

药品生物检定技术

全国医药职业技术教育研究会 组织编写

李榆梅 主编 张晓光 主审



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北京 ·

本书是一本供高等职业技术学院药学、中药学各专业学生使用的教材。从内容到形式上力求体现高职特色,编排顺序上打破传统的教学模式,以“技术路线”组织教材的核心内容,理论知识以必需、够用为度编写在每章的必备知识中,以有利于学生能力的培养,达到高等技术应用型人才标准。

全书共分 14 章。内容包括:供试品溶液的配制;双碟的制备;无菌检查;药品的微生物总数检查;控制菌及螨类检查;抗生素效价的微生物测定;基因工程药物检验;GMP 中的生物检验;生物检定统计法与微机运算;毒力及异常毒性检查;热原及细菌内毒素检查;胰岛素的生物检定;几种常见药品的生物活性检定;升降压物质检查。每章后附有复习思考题与实践练习题。

本书还可作为医药院校有关专业夜大、职大、函授等成人教育的教材和其他医药人员的参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

药品生物检定技术/李榆梅主编. —北京:化学工业出版社, 2004. 7
ISBN 7-5025-5876-4

I. 药… II. 李… III. 药品检定 IV. R927

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 072975 号

药品生物检定技术

全国医药职业技术教育研究会 组织编写
李榆梅 主编 张晓光 主审
责任编辑:余晓捷 孙小芳 陈燕杰
文字编辑:周 侗
责任校对:凌亚男
封面设计:关 飞

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询:(010)64982530

(010)64918013

购书传真:(010)64982630

[http:// www. cip. com. cn](http://www.cip.com.cn)

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷有限责任公司印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 14½ 字数 263 千字

2004 年 8 月第 1 版 2006 年 7 月北京第 2 次印刷

ISBN 7-5025-5876-4/G · 1588

定 价: 28.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

《药品生物检定技术》编审人员

主 编 李榆梅 （山西生物应用职业技术学院）

主 审 张晓光 （山西医药规划设计院）

编写人员 （按姓氏笔画排序）

王明军 （山西生物应用职业技术学院）

白瑞霞 （北京市高新职业技术学院）

刘友儿 （江西中医学院高等职业技术学院）

劳凤学 （北京市高新职业技术学院）

李丹丹 （福建食品药品职业技术学院）

李晓虹 （中华人民共和国上海出入境检验检疫局）

李榆梅 （山西生物应用职业技术学院）

林 勇 （江西中医学院大专部）

全国医药职业技术教育研究会委员名单

会 长 苏怀德 国家食品药品监督管理局

副会长 (按姓氏笔画排序)

王书林 成都中医药大学峨眉学院

严 振 广东化工制药职业技术学院

周晓明 山西生物应用职业技术学院

缪立德 湖北省医药学校

委 员 (按姓氏笔画排序)

马孔琛 沈阳药科大学高等职业技术学院

王吉东 江苏省徐州医药高等职业学校

王自勇 浙江医药高等专科学校

左淑芬 河南中医学院药学高职部

付梦生 湖南省药学职业中等专业学校

白 钢 苏州市医药职工中等专业学校

刘效昌 广州市医药中等专业学校

闫丽霞 天津生物工程职业技术学院

阳 欢 江西中医学院大专部

李元富 山东中医药高级技工学校

张希斌 黑龙江省医药职工中等专业学校

陆国民 复旦大学药学院第二分院

林锦兴 山东省医药学校

罗以密 上海医药职工大学

钱家骏 北京市中医药学校

黄跃进 江苏省连云港中医药高等职业技术学校

黄庶亮 福建食品药品职业技术学院

黄新启 江西中医学院高等职业技术学院

彭 敏 重庆市医药技工学校

鼓 毅 长沙市医药中专学校

谭骁彧 湖南生物机电职业技术学院药学部

秘书长 (按姓氏笔画排序)

刘 佳 成都中医药大学峨眉学院

谢淑俊 北京市高新职业技术学院

全国医药高职高专教材建设委员会委员名单

主任委员 苏怀德 国家食品药品监督管理局

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

王书林 成都中医药大学峨眉学院

严 振 广东化工制药职业技术学院

周晓明 山西生物应用职业技术学院

委 员 (按姓氏笔画排序)

马孔琛 沈阳药科大学高等职业技术学院

王质明 江苏省徐州医药高等职业学校

石 磊 江西中医学院大专部

闫丽霞 天津生物工程职业技术学院

杨群华 广东化工制药职业技术学院

李光锋 湖南生物机电职业技术学院药学部

李榆梅 山西生物应用职业技术学院

张秀琴 河南中医学院药学高职部

竺芝芬 浙江医药高等专科学校

周淑琴 复旦大学药学院第二分院

罗以密 上海医药职工大学

黄新启 江西中医学院高等职业技术学院

缪立德 湖北工学院生物工程学院药学分院

缪存信 福建食品药品职业技术学院

潘 雪 北京市高新职业技术学院

秘 书 长 (按姓氏笔画排序)

刘 佳 成都中医药大学峨眉学院

谢淑俊 北京市高新职业技术学院

编写说明

本书是根据全国医药职业技术教育研究会的统一安排，针对高职教育和高职学生的特点，以强化素质教育和技能训练为目的编写的，供高职院校药学及中药学专业使用的教材。

本书在编写过程中，弱化了学科的系统性，突出了技术性、实用性及新颖性，使学生在掌握了必需、够用的药品生物检定基础知识与基本理论的同时，通过加强实践训练，学会药品生物检定的基础技术，因此每章将必备知识与技术方法结合在一起，是本书的特点。

本书是由山西生物应用职业技术学院副教授李榆梅负责编写第四章、附录及参考文献，并对全书进行了修改；山西生物应用职业技术学院王明军负责编写第五章、第九章；江西中医学院高等职业技术学院刘友儿负责编写第十章、第十二章；江西中医学院大专部林勇负责编写第十章、第十一章；北京市高新职业技术学院白瑞霞负责编写第三章、第六章、第七章；北京市高新职业技术学院劳凤学负责编写第八章、第十三章、第十四章；福建食品药品职业技术学院李丹丹负责编写第一章、第二章；中华人民共和国上海出入境检验检疫局李晓虹博士参与统稿。由非高职院校的一线技术人员参与高职教材的编写、统稿及审定工作是本套教材的特色。

本书中涉及的培养基名称、操作规范、检验方法等均以《中华人民共和国药典》（2000年版）为依据。在本书的编写过程中，主要参阅了近年来由中国药品生物制品检定所编写的《中国药品检验标准操作规程》、苏勤主编的《药物质量检验技术》以及汪穗福主编的《药品生物检定技术》等。山西医药规划设计院高级工程师张晓光对全书做了认真细致的审阅，特此致谢。

由于编写医药类高职教材还在初创阶段，加之编写时间仓促，编者水平有限，书中错误和不妥之处在所难免，恳请广大师生在使用过程中批评指正。

编者
2004年3月

前 言

从 20 世纪 30 年代起，我国即开始了现代医药高等专科教育。1952 年全国高等院校调整后，为满足当时经济建设的需要，医药专科层次的教育得到进一步加强和发展。同时对这一层次教育的定位、作用和特点等问题的探讨也一直在进行当中。

鉴于几十年来医药专科层次的教育一直未形成自身的规范化教材，长期存在着借用本科教材的被动局面，原国家医药管理局科技教育司应各医药院校的要求，履行其指导全国药学教育为全国药学教育服务的职责，于 1993 年出面组织成立了全国药学高等专科教育教材建设委员会。经过几年的努力，截至 1999 年已组织编写出版系列教材 33 种，基本上满足了各校对医药专科教材的需求。同时还组织出版了全国医药中等职业技术教育系列教材 60 余种。至此基本上解决了全国医药专科、中职教育教材缺乏的问题。

为进一步推动全国教育管理体制改革和教学改革，使人才培养更加适应社会主义建设之需，自 20 世纪 90 年代以来，中央提倡大力发展职业技术教育，尤其是专科层次的职业技术教育即高等职业技术教育。据此，全国大多数医药本专科院校、一部分非医药院校甚至综合性大学均积极举办医药高职教育。全国原 17 所医药中等职业学校中，已有 13 所院校分别升格或改制为高等职业技术学院或二级学院。面对大量的有关高职教育的理论和实际问题，各校强烈要求进一步联合起来开展有组织的协作和研讨。于是在原有协作组织基础上，2000 年成立了全国医药高职高专教材建设委员会，专门研究解决最为急需的教材问题。2002 年更进一步扩大成全国医药职业技术教育研究会，将医药高职、高专、中专、技校等不同层次、不同类型、不同地区的医药院校组织起来以便更灵活、更全面地开展交流研讨活动。开展教材建设更是其中的重要活动内容之一。

几年来，在全国医药职业技术教育研究会的组织协调下，各医药职业技术学院齐心协力，认真学习党中央的方针政策，已取得丰硕的成果。各校一致认为，高等职业技术教育应定位于培养拥护党的基本路线，适应生产、管理、服务第一线需要的德、智、体、美各方面全面发展的技术应用型人才。专业设置上必须紧密结合地方经济和社会发展需要，根据市场对各类人才的需求和学校的办学条件，有针对性

地调整和设置专业。在课程体系和教学内容方面则要突出职业技术特点，注意实践技能的培养，加强针对性和实用性，基础知识和基本理论以必需够用为度，以讲清概念，强化应用为教学重点。各校先后学习了“中华人民共和国职业分类大典”及医药行业工人技术等级标准等有关职业分类，岗位群及岗位要求的具体规定，并且组织师生深入实际，广泛调研市场的需求和有关职业岗位群对各类从业人员素质、技能、知识等方面的基本要求，针对特定的职业岗位群，设立专业，确定人才培养规格和素质、技能、知识结构，建立技术考核标准、课程标准和课程体系，最后具体编制为专业教学计划以开展教学活动。教材是教学活动中必须使用的基本材料，也是各校办学的必需材料。因此研究会及时开展了医药高职教材建设的研讨和有组织的编写活动。由于专业教学计划、技术考核标准和课程标准又是从现实职业岗位群的实际需要中归纳出来的，因而研究会组织的教材编写活动就形成了几大特点。

1. 教材内容的范围和深度与相应职业岗位群的要求紧密挂钩，以收录现行适用、成熟规范的现代技术和管理知识为主。因此其实践性、应用性较强，突破了传统教材以理论知识为主的局限，突出了职业技能特点。

2. 教材编写人员尽量以产、学、研结合的方式选聘，使其各展所长、互相学习，从而有效地克服了内容脱离实际工作的弊端。

3. 实行主审制，每种教材均邀请精通该专业业务的专家担任主审，以确保业务内容正确无误。

4. 按模块化组织教材体系，各教材之间相互衔接较好，且具有一定的可裁减性和可拼接性。一个专业的全套教材既可以圆满地完成专业教学任务，又可以根据不同的培养目标和地区特点，或市场需求变化供相近专业选用，甚至适应不同层次教学之需。因而，本套教材虽然主要是针对医药高职教育而组织编写的，但同类专业的中等职业教育也可以灵活的选用。因为中等职业教育主要培养技术操作型人才，而操作型人才必须具备的素质、技能和知识不但已经包含在对技术应用型人才的要求之中，而且还是其基础。其超过“操作型”要求的部分或体现高职之“高”的部分正可供学有余力，有志深造的中职学生学习之用。同时本套教材也适合于同一岗位群的在职员工培训之用。

现已编写出版的各种医药高职教材虽然由于种种主、客观因素的限制留有诸多遗憾，上述特点在各种教材中体现的程度也参差不齐，但与传统学科型教材相比毕竟前进了一步。紧扣社会职业需求，以实用技术为主，产、学、研结合，这是医药教材编写上的划时代的转变。因此本系列教材的编写和应用也将成为全国医药高职教育发展历史的一座里程碑。今后的任务是在使用中加以检验，听取各方面的意见及时修订并继续开发新教材以促进其与时俱进、臻于完善。

愿使用本系列教材的每位教师、学生、读者收获丰硕！愿全国医药事业不断发展！

全国医药职业技术教育研究会

2004年**5**月

目 录

第一章 供试品溶液的配制.....	1
第一节 必备知识.....	1
一、药品生物检定的概念.....	1
二、药品生物检定的任务.....	1
三、供试品（固体）溶液的配制.....	2
第二节 实践操作.....	3
一、操作目的.....	3
二、操作内容.....	4
三、设备、仪器及器皿.....	4
四、供试品及试剂.....	4
五、配制前准备.....	4
六、操作步骤.....	4
复习思考题.....	4
实践练习题.....	5
第二章 双碟的制备.....	7
第一节 必备知识.....	7
一、培养基的制备.....	7
二、双碟的制备方法.....	9
第二节 实践操作.....	10
一、操作目的.....	10
二、设备、仪器、器皿及试剂.....	10
三、制备前的准备.....	11
四、操作步骤.....	11
五、注意事项.....	11
复习思考题.....	12
实践练习题.....	12
第三章 无菌检查.....	13

第一节 必备知识	13
一、药品的卫生学检查	13
二、药品的卫生标准	13
三、需要进行无菌检查的范围	14
第二节 无菌检查法	14
一、无菌检查法概述	14
二、常用的无菌检查法	15
三、无菌检查法的原理与方法	15
四、薄膜过滤法	25
五、直接接种法	26
复习思考题	28
实践练习题	28
第四章 药品的微生物总数检查	29
第一节 必备知识	29
一、微生物总数检查的概述	29
二、微生物总数检查的注意要点	30
三、药品微生物限度标准	30
第二节 微生物的总数检查	33
一、设备、仪器、器皿、试剂及用具	33
二、试验前的准备	33
三、药品的预处理	33
四、细菌总数计数	34
五、霉菌总数及酵母菌总数计数	36
复习思考题	37
实践练习题	38
第五章 控制菌及螨类检查	39
第一节 必备知识	39
一、大肠埃希菌的检查	39
二、沙门菌的检查	40
三、铜绿假单胞菌的检查	40
四、金黄色葡萄球菌的检查	41
五、破伤风梭菌的检查	42
六、螨类的检查	43
第二节 实践操作	44

一、大肠埃希菌的检查	44
二、沙门菌的检查	46
三、铜绿假单胞菌的检查	48
四、金黄色葡萄球菌的检查	50
五、破伤风梭菌的检查	51
六、螨类的检查	53
复习思考题	55
实践练习题	55
第六章 抗生素效价的微生物测定	57
第一节 必备知识	57
一、抗生素的效价和单位	57
二、抗生素效价单位的表示方法	57
三、抗生素微生物检定法的种类	58
四、管碟法	59
第二节 二剂量法	60
一、概念	60
二、检查法	60
三、效价计算和误差分析	70
复习思考题	72
实践练习题	73
第七章 基因工程药物检验	75
第一节 必备知识	75
一、基因工程药物的概念	75
二、基因工程药物的分类	76
三、常见基因工程药物介绍	77
第二节 基因工程药物的检定	79
一、检定原则	79
二、检定方法	79
三、检定注意事项	82
复习思考题	83
实践练习题	83
第八章 GMP 中的微生物检验	85
第一节 必备知识	85
一、空气洁净度标准	85

二、洁净环境中微生物学警告水平和行动水平的建立	87
三、模拟生产操作步骤微生物学评估	87
第二节 空气洁净度的检测方法	88
一、仪器、设备和培养基	88
二、采样计划和采样位置的确定	88
三、洁净厂房(室)环境中微生物数测定的方法和设备	90
四、微生物环境控制程序设计及影响执行程序的关键因素	95
五、取样或微生物定量使用培养基和稀释液类型	97
六、洁净环境污染微生物的鉴别	98
复习思考题	98
实践练习题	98
第九章 生物检定统计法与微机运算	99
第一节 必备知识	99
一、生物检定统计法的有关概念	99
二、常用的生物检定统计法	101
第二节 实践操作	115
一、直接测定法的微机运算	115
二、量反应平行线测定随机区组设计(2,2)法的微机运算	119
三、量反应平行线测定(2,2)法双交叉设计的微机运算	124
四、实验结果合并计算的微机运算	130
五、符号	134
复习思考题	136
实践练习题	136
第十章 毒力及异常毒性检查	139
第一节 必备知识	139
一、药品的有害物质检查	139
二、限度实验	139
三、葡萄糖酸锑钠	139
第二节 异常毒性检查	140
一、异常毒性检查法的概念	140
二、药品的异常毒性试验概念	140
三、药品异常毒性试验试剂剂量确定方法	140
四、异常毒性检查法	141
第三节 葡萄糖酸锑钠毒力检查法	145

一、检查方法·····	145
二、注意事项及解释·····	146
复习思考题·····	147
实践练习题·····	147
第十一章 热原及细菌内毒素检查·····	149
第一节 必备知识·····	149
一、热原的来源·····	149
二、热原的化学性质·····	149
三、热原的常用检查法·····	150
第二节 家兔升温法·····	151
一、仪器、用具、试剂的准备·····	151
二、家兔的挑选及准备·····	152
三、检查操作方法·····	152
四、注意事项·····	156
五、应用实例·····	157
第三节 细菌内毒素检查法·····	158
一、概念·····	160
二、检查原理·····	161
三、细菌内毒素标准品·····	161
四、鲎试剂灵敏度复核试验·····	161
五、供试品干扰试验·····	163
六、检查法·····	165
七、注意事项及解释·····	170
复习思考题·····	170
实践练习题·····	171
第十二章 胰岛素的生物检定·····	173
第一节 必备知识·····	173
一、减少生物差异性的方法·····	173
二、生物反应类型·····	173
三、胰岛素·····	173
第二节 胰岛素生物检查法·····	174
一、操作仪器、用具、试剂·····	174
二、溶液配制·····	174
三、实验动物·····	175

四、实验操作·····	175
五、实验结果计算·····	177
六、结果判断·····	177
七、注意事项·····	178
复习思考题·····	181
实践练习题·····	181
第十三章 几种常见药品的生物活性检定·····	183
第一节 必备知识·····	183
一、肝素的来源、理化性质和生物学性质·····	183
二、绒毛膜促性腺激素的来源、理化性质和生物学性质·····	183
三、缩宫素的来源、理化性质和生物学性质·····	184
第二节 肝素、绒毛膜促性腺激素、缩宫素的生物检定方法·····	184
一、设备、仪器、用具、试剂及实验动物·····	184
二、检定用溶液及配制·····	185
三、肝素生物检定法·····	187
四、绒毛膜促性腺激素生物检定法·····	188
五、缩宫素生物检定法·····	190
复习思考题·····	191
实践练习题·····	191
第十四章 升降压物质检查·····	193
第一节 必备知识·····	193
第二节 升降压物质检查法·····	194
一、仪器、用具、试剂及实验动物·····	194
二、检定用溶液·····	194
三、降压物质检查法·····	195
四、升压物质检查法·····	196
复习思考题·····	198
实践练习题·····	198
附录一 《中华人民共和国药典》(2000年版二部)凡例·····	199
附录二 药品检验报告书(示例)·····	207
附录三 药品生物检定技术实验的质量控制·····	209
参考文献·····	215

第一章 供试品溶液的配制

本章主要介绍药品生物检定的概念、任务，药品生物检定实验中固体供试品溶液的配制理论及操作。

第一节 必备知识

一、药品生物检定的概念

生物检定 (bioassay) 即利用生物体对药品的特殊反应来测定药品的有效性、安全性和研究药物量效关系。其中“生物体”可以是整体动物、离体组织、微生物和细胞等；“特殊反应”包括药理作用、毒理作用、致死效应、营养效应等；“有效性”指药品的生物活性或效价；“安全性”包括毒性或某些有害物质限度检查、无菌和控制菌检查。例如，用小白鼠的惊厥反应测定胰岛素，用对微生物的致死效应测定抗生素等。生物检定主要用于无适当理化方法进行检定或虽用理化方法测定，但不能真实反映临床实际应用价值的药物。由于生物检定是选用生物体对药品的直接反应来测定药品的有效性和安全性，所以生物测定有时比其他测定方法更为灵敏和专一。

生物检定是以生物统计为工具，利用药物效价（浓度）在一定范围内的药理作用随浓度的增加而增强，且在一定的条件下存在直线关系，通过设计特定的实验，选择适当的反应指标（如抑菌圈直径、惊厥反应指标等），把供试品 (T) 和标准品 (S) 在同等条件下进行比较，计算出供试品的效价。这种方法就称为对比检定。

生物检定中用到的标准品是指纯度较高的药品，分为国际标准品、国家标准品和工作标准品 3 种。国际标准品是由世界卫生组织 (WHO) 邀请有条件的国家检定机构或药厂参加协作标定的；国家标准品是各国指定的机构选定一批性质完全相同的药品与国际标准品进行比较，定出它的效价，统一向全国的检定、科研、教育、生产单位分发，作为检定产品效价时使用；工作标准品是由产品的生产、研制单位自己制备的，仅供内部使用。

二、药品生物检定的任务

1. 药品生物检定的主要任务

(1) 药品的效价测定 《中华人民共和国药典》(2000 年版) 规定抗生素、肝素、催产素、洋地黄、绒促性素、胰岛素、硫酸鱼精蛋白及精蛋白锌胰岛素注射液等都需用生物检定方法来测定效价。

(2) 药品的有害物质检查 《中华人民共和国药典》(2000 年版) 规定抗生素类药物、注射剂等多种药物要进行有害物质检查。

(3) 药品的微生物限度检查 《中华人民共和国药典》(2000 年版) 规定口服及外用药中不得含有控制菌，且染菌数不得超过规定限度。

(4) 药品的无菌检查 《中华人民共和国药典》(2000 年版) 规定无菌制剂中不得含有活菌。

2. 在研制新药时，药品的生物检定范围

(1) 核对检验方法和标定标准品。

(2) 控制中药及其制剂质量。

(3) 测定神经介质、激素及其微量的生理活性物质。

(4) 新药的寻找及其活性的研究。

三、供试品（固体）溶液的配制

(一) 称量的操作要点及注意事项

1. 称量操作要点

(1) 准备好不锈钢药匙、称量的容器。

(2) 在容器上贴上标签，标明药品名称。

(3) 从干燥器中取出装供试品的药瓶，用酒精棉球消毒瓶口。

(4) 在分析天平上精确称取。称量应为一次称取，不得反复取样称取。若供试品为原料药品，称量一般约 50mg，不得少于 10mg，否则误差较大。若供试品为含有辅料的片剂、散剂、粉剂，一般称取 10g（片剂要研细，混合均匀后称量）。有些药易吸潮，如青霉素钠、克拉维酸、肝素等，应在称量前 1~2h 更换天平玻璃橱内干燥剂如硅胶等，宜用减量法一次称取，称量时动作要快，称完要立刻盖上盖子，放入干燥器内。

(5) 在容器所贴的标签上标上所称量的数值，精确到小数点后两位，放入干燥器内备用。

2. 称量操作注意事项

(1) 称量容器的最大质量不得超过 10g。

(2) 药匙及称量的容器都应经过灭菌或消毒。

(3) 称量前供试品应放在干燥器内至少 30min，从冰箱取出的供试品，称量前要先回温至室温。

(4) 称量供试品应与标准品用同一天平及砝码。