处方中硬脂酸对传递体的聚结稳定性影响较大，未加硬脂酸的处方放置易发生聚集，粒径变大，加入硬脂酸后放置 30 d 无变化，表明有更好的稳定性。这主要是因为硬脂酸能使传递体带上更多的负电荷，电位测定显示加入硬脂酸后传递体的 Zeta 电位的绝对值提高了十几个毫伏，使得微粒与微粒间的排斥作用增强，因而更加稳定。另外，胆酸钠加入的量对传递体的包封率以及粒径影响较大，胆酸钠加入量越多，传递体粒径越小。

实验中测定传递体的包封率时，先采用葡聚糖凝胶柱色谱法分离传递体和游离药物，预试验表明，以 PBS 为洗脱介质，葡聚糖凝胶柱对盐酸青藤碱游离药物完全吸附，而传递体在 6～14 mL 时流出，且能收集完全，从而达到两者完全分离的目的。

References:

[1] Liu Q, Zhou L L, Li R, *et al*. Survey of studies on sinomenine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1997, 28(4): 247-249.

[2] Zhou L L, Liu Q, Li R, *et al*. Study on releasing rate of sinomenine TDD [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1999, 21(6): 279-281.

[3] Zhang X Z, Pan X G, Luo S D, *et al*. Studies on the Preparation and quality standards for sinomenine gel [J]. *China Pharm* (中国药房), 2003, 14(5): 275-277.

[4] Wang H, Xie Y, Zhang X Z. Study on the preparation and quality standard for sinomenine cream [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2004, 24(4): 227-228.

[5] Chen T, Hou S X. Latest developments of research on the prcutaneous penetration of transfersomes [J]. *Cent South Pharm* (中南药学), 2005, 3(1): 43-46.

[6] Ceve G, Blume G. New, highly efficient formulation of diclofenac for the topical, transdermal admimistration in ultradefomable drug carriers [J]. *Transfersomes Biochim Biophys Acta*, 2001, 1514 (2): 191-202.

[7] Schatzlein A, Ceve G. Non-uniform cellular packing of the stratum comeun and permeation barrier function of intack skin: a high-resolution confocal laser scanning microscopy study using highly deformable vesicles (transfersomes) [J]. *Br J Dematol*, 1998, 138 (4): 583-592.

[8] Wang P, Wang Y Z, Shen J M. Uniform design and its application in pharmacy [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1989, 6 (4): 297-299.

间歇式泡沫分离提取甘草中甘草酸的工艺研究

苏艳桃，韩　丽，马鸿雁，王虎山，兰　洁，张艳艳，杨　明

(成都中医药大学，四川 成都　611731)

摘　要：目的　优选间歇式泡沫分离甘草中甘草酸的最佳工艺条件。**方法**　以回收率、富集比和产品质量分数为指标，单因素考察影响泡沫分离效果的各因素。**结果**　间歇式泡沫分离甘草皂苷的最佳工艺条件为 pH 4、进料液中甘草酸质量浓度为 0.23 mg/mL、进气速度 600 mL/min、进料体积 1 000 mL，此时泡沫相中甘草酸的回收率为 91.9%，富集比为 6.4，甘草酸质量分数 32.3%。**结论**　间歇式泡沫分离甘草中甘草酸是一种可行、有效的新型分离技术。

关键词：甘草；甘草酸；泡沫分离

中图分类号：R282.2；R286.02　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**0253-2670(2007)03-0365-04

Separation of glycyrrhizic acid by intermittence foam fractionation

SU Yan-tao, HAN Li, MA Hong-yan, WANG Hu-shan, LAN Jie, ZHANG Yan-yan, YANG Ming

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611731, China)

Abstract: Objective　To optimize the enrichment process of glycyrrhizic acid by intermittence foam fractionation. **Methods**　Investigating the every factors one by one, and the recovery obtained, enrichment radio and purity were used to optimize the process. **Results**　This method was proved to be with a high recovery obtained which was 91.9%, enrichment radio was 6.4, and purity was 32.3%, while pH value was 4, concentration was 0.23 mg/mL, airflow rate was 600 mL/min, and volume was 1 000 mL. **Conclusion**　Intermittence foam fractionation of glycyrrhizic acid is a new, viable, and effective method.

Key words: *Glyrrhiza uralensis* Fisch.; glycyrrhizic acid; foam fractionation

收稿日期：2006-06-10

甘草是常用中药材，主要含有皂苷、多糖、黄酮、生物碱，此外还含有蛋白质、鞣质、色素、无机盐、淀粉、胶质等。甘草皂苷由甘草次酸及 2 分子葡萄糖醛酸组成[1]，具备了两亲性分子结构，其水溶液中存在表面活性物质，且各溶质表面活性有差异，有良好的起泡性能，是一种天然表面活性成分。泡沫分离技术是一种基于溶质间表面活性的差异，以泡沫形式提供气液界面，分离浓缩表面活性溶质的分离方法。由于该技术具有设备简单、易于操作、成本低、分离效果好等特点，已在选矿、污水处理、生化工程等领域得到广泛应用。利用中药中皂苷天然的表面活性作用，以气泡为分离介质，分离、富集中药提取液中的皂苷类成分是泡沫分离技术的现代研究。因此本研究以甘草水提液为分离对象，采用自制泡沫分离装置优选间歇式泡沫分离甘草中甘草皂苷的最佳工艺条件，拟为甘草酸粗品制备提供了一种方法。

1 材料与设备

甘草购于四川江油恒源药业集团有限公司，经鉴定均符合《中国药典》2005 年版一部乌拉尔甘草 *Glyrrhiza uralensis* Fisch. 项下有关规定；甘草酸铵对照品由中国药品生物制品检定所提供；甲醇为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

岛津高效液相色谱仪(SPD—10A VP，UV-VIS 检测器，二元 LC—10AT VP 泵、CTO—10AS VP 柱温箱、浙大 N2000 色谱工作站)；TDL—5 型离心机(上海安亭科学仪器厂)；FA1104 型电子天秤(上海精科天平厂)；RE—52C 旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂)。

自制泡沫分离塔主要由分离柱、空气压缩机、气水分离器、流量计、泡沫分离塔组成，其中分离柱内径为 80 mm，高 1 200 mm。实验装置见图 1。气体转子流量计(苏州化工仪表有限公司)；LZB 型液体转子流量计(杭州鹳山仪表厂)；ACO—007 型空气压缩机(浙江森森实业有限公司)。

2 方法与结果

2.1 间歇式操作的方法：甘草饮片适量，用水提取，滤过，离心，调整质量浓度至规定量，即得原料液，倒入分离塔中，经塔底引入气体，富集得到的泡沫由塔顶排入贮槽，得到泡沫液，残留液则由塔底排出。以回收率、富集比和质量分数为评价指标，通过分别检测原料液、泡沫液、残留液中指标成分的变化，筛选最佳泡沫分离工艺条件。

2.2 甘草酸的 HPLC 法测定[2]

2.2.1 色谱条件：色谱柱：Diamonsil™ C_{18}(250 mm × 4.6 mm，5 μm)；流动相：甲醇-0.2 mol/L 醋酸铵溶液-冰醋酸(67 ∶ 33 ∶ 1)；检测波长：250 nm；柱温：40 ℃。理论塔板数按甘草酸峰计算应不低于 2 000。

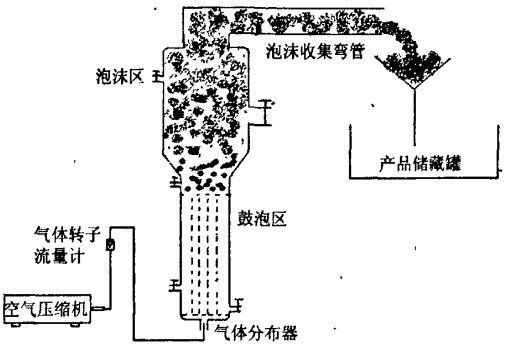

图 1 泡沫分离装置

Fig. 1 Foam fractionation apparatus

2.2.2 标准曲线的制备：精密称定甘草酸单铵盐对照品 30.0 mg，置 25 mL 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，即得。分别精密移取对照品母液 0.8、1.6、2.4、3.2、4 mL 于 5 个 5 mL 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，分别精密吸取 5 μL 注入液相色谱仪，记录色谱图，测定其峰面积。以进样质量为横坐标，峰面积为纵坐标，得回归方程 $A = 725\ 366\ C + 15\ 477$，$r = 0.999\ 9$。结果表明甘草酸在 0.96～4.8 μg 与峰面积线性关系良好。

2.2.3 样品的测定：泡沫液、原料液、残留液中甘草酸质量浓度的测定：由于甘草酸在中性或碱性下溶解性较好，所以将待测溶液浓缩或稀释至一定范围，并用稀 HCl 溶液或稀 NaOH 溶液调 pH 至 8，微孔滤膜滤过，即得供试品溶液。精密吸取 5 μL 注入液相色谱仪，记录色谱图，采用外标法计算结果。

泡沫液、原料液、残留液中固性物质量浓度的测定：精密吸取待测溶液 25 mL 于已恒重的蒸发皿中，水浴挥干至恒重，计算差值，并计算得固性物的质量浓度。

2.3 评价指标的计算：富集比＝泡沫液中甘草酸的质量浓度/原料液中甘草酸的质量浓度；回收率＝泡沫液中甘草酸的质量/原料液中甘草酸的质量×100%＝富集比×泡沫液体积/原料液体积×100%；质量分数＝溶液中甘草酸总量/溶液中固性物总量×100%。

2.4 气流速度的影响：由图 2 可知，流速升高，回收率升高；富集比则在 400～600 mL/min 出现最高值；相应的质量分数也是在 400～600 mL/min 时出现最佳值。说明气液比不能太低，如果太低，回收率

会降低，并且吸附无选择性，质量分数不高。但气液比超过某一适宜值时，不仅增加能耗，而且流体夹带增加，降低富集比和质量分数。同时，气速太高，气液返混加强，使得塔的效率降低，回收率也随之降低。综合以上分析，选用体积流量 600 mL/min 作为最佳流速值进行各项操作。

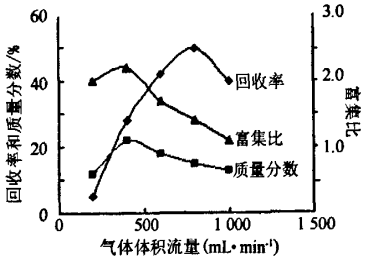

图 2 气流速度对泡沫分离效果的影响

Fig. 2 Effects of airflow rate on foam fractionation

2.5 原料液浓度的影响：由图 3 可见，甘草酸的富集比随溶液质量浓度的增大而降低。在其他操作参数相同的条件下，高质量浓度溶液更容易生成大量的稳定泡沫，泡沫的聚并现象较弱，同时，泡沫相夹带大量的本体溶液，在沿着塔壁上升的过程中，运动方式是真正的“活塞流”，通过相同的垂直距离所需的时间比在低质量浓度溶液的情况下要短，泡沫中液体不易回流，同时缩短了吸附时间，在提高回收率的同时，降低了富集比。另外，所分离溶液的质量浓度增加，减小了吸附平衡时溶液本体的表面质量浓度，导致吸附的推动力变小，也使得富集比随着质量浓度的升高而降低。吸附选择性与质量浓度的关系非常大。由于泡沫分离过程中液相中可溶性成分及其相对组成比例均在发生变化，因此对选择性吸附的影响比较复杂。

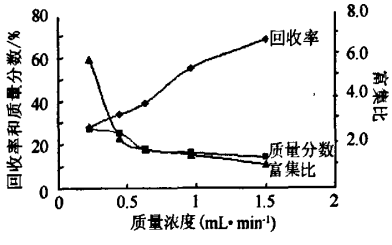

图 3 质量浓度对泡沫分离效果的影响

Fig. 3 Effects of concentrations on foam fractionation

试验分别考察了甘草酸初始质量浓度为 0.13、0.23、0.45、0.63、0.96、1.5 mg/mL 溶液的泡沫分离效果。结果表明，质量浓度较低时泡沫相中甘草酸富集比和质量分数较高，而回收率相对较低，但当质量浓度为 0.13 mg/mL 时，泡沫极不稳定，因此无法收集稳定、可排的泡沫，泡沫分离根本无法正常进行；当质量浓度较高时，富集比和质量分数下降，回收率有所提高。因此，跟大多数泡沫分离应用一样，泡沫分离用于甘草皂苷的浓缩、分离中最适宜的质量浓度是在 CMC（临界胶束浓度）附近或小于 CMC。

2.6 原料液 pH 值的影响：由图 4 可知，原料液 pH 值从 3.5 至 9 设置了 5 个水平，当原料液 pH 值小于 3.5 时，溶液出现浑浊，因此没有设置比 3.5 更小的水平，当 pH 值大于 7 后，溶液表面的起泡性和泡沫稳定性呈现明显下降趋势，所以没有设置 pH 值比 9 更高的水平。回收率、富集比和质量分数均在 pH 值为 4 时出现最高点，说明该 pH 值为泡沫分离效果最佳 pH 值。这个规律跟蛋白质泡沫分离在蛋白质的“等电点”效果正好类似。pH 值太高或太低都不利于泡沫的选择性吸附。太低时，大量甘草酸成分子形式析出，溶液成胶体状，其表面活性增强，吸附能力也随之有所提高，泡沫中夹带或吸附的“杂质”也增多。pH 值太高，甘草酸成盐，溶解性能提高，但溶液表面活性降低，吸附能力也降低，被泡沫带出的甘草酸盐量很少，质量分数很低，比原料液还低。且此时甘草酸盐溶液的表面性能很低，富集比接近 1，说明其被吸附的可能性几乎不存在，而 pH 值为 4 时，回收率达到最高值 60%以上，富集比和质量分数均出现较佳值，分别为 2.2、20%左右。

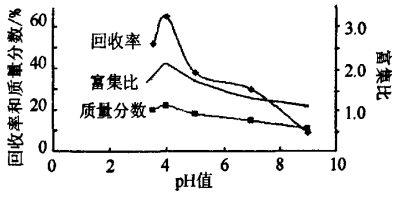

图 4 pH 值对泡沫分离效果的影响

Fig. 4 Effects of pH value on foam fractionation

2.7 进料体积的影响：考察了 500、1 000、1 500 mL 进料体积，结果见图 5。在间歇式操作中，不同进料体积，基本决定了不同液面高度，进料量大，相同泡沫分离塔，液面高度就大，这样液相与气相接触时间长，有利于吸附传质，因此，富集比和回收率都提高。由于设备处理能力有限，假如再增加进料量，泡沫段高度就降低，从而降低富集比，因此，本研究最佳处理量为 1 000 mL，此时可以与泡沫分离装置较好匹配。

2.8 验证试验：综合上述条件，甘草水提液最泡沫分离最佳工艺条件为：进料质量浓度 0.23 mg/mL，pH 值为 4.0，进气速度 600 mL/min 及进料体积 1 000 mL，室温条件。最佳间歇式泡沫分离工艺的 3

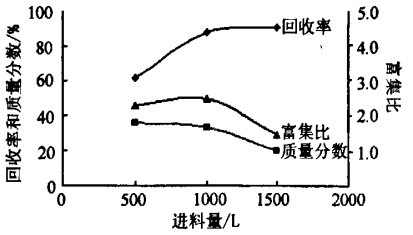

图 5 进料量对泡沫分离效果影响

Fig. 5 Effects of volumes on foam fractionation

次验证试验结果见表 1。可见，甘草水提液间歇式泡沫分离工艺稳定，可行。

表 1 验证试验结果

Table 1 Results of verification

试验号	回收率/%	富集比	质量分数/%	
			原料液	泡沫液
1	90.53	6.96	16.51	30.75
2	93.78	6.47	15.12	33.65
3	91.26	5.89	16.52	32.61

3 讨论

实验证明，泡沫分离技术用于甘草皂苷的富集与分离，具有可行性、有效性。但目前泡沫分离技术在中药分离中的应用尚处于起步阶段，因而许多问题有待进一步研究。由于泡沫分离是基于所分离组分表面活性的差异而进行的，当表面活性剂浓度达到临界胶束浓度以后，表面活性物质的表面浓度不会随着溶液主体浓度的升高而发生明显变化，此时吸附推动力减小，吸附速率变慢，分离效果下降，不如稀溶液时分离的效果好。而甘草水提液中甘草皂苷的浓度比较大，所以，泡沫分离的富集比有一上限，如何突破由此产生的限制，对提高分离效率有重要意义。中药水提液中成分复杂，各组分表面活性差异并不特别显著，因此，分离的选择性问题也有待于进一步提高。

虽然泡沫分离技术在中药分离中的应用还处于起步阶段，许多问题如吸附动力学、吸附过程中各成分间的选择性等问题还需深入研究，但由于泡沫分离技术具有其他常用分离方法无法比拟的优势，如成本低、无需添加化学试剂、回收率高等，因此泡沫分离技术是一种应用前景非常广阔的新型分离技术。

References:

[1] Lin Q S. *Constituent Chemistry of Chinese Herbal Medicine* (中草药成分化学) [M]. Beijing: Science Press, 1977.

[2] *Ch P* (中国药典) [S]. Vol I. 2005.

姜黄素微乳的体内吸收研究

崔 晶[1,2]，翟光喜[1*]，赵 宇[1]，娄红祥[1]

(1. 山东大学药学院药物制剂研究所，山东 济南 250012；
2. 山东大学齐鲁医院 药剂科，山东 济南 250012)

摘 要：目的 制备姜黄素自微乳化浓缩液，考察微乳的形态和粒径分布，比较姜黄素微乳与胶束的吸收动力学，考察姜黄素微乳在小肠的最佳吸收及口服姜黄素自微乳化浓缩液在胃肠道的吸收情况。**方法** 采用大鼠在体小肠段回流试验，根据药物在小肠段中的减少量来确定药物的吸收。取出小鼠胃肠道中所有内容物及粪便，提取未被吸收的姜黄素，计算姜黄素的吸收率。**结果** 透射电镜下姜黄素微乳成球形或近球形，平均粒径为 21.6 nm。姜黄素微乳与胶束的吸收速率常数分别为 0.042 5、0.019 5/h，姜黄素微乳的主要吸收部位为十二指肠和空肠。姜黄素自微乳化浓缩液在小鼠胃肠道的吸收率是姜黄素原料药的 2.5 倍。**结论** 姜黄素自微乳化浓缩液能有效提高姜黄素在动物体内的吸收。

关键词：姜黄素；自微乳化；在体小肠吸收

中图分类号：R286.02 **文献标识码：**A **文章编号：**0253-2670(2007)03-0368-05

Absorption of curcumin microemulsion *in vivo*

CUI Jing[1,2], ZHAI Guang-xi[1], ZHAO Yu[1], LOU Hong-xiang[1]

(1. Institute of Pharmacy, College of Pharmaceutical Science, Shandong University, Jinan 250012, China;
2. Department of Pharmacy, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China)

收稿日期：2006-03-31
基金项目：山东省科技发展计划资助项目(2006GG22020563)
作者简介：崔晶(1980—)，女，山东济南人，硕士，药师，从事药物制剂与临床药学研究。E-mail：cccjjjrrr@sina.com
*通讯作者 翟光喜 Tel：(0531)6820872 E-mail：zkyjd@sdu.edu.cn