

药学实践教学创新系列教材

(供药学类、中药学类及相关专业用)

总主编 李校堃 叶发青

生物制药工程 实习实训教程

■ 主编 王晓杰

高等教育出版社

药学实践教学创新系列教材

(供药学类、中药学类及相关专业用)

总主编 李校堃 叶发青

生物制药工程 实习实训教程

Shengwu Zhiyao Gongcheng Shixi Shixun Jiaocheng

主 编 王晓杰

副 主 编 田海山 蔡 琳

主 审 林 丽

编 者(按姓氏笔画排序)

王晓杰 王树民 王婉灵 王耀明

田海山 李校堃 段成才 胡培生

黄阳滨 惠 琦 蔡 琳

高等教育出版社·北京

内容提要

《生物制药工程实习实训教程》为“药学实践教学创新系列教材”之一,以实践药学本科专业“三三制”实践教学新体系和“厚基础、宽口径、强实践、求创新”的药学高等教育理念为宗旨编写而成,旨在提高学生自主学习、综合分析和解决较复杂问题的能力,培养学生科学思维和创新思维能力。本书在内容编排上既注重企业生产有关的实验内容,也注重实习实训过程中基础知识的提炼。全书共分8章,分别是生物制药原液生产过程及过程控制、生物制药制剂生产过程及过程控制、重组技术产品质量检验与控制、制药企业 HVAC 的设计与要求、制药企业用汽系统设计与要求、制药企业工艺气体设计与要求、制药企业用水系统的设计与要求和实用法规介绍。

本书供高等学校药学、中药学及相关专业使用,也可供相关科研与生产人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物制药工程实习实训教程 / 王晓杰主编. -- 北京 : 高等教育出版社, 2015.3

药学实践教学创新系列教材:供药学类、中药学类及相关专业用 / 李校堃,叶发青主编

ISBN 978-7-04-041739-5

I. ①生… II. ①王… III. ①生物制品-工程技术-高等学校-教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 014028 号

策划编辑 吴雪梅
责任印制 尤 静

责任编辑 高新景

封面设计 赵 阳

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100120
印 刷 北京四季青印刷厂
开 本 787 mm × 1092 mm 1/16
印 张 19
字 数 460 千字
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
版 次 2015 年 3 月第 1 版
印 次 2015 年 3 月第 1 次印刷
定 价 37.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物 料 号 41739-00

药学实践教学创新系列教材

总编委会

总 主 编 李校堃 叶发青

总编委会 (按姓氏笔画排序)

仇佩虹	王晓杰	叶发青	叶晓霞
李校堃	林 丹	林 丽	金利泰
胡爱萍	赵应征	高红昌	梁 广
谢自新	董建勇	蔡 琳	潘建春

数字课程（基础版）

生物制药工程 实习实训教程

主编 王晓杰



登录方法：

1. 访问<http://abook.hep.com.cn/41739>
2. 输入数字课程用户名（见封底明码）、密码
3. 点击“进入课程”

账号自登录之日起一年内有效，过期作废
使用本账号如有任何问题

请发邮件至：medicine@pub.hep.cn

生物制药工程实习实训教程

主编 王晓杰

用户名

密码

验证码

0362

进入课程

使用说明

内容介绍

纸质教材

版权信息

联系方式

数字课程（基础版）配套了课程对应的PPT和实验技术录像等内容，是对纸质教材的拓展和补充，有利于教师备课，也有利于学生提纲挈领地基本掌握实验原理与操作技能。



数字课程网站

网址：<http://abook.hep.com.cn/41739>
请发邮件至：medicine@pub.hep.cn

用户名：输入教材封底的16位明码；密码：刮开“增值服务”涂层，输入16位暗码；输入正确的验证码后，点击“进入课程”开始学习。

相关教材



药物分析模块实验教程

主编 林丽



药剂学模块实验教程

主编 赵应征



大型分析仪器使用教程

主编 高红昌



药学实验室安全教程

主编 林丹 高红昌



生物制药工程实习实训教程

主编 王晓杰



中药学专业基础实验（上册）

主编 仇佩红

高等教育出版社

<http://abook.hep.com.cn/41739>

► 序言

《教育部等部门关于进一步加强高校实践育人工作的若干意见》（教思政〔2012〕1号）中指出，实践教学是高校教学工作的重要组成部分，是深化课堂教学的重要环节，是学生获取、掌握知识的重要途径。各高校要全面落实本科专业类教学质量国家标准对实践教学的基本要求，加强实践教学管理，提高实验、实习、实践和毕业设计（论文）质量。此外还指出要把加强实践教学方法改革作为专业建设的重要内容，重点推行基于问题、基于项目、基于案例的教学方法和学习方法，加强综合性实践科目设计和应用。

药学是一门实践性很强的学科，药学人才应具备技术覆盖面广、实践能力强的特点。在传统的药学教育中，各门专业课程自成体系，每门课程的实验项目又被分解为许多孤立的操作单元，实验内容缺乏学科间的相互联系。每一个实验项目的针对性比较集中，训练面窄，涉及的知识点单一，很大程度上影响了实验技能训练的系统性，不符合科学技术认识和发展的内在规律。因此，建立科学完善的药学专业实践教学体系具有重要意义。

温州医科大学药学院经过多年实践建立了“学校-企业-医院”循环互动培养药学人才的教学模式，结合药学的定位和依托优势学科，充分利用校内外实习实训基地等资源，以培养学生的创新、创业精神和实践能力为目的，加强整合，注重实践，深化改革，建立了药学实践教学创新体系并编写了系列教材。该系列教材具有以下特点：

1. 提出了药学教育理念。“厚基础、宽口径、强实践、求创新”是药学高等教育的理念，是药学实践教学创新体系和系列教材的编写必须遵循的教育理念。

2. 创建并实践了药学本科专业“三三制”实践教学新体系。药学本科专业“三三制”实践教学新体系的内容是由实验教学、实训实习、科研实践三部分组成，每一部分包括三个阶段内容。实验教学包括基础性实验（四大模块实验）、药学多学科综合性实验和设计性实验；实训实习包括野外见习和企业见习、医院和企业实训、医院和企

业实习；科研实践包括开放实验、科技训练和毕业论文三个阶段内容。

3. 构建药学实践教材体系。为了更好实施药学实践教学创新体系，编写一系列实验、实训、实习教材，包括《药物化学模块实验教程》《药物分析模块实验教程》《药理学模块实验教程》《药剂学模块实验教程》《药学综合性与设计性实验教程》《生物制药综合性与设计性实验教程》《中药学专业基础实验（上册）》《中药学专业基础实验（下册）》《药学毕业实习教程》《生物制药工程实习实训教程》《大型分析仪器使用教程》《药学实验室安全教程》共12本教材，包含了基础实验、专业实验、综合性实验、设计性实验、仪器操作及安全实训实习等内容，该实践教学教材具有系统性和创新性。

4. 坚持五项编写原则。该系列教材的编写原则主要包括以下五个方面。

(1) “课程整合法”原则。根据药学专业特点，采用“课程整合法”构建与理论教学有机联系又相对独立的四大模块实验课程。按照学科把相近课程有机地组合起来，避免实验操作和项目的重复。其教学目标是培养学生掌握实验基本理论、基本知识、基本方法、基本技能，以及受到科学素质的基本训练。其教材分别是《药物化学模块实验教程》（专业基础课无机化学实验、有机化学实验和专业课药物化学实验课程整合而成）、《药物分析模块实验教程》（专业基础课分析化学实验、仪器分析实验和专业课药物分析实验、制剂分析实验课程整合而成）、《药剂学模块实验教程》（专业基础课物理化学实验、专业课药剂学和药物动力学实验课程整合而成）和《药理学模块实验教程》（专业课药理学实验、临床药理学实验、毒理学实验课程整合而成）。

(2) 课程之间密切联系的原则。以药物研究为主线，在四个模块完成的基础上开设，是将现代的仪器分析方法和教师新的研究技术引入实验教学中。让学生从实验方法学的角度，理解新药研究全过程，即药物设计—药物合成—结构鉴定—制剂确定—质量控制—药效及安全性评价的一体化实验教学内容。实验教材是《药学综合性与设计性实验教程》。其教学目标是让学生综合应用多门实验课的方法与技能，掌握药学专业各学科的联系，建立药物研究的整体概念，培养学生发现问题、解决问题的能力。

(3) “教学与科研互动”的原则。促使“科研成果教学化，教学内容研究化”，将教师的科研成果、学科的新技术和新方法、现代实验技术与手段引入到实验教学中。开展自主研究性实验，学生在教师指导下自由选题，查阅文献、设计实验方案、实施操作过程、观察记录数据，分析归纳实验结果，撰写报告。其教学目标是使学生受到科学研究的初步训练，了解科研论文写作过程。

(4) 系统性原则。按照人才培养目标和实验理论、技术自身的系统性、科学性，统筹设计了基础性实验，以此进行基本技能强化训练；再通过多学科知识完成综合性实验，为毕业实习和应用型人才就业打下良好的基础；再进一步开展设计性实验，给定题目，学生自己动手查阅文献，自行设计，独立操作，最后总结。系列实验教材内容由浅入深、循序渐进、相互联系。

(5) 坚持“强实践，求创新”的原则。从学生的学习、就业特点以及综合素质培养出发，构建见习、实训和实习三大平台多样性、立体化的教学体系，以加强学生的实践

能力；依托优势学科，通过开放性实验、大学生创新科技训练和毕业论文三阶段循序展开，创建学生科研实践与教学体系。

此外，为了适应时代的需求，也便于学生课外自主学习，本系列教材每本均配有数字课程，数字化资源包括相关图片、视频、教学 PPT、自测题等，有助于提升教学效果，培养学生自主学习的能力。

药学实践教学创新系列教材是由总编委会进行了大量调研的基础上设计完成的。在教材编写过程中，由于时间仓促，涉及交叉学科多，药学实践教学还有一些问题值得探讨和研究，需要在实践中不断总结和发展，因此，错误和不当之处难以避免，恳请专家、同仁和读者提出宝贵意见，以便今后修改、补充和完善。

李校堃 叶发青

2014 年 2 月于温州医科大学

► 前言

本教材为“药学实践教学创新系列教材”之一，以实践药学本科专业“三三制”实践教学新体系和“厚基础、宽口径、强实践、求创新”的药学高等教育理念为宗旨编写而成，旨在提高学生自主学习、综合分析和解决较复杂问题的能力，培养学生科学思维和创新思维能力。

熟悉现代生物制药企业生产及检测流程，了解中国及国际生物制药企业 GMP 法规，使大学生更加适应现代生物制药企业对工程化及应用型人才的需求，是《生物制药工程实习实训教程》编写的主要目的。

生物制药工程实习、实训是生物制药应用型人才培养的重要组成部分。生物制药工程实习、实训教学是为了训练和培养学生进行常规生物制药工作的基本能力。根据生物制药工作的实际需要，结合生物制药工程专业教学计划和教学大纲的要求，本书围绕基因工程药物的生产过程，重点介绍了生物制药原液、制剂的生产过程；生物制药质量检验及过程控制要求；生物制药企业公用系统的设计及要求；药品生产质量管理规范，药品注册管理办法及 ICH 和药品国际注册等内容。通过对生物制药技术中的各个环节、各种类型的生物检测项目、检测方法及要求的训练，使学生能够独立按照标准操作规程完成常规生物制药工作。

本教程体现了多门课程、多技术领域的交叉渗透，具有综合性、技术实践性、实用性和可操作性的特点，为学生应用知识、技术和满足岗位需要奠定良好基础。本书适用于生物制药工程专业实习、实训指导，也可作为生物制药企业相关岗位的岗前培训和继续教育的参考书。

本书的编者均具有多年生物制药相关专业的教学和研究经验，特别值得一提的是，为了使本书更具有实践的指导性，部分章节的编写聘请了长春金赛药业股份有限公司、长春生物制品研究所、江苏博发生物技术有限公司、上海新生源医药集团有限公司、厦门北大之路生物工程有限公司等国内外知名生物制药企业高层管理人员，以及美国南加州大学资深抗体药物和神经药物研究员参与编写。在写作过程中，

各位编者精诚合作，不断修正，在此对他们的辛勤工作表示由衷的感谢！

由于受水平限制，加上编写时间仓促，书中不足之处在所难免，恳切希望读者给予批评和指正。

王晓杰

2014年9月

目 录

第一章 生物制药原液生产过程及过程控制

第一节 常用缓冲溶液的配制	2
一、缓冲溶液	2
二、缓冲体系的组成	2
三、缓冲溶液的作用机理	2
四、缓冲溶液的缓冲容量	2
五、缓冲溶液的配制原则	2
六、常用的缓冲溶液的配制方法	3
第二节 菌种保藏、复苏与传代、鉴定	9
一、菌种保藏	9
二、菌种复苏与传代	10
三、菌种鉴定	11
四、工程菌稳定性检测	15
第三节 发酵培养基的配制及灭菌	17
一、细菌培养基配制原则	17
二、培养基配制注意事项	18
三、培养基的主要成分	18
四、常用培养基的配制及灭菌	22
第四节 发酵过程控制	25
一、发酵过程中的代谢变化与控制参数	25
二、影响发酵的主要因素及控制	28
第五节 发酵过程中染菌原因及控制	38
一、发酵异常现象及分析	38
二、杂菌污染的防治	39



三、噬菌体污染及其处理	41
第六节 常用纯化基本操作过程	42
一、细胞破碎	43
二、包含体产物的分离	47
三、蛋白质分离纯化	51
本章参考文献	71

第二章 生物制药制剂生产过程及过程控制

第一节 西林瓶的洗涤	74
一、直接接触药品的包装材料	74
二、西林瓶简介	74
三、西林瓶的洗涤	75
第二节 丁基胶塞的洗涤及灭菌	77
一、丁基胶塞的特点	77
二、丁基胶塞质量检查标准	79
三、丁基胶塞使用中易发生的主要质量问题	79
四、丁基胶塞的清洗	81
五、丁基胶塞的灭菌	82
六、丁基胶塞 GMP 要求	83
第三节 蛋白药物除菌过滤	84
一、除菌过滤概述	84
二、除菌过滤过程	85
第四节 蛋白药物冷冻干燥	88
一、冷冻干燥技术	88
二、生产操作流程设备	90
三、典型冻干无菌粉末处方及制备工艺分析	95
四、质量控制	95
五、产品风险控制	96
本章参考文献	97

第三章 重组技术产品质量检验与控制

第一节 Lowery 法检测蛋白质含量	101
一、Lowery 法检测蛋白质含量的原理	101
二、Lowery 法检测蛋白质含量的基本操作过程	101

第二节 蛋白质纯度检测	103
一、非还原型聚丙烯酰胺凝胶电泳法检测蛋白纯度	103
二、高效液相色谱法 (HPLC) 检测蛋白质纯度	105
第三节 理化性质检测	107
一、免疫印迹鉴别试验	107
二、SDS - 聚丙烯酰胺凝胶还原电泳测定蛋白质相对分子质量	108
三、等电聚焦电泳测定蛋白质等电点	110
四、紫外光谱扫描	111
第四节 残余杂质检测	113
一、外源性 DNA 残留量检测	113
二、宿主菌蛋白质残留量检测	115
三、残余抗生素活性检测	116
四、凝胶法检测细菌内毒素含量	117
第五节 安全性检测	120
一、无菌试验	120
二、热原试验	122
第六节 其他检测项目	124
一、水分检测	124
二、渗透压检测	125
本章参考文献	126

第四章 制药企业 HVAC 的设计与要求

第一节 概述	128
第二节 对受控环境的要求	135
一、药品生产对环境的基本要求	135
二、法规要求	135
第三节 制药企业 HVAC 的设计	138
一、设计的基本过程	138
二、设计的基本考虑因素及措施	141
第四节 制药企业 HVAC 的安装与调试	146
一、风管系统安装	146
二、通风机的安装	147
三、空调机组的安装	147
四、高效过滤器的安装	148
五、HVAC 设备单机的调试	149

第五节 制药企业 HVAC 的确认与验证	153
一、验证的步骤	153
二、HVAC 系统的验证要点	153
第六节 制药企业 HVAC 的运行与维护	155
一、简介	155
二、空气处理机组	155
三、风机	156
四、加热和冷却盘管	157
五、蒸汽加湿器	157
六、干燥剂除湿器	157
七、空气过滤	158
八、管网	159
九、风门和百叶窗	159
十、风口	159
十一、排烟/抽烟系统	159
十二、空气平衡	160
本章参考文献	160

第五章 制药企业用汽系统设计与要求

第一节 概述	162
第二节 制药用汽系统设计	163
一、工作原理	163
二、主要检测指标	163
三、纯蒸汽制备系统的设计	164
四、纯蒸汽分配系统的设计	164
第三节 制药用汽系统确认、验证与运行	166
一、验证计划	166
二、基础文件	166
三、确认与验证	166

第六章 制药企业工艺气体设计与要求

第一节 常用制药用工艺气体	170
一、压缩空气	170
二、氮气	170
第二节 制药用工艺气体设计要求	172

一、压缩空气系统设计	172
二、氮气系统设计	172
第三节 制药用工艺气体确认、验证与运行	173
一、压缩空气系统验证与校验	173
二、氮气系统验证与检验	173
本章参考文献	173

第七章 制药企业用水系统的设计与要求

第一节 概述	176
第二节 各国药典、中国 GMP 对制药用水的要求	177
一、《中国药典(2010 版)》要求	177
二、《欧洲药典(7 版)》要求	179
三、《美国药典(34 版)》要求	180
四、中国 GMP 对制药用水的要求	182
五、制药用水的选择	183
第三节 纯化水和注射用水的系统的设计与运行	184
一、水系统设计的基本理念	184
二、纯化水的系统设计	186
三、注射用水制备系统	195
四、纯蒸汽制备系统	202
五、储存分配系统	204
六、日常运行管理	215
第四节 制药用水系统生命周期及验证	216
一、概述	216
二、设计阶段	216
三、用户需求说明	217
四、功能设计说明	218
五、详细设计说明	218
六、系统影响性评估	219
七、部件关键性评估	219
八、风险评估	220
九、设计确认	220
十、采购和施工	221
十一、调试	221
十二、安装确认	222
十三、运行确认	223

十四、性能确认	224
第五节 其他用水的管理	226
本章参考文献	226

第八章 实用法规介绍

第一节 药品生产质量管理规范	228
一、药品生产质量管理规范概述及发展过程	228
二、质量管理	230
三、机构与人员管理	231
四、厂房与设施管理	234
五、设备管理	237
六、物料与产品管理	238
七、确认与验证管理	241
八、文件管理	242
九、生产管理	247
十、质量控制和质量保证	250
十一、委托生产与委托检验管理	257
十二、产品发运与召回管理	258
十三、自检管理	259
十四、术语	259
第二节 药品注册管理办法	263
一、基本概念	263
二、我国药品注册管理及历史沿革	263
三、现行《药品注册管理办法》章节设置及修订内容介绍	265
四、药品注册申请一般程序	268
五、现行《药品注册管理办法》部分条款	270
第三节 ICH 及药品国际注册	272
一、基本概念	272
二、人用药品注册技术规定国际协调会议	272
三、药品国际注册基础知识	277
本章参考文献	285

第一章

生物制药原液生产过程及过程控制

