

· 药学教育 ·

利用中试制备实验完善药剂学实验教学

陈 琰¹, 鲁 莹¹, 赵 平², 张 翮¹, 俞 媛¹, 李国栋¹, 孙治国¹, 邹 豪¹, 钟延强¹ (1. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433; 2. 首都医科大学附属北京同仁医院药剂科, 北京 100730)

[摘要] 目的 通过实验改革提高学生的药学综合实验能力。方法 在合成实验和药理实验的基础上, 在药剂课程群内新增制剂处方和工艺实验、质量标准实验、中试放大实验、动物药理学实验等, 组建了“乙酰水杨酸片”的药学多学科的综合实验。**结论和讨论** 通过实验改革的实施, 将药学多学科独立的实验有机联系起来。中试制剂制备实验里连接了教学和生产, 完善了药剂学实验教学, 提高了学生的药学综合实验能力。

[关键词] 实验教学; 综合性实验; 药剂学; 药物动力学; 中试

[中图分类号] G64 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2011)04-0312-03

Improvement of experimental teaching in pharmaceutics by pilotscale preparation experiments

CHEN Yan¹, LU Ying¹, ZHAO Ping², ZHANG He¹, YU Yuan¹, LI Guo-dong¹, SUN Zhi-guo¹, ZOU Hao¹, ZHONG Yan-qiang¹ (1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective** To improve students' comprehensive practical ability of pharmacy by experiments reformation. **Methods** Based on the chemical synthesis and pharmacology experiments, the experiments of Acetylsalicylic Acid Tablets in production, quality standard, pilotscale and pharmacokinetics in rabbits were added and restructured in pharmaceutics courses. **Results and Conclusion** By performance of comprehensive experiments, some specialized subject courses of pharmacy were integrated and associated. The pilotscale experiments that connect courses and production consummated experimental teaching of pharmaceutics and improved students' comprehensive practical ability of pharmacy.

[Key words] experimental teaching; comprehensive experiments; pharmaceutics; pharmacokinetics; pilotscale

药学是实践性很强的学科, 实验教学不仅能加深对理论知识的理解和运用, 而且是培养学生实验技能和动手能力的重要环节, 对提高学生分析问题和解决问题的能力, 培养学生理论联系实际的学风和严谨求知的科学态度都具有重要的作用。

目前在多数院校, 药剂学实验主要集中在实验室的小型手工实验, 这种实验室小试对于学生掌握处方调配和制备程序有一定帮助, 但是, 实验室小试与实际工业化生产有很大的区别, 造成了学生对实际药品生产知识脱节, 甚至有学生认为药品就是在这种不严谨不卫生的半手工状态下生产的。针对以上问题, 鉴于“中试生产”在制剂研发和生产中的重要作用, 依靠我校药学院特有的药品中试基地, 本教研室在药品中试基地增加了“乙酰水杨酸片中试制

备实验”, 完善新药临床前研究的必要步骤, 充分发挥中试基地生产和教学的双重任务, 同时在一系列实验实践中提高学生的药学综合素质和实验技能, 实现培养药学人才全面操作能力和创新能力的目标。

1 实验总思路——以药物临床前研究为主线的药学综合性实验

药学是一个多学科交叉的综合性大学科, 随着学科发展, 各二级学科之间的相互渗透也越来越深入^[1]。但是, 目前国内院校药学的二级学科的教学都是以各自为政的方式进行, 缺乏学科间的连贯性和融合性。而且, 在药剂学课程群内, 《药剂学》和《药物动力学》的实验课也是各自为理论教学服务, 不仅两者之间缺乏连贯性, 而且也缺乏与药学前期专业学科内容的联系和呼应。在这种独立的知识体系下, 就会让学员对大药学学科缺乏整体认识^[2], 也不利于药剂学课程群的建设。

[基金项目] 第二军医大学教学研究与改革项目(JYC2009012)。

[作者简介] 陈 琰(1973-), 女, 讲师。Tel: (021) 81871289, E-mail: tulipey51@sina.com。

[通讯作者] 钟延强。Tel: (021) 81871285。

利用《药剂学》和《药物动力学》是药学本科教育后期的专业课,同时也是新药临床前研究的后期工作,本教研室以新药临床前研究为主线,在《药剂学》和《药物动力学》实验教学中新增了药学多学科的综合实验^[3]。以新药临床前研究工作为实验思路,利用前期药化的“乙酰水杨酸合成”和药理学的“镇痛实验”为开端,引导学生完成“乙酰水杨酸片”的制剂学研究性实验:制剂处方和工艺实验、质量标准实验、中试放大实验、动物药动学实验等。这样,让本科学生系统地熟悉新药临床前研究的工作程序,同时加强对药学工作的整体认识,提高药学学员的综合素质,和使其获得初步的科研能力和创新思维^[4]。

2 一系列实验教学改革实施

2.1 讨论课激发学生创新思维 2008年在药学本科生中开始实施药学综合性实验,在保留部分原有的经典片剂实验科目的基础上,新增“乙酰水杨酸片”的处方和工艺实验。为了激发学生的创新思维和学习热情,本室将教员教-学生模仿的传统实验教学模式改为设计性实验,由学生结合片剂理论教学知识和查阅相关文献自行设计,再以小组为单位在讨论课上,集思广益,确定片剂处方和制备工艺,教员在其中主要发挥引导作用。

2.2 开放性药剂实验室验证处方设计和制备工艺 开放性实验室提供学生片剂制备的多种原料、辅料和仪器。学生根据自主设计的实验方案进行片剂处方和工艺验证实验,制备的乙酰水杨酸片再通过片重差异、硬度、崩解度、溶出度等完成制剂的质量标准,使学员在授课内容基础上,将理论学习、实际应用和实践操作有机结合,取得了较好的实验教学效果。教员在其中不是教实验而是协助实验主要对其关键技术提供操作指导,如混合方法、制软材、制颗粒等。

2.3 中试基地联系工业生产 在实验室小试阶段完成片剂处方和制备工艺的筛选与优化,确定了影响产品质量的关键工艺步骤。然后在片剂的实际生产线上,通过对处方和工艺进行中试放大,使研制的实验室工艺进一步改造、提高、完善,取得适合工业化生产的可靠的技术参数,确保大生产的可行性与重现性。重要的是,在新药研究中质量标准、稳定性考察、动物药动学等研究都必须是中试生产的药品。

学生在以往的中试基地教学中以参观为主,主要目的是使学生对药品生产的GMP车间和制剂生产的工业仪器有感性认识。而由于没有学生亲自参加工业生产,对生产线的了解也只是走马观花,因而

缺乏实践锻炼和经验。本教学组利用中试基地人力物力资源,让学生自己完成“乙酰水杨酸片”中试放大制备,与实验室小试对比,学习达到了事半功倍的效果,而且为他们今后参加实际药品生产工作打下基础,而且完善了新药临床前研究的整体步骤。

2.4 PK-PD模型实验完成基础型和拓展型药动学实验教学 国内院校目前所开设的传统药动学实验,对于灌输学生实验操作能力和药动学数据处理方法有一定帮助。但是,随着药动学日新月异的发展^[5],传统药动学实验已经不能满足药学本科实验教学的需要,为此本教研室开展了PK-PD模型实验(pharmacokinetics-pharmacodynamics model),构建了以创新能力培养为主线的实验教学新模式,从体内药物浓度测定方法的建立、药动学和解热药效学三个方面进行实验,按照新药临床前研究的动物体内药动学研究要求进行,同时考察药动学和药效学两者之间的相关性。

3 实施效果和总结

在整体实验结束后,笔者组织了药学本科同学的教学效果问卷调查,结果83.67%学生表示想参与新药临床前研究的具体工作,95.92%学生认为“乙酰水杨酸片”药学综合性实验对于其了解新药研究有帮助,93.88%学生认为该实验与前期学科联系性强;89.80%学生认为该实验对于建立大药知识整体性和系统性有帮助,79.59%学生认为还需要增加中药的药学综合性实验。学生在一系列实验中表现出浓厚的兴趣和热情,学习主动性和能动性得到了充分发挥,学生不仅对药学有了整体的连贯的认识,而且对药剂学和药动学实验课的学习兴趣和探索精神得以增强,取得了较好的教学效果。

综上所述,通过“乙酰水杨酸片”中试处方和工艺放大生产,将实验教学和药品生产连接起来,也将药学综合性实验连贯和完善了起来,提高了学生的药学综合实验能力,使学生建立药学各学科实验之间的联系性,加深理论与实验的联系、实验室与实际生产的联系。对于实现从传统知识教育向培养能力为主的素质教育转变,以及帮助学生早日适应药学实践工作,药学综合性实验都将具有重要而又深远的意义。

【参考文献】

- [1] 陈安朝,谭桂山,姚瑶,等.注重实践教学培养药学创新人才[J].药学教育,2005,21(4):38.
- [2] 应晓英,袁弘,杜永忠,等.药学多学科综合设计性实验的实践[J].中国高等医学教育,2007,12:75.
- [3] 陈琰,钟延强,鲁莹,等.药学多学科综合性实验改革的

探索和体会[J]. 药学实践杂志, 2009, 27(4): 309.

- [4] 鲁莹, 钟延强, 陈琰, 等. 依托药品中试基地建设药剂学课程群实验教学平台[J]. 西北药学杂志, 2010, 25(4): 298.
- [5] 杨昭毅, 魏伟. 药代动力学药效动力学结合模型研究进展

[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(8): 918.

[收稿日期] 2010-11-26

[修回日期] 2011-03-08

(上接第284页)

3 结构鉴定

化合物1: 无色油状(甲醇), 分子式为 $C_7H_{14}O_6$ 。EI-MS (m/z): 193 [M-H]⁻。¹H-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.84 ~ 3.42 (6H, m, sugar-H), 3.39 (3H, s, OCH₃)。¹³C-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 60.3 (C-1), 108.2 (C-2), 81.6 (C-3), 77.7 (C-4), 83.4 (C-5), 62.1 (C-6), 49.0 (OCH₃)。根据以上光谱数据, 对照文献^[1] 鉴定该化合物为甲基- α -D-呋喃果糖苷 (Methyl- α -D-frucofuranoside)。

化合物2: 无色油状(甲醇), 分子式为 $C_7H_{14}O_6$ 。¹³C-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 61.7 (C-1), 104.8 (C-2), 77.4 (C-3), 76.0 (C-4), 82.8 (C-5), 63.4 (C-6), 48.7 (OCH₃)。以上数据与文献^[2] 中报道的数据对照基本一致, 故鉴定为甲基- β -D-呋喃果糖苷 (Methyl- β -D-frucofuranoside)。

化合物3: 无色油状(甲醇), 分子式为 $C_7H_{14}O_6$ 。¹³C-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 62.4 (C-1), 100.9 (C-2), 69.7 (C-3), 70.3 (C-4), 70.1 (C-5), 64.6 (C-6), 48.7 (OCH₃)。以上数据与文献^[2] 中报道的数据对照基本一致, 故鉴定为甲基- β -D-吡喃果糖苷 (Methyl- β -D-frucopyranoside)。

化合物4: 无色油状(甲醇), 分子式为 $C_6H_{12}O_6$ 。¹³C-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 63.7 (2C, C-1, C-6), 102.8 (C-2), 82.7 (C-3), 76.5 (C-4), 76.1 (C-5)。以上数据与文献^[2] 中报道的数据对照基本一致, 故鉴定为 β -D-呋喃果糖 (β -D-frucofuranose)。

化合物5: 淡黄色油状(甲醇), 分子式为 $C_9H_{12}O_6N_2$, EI-MS (m/z): 267 [M+Na]⁺。¹H-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 11.13 (1H, s, N-H), 5.63 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-5), 5.76 (1H, d, $J=4.5$ Hz, H-1'), 7.87 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-6), ¹³C-NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 165.2 (C-4), 151.6 (C-1), 141.6 (C-6), 102.6 (C-5), 五碳糖的连氧碳信号 89.5 (C-1), 85.6 (C-4), 74.3 (C-3), 70.7 (C-2), 61.7 (C-5)。以上的 NMR 数据与文献^[3] 报道的尿苷数据一致, 故鉴定该化合物为尿苷 (Uri-

dine)。

化合物6: 无色油状(甲醇), 分子式为 $C_{10}H_{13}O_4N_5$ 。¹³C-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 较低场 5 个烯碳信号 δ : 156.6 (C-6), 152.8 (C-2), 149.5 (C-4), 140.4 (C-8), 119.8 (C-5), 五碳糖的连氧碳信号 δ : 88.4 (C-1), 86.4 (C-4), 73.9 (C-2), 71.1 (C-3), 62.1 (C-5) 以上光谱数据与文献^[4] 报道的腺苷一致。故鉴定化合物为腺苷 (Adenosine)。

化合物7: 黄色针晶(甲醇), mp 221 ~ 222 °C。¹H-NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 13.20 (1H, s, 1-OH), 11.25 (1H, s, 6-OH), 7.16 (1H, s, 2-H), 7.46 (1H, s, 4-H), 7.28 (1H, d, $J=2.1$ Hz, 5-H), 6.99 (1H, d, $J=2.1$ Hz, 7-H), 5.06 (1H, d, $J=7.2$ Hz, 1'-H), 3.15-3.71 (m, sugar-H), 2.41 (3H, s, 3-CH₃)。 ¹³C-NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 161.1 (C-1), 124.2 (C-2), 146.9 (C-3), 119.2 (C-4), 108.4 (C-5), 164.2 (C-6), 108.4 (C-7), 161.7 (C-8), 186.3 (C-9), 182.2 (C-10), 132.1 (C-4 α), 114.5 (C-8 α , 9 α), 136.5 (C-10 α), 100.8 (C-1'), 73.3 (C-2'), 76.4 (C-3'), 69.5 (C-4'), 77.3 (C-5'), 60.6 (C-6'), 21.4 (CH₃)。以上数据与文献^[5] 中报道的数据对照基本一致, 故鉴定其为大黄素-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (Emodin-8-O- β -D-glucopyranoside)。

【参考文献】

- [1] 郭启雷, 杨峻山, 刘建勋, 等. 羊耳菊的化学成分研究[J]. 中成药, 2007, 6(29): 887.
- [2] Stephen JA, Geoffrey SB. Conformational analysis in carbohydrate chemistry. III * The ¹³C-NMR spectra of the hexuloses[J]. Aust J Chem, 1976, 29(3): 1249.
- [3] HU XY, DOU DQ, PEI YP. Chemical Constituents of Roots of Ranunculus ternatus Thunb[J]. J chi Phar Sci, 2006, 15(2): 127.
- [4] 白冰, 刘绣华, 王勇, 等. 怀山药化学成分研究(II)[J]. 化学研究, 2008, 19(3): 67.
- [5] 邹秋萍, 王祝举, 付梅红, 等. 番泻叶的化学成分研究[J]. 中药材, 2007, 30(10): 1250.

[收稿日期] 2011-03-02

[修回日期] 2011-03-25