

阿司匹林原料药一体化实验的探索与实践

袁洁^a, 姚军^b, 王磊^b, 马成^b

(新疆医科大学 a. 厚博学院, 新疆 克拉玛依 834000, b. 药学院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要:该文分析了药学专业实验教学现状,并针对存在的问题对药物化学和药物分析学科开展一体化实验教学进行了初步的探索和实践。该实验基于“药品质量源于设计”的理念,以经典药物阿司匹林为焦点,设计并完成了阿司匹林原料药的合成及质量评价,同时和市售阿司匹林原料药的质量进行对比,进一步探讨了检测结果产生差异的原因。这一实验教学模式得到了学生的充分肯定,不仅激发了学生的实验兴趣,使学生深刻的认识到学科之间的内在联系,同时也提升学生对药品质量控制认识的高度,这对其今后从事药品的研发工作有着深远的意义。

关键词:药理学实验;阿司匹林;一体化;教学改革

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.051

Exploration and practice on the integrative experiment of aspirin

YUAN Jie^a, YAO Jun^b, WANG Lei^b, MA Cheng^b

(a. Houbo College, Xinjiang Medical University, Klamayi, Xinjiang 834000, China;

b. Pharmaceutical College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: The status quo of pharmacy experimental teaching in Xinjiang Medical University was analyzed in this paper. The integrative experiment on pharmaceutical chemistry and pharmaceutical analysis was explored and practiced for the problems existing in experimental teaching. Based on the concept of “quality by design”, the experiment of synthesis and quality evaluation of aspirin was designed and practiced. The quality of marketed aspirin was also evaluated. At the same time, the causes of quality difference between aspirin synthesized by students and marketed aspirin were analyzed. By carrying out this integrative experiment, students' interest were stimulated in experiment, the intrinsic links between subjects was studied by students and students' understanding of drug quality control was promoted which had far-reaching significance for students to be engaged in drug research and development.

Key words: Pharmaceutical experiment; Aspirin; Integration; Teaching reform

药学是一门综合性和实践性较强的学科,药物分析、药物化学、药剂学、药理学、天然药物化学等都是其主干课程。其培养的是能在各类药物研究单位、医药企业、药品检验、药事管理部门和医院^[1]从事药品的研发、生产、检验、管理和药物销售等方面的高级医药专业人才。而实验教学对学生掌握药学基本理论及药学基本技能起着重要的作用,同时对提高学生解决问题的能力、激发学生的科研潜力也大有帮助。因此,实验教学对药学专业人才的培养起着举足轻重的作用。

阿司匹林又名乙酰水杨酸,是历史悠久、应用最为广泛的解热镇痛药,可用于感冒、发热、头痛、牙痛、关节痛等^[2-3]。大剂量有抗炎抗风湿作用,小剂量还能抑制血小板聚集,用于预防和治疗缺血性心脏病、心绞痛、心肌梗塞、脑血栓等^[4-5]。因此,阿

司匹林常作为经典药物而被引入到药学的实验教学中,比如药物化学实验中阿司匹林的合成、药物分析实验中阿司匹林原料药的含量测定,药剂学实验中阿司匹林片剂的制备等。随着医药事业的蓬勃发展,社会对药学人才的需求量也不断增加,药学各学科之间的相互交叉和渗透也越来越深入,这将对药学实验教学提出更高的要求。据此,新疆医科大学药学院对2012级药学专业开设一体化实验,以阿司匹林为焦点,对药物化学和药物分析学科中的相关实验进行整合,开展了《阿司匹林原料药的合成及质量评价》综合实验,为帮助学生形成整体化、系统化的科研思维,提高学生的综合素质^[6]打下坚实的基础。

1 药学专业实验教学的现状

新疆医科大学药学院成立于1978年,是新疆药学发展史上的重要里程碑。目前药学的专业实验课程主要包括天然药物化学实验、药物分析实验、药剂学实验、药物化学实验、药理学实验等。为了

基金项目:新疆医科大学Ⅶ教育教学改革与研究项目(YG2013053)

通信作者:姚军,男,副教授,硕士生导师,研究方向:主要从事药物分析与质量控制研究, E-mail:xydyaojun@163.com

让学生牢固掌握各门实验的知识和操作技能,每一门学科都紧紧围绕本学科内容开展相应的实验课程,以自身学科所具有的逻辑系统组织实验教学。但是大多数学生上完实验课后,很快就把实验中涉及的知识点遗忘。因为他们未在脑海中建立学科之间的联系,各学科的知识是相对孤立存在的。比如我院的药物化学实验和药物分析实验分别在药化学专业教学的第6学期和第7学期开设,药物化学实验多注重强化学生对合成药物的基本反应类型及有机化学实验操作技能的掌握,学生只需按照实验路线得到最终化合物,但其是否为目标化合物,纯度如何却不曾考究,而药物分析实验多是对市售原料药或药品进行质量评价,学生通过计算结果得出该原料药或药品是否合格的结论,而不考虑他们为什么不合格,应该如何避免或者减少药物中杂质的来源。长此以往,学生容易走近药物化学实验就是合成、药物分析实验就是质量评价、药品的质量源于检验等误区。因此,如何加强药学各学科之间的联系,帮助学生树立药学研究的全局观念就显得极为重要。

2 阿司匹林原料药一体化实验的实施

为了加强学科之间的联系,培养学生对药化学专业的全局认识,我们对2012级药化学专业开展一体化实验教学进行了初步探索。本实验从阿司匹林的合成入手,直到完成其质量评价,并和市售的阿司匹林原料药的质量进行对比,探讨两者质量产生差异的原因。该实验的设计及实施将从以下几个方面进行。

2.1 实验概述 以多媒体课件的形式给学生介绍本次实验。主要包括以下两方面:(1)一体化实验的设计思想及意义:质量可控是药物现代评价体系的基本要素之一^[7]。随着人们对药品质量影响因素认识的不断深入,药品质量控制的理念也在不断变化,从“通过检验控制药品的质量”到“通过生产过程控制药品的质量”,进而又到“通过良好的设计控制药品的质量”理念,即当前的“药品的质量源于设计”^[8](QbD)理念。这就表明从研发开始就要对药品进行深入的研究,比如物料控制、工艺路线的确定、工艺参数选择等方面,以保证最终产品

的质量,而不是通过对最终产品的检测来控制质量。药化学专业培养的正是能在新药研发、药品生产、药物评价及临床合理用药等领域工作的复合型人才。因此,QbD理念是本次实验的灵魂,将贯穿于整个实验设计中,使学生建立质量概念^[9],认识到QbD理念对药化学专业的重要性。(2)药物简介:主要包括阿司匹林的性质、药理作用、合成路线、质量控制、制剂类型等方面,使学生从阿司匹林原料药的合成直到完成剂型制备的全过程及所涉及到的学科有全面的认识。

2.2 实验部分 在实验设计及实施过程中,将生产企业的质量管理体系中影响产品质量的五个重要因素即“人、机、料、法、环”渗透其中^[10],以提高产品的合成和检验质量。结合本实验来说:人是指参与实验的学生,包括学生的实验态度是否端正、操作是否规范等方面;机是指实验过程中使用到的仪器,比如恒温磁力搅拌器的控温是否准确;料是指实验过程中用到的原料和试剂;法是指实验方案;环是指实验过程中所处环境。

2.2.1 阿司匹林原料药的合成 (1)实验内容:以水杨酸和醋酸酐为原料,在浓硫酸的作用下合成乙酰水杨酸,并进行精制,作为后续药物分析实验的原料。实验流程如图1所示。

(2)实施过程:在进行实验讲解时,老师需提醒学生记录实验室的温度及湿度,引导学生思考影响实验结果的因素,比如反应器必须干燥以防止醋酸酐水解、浓硫酸应后加入以防止水杨酸被氧化、反应温度不宜过高以减少副产物水杨酰水杨酸酯、乙酰水杨酰水杨酸酯的生成、反应时间不宜过长以避免乙酰水杨酸分解等。为增强学生对实验的责任心和减少人为操作对实验结果的影响,本次实验每位同学自成一组。在实验操作的过程中,对于学生不规范的操作,老师应给予提醒和纠正。最终合成的产物标注上名字,交由实验老师统一保管,作为后续药物分析实验的原料。

2.2.2 阿司匹林原料药的鉴别 (1)实验内容:对阿司匹林原料药进行与铁盐反应、水解反应的实验。(2)实施过程:实验指导老师引导学生分析阿司匹林的结构特征以找到鉴别的依据。每位同学

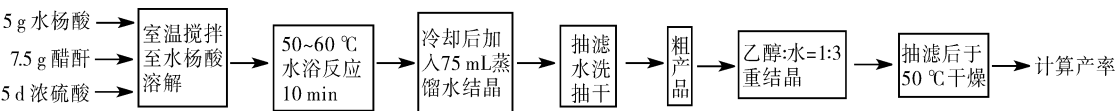


图1 阿司匹林的流程图

以自制的阿司匹林和市售的阿司匹林原料药为研究对象进行与铁盐反应、水解反应的实验,要求学生仔细观察实验过程中产生的现象并分析原因。比如阿司匹林与碳酸钠试液加热反应后,再加过量稀硫酸后,会有白色沉淀析出,同时产生臭气。该现象的产生是由于阿司匹林在碱性条件下发生水解,生成水杨酸钠和醋酸钠,加过量稀硫酸后,钠盐游离成微溶于水的水杨酸和醋酸气体。

2.2.3 阿司匹林原料药的检查 (1)实验内容:采用高效液相色谱法在一定的色谱条件下分离阿司匹林原料药中乙酰水杨酸和水杨酸,采用 UV 检测器,在一定波长下进行检测,按外标法计算水杨酸的含量。(2)实施过程:受高效液相色谱仪数量及实验时间的限制,只对阿司匹林原料药中水杨酸杂质进行了限量检查。为了保证教学质量,将学生分成 3 大组,每组 12 名左右,实验指导老师单独对每组同学介绍高效液相色谱仪的构造、分离原理、工作站等并演示高效液相色谱仪的使用。再将每组学生分成 3 个小组,由学生自己操作测定一份自制的阿司匹林和市售的阿司匹林原料药中水杨酸杂质的含量,并分析实验结果。

2.2.4 阿司匹林原料药的含量测定 (1)实验内容:按 2010 版《中国药典》阿司匹林原料药的含量测定方法,以氢氧化钠为滴定液,酚酞为指示剂,采用酸碱滴定法测定阿司匹林原料药的含量。(2)实施过程:启发学生可以采用哪些方法测定阿司匹林原料药的含量并比较这些方法的优缺点。进而介绍 2010 版《中国药典》上收载的含量测定方法及含量要求。该实验所需仪器简单,操作时间短,每位同学可独立完成,对自制的阿司匹林和市售的阿司匹林进行含量测定,每个样品平行测定 2 份,并进行比较。分析实验结果产生的原因。

2.3 实验总结 待实验全部完成后,组织学生进行讨论,回顾实验操作细节和整个流程,分析实验数据,将本实验的实施过程与影响最终产品质量的五大因素紧密联系起来,使学生对实验中所涉及到知识及药品的质量源于设计的思想有更深刻的理解。本次一体化实验共有 38 名学生参与,在对自制阿司匹林原料药和市售阿司匹林原料药进行质量分析后,两种阿司匹林原料药的合格率分别为 28% 和 69%,鉴别项下的合格率分别为 89% 和 100%,检查项下的合格率分别为 63% 和 92%,含量项下的合格率分别为 45% 和 74%。从实验结果可以看出,自制阿司匹林原料药的合格率远小于市售阿司匹林原料药的合格率。通过师生间激烈的探讨,可能是由于以下两方面的原

因:(1)药物化学实验中合成阿司匹林的方法与阿司匹林的工业生产过程差别较大。在工业生产中主要采用维生素 C^[11]、酒石酸钠钾^[12]等反应活性高、性质较温和的催化剂合成乙酰水杨酸。而本实验受实验试剂的限制,采用传统的浓硫酸为催化剂,其具有强氧化性,在合成过程中易导致反应原料及产物碳化。产品在干燥过程中,残留的浓硫酸也会催化乙酰水杨酸水解为水杨酸;(2)学生操作不规范,比如在测定阿司匹林原料药的含量时,碱式滴定管未用滴定液润洗、在滴定过程中振摇不充分等都可能造成实验结果偏高或偏低。

3 实施效果

实验结束后,每一位同学写一篇关于开展此次一体化实验的感想,不需署名,以便于学生能表达出内心最真实的想法,老师才能对此次一体化实验的教学效果进行客观的分析。从收到的学生心得体会可以看出,该一体化实验实现了三个“有利于”:(1)有利于激发学生的实验兴趣、增强实验责任心:在合成和分析自制阿司匹林原料药时,学生为了追求自制阿司匹林的质量,会主动关注影响实验结果的因素,在实验操作过程中会更加用心;(2)有利于学生认识药物化学和药物分析学科之间的内在联系:过去学生普遍认为药物化学实验就是合成,药物分析实验就是质量检验,通过此次实验,学生深刻的认识到了两学科之间知识的相关性,尤其在对实验数据的分析过程中,效果尤为明显;(3)有利于提升学生对药品质量控制认识的高度:在以前的药物分析实验中,学生对药品质量控制的认识仍停留在“药品的质量源于检验”这个阶段,药品检验合格就出厂,不合格就销毁。通过实验概述部分的介绍,学生对“设计控制药品质量”的模式有了充分认识,这对其今后从事药品研发工作具有深远的意义。

4 结语

对药学专业开展一体化实验的教学改革还处于初步探索阶段,很多地方仍有待改进和完善,比如本次一体化实验中阿司匹林的合成和后续药物分析实验相隔时间太长,最后总结实验的时候老师明显感觉到学生已将合成实验的部分知识遗忘了。但是总体来说,开展一体化实验的成果是比较显著的,不仅使学生深刻地认识到学科之间的相关性,更有助于学生对药学专业建立全局认识。接下来,我们将尝试设计综合更多学科的一体化实验,比如将药物化学、药物分析、药剂学、药理学结合起来,开展药学大综合的一体化实验,完成从原料药到制剂及其质量分析一系列过程。

◇临床护理◇

人文关怀护理对乳腺癌围手术期病人自我护理能力的影响

邓煜¹,许林勇¹,张敏²,韦迪²,刘翔宇²,毛婷²

(1. 中南大学湘雅公共卫生学院,湖南 长沙 410012;

2. 湖南省肿瘤医院、中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院,湖南 长沙 410013)

摘要:**目的** 探讨人文关怀护理对乳腺癌围手术期的病人自我护理能力的影响。**方法** 采用方便抽样的方法,选取住院乳腺癌围手术期 210 例病人作为研究对象,以抛硬币法将两个病房随机分为干预组和对照组,各选取 105 例。对照组病人只进行一般性的常规的护理,干预组病人则在常规的基础上给予系统的人文关怀护理。主要包括:病人术后由责任护士、心理治疗师、手术医生和病人一起制定阶段性康复计划,帮助术后病人消除不合理认知,完成认知重建;邀请心情低落的病人做沙盘游戏;科室适当举行医患联谊会,让已经康复病人用自己的切身经历现身说法。该研究用自我护理能力测定量表调查乳腺癌病人自我护理能力,并比较两组病人手术之后并发症的发生率。**结果** 干预组在施加系统的人文关怀护理举措后,病人自我护理能力的总分、自我概念、自我护理技能、自我责任感、健康知识水平均高于对照组($P < 0.01$),术后出血、上肢肿胀以及皮下积液的发生率相比对照组有所降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 施加系统的人文关怀护理举措可以增强病人的自我护理能力,同时也能降低并发症的发生率。

关键词:人文关怀;乳腺癌;围手术期;自我护理能力

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.052

Effects of humanistic care on the self-care ability to the perioperative patients with breast cancer

DENG Yu¹, XU Linyong¹, ZHANG Min², WEI Di², LIU Xiangyu², MAO Ting²

(1. Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan 410012, China;

2. Hunan Cancer Hospital, The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

Abstract:**Objective** To explore the effects of humanistic care on the self-care ability to the perioperative patients with breast cancer.
Methods 210 patients were selected through convenience sampling method from two mammary gland surgical wards of our hospital. One of the wards was randomly chosen as intervention group, while the other was considered as control group through tossing a coin. Each ward recruited 105 patients as a research object. The patients in the control group received usual care, and the intervention group received both usual care and humanistic care, which mainly included that the primary nurse, psychological therapist and surgeon would work with the patients to make a phased rehabilitation plan after surgery aimed at helping the perioperative patients correct the wrong

通信作者:许林勇,副教授,硕士生导师,研究方向:药物研究临床疗效,E-mail:184162526@qq.com

参考文献

- [1] 黄艳,王欢,王应红. 药学专业多样化人才培养模式探析[J]. 安徽医药,2015,19(7):1425-1426.
- [2] 杨琦. 传统解热镇痛良药—阿司匹林[J]. 首都医药,1999,6(4):58.
- [3] 张玲娣,陆帅,金萍,等. 阿司匹林与其他非甾体抗炎药相互作用[J]. 海峡药学,2011,23(12):219-221.
- [4] 黄婷,周洪莲,孙红,等. 阿司匹林抑制老年冠心病患者血小板聚集的疗效观察[J]. 临床心血管病杂志,2013,29(1):14-16.
- [5] 席哲. 阿司匹林的临床药理作用[J]. 临床合理用药,2011,4(10B):74.
- [6] 梁东,王恒山. 药物化学实验一体化教学模式的初步探索[J]. 广州化工,2015,43(16):188-189.
- [7] 蒋煜,杨建红,王亚敏. “质量源于设计”在仿制注射剂处方工艺研究中的应用[J]. 中国新药杂志,2014,23(8):921-924,954.
- [8] 王明娟,胡晓茹,戴忠,等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计”[J]. 中国新药杂志,2014,23(8):948-954.
- [9] 赵艳艳,张晓虎. “质量源于设计”理念在制药工艺学中教学的应用[J]. 广州化工,2016,44(8):203-204.
- [10] 陈宝珍. 情境教学中“人、机、料、法、环”管理[J]. 科技经济市场,2014(3):129-130.
- [11] 王嘉琳,周迎春,张鸿. 乙酰水杨酸(阿司匹林)的制备[J]. 化工中间体,2015(1):20.
- [12] 郭召美,朱春香,陈法铭,等. 酒石酸钠钾为催化剂合成阿司匹林的研究[J]. 科技创新与应用,2014(25):54.

(收稿日期:2016-06-15,修回日期:2016-07-27)