



## Vitaminlerin Nanoenkapsülasyonu ve Nanoenkapsüle Vitaminlerin Sağlık Üzerine Etkileri

Filiz Saman , Merve Tomaş  ✉

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İstanbul

Geliş Tarihi (Received): 13.04.2021, Kabul Tarihi (Accepted): 25.04.2022

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): [mervetomas@gmail.com](mailto:mervetomas@gmail.com) (M. Tomas)

☎ 0 212 692 9688 📠 0 212 693 8229

### ÖZ

Vitaminler insan hayatı için önemli mikro besin öğeleridir ve eksikliklerinde çeşitli rahatsızlıklar ortaya çıkar. Bu nedenle besinler ile birlikte alınmasının yanı sıra takviye olarak veya fonksiyonel gıdalara ilave edilerek tüketime sunulurlar. Vitaminler genel olarak ısıya, ışığa, pH'a ve oksijene duyarlı yapılardır. Bu kimyasal reaktivitelerinden ötürü, vitaminlerin enkapsülasyonu gıda formlarında kullanımı uygunlaştırarak, biyoerişilebilirlik ve biyoyararlanımı olumlu yönde etkilemektedir. Vitaminlerin nanoenkapsülasyonu konusunda yapılan çalışmalar son yıllarda artmıştır. Nanoenkapsülasyon ile vitamin yapılarının termal stabiliteleri artırılabilir, çözünürlük parametreleri değiştirilebilir, ısıya ve ışığa olan duyarlılık azaltılarak biyoaktif maddelere olumlu özellikler kazandırılabilir. Bu olumlu özellikler ile maddelerin gıda, kozmetik vb. alanlarda kullanımı kolaylaştırılır. Nanoenkapsülasyon ile bu olumlu özellikleri sağlamak için birçok farklı metodoloji ve teknik mevcut olmasına karşın maliyet, zaman, kimyasal kompozisyon uyumluluğu ve istenilen etkilere karşı duyarlılık konuları incelenerek efektif çözümlenmelerin yapılması gereken bir alandır. Vitaminlerin nanoenkapsülasyonu uzun süre depolama ömrü, ısıl dayanıklılık, ışığa karşı duyarlılığı azaltma, farklı pH koşullarında stabilitteyi sağlama, biyoerişimi ve biyoyararlılığı arttırmak gibi olumlu özellikler sağlamaktadır. Bu derlemede, son yıllarda giderek artan araştırma ve geliştirme çalışmalarının olduğu nanoenkapsülasyon konusunda vitaminlerin nanoenkapsülasyonu ile insan sağlığına etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak vitaminlerin farklı metodolojiler ile nanoenkapsülasyon işlemi uygulandığı ve farklı parametreler ile incelendiği, biyoyararlanım ve biyoerişilebilirlik konusunda olumlu etkilerini destekleyen çalışmaların olmasına karşın çalışmaların artırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin, Biyoyararlılık, Biyoerişilebilirlik, Nanoenkapsülasyon, Sağlık etkisi

### Nanoencapsulation of Vitamins and Health Effects of Nanoencapsulated Vitamins

#### ABSTRACT

Vitamins are important micronutrients for human life, and various diseases may occur in their deficiencies. For this reason, besides being taken with foods, they are offered for consumption as supplements or by adding them to functional foods. Vitamins are generally sensitive to heat, light, pH and oxygen. Because of this chemical reactivity, the encapsulation of vitamins can positively affect bioaccessibility and bioavailability, making them suitable for their use in food compositions. Studies on the nanoencapsulation of vitamins have increased in recent years. With nanoencapsulation, the thermal stability of their chemical structures can be increased, their solubility can be changed, their sensitivity to heat and light can be reduced or altered. Thus, bioactive compounds can be given positive properties. With these positive properties, substances can be used in food, cosmetics, etc. Although there are many different methods to provide these positive properties with nanoencapsulation, it is an area where effective analysis should be done by examining the issues of cost, time, chemical composition compatibility and sensitivity to the desired effects. Nanoencapsulation of vitamins provides long-term shelf life, thermal resistance, decreasing sensitivity

to light, stability under different pH conditions, providing positive effects by increasing bioaccessibility and bioavailability. The main purpose of this review is to present the effect of nanoencapsulation on vitamins and the health benefits of encapsulated vitamins. For this purpose, literature was reviewed, and finally it was concluded that vitamins are subjected to nanoencapsulation with different methods and examined with different parameters. Although there are studies supporting their positive effects on bioaccessibility and bioavailability, further conclusive research is needed.

**Keywords:** Vitamins, Bioavailability, Bioaccessibility, Nanoencapsulation, Health effects

## GİRİŞ

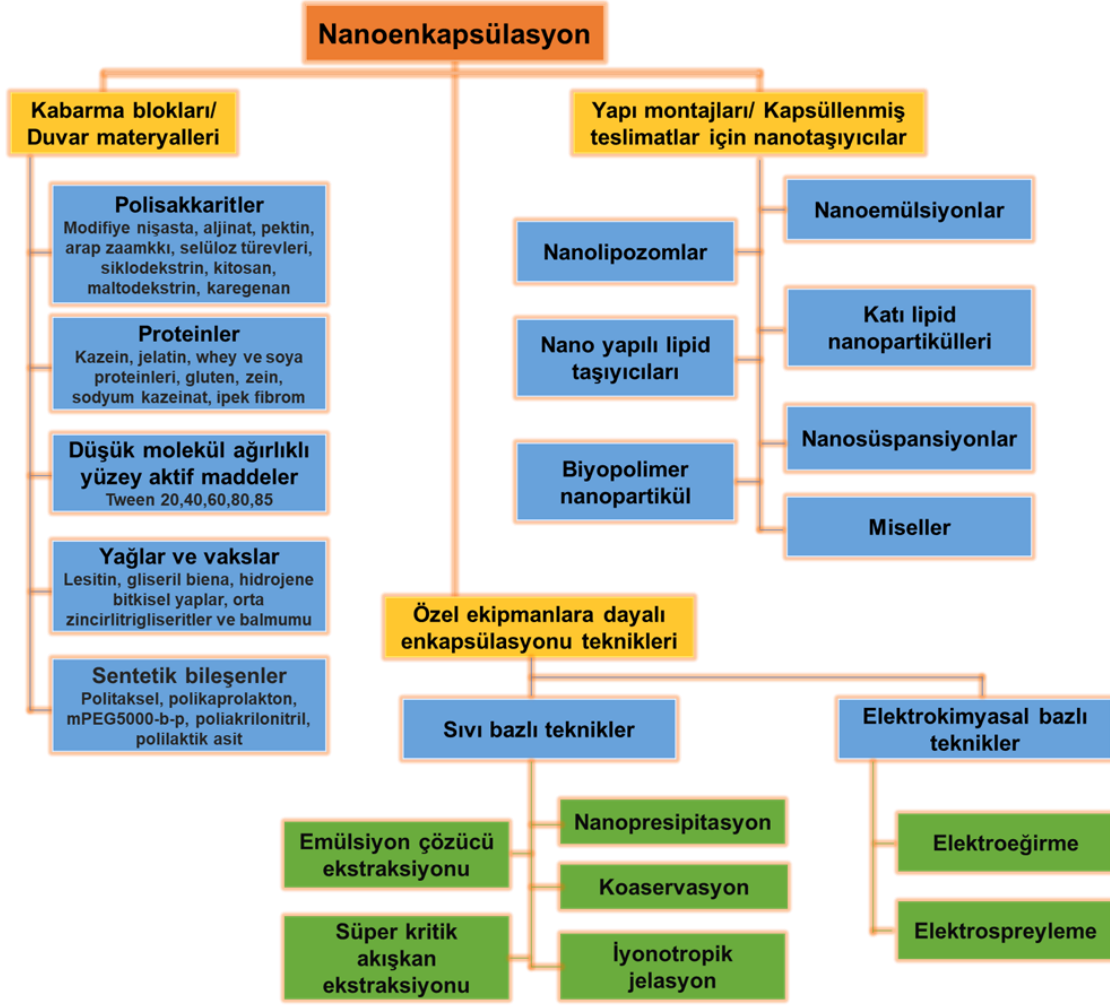
Fonksiyonel gıdalar bilimi, insan yaşamındaki iki ana olayın bir araya gelmesidir; beslenme ve sağlık. Gıda ve hastalık arasındaki ilişki, genel olarak koruyucu beslenmenin temeli olarak kabul edilmektedir [1]. Son yıllarda tüketicilerin, yüksek konsantrasyonlarda besin bileşenleri (protein, diyet lifi vb.) ve biyoaktif bileşik içeren gıdalara ve gıda ürünlerinin sürdürülebilirliğine olan ilgisi dünya çapında artmıştır [2, 3]. Fonksiyonel gıda pazarının büyümesinin temel nedenleri mevcut nüfusun yaşlanması ve tüketicilerin sağlığa verdiği önemin artmasıdır [4]. Tüketicilerin gıdanın sağlıklarına doğrudan katkıda bulunduğuna inanmasıyla birlikte yiyecekler artık sadece açlığı gidermeye ve gerekli besinleri sağlamaya değil, aynı zamanda beslenmeyle ilgili hastalıkları önlemeye ve fiziksel ve zihinsel refahı iyileştirmeye yöneliktir [5]. Günümüzde gıda endüstrisinde fonksiyonel gıdalara ve mikrobeyin öğelerinin çeşitli şekillerde gıdaya eklenmesine artan bir ilgi söz konusudur. Gıda ve ilaç endüstrileri, gelişmiş ve güvenli farmasötik veya gıda takviyesi taşıyıcıları üretebilen ve aynı zamanda ekonomik ve teknik olarak verimli ve çevre dostu olan yeni tekniklerin geliştirilmesi ve uygulanması konularında zorluklarla karşı karşıyadır [6]. Buna karşın ürün geliştirme faaliyetleri hızla devam etmektedir ve bu ürün geliştirme faaliyetlerinin bir parçasında da vitaminler ile ilgili olan gıda zenginleştirme çalışmaları yer almaktadır [7].

Vitaminler insan beslenmesinde elzem olan mikro besin öğelerinden olup; yağda eriyenler ve suda çözünenler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Vitamin eksikliği halinde vücuttaki çeşitli biyokimyasal faaliyetlerin gerçekleşmesinde olumsuz etkiler görülür ve bu da hastalıklara sebep olur [8]. Vitaminler bir nutrasötik katkı sınıfıdır ve son yıllarda özellikle insan sağlığı ile ilgili sektörlerde kullanımı artmıştır [9]. Bu büyüme, belirli gıda alımından bu tür bileşikler alan insan vücudu tarafından bu bileşiklerin az veya hiç üretilmemesinden kaynaklanmaktadır [10]. Vitaminler gıda teknolojisinde antioksidan, radikal temizleyici vb. özelliklerinden ötürü fonksiyonel gıda içeriklerine doğrudan veya ambalajlamada nano teslim sistemi destekli vitaminlerin yenilebilir ambalajlara dahil edilmesi ile kullanılmaktadır. Fonksiyonel gıdalarda kolloidal dağıtım sistemlerinin kullanımını, özellikle de gıda zenginleştirme süreçleri sırasındaki zorlukların üstesinden gelinmesini sağlayan mikro ve nano enkapsülasyon tekniklerini ilerletmiştir. Enkapsülasyon prosedürleri, organik veya inorganik bir malzemedeki kabuk içinde hapsedildikleri için biyoaktif bileşiklerin harici ortam ile etkileşimini önler. Tasarlanmış kapsüller, içeriklerini nutrasötik veya farmasötik amaçlar için vücudun

belirlenen bölgesi içinde serbest bırakabilir [11]. Vitaminlerin enkapsülasyonunda oral uygulamalar için, vitaminlerin gastrointestinal sistemde kompleksleşmesini önlemeli veya salınımını kontrol etmelidir, bununla birlikte biyolojik erişilebilirlikleri ve biyoyararlanımları da enkapsülasyon ile artırılabilir [12]. Nutrasötik enkapsülasyonun ana yönlerinden biri, tercihen toksik çözücüler kullanmadan, enkapsülasyon ve prosedür için güvenli malzeme seçimidir. Nanopartikül üretimi için doğal malzemelerden gıda endüstrisinde kullanılması güvenli olan birkaç yeni yöntem ve malzeme geliştirilmiştir [13].

Nanoteknoloji 20. Yüzyıldan itibaren geliştirilen ve başta malzeme bilimi olmak üzere birçok alanda kullanılmakta olan bir bilim dalıdır. Nanoteknolojinin gıda işlemedeki önemi, gıda dokusu, görünümü, tadı, gıdanın besin değeri ve gıda raf ömrü açısından gıda ürün kalitesinin iyileştirilmesindeki rolü dikkate alınarak değerlendirilebilir [14]. Miseller, lipozomlar, siklodekstrinler, nanoemülsiyonlar ve katı nanopartiküller gibi kolloidal sistemler, aktif farmasötik bileşenler için dağıtım araçları olarak çok sayıda uygulama bulmuştur ve genel olarak kullanılan nanoenkapsülasyon teknikleri Şekil 1'de gösterilmiştir [15].

Fonksiyonel gıda bileşenleri için nanoaraçların kullanımları gıda endüstrisinde nispeten yenidir ve özellikle fonksiyonel lipidler yani karotenoidler, fitosteroller, çoklu doymamış yağ asitleri, yağda çözünen vitaminler gibi zayıf çözünür maddelerin biyoyararlanımını iyileştirme ümit verici bir yöntemdir [16]. Gıda endüstrisinde nanoteknoloji, aktif ve akıllı ambalajlamada sıklıkla kullanılmakta ve çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Vitaminler ışık, ısı ve oksijen gibi dış etkenlere maruz kalarak bozulmaktadır, bunu engellemek amacıyla nanoenkapsülasyondan yararlanmak önemli bir etkiye sahip olabilir. Nanoteknoloji ayrıca biyoaktif bileşiklerin ve hidrofobik vitaminlerin suda çözünürlüğünü, termal stabilitesini, gastrointestinal stabilitesini ve oral biyoyararlanımını artırabilir [17]. Genel olarak nanoenkapsülasyonda kullanılan yöntemlerden biri olan; lipozom, fosfolipid molekülleri tarafından oluşturulan yapay bir zardır. Fosfolipid molekülünün hidrofilik kısmı suya doğru yönelir ve lipozomun hidrofobik kısmı havaya uzanır, böylece 25-1000 nm boyutunda küresel bir parçacık oluşturur [18]. Lipozomal sistemlerin yapısal özellikleri, depolama stabilitesi ve işlevselliği, partikül boyutuna, zeta potansiyeline ve polidispersite indeksine bağlıdır [19]. Lipozomlar lipofilik ve hidrofobik bileşiklerin çözündürülmesinde ve dağıtımında kullanılmaktadır.



Şekil 1. Gıda endüstrisinde bulunan sıvı ve elektrokimyasal bazlı nanoenkapsülasyon sistemlerinin ana hatları [15]  
 Figure 1. Outline of liquid and electrochemical based nanoencapsulation systems available in food industry [15]

Siklodekstrinler, nişastanın enzimatik yolla parçalanmasıyla oluşan nanoboyutlu, siklik oligosakkaritler olup yapısal olarak hidrofobik bir kaviteye sahip tepesi kesilmiş ve içi boş olan bir koni şeklindeki yapılardır [20-22]. Dışı hidrofilik olduğu için hidrofobik kaviteye yağda çözünen vitaminleri enkapsüle ederek suda çözünmesini ve termal stabilizasyonunu sağlayabilir. Nanopresipitasyon, hidrofobik moleküllerin organik fazda kendiliğinden dağılması, kalan çözücünün difüzyonuyla sonuçlandığı çözücü yer değiştirme veya ara yüzey çökeltme yöntemi olarak bilinip biyolojik olarak parçalanabilen polimerler ile gerçekleştirilir [23]. Elektrospinning, bir polimer çözeltisinin asılı damlacığını life dönüştürmek için yüksek voltajın kullanılmasıdır ve sıvı polimer, tüm çözücü buharlaşana kadar ince lifler şeklinde akmaya devam eder bu şekilde ambalaj materyalleri vs. üretilebilir [24, 25]. Biyoaktif bileşenler, vitaminler enkapsüle halde polimer çözeltilerine ilave edilerek veya eş zamanlı farklı çözeltiler halinde kullanılarak elektrospinning yönteminde kullanılabilir. Nano emülsiyonlar, kararlı dağılım, 100 nm düzeyinde damlacık boyutu, farklı lipidler ve emülgatörler kullanılarak hidrofobik bileşiklerin teslimi ve stabilizasyonu için kullanılırlar [26, 27]. Katı lipid nanopartiküller, emülgatör kaplama ile stabilize edilmiş, kristal veya yarı kristal lipidlerden yapılmış emülsifiye

sistemler olup hidrofobik malzemelerin teslimi ve stabilizasyonu sağlamak için kullanılırlar [28, 29]. Bu derleme makalesinde gıda endüstrisinde uygulanmaya yönelik besin bileşenlerinden vitaminlerin nanoenkapsülasyonu ve insan sağlığına etkisi incelenmiştir.

## NANOENKAPSÜLE EDİLMİŞ VİTAMİNLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

### A Vitamini

A Vitamini retinoller, retinaler ve retinoik asitler dahil olmak üzere birçok formda bulunan temel bir mikro besin ögesi olup görsel sistemin düzgün çalışması, epitel bütünlüğünün korunması, kırmızı hücre üretimi, büyüme ve gelişme, bağışıklık ve üreme işlevi ile ilişkilidir [30, 31]. A vitamini sakatat, yumurta, kaymak, ebegümeci, havuç ve ısırganda bulunur. A Vitamini, hücresel düzeyde aktiviteyi düzenler ve tiroid, insülin ve kortikosteroidler gibi hormonlarla olan ilişkisi nedeni ile vücut üzerinde yaygın metabolik etkilere sahip olmakla birlikte yara iyileşmesinde de önemli bir role sahiptir [32, 33]. A vitamini eksikliği enfeksiyon sırasında daha yaygındır ve takviye, bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ciddi morbidite ve mortaliteyi azaltır [33]. A

vitamini yağda eriyen vitaminlerdendir ve suda çözünmesi zayıf olduğu için enkapsüle edilerek suda çözünür hale getirilebilir, oksijen ve ışığa duyarlılığı azaltılabilir ve biyoyararlanımı artırılabilir.

## B Vitaminleri

B1 vitamini (tiamin), enerjinin karbohidratlardan serbest bırakılmasında bir koenzim olarak çalışır ve tüm dokular için gereklidir [34]. Tiamin, sakatat, süt ve süt ürünlerine, yumurtada ve kurubaklagillerde bulunur. Tiamin eksikliği, yaygın olarak ıslak beriberi, kuru beriberi veya Wernicke-Korsakoff sendromunda görüldüğü gibi kardiyovasküler, sinir ve bağışıklık sistemini etkileyebilir [35]. B2 vitamini suda çözünebilir bir vitamin olup riboflavin olarak da bilinir ve ısıya dayanıklıdır [36]. Riboflavin, sakatat, badem, yoğurt ve peynir çeşitlerinde bulunur. Riboflavin eksikliği, demir emilimi, triptofan metabolizması, mitokondriyal disfonksiyon, gastrointestinal sistem, beyin disfonksiyonu ve diğer vitaminlerin metabolizması üzerinde derin bir etkiye sahiptir ve ayrıca cilt bozuklukları ile ilişkilidir [37, 38], bu nedenlerle eksiklikleri halinde takviyesi önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, nano-kapsülleme için pektin kullanımı, gastrointestinal koşullarda biyoaktif bileşiğin kontrollü hedefli dağıtımında ve artan biyoyararlanılabiliğe yardımcı olabileceği düşünülebilir. B3 vitamini, nikotinik asit (NA) ve nikotinamid (NAM) olarak da bilinirler [39, 40]. Vitamin B3, insan metabolizmasında NADP ve NAP (H) sentezinde görev alan, solunum süreci için gerekli nükleotidlerde ve kardiyovasküler problemlere karşı koruma olarak son derece önemli işlevlere sahiptir [41]. B3 vitamini, yumurta, palamut, süt, buğday ve mısırdan bulunur. Akut B3 vitamini eksikliği pellegra adı verilen ölümcül bir hastalığa neden olur [42-44]. Bu kadar önemli bir vitamin olmasına karşın literatür taramasında B3 vitamini ile ilgili bir nanoenkapsülasyon çalışmasının yapılmadığı ve araştırmaya açık bir alan olduğu belirlenmiştir. B6 vitamini (piridoksin) koenzim olarak, karbohidrat metabolizması, amino asit metabolizması, özellikle homosistein, glukoneojenez, glikojenoliz ve lipid metabolizması dahil olmak üzere 100'den fazla enzimatik reaksiyonda bir kofaktör olarak rol oynar [45]. Piridoksin, antep fıstığı, ayçiçek tohumu, sarımsak ve buğdayda bulunur. Piridoksin eksikliği, konvülsiyonlar ve epileptik ensefalopati gibi nörolojik bozukluklara neden olabilir ve bebeklerde anormalliklere yol açabilir [46]. Folat (doğal haliyle) ve B9 vitamini olarak da bilinen folik asit, suda çözünür bir vitamindir [47]. Bu vitamin insan vücudu tarafından sentezlenemediğinden ya diyet yoluyla ya da takviye yoluyla elde edilmelidir [48]. Folat, mercimek, buğday, pazı ve yer fıstığında bulunur. Folat takviyesi endikasyonları, yaşlılarda ülseratif kolit, nöral tüp defektleri ve bilişsel işlev bozukluğu gibi çeşitli hastalıkların önlenmesini içerir [49, 50]. Ayrıca folik asit gebelere fetal nöral tüp kusurlarına karşı koruma sağlamak için takviye olarak verilmektedir [51]. Takviye edici olarak tüketilen folatın nanoenkapsülasyonu stabilite ve çeşitli özellikler bakımından önem taşır. İki peynir altı suyu proteininin, Beta-Laktoglobulin ve Laktoferrin'in B9 vitamini verimli bir şekilde hapsetme yeteneği karmaşık koaservasyon tekniği ile laboratuvar ölçeğinde üretilmektedir [52]. Vitamin B12, tüm vitaminlerin kimyasal olarak en karmaşık ve en

büyüküdür ve hücre metabolizmasında (DNA sentezi ve regülasyonu), beyin ve sinir sisteminin normal işleyişinde ve kan oluşumunda rol oynar [53, 54]. B12 vitamini, sakatat, tavşan eti, midye ve çeşitli deniz ürünlerinde bulunur. B12 vitamini eksikliği, zayıflık, megaloblastik anemi, yorgunluk, kabızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı ile karakterizedir, bunların yanı sıra, ellerde ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, dengeyi sağlamada güçlük, depresyon, konfüzyon, demans, zayıf hafıza ve ağız veya dilde ağrı gibi nörolojik değişiklikler meydana gelebilir [55]. Bu nedenle takviye olarak kullanımı önem taşır.

## C Vitamini

C vitamininin dahil olduğu geniş biyolojik işlevler arasında, güçlü bir antioksidan ve radikal temizleyici olarak, hücre bileşenlerini reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikallerin aracılık ettiği oksidatif strese karşı korur [56- 58]. C vitamini, maydanız, biber, dereotu, roka, çilek ve portakalda bulunur. C vitamini periodontal hastalık riskinin azalmasına katkıda bulunur [59], sepsiste olumlu etkiler gösterir [60-62] ve soğuk algınlığı insidansını iyileştirmede etkili olduğu [63] bilinmektedir. C vitamini safra kesesinde safra oluşumunu uyarması ve steroid hormonlarının atılımını kolaylaştırır [64]. Bu özelliklerinden ötürü gıda endüstrisinde, farmasötik ve kozmetik alanlarda oldukça sık kullanılmaktadır [65]. Ancak gıdaların farklı pH durumları ve kompozisyonlarından ötürü C vitamininin stabilizasyonu her zaman sağlanamamaktadır; bu nedenle nanoenkapsülasyon ile yavaş salınım ve artan stabilite önem kazanmaktadır.

## D Vitamini

Yağda eriyen vitaminlerden D vitamini, bağırsaktan kalsiyum emilimini uyardığı için kalsiyum fizyolojisinin düzenlenmesi ile bilinir [66]. Bununla birlikte D vitamini beyin gelişimi ve işlevi, hücre proliferasyonu ve apoptoz, kan basıncının düzenlenmesi, insülin sekresyonu ve immün hücrelerin farklılaşması ve immün yanıtların modülasyonu için kritiktir [67-69]. D vitamininin hormon aktif formu olan kalsitriol, immün hücreler, prostaglandin yolu ve nükleer faktör kappa-B (NF-κB) yolları aracılığıyla inflamatuvar sistemi düzenler [70]. D vitamini, çipura, istavrit, palamut ve hamside bulunur. Düşük D vitamini durumu, kolon, meme, prostat ve hematolojik hücreler gibi çeşitli kanserlerin artmış riskiyle ilişkilidir [71]. D vitamini yetersizliği/eksikliği hipotiroidizm, osteoporoz ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda yaygın olarak bulunur [72, 73]. D vitamininin en önemli formları kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferoldür (D2 vitamini). D vitamininin yapısında, oksidasyona duyarlı çift bağlar vardır. Söz konusu çift bağlar ışık, oksijen ve yüksek sıcaklık, vitamin izomerizasyonunu ve inaktif formlarına parçalanmayı indükler [74]. Bundan dolayı D vitamininin kapsülasyonu elzemdir. Özellikle suda çözünür hale gelmesi, stabilizasyonu ve biyoyararlanımı konularında çalışmalar yapılmaktadır.

**E Vitamini**

İyi bilinen bir antioksidan grubu olan lipofilik E vitamini, bağışıklık sistemini destekleme [75, 76], insan sağlığı için gen düzenleme molekülleri [77] gibi davranma, antikanser etkilere [78, 79] ve yaşa bağlı ve kronik hastalıkları önleme gibi çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir [80]. Bu nedenle, E vitamininin fonksiyonel gıdalara, içecekler, kozmetik ürünlere ve farmasötik ürünlere dahil edilmesi için çok çalışma yapılmıştır. E vitamini, ayçiçek tohumu, ayçiçek yağı, fındık, fındık yağı ve badem de bulunur. E vitamini ailesi dört tokoferol ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$ ) ve bunlara karşılık gelen dört tokotrienol ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$ ) içerir; bunlardan  $\alpha$ -tokoferol en yüksek biyolojik aktiviteyi gösterir, bununla birlikte,  $\alpha$ -tokoferol fonksiyonel gıda ürünlerine dahil edilirken, dahil edilmeye ilgilili çeşitli zorluklar vardır: zayıf suda çözünürlük, kimyasal kararsızlık (oksijen, ışık ve ısıya) ve değişken oral biyoyararlanım [81]. E vitaminin etkinliğini sınırlayan lipofiliklik, kimyasal dengesizlik ve E vitamininin cilde zayıf nüfuz etmesinden ötürü E vitamini dağıtım sistemlerinde kullanılır [12, 82, 83]. Lipozomlar ile E vitamininin enkapsülasyonu yapılmıştır ve optimum koşulların belirtildiği çalışmalar mevcuttur [84]. Bununla birlikte lipozomlar ile enkapsüle E vitamininin %25 galaktoz diyeti ile beslenen genç yetişkin sıçanlarda kataraktogenezi geciktirebileceği belirtilmiştir [85].

**K Vitamini**

K1 vitamini (filokinon) ve K2 (menakinon 4) K vitaminlerini temsil eder. Hidrofilik bir naftokinon baş grubu ve bir hidrofobik karbon zinciri kuyruğundan oluşurlar [12]. Filokinon, nane, ebegümeci, rezene ve lahanada bulunurken menakinon 4 yumurta, koyun, dana ve piliç eti gibi hayvansal kaynaklarda bulunur. K vitamini birkaç kan pıhtılaşma faktörünün sentezinde anahtar rol oynar, ancak aynı zamanda kemik metabolizması ve vasküler kalsifikasyonlarla da güçlü bir şekilde bağlantılıdır [86- 88]. Günlük önerilen K vitamini gereksinimi kadınlar için 90  $\mu\text{g}/\text{gün}$ , erkekler için 120  $\mu\text{g}/\text{gün}$ 'dür [88]. Topikal uygulama için katı lipidler kullanılarak yüksek basınçlı homojenizasyon yoluyla K vitamininin dahil edildiği lipofilik ilaçların katı lipid nanopartiküllerini elde etmişlerdir. Karakterizasyon ve kısa süreli stabilite çalışmaları, lipofilik ilaç ve K vitamininin topikal katı lipid nanopartikülleri formülasyonları için iyi adaylar olduğunu göstermiştir [89]. K vitamininin nanoenkapsülasyonu hakkında çalışmalar ilaç taşıma sistemleri için kullanılmaktadır [90, 91]. Ancak sadece K vitamininin nanoenkapsülasyonunun veya nanoenkapsüle K vitamininin biyoyararlanımının incelendiği çalışmalar son yıllarda yapılmamış olduğu için bu konuda araştırmaların yapılması gerekmektedir. Vitaminlerin nanoenkapsülasyonu ve nanoenkapsüle vitaminlerin insan sağlığı üzerine etkileri hakkında yapılmış araştırmalar Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Vitaminlerin nanoenkapsülasyonu ve nanoenkapsüle edilmiş vitaminlerin insan sağlığına etkisi üzerine yapılmış araştırmalar

*Table 1. Studies on nanoencapsulation of vitamins and the effect of nanoencapsulated vitamins on human health*

Vitamin	Kullanılan nanoenkapsülasyon çeşidi/tekniki ve araştırma yapılan konu	Sonuç	Kaynak
A vitamini	Ferritin nanokajları içinde kapsüllenmesini sağlamıştır.	$\beta$ -Karotenin suda çözünürlüğünü ve termal stabilitesini büyük ölçüde arttırdıkların belirtmişlerdir	[92]
	Nanoemülsiyon bazlı uygulama sistemlerinde, sonikasyon destekli çözme yöntemi ile dondurarak kurutma ile karotenoidleri kapsüllemişlerdir.	$\beta$ -Karoten ile zenginleştirilmiş fonksiyonel gıdalar ve diyet takviyeleri hazırlamak için etkili bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir.	[93]
	Lipit nanopartiküllerinde %90 verimlilikle kapsüllemişlerdir.	Nanopartiküllerin süspansiyon halinde bir ay boyunca stabil kaldığını, mide sindirimine dirençli olduğu belirterek gıda takviyesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.	[94]
	Dikenli Armut tohumu yağı kullanarak nano yapıları lipit taşıyıcıları geliştirmişlerdir ve katı lipit partiküller ile kıyaslamıştır.	Üretilen taşıyıcıların katı lipit partiküllerden üstün özelliklere sahip olduğu belirtmişlerdir	[95]
	Vitamin-A asetatın siklodekstrin inklüzyon kompleks nanofiberlerinin, elektrospinning tekniği kullanılarak polimer içermeyen sulu sistemlerden üretilmesi.	Bir tükürük simülasyonunda ve sulu ortamda Vitamin-A asetat / siklodekstrin nanofibröz ağlarının hızlı parçalanmasını, hızlı çözünmesini ve salınmasını sağladığı aynı zamanda Vitamin-A asetat bileşiği için geliştirilmiş bir antioksidan özelliği sağladığı belirtilmiştir.	[96]
	$\beta$ -siklodekstrin inklüzyon komplekslerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi	Vitamin A en düşük termal stabilitedeyken inklüzyon kompleksi ardından en yüksek termal stabiliteye sahip olmuştur, bununla birlikte vitamin A palmitat, $\beta$ -siklodekstrine gömüldükten sonra suda çözünürlüğünde en yüksek artış oranını elde etmiştir.	[97]

Tablo 1. Vitaminlerin nanoenkapsülasyonu ve nanoenkapsüle edilmiş vitaminlerin insan sağlığına etkisi üzerine yapılmış araştırmalar (devam)

*Table 1. Studies on nanoencapsulation of vitamins and the effect of nanoencapsulated vitamins on human health (continue)*

Vitamin	Kullanılan nanoenkapsülasyon çeşidi/teknikliği ve araştırma yapılan konu	Sonuç	Kaynak
B1 vitamini	Beta-siklodekstrin konak-konuk katı inklüzyon komplekslerini mikrodalga ışınlamasıyla hazırlamışlardır ve salım davranışlarını incelemişlerdir.	İnküzyon komplekslerin mikrodalgayla indüklenen sentezinin verimli, zaman kazandıran ve çevre dostu olduğunu ve inklüzyon komplekslerin B1 vitamininin kontrollü salımı için yararlı olduğunu açıklayarak B1 vitamini eksikliği tedavisinde uygulanabileceğini belirtmişlerdir.	[98]
	Tiamin içeren nanolipozomlar hazırlamak için yenilebilir bir enkapsülen olarak fosfatidilkolinin kullanılması.	%97 enkapsülasyon verimliliğine sahip stabil nanolipozomlar oluşturulabilmiş ve nanolipozomların farklı sıcaklıklarda 3 aya kadar oldukça stabil olduğunu göstermişlerdir.	[99]
B2 vitamini	Aljinat / kitosan nanopartikülleri ile B2 vitamininin enkapsülasyonu ve kontrollü salımını incelemişlerdir.	Başarılı bir enkapsülasyonun gerçekleştiğini, salım profillerinde ise, aljinat / kitosan nanopartiküllerinin vitamin B2'nin tutulmasında kullanılabileceğini ve bu sistemin en az beş ay stabil olduğunu göstermişlerdir.	[100]
	Riboflavini verimli bir şekilde dağıtmak için modifiye soya proteini ve dekstranın kendi kendine toparlanması yoluyla yeni bir nanojel üretilmesi.	Nanojellerin, simüle edilmiş mide sıvısına (SGF) kıyasla simüle edilmiş bağırsak sıvısında (SIF) daha hızlı bir salım sergileyerek umut verici bir taşıyıcı yöntem olduğu bildirilmiştir.	[101]
	Fenilalanin etil ester-aljinat konjugatı (PEA) üretilip, B2 vitaminini sonikasyon yoluyla enkapsülasyonu.	Yapılan enkapsülasyon pH'a bağlı salım eğilimi göstermiş ve Caco-2 hücrelerine karşı sitotoksitesini araştırarak geniş bir konsantrasyon aralığında hücre hattına karşı önemli bir sitotoksitesi olmadığı belirtilmiştir.	[102]
B6 vitamini	Montmorillonit nanol tabakaları, ara katman boşluklarında B6 vitaminini enkapsüllemesi.	Montmorillonit nanol tabakaları üzerine B6 vitamininin nano enkapsülasyonunun esas olarak adsorpsiyon pH'ı tarafından modifiye edilen elektrostatik çekim kuvvetleri tarafından kontrol edildiğini ve nano enkapsüle B6 vitamininin, pH'a duyarlı dağıtım özellikler gösterdiğini belirtmişlerdir.	[6]
B9 vitamini	Püskürtme ile kurutma ve elektrospreyleme yoluyla enkapsülasyonu.	Materyaller ve enkapsülasyon tekniklerinin folik asit stabilitesinin iyileştirilmesini sağladığı belirtilmiştir.	[103]
	Elektrohidrodinamik (EHD) teknolojisi kullanılarak sodyum aljinat (Na aljinat) içinde enkapsülennmiş nano boyutlu folik asit partikülleri oluşturulması.	Yüksek enkapsülasyon verimi (%70) ve yükleme kapasitesi (%96) olan matrisler üretildiği belirtilmiştir.	[104]
B12 vitamini	Soya proteini izolatları (SPI) nanopartiküllerini kullanmanın B12 vitamininin bağırsak taşınmasını ve emilimindeki fizibilitesinin incelenmesi.	B12 vitamininin bağırsağa taşınmasının, 30 nm soya proteinleri izolatları nanopartiküllerine enkapsülasyonundan sonra 4 kata kadar geliştirildiğini belirtmişlerdir.	[105]
	B12 vitamininin nanokil üzerine adsorpsiyonu özelliklerinin araştırılmasında montmorillonit üzerindeki etkileşimin incelenmesi.	Adsorpsiyon süresini artırılmasıyla, B12 vitamini molekülleri, montmorillonit katmanlarının arasında kademeli olarak yayıldığı belirtilmiştir.	[106]
C vitamini	Kendi kendine montaj tekniği ile narenciye kabuğu pektini ve siğir serum albümini içeren yeni bir C vitamini yüklü nano-hidrojel formülasyonu.	C vitamininin enkapsülasyon etkinliğinin yaklaşık %65,31 olduğunu ve hazırlanan nanohidrojel sistemlerinin stabilitesinin 10 hafta depolamadan sonra %73,95 olduğu belirtilmiştir.	[107]
	Pektin kaplama ile geliştirilmiş C vitamini lipozomlarının saklama stabilitesi ve cilde nüfuz etmesini incelenmesi.	Pektin kaplı lipozomların, özellikle düşük metoksil pektin kaplı C vitaminlerinin, daha iyi depolama stabilitesi ve deri geçirgenliği ile ümit verici bir transdermal ilaç verme sistemi olabileceğini öne sürmüşlerdir.	[108]
	Askorbik asitin sıcak homojenizasyon tekniği ile katı lipid nanopartiküller oluşturarak kanser hücrelerine verimli bir şekilde verilmesinin incelenmesi.	İndüklenmiş apoptoz ve serbest askorbik asite nazaran daha verimli hücresel alımdan dolayı potansiyel bir nano taşıyıcı sistem olarak C vitamini yüklü katı lipid nanopartiküllerin kullanılabileceği belirtilmiştir.	[109]
	C vitamininin antikanser bir ilaç olan epirubisin ile lipozomal enkapsülasyonu ile tümör bölgesinde ilaç salımının incelenmesi.	Tümör bölgesinde lipozom stabilizasyonu yoluyla daha hızlı ilaç salımına izin verdiği ve sinerjistik etki gösterdiği belirtilmiştir.	[110]

Tablo 1. Vitaminlerin nanoenkapsülasyonu ve nanoenkapsüle edilmiş vitaminlerin insan sağlığına etkisi üzerine yapılmış araştırmalar (devam)

Table 1. Studies on nanoencapsulation of vitamins and the effect of nanoencapsulated vitamins on human health (continue)

Vitamin	Kullanılan nanoenkapsülasyon çeşidi/teknik ve araştırma yapılan konu	Sonuç	Kaynak
D vitamini	D3 vitamini kazein miselleri ile nanoenkapsüle edilmesi.	Nanoenkapsüle D3 vitamininin normale oranla daha stabil olmakla birlikte biyoyararlanımında yüksek olduğu belirtilmiştir.	[111]
	Karboksimetil kitosan (CMCS) ile kaplı zein nanopartikülleri ile D3 vitamininin enkapsülasyonunun simüle edilmiş gastrointestinal sistemde incelenmesi.	D3 vitamininin enkapsülasyonu simüle edilmiş gastrointestinal sistemde daha iyi kontrollü salım sağlamanın yanı sıra UV ışığına karşı fotostabilite, enkapsülasyondan sonra önemli ölçüde geliştirilmiştir.	[12]
	Balık yağı bazlı bir nano enkapsülasyonun ultrasonikasyon tekniği ile gerçekleştirilmesi ve oral biyoyararlılığın incelenmesi.	Nanoenkapsülasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği ve biyoyararlanımın enkapsüle D vitamininde arttığı sonucuna varmışlardır.	[113]
	D3 vitamini ve kurkuminin eş-nanoenkapsüle ederek artrit indüklenen sıçan modelinde incelenmesi.	D3 vitamini ve kurkuminin ko-nanoenkapsülasyonunun, pürin metabolizmasındaki değişiklikleri geri döndürdüğü ve artrit ile ilişkili inflamasyonu azaltması nedeniyle romatoid artrit için etkili bir alternatif adjuvan tedavi olduğunu belirtmişlerdir.	[114]
	Nanoenkapsülenmiş D3 vitamini ile zenginleştirilmiş az yağlı süt ve yoğurdun uykusuzluk semptomlarında ve yaşam kalitesinde iyileşme üzerindeki etkinliğinin incelenmesi.	Nanoenkapsülenmiş 1500 IU D3 vitamini içeren zenginleştirilmiş az yağlı süt, uykusuzluk semptomlarını ve ardından yaşam kalitesini iyileştirebileceği belirtilmiştir.	[115]
	D3 vitaminini enkapsüllemek için nanoyapılı lipid taşıyıcılar, sıcak yüksek basınçlı homojenizasyonla eldesi ve <i>in vitro</i> sindiriminin incelenmesi.	D3 vitamininin nanoenkapsülasyonu başarılı bir şekilde sağlanmıştır ve simüle edilmiş gastrointestinal sıvılarda kontrollü salım kabiliyetlerini göstermiştir. Mide sıvısında D3 vitaminini koruyabilmiştir, ancak simüle edilmiş bağırsak sıvısında D3 vitamininin %90'ından fazlasını salarak oral biyoyararlanımı arttırmıştır.	[116]
	İçeceklerin zenginleştirilmesinde D3 vitamini yüklü nanolipozomu ince film hidrasyon sonikasyon tekniğini kullanarak formüle edilmesi.	Oluşan lipozomal nanopartiküllerin, içeceklerin D3 vitamini ile takviye edilmesi için uygun bir taşıyıcı olarak sunulabileceği sonucuna varmışlardır	[117]
E vitamini	Spontan emülsifikasyon ile D vitamini nanoemülsiyon bazlı dağıtım sistemlerinin oluşumunun incelenmesi.	Sürfaktan türünün, parçacık boyutu üzerinde kayda değer bir etkiye sahip olduğu, nanoemülsiyonların termal stabilitesi, bir ortak yüzey aktif madde eklenerek iyileştirileceği ve kendiliğinden emülsifikasyon yönteminin ucuz olmasından ötürü gıda, kişisel bakım ve farmasötik uygulamalarında kullanılabileceği belirtilmiştir.	[118]
	Spontan emülsifikasyon yoluyla E vitamini içeren nanoemülsiyonlar üretilmesi.	En yüksek şeffaflık ve en küçük damlacık çapının (d <50nm), sırasıyla %30 propilen glikol veya %20 etanol kullanılarak elde edildiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, yüksek sıcaklıklarda Ostwald olgunlaşmasının, hazırlanan nanoemülsiyonların fizikokimyasal özelliklerini değiştirdiği sonucuna varılmıştır.	[119]
	Sodyum oleat (NaOl) ve rebaudioside A (RebA) harmanlanarak $\alpha$ -tokoferolün nanoenkapsülasyonunu, hafif koşullar altında kendi kendine birleştirme yöntemiyle üretilmesi.	Nanoenkapsülasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği ve nanoenkapsüllemenin, dağılılırılığı iyileştirdiği ve $\alpha$ -tokoferolün antioksidan aktivitesinin büyük ölçüde arttığını belirtmişlerdir.	[80]
	E vitamininin antitümör kemoterapötikler ile kendi kendine montajlama metoduna dayanan nano-formülasyonun oluşturularak etkisinin incelenmesi	Nano-formülasyonun başarılı bir şekilde oluşturulduğu ve sonuç olarak sinerjistik etki gösterdiği belirtilmiştir.	[120]

Tablo 1. Vitaminlerin nanoenkapsülasyonu ve nanoenkapsüle edilmiş vitaminlerin insan sağlığına etkisi üzerine yapılmış araştırmalar (devam)

*Table 1. Studies on nanoencapsulation of vitamins and the effect of nanoencapsulated vitamins on human health (continue)*

Vitamin	Kullanılan nanoenkapsülasyon çeşidi/teknik ve araştırma yapılan konu	Sonuç	Kaynak
	Emülgatör olarak Oktenil Süksinik Anhidrit (OSA) ile modifiye edilmiş nişastalar CAPSUL® (MS-A), CAPSUL TA® (MS-B) ve HICAP100® (MS-C) duvar malzemeleri olarak kullanılıp vitamin E yüklü nanoenkapsülleri imal etmek için püskürtmeli kurutma tekniğinin kullanılması.	MS-A ve MS-B'den elde edilen nanoenkapsüllerin, 4 – 35°C'de 60 günlük bir süre sonunda Vitamin E'nin yaklaşık %50'sini tuttuğu; ancak 35°C'de MS-C kullanılarak imal edilen nanoenkapsüllerde azaltılmış tutma ve kısa yarılanma ömrü (35 gün), zayıf film oluşturma kapasitesi nedeniyle meydana gelen oksidasyon reaksiyonuna bağlanmış olduğu belirtilmiştir.	[121]
E vitamini	Çift kanallı bir mikro akışkanlaştırıcı kullanılarak üretilmiş suda yağ nanoemülsiyonlarında enkapsülasyonunun biyoerişilebilirliğe etkisi.	Optimize edilmiş nanoemülsiyon bazlı uygulama sistemi, nispeten yüksek bir vitamin biyolojik erişilebilirliğine (%53.9) yol açtığı belirtilmiştir.	[122]
	Alzheimer hastaları için polietilen glikol (PEG) esaslı nanoküreler içine E vitamininin enkapsülasyonu hücre kültürlerine verilmesinin incelenmesi.	Amiloid betaya maruz kalmadan kaynaklanan oksidatif strese karşı etkinliğinin arttığı belirtilmiştir.	[123]
	E vitamininin kontrollü dağıtımını amacıyla $\beta$ -siklodekstrin çözünür soya polisakkarit bazlı çekirdek-kabuk biyanokompozitler ile hidrojellerin oluşturulması.	Oluşturulan biyanokompozitler ile hidrojellerin <i>in vitro</i> ve <i>in vivo</i> olarak hidrojelin serbest vitamin E süspansiyonuna oranla 7.5 kat olumlu absorpsiyon alanına (ince bağırsak) vitamin E'yi iletmek için kullanılacağı sonucuna varmışlardır.	[124]
E ve B2 vitamini	Nano enkapsülasyonda, çift emülsiyon (W / O / W) yöntemi kullanılmış ve peynir altı suyu proteini izolatu-polisakkarit (düşük metoksil pektin ve k-karagenan) komplekslerinin bu vitaminlerin kontrollü salımı üzerindeki etkisi incelenmesi.	Vitamin E'nin (%66) enkapsülleme etkinliğinin B2 vitamininden (%64) daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu yöntem ile simüle edilmiş mide koşullarında vitamin salımını geciktirip, simüle edilmiş bağırsak koşullarında enterik vitamin serbestleşmesine uğrama yeteneğine sahip olmuştur.	[125]
E ve C vitamini	Lipozomlar kullanılarak portakal suyunu güçlendirmek ve ısı işleminden sonra C vitamininin korunmasının incelenmesi.	Lipozomal formülasyonlar ve vitaminlerin portakal suyu ile kombinasyonunun organoleptik özelliklerini değiştirmediğini, pastörizasyon ve 37 gün 4°C'de depolamadan sonra mikrobiyolojik stabilite gösterdiğini belirtmişlerdir.	[126]
K vitamini	Sinerjik bir pıhtılaştırıcı olarak amfifilik çok yüklü siklodekstrinler ile K vitamininin inkluzyon kompleksinin incelenmesi.	Heparin nötralizasyonu ve K vitamini takviyesinin sinerjistik etki göstererek klinik bir anti-heparin pıhtılaştırıcı olarak olumlu etkilerde bulunacağı belirtilmiştir.	[127]

## SONUÇ

Sonuç olarak, nanoenkapsülasyon çok çeşitli yöntemler ile yapılabilmekte ve bunlar kullanım amaçlarına uygun şekilde hazırlanabilmektedir. Vitaminlerin nanoenkapsülasyonu ile termal dayanıklılık artırılabilir ve beraber ışığa karşı duyarlılık azaltılabilir. Ayrıca biyoerişilebilirliğin artması için mide ortamına dayanıklı ve bağırsakta çözünerek emilime hazır vitamin enkapsülasyonu biyoyararlanımının artmasını sağlayacağı için nanoenkapsüle vitaminler, vitamin eksikliği tedavisinde takviye edici olarak kullanılabilir. Gıda kompozisyonlarındaki farklı içerikler, pH ve ısı işlemlerden ötürü vitamin enkapsülasyonu ile vitaminin depolama stabilitesi artabileceği için fonksiyonel gıda üretiminde vitaminlerin nanoenkapsüle halde kullanımı tüketici sağlığına olumlu etkilerde bulunabilir. Konu ile ilgili araştırmalar incelendiğinde, vitaminlerin nanoenkapsülasyonunun birçok olumlu etkisinin

olabileceği ve konu ile ilgili olarak araştırılması gereken çok fazla öğenin var olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle konu ile ilgili olarak daha fazla araştırmanın yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] Henry, C.J. (2010). Functional foods. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(7), 657-659.
- [2] Götze, F., Brunner, T.A. (2019). Sustainability and country-of-origin: How much do they matter to consumers in Switzerland? *British Food Journal*, 122(1), 291-308.
- [3] Lucas, B.F., Costa, J.A.V., Brunner, T.A. (2021). Superfoods: Drivers for Consumption. *Journal of Food Products Marketing*, 27(1), 1-9.
- [4] Wildman, R.E.C. (2016). *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*. CRC Press, 1-23p.



- [5] Bigliardi, B. Galati, F. (2013). Innovation trends in the food industry: The case of functional foods. *Trends in Food Science & Technology*, 31(2), 118-129.
- [6] Akbari Alavijeh, M., Sarvi, M.N., Ramazani Afarani, Z. (2019). Modified montmorillonite nanolayers for nano-encapsulation of biomolecules. *Heliyon*, 5(3), e01379.
- [7] Shahidi, F. (2009). Nutraceuticals and functional foods: Whole versus processed foods. *Trends in Food Science & Technology*, 20(9), 376-387.
- [8] Walia, N., Dasgupta, N., Ranjan, S., Ramalingam, C., Gandhi, M. (2019). Food-grade nanoencapsulation of vitamins. *Environmental Chemistry Letters*, 17(2), 991-1002.
- [9] Cursino, A.C.T., Zanotelli, N. C., Giona, R.M., de Oliveira Basso, R.L., Mezalira, D.Z. (2021). Multifunctional food supplements based on layered zinc hydroxide salts intercalated with vitamin anions and adsorbed with vanillin. *Journal of Food Science and Technology*, 58(10), 3963-3971.
- [10] Mougin, K., Bruntz, A., Severin, D., Teleki, A. (2016). Morphological stability of microencapsulated vitamin formulations by AFM imaging. *Food Structure*, 9, 1-12.
- [11] Katouzian, I. Jafari, S.M. (2017). *Nanoencapsulation of Vitamins* (ss. 145-181). Academic Press.
- [12] Gonnet, M., Lethuaut, L., Boury, F. (2010). New trends in encapsulation of liposoluble vitamins. *Journal of Controlled Release*, 146(3), 276-290.
- [13] Abbasi, A., Emam-Djomeh, Z., Mousavi, M.A.E., Davoodi, D. (2014). Stability of vitamin D (3) encapsulated in nanoparticles of whey protein isolate. *Food Chemistry*, 143, 379-383.
- [14] Singh, T., Shukla, S., Kumar, P., Wahla, V., Bajpai, V.K. (2017). Application of nanotechnology in food science: perception and overview. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1501.
- [15] Panigrahi, S.S., Syed, I., Sivabalan, S., Sarkar, P. (2019). Nanoencapsulation strategies for lipid-soluble vitamins. *Chemical Papers*, 73(1), 1-16.
- [16] Glowka, E., Stasiak, J., Lulek, J. (2019). Drug delivery systems for vitamin D supplementation and therapy. *Pharmaceutics*, 11(7), 347.
- [17] Ezhilarasi, P.N., Karthik, P., Chhanwal, N., Anandharamakrishnan, C. (2013). Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: A review. *Food and Bioprocess Technology*, 6(3), 628-647.
- [18] Zhu, Y., Li, C., Cui, H., Lin, L. (2020). Encapsulation strategies to enhance the antibacterial properties of essential oils in food system. *Food Control*, 107856.
- [19] Khorasani, S., Danaei, M., Mozafari, M.R. (2018). Nanoliposome technology for the food and nutraceutical industries. *Trends in Food Science & Technology*, 79, 106-115.
- [20] Bender, M.L. Komiyama, M. (2012). *Cyclodextrin Chemistry* (Vol. 6). Springer Science & Business Media.
- [21] Seidi, F., Shamsabadi, A.A., Amini, M., Shabanian, M., Crespy, D. (2019). Functional materials generated by allying cyclodextrin-based supramolecular chemistry with living polymerization. *Polymer Chemistry*, 10(27), 3674-3711.
- [22] Tian, B., Liu, Y., Jiayue, L. (2020). Smart stimuli-responsive drug delivery systems based on cyclodextrin: A review. *Carbohydrate Polymers*, 251, 116871.
- [23] Martínez Rivas, C.J., Tarhini, M., Badri, W., Miladi, K., Greige-Gerges, H., Nazari, Q.A., Galindo Rodríguez, S.A., Román, R.Á., Fessi, H., Elaissari, A. (2017). Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 66-81.
- [24] Ghorani, B. Tucker, N. (2015). Fundamentals of electrospinning as a novel delivery vehicle for bioactive compounds in food nanotechnology. *Food Hydrocolloids*, 51, 227-240.
- [25] Katouzian, I. Jafari, S.M. (2016). Nano-encapsulation as a promising approach for targeted delivery and controlled release of vitamins. *Trends in Food Science & Technology*, 53, 34-48.
- [26] Garti, N. McClements, D.J. (2012). *Encapsulation Technologies and Delivery Systems for Food Ingredients and Nutraceuticals*. Elsevier.
- [27] Tadros, T., Izquierdo, P., Esquena, J., Solans, C. (2004). Formation and stability of nano-emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 108-109, 303-318.
- [28] Singh, H. (2016). Nanotechnology applications in functional foods; opportunities and challenges. *Preventive Nutrition and Food Science*, 21(1), 1-8.
- [29] Wang, S., Su, R., Nie, S., Sun, M., Zhang, J., Wu, D., Moustaid-Moussa, N. (2014). Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(4), 363-376.
- [30] Polcz, M.E. Barbul, A. (2019). The Role of Vitamin A in Wound Healing. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(5), 695-700.
- [31] Soares, M.M., Silva, M.A., Garcia, P.P.C., Silva, L.S. da Costa, G.D. da, Araújo, R.M.A., Cotta, R.M.M. (2019). Effect of vitamin A supplementation: A systematic review. *Ciencia & Saude Coletiva*, 24(3), 827-838.
- [32] Blamer, W.S. (2019). Vitamin A Signaling and Homeostasis in obesity, diabetes, and metabolic disorders. *Pharmacology & therapeutics*, 197, 153-178.
- [33] Zinder, R., Cooley, R., Vlad, L.G., Molnar, J.A. (2019). Vitamin A and wound healing. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(6), 839-849.
- [34] Saleem, S., Kazmi, I., Ahmad, A., Abuzinadah, M.F., Samkari, A., Alkrathy, H.M., Khan, R. (2020). Thiamin Regresses the Anticancer Efficacy of Methotrexate in the Amelioration of Diethyl Nitrosamine-Induced Hepatocellular Carcinoma in Wistar Strain Rats. *Nutrition and Cancer*, 72(1), 170-181.
- [35] Wiley, K.D. Gupta, M. (2020). Vitamin B1 Thiamine Deficiency. In StatPearls. StatPearls Publishing.

- [36] Suwannasom, N., Kao, I., Pruß, A., Georgieva, R., Bäuml, H. (2020). Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 950.
- [37] Peechakara, B.V. Gupta, M. (2020). Vitamin B2 (Riboflavin). In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [38] Thakur, K., Tomar, S.K., Singh, A.K., Mandal, S., Arora, S. (2017). Riboflavin and health: A review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(17), 3650-3660.
- [39] Fricker, R.A., Green, E.L., Jenkins, S.I., Griffin, S.M. (2018). The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System. *International Journal of Tryptophan Research: IJTR*, 11, 1178646918776658.
- [40] Wolak, N., Zawrotniak, M., Gogol, M., Kozik, A., Rapala-Kozik, M. (2017). Vitamins B1, B2, B3 and B9-occurrence, biosynthesis pathways and functions in human nutrition. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(12), 1075-1111.
- [41] Kondjoyan, A., Portanguen, S., Duchène, C., Mirade, P.S., Gandemer, G. (2018). Predicting the loss of vitamins B3 (niacin) and B6 (pyridoxamine) in beef during cooking. *Journal of Food Engineering*, 238, 44-53.
- [42] Hill, L.J., Williams, A.C. (2017). Meat intake and the dose of vitamin B3 - nicotinamide: Cause of the causes of disease transitions, health divides, and health futures? *International Journal of Tryptophan Research: IJTR*, 10, 1178646917704662.
- [43] Makarov, M.V., Trammell, S.A.J., Migaud, M.E. (2019). The chemistry of the vitamin B3 metabolome. *Biochemical Society transactions*, 47(1), 131-147.
- [44] Savvidou, S. (2014). Pellagra: A non-eradicated old disease. *Clinics and Practice*, 4(1), 637.
- [45] Brown, M.J., Ameer, M.A., Beier, K. (2020). Vitamin B6 Deficiency. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [46] Ahmad, I., Mirza, T., Qadeer, K., Nazim, U., Vaid, F.H. (2013). Vitamin B6: Deficiency diseases and methods of analysis. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(5), 1057-1069.
- [47] Sijlmasi, O. (2019). Folic acid deficiency and vision: A review. *Graef's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257(8), 1573-1580.
- [48] Greenberg, J.A., Bell, S.J., Guan, Y., Yu, Y.-H. (2011). Folic Acid supplementation and pregnancy: More than just neural tube defect prevention. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*, 4(2), 52-59.
- [49] Gristan, Y.D. Moosavi, L. (2020). Folic Acid. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [50] Scaglione, F. Panzavolta, G. (2014). Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 44(5), 480-488.
- [51] Ferrazzi, E., Tiso, G., Di Martino, D. (2020). Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 253, 312-319.
- [52] Chapeau, A.L., Hamon, P., Rousseau, F., Croguennec, T., Poncelet, D., Bouhallab, S. (2017). Scale-up production of vitamin loaded heteroprotein coacervates and their protective property. *Journal of Food Engineering*, 206, 67-76.
- [53] Watanabe, F., Yabuta, Y., Tanioka, Y., Bito, T. (2013). Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(28), 6769-6775.
- [54] Watanabe, F., Yabuta, Y., Bito, T., Teng, F. (2014). Vitamin B<sub>12</sub>-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients*, 6(5), 1861-1873.
- [55] Estevinho. (2020). Nanocarriers loaded with nutraceuticals and bioactive ingredients (vitamins and minerals). *Nanotechnology in the Beverage Industry*, 373-412.
- [56] Frei, B., England, L., Ames, B.N. (1989). Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(16), 6377-6381.
- [57] Morelli, M.B., Gambardella, J., Castellanos, V., Trimarco, V., Santulli, G. (2020). Vitamin C and cardiovascular disease: An update. *Antioxidants*, 9(12), 1227.
- [58] Wyckelsma, V.L., Venckunas, T., Brazaitis, M., Gastaldello, S., Snieckus, A., Eimantas, N., Baranauskiene, N., Subocius, A., Skurvydas, A., Pääsuke, M., Gapeyeva, H., Kaasik, P., Pääsuke, R., Jürimäe, J., Graf, B.A., Kayser, B., Place, N., Andersson, D.C., Kamandulis, S., Westerblad, H. (2020). Vitamin C and E treatment blunts sprint interval training-induced changes in inflammatory mediator-, calcium-, and mitochondria-related signaling in recreationally active elderly humans. *Antioxidants (Basel)*, 9(9), 879.
- [59] Tada, A. Miura, H. (2019). The relationship between vitamin C and periodontal diseases: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(14), 2472.
- [60] Kashiouris, M.G., L'Heureux, M., Cable, C.A., Fisher, B.J., Leichtle, S.W., Fowler, A.A. (2020). The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, 12(2), 292.
- [61] Kuhn, S.O., Meissner, K., Mayes, L.M., Bartels, K. (2018). Vitamin C in sepsis. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 31(1), 55-60.
- [62] Marik, P.E. (2018). Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacology & Therapeutics*, 189, 63-70.
- [63] Hemilä, H. Chalker, E. (2013). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000980.
- [64] Sheraz, M.A., Khan, M.F., Ahmed, S., Kazi, S.H., Ahmad, I. (2015). Stability and stabilization of ascorbic acid. *Household and Personal Care Today*, 10, 22-25.
- [65] Comunian, T., Babazadeh, A., Rehman, A., Shaddel, R., Akbari-Alavijeh, S., Boostani, S., Jafari, S.M. (2020). Protection and controlled release of vitamin C by different micro/nanocarriers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(12), 3301-3322.

- [66] Goltzman, D., Mannstadt, M., Marcocci, C. (2018). Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis. *Frontiers of Hormone Research*, 50, 1-13.
- [67] Feige, J., Moser, T., Bieler, L., Schwenker, K., Hauer, L., Sellner, J. (2020). Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: A critical analysis of potentials and threats. *Nutrients*, 12(3), 783.
- [68] Sassi, F., Tamone, C., D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656.
- [69] Theodoratou, E., Tzoulaki, I., Zgaga, L., Ioannidis, J.P.A. (2014). Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 348, g2035.
- [70] Lin, Z. Li, W. (2016). The roles of vitamin D and its analogs in inflammatory diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(11), 1242-1261.
- [71] Carlberg, C., Muñoz, A. (2020). An update on vitamin D signaling and cancer. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press.
- [72] Al-Hashimi, N. Abraham, S. (2020). Cholecalciferol. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [73] Brandi, M.L. (2010). Indications on the use of vitamin D and vitamin D metabolites in clinical phenotypes. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 7(3), 243-250.
- [74] Grossmann, R.E. Tangpricha, V. (2010). Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(8), 1055-1061.
- [75] Lee, G.Y. Han, S.N. (2018). The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*, 10(11), 1614.
- [76] Lewis, E.D., Meydani, S.N., Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4), 487-494.
- [77] Kim, H.K. Han, S.N. (2019). Vitamin E: Regulatory role on gene and protein expression and metabolomics profiles. *IUBMB Life*, 71(4), 442-455.
- [78] Abraham, A., Kattoor, A.J., Saldeen, T., Mehta, J.L. (2019). Vitamin E and its anticancer effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(17), 2831-2838.
- [79] Yang, C.S., Luo, P., Zeng, Z., Wang, H., Malafa, M., Suh, N. (2020). Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. *Molecular Carcinogenesis*, 59(4), 365-389.
- [80] He, J., Shi, H., Huang, S., Han, L., Zhang, W., Zhong, Q. (2018). Core-shell nanoencapsulation of  $\alpha$ -tocopherol by blending sodium oleate and rebaudioside A: Preparation, characterization, and antioxidant activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(12).
- [81] Ozturk, B., Argin, S., Ozilgen, M., McClements, D.J. (2015). Formation and stabilization of nanoemulsion-based vitamin E delivery systems using natural biopolymers: Whey protein isolate and gum arabic. *Food Chemistry*, 188, 256-263.
- [82] Montenegro, L. (2014). Nanocarriers for skin delivery of cosmetic antioxidants. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 2(4), 73-92.
- [83] Teleki, A., Hitzfeld, A., Eggersdorfer, M. (2013). 100 Years of Vitamins: The Science of Formulation is the Key to Functionality. *KONA Powder and Particle Journal*, 30, 144-163.
- [84] Zhang, W.G., Liang, J.H., & Cai, Y.J. (2011). Preparation of vitamin E liposomes by the thin film method and study on its leakage rate. In *Advanced Materials Research* (Vol. 236, pp. 2207-2210). Trans Tech Publications Ltd.
- [85] Ohta, Y., Torii, H., Yamasaki, T., Niwa, T., Majima, Y., Ishiguro, I. (1997). Preventive action of vitamin E-containing liposomes on cataractogenesis in young adult rats fed a 25% galactose diet. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 13(6), 537-550.
- [86] Booth, S.L. (2009). Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annual Review of Nutrition*, 29, 89-110.
- [87] Fusaro, M., Gallieni, M., Rizzo, M.A., Stucchi, A., Delanaye, P., Cavalier, E., Moysés, R.M.A., Jorgetti, V., Iervasi, G., Giannini, S., Fabris, F., Aghi, A., Sella, S., Galli, F., Viola, V., Plebani, M. (2017). Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(6), 789-799.
- [88] Schwalfenberg, G.K. (2017). Vitamins K1 and K2: The emerging group of vitamins required for human health. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2017, 6254836.
- [89] Işcan, Y., Wissing, S.A., Hekimoğlu, S., Müller, R.H. (2005). Solid lipid nanoparticles (SLN) for topical drug delivery: Incorporation of the lipophilic drugs N,N-diethyl-m-toluamide and vitamin K. *Die Pharmazie*, 60(12), 905-909.
- [90] Otsuka, M. Hirano, R. (2011). Bone cell activity responsive drug release from biodegradable apatite/collagen nano-composite cements—In vitro dissolution medium responsive vitamin K2 release. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 85(2), 338-342.
- [91] Yang, G.G., Zhang, H., Zhang, D.Y., Cao, Q., Yang, J., Ji, L.N., Mao, Z.W. (2018). Cancer-specific chemotherapeutic strategy based on the vitamin K3 mediated ROS regenerative feedback and visualized drug release in vivo. *Biomaterials*, 185, 73-85.
- [92] Chen, L., Bai, G., Yang, R., Zang, J., Zhou, T., Zhao, G. (2014). Encapsulation of  $\beta$ -carotene within ferritin nanocages greatly increases its water-solubility and thermal stability. *Food Chemistry*, 149, 307-312.
- [93] Chen, J., Li, F., Li, Z., McClements, D.J., Xiao, H. (2017). Encapsulation of carotenoids in emulsion-based delivery systems: Enhancement of  $\beta$ -carotene water-dispersibility and chemical stability. *Food Hydrocolloids*, 69, 49-55.
- [94] Resende, D., Costa Lima, S.A., Reis, S. (2020). Nanoencapsulation approaches for oral delivery of vitamin A. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 193, 111121.

- [95] AlZahabi, S., Sakr, O.S., Ramadan, A.A. (2019). Nanostructured lipid carriers incorporating prickly pear seed oil for the encapsulation of vitamin A. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(6), 1875-1884.
- [96] Celebioglu, A. Uyar, T. (2020). Design of polymer-free Vitamin-A acetate/cyclodextrin nanofibrous webs: Antioxidant and fast-dissolving properties. *Food & Function*, 11(9), 7626-7637.
- [97] Xu, X., Peng, S., Bao, G., Zhang, H., Yin, C. (2021).  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes with vitamin A and its esters: A comparative experimental and molecular modeling study. *Journal of Molecular Structure*, 1223, 129001.
- [98] Kaur, K., Jindal, R., Jindal, D. (2020). Controlled release of vitamin B1 and evaluation of biodegradation studies of chitosan and gelatin based hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 146, 987-999.
- [99] Juveriya Fathima, S., Fathima, I., Abhishek, V., Khanum, F. (2016). Phosphatidylcholine, an edible carrier for nanoencapsulation of unstable thiamine. *Food Chemistry*, 197, 562-570.
- [100] 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.
- [101] Jin, B., Zhou, X., Li, X., Lin, W., Chen, G., Qiu, R. (2016). Self-assembled modified soy protein/dextran nanogel induced by ultrasonication as a delivery vehicle for riboflavin. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(3), 282.
- [102] Zhang, P., Zhao, S.R., Li, J.X., Hong, L., Raja, M.A., Yu, L.J., Liu, C.G. (2016). Nanoparticles based on phenylalanine ethyl ester-alginate conjugate as vitamin B2 delivery system. *Journal of Biomaterials Applications*, 31(1), 13-22.
- [103] Pérez-Masiá, R., López-Nicolás, R., Perigo, M.J., Ros, G., Lagaron, J.M., López-Rubio, A. (2015). Encapsulation of folic acid in food hydrocolloids through nanospray drying and electrospraying for nutraceutical applications. *Food Chemistry*, 168, 124-133.
- [104] Bakhshi, P.K., Nangrejo, M.R., Stride, E., Edirisinghe, M. (2013). Application of electrohydrodynamic technology for folic acid encapsulation. *Food and Bioprocess Technology*, 6(7), 1837-1846.
- [105] Zhang, J., Field, C.J., Vine, D., & Chen, L. (2015). Intestinal uptake and transport of vitamin B12-loaded soy protein nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 32(4), 1288-1303.
- [106] Akbari Alavijeh, M., Sarvi, M.N., Ramazani Afarani, Z. (2017). Properties of adsorption of vitamin B12 on nanoclay as a versatile carrier. *Food Chemistry*, 219, 207-214.
- [107] Peng, H., Chen, S., Luo, M., Ning, F., Zhu, X., Xiong, H. (2016). Preparation and self-assembly mechanism of bovine serum albumin-citrus peel pectin conjugated hydrogel: A potential delivery system for vitamin C. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(39), 7377-7384.
- [108] Zhou, W., Liu, W., Zou, L., Liu, W., Liu, C., Liang, R., Chen, J. (2014). Storage stability and skin permeation of vitamin C liposomes improved by pectin coating. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 117, 330-337.
- [109] Güneş, G., Kutlu, H.M., Genç, L. (2014). Preparation and characterization of ascorbic acid loaded solid lipid nanoparticles and investigation of their apoptotic effects. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 121, 270-280.
- [110] Lipka, D., Gubernator, J., Filipczak, N., Barnert, S., Süß, R., Legut, M., Kozubek, A. (2013). Vitamin C-driven epirubicin loading into liposomes. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 3573-3585.
- [111] Haham, M., Ish-Shalom, S., Nodelman, M., Duek, I., Segal, E., Kustanovich, M., Livney, Y.D. (2012). Stability and bioavailability of vitamin D nanoencapsulated in casein micelles. *Food & Function*, 3(7), 737-744.
- [112] Luo, Y., Teng, Z., Wang, Q. (2012). Development of zein nanoparticles coated with carboxymethyl chitosan for encapsulation and controlled release of vitamin D3. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(3), 836-843.
- [113] Walia, N., Dasgupta, N., Ranjan, S., Chen, L., Ramalingam, C. (2017). Fish oil based vitamin D nanoencapsulation by ultrasonication and bioaccessibility analysis in simulated gastrointestinal tract. *Ultrasonics Sonochemistry*, 39, 623-635.
- [114] da Silva, J.L.G., Passos, D.F., Bernardes, V.M., Cabral, F.L., Schimites, P.G., Manzoni, A.G., de Oliveira, E.G., de Bona da Silva, C., Beck, R.C.R., Jantsch, M.H., Maciel, R.M., Leal, D.B.R. (2019). Co-nanoencapsulation of vitamin D3 and curcumin regulates inflammation and purine metabolism in a model of arthritis. *Inflammation*, 42(5), 1595-1610.
- [115] Sharifan, P., Khoshaklagh, M., Khorasanchi, Z., Darroudi, S., Rezaie, M., Safarian, M., Vatanparast, H., Afshari, A., Ferns, G., Ghazizadeh, H., Ghayour Mobarhan, M. (2020). Efficacy of low-fat milk and yogurt fortified with encapsulated vitamin D3 on improvement in symptoms of insomnia and quality of life: Evidence from the SUVINA trial. *Food Science & Nutrition*, 8(8), 4484-4490.
- [116] Park, S.J., Garcia, C.V., Shin, G.H., Kim, J.T. (2017). Development of nanostructured lipid carriers for the encapsulation and controlled release of vitamin D3. *Food Chemistry*, 225, 213-219.
- [117] Mohammadi, M., Ghanbarzadeh, B., Hamishehkar, H. (2014). Formulation of nanoliposomal vitamin d3 for potential application in beverage fortification. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(Suppl 2), 569-575.
- [118] Guttoff, M., Saberi, A.H., McClements, D.J. (2015). Formation of vitamin D nanoemulsion-based delivery systems by spontaneous emulsification: Factors affecting particle size and stability. *Food Chemistry*, 171, 117-122.
- [119] Saberi, A.H., Fang, Y., McClements, D.J. (2013). Fabrication of vitamin E-enriched nanoemulsions

- by spontaneous emulsification: Effect of propylene glycol and ethanol on formation, stability, and properties. *Food Research International*, 54(1), 812-820.
- [120]Ling, L., Ismail, M., Shang, Z., Hu, Y., Li, B. (2020). Vitamin E-based prodrug self-delivery for nanoformulated irinotecan with synergistic antitumor therapeutics. *International Journal of Pharmaceutics*, 577, 119049.
- [121]Hategekimana, J., Masamba, K.G., Ma, J., Zhong, F. (2015). Encapsulation of vitamin E: Effect of physicochemical properties of wall material on retention and stability. *Carbohydrate Polymers*, 124, 172-179.
- [122]Lv, S., Gu, J., Zhang, R., Zhang, Y., Tan, H., & McClements, D. J. (2018). Vitamin E encapsulation in plant-based nanoemulsions fabricated using dual-channel microfluidization: formation, stability, and bioaccessibility. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(40), 10532-10542.
- [123]Shea, T.B., Ortiz, D., Nicolosi, R.J., Kumar, R., Watterson, A.C. (2005). Nanosphere-mediated delivery of vitamin E increases its efficacy against oxidative stress resulting from exposure to amyloid beta. *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(4), 297-301.
- [124]Eid, M., Sobhy, R., Zhou, P., Wei, X., Wu, D., Li, B. (2020).  $\beta$ -cyclodextrin- soy soluble polysaccharide based core-shell bionanocomposites hydrogel for vitamin E swelling controlled delivery. *Food Hydrocolloids*, 104, 105751.
- [125]Li, B., Jiang, Y., Liu, F., Chai, Z., Li, Y., Li, Y., Leng, X. (2012). Synergistic effects of whey protein-polysaccharide complexes on the controlled release of lipid-soluble and water-soluble vitamins in W1/O/W2 double emulsion systems. *International Journal of Food Science & Technology*, 47(2), 248-254.
- [126]Marsanasco, M., Márquez, A.L., Wagner, J.R., del V. Alonso, S., Chiaramoni, N.S. (2011). Liposomes as vehicles for vitamins E and C: An alternative to fortify orange juice and offer vitamin C protection after heat treatment. *Food Research International*, 44(9), 3039-3046.
- [127]Li, P., Chen, Y., Chen, C., Liu, Y. (2019). Amphiphilic multi-charged cyclodextrins and vitamin K co-assembly as a synergistic coagulant. *Chemical Communications*, 55(78), 11790-11793.
-