

附件：右归丸国家药品标准草案公示稿

右 归 丸

Yougui Wan

【处方】 熟地黄	240g	炮附片	60g
肉桂	60g	山药	120g
酒萸肉	90g	菟丝子	120g
鹿角胶	120g	枸杞子	120g
当归	90g	盐杜仲	120g

【制法】 以上十味，除鹿角胶外，熟地黄等九味粉碎成细粉，过筛，混匀。鹿角胶加白酒炖化。每 100g 粉末加炼蜜 60~80g 与炖化的鹿角胶，制成小蜜丸或大蜜丸，即得。

【性状】 本品为黑色的小蜜丸或大蜜丸；味甜、微苦。

【鉴别】 (1) 取本品，置显微镜下观察：薄壁组织灰棕色至黑棕色，细胞多皱缩，内含棕色核状物（熟地黄）。石细胞类圆形或类长方形，壁一边菲薄（肉桂）。果皮表皮细胞橙黄色，表面观类多角形，垂周壁略连珠状增厚（酒萸肉）。淀粉粒三角状卵形或矩圆形，直径 24~40 μ m，脐点短缝状或人字状（山药）。种皮石细胞淡黄色，壁波状弯曲，有时内含棕色物（枸杞子）。种皮栅状细胞 2 列，内列较外列长，具光辉带（菟丝子）。

(2) 取本品 9g，剪碎，照挥发油测定法（通则 2204 乙法），用环己烷替代二甲苯，加热蒸馏 1 小时，取环己烷液作为供试品溶液。另取当归对照药材 1g，同法制成对照药材溶液。再取桂皮醛对照品，加乙醇制成每 1ml 含 1 μ l 的溶液，作为对照品溶液。照薄层色谱法（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(60~90 $^{\circ}$ C)-乙酸乙酯(17: 3)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，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；再喷以二硝基苯胍乙醇试液。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。

(3) 取本品 5g，剪碎，加水 10ml，乙酸乙酯 20ml，超声处理 30 分钟，振摇后离心，分取乙酸乙酯层，蒸干，残渣加乙酸乙酯 1ml 使溶解，作为供试品溶液。另取杜仲对照药材、枸杞子对照药材、山茱萸对照药材各 0.3g，分别同法制成对照药材溶液。照薄层色谱法（通则 0502）试验，吸取上述四种溶液各 5 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以甲苯-乙酸乙酯-甲酸(20:4:0.5)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，在与枸杞子和杜仲对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点；再喷以 10%硫

酸乙醇溶液，在 105°C 加热至斑点显色清晰，置紫外光灯(365nm)下检视。供试品色谱中，在与山茱萸对照药材色谱相应的位置上，显相同的橙黄色荧光斑点。

(4) 取本品 1g，剪碎，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 100 μ l，置微量进样瓶中，加胰蛋白酶溶液 10 μ l（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°C 恒温酶解 12 小时，作为供试品溶液。另取鹿角胶对照药材 50mg，同法制成对照药材溶液。照高效液相色谱法-质谱法（通则 0512 和通则 0431）试验，以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（色谱柱内径 2.1 mm）；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。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) 765.4（双电荷） \rightarrow 554.0 和 m/z765.4（双电荷） \rightarrow 733.0 作为检测离子对。取鹿角胶对照药材溶液，进样 1 μ l，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（%）
0~10	5 \rightarrow 20	95 \rightarrow 80
10~11	20 \rightarrow 95	80 \rightarrow 5
11~15	95	5

吸取供试品溶液 5 μ l，注入高效液相色谱-质谱联用仪，测定。以质荷比(m/z) 765.4（双电荷） \rightarrow 554.0 和 m/z765.4（双电荷） \rightarrow 733.0 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】 乌头双酯型生物碱 照高效液相色谱法(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-缓冲盐溶液（20mmol/l 磷酸二氢钠溶液与 20mmol/l 硼酸钠溶液 1:1 混合，用磷酸调节 pH 值至 6.5）（32:68）为流动相；柱温为 40°C；检测波长为 232nm。理论板数按乌头碱峰计算应不低于 5000。

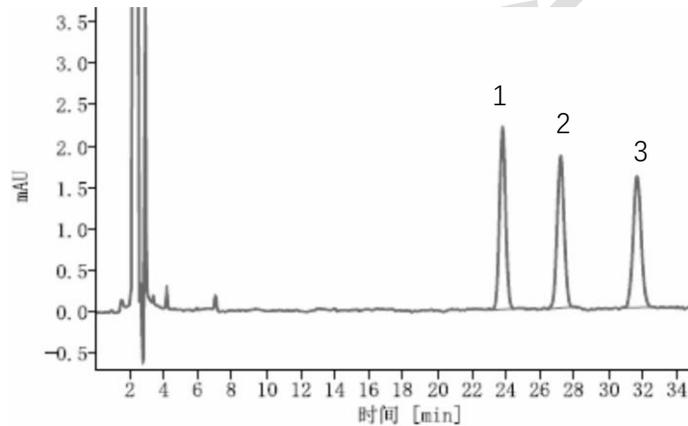
对照品溶液的制备 取乌头双酯型生物碱对照提取物（已标示新乌头碱、次乌头碱和乌头碱的含量）适量，精密称定，加含 10%甲醇的盐酸溶液（0.5 \rightarrow 1000）制成每 1ml 含 15 μ g 的溶液，即得。

供试品溶液的制备 取本品小蜜丸或重量差异项下的大蜜丸，剪碎，取约 5g，精密称定，置 50ml 离心管中，加入氨试液 10ml，再加入石油醚(30~60°C)-乙酸乙酯(2:1)混合溶

液 20ml, 振摇 2 小时, 离心 (转速为每分钟 4000 转) 5 分钟, 分取上层溶液, 下层溶液再加入石油醚(30~60℃)-乙酸乙酯(2: 1)混合溶液 10ml, 充分混匀, 离心 (转速为每分钟 4000 转)5 分钟, 合并上层溶液, 40℃ 以下氮气吹干, 精密加入含 10% 甲醇的盐酸溶液(0.5→1000) 2ml, 再加入水饱和的乙酸乙酯 10ml, 振摇使残渣完全溶解, 离心 (转速为每分钟 4000 转) 5 分钟, 取下层溶液 (必要时用 0.22μm 滤膜过滤), 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。

本品含双酯型生物碱以新乌头碱 ($C_{33}H_{45}NO_{11}$)、次乌头碱 ($C_{33}H_{45}NO_{10}$) 和乌头碱 ($C_{34}H_{47}NO_{11}$) 的总量计, 小蜜丸每 1g 不得过 6.5μg, 大蜜丸每丸不得过 58.5μg。



乌头双酯型生物碱对照提取物溶液图谱

峰 1: 新乌头碱 峰 2: 次乌头碱 峰 3: 乌头碱

参考色谱柱: Agilent ZORBAX Extend C18, 4.6×25mm, 5μm

其他 应符合丸剂项下有关的各项规定(通则 0108)。

【含量测定】 照高效液相色谱法 (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; 以四氢呋喃-甲醇-乙腈-0.05%磷酸溶液 (1:4:8:87)为流动相; 检测波长为 236nm。理论板数按马钱苷峰计算应不低于 8000。

对照品溶液的制备 取马钱苷对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成每 1 ml 含 15μg 的溶液, 即得。

供试品溶液的制备 取本品小蜜丸或重量差异项下的大蜜丸, 剪碎, 取约 1g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 50%甲醇 25ml, 密塞, 称定重量, 超声处理 (功率 300W, 频率 40 kHz)15 分钟使溶散, 加热回流 1 小时, 放冷, 再称定重量, 用 50%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。

本品含酒萸肉以马钱苷 ($C_{17}H_{26}O_{10}$) 计, 小蜜丸每 1g 不得少于 0.20 mg, 大蜜丸每丸不得少于 1.80 mg。

【功能与主治】 温补肾阳, 填精止遗。用于肾阳不足, 命门火衰, 腰膝痠冷, 精神不振, 怯寒畏冷, 阳痿遗精, 大便溏薄, 尿频而清。

【用法与用量】 口服, 小蜜丸一次 9g, 大蜜丸一次 1 丸, 一日 3 次。

【规格】 (1)小蜜丸每 10 丸重 1.8g (2)大蜜丸每丸重 9g

【贮藏】 密封。

右归丸标准草案起草说明

1. 【鉴别】项，拟增订菟丝子显微鉴别；拟简化修订肉桂和当归的薄层鉴别方法；拟增订盐杜仲、枸杞子、酒萸肉的薄层鉴别方法；拟增订鹿角胶特征肽的HPLC-MS鉴别方法；
2. 【检查】项，拟将原标准中炮附片乌头碱限量检查修订为以乌头双酯型生物碱对照提取物为对照的双酯型生物碱检查法；

右归丸标准草案