

不同辅料膏方的制备工艺研究

刘霞, 胡兰贵, 冯玛莉, 席啸虎, 张小慧, 仝立国
山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

摘要: 目的 优选不同辅料膏方制备工艺的最佳条件参数。方法 以膏方的性状特征、成膏率及药材检出情况为控制指标, 采用多指标综合评分法评价膏方成型性; 以辅料的使用量(A)、清膏(B)和成品膏(C)的相对密度为3个因素, 采用星点设计进行试验, 优选膏方制备工艺。结果 4种不同辅料膏方的制备工艺分别为红糖: A₁ 18%~23%、B₁ 1.210~1.260、C₁ 1.310~1.360; 鹿角胶: A₂ 14%~16%、B₂ 1.200~1.250、C₂ 1.230~1.270; 龟甲胶: A₃ 12%~15%、B₃ 1.190~1.230、C₃ 1.210~1.240; 阿胶: A₄ 5.0%~8.0%、B₄ 1.190~1.220、C₄ 1.190~1.220。结论 优选的不同辅料的膏方制备工艺参数均准确可行, 质量符合要求。

关键词: 膏方; 辅料; 制备工艺; 相对密度; 质量控制

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)07-0820-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.07.009

Preparation technology of paste with different adjuvants

LIU Xia, HU Lan-gui, FENG Ma-li, XI Xiao-hu, ZHANG Xiao-hui, TONG Li-guo
Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

Abstract: Objective To explore the best parameter in the preparation technology of paste with different adjuvants. **Methods** The appearance, the paste rate, and herb detection were selected as composite indicators. The multi-index comprehensive score method was used to evaluate the paste formability. Central composite design was used to optimize the preparation technology of paste by taking the adjuvant amount (A), the relative density of extract (B) and refined paste (C) as factors. **Results** The best condition in the paste preparation process with different adjuvants was as follows: brown sugar (A₁ 18%—23%, B₁ 1.210—1.260, and C₁ 1.310—1.360), *Cervi Cornus Colla* (CCC, A₂ 14%—16%, B₂ 1.200—1.250, and C₂ 1.230—1.270), *Testudinis Carapacis et Plastris Colla* (TCPC, A₃ 12%—15%, B₃ 1.190—1.230, and C₃ 1.210—1.240), *Asini Corii Colla* (ACC, A₄ 5.0%—8.0%, B₄ 1.190—1.220, and C₄ 1.190—1.220). **Conclusion** The parameters in the preparation technology of the paste with different adjuvants are accurate and feasible and the quality meets the requirement.

Key words: paste; adjuvants; preparation technology; relative density; quality control

膏方是一种具有营养滋补和预防治疗综合作用的成药, 其在大型复方汤剂的基础上, 根据人的不同体质、不同临床表现而确立不同处方, 经浓煎后掺入特定的辅料制成的一种稠厚状半流质或冻状剂型^[1]。有关膏方辅料的文献报道大多以阿胶为主, 其他辅料的报道较少, 且内容未见有关收膏过程的具体操作步骤及相应的控制参数。本实验选定山西省中医药研究院常用的4种不同辅料(红糖、鹿角胶、龟甲胶、阿胶)熬制膏方, 进行系统研究; 以膏方的性状特征、成膏率以及主要药味检测结果为综合控制指标, 考察辅料使用量、前处理方法及收膏终点的控制, 本实验设计简单、易行, 指标控制准确,

为基层医院膏方生产、控制指标的检测提供一种切实可行的方法。

1 仪器与材料

Agilent 1200 高效液相色谱仪 (Agilent 公司), BP211D、BP310P 电子天平 (德国 Sartorius 公司)。

实验所用药材饮片均购自亳州中药材市场, 经山西省食品药品监督管理局高天爱教授鉴定, 各味中药饮片均符合《中国药典》2010年版规定。

人参皂苷 Rb₁ (批号 110704-200319)、人参皂苷 Re (批号 0754-200013)、人参皂苷 Rg₁ (批号 110703-200323)、黄芪甲苷 (批号 110781-200613)、芍药苷 (批号 0736-201035)、乌头碱 (批号 0720-

收稿日期: 2012-08-22

作者简介: 刘霞 (1965—), 女, 山西闻喜人, 主任药师, 从事中药新药开发研究。Tel: (0351)4668308 E-mail: liuxia650829@126.com
网络出版时间: 2013-01-16 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130116.1023.001.html>

9807)、葛根素(批号 110752-200912)、桂皮醛(批号 111710-200719)对照品均由中国食品药品检定研究院提供。

2 方法与结果

2.1 辅料及处方选择

红糖,味甘,性温,适用于血虚、脾胃虚寒者,清暑益气膏具有益气养阴、行气利水之功效,配伍红糖做辅料收膏可以增强疏肝、利水、和胃之功效^[2]。鹿角胶,味甘、咸,性温,适用于肾阳虚衰、精血不足者,附桂六味鹿角膏具有温中祛寒、温阳利水之功效,配伍鹿角胶可以增强补肾阳、益精血的作用^[1]。龟甲胶,味甘、咸,性平,适用于阴虚血亏,劳热骨蒸者,镇肝熄风膏具有镇肝熄风、滋阴潜阳之功效,配伍龟甲胶可以增强滋阴潜阳、益肾健骨的作用^[1]。阿胶,味甘,性平,适用于血虚、虚劳咳嗽、月经不调者,芪脉地黄膏具有益气复脉、滋阴补血之功效,配伍阿胶可以增强填精益血的作用^[1]。

(1)清暑益气膏:黄芪、党参、麦冬、五味子、陈皮、青皮、神曲、黄柏、葛根、苍术、白术、升麻、泽泻、当归、甘草、人参等,本方由李东垣所著《脾胃论》中清暑益气汤化裁而来。(2)附桂六味鹿角膏:附子、肉桂、甘草、党参、白术、干姜、熟地、山药、山茱萸、丹皮、茯苓、泽泻、人参、鹿角胶等,本方由张仲景所著《金匮要略》中金匱肾气丸化裁而来。(3)镇肝熄风膏:白芍、天冬、元参、麦芽、赭石、龙牡各、牛膝、茵陈、甘草、川楝子、龟板胶等,本方由张锡纯所著《医学衷中参西录》中镇肝熄风汤化裁而来。(4)芪脉地黄膏:黄芪、党参、麦冬、五味子、生地、丹皮、茯苓、泽泻、苍术、当归、肉桂、黄连、防己、人参、阿胶等,本方源自本院临床经验方。

2.2 提取工艺考察及结果

以出膏率为评价指标,加水倍数、浸泡时间、煎煮时间、煎煮次数为4因素。采用L₉(3⁴)正交试验优化4种不同辅料膏方的最佳提取工艺参数^[3],结果见表1。

2.3 辅料前处理

红糖:将红糖放入锅内加热炒之,用锅铲不断搅拌,以防滞底焦枯,待糖全部熔化呈老黄色时直接用来收膏,或继续加入适量的水沸腾后再收膏。胶类:阿胶、鹿角胶、龟甲胶等胶在加入膏前先打碎,加入适量黄酒浸泡过夜,另炖使熔化。

表1 提取工艺考察结果

Table 1 Results of extraction technology

处方	提取工艺
清暑益气膏	10~12 倍量水浸泡 4 h, 提取 3 次 (1 h + 1 h + 30 min)
附桂六味鹿角膏	(附子先煎 1 h) 8~10 倍量水浸泡 4 h, 提取 3 次 (40 min + 1 h + 30 min)
镇肝熄风膏	(赭石、龙牡先煎 40 min) 6~8 倍量水浸泡 2 h, 提取 3 次 (30 min + 1 h + 30 min)
芪脉地黄膏	10~12 倍量水浸泡 4 h, 提取 3 次 (1 h + 1 h + 30 min)

2.4 收膏工艺考察

2.4.1 收膏工艺过程 按照星点设计的方案收膏,分别取各处方药材 20 份,每份为 15 d 汤药方剂量,按照优选的提取工艺提取,滤过,得到提取液。提取液于电磁灶上加热,随时除去浮沫,待药汁稍转浓时,如有需要加入人参生药细粉的在此时加入,搅匀,继续加热浓缩至设定的相对密度,即得“清膏”。清膏用文火加热,把按设定要求前处理好的辅料加入清膏内,不断搅拌,待浓缩至设定的相对密度,停火,收膏完成^[4]。

2.4.2 相对密度测定^[1] 本实验所测的相对密度是在清膏浓缩即成和膏方即将出锅时进行测试。取 5~8 g 的清膏或膏滋,精密称定,精密加入 2 倍量的新鲜蒸馏水,搅匀,作为供试液,测定相对密度。

2.4.3 不溶物检查^[1] 取不同辅料的膏方各 5 g,加热水 200 mL,搅拌使之溶化,放置 3 min 后观察,结果均未发现焦屑等异物。

2.4.4 薄层色谱检测 清暑益气膏检测黄芪、人参、葛根;附桂六味鹿角膏检测附子、人参;镇肝熄风膏检测白芍;芪脉地黄膏检测黄芪、人参、黄连。药材 TLC 定性检测均按照《中国药典》2010 年版方法。

2.4.5 定量测定 清暑益气膏检测葛根素;附桂六味鹿角膏检测桂皮醛;镇肝熄风膏检测芍药苷;芪脉地黄膏检测黄芪甲苷;实验结果用转移率表示。

转移率 = 膏方所检测药材有效成分质量 / 相同量单味药材有效成分质量

(1)清暑益气膏中葛根素检测:①色谱条件:色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm),柱温 40 °C,流动相为甲醇-水 (25 : 75),检测波长 250 nm,体积流量 1.0 mL/min,进样量 10 μL。②对照品溶液制备:取葛根素对照品

用30%乙醇制成含葛根素55.0 μg/mL的溶液。③供试品溶液制备：取本品约2 g，精密称定，置锥形瓶中，精密加入30%乙醇25 mL，密塞，称定质量，超声处理45 min，放冷，再称定质量，用30%乙醇补足减失的质量，滤过，取续滤液，即得。采用外标一点法定量。

(2) 附桂六味鹿角膏中桂皮醛检测：①色谱条件：色谱柱同葛根素检测，柱温为30 ℃，流动相为乙腈-0.1%磷酸(35:65)，检测波长285 nm，体积流量为1.0 mL/min，进样量10 μL。②对照品溶液制备：取桂皮醛对照品用甲醇制成12.0 μg/mL的溶液。③供试品溶液制备：取本品约10 g，精密称定，置锥形瓶中，精密加入甲醇25 mL，密塞，称定质量，加热回流30 min，放冷，再称定质量，用甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。采用外标一点法定量。

(3) 镇肝熄风膏中芍药苷检测：①色谱条件：色谱柱同葛根素检测，流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液(14:86)，检测波长230 nm；体积流量1.0 mL/min，柱温25 ℃，进样量10 μL。②对照品溶液制备：取芍药苷对照品加甲醇制成0.435 mg/mL的溶液。③供试品溶液制备：称取3 g镇肝熄风膏，精密称定，置50 mL具塞锥形瓶中，加入50%乙醇25 mL，称定质量，超声处理30 min，冷却，用稀乙醇补足减失的质量，摇匀，滤过，取续滤液，用微孔滤膜滤过，即得。采用外标一点法定量。

(4) 芪脉地黄膏中黄芪甲苷检测：①色谱条件：色谱柱同葛根素检测，流动相为乙腈-水溶液(30:

70)，检测波长为200 nm；体积流量为1.0 mL/min，柱温20 ℃，进样量10 μL。②对照品溶液制备：取黄芪甲苷对照品适量，加甲醇制成76.0 μg/mL的溶液。③供试品溶液制备：称取30 g芪脉地黄膏，精密称定，置索氏提取器，加入甲醇150 mL，加热回流至提取物无色，滤过，浓缩，残渣加水25 mL，用乙醚洗2次，再用水饱和正丁醇提取3次，合并正丁醇部位，用氨试液洗2次，正丁醇部位蒸干，用5 mL甲醇溶解，定容，即得。采用外标一点法定量。

2.5 多指标综合评分法

膏方成型质量指标有其客观评价的相对经验标准，依据这一标准及各指标的控制要求和经验值，权衡其对膏方成型性的贡献，对指标进行评分，越大越好者直接评分，越小越好者取倒数作为评分，适宜范围好者越接近范围评分越高，以使各指标评分结果越高表示成型性越好^[5]。多指标综合评分法见表2。

2.6 星点设计优化收膏工艺

2.6.1 试验设计 根据预试验结果，选择辅料的使用量(A)、清膏相对密度(B)和成品膏的相对密度(C)为自变量，因素水平见表3~6。星点试验设计以红糖为辅料的膏方为例，其他辅料的星点设计与此类同，不再赘述。按照星点试验设计收膏。以膏方的性状特征、服药量、药材检出情况为指标，每个指标的评分均标准化为0~1之间的“归一值(OD)”，各指标OD按下式计算几何平均数，得总评OD。结果见表7。

表2 多指标综合评分法的内容

Table 2 Contents of multi-index comprehensive score method

项目	控制指标	评分方法	评分结果
性状特征 (16分)	外观	色泽均匀、无焦臭、异味：1分；无糖结晶析出：1分	左边各评分相加，即是膏方综合评分。经组间比较，膏方性状指标较好者可酌情给予1/5~4/5比例的设定分值
	口感	润滑：1分；甜度适宜：2分	
	流动性	流动性适宜：3分	
	黏度	用玻璃棒适宜搅拌：1分；用汤匙适宜舀起：1分；直接服用适宜下咽：1分	
	水溶性	无焦屑：1分；用水调服时水溶性好、搅拌即溶：2分	
服药量 (8分)	其他	清膏与辅料混合后收膏时间短、收膏过程感觉好：2分	
	服药质量	60 g ≤ m ≤ 90 g：4分；m < 60 g：m/15分；90 g < m < 120 g：2分；其他：0分(m是每天服药总质量，可分2~3次服用)	
	服药体积	V ≤ 30 mL：4分；30 < V ≤ 90 mL：120/V分；其他：0分(V是每天服药总体积，可分2~3次服用)	
药材检测 (6分)	定性	符合规定：2分	
	定量	转移率×4分	

表3 红糖-清暑益气膏收膏工艺因素水平表

Table 3 Factors and levels of collection process for Brown Sugar-Qingshu Yiqi Paste

水平	红糖使用量 (A ₁) / %	清膏相对密度 (80 °C, B ₁)	成品膏相对密度 (80 °C, C ₁)
-1.732	15.00	1.150~1.155	1.250~1.255
-1	17.11	1.177~1.182	1.277~1.282
0	20.00	1.215~1.220	1.315~1.320
1	22.89	1.253~1.258	1.353~1.358
1.732	25.00	1.280~1.285	1.380~1.385

表4 鹿角胶-附桂六味鹿角膏收膏工艺因素水平表

Table 4 Factors and levels of collection process for CCC-Fugui Liuwei Lujiao Paste

水平	鹿角胶使用量 (A ₂) / %	清膏相对密度 (80 °C, B ₂)	成品膏相对密度 (80 °C, C ₂)
-1.732	12.00	1.120~1.125	1.200~1.205
-1	13.69	1.145~1.150	1.217~1.222
0	16.00	1.180~1.185	1.240~1.245
1	18.31	1.215~1.220	1.263~1.268
1.732	20.00	1.240~1.245	1.280~1.285

表5 龟板-镇肝熄风膏收膏工艺因素水平表

Table 5 Factors and levels of collection process for TCPC-Zhengan Xifeng Paste

水平	龟甲胶使用量 (A ₃) / %	清膏相对密度 (80 °C, B ₃)	成品膏相对密度 (80 °C, C ₃)
-1.732	9.00	1.100~1.105	1.180~1.185
-1	10.89	1.125~1.130	1.197~1.202
0	13.50	1.160~1.165	1.220~1.225
1	16.11	1.195~1.200	1.243~1.248
1.732	18.00	1.220~1.225	1.260~1.265

表6 阿胶-芪脉地黄膏收膏工艺因素水平表

Table 6 Factors and levels of collection process for ACC-Qimai Dihuang Paste

水平	阿胶使用量 (A ₄) / %	清膏相对密度 (80 °C, B ₄)	成品膏相对密度 (80 °C, C ₄)
-1.732	5.00	1.100~1.105	1.180~1.185
-1	7.11	1.125~1.130	1.197~1.202
0	10.00	1.160~1.165	1.220~1.225
1	12.89	1.195~1.200	1.243~1.248
1.732	15.00	1.220~1.225	1.260~1.265

表7 红糖-清暑益气膏收膏工艺星点设计及结果

Table 7 Central composite design and results of Brown Sugar-Qingshu Yiqi Paste

试验号	A ₁	B ₁	C ₁	外观	口感	流动性	黏度	水溶性	其他	服药质量	服药体积	药材定性	药材定量	总评 OD
1	-1	-1	-1	2.0	2.40	2.50	2.90	3.00	1.75	3.7	1.72	2.00	2.04	0.099 4
2	1	-1	-1	2.0	2.70	2.80	2.90	3.00	1.90	4.0	1.71	2.00	2.14	0.236 6
3	-1	1	-1	2.0	2.40	2.55	2.85	3.00	1.60	3.7	1.66	2.00	2.06	0.063 9
4	1	1	-1	2.0	2.70	2.80	2.85	3.00	1.75	4.0	1.63	2.00	2.14	0.105 5
5	-1	-1	1	1.7	2.70	2.80	3.00	2.70	1.20	3.5	1.94	1.90	1.74	0.048 5
6	1	-1	1	2.0	2.40	2.55	3.00	2.60	1.30	3.6	1.86	2.00	1.89	0.068 7
7	-1	1	1	1.7	2.70	2.75	2.95	2.65	1.75	3.5	1.93	1.85	1.84	0.102 9
8	1	1	1	2.0	2.48	2.65	3.00	2.70	1.75	3.6	1.85	2.00	1.90	0.143 4
9	-1.732	0	0	2.0	2.20	2.60	3.00	3.00	1.90	3.3	1.79	1.85	1.81	0.041 6
10	1.732	0	0	1.7	2.30	2.50	2.90	3.00	1.90	4.0	1.73	2.00	1.97	0.072 1
11	0	-1.732	0	2.0	2.70	2.80	3.00	3.00	1.60	4.0	1.74	2.00	2.07	0.226 0
12	0	1.732	0	2.0	2.70	2.85	2.95	3.00	1.80	4.0	1.76	2.00	2.21	0.315 4
13	0	0	-1.732	1.7	2.20	2.45	2.50	3.00	1.60	2.0	1.60	2.00	1.77	0.000 0
14	0	0	1.732	1.2	2.10	2.10	3.00	1.80	1.00	3.6	2.07	1.67	1.64	0.000 0
15~20	0	0	0	2.0	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00	4.0	1.84	2.00	2.42	0.714 5

总评 OD=(d₁d₂……d_k)^{1/k} (k 为指标数)

对取值越小越好的指标和取值越大越好的指标, 分别采用 Hassan 方法进行数学转换求“归一值”, 即 d_{min} 和 d_{max}。

$$d_{\min} = (Y_{\max} - Y_i) / (Y_{\max} - Y_{\min})$$

$$d_{\max} = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$$

2.6.2 模型拟合 根据结果, 用 SPSS 13.0 统计数据, 以总评 OD 值为因变量对各因素进行多元线性

回归和二项式方程拟合,模型的好坏通过相关系数(r)进行判断。拟合后所得多元线性拟合方程 $Y=0.291+0.021 X_1+0.008 X_2-0.010 X_3$ ($r=0.072$),二项式拟合方程 $Y=-417.697+133.151 X_1+220.265 X_2+412.557 X_3-260.884 X_1^2-103.701 X_2^2-167.772 X_3^2-8.571 X_1X_2-13.442 X_1X_3+25.597 X_2X_3$ ($r=0.998$)。多元线性回归拟合方程的 r 较低,表示自变量与因变量之间线性相关性较差,所以不宜用线性模型。而多元二项式回归方程的 r 较高,拟合度高,预测性较好,故选择二项式拟合模型为最佳模型。

2.6.3 效应面优化 根据所拟合的二项式方程,应用 Origin 8.0 统计软件绘制三维效应面,从中筛选出红糖辅料膏方的较佳工艺水平。同法得出其他 3 种辅料膏方制备的最佳工艺,结果见表 8。

2.7 最佳工艺验证

文献报道,膏方处方中每味药的用量一般按每

表 8 不同辅料膏方最佳制备工艺

Table 8 Optimum preparation process of paste with different adjuvants

辅料	辅料使用量 / %	清膏相对密度	成品膏相对密度
红糖	18~23	1.210~1.260	1.310~1.360
鹿角胶	14~16	1.200~1.250	1.230~1.270
龟甲胶	12~15	1.190~1.230	1.210~1.240
阿胶	5~8	1.190~1.220	1.190~1.220

天汤药方剂量的 1/2~1/3 为宜^[6]。分别取各处方药材 3 份,每份为 15 d 汤药方剂量(膏方 30 d 服用量),按照优选的最佳制备工艺条件重复 3 次,计算偏差,偏差均小于 3%。经星点设计优选出的 4 种不同辅料的膏方均具有适宜的流动性和黏度,具光泽,口感润滑,味甜或微苦,适宜直接口服或用热水融化后再服用,且水溶性较好。膏方服用质量及服药体积均适宜,结果见表 9。主要药味定性检测均符合《中国药典》2010 年版规定。

表 9 4 种不同辅料膏方每日服用量

Table 9 Daily dose of paste with four kinds of adjuvants

处 方	药材用量 / g	成品膏量	成膏率 / %	每日服用量×3 次
清暑益气膏	3 020	2 560~2 730 g / 1 950~2 040 mL	84.5~90.0	28~30 g / 21~23 mL
附桂六味鹿角膏	2 100	1 700~1 870 g / 1 370~1 450 mL	81.0~89.0	18~21 g / 15~17 mL
镇肝熄风膏	2 620	1 550~1 680 g / 1 270~1 310 mL	59.0~64.0	17~19 g / 14~15 mL
芪脉地黄膏	2 220	1 940~2 020 g / 1 600~1 740 mL	87.5~91.0	21~23 g / 17~20 mL

3 讨论

3.1 辅料的选择和使用

红糖为辅料时,膏方黏度较小,且受红糖用量及膏方相对密度的影响较小,收膏程度主要受口感和成膏率(影响每日服药量)的影响。阿胶为辅料时,膏方黏度较大,溶解速度较慢,且受阿胶用量和膏方相对密度的影响较大,受温度影响较敏感,低温时容易结冻;因此,收膏时需要综合考虑阿胶的药用剂量、膏方的相对密度、成膏率、温度等因素。鹿角胶和龟甲胶为辅料时,膏方黏度略显黏稠,但不及阿胶,且受温度影响略显小,低温不结冻或结冻后在室温下恢复流动性较快,收膏程度主要受辅料用量和成膏率的影响。

3.2 膏方制备过程中控制指标的选择

实验中发现,在保证膏方性状稳定的前提下,辅料使用量越多,膏方相对密度越小,成膏率越大,病人每日服用量也越大。因此,膏方制备应综合考虑膏方性状和成膏率两个因素,在辅料药用剂量范

围内优选辅料最佳使用量。

3.3 膏方制备过程中影响因素的选择

课题组前期研究发现,膏方的含水量、动力黏度等数据波动较大,受处方药味数量、组成及性质等影响较大,故没列入正文。本实验选择数据相对稳定并且容易随时检测的相对密度这一参数来控制收膏的火候,结果较好。

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2010.
- [2] 于开彬.试述中药膏方辅料应用及制作要点[J].实用中医药杂志,2010,26(12):879.
- [3] 陈燕芬,陈丽娟,谢文健,等.出膏率在控制膏方煎煮方面的正交研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):11-12.
- [4] 华学珍.煎膏剂的制备技术[J].山西医药杂志,2008,37(9):850.
- [5] 赵晓宏,陈迪华,斯建勇,等.多指标综合评分法研究中药新药片剂成型处方[J].中成药,2002,24(8):579-581.
- [6] 雷茂华.从药剂学角度谈中药个体膏方的拟方、制备及服用[J].白求恩医学院学报,2010,8(6):461-462.