.
- [16] Lam, Y. L.; Muniyandy, S.; Kamaruddin, H.; Mansor, A.; Janarthanan, P. Radiation cross-linked carboxymethyl sago pulp hydrogels loaded with ciprofloxacin: influence of irradiation on gel

- fraction, entrapped drug and *in vitro* release. *Radiat. Phys. Chem.*, **2015**, 106, 213-222.
- [17] 黄海东, 曹博强, 李晓雁, 杨红澎, 尹泓钰. 一种基于三赞胶的微球、营养和/或药物递送系统、制备方法和应用. 中国, CN112494431A, 2021-03-16.
- [18] Feng, C.; Song, R. X.; Sun, G. H.; Kong, M.; Bao, Z. X.; Li, Y.; Cheng, X. J.; Cha, D. S.; Park, H.; Chen, X. G. Immobilization of cocervate microcapsules in multilayer sodium alginate beads for efficient oral anticancer drug delivery. *Biomacromolecules*, **2014**, 15(3), 985-996.
- [19] Ahmad, I.; Anwar, Z.; Sheraz, M. A.; Ahmed, S.; Khattak, S. U. Stability-indicating spectrofluorimetric method for the assay of riboflavin and photoproducts: kinetic applications. *Luminescence*, **2018**, 33(6), 1070-1080.
- [20] Draget, K. I.; Skjåk-Bræk, G.; Stokke, B. T. Similarities and differences between alginic acid gels and ionically crosslinked alginate gels. *Food Hydrocoll.*, **2006**, 20(2-3), 170-175.
- [21] Khan, F.; Atif, M.; Haseen, M.; Kamal, S.; Khan, M. S.; Shahid, S.; Nami, S. A. A. Synthesis, classification and properties of hydrogels; their applications in drug delivery and agriculture. *J. Mater. Chem. B*, **2022**, 10(2), 170-203.
- [22] Chan, E. S.; Lee, B. B.; Ravindra, P.; Poncelet, D. Prediction models for shape and size of calcium alginate macrobeads produced through extrusion-dripping method. *J. Colloid Interface Sci.*, **2009**, 338(1), 63-72.
- [23] Djoullah, A.; Saurel, R. Controlled release of riboflavin encapsulated in pea protein microparticles prepared by emulsion-enzymatic gelation process. *J. Food Eng.*, **2021**, 292, 110276.
- [24] Brodkorb, A.; Egger, L.; Alminger, M.; Alviato, P.; Assunção, R.; Ballance, S.; Bohn, T.; Bourlieu-Lacanal, C.; Boutrou, R.; Carrière, F.; Clemente, A.; Corredig, M.; Dupont, D.; Dufour, C.; Edwards, C.; Golding, M.; Karakaya, S.; Kirkhus, B.; Le Feunteun, S.; Lesmes, U.; Macierzanka, A.; Mackie, A. R.; Martins, C.; Marze, S.; McClements, D. J.; Ménard, O.; Minekus, M.; Portmann, R.; Santos, C. N.; Souchon, I.; Singh, R. P.; Vegarud, G. E.; Wickham, M. S. J.; Weitschies, W.; Recio, I. INFOGEST static *in vitro* simulation of gastrointestinal food digestion. *Nat. Protoc.*, **2019**, 14(4), 991-1014.
- [25] Shahzad, Y.; Ibrar, N.; Hussain, T.; Yousaf, A. M.; Khan, I. U.; Rizvi, S. A. A. Relevancy of nizatidine release from floating tablets with viscosity of various cellulose ethers. *Sci*, **2019**, 1(1), 22.
- [26] Tokarev, I.; Minko, S. Stimuli-responsive porous hydrogels at interfaces for molecular filtration, separation, controlled release, and gating in capsules and membranes. *Adv. Mater.*, **2010**, 22(31), 3446-3462.
- [27] Yang, X.; Li, A. Q.; Li, X. X.; Sun, L. J.; Guo, Y. R. An overview of classifications, properties of food polysaccharides and their links to applications in improving food textures. *Trends Food Sci. Technol.*, **2020**, 102, 1-15.