

微生物药品化学与分析

(供微生物制药专业用)

主 编 顾觉奋
副主编 吴 明 王高峰
主 审 吴梧桐

军事医学科学出版社

微生物药品化学与分析

(供微生物制药专业用)

主 编 顾觉奋
副主编 吴 明 王高峰
主 审 呈梧桐

军事医学科学出版社

微生物药品化学与分析

主 编 顾觉奋

责任编辑 苗 芳 李春德

军事医学科学出版社出版

(北京太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经售

北京四环科技印刷厂印刷

开本:787mm×1092 mm 印张:26.3 字数:649 千字

1996 年 5 月第 1 版 1996 年 5 月第 1 次印刷

印数:1—3 000 册 定价:28.00 元

ISBN 7—80121—006—9/R·016

内 容 提 要

本书系高等学校药学类微生物制药专业的专业教材。全书分上篇和下篇两部分,上篇部分重点介绍各类微生物药品化学,包括抗生素、维生素、氨基酸、核苷酸、微生物酶、激素等各类药物的化学结构和特性、理化性质、构效关系以及它们的作用机制。下篇部分主要讨论各类微生物药物的质量控制和分析方法。

本书可供高等医药卫生院校微生物制药专业用必修课教材,也可供抗生素工厂、微生物药品检验部门或其他微生物发酵工厂的科技人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

微生物药品化学与分析/顾觉奋主编. —北京:军事医学科学出版社,1996.5

ISBN 7-80121-006-9

I. 微… II. 顾… III. ①微生物-药物-药物化学②微生物-药物-分析(化学) IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 07522 号

前 言

《微生物药品化学与分析》系根据国家教委“八五”期间高等学校教材建设纲要的基本精神、考虑到高校本科层次的培养规格、特别是突出“制药类”教材的特点,而编写的体现科学性、先进性和适用性的教材。本书是供高等医药院校微生物制药专业用的主要必修课教材和其它有关专业的教学参考书,也可供抗生素工厂、微生物药品检验部门或其它微生物发酵工厂的科技人员参考。

全书分上、下两篇,共 36 章:上篇部分(15 章)微生物药品化学,阐明各类微生物药品的化学结构、理化特性、分子结构和生物活性的关系及作用机制。下篇部分(21 章)微生物药品分析,着重阐述各种分析方法的基本原理、基础理论与基本技术,力求简明扼要。逐章阐述各类微生物药物,包括抗生素、维生素、氨基酸、核苷酸、药用酶和激素等常用药品的结构特点、化学成分、鉴别试验及含量(效价)测定等质量控制手段。鉴于近年来仪器分析的飞速发展,在我国及其它国家药典中,仪器分析的应用占有越来越大的比例,本书以较多的篇幅讨论。

本书在编写过程中,中国药科大学吴梧桐教授于百忙之中承担了全书审阅,军事医学科学出版社在出版过程中给予技术指导,得到了中国药科大学领导、教务处、生物制药学院的关心支持,海南三叶制药有限总公司的鼎力相助,在此一并谨致谢意。

为了使本书适应我国医药工业发展的需要,我们参考了大量国内外有关书籍和文献,从体系到内容都是根据专业设置要求及国情而进行编撰工作,但限于水平和时间仓促,难免会有错误和不足之处,祈盼专家、同仁及广大读者批评指正。

顾觉奋谨识

1995 年 8 月于南京

目 录

上 篇 微生物药品化学

第一章 微生物药品化学概论	(1)
第一节 微生物药品的由来	(1)
一、微生物药品的定义	(1)
二、微生物药品的形成及其生物学意义	(1)
三、医用微生物药品应具备的条件	(2)
第二节 微生物药品的分类	(3)
一、抗生素的分类	(3)
二、维生素类药物	(6)
三、氨基酸类药物	(6)
四、核苷酸类药物	(7)
五、酶与辅酶类药物	(7)
六、激素类药物	(8)
第三节 微生物药品的研究趋向	(8)
一、运用现代生物技术提高微生物药品的生产能力	(8)
二、采用现代生物技术设计新抗生素	(9)
三、生物技术产品的开发与生产	(10)
第二章 β -内酰胺类抗生素	(12)
第一节 β -内酰胺类抗生素的结构和特征	(12)
一、分类	(12)
二、命名法	(14)
三、物理性质	(15)
四、化学性质	(16)
第二节 青霉素的理化性质	(17)
一、溶解度	(17)
二、抗菌活性	(18)
三、吸湿性	(19)
四、稳定性	(19)
五、酸碱性	(20)
六、降解反应	(20)
七、青霉素化学结构的改造	(23)
八、聚合反应	(26)
九、青霉素的过敏反应	(27)

第三节 β -内酰胺类抗生素的结构与活性关系	(27)
一、青霉素的化学结构与活性关系	(27)
二、头孢菌素的化学结构与活性关系	(31)
三、非典型 β -内酰胺类抗生素的化学结构与活性关系	(37)
第四节 β -内酰胺类抗生素的作用机制	(42)
一、影响细胞壁生成的抗生素	(42)
二、 β -内酰胺类抗生素的作用机制	(45)
第三章 氨基糖苷类抗生素	(48)
第一节 氨基糖苷类抗生素的结构与特性	(48)
第二节 氨基糖苷类抗生素的理化性质	(50)
一、链霉素的理化性质	(50)
二、卡那霉素的理化性质	(56)
三、庆大霉素的理化性质	(58)
四、巴龙霉素的理化性质	(58)
五、新霉素的理化性质	(59)
六、春雷霉素的理化性质	(60)
七、青紫霉素的理化性质	(60)
八、妥布拉霉素、威他霉素等	(61)
第三节 氨基糖苷类抗生素的化学结构与活性关系	(62)
一、氨基糖苷类抗生素的类型与特性	(62)
二、细菌对氨基糖苷类抗生素的耐药机制	(63)
三、氨基糖苷类抗生素的构效关系	(63)
四、几种主要的半合成氨基糖苷类抗生素	(66)
第四节 氨基糖苷类抗生素的作用机制	(68)
一、蛋白质的生物合成	(69)
二、抑制蛋白质合成起始过程的抗生素	(71)
三、抑制蛋白质合成延长过程的抗生素	(71)
第四章 四环类抗生素	(72)
第一节 四环类抗生素的结构和特性	(72)
第二节 四环类抗生素的理化性质	(72)
一、物理性质	(72)
二、化学性质和降解反应	(74)
第三节 四环类抗生素的结构与活性关系	(78)
一、四环类抗生素的构效关系	(78)
二、临床应用的四环类抗生素活性及作用特点	(79)
第四节 四环类抗生素的作用机制	(79)
第五章 大环内酯类抗生素	(81)
第一节 大环内酯类抗生素的结构和特性	(81)
第二节 大环内酯类抗生素的理化性质	(84)

一、红霉素的理化性质	(84)
二、柱晶白霉素的理化性质	(87)
三、麦迪霉素的理化性质	(88)
四、螺旋霉素的理化性质	(89)
五、交沙霉素的理化性质	(89)
六、蔷薇霉素的理化性质	(90)
第三节 大环内酯类抗生素的化学结构与活性关系	(90)
第四节 大环内酯类抗生素的作用机制	(93)
第六章 多肽类抗生素	(94)
第一节 多肽类抗生素的分类和特征	(94)
一、短杆菌肽	(94)
二、短杆菌素	(95)
三、放线菌素	(95)
四、缬氨霉素	(96)
第二节 多肽类抗生素的理化性质	(96)
一、多粘菌素的理化性质	(96)
二、杆菌肽的理化性质	(98)
三、万古霉素的理化性质	(99)
四、卷须霉素的理化性质	(99)
五、紫霉素的理化性质	(100)
六、放线菌素的理化性质	(101)
七、博莱霉素的理化性质	(102)
八、结核放线菌素 N 的理化性质	(103)
第三节 多肽类抗生素的构效关系	(104)
第四节 多肽类抗生素的作用机制	(105)
一、影响细菌细胞膜功能的抗生素	(105)
二、抑制 DNA 模功能或肽多糖合成的抗生素	(106)
三、抑制 DNA 合成的抗生素	(107)
第七章 多烯类和非烯类抗真菌抗生素	(108)
第一节 多烯类抗生素的特性	(108)
第二节 多烯类抗生素的结构和性质	(109)
一、两性霉素 B 的理化性质	(109)
二、制霉菌素的理化性质	(110)
三、曲古霉素的理化性质	(110)
四、克念菌素的理化性质	(112)
五、球红霉素的理化性质	(112)
第三节 两性霉素 B 的构效关系	(113)
第四节 多烯类抗生素的作用机制	(113)
第八章 林可霉素类抗生素	(114)

第一节 林可霉素的化学结构与生物学特性	(114)
第二节 林可霉素的化学结构与活性关系	(115)
一、糖分子部分的化学改造	(115)
二、脯氨酸部分的化学改造	(116)
第三节 半合成林可霉素	(116)
第四节 林可霉素类抗生素的作用机制	(118)
第九章 环桥类抗生素	(119)
第一节 环桥类抗生素的结构与特性	(119)
第二节 利福霉素类抗生素的化学结构与生物活性关系	(121)
一、脂肪链环桥的改造	(122)
二、芳核的改造	(122)
第三节 几类主要的半合成利福霉素	(122)
一、利福平	(122)
二、利福定	(123)
三、利福喷丁	(123)
四、螺哌啶利福霉素	(123)
第四节 环桥类抗生素的作用机制	(124)
第十章 蒽环类抗生素	(125)
第一节 蒽环类抗生素的结构与特性	(125)
第二节 蒽环类抗生素的理化性质	(125)
一、柔红霉素的理化性质	(125)
二、阿霉素的理化性质	(125)
三、洋红霉素	(126)
四、正定霉素	(126)
五、阿克拉霉素	(126)
第三节 蒽环类抗生素化学结构与活性关系	(127)
第四节 蒽环类抗生素的作用机制	(128)
一、核酸的化学组成与分子结构	(128)
二、蒽环类抗生素的作用机理	(129)
第十一章 维生素	(131)
第一节 维生素的作用及分类	(131)
第二节 维生素 B ₂	(131)
一、物理性质	(132)
二、化学性质	(132)
第三节 维生素 B ₁₂	(134)
一、物理性质	(135)
二、化学性质	(135)
第四节 维生素 C	(137)
一、物理性质	(139)

二、化学性质	(139)
第十二章 氨基酸类药物	(144)
第一节 氨基酸类药物的结构和特性	(144)
第二节 氨基酸的通性	(144)
一、物理性质	(144)
二、化学性质	(145)
第三节 药用氨基酸	(146)
一、物理性质	(146)
二、化学性质	(146)
第四节 氨基酸及其衍生物在医药中的应用	(148)
一、治疗肝病的氨基酸及衍生物	(148)
二、治疗消化疾病的氨基酸及其衍生物	(148)
三、氨基酸的营养价值及其与疾病治疗的关系	(149)
四、治疗脑及神经系统疾病的氨基酸及其衍生物	(149)
五、用于肿瘤治疗的氨基酸及其衍生物	(149)
第十三章 核苷酸	(150)
第一节 核苷酸和核酸	(150)
第二节 三磷酸腺苷	(150)
一、三磷酸腺苷	(150)
二、三磷酸腺苷二钠	(151)
第三节 肌苷(次黄嘌呤核苷)	(151)
一、物理性质	(151)
二、用途	(151)
第十四章 微生物酶	(152)
第一节 辅酶 A	(152)
一、组成(结构)、性质	(152)
二、生产工艺	(152)
第二节 溶栓酶(链激酶)	(153)
第三节 双链酶	(153)
第四节 天冬酰胺酶	(153)
一、组成(结构)、性质	(153)
二、生产工艺	(153)
第十五章 激素	(154)
第一节 醋酸可的松	(154)
第二节 氢化可的松	(155)
第三节 醋酸泼尼松	(156)

下 篇 微生物药品分析

第一章 微生物药品分析概论	(158)
第一节 抗生素等微生物药品的发展.....	(158)
第二节 微生物药品分析的任务.....	(159)
第三节 微生物药品分析的内容.....	(160)
第四节 微生物药品分析新技术的发展趋势.....	(161)
第二章 药典检测项目介绍	(162)
第一节 药典发展概况.....	(162)
第二节 国外药典简介.....	(163)
一、美国药典及美国国家处方集	(163)
二、英国药典及英国副药典	(163)
三、日本药局方及日本药局方解说书	(164)
四、国际药典	(165)
五、欧洲药典	(165)
六、苏联药典	(165)
第三章 抗生素药品效价的微生物检定	(166)
第一节 微生物效价检定概述.....	(166)
一、微生物效价检定法	(166)
二、抗生素标准效价单位	(166)
第二节 管碟法.....	(169)
一、基本原理	(169)
二、效价测定计算	(169)
三、影响抗生素生物效价测定(管碟法)的因素	(175)
四、效价检定方法操作技术	(176)
第三节 稀释法.....	(179)
第四节 微生物检定——比浊法.....	(180)
一、基本原理	(180)
二、影响因素	(181)
三、操作技术	(182)
四、微生物比浊法效价检定方法	(182)
第四章 容量法的应用	(186)
第一节 酸碱滴定法.....	(186)
一、青霉素含量测定	(186)
二、乙氧萘青霉素含量测定	(187)
第二节 碘量法.....	(188)
一、测定原理	(188)
二、操作方法	(188)

第五章 光谱分析法的应用	(190)
第一节 旋光法.....	(190)
一、原理	(190)
二、标准曲线的绘制	(190)
三、青霉素效价的测定	(190)
第二节 可见-紫外分光光度法的应用	(191)
一、可见光比色分析	(194)
二、紫外光谱定量分析	(195)
第三节 红外分光光度法.....	(197)
一、定性分析	(197)
二、定量分析	(200)
第六章 色谱分析法的应用	(201)
第一节 基本原理.....	(201)
一、吸收色谱	(201)
二、分配色谱	(202)
三、离子交换	(202)
第二节 色谱法的实验技术.....	(202)
一、柱色谱法	(202)
二、纸谱法	(203)
三、薄层色谱法	(203)
四、在微生物药品分析中的应用	(211)
第七章 高效液相色谱法的应用	(214)
第一节 高效液相色谱法的基本概念.....	(214)
第二节 高效液相色谱法的基本理论.....	(215)
第八章 β-内酰胺类抗生素分析	(221)
第一节 β -内酰胺类抗生素的结构特征	(221)
第二节 β -内酰胺类抗生素的鉴别	(222)
一、纸层析	(222)
二、紫外	(222)
三、旋光性	(223)
四、红外光谱	(223)
第三节 含量测定.....	(223)
一、旋光法	(223)
二、碘量法	(223)
三、化学比色法	(225)
四、分光光度法	(227)
五、薄层扫描法	(229)
六、高效液相色谱法	(230)
第四节 杂质检查.....	(233)

参考文献	(236)
第九章 氨基糖苷类抗生素分析	(237)
第一节 氨基糖苷类抗生素的结构特征	(237)
第二节 氨基糖苷类抗生素的鉴别	(238)
一、旋光性	(238)
二、呈色反应	(238)
三、纸层析	(240)
四、薄层层析	(241)
五、红外光谱	(242)
第三节 含量测定	(242)
一、化学比色法	(242)
二、分光光度法	(246)
三、旋光分析法	(249)
四、碘量法	(249)
五、高效液相色谱法	(250)
第四节 杂质检查	(251)
参考文献	(251)
第十章 四环类抗生素分析	(253)
第一节 四环类抗生素的结构特征	(253)
第二节 四环类抗生素的鉴别	(255)
一、旋光性	(255)
二、紫外光谱	(255)
三、荧光反应	(255)
四、纸层析	(255)
五、薄层色谱	(256)
第三节 含量测定	(257)
一、荧光法	(257)
二、比色法	(259)
三、分光光度法	(263)
四、高效液相色谱法	(264)
五、一阶导数光谱法	(264)
第四节 杂质检查	(266)
参考文献	(267)
第十一章 大环内酯类抗生素分析	(268)
第一节 大环内酯类抗生素的结构特征	(268)
第二节 大环内酯类抗生素的鉴别	(268)
一、组元数归类	(268)
二、旋光性	(268)
三、呈色反应	(268)

四、纸层析	(269)
五、薄层色谱法	(270)
六、紫外吸收光谱鉴别法	(271)
七、红外光谱	(272)
第三节 效价测定	(272)
一、化学比色法	(272)
二、旋光法	(274)
三、紫外分光光度法	(275)
四、高效液相色谱法	(276)
参考文献	(277)
第十二章 多烯类抗生素和非烯类抗真菌抗生素分析	(279)
第一节 多烯类抗生素的结构特征	(279)
第二节 多烯类抗生素的鉴别	(279)
一、结构中共轭双键呈色反应	(279)
二、纸层析	(279)
三、薄层色谱法	(280)
四、紫外、红外光谱法	(280)
第三节 多烯类和非烯类抗真菌抗生素的化学效价测定	(281)
一、比色法	(281)
二、分光光度法	(282)
三、高效液相色谱法	(283)
参考文献	(284)
第十三章 多肽类抗生素分析	(285)
第一节 多肽类抗生素的结构特征	(285)
第二节 多肽类抗生素的鉴别	(285)
一、呈色反应	(285)
二、纸层析	(287)
三、薄层色谱	(287)
四、紫外、红外光谱	(288)
第三节 含量测定	(289)
一、杆菌肽的次溴酸钠-间苯三酚比色法	(289)
二、多粘菌素的双缩脲比色法	(290)
三、发酵液中多粘菌素的效价测定	(290)
四、直接紫外分光光度法测定多粘菌素 B 的含量	(290)
五、卷曲霉素的纸色谱-紫外分光光度法	(291)
六、万古霉素的酚试剂比色法	(291)
七、放线菌素的分光光度法	(292)
八、平阳霉素的荧光比色法	(292)
九、放线菌素 D 的高效液相色谱测定	(292)

参考文献	(293)
第十四章 蒽环类抗生素与醌类抗生素分析	(294)
第一节 蒽环类抗生素及醌类抗生素的结构特征	(294)
第二节 蒽环类抗生素及醌类抗生素的鉴别	(294)
一、呈色反应	(294)
二、纸层析	(295)
三、薄层色谱	(296)
四、紫外光谱	(296)
第三节 含量测定	(296)
一、正定霉素的紫外分光光度法	(296)
二、正定霉素薄层目视比色分析法	(296)
三、阿霉素盐酸盐的薄层-分光测定法	(297)
四、阿霉素盐酸盐的双波长薄层扫描测定法	(298)
五、光辉霉素发酵液的含量测定	(298)
六、丝裂霉素的紫外分光光度法	(298)
七、链黑霉素的紫外分光光度法	(299)
八、荧光检测高效液相色谱法分离的血浆中阿霉素和羟基阿霉素	(299)
参考文献	(300)
第十五章 林可霉素类抗生素分析	(301)
第一节 林可霉素类抗生素结构特征	(301)
第二节 林可霉素类抗生素的鉴别	(301)
一、呈色反应	(301)
二、纸色谱	(301)
三、薄层色谱	(302)
第三节 含量测定	(302)
一、旋光法	(302)
二、比色法	(302)
三、分光光度法	(303)
四、高效液相色谱法	(304)
参考文献	(305)
第十六章 利福霉素类抗生素分析	(306)
第一节 利福霉素类抗生素结构特征	(306)
第二节 利福霉素类抗生素的鉴别	(306)
一、呈色反应	(306)
二、纸色谱	(307)
三、薄层色谱	(307)
四、紫外特征峰	(308)
第三节 含量测定	(308)
一、利福霉素类抗生素的差示分光测定	(308)

二、利福霉素类抗生素的薄层-分光测定	(309)
三、利福平的高效液相色谱法	(310)
参考文献	(311)
第十七章 其它类抗生素分析	(312)
第一节 新生霉素	(312)
一、新生霉素的结构特征	(312)
二、新生霉素的鉴别	(312)
三、新生霉素的含量测定	(313)
第二节 环丝氨酸	(314)
一、环丝氨酸的结构特征	(314)
二、环丝氨酸的鉴别	(315)
三、环丝氨酸的含量测定	(315)
第三节 赤霉素	(316)
一、赤霉素的化学结构	(316)
二、赤霉素的理化特性	(316)
三、含量测定	(317)
参考文献	(319)
第十八章 维生素	(321)
第一节 维生素 B ₂	(321)
一、鉴别方法	(321)
二、含量测定	(323)
第二节 维生素 B ₁₂	(326)
一、鉴别方法	(327)
二、含量测定	(328)
第三节 维生素 C	(334)
一、鉴别方法	(334)
二、含量测定	(336)
参考文献	(342)
第十九章 氨基酸、核苷酸、微生物酶	(344)
第一节 氨基酸	(344)
一、L-赖氨酸的含量测定	(344)
二、L-天门冬氨酸及 L-丙氨酸的含量测定	(344)
三、谷氨酸的鉴别和含量测定	(344)
四、L-脯氨酸的检验和含量测定	(345)
五、L-胱氨酸的含量测定	(345)
第二节 核苷酸、微生物酶的含量测定	(345)
一、核苷酸、核酸	(345)
二、三磷酸腺苷	(347)
三、肌苷的鉴别和含量测定	(349)

四、L-天门冬酰胺酶的活力测定	(349)
五、辅酶 A 的鉴别和活力测定	(350)
第二十章 激素类药物	(353)
第一节 激素的结构特征	(353)
第二节 甾体激素药物的理化分析法	(354)
一、紫外-可见分光光度法及显色反应	(354)
二、荧光分析法	(357)
三、红外分光光度法	(358)
四、薄层色谱法	(359)
五、高效液相色谱法	(361)
参考文献	(362)
第二十一章 微生物药品质量标准与 GMP	(363)
第一节 概述	(363)
第二节 我国现行各级药品质量标准	(363)
一、中国药典	(363)
二、部颁标准	(363)
三、地方标准	(364)
第三节 微生物药品质量标准与 GMP	(364)
【附录】	(365)
一、酸溶液的配制	(365)
二、碱溶液的配制	(365)
三、专用缓冲液及普通缓冲液的配制	(366)
四、常用指示剂的配制及变色范围	(368)
五、常用溶剂性质	(370)
六、层析法预试抗生素化学成分	(371)
七、常用层析显色剂及使用	(371)
八、高效液相色谱的常用担体	(375)
九、抗生素质量分析常用仪器使用方法	(379)
十、药典检测的常规方法	(386)
十一、卫生部药典委员会编订的《英汉、汉英药品词汇》(1984 版)中所收载 的抗生素名词	(395)