

은행엽엑스 제제의 기준 및 시험법과 규격 설정

김승현¹ · 김대현¹ · 박진호¹ · 오미현² · 조창희² · 백주현² · 조정희² · 김태범³ · 이기용³ · 김영중³ · 성상현^{3,*}
¹㈜엘컴사이언스 생명과학연구소, ²식품의약품안전청 생약평가부 생약제제과, ³서울대학교 약학대학

Development of the Standard Analytical Methods for *Ginkgo biloba* Leaf Extract

Seung Hyun Kim¹, Dae Hyun Kim¹, Jin-Ho Park¹, Mi Hyune Oh², Chang Hee Cho², Ju Hyun Baek²,
Jung Hee Cho², Tae Bum Kim³, Ki Yong Lee³, Young Choong Kim³ and Sang Hyun Sung^{3,*}

¹Institute for Life Science, Elcom Science Co. Ltd., Seoul 151-742, Korea

²Department of Herbal Medicines Evaluation, Division of Herbal Medicinal Products,
Korea Food & Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

³College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract – This study was carried out to establish standard analytical methods for *Ginkgo biloba* leaf extract. Ginkgo flavonoids, terpene lactones, ginkgolic acids were employed as reference compounds for analytical method. Analytical method of US Pharmacopoeia was adopted for flavonoids and terpene lactones, and a new method was developed for ginkgolic acids. Analytical methods established in this study could be applied to a reasonable and unified quality control of *G. biloba* leaf extract.

Keywords – *Ginkgo biloba* leaf extract, standard analytical method

은행나무 (*Ginkgo biloba*)의 잎 은행엽은 혈관 및 혈류장애, 노인성치매의 치료, 뇌기능장애 예방, 집중력강화, 항염증, 항알러지 등에 가장 널리 사용되고 있는 생약 중 하나이다.^{1,2)} 은행엽엑스의 대표적인 성분에는 ginkgo flavone glycosides, terpene lactones, proanthocyanidine, ginkgolic acids 등이 있다.^{3,4)} Ginkgo flavone glycosides와 terpene lactones가 유효성분으로 간주되며, ginkgolic acids는 알리지 반응을 일으키기 때문에⁵⁾ 독일약전 등에서는 은행엽엑스 중의 ginkgolic acids의 함량을 5.0 ppm 이하로 제한하고 있다. 우리나라에서 은행엽엑스 제제는 단일제 및 복합제를 포함하여 376 품목이 허가되어 있을 정도로 널리 사용된다. 최근 생약에 대한 관심 증가와 생약을 원료로 한 제제 시장 규모의 확대에 유럽 등지로부터 생약제제 및 생약엑스의 수입이 급증하고 다양한 제제가 유통되고 있는 추세이다. 이에 따라 혈행 개선을 목적으로 현재 국내에서 널리 사용되는 은행엽엑스 또한 해외로부터 수입이 증가하고 있지만 각

제제업체별로 대한약전의약품등기기준, 독일약전 등 각기 다른 규격을 적용하고 있다. 기준이 다양하고 품질관리 체계가 상이하기 때문에 저품질 원료의 수입 가능성을 배제할 수 없고 규격이 비합리적인 경우도 많아 일정한 약효 또한 기대하기 어려운 실정이다. 따라서 빈용되고 있는 은행엽엑스의 원료의약품에 대한 합리적이고 효율적인 통일된 규격이 필요한 상황이다. 이에 본 연구에서는 다양한 은행엽엑스를 확보한 후 규격 비교를 통하여 이에 대한 가장 합리적이고 타당한 규격을 설정하여 통일된 기준을 마련함으로써 은행엽제제의 약효를 기대함과 동시에 안정적인 품질관리를 돕는데 목적을 두었다.

재료 및 방법

실험재료 – 본 연구에 사용한 은행엽엑스는 국내에 유통되고 최종 의약품에서 실제 사용되는 원료의약품을 각 제조사로부터 확보하여 사용하였다.

시약 및 기기 – Ginkgo flavonoid 표준품인 quercetin, kaempferol, isorhamnetin과 terpene lactone 표준품인

*교신저자 (E-mail): shsung@snu.ac.kr
(FAX): 82-2-877-78594

bilobalide, ginkgolide A, B, C는 Sigma사 (미국)를 사용하였으며 ginkgolic acid는 Schwabe사 (독일)로부터 제공받았다. HPLC 분석을 위한 용매는 Samchun chemical사의 HPLC급 용매를 사용하였고 그 외 시료 추출과 분석을 위한 시약은 분석용 특급 또는 1급 시약을 사용하였다. HPLC system은 Rheodyne (미국)의 injector-ASI-100 automated sampler injector, Dionex (독일)의 photodiode array detector (UVD 340U) 및 pump-P680 (Dionex, 미국)으로 구성되었다. Evaporative Light Scattering Detector는 Polymer Laboratories (미국)의 PL-ELS2100을 사용하였다.

Ginkgo flavonoid의 각 규격에 따른 비교 및 검액과 표준액의 조제 - KPC (Korean Pharmaceutical Codex), DAB (Deutsches Arzneibuch) 및 USP (United States Pharmacopoeia)의 각 약전에 따른 방법을 이용하여 규격을 비교하였다.⁶⁻⁸⁾ 각 약전에 따른 분석방법은 Table I에 나타내었다. 은행엽엑스와 ginkgo flavonoid의 검액 및 표준액의 조제는 각 약전 규격에 따라 시행하였다. KPC 방법의 검액은 시료 0.15 g을 메탄올 40 mL에 녹이고 메탄올을 추가하여 50 mL로 맞춘 뒤 여과한 후 여액 10 mL를 뚜껑 있는 갈색용기에 넣고

1.5 mol/L 염산 10 mL를 넣어 제조하였다. 95°C에서 1시간 reflux 후 냉각하고 메탄올로 20 mL되게 하여 검액으로 하였다. 표준액은 quercetin, kaempferol 및 isorhamnetin 각각 5 mg을 메탄올 50 mL에 녹여 사용하였다. DAB 방법의 검액은 시료 200 mg을 50 mL 메스플라스크에 넣고 메탄올 20 mL로 녹인 후, 묽은 염산 15 mL와 증류수 5 mL를 넣고 메탄올로 50 mL가 되게 한 후 이 용액 10 mL를 10 mL 갈색유리병에 넣고 부틸탄성고무막과 알루미늄덮개로 밀봉하여 25분 동안 증탕용기 속에서 가열하고 20°C로 냉각시켜 사용하였다. 표준액은 quercetin 표준품 10 mg을 메탄올 20 mL에 녹이고 묽은 염산 15 mL와 증류수 5 mL를 넣고 메탄올로 50 mL가 되게 하였다. USP 방법의 검액은 시료 0.3 g을 환류장치가 있는 250 mL 플라스크에 넣고 추출용매 (알콜:증류수:염산 = 50:20:8) 78 mL를 넣어 열탕 수조에서 135분간 reflux 한 후 식혀서 증류수로 100 mL가 되도록 맞추어 사용하였다. 표준액은 quercetin 0.125 mg/mL, kaempferol 0.125 mg/mL, isorhamnetin 0.03 mg/mL의 농도로 제조하여 사용하였다.

Terpene lactone의 각 규격에 따른 비교 및 검액과 표준액의 조제 - 각 약전 및 분석법에 따른 방법은 Table II와 같이 나타내었다. 은행엽엑스 terpene lactone의 검액 및 표준액의 조제는 DAB, USP 규격과 이 두 가지 분석방법을 기본으로 하여 변형된 방법을 적용하였다.⁹⁻¹³⁾ DAB 방법에서는 25 mL 비커에 시료 120 mg을 넣고 인산염완충액 (pH 5.8) 10 mL를 넣고 녹였다. 이를 인산염완충액 (pH 5.8) 5 mL로 2회 씻은 15 g 구조도 여과보조제로 채워진 0.15×30 mm의 크로마토그래프용 관에 충전하였다. 15분 방치 후 ethyl acetate 100 mL로 추출하여 이 추출액을 수욕상 (4 kPa, 50°C)에서 증발농축하고 잔류물을 이동상 2.5 mL에 녹여 검액으로 사용하였다. 표준액은 benzyl alcohol 30 mg을 이동상에 녹여 100 mL가 되게 하였다. USP 방법에서는 시료 120 mg을 뚜껑이 있는 유리병에 넣고 용매 (메탄올:증류수 = 9:1) 10 mL를 넣어 녹이고 이것을 밀봉해서 90°C에서 30분간 가열한 후 혼합하였다. 이를 다시 30분간 가열한 후 실온에서 냉각시켜 검액으로 사용하였다. 표준액은 bilobalide, ginkgolide A, B 및 C를 메탄올에 녹여 각각 0.5, 1, 2, 4, 8 mg/mL의 농도로 만들어 사용하였다. USP와 DAB방법에 기초하여 새로운 HPLC 분석법을 개발하여 앞의 두 방법과 비교하였다. 표준액과 검액은 일반적인 HPLC 분석용 시료 조제 방법에 따라 일정량을 정량하여 메탄올로 녹인 후 희석하고 여과하여 사용하였다.

Ginkgolic acid의 각 규격에 따른 비교 및 검액과 표준액의 조제 - 각 약전에 따른 분석방법은 Table III에 나타내었다. 은행엽엑스와 ginkgolic acid의 검액 및 표준액의 조제는 DAB, USP 규격과 이 두 가지 규격에 기초하여 본 연구를 통해 개발된 방법을 적용하였다.¹⁴⁻¹⁶⁾ DAB방법에서는

Table I. HPLC conditions for ginkgo flavonoid

HPLC condition	KPC	DAB	USP
Column	4×150~300 mm, C18	4×125 mm, C18	4.6×250 mm, C18
Mobile phase ^{a)}	MeOH:H ₂ O: acetic acid = 50:50:1	2-propanol:AcCN: citric acid (6g/L) = 5:47:100	MeOH:H ₂ O: phosphoric acid = 100:100:1
Flow rate	1.0 mL/min	1.0 mL/min	1.5 mL/min
Detector	UV 365 nm	UV 370 nm	UV 270 nm
Injection volume	20 µL	10 µL	20 µL

^{a)}MeOH: 메탄올; AcCN: 아세토니트릴

Table II. HPLC conditions for terpene lactone

HPLC condition	DAB	USP	Modified method
Column	4×250 mm, C18	4.6×250 mm, C18	4.6×250 mm, C18
Mobile phase ^{a)}	THF:MeOH:H ₂ O = 10:20:75	A:H ₂ O, B:MeOH gradient	A:H ₂ O, B:MeOH gradient
Flow rate	1.0 mL/min	1.0 mL/min	1.0 mL/min
Detector	RID	ELSD	ELSD
Injection volume	100 µL	15 µL	8 µL

^{a)}THF: tetrahydrofuran; MeOH: 메탄올

Table III. HPLC conditions for ginkgolic acids

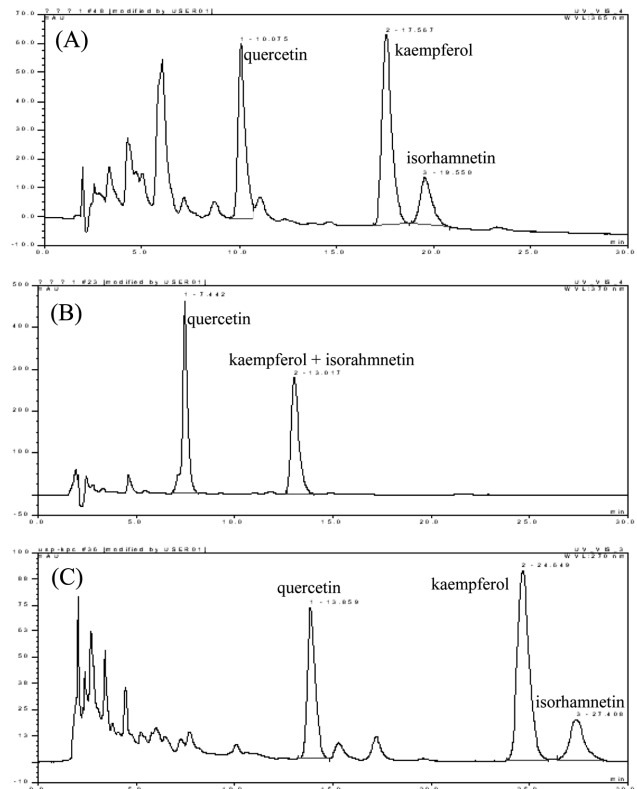
HPLC condition	DAB	USP	Modified method
Column	4×125 mm, C18	4.6×50 mm, C8	4.6×250 mm, C18
Moblie phase ^{a)}	A:85% phosphoric acid solution:AcCN:H ₂ O = 0.3:30:70 B:85% phosphoric acid solution:AcCN= 0.3:100	A:0.01% solution of phosphoric acid in H ₂ O B:0.01% solution of phosphoric acid in AcCN gradient	MeOH:H ₂ O:85% phosphoric acid solution = 910:80:5
Flow rate	1.2 mL/min	1.0 mL/min	1.5 mL/min
Detector	UV 310 nm	UV 210 nm	UV 210 nm
Injection volume	200 µL	100 µL	50 µL

^{a)}MeOH: 메탄올; AcCN: 아세토니트릴

Table IV. Ginkgo flavonoids contents estimated by each method

	Sample	DAB (%)	KPC (%)	USP (%)
Ginkgo flavonoids	A	26.68	12.94	26.76
	B	24.56	13.72	25.23
	C	24.35	10.81	24.13

시료 1 g를 25 mL 비커에 넣고, 증류수 10 mL를 넣고 5분간 흔들어 섞었다. 이것을 분액 깔대기에 넣고 비커를 5 mL로 씻은 물도 같이 분액 깔대기에 넣어 그 혼합액을 ethyl acetate 10 mL로 4회 추출하였다. 이것을 각각 증류수 5 mL로 2회 씻고 물층은 버리고 여과한 후 수욕상에서 증발농축하고 이를 메탄올 2 mL에 녹였다. 표준액은 ginkgolic acid 표준품 6.25 mg을 메탄올 50 mL에 녹이고 이 액 1 mL를 취해 메탄올로 50 mL가 되게 하여 사용하였다. USP 방법에서는 시료 0.5 g을 10 mL 용량 플라스크에 넣고 8 mL 메탄올로 녹인 후 물로 10 mL가 되게 하여 검액으로 사용하였다. 표준액은 ginkgolic acid를 메탄올로 녹여 0.25 µg/mL 농도로 제조하였다. 새로운 방법에서는 시료 1 g을 50% 에탄올 수용액 50 mL에 녹인 후 chloroform 50 mL로 1회 추출하여 수용액층과 유기층을 분리하고 수용액층에 에탄올 10 mL를 가한 후 chloroform 50 mL로 재차 추출하였다. 수용액층은 버리고 유기층 용액을 혼합한 후 농축하고 남은 농축잔사를 메탄올 5 mL에 녹여 검액으로 사용하였다. 표준액은 ginkgolic acid 표준품 6.25 mg을 달아 각각 메탄올 50 mL에 녹이고 이 액 1 mL를 취해 메탄올로 50 mL가 되게 하여 사용하였다.

**Fig. 1.** Ginkgo flavonoids HPLC chromatogram of samples of KPC method (A), DAB method (B) and USP method (C)

결과 및 고찰

각 기준 및 시험법에 따른 ginkgo flavonoid 분석 결과 – KPC 방법의 경우 HPLC 크로마토그램 상에서 피크의 분리가 양호하고, quercetin, kaempferol 및 isorhamnetin 세 가지 표준품을 사용하여 시료에서도 이 세가지 화합물을 확인할 수 있었다. 시료전처리 방법이 비교적 간단하지만 실험 결과 제시된 염산 농도와 가수분해 시간으로는 충분히 당이 가수분해되지 않아 기준치 (22.0~27.0%)보다 모든 분석 시료의 함량이 낮은 것으로 나타났다. DAB 방법은 시료분석법이 간단하고 분석 결과 각 시료의 함량이 기준에 적합하였다. 하지만 일반적으로 사용되는 컬럼이 아닌 4×125 mm 컬럼을 사용하며, 표준품으로 quercetin만 사용하고, 시료 중 kaempferol과 isorhamnetin이 HPLC 크로마토그램 상에서 하나의 피크로 중첩되어 나타나므로 각각의 flavonoid를 정확하게 확인할 수 없었다. USP 방법에서는 전처리 시간이 오래 걸리지만 HPLC 크로마토그램 상에서 시료 중 quercetin, kaempferol 및 isorhamnetin 세 가지 물질의 피크가 뚜렷이 분리되었고 분석 결과 함량이 기준에 적합한 것으로 나타났다. 각 기준 및 시험법에 따른 함량평가 결과와 HPLC 크로마토그램은 각각 Table IV와 Fig. 1에 나타내었다.

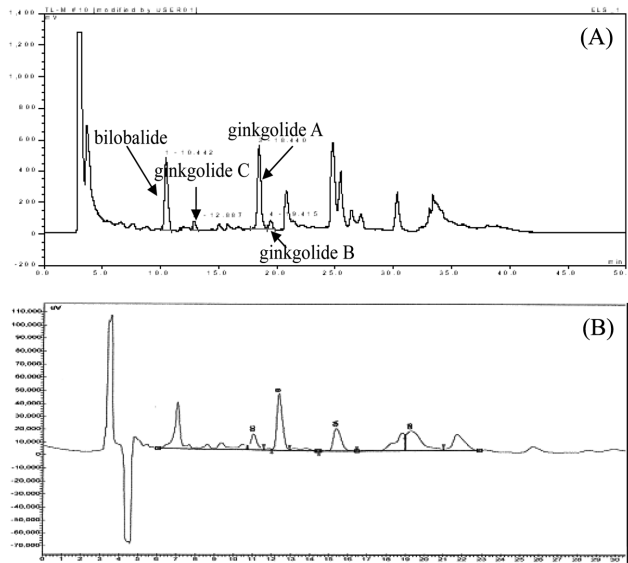


Fig. 2. HPLC chromatograms of samples analyzed by USP method (A) and DAB method (B), respectively

각 기준 및 시험법에 따른 terpene lactone 분석 결과 –

USP 방법에서는 bilobalide, ginkgolide A, B 및 C의 네 가지 표준품 각각에 대하여 검량선을 작성하였다. 분석 결과 각 시료의 총 terpene lactone의 함량과 bilobalide, ginkgolide A, B 및 C 각각의 함량이 기준 (총 terpene lactone 5.4~12.0%, bilobalide 2.6~5.8%, ginkgolide A, B 및 C 2.8~6.2%)에 적합하였고, 시료 전처리도 비교적 간단하였다. 또한 ELSD 검출기를 사용하기 때문에 DAB 방법에서 사용하는 RID에 비해 검출기의 감도, 재현성 및 편의성이 좋을 뿐 아니라 피크 분리도도 양호하였다. DAB 방법에서는 시료를 작은 오픈컬럼을 사용하여 추출하기 때문에 전처리가 복잡하고 시간이 많이 소요되었고 RID 검출기를 사용하기 때문에 감도와 재현성이 좋지 않았다. 또한 함량기준 (총 terpene lactone 5.0~7.0%, bilobalide 2.6~3.2%, ginkgolide A, B 및 C 2.8~3.4%)이 매우 좁아 기준에 적합한 결과를 얻기가 어려웠다. 뿐만 아니라 benzyl alcohol을 표준품으로 사용하기 때문에 은행엽 terpene lactone의 실제 표준품인 bilobalide, ginkgolide A, B 및 C를 구입을 통해 쉽게 확보할 수 있는 현재의 상황과 맞지 않으며 분리도도 좋지 않은 결과를 보였다. Fig. 2는 USP와 DAB 방법에 따른 HPLC 크로마토그램을 나타낸 것이다. USP 방법에서 좋은 분리 및 분석능을 보인 HPLC-ELSD 분석법을 활용하고 시료 전처리를 보다 간소화하기 위해 일반적인 HPLC 분석용 시료 조제법을 적용하여 새로운 분석법을 개발하고자 하였다. 그러나 이 분석법의 경우 USP 방법에서보다 분리능이 떨어지고 각각의 시료에 대해 일관성 있는 함량 결과를 얻기 어려웠기 때문에 terpene lactone의 분석에는 USP 방법이 더 적합한 것으로 판단된다.

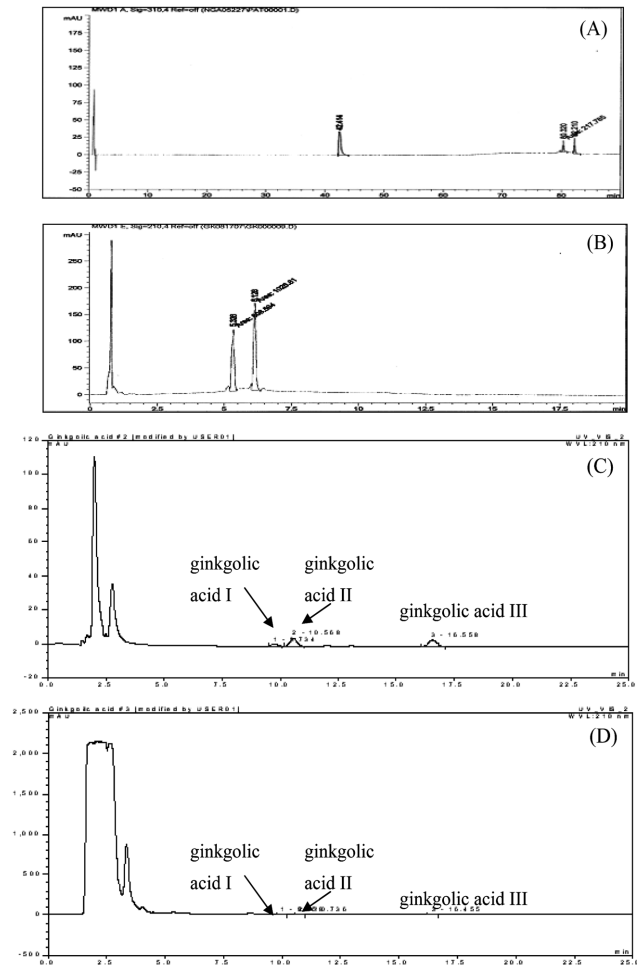


Fig. 3. Ginkgolic acids HPLC chromatogram of standards of DAB method (A), USP method (B), new method (C) and a sample of new method (D)

각 기준 및 시험법에 따른 ginkgolic acid 분석 결과 –

DAB 방법에서는 분석용 시료 조제 과정이 복잡하고 ginkgolic acid 피크가 80분 이후에 검출되어 검출시간이 지나치게 길며 HPLC 크로마토그램 상에서 두 피크만 확인되었다. USP 방법에서는 일반적으로 사용되지 않는 4.6×50 mm, C8 컬럼을 사용해야 하고 표준품은 HPLC 크로마토그램 상에서 두 개의 피크로 확인되지만 시료에서는 이들이 확인되지 않았다. 때문에 이 두 가지 방법을 기초로 일반적으로 많이 사용되는 4.6×250 mm, C18 컬럼을 이용하여 새로운 분석법을 개발하고자 하였다. 새로 개발된 분석법에서는 분리능을 높이기 위해 인산을 포함한 이동상을 사용하였고 검액 중 ginkgolic acid의 함량을 높이기 위해 chloroform으로 추출하는 전처리 과정을 거치도록 하였다. 비교적 복잡하지 않은 전처리 방법 및 상용 컬럼을 사용하기 때문에 분석이 용이할 뿐만 아니라 분석 결과 HPLC 크로마토그램에서 ginkgolic acid 피크 분리능이 개선되어

ginkgolic acid, 및 을 모두 확인할 수 있었다. 시료 중에서도 세가지 표준품이 모두 확인되어 은행엽엑스 ginkgolic acid의 분석법으로 USP나 DAB 방법의 문제점을 개선할 수 있었다. (Fig. 3)

결 론

은행엽엑스 중 ginkgo flavonoid 분석을 위해서는 시료의 HPLC 크로마토그램에서 quercetin, kaempferol 및 isorhamnetin이 뚜렷이 분리되고 적합한 함량기준을 제시한 USP 방법이 적절한 것으로 판단되었다. Terpene lactone의 경우 함량기준에 적절하고 검출기의 감도, 재현성 및 편의성이 좋으며 분리도도 양호한 USP 방법이 가장 적합한 것으로 나타났다. Ginkgolic acid의 분석을 위해서는 기존의 USP 및 DAB 방법을 개선하여 새로운 분석법을 개발하였다. 이 방법을 통해 복잡한 전처리 과정 중 생길 수 있는 오차가능성을 줄이고 상용 컬럼을 사용하여 분석이 용이하도록 하였고 ginkgolic acid의 분리능 및 분석능을 개선할 수 있었다. 이상의 결과는 KPC에 반영되어 은행엽엑스 시험법이 수정되었다. 수정된 내용에 따른 규격은 총ginkgo flavonoid 배당체 (quercetine 배당체, kaempferol 배당체 및 isorhamnetin 배당체의 총량으로서, 평균분자량 756.7)로서 22.0~27.0%, 총 terpene lactone [bilobalide ($C_{15}H_{18}O_8$), ginkgolide A ($C_{20}H_{24}O_9$), B ($C_{20}H_{24}O_{10}$) 및 C ($C_{20}H_{24}O_{11}$)의 총량으로서]은 5.4~12.0%를 함유하여야 하며, 총 terpene lactone의 양 중에서 bilobalide ($C_{15}H_{18}O_8$)는 2.6~5.8%, ginkgolide A ($C_{20}H_{24}O_9$), B ($C_{20}H_{24}O_{10}$) 및 C ($C_{20}H_{24}O_{11}$)의 총량은 2.8~6.2%를 각각 함유한다. 본 연구를 통해 확립된 은행엽엑스의 분석법 및 함량규격은 국내에서 사용되는 은행엽엑스 원료 및 제제에 대한 기준 및 시험법 및 규격으로 활용됨으로써 이들의 효율적인 품질관리에 기여할 것으로 기대된다.

사 사

본 연구는 2007년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원 (07092생약안304)에 의해 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

인용문헌

1. Chung, H. S., Harris, A., Kristinsson, J. K., Ciulla, T. A., Kagemann, C. and Ritch, R. (1999) *Ginkgo biloba* extract increases ocular blood flow velocity. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **15**: 233-240.
2. Persson, J., Bringly, E., Nilsson, L. G., and Nyberg, L. (2004) The memory-enhancing effects of Ginseng and *Ginkgo biloba* in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, **172**: 430-434.
3. Dubber, M. J. and Kanfer, I. (2005) The simultaneous determination of selected flavonol glycosides and aglycones in *Ginkgo biloba* oral dosage forms by high-performance liquid chromatography-electrospray ionisation-mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **37**: 723-731.
4. De Feudis, F.V. (1991) *Ginkgo biloba Extract (Egb 761): Pharmacological activities and clinical applications*. Paris, France, Elsevier.
5. Hausen, B.M. (1998) The sensitizing capacity of ginkgolic acids in guinea pigs. *Am. J. Contact Dermat.*, **9**: 146-148.
6. 식품의약품안전청 (2007) 대한약전외의약품등기준, 1165-1166.
7. 식품의약품안전청 (2007) 대한약전외의약품등기준(KPC) 개정에 따른 생약(한약)제제의 규격 설명회 참고자료, 30-35, 46-52.
8. The United States Pharmacopeial Convention (2007) United States Pharmacopoeia, 937-938.
9. Lichtblau, D., Berger, J. M. and Nakanishi, K. (2002) Efficient extraction of ginkgolides and bilobalide from *Ginkgo biloba* leaves. *J. Nat. Prod.*, **65**: 1501-1504.
10. Deng, F. and Zito, S. W. (2003) Development and validation of a gas chromatographic-mass spectrometric method for simultaneous identification and quantification of marker compounds including bilobalide, ginkgolides and flavonoids in *Ginkgo biloba* L. extract and pharmaceutical preparations. *J. Chromatogr. A*, **986**: 121-127.
11. Ding, C., Chen, E., Zhou, W. and Lindsay, R. C. (2004) A Method for extraction and quantification of ginkgo terpene trilactones. *Anal. Chem.*, **76**: 4332-4336.
12. Mustafa, O., Brendan, M. and Pei, C. (2007) Comparison of the terpene lactones and flavonoids contents in *G. Biloba* commercial samples and the NIST standard reference materials using LC/UV/MS. *J. Food Drug Anal.*, **15**: 55-62.
13. Mesbah, M.K., Khalifa, S. I., El-Gindy, A and Tawfik, K.A. (2005) HPLC determination of certain flavonoids and terpene lactones in selected *Ginkgo biloba* L. phytopharmaceuticals. *Farmaco.*, **60**: 583-590.
14. Fuzzati, N., Pace, R. and Villa, F. (2003) A simple HPLC-UV method for the assay of ginkgolic acids in *Ginkgo biloba* extracts. *Fitoterapia*, **74**: 247-256.
15. Zhang, X., Ouyang, Z., Yang, K., Chen, J. (2003) Isolation and HPLC analysis of ginkgolic acid. *Zhong Yao Cai*, **26**: 557-559.
16. Van Beek, T. A. and Wintermans, M. S. (2001) Preparative isolation and dual column high-performance liquid chromatography of ginkgolic acids from *Ginkgo biloba*. *J. Chromatogr. A*, **930**: 109-117.

(2008년 7월 14일 접수)