

中药注射剂研制 指导原则及有关规定汇编

中国中医研究院中药研究所编印

一九九三年四月

中药注射剂研制

指导原则及有关规定汇编

中国中医研究院中药研究所编印

一九九三年四月

前 言

为配合卫生部颁发《中药注射剂研制指导原则（试行）》的实施。我们特登载《中药注射剂研制指导原则（试行）》原文；并选载中华人民共和国药典一九九〇年版；卫生部部颁标准；新药审批办法中有关中药注射剂研制、检测技术要求的规定汇编成册，以方便大家在研制中药注射剂时应用。

中国中医研究院中药研究所

一九九三年四月

目 录

一、中药注射剂研制指导原则(试行)	1
附件一 有关安全性试验项目及要求	5
附件二 质量标准的内容及项目要求	7
二、中华人民共和国药典 一九九〇年版 (摘录)	11
附录 注射剂	11
pH 值测定法	14
溶液颜色检查法	16
重金属检查法	19
砷盐检查法	21
炽灼残渣检查法	24
热原检查法	24
无菌检查法	26
异常毒性检查法	31
三、中华人民共和国卫生部部标准 WS ₁ -362 (B-121) —91	
澄明度检查细则和判断标准	32
四、新药审批办法《有关中药部分的修订和补充规定》	
(一九九二年九月一日起施行) (摘录)	38
附件二 制剂申报资料项目	38
附件四 药理研究的技术要求	41
附件五 毒理研究的技术要求	43
附件七 质量标准研究的技术要求	45
附件八 质量稳定性研究的技术要求	52
附件九 质量标准用对照品研究的技术要求	55
五、新药审批办法(一九八五年七月一日起施行) (摘录)	
.....	56
附件五 新药药理, 毒理研究的技术要求	56

一、中药注射剂研制指导原则(试行)

(一九九三年四月)

中华人民共和国卫生部制定发布

为了提高中药注射剂的研制水平,加强研制的指导和管理,使其达到安全、有效、可控、稳定的要求,促使研制工作进一步规范化,科学化,标准化。除执行《中国药典》现行版制剂通则注射剂项下有关规定及《新药审批办法——有关中药部分的修订与补充规定》(以下简称《规定》)中有关规定外,针对中药注射剂的特点,特制定本指导原则。

一、中药注射剂是以中医药理论为指导,采用现代科学技术和方法,从中药、天然药物的单方或复方中提取的有效物质制成的可供注入人体内包括肌肉、穴位、静脉注射和静脉滴注使用的灭菌制剂,以及供临用前配制成溶液的无菌粉末或浓溶液。

二、中药注射剂的研制应根据中医急、重症用药需要的原则,或以注射给药其疗效能明显优于其他途径给药者。

三、中药注射剂在新药审批管理中,属于中药新药第二类范围,因此其申报资料项目、相关的技术要求和管理规定等均按第二类要求进行。

四、制备中药注射剂的单位必须具有制备注射剂的技术力量、设备条件和制备环境。

五、处方

1、处方应体现源于中医药,发展中医药的原则。

2、应以中医药理论、文献古籍、经验或现代有关该品种研究成果等情况来阐述选题目的与处方依据。

3、复方组成一般应无配伍禁忌。处方药味宜少而精。

4、处方组成可以是单方或复方。处方中的组份可以是有效成分、有效部位、净药材。

5、以有效成分为处方组份的，系指从中药材中提取的单一化学成分，须按一类新药要求报送相应资料，并随制剂一起申报审批。

6、以有效部位为处方组份的，系指从中药材，天然药物中提取的非单一化学成分，须按二类新药要求报送相应资料，并随制剂一起申报审批。

7、单方中的药材必须符合国家药品标准。若药材原为省、自治区、直辖市药品标准的，必须补报相应资料，连同省级药品标准资料按三类药材的要求一并整理后随制剂一起上报，如符合要求，该药材可作为国家药品标准认可；若药材为未制定法定药品标准者，则须按其相应类别报送有关资料并随制剂一起上报审定。

8、复方中的药材除符合国家药品标准者外，可以含有符合省、自治区、直辖市药品标准的，但应附上该药材的有关《药材申报资料项目》中的第1、17、18项资料及卫生行政部门批准件（复印件）；复方中若含有未制定法定药品标准的药材应先制定其省级药品标准，按照《药材申报资料项目》中的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、17、18、19项的要求报送资料，并随制剂一起上报。

9、中药注射剂中如确有需要加入附加剂者应审慎选择，并应有充分的实验依据。所用的附加剂均应符合药用标准，并应遵照《规定》中的有关要求申报。

六、制备工艺

1、制备工艺的研究应根据处方中组分的理化性质，结合中医药理论对该药的功能与主治的要求，并需考虑在临床使用中的疗效、吸收、用量、作用时间等因素，通过不同方法的研究比较，选用合理的先进制备工艺。

2、制备工艺与注射剂的质量有密切关系,因此对质量有影响的关键工艺应列出严密的技术控制条件,并说明工艺中各项技术要求的含义和针对性,列出工艺研究中各种试验对比的数据及选用该制备工艺的理由。

3、处方中的组份其制备要求

① 对以有效成分或有效部位为组份配制注射剂时,须详细写明该有效成分或有效部位的制备工艺全过程和工艺流程图,列出对质量有影响的关键技术条件、试验数据和确定该工艺的理由;若原为国家药品标准的除须附上该药品的有关《制剂申报资料项目》中的第1、17、18项资料及卫生行政部门的批件《复印件》外,也应列出有关的技术控制条件,以保证注射剂的质量稳定。

② 对以净药材为组份配制的单方或复方注射液,除应符合上述的制备要求外,其制备过程中用以配制注射剂的半成品,宜先制成相应的干燥品(其主要成分为液态者除外),并制定其内控质量标准,按此检查合格后投料,以确保注射剂的质量稳定。

4、注射剂的溶剂、容器等均应符合药用要求,制备工艺中与药物接触的器具及有关材料,均不得与药物发生反应或产生异物。

七、药理和毒理

分别按《规定》附件四:“药理研究的技术要求”和附件五:“毒理研究的技术要求”及1985年颁布的《新药审批办法》附件五:“新药药理、毒理研究的技术要求”的有关规定进行。

有关安全性试验的项目及要求见附件一。

八、临床

按《规定》附件六:“临床研究的技术要求”中的有关规定进行。

九、理化性质研究

1、注射剂的理化性质研究系指对处方中的各组份和最终成品的与质量有关的物理性质和化学性质方面的研究,包含文献资料和实验

研究二方面的内容。

2、由于注射剂处方中的组份存在来源、产地、采收、加工炮制等方面的差异以及受制备工艺的影响,因此对其纯度的确定、杂质控制及保证质量和稳定性方面都增加了复杂性和特殊性。为此对其理化性质的研究,必须注意各有关方面的因素,从多个环节全面综合考虑。

3、为保证临床用药安全有效,要求注射剂的主要成分必须基本清楚,多个成分之间的比例应相对稳定。

十、质量标准

1、质量标准的制订必须在其理化性质研究基本明确,质量、工艺稳定的基础上进行。根据实验研究的结果,以方法成熟、灵敏度高、准确性大、重复性好、专属性强的原则来确定必要的检测项目,制订质量标准。

2、为保证质量稳定性,对注射剂的组份、半成品、成品均须制订质量控制项目。净药材应明确品种,规定产地,必要时应制订符合该注射剂专用的质量要求。

3、制订质量标准的样品应为中试产品。对所制订的项目及指标均应提供实验数据和检测方法的研究资料。

有关制订质量标准的内容及项目要求见附件二。

4、质量标准中所需的对照品,按《规定》附件九“对照品研究的技术要求”提供有关资料和数据。

十一、稳定性

按《规定》附件八“质量稳定性研究的技术要求”中的有关规定进行。

附件一 有关安全性试验项目及要求

1、刺激性试验

① 局部刺激性试验

方法：取体重 2 公斤以上健康无伤的家兔 2 只（雌者无孕），分别在其左右两腿股四头肌内以无菌操作法各注入供试品 1 毫升，注射后 48 小时处死动物，解剖取出股四头肌，纵向切开，观察注射局部刺激反应（必要时应作病理检查），并按下表换算成相应的反应级。

反应级	刺 激 反 应
0	无明显变化
1	轻度充血，其范围在 0.5×1.0 厘米以下
2	中度充血，其范围在 0.5×1.0 厘米以上
3	重度充血，伴有肌肉变性
4	出现坏死，有褐色变性
5	出现广泛性坏死

然后算出 4 块股四头肌反应级的总和。如各股四头肌反应级的最高与最低组之差大于 2 时，应另取 2 只家兔重新试验。在初试或重试的 2 只家兔 4 块股四头肌反应级之和小于 10 对，则认为供试品的局部刺激试验符合规定。

② 血管刺激性试验（静脉注射剂需检查项目）

方法：每日给家兔静脉注射一定量（按临床用药量折算），连续三次后，解剖动物血管作病理切片观察，应无组织变性或坏死等显著刺激性反应。

2、过敏试验

方法：取体重 250—350 g 的健康豚鼠 6 只，连续 3 次，间日腹腔注射供试品 0.5 ml，然后分为两组，每组 3 只，分别在第一次注射后 14 日及 21 日静脉注射本品 1 ml，在注射后 15 分钟内，均不得出现过敏性反应。如有竖毛、呼吸困难、喷嚏、干呕或咳嗽 3 声等现象中的两种或两种以上者，或有啰音、抽搐、虚脱或死亡现象之一者，应判为阳性。

3、溶血试验

① 2% 红血球混悬液的制备：取兔或羊血数毫升，放入盛有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，加约 10 倍量的生理盐水，摇匀，离心，除去上清液，沉淀的红血球再用生理盐水如法洗涤 2—3 次，至上清液不显红色为止。将所得红血球用生理盐水配成 2% 的混悬液，供试验用。

② 试验方法：取试管 6 只，按下表配比量依次加入 2% 红细胞混悬液和生理盐水、混匀后，于 37℃ 恒温箱放置半小时，然后分别加入不同量的药液（第 6 管为对照管）。摇匀后，置 37℃ 恒温箱中。开始每隔 15 分钟观察一次，1 小时后，每隔 1 小时观察一次，一般观察 4 小时，如溶液呈透明红色，即表示溶血。如溶液中有棕红色或红棕色絮状沉淀，表示有红细胞凝聚作用。

试管编号	1	2	3	4	5	6
2%红血球混悬液(ml)	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
药液(ml)	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	

结果判断：

① 一般以 0.3 ml 注射剂(第 3 管),在 2 小时内不产生溶血作用者认为可供注射用。

② 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,或将聚集物放在载玻片上,在盖玻片边缘滴加 2 滴生理盐水,在显微镜下观察。凝聚红细胞能被冲散者为假凝聚,供试品可供临床应用。若凝聚物不被摇散或在玻片上不被冲散者为真凝聚,供试品不宜供临床使用。

附件二 质量标准的内容及项目要求

1、名称、汉语拼音

按《规定》附件十“命名的技术要求”制订。

2、处方

按《规定》附件七“质量标准研究的技术要求”列出。

3、制法

按《规定》附件七“质量标准研究的技术要求”中的有关规定写明。

4、性状

色泽:中药注射剂由于其原料的影响,允许有一定的色泽,但同一批号成品的色泽必须保持一致,在不同批号的成品间,应控制在一定的色差范围内,按照《中国药典》现行版方法配制的比色对照液比较,色差应不超过规定色号±1 个色号。静脉注射剂色泽不宜过深,以便于澄明度检查。

5、鉴别

通过对注射剂内各药味的主要成分的鉴别试验研究,选定专属、灵敏、快速、简便、重现性好的方法作为鉴别项目,能鉴别处方药味的特征

图谱也可选用。

除对主要成分的鉴别外,还应对其余部分提供有关研究结果,使对注射剂内的组成有较全面的认识。

静脉注射剂各组分的鉴别,均应列为质量标准项目。

6、检查

(1) 澄明度

色泽较浅的品种按卫生部颁布的标准 WB₁—362 (B—121)—91 澄明度检查细则和判断标准检查,应符合规定。

色泽较深的品种,可根据其色泽的深浅程度提高检查光源的强度,也可采用注射剂异物检查仪进行检查。

(2) pH 值

一般应在 pH4—9 之间,但同一品种的 pH 值允许差异范围不超过 1.0。

(3) 蛋白质

按下述方法检查,应为阴性。

取注射液 1 ml,加新鲜配制的 30% 磺基水杨酸试液 1 ml,混合放置 5 分钟不得出现混浊。注射液中如含有遇酸能产生沉淀的成分如黄芩素、蒽醌类等,则上法不适宜,可改加鞣酸试液 1—3 滴。

(4) 鞣质

按下述方法检查,应为阴性。

a、取注射液 1 ml,加新鲜配制的含 1% 鸡蛋清的生理盐水 5 ml 放置 10 分钟,不得出现混浊或沉淀。

b、取注射液 1 ml,加稀醋酸 1 滴,再加明胶氯化钠试液(含明胶 1%、氯化钠 10% 的水溶液,须新鲜配制)4—5 滴,不得出现混浊或沉淀。

含有吐温、聚乙二醇及含聚氧乙烯基物质的注射液,虽有鞣质也不产生沉淀。对这类注射液应取未加吐温前的半成品进行检查。

(5) 重金属

按《中国药典》现行版方法检查, 暂定在 10 ppm 以下。

(6) 砷盐

按《中国药典》现行版方法检查, 暂定在 5 ppm 以下。

(7) 草酸盐

按下述方法检查, 应为阴性。

取注射液 2 ml, 加 3% 氯化钙试液 2—3 滴, 放置 10 分钟, 不得出现混浊或沉淀。

(8) 钾离子

静脉注射剂含钾离子应在 1.0 mg/ml 以下。

可选用仪器分析方法或下述方法检查, 应不超过所规定的浓度。

a、药液处理: 取注射液 2 ml, 加热炽灼炭化, 加 6% 醋酸溶解后, 加水稀释成 25 ml, 分别吸取处理后的药液 1 ml、置 10 ml 纳氏比色管中, 加碱性甲醛 12 滴, 3% 乙二胺四醋酸钠液 2 滴, 3% 四苯硼酸钠 0.5 ml, 加水至 10 ml。

b、标准钾离子溶液: 吸取标准钾离子溶液 (100 $\mu\text{g/ml}$) 各 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ml 置 10 ml 比色管中, 各加上述同样量的试液, 并加水至 10 ml, 进行目测比浊或用分光光度计测光密度。

c、结果判断: 找出样品管与标准管比浊度相当的浓度, 计算得出样品中所含钾离子浓度。

(9) 树脂

取注射液 5 ml 加浓盐酸 1 滴、半小时后应无树脂状物析出。

(10) 炽灼残渣

按《中国药典》现行版方法检查, 应在 1.5% (g/ml) 以下。

(11) 热原

按《中国药典》现行版方法检查, 应符合规定。静脉注射剂除有特殊规定外。注射剂量一般可按 1—5 ml/kg 计, 静脉滴注可按人体剂量

(ml/kg) 的 3—5 倍量计。应符合规定。

(12) 无菌

按《中国药典》现行版方法检查,应符合规定。

(13) 有可能产生异常毒性的品种,可按《中国药典》现行版方法检查异常毒性,应符合规定。

7、含量测定

① 总固体量测定

取注射液 10 ml,置于恒重的蒸发皿中,于水浴上蒸干后,在 105℃ 干燥 3 小时,移置干燥器中冷却 30 分钟,迅速称定重量。计算出注射剂中含总固体的量 (mg/ml)。

② 有效部位含量测定

根据有效部位的理化性质,研究该有效部位的含量测定方法,选择重复性好的方法,并应作方法学考察试验。所测定有效部位的含量应不低于总固体量的 70% (静脉用不低于 80%)。调节渗透压等的附加剂应按实际加入量扣除,不应计算在内。如在测定有效部位时方法有干扰,也可选择其中某单一成分测定含量,按平均值比例折算成有效部位量,并将总固体量、有效部位量和某单一成分量均列为质量标准项目。

③ 以净药材为组份配制的注射剂应研究测定代表性的指标成份,选择重复性好的方法,并作方法学考察试验。所测定指标成分的总含量应不低于总固体量的 20% (静脉用不低于 25%)。调节渗透压等的附加剂,按实际加入量扣除,不应计算在内。

④ 含量测定均以标示量的上下限作为合格范围。

⑤ 含有剧毒药味时,必须制定该有毒成分的限量。

⑥ 对含量测定方法的研究除理化方法外,也可采用生物测定法或其他方法。

⑦ 组份中含有化学药品的,应单独测定该化学药品的含量,由总固体内扣除,不计算在含量测定的比例数内。

⑧ 组份中的净药材及相应的半成品,其含测成分量均应控制在一定范围内,使与成品的含量测定相适应,用数据列出三者关系,必要时三者均应作为质量标准项目,以保证处方的准确性及成品的质量稳定。

⑨ 生产用药品的含量限(幅)度指标,应根据实测数据(至少有10批样品、20个数据)制订。

8、功能与主治,用法与用量、禁忌、注意等,均根据该药的临床研究结果制定。

9、规格

根据临床使用要求,装量定在1—20 ml内,并须标示被测成分的含量。

10、有关质量标准的书写格式,均参照《中国药典》现行版。

11、使用期限

根据质量稳定性研究结果,制订使用期限。

二、《中华人民共和国药典》一九九〇年版〈摘录〉

附录

注 射 剂

注射剂系指药物制成的供注入体内的灭菌溶液、乳状液和混悬液,以及供临用前配成溶液或混悬液的无菌粉末或浓缩液。

注射剂在生产与贮藏期间均应符合下列有关规定:

一、注射剂所用的溶剂包括水性溶剂、植物油及其他非水性溶剂等。最常用的水性溶剂为注射用水,亦可用氯化钠注射液或其他适宜的水溶液。

常用的油溶剂为麻油、茶油等,除应符合各该油项下的规定(见本药典正文)外,并应精制使符合下列规定。

(1) 应无异臭、无酸败味;除另有规定外,色泽不得深于黄色6号

标准比色液，在 10℃ 时应保持澄明。

(2) 碘值为 79~128；皂化值为 185~200；酸值不大于 0.56。

其他溶剂必须安全无害，用量应不影响疗效。

二、配制注射剂时，可按药物的性质加入适宜的附加剂。附加剂如为抑菌剂时，用量应能抑制注射液内微生物的生长。常用的抑菌剂与用量(g/ml)为苯酚 0.5%，甲酚 0.3%，三氯叔丁醇 0.5%等。加有抑菌剂的注射液，仍应用适宜的方法灭菌。注射量超过 5 ml 的注射液，添加的抑菌剂必须特别审慎选择。供静脉(除另有规定外)或椎管注射用的注射液，均不得添加抑菌剂。

三、容器除另有规定外，应符合国家标准中有关药用玻璃容器的规定。容器胶塞应符合有关规定。

四、配制注射液时，灌注的药液必须澄明，容器应洁净干燥后使用。

配制注射用油溶液时，应先将精制的油在 150℃ 干热灭菌 1~2 小时，并放冷至适宜的温度。

注射用混悬液，除另有规定外，药物的细度应控制在 15 μm 以下，15~20 μm (间有个别 20~50 μm) 者不应超过 10%。

供直接分装成注射用无菌粉末的原料药应无菌，凡用冷冻干燥法者，其药液应无菌，灌装时装量差异应控制在 $\pm 4\%$ 以内。

五、注射剂在配制过程中，应严密防止变质与污染微生物、热原等。已调配的药液应在当日内完成灌封、灭菌，如不能在当日内完成，必须将药液在不变质与不易繁殖微生物的条件下保存；供静脉及椎管注射者，更应严格控制。

六、接触空气易变质的药物，在灌装过程中，容器内应排除空气，填充二氧化碳或氮等气体后熔封。

七、熔封或严封后，可根据药物的性质选用适宜的方法灭菌，但必须保证制成品无菌。

八、熔封的注射剂在灭菌时或灭菌后，应采用减压法或其它适宜的方法进行容器检漏。

九、注射剂除应遮光贮藏外，并应按规定的条件贮藏。

【 **注射液的装量** 】灌装注射液时，应按下表适当增加装量，以保证注射用量不少于标示量。除另有规定外，供多次用量的注射液，每一容器的装量不得超过10次注射量，增加的装量应能保证每次注射用量。

标 示 装 量	增 加 量	
	易流动液	粘稠液
0.5 ml	0.10 ml	0.12 ml
1.0 ml	0.10 ml	0.15 ml
2.0 ml	0.15 ml	0.25 ml
5.0 ml	0.30 ml	0.50 ml
10.0 ml	0.50 ml	0.70 ml
20.0 ml	0.60 ml	0.90 ml
50.0 ml	1.00 ml	1.50 ml

检查法 注射液的标示装量为2 ml或2 ml以下者取供试品5支，2 ml以上至10 ml者取供试品3支，10 ml以上者取供试品2支；开启时注意避免损失，将内容物分别用相应体积的干燥注射器（预经标化）抽尽，在室温下检视；测定油溶液或混悬液的装量时，应先加温摇匀，再用干燥注射器抽尽后，放冷至室温检视。每支注射液的装量均不得少于其标示量。

【 **注射用无菌粉末的装量差异** 】除另有规定外，注射用无菌粉末的装量差异限度，应符合下表规定。