

# 海南省药品监督管理局中药配方颗粒质量标准征求意见稿

## 蝉蜕配方颗粒

### Chantui Peifangkeli

【来源】本品为蝉科昆虫黑蚱*Cryptotympana pustulata* Fabricius的若虫羽化时脱落的皮壳经炮制并按标准汤剂的主要质量指标加工制成的配方颗粒。

【制法】取蝉蜕饮片6000g，加水煎煮，滤过，滤液浓缩成清膏（干浸膏出膏率为2%~6%），加入辅料适量，干燥（或干燥，粉碎），再加入辅料适量，混匀，制粒，制成1000 g，即得。

【性状】本品为浅灰色至灰褐色的颗粒；气微，味淡。

【鉴别】取本品适量，研细，取0.5g，加1%碳酸氢铵溶液25ml，超声处理30分钟，用微孔滤膜滤过，取续滤液1ml，置进样瓶中，加胰蛋白酶溶液100μl（取序列分析用胰蛋白酶，加1%碳酸氢铵溶液制成每1ml含1mg的溶液，临用时配制），摇匀，37℃恒温酶解12小时，作为供试品溶液。另取蝉蜕对照药材0.5g，加1%碳酸氢铵溶液25ml，加热回流30分钟，放冷，用微孔滤膜滤过，同法制成对照药材溶液。照高效液相色谱-质谱法（中国药典2020年版通则0512和通则0431）试验，以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（柱长为100mm，内径为2.1mm，粒径为1.6~1.8μm）；以乙腈为流动相A，以0.2%甲酸溶液为流动相B，按下表中的规定进行梯度洗脱；流速为每分钟0.3ml。采用质谱检测器，电喷雾正离子模式（ESI+），进行多反应监测（MRM），选择质荷比（m/z）530.8（双电荷）→632.3和m/z 530.8（双电荷）→761.4作为检测离子对。取蝉蜕对照药材溶液，进样2μl，按上述检测离子对测定的MRM色谱峰的信噪比均应大于3：1。

时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0~12	10	90
12~13	10→80	90→20
13~16	80	20

吸取供试品溶液2μl，注入高效液相色谱-质谱联用仪，测定。以质荷比（m/z）530.8（双电荷）→632.3和m/z 530.8（双电荷）→761.4离子对提取的供试品离子流色谱中，应同时呈现与对照药材色谱保留时间一致的色谱峰。

【特征图谱】氨基酸照高效液相色谱法（中国药典2020年版通则0512）测定。

色谱条件与系统适用性试验 同[含量测定]氨基酸项。

参照物溶液的制备 取[含量测定]氨基酸项下的对照品溶液，作为对照品参照物溶液。另取苏氨酸对照品、酪氨酸对照品、缬氨酸对照品、L-异亮氨酸对照品适量，加0.1mol/L

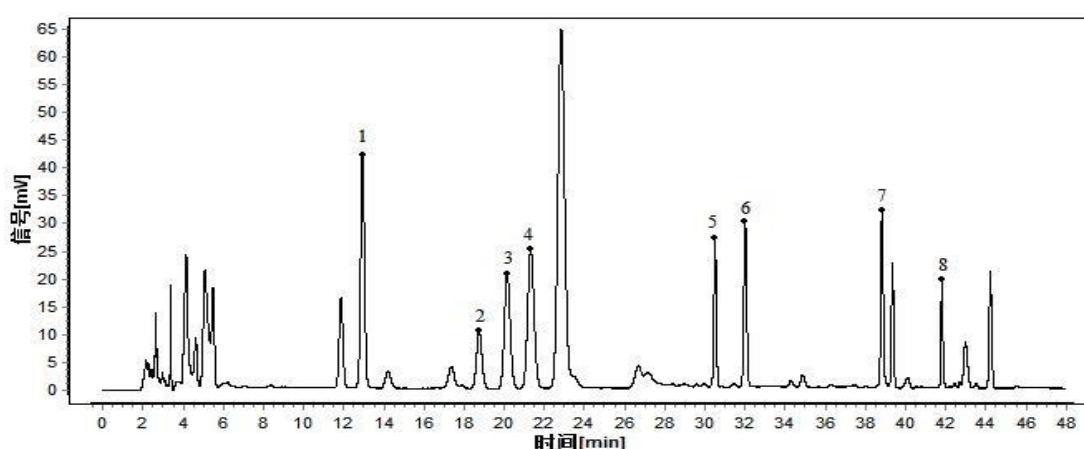
盐酸溶液制成每1ml各含50 $\mu$ g的混合溶液，作为对照品参照物溶液。

**供试品溶液的制备** 同[含量测定]氨基酸项。

精密量取上述参照物溶液和供试品溶液各5ml，分别置25ml量瓶中，各加0.1mol/L异硫氰酸苯酯（PITC）的乙腈溶液2.5ml和1mol/L三乙胺的乙腈溶液2.5ml，摇匀，室温放置1小时后，用50%乙腈稀释至刻度，摇匀。取10ml，加正己烷10ml，振摇，放置10分钟，取下层溶液，滤过，取续滤液，即得。

**测定法** 分别精密吸取衍生化后的参照物溶液与供试品溶液各5 $\mu$ l，注入液相色谱仪，测定，即得。

供试品色谱中应呈现8个特征峰，且应分别与相应对照品参照物峰保留时间相对应。



对照特征图谱（氨基酸）

峰1：甘氨酸；峰2：苏氨酸；峰3：丙氨酸；峰4：脯氨酸；峰5：酪氨酸；峰6：缬氨酸；峰7：L-异亮氨酸；峰8：苯丙氨酸

参考色谱柱：Kromasil 100-5 C18，4.6mm $\times$ 250mm，5 $\mu$ m

**其他** 照高效液相色谱法（中国药典2020年版通则0512）测定。

**色谱条件与系统适用性试验** 同[含量测定]乙酰多巴胺二聚体项。

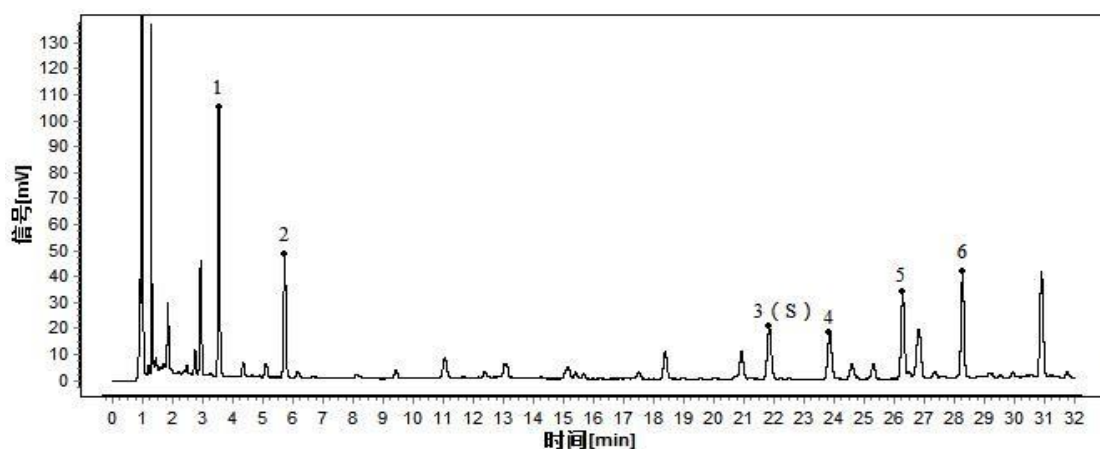
**参照物溶液的制备** 取蝉蜕对照药材1g，加70%甲醇50ml，加热回流30分钟，放冷，离心（转速为每分钟4000转）5分钟，取上清液25ml置蒸发皿中，蒸干，残渣加70%甲醇使溶解，并转移至5ml量瓶中，用70%甲醇稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，作为对照药材参照物溶液。另取原儿茶酸对照品、原儿茶醛对照品、乙酰多巴胺二聚体对照品适量，加50%甲醇制成每1ml含原儿茶酸20 $\mu$ g、原儿茶醛10 $\mu$ g、乙酰多巴胺二聚体15 $\mu$ g的混合溶液，作为对照品参照物溶液。

**供试品溶液的制备** 同[含量测定]乙酰多巴胺二聚体项。

**测定法** 分别精密吸取参照物溶液与供试品溶液各2 $\mu$ l，注入液相色谱仪，测定，即得。

供试品色谱中应呈现6个特征峰，并应与对照药材参照物色谱中的6个特征峰保留时

间相对应，其中峰1~峰3应分别与相应对照品参照物峰保留时间相对应。与乙酰多巴胺二聚体参照物峰相对应的峰为S峰，计算峰4~峰6与S峰的相对保留时间，其相对保留时间应在规定值的 $\pm 10\%$ 范围之内，规定值为：1.09（峰4）、1.20（峰5）、1.29（峰6）。



对照特征图谱（其他）

峰1：原儿茶酸；峰2：原儿茶醛；峰3（S）：乙酰多巴胺二聚体；

参考色谱柱：SB C18，2.1mm $\times$ 150mm，1.8 $\mu$ m

**【检查】**应符合颗粒剂项下有关的各项规定（中国药典2020年版通则0104）。

**【浸出物】**取本品适量，研细，取约2g，精密称定，精密加入乙醇100ml，照醇溶性浸出物测定法（中国药典2020年版通则2201）项下的热浸法测定，不得少于5.0%。

**【含量测定】**氨基酸照高效液相色谱法（中国药典2020年版通则0512）测定。

**色谱条件与系统适用性试验** 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以乙腈-水（4：1）为流动相A，以乙腈-0.1mol/L醋酸钠溶液（用醋酸调节pH值至6.5）的混合溶液（7：93）为流动相B；按下表中的规定进行梯度洗脱；柱温为30 $^{\circ}$ C；检测波长为254nm。理论板数按丙氨酸峰计算应不低于4000。

时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0~9	0 $\rightarrow$ 3	100 $\rightarrow$ 97
9~22	3	97
22~23	3 $\rightarrow$ 17	97 $\rightarrow$ 83
23~32	17 $\rightarrow$ 18	83 $\rightarrow$ 82
32~38	18 $\rightarrow$ 30	82 $\rightarrow$ 70
38~45	30 $\rightarrow$ 34	70 $\rightarrow$ 66
45~47	34 $\rightarrow$ 100	66 $\rightarrow$ 0
47~55	100	0

**对照品溶液的制备** 取甘氨酸对照品、丙氨酸对照品、脯氨酸对照品、苯丙氨酸对照品适量，精密称定，加0.1mol/L盐酸溶液制成每1ml含甘氨酸60 $\mu$ g、丙氨酸50 $\mu$ g、脯氨酸80 $\mu$ g、苯丙氨酸25 $\mu$ g的混合溶液，即得。

**供试品溶液的制备** 取本品适量，研细，取约0.5g，精密称定，置氨基酸水解管中，精密加入6mol/L盐酸溶液15ml，称定重量，150 $^{\circ}$ C水解3小时，放冷，再称定重量，用

6mol/L盐酸溶液补足减失重量，摇匀，滤过，精密量取续滤液10ml，置蒸发皿中，蒸干，残渣加0.1mol/L盐酸溶液使溶解，并转移至25ml量瓶中，用0.1mol/L盐酸溶液至刻度，摇匀，即得。

精密量取上述对照品溶液与供试品溶液各5ml，分别置25ml量瓶中，各加0.1mol/L异硫氰酸苯酯（PITC）的乙腈溶液2.5ml和1mol/L三乙胺的乙腈溶液2.5ml，摇匀，室温放置1小时后，用50%乙腈稀释至刻度，摇匀，精密量取10ml，加正己烷10ml，振摇，放置10分钟，取下层溶液，滤过，取续滤液，即得。

**测定法** 分别精密吸取衍生化后的对照品溶液与供试品溶液各5μl，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每1g含甘氨酸（ $C_2H_5NO_2$ ）应为2.3mg~10.7mg；含丙氨酸（ $C_3H_7NO_2$ ）应为1.5mg~9.5mg；含脯氨酸（ $C_5H_9NO_2$ ）应为3.7mg~15.2mg；含苯丙氨酸（ $C_9H_{11}NO_2$ ）应为0.8mg~4.8mg。

**乙酰多巴胺二聚体** 照高效液相色谱法（中国药典2020年版通则0512）测定。

**色谱条件与系统适用性试验** 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（柱长为150mm，内径为2.1mm，粒径为1.6~1.8μm）；以乙腈为流动相A；以0.2%甲酸溶液为流动相B，按下表中的规定进行梯度洗脱；流速为每分钟0.35ml；柱温为35℃；检测波长为280nm；理论板数按乙酰多巴胺二聚体峰计算应不低于5000。

时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0~7	6→8	94→92
7~10	8→11	92→89
10~22	11→15	89→85
22~32	15→23	85→77
32~35	23→90	77→10
35~38	90	10

**对照品溶液的制备** 取乙酰多巴胺二聚体对照品适量，精密称定，加甲醇制成每1ml含30μg的溶液，即得。

**供试品溶液的制备** 取本品适量，研细，取约0.5g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入70%甲醇50ml，称定重量，超声处理（功率300W，频率40kHz）30分钟，放冷，再称定重量，用70%甲醇补足减失的重量，离心（转速为每分钟4000转）5分钟，精密吸取上清液25ml置蒸发皿中，蒸干，残渣加70%甲醇使溶解，并转移至5ml量瓶中，用70%甲醇稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

**测定法** 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各2μl，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每1g含乙酰多巴胺二聚体（ $C_{20}H_{22}N_2O_6$ ）应为0.55mg~2.80mg。

**【规格】** 每1g配方颗粒相当于饮片6.0g。

【贮藏】 密封。