**项目名称：**丹红注射液智能制造关键技术及其产业化

**提名者：**中华中医药学会

**提名意见：** 我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家科学技术奖励工作办公室的填写要求。

该项目围绕丹红注射液产业化过程中的关键科技问题，在中医脑心同治理论指导下，整体性阐明丹红注射液脑心同治药理作用机制，建立丹红注射液智能生产制造系统，构建了制药工艺流程优化等一系列关键技术，创新提出以多谱融合为核心的中药生产全程质量控制技术，显著提高丹红注射液质量控制水平。通过医药前沿科技创新与工业生产、临床应用的紧密结合，使丹红注射液成为现代中药新药创制及产业化的成功范例，销售额位居全国医药产品前列。该项目成果获国家发明专利5项，发表论文34篇，SCI收录17篇，并在山东丹红制药有限公司实施产业化，直接经济效益逾100亿元，集中体现了中医药科技创新驱动成就，对实现中药制药技术升级换代具有重要的推动和示范作用。

经审查，项目申报材料真实有效，相关栏目填写符合要求，公示无异议，符合国家科学技术奖推荐条件。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

**项目简介：**

本项目围绕丹红注射液智能制造与产业化关键科技问题，取得一系列重大技术突破，开拓出在制药工程科技创新中创制现代中药大品种的快速发展之路，主要创新点为：

1. 率先提出脑心同治理论，创建中药脑心同治药理学研究平台，发展形成脑心同治网络建模、药效物质发现、作用机制及体内过程研究等4项关键技术，整体性阐明丹红注射液脑心同治药理作用机制，为明确丹红注射液临床定位、

指导临床合理应用提供科学依据，为丹红注射液智能制造平台与质量保障体系奠定基础。

2. 首创管控并重的中药生产制造工程转化平台，建立丹红注射液智能生产制造系统，发展制药工艺流程优化、生产参数及质量风险量化管控、制药全程信息化管理等6项关键技术，首次在设计空间内精准控制制药工艺参数，建立首个中药测/管/控信息集成的数字制药平台，实现国内最大规模中药生产废渣处理与生物能再利用，创建以“药材严选、工艺严谨、三废严控、管理严格”为特色的丹红注射液智能生产制造系统。

3. 创新提出以多谱融合为核心的中药生产全程质量控制技术方法体系，建立丹红注射液生产全程质量数字控制平台；创建基于药材和中间体品质的药品质量风险评估技术，解决了药品质量风险量化评估难题；建立基于蛛网模式的丹红注射液质控标志物的辨析技术，优选丹参素、原儿茶醛、丹酚酸B、迷迭香酸四个质控标志物并成功应用于丹红注射液的质量控制，显著提高丹红注射液质量控制水平。

本项目成果获发明专利5项，发表论文34篇，SCI收录17篇；丹红注射液上市以来，已在32个省市17000余家医疗单位使用，惠及患者逾3000万人次，在 “健康中国”建设中产生巨大社会效益，截至2017年6月实现销售利润72.1亿元、纳税56.6亿元，创造了良好的社会效益和经济价值。成为现代中药代表性品种和中药高端制药技术典范。

**客观评价：**

**专家评价及鉴定情况：**

2017年9月中华中医药学会在济南主持召开了本项目成果鉴定会，由陈可冀院士、陈凯先院士、葛均波院士等院士和专家组成的鉴定委员会认为：项目成果“融理论创新、智能技术与产业应用于一体。该成果对实现中药制药技术升级换代具有重要的推动和示范作用，达到国内领先、国际先进水平。”

**其他评价：**

①市场抽检情况：全国各地市药品检验部门的抽验、送检情况表明，丹红注射液上市产品检验合格率为100%。

②丹红注射液获得的荣誉：2007年丹红注射液在健康报社、中国卫生杂志社、健康文摘报、大众健康杂志社、健康报网联合主办的第三届百姓安全用药（中药注射液）调查评选活动中被评为“百姓放心药”。“中药大品种丹红注射液药效物质基础、作用机制、质量控制及产业化”项目获2015年中华中医药学会科学技术一等奖，丹红注射液的研究与开发获2010年山东省科技进步一等奖。

③上市后安全性再评价：由河南中医学院组织6省市37家医院30888例丹红注射液安全性监测研究表明，丹红注射液不良反应发生率为0.35%，属偶见不良反应，症状轻微，停药后恢复。

**推广应用情况：**

丹红注射液作为国家医疗保险药物目录品种，已在全国31个省、市应用，覆盖医院达6000多家，其中三级甲等医院1000多家，成为年销售额超30亿元的代表性中药大品种，截至2017年6月实现销售利润72.1亿元、纳税56.6亿元，创造了良好的社会效益和经济价值。

丹红注射液入选2009版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》。纳入了陈可冀院士发起的由中国医师协会心血管病专业委员会等单位制订的《急性心肌梗死中西医结合治疗专家共识》、冠心病中医临床研究联盟等单位制订的《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》、中国中西医结合学会心血管病专业委员会制订的《动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识》、中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会制订的《糖尿病微循环障碍临床用药专家共识》、世界中医药学会联合会介入心脏病学专家委员会等制订的《经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识》。丹红注射液也是国家卫计委脑卒中防治工程委员会编写的《中国缺血性中风中成药合理使用指导规范》的推荐示范用药，以及全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中西医结合内科学》教材推荐脑血管用药。

**主要知识产权证明目录：**

1.发明专利，一种治疗心脑血管疾病的中药组合物及其制法和检测方法，中国，ZL201010164957.1，2013年03月13日，菏泽步长制药有限公司，赵步长，授权

2.发明专利，具心肌保护作用的红花有效组分及制备方法与用途， 中国 ZL201110059033.X，2012年11月21日 ，浙江大学 ，程翼宇，王毅，李云飞，葛志伟，授权

3.发明专利，含羟基红花黄色素A的红花有效组分制备方法和用途 ，中国 ZL201110059031.0， 2013年03月13日， 浙江大学， 程翼宇，王毅李云飞，葛志伟，授权

4.发明专利，一种丹红注射液UPLC指纹图谱检测方法，中国， ZL 201510387137.1， 2016年6月8日，山东丹红制药有限公司;天津中医药大学 王跃飞;赵步长;朱彦;赵涛;胡利民;王一民;贾力夫;焦玉娇;赵菁;江振作;杨静;千珂，授权

5.发明专利，一种中药注射液的核磁共振检测方法， 中国 ZL201310567602.0，2013年11月8日，山东丹红制药有限公司;天津中医药大学，姜苗苗;王跃飞;焦玉娇;朱彦;赵步长;贾立夫;陆世海;王春华，授权

**主要完成人情况：**

1. 赵步长，排名1，工作单位：山东丹红制药有限公司，是该项目总负责人，对创新点1、2、3均有重要贡献。

2. 王毅，排名2，工作单位：浙江大学，对创新点1、3有重要贡献，具体包括丹红注射液药效物质辨识及过敏物质筛查等。

3. 王跃飞，排名3，工作单位：天津中医药大学，对创新点1、3均有重要贡献，具体包括研究丹红注射液化学物质组成，建立了质量控制方法等。

4. 李川，排名4，工作单位：中国科学院上海药物研究所，对创新点1有重要贡献，具体包括建立了中药注射剂多成分体内过程分析技术，明确了丹红注射液体内暴露物质等。

5. 赵筱萍，排名5，工作单位：浙江中医药大学，对创新点1有重要贡献，具体包括筛选发现了丹红注射液抗血栓药效物质、参与了质量风险评价系统构建等。

6. 王益民，排名6，工作单位：山东丹红制药有限公司，对创新点2、3均有重要贡献，具体包括负责丹红注射液智能制造系统研发与产业化实施等。

7. 龚行楚，排名7，工作单位：浙江大学，对创新点2有重要贡献，具体包括建立了基于设计空间法的中药制药技术等。

8. 王少峡，排名8，工作单位：天津中医药大学，对创新点1有重要贡献，具体包括阐明丹红注射液及活性成分抗炎与神经保护作用机制等。

9. 瞿海斌，排名9，工作单位：浙江大学，对创新点2，3有重要贡献，具体包括提出过程轨迹法控制生产状态，建立基于近红外光谱和紫外光谱的生产过程在线监控技术等。

10. 邵青，排名10，工作单位：浙江大学，对创新点3有重要贡献，具体包括建立了HPLC-UV-MS多元指纹图谱用于丹红注射液质量控制等。

**主要完成单位及创新推广贡献：**

山东丹红制药有限公司

作为项目负责单位，自2006年开始，组建多学科研究团队，开展丹红注射液智能制造关键技术产业化研发工作，组织开展了丹红注射液药效物质、作用机理及体内过程研究，搭建了智能制药系统，建立了丹红注射液全程质量控制体系和生产全程数字化GMP平台。

浙江大学

作为项目主要完成单位，将药品质量控制与生产质量管理融合贯穿于丹红注射液制造全过程，协助建立了以数字化GMP全面质量管理为基础的智能制药技术体系；建立了HPLC-UV-MS多元指纹图谱用于丹红注射液质量控制；辨析了丹红注射液药效物质，筛查了潜在过敏原。

天津中医药大学

作为项目的主要完成单位，运用核磁共振、液质联用等技术阐明了丹红注射液化学物质组成，建立了抗氧化活性评价与指标成分定量相结合的双标准质量检测技术。从舒张血管、抗血小板聚集、抗炎等多个途径揭示了丹红注射液治疗心脑血管疾病的作用机制。通过基础研究成果阐释临床治疗优势，推动了丹红注射液临床应用。

中国科学院上海药物研究所

作为项目的主要完成单位，建立了中药注射剂多成分体内暴露及变化过程的系统分析技术，阐明了丹红注射液在人体内主要暴露物质的分布、代谢、清除过程，为丹红注射液的临床合理使用提供了科学依据。

浙江中医药大学

作为项目的主要完成单位，参与了丹红注射液药效物质研究，为丹红注射液智能制药系统设计奠定了基础。

**完成人合作关系说明：**

本项目由山东丹红制药有限公司联合浙江大学、天津中医药大学、中国科学院上海药物研究所、浙江中医药大学共同完成，这是在丹红注射液创制与产业化过程中所形成的产学研合作团队，全体完成人均为合作研究团队主要成员。

天津中医药大学中医药研究院团队、浙江大学药物信息学研究所团队、中国科学院上海药物研究所团队及浙江中医药大学团队的主要成员共同承担了国家973计划项目。在将国家重大基础研究成果应用转化中，来自3个单位的研究团队与菏泽步长制药有限公司（山东丹红制药有限公司前身）组成产学研科技创新联盟，共同开展丹红注射液产业化研究（天津中医药大学团队承担丹红注射液物质基础与作用机制研究任务；浙江大学团队与浙江中医药大学团队负责丹红注射液药效物质及安全性检测方法研究，并承担数字化制药系统研发任务；中国科学院上海药物研究所团队承担丹红注射液体内过程研究任务；山东丹红制药有限公司负责建设丹红注射液工业化生产体系）。

本项目完成人的合作方式包括论文合著、共同立项、产业合作等。