

银杏叶口服制剂有效成份质量评价研究

赵荣生¹ 严宝霞¹ 翟所迪¹ 张伟² (1 北京大学第三医院药剂科 北京 100083 2 北京市药品检验所 北京 100035)

摘要:目的 对部分厂家的银杏叶口服制剂进行质量评价,为严格质量控制以及临床选择品种提供科学的依据。方法 按国家药品标准,采用 HPLC 方法对 4 厂家各 3 个批次银杏叶口服制剂的含量进行测定。结果 4 厂家的银杏叶制剂中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量测定结果表明,按国家药品标准评价,B 厂、C 厂 3 个批次的产品均合格;A 厂的产品按其企业质量标准评判 3 个批次均合格;D 厂的产品按任一质量标准评判均有批次不合格。其中 C 厂的产品中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量均较高。结论 A 厂、B 厂和 C 厂的产品质量较好,D 厂的产品质量不稳定。

关键词:银杏叶制剂;银杏总黄酮醇苷;银杏萜类内酯;有效成份;质量考察

中图分类号:R972.01

文献标识码:A

文章编号:01672-3384(2003)-03-0047-10

银杏叶为银杏科植物银杏(*Ginkgo biloba* L.)的干燥叶,具有敛肺、平喘、活血、化瘀、止痛等功效。银杏叶提取物中的有效成分为银杏黄酮和银杏内酯,其中银杏黄酮类成分具有清除体内自由基,扩张脑膜动脉,改善脑血循环功能,改善心肌缺血引起的心功能紊乱,抑制血小板凝聚酶等作用;银杏内酯是一种血小板活化因子拮抗剂。临床用于治疗冠心病、心绞痛、脑缺血、老年性痴呆及外周血管疾病等^[1]。近年来,银杏叶已成为国际植物药研究开发的热点之一,目前国内有 20 多个厂家生产注射剂、胶囊剂、片剂等多种剂型、规格的产品。受北京市药学会委托,为考察上市后的产品质量,我们以银杏叶制剂中银杏总黄酮醇苷和银杏萜类内酯的含量为评价指标,对其中部分厂家的银杏叶口服制剂进行质量评价,以期为严格质量控制及临床选择品种提供科学的依据。

1 仪器、药品和试剂

HEWLETT-PACKARD SERIES 1100 高效液相色谱仪;对照品:槲皮素、山柰素、异鼠李素、银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C、白果内酯均由中国药品生物制品检定所提供;试验药品:银杏叶片(A 厂,批号:2611100,2980402,3010702);银杏叶胶囊(B 厂,批号:030201,030202,030203);银杏叶片(C 厂,批号:020421,020426,030113);银杏叶片(D 厂,批号:020501,021102,021103);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 对照品及供试品溶液制备^[2]

2.1 银杏黄酮对照品溶液

分别精密称取经五氧化二磷干燥过夜的槲皮素、山柰素和异鼠李素对照品适量,加入甲醇配制成每 1mL 分别含 0.03mg、0.03mg、0.02mg 的溶液,作为

对照品溶液。

2.2 银杏萜类内酯对照品溶液

分别精密称取经五氧化二磷干燥过夜的白果内酯及银杏内酯 A、B、C 对照品适量,加入甲醇配制成每 1ml 分别含 2mg、1mg、1mg、1mg 的溶液,作为对照品溶液。

2.3 银杏总黄酮醇苷供试品溶液

取银杏叶制剂 10 片(粒),去包衣(或胶囊)后精密称重,研细。精密称取约相当于总黄酮醇苷 19.2mg 的粉末,精密加入 20mL 甲醇,称定总重量;超声 20min,放冷,再称定总重量;用甲醇补足减失的重量,摇匀后过滤。精密量取续滤液 10mL 置 100ml 锥形瓶中,加入 10mL 甲醇、5mL 盐酸溶液(25→36),摇匀后置水浴中加热回流 30min,取出迅速冷却至室温。转移至 50mL 容量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,用 0.45mm 微孔滤膜过滤,以 10mL 进样测定。

2.4 银杏萜类内酯供试品溶液

取银杏叶制剂 20 片(粒),去包衣(或胶囊)后精密称重,研细。精密称取约相当于总黄酮醇苷 76.8mg、萜类内酯 19.2mg 的粉末,精密加入 50mL 甲醇,称定总重量,超声 20min,取出放冷,再称定总重量;用甲醇补足减少的重量,摇匀后过滤。精密量取续滤液 20mL,回收甲醇,残渣加水 10mL,置水浴中使溶散,加 2%盐酸溶液 2 滴,用乙酸乙酯振摇提取 4 次(15mL、10mL、10mL、10mL),合并提取液。用 5%的醋酸钠溶液 20ml 洗涤,分取下层水相,用 10mL 乙酸乙酯洗涤。分离乙酸乙酯洗液,与提取液合并,用 20mL 水洗涤 2 次。合并水洗液,用 10mL 乙酸乙酯洗涤,合并乙酸乙酯液,回收乙酸乙酯至

干。残渣用丙酮溶解并转移至 5mL 容量瓶中,以丙酮定容至刻度,摇匀,用 0.45mm 微孔滤膜过滤,以 5mL 进样测定。

3 银杏叶制剂中银杏总黄酮醇苷和银杏萜类内酯含量的测定

3.1 银杏总黄酮醇苷含量的测定

将银杏叶制剂样品按银杏总黄酮醇苷供试品溶液方法制备,以 HPLC 法测定,用标准曲线计算槲皮素、山柰素和异鼠李素的含量,按下式计算银杏总黄酮醇苷含量。

总黄酮醇苷含量 =(槲皮素含量+山柰素含量+异鼠李素含量)×2.51

3.2 银杏萜类内酯含量的测定

将银杏叶制剂样品按银杏总内酯供试品溶液方法制备,以 HPLC 法测定,用标准曲线计算白果内酯及银杏内酯 A、B、C 的含量,求和即得萜类总内酯的含量。

4 结果

4.1 银杏总黄酮醇苷含量的测定

将 4 厂家各 3 个批号的银杏叶制剂样品按银杏总黄酮醇苷供试品溶液方法制备,以 HPLC 法测定,用标准曲线计算槲皮素、山柰素和异鼠李素的含量,并计算制剂中的银杏总黄酮醇苷的含量,结果见表 1。

4.2 银杏萜类总内酯含量的测定

将 4 厂家各 3 个批号的银杏叶制剂样品按银杏总内酯供试品溶液方法制备,以 HPLC 法测定,用标准曲线计算白果内酯及银杏内酯 A、B、C 的含量,并计算制剂中的银杏萜类总内酯的含量,结果见表 1。

4.3 银杏叶制剂含量测定结果的评价

4.3.1 银杏叶制剂的有关质量标准 本研究过程中参照执行的质量标准为国家药品标准 (2002 年 12 月 1 日试行),但尚有其他关于银杏叶制剂的质量标准,如表 2 中所示。

4.3.2 银杏总黄酮醇苷含量测定结果的评价 根据表 1 中 4 厂家的银杏叶制剂样品中银杏总黄酮醇苷的含量测定结果,按国家药品标准(2002 年 12 月 1

表 1 4 厂家银杏叶制剂中黄酮和萜类内酯含量测定结果 (mg / 片 或 mg / 粒)

厂家	剂型	批号	有效期至	总黄酮醇苷	总萜类内酯
A 厂	薄膜衣片	2611100	200510	9.40±0.08	2.40±0.01
		2980402	200702	9.75±0.05	2.53±0.02
		3010702	200706	9.56±0.11	2.41±0.01
B 厂	胶囊	030201	200407	9.76±0.03	2.88±0.04
		030202	200407	9.69±0.13	2.81±0.02
		030203	200407	9.79±0.06	2.84±0.01
C 厂	薄膜衣片	020421	200703	10.48±0.06	3.94±0.23
		020426	200703	10.33±0.10	4.53±0.08
		030113	200712	11.00±0.08	5.63±0.37
D 厂	糖衣片	020501	200404	6.54±0.05	2.22±0.01
		021102	200410	11.16±0.03	4.04±0.03
		021103	200410	9.92±0.11	5.24±0.0

表 2 银杏叶制剂的有关质量标准

标准	剂型	总黄酮醇苷(mg)	萜类内酯(mg)
国家药品标准			
(2002 年试行)	片剂	不得少于 9.6	不得少于 2.4
部颁标准(试行)	胶囊	8.16~11.04	未作规定
A 厂质量标准	片剂	8.6 ~ 10.6	2.16~2.64
B 厂企业标准	胶囊	8.64~10.56	不得少于 2.4

日试行)评价,B 厂家和 C 厂家全部抽查 3 批制剂均合格,而 A 厂家则有 2 批不合格,分别为(9.40±0.08) mg、(9.56±0.11) mg,其含量占标示量的 (97.89±0.88)%、(99.62±1.12)%,基本合格;D 厂家有 1 批不合格,其含量为 (6.54±0.05) mg,仅占标示量的 (68.07±0.54)%。按部颁标准(试行)、A 厂质量标准及 B 厂企业标准评价,结果见表 3。

4.3.3 银杏萜类内酯含量测定结果的评价 根据表 1 中 4 厂家的银杏叶制剂样品中银杏萜类内酯的含量测定结果,按国家药品标准(2002 年 12 月 1 日试行) 评价,A 厂家、B 厂家和 C 厂家全部抽查 3 批制剂均合格,而 D 厂家有 1 批不合格(2.22±0.01)mg,其含量占标示量的 (92.33±0.28)%。按 A 厂质量标准及 B 厂企业标准评价,结果见表 4。

5 结论

5.1 4 厂家的银杏叶制剂中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量测定结果表明,按国家药品标准(2002

表 3 银杏叶制剂中总黄酮醇苷含量测定结果的评价

标准	总黄酮醇苷(mg)	A 厂	B 厂	C 厂	D 厂
国家药品标准 (2002 年试行)	不得少于 9.6	2 批不合格	合格	合格	1 批不合格
部颁标准(试行)	8.16~11.04	合格	合格	合格	2 批不合格
A 厂质量标准	8.6~10.6	合格	合格	1 批不合格	2 批不合格
B 厂企业标准	8.64~10.56	合格	合格	1 批不合格	2 批不合格

年 12 月 1 日试行)评价,B 厂、C 厂 3 个批次的产品均合格;A 厂的产品按其企业质量标准评判均合格;D 厂的产品按任一质量标准评判均有批次不合格。5.2 由试验结果可知,B 厂的产品与国外药厂 A 厂生产的膜衣片相比,其制剂中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量最为接近,二者的内在质量相同。国内其他厂家产品中,C 厂的产品中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量均较高,其各批次间产品质量稳定,符合国家药品标准;D 厂的产品质量不稳定。

6 讨论

6.1 关于银杏叶制剂的质量标准

目前同规格口服银杏叶制剂有片剂和胶囊,分别执行不同的质量标准;即使同样为片剂,不同的厂家执行的质量标准也不相同,对制剂中银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量要求亦不一致,这使得在对不同厂家的制剂进行评价时有一定的难度。尽管厂家不同、剂型不同,但作为同规格银杏叶制剂,其标示量都相同,质量标准中对含量的要求就应一致。另外,进口制剂的质量标准也应与国产制剂的质量标准相统一。

6.2 关于含量限度

在银杏叶片国家药品标准 (2002 年 12 月 1 日试行)中,银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量要求分

别为不得少于 9.6 mg、不得少于 2.4 mg,仅有下限,而无上限范围。应通过研究确定既满足治疗需要、又不至产生毒副作用的安全含量限度。相比较而言,A 厂的质量标准较为合理,其对银杏总黄酮醇苷和萜类内酯的含量要求分别为 $9.6 \times (1 \pm 10\%) \text{mg}$ 、 $2.4 \times (1 \pm 10\%) \text{mg}$;银杏叶胶囊的部颁标准(试行)仅有对银杏总黄酮醇苷含量限度的要求,却没有对银杏萜类内酯含量限度的要求,这是不完善的,应予以修订。

6.3 关于银杏萜类内酯的含量测定结果

由试验中对银杏萜类内酯的含量测定结果可知,各厂家的银杏叶制剂中白果内酯及银杏内酯 A、B、C 等 4 种萜类内酯的含量都不一样,其中 D 厂有 2 个批次中,未检出白果内酯。A 厂、B 厂和 C 厂所抽检 3 个批次制剂中,各批次间 4 种萜类内酯的含量基本一致;而 D 厂各批次间 4 种萜类内酯的含量都不一样。这可能跟银杏叶原料的种植地、采摘时间等因素有关,控制好银杏叶原料的来源有利于制剂质量的控制。

参考文献

[1] 钱天秀,杨世林,徐丽珍等. 银杏研究现状. 国外医药-植物药分册,1997,12(4):162-163
[2] 国家食品药品监督管理局,银杏叶片国家药品标准(试行)颁布件,2002ZD-1490

表 4 银杏叶制剂中萜类内酯含量测定结果的评价

标 准	萜类内酯(mg)	A 厂	B 厂	C 厂	D 厂
国家药品标准 (2002 年试行)	不得少于 2.4	合格	合格	合格	1 批不合格
部颁标准(试行)	未作规定				
A 厂质量标准	2.16~2.64	合格	3 批不合格	3 批不合格	2 批不合格
B 厂企业标准	不得少于 2.4	合格	合格	1 批不合格	1 批不合格

呼吸系统常见细菌中英文名称对照

Citrobacter freundii	费氏柠檬酸杆菌
Enterobacter eloacae	阴沟肠杆菌
Enterobacter aerogenes	产气肠杆菌
Enterobacter sakazakii	阪崎肠杆菌
Escherichia coli	大肠埃希氏菌
Hafnia alvei	蜂房哈夫尼菌
Serratia liquefaciens	液化沙雷氏菌
Serratia marcescens	粘质沙雷氏菌
Serratia rubidaes	深红沙雷氏菌
Pseudomonas aeruginosa	铜绿假单胞菌
Pseudomonas maltophilia	嗜麦芽黄单胞菌
Klebsiella pneumoniae	肺炎克雷伯氏菌
Morganella morganii	摩氏摩根菌

Proteus mirabilis	奇异变形杆菌
Proteus penneri	彭氏变形杆菌
Proteus vulgaris	普通变形杆菌
Providencia alcalifaciens	产碱普罗威登斯菌
Providencia rettgeri	雷氏普罗威登斯菌
Flavobacterium indologenes	产吡啶黄杆菌
Chryseomonas luteola	浅黄华里单胞菌
Flavobacterium meningosepticum	脑膜炎毒性黄杆菌
Candida albicans	白假丝酵母
Candida globrata	光滑假丝酵母
Candida krusei	克柔假丝酵母
Candida tropicalis	热带假丝酵母

(下转 58 页)

·加 油 站·