

中国药典 2015 年版银杏叶提取物及相关制剂质量标准修订概况

黄琴伟, 郑成, 赵维良, 张文婷, 马临科* (浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052)

摘要: 目的 介绍中国药典 2015 年版中银杏叶提取物及相关制剂质量标准的修订情况。方法 简述中药质量控制和评价的新技术及其在中国药典 2015 年版银杏叶提取物及相关制剂(银杏叶片、胶囊、滴丸)质量标准修订中的应用情况。

结果 将一测多评方法和对照提取物应用于相关质量标准, 相应地修订了黄酮醇苷和萜类内酯的含量测定, 修订了银杏酸检查方法。**结论** 修订的质量标准可更有效的控制制剂的质量。

关键词: 中国药典 2015 年版; 银杏叶提取物; 银杏叶制剂; 修订

中图分类号: **文献标志码:** **文章编号:** 1007-7693(2016)05-0615-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.023

Revision of Ginkgo Leaves Extract and Preparations in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition)

HUANG Qinwei, ZHENG Cheng, ZHAO Weiliang, ZHANG Wenting, MA Linke* (Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce revision of Ginkgo leaves extract and preparations in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition). **METHODS** To introduce the new analysis technologies for the quality control of traditional Chinese medicines and to describe the revision of Ginkgo leaves extract and preparations in Chinese Pharmacopoeia 2015. **RESULTS** QAMS and reference extract had been applied in determining the assay of total flavonol glycosides and terpene lactones, respectively. Total ginkgolic acids had been revised. **CONCLUSION** Revised quality standards can be used for more effective control of Ginkgo leaves extract and preparations.

KEY WORDS: Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition); Ginkgo leaves extract; Ginkgo leaves preparations; revision

银杏叶提取物为银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的干燥叶经加工制成的提取物, 银杏叶片、胶囊、滴丸等制剂均以银杏叶提取物为原料加工制成, 其活性成分为黄酮类成分和萜内酯类成分。银杏叶系列制剂具有活血化瘀通络的作用, 广泛应用于临床。中国药典 2010 年版收载有银杏叶提取物、银杏叶片、银杏叶胶囊和银杏叶滴丸等品种, 中国药典 2015 年版结合银杏叶提取物的成分特点, 运用中药质量控制新技术对银杏叶提取物及其制剂的质量标准进行了提高^[1-2]。

笔者简述中药质量控制和评价的新技术及其在中国药典 2015 年版银杏叶提取物及相关制剂(银杏叶片、胶囊、滴丸)质量标准修订中的应用情况。

1 中药质量控制的新技术、新方法

中药质量控制模式是评价中药质量的关键, 也是中药质量控制的难点。从药物的安全性和有效性出发, 以有效成分(或限量成分)为指标, 建立能真实反映质量优劣的标准, 一直是科研人员不断探索的热点问题。一测多评(quantitative analysis

of multi-components by single-marker, QAMS)、特征图谱/指纹图谱、对照提取物是目前相对比较成熟的 3 个质量控制新技术、新方法。

1.1 QAMS 方法

QAMS 方法基于中药的化学成分多为一类或几类相似物, 各成分间存在恒定的响应关系, 在含量测定时, 采用一个对照品, 同时对多个成分进行含量测定, 其他成分通过相对保留时间确认色谱峰, 进而根据相对校正因子计算其他色谱峰的含量。QAMS 方法的应用既可将多指标质量控制模式应用于中药的质量标准, 又解决了单体对照品供不应求、检验成本高等问题。QAMS 方法建立的关键点在于替代物(对照品)的选择、被替代物(待测成分)的色谱峰定性和相对校正因子的定量。中国药典 2010 年版首次将采用 QAMS 技术建立的黄连含量测定方法收入其中, 中国药典 2015 年版增加了 8 个 QAMS 方法, 共收载了 9 个品种。

1.2 中药特征图谱/指纹图谱技术

中药特征图谱/指纹图谱是一种综合的、可量

基金项目: 国家药品标准提高暨 2015 年版药典科研任务; 浙江省食品药品监管系统科技计划项目(2014005)

作者简介: 黄琴伟, 女, 硕士, 主管中药师 (0571)87180337 E-mail: qingwei-h@163.com *通信作者: 马临科, 男, 硕士, 副主任中药师 副主任中药师 Tel: (0571)86459425 E-mail: malinke@zjyj.org.cn

化的识别模式。中药特征图谱/指纹图谱是指某些中药材或中药制剂经适当处理后,采用一定的分析手段,得到一类或几类能够标示其化学特征的色谱图或光谱图。其中特征图谱主要特点是要突出该品种与其他品种不同的特异性成分,并将这些成分作为特征峰通过与S峰(参照物峰)的相对保留时间的计算,进行色谱峰在特征图谱上的定位,主要用于评价质量的真实性;指纹图谱的基本属性是整体性和模糊性,具有系统性、特征性和稳定性等特性,主要用于评价中药材以及中药制剂半成品质量的真实性、优良性和稳定性。近年来,指纹图谱研究在质量评价方面的关注度、应用度逐渐加强,仅中国药典收载的特征图谱/指纹图谱方法,从2010年版的20余个增加至2015年版的40余个品种,以指纹图谱作为中药(天然药物)提取物及其制剂的质量控制方法,已成为国际共识,各种符合中药(天然药物)特色的指纹图谱控制技术体系正在研究和建立。

1.3 中药对照提取物

中药对照提取物与对照品和对照药材同属标准物质,是中药的“标准”提取物,在标准的构建与执行中扮演着重要角色。2005年版中国药典首次将对照提取物作为中药标准物质收载,共11种;中国药典2010年版增加了5种,中国药典2015年版又增加了6种,共收载了22种中药对照提取物。国外相关机构对于对照提取物也有相应的收载。中国药典2010年版收载的16种中药对照提取物大部分主要用于定性鉴别,一般为薄层色谱鉴别;仅三七总皂苷对照提取物用于三七总皂苷的含量测定;总银杏酸对照提取物作为定位用对照应用于银杏叶提取物中的总银杏酸检查。中国药典2015年版在三七总皂苷对照提取物的基础上增加了2个定量用的对照提取物,分别为功劳木对照提取物和银杏叶总内酯对照提取物。

中药对照提取物具备了定性的指纹图谱的特性,并且具有良好的均匀性与稳定性,避免了不同批次对照药材色谱行为有差异的困扰,而相比单一对照品,方法的专属性更强;同时对照提取物比对照品更易获得,可大大降低检验成本。

3个质量控制新技术、新方法各成体系又相辅相成。依托现代高效的仪器分析手段,运用新技术、新方法进一步加强对中药有效成分、内源性毒性成分及外源性有害物质进行研究,建立科学、

系统、完整的中药质量标准,使其更有效地控制中药质量,保障用药安全。

2 银杏叶提取物及其系列制剂质控项目修订概况

2.1 整体修订情况

与中国药典2010年版相比,中国药典2015年版对银杏叶提取物及相关制剂质量标准的整体修订情况见表1。

表1 银杏叶提取物及相关制剂质量标准修订情况

Tab. 1 Revision of Ginkgo leaves extract and preparations

质控项目	银杏叶 提取物	银杏叶片	银杏叶 胶囊	银杏叶 滴丸
黄酮类成分鉴别	未修订	未修订	未修订	未修订
萜类内酯鉴别	修订	修订	修订	修订
银杏酸检查	修订	未收载	未收载	未收载
总黄酮醇苷含量	修订	修订	修订	修订
萜类内酯含量	修订	修订	修订	修订

2.2 修订内容

2.2.1 萜类内酯成分鉴别 原质量标准对萜类内酯的TLC鉴别方法,斑点清晰, R_f 值适中,但考虑到供试品色谱中仅在与白果内酯、银杏内酯A、银杏内酯B、银杏内酯C 4个对照品相应的位置有斑点显示,为简化方法、节约资源,故改为直接取(含量测定)萜类内酯项下溶液的HPLC色谱图用于萜类内酯的鉴别,将萜类内酯的鉴别方法修订为HPLC鉴别。

2.2.2 银杏酸限量检查 银杏酸是6-烷基或6-烯基水杨酸的一系列衍生物,主要包括银杏酸C13:0(白果新酸)、C15:0、C15:1、C17:1、C17:2等5种^[3]。银杏酸是银杏中除黄酮类和萜类具有重要生理活性的组分,现代毒理学研究表明,银杏酸具有致敏性、胚胎毒性、免疫毒性和细胞毒性,被认为是银杏叶提取物中最主要的不良反应,因此银杏叶提取物作为银杏叶系列制剂的唯一原料,制定科学、可控的银杏酸限量检查方法至关重要^[4-5]。

银杏叶提取物的质量标准收载于EP、USP等各国药典,方法不尽相同。按中国药典2010年版及EP7.2的提取方法对同一银杏叶提取物中银杏酸含量进行测定,结果发现银杏酸的含量相差数倍,与文献报道^[6]结论一致。中国药典2010年版采用石油醚提取,考虑到石油醚的渗透性不强不能完全提取总银杏酸类成分,故对银杏酸的方法进行了修订。由于银杏酸的单体对照品不易获得,故以总银杏酸对照提取物作为定位,选择现有国

家标准物质白果新酸(银杏酸 C13:0)为参照物,采用 QAMS 法计算总银杏酸。对建立的方法进行方法学验证,结果白果新酸在 0~200.4 ng 之间线

性关系良好($y=0.615\ 2x-0.324\ 4$, $R^2=0.999\ 9$)、精密度 $RSD<1\%$, 重复性 $RSD<5\%$, 白果新酸平均回收率为 93.8%, RSD 为 3.8%($n=9$), 修订情况见表 2。

表 2 银杏酸检查修订情况

Tab. 2 Revision of Ginkgolic acids test

项目	中国药典 2010 年版	中国药典 2015 年版
色谱条件	流动相: 甲醇-1%冰醋酸溶液(90:10)	流动相: 0.1%三氟乙酸的乙腈(A)-0.1%三氟乙酸的水(B)梯度洗脱
对照品溶液	白果新酸: $5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 甲醇 总银杏酸: $100\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 甲醇	白果新酸: $1\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 甲醇 总银杏酸: $20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 甲醇
供试品溶液	取本品粉末约 10 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加石油醚(60~90 °C)50 mL, 密塞, 称定重量, 回流提取 2 h, 放冷, 再称定重量, 用石油醚(60~90 °C)补足减失的重量, 摇匀, 滤过。精密量取续滤液 25 mL, 减压回收溶剂至干, 精密加入甲醇 2 mL, 密塞, 摇匀, 即得。	取本品粉末约 2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 10 mL, 称定重量, 超声使其溶解, 放冷, 用甲醇补足减失的重量, 滤过, 取续滤液, 即得。
进样量	10 μL	50 μL

2.2.3 总黄酮醇苷含量测定 原标准为以单体对照品为对照的 HPLC 含量测定方法, 考虑检验成本相对较高, 故拟将 QAMS 方法应用于银杏叶系列制剂。银杏叶黄酮类成分的主要苷元为槲皮素、山柰素和异鼠李素, 其化学结构及光谱图见图 1, 由于三者理化性质、光谱特性比较接近, 适用于采用 QAMS 法进行研究。选择价格便宜且易得的槲皮素作为参照物, 经过一系列的方法学考察并经复核所复核, 最终确定了山柰素和异鼠李素的相对校正因子和相对保留时间, 修订了银杏叶提取物及相关制剂(银杏叶片、胶囊、滴丸)的总黄酮醇苷含量测定方法。外标法与 QAMS 法比较结果(以银杏叶片为例)见表 3。

表 3 总黄酮醇苷含量测定结果(银杏叶片)($n=2$)

Tab. 3 Comparison results of total flavonol glycosides (ginkgo leaf tablets) ($n=2$)

批号	外标法/ $\text{mg}\cdot\text{片}^{-1}$	QAMS/ $\text{mg}\cdot\text{片}^{-1}$	RD/%
1262060	21.3	22.5	2.7
1262065	20.9	22.1	2.8
1262064	21.4	22.5	2.5
121001	21.5	22.7	2.7
130101	19.6	20.7	2.7
130102	20.8	22.0	2.8
12091213	13.1	13.8	2.6
12110908	13.1	13.8	2.6
120901	10.8	11.4	2.7

2.2.4 萜类内酯含量测定 对银杏叶提取物独有的活性成分萜类内酯化合物(以银杏内酯 A、B、C 和白果内酯为主)的含量测定有助于保证银杏叶制剂的质量。但采用多个单体对照品为对照, 4 种银杏内酯对照品的费用就达数千元, 检验成本相对较高; 另虽然美国 USP 已提供高纯度的银杏总内

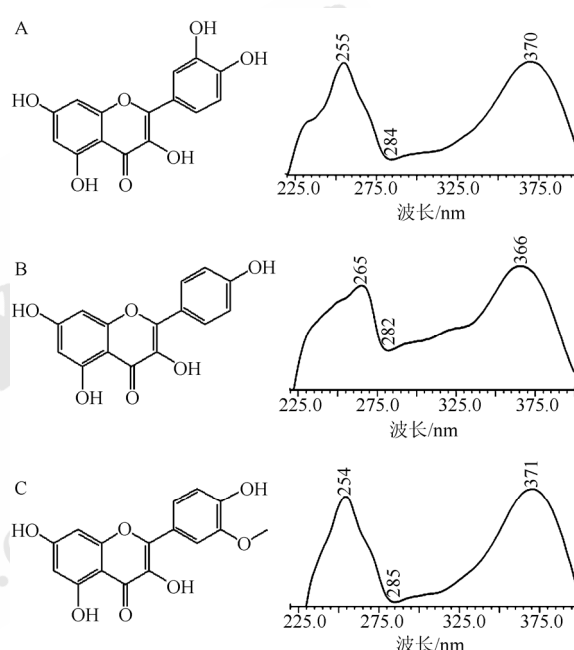


图 1 槲皮素、山柰素和异鼠李素化学结构式及光谱图 A-槲皮素; B-山柰素; C-异鼠李素。

Fig. 1 Structural formula and spectral of quercetin(A), kaempferol(B) and isorhamnetin(C)

A-quercetin; B-kaempferol; C-isorhamnetin.

酯标准提取物(CAT.NO.1291559, 50 mg, 纯度为 93.1%)用于银杏叶制剂的质控, 但价格高昂, 和单个对照品分别定值比并无价格优势。故制备可供含量测定用的对照提取物成为首要待解决问题。

从节约资源和成本、提高效率等角度出发, 本课题组通过对银杏叶提取物成分研究, 开发合理的工艺流程, 经纯化定向获取萜类内酯化合物, 研究制备银杏叶总内酯对照提取物, 对其均匀性和稳定性进行考察, 并组织 3 家实验室以国家标准物质为对照溯源赋值, 建立了定量用银杏总内

酯对照提取物药品标准物质,并将其应用于银杏叶提取物及相关制剂(银杏叶片、胶囊、滴丸)的萜类内酯含量测定方法中。以单体对照品为对照与以银杏叶总内酯对照提取物为对照的比较结果(以银杏叶片为例)见表4。

表4 萜类内酯含量测定结果(银杏叶片)($n=2$)

Tab. 4 Comparison results of terpene lactones(Ginkgo leaf tablets)($n=2$)

批号	单个对照品为 对照/ $\text{mg} \cdot \text{片}^{-1}$	提取物为对照/ $\text{mg} \cdot \text{片}^{-1}$	RD/%
1262060	6.5	6.5	0.0
1262065	6.1	6.2	0.8
1262064	6.4	6.5	0.8
121001	5.7	5.8	0.9
130101	6.5	6.6	0.8
130102	6.5	6.6	0.8
12091213	2.8	2.8	0.0
12110908	2.7	2.8	1.8
120901	2.8	2.9	1.8

3 小结

中国药典 2015 年版银杏叶系列品种(银杏叶提取物、银杏叶片、银杏叶胶囊、银杏叶滴丸)质控项目的修订提高,提高了现行标准的可控性,

从而提高了银杏叶系列制剂的用药安全性。QAMS 方法和银杏叶总内酯对照提取物在银杏叶系列品种的应用,可大大降低检验成本、对中药质量标准的完善和检测效率的提高具有较大的促进作用,并且可以帮助更经济更科学的构建中药质量控制标准。目前的银杏叶市场比较混乱,尚需进一步规范,下阶段有必要选取代表性样品建立银杏叶系列品种的特征图谱或指纹谱图,并开展原料和制剂的相关性研究。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010: 附录 392, 1079-1081.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2015: 附录 416, 1491-1493.
- [3] YAO J B. Ginkgolic acid monomer separation, analysis and application [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2012.
- [4] LI L. Study on the metabolism and pharmacokinetics of GA(C17:1) [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2013.
- [5] LIU P P, PAN S H. Advance in study of ginkgolic acid contained in *Ginkgo biloba* preparations [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2012, 37(3): 274-277.
- [6] YAO J B, FANG L, WANG R W, et al. Comparison on limit detection methods for ginkgolic acid of *Ginkgo biloba* extract by ChP and EP [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(11): 2055-2059.

收稿日期: 2016-02-28

中国药典 2015 年版妊娠哺乳期禁忌相关中成药整理及思考

缪睿, 邬海萍, 王虹, 郑彩虹* (浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310003)

摘要: 目的 整理分析中国药典 2015 年版收载的中成药妊娠哺乳期用药, 为临床药物咨询工作提供参考依据。方法 统计中国药典 2015 年版一部所有中成药关于妊娠哺乳期禁忌的描述及其他用药注意事项, 并进行分类。结果 妊娠哺乳期用药禁忌所涉及的药物共计 487 种, 包括妊娠期慎用药物 192 种, 忌用药物有 112 种, 禁用药物 183 种。其中, 涉及哺乳期禁忌的用药共 14 种。此外, 还有一些药物涉及妊娠常见并发症及合并症。结论 中成药需依据中医药理论合理使用, 任何单一、片面的论断都会增加用药风险。

关键词: 中国药典; 中成药; 妊娠哺乳期用药

中图分类号: R921.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)05-0618-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.024

Thoughts upon Recording and Sorting-out the Chinese Patent Medicine Contraindications(Gestation & Lactation) in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition)

MIAO Rui, WU Haiping, WANG Hong, ZHENG Caihong* (Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To sort out the Chinese patent medicinal details of gestation and lactation period, which were included in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition). This study provide information for clinical rational drug use. **METHODS**

作者简介: 缪睿, 男, 硕士, 中药师 Tel: (0571)89992363

E-mail: miaoruihz@163.com

*通信作者: 郑彩虹, 女, 博士, 主任药师

Tel: (0571)89992363 E-mail: Chzheng@zju.edu.cn