

沈文, 吴立新, 刘树兴, 等. 蜂王浆泡腾片的制备及王浆酸溶出的测定 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(14): 276–282. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021100180

SHEN Wen, WU Lixin, LIU Shuxing, et al. Preparation of Royal Jelly Effervescent Tablets and Determination of 10-HDA Dissolution[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(14): 276–282. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021100180

· 食品添加剂 ·

蜂王浆泡腾片的制备及王浆酸溶出的测定

沈文*, 吴立新, 刘树兴, 延梦瑶

(陕西科技大学食品与生物工程学院, 陕西西安 710021)

摘要:目的: 为解决蜂王浆泡腾片中难溶成分 10-羟基-2-癸烯酸 (10-HDA) 溶出率低的问题。方法: 采用单因素实验和正交试验, 研究了泡腾剂添加量、泡腾剂比例 (柠檬酸:碳酸氢钠)、甜味剂添加量对蜂王浆泡腾片崩解时间及产气量的影响, 并探索了不同食品添加剂对蜂王浆泡腾片中 10-HDA 溶出度的影响, 获得了最佳配方。同时, 利用 X 射线衍射 (XRD) 表征蜂王浆泡腾片的结晶度。结果: 最佳配方为蜂王浆冻干粉 10%, 泡腾剂添加量 45%, 泡腾剂最佳比例 (柠檬酸:碳酸氢钠)=1.5:1, 甘露醇 10%, 罗汉果甜苷 1%, 硬脂酸镁 0.8%, 15% 乳酸钙或者 0.5% 聚甘油脂肪酸酯, 剩余以乳糖填充至 100%。该配方下制得的蜂王浆泡腾片, 口感良好、崩解迅速, 并有效提高了 10-HDA 的溶出率, 10-HDA 的累计溶出率在 15 min 左右可使达到 85% 以上。结论: 在蜂王浆泡腾片配方中加入乳酸钙或聚甘油脂肪酸酯可以有效提高 10-HDA 的溶出率, 为提高蜂王浆相关产品中 10-HDA 溶出率提供了数据参考。

关键词:蜂王浆泡腾片, 崩解时间, 食品添加剂, 10-HDA 溶出率

中图分类号:TS201.1

文献标识码:A

文章编号:1002-0306(2022)14-0276-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021100180



本文网刊:

Preparation of Royal Jelly Effervescent Tablets and Determination of 10-HDA Dissolution

SHEN Wen*, WU Lixin, LIU Shuxing, YAN Mengyao

(School of Food and Bioloical Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, China)

Abstract: Objective: To solve the problem of low dissolution rate of 10-hydroxy-2-decenoic acid (10-HDA) in royal jelly effervescent tablets. Methods: The disintegration time and gas production were used as evaluation indexes. Single factor experiments and orthogonal test were used to optimize the amount of effervescent agent, the ratio of effervescent agent (citric acid:NaHCO₃), and the amount of sweetener added. Then different food additives were added to the formula. The effect of different food additives on the dissolution of 10-HDA was explored. And the optimum formula was obtained. Meanwhile, X-ray diffraction (XRD) was used to characterize the crystallinity of royal jelly effervescent tablets. Results: The optimum formula were royal jelly lyophilized powder 10%, effervescent agent 45%, best effervescent ratio (citric acid:NaHCO₃)=1.5:1, mannitol 10%, mogroside 1%, and magnesium stearate 0.8%, 15% calcium lactate or 0.5% polyglycerol fatty acid ester, and the rest was filled with lactose to 100%. The royal jelly effervescent tablets prepared by the formula had a good taste and rapid disintegration. In about 15 minutes, the cumulative dissolution rate of 10-HDA could reach 85% or more. Conclusion: Adding calcium lactate or polyglycerol fatty acid ester to the royal jelly effervescent tablets' formulation could effectively improve the dissolution rate of 10-HDA. This study provided data reference for improving 10-HDA dissolution rate in royal jelly related products.

Key words: royal jelly effervescent tablets; disintegration time; food additives; 10-HDA dissolution rate

蜂王浆是一种纯天然功能性食品和膳食补充剂^[1]。其中 10-羟基-2-癸烯酸 (10-HDA) 被认为是产

生生物活性的重要成分之一^[2]。10-HDA 作为蜂王浆特有的脂肪酸, 具有免疫调节、抗癌、抑菌抗炎、

收稿日期: 2021-10-19

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划项目 (2020SF-423, 2020FP-029, 2021SF-339)。

作者简介/通信作者*: 沈文 (1982-), 男, 博士, 高级实验师, 研究方向: 药用高分子材料与制剂, E-mail: shenwensm@sust.edu.cn。

抗氧化和抗肿瘤等多种生物活性功能^[3-7]。蜂王浆作为食品、保健食品,存在着巨大的发展前景。而 10-HDA 难溶于水,造成体外溶出率低^[8],这极大地限制了蜂王浆的开发利用。

泡腾片遇水发生崩解时,酸碱反应释放的二氧化碳气体促进了片剂崩解以及微粒多孔释放系统的形成,促使有效成分的快速溶出^[9-10]。例如,Nusrat Iqbal 开发一种印楝泡腾片可以提高印楝的释放及其生物利用度^[11]。然而,气体的产生并不能改善难溶成分水溶性差、生物利用度差的问题^[12],泡腾组分在多孔体系的形成和诱导释放效应中仅仅起到了促进崩解与小分子扩散的基础作用^[13]。同时有研究指出,药物的溶出会随环境温度的提高而增加^[14-15]。另外,食品可添加的乳化剂降低了表面张力,从而促进固液两相的界面润湿性能,对难溶物质是一种潜在的增溶介质^[16-17]。增加释放环境温度,添加乳化剂是提高难溶性物质溶出率的有效途径^[18-19]。

因此,本研究采用单因素和正交试验确定蜂王浆泡腾片的基本配方,其次,在泡腾片压片糖配方中引入乳酸钙、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)两种可以溶解产热的糖果用食品添加剂以及聚甘油脂肪酸酯(PGFEs)、双乙酰酒石酸单双甘油酯(DATEM)、蔗糖脂肪酸酯(SEs)三种乳化剂,利用其溶解放热或表面活性来增加 10-HDA 溶出度,旨在解决蜂王浆泡腾片中 10-HDA 溶出率低的问题。同时,对蜂王浆泡腾片进行崩解时限、产气量、XRD 及 10-HDA 溶出率等质量评价,以期改善了 10-HDA 溶出度低的问题,开发出具备高 10-HDA 溶出率的蜂王浆泡腾片。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

10-HDA(纯度 $\geq 98.0\%$) 上海源叶生物科技有限公司;蜂王浆冻干粉(含 6%10-HDA) 西安普瑞斯生物工程有限公司;柠檬酸、 NaHCO_3 食品级,天津市天力化学试剂公司;乳糖 食品级,北京生物科技有限公司;甘露醇 食品级,安徽山河药用辅料股份有限公司;罗汉果甜苷 食品级,河北润步生物科技有限公司;硬脂酸镁 西安天正康源生物技术有限公司;乳酸钙、CMC-Na 徐州丰瑞生物科技有限公司;PGFEs、DATEM、SEs 食品级,河南奥尼斯特食品有限公司;无水乙醇 分析纯,天津市天力化学试剂公司。

DHG-9030 型电热鼓风干燥箱 上海科恒实业发展有限公司;YD-1 单冲压机 北京国药龙立科技有限公司;ZB-1 智能崩解仪 天津天大天发科技有限公司;Smart Lab 9kW X 射线衍射仪 日本理学 Rigaku 公司;UV-1800 型紫外可见分光光度计 上海美谱达仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 10-HDA 标准曲线的制作 准确称取 10-HDA 0.01 g 置于 100 mL 容量瓶中,加 1 mL 去离子水,以

无水乙醇定容到 100 mL,配制得到质量浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 的储备液。分别取储备液 0.5、1、1.5、2、2.5、3 mL 定容到 50 mL,得到浓度分别为 1、2、3、4、5、6 $\mu\text{g/mL}$ 的标准溶液。在 218 nm 吸收波长下,测定上述标准溶液的吸光度。以质量浓度为横坐标,吸光度为纵坐标,绘制标准曲线,并通过最小二乘法拟合出线性回归方程。本研究所得 10-HDA 的标准曲线方程为: $y=0.1915x+0.0007$, $R^2=0.9996$ 。其中 x 表示 10-HDA 溶液的浓度, y 表示 10-HDA 溶液在 218 nm 处的吸光度值。

1.2.2 蜂王浆泡腾片的制备 湿法制粒,采用酸碱分开制粒的方法,将柠檬酸、 NaHCO_3 分别与其他原辅料混合均匀,以 80% 乙醇作为粘合剂制粒,分别制成酸粒和碱粒。随后将制好的湿颗粒放入 65 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱中干燥后取出,整粒,加入硬脂酸镁混合均匀后压片,调节片重 400 mg,硬度 3~4 kg^[20]。

1.2.3 蜂王浆泡腾片单因素实验

1.2.3.1 泡腾剂的添加量 选取泡腾剂添加量因素水平为 30%、35%、40%、45%、50%,固定泡腾剂比例(柠檬酸: NaHCO_3)=2:1,蜂王浆冻干粉添加量为 10%(含 6%10-HDA),甘露醇添加量为 10%,罗汉果甜苷添加量 0.8%,硬脂酸镁添加量为 0.8%,剩余为乳糖。以泡腾片的崩解时间及产气量为指标确定泡腾剂的添加量。

1.2.3.2 泡腾剂比例 选取泡腾剂比例(柠檬酸: NaHCO_3)因素水平为 2.5:1、2:1、1.5:1、1:1.5、1:2,固定泡腾剂添加量为 45%,蜂王浆冻干粉添加量为 10%,甘露醇添加量为 10%,罗汉果甜苷添加量 0.8%,硬脂酸镁添加量为 0.8%,剩余为乳糖。以泡腾片的崩解时间及产气量为指标确定泡腾剂最优比例。

1.2.3.3 甜味剂的添加量 选取罗汉果甜苷添加量因素水平为 0.5%、0.8%、1%、1.2%、1.5%,固定泡腾剂添加量为 45%,泡腾剂比例(柠檬酸: NaHCO_3)=1.5:1,蜂王浆冻干粉添加量为 10%,甘露醇添加量为 10%,硬脂酸镁添加量为 0.8%,剩余为乳糖。以泡腾片的崩解时间及产气量为指标确定泡腾剂的添加量。

1.2.4 蜂王浆泡腾片配方的正交试验 根据单因素实验结果,以崩解时间、产气量作为评定指标,以泡腾剂添加量(A)、泡腾剂比例(B)及甜味剂添加量(C)为考察因素,进行 $L_9(3^4)$ 正交试验,因素水平见表 1。

1.2.5 具有放热性能的食品添加剂的考察

1.2.5.1 不同食品添加剂的选择 固定蜂王浆冻干粉添加量为 10%,泡腾剂添加量为 45%,泡腾剂比例(柠檬酸: NaHCO_3)=1.5:1,甘露醇添加量为 10%,罗汉果甜苷添加量为 1%,硬脂酸镁添加量为 0.8%,分别加入添加量为 10% 的乳酸钙和添加量为 10% 的

表1 泡腾片配方优化正交试验设计
Table 1 Design of orthogonal tests for the formula optimization of effervescent

水平	因素		
	A泡腾剂添加量(%)	B泡腾剂比例	C甜味剂添加量(%)
1	40	2:1	0.8
2	45	1.5:1	1
3	50	1:2	1.2

CMC-Na, 剩余以乳糖填充。以泡腾片中 10-HDA 的溶出率为指标进行考察筛选。

1.2.5.2 乳酸钙的添加量 固定蜂王浆冻干粉添加量为 10%, 泡腾剂添加量为 45%, 泡腾剂比例(柠檬酸:NaHCO₃)=1.5:1, 甘露醇添加量为 10%, 罗汉果甜苷添加量为 1%, 硬脂酸镁添加量为 0.8%, 选取乳酸钙添加量因素水平为 5%、8%、10%、12%、15%, 剩余以乳糖填充。以泡腾片中 10-HDA 的溶出率为指标进行考察筛选。

1.2.6 乳化剂的考察

1.2.6.1 不同乳化剂的选择 固定蜂王浆冻干粉添加量为 10%, 泡腾剂添加量为 45%, 泡腾剂比例(柠檬酸:NaHCO₃)=1.5:1, 甘露醇添加量为 10%, 罗汉果甜苷添加量为 1%, 硬脂酸镁添加量为 0.8%, 分别加入添加量为 0.5% 的 PGFEs、1% 的 DATEM 和 1% 的 SEs, 剩余以乳糖填充。以泡腾片中 10-HDA 的溶出率为指标进行考察筛选。

1.2.6.2 聚甘油脂肪酸酯的添加量 固定蜂王浆冻干粉添加量为 10%, 泡腾剂添加量为 45%, 泡腾剂比例(柠檬酸:NaHCO₃)=1.5:1, 甘露醇添加量为 10%, 罗汉果甜苷添加量为 1%, 硬脂酸镁添加量为 0.8%, PGFEs 添加量因素水平为 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%, 剩余以乳糖填充。以泡腾片中 10-HDA 的溶出率为指标进行考察筛选。

1.2.7 蜂王浆泡腾片的表征

1.2.7.1 崩解时间的测定 按照《中国药典》片剂的崩解时限检查法。测定时, 取 6 个片剂置于吊篮玻璃管中, 于 37±1 °C 的恒温水, 按每分钟 30~32 次作上下移动, 观察崩解情况, 片剂完全通过筛网, 筛网上不应有残留颗粒, 记录崩解时间^[21]。

1.2.7.2 产气量的测定 取 25 mL 具塞刻度试管, 精密加入 10 mL 水后, 25 °C 恒温水浴 5 min 后, 投入一片泡腾片, 闭塞 10 min, 观察并记录最大产气体积^[22]。

1.2.8 10-HDA 累积溶出率的测定 取 6 片蜂王浆泡腾片于崩解仪中, 按照溶出度测定方法, 以 200 mL 水为介质, 分别在 1、3、5、10、15、20 min 取样 0.1 mL, 并补充水 0.1 mL, 将取出的样品用无水乙醇稀释至 10 mL, 混匀后静置 5 min, 然后 5000 r/min, 离心 15 min。取上清液, 于吸收波长处测定样品的吸光度, 计算 10-HDA 含量及溶出度^[23-24]。

1.2.9 XRD 表征 将样品碾碎成粉末放入 XRD 薄膜池, 以 CuKα(λ=0.154 nm)作激发射线, 以 30°/min 的扫描速度将样品在 5°~60°(2θ 扫描角度范围)内扫描, 得到 X 射线衍射图谱^[25]。

1.3 数据处理

实验数据均为 3 次重复实验结果的平均值, 结果表示为平均值及标准差。采用 Origin 9.1 软件作图, 正交设计助手 v3.1 进行正交试验数据处理, 采用 MDI Jade 6.5 软件计算结晶度。

2 结果与分析

2.1 蜂王浆泡腾片单因素实验

2.1.1 泡腾剂的添加量对泡腾片崩解时间及产气量的影响 如图 1 所示, 随着泡腾剂添加量的增加, 产气量逐渐增加, 蜂王浆泡腾片的崩解时间先减小后增大。与泡腾剂添加量为 40% 和 50% 相比, 当泡腾剂添加量为 45% 时, 显著缩短了崩解时间($P<0.05$), 而当泡腾剂添加量为 30%、35%、40% 时, 其产气量显著低于泡腾剂添加量为 45% 的产气量($P<0.05$)。增加泡腾片中泡腾剂的量可以缩短崩解时间, 这是可以预见的, 因为柠檬酸和 NaHCO₃ 之间的反应将通过产生二氧化碳气泡形式的泡腾, 帮助泡腾片快速崩解^[12]。但是当泡腾剂添加量大于 45% 时, 泡腾片崩解时间反而延长。王文宝等^[22] 在研究中也发现, 当猴头菇泡腾片泡腾剂总量超过 45% 时, 泡腾片的崩解时间并没有缩短反而会延长。因此, 本实验确定泡腾剂的添加量为 45%。

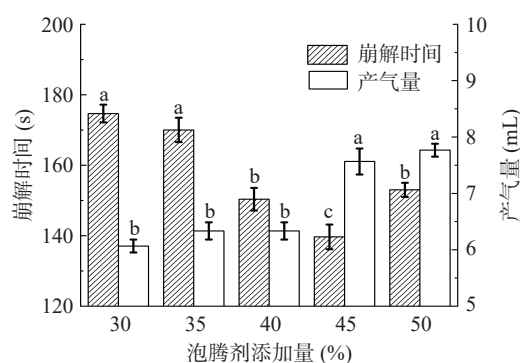


图1 泡腾剂添加量对泡腾片的影响

Fig.1 Effect of effervescent agent on effervescent tablets
注: a、b、c 分别表示同一指标下的不同水平之间两两相比差异具有统计学意义, $P<0.05$; 图2~图3 同。

2.1.2 泡腾剂比例对泡腾片崩解时间及产气量的影响 从图 2 可以看到随着柠檬酸添加比例的减少, 泡腾片崩解时间逐渐变大, 产气量也越来越少。泡腾剂比例处于 1:1.5 时的崩解时间显著低于泡腾剂比例为 1:2 的崩解时间($P<0.05$); 与泡腾剂比例为 1:1.5 相比, 泡腾比例为 1.5:1 也显著缩短了崩解时间($P<0.05$); 同时, 当泡腾剂比例为 1:1.5 时, 产气量也显著低于泡腾剂比例为 2.5:1、2:1、1.5:1 的产气量($P<0.05$)。但是柠檬酸容易吸湿, 使用量过多时,

泡腾片在制备过程中容易黏冲,不易成型,成型后的泡腾片表面色泽不均^[26]。当泡腾剂比例(柠檬酸:NaHCO₃)达到 1.5:1 时,泡腾片产气效果好,崩解时间较短。故综合考虑后,本实验确定泡腾剂比例(柠檬酸:NaHCO₃)为 1.5:1。

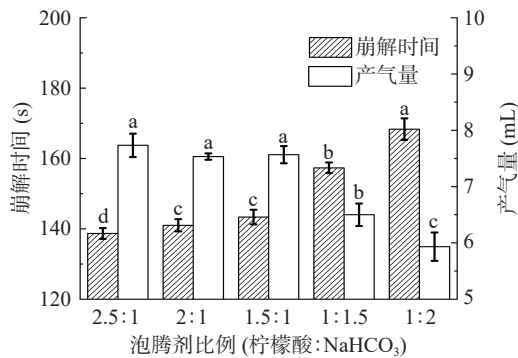


图 2 泡腾剂比例对泡腾片的影响

Fig.2 Effect of effervescent agent ratio on effervescent tablets

2.1.3 甜味剂的添加量对泡腾片崩解时间及产气量的影响 从图 3 可以明显看到,甜味剂的改变对于蜂王浆泡腾片的崩解时间、产气量并没有较明显的影响,其中崩解时间及产气量差异无统计学意义 ($P>0.05$),但是当罗汉果甜苷加入较少时,泡腾片过酸,无法掩盖蜂王浆酸涩口感,加入较多泡腾片过于甜腻,在其添加量为 1% 时,可获得最适宜的口感。因此,本实验确定甜味剂罗汉果甜苷的添加量为 1%。

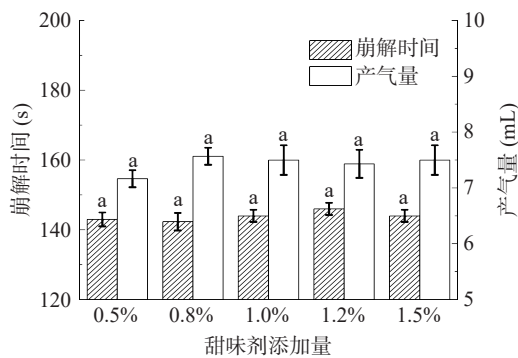


图 3 甜味剂添加量对泡腾片的影响

Fig.3 Effect of sweetener addition on effervescent tablets

2.2 泡腾片配方优化正交试验结果

2.2.1 正交试验结果与分析 结果见表 2~表 4。分析结果可知,各因素对泡腾片崩解时间及产气量影响的主次顺序为 B>A>C。其中,泡腾剂添加量(A)和泡腾剂比例(B)对泡腾片崩解时间及产气量的影响显著,结合直观分析结果选取 A₂、B₂ 水平,甜味剂添加量(C)水平任选。为了保证泡腾片口感较好,选定 C₂ 水平。最终确定蜂王浆泡腾片的最佳配方为 A₂B₂C₂,即泡腾剂添加量 45%,泡腾剂比例为 1.5:1,甜味剂添加量为 1%。

2.2.2 验证试验 按照最佳配方进行验证试验,平行 3 次,并测定其崩解时间、产气量。结果见表 5。

表 2 正交试验结果
Table 2 Results of orthogonal test

编号	A	B	C	空白	指标	
					崩解时间(s)	产气量(mL)
1	1	1	1	1	150.3	6.3
2	1	2	2	2	155.3	6.1
3	1	3	3	3	174.0	5.1
4	2	1	2	3	146.6	7.2
5	2	2	3	1	146.0	7.4
6	2	3	1	2	168.3	5.7
7	3	1	3	2	164.7	7.1
8	3	2	1	3	160.0	7.2
9	3	3	2	1	174.3	6.0

表 3 崩解时间分析结果
Table 3 Disintegration time analysis results

因素	k ₁	k ₂	k ₃	R	SS	F比	显著性
A	159.867	153.633	166.333	12.7	241.962	7.41	**
B	153.867	153.767	172.2	18.433	675.909	20.698	**
C	159.533	158.733	161.567	2.834	12.802	0.392	
误差					65.31		

注:**表示差异显著($P<0.05$);表4同。

表 4 产气量分析结果
Table 4 Gas production analysis results

因素	k ₁	k ₂	k ₃	R	SS	F比	显著性
A	5.833	6.767	6.767	0.934	1.742	24.028	**
B	6.867	6.9	5.6	1.3	3.296	45.462	**
C	6.4	6.433	6.533	0.133	0.029	0.4	
误差					0.14		

表 5 验证试验结果
Table 5 Verify the results of the experiment

批次	崩解时间(s)	产气量(mL)
1	145.3	7.9
2	142.3	8.1
3	145.7	8.2

该结果表明采用最佳配方制备的泡腾片,崩解时间快,且产气量较高,条件稳定,重现性好。

2.3 食品添加剂的考察

2.3.1 不同食品添加剂对 10-HDA 溶出的影响 如图 4 所示,明显看出蜂王浆泡腾片中 10-HDA 的累积溶出率高于普通蜂王浆片,加入这两种食品添加剂后,10-HDA 的溶出度有了一定的改善。这是因为,在溶解释放系统中,主要是通过扩散来控制 10-HDA 的释放,最初是从泡腾片的表面突然释放,随后是源于泡腾片内部更深处的释放,所以不同蜂王浆片前期 10-HDA 的溶出率并没有较大差异,主要取决于后期的溶出。这对于普通泡腾片来说,溶出速率会大大降低。而加入这两种食品添加剂后,促使更多 10-HDA 小分子溶解。也有研究表明,温度的升高加剧了各分子运动的速度和程度,对难溶物的溶解度有促进作用^[27-28]。但是,可以看出乳酸钙要比 CMC-Na 的增溶效果更好,这是因为 CMC-Na 在溶解过程

中会产生局部凝胶^[29],凝胶的存在会将 10-HDA 分子包裹,反而降低了其溶出率。因此,本实验确定通过加入一定量的乳酸钙来改善蜂王浆泡腾片中 10-HDA 的溶出率。

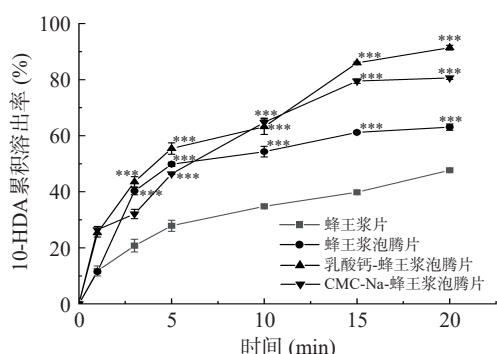


图4 不同食品添加剂对蜂王浆泡腾片 10-HDA 溶出率的影响
Fig.4 Effects of different food additives on the dissolution rate of 10-HDA in royal jelly effervescent tablets

注:与蜂王浆片比较,** $P<0.05$ 表示差异显著;*** $P<0.01$ 表示差异极显著。

2.3.2 乳酸钙的添加量对 10-HDA 溶出的影响 在水中加入不同量的乳酸钙,水的温差变化见表 6,乳酸钙在水中溶解的过程中会发生水合作用^[30],在这一过程会释放大量的热量^[31]。由图 5 可知,在所有乳酸钙的添加范围内,明显增强了蜂王浆泡腾片中 10-HDA 的累积溶出率,且随乳酸钙添加量的增加 10-HDA 溶出率越大。乳酸钙用量越大,温度的升高就越多,其增溶效果越明显。但在食品中,乳酸钙常用作一种补钙剂,在水中溶解度较小,用量过多的话,不利于泡腾片的口感以及溶解效果,不适合大量使用。因此,将乳酸钙的添加量控制在 10%~15% 左右。

表 6 加入不同量乳酸钙的水溶液温差变化
Table 6 Changes in temperature difference of aqueous solutions with different amounts of calcium lactate

乳酸钙添加量(g)	0.1	0.5	1	1.5
温差(℃)	1	1.2	3	4.7

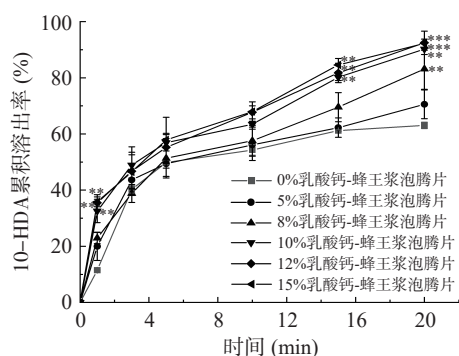


图5 不同乳酸钙添加量对蜂王浆泡腾片 10-HDA 溶出率的影响
Fig.5 Effects of different calcium lactate addition on the dissolution rate of 10-HDA in royal jelly effervescent tablets

注:与 0% 乳酸钙-蜂王浆泡腾片比较,** $P<0.05$ 表示差异显著;*** $P<0.01$ 表示差异极显著。

2.4 乳化剂的考察

2.4.1 不同乳化剂对 10-HDA 溶出的影响 如图 6,在蜂王浆泡腾片中加入乳化剂后明显提高了 10-HDA 的溶出度。这是因为,乳化剂是一种两亲性的物质,对油或水具有亲和力。乳化剂的结构中含有羟基等亲水性自由基,这类自由基与水相互作用后,会降低泡腾片与水接触表面的张力,帮助更多的水保留在泡腾片内部^[32]。同时,也有研究表明,在乳化过程中,乳化剂通过胶束增溶作用直接与难溶性物质相互作用,从而提高了难溶成分溶解性^[33]。另外,图 6 中可以明显看出,三种乳化剂中 PGFEs 相比与 DATEM 和 SEs 的增溶效果更好一些,这可能是因为 PGFEs 具有更多的亲水性羟基,所以表现出更好的乳化作用^[34]。因此,本实验确定以添加 PGFEs 的方式来改善蜂王浆泡腾片中 10-HDA 的溶出率。

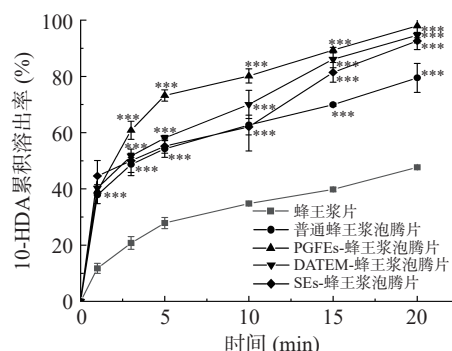


图6 不同乳化剂对蜂王浆泡腾片 10-HDA 溶出率的影响
Fig.6 Effects of different emulsifiers on the dissolution rate of 10-HDA in royal jelly effervescent tablets

注:与蜂王浆片比较,** $P<0.05$ 表示差异显著;*** $P<0.01$ 表示差异极显著。

2.4.2 PGFEs 的添加量对 10-HDA 溶出的影响 由图 7 可知,蜂王浆泡腾片中 10-HDA 累积溶出率的大小依赖于 PGFEs 的使用量。PGFEs 具有优异的乳化效果,在所有 PGFEs 添加量下,都增强了蜂王浆泡腾片中 10-HDA 的溶出率。在 PGFEs 添加量为 0.5% 时,蜂王浆泡腾片表现出最佳 10-HDA 的溶出

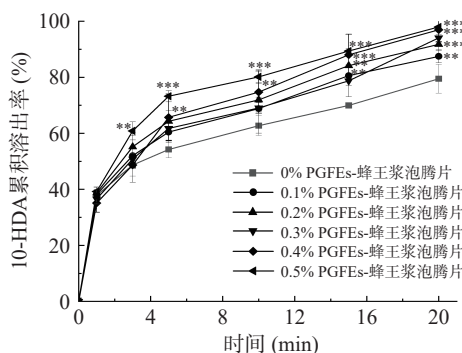


图7 PGFEs 添加量对蜂王浆泡腾片 10-HDA 溶出率的影响
Fig.7 Effect of PGFEs addition on 10-HDA dissolution rate of royal jelly effervescent tablets

注:与 0% PGFEs-蜂王浆泡腾片比较,** $P<0.05$ 表示差异显著;*** $P<0.01$ 表示差异极显著。

效果。

2.5 XRD 表征

通常,结晶度高的样品显示出一系列尖且窄的衍射峰,而那些没有明显衍射峰的样品则认为是无定形产物。从图 8 中明显看出,蜂王浆泡腾片衍射图谱中有很多的特征峰,并且峰面窄。三种蜂王浆泡腾片的结晶度都比较高,尤其是蜂王浆泡腾片的结晶度高达 53.38%。而加入 PGFEs 的蜂王浆泡腾片结晶度略低,可能是因为 PGFEs 具有优异的乳化效果和结晶调节能力^[34]。但是,通过测定不同配方蜂王浆泡腾片中 10-HDA 的溶出率,结果表明在泡腾片中高结晶度对 10-HDA 的溶出率影响并不大。

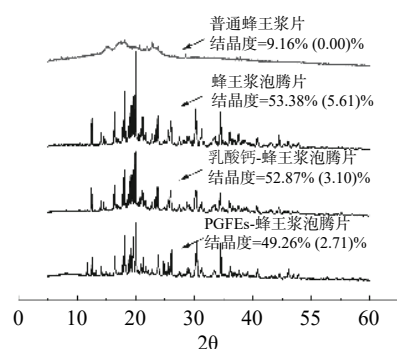


图 8 不同蜂王浆片的 XRD 图
Fig.8 XRD patterns of different royal jelly tablets

3 结论

本文通过单因素和正交试验得到高 10-HDA 溶出率的蜂王浆泡腾片最佳配方,在此配方中泡腾剂质量比(柠檬酸:NaHCO₃)为 1.5:1 时,泡腾片崩解时间最短。在此基础上以添加乳酸钙溶解放热和乳化剂增加表面活性为策略,促进 10-HDA 的溶出。结果表明在配方中分别加入 15% 的乳酸钙或 0.5% 的 PGFEs,得到的蜂王浆泡腾片中 10-HDA 的累计溶出率在 15 min 左右均可以达到 85% 以上。相对于空白组普通蜂王浆泡腾片中 10-HDA 69% 的溶出率来说,采用本研究策略制备的蜂王浆泡腾片表现出更高的 10-HDA 溶出程度。这为如何提高蜂王浆相关产品中 10-HDA 溶出率提供了数据参考。

参考文献

- [1] GUO J Y, WANG Z X, CHEN Y X, et al. Active components and biological functions of royal jelly[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 82: 104514.
- [2] KOCOT J, KIELCZYKOWSKA M, LUCHOWSKA-KOCOT D, et al. Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: Possible medical application[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018: 7074209.
- [3] FAN P, HAN B, HU H, et al. Proteome of thymus and spleen reveals that 10-hydroxydec-2-enoic acid could enhance immunity in mice[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2020, 24(3): 267–279.
- [4] ESLAMI-KALIJI F, SARAFBIDABAD M, KIANI-ESFAHANI A, et al. 10-hydroxy-2-decenoic acid a bio-immunomodulat-

or in tissue engineering; generates tolerogenic dendritic cells by blocking the toll-like receptor4[J]. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 2021, 109(9): 1575–1587.

- [5] LIN X M, LIU S B, LUO Y H, et al. 10-HDA induces ROS-mediated apoptosis in A549 human lung cancer cells by regulating the MAPK, STAT3, NF- κ B, and TGF- β 1 signaling pathways[J]. *BioMed Research International*, 2020(2): 1–15.
- [6] YANG Y C, CHOU W M, WIDOWATI D A, et al. 10-hydroxy-2-decenoic acid of royal jelly exhibits bactericide and anti-inflammatory activity in human colon cancer cells[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 18(1): 202.
- [7] YOU M M, MIAO Z N, TIAN J, et al. Trans 10-hydroxy-2-decenoic acid protects against LPS-induced neuroinflammation through FOXO1-mediated activation of autophagy[J]. *European Journal of Nutrition*, 2020, 59(7): 2875–2892.
- [8] 陶文卿. 10-HDA 对大肠杆菌抑制机理的研究[D]. 济南: 山东轻工工业学院, 2012. [TAO W Q. Study on inhibition mechanism of 10-HDA to *E. coli*[D]. Jinan: Shandong Institute of Light Industry, 2012.]
- [9] JAMAR A, SHAMSUL A M, MOHD T S. Frictional effects, mechanical strength, and disintegration of coffee mix tablet, effervescent coffee mix tablet and with added lubricant[J]. *Particulate Science and Technology*, 2019(3): 1–6.
- [10] ELSAMALIGY S, BODMEIER R. Development of extended release multiple unit effervescent floating drug delivery systems for drugs with different solubilities[J]. *Journal of Drug Delivery Science & Technology*, 2015, 30: 467–477.
- [11] IQBAL N, AGRAWAL A, KUMAR J. An effervescent generated tablet for rapid control of mosquito problem in early stages from different breeding sites[J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2021, 14(1): 103082.
- [12] BANSAL S, BEG S, GARG B, et al. QbD-oriented development and characterization of effervescent floating-bioadhesive tablets of cefuroxime axetil[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 17(5): 1086–1099.
- [13] CHOIRI S, SULAIMAN T N S, ROHMAN A. Assessment of the effect of polymers combination and effervescent component on the drug release of swellable gastro-floating tablet formulation through compartmental modeling-based approach[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2020, 46(1): 146–158.
- [14] 谭亚南. 功能性修饰糖脂纳米给药系统线粒体靶向与敏感释放的抗肿瘤研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019. [TAN Y N. Mitochondrial targeting and responsive drug release mediated cancer therapy by functional modified glycolipid-like drug delivery system[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2019.]
- [15] 贾利娜. 基于分子模拟方法丙磺舒药物固液相平衡研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2018. [JIA L N. Study on solid-liquid phase equilibrium of probenecid based on molecular simulation[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2018.]
- [16] ALAMA T, KUSAMORI K, MORISHITA M, et al. Mechanistic studies on the absorption-enhancing effects of gemini surfactant on the intestinal absorption of poorly absorbed hydrophilic drugs in rats[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(4): 170.

- [17] HAYES D G. 可持续生产再生资源表面活性剂的国际研究进展[J]. 粮油食品科技, 2020, 28(5): 31-40. [HAYES D G. The global research progress on sustainable production of surfactants from renewable resources[J]. Science and Technology of Cereals, Oils and Foods, 2020, 28(5): 31-40.]
- [18] 张金彦, 匡雯婕, 吉绍长, 等. 拉莫三嗪-邻苯二甲酰亚胺药物共晶在有机溶剂中溶解度及三元相图测定[J]. 化工学报, 2019, 70(11): 4153-4161. [ZHANG J Y, KUANG W J, JI S C, et al. Determination of solubility and ternary phase diagram of lamotrigine-phthalimide pharmaceutical cocrystal in pure solvent[J]. CIESC Journal, 2019, 70(11): 4153-4161.]
- [19] SARAF A, SHARMA S, SACHAR S. Evaluation of surfactants as solubilizing medium for levofloxacin[J]. Journal of Molecular Liquids, 2020, 319: 114060.
- [20] 王艺萌, 国佳鑫, 孔庆新, 等. 荔枝草泡腾片的制备工艺及质量评价[J]. 食品工业科技, 2019, 40(2): 165-169. [WANG Y M, GUO J X, KONG Q X, et al. Preparation technology and quality evaluation of *Salvia plebeia* R. Br. effervescent tablets[J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(2): 165-169.]
- [21] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 118-120. [Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Volume IV)[M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2015: 118-120.]
- [22] 王文宝, 杨俊涛, 毛讯, 等. 猴头菇水提取物泡腾片的制备工艺[J]. 食品工业, 2021, 42(5): 139-142. [WANG W B, YANG J T, MAO X, et al. Preparation of effervescent tablets of *Hericium erinaceus* water extract[J]. Food Industry, 2021, 42(5): 139-142.]
- [23] 徐焰, 李柏林, 程明, 等. 10-羟基-2-癸烯酸的紫外分光光度法快速测定的研究[J]. 上海水产大学学报, 2004(1): 84-87. [XU Y, LI B L, CHENG M, et al. Study on the rapid determination of 10-hydroxy-2-decenoic acid by ultraviolet spectrophotometry[J]. Journal of Shanghai Fisheries University, 2004(1): 84-87.]
- [24] 柴宝丽, 王双侠. 粉末直接压片法制备布洛芬分散片[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2020, 36(2): 137-141. [CHAI B L, WANG S X. Preparation of ibuprofen dispersible tablets by direct powder compression[J]. Journal of Harbin University of Commerce (Natural Science Edition), 2020, 36(2): 137-141.]
- [25] YUSRIADI Y, SULASTRI E, LEMBANG N P. Synthesis of type a zeolite from rice husk ash and its application as a builder on effervescent tablet form detergent[J]. Tenside Surfactants Detergents, 2020, 57(3): 203-210.
- [26] 姚洪礼, 邢爽, 丁之恩, 等. 响应面设计法优化甘草山楂泡腾片配方的研究[J]. 宿州学院学报, 2021, 36(3): 41-46. [YAO H L, XING S, DING Z E, et al. Optimization of the formula of licorice and hawthorn effervescent tablets using Box-Behnken surface response design[J]. Journal of Suzhou University, 2021, 36(3): 41-46.]
- [27] BASALEH S, BISHARAT L, CESPI M, et al. Temperature: An overlooked factor in tablet disintegration[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020: 151.
- [28] 李晓溪. 抗天花病毒创新药物特考韦瑞三元组合物及其增溶机制的研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016. [LI X X. The design, evaluation and mechanism study of ternary complex of tecovirimat, a novel anti-samllpox drug[D]. Beijing: PLA Academy of Military Medical Sciences, 2016.]
- [29] 孟天宇, 刘英丹, 姜永江. 长效二氧化氯缓释剂的制备[J]. 食品工业科技, 2020, 41(16): 26-31. [MENG T Y, LIU Y D, LOU Y J. Preparation of sustained-release agent of long-acting chlorine dioxide[J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(16): 26-31.]
- [30] SAKATA Y, SHIRAISHI S, OTSUKA M. Characterization of dehydration and hydration behavior of calcium lactate pentahydrate and its anhydrate[J]. Colloids & Surfaces B Biointerfaces, 2005, 46(3): 135-141.
- [31] 张雪龄, 雷旭东, 王菲菲, 等. 水合无机盐热化学储热材料及技术研究进展[J]. 化工新型材料, 2021, 49(8): 6-11. [ZHANG X L, LEI X D, WANG F F, et al. Research progress on hydrated salt thermochemical heat storage materials and technology[J]. New Chemical Materials, 2021, 49(8): 6-11.]
- [32] LIAN H, PENG Y, SHI J Y, et al. Effect of emulsifier hydrophilic-lipophilic balance (HLB) on the release of thyme essential oil from chitosan films[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 97: 105213.
- [33] ANUAR N, SABRI A H, EFFENDI T J B, et al. Development and characterisation of ibuprofen-loaded nanoemulsion with enhanced oral bioavailability[J]. Heliyon, 2020, 6(7): e04570.
- [34] PENG B, XIONG C Y, HUANG Y, et al. Study on enzymatic synthesis of polyglycerol fatty acid esters and its application as an emulsion stabilizer[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(30): 8104-8113.