

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

阿胶配方颗粒

Ejiao Peifangkeli

【来源】 本品为马科动物驴*Equus asinus* L.的干燥皮或鲜皮经煎煮、浓缩制成的固体胶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】 取阿胶900g，加水煎煮溶化，滤过（干浸膏出膏率为72%~100%），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1000g，即得。

【性状】 本品为浅棕色至棕褐色的颗粒；气微腥，味微甘。

【鉴别】 （1）取本品适量，研细，取0.2g，置氨基酸水解管中，加6mol/L盐酸溶液8ml，密塞，在105℃加热6小时，放冷，加水6ml，摇匀，滤过，滤液蒸干，残渣加甲醇10ml使溶解，作为供试品溶液。另取阿胶对照药材0.2g，同法制成对照药材溶液。再取甘氨酸对照品，加甲醇制成每1ml含1mg的溶液，作为对照品溶液。照薄层色谱法（中国药典2020年版通则0502）试验，吸取供试品溶液与对照药材溶液各1μl、对照品溶液5μl，分别点于同一硅胶G薄层板上，以苯酚-0.5%硼砂溶液（4：1）为展开剂，展开，取出，晾干，喷以0.5%茚三酮乙醇溶液，在105℃加热至斑点显色清晰。供试品色谱中，在与对照药材色谱和对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点。

（2）取本品适量，研细，取0.1g，加1%碳酸氢铵溶液50ml，超声处理30分钟，用微孔滤膜滤过，取续滤液100μl，置微量进样瓶中，加胰蛋白酶溶液10μl（取序列分析用胰蛋白酶，加1%碳酸氢铵溶液制成每1ml中含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。另取阿胶对照药材0.1g，同法制成对照药材溶液。照[含量测定]特征多肽项下色谱、质谱条件试验，选择质荷比（m/z）539.8（双电荷）→612.4和m/z 539.8（双电荷）→923.8作为检测离子对。取阿胶对照药材溶液，进样5μl，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。

吸取供试品溶液5μl，注入高效液相色谱-质谱联用仪，测定。以质荷比（m/z）539.8（双电荷）→612.4和m/z 539.8（双电荷）→923.8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。

【检查】 重金属及有害元素 照铅、镉、砷、汞、铜测定法（中国药典2020年版通则2321原子吸收分光光度法或电感耦合等离子体质谱法）测定，铅不得过5mg/kg；镉不得过1mg/kg；砷不得过2mg/kg；汞不得过0.2mg/kg；铜不得过20mg/kg。

其他 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-0.1mol/L醋酸钠溶液（用醋酸调节pH值至6.5）（7：93）的混合溶液为流动相A，以乙腈-水（4：1）的混合溶液为流动相B，按下表中的规定进行梯度洗脱；柱温为43℃；检测波长为254nm。理论板数按L-羟脯氨酸峰计算应不低于4000。

时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0~11	100→93	0→7
11~13.9	93→88	7→12
13.9~14	88→85	12→15
14~29	85→66	15→34
29~30	66→0	34→100

对照品溶液的制备 取L-羟脯氨酸对照品、甘氨酸对照品、丙氨酸对照品、脯氨酸对照品适量，精密称定，加0.1mol/L盐酸溶液制成每1ml分别含L-羟脯氨酸80μg、甘氨酸0.16mg、丙氨酸70μg、脯氨酸0.12mg的混合溶液，即得。

供试品溶液的制备 取本品适量，研细，取约0.3g，精密称定，置25ml量瓶中，加0.1mol/L盐酸溶液20ml，超声处理（功率500W，频率40kHz）30分钟，放冷，用0.1mol/L盐酸溶液稀释至刻度，摇匀。精密量取2ml，置氨基酸水解管中，加盐酸2ml，150℃水解1小时，放冷，移至蒸发皿中，用水10ml分次洗涤，洗液并入蒸发皿中，蒸干，残渣加0.1mol/L盐酸溶液使溶解，并分次转移至25ml量瓶中，用0.1mol/L盐酸溶液稀释至刻度，摇匀，即得。

精密量取上述对照品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，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L-羟脯氨酸（C₅H₉NO₃）应为48.0mg~110.0mg；含甘氨酸（C₂H₅NO₂）应为96.0mg~220.0mg；含丙氨酸（C₃H₇NO₂）应为39.0mg~90.0mg；含脯氨酸（C₅H₉NO₂）应为55.0mg~130.0mg。

特征多肽 照高效液相色谱-质谱法（中国药典2020年版通则0512和通则0431）测定。

色谱、质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（色谱柱内径为2.1mm）；以乙腈为流动相A，以0.1%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。

时间（分钟）	流动相A（%）	流动相B（%）
0~25	5→20	95→80
25~40	20→50	80→50

采用三重四极杆质谱检测器，电喷雾离子化（ESI）正离子模式下多反应监测（MRM），监测离子对见下表：

测定成分	定量离子对m/z	定性离子对m/z
驴源多肽A1	469.25（双电荷）→712.30	469.25（双电荷）→783.40
驴源多肽A2	618.35（双电荷）→779.40	618.35（双电荷）→850.40

理论板数按驴源多肽A1峰计算应不低于4000。

对照品溶液的制备 取驴源多肽A1对照品、驴源多肽A2对照品适量，精密称定，加1%碳酸氢铵溶液制成每1ml各含2.5μg的混合溶液，即得。

供试品溶液的制备 取本品适量，研细，取约0.1g，精密称定，置50ml量瓶中，加1%碳酸氢铵溶液40ml，超声处理（功率250W，频率40kHz）30分钟，用1%碳酸氢铵溶液稀释至刻度，摇匀。精密量取1ml至5ml量瓶中，加胰蛋白酶溶液（取序列分析级胰蛋白酶，加1%碳酸氢铵溶液制成每1ml中含1mg的溶液，临用前新制）1ml，用1%碳酸氢铵溶液稀释至刻度，摇匀，37℃恒温酶解12小时，滤过，取续滤液，即得。

测定法 精密量取对照品溶液1ml、2ml、5ml、10ml、20ml和25ml，分别置50ml量瓶中，用1%碳酸氢铵溶液稀释至刻度，制成标准曲线溶液。分别精密吸取不同浓度的标准曲线溶液与供试品溶液各5μl，注入高效液相色谱-质谱联用仪，以对照品峰面积为纵坐标，对照品浓度为横坐标制备标准曲线。从标准曲线读出供试品溶液中相当于驴源多肽A1和驴源多肽A2的量，计算即得。

本品每1g含特征多肽以驴源多肽A1（C₄₁H₆₈N₁₂O₁₃）和驴源多肽A2（C₅₁H₈₂N₁₈O₁₈）的总量计应为0.8mg~3.0mg。

【规格】 每1g配方颗粒相当于饮片0.9g。

【贮藏】 密封。