中国银杏药品质量标准体系的建立及规范的实践

□

谢德隆

高

崎

黄新生

金小吾

(上海杏灵科技股份有限公司

上海

200127)

摘要:银杏酮酯由银杏叶提取而成,主要质量指标:黄酮醇苷:黄烷醇:内酯=12:10:3、银杏酸 $\leq 5\text{ppm}$ 。本文介绍了作者及所在公司为保证用药的安全性和有效性,建立了银杏药品质量标准体系,即按GAP要求建立了银杏叶质量标准,按GMP要求建立了银杏酮酯和杏灵颗粒的质量标准。

关键词:质量标准体系 银杏酮酯(GBE50) 杏灵颗粒

中国工程院医药卫生学部药学专业14名院士在《现代中药系统工程及可持续发展的研究—国家重大基础研究项目建议书》论及我国中药产品与国际医药主流市场的要求还存在较大差距时,指出“近年来,德法两国对银杏叶的深入研究和成功开发便是一个显著的例子”。同时,近5年美国草药市场销售额和市场份额始终排在首位的也是银杏叶产品。可见,探讨我国银杏叶质量标准体系建立与规范有特殊意义。

银杏酮酯(GBE50)和杏灵颗粒(美国注册名:银杏灵)均是于2000年经国家药品监督管理局批准正式生产的成份明确、比例稳定可控、安全、有效的二类中药新药。银杏酮酯是从银杏叶提取精制而成。主要质量指标是黄酮醇苷:黄烷醇:内酯=12:10:3、银杏酸 $\leq 5\text{ppm}$,符合国家药品标准[WS-227(Z-028)-2000]的原料药。杏灵颗粒是用银杏酮酯为原料经现代工艺制备而成,符合国家药品标准[WS-228(Z-029)-2000]的制剂药。除了全面执行两个产品的国家标准之外,我们公司还制定和执行了一套从银杏叶到原料药银杏酮酯,再到制剂杏灵颗粒整个生产过程全面控制产品质量的企业标准。国标和企标两套标准同时执行。经过一年多来的生产实践,我们的产品经中国药品检验所和美国FDA

授权实验室多次抽验,均为合格产品,证明了该质量标准控制体系是保证中药制剂质量稳定性的基础。

一、按GAP要求建立银杏叶质量标准

1. 建立固定的银杏叶产地。建立了江苏邳州等3个产地。如在邳州产地,银杏叶由江苏邳州银杏生化公司按GAP要求负责种植、管理和提供。

2. 生产所用银杏叶均为夏末至秋初采收的2~5年生的银杏树的绿叶,种植不用农药等。

3. 采摘后的银杏叶立即用热气流干燥,干燥的叶子为黄绿色。

4. 干燥后的银杏叶按标准要求打包,存放在通风的仓库内,相对湿度低于75%的室温中。

5. 银杏叶主要理化质量标准:

(1)银杏叶的指纹图谱(企业标准);

(2)TLC法鉴别总黄酮(企业标准);

(3)TLC法鉴别银杏内酯(2000年版中国药典标准);

(4)含量测量:黄酮醇苷 $\geq 0.40\%$ (2000年版中国药典标准);

(5)含量测量:银杏总内酯 $\geq 0.1\%$ (企业标准);

(6)干燥失重: $\leq 11\%$;

(7)微生物检验:符合药典标准。

二、按GMP要求建立银杏酮酯的质量标准

1. 银杏叶提取分离纯化用的高分

[收稿日期] 2001-11-19

[修回日期] 2002-01-08

子材料采购来源和型号固定

如鲁抗 DM—130, 山东鲁抗医药股份有限公司树脂分厂生产。

2. 建立大孔吸附树脂的主要质量标准(企业标准)

(1) 甲苯: <10ppm。中国药典 2000 年版二部附录和 ICH 均规定甲苯小于 890ppm, 美国药典规定甲苯小于 100ppm。

(2) 苯乙烯: <10ppm。苯乙烯不属于 ICH 国际通用标准中控制残留量的有机溶剂, 无国家标准, 也无美国药典标准和 ICH 国际通用标准。

(3) 大孔吸附树脂的有效上样次数: 12 次。

(4) 大孔吸附树脂的再生工艺流程及检验要求(企业标准)。

3. 银杏酮酯的主要理化质量标准

(1) 银杏酮酯的指纹图谱(企业标准)。

(2) TLC 法鉴别总黄酮(国家药品标准)。

(3) HPLC 法鉴别银杏总内酯(国家药品标准)。

(4) HPLC 法含量测定: 黄酮醇苷 ≥ 24%(国家药品标准)。

(5) HPLC 法含量测定: 银杏总内酯 ≥ 6%(国家药品标准)。

(6) 光谱法含量测定: 总黄酮 ≥ 44%(国家药品标准)。

(7) HPLC 法或 TLC 法检查: 银杏酸 ≤ 5ppm(国家药品标准)。

(8) 干燥失重: ≤ 5.0%(国家药品标准)。

(9) 微生物检验 符合药典标准。

三、按 GMP 要求建立杏灵颗粒 (美国注册名: 银杏灵) 的主要质量标准

采用质量合格的银杏酮酯为原料按处方剂量配伍, 照生产工艺制备成杏灵颗粒。

1. 制定中间体质量标准

(1) HPLC 法含量测定: 黄酮醇苷 ≥ 8.64mg/g(国家药品标准)。

(2) HPLC 法含量测定: 银杏总内酯 ≥ 2.16mg/g(国家药品标准)。

(3) 光谱法含量测定: 总黄酮 14.08 ~ 21.12mg/g(国家药品标准)。

(4) 水分: ≤ 4.0%(国家药品标准)。

2. 杏灵颗粒的主要理化质量标准

(1) 杏灵颗粒的指纹图谱(企业标准)。

(2) 装量差异: ± 8.0%(国家药品标准)。

(3) 水分: ≤ 4.0%(国家药品标准)。

(4) 溶化性: 全部溶化(企业标准)。

(5) 粒度: ≤ 7.0%(国家药品标准)。

(6) 内包装密封性: 无漏气渗水(国家药品标准)。

(7) HPLC 法含量测定: 总黄酮

醇苷 ≥ 8.64mg/g(国家药品标准)。

(8) HPLC 法含量测定: 银杏总内酯 ≥ 2.16mg/g(国家药品标准)。

(9) 光谱法含量测定: 总黄酮 14.08 ~ 21.12mg/g(国家药品标准)。

(10) 微生物检验 符合药典标准。

建立和规范中药质量标准体系目的之一, 是要适应国际医药主流市场。为了迎合全球医药经济一体化, 上述银杏药品质量标准体系获得中国新药行政保护和专利保护, 也获得美国专利 (US6, 030, 621 和 US6, 187, 314B1) 授权和国际专利 (PCT) 保护。在国家有关部门的指导和帮助下, 银杏酮酯及其制剂 (包括质量标准体系) 经美国 FDA 审核, 签发同意在美国和国际实施 II、III 期新药临床, 这将为中药真正国际化作出有益尝试。

参考文献

- 1 Brown D. World Health Organizations (WHO) plans study on depression using Ginkgo biloba extract EGB761. Gaia symposium proceedings on naturopathic herbal wisdom. 1994: 34.
- 2 谢培山. 银杏叶标准提取物 Egb761 及银杏叶制剂的质量评价. 中国中药杂志, 1999, 24(1): 3 ~ 5.
- 3 陈仲良. 银杏提取物的化学成分和制剂质量. 中国药理学杂志, 1996, 31(6): 326 ~ 331.

(责任编辑 柳 莎)

勘 误

我刊于 2001 年 3 卷 5 期 17—22 页刊载“值得关注的分离科学技术—逆色谱技术”一文中作者及单位“魏云、曹学丽, 北京天然产物分离纯化研究中心”应为“魏芸、曹学丽, 北京新技术开发研究所, 北京天然产物分离纯化技术研究中心”, 特此更正。

**Problems Existing in protection of Intellectual Property Right of Traditional Chinese
Medicine and Approaches to their Resolution**

Zhang Tao (School of Hyiene Management, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100029)

The protection of intellectual property right of traditional Chinese medicine, which is provided in the laws, rules and regulations in force in China, involves the patent law, the regulations for the protection of the varieties of Chinese materia medica and the rules for the protection of new Chinese drugs and their technology transfer. This article puts forward the problems existing therein and proposes the approaches to their resolution through the comparison and analysis of the normalized documents mentioned above.

Key Words: intellectual property right of traditional Chinese medicine, administrative protection, approach to resolution

Establishment and Practice of Quality Standard System for Chinese Ginkgo Medicinal Products

*Xie Delong, Gao Qi, Huang Xinsheng and Jin Xiaowu
(Shanghai XingLing Sci. & Tech. Pharmaceutic al. Ltd, Shanghai, 200127)*

Ginkgonin (a ginkgo biloba extracts GBE - 50) and Xingling Ginkgo Granules are new traditional Chinese herbal drugs approved for marketing by the SDA. GBE - 50 is composed of total flavolnoids: flavolnol glycosides: lactones = 44: 24: 6, and ginkgolic acids $\leq$ 5PPM. The authors have established the quality criteria of Ginkgo leaves according to GAP and those of GBE - 50 and Xingling Ginkgo granules according to GMP in their studies. Xingling Ginkgo Granules can be effectively used for chronic stable angina pectoris in coronary heart disease, vertigo, etc. by the experiments of Pharmacodynamics, General Pharmacology and Toxicology as well as clinical Practice. And on this basis a system for the quality of Ginkgo drugs is set up so as to ensure their safety and effects.

Key Words: standard quality system, GBE50, Xingling Ginkgo Granules

A Summary of A general Conference on Quality of Chinese Materia Medica Held in Denver USA

Modern Medicine Foundation

The editor' s note: A general Conference of great significance on the quality of Chinese materia medica was held in Denver, USA on July 27, 2001, at which the American experts in the field of medicinal plants had got a lot of different answers from the Chinese scholars engaged in the management of the quality of Chinese herbal medicine, clearing up a number of doubts and promoting the American attendees to correctly understand the quality of Chinese materia medica and its management and dissipating their misunderstanding in this regard.

欢迎订阅 2002 年《世界科学技术—中药现代化》杂志！
全年定价 108 元！