



全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

供生物技术、生物工程和生物制药专业用

# 生物药物分析

(第2版)

□ 主编 张怡轩

中国医药科技出版社

| 全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

# 生物药物分析

(供生物技术、生物工程和生物制药专业用)

第 2 版

主 编 张怡轩

副主编 赵春杰 何书英 陈晓颖

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 森 (沈阳药科大学)

吕国忠 (大连民族大学环境与资源学院)

何书英 (中国药科大学)

张怡轩 (沈阳药科大学)

陈 璐 (广东药学院)

陈晓颖 (广东药学院)

赵春杰 (沈阳药科大学)

曾 浩 (第三军医大学)

中国医药科技出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

生物药物分析/张怡轩主编. —2 版. —北京: 中国医药科技出版社, 2015. 12  
全国高等医药院校药学类第四轮规划教材  
ISBN 978 - 7 - 5067 - 7436 - 9

I. ①生… II. ①张… III. ①生物制品—药物分析—医学院校—教材  
IV. ①R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 231198 号

中国医药科技出版社官网 <a href="http://www.cmstp.com">www.cmstp.com</a>	医药类专业图书、考试用书及 健康类图书查询、在线购买
网络增值服务官网 <a href="http://textbook.cmstp.com">textbook.cmstp.com</a>	医药类教材数据资源服务

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www.cmstp.com](http://www.cmstp.com)

规格 787 × 1092mm<sup>1</sup>/<sub>16</sub>

印张 27<sup>1</sup>/<sub>2</sub>

字数 565 千字

初版 2002 年 8 月第 1 版

版次 2015 年 12 月第 2 版

印次 2015 年 12 月第 1 次印刷

印刷 北京九天众诚印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 978 - 7 - 5067 - 7436 - 9

定价 62.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

## 常务编委会

名誉主任委员

邵明立 林蕙青

主任委员

吴晓明 (中国药科大学)

副主任委员

(以姓氏笔画为序)

刘俊义 (北京大学药学院)

匡海学 (黑龙江中医药大学)

朱依淳 (复旦大学药学院)

郭 姣 (广东药学院)

毕开顺 (沈阳药科大学)

吴少祯 (中国医药科技出版社)

吴春福 (沈阳药科大学)

张志荣 (四川大学华西药学院)

姚文兵 (中国药科大学)

彭 成 (成都中医药大学)

委

员

(以姓氏笔画为序)

王应泉 (中国医药科技出版社)

田景振 (山东中医药大学)

李 高 (华中科技大学同济医学院药学院)

李元建 (中南大学药学院)

李青山 (山西医科大学药学院)

杨 波 (浙江大学药学院)

杨世民 (西安交通大学医学部)

陈思东 (广东药学院)

侯爱君 (复旦大学药学院)

官 平 (沈阳药科大学)

祝晨陈 (广州中医药大学)

柴逸峰 (第二军医大学药学院)

黄 园 (四川大学华西药学院)

朱卫丰 (江西中医药大学)

秘

书

夏焕章 (沈阳药科大学)

徐晓媛 (中国药科大学)

黄泽波 (广东药学院)

浩云涛 (中国医药科技出版社)

赵燕宜 (中国医药科技出版社)

## 出版说明

全国高等医药院校药学类规划教材，于 20 世纪 90 年代启动建设，是在教育部、国家食品药品监督管理总局的领导和指导下，由中国医药科技出版社牵头中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、广东药学院、华东科技大学同济药学院、山西医科大学、浙江大学药学院、北京中医药大学等 20 余所院校和医疗单位的领导和专家成立教材常务委员会共同组织规划，在广泛调研和充分论证基础上，于 2014 年 5 月组织全国 50 余所本科院校 400 余名教学经验丰富的专家教师历时一年余不辞辛劳、精心编撰而成，供全国药理学类、中药学类专业教学使用的本科规划教材。

本套教材坚持“紧密结合药学类专业培养目标以及行业对人才的需求，借鉴国内外药学教育、教学的经验和成果”的编写思路，20 余年来历经三轮编写修订，逐渐形成了一套行业特色鲜明、课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理的高质量精品教材，深受广大师生的欢迎，其中多数教材入选普通高等教育“十一五”“十二五”国家级规划教材，为药学本科教育和药学人才培养做出了积极贡献。

第四轮规划教材，是在深入贯彻落实教育部高等教育教学改革精神，依据高等药学教育培养目标及满足新时期医药行业高素质技术型、复合型、创新型人才需求，紧密结合《中国药典》《药品生产质量管理规范》（GMP）《药品非临床研究质量管理规范》（GLP）《药品经营质量管理规范》（GSP）等新版国家药品标准、法律法规和 2015 年版《国家执业药师资格考试大纲》编写，体现医药行业最新要求，更好地服务于各院校药学教学与人才培养的需要。

本轮教材的特色：

**1. 契合人才需求，体现行业要求** 契合新时期药学人才需求的变化，以培养创新型、应用型人才并重为目标，适应医药行业要求，及时体现 2015 年版《中国药典》及新版 GMP、新版 GSP 等国家标准、法规和规范以及新版国家执业药师资格考试等行业最新要求。

**2. 充实完善内容，打造教材精品** 专家们在上一轮教材基础上进一步优化、

精炼和充实内容,坚持“三基、五性、三特定”,注重整套教材的系统科学性、学科的衔接性,进一步精简教材字数,突出重点,强调理论与实际需求相结合,进一步提高教材质量。

**3. 创新编写形式,便于学生学习** 本轮教材设有“学习目标”“知识拓展”“重点小结”“复习题”等模块,以增强学生学习的目的性和主动性及教材的可读性。

**4. 丰富教学资源,配套增值服务** 在编写纸质教材的同时,注重建设与其相配套的网络教学资源,以满足立体化教学要求。

第四轮规划教材共涉及核心课程教材53门,供全国医药院校药学类、中药学类专业教学使用。本轮规划教材更名两种,即《药学文献检索与利用》更名为《药学信息检索与利用》,《药品经营管理GSP》更名为《药品经营管理——GSP实务》。

编写出版本套高质量的全国本科药学类专业规划教材,得到了药学专家的精心指导,以及全国各有关院校领导和编者的大力支持,在此一并表示衷心感谢。希望本套教材的出版,能受到全国本科药学专业广大师生的欢迎,对促进我国药学类专业教育教学改革和人才培养做出积极贡献。希望广大师生在教学中积极使用本套教材,并提出宝贵意见,以便修订完善,共同打造精品教材。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会

中国医药科技出版社

2015年7月

# 全国高等医药院校药学类第四轮规划教材书目

教材名称	主 编	教材名称	主 编
<b>公共基础课</b>			
1. 高等数学 (第3版)	刘艳杰 黄榕波	26. 医药商品学 (第3版)	刘 勇
2. 基础物理学 (第3版)*	李 辛	27. 药物经济学 (第3版)	孙利华
3. 大学计算机基础 (第3版)	于 静	28. 药用高分子材料学 (第4版)	方 亮
4. 计算机程序设计 (第3版)	于 静	29. 化工原理 (第3版)*	何志成
5. 无机化学 (第3版)*	王国清	30. 药物化学 (第3版)	尤启冬
6. 有机化学 (第2版)	胡 春	31. 化学制药工艺学 (第4版)*	赵临襄
7. 物理化学 (第3版)	徐开俊	32. 药剂学 (第3版)	方 亮
8. 生物化学 (药学类专业通用) (第2版)*	余 蓉	33. 工业药剂学 (第3版)*	潘卫三
9. 分析化学 (第3版)*	郭兴杰	34. 生物药剂学 (第4版)	程 刚
<b>专业基础课和专业课</b>		35. 药物分析 (第3版)	于治国
10. 人体解剖生理学 (第2版)	郭青龙 李卫东	36. 体内药物分析 (第3版)	于治国
11. 微生物学 (第3版)	周长林	37. 医药市场营销学 (第3版)	冯国忠
12. 药学细胞生物学 (第2版)	徐 威	38. 医药电子商务 (第2版)	陈玉文
13. 医药伦理学 (第4版)	赵迎欢	39. 国际医药贸易理论与实务 (第2版)	马爱霞
14. 药学概论 (第4版)	吴春福	40. GMP 教程 (第3版)*	梁 毅
15. 药学信息检索与利用 (第3版)	毕玉侠	41. 药品经营质量管理——GSP 实务 (第2版)*	梁 毅 陈玉文
16. 药理学 (第4版)	钱之玉	42. 生物化学 (供生物制药、生物技术、 生物工程和海洋药学专业使用) (第3版)	吴梧桐
17. 药物毒理学 (第3版)	向 明 季 晖	43. 生物技术制药概论 (第3版)	姚文兵
18. 临床药物治疗学 (第2版)	李明亚	44. 生物工程 (第3版)	王 旻
19. 药事管理学 (第5版)*	杨世民	45. 发酵工艺学 (第3版)	夏焕章
20. 中国药事法理论与实务 (第2版)	邵 蓉	46. 生物制药工艺学 (第4版)*	吴梧桐
21. 药用拉丁语 (第2版)	孙启时	47. 生物药物分析 (第2版)	张怡轩
22. 生药学 (第3版)	李 萍	48. 中医学概论 (第2版)	郭 姣
23. 天然药物化学 (第2版)*	孔令义	49. 中药分析学 (第2版)*	刘丽芳
24. 有机化合物波谱解析 (第4版)*	裴月湖	50. 中药鉴定学 (第3版)	李 峰
25. 中医学基础 (第3版)	李 梅	51. 中药炮制学 (第2版)	张春风
		52. 药用植物学 (第3版)	路金才
		53. 中药生物技术 (第2版)	刘吉华

\* 示该教材有与其配套的网络增值服务。

# 前言

生物药物分析是医药或相关院校本科生物技术、生物工程、生物制药专业的专业课之一。

生物药物分析是应用生物化学、微生物学、细胞生物学、免疫学、分子生物学、有机化学、分析化学、数学、生物工程等学科的理论及技术成就,检测和研究各种生物药物质量的一门综合性应用学科,旨在培养学生全面的生物药物质量意识和分析工作技能。

本书在内容编排上,紧密围绕《中国药典》(2015年版),同时参照《美国药典》《英国药典》及《日本药局方》最新内容,重点讨论各种生物药物的生物学检测方法的基本原理、基础知识和操作技术,注重内容的实用性、科学性及先进性,注重学习过程的循序渐进和深入浅出,以生物药物(包括生物制品)的各种不同类型为主线,选取典型实例,以《中国药典》(2015年版)收录的分析方法为主,注重介绍生物药物的检定,培养学生的生物药物分析能力和思维方式。为拓宽学生视野,在部分章节中还介绍了一些生物药物分析的新方法。为便于学生学习,在每章前后分别附有学习目标和重点小结,便于学生从整体上把握章节内容,加深对所学内容的理解和掌握。

本书共十六章,第一章绪论介绍生物药物的质量观念、质量标准和质量管埋;第二章介绍生物药物的杂质检查;第三章介绍生物药物的安全性检查;第四章介绍生物药物的微生物限度检查方法;第五章介绍酶学分析法分析生物药物的类型、基本原理、操作方法和实际应用;第六章至第十二章介绍七大类生物药物,包括抗生素、维生素和辅酶、核苷酸和核酸、氨基酸、多肽和蛋白质、多糖、酶、基因重组细胞因子类药物,简单介绍各类药物化学结构或者(蛋白质)组成、理化性质,重点介绍鉴别方法、检查方法、含量(生物效价)测定以及基因工程药物物质控要点等质量分析方法的原理、基本知识和操作技术;第十三章到第十五章分别介绍抗体、疫苗、血液制品类药物的质量控制原理、方法、技术;第十六章介绍药品注册管理办法中新生物药物的分类、质量标准制订的基础工作和质量标准主要内容。

本书内容翔实、丰富,且各章配有大量示例,具有较强的理论性、科学性、实践性。该书既可作为高等医药院校生物技术、生物工程、生物制药专业本科生教材,也可供与生物药物分析有关的生产和科研单位科技人员参考。



各位编委在教材编写过程中都得到了所在院校领导的大力支持和帮助，并对编写给予了许多宝贵意见和建议，在此致以深切感谢。

由于编者水平有限，编写时间仓促，各位编者科研工作繁忙，书中难免存在疏漏、错误和欠妥之处，恳请使用本教材的各位同学、老师和专家予以批评指正。

编者

2015年7月

# 目 录

## 第一章 绪论 / 1

第一节 生物药物分析的性质与任务	1
一、生物药物概述	1
二、生物药物分析的内容	3
三、生物药物分析的发展趋势	3
第二节 药典和生物药物的质量标准	4
一、药典和药品质量标准	4
二、《中国药典》及其历史沿革	4
三、常用国外药典	6
四、生物药物的质量标准	8
五、人用药品注册技术要求国际协调会	9
第三节 生物药物质量的科学管理	11
一、生物药物质量的管理条例	11
二、抗生素药物质量的科学管理	14
三、基因工程制品质量的管理体系	14
第四节 生物药物检验工作的基本程序	15
一、取样	15
二、鉴别	15
三、检查	15
四、含量(生物效价)测定	16
五、检验报告	16
第五节 药物检验工作的标准操作规范	17
第六节 生物药物分析的数据处理	17
一、误差	17
二、有效数字及其运算规则	20
三、相关与回归	23
四、显著性检验	24

## 第二章 生物药物的杂质检查 / 28

第一节 生物药物的杂质及其来源 .....	28
一、生物药物杂质的概念与分类 .....	28
二、生物药物杂质的来源 .....	29
第二节 生物药物中杂质检查的要求及限量计算 .....	30
一、生物药物中杂质检查的要求 .....	30
二、生物药物杂质的限量计算 .....	31
第三节 一般杂质检查 .....	32
一、氯化物检查法 .....	32
二、硫酸盐检查法 .....	33
三、铁盐检查法 .....	34
四、重金属检查法 .....	35
五、砷盐检查法 .....	36
六、酸碱度检查法 .....	37
七、溶液澄清度检查法 .....	38
八、溶液颜色检查法 .....	39
九、易炭化物检查法 .....	40
十、炽灼残渣检查法 .....	41
十一、干燥失重检查法 .....	41
十二、水分测定法 .....	42
十三、残留溶剂测定法 .....	44
第四节 特殊杂质检查 .....	45
一、利用生物药物与杂质在物理性质方面的差异检查 .....	46
二、利用生物药物与杂质在化学性质上的差异检查 .....	49

## 第三章 生物药物的安全性检查 / 51

第一节 异常毒性检查法 .....	51
一、检查原理 .....	51
二、检查方法 .....	51
三、结果判定 .....	52
第二节 热原检查法 .....	52

一、检查原理 .....	52
二、检查方法 .....	52
三、结果判定 .....	53
<b>第三节 细菌内毒素检查法 .....</b>	<b>53</b>
一、检查原理 .....	54
二、检查方法 .....	54
三、结果判定 .....	56
<b>第四节 无菌检查法 .....</b>	<b>56</b>
一、检查原理 .....	56
二、方法适用性试验 .....	57
三、检查方法 .....	57
四、结果判定 .....	58
<b>第五节 升压物质检查法 .....</b>	<b>58</b>
一、检查原理 .....	58
二、检查方法 .....	58
三、结果判定 .....	59
<b>第六节 降压物质检查法 .....</b>	<b>59</b>
一、检查原理 .....	59
二、检查方法 .....	59
三、结果判定 .....	60
<b>第七节 过敏物质检查法 .....</b>	<b>60</b>
一、检查原理 .....	60
二、检查方法 .....	60
三、结果判定 .....	61
<b>第八节 宿主细胞蛋白质检测法 .....</b>	<b>61</b>
一、ELISA 法 .....	61
二、蛋白质印迹法 .....	62
<b>第九节 残留 DNA 检测法 .....</b>	<b>62</b>
一、DNA 探针杂交法 .....	62
二、荧光染色法 .....	63
<b>第十节 抗体检测法 .....</b>	<b>64</b>
一、检查原理 .....	64
二、检查方法 .....	64

三、结果判定 .....	64
<b>第十一节 抗生素残留量检测法 .....</b>	<b>64</b>
一、检查原理 .....	65
二、检查方法 .....	65
三、结果判定 .....	65

## 第四章 生物药物的微生物限度检查 / 67

<b>第一节 生物药物微生物限度检查必要性 .....</b>	<b>67</b>
一、生物药物染菌的范围与原因 .....	67
二、生物药物染菌后的质量变化 .....	68
三、生物药物微生物限度检查的意义 .....	69
四、国内外微生物限度检查概况 .....	69
<b>第二节 生物药物的微生物限度检查法 .....</b>	<b>70</b>
一、微生物限度标准 .....	70
二、微生物限度检查原则 .....	71
三、微生物限度检查步骤 .....	71
<b>第三节 控制菌检查法 .....</b>	<b>73</b>
一、大肠埃希菌 .....	73
二、沙门菌 .....	76
三、铜绿假单胞菌 .....	77
四、金黄色葡萄球菌 .....	79
五、生孢梭菌 .....	80
六、白色念珠菌 .....	81
<b>第四节 含抑菌成分的生物药物染菌检查法 .....</b>	<b>82</b>
一、含抑菌成分药品染菌的原因 .....	82
二、含抑菌成分供试品的确定 .....	82
三、含抑菌成分供试液的制备 .....	82

## 第五章 生物药物的酶学分析法 / 85

<b>第一节 概述 .....</b>	<b>85</b>
一、酶法分析的分类与原理 .....	85
二、酶免疫测定法的分类与原理 .....	86

第二节 酶法分析类型与操作步骤 .....	87
一、终点法 .....	87
二、反应速度法 .....	92
三、酶循环放大分析法 .....	94
第三节 酶免疫测定法的类型与操作步骤 .....	97
一、双抗体夹心法 .....	97
二、双位点一步法 .....	98
三、间接法 .....	98
四、竞争法 .....	99
第四节 酶联方法 .....	99
一、戊二醛法 .....	99
二、过碘酸钠法 .....	101
三、二异氰酸甲苯法 .....	102
四、苯二马来酰亚胺法 .....	102
第五节 酶免疫测定法要点 .....	106
一、固相载体与试剂的选择 .....	106
二、酶与抗体的活性测定 .....	107
三、酶标结合物的定量测定 .....	107
四、酶标结合物最适浓度的测定 .....	108
五、抗原最适浓度的测定 .....	108
六、酶和底物的选择 .....	109
第六节 其他酶免疫测定法 .....	110
一、液相酶免疫测定法 .....	110
二、均相酶免疫测定法 .....	110
第七节 应用实例 .....	110
一、蛇毒 .....	111
二、胰岛素 .....	112
三、氨苄西林 .....	113
四、白细胞介素-2 .....	114

## 第六章 抗生素类药物的分析 / 116

第一节 概述 .....	116
一、抗生素类药物的特点及检测项目 .....	116
二、抗生素类药物的分类 .....	117

三、抗生素效价 .....	117
四、抗生素微生物检定用标准品 .....	119
<b>第二节 <math>\beta</math>-内酰胺类抗生素药物的分析 .....</b>	<b>119</b>
一、化学结构与性质 .....	119
二、鉴别 .....	123
三、检查 .....	125
四、含量测定 .....	129
<b>第三节 氨基糖苷类抗生素药物的分析 .....</b>	<b>129</b>
一、化学结构与性质 .....	130
二、鉴别 .....	132
三、有关物质及组分分析 .....	135
四、含量测定 .....	138
<b>第四节 大环内酯类抗生素药物的分析 .....</b>	<b>139</b>
一、化学结构与性质 .....	139
二、鉴别 .....	143
三、检查 .....	144
四、含量测定 .....	146
<b>第五节 四环素类抗生素药物的分析 .....</b>	<b>146</b>
一、化学结构与性质 .....	146
二、鉴别 .....	149
三、检查 .....	150
四、含量测定 .....	151
<b>第六节 其他抗生素药物的分析 .....</b>	<b>152</b>
一、多烯大环内酯类抗生素 .....	152
二、利福霉素类抗生素 .....	152
三、多肽类抗生素 .....	154
<b>第七节 抗生素效价微生物检定法 .....</b>	<b>155</b>
一、微生物检定方法 .....	155
二、管碟法测定抗生素效价的原理与计算 .....	156
三、管碟法测定结果的影响因素及其控制 .....	163
四、管碟法测定抗生素效价的操作步骤 .....	167
五、管碟法测定抗生素效价的应用实例 .....	168
<b>第八节 生物统计法在抗生素效价检定中的应用 .....</b>	<b>168</b>
一、基本概念 .....	169
二、抗生素效价测定生物统计步骤 .....	173

## 第七章 维生素及辅酶类药物的分析 / 186

第一节 概述 .....	186
一、维生素的分类与作用 .....	186
二、辅酶的分类与作用 .....	187
第二节 脂溶性维生素类药物的分析 .....	188
一、维生素 A .....	188
二、维生素 E .....	191
第三节 水溶性维生素类药物的分析 .....	195
一、维生素 C .....	195
二、维生素 B <sub>1</sub> .....	202
三、维生素 B <sub>2</sub> .....	205
四、维生素 B <sub>12</sub> .....	207
第四节 辅酶类药物的分析 .....	209
一、辅酶 A .....	209
二、辅酶 Q <sub>10</sub> .....	211

## 第八章 核酸与核苷酸类药物的分析 / 215

第一节 概述 .....	215
一、结构与分类 .....	215
二、理化性质 .....	218
第二节 分析方法 .....	218
一、鉴别 .....	218
二、检查 .....	220
三、含量测定 .....	221
第三节 应用实例 .....	224
一、巯嘌呤 .....	224
二、三磷酸腺苷二钠 .....	225

## 第九章 氨基酸、多肽与蛋白质类药物的分析 / 229

第一节 氨基酸类药物的分析 .....	229
---------------------	-----



一、化学结构与性质 .....	229
二、鉴别 .....	232
三、检查 .....	233
四、含量测定 .....	235
<b>第二节 多肽和蛋白质类药物的分析</b> .....	240
一、理化性质 .....	240
二、鉴别 .....	241
三、检查 .....	243
四、含量测定 .....	244
五、应用实例 .....	247

## 第十章 多糖类药物的分析 / 254

<b>第一节 概述</b> .....	254
一、化学结构分析 .....	255
二、理化性质分析 .....	258
<b>第二节 黏多糖类药物分析</b> .....	259
一、鉴别 .....	260
二、检查 .....	260
三、含量测定 .....	261
<b>第三节 细菌多糖类药物分析</b> .....	264
一、鉴别 .....	265
二、检查 .....	265
三、含量测定 .....	266
<b>第四节 真菌多糖类药物分析</b> .....	266
一、鉴别 .....	266
二、检查 .....	267
三、含量测定 .....	267
<b>第五节 应用实例</b> .....	267
肝素 .....	267

## 第十一章 酶类药物的分析 / 272