

•专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202001043

www.dxhx.pku.edu.cn

构建虚实结合、线上线下的制药工程专业实验项目 ——以湖北大学制药工程专业实验改革为例

赵一玫¹, 姜军¹, 王凯^{1*}, 潘洁¹, 张予川², 王娟¹, 党雪平¹¹ 湖北大学化学化工学院, 武汉 430062² 湖北大学商学院, 武汉 430062

摘要: 基于“一主二翼”思想, 为了有效地解决制药工程专业本科实验教学中工程能力不足的问题, 设计并开发了工程化集成实验装置, 并在此基础上, 实施了镇咳药左羟丙哌嗪生产仿真与单元操作工程化模拟的“虚实结合、线上线下”实验教学项目, 期望提升学生的工程化意识并加强其工程能力培养, 以满足新工科对于专业实验教学的新要求。

关键词: 制药工程专业; 生产仿真; 工程化模拟; 专业实验教学; 工程能力培养

中图分类号: G64; O6

Combination of Virtual and Real, Online and Offline Professional Laboratory Projects for Pharmaceutical Engineering Major: Taking the Laboratory Teaching Reform of Pharmaceutical Engineering Major of Hubei University as an Example

Yimei Zhao¹, Jun Jiang¹, Kai Wang^{1*}, Jie Pan¹, Yuchuan Zhang², Juan Wang¹, Xueping Dang¹¹ College of Chemistry and Chemical Engineering, Hubei University, Wuhan 430062, P. R. China.² School of Business, Hubei University, Wuhan 430062, P. R. China.

Abstract: To effectively solve the problem of insufficient engineering ability in the experimental teaching of pharmaceutical engineering major, the engineering integrated experimental device was designed and developed based on the idea of “one main body and two wings”. On the basis of this device, the “virtual and real combination, online and offline” laboratory teaching project of production simulation and unit operation engineering simulation for anti-cough drug levodropropizine was implemented. It is expected to enhance students’ engineering awareness and enhance the engineering ability to meet the new requirements of the “new engineering discipline” for professional laboratory teaching.

Key Words: Pharmaceutical engineering major; Production simulation; Engineering simulation; Professional laboratory teaching; Engineering ability training

目前, 全国大多数制药工程专业的专业实验采用的都是传统玻璃瓶和加热套来进行的, 似乎与药物化学实验、药物分析实验以及药剂学实验等没有明显的差别, 且对于工业化单元操作动手实践更是受到场地、环境、安全等因素影响, 同时, 制药工程专业本科实验教学中也存在工程能力体现

收稿: 2020-01-26; 录用: 2020-02-19; 网络发表: 2020-03-09

*通讯作者, Email: kaiwang@hubu.edu.cn

基金资助: 湖北省高等学校实验室工作研究会项目(HBSY2019-14); 教育部产学研合作协同育人项目(201801081006); 湖北省高等学校教学研究项目(2018234); 湖北大学教研项目(201801)

不足和缺少工程化训练元素的问题, 以及在专业实验教学中不知如何提升工程能力培养的问题。

同时, 为了有效地解决上述问题, 部分高校借助于计算机软件的模式虚拟药物制造场景, 让学生“身临其境”地虚拟操作工艺、学习装备和经历生产过程等^[1], 这些对于工程意识的培养也发挥着积极作用。此外, 也有的高校采用校外实习实训基地的实习模式^[2]来弥补专业实验教学带来的这些困惑, 但是对于现场操作往往是不能亲自动手经历的。

基于“一主二翼”(即, 以“新工科”为一主体以及以《工程教育专业认证标准》和《普通高等学校本科专业类教学质量国家标准》为“新工科”的二翼)思想^[3], 我们通过自制工程化集成装置, 以镇咳药左羟丙哌嗪为载体, 将自制工程化实验装置具有的单元操作性能与医药产品生产过程进行融合, 通过虚拟仿真生产过程的虚实结合, 实现学生实验与生产仿真无缝对接, 增加专业实验中工程化训练元素, 进而提升实验教学的人才培养质量和水平。具体的构建思路如图1所示。

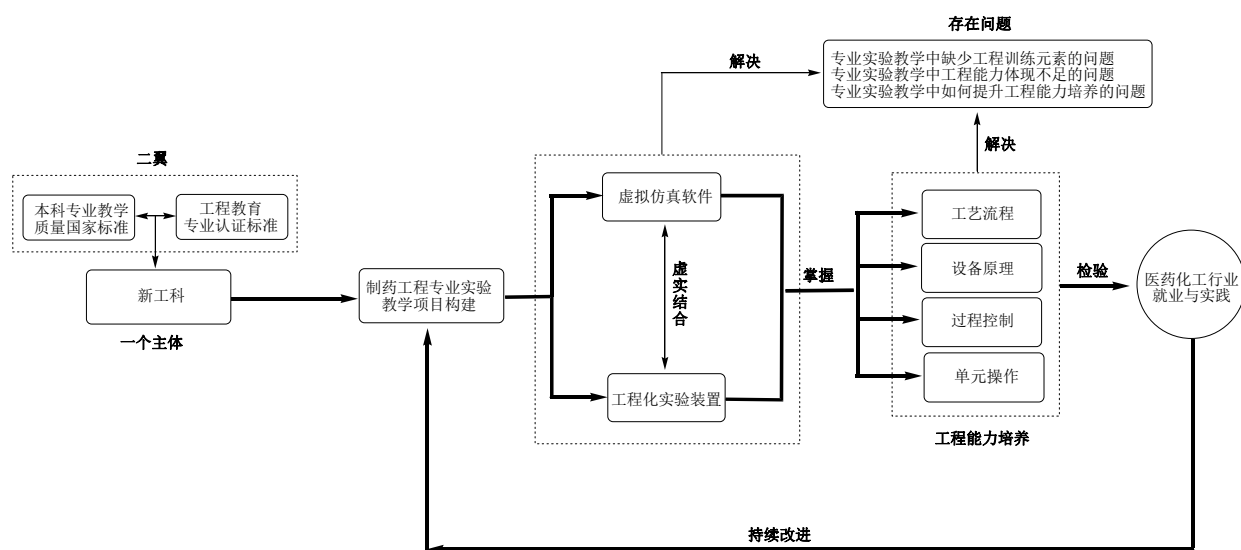


图1 湖北大学制药工程专业实验项目构建思路图

1 专业实验项目的构建

1.1 教学目的

制药工程专业综合实验是制药工程实验教学体系中十分重要的组成部分^[4], 它是“药物化学”“制药工艺学”“药品质量管理工程”“药厂设备及车间工艺设计”“制药工程工艺设计”等核心专业课程知识的融合与应用, 如何设计和实施好专业综合实验是制药工程专业人才培养的重要基础。专业实验教学, 是有别于专业实习教学的。它实施的场所是实验室, 而后者是工厂或车间。主要教学目的体现如下:

1) 掌握原料药合成的常规工艺流程, 即进料、回流、(真空)浓缩、析晶和重结晶以及“精烘包”的生产质量管理规范(Good Manufacturing Practices, GMP), 真实地理解工艺流程是制药生产的主线, 在此基础上, 结合管线、设备原理, 以及仪表、阀门等过程控制, 实现原料药生产, 为工艺流程设计奠定良好的组合设计思路。

2) 掌握工程化集成装置所具有的单元操作, 与虚拟仿真生产单元操作进行对接, 进一步强化工程化思想, 并为今后解决复杂工程问题提供良好的解决方案。

3) 将虚拟仿真与工程化装置实验融合, 进行虚实结合^[5], 相互促进, 有利于制药工程专业知识的集成应用, 进一步体现理论与实践的指导作用, 增强专业实验教学效果, 为专业实验教学提供良好的支撑作用。

4) 通过生产仿真与单元操作工程化模拟的实验训练, 培养学生的综合实践能力, 提高其专业综

合素质, 牢固掌握原料药制造所需的基本理论、知识和技能, 具有工艺研究、流程设计、过程控制的知识和能力。

1.2 实验原理

基于“一主二翼”思想, 并结合专业实验教学中存在的问题, 我们提出了虚拟仿真和工程化实验装置“虚实结合、线上线下”的实验教学项目, 以镇咳药左羟丙哌嗪为载体, 以同一单元操作和工艺为主线, 实现其生产仿真与单元操作工程化模拟。

在虚拟仿真实验教学中, 所有操作是在电脑上通过软件设定的流程和步骤来模拟实施左羟丙哌嗪生产过程。同时, 结合虚拟现实技术^[6], 将生产车间的三维构象呈现出来, 让操作者身临其境, 使之具有沉浸性、交互性和构想性, 超越其上, 出入自然, 形成具有交互效能多维化的信息环境。通过自身视角, 进入车间行走、领料配料、操作阀门管件、记录生产过程等。可以有效地在线理解工艺流程、设备原理、过程控制和单元操作要素等专业知识, 其中, 单元操作和工段为: 真空吸料过程、回流过程、真空浓缩过程、析晶过程、重结晶过程以及“精烘包”的 GMP。

在单元操作工程化模拟实验教学中, 所有操作者是在专业实验室中, 借助于我们自制的工程化集成装置进行过程模拟, 动手实际操作左羟丙哌嗪生产仿真中所显现的核心单元操作, 即真空吸料过程、回流过程、(真空)浓缩过程、析晶过程和重结晶, 进而实施了单元操作工程化模拟实验, 在医药企业不能动手的操作, 在此教学中得以实施。这样虚实的结合, 促进了虚拟仿真过程的真实再现, 让虚拟现实更加向真实过渡。

本实验项目的知识点如下:

1) 工艺流程。依托虚拟仿真和单元操作工程化模拟, 掌握原料药生产中通用的工艺流程, 即原辅料加料、反应部分、分离部分、纯化部分和“精烘包”GMP 相关内容, 将“药物化学”“制药工艺学”等知识点有效地展示其中, 并能理解专业理论知识在工业化生产过程中的应用, 并为今后从事药物生产所需的工艺流程设计和开发奠定坚实的专业基础。

2) 设备原理。结合虚拟仿真过程, 会呈现出原料药生产中所涉及的常用化工设备与机械。能有效地掌握设备的结构大小、工作原理和材质以及运行参数情况, 将“化工机械设备基础”“药厂设备及车间工艺设计”等知识点融于其中, 并为医药生产中的设备选型提供有益的帮助。

3) 过程控制。无论是虚拟仿真训练, 还是单元操作工程化模拟, “三传”(动量传递、能量传递和质量传递)是医药化工生产中不可缺少的过程, 都需要阀门和仪表控制, 如, 温度表、压力表、球阀、截止阀等。理解和掌握它们, 就能实现医药生产的过程控制。同时, 医药产品是特殊商品, 有着严格的质量标准。“精烘包”GMP 车间的认识, 对“药品生产质量管理规范”“药品质量管理工程”等知识点而言, 是一个很好的诠释和理解。

4) 单元操作。掌握原料药生产中通用的单元操作, 如真空加料、回流、(真空)浓缩、结晶、重结晶, 是“化工原理”“制药分离工程”等知识点的再现与应用, 并对这些单元操作进行实际验证, 通过实际动手操作, 启发学生的工程化思维模式, 提升工程能力训练。

此外, 镇咳药左羟丙哌嗪生产仿真与单元操作工程化模拟实验教学项目, 实现了虚实结合的教学模式, 设置了相关题库, 可以实现在线检测和考试, 并记录操作成绩, 并对成绩的区块进行统计, 找出课程学习的薄弱点, 为实验教学持续改进提供有力的数据支持。

1.3 实验装置与设备

1.3.1 制药工程专业实验工程化集成装置

以双层釜替代传统的玻璃瓶为工艺设备主体, 以回流、冷凝和浓缩为工艺主线, 进而设计具有工程化特点的药物合成集成装置(图 2)。采用玻璃管线, 模拟并集成了制药行业的物料转运系统、传热系统、真空系统的思想来实现专业实验中的加料、回流反应、真空浓缩和冷却析晶单元操作, 并辅助不锈钢材质的冷热媒介管线和真空管线, 与装置互联。

主要设备为双层釜、高低温循环槽、循环水泵、旋塞阀、玻璃冷凝器、玻璃接收瓶和玻璃管线等。

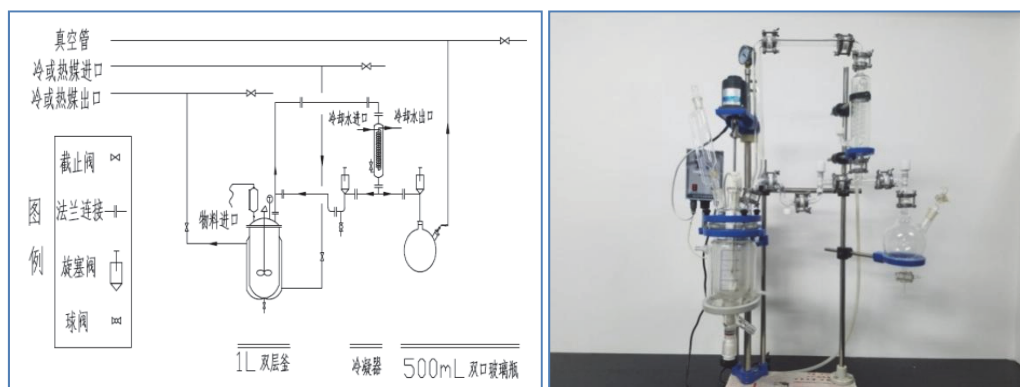


图2 制药工程专业实验工程化集成装置的设计图(左)和实物图(右)

该装置是模拟工业化操作,提升工程教育实践效果及工科学生工程能力培养的重要硬件基础,并于2018年获得第二届湖北省高等学校自制实验教学仪器设备成果奖二等奖、第五届全国高等学校教师自制实验教学仪器设备创新大赛及优秀作品展示活动三等奖,以及2019年获得实用新型专利(201821823550.3)。

1.3.2 左羟丙哌嗪生产仿真软件

镇咳药左羟丙哌嗪生产仿真是以镇咳药左羟丙哌嗪为载体,通过虚拟环境和过程表达其生产的全过程(图3),其中涉及工艺流程、车间平立面布置、设备仿真、管线设计、GMP知识等,以及人流物流设计所必须的厂区漫游、车间漫游等。通过语音、图文以及动画的三维或二维形式,呈现左羟丙哌嗪生产的各个单元操作或工段,实现人机交互,身临其境。



图3 虚拟仿真软件首页效果图

(1) 设备仿真模块

该功能是对生产工艺所涉及的多种设备进行细部展示,重点是装置结构、功能部件的多角度描述,仿真设备总数不少于10台。使用计算流体动力学 CFD (Computational Fluid Dynamics) 技术、刚体动力学技术对于关键的工艺设备进行液体流动和颗粒流动(包括多相)模拟与展示,最大程度真实展示设备的工作原理。真实设备三维模型,可进行在线旋转、浏览等操作;提供设备的内部结构剖视图;提供设备日常运行注意事项等文字辅助属性描述。

(2) 生产操作仿真模块

该功能主要是以左羟丙哌嗪工业化生产为主线,采用二维集散控制系统 DCS (Distributed Control System) 和三维设备工艺操作相结合的方式,通过工段场景的切换重点体现复杂工艺(包含真空吸料、

回流、真空浓缩、吸晶、重结晶等工艺)的操作逻辑顺序,通过对生产过程中的众多参数指标的操作和调整,最终掌握左羟丙哌嗪工业化生产的全过程。

(3) 软件工艺培训内容与项目

覆盖真空吸料过程、回流过程、真空浓缩过程、析晶过程、重结晶过程的单元操作,通过“线上”的模拟操作,实现阀门、管线以及仪表控制的模拟操作。

2 实验教学

我们将药物生产仿真与单元操作工程化模拟进行“虚实结合、线上线下”的实验教学方法。“虚”的部分是在电脑上,进行“线上”左羟丙哌嗪生产虚拟仿真的教学方式;“实”的部分是在实验室中,进行“线下”单元操作工程化模拟的教学方式。借助仿真软件和制药工程专业实验工程化集成装置,模拟左羟丙哌嗪生产中的单元操作。

2.1 实验过程

正是基于顶层设计的思想,将工程化集成装置所具有的单元操作与真实的药物生产仿真有机结合在一起,最终形成了“虚实结合、线上线下”的实验教学方法,并在专业实验中实施了镇咳药左羟丙哌嗪仿真与单元操作工程化模拟的实验教学项目。采用综合专业实验的预习和虚拟仿真操作作为一个单元时间,在机房完成。而单元操作工程化模拟实验操作则为另一个单元时间,在实验室完成。同时,这两个单元时间串联在两天内实施该实验项目,能有效地让学生在进入实验室前,对于整个综合实验项目全程了解,从而为后续实际动手操作奠定一些感观认识。实验过程如下:

① 实验预习:为了使學生將課堂上所學的理论知識更加高效率地理解,在課前預習環節,學生可基於互聯網在线运行仿真软件,了解软件内容,记录工艺难点,后台的教师账号可以看到学生的学习情况。同时,也了解一下制药工程专业实验工程化集成装置的构成与使用要点。

② 生产仿真实验:在计算机中心,学生独立操作软件界面,从工艺流程、设备原理、过程控制和单元操作四个方面来实施左羟丙哌嗪的工业化生产模拟操作,从而获得更深层次的理解。学生自主规划学习内容、学习节奏、风格和呈现知识的方式,目标是让学生通过实践获得更有效的学习能力。

③ 单元操作工程化模拟实验:在专业实验室,借助于自制的工程化集成装置模拟左羟丙哌嗪的工业化生产仿真单元操作,亲自动手进行加料、回流、(真空)浓缩、析晶和重结晶单元操作,记录相关工艺参数,如配比、温度、时间、搅拌速率、收率等。

④ 结果与讨论:为了让学生能够更加深入地理解和运用所学知识,实验后可结合实验结果进行相关讨论,如单元操作组合设计、反应时间和反应终点的确定、最佳的结晶条件等。将专业知识贯穿起来,让理论指导实践,让实践提升理论。

⑤ 教学评价:在设定的实验教学环节中,结合工程教育认证标准所需要达到的毕业要求,以湖北大学制药工程专业实验报告为例,专业实验评价标准如表 1。

结合专业实验成绩评定表(表 1),掌握左羟丙哌嗪的生产虚拟仿真和单元操作工程化模拟的实验教学项目规定的各项任务,按照实验预习、生产仿真实验、单元操作工程化模拟实验、实验结果与讨论四个部分来进行,依据评分标准实施学生成绩评定。

按照工程教学认证中课程与毕业要求达成度的计算方法,可以得到最终的课程质量评价的量化指标(K),如式 1 所示^[7]。

课程评价:

$$K = \sum Q_i \times (P_i / T_i) \quad (1)$$

其中, Q_i 为评分标准(i)的指标点权重值; P_i 为实验报告中与评分标准(i)相关的平均得分; T_i 为实验报告中与评分标准(i)相关的总分; $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ 。

表 1 专业实验成绩评定表

成绩类别	学时分配	评分标准	权重	得分
实验预习 (20 分)	1	能应用自然科学、设备和单元操作的基本原理, 识别、表达、分析制药工程专业实验问题, 能获得有效结论 能承担设计任务, 针对给定的药物合成或生产问题能做出解决方案	0.10 0.10	
生产仿真实验 (20 分)	3	具有采用科学原理和科学方法独立实施实验方案、并正确操作和完成实验的能力	0.20	
单元操作工程化模拟实验 (20 分)	7	同上	0.20	
结果与讨论 (40 分)	1	具有正确采集、整理和分析实验数据的能力 具有通过信息综合得出合理有效结论的能力	0.20 0.20	
评分				

2.2 实施效果

镇咳药左羟丙哌嗪生产仿真与单元操作工程化模拟的实验教学项目采用“虚实结合、线上线下”的教学方法, 让实验教学与生产实践形成无缝对接, 更好地帮助学生理解工艺与设备、管线之间的紧密联系, 改造传统制药工程专业实验装置, 增加专业实验中工程化训练元素, 进而提升工科人才培养质量和水平。实施效果体现如下几个方面:

(1) 增强学生的工程化意识和工程能力培养。有了虚拟仿真和单元操作工程化模拟实验的基础, 让学生更加真实和贴切地理解制药工业化操作流程, 将工程化理念融入专业实验教学之中, 激发学生将知识和实践得以综合运用的兴趣, 例如, 采取循环水泵, 使得装置内形成负压, 借助于真空的科学原理, 实现物料转运或减压浓缩功能。所获取的知识体系也更为完整, 思路更为清晰。“虚实结合、线上线下”的教学方法有力发挥学生的主观能动性, 启发学生的工程化思维模式, 提升工程能力训练。

(2) 促进专业实验仪器设备的升级改造。将制药行业的加料、回流、(真空)浓缩、结晶四个单元操作, 通过工艺流程设计, 集成一体, 并采用玻璃管线和旋塞进行科学的连接和控制, 实现装置的多功能化, 从而实施制药工程专业实验装置的改造升级, 仪器设备增加工程化元素, 改造传统药物合成装置。例如, 双层釜替代传统的三口烧瓶, 满足新工科对于新时代专业实验教学新要求, 具有良好的示范和借鉴作用。

(3) 提升了理论联系实际的教学效果。实验室常规使用玻璃仪器来实现药物合成单元操作, 与工业化生产过程存在较大的差异。传统的实验教学模式多以演示和验证性实验居多, 而“虚实结合、线上线下”的教学方法, 通过创建仿真模型库, 让学生掌握其中零部件的构造, 以及玻璃管线能看到流体运动状态, 从而更容易掌握工艺流程和设备工作原理。同时, 也为运用理论解决实际问题提供了更好的范例, 例如, 采取“U”型玻璃装置或管线, 使得汽-液构成循环, 借助于液封的科学原理, 实现溶剂回流循环功能。通过生产仿真和工程化模拟的“虚实结合、线上线下”的教学方法, 使传统教学模式发生很大改变, 使得实验教学内容更能突出理论指导实践、实践提升理论的内涵。

(4) 强化了分析问题解决问题的实践能力。通过采用“虚实结合、线上线下”的教学方法, 学生从左羟丙哌嗪的生产虚拟仿真和单元操作工程化模拟的教学项目中, 进行扩展, 可以有效推演出原料药生产常规工艺流程、单元操作、布置区块和非工艺部分。通过不同的工艺或功能区组合, 实施不同原料药的工艺流程, 这样能有效帮助学生在学科竞赛中提升创新能力。例如, 左羟丙哌嗪的生

产虚拟仿真中采用的 GMP 车间布置,对于功能区划分以及人流、物流分开设置的走向都能让学生不断地去思考,变换出各种不同的车间布置。何为有效呢?评判的依据和原则是什么呢?又如,单元操作中采用真空吸入方式进料,是利用真空作用,而对于低沸点的液体而言,是否合适呢?学生在该实验项目中就会去思考,是否还有其他的进料形式呢?这些对于培养学生分析问题、解决问题的能力起到了十分重要的促进作用。

3 专业实验项目的持续发展

结合《教育信息化十年发展规划(2010–2020)》和《教育部办公厅关于 2017–2020 年开展示范性虚拟仿真实验教学项目建设的通知》精神,本虚拟仿真实验教学项目,主旨是“互联网+教育”,实现教学资源的共享共用。

1) 持续建设与更新:进一步加强中心软硬件建设,为开放共享提供有力支撑。在现有设备条件的基础上,扩建和改造虚拟仿真中心实验室,新增虚拟仿真投射屏、虚拟现实头戴式显示设备等。同时,与企业合作,继续完善虚拟仿真软件,覆盖合成药、中药和生物药的原料药制造到药物制剂的全流程仿真软件,并自制相应的实验教学装置,满足不同专业特色高校以及社会多元化需求。

2) 面向高校的教学推广应用计划:进一步建立面向高校的仿真模拟教学的管理机制,在人员、时间和场所上确保开放共享。如,以夏令营、实验竞赛或专业实验课程的形式,让省内外高校组团或组队来实施本实验教学项目,让相关专业学生受益,使得教学应用落到实处。

3) 面向社会的推广与持续服务计划:进一步完善虚拟仿真与工程化模拟实验教学体系,推行全方位的教学服务。① 引入微课制^[8]。与教学资源配套,共享网络平台,实现在线点播,了解实验教学内容和软件操作须知。② 引入注册制。学习者可以绑定手机号或者邮箱,进入培训网络学习,有计划、有安排地自主在线学习。③ 引入 APP 制^[9]。将虚拟仿真网站移动到手机客户端,可以更加便捷地使用教学服务资源,提升学习的趣味性、便捷性,实现教与学的服务互动。

4 结语

对于“虚实结合、线上线下”实验项目的构建与设计,关键是基于实验(或实训)装置的硬件设计,以及装置表现的功能与虚拟仿真所承载药物生产过程的匹配性。正是因为这个关键点,我们对传统的制药工程专业实验进行了升级改造。以自制的专业实验工程化集成实验装置为专业实验硬件,它所具有的真空加料、回流、(真空)浓缩、析晶和重结晶的单元操作,与镇咳药左羟丙哌嗪的工业化生产单元操作具有一致性,并使之作为虚拟仿真实验教学项目,使得生产仿真与单元操作工程化模拟实现同步,既能实施仿真训练,又能实现动手操作,较好地解决了专业实验教学中存在的问题,提升学生的工程化能力培养,具有良好的示范性,并期望为专业实验项目的升级改造发挥一定的借鉴作用。

参 考 文 献

- [1] 罗晓燕, 谢海春. 药学教育, 2017, No. 3, 65.
- [2] 李跃鹏, 雷霆, 孟源. 教育与教学研究, 2017, No. 3, 50.
- [3] 赵一玫, 姜军, 王凯. 药学教育, 2018, No. 6, 31.
- [4] 马红梅, 徐仲玉, 孙仲颖, 马小思, 刘宏伟, 赵建宏, 张敏, 马磊. 化工高等教育, 2018, No. 1, 67.
- [5] 黄宇琪, 陈章宝, 胡昌华. 药学教育, 2017, No. 4, 59.
- [6] 林璫, 赵春青, 刘会香, 张卫光. 中国现代教育装备, 2019, No. 309, 6.
- [7] 王凯, 张秀兰, 侯敏, 吴风收, 万春杰, 张珩, 蒋尹华. 化工高等教育, 2016, No. 5, 6.
- [8] 赵杨, 仲旭杨, 腾皓. 课程教育研究, 2018, No. 1, 205.
- [9] 刘新绍, 严晓云. 高等继续教育学报, 2016, No. 2, 46.