

Modernized Production of Principles and Applications of
Traditional Chinese Medicine Injection

中药注射剂现代化生产 原理与应用

萧伟 著

 人民卫生出版社

Modernized Production of Principles and Applications of
Traditional Chinese Medicine Injection

中药注射剂现代化生产 原理与应用

萧伟 著

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药注射剂现代化生产原理与应用 / 萧伟著. —北京: 人民卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-26114-2

I. ①中… II. ①萧… III. ①中草药 - 注射剂 - 中药加工
IV. ① R282.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 040144 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

中药注射剂现代化生产原理与应用

著 者: 萧 伟

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市君旺印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23

字 数: 587 千字

版 次: 2018 年 8 月第 1 版 2018 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-26114-2

定 价: 89.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

中医药学体现了中华民族具有优秀特质的文明，“天、道、自然”一体，动态变化流转的整体观、治未病与辨证论治是其核心内容。2017年7月1日，中医药法正式实施，国务院学位委员会、科技部于20世纪80年代初确定中医学与中药学为一级学科。进入后现代高概念大数据时代迎来了前所未有的学科产业事业发展机遇期。中医药在全球传染病与感染性疾病的防治取得了重大成就，尤其在防控与治疗SARS与人禽甲型H₁N₁、H₇N₉流感的过程，中医药学发挥了积极作用。对于危重病使用中药注射液救治的疗效被中医药应对突发卫生公共事件专家委员会认可与推荐，也被国家卫生主管部门和WHO重视。我认为上百种中药注射液研发成功，通过安全性有效性的上市后再评价，运用现代科技控制药品质量和规范工艺过程的确是一项创举。

中药注射剂是传统医药理论与现代生产工艺相结合的产物，具有中医药疗效特点，适用于急重症与给药途径难以口服的病人使用，在临床具有不可替代性。但是，由于现代生产技术引入率低，生产工艺及成分转化相关性内涵不清晰，生产全过程质量控制手段缺乏，制约了中药注射剂产业发展。中药注射剂现代化生产是提升制剂质量的关键，是实现生产过程精准化、自动化，保障临床用药安全，促进中药注射剂产业可持续发展的重大战略问题。

中药注射剂是从中药单方或复方中提取的有效物质（包括提取物、有效部位或有效成分）制成的无菌溶液、混悬液以及供临床使用前配成溶液的无菌粉末等注入人体的药品。目前，已上市中药注射剂品种共134个，涉及批准文号978个，存在同一品种多企业生产、处方药物组成复杂的现状，给其工艺生产的质量控制带来了挑战。如何实现同一品种的质量均一性，在中药注射剂现

代化生产控制中显得尤为重要。中药注射剂中生产过程成分转移、转变规律的明确，复杂溶液环境的内涵阐释，过程控制技术的现代化，决定着制剂质量及安全。

萧伟教授及其中药注射剂研发团队，针对行业和社会发展的重大问题和迫切需求，将中医药理论“理、法、方、药、剂、功、质、效”与现代生产技术相结合，围绕中药注射剂现代化生产原理与应用中存在的技术难题，学习借鉴国内外现代制药技术，与中药注射剂生产特点相结合，进行集成创新，成功运用智能化中药注射剂生产线，促进了中药注射剂行业由传统粗放式生产控制朝向智能精细化的转变，建立起中药注射剂示范生产线，以实现中药注射剂现代化生产控制的目的，对行业和社会具有重要的现实意义和长远的战略意义。

《中药注射剂现代化生产原理与应用》一书是由萧伟教授领衔，组织我国中药注射剂领域专家学者和注射剂生产一线的企业家及技术人员共同编著的学术著作。创新性地将中药注射剂生产过程中成分流转变、质量传递的可溯源化与中药注射剂质量提升有机结合，系统论述了中药注射剂的发展史、生产概况、生产过程成分转移转变、复杂溶液及制剂制备、生产工艺与质量控制、过程控制与检验、可溯源信息化、质量提升。以热毒宁注射液和银杏二萜内酯葡胺注射液生产过程控制的实例分析，构建了中药注射液现代化生产的理论基础和技术体系，对中药注射剂的生产和质量控制具有较强的指导意义。该专著将生产实践中具有代表性的研究实例与关键工艺相结合，有效的阐明了生产环节与成分传递规律的理论内涵，为生产工艺提升和质量全面控制奠定了基础。因此，该专著是一本指导性较强的应用基础性学术专著，既有理论

的探索创新，又有丰富的实践案例，确是一份系统性与描述性结合的现代科技成果。它对推动我国中药注射液生产行业的健康发展起到了重要技术支撑作用。

深知行业需求，恰逢本书付梓之际，希望该书的出版能为从事和关心我国中药注射剂生产、科研和管理的工作人员提供帮助。萧伟教授邀为作序实为对我的信任，虽在病中康复阶段不敢懈怠有利民嘉惠医林，谨以数语乐观厥成。

中央文史研究馆员

王永炎

中国工程院院士

丁酉孟秋

前言

中药即中医理论指导下的用药，经历了数千年发展而成为中国特有药物。其中，中药注射剂作为传统医药理论与现代生产工艺相结合的产物，满足了中医临床急救药的需要，改变了治疗急重病症唯西药至上的局面，在医疗实践中发挥了无可替代的作用。我从事中成药生产三十五年有余，从原国营企业的“连云港中药厂”发展成为以现代中药制造为特色的“江苏康缘药业股份有限公司”，全程经历了中药制药技术的发展，企业也正是在中药制剂的升级、革新中快速发展，如桂枝茯苓胶囊的精制中药是康缘药业现代中药生产的加速器，而热毒宁注射液智能化生产在全国走在了中药现代制造的最前沿。

中药制药现代生产过程，主要目标有两个：一是将有效成分尽量转移到制剂中去，而无效甚至有害物质尽量去除；二是如何做到产品的优质及批次质量的均一性。基于上述两点，中药注射剂的生产，面临的生产应用问题及技术含量远远高于普通口服制剂，尽管有些中药注射剂工艺原始、简单，但生产过程控制是完全不同的，无论是无效甚至有害物质的去除，还是产品质量的控制，注射剂的生产控制达到了最高要求。因此，中药注射剂的生产原理涵盖了整个中药制药行业。基于本人数十年的生产实践体会与经验，加上团队十多年致力于中药精制技术的研究与应用，将大量实践经验进行总结或理论提升，在团队的支持下我终于决心以中药注射剂为突破口，以中药生产的问题解决为出发点，整理一本中药制药理论与实践相结合的专著，经过一年多的耕耘，也非常感谢人民卫生出版社的大力支持，《中药注射剂现代化生产原理与应用》终于成稿与大家见面了。

本书对我国中药注射剂的概况与特点进行了全面总结，包含中药注射剂的发展历程、现实状况与发展趋势。在此基础上，重点介绍了中药制药的核心内容：中药注射剂生产过程的成分“转移”与“转化”，通过中药注射剂生产实践的大量实例，根据中药成分理化性质，关联分子作用力理论与注射剂成分精制应用，阐述成分转移规律、理论与实际应用；而中药注射剂都是经过高温、高压的处理工艺的，采用理论与注射剂实例相结合方式，解析中药注射剂生产过程的成分转变，对中药注射剂进行规律性总结及关键影响因素的深入探讨、为中药注射的成分转变控制提供了借鉴与理论基础。

中药注射剂是特殊的溶液制剂，中药溶液复杂的影响明显而突出，本书从中药溶液中成分存在状态、中药溶液复杂体系进行理论阐述，进而结合中药注射剂实例，进行溶液体系因素对中药注射剂生产影响的介绍，为中药注射剂生产过程中分散节点的控制提供了理论指导。本书还结合中药注射剂的主要生产过程或环节，理论联系实践，对提取、精制、浓缩、干燥、灭菌等重要生产环节的控制进行解析，对注射剂生产关键技术如膜分离技术进行了药品生产质量管理规范 GMP (good manufacturing practice) 要求的实用性理论介绍，为中药注射剂生产提供了丰富的实例性指导。

中药制剂质量控制中均一性控制是生产的技术瓶颈，以中药注射剂尤为突出。为此，本书全面介绍了中药注射剂质量一致性控制、安全性控制的关键技术与方法。为配合中药注射剂从原料到成品的全过程控制，系统地介绍了中药注射剂质量传递的可溯源信息化，结合现代中药注射剂质量提升的研究与进展，系统阐述了中药注射剂质量提升的探索思路与实践体会。本书以实例关联理论，以康缘药业的龙头产品“热毒宁注射液”、“银杏二萜内酯葡胺注射液”作为实

目 录

例性的生产实践应用展示给大家，包括热毒宁注射液在研发过程中通过系统的化学成分研究、网络药理学预测及多模型体内外活性评价，建立从药材－中间体－制剂的指纹图谱与多成分的定量检测和近红外在线的全过程监控体系，形成了该产品的有效性保证体系，为中药注射剂现代化生产控制、智能化生产、全过程质量控制及临床监控与应用提供了详实的实例或参考性素材。

本书在编写过程中得到国内制药行业专家的诸多支持，包括中国工程院院士及制药行业专家学者，特别是江苏康缘药业现代中药研究院及南京中医药大学中药制药教学团队等同仁的协助，在此一并感谢。由于时间限制及中药复杂体系研究发展的客观历史因素，本书在编写过程中有诸多不成熟或不严谨之处，希望大家在学习体验或生产实践中勘误或提出改进性宝贵意见。希望该书的出版发行，能对中药制药同行提供有益的参考与帮助，更希望能对中药制药企业尤其是中药注射剂生产厂家的产品质量提升有所帮助并造福于民。

萧 伟

2017 年 12 月 20 日

目 录

01	中药注射剂现代生产概况	001
	第一节 中药注射剂的概况与特点	002
	第二节 中药注射剂工艺总结	016
	第三节 中药注射剂现代生产技术应用研究	031
	第四节 现代中药注射剂的应用与展望	036
02	中药注射剂生产过程的成分转移	043
	第一节 成分理化性质与成分转移	045
	第二节 分子作用力与注射剂成分精制	072
	第三节 注射剂制备与增加水溶性原理	085
	第四节 大分子特性与注射剂制备	087
03	中药注射剂生产过程的成分转变	093
	第一节 中药注射剂常见化学反应	094
	第二节 中药注射剂成分的化学反应概况	108
	第三节 中药注射剂成分转化的关键因素	116
	第四节 中药注射剂成分转化的生产控制	121
04	中药复杂溶液及注射剂制备	125
	第一节 中药溶液的成分存在状态	126
	第二节 中药溶液的复杂体系	135
	第三节 复杂溶液体系对中药注射剂生产影响	140
05	中药注射剂的生产工艺与质量控制	147
	第一节 中药注射剂原料的提取	149
	第二节 中药注射剂原料的精制	163

06 中药注射剂质量的过程控制与检验 189

- 第一节 现代中药注射剂质量的一致性控制 190
- 第二节 中药注射剂临床应用的安全性问题 204
- 第三节 中药注射剂安全性的检测技术与发展 213

07 中药注射剂质量传递的可溯源信息化 225

- 第一节 中药可溯源信息系统的特征 228
- 第二节 中药生产可溯源信息化的软件特征 231
- 第三节 溯源常用技术及实现形式 234
- 第四节 中药生产的可溯源信息建立的重要性及意义 238
- 第五节 中药注射剂可溯源信息建立 243

08 现代中药注射剂质量提升的研究 249

- 第一节 中药注射剂质量提升的意义 251
- 第二节 中药注射剂再评价的技术要求 259
- 第三节 中药注射剂质量提升的探索与实践 266

09 热毒宁注射液现代化生产应用 277

- 第一节 热毒宁注射液质量控制研究 279
- 第二节 热毒宁注射液的原药材质量控制 294
- 第三节 热毒宁注射液智能化生产 316
- 第四节 热毒宁注射液的临床应用研究 325

10 银杏二萜内酯葡胺注射液生产控制 333

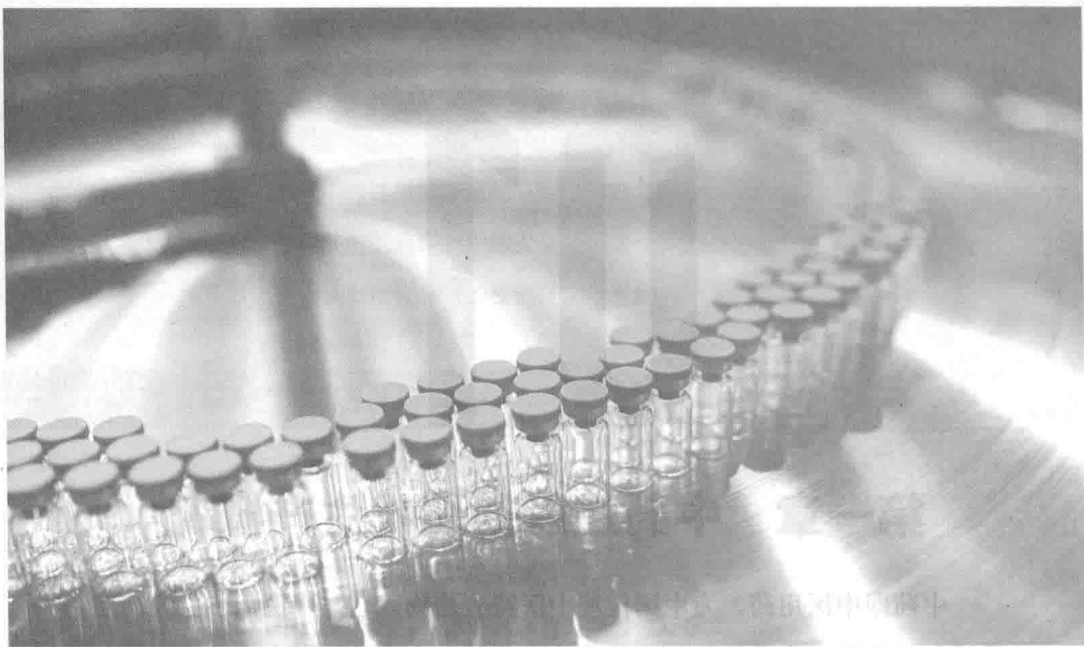
- 第一节 银杏二萜内酯葡胺注射液工艺特色 335
- 第二节 银杏二萜内酯葡胺注射液无菌控制 339
- 第三节 银杏二萜内酯葡胺注射液的均一性与检验 347

01

第一章 中药注射剂现代生产概况

中药即中医用药，为中国传统中医特有药物，它与中医同步，经历了数千年的发展。中药按加工工艺分为中药材、中成药，而中成药按照给药方法分为口服、外用及注射给药。其中，中药注射剂是中药现代化的延伸，虽然中药注射剂仅有70年的历史，使用历史不超过40年，但是发展迅速，已经成为中医临床用药的重要剂型之一。



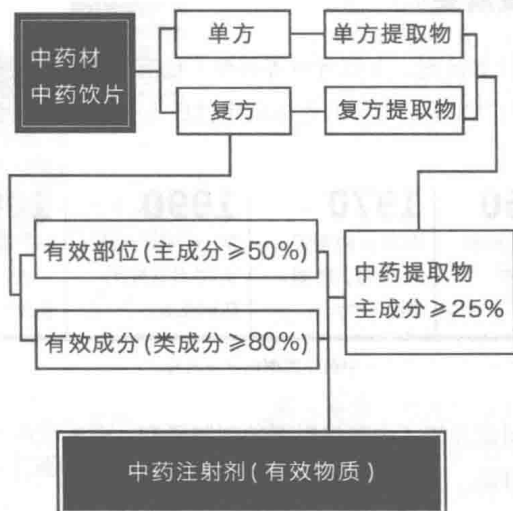


第一节 中药注射剂的概况与特点

中药注射剂是指以中医药理论为指导，采用现代科学技术和方法，从中药单方或复方中提取有效物质（包括提取物、有效部位或有效成分）制成的无菌溶液、混悬液以及供临床使用前配成溶液的无菌粉末等注入人体的药品，包括肌内注射、穴位注射、静脉注射和静脉滴注等给药形式的制剂。

中药材中所含的化学成分非常复杂，无论是单味中药还是复方中药注射剂，其成分组成复杂且结构类型呈现出多样性。一般情况下，中药注射剂需经过科学的精制分离，特别是去除对人体产生不良反应的大分子物质，才能适合于注射给药，且功能主治也与其处方中药的药性相一致。

定义中的有效物质可以是有效成分、有效部位以及一般中药提取物。其中，有效成分是指中药中提取分离出来的以单一成分为主的提取物质，主成分的含量须达到 90% 以上；有效部位是指从中药中分离制备的结构相近的一类化合物或几类的组合物，其中这类成分或组合物的大类成分的含量总和达到 80% 以上；中药提取物是以中药（单方或复方）为原料，按常规方法制备获得的精制程度不高的可供注射用的药用成分部位。



在之后颁布的《中药、天然药物注射剂基本技术要求》中要求，中药注射剂中所含成分应基本清楚，应对中药注射剂总固体中所含成分进行系统的化学研究，多成分制成的中药注射剂，总固体中结构明确成分的含量应不少于 60%，可测成分应大于总固体量的 80%，经质量研究明确结构的成分，应当在指纹图谱中得到体现，一般不低于已明确成分的 90%。这个标准被行业内称之为“689”原则，但根据目前研究情况，这样的标准比较高，绝大多数传统品种很难达到要求。

随着中药注射剂的不断完善与发展，其中有些单一中药成分的注射剂在药品注册时是按化学药品类别进行申报的，但如果其功能主治仍然与其原料中药的药性直接相关，其实质仍可属于中药注射剂范畴，比如葛根素注射液、黄芩苷注射液等。但是，如果将中药中的有效成分经过结构确证后，再经过人工合成制备或结构修饰再制得的注射液，例如盐酸川芎嗪注射液、甘利欣注射液、炎琥宁注射液等，则不属于中药注射剂。

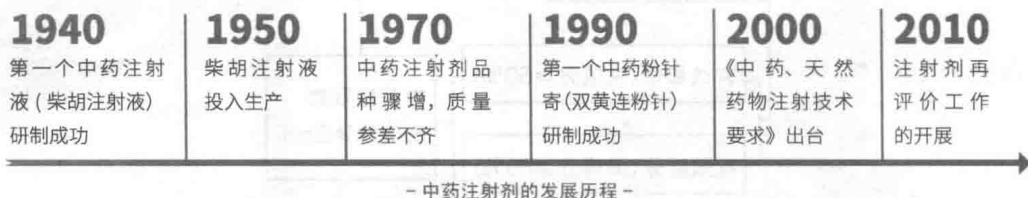
中药注射剂中绝大部分为注射液，特别是 20 世纪七八十年代研制的大部分是肌肉注射剂，如复方大青叶注射剂、板蓝根注射液等。

部分肌肉中药注射剂在现代研究及临床应用的基础上，通过改变给药途径扩展到了静脉注射的给药方式，由于前期基础研究不足，有的品种给药途径改变后在临床上出现了显著的不良反应，如鱼腥草注射液。20 世纪 90 年代之后，随着中药注射剂研究的深入及剂型的临床适宜性改革，出现了如注射用血塞通、注射用双黄连等为代表的注射用粉针剂以及丹参滴注液为代表的中药输液剂，有些中药挥发油如鸦胆子油乳注射液制成了非水溶液型的注射乳剂。

中药注射液的穴位注射是中医特色治疗。现代研究表明，穴位注射疗法可以在小剂量的情况下，在短时间内产生与大剂量静脉注射等强度或者比之更强的药效。尤其在穴位主治作用与药物药理作用相一致时，表现出最强的穴药疗效，具有穴效药效“叠加效应”。穴位药效既具有药物原有药效学特性，又见效快，在未吸收或未达有效血浓度前即产生强大的药效，说明穴位注射药效与经络参与有关，穴位注射综合作用包括针刺样作用、药物循经作用、药物与腧穴相互作用等。

一、中药注射剂的发展史

与传统的中药剂型（比如汤剂、丸散膏丹等剂型）已有上千年的使用历史相比，中药注射剂的发展时间较为短暂，但是其发展的规模及临床应用已成为中药临床治疗的重要部分。



20 世纪 30 年代，我国就开始了中药注射剂的创制研究，由于注射剂生产技术及基础条件薄弱，关键技术被西方国家封锁，所以进展比较缓慢。

20 世纪 40 年代，第一个中药注射剂——柴胡注射液的研制成功标志着中药注射剂的诞生，具有里程碑性质的历史意义。

首先，抗日战争时期，革命根据地缺医少药，卫生条件落后，而柴胡注射液的成功研制挽救了数以千计的生命。其次，柴胡注射液的研制突破了技术和环境的壁垒。根据地的卫生条件极其落后，生产技术空白，设备无法保障，而注射剂对药物提纯、精制及制备的洁净度的要求极高，研发单位（利华制药厂）利用最原始的高温蒸煮方式对所有器具进行灭菌消毒，集聚了民族医药人的智慧，优化了水蒸气蒸馏精制方法，研制成功了举世瞩目的中药注射液。可以认为柴胡注射液研制成功是一大创举，是中药制药的智慧结晶。柴胡注射液的问世，不仅为临床提供了一种卓有良效的药品，而且标志着中药注射剂时代的到来，使传统中医药在危急重症领域发挥积极作用的设想成为可能。柴胡注射液虽然为针剂，其给药方式与传统口服不同，但是其主要功效中仍然具有柴胡“透表泄热”的药性，基本保留了中药的主要特征，是典型的中药注射剂。1954 年 12 月，武汉制药厂将柴胡注射液投入生产，使之成为国内工业化生产的第一个中药注射剂品种。



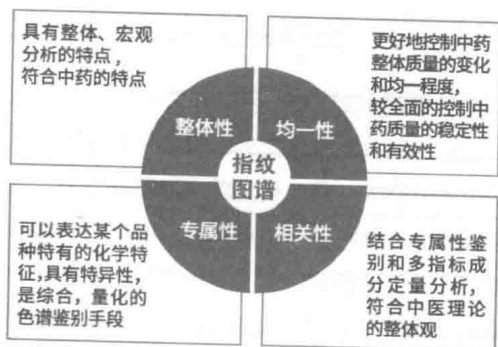
利华制药厂原址

20 世纪 50 年代中期到 60 年代初，新中国正处于战后的恢复期，工农业百废待兴。

在柴胡注射液成功研制的影响下，中药注射剂研制也有一定的发展，先后有“抗 601 注射液”、“板蓝根注射液”等 20 多个品种研制成功并用于临床。

20 世纪 70 年代前后，中药注射剂在临床上广泛使用，因其疗效明显，逐步被人们认识并接受，商品及市场价值凸显。

这一时期，全国各地试制的中药注射剂品种骤增，有资料报道的就有 700 多种。这些品种都是基层研制，直接在省级机构注册，并没有统一的国家标准。由于技术落后，基础研究不足且盲目性大，导致了产品质量无法得到保障，现在仅剩下少量有临床价值的品种。



1990年，双黄连粉针剂作为世界上第一支中药粉针剂诞生，并进入工业化生产。

20世纪90年代后，国家颁布了一系列法律法规及药品标准来加强对中药注射剂的监管，以确保中药注射剂的质量、疗效并促进中药注射剂的合理规范化发展。《中药注射剂研制指导原则》《中药注射剂研究的技术要求》《加强中药注射剂质量管理》等先后出台。

2000年8月，发布《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求（暂行）》。

规定要求，中药注射剂在固定中药材品种、产地和采收期的前提下，需制定中药材、有效部位或中间体、注射剂的指纹图谱；并对各种指纹图谱制定了详细的技术标准。

2002年12月1日起施行的《药品注册管理办法（试行）》等法规对中药注射剂的研究有了明确的技术要求。

2004年2月，国家食品药品监督管理局（State Food and Drug Administration）SFDA制定《提高国家药品标准行动计划》。

计划中提出，用3~5年的时间，实施提高国家药品标准的行动计划，实现国家药品标准的检测技术达到国际先进水平。对《中成药部颁标准（1-20册）》中的74个注射剂品种落实指纹图谱的标准提高工作，中药注射剂成为指纹图谱应用的重点领域。

2006年6月1日，SFDA通告由于中药注射剂在临床使用中存在严重不良反应，因此在2006年6月29日SFDA发布了《关于加强中药注射剂注册管理有关事宜的通知（征求意见稿）》。

由于中药注射剂不良反应的增多，在全国范围内暂停使用鱼腥草注射液等7种注射剂，暂停受理和审批鱼腥草注射液等7种注射剂各类注册申请。旨在规范中药注射剂的研究、生产，整体提高中药注射剂的质量，保障人民用药安全、有效。

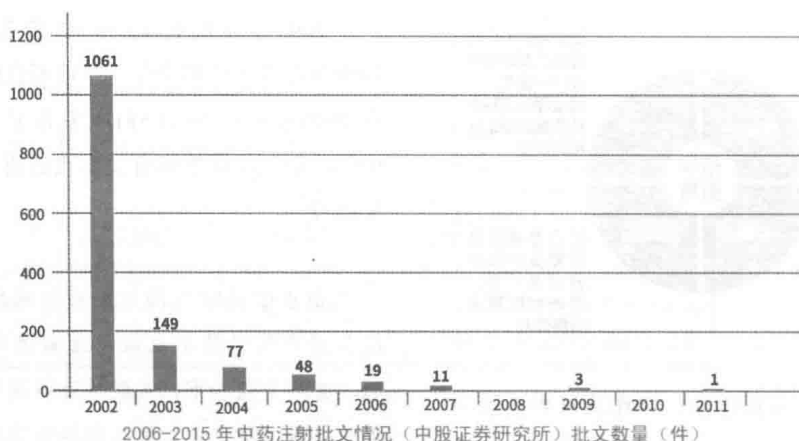
2007年12月6日，SFDA发布了《中药、天然药物注射剂基本技术要求》。

要求从安全性、有效性、必要性三个方面提高了研发中药注射剂的门槛，也为中药注射剂再评价提供了重要依据。至今，多个关于中药注射剂安全性再评价的通告相继发布，中药注射剂现代化生产的需求也提上日程。

2010年，SFDA组织制定了中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术原则。

这些原则涉及非临床研究、临床研究评价、生产工艺评价、质量控制评价、企业对中药注射剂风险控制能力评价、风险效益评价、风险管理计划指导，以规范和指导中药注射剂安全性再评价工作。

中药注射剂经过几十年的发展，已经形成100个品种，1千多家生产批文的重要生产剂型。但其中大部分是在2002年之后标准转正的老品种，而新研发的品种相对较少。



随着中药产业的大发展, 中药新产品研发已经作为很多中药企业的产业战略, 近些年中药注射剂的研发已成为中药现代化的热点方向之一^[1]。

有关中药注射剂重要政策见表 1-1。

表 1-1 有关中药注射剂重要政策一览表

时间	部门	政策法规
1993 年 4 月	原卫生部	《中药注射剂研制指导原则》
1999 年 11 月	原药监局	《中药注射剂研究的技术要求》
2000 年 4 月	原药监局	《关于加强中药注册管理有关事宜的通知》
2005 年 6 月	原药监局	《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂定)》
2006 年 6 月	SFDA	《关于暂停使用和审批鱼腥草注射液等 7 个注射剂的通告》
2007 年 12 月	SFDA	《中药、天然药物注射剂基本技术要求》
2008 年 12 月	原卫生部、SFDA、 国家中医药管理局	《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》
2009 年 1 月 13 日	SFDA	《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》
2009 年 7 月 16 日	SFDA	《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》
2010 年 4 月 29 日	SFDA	《关于做好 2010 年中药注射剂安全性再评价工作的通知》
2010 年 9 月 29 日	SFDA	《关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则的通知》
2011 年 4 月 6 日	SFDA	《关于做好 2011 年中药注射剂安全性再评价工作的通知》
2012 年 10 月 29 日	SFDA	《国家食品药品监督管理局安监司关于拟淘汰部分中药注射剂品种征求意见的函》