

ICS 11.120.10

C 25



ZZB

浙 江 制 造 团 体 标 准

T/ZZB 0661—2018

注射用红花黄色素

Safflower yellow for injection

ZHEJIANG MADE

2018 - 10 - 26 发布

2018 - 11 - 30 实施

浙江省品牌建设联合会

发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 基本要求	2
4 技术要求	3
5 检测方法	4
6 检验规则	6
7 标签和说明书、包装、运输和贮存	7
8 质量承诺	7
附录 A（规范性附录） 羟基红花黄色素 A 含量的检查	8
附录 B（规范性附录） 相关物质的检查	9
附录 C（规范性附录） 溶血与凝聚的检查	10
附录 D（规范性附录） 总黄酮含量的检查	11

ZHEJIANG MADE

前 言

本标准按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草

本标准由浙江永宁药业股份有限公司提出并归口。

本标准由浙江蓝箭万帮标准技术有限公司牵头组织制定。

本标准主要起草单位：浙江永宁药业股份有限公司。

本标准参与起草单位：浙江省中药研究所有限公司。

本标准主要起草人：卢敏、马静芬、何祥、陈勇灵、蔡彝、林德君、彭琰、戴群燕、余荷秀、郭美娟。

本标准由浙江蓝箭万帮标准技术有限公司负责解释。

ZHEJIANG MADE

注射用红花黄色素

1 范围

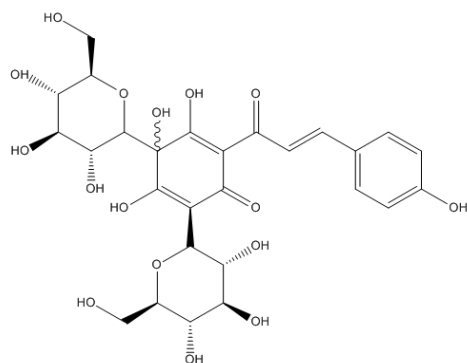
本标准包含了注射用红花黄色素的基本要求、技术要求、安全提示及试验方法、检验规则、标签、包装、运输和贮存、质量承诺等。

本标准适用于以红花为起始原料经提取纯化而得的注射用红花黄色素产品。

有效成份：羟基红花黄色素A

分子式： $C_{27}H_{32}O_{16}$

分子量：612.53



2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 191 包装储运图示标志

GB/T 8978 污水综合排放标准

GB/T 14554 恶臭污染物排放标准

GB/T 16297 大气污染综合排放标准

GB/T 24001 环境管理体系要求及使用指南

GB/T 28001 职业健康安全管理体系要求

GBZ 2.1 工作场所有害因素职业接触限值 第1部分：化学有害因素

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则0102 注射剂

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则0401 紫外-可见分光光度法

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则0502 薄层色谱法

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则0512 高效液相色谱法

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则0631 pH值测定法

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则0831 干燥失重测定法

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则0903 不溶性微粒检查法

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则0904 可见异物检查法

中华人民共和国药典2015年版 四部 通则1101 无菌检查法
中华人民共和国药典2015年版 四部 通则1141 异常毒性检查法
中华人民共和国药典2015年版 四部 通则1142 热原检查法
中华人民共和国药典2015年版 四部 通则1147 过敏反应检查法
中华人民共和国药典2015年版 四部 通则2321 铅、镉、砷、汞、铜测定法
中华人民共和国药典2015年版 四部 通则2400 注射剂有关物质检查法
中国药品检验标准操作规程2010版
YBZ04512005-2009Z 注射用红花黄色素
YBZ04502005-2009Z 红花黄色素
YBB00302002-2015 低硼硅玻璃管制注射剂瓶
YBB00052005-2015 注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞

3 基本要求

3.1 原料

3.1.1 红花药材

红花药材为菊科植物红花*Carthamus tinctorius* L.的干燥花。夏季花由黄变红时采摘，阴干或晒干，种植应执行《中药材生产质量管理规范》(GAP)标准要求。宜采用“全国道地药材生产基地”种植的红花为原料。每批红花药材应符合《中国药典》要求，并增加特征图谱检测。

3.1.2 原料药红花黄色素

原料药红花黄色素执行YBZ04502005-2009Z。含羟基红花黄色素A ($C_{27}H_{32}O_{16}$) 应为 $\geq 75.0\%$ (按干燥品计)，每批进行全检。

3.1.3 包材

包材应符合《药品注册管理办法》的规定。低硼硅玻璃管制注射剂瓶参考YBB00302002-2015规定；冻干胶塞参考 YBB00052005-2015规定，并增加水分和抗冷冻性能检测项目。

3.2 工艺

3.2.1 原料药红花黄色素生产工艺

将精选的红花药材经水提取、大孔树脂分离、中空纤维超滤、凝胶层析、冷冻干燥等工艺，制得纯度高、杂质少的红花黄色素原料药。

3.2.2 注射用红花黄色素生产工艺

3.2.2.1 红花黄色素原料药经注射用水溶解、除菌过滤、无菌灌装、冷冻干燥、轧盖包装等工艺制备。其中除菌过滤工艺采用 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜和超滤技术。

3.2.2.2 配制系统采用密闭的全自动配液系统，将除菌过滤后料液直接送至灌装机 RABS (无菌隔离系统) 内缓冲罐，自动配液系统采用在线清洗、在线灭菌、自动称量；进出料采用无菌转运工艺；冷冻干燥工艺采用自动控制等技术；灌装及半成品转运在 RABS 内 A 级环境下进行，灌装、冻干半成品使用自动进出料系统转运。

3.3 生产设备

3.3.1 注射用红花黄色素生产，采用全自动配料系统、高速洗烘灌装联动线、进出料自动无菌转运系统、冷冻干燥、自动包装线等自动化生产设备。

3.3.2 注射用红花黄色素生产，采用 PLC（可编程逻辑控制器）系统对生产过程进行在线监测和控制，应包括但不限于：

- 自动配料系统：在线清洁和灭菌、在线称重、滤器完整性在线检测，电导在线检测；
- 自动进出料系统：风速、压差在线监测；
- 冷冻干燥机：在线清洗、在线灭菌；
- 对洁净生产区的洁净度、温湿度的在线动态监测。

3.3.3 生产过程使用的设备应无毒、耐腐蚀，与成品直接接触的设备采用 316L 型不锈钢等材质，不得与产品发生化学反应、吸附产品和向产品中释放物质。

3.4 过程控制

注射用红花黄色素的生产、检验和放行应符合药品生产质量管理规范（GMP）要求。

3.5 检测能力

应具备对红花药材、原料药及成品进行全项目检验的能力。

3.6 安全环保

3.6.1 建立实施职业健康安全及环境管理体系，应符合 GB/T 24001、GB/T 28001/ISO45001 中规定。

3.6.2 生产过程废水排放应符合 GB/T 8978 标准的规定。

3.6.3 废气排放应符合 GB/Z 2.1、GB/T 14554、GB/T 16297 的规定。

3.6.4 危险固废应按照《危险废物规范化管理指标体系》中的要求实施。

3.6.5 红花提取后的药渣，采用密闭化转移清运，作为无害化堆肥处理。

4 技术要求

4.1 性状

为黄色疏松块状物。

4.2 鉴别

各鉴别项目应符合表1的要求。

表1 鉴别质量指标

项 目		要 求
鉴别	薄层色谱	供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上显相同的荧光斑点
	紫外光谱	在224nm波长处有最大吸收峰
	液相色谱	供试品主峰的保留时间与对照品峰的保留时间一致

4.3 理化检查

各理化检查项目应符合表2的要求。

表2 理化检查质量指标

项 目		要 求
理化 检查	不溶性微粒	每瓶 $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数不得过6000粒, $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数不得过600粒
	酸度	pH值应为4.0~6.0
	色泽	在430 nm波长处的吸收度不得过0.70
	干燥失重	减失重量不得过4.5%
	钾离子	符合5.4.5中规定
	蛋白质	不得出现浑浊
	鞣质	不得出现浑浊或沉淀
	树脂	不得出现沉淀
	草酸盐	不得出现浑浊或沉淀
	装量差异	不得过 $\pm 15\%$
	可见异物	≤ 3 个/瓶
	相关物质	除羟基红花黄色素A峰外其他色谱峰面积总和不得超过总峰面积的19%。
	重金属及有害元素残留量	每100 mg注射用红花黄色素中含铅不得过12 μg ; 镉不得过3 μg , 砷不得过6 μg , 汞不得过2 μg , 铜不得过150 μg 。

4.4 生物检查

各生物检查项目应符合表3的要求。

表3 生物检查质量指标

项 目		要 求
生物检查	热原	符合5.5.1中规定
	无菌	符合5.5.2中规定
	异常毒性	符合5.5.3中规定
	溶血与凝聚	符合5.5.4中规定
	过敏试验	符合5.5.5中规定

4.5 含量

每瓶含总黄酮以羟基红花黄色素A($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$)计应为36.5 mg~50.0 mg, 含羟基红花黄色素A($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$)应为36.0 mg~50.0 mg。

5 检测方法

5.1 安全提示及一般要求

5.1.1 在检测过程中使用的部分试剂具有毒害性或腐蚀性, 应按规定操作, 使用时应小心谨慎。若溅到皮肤上应立即用水冲洗, 严重者应立即治疗。在使用挥发性酸时, 要在通风橱中进行。

5.1.2 除另有规定外, 试验中所用试剂为分析纯试剂, 试验用水为纯化水, 溶液为水溶液。测定中所需溶液在未注明时, 均按《中国药典》2015版的规定制备。

5.1.3 仪器、设备为一般实验室仪器、设备。

5.2 性状

肉眼观察，本品为黄色疏松块状物。

5.3 鉴别

5.3.1 薄层色谱

取本品，加水制成每1 ml含2 mg的溶液，作为供试品溶液。另取羟基红花黄色素A对照品，加水制成每1 ml含2 mg的溶液，作为对照品溶液。依《中国药典》2015年版四部通则0502薄层色谱法试验，吸取上述两种溶液各2 μ l，分别点于同一聚酰胺薄层板上，以水-乙醇-甲酸-乙酰丙酮（5：1.5：1：0.5）为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯（365 nm）下检视。供试品色谱中，在与对照品色谱相应的位置上，显相同的荧光斑点。

5.3.2 紫外光谱

取总黄酮含量测定项下的供试品溶液，依《中国药典》2015年版四部通则0401，在224 nm波长处有最大吸收峰。

5.3.3 液相色谱

按附录A检查，在羟基红花黄色素A含量测定项下记录的色谱图中，供试品主峰的保留时间应与对照品峰的保留时间一致。

5.4 理化检查

5.4.1 不溶性微粒

取本品4瓶，用500 ml经检查微粒合格注射用水溶解后，依《中国药典》2015年版四部通则0903法检查。

5.4.2 酸度

取本品，加水制成每1 ml含5 mg的溶液，依《中国药典》2015年版四部通则0631法测定。

5.4.3 色泽

取本品，加水制成每1 ml含15 μ g的溶液，依《中国药典》2015年版四部通则0401法测定。

5.4.4 干燥失重

取本品，以五氧化二磷为干燥剂，依《中国药典》2015年版四部通则0831法测定。

5.4.5 钾离子

取本品50 mg，精密称定，依《中国药典》2015年版四部通则2400法检查。

5.4.6 蛋白质、鞣质、草酸盐、树脂

取本品适量，加水制成每1 ml含25 mg的溶液，依《中国药典》2015年版四部通则2400法检查。

5.4.7 装量差异

取本品，依《中国药典》2015年版四部通则0102法测定。

5.4.8 可见异物

取本品，依《中国药典》2015年版四部通则0904法检查。

5.4.9 相关物质

按附录B检查。

5.4.10 重金属及有害元素残留量

取本品，依《中国药典》2015年版四部通则2321法测定。

5.5 生物检查

5.5.1 热原

取本品，加灭菌注射用水制成每1 ml含5 mg的溶液，剂量按家兔体重每1 kg注射1 ml，依《中国药典》2015年版四部通则1142法检查。

5.5.2 无菌

取本品，依《中国药典》2015年版四部通则1101法检查。

5.5.3 异常毒性

取本品，加氯化钠注射液制成每1 ml中含5 mg的溶液，依《中国药典》2015年版四部通则1141法检查，按静脉注射法给药。

5.5.4 溶血与凝聚

按附录C检查。

5.5.5 过敏试验

取本品，加氯化钠注射液制成每1 ml中含5 mg的溶液，依《中国药典》2015年版四部通则1147法检查。

5.6 含量

5.6.1 总黄酮

按附录D检查。

5.6.2 羟基红花黄色素 A

按附录A检查。

6 检验规则

6.1 批次

注射用红花黄色素以同一批配制的药液，使用同一台冻干机，在同一生产周期内生产的均质产品为一批。

6.2 抽样

6.2.1 按《药品生产质量管理规范（2010年修订）》的规定要求进行取样。

6.2.2 每批抽取样品，于该批产品外包装工序生产的开始、中间以及结束，分为三个阶段抽样汇总得取样量，取样总量包括检验所需不少于100瓶，以及留样量不少于200瓶（每阶段取样量不少于总取样量的三分之一）。

6.3 出厂检验

每批产品须经本企业质检部门按本标准4中规定的全部项目抽样检验，经全检合格签发合格证后方可出厂。

6.4 型式检验

型式检验项目为本标准4中规定的全部项目，每批最少检验量不少于100瓶。

6.5 判定方法

6.5.1 产品质量指标合格判定过程中，“数值的修约及其运算”按《中国药品检验标准操作规程》进行。

6.5.2 全部检验项目结果符合标准规定为合格。有一项指标不符合标准规定时即判定为不合格，不得出厂。

7 标签和说明书、包装、运输和贮存

7.1 标签和说明书

应符合《药品说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理局令第24号）规定。

7.2 包装

应符合《药品生产质量管理规范（2010年修订）》规定。内包装采用7ml低硼硅玻璃管制注射剂瓶，外包装采用瓦楞纸箱包装。包装规格：10瓶/盒，50盒/箱，每瓶50mg。

7.3 运输和贮存

7.3.1 运输过程中应避光，搬运装卸时小心轻放，不得与有毒、有害及有腐蚀性等物质混装载运。

7.3.2 密封，避光，置阴凉处，不得与有毒、有害及有腐蚀性等物质混存。

8 质量承诺

8.1 本品在规定包装、贮存条件下，原包装有效期为24个月，临近有效期3个月退货。

8.2 过期退货药品管控 过期退货药品应按药品管理法和环境保护法的规定进行销毁处理。

8.3 应在24小时内对客户提出的异议或疑问作出处理响应，同时应客户要求提供留样、检测报告、复检相关数据和解决方案。

8.4 产品包装盒和外箱印制产品追溯码，建立完善销售发运记录。

8.5 成立药品不良反应监测领导小组、设立药品不良反应监测中心。对国家药品不良反应监测平台和企业收集的不良反应信息，经核对、分析、调查，按《药品不良反应报告和监测管理办法》（卫生部令第81号）的规定进行上报。

附录 A
(规范性附录)
羟基红花黄色素 A 含量的检查

A.1 色谱条件与系统适用性试验

以十八烷基硅烷键合硅胶为固定相；甲醇-乙腈-水-磷酸 (20 : 10 : 70 : 0.02) 为流动相；检测波长为 400 nm。理论板数按羟基红花黄色素 A 峰计算应不低于 3000。

A.2 对照品溶液的制备

精密称取羟基红花黄色素 A 对照品适量，加水制成每 1 ml 含 0.64 mg 的溶液，即得。

A.3 供试品溶液的制备

精密称取本品适量，加水制成每 1 ml 含 0.8 mg 的溶液，作为供试品溶液。

A.4 测定法

分别精密吸取上述对照品溶液与供试品溶液各 10 μ L，注入液相色谱仪，测定，即得。本品每瓶含羟基红花黄色素 A ($C_{27}H_{32}O_{16}$) 应为 36.0mg~50.0mg。典型色谱图如下：

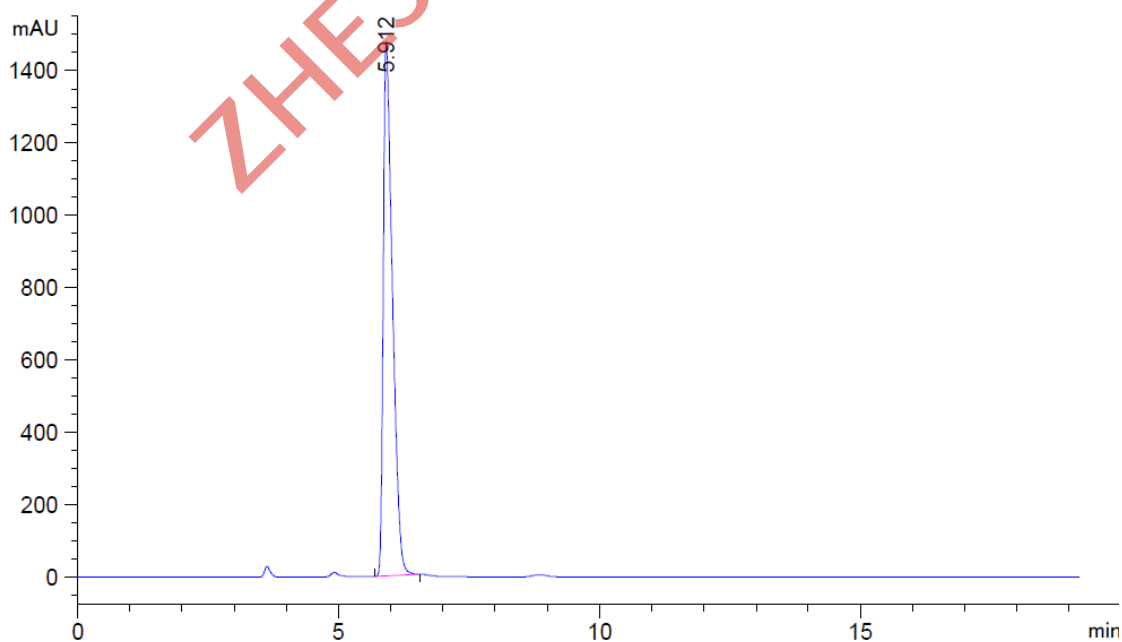


图 1 注射用红花黄色素含量系统适用性典型图谱

附 录 B
(规范性附录)
相关物质的检查

B.1 色谱条件与系统适用性试验

以十八烷基硅烷键合硅胶为固定相；以乙腈为流动相A、以0.05%磷酸为流动相B，按下表进行梯度洗脱；检测波长为230nm；柱温35°C。理论板数按羟基红花黄色素A峰计算应不低于5000。

表B.1 B.1 色谱条件与系统适用性试验

时间 (分钟)	A (%)	B (%)
0~55	0→30	100→70
55~65	30→0	70→100

B.2 参照物溶液的制备

精密称取羟基红花黄色素A对照品适量，加水制成每1ml含0.4mg的溶液，即得。

B.3 供试品溶液的制备

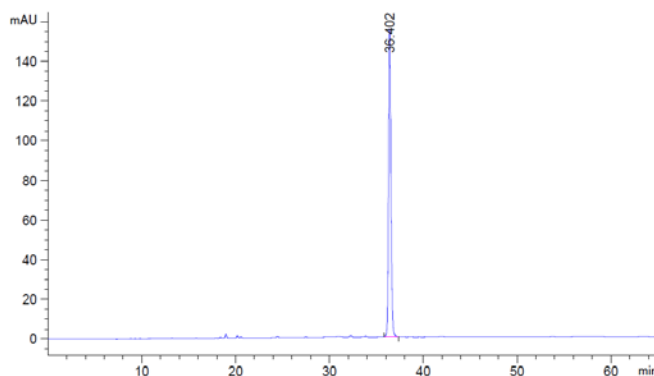
取本品1瓶，加水使溶解，并转移至50ml量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，用微孔滤膜(0.45 μm)滤过，取续滤液，即得。

B.4 测定法

分别精密吸取参照物溶液与供试品溶液各5 μl，注入液相色谱仪，测定，记录(0~65) min的色谱峰，以供试品色谱中羟基红花黄色素A峰面积的0.2%为最小积分峰面积，积分，计算，即得。

供试品色谱中，除羟基红花黄色素A峰外其他色谱峰面积总和不得超过总峰面积的19%。

典型色谱谱图如下：



图B.1 注射用红花黄色素相关物质系统适用性典型图谱

附 录 C
(规范性附录)
溶血与凝聚的检查

C.1 2%细胞混悬液的制备

取兔或羊血数毫升(约20 ml),放入含玻璃珠的三角瓶中振摇10分钟,或用玻璃棒搅动血液,除去纤维蛋白原,使成脱纤血液。加入0.9%氯化钠溶液约10倍量,摇匀,(1000~1500) r/min离心15分钟,除去上清液,沉淀的红细胞再用0.9%氯化钠溶液按上述方法洗涤2~3次,至上清液不显红色为止。将所得红细胞用0.9%氯化钠溶液配成2%的混悬液,供试验用。

C.2 供试品溶液的制备

取本品适量,用0.9%氯化钠溶液制成25 mg/ml的溶液,作为供试品溶液。

C.3 试验方法

取洁净试管7只,进行编号,(1~5)号管为供试品管,6号管为阴性对照管,7号管为阳性对照管。按下表所示依次加入2%红细胞悬液,0.9%氯化钠溶液或纯化水,混匀后,立即置37℃±0.5℃的恒温箱中进行温育,开始每隔15分钟观察1次,1小时后,每隔1小时观察1次,一般观察3小时。

表C.1 试验方法

试管编号	1	2	3	4	5	6	7
2%红细胞悬液/ml	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
生理盐水/ml	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	—
纯化水/ml	—	—	—	—	—	—	2.5
供试品药液/ml	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	—	—

如试验中的溶液呈澄明红色,管底无细胞残留或有少量红细胞残留,表明有溶血发生;如红细胞全部下沉,上清液体无色澄明,表明无溶血发生。若溶液中有棕红色或红棕色絮状沉淀,振摇后不分散,表明有红细胞凝聚发生。如有红细胞凝聚的现象,可按下法进一步判定是真凝聚还是假凝聚。若凝聚物在试管振荡后又能均匀分散,或将凝聚物放在载玻片上,在盖玻片边缘滴加2滴0.9%氯化钠溶液,置显微镜下观察,凝聚红细胞能被冲散者为假凝聚,若凝聚物不被摇散或在玻片上不被冲散者为真凝聚。

C.4 结果判断

当阴性对照管无溶血和凝聚发生,阳性对照管有溶血发生时,若供试品管中的溶液在3小时内不发生溶血和凝聚,判供试品符合规定,若供试品管中的溶液在3小时内发生溶血和(或)凝聚,判供试品不符合规定。

附 录 D
(规范性附录)
总黄酮含量的检查

D.1 对照品溶液的制备

精密称取羟基红花黄色素A对照品适量，加水制成每1 ml含0.7 mg的溶液，即得。

D.2 标准曲线的制备

精密量取对照品溶液(0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.4) ml，分别置10 ml量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀。以相应溶液作为空白，照紫外-可见分光光度法(《中国药典》2015年版四部通则0401)，在400 nm波长处测定吸光度，以吸光度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线。

D.3 测定法

精密称取本品适量，加水制成每1 ml含0.8 mg的溶液，精密量取1 ml，置50 ml量瓶中，照标准曲线制备项下的方法，依法测定吸光度，从标准曲线上读出供试品溶液中羟基红花黄色素A的重量，计算，即得。

本品每瓶含总黄酮以羟基红花黄色素A($C_{27}H_{32}O_{16}$)计，应为(36.5~50.0) mg。