

# 银杏叶提取物氯化钠注射液处方工艺研究

刘 婕<sup>1</sup>, 张超洋<sup>1</sup>, 谢林峰<sup>1</sup>, 李桂升<sup>1</sup>, 王敬赫<sup>1</sup>, 程耀波<sup>2</sup>, 张文成<sup>1</sup>, 吴泽宇<sup>1</sup>, 惠爱玲<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>合肥工业大学食品与生物工程学院, 安徽 合肥

<sup>2</sup>邳州恒翔生物制品有限公司, 江苏 徐州

收稿日期: 2022年3月3日; 录用日期: 2022年3月19日; 发布日期: 2022年5月16日

## 摘 要

目的: 对银杏叶提取物氯化钠注射液处方进行工艺研究。方法: 分析比较银杏叶提取物与市售GBE注射液(金纳多、悦康)的HPLC指纹图谱, 以银杏黄酮、萜内酯含量来监控GBE原料及其氯化钠注射液质量。结果: 确定处方工艺为GBE用95%乙醇:聚乙二醇400:注射用水(1:1:100)溶解, pH调节至5.0左右, 定容分装后于115℃灭菌30分钟。结论: 该制剂处方工艺合理可行, 初步稳定性良好。

## 关键词

银杏叶提取物, 银杏黄酮, 萜内酯, 处方工艺

# Research on Formulation Process of *Ginkgo biloba* Extract Sodium Chloride Injection

Jie Liu<sup>1</sup>, Chaoyang Zhang<sup>1</sup>, Linfeng Xie<sup>1</sup>, Guisheng Li<sup>1</sup>, Jinghe Wang<sup>1</sup>, Yaobo Cheng<sup>2</sup>, Wencheng Zhang<sup>1</sup>, Zeyu Wu<sup>1</sup>, Ailing Hui<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei Anhui

<sup>2</sup>PizhouHengxiang Biological Products Co., Ltd., Xuzhou Jiangsu

Received: Mar. 3<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Mar. 19<sup>th</sup>, 2022; published: May 16<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To research on formulation process of *Ginkgo biloba* extract sodium chloride injection. **Methods:** HPLC fingerprints of *Ginkgo biloba* leaf extract and commercial GBE injection (Ginatone)

\*通讯作者。

**文章引用:** 刘婕, 张超洋, 谢林峰, 李桂升, 王敬赫, 程耀波, 张文成, 吴泽宇, 惠爱玲. 银杏叶提取物氯化钠注射液处方工艺研究[J]. 药物化学, 2022, 10(2): 180-189. DOI: 10.12677/hjmce.2022.102017

and Yuekang) were analyzed and compared, and the quality of GBE raw material and sodium chloride injection was monitored by the contents of *Ginkgo biloba* flavonoid and terpene lactone. Results: The formula was determined as follows: GBE was dissolved with 95% ethanol:polyethylene glycol 400:water for injection (1:1:100), pH was adjusted to 5.0, and sterilization was performed at 115°C for 30 min after packaging at constant volume. Conclusion: The formulation process of this preparation is reasonable and feasible, and its initial stability is good.

## Keywords

*Ginkgo biloba* Extract, Ginkgo Flavonoids, Terpene Lactone, Formulation Process

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

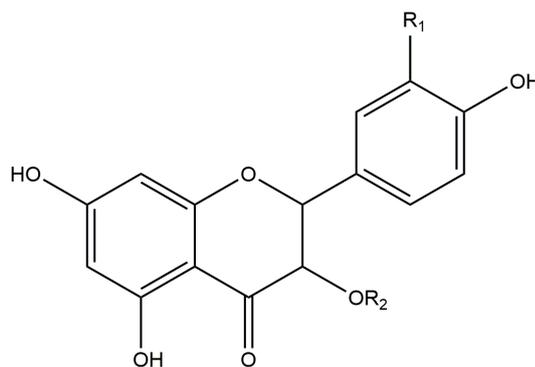


Open Access

## 1. 引言

银杏叶提取物(*Ginkgo biloba* extract, GBE)制剂一直作为心脑血管疾病治疗和预防的首选植物药[1], GBE注射液(市售产品金纳多、悦康通等)在临床被广泛用于改善脑部及周围血流循环障碍,其疗效显著,受到《中国脑血管病防治指南》《国家药物处方集》等多个指南及专家共识的推荐[2]; GBE有效成分主要为黄酮类、萜内酯类(图1、图2)[3]。

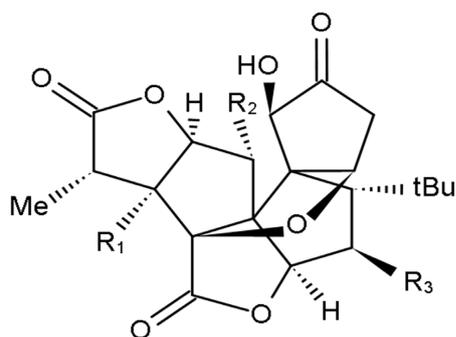
GBE注射液(17.5 mg, 5 mL)在临床应用时,通常以1:10混合比例溶于生理盐水、葡萄糖输液等。溶媒加入 GBE注射液或 GBE注射液分散于溶媒中,药物形态及密封条件等改变可能促使药物分解、杂质超出限量等,这将大大影响注射液使用效果,也对成品配液稳定性及其使用安全性提出新考验。



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	分子式
山奈素	H	H	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>
槲皮素	OH	H	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>
异鼠李素	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>
芦丁	OH	rutinose	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>
水仙苷	OCH <sub>3</sub>	rutinose	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>

Figure 1. Flavonoids from *Ginkgo biloba* leaves

图1. 银杏叶中的黄酮类化合物



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
银杏内酯A	OH	H	H
银杏内酯B	OH	OH	H
银杏内酯C	OH	OH	OH
银杏内酯M	H	OH	OH
银杏内酯J	OH	H	OH

**Figure 2.** Lactones from *Ginkgo biloba* leaves  
**图 2.** 银杏叶中的内酯类化合物

危华玲等[4]研究表明：在 25℃条件下，GBE 注射液与 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液等 5 种输液配伍后 6 h 内基本稳定。于泽芳等[5] [6]研究表明：3 个不同厂家的 GBE 注射液与 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液两种溶媒配伍后，各成品输液中的槲皮素、异鼠李素于 24 h 内含量基本保持不变。对 GBE 注射液不良反应(ADR)发生时间看出，开始给药半小时内为不良反应高峰期[7] [8]。2020 版中国药典对 GBE 质量控制指标是黄酮 ≥ 24%，萜内酯 ≥ 6%，银杏酸 ≤ 5 mg/kg，其余 70%成分未严格控制[9]。对于黄酮醇苷含量控制，药典以 25%盐酸水解后苷元(槲皮素、山柰素、异鼠李素)总量来折算，不能准确反映 GBE 原料中黄酮原型成分的真实含量。刘宏等[10]通过对 9 个厂家 GBE 注射液指纹图谱研究发现：黄酮类、内酯类成分在各样品中均可检测到，但含量差异较大；悦康 GBE 注射液与金纳多注射液的水溶性成分检出较多，且两者相似度最大；其余产品的水溶性成分(糖类、烷基酚酸类、有机酸类等)检出较少或未检出。因此，一些专家学者呼吁要进一步提高 GBE 原料标准，并逐步对 GBE 原料及注射液质量进行一致性评价[11] [12]。

综上所述，开展 GBE 氯化钠注射液处方优化及其质量控制研究对于提高 GBE 注射液质量、减少不良反应发生具有重要参考意义。本研究以银杏黄酮的指纹图谱及银杏黄酮(芦丁、水仙苷、槲皮素、山柰素、异鼠李素)、萜内酯(银杏内酯 A、B、C 和白果内酯)含量监控 GBE 原料及其氯化钠注射液质量，逐步优化处方工艺，以期实现 GBE 氯化钠注射液的质量控制。

## 2. 仪器和材料

Agilent 1260 型高效液相色谱仪、HH-4 数显恒温水浴锅、SHZ-95B 型循环水式真空泵、PHS-3C pH 计(上海仪电科学仪器股份有限公司)、150T 多功能粉碎机(永康市铂欧五金制品有限公司)、PWN124ZH/E 精密电子天平、RE52CS-1 旋转蒸发仪；R1002B 旋转蒸发仪(上海申胜生物技术有限公司)。

银杏叶提取物注射液(17.5 mg, 5 mL；金纳多，批号 HC20181022，台湾济生)；银杏叶提取物注射液(17.5 mg, 5 mL；悦康通，批号 H20070226，中国北京)；芦丁(批号：T20N11Z131674)、水仙苷(批号：S08A8D33447)、槲皮素(批号：C01J10Y91727)、山柰素(批号：G11A11L110978)、异鼠李素(批号：P14O11L124051)(上海源叶生物科技有限公司)；银杏内酯 A(批号：100081-200406)、银杏内酯 B(批号：110863-200508)、银杏内酯 C(批号：110864-200906)、白果内酯(批号：110865-200605)(中国药品生物制品检定所)；甲醇(色谱级，国药集团化学试剂有限公司)；微孔滤膜(孔径 0.22 μm，上海兴亚净化材料厂)；

有机系一次性针头过滤器(尼龙, 0.45/0.22  $\mu\text{m}$ , 津腾); 水系一次性针头过滤器(聚醚砜, 0.45/0.22  $\mu\text{m}$ , 津腾); 一次性使用无菌注射器(河南曙光汇知康生物科技有限公司); 95%乙醇(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 甲酸等其他常用试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司)

### 3. 方法与结果

#### 3.1. 银杏黄酮 HPLC 分析方法

##### 3.1.1. 银杏黄酮指纹图谱分析

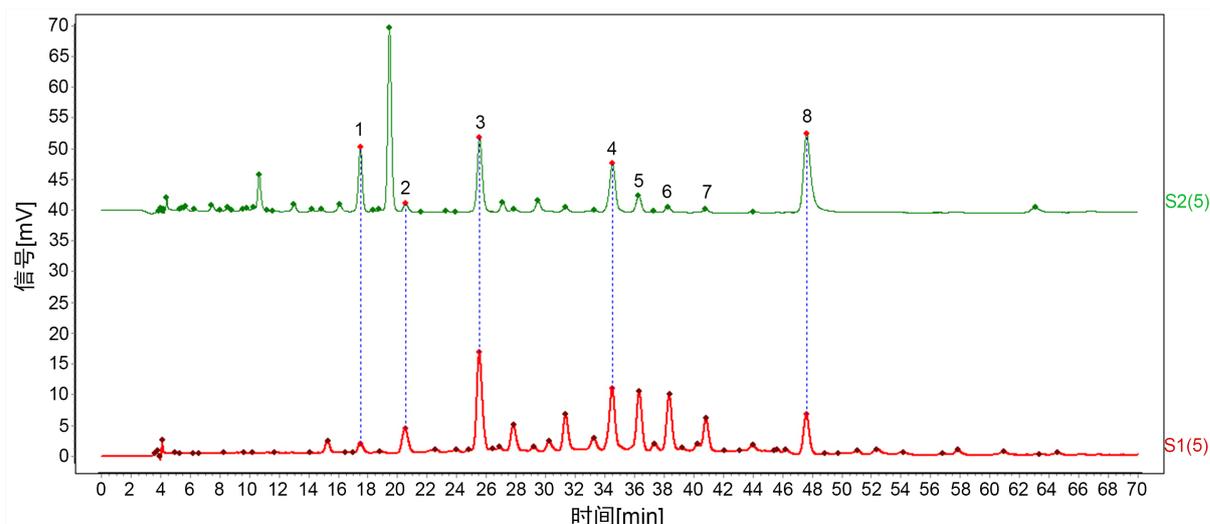
GBE 中银杏黄酮 HPLC 指纹图谱分析方法[13]: 色谱柱为 Eclipse Plus C18 柱(150 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相为甲醇(A)-0.1%甲酸水溶液(B)梯度洗脱(0~15 min, 35%~40% A; 15~30 min, 40%~45% A; 30~45 min, 45%~50% A; 45~70 min, 50%~55% A); 流速: 0.7 mL/min; 柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$ ; 波长: 360 nm。

江苏邳州及南京广润 GBE 粉末(标识 24%黄酮, 6%萜内酯) 40 mg 用甲醇-水溶解定容至 100 mL, 过 0.45  $\mu\text{m}$  水系滤膜, 取 20  $\mu\text{L}$  注入 HPLC 进行指纹图谱检测, 如图 3 所示; 金纳多、悦康 GBE 注射液, 取 20  $\mu\text{L}$  注入 HPLC 进行指纹图谱检测, 如图 4 所示。

GBE 注射液一般是以银杏叶提取物为原料制成, 但不同样品的银杏叶提取物的来源及质量等方面存在差异, 尤其是在银杏黄酮的种类及含量方面, 通过对 GEB 原料(江苏邳州、南京广润)以及以国外 GEB 原料制成的市售 GBE 注射液(金纳多、悦康通)进行银杏黄酮指纹图谱分析。由图 3、图 4 可知, 不同样品的黄酮种类相似, 但检出色谱峰的个数和含量存在差异, 其中, 两种国产 GEB 原料间的相似度是 0.803, 有 8 个共有峰, 从属一类, 而市售的 GBE 注射液之间有高相似度, 相似度是 0.875, 存在 10 个共有峰, 它们从属一类。结果表明不同 GEB 原料银杏黄酮在成分组成上有所不同, 可为后续以银杏叶提取物为原料制成的注射液提供质量监控依据。

##### 3.1.2. 色谱分析条件

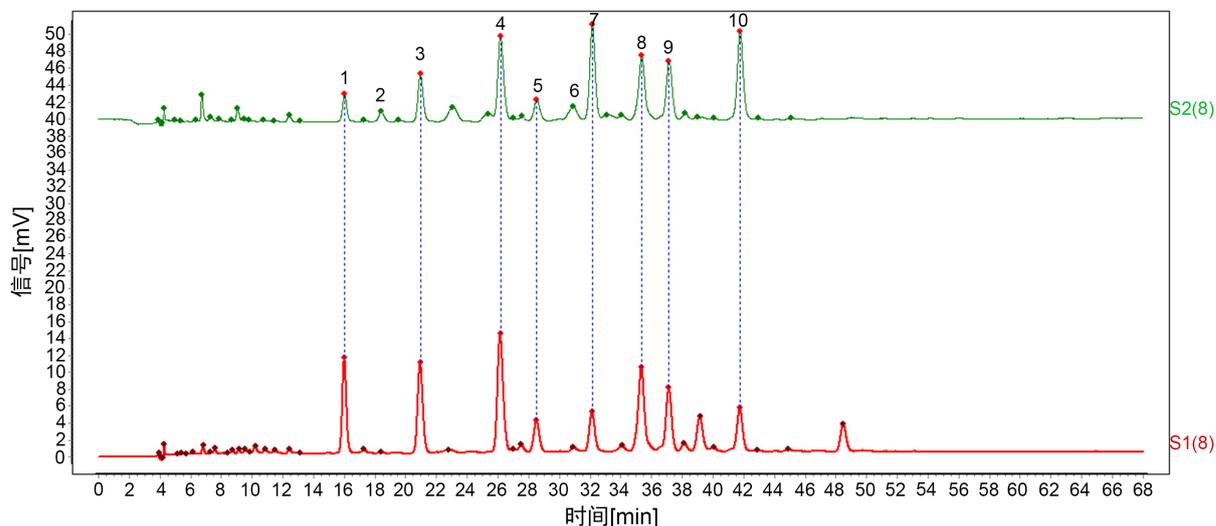
依据 3.1.1 所述色谱条件, 取芦丁、水仙苷、槲皮素、山奈素、异鼠李素对照品少许, 混标 20  $\mu\text{L}$  注入 HPLC 检测; 另取自制 GBE 氯化钠注射液(制法如 3.3.1 所述)、水解后的 GEB 注射液[14] 20  $\mu\text{L}$  注入 HPLC 检测, 其 HPLC 叠加图如图 5 所示。



S2(5): 江苏邳州 GBE 粉末; S1(5): 南京广润 GBE 粉末。

Figure 3. Liquid chromatogram overlay of flavonoids in two GBE samples

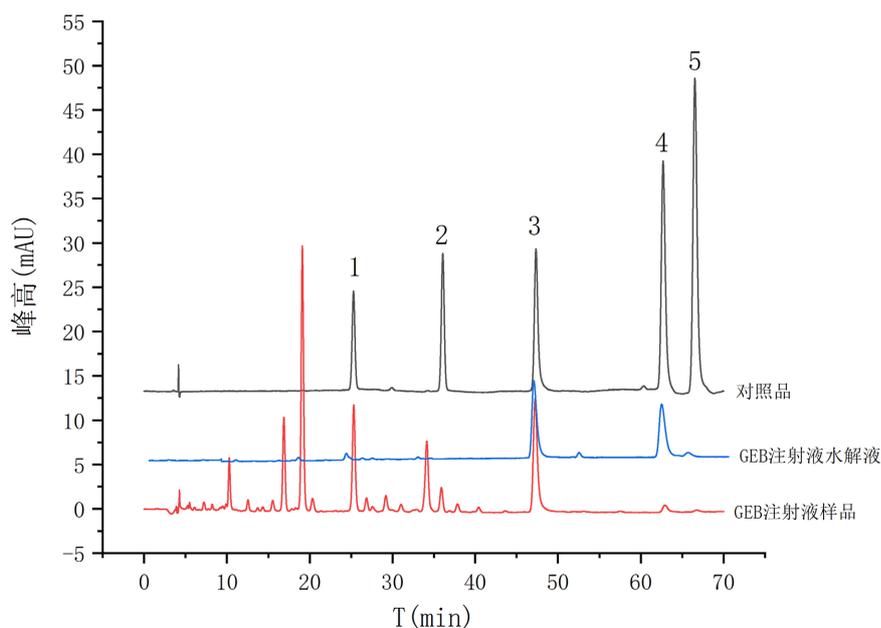
图 3. 两种 GBE 原料药银杏黄酮液相色谱叠加图



S2(8): 悦康注射液; S2(8): 金纳多注射液。

**Figure 4.** Liquid chromatogram overlay of flavonoids in two GBE injection samples

**图 4.** 两种市售 GBE 注射液中银杏黄酮液相色谱叠加图



1. 芦丁; 2. 水仙苷; 3. 槲皮素; 4. 山奈素; 5. 异鼠李素。

**Figure 5.** Liquid chromatogram overlay of standard flavonoids and GBE-NaCl injection sample

**图 5.** 黄酮对照品与 GBE 氯化钠注射液样品及水解液液相色谱叠加图

由图 5 可知, 自制 GBE 氯化钠注射液样品中芦丁、水仙苷、槲皮素相对含量较高, 而山奈素、异鼠李素相对含量比较低, 水解后的 GBE 氯化钠注射液主要转化为黄酮苷元槲皮素、山奈素、异鼠李素, 在该色谱条件下, 自制 GBE 氯化钠注射液样品、水解后的 GEB 氯化钠注射液与五种黄酮对照品均能分离完全, 这适用于监控 GBE 氯化钠注射液中黄酮原型成分的真实含量(以芦丁、水仙苷、槲皮素进行定量分析), 以及经盐酸水解的总黄酮醇苷的含量, 其中, 总黄酮醇苷的含量按照 2020 版中国药典计算: 总黄酮醇苷含量 = (槲皮素含量 + 山奈素含量 + 异鼠李素含量) × 2.51。

### 3.1.3. 定量分析

精密称取芦丁、水仙苷、槲皮素对照品各 1.0 mg、0.6 mg、0.8 mg 以 70% 甲醇定容至 10 mL，配制成含有芦丁 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、水仙苷 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、槲皮素 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的储备液，分别精密取储备液 0.25 mL、0.5 mL、1 mL、2 mL、3 mL 置于 10 mL 容量瓶中，加 70% 甲醇稀释到刻度，所有样品过滤膜，分别取 20  $\mu\text{L}$  注入 HPLC，按照上述色谱分析条件进行检测。以峰面积  $A$  ( $\text{mAU}\cdot\text{S}$ ) 为纵坐标，标品浓度  $c$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 为横坐标做定量检测标准曲线，得三种对照品线性回归方程(见表 1)。

**Table 1.** Linear regression equation for quantitative determination of three typical flavonoids

**表 1.** 三种典型黄酮定量检测标准曲线

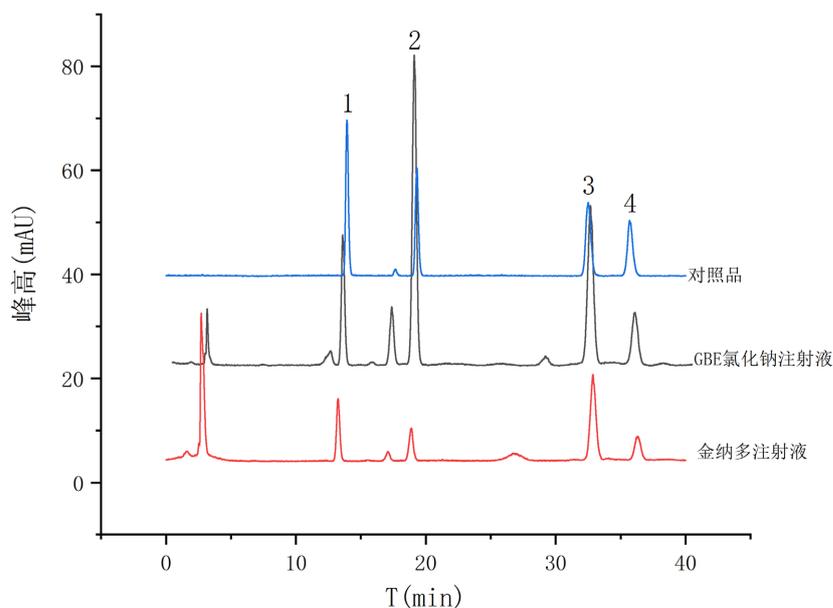
成分	线性回归方程	$R^2$	线性范围( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
芦丁	$A = 31218c + 1.3148$	0.9997	2.5~30
水仙苷	$A = 45844c - 9.9519$	0.9997	1.5~18
槲皮素	$A = 90762c - 43.536$	0.9993	2~24

## 3.2. 银杏萜内酯 HPLC 分析方法

### 3.2.1. 色谱分析条件

定性检测的 HPLC 分析方法[15]：色谱柱为 Eclipse Plus C18 柱(250 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ )；流动相为甲醇(A) - 水溶液(B)梯度洗脱(0~15 min, 25%~32% A; 15~20 min, 32%~32% A; 20~40 min, 32%~35% A)；流速：1.0 mL/min；漂移管温度：90 $^{\circ}\text{C}$ ；雾化温度：60 $^{\circ}\text{C}$ ；柱温：30 $^{\circ}\text{C}$ ；进样量：10  $\mu\text{L}$ 。

银杏内酯 A、B、C (GA、GB、GC) 及白果内酯(BB) 对照品用甲醇稀释，取 20  $\mu\text{L}$  注入 HPLC 进行检测；取制备得到的金纳多、自制 GBE 氯化钠注射液供试品溶液[16] 20  $\mu\text{L}$  注入 HPLC，以 GA、GB、GC、BB 为参照物，其 HPLC 叠加图如图 6 所示。



1.白果内酯；2.银杏内酯 C；3.银杏内酯 A；4.银杏内酯 B。

**Figure 6.** Liquid chromatogram overlay of standard terpene lactones and GBE injection sample

**图 6.** 萜内酯对照品、金纳多及自制 GBE 氯化钠注射液样品液相色谱叠加图

由图 6 可知, 自制 GBE 注射液样品中主要基质与四个萜内酯对照品分离良好, 且该色谱分离条件可用于市售 GBE 注射液萜内酯的分析鉴定, 并适用于后续自制 GBE 注射液中萜内酯的含量测定。

### 3.2.2. 定量分析

精密称取银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C、白果内酯对照品各 25 mg、25 mg、50 mg、50 mg 以甲醇定容至 10 mL, 配制成含有银杏内酯 A 2.5 mg/mL、银杏内酯 B 2.5 mg/mL、银杏内酯 C 5.0 mg/mL、白果内酯 5.0 mg/mL 的储备液, 分别精密取储备液 0.5 mL、1 mL、2 mL、2.5 mL、5 mL 置于 10 mL 容量瓶中, 加甲醇稀释到刻度, 所有样品过滤膜, 分别取 20  $\mu$ L 注入 HPLC, 按照上述色谱分析条件进行检测。以峰面积(mAU\*S)自然对数 Y 为纵坐标, 对照品浓度(mg/mL)自然对数 X 为横坐标做定量检测标准曲线, 得到四种对照品线性回归方程(见表 2)。

Table 2. Standard curve for quantitative analysis of terpene lactones

表 2. 四种典型萜内酯定量检测标准曲线

成分	线性回归方程	R <sup>2</sup>	线性范围(mg/mL)
银杏内酯 Y (GA)	$Y = 1.5116X + 7.9161$	0.9981	0.125~1.25
银杏内酯 B (GB)	$Y = 1.4413X + 7.7446$	0.9942	0.125~1.25
银杏内酯 C (GC)	$Y = 1.425X + 7.6782$	0.9998	0.25~2.5
白果内酯(BB)	$Y = 1.411X + 7.9303$	0.9998	0.25~2.5

### 3.3. GBE 氯化钠注射液处方研究

#### 3.3.1. 制备流程设计

参考市售产品和相关文献[17] [18] [19], GBE 氯化钠处方工艺包括 GBE 增溶配方、pH 调节、无菌过滤、灌装及灭菌等步骤, 制备流程图如图 7 所示。市售 GBE 注射液为 5 mL, 有效成分 GBE 17.5 mg, 临床使用以 1:10 配制输液。结合此规格和临床用法, 本研究设计的 GBE 氯化钠注射液规格为 100 mL, 有效成分 GBE 不低于 35 mg。

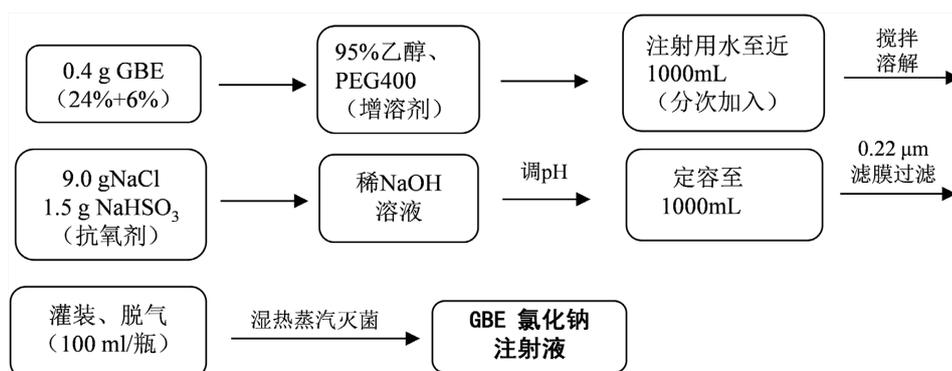


Figure 7. Flow chart of preparation of GBE-NaCl injection

图 7. GBE 氯化钠注射液制备流程图

#### 3.3.2. 溶媒筛选

GBE 中含有萜内酯等脂溶性成分, 故溶媒需选用一定比例的醇水混合物[13]。醇的比例需控制在合理范围, 偏高可能会造成溶血、刺激性等不良反应, 偏低则萜类内酯等脂溶性成分无法溶解。结合 GBE

氯化钠注射液的处方规格, 溶媒选择时以 100 mL 溶解约 40 mg GBE 为宜。

本研究尝试了 95%乙醇、聚乙二醇 400、山梨醇、丙二醇、吐温 20 等多种混合溶媒及其比例, 综合考虑药物溶解性、安全性等因素, 当溶媒为 95%乙醇:聚乙二醇 400:注射用水(1:1:100)时, GBE 溶解情况较好, 且 20℃放置 1~2 天后无明显沉淀或小颗粒析出, 故采用此溶媒组合进行后续研究。

### 3.3.3. pH 调节

预实验中, 将市售悦康通及金纳多分别按 1:10 比例与 0.9%氯化钠注射液混匀, 测其 pH 分别为 6.5、6.7, 故尝试在 5.0~7.0 范围内调节 pH, 分别以 5% NaOH 溶液调节 pH 至 5.0~5.1、5.5~5.6、6.0~6.1、6.5~6.6, 考察其对 GBE 溶解情况、有效物质含量等影响, 以 GBE 溶解情况、原型黄酮醇苷、总黄酮醇苷、总萜内酯含量(GA + GB + GC + BB)为指标, 结果见表 3。

**Table 3.** Effect of different pH on dissolution of GBE and content of effective substance

**表 3.** 不同 pH 对 GBE 溶解情况、有效物质含量的影响

pH	GBE 溶解情况	原型黄酮醇苷含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$			总黄酮醇苷含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	总萜内酯含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
		芦丁	水仙苷	槲皮素		
5.0~5.1	全溶呈黄色澄清液	9.46	1.72	5.72	108.04	23.04
5.5~5.6	全溶呈黄色澄清液	8.84	1.84	5.35	107.36	22.72
6.0~6.1	全溶呈橘色澄清液	9.52	1.80	6.00	103.68	21.80
6.5~6.6	全溶呈橘色澄清液	9.48	1.79	3.86	106.20	21.60

由表 3 可看出, pH 值在 5.0~7.0 范围内对 GBE 的溶解情况都较好, pH 值的不同对于原型黄酮醇苷有一定影响, 尤其对于黄酮苷元槲皮素影响比较明显, 且随着 pH 值的增大总萜内酯含量有所变小, 但 pH 值对总黄酮醇苷含量影响不显著。综合考虑各项指标, 最终确定 pH 值调节在 5.0 左右。

### 3.3.4. 过滤、杀菌的影响

按工艺处方制成 GEB 氯化钠注射液, pH 值调节在 5.0 左右, 为了选择适应本品的灭菌条件, 以及考察处方工艺流程中经 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜过滤前后对 GBE 氯化钠注射液有效物质含量的影响, 以原型黄酮醇苷、总黄酮醇苷、总萜内酯含量为指标, 结果见表 4。

**Table 4.** Effect of filtration and sterilization on effective substance content of GBE-NaCl injection

**表 4.** 过滤、杀菌对 GBE 氯化钠注射液有效物质含量的影响

工艺流程	原型黄酮醇苷含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$			总黄酮醇苷含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	总萜内酯含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
	芦丁	水仙苷	槲皮素		
过滤前未灭菌	9.52	1.76	5.35	107.92	24.48
过滤前 115℃, 30 min	9.48	1.78	5.76	108.35	23.16
过滤前 121℃, 15 min	9.42	1.80	5.70	107.58	23.55
过滤后未灭菌	9.40	1.75	5.13	106.28	23.20
过滤后 115℃, 30 min	9.46	1.72	5.72	108.04	22.88
过滤后 121℃, 15 min	9.38	1.84	5.68	106.80	23.24

由表 4 可看出, 过滤前后对 GBE 氯化钠注射液中原型黄酮醇苷及总黄酮醇苷含量无明显性变化, 但

过滤会损失部分内酯, 损耗率在 5% 左右, 其损耗在整个处方工艺中属于正常范围内, 不同灭菌条件对 GBE 氯化钠注射液有效物质含量无明显性变化, 但从整体上来看, 115℃, 30 min 灭菌条件下的指标要比 121℃, 15 min 灭菌条件下的指标数值要高, 且生产成本也较低。因此, 在 GBE 氯化钠注射液的制备过程中, 可忽视过滤操作中部分有效物质含量的损失, 最终采用 115℃ 灭菌 30 分钟的灭菌条件。

### 3.3.5. 处方确定

依据上述对溶媒选择与配比、pH 值及灭菌条件等考察, 我们确立 GBE 氯化钠注射液(100 mL:40 mg) 的处方工艺, 完整处方如表 5。具体步骤如下: 准确称取处方量的 GBE 0.4 g, 用 10.0 mL 95% 乙醇和 10.0 mL PEG400 初步搅拌溶解; 分批次加入一定量 60℃~70℃ 注射用水, 持续搅拌 10~15 分钟; 并继续加至近 1000 mL, 使提取物充分溶解; 加入处方量的 NaCl 9.0 g、NaHSO<sub>3</sub> 1.5 g, 搅拌使其溶解; 用稀 NaOH 溶液调节 pH 值至 5.0 左右, 定容至 1000 mL; 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌的溶液分装至 100 mL 注射剂瓶中, 于 115℃ 灭菌 30 分钟, 即得 GBE 氯化钠注射液成品。从最终制成的 GBE 氯化钠注射液成品中随机选择 3 瓶测定其有效物质含量, 考察该处方工艺是否稳定可行, 由表 6 可看出, 该 3 瓶 GBE 氯化钠注射液的有效物质含量基本无差别, 初步判定该处方工艺稳定。

**Table 5.** GBE-NaCl injection prescription (10 bottles, 100 mL each)

**表 5.** GBE 氯化钠注射液处方(每 10 瓶, 每瓶 100 mL)

物质名称	规格	用量	主要作用
GBE	医药原料(24%黄酮 + 6%内酯)	0.4 g	主药
95%乙醇	药用辅料	10.0 mL	溶剂
聚乙二 400	药用辅料	10.0 mL	溶剂
亚硫酸氢钠	药用辅料	1.5 g	抗氧化剂
氢氧化钠	药用辅料	适量	pH 调节剂
氯化钠	药用辅料	9.0 g	等渗调节剂
水	注射用水	加至 1000 mL	溶剂

**Table 6.** GBE Effective substance content of GBE-NaCl injection

**表 6.** GBE 氯化钠注射液有效物质含量

样品	黄酮醇苷(原型)含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$			总黄酮醇苷含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	总萜内酯含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
	芦丁	水仙苷	槲皮素		
1	9.50	1.76	5.69	107.75	23.50
2	9.45	1.70	5.75	107.56	22.98
3	9.48	1.78	5.71	108.00	23.45

## 4. 结论

本研究通过分析比较银杏叶提取物与市售 GBE 注射液(金纳多、悦康)的 HPLC 指纹图谱, 以银杏黄酮(芦丁、水仙苷、槲皮素)、萜内酯(银杏内酯 A、B、C 和白果内酯)含量来监控 GBE 原料及其氯化钠注射液质量, 所建立的方法真实可靠, 能稳定反映出 GBE 氯化钠注射液中有有效物质含量, 并以此来逐步优化其处方工艺, 确定处方为 GBE 用 95% 乙醇:聚乙二醇 400:注射用水(1:1:100)溶解, pH 调节至 5.0 左右, 定容分装后于 115℃ 灭菌 30 分钟, 且注射液在有效物质含量方面有很好的稳定性。

## 基金项目

江苏省苏北科技专项(CZ-SZ202030)。

## 参考文献

- [1] 李淑琴, 朱嘉宝, 武宇洲. 银杏叶提取物防治心脑血管疾病的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(1): 76-81.
- [2] 北京脑血管病防治协会, 银杏叶提取物注射液临床应用专家共识写作组. 银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识(2019) [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(11): 1198-1204.
- [3] Liu, L.M., Wang, Y.T., Zhang, J.C., *et al.* (2021) Advances in the Chemical Constituents and Chemical Analysis of *Ginkgo biloba* Leaf, Extract, and Phytopharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **193**, Article ID: 113704. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113704>
- [4] 危华玲, 卢文胜. 银杏叶提取物注射液在 5 种输液中的稳定性考察[J]. 海峡药学, 2005, 17(5): 7-9.
- [5] 于泽芳, 宋浩静, 李宵, 等. 3 个厂家银杏叶提取物注射液在两种溶媒中的稳定性考察[J]. 中国药师, 2018, 21(3): 504-508.
- [6] 于泽芳. 银杏叶提取物注射液多组分测定及成品输液的稳定性研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [7] 冯家伟. 银杏叶提取物注射液不良反应报告分析[J]. 中医临床研究, 2019, 11(24): 142-143.
- [8] 程慧, 王兵娥, 黄德红, 麻景梅. 含银杏叶提取物成分注射液致 38 例过敏性休克系统性分析[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(12): 192-194.
- [9] Teris, A.V.B. and Paola, M. (2009) Chemical Analysis and Quality Control of Ginkgo Biloba Leaves, Extracts, and Phytopharmaceuticals. *Journal of Chromatography A*, **1216**, 2002-2032. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.01.013>
- [10] 刘宏, 黄昕, 陈滔彬, 等. 国内 9 家企业以银杏叶提取物为原料的注射液高效液相色谱指纹图谱的聚类分析[J]. 中南药学, 2018, 16(10): 1360-1363.
- [11] 唐漆, 姜典卓, 赵晓霞, 等. 银杏叶提取物质量标准比较及标准提高思路探讨[J]. 中国药品标准, 2020, 21(1): 23-27.
- [12] 宋浩静, 杜亚斌, 于泽芳, 等. UPLC-MS/MS 法多组分测定研究银杏叶提取物注射液的质量一致性[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 217-221.
- [13] Liu, C.G., Wu, S.Q., Li, P., *et al.* (2015) Advancement in the Chemical Analysis and Quality Control of Flavonoid in Ginkgo Biloba. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **113**, 212-225. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.03.006>
- [14] 于莲, 钟尉方, 刘娟, 胡盛全. 高效液相色谱法测定复方银杏注射液中银杏总黄酮醇苷含量[J]. 时珍国医国药, 2007(5): 1140-1141.
- [15] 巩丽丽, 田景振. HPLC-ELSD 法测定银杏叶提取物中萜内酯含量[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(1): 69-70.
- [16] 金英华, 何正有, 王艳峰, 等. 不同厂家银杏达莫注射液中萜类内酯测定[J]. 中成药, 2012, 34(5): 875-878.
- [17] 贾法强. 银杏内酯氯化钠注射液的研制[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2007.
- [18] 庄洪波. 银杏叶提取物氯化钠注射液的制备方法[P]. 中国专利, CN1586549. 2005-03-02.
- [19] 吴浩山. 一种银杏达莫注射液的制备方法[P]. 中国专利, CN107184616Y. 2017-09-22.