

- [8] China Association Against Epilepsy. Clinical diagnosis and treatment guidelines, Epileptology(临床诊疗指南, 癫痫病学分册) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 45-48.
- [9] Electroencephalogram and Epilepsy Chapter, Chinese Society of Neurology. Expert consensus opinion in treatment of epilepsy [J]. Chin J Neurol(中华神经科杂志), 2011, 44(1): 56-65.
- [10] SCHEEN A J. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide [J]. Clin Pharmacokinet, 2007, 46(2): 93-108.
- [11] WANG Y, SONG X W, XU Q, et al. Retrospective analysis on results of serum oxcarbazepine active metabolite concentration monitoring on children with epilepsy [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(5): 461-465.

收稿日期: 2014-01-06

银杏叶片和银杏酮酯片的质量比较和用药成本分析

张国勇, 梁晓美, 方垒(丽水市人民医院, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 比较市售 3 个厂家银杏叶片和银杏酮酯片、2 个厂家银杏叶提取物和银杏酮酯中总黄酮、总黄酮醇苷和萜类内酯的含量, 为评价 2 种制剂的质量提供依据; 并分析 2 种银杏叶制剂的药物经济学。方法 通过交叉试验, 采用 UV 检测 2 种制剂和原料药中总黄酮的含量, 采用 HPLC 检测 2 种制剂和原料药中总黄酮醇苷和萜类内酯的含量。结果 2 种制剂和原料药分别在总黄酮、总黄酮醇苷和萜类内酯的含量上均不存在显著性差异, 但就患者日用金额考虑, 银杏叶片更适合患者使用。结论 银杏叶片较银杏酮酯片更适合用于临床上慢性疾病的治疗。

关键词: 银杏叶提取物; 银杏酮酯; 银杏叶片; 银杏酮酯片; 质量检测; 用药成本

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)09-1136-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.09.027

Comparative Research of Quality and Analysis of Pharmacoeconomics in Two Kinds of *Ginkgo Biloba* Leaves Preparations

ZHANG Guoyong, LIANG Xiaomei, FANG Lei(The People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the content of the total flavonoids, favonoid aglycones and terpene lactones in six companies' *Ginkgo* tablet and *Ginkgo biloba* L. tablet and two companies' *Ginkgo biloba* extract and *Ginkgo biloba* L. for evaluation the quality of two preparations; and then analyze the pharmaceutical economics of two preparations. **METHODS** According to the crossover trial, the total flavonoids of two preparations and raw materials were detected by UV, and the favonoid aglycones and terpene lactones were detected by HPLC. **RESULTS** All the content of the total flavonoids, favonoid aglycones and terpene lactones in two preparations and raw materials had no significant differences, but from the payment for single day, *Ginkgo* tablet was more suitable for patients. **CONCLUSION** *Ginkgo* tablet is better than *Ginkgo biloba* L. tablet in the treatment of chronic diseases.

KEY WORDS: *Ginkgo biloba* extract; *Ginkgo biloba* L.; *Ginkgo* tablet; *Ginkgo biloba* L. tablet; quality detection; cost

银杏叶提取物(*Ginkgo biloba* extract, GBE)是银杏科植物银杏(*Ginkgo biloba*)的干燥叶提取物, 其制剂的研发是当前植物药研究的热点之一^[1], 其药物性质平和, 味甘、苦, 被广泛运用于药品、食品补充剂、化妆品等领域。中国是银杏的主要产地^[2-3]。银杏叶提取物在中国药典 2010 年版一部收载有 3 种剂型, 分别为片剂、胶囊剂和滴丸剂^[4]。银杏叶片是由银杏叶提取物制成的片剂, 其活性

成分为总黄酮醇苷和萜类内酯; 银杏酮酯片是以银杏酮酯为原料制成的片剂, 其活性成分也是总黄酮醇苷和萜类内酯^[4-5], 这 2 种银杏叶制剂均具有活血化瘀, 通络舒脉的功效, 临床上用于治疗动脉硬化、高血压等心脑血管疾病, 疗效显著。

随着中国人口老龄化程度的不断加剧, 人们对心脑血管疾病防治意识的逐渐增强, 我国银杏叶制剂市场潜力巨大, 特别是在 OTC 市场^[6]。不

同检测方法显示的结果指标不尽相同,加上各厂家宣传的重点不同,造成患者在银杏类药物选择上产生困惑。本实验针对目前市场上各类银杏叶制剂,利用 UV 和 HPLC 分别检测分析银杏叶片和银杏酮酯片中总黄酮、总黄酮醇苷和萜类内酯的含量,比较 2 种制剂的质量,并简要分析患者用药成本。

1 材料

1.1 药品与试剂

对照品:芦丁(批号:121415-200905,纯度:92.8%)、槲皮素(批号:112326-200907,纯度:99.1%)、山奈酚(批号:110861-200808,纯度:93.2%)、异鼠李素(批号:112327-200804,纯度:99.0%)、白果内酯(批号:112328-200705,纯度:100%)、银杏内酯 A(批号:100856-200605,纯度:95.4%)、银杏内酯 B(批号:100857-200703,纯度:95.4%)、银杏内酯 C(批号:100858-200901,纯度:94.7%)均由中国药品生物制品检定所提供;甲醇和四氢呋喃均为色谱纯,购自德国 Merck;冰醋酸(上海陆都化学试剂厂)、三氯化铝(上海陆都化学试剂厂)、石油醚(60~90 °C,中国石化集团杭州炼油厂)、甲醇(上海振兴化工一厂)均为分析纯;水为自制超纯水。

银杏叶片(厂家 A,批号:20120709;厂家 B,批号:20120405;厂家 C,批号:20120215;规格均为含总黄酮苷 19.2 mg·片⁻¹,含萜类内酯 4.8 mg·片⁻¹);银杏酮酯片(厂家 D,批号:120414;厂家 E,批号:20120506;厂家 F,批号:20121215;规格均为含银杏酮酯 40 mg·片⁻¹)。2 批银杏叶提取物(厂家 G,批号:120804;厂家 H,批号:121115)、2 批银杏酮酯(厂家 I,批号:111223;厂家 J,批号:120906)。

1.2 仪器

Agilent1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);KQ-250DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);HH.S 电热恒温水浴锅(东台市跃进电器厂);METTLER AX2050 电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);UV-2201 型可见-紫外分光光度计(日本岛津公司)。

2 方法

2.1 总黄酮的测定^[7]

2.1.1 对照品溶液的制备 取 120 °C 减压干燥至恒重的芦丁对照品 20 mg,精密称定,置 100 mL

量瓶中,加入 70%乙醇 70 mL,于水浴上微热使溶解,放冷,加 70%乙醇至刻度,摇匀,即得(每 1 mL 中含芦丁 0.2 mg)^[5]。

2.1.2 标准曲线的制备 精密量取对照品溶液 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2 mL,分别置 10 mL 量瓶中,各加水 3 mL,加入醋酸缓冲液(pH 4.5)和 0.1 mol·L⁻¹三氯化铝各 2 mL,混匀,加入 70%乙醇至刻度,混匀;以相应的溶液为空白。按分光光度法(中国药典 2010 年版一部)试验,在 270 nm 处测定吸光度,以吸光度为纵坐标、浓度为横坐标绘制标准曲线^[4]。

2.1.3 含量测定 取 6 批银杏叶制剂各 10 片,除去包衣,研磨均匀,分别精确称取相当于 1 片的重量,加 70%乙醇溶解并定容至 50 mL 量瓶,摇匀,吸取 0.5 mL,置 10 mL 量瓶中,按“2.1.2”项下方法,自“加水至 3 mL”起依法测定吸光度,计算总黄酮含量;精密称取银杏叶提取物和银杏酮酯 40 mg,同法处理测定。

2.2 总黄酮醇苷的测定^[4]

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Zorbax XDB C₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.4%磷酸溶液(50:50),检测波长:360 nm,流速:1 mL·min⁻¹,理论板数按槲皮素峰计算应≥2 500。

2.2.2 对照品溶液的制备 分别精密称取经五氧化二磷减压干燥 24 h 的槲皮素、山奈酚、异鼠李素对照品,各加甲醇制成 30, 30, 20 μg·mL⁻¹的溶液,作为对照品溶液。

2.2.3 供试品制备 取 6 批银杏叶制剂药品各 10 片,除去包衣,研磨均匀,精密称取相当于 1 片的重量,参照国家药品标准^[5]选定以甲醇-25%盐酸溶液为提取溶液,加热回流提取。分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL,注入液相色谱仪,测定槲皮素、山奈酚和异鼠李素的峰面积,分别计算槲皮素、山奈酚和异鼠李素的含量,按下式换算成总黄酮醇苷的含量,重复测定 3 次:总黄酮醇苷含量=(槲皮素含量+山奈酚含量+异鼠李素含量)×2.51。精密称取银杏叶提取物和银杏酮酯 40 mg,处理方法同上,测定。

2.3 萜类内酯的测定^[4]

2.3.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Zorbax XDB C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:正丙醇-四氢呋喃-水(1:15:84)为,流速:1 mL·min⁻¹,用蒸发光散射检测器检测。理论板数按白果内酯

峰计算 ≥ 3000 。

2.3.2 标准曲线的测定 分别精密吸取对照品溶液 0.4, 0.8, 1.2, 1.6 和 2.0 mL 置 2 mL 量瓶中, 用流动相定容至刻度, 摇匀, 分别吸取各样品 20 μL 注入液相色谱仪中, 测定色谱峰面积, 分别以进样量的自然对数为横坐标, 色谱峰面积的自然对数为纵坐标, 进行线性回归, 得回归方程见表 1, 结果提示银杏内酯 A、B、C 和白果内酯其峰面积对数值与进样量对数值呈现良好的线性相关性, 相关系数 r 均 >0.9990 。

表 1 4 种萜类内酯的回归方程($n=5$)

对照品	回归方程	r	线性范围/ μg
白果内酯	$Y=1.4853X+14.435$	0.9987	6.01~30.50
银杏内酯 A	$Y=1.4238X+13.942$	0.9996	4.04~20.20
银杏内酯 B	$Y=1.1789X+12.392$	0.9988	1.75~8.75
银杏内酯 C	$Y=1.4288X+13.781$	0.9987	1.45~7.25

2.3.3 对照品制备方法 取银杏内酯 A、B、C 和白果内酯对照品适量, 加甲醇制备成每 1 mL 含银杏内酯 A 0.6 mg、银杏内酯 B 0.3 mg、银杏内酯 C 0.3 mg、白果内酯 1 mg 的混合溶液。

2.3.4 供试品制备 取 6 批供试品各 10 片, 除去包衣, 研磨均匀, 精确称取相当于萜类内酯 9.6 mg 的粉末, 甲醇提取后经醋酸乙酯萃取, 最后回收溶剂, 用甲醇溶解并转移至 5 mL 量瓶中, 加甲醇

表 2 银杏叶制剂中总黄酮、总黄酮醇苷和萜类内酯的含量

Tab. 2 The contents of *Ginkgo biloba* Leaves preparation

制剂	批号	总黄酮含量/ $\text{mg}\cdot\text{片}^{-1}$		总黄酮醇苷含量/ $\text{mg}\cdot\text{片}^{-1}$		萜类内酯含量/ $\text{mg}\cdot\text{片}^{-1}$	
		含量	平均值	含量	平均值	含量	平均值
银杏叶片	20120709	37.85		20.96		5.12	
	20120405	38.17	38.19	21.34	21.39	5.45	5.45
	20120215	38.56		21.87		5.78	
银杏酮酯片	120414	38.06		20.95		5.26	
	20120506	38.20	38.34	21.76	21.56	5.45	5.38
	20121215	38.78		21.98		5.45	

表 3 原料药中总黄酮、总黄酮醇苷和萜类内酯含量

Tab. 3 The contents of raw materials

原料药	批号	总黄酮含量/ $\text{mg}\cdot(80\text{mg})^{-1}$		总黄酮醇苷含量/ $\text{mg}\cdot(80\text{mg})^{-1}$		萜类内酯含量/ $\text{mg}\cdot(80\text{mg})^{-1}$	
		含量	平均值	含量	平均值	含量	平均值
银杏叶提取物	120804	38.45		21.45		5.78	
	121115	38.89	38.67	21.89	21.67	5.96	5.87
银杏酮酯	111223	38.78		21.56		5.70	
	120906	39.12	38.95	21.87	21.71	5.68	5.69

定容至刻度, 摇匀, 过滤, 取续滤液, 即得。精密称取银杏叶提取物和银杏酮酯 40 mg, 处理方法同上。

2.3.5 测定法 分别精密吸取混合对照品溶液 5, 20 μL 及供试品溶液 20 μL 注入高效液相色谱仪, 测定, 用外标两点法对数方程分别计算白果内酯、银杏内酯 A、银杏内酯 B 和银杏内酯 C 的含量, 即得。

2.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 银杏叶制剂中总黄酮、总黄酮醇苷和萜类内酯的含量

6 批检测的银杏叶制剂均符合国家药品标准, 银杏酮酯片中总黄酮和总黄酮醇苷的含量高于银杏叶片, 但银杏酮酯片中萜类内酯含量低于银杏叶片, 2 种制剂的 3 种有效成分之间均不存在显著性差异。结果见表 2 和图 1。

3.2 原料药中总黄酮、总黄酮醇苷和萜类内酯含量

4 批原料药中有效成分的含量均符合国家标准, 银杏酮酯中总黄酮、总黄酮醇苷的含量高于银杏叶提取物, 但银杏酮酯中萜类内酯的含量低于银杏叶提取物, 均不存在显著性差异。结果见表 3。

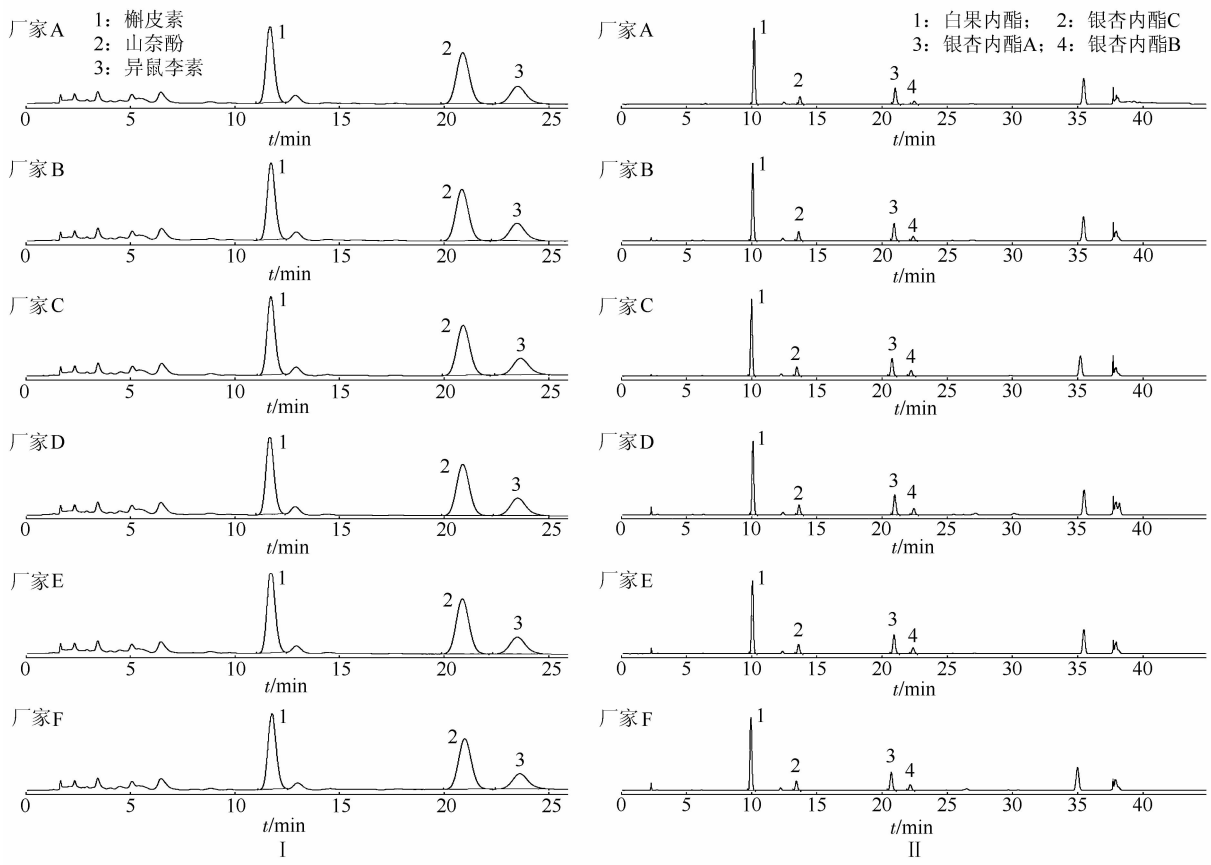


图1 HPLC 色谱图

I-6个厂家银杏制剂中总黄酮醇苷色谱图；II-6个厂家银杏制剂中萜类内酯

Fig. 1 HPLC chromatograms

I-sample of total flavonoid aglycones; II-sample of terpene lactones

4.2 银杏制剂单日使用成本比较

目前国内外生产银杏叶制剂的厂家多，银杏叶采收时期混乱和后期处理缺乏标准和监督，导致银杏叶制剂的质量参差不齐，现在市售的银杏叶制剂主要是由银杏叶片剂和胶囊、银杏酮酯片等^[5]。本次试验采用UV测定了2种银杏制剂中总黄酮含量，其中银杏酮酯片中总黄酮平均含量略高于银杏叶片，但两者不存在显著性差异；通过HPLC测定2种银杏制剂中主要有效成分-总黄酮苷和萜类内酯的含量，结果显示2种制剂的有效成分上也不存在显著性差异。针对以上结果，我们对市面上销售的2种银杏制剂，从市面销售价格和单日服用剂量产生的消费额进行统计，结果见表4。

结果表明银杏酮酯片(滴丸、胶囊)的单日服用价格平均约为7.60元，银杏叶片(胶囊)的单日服用价格平均约为3.32元，仅为银杏酮酯单日均价的50%以内。另外，2种银杏叶制剂在有效成分的含量上几乎不存在差异。由此可知，就患者日用金额考虑，银杏叶片较银杏酮酯片更符合患者使用。

表4 各厂家银杏制剂规格和价格

Tab. 4 The specifications and prices of *Ginkgo biloba* leaves preparations

药品通用名	规格包装	单日服用价格/元	单日服用均价/元
银杏酮酯片	40 mg×20 片	7.25	
银杏酮酯片	40 mg×15 片	8.43	
银杏酮酯片	40 mg×30 片	6.93	7.60
银杏酮酯滴丸	8 mg×100 丸	7.50	
银杏酮酯胶囊	5 mg×120 丸	7.89	
银杏叶片	19.2 mg×36 片	2.83	
银杏叶片	19.2 mg×24 片	3.81	
银杏叶片	19.2 mg×24 片	4.60	3.32
银杏叶胶囊	19.2 mg×20 粒	3.10	
银杏叶胶囊	9.6 mg×24 粒	2.25	

5 讨论

心脑血管疾病已经成为严重危害老年人生命健康和生活质量的主要疾病之一，银杏叶的提取物因其有效成分对防治心脑血管等疾病的特殊作用而日益受到世界医学界的关注。由于其为心脑血管

血管疾病的治疗安全有效,成为全球天然药物研发的热点。银杏叶制剂的临床应用日益广泛,制剂品种与日俱增^[8]。

目前对银杏叶制剂的检验方法较多,市售的各种银杏叶制剂,由于检测方法、计算方法各异,导致药品说明书上有效成分的标注方法和比例不同,加之临床上对各种银杏叶制剂成分的比较研究较少,给患者在选择用药时造成了极大的困惑。

本次实验主要参考国家药品标准中银杏酮酯和中国药典 2010 年版一部银杏叶片含量测定方法进行研究,通过交叉试验的方法得出银杏叶片和银杏酮酯片在总黄酮、总黄酮醇苷和萜类内酯的含量上均不存在显著性差异;并且对其原料药也抽样检测,进一步印证了以上的检测结果。同时,建议在新版药典中,逐渐开展银杏叶相关制剂的质量比较和质量标准统一工作,增强产品的质量可控性。

综上,市售的银杏酮酯片和银杏叶片在临床有效成分的含量上没有显著性差异。就单日使用成本考虑,银杏叶片的价格显著低于银杏酮酯片,

更适合患者用于慢性疾病的临床治疗方案。

REFERENCES

- [1] YANG S N. To explore the effects of *Ginkgo biloba* extract and its clinical application [J]. China Guide Med(中国医药指南), 2012, 2(10): 231-232.
- [2] CAO Y H. Extract of *Ginkgo biloba* in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. J Pract Tradit Chin Int Med(实用中医内科杂志), 2012, 26(8): 71-73.
- [3] HU K F, ZHANG W H, ZHEN Q P. Test solution of *Ginkgo biloba* tablets terpenes lactones [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2008, 28(11): 943-944
- [4] Ch.P(2010)Vol I (中国药典 2010 年版. 一部) [S]. 2010: 336.
- [5] WS₃-227-(Z-028)-2002(Z) State New Drug Standard(新药转正标准) [S]. 2002, 40: 44.
- [6] LIU Y, WANG Y, ZHANG Y P. Content determination of terpenes lactones in *Yinxing Tongzhi* capsules by HPLC-ELSD [J]. J Anhui Tradit Chin Med Coll(安徽中医学院学报), 2009, 8(6): 63-65
- [7] ZHAO H X, LIANG J S. *Ginkgo biloba* leaves extract tablets prescription and preparation process study [J]. J Tianjin Univ Technol(天津理工大学学报), 2012, 26(6): 67-69.
- [8] XU Z K. Analysis of *Ginkgo biloba* extract new use of medical and its market prospect [J]. Chin Pharm Inf(中国制药信息), 2012, 28(12): 38-40.

收稿日期: 2014-01-06

《中国现代应用药学》2015 年征订启事

《中国现代应用药学》创刊于 1984 年,是由中国药学会主办,中国科协主管,国内外公开发行的国家级综合性药学科技期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库入选期刊,并被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)、《剑桥科学文摘(自然科学)》(SCA)、《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)等国际重要检索系统收录。

本刊栏目涵盖面广,设有专家论点、论著、临床、药事管理、药物警戒与综述,内容包括药理、中药与天然药物、药剂、药物化学、药物分析与检验以及医院药学等,能全方位、多角度地反映国内药学领域的最新进展,是国内广大医药工作者发表科研成果、交流信息、更新知识的重要学术平台,也是发布药品及相关领域产品广告的重点专业期刊媒体。目前全球机构用户达 3304 个,国际个人读者分布在 20 个国家和地区。

本刊为月刊,每月 28 日出刊,大 16 开本,铜版纸精美印刷,每期订价 30.00 元,全年 360.00 元,国内统一刊号: CN 33-1210/R, 国际标准出版物编号: ISSN 1007-7693, 国内邮发代号: 32-67, 国外发行: 中国国际图书贸易总公司, 国外发行代号: M4698, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 浙江省杭州市文一西路 1500 号, 海创园科创中心 6 号楼 4 单元 1301 室, 邮编: 311121, 电话: 0571-87297398, 传真: 0571-87245809, E-mail: xdyd@chinajournal.net.cn, http://www.chinjmap.com。