

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.08.014

温度对注射用红花黄色素与6种溶剂配伍稳定性的影响*

陈虹¹,杨礼聪¹,赖芸¹,刘兴欣¹,唐燕^{1△},韩惟芳¹,李德勋²

(1. 云南省昭通市中医医院,云南 昭通 657000; 2. 云南省昭通市食品药品检验所,云南 昭通 657000)

摘要:目的 探讨不同温度下注射用红花黄色素分别与6种溶剂配伍后的稳定性。方法 采用高效液相色谱法测定样品中羟基红花黄色素A的含量。模拟临床用药浓度,分别将注射用红花黄色素与氯化钠注射液(NS)、5%葡萄糖注射液(GS)、10%GS、葡萄糖氯化钠注射液(GNS)、转化糖注射液及果糖注射液配伍后,分别置常温(10~30℃)、高温(35~37℃)、低温(4~8℃)下,考察8h内成品输液的外观、pH、不溶性微粒数量。结果 羟基红花黄色素A质量浓度在42.825~428.250 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好($n=6$),精密度、重复性试验的RSD均小于2.0%,平均加样回收率为99.64%,RSD为0.79%($n=6$)。8h内,6种成品输液均澄清,呈亮黄色,无肉眼可见异物,不溶性微粒数量均在药典规定范围内(少数特殊情况除外),pH无明显变化(除5%GS为溶剂的成品输液外,其pH在常温、高温、低温条件下的RSD分别为2.25%,3.86%,4.10%);不同温度下,羟基红花黄色素A含量无明显变化(RSD<1%),最低为98.31%。结论 3种温度环境下注射用红花黄色素与6种溶剂配伍后8h内稳定性较好。

关键词:注射用红花黄色素;温度;高效液相色谱法;配伍稳定性

中图分类号:R942

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)08-0061-04

Effect of Temperature on the Compatible Stability of Safflower Yellow for Injection Combined with Six Kinds of Solvents

CHEN Hong¹, YANG Licong¹, LAI Yun¹, LIU Xingxin¹, TANG Yan¹, HAN Weifang¹, LI Dexun²

(1. Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhaotong, Yunnan, China 657000; 2. Zhaotong Institute for Food and Drug Control, Zhaotong, Yunnan, China 657000)

Abstract: Objective To investigate the effect of different temperatures on compatible stability of Safflower Yellow for Injection combined with six kinds of solvents respectively. **Methods** The content of hydroxysafflower yellow A was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). After combining Safflower Yellow for Injection with Sodium Chloride Injection (normal saline, NS), 5% Glucose Injection (GS), 10% GS, Glucose Sodium Chloride Injection (GNS) and Invert Sugar Injection, Fructose Injection respectively, then they were placed under the normal temperature (10–30℃), the high temperature (35–37℃) and the low temperature (4–8℃). The appearance, pH and the number of insoluble particles of finished infusion within 8 h were investigated. **Results** The mass concentration of hydroxysafflower yellow A showed a good relationship with the peak area in the range of 42.825–428.250 μg/mL ($n=6$). The RSDs of precision and repeatability tests were less than 2.0%. The average recovery was 99.64% with the RSD of 0.79% ($n=6$). Six kinds of finished infusion were transparent with bright yellow color and no visible foreign matter, the insoluble particles number of them were in the range of the defined limits of the Chinese Pharmacopoeia (except for a few special cases). The pH of them had no significant change (except for finished infusion with 5% GS as solvent, which the RSDs of pH under the normal temperature, high temperature and low temperature were 2.25%, 3.86%, 4.10% respectively). The content of hydroxysafflower yellow A had no significant change under different temperatures, while the lowest content was 98.31%. **Conclusion** The compatibility of Safflower Yellow for Injection combined with six kinds of solvents within 8 h can be stable under three kinds of temperatures.

Key words: Safflower Yellow for Injection; temperature; HPLC; compatible stability

注射用红花黄色素的主要有效成分为羟基红花黄色素A,有活血、化瘀、通脉的作用,临床常用于治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)稳定型劳累性心绞痛^[1-2]、急性缺血性中风血瘀证^[3]、急性脑梗死^[4-5]、心肌缺血缺氧^[6-7]、心肌损伤^[8],改善神经功能^[9],防治术后深静脉血栓^[10]。其药品说明书中规定的用法用量为每次150 mg溶于250 mL氯化钠注射液

(NS)静脉滴注,未提及是否可选用其他溶剂,临床实际使用时常选择其他溶剂。陈小勇等^[11]抽取了使用注射用红花黄色素住院患者病历784份,发现配药溶剂与药品说明书标识不相符率为17.47%。故有必要考察常用溶剂与注射用红花黄色素配伍后的稳定性。中药注射剂与溶剂配伍后pH改变、药品放置时间过久、放置温度不适宜等因素会影响成品输液的稳定性^[12]。临床也

*基金项目:云南省科技厅计划项目[2017FF116(-050)]。

第一作者:陈虹,女,大学本科,副主任医师,研究方向为静脉用药合理性及PIVAS规范化建设与管理,(电子信箱)631107993@qq.com。

△通信作者:唐燕,女,白族,硕士,主任护师,研究方向为医院管理、医院药学及护理管理,(电子信箱)ty.1717@163.com。

常遇到药物调配完成后患者暂不能输注时,成品输液应在何种温度下贮存及应在多长时间内输注等问题的咨询。部分药品说明书中关于调配后成品输液的贮存条件、贮存时限等信息不完整,直接影响药品质量^[13]。注射用红花黄色素的药品说明书中并未明确标注其调配后的贮存条件(温度、时间等),且目前尚未见关于放置温度等贮存条件对该成品输液稳定性影响的研究报道。为此,本研究中考察了3种温度对注射用红花黄色素与NS、5%葡萄糖注射液(GS)、10%GS、葡萄糖氯化钠注射液(GNS)、转化糖注射液及果糖注射液配伍8 h内稳定性的影响,以期为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-2010型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);MS105 DU型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司);UC-7100S型超声波清洗机(美瑞泰克科技有限公司);AP-9925型真空泵(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);PHS-3B型pH计(上海仪电分析仪器有限公司);GZX-9246MBE型数显鼓风干燥箱(上海博迅医疗生物仪器有限公司);LG4-1000M3型冷藏展示柜(广州穗凌电器有限公司);GWF-8JA型微粒分析仪(天津天河医疗仪器有限公司);YJ-1450DA型医用净化工作台(苏州净化设备有限公司)。

1.2 试药

注射用红花黄色素(山西德元堂药业有限公司,批号为813020164,规格为每支150 mg);羟基红花黄色素A对照品(中国食品药品检定研究院,批号为111637-201810,含量93.1%)。5%GS(批号为AD190127C1)、NS(批号为AD190208L2)、10%GS(批号为AD190206B2)、GNS(批号为AD180409A1),均购自昆明南疆制药有限公司,转化糖注射液(四川美大康药业股份有限公司,批号为18091232),果糖注射液(江苏正大丰海制药有限公司,批号为1711181),上述6种溶剂规格均为每瓶250 mL。乙腈、甲醇均为色谱纯,其余试剂均为分析

纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Shim-pack VP-ODS柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-乙腈-0.02%磷酸水溶液(20:4:76, V/V/V);流速:1 mL/min;检测波长:403 nm;柱温:30℃;进样量:3 μL。

2.1.2 溶液制备

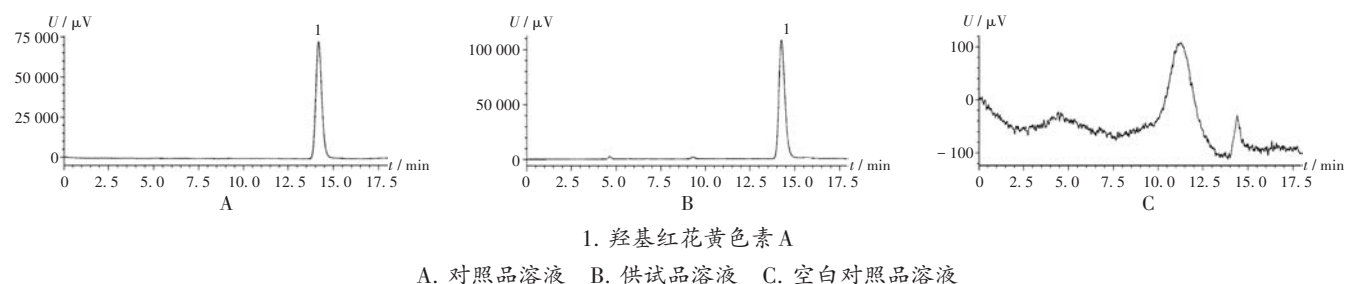
取羟基红花黄色素A对照品23 mg,精密称定,置25 mL容量瓶中,加甲醇溶解并定容,即得对照品溶液。取样品15 mg,精密称定,置25 mL容量瓶中,加25%甲醇定容,即得供试品溶液。以流动相作为空白对照品溶液。

2.1.3 方法学考察

系统适用性试验与专属性试验:分别取2.1.2项下3种溶液各3 μL,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相同保留时间处有相应色谱峰,理论板数按羟基红花黄色素A峰计应不低于3 000,分离度大于1.5,基线分离良好,且空白对照无干扰,专属性良好。详见图1。

线性关系考察:精密量取2.1.2项下对照品溶液0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL,置10 mL容量瓶中,加25%甲醇定容,摇匀,得质量浓度分别为42.825、85.650、171.300、256.950、342.600、428.250 μg/mL的系列对照品溶液。按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以峰面积(Y)为纵坐标、质量浓度(X, μg/mL)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 10\,248X - 58\,688$, $r = 0.999\,9$ ($n = 6$)。结果表明,羟基红花黄色素A质量浓度在42.825~428.250 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取2.1.2项下对照品溶液适量,按2.1.1项下色谱条件连续进样测定6次。结果羟基红花黄色素峰面积的RSD为0.47% ($n = 6$),表明仪器精密



1. 羟基红花黄色素A

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白对照品溶液

图1 高效液相色谱图

1. Hydroxysafflor yellow A

A. Reference solution B. Test solution C. Blank reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

度良好。

重复性试验:取样品6支,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量。结果羟基红花黄色素A平均含量为0.415 8 g/g, RSD为1.44%(n=6),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品15 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,加入对照品溶液适量,加25%甲醇定容,平行制备6份。按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率。结果见表1。

表1 加样回收试验结果(n=6)

Tab. 1 Results of the recovery test(n=6)

样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
6.341 0	6.387 0	12.745 9	100.28	99.64	0.79
6.407 5	6.387 0	12.758 0	99.43		
6.428 3	6.387 0	12.785 9	99.54		
6.461 5	6.387 0	12.834 5	99.78		
6.249 5	6.387 0	12.526 6	98.28		
6.249 5	6.387 0	12.670 0	100.52		

2.2 成品输液配伍稳定性考察

配伍、分组与环境:模拟临床用药,由同一操作人

员在水平层流洁净台内,取样品6支,分别加入250 mL NS、5%GS、10%GS、转化糖注射液、果糖注射液、GNS调配成品输液。每种溶剂对应的成品输液分为A组、B组、C组(每组4份),光照下分别置常温(10~30℃)、高温(35~37℃)、低温(4~8℃)条件下操作。

外观与pH:分别取各组成品输液适量,于0,1,2,5,8 h时观察澄明度、颜色及有无异物,并测定pH。结果6种成品输液均澄清、呈亮黄色、无肉眼可见异物。5%GS为溶剂的成品输液8 h内在常温、高温、低温条件下pH的RSD分别为2.25%,3.86%,4.10%,较其他组大,其余成品输液pH无明显变化。详见表2。

不溶性微粒:分别取各组成品输液适量,于0,0.5,1,2,5,8 h时,按2020年版《中国药典(四部)》规定的不溶性微粒检测法中光阻法测定每1 mL成品输液中粒径≥10 μm和≥25 μm的不溶性微粒数(药典规定分别不得超过25粒和3粒)。结果见表3。可见,3种温度下,6种成品输液中,除均在0 h时的10%GS、转化糖注射液、GNS外,其余溶液配伍后8 h内的不溶性微粒数量均在规范范围内。

羟基红花黄色素A含量:取各组成品输液适量,于0,1,2,5,8 h按2.2项下方法制备供试品溶液,按

表2 成品输液的pH考察结果(n=4)

Tab. 2 Investigation results of pH of finished infusion(n=4)

时间 (h)	NS			5%GS			10%GS			转化糖注射液			果糖注射液			GNS		
	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组
0	5.08	5.08	5.08	4.12	4.12	4.12	3.61	3.61	3.61	3.77	3.77	3.77	3.68	3.68	3.68	3.76	3.76	3.76
1	5.06	5.11	5.06	4.15	4.18	4.23	3.62	3.62	3.62	3.79	3.78	3.78	3.68	3.69	3.70	3.76	3.76	3.77
2	5.06	5.05	5.07	4.21	4.32	4.23	3.61	3.63	3.58	3.79	3.80	3.79	3.69	3.69	3.70	3.75	3.77	3.77
5	5.14	5.09	5.13	4.29	4.58	4.58	3.63	3.65	3.63	3.80	3.80	3.78	3.69	3.68	3.69	3.80	3.85	3.78
8	5.16	5.11	5.17	4.37	4.53	4.46	3.64	3.63	3.64	3.85	3.82	3.83	3.66	3.67	3.67	3.81	3.77	3.84

表3 成品输液中不溶性微粒数考察结果(个/mL,n=4)

Tab. 3 Investigation results of insoluble particles number of finished infusion(number/mL,n=4)

粒径	时间 (h)	NS			5%GS			10%GS			转化糖注射液			果糖注射液			GNS		
		A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组	A组	B组	C组
≥10 μm	0	15.0	15.0	15.0	11.6	11.6	11.6	18.6	18.6	18.6	23.4	23.4	23.4	6.5	6.5	6.5	17.8	17.8	17.8
	0.5	13.1	12.0	13.4	13.7	10.8	15.3	11.1	7.7	10.3	13.5	9.4	14.7	8.1	5.2	6.5	11.9	13.9	7.2
	1	12.6	9.8	10.4	12.6	9.9	11.5	7.7	6.6	8.0	10.7	8.2	11.7	6.0	5.2	4.8	10.9	8.6	11.1
	2	11.0	8.0	9.3	10.3	8.8	12.6	8.1	5.3	7.6	8.4	8.6	13.5	5.7	3.8	6.2	13.5	12.0	7.7
	5	4.6	4.0	9.9	5.0	3.6	8.7	6.2	4.1	7.4	5.5	3.4	7.8	5.7	2.6	4.4	5.2	4.2	6.1
	8	4.3	5.9	9.7	3.7	4.4	9.0	4.5	3.3	5.3	4.5	2.7	8.5	2.6	1.9	6.3	3.3	1.8	7.0
≥25 μm	0	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	9.2	9.2	9.2	8.2	8.2	8.2	1.1	1.1	1.1	7.0	7.0	7.0
	0.5	0.2	0.1	0.1	1.3	0.2	1.5	0.7	0.5	0.7	0.8	0.2	2.6	0.9	0.2	0.7	0.7	2.8	0.1
	1	0.5	0.1	0.1	0.8	0.6	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	1.5	1.9	0.3
	2	0.2	0.4	0.1	0.1	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.8	0.4	0.2	0.3	0.2	1.6	0.2
	5	0	0.1	0.1	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.1	0	0.3	0.8	0.2	0.7	0.7	0.4	0.1
	8	0.1	0.1	0.2	0.2	0	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1	0.4	0.6	0.1	0.1	0.3

表4 成品输液中羟基红花黄色素A相对含量测定结果(%, $n=4$)
Tab. 4 Determination results of relative content of hydroxysafflor
yellow A in finished infusion(%, $n=4$)

温度	时间(h)	NS	5%GS	10%GS	转化糖注射液	果糖注射液	GNS
常温	0	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	1	99.44	100.34	100.14	99.57	100.07	100.28
	2	100.85	100.34	100.51	98.85	99.34	100.19
	5	100.13	99.68	99.38	99.83	99.79	99.74
	8	100.15	99.25	99.32	99.12	99.57	99.35
高温	1	99.74	100.64	100.06	99.90	99.42	100.46
	2	100.32	100.37	98.31	99.15	98.79	100.28
	5	100.40	99.70	99.24	98.90	99.20	99.58
	8	100.24	99.25	98.49	98.41	99.00	99.73
低温	1	99.70	100.27	99.60	99.20	99.89	100.33
	2	100.42	100.24	99.99	99.16	100.97	99.95
	5	100.33	99.69	99.57	99.14	101.89	99.96
	8	99.92	99.38	99.06	99.12	99.78	99.79

2. 1. 1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并以0 h的含量为100%,分别计算其他时间点的相对含量。结果见表4。表明3种温度条件下8 h内不同成品输液中羟基红花黄色素A含量无明显变化($RSD < 1\%$)。

3 讨论

本研究中,注射用红花黄色素与10%GS、转化糖注射液、GNS的成品输液在0 h时的不溶性微粒数量超出药典规定,但其余时间段内均符合。这可能与成品输液的调配操作、局部药物浓度过高等原因有关,且温度、时间对不溶性微粒无明显影响,因此在调配过程中应注意操作,减少气泡、泡沫等的产生。另外,以5%GS为溶剂的成品输液pH变化较其他溶剂稍大,但其不溶性微粒数量在药典规定范围内,有效成分含量无明显变化,故推断pH变化对成品输液质量无明显影响。

羟基红花黄色素A对光和热不稳定^[14],当温度超过60℃时,加热一段时间后会水解^[15],而温度较低时稳定性较好^[16]。本研究中设置的3种温度下,注射用红花黄色素与6种溶剂配伍8 h内羟基红花黄色素A含量均较稳定。由于药品说明书中未要求避光,且其成品输液在临床使用时未采取遮光措施,加之试验组别多,故未设置遮光组,这也是本研究的不足之处。临床实际应用过程中,若患者不能及时输注,成品输液放置的温度及时间等仍是影响输液质量和安全的因素和常见问题。因此,进行此类研究有一定的必要性。

本研究结果表明,注射用红花黄色素与6种常用溶剂配伍8 h内稳定,这与陈欢等^[17]的研究结果一致。本研究结果可作一定的参考,但需注意,溶剂选择也与中药注射剂药品不良反应的发生相关^[18],放置的温度不

适宜或时间过久等原因也会影响成品输液质量^[12],临床应用时应尽量遵循药品说明书。

综上所述,本研究中探讨了放置温度等贮存条件对红花黄色素成品输液质量安全的影响,以期督促厂家加强对静脉输注药品调配后稳定性的研究,明确贮存条件、时限等在药品说明中的标注。

参考文献

- [1] 许香梅,王晓燕,刘曙光,等. 红花黄色素注射液用于心绞痛治疗的临床效果及对患者心脏保护作用研究[J]. 中药材, 2017,40(9):2209-2211.
- [2] 唐立明,白云,陈梅芳,等. 注射用红花黄色素治疗冠心病心绞痛100例临床观察[J]. 中医临床研究,2017,9(1):69-71.
- [3] 秦劲晨,梁伟雄,温晓文,等. 注射用羟基红花黄色素A治疗急性缺血性中风血瘀证疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016,22(21):157-161.
- [4] 吉智,范秀博. 注射用红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(2):158-162.
- [5] 郭慧敏,李泽宇,孙丽君,等. 红花黄色素注射液治疗急性脑梗死患者的临床效果观察[J]. 广西医科大学学报,2016, 33(5):886-888.
- [6] 梁鸿光. 注射用红花黄色素治疗冠心病心肌缺血的临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志,2017,27(6):53-54.
- [7] 沈冰冰,张松,朱启仁,等. 羟基红花黄色素A减轻大鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤[J]. 基础医学与临床,2018,38(4):480-484.
- [8] 褚永果,齐洪娜,刘晓婷,等. 红花黄色素治疗严重脓毒症患者的心肌损伤[J]. 中成药,2017,39(4):706-710.
- [9] 汪涛,马进海,张广华. 红花黄色素注射液对高原地区颅脑损伤大鼠血浆CGRP含量及神经功能评分的影响[J]. 中药材, 2017,40(3):699-702.
- [10] 刘玉波,孙岩,阎姝. 红花黄色素联合低分子肝素钙预防骨科术后深静脉血栓Meta分析[J]. 中国中西医结合外科杂志,2019,25(1):26-29.
- [11] 陈小勇,彭其胜,邓芳,等. 784例注射用红花黄色素临床应用合理性分析[J]. 中国药业,2016,25(4):89-90.
- [12] 王秋婷,苗秋丽,张杰,等. 不同溶媒对中药注射剂稳定性和安全性的影响[J]. 中成药,2019,41(1):233-237.
- [13] 胡雪,刘雅娟,刘鑫,等. 静脉输注药品调配后的贮存信息标注情况调查与建议[J]. 中国医院药学杂志,2018, 38(22):2377-2379.
- [14] 李秀梅,黄罗生,富志军. 光照条件对红花黄色素稳定性的影响[J]. 海峡药学,2011,23(5):64-66.
- [15] 王慧,张立伟,晋民杰,等. 羟基红花黄色素A稳定性研究[J]. 太原科技大学学报,2010,31(1):81-84.
- [16] 张国霞,王维波,陈德道,等. 红花中羟基红花黄色素A的加速稳定性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(15):86-88.
- [17] 陈欢,邓芳,陈小勇,等. 注射用红花黄色素与7种输液的配伍稳定性考察[J]. 中国药师,2018,21(2):371-373.
- [18] 钱萍. 中药注射剂溶媒选择统计分析[J]. 中医药临床杂志, 2015,27(9):1316-1318.

(收稿日期:2021-07-16;修回日期:2021-09-13)