

基于 VB 的药剂学注射剂仿真软件的制作与应用

赵子明 杨宜华

(徐州医科大学, 江苏 徐州 221004)

摘要: 目的: 解决注射剂因生产工艺复杂、条件要求严格而难以在实验室开展实践教学的问题。方法: 将 Visual Basic 与 Flash 结合, 开发注射剂仿真模拟软件并用于实验教学。结果: 通过交互式模拟操作、动画等让学生了解注射剂生产的全过程, 加强了对关键生产工艺的理解, 训练学生解决注射剂生产中常见问题的能力。结论: 此仿真软件解决了注射剂实验与生产脱节的问题, 显著提高了学生对注射剂生产工艺理解的深度和解决实际问题的能力, 为提高药剂学实践教学水平提供了有益探索。

关键词: 注射剂; 仿真软件; 药剂学实验; Visual Basic

随着我国高等教育规模的扩大与教育教学方式改革的深化, 医药高校的教学资源显现出越来越多的不足。药剂学是一门与药品生产密切相关的应用技术科学, 其实践内容涉及大量的制剂设备与操作工艺; 然而受场地、设备、支撑条件等限制, 许多工艺操作难以在实验室完整实现。另外, 随着新版 GMP 的 implementation 和对制药车间生产环境要求的日益严格, 学校难以大规模地组织学生进入企业车间进行近距离学习, 学生对于真实生产流程的了解只能止步于参观走廊或监控屏幕上远程观摩的阶段。因此, 目前药剂学的实验内容或简化或脱离生产, 学生欠缺对关键技术环节操作实践的机会, 难以将书本知识与实际生产结合起来, 导致人才培养质量与行业需求存在一定差距。

仿真模拟系统是一种提供可视化仿真模拟和多媒体交互技术的软件系统。该系统结合先进的教学理念和信息化技术的优势, 构建了丰富多变的虚拟化实验场景, 可实现动态交互的智能化实验教学。仿真模拟系统应用于实验教学, 不仅能够弥补传统实验教学的短板, 将实验原理、工艺流程、仪器设备构造细节、内部作用机制等以虚拟仿真的形式生动地展现, 提高学生的感性认识和系统掌握; 而且可以让学生灵活自主地设置实验参数, 通过反复调节测试, 观察、比较、分析实验现象和结果, 深化对实验隐含问题的理解和思考。仿真模拟系统改变了传统实验教学模式, 是解决药物制剂应用型人才中理论知识与实践脱节等问题的有效途径。仿真模拟软件在药学实验教学领域已获得了一定的关注和应用。如东方仿真软件公司开发的“青霉素仿真教学软件”, 包括对青霉素发酵工艺的介绍和发酵过程控制的一般知识, 可以仿真模拟发酵罐的操作, 发酵过程中 pH 值、溶解氧、温度、基质浓度等参数对发酵结果的影响。内蒙古工业大学根据赤峰制药集团土霉素生产工艺, 合作开发了“土霉素工艺仿真实习软件”。该软件以 PISP.NET 为开发平台, 结合传统的仿真数学建模, 设计了土霉素生产仿真系统, 包括一、二、三级发酵工段、酸化工段、脱色结晶工段和干燥工段等全部生产流程。同时还建立了网站平台, 整合了土霉素生产相关的工艺流程、图片视频等内容, 尤其是用 Flash 动画演示复杂的工艺流程, 方便了学生学习和对工艺流程的理解, 取得了较好的仿真效果。

注射剂是临床应用最广泛的剂型之一, 也是制造过程较复杂、生产条件要求严格的一种剂型, 其生产过程大都在封闭式一体化设备中完成, 学生通过远程观摩或观看视频根本无法对其工艺操作要点产生鲜明的印象和深层次的思考。本文选择小容量注射剂的生产工艺流程作为模拟仿真的对象, 以 Visual Basic 软件作为界

面平台, 结合 Flash 动画和实际拍摄的视频资料, 开发了注射剂生产仿真模拟系统。

一、仿真模拟软件的设计

(一) 开发目的

1. 提升学生自主学习和创新探索的兴趣; 2. 改进传统的药剂学实验教学模式, 实现虚实结合的课堂效果; 3. 弥补注射剂实验教学过于简化、与实际生产工艺相差甚远的缺憾; 4. 引导学生系统地深入地探究小容量注射剂生产的全过程; 5. 提高学生发现并解决小容量注射剂生产中可能出现的各种问题的能力。

(二) 开发软件的选择

Visual Basic (VB) 是由微软公司开发的可视化编程语言之一, 简单易学而且功能丰富, 能够迅速有效地编制优良的可视化界面。VB 也是大学生广为学习的一种编程语言, 学生对其较为熟悉了解, 有利于学生进行二次开发和创新。

Flash 作为网络时代最为流行的交互式动画设计工具, 将音乐、声效、动画以及富有新意的界面融合在一起, 实现较好的动画效果和不错的人机交互性。同时 VB 和 Flash 能够方便地实现无缝融合, 以达到界面化、可视化和交互性的效果。

(三) 素材的收集、制作

在制作本仿真软件时, 我们在合作制药企业的大力支持下, 拍摄了制剂车间的生产设备及现场生产的照片与影像。对于重要的生产操作单元及难以理解的知识点, 用 Flash 软件制成生动形象的动画。

二、仿真模拟软件的功能与应用

本软件在设计上, 采用友好直观、操作简便的经典窗口形式, 将各子模块整合在一个主窗口界面下, 通过点击各模块的按钮即可在同一主窗口下直接切换。软件主窗体如图 1 所示: 包含五个子模块, 分别是软件介绍模块、工艺流程模块、药物含量计算模块与灭菌效力计算模块、Flash 动画模块。其中软件介绍模块主要是对软件设计目的、各模块功能及使用方法等做一介绍, 便于学生快速地掌握此软件。Flash 动画模块是将注射剂生产过程的影像、照片及各生产操作单元的 Flash 动画整合在一起, 供学生自主观摩。以上两个模块可由学生自主体验学习。工艺流程、药物含量计算与灭菌效力计算三个模块作为本软件的核心模块由教师在实验课堂上指导学生完成模拟训练。

(一) 工艺流程模块

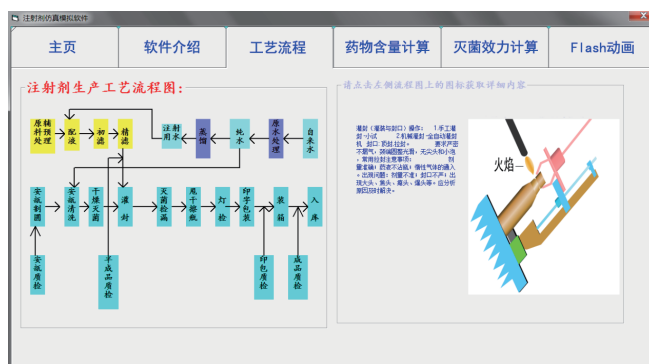


图 1 注射剂仿真软件工艺流程模块

工艺流程模块用流程图的形式呈现了注射剂生产的全过程。首先让学生从整体上了解注射剂生产各个环节是如何衔接的。流程图上的每个小单元都是动态可操作的,当点击流程图上的任一小单元时,在右侧窗口会展示出对该工艺过程或生产设备的详细资料,包括文字、图片、Flash 动画及视频资料等多种形式。相比于书本上的静态知识,本模块为学生提供了一种既生动又可操作的主动学习环境,让学生能够更好地加深对小容量注射剂全套生产工艺流程的理解。

(二) 药物含量计算模块

本模块设定了投料量、pH 值、活性炭用量、灭菌温度与灭菌时间等可能影响药物含量的变量,将变量间复杂的函数关系内化为软件背后的方程,每个变量均可以手动输入数值,以此来模拟实际生产中可能出现各种情况。本模块提供了一个含有两种主药的注射剂案例,生产工艺各参数对这两种药物的影响程度不同,要求学生得到能同时满足两种主药含量标准的投料量及生产工艺参数。另外,还将等渗调节作为一个关键点,将氯化钠等渗当量内化为函数公式编写在软件后台,让学生在满足含量合格的前提下同时计算氯化钠的添加量以达到等渗的要求。学生输入投料量及各项工艺参数后,点击模拟计算即可实时得到最终药物含量,如不符合标准可即时修改并看到修正结果。

(三) 灭菌效力计算模块

本模块将灭菌的过程模拟分解为升温、保温、降温三个基本阶段,每个阶段的起始温度、终点温度与升温的速度均可输入设定,同时还模拟设定了在灭菌过程可能出现的意外情况,如排气不彻底、温度上下波动等,继而模拟出多种复杂条件下的灭菌条件。当学生完成各项参数设定后,点击模拟计算即可自动计算出最终的 F0 值。F0 值作为体现灭菌工艺效果的直接指标,其计算公式在理论课上被强调,但学生对其没有直观的概念,不容易形成深刻的印象。学生利用此模块可以在短时间内快速调整和验证多组灭菌参数,比较其优劣,能够切实体会灭菌工艺与保障满足 GMP 要求的 F0 值之间的关系及重要性。

三、讨论

药剂学是一门实践操作性非常强的学科,与药品工业生产密切相关,其实践教学需要学生掌握各类制剂的制备工艺与操作技能。但高校的药剂实验室因空间、承重、支撑条件等限制,所使用的设备工艺与实际工业生产设备工艺存在较大差距。注射剂作为一种设备复杂贵重、洁净度限制严苛、对操作经验和安全意识要求较高的剂型,其生产工艺更加难以在实验室重现。目前药剂学实验中的注射剂实验对生产工艺大为简化,忽略了一些关键工艺参数,如活性炭用量、过滤介质、灭菌参数等对药品质量的显著影响,造成学生对注射剂生产过程的理解过于简单、关键工艺和质量要求不清楚等一系列问题。

本仿真软件为了弥补目前药剂学注射剂实验中的缺失环节,除了将图像、文字、视频、3D 动画演示等资源整合在一起,使注射剂的生产工艺步骤以更加生动、立体的方式呈现在学生面前之外,还特别将对注射剂质量至关重要的两大要素(药物含量与灭菌效力)设计成独立的模块供学生进行模拟演算。注射剂的药物含量是其质量检查的一个关键指标,受投料量、药物性质、制备工艺等因素影响。确保注射剂含量符合标准需要充分的实验和经验,但在实验课上让学生反复摸索以使含量达标显然难以实现,学生在实验中仅仅体验一遍流程而无法体会真实操作中多种因素对含量的影响。通过本仿真软件的药物含量计算模块,学生必须通过不断地试验调整才能得到符合质量标准的含药量结果,在此

过程中对决定药物含量的各因素之间的内在联系能够加以深刻地理解和体会。灭菌是注射剂生产中最为重要和需要精确控制的环节,但受条件所限,在学校实验室里不可能将生产中广泛使用的热压灭菌过程给学生展示。同时由于缺乏直观认识,学生对于实际生产中验证灭菌效果的 F0 值这一行业金标准难以深刻理解。本仿真软件的灭菌效力计算模块将灭菌过程分解为升温、恒温与降温三阶段,通过设定每阶段的时间与终点温度,即可组合出多种灭菌工艺参数。学生通过不同灭菌工艺 F0 值计算结果的对照比较,掌握了灭菌温度、时间与 F0 值之间的关系,也强化了对 F0 值重要性的认识。在传统实验教学中,对于注射剂制备的一些难点,由于学生缺少实践体会,任课教师往往反复强调仍不能让学生理解透彻。借助仿真软件,教师可以边讲理论边展示操作视频或动画,同时调整工艺参数并实时给出模拟结果,帮助学生迅速将理论知识转化为实践中解决问题的本领。学生在教师的启发下,自主在仿真软件上设定参数,进行多种模拟场景的虚拟生产试验,从旁观者变为主导者,极大地激活了学生的探索求真的兴趣,推动他们深入剖析能够影响产品质量的每一个环节,尝试解决注射剂生产过程中可能出现的各类问题。通过不断地模拟试错与纠错,学生深化并巩固了基础理论知识,并掌握了运用理论解决实际生产问题的方法。以上贴近注射剂生产实践的训练无须消耗任何材料,可以多次重复模拟直至掌握,且不必考虑误操作对人身与仪器设备可能造成的损害,充分体现了模拟软件的仿真、高效、节约、安全等方面的优势。

本仿真模拟软件通过动画、视频、交互式模拟操作等方式表现注射剂的生产内容,使实验过程更加生动、形象,充分激发了学生的主动性和创造性。通过软件模拟训练让学生切实体会到真实生产中可能会碰到的问题,加强了学生对投料、生产过程工艺控制、灭菌等关键工艺步骤的思考和理解,让药剂学实验不再仅仅是“走流程”而是开始“重过程”。该仿真软件在药剂学实验教学中的引入,丰富了实验教学的手段,显著提高了教学质量。在此基础上进一步构建药剂学虚拟实验室,能够切实提高药剂学实践教学信息化进程与教学水平。

参考文献:

- [1] 乔明曦,杨丽,方亮等.可持续发展的药剂学虚拟仿真实验教学模式探讨[J].药学教育,2015(2):55-57.
- [2] 周云,余霞,张玲等.药物制剂 GMP 实训教学仿真软件使用的研究[J].药学研究,2015(6):363-364.
- [3] 苏敏,李晓辉,张海港等.药剂学虚拟多媒体仿真实验室构建刍议[J].医学信息旬刊,2011,24(6):2482-2483.
- [4] 四星,张华,唐辉.GMP 虚拟仿真实训在药剂学实验教学中的应用研究[J].广州化工,2017,45(9):197-198.
- [5] 王宝庆.药学模拟和仿真软件在实验仪器和教学方面的应用[J].生命科学仪器,2012,10(6):17-21.
- [6] 项红,徐方伟,吴重光.青霉素发酵过程的仿真培训模型[J].系统仿学报,2001,13(5):652-655.
- [7] 刘占英,周文学,李利军等.生物工艺学课程教学改革的探索与实践[J].微生物学通报,2011,38(10):1572-1574.
- [8] 李强,何爱民.基于 VB 的有机化学实验辅助设计教学软件的开发[J].广东化工,2014,41(2):95-95.
- [9] 张宁,勾智楠.浅析 Flash 动画在药物制剂技术与设备教学中的应用[J].学周刊,2012(1):23-23.