

附件：四季三黄丸质量标准草案公示稿

四季三黄丸

SijiSanhuang Wan

【处方】 大黄 240g 黄柏 240g 黄芩 240g
 栀子 75g

【制法】 以上四味，粉碎成细粉，过筛，混匀，用水泛丸，干燥，即得。

【性状】 本品为黄色至黄棕色的水丸；味苦。

【鉴别】 (1) 取本品，置显微镜下观察：草酸钙簇晶大，直径 60~140 μ m（大黄）。韧皮纤维淡黄色，梭形，壁厚，孔沟细（黄芩）。纤维鲜黄色，周围细胞含草酸钙方晶，形成晶纤维，含晶细胞壁木化增厚（黄柏）。种皮石细胞黄色或淡棕色，多破碎，完整者长多角形、长方形或形状不规则，壁厚，有大的圆形纹孔，胞腔棕红色（栀子）。

(2) 取本品 3g，研细，加甲醇 30ml，超声处理 30 分钟，放冷，滤过，取续滤液 5ml，蒸干，残渣加水 10ml 使溶解，再加盐酸 1ml，置热水浴中加热 30 分钟，立即冷却，用乙醚振摇提取 2 次，每次 10ml，合并乙醚提取液，挥去乙醚，残渣加甲醇 1ml 使溶解，作为供试品溶液。另取大黄对照药材 1g，同法制成对照药材溶液。再取大黄酚对照品、大黄素对照品，加甲醇制成每 1ml 各含 0.5mg 的混合溶液，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，吸取上述三种溶液各 5 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以石油醚（30~60 $^{\circ}$ C）-甲酸乙酯-甲酸（15：5：1）的上层溶液为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯（365nm）下检视。供试品色谱中，在与对照药材色谱及对照品色谱相应的位置上，显相同的荧光斑点。

(3) 取〔鉴别〕（2）项下的续滤液作为供试品溶液。另取黄柏对照药材 0.5g，同法制成对照药材溶液。再取盐酸小檗碱对照品，加甲醇制成每 1ml 含 0.2mg 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，吸取上述三种溶液各 1 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，用氨蒸气预饱和，以甲苯-乙酸乙酯-异丙醇-甲醇-浓氨试液（6：3：1.5：1.5：0.5）为展开剂，

展开，取出，晾干，置紫外光灯（365nm）下检视。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，显相同的荧光斑点。

（4）取黄芩素对照品、汉黄芩素对照品，加甲醇分别制成每 1ml 各含黄芩素 0.030mg、汉黄芩素 0.010mg 的溶液，作为对照品溶液。取上述对照品溶液及〔含量测定〕黄芩项下的对照品溶液和供试品溶液各 10 μ l，照〔含量测定〕黄芩项下的方法试验，注入液相色谱仪，测定。供试品色谱中应呈现与对照品黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素色谱峰保留时间相同的色谱峰。

（5）取〔鉴别〕（2）项下的续滤液 10ml，蒸干，残渣加甲醇 2ml 使溶解，4 $^{\circ}$ C 冷藏，静置过夜，上清液作为供试品溶液。另取栀子苷对照品，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，吸取上述对照品溶液 5 μ l，供试品溶液 5~10 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以乙酸乙酯-丁酮-甲酸-水（5：3：1：1）为展开剂，展开，取出，晾干。喷以 10% 硫酸乙醇溶液，105 $^{\circ}$ C 加热至斑点显色清晰。供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点。

【检查】应符合丸剂项下有关的各项规定（中国药典 2020 年版通则 0108）。

【含量测定】大黄 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；以甲醇为流动相 A，以 0.1% 磷酸溶液为流动相 B，按下表中的规定进行梯度洗脱；检测波长为 254nm。理论板数按大黄酚峰计算应不低于 2000。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	62	38
10~20	62→73	38→27
20~25	73→85	27→15
25~40	85	15

对照品溶液的制备 取芦荟大黄素对照品、大黄酸对照品、大黄素对照品、大黄酚对照品、大黄素甲醚对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1ml 含芦荟大黄素 16 μ g、大黄酸 16 μ g，大黄素 20 μ g，大黄酚 32 μ g，大黄素甲醚 8 μ 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，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇 25ml，称定重量，加热回流 1 小时，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，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 10 μ l，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每 1g 含大黄以游离蒽醌中芦荟大黄素 ($C_{15}H_{10}O_5$)、大黄酸 ($C_{15}H_8O_6$)、大黄素 ($C_{15}H_{10}O_5$)、大黄酚 ($C_{15}H_{10}O_4$) 和大黄素甲醚 ($C_{16}H_{12}O_5$) 的总量计，不得少于 0.60mg。

黄柏 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；以乙腈为流动相 A，以 0.1% 磷酸溶液（每 100ml 含 0.1g 十二烷基硫酸钠）为流动相 B，按下表中的规定进行梯度洗脱；检测波长为 280nm；柱温为 30 $^{\circ}$ C；流速为每分钟 1.0ml；理论板数按盐酸小檗碱峰计算应不低于 5000。

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0~20	25→33	75→67
20~42	33	67
42~60	33→62	67→38

对照品溶液的制备 取盐酸黄柏碱对照品、盐酸小檗碱对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1ml 含盐酸黄柏碱 20 μ g、盐酸小檗碱 100 μ 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，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇-盐酸（100：1）的混合溶液 25ml，密塞，称定重量，超声处理（功率 700 W，频率 80 kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用甲醇-盐酸（100：1）的混合溶液补足减失的重量，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 10 μ l，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每 1g 含黄柏以盐酸黄柏碱 ($C_{20}H_{23}NO_4 \cdot HCl$) 计，不得少于 0.80mg；以盐酸小檗碱 ($C_{20}H_{17}NO_4 \cdot HCl$) 计，不得少于 7.0mg。

黄芩 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；以乙腈为流动相 A，以 0.1%三氟乙酸溶液为流动相 B，按下表中的规定进行梯度洗脱；检测波长为 276nm；柱温为 35℃；流速为每分钟 1.0mL；理论板数按黄芩苷峰计算应不低于 5000。

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0~12	22→24	78→76
12~17	24	76
17~30	24→30	76→70
30~36	30→40	70→60
36~42	40	60
42~60	40→52	60→48
60~65	52→80	48→20

对照品溶液的制备 取黄芩苷对照品、汉黄芩苷对照品适量，精密称定，加甲醇分别制成每 1ml 各含黄芩苷 0.35mg、汉黄芩苷 0.10mg 的溶液，即得。

供试品溶液的制备 取本品适量，研细，取约 0.4g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 70%甲醇 25 ml，密塞，称定重量，超声处理（功率 700 W，频率 80kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用 70%甲醇补足减失的重量，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 10μl，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每 1g 含黄芩以黄芩苷（ $C_{21}H_{18}O_{11}$ ）计，不得少于 21.0mg；以汉黄芩苷（ $C_{22}H_{20}O_{11}$ ）计，不得少于 3.8mg。

【功能与主治】 消炎退热，通便利水。用于口鼻生疮，咽疼齿痛，口干舌燥，目眩头晕，大便秘结，小便赤黄。

【用法与用量】 口服。一次 6g，一日 1 次。

【注意】 孕妇忌服。

【规格】 每袋装 6g

【贮藏】 密闭，防潮。

起草单位：河北省药品医疗器械检验研究院

复核单位：湖南省药品检验检测研究院