



## 2015年银杏叶提取物及制剂专项研究



中药民族药检定所

刘丽娜 金红宇 马双成

广州  
2015年11月

# 目录



**背景介绍**

**发展历程**

**技术支撑**

**特点作用**

# 背景介绍



- ❖ 银杏叶制剂为全球销量领先的植物药品种。银杏叶提取物是主要用于脑部、周边等血液循环障碍的药物。是老年患者相关症状预防用药和发病后辅助支持用药,药物安全性高、副作用小,对失智症、血管性痴呆、老年性痴呆有较好疗效。自1965年德国威玛舒培博士公司研制出银杏叶提取物金纳多以来,该品种在世界范围内得到了广泛应用。
- ❖ 经过近20年的发展,在我国医院处方药和零售药市场中,银杏叶提取物制剂是中成药领域中十分抢眼的品种,是载入《2009年国家医保目录》、《国家基本药物目录》(2012年版)、《低价药目录》(银杏叶片、胶囊)的药物,占尽了天时地利,市场表现也很给力。



# 背景介绍



- ❖ 2014年07月29日，国家食药总局发布的《食品药品监管总局关于加强中药生产中提取和提取物监督管理的通知》中明确了对中成药国家药品标准处方项下载明，且具有单独国家药品标准的中药提取物实施备案管理。凡生产或使用上述应备案中药提取物的药品生产企业，均应按照《中药提取物备案管理实施细则》（见附件）进行备案。对属于备案管理的中药提取物，可自行提取，也可购买使用已备案的中药提取物；对不属于备案管理的中药提取物，应自行提取。中成药生产企业应严格按照药品标准投料生产，并对中药提取物的质量负责。自2016年1月1日起，中成药生产企业一律不得购买未备案的中药提取物投料生产。银杏叶提取物属于应备案管理的中药提取物。

# 背景介绍



- ❖ 银杏叶类药品主要包括中药和化学药两部分，中药类产品包括银杏叶片（含分散片）、银杏叶胶囊、银杏叶颗粒、银杏叶滴剂、银杏叶滴丸、银杏叶酊、银杏叶口服液、银杏露、银杏叶软胶囊、银杏酮酯片、银杏酮酯滴剂、银杏茶颗粒等10余种，化学类药品包括银杏达莫注射液、银杏叶提取物注射液、银杏蜜环口服溶液等3种。市场上银杏类药品以银杏叶片、胶囊为主。

# 背景介绍



| 药品名称   | 执行标准                              | 生产企业 (个) | 批准文号 (个) | 规格 (个) |
|--------|-----------------------------------|----------|----------|--------|
| 银杏叶提取物 | 《中国药典》2010年版一部 (第392页)            | 9 (备案)   | 15       | 1      |
| 银杏叶胶囊  | 《中国药典》2010年版第二增补本 (第152页)         | 9        | 9        | 3      |
| 银杏叶片   | 《中国药典》2010年版一部 (第1079页)           | 67       | 80       | 2      |
| 银杏叶分散片 | YBZ08382005-2011Z (北京四环制药有限公司) 等。 | 12       | 13       | 2      |

# 背景介绍



| 药品名称      | 执行标准                                                        | 生产企业 (个) | 批准文号 (个) | 规格 (个) |
|-----------|-------------------------------------------------------------|----------|----------|--------|
| 舒血宁注射液    | 国家药品标准WS <sub>3</sub> -B-3707-98-2004-2012                  | 8        | 13       | 3      |
| 银杏叶提取物注射液 | YBH02612007                                                 | 1        | 1        | 1      |
| 银杏达莫注射液   | 国家药品标准WS-10001-(HD-0087)-2002                               | 3        | 6        | 2      |
| 银杏叶滴剂     | 国家食品药品监督管理局标准 (试行) YBZ13312004, 及进口注册标准JX20000391           | 1        | 1        | 1      |
| 银杏叶滴丸     | 中国药典2010年版一部                                                | 1        | 1        | 2      |
| 银杏叶软胶囊    | YBZ05702008、YBZ00312005、YBZ07172004、YBZ17322006、YBZ15242009 | 5        | 7        | 4      |







## 银杏叶提取物行业存在的严重问题

- 行业竞争激烈，合规守法企业生产成本较高

- 为降低生产及原料成本，企业改变提取工艺

- 可能还存在非法添加槐角、槐米、芦丁，甚至以槲皮素、山柰素勾兑，使用质次原料、以银杏枝根投料等问题



# 目录



**背景介绍**

**事件发展**

**技术支撑**

**特点作用**

# 事件发展



- **2015年5月6日**，中检院开始应急研究性检验
- **2015年5月8日**，飞行检查开始
- **2015年5月18日**，吴浈副局长听取汇报
- **2015年5月19日**，毕井泉局长听取汇报，并做出重要指示
- **2015年5月20日**，总局发布开展银杏叶药品专项治理的通知，中检院应急小组成立
- **2015年5月21日**，安监司、中检院召开银杏叶提取物及其制剂质量咨询座谈
- **2015年5月23日**，中检院完成补充检验方法研究
- **2015年5月24日**，中检院组织专家审核，获得通过
- **2015年5月26日**，总局召开在京专家和所有直属单位、主管业务司参加的论证会，吴浈副局长主持。会议一致认为检测指标针对性强，方法可行，限度合理。
- **2015年5月28日**，吴浈副局长主持，**10家**银杏叶制剂骨干生产企业参加的沟通会，就补充检验方法听取意见。参加企业对补充检验方法和限度予以支持。
- **2015年6月4日**，国家食品药品监督管理总局发布《银杏叶提取物、银杏叶片、银杏叶胶囊中游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项补充检验方法》

# 事件发展



- ❖ **2015年6月8日，国家总局通告，各银杏叶提取物生产企业（含未取得药品生产许可证的提取物生产企业）、银杏叶药品制剂生产企业要根据《银杏叶提取物、银杏叶片、银杏叶胶囊中游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项补充检验方法》，对本企业自2014年1月1日以来生产的所有银杏叶提取物、银杏叶片和银杏叶胶囊逐批进行检验，并将检验结果（包括合格与不合格的）报告所在地省（区、市）食品药品监管部门，上述自检不晚于2015年6月15日完成，同时向社会公布。其中，凡检验不合格的，应立即停止生产、销售和使用，并召回已上市产品，召回信息一并向社会公布。**
- ❖ **2015年6月12日，国家总局开会，布置6个省抽取银杏提取物及其相关制剂，不抽自己省生产的，抽取的提取物，片剂和胶囊剂在省所检验，其他剂型邮寄给中检院，包括两个注射剂。**

# 事件发展



❖ 2015年6月22日，国家食品药品监督管理总局关于90家银杏叶提取物和银杏叶药品生产企业自检情况的通告(2015年第24号)。90家银杏叶提取物、银杏叶片（含分散片）和银杏叶胶囊生产企业，对本企业自2014年1月1日以来生产的所有批次银杏叶提取物、银杏叶片（含分散片）和银杏叶胶囊产品共5161批次进行了检验，不合格产品批次2335批，占全部批次的45%。经企业自检报告检出不合格产品的生产企业55家。

❖ 2015年7月2日，国家食品药品监督管理总局关于公布银杏叶药品专项监督抽验初步结果的通告(2015年第25号)。

6月16日到6月25日，食品药品监管总局组织北京、吉林、江苏、广东、四川、陕西等6省（市）食品药品监管部门对市场上销售的银杏叶片（含分散片）、银杏叶胶囊进行了监督检查和抽样，按照食品药品监管总局公布的补充检验方法对抽取的样品进行检验，第一批抽验结果通告如下：已完成检验284批，其中检出不合格药品67批，占全部产品的23.6%，涉及24家药品生产企业。有60批药品为企业自检不合格，监督抽验结果与企业自检结果一致。相关企业已采取召回措施并公布了召回信息。4家企业6批药品企业自检合格，监督抽验结果不合格

❖ 2015年7月3日，国家总局召开电视电话会议，食品药品监管总局决定在河北、辽宁、浙江、广西、重庆、甘肃等6省（区、市）开展第二阶段银杏叶药品专项监督抽验，以实现对所有在产药品生产企业全覆盖抽验的工作目标，彻底净化银杏叶药品市场。

# 事件发展



- ❖ 2015年7月31日，国家食品药品监督管理总局关于公布银杏叶药品专项监督抽验第二批结果的通告，在抽验的194批药品中检出不合格药品118批(不合格率61%)，涉及31家药品生产企业。
- ❖ 2015年8月10日，国家食品药品监督管理总局关于发布银杏叶软胶囊等药品补充检验方法的公告，包括银杏叶软胶囊、银杏叶滴丸、舒血宁注射液、银杏叶提取物注射液、银杏达莫注射、银杏叶滴剂的游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项补充检验方法，以及《银杏叶提取物、银杏叶片及银杏叶胶囊中槐角苷检查项补充检验方法》
- ❖ 2015年9月6日，国家食品药品监管总局关于开展第三阶段银杏叶药品专项监督抽验的通知，要求在第一、第二阶段银杏叶药品专项监督抽验的基础上，对已检出的不合格药品按《槐角苷检查项补充检验方法》进行检验，为后续银杏叶药品案件查处工作提供技术支持。
- ❖ 2015年10月15日，国家食品药品监督管理总局关于公布银杏叶软胶囊等银杏叶药品抽验结果及第三阶段银杏叶药品中槐角苷专项监督抽验结果的通告，在第一、第二阶段检出不合格的185批银杏叶药品中，共有125批药品检出槐角苷（检出率67%），涉及27家企业。



## 国家食品药品监督管理总局关于对违法生产销售银杏叶提取物及制剂行为处罚意见的公告（2015年第219号）

2015年11月05日

（一）按照槐角苷检查项补充检验方法（批准件编号：2015007）检验，检出槐角苷阳性的银杏叶提取物及制剂，依据《药品管理法》第四十八条第二款第（一）项的规定，定性为假药。

（二）按照游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项补充检验方法（批准件编号：2015001—2015006）检验，游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项不符合规定的银杏叶提取物及制剂，依据《药品管理法》第四十九条第三款第（六）项的规定，按劣药论处。

# 目录



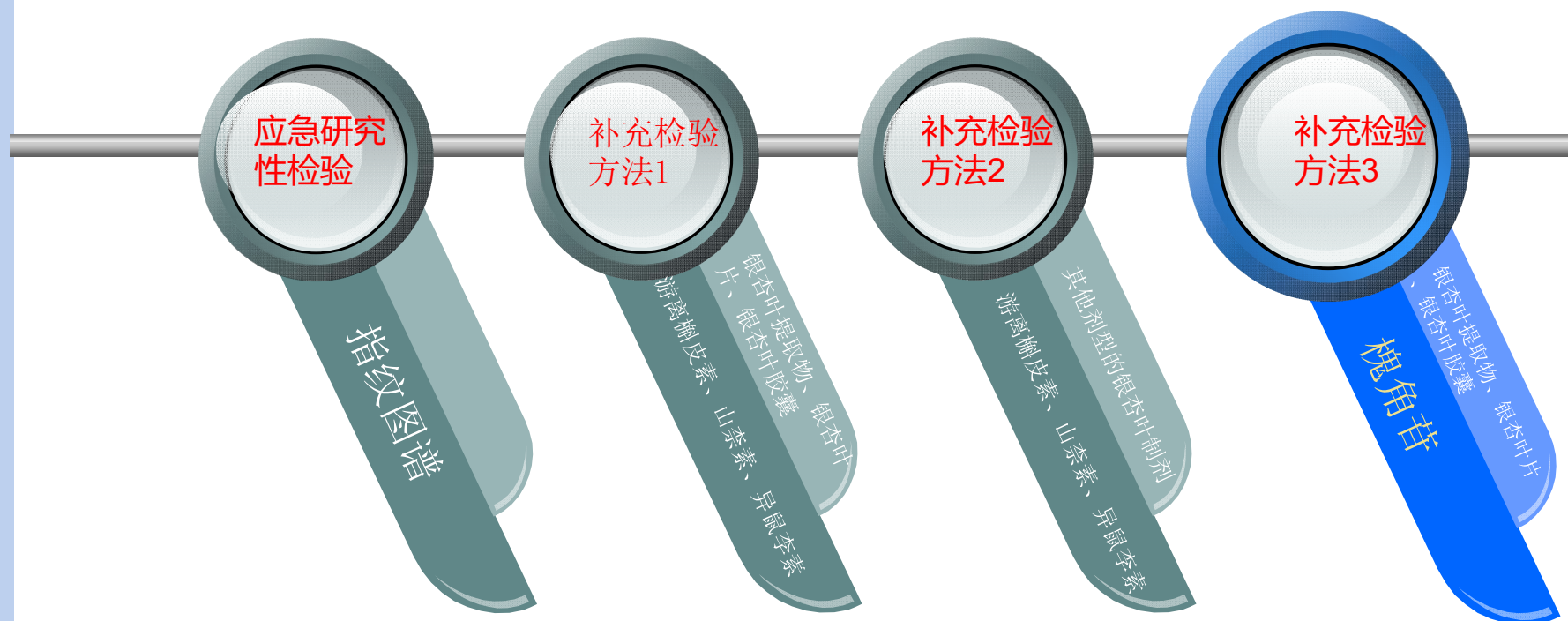
**背景介绍**

**事件发展**

**技术支撑**

**特点作用**




$$2015.5.6 \longrightarrow 2015.6.4 \longrightarrow 2015.8.10 \longrightarrow 2015.8.10$$


# 技术支撑



## ❖ 指纹图谱

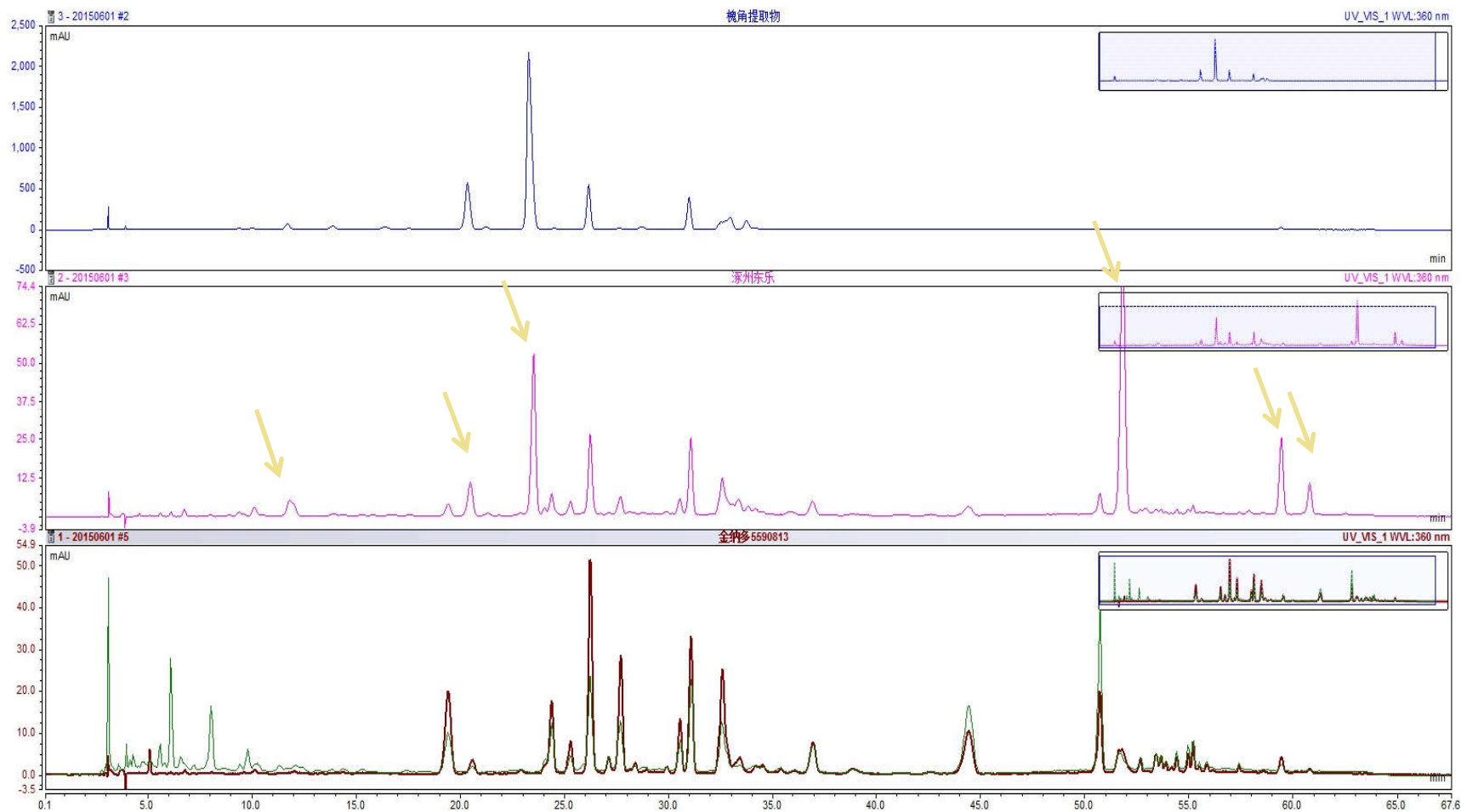
- 样品以80%甲醇提取
- 以中检院发放的银杏叶对照提取物为对照
- 乙腈-0.4%磷酸溶液梯度洗脱
- 检测波长：360nm

| 时间（分钟） | A乙腈(%) | B0.4%磷酸(%) |
|--------|--------|------------|
| 0~12   | 14→14  | 86→86      |
| 12~17  | 14→16  | 86→84      |
| 17~24  | 16→20  | 84→80      |
| 24~26  | 20→21  | 80→79      |
| 26~40  | 21→21  | 79→79      |
| 40~60  | 21→40  | 79→60      |
| 60~61  | 40→14  | 60→86      |

# 技术支撑



## ❖ 指纹图谱



检测波长：360nm

# 技术支撑



## ❖ 指纹图谱

游离槲皮素、异鼠李素、山柰素含量异常增高

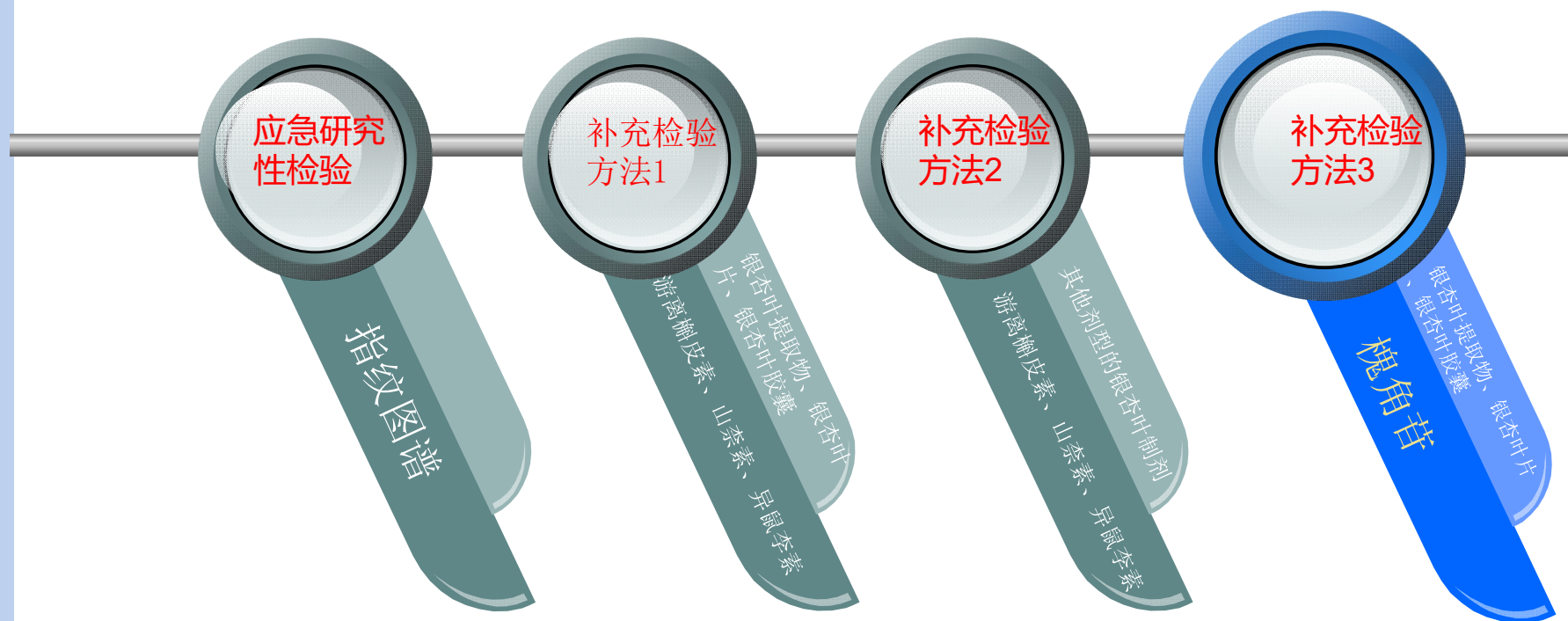
原因：《中国药典》2010年版一部银杏叶提取物“总黄酮醇苷”项是以酸水解以后测定槲皮素、山柰素及异鼠李素计，而测定的并非黄酮醇苷的原型。

黄酮测定为水解后测定，不法分子钻了空子。

# 技术支撑



2015.5.6 → 2015.6.4 → 2015.8.10 → 2015.8.10



# 技术支撑



- 监督检查发现采用酸水提取，可大幅降低生产成本，可能造成部分黄酮苷的分解，形成游离槲皮素、山柰素等苷元类物质。
- 添加槐米、槐角或直接勾兑槲皮素、山柰素也会造成游离槲皮素等黄酮苷元含量增加。
- 正规生产的银杏叶提取物中，游离槲皮素、山柰素、异鼠李素含量应处于很低的水平。
- 监督检查抽取的阳性样品中以游离槲皮素、山柰素、异鼠李素含量异常增加为主要指证。
- 2013年中国医药保健品进出口商会会同浙江康恩贝集团拟订了“银杏叶提取物国际商务标准”，特别针对掺伪、非法加工等情况制定了游离槲皮素、山柰素、异鼠李素及芦丁限量检查。已经有企业采用该法做为内控标准。
- 游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检测方法简单易行、快速，便于后期监督检验使用。
- 由于在中检院应急研究性实验时只收集到了银杏叶提取物、银杏叶片、银杏叶胶囊监督检查得到的违规生产证据和阳性样品，因此第一次的补充检验方法研究仅限于银杏叶提取物、银杏叶片、银杏叶胶囊。

# 技术支撑



【检查】游离槲皮素、山柰素、异鼠李素 照高效液相色谱法（《中国药典》2010年版一部附录 VI D）测定。

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-0.4%磷酸溶液（50:50）为流动相；检测波长为360nm。理论板数按槲皮素峰计算应不低于2500。

对照品溶液的制备 分别取槲皮素对照品、山柰素对照品、异鼠李素对照品适量，精密称定，加甲醇制成每1ml分别含30  $\mu$ g、30  $\mu$ g、20  $\mu$ g的混合溶液，作为对照品溶液。

供试品溶液的制备 取银杏叶提取物约40mg；或取银杏叶片10片，糖衣片除去包衣，精密称定，研细，取约相当于总黄酮醇苷9.6mg的粉末；或取银杏叶胶囊装量差异项下的内容物，混匀，研细，取约相当于总黄酮醇苷9.6mg的粉末，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入80%甲醇溶液20ml，密塞，称定重量，超声处理（功率250W，频率33kHz）20分钟，取出，放冷，再称定重量，用80%甲醇溶液补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

测定法 分别精密吸取对照品溶液10  $\mu$ l，供试品溶液2~10  $\mu$ l，注入液相色谱仪，测定，分别计算槲皮素、山柰素、异鼠李素的含量，不得超过下表要求。



# 技术支撑



**银杏叶提取物：**本品按干燥品计，每1g含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过10.0mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过10.0mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过4.0mg。

**银杏叶片：**规格（1）本品每片含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过0.40mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过0.40mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过0.16mg；规格（2）本品每片含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过0.80mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过0.80mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过0.32mg。

**银杏叶胶囊：**规格（1）本品每粒含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过0.40mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过0.40mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过0.16mg；规格（2）本品每粒含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过0.80mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过0.80mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过0.32mg；规格（3）本品每粒含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过1.67 mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过1.67mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过0.67mg。

附注：银杏叶片规格：（1）每片含总黄酮醇苷9.6mg，萜类内酯2.4mg

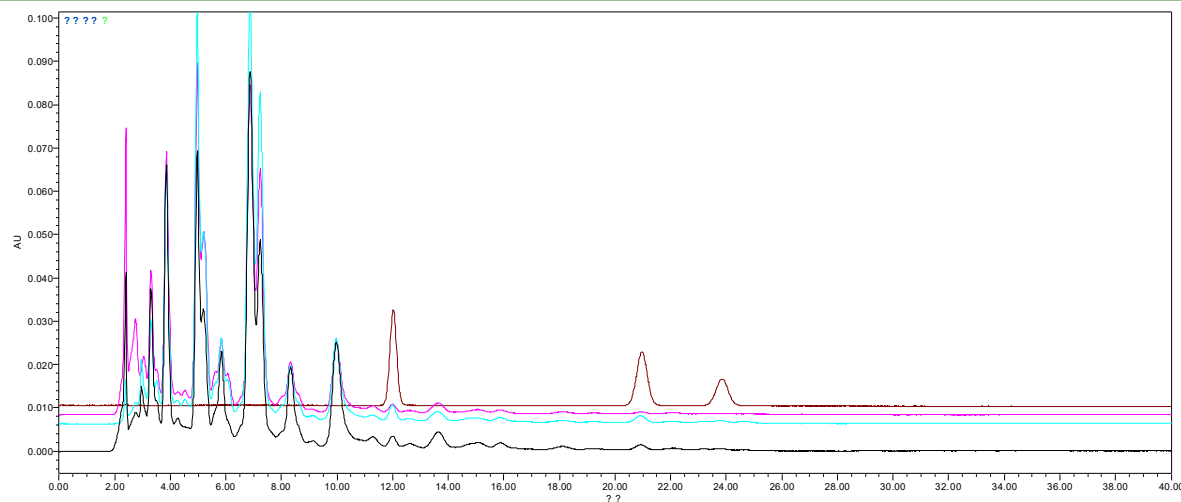
（2）每片含总黄酮醇苷19.2mg，萜类内酯4.8mg

银杏叶胶囊规格：（1）每粒含总黄酮醇苷9.6mg，萜类内酯2.4mg

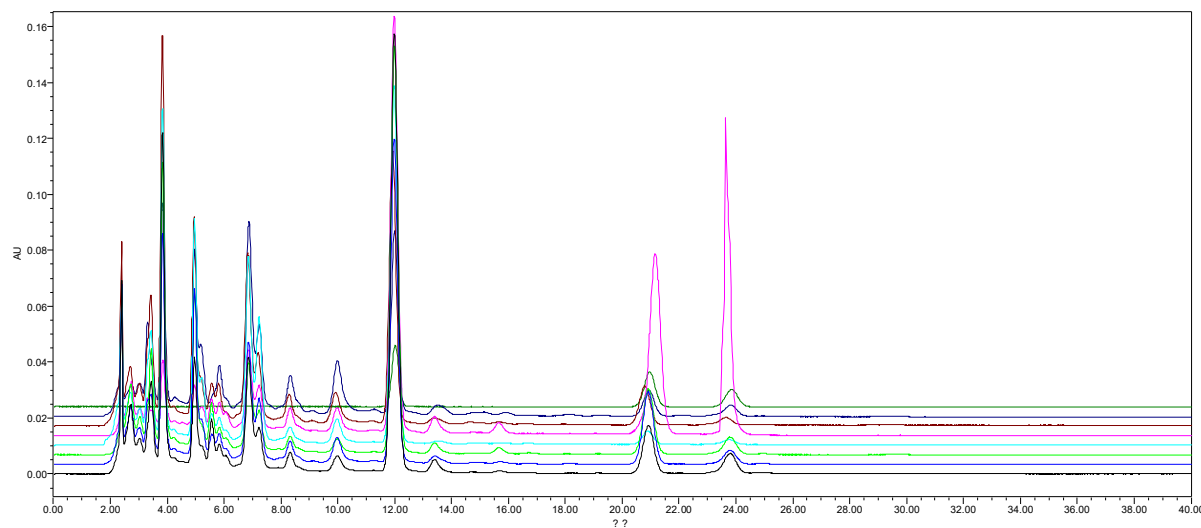
（2）每粒含总黄酮醇苷19.2mg，萜类内酯4.8mg

（3）每粒含总黄酮醇苷40mg，萜类内酯10mg

# 技术支撑



正常样品

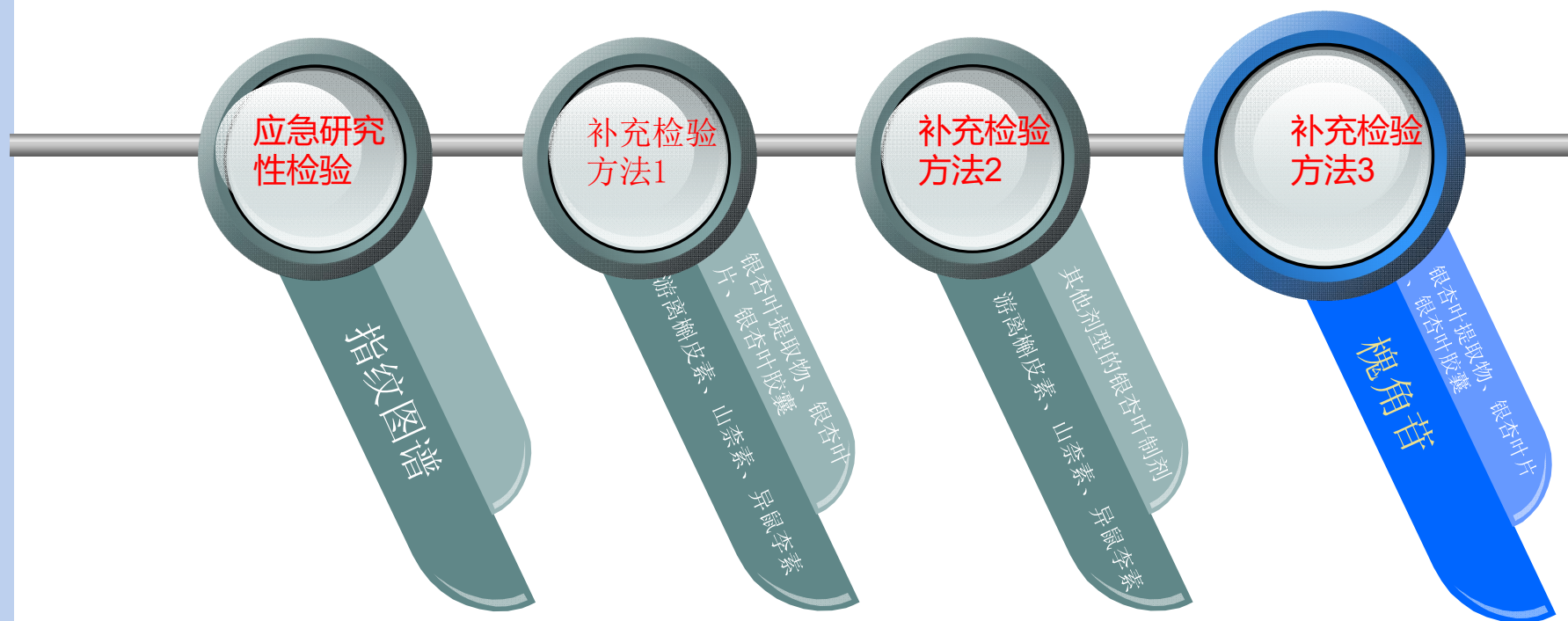


异常样品

# 技术支撑



2015.5.6 → 2015.6.4 → 2015.8.10 → 2015.8.10



# 补充检验方法



## 舒血宁注射液、银杏叶提取物注射液中游离槲皮素、山柰素、 异鼠李素检查项补充检验方法

【检查】游离槲皮素、山柰素、异鼠李素 照高效液相色谱法（《中国药典》2010年版一部附录 VID）测定。

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-0.4%磷酸溶液（50:50）为流动相；检测波长为 360 nm。理论板数按槲皮素峰计算应不低于 2500。

对照品溶液的制备 分别取槲皮素对照品、山柰素对照品、异鼠李素对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1 ml 分别含 30 μg、30 μg、20 μg 的混合溶液，即得。

供试品溶液的制备 取本品作为供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液 10 μl，供试品溶液 2~10 μl，注入液相色谱仪，测定，分别计算槲皮素、山柰素、异鼠李素的含量。

### 结果判断：

本品每 1 ml 含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过 35 μg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过 35 μg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过 14 μg。

## 银杏达莫注射液中游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项 补充检验方法

【检查】游离槲皮素、山柰素、异鼠李素 照高效液相色谱法（《中国药典》2010年版一部附录 VID）测定。

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-0.4%磷酸溶液（50:50）为流动相；检测波长为 360 nm。理论板数按槲皮素峰计算应不低于 2500。

对照品溶液的制备 分别取槲皮素对照品、山柰素对照品、异鼠李素对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1 ml 分别含 30 μg、30 μg、20 μg 的混合溶液，即得。

供试品溶液的制备 取本品作为供试品溶液。

测定法 分别精密吸取对照品溶液 10 μl，供试品溶液 2~10 μl，注入液相色谱仪，测定，分别计算槲皮素、山柰素、异鼠李素的含量。

### 结果判断：

本品每 1 ml 含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过 42 μg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过 42 μg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过 17 μg。

# 补充检验方法



## 银杏叶滴剂中游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项

### 补充检验方法

【检查】**游离槲皮素、山柰素、异鼠李素** 照高效液相色谱法（《中国药典》2010年版一部附录 VID）测定。

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-0.4%磷酸溶液（50:50）为流动相；检测波长为 360 nm。理论板数按槲皮素峰计算应不低于 2500。

对照品溶液的制备 分别取槲皮素对照品、山柰素对照品、异鼠李素对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1 ml 分别含 30 μg、30 μg、20 μg 的混合溶液，即得。

供试品溶液的制备 取银杏叶滴剂 1 ml（相当于银杏叶提取物 40 mg 或总黄酮苷 9.6 mg），置 25 ml 容量瓶中，加 80%甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

测定法 分别精密吸取对照品溶液 10 μl，供试品溶液 2~10 μl，注入液相色谱仪，测定，分别计算槲皮素、山柰素、异鼠李素的含量。

#### 结果判断：

本品每 1 ml 含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过 0.40 mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过 0.40 mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过 0.16 mg。

## 银杏叶滴丸中游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项补充检验方法

【检查】**游离槲皮素、山柰素、异鼠李素** 照高效液相色谱法（中国药典 2010 年版一部附录 VID）测定。

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-0.4%磷酸溶液（45:55）为流动相；检测波长为 360 nm。理论板数按槲皮素峰计算应不低于 2500。

对照品溶液的制备 分别取槲皮素对照品、山柰素对照品、异鼠李素对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1 ml 分别含 20 μg、20 μg、8 μg 的混合溶液，即得。

供试品溶液的制备 取本品 20 丸，精密称定，研细，混匀，取 0.15 g，精密称定，精密加入甲醇 20 ml，密塞，称定重量，超声处理（功率 250 W，频率 33 kHz）20 分钟，取出，放冷，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

测定法 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，分别计算槲皮素、山柰素、异鼠李素的含量。

#### 结果判断：

本品每 10 丸含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过 1.60 mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过 1.60 mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过 0.64 mg。



# 补充检验方法



## 银杏叶软胶囊中游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项补充检验方法

**【检查】游离槲皮素、山柰素、异鼠李素** 照高效液相色谱法《《中国药典》2010年版一部附录 VID）测定。

**色谱条件与系统适用性试验** 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-0.4%磷酸溶液（45:55）为流动相；检测波长为 360nm。理论板数按槲皮素峰计算应不低于 2500。

**对照品溶液的制备** 分别取槲皮素对照品、山柰素对照品、异鼠李素对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1ml 分别含 20 $\mu$ g、20 $\mu$ g、8 $\mu$ g 的混合溶液，即得。

**供试品溶液的制备** 取本品装量差异项下内容物，混匀，取相当于银杏叶提取物 50mg 或相当于总黄酮醇苷 12mg 的样品，精密称定，置 25ml 量瓶中，加入 80%甲醇 20ml，超声处理（功率 250W，频率 33kHz）20 分钟，取出，放冷，用 80%甲醇稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

**测定法** 分别精密吸取对照品溶液 10 $\mu$ l，供试品溶液 10 $\mu$ l，注入液相色谱仪，测定，分别计算槲皮素、山柰素、异鼠李素的含量。

### 结果判断：

规格（1）、（2）本品每粒含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过 0.40mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过 0.40mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过 0.16mg；规格（3）、（4）本品每粒含槲皮素（ $C_{15}H_{10}O_7$ ）不得过 0.80mg，山柰素（ $C_{15}H_{10}O_6$ ）不得过 0.80mg，异鼠李素（ $C_{16}H_{12}O_7$ ）不得过 0.32mg。

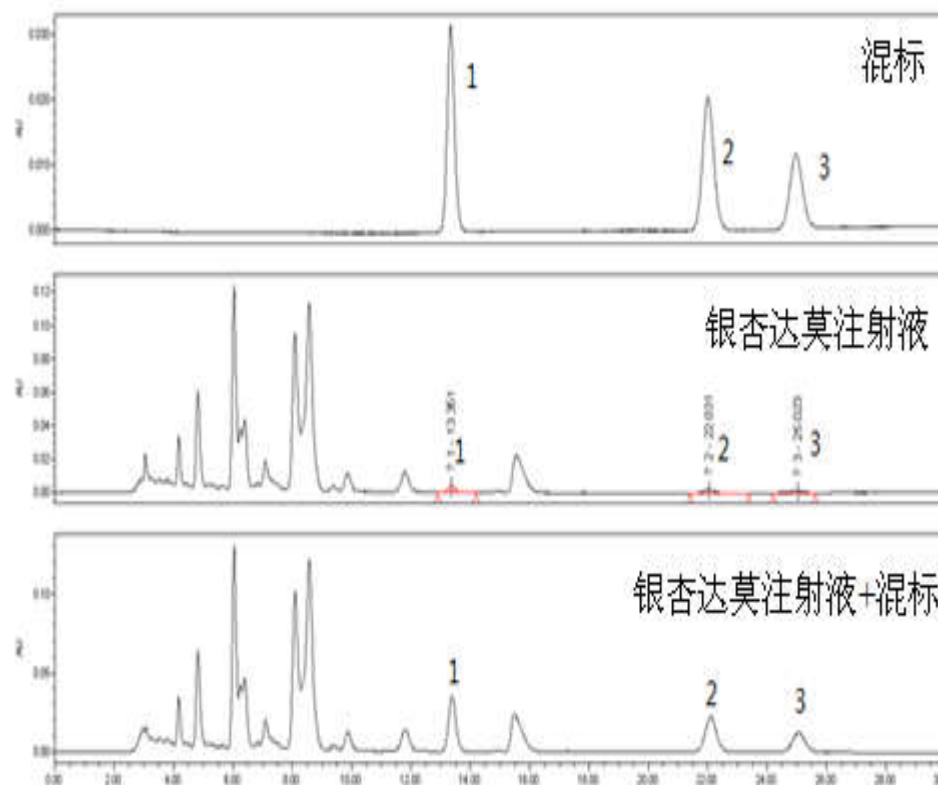
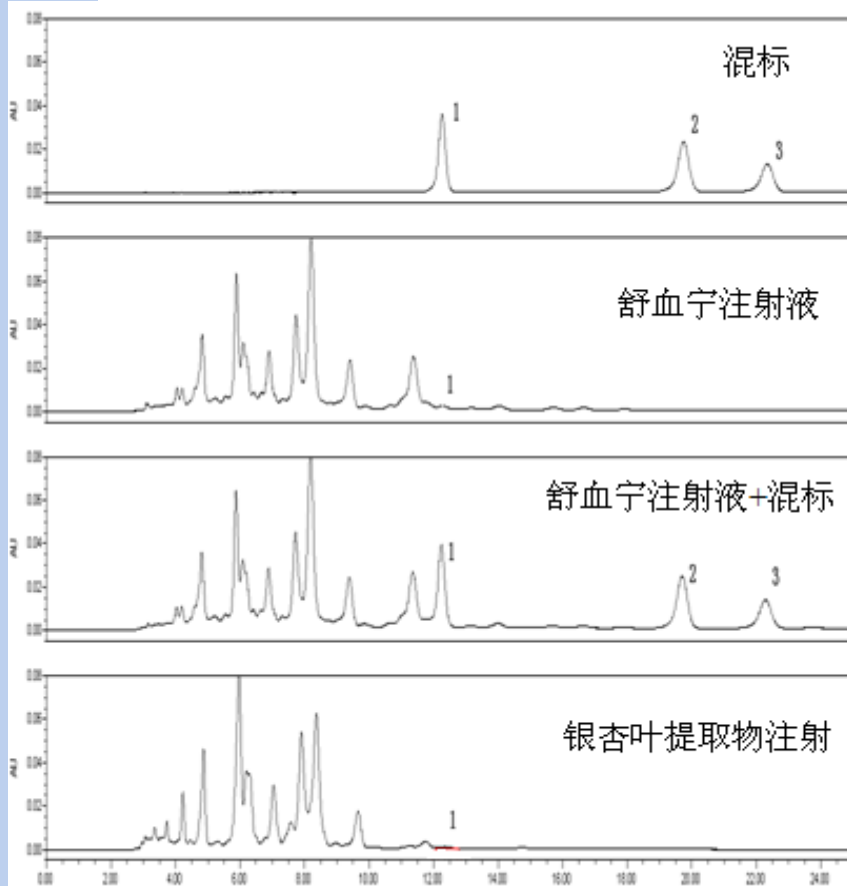
附注：银杏叶软胶囊规格（1）相当于银杏叶提取物 40mg；

（2）每粒含总黄酮醇苷 9.6mg，萜类内酯 2.4mg；

（3）相当于银杏叶提取物 80mg；

（4）每粒含总黄酮醇苷 19.2mg，萜类内酯 4.8mg

# 研究内容

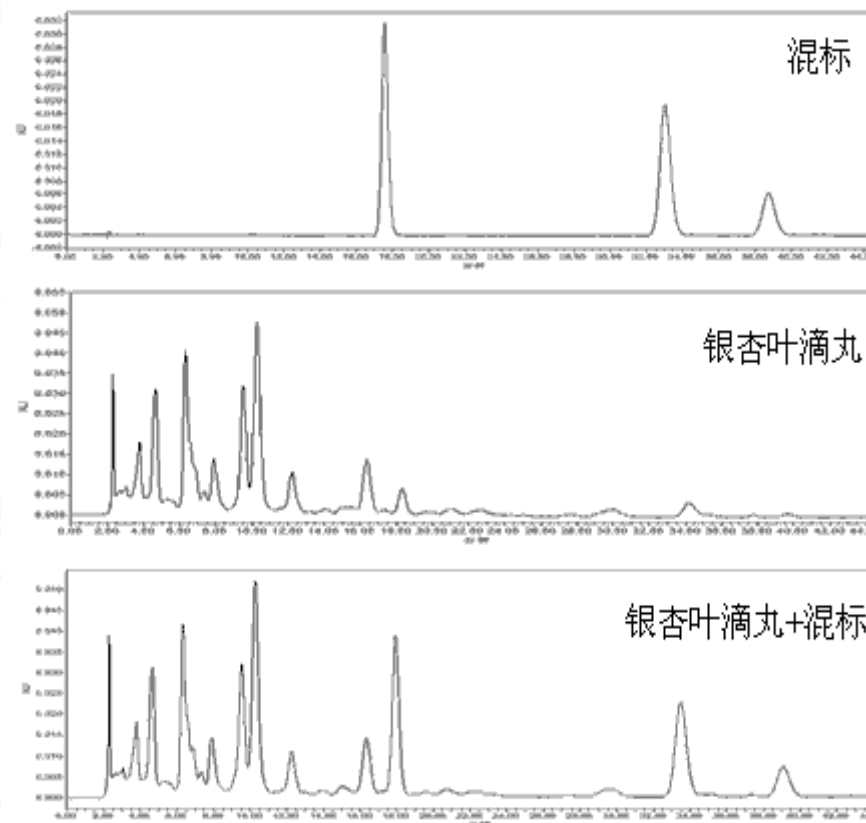
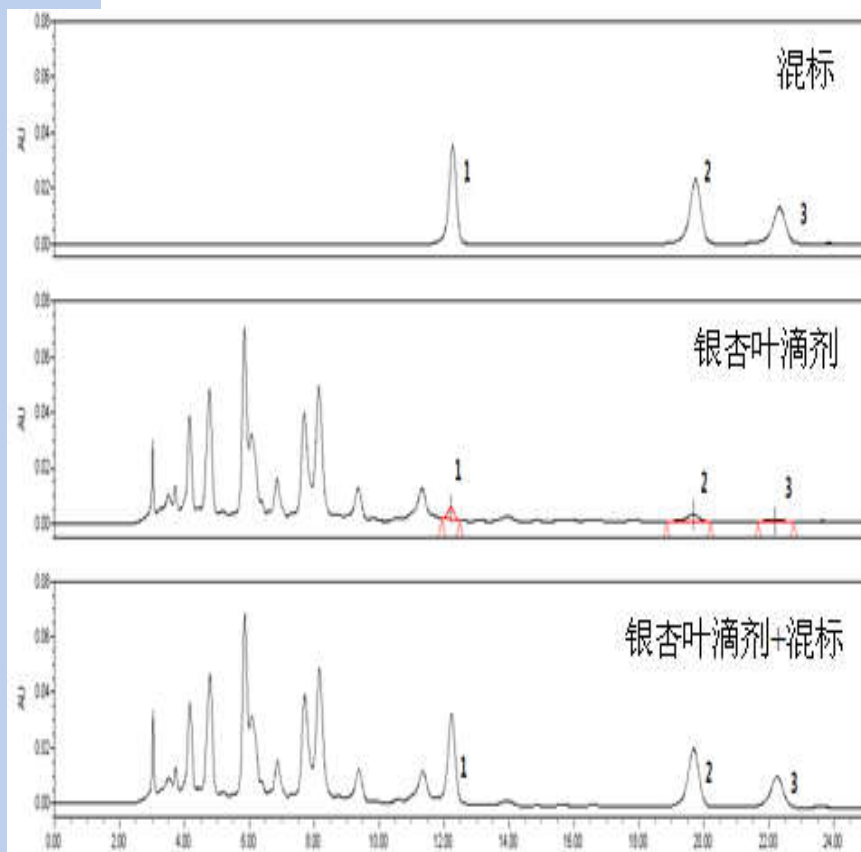


混合对照品溶液和供试品溶液HPLC色谱图

1. 槲皮素 2. 山柰素 3. 异鼠李素



# 研究内容



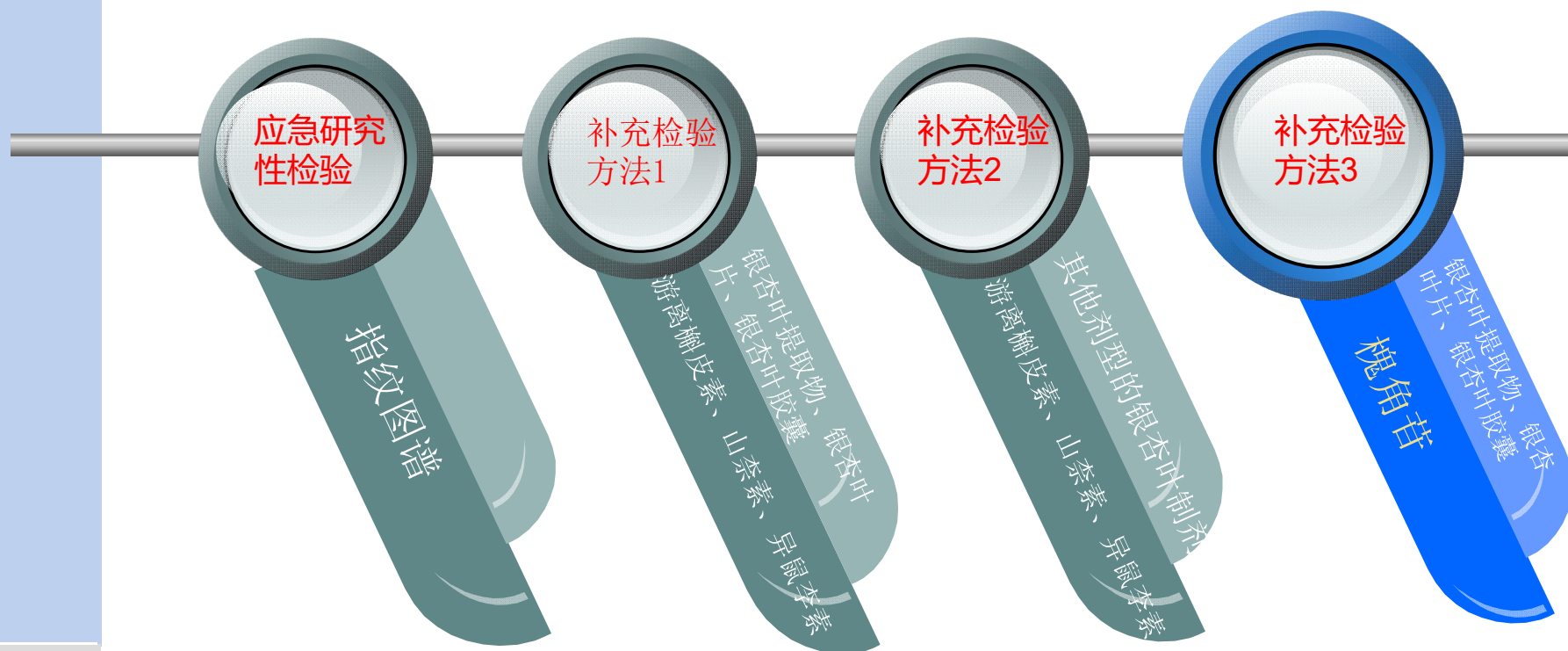
混合对照品溶液和供试品溶液HPLC色谱图

1. 槲皮素 2. 山柰素 3. 异鼠李素

# 技术支撑



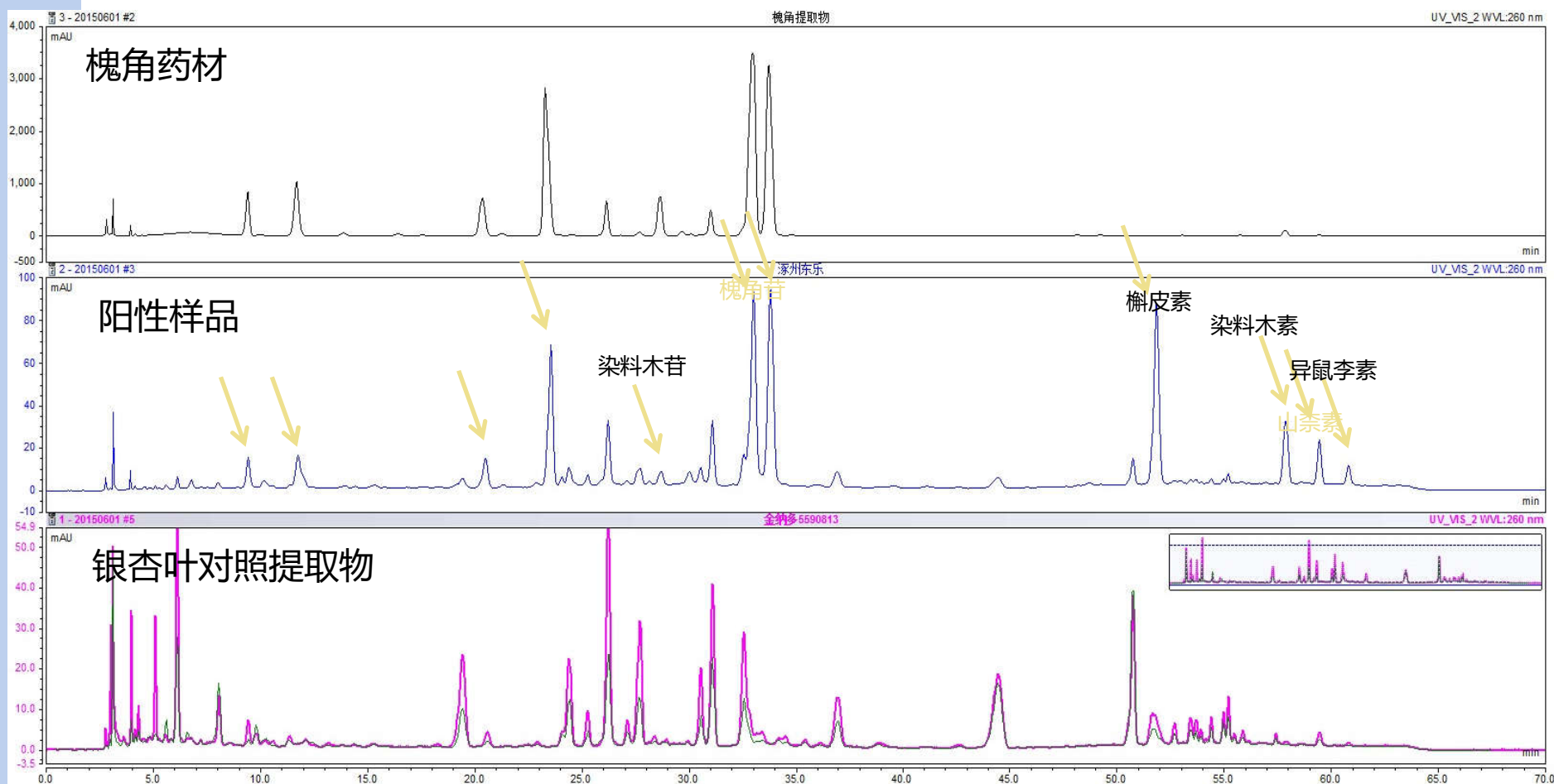
2015.5.6 → 2015.6.4 → 2015.8.10 → 2015.8.10



# 槐角的非法添加



- 槐角中的黄酮类化合物其母核多为山柰酚，添加槐角可以增加银杏叶提取物中山柰酚含量，这可能是添加槐角的主要原因。
- 槐角中主要含黄酮类和异黄酮类化合物，其中有染料木素、槐属苷、槐属双苷、山柰酚糖苷、槐属黄酮苷和芸香苷，亦含槐糖。
- 由于有文献报道，在银杏叶提取物中也有染料木素存在，故怀疑以染料木素为银杏叶提取物中非法添加指标专属性不足。
- 槐角苷是槐角中异黄酮类化合物的代表成分，含量较高，其母核为染料木素。目前国内外均未见银杏叶中存在槐角苷的报道，故选择槐角苷作为特征性检测指标。
- 《中国药典》2010年版槐角药材含量测定项以槐角苷为检测指标，规定“以干燥品计，含槐角苷应不低于4.0%”。



260nm-阳性样品与银杏叶对照提取物色谱图

## 银杏叶提取物、银杏叶片及银杏叶胶囊中槐角苷检查补充检验方法



**【检查】槐角苷** 照高效液相色谱法（《中国药典》2010年版一部附录 VI D）测定。

**色谱条件与系统适用性试验** 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Agilent 5 TC-C18(2)，柱长为250mm，内径为4.6mm，粒径为5 $\mu$ m）；以甲醇为流动相A，乙腈为流动相B，0.4%磷酸溶液为流动相C；检测波长为260nm；柱温为40℃。理论板数按槐角苷峰计算应不低于40000。

| 时间（分钟） | 流动相A（%） | 流动相B（%） | 流动相C（%） |
|--------|---------|---------|---------|
| 0~20   | 15→25   | 8       | 77→67   |
| 20~40  | 25→50   | 8       | 67→42   |
| 40~41  | 50→15   | 8       | 42→77   |

**专属性试验** 分别取银杏叶对照提取物溶液，槐角对照药材溶液及槐角苷对照品溶液，进样分析。银杏叶对照提取物溶液在与槐角苷对照品保留时间相同位置不得出现干扰峰，若有干扰，峰面积不得超过槐角苷对照品峰面积的5%；槐角对照药材溶液中，槐角苷与其它色谱峰分离度应符合要求。



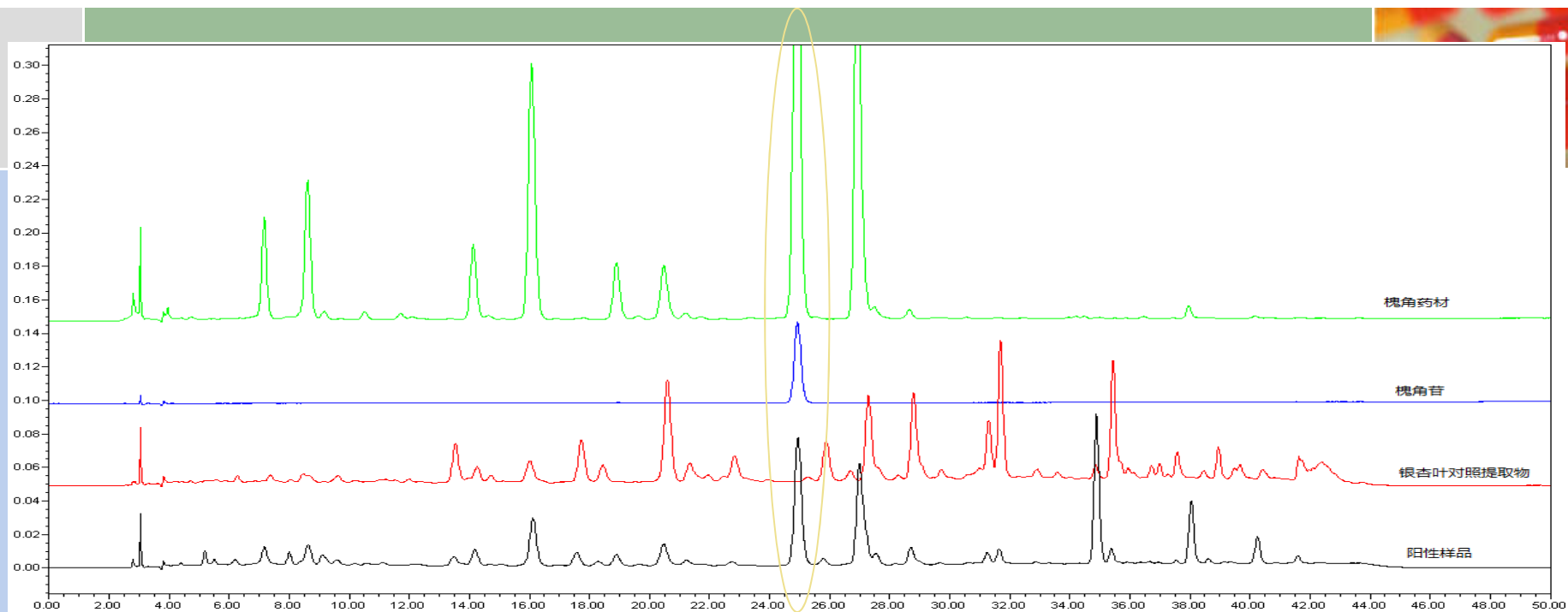
**对照溶液的制备** 取槐角苷对照品适量，精密称定，加80%甲醇制成每1ml含20 $\mu$ g的溶液，作为对照品溶液；另取银杏叶对照提取物40mg，加入80%甲醇溶液20ml超声处理10分钟，滤过，取续滤液，即得银杏叶对照提取物溶液；再取槐角对照药材40mg，同法制成槐角对照药材溶液。

**供试品溶液的制备** 取银杏叶提取物约40mg；或取银杏叶片10片，糖衣片除去包衣，精密称定，研细，取约相当于总黄酮醇苷9.6mg的粉末；或取银杏叶胶囊装量差异项下的内容物，混匀，研细，取约相当于总黄酮醇苷9.6mg的粉末，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入80%甲醇溶液20ml，密塞，称定重量，超声处理（功率250W，频率33kHz）20分钟，取出，放冷，再称定重量，用80%甲醇溶液补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

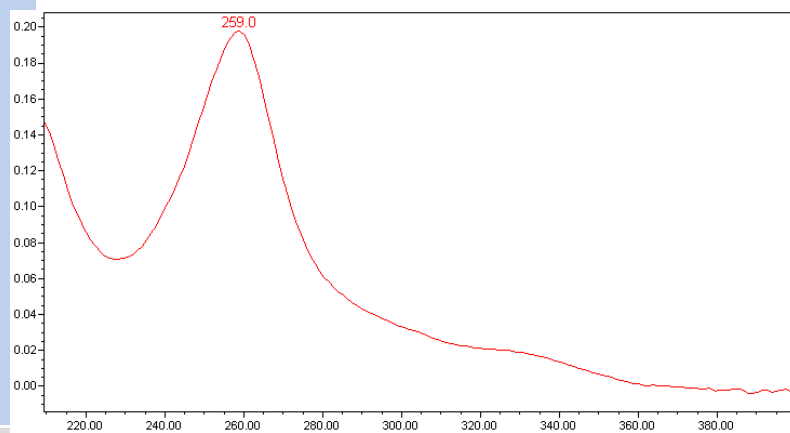
**测定法** 分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各10 $\mu$ l，注入液相色谱仪，测定，计算槐角苷的含量。

**结果判断** 供试品色谱中，在与槐角苷对照品溶液色谱峰保留时间相应的位置不得出现相同的色谱峰。若出现保留时间相同的色谱峰，采用二极管阵列检测器比较相应色谱峰在210~400nm波长范围内紫外-可见吸收光谱，吸收光谱应不相同（槐角苷在259nm显示最大吸收）；若吸收光谱相同，且该色谱峰的峰面积值大于对照品溶液（20.0 $\mu$ g/ml）的峰面积值，则视为阳性检出。

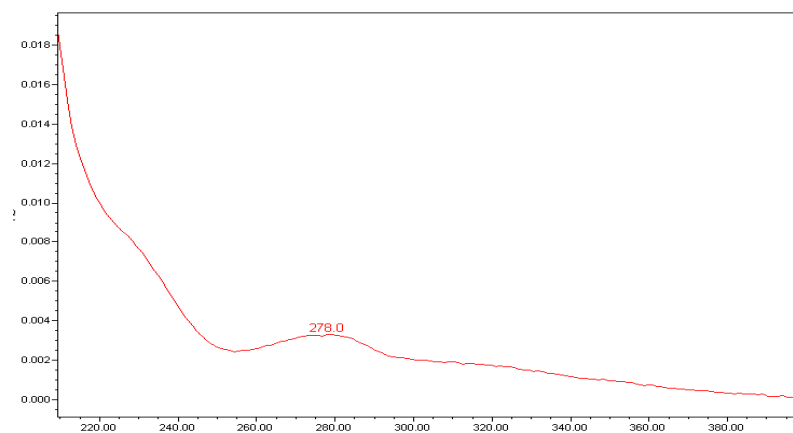




色谱图



槐角苷光谱图



干扰峰光谱图



# 目录



**背景介绍**

**事件发展**

**技术支撑**

**特点作用**

## 特点作用



**1、重点打击行业潜规则和系统性风险。**银杏叶类药品涉及企业众多，地域广泛，作为常用药品，剂型多产量大。无论改变工艺或者非法添加，目前都没有发现对安全性有明显危害，但总局对该项整顿工作体现出了出人意料的高度重视。银杏叶药品改变工艺、非法添加、贴牌走票都具有明显的行业潜规则特点，并反应了中药提取物监管中的系统性风险，具有代表性。

## 特点作用



**2、监管模式有较大创新。**总局高度重视行业内部的举报，在监管初期大力依靠飞行检查发现问题，掌握一定证据后对媒体主动公开全部事实。补充检验方法向社会公开，给企业以主动召回的机会和时间，以达到净化市场的目的。整个监管过程中，总局不断发布公告，涉事企业全部公开，检验结果全部公开，下一步的目标及时限与要求全部公开。上述监管模式的创新，不但是对药品产品从严的治理，同时也对药品监管体系和监管能力提出了更高的要求。实践证明，飞行检查是个好办法，能够发现一些深层次问题。



**3、药检系统的技术支撑起了关键作用。**中检院接到问题报告后用不到2天的时间在北京市场收集20余批样品，建立检测方法并发现了游离黄酮苷元含量异常的特点，锁定重点怀疑的企业和样品批次，拟定了现场快速试验方法，并在随后的飞行检查中广泛使用，起到了撕开口子、抓住证据的作用，受到总局领导高度肯定。所建立的补充检验方法并没有采用复杂的检测技术，而是依照监督检查获得的证据，以及对可能的非法添加情况的分析，以现有药典方法的成熟技术为依托，检测游离槲皮素、山柰素、异鼠李素。



1、形成2类8个补充检验方法。

2、游离槲皮素、山奈素、异鼠李素补充检验方法。

➤当采用一定浓度的盐酸提取工艺时，黄酮醇苷会部分水解造成游离黄酮醇苷元增加，若不法企业直接添加槲皮素、山奈素，该法同样可以检测出样品的异常。该法操作简单、适用性好。总局发布补充检验方法后，全国生产企业、药检单位都广泛应用，部分省所抽检复核结果与企业自检结果一致，也说明该法的可靠性。

➤做为第一步筛查手段，大幅减少了后期槐角苷检测的工作量。

➤不合格样品定性为劣药。



### 3、槐角苷补充检验方法。

➤检测技术较为复杂，对高效液相色谱分析技术要求较高。中检院进行了大量细致的研究工作，创新了系统适用性试验的要求，最大程度保障方法的适用性和可靠性。

➤不合格样品定性为假药。

4、补充检验方法的审批高度尊重技术意见，程序完备但快速推进。一旦批准后，首次第一时间向社会公开发布。



❖ 银杏叶药品专项监管体现了新时期下药品监管理念的发展。但同时，我们也清醒认识到，药品生产流通领域还存在诸多行业潜规则，还存在很多监管盲区。正是由于银杏叶药品标准存在缺陷，使不法分子抓到了空子，近十年来，银杏叶药品标准不断提升，不法分子的造假手段随着标准的变化也不断翻新，这已成为当前药品标准研究和药品监管所面临的重大课题。此外，针对中药提取物的监管体系也亟待完善。包括中药在内的植物提取物是我国制药行业中的一个新兴产业，发展极为迅速，已具有相当规模。





- 目前，我国植物提取物生产行业乱象丛生，监管缺位，造假盛行。但同时，国内外发展经验也告诉我们，植物提取物是现代植物药工业发展的必然方向，有助于保证中药、天然药物产品质量均一稳定。对植物提取物的监管长期以来存在重打击、缺引导的倾向，标准严重缺失，监管手段简单粗暴，监管政策如果不能改革创新就很难与行业发展趋势相契合，也许会变生出更多行业潜规则
- 我们必须看到此次专项检查打碎了行业潜规则，对行业的打击是深重的，但银杏叶提取物事件仅仅是植物提取物中的一个事件，这个事件导致了国家对植物提取物市场的规范和监管强化，这将令植物提取物市场更为有效更为规范的发展，使之成为一个良性发展的产业。从长远看，将有利于合法经营的药企从事植物提取物的生产、使用和销售。



- 但教训是深刻的，我们应该深刻反省我们工作的不足，认真查漏补缺，检查还有那些品种存在类似系统性风险
- 我们的药品监管与习总书记提出的“四个最严”（最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责）的标准还具有差距，真正实现为国把关、为民尽责尚需付出艰苦努力！



# Thank You !

