

提高燻桃仁鞣基值指标合格率

缪兴华 许冬冬 仲波 邱海月 殷佳琪

扬子江药业集团江苏龙凤堂中药有限公司 江苏泰州 225321

摘要: 燻桃仁其原药材为蔷薇科植物桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 或山桃 *Prunus davidiana* (Carr.) Franch. 的干燥成熟种子。果实成熟后采收, 除去果肉和核壳, 取出种子, 晒干。生产时取净桃仁, 照燻法, 用时捣碎。燻: 取待炮制品投入沸水中, 翻动片刻, 捞出。有的种子类药材, 燻至种皮由皱缩至舒展、易搓去时, 捞出, 放入冷水中, 除去种皮, 晒干。

本品呈扁长卵形, 长 1.2 ~ 1.8cm, 宽 0.8 ~ 1.2cm, 厚 0.2 ~ 0.4cm。表面浅黄白色, 一端尖, 中部膨大, 另端钝圆稍偏斜, 边缘较薄。子叶 2, 富油性。气微香, 味微苦。燻桃仁苦、甘、平, 归心、肝、大肠经, 具有活血祛瘀、润肠通便、止咳平喘的功效, 用于经闭痛经、癥瘕痞块、肺痛肠痛、跌扑损伤、肠燥便秘、咳嗽气喘。

关键词: 燻桃仁; 鞣基值; 指标; 合格率

第二部分 选题立项

一、选题理由

桃仁是临床常用药, 炮制方法主要有燻制, 以燻桃仁最为常见。桃仁富含丰富的不饱和脂肪酸, 燻制过程受高温高水分的影响, 极易氧化酸败, 造成鞣基值超标。因燻桃仁为中药饮片 1 号车间新增品种, 暂未确定客观、科学的炮制工艺参数以及炮制工艺规范, 从而无法保证其饮片的质量和炮制工艺的稳定性。目前中药饮片 1 号车间共开展了 9 批燻桃仁小试生产, 除去三批合格的燻桃仁鞣基值含量分别为 10.7、7.9、9.9 (药典标准: 应不得过 11.0), 其余 6 批检测结果远超出国家药典标准, 均不符合标准规定。为提高燻桃仁鞣基值的指标合格率, 确保后续工艺验证的合理性, 故开展本次攻关活动。

二、设定目标

根据领导要求, 我们将攻关目标设定为: 燻桃仁鞣基值指标合格率为 100.0%。

第三部分 原因分析及要因确认

一、原因分析

小组成员应用“头脑风暴法”, 利用鱼骨图分析工具, 从人员、设备、物料、方法、环境、检测这六个方面来分析燻桃仁鞣基值不合格的原因。

通过分析讨论和总结, 共找出 11 条可能造成燻桃仁鞣基值不合格的原因, 具体如下:

操作人员上岗培训不到位

设备维护保养不到位

原药材储存周期过长

原药材储存温湿度不在规定范围内

沸水烫洗时间过长

冷水浸泡时间过长

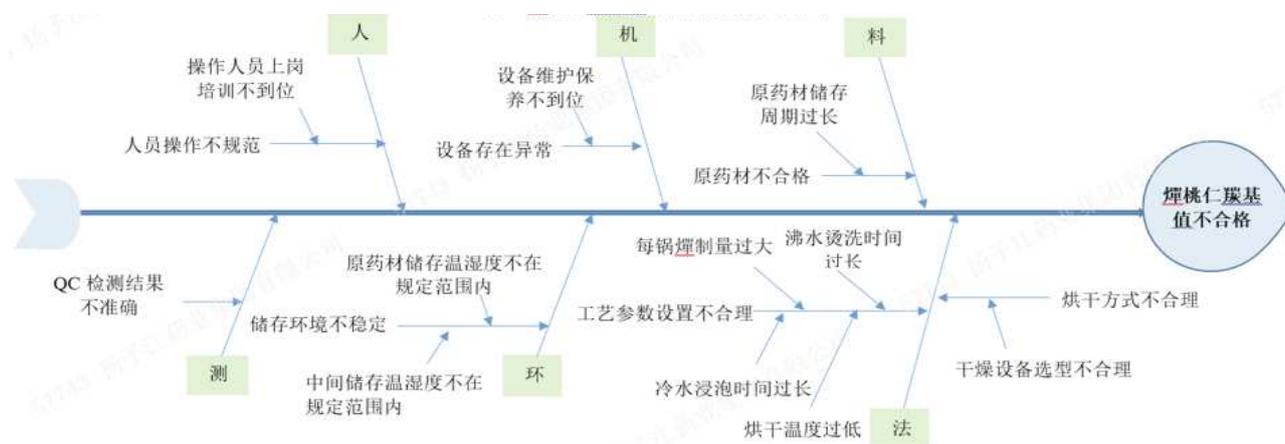
烘干温度过低

干燥设备选型不合理

单锅燻制量过大

作者简介:

1. 缪兴华, 出生年份: 1964.11, 籍贯: 江苏南京, 民族: 汉, 性别: 男, 学历: 本科, 职称: 主管药师, 毕业院校: 中国药科大学, 研究方向: 中药炮制, 邮箱: miaoxinghua@yangzijiang.com。
2. 许冬冬, 出生年份: 1982.09, 籍贯: 黑龙江, 民族: 汉, 性别: 女, 学历: 硕士, 职称: 中级工程师, 毕业院校: 黑龙江中医药大学, 研究方向: 中药学, 邮箱: xudongdong@yangzijiang.com。
3. 仲波, 出生年月份: 1989.03, 籍贯: 江苏泰州, 民族: 汉, 性别: 男, 学历: 本科, 职称: 无, 毕业院校: 南京医科大学, 研究方向: 中药学, 邮箱: zhongbo@yangzijiang.com。
4. 邱海月, 出生年月份: 1997.09, 籍贯: 江苏泰州, 民族: 汉, 性别: 女, 学历: 本科, 职称: 无, 毕业院校: 徐州工程学院, 研究方向: 中药学, 邮箱: 1104719660@qq.com。
5. 殷佳琪, 出生年月份: 1997.12, 籍贯: 江苏泰州, 民族: 汉, 性别: 女, 学历: 本科, 职称: 无, 毕业院校: 中国药科大学, 研究方向: 中药学, 邮箱: 473217580@qq.com。



QC检测结果不准确

中间产品储存温湿度不在规定范围内

二、要因确认

为找出末端因素, 小组成员对其进行进一步的分析讨论, 采用现场观察和查资料等形式对以上原因进行了逐一确认。经过对末端因素的逐一确认, 我们确定了导致燻桃仁羰基值不合格的关键因素为:

沸水烫洗时间过长

冷水浸泡时间过长

烘干温度过低

干燥设备选型不合理

单锅煨制量过大

第四部分 制定对策

针对上述影响燻桃仁羰基值的主要因素, 小组成员根据5W1H原则制定了相应的对策, 具体如下表1。

第五部分 对策实施过程

一、对策实施一

车间以羰基值为检测指标, 首先用 $L_9(3^4)$ 正交表找出4因素(沸水烫洗时间、冷水浸泡时间、烘干方式、烘干温度)的最佳组合, 最佳控制工艺参数, 生产出合格的燻桃仁。取桃仁原药材进行煨制, 干燥结束后送至精选间筛去表皮, 精选完毕后车间取样送至化验室检测

表1 对策措施表

序号	主要原因	对策	目标	措施	负责人	地点	完成时间
1	沸水烫洗时间过长	以羰基值为检测指标, 用 $L_9(3^4)$ 正交试验找出沸水烫洗时间、冷水浸泡时间、烘干方式、烘干温度的最佳组合	选出最低燻桃仁羰基值的工艺参数	若烫洗时间设置过短, 不易达到烫洗效果(微膨起), 不便于后续脱皮效果, 因沸水烫洗时间为10分钟时羰基值为边缘数据, 故分别设置沸水烫洗时间为3min、5min、8min	刘祥富	中药饮片1号车间	2021.01.30
2	冷水浸泡时间过长			若冷水浸泡时间设置过短, 则无法达到冷却效果, 不便于后续脱皮, 因冷水浸泡时间为10分钟时, 羰基值为边缘数据, 故分别设置冷水浸泡时间为3min、5min、8min			
3	烘干温度过低			因烘干温度设定为70℃时, 羰基值检验开始合格, 故分别设置烘干温度为70℃、75℃、80℃			
4	设备选型不合理			分别设置烘干方式为带式干燥、热风循环烘箱及真空减压干燥			
5	单锅煨制量过大	确定最佳工艺参数后, 分别开展不同批量的生产	选出最佳单锅煨制量, 实现燻桃仁羰基值指标合格率100.0%	车间正常生产时的单锅煨制量最大为80kg, 选用单锅煨制量的30%-80%来进行小试生产, 煨制量分别为: 24kg、32kg、40kg、48kg、56kg、64kg进行生产	刘祥富	中药饮片1号车间	2021.03.30

水分、羰基值, 共进行9组实验, 小试生产批量为5kg, 检测结果详见下表(样品编号原则: 桃仁首字母-序号、焯桃仁首字母-序号)。

表2 正交实验各因素、水平

水平	A因素 沸水烫洗时间 (min)	B因素 冷水浸泡时间 (min)	C因素 烘干方式	D因素 烘干温度 (°C)
1	3	3	热风循环烘箱	70
2	5	5	带式干燥机	75
3	8	8	真空减压干燥	80

表3 正交实验表

因素	A	B	C	D	羰基值
桃仁	N/A				0.1
实验1	1	1	1	1	4.9
实验2	1	2	2	2	3.5
实验3	1	3	3	3	31.2
实验4	2	1	2	3	1.3
实验5	2	2	3	1	32.1
实验6	2	3	1	2	4.7
实验7	3	1	3	2	31.2
实验8	3	2	1	3	5.6
实验9	3	3	2	1	5.1
I = 位极1之和	13.200	12.467	5.067	14.033	I + II + III =39.867
II = 位极2之和	12.700	13.733	3.300	13.133	
III = 位极3之和	13.967	13.667	31.500	12.700	
极差R	1.267	1.267	28.200	1.333	

本次小试开展采用正交实验的方法, 可通过检测结果确定沸水烫洗时间、冷水浸泡时间、烘干温度、烘干方式的组合。根据小试结果可知, 桃仁原药材羰基值检测结果为0.1, 焯制后羰基值均有不同程度的升高。除使用真空减压干燥生产的3组焯桃仁羰基值超标, 使用带式干燥机、热风循环烘箱生产的6组焯桃仁酸败度均符合标准要求。当小试单锅焯制量为5.0kg时, 其中“沸水烫洗时间5min、冷水浸泡时间3min、烘干方式: 带式干燥机、烘干温度80°C”的组合方式生产的焯桃仁羰基值最低。

二、对策实施二

通过正交试验找出最佳工艺参数后, 以“沸水烫洗时间5min、冷水浸泡时间3min、烘干方式: 带式干燥机、烘干温度80°C”的组合方式进行生产。车间小试时单锅焯制量为5kg/批, 根据正交实验样品检验结果得知, 批量为5kg/批生产出的焯桃仁羰基值远远低于法定标准。又因单锅焯制量过大则容易造成沸水烫洗、冷水浸泡不均匀, 不便于脱皮处理, 为找出在合适工艺参数下生产合格焯桃仁的最大焯制量, 提高车间生产效率, 故车间

采用单锅焯制量的30%~80% (单锅焯制量最大80kg), 焯制量分别为: 24kg、32kg、40kg、48kg、56kg、64kg的单锅焯制量来试验。因焯桃仁焯制量达到48kg时, 羰基值已过药典标准, 故车间取消开展焯制量为56kg、64kg的小试生产。数据统计如下表所示:

表4 焯桃仁检测结果记录表

样品编号	批量	羰基值
TR-1 (桃仁原药材)	N/A	2.6
CTR-1	24kg	7.4
CTR-2	24kg	7.5
CTR-3	24kg	7.0
CTR-4	32kg	8.4
CTR-5	32kg	8.5
CTR-6	32kg	8.0
CTR-7	40kg	10.8
CTR-8	40kg	10.5
CTR-9	40kg	10.7
CTR-10	48kg	12.5
CTR-11	48kg	12.4
CTR-12	48kg	12.1

结论: 以“沸水烫洗时间5min、冷水浸泡时间3min、烘干方式: 带式干燥机、烘干温度80°C”的组合方式, 分别采用批量24kg、32kg、40kg、48kg、56kg、64kg进行生产, 根据羰基值检测结果可知, 生产批量为40kg时, 焯桃仁羰基值接近于法定标准(法定标准: 应不得过11.0)为边缘数据。故车间后续生产时干燥的批量应 $\leq 32\text{kg}$, 方可保证生产出的焯桃仁羰基值符合标准规定, 焯桃仁羰基值指标合格率达到100%。

至此, 定的对策已全部完成实施, 并达成相应目标。

第六部分 效果检查

通过以上技术攻关, 小组初步探索出焯桃仁生产时的最佳组合参数, 为确保攻关效果、提高生产效率, 车间以“沸水烫洗时间5min、冷水浸泡时间3min、烘干方式: 带式干燥机、烘干温度80°C、单锅焯制量为32kg”的参数再次开展三批焯桃仁的中试, 并送样检测, 检测结果分别为8.0、8.3、8.1, 均符合标准规定, 实现了目标值焯桃仁羰基值指标合格率为100.0%。通过本次攻关活动, 车间可初步生产出符合中国药典质量标准要求的焯桃仁, 焯桃仁羰基值指标合格率为100.0%。本次问题的成功解决, 不仅可使焯桃仁生产合格率达到100%, 保证了产品的质量, 通过小组活动, 应用头脑风暴法来提高成员发散思维, 提高员工在生产过程中进行思考的积极性。

参考文献:

中国药典 一部 2005。