

国家级 骨干高职院校建设 规划教材

药物合成技术

■ 李丽娟 主 编
■ 杜会茹 副主编
■ 刘 东 主 审

YAOWU HECHENG
JISHU



化学工业出版社

国家级骨干高职院校建设规划教材

药物合成技术

■ 李丽娟 主 编
■ 社会茹 副主编
■ 刘 东 主 审

YAOWU HECHENG
JISHU



化学工业出版社

北京·

北京·

元 00.25 册 套

本教材是“教学做”一体的项目化教材，共分为四部分。

第一部分介绍药物合成工作过程分析、教学内容的确定、教学情境的建立、教学改革方案等，为课程实施做准备。第二部分是教材的核心内容，按照岗位工作过程，安排了三个主体教学项目，每个项目中包括若干任务，每个任务编排6项内容，即布置任务、必备知识、能力标准、考核与评估方案、知识拓展、自主项目。其中，根据岗位能力要求，详细分解了完成每项任务所应具备的知识、能力、素质，制定了对应的评价标准、考核方案，进一步明确了各岗位的能力标准，规定了达到该标准的考核途径与实施项目。第三部分列举对甲氧基苄氯、 β -萘甲醚、乙酸丁酯、4,6-二羟基嘧啶4个典型品种的标准操作规程及项目化教学实施的素材，提供必要的学习策略。第四部分根据课程的知识、技能与素质要求，提供了多方面的综合练习素材。

本教材供高职高专制药技术类专业使用，也可作为相关专业的成人教育、中职教学、职工培训以及从事药物及中间体、精细化学品的生产、开发、科研的技术人员参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物合成技术 / 李丽娟主编. — 北京: 化学工业出版社, 2013. 7
ISBN 978-7-122-17565-6

I. ①药… II. ①李… III. ①药物化学-有机合成-教材
IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 122683 号

责任编辑: 于 卉
责任校对: 蒋 宇

文字编辑: 王新辉
装帧设计: 尹琳琳

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装: 北京京华虎彩印刷有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张 9¼ 字数 239 千字 2013 年 9 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 25.00 元

版权所有 违者必究

序

配合国家骨干高职院校建设,推进教育教学改革,重构教学内容,改进教学方法,在多年课程改革的基础上,河北化工医药职业技术学院组织教师和行业技术人员共同编写了与之配套的校本教材,经过3年的试用与修改,在化学工业出版社的支持下,终于正式编印出版发行,在此,对参与本套教材的编审人员、化学工业出版社及提供帮助的企业表示衷心感谢。

教材是学生学习的一扇窗口,也是教师教学的工具之一。与标准规范不同,教材没有对错之分,只有优劣之异。好的教材能够提纲挈领,举一反三,授人以渔,而差的教材则洋洋洒洒,照搬照抄,不知所云。囿于现阶段教材仍然是教师教学和学生学习的不可或缺的载体,教材的优劣对教与学的质量都具有重要影响。

基于上述认识,本套教材尝试打破学科体系,在内容取舍上摒弃求全、求系统的传统,在结构序化上,从分析典型工作任务入手,由易到难创设学习情境,寓知识、能力、情感培养于学生的学习过程中,并注重学生职业能力的生成而非知识的堆砌,力求为教学组织与实施提供一种可以借鉴的模式。

本套教材涉及生化制药技术、精细化学品生产技术、化工设备与机械和工业分析与检验4个专业群共24门课程。其中22门专业核心课程配套教材基于工作过程系统化或CDIO教学模式编写,2门专业基础课程亦从编排模式上做了较大改进,以实验现象或问题引入,力图抓住学生学习兴趣。

教材编写对编者是一种考验。限于专业的类型、课程的性质、教学条件以及编者的经验与能力,本套教材不尽如人意之处在所难免,欢迎各位专家、同仁提出宝贵意见。

在编写过程中,得到了许多兄弟院校及企业的大力支持,在此表示衷心感谢。

本书在编写过程中,得到了河北化工医药职业技术学院院长柴锡庆的大力支持。

河北化工医药职业技术学院 院长 柴锡庆

2013年4月30日

本书在编写过程中,得到了许多兄弟院校及企业的大力支持,在此表示衷心感谢。本书在编写过程中,得到了河北化工医药职业技术学院院长柴锡庆的大力支持。

2013年2月

根据高职教育的培养目标、制药技术特点,在以“工学结合”为总体要求,以“任务驱动,项目教学”为教改方向的纵深发展进程中,不断改革优化而完成本教材的编写。

本教材以完成药物合成技术岗位(群)的工作任务为驱动,渗透岗位所需的专业知识、操作技能、工作规范及企业现场环境和运行管理方式,按项目化教学模式编写。本书共分为四部分。

第一部分“项目化教学实施前准备” 介绍药物合成工作过程分析、教学内容的确定、教学情境的建立和项目协议书、教学改革方案等,为课程实施做准备。

第二部分“项目及实施” 是教材的核心内容,按照岗位工作过程,安排了三个主体教学项目,每个项目中包括若干任务,每个任务编排6项内容,即布置任务(含具体要求)、必备知识、能力标准、考核与评估方案、知识拓展、自主项目。其中,根据岗位能力要求,详细分解了完成每项任务所应具备的知识、能力、素质,制定了对应的评价标准、考核方案,即本教材进一步明确了各岗位的能力标准,规定了达到该标准的考核途径与项目,使教材实用性强,便于操作。

第三部分“典型案例” 列举了对甲氧基苯氯生产、 β -萘甲醚生产、乙酸丁酯生产、4,6-二羟基嘧啶生产四个典型工业生产操作规程案例及部分实训参考素材。

第四部分“综合练习” 根据课程的知识、技能要求,提供了多套综合练习素材。

本书由河北化工医药职业技术学院的李丽娟任主编、社会茹担任副主编,李丽娟统稿,马丽锋也参与了部分编写工作。

本书由华北制药股份有限公司的正高级工程师刘东主审。刘东教授对本书进行了认真地审阅,并提出了许多宝贵的修改意见,在此表示衷心的感谢。

本书在编写过程中始终得到编者所在学院以及相关企业的大力支持。河北化工医药职业技术学院的崔京华做了大量的绘图工作,在此一并表示感谢!

项目化教学本身具有动态属性,会因学生、条件、环境等变化而调整教学内容,本书只是一个阶段性总结,随着改革的深入还会继续补充新内容,提供新的学习方法与策略。对于本书存在的不足之处,欢迎广大读者批评指正,以便今后进一步提高和完善。

编者

2013年2月

目录

C O N T E N T S

文献对经目, 推贤查, 寸

SAT 植文香案

第一部分 项目化教学实施前准备 /1

一、工作过程调查分析及教学内容的选取	1
二、课程教学内容及培养目标	1
三、项目教学设计	3
四、项目教学基本素材	20

第二部分 项目及实施 /23

项目一 准备物料与确定反应条件	23
任务1 确定配料比及加料次序	23
任务2 确定与控制工艺条件	27
项目二 合成氯霉素原料药	34
任务1 合成对硝基苯乙酮(氯霉素中间体 C1)	36
任务2 合成对硝基- α -溴代苯乙酮(氯霉素中间体 C2)	41
任务3 合成对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐(氯霉素中间体 C3)	47
任务4 合成对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮(氯霉素中间体 C4)	55
任务5 合成对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮(氯霉素中间体 C5)	66
任务6 合成外消旋体对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(氯霉素中间体 C6)	70
任务7 制备氯霉素原料药 C	78
项目三 认识、使用与维护反应釜	84
任务1 认识反应釜、搅拌器	84
任务2 安装、使用及维护釜式反应器	93

第三部分 典型案例及项目化教学素材 /100

一、典型案例分折	100
二、项目教学素材	117
三、自主项目素材	126

第四部分 综合练习 /135

一、分析并回答下列问题	135
-------------------	-----

第一部分

项目化教学实施前准备

一、工作过程调查分析及教学内容的选取

1. 工作过程分析

通过对河北及山西、山东、北京、天津地区 30 多所大、中、小型化学制药企业就人才需求、岗位群、工作任务、职业能力及职业能力培养所需要的知识、技能、素质要求进行认真调研,汇总调查信息,并多次组织由企业生产专家、技术骨干、岗位能手与专业教师共同参加的课程开发论证会,充分分析这些岗位技术操作人员所应该具备的技能、知识、素质结构,确定典型工作任务,结合学生可持续发展的需要,设计教学项目,确定教学内容,安排合适的教学情境。药物合成技术课程的建设思路如图 1-1 所示。



图 1-1 药物合成技术课程的建设思路

2. 典型工作任务和职业能力

通过广泛的调研、分析、归纳,药物合成岗位(群)所对应的典型工作任务及知识、技能、素质要求见表 1-1。

二、课程教学内容及培养目标

1. 课程性质与学习内容

本课程学习化学法合成药物的基本理论、生产技术及操作技能,主要内容包括常用药物合成单元反应的原理,实验操作技术,合成过程各工段的生产任务,影响因素,工艺控制方法及措施,药物合成过程中常见问题分析及其处理手段,合成操作的安全措施,反应器的结构、功能与日常维护要点,搅拌器的特点、选择安装与使用,合成过程中“三废”防治基本知识与措施等。通过学习本课程,使学生具备一定的药物合成实验研究能力,生产工艺分析与控制能力,合成反应设备的操作与维护能力,生产组织管理、安全生产与健康保护能力,信息收集设计方案、团结协作能力,具备药物合成生产一线高端技能型人才的综合素质。

本课程是生化制药技术专业的一门专业核心课程,是培养从事化学原料药合成岗位高技能人才的关键课程,也是学生进行后续制药工艺设计、“原料药试验工”职业资格取证、生产实习、顶岗实习之前的职业能力储备课程。

表 1-1 药物合成岗位（群）所对应的典型工作任务及知识、技能、素质要求

岗位	典型工作任务	技能要求	知识要求	素质要求
原辅材料准备	预处理原辅材料,做好开机、投料准备;检查设备状态,监控工作区域内跑冒滴漏,清除有害洒出物	能根据工艺要求正确处理、计量各种原辅材料;能够根据本岗位生产中间控制参数做出正确处置	熟悉所用原辅材料的理化性质、质量要求等;熟悉工艺规程和熟悉操作要点	①具备生产岗位安全意识,保证生产正常进行; ②有团队意识,服从企业管理; ③有较强的质量意识、严谨的工作作风,保证产品质量; ④具有良好的职业道德和环境保护意识; ⑤具有再学习能力、创新意识和创新精神; ⑥会查阅文献获取信息、制订计划、实施计划、检查、评价、总结
化学合成	制订合成工作计划;控制合成工艺;操作反应设备;使用控制仪表;使用计算机	会获取资讯、制订工作计划;会控制合成工艺;会使用、维护反应釜;会使用仪表自动控制;会用计算机调节工艺参数;解决工艺问题	熟悉常用药物合成反应知识;掌握合成设备结构与操作规程;掌握仪表功能、使用及自动控制系统	
提取纯化	控制萃取、过滤、离子交换、蒸馏等提取工艺;操作常用分离设备;使用计算机控制	会控制提取工艺;会提取工艺的改进;会操作、维护分离设备;会使用仪表进行自动控制	了解常用药物分离纯化知识;掌握提取纯化设备结构与操作规程;掌握仪表功能、使用	
结晶干燥	控制精制工艺;操作精制设备;操作干燥设备;使用计算机控制;保持无菌环境	会结晶、干燥工艺控制;会操作、维护结晶设备;会使用仪表进行自动控制;会环境及设备的清洗、灭菌	熟悉结晶、干燥理论;掌握结晶设备结构与操作规程;掌握仪表功能、使用;掌握洁净环境相关知识	
技术开发	技术改造;开发新工艺;开发新产品;优化工艺条件;设计试验方案;评价	会查阅文献;会设计实验,组织流程,搭建反应装置;会中试放大;会分析结果数据处理;会编写技术报告	熟悉常用药物合成反应理论;掌握实验技术、中试放大、仪器使用、数据处理等知识	
分析检验	取样;用仪器分析产品或中间产物;容量分析产品或中间体;维护仪器	会查阅《中国药典》及其他标准;会按要求取样;会使用常用分析仪器;会容量分析;会维护常用仪器;会处理实验数据	掌握常用药物分析与检验理论;熟悉药物分析、检验程序;熟悉药物质量标准;熟悉常用仪器工作原理	
通用	使用个人防护和工厂安全设备,包括个人防护装备、灭火器等;填写生产记录;数据统计、分析	会安全防范;会填写生产记录;会发现并处理异常情况;会班内生产统计与收率核算;会写分析报告	掌握安全防护知识;掌握GMP;掌握异常情况处理方法;掌握物料衡算与收率计算;熟悉数据分析及办公软件	

2. 课程总体目标

(1) 知识培养目标

① 掌握药物合成过程中常用原辅材料的理化性质、质量要求、GMP生产规范等;掌握釜式反应器及附属设备的结构、特点、功能与日常维护要点,常用搅拌器的形式、特点。

② 理解利用卤化、烷基化、酰化、缩合、氧化、还原等反应制备药物的基本原理,熟悉其在科研、生产中的应用。

③ 掌握常用药物合成中反应物结构、反应条件、反应方向、反应产物之间的关系,能够分析各种影响因素对产品的影响,正确选择原料、试剂、反应条件和控制方法,使生产达到最优化。

④ 了解典型化学原料药、医药中间体生产过程所涉及的工艺、设备、操作规程等现场知识,以及制药企业管理方式、安全生产、环保等知识。

(2) 能力培养目标

① 会查阅文献,获取信息,制订工作计划,实施计划并进行评价、总结。

② 能够熟练进行实验室规模的合成反应操作,包括实验设计,搭建反应装置,加料、出料操作,正确进行温度、时间、终点等反应控制,进行产品分析以及产品后处理,进行“三废”处理,并进行资源循环利用与安全防范。

③ 会液-液相、液-固相等不同相态反应的操作与控制。

④ 会分析实验过程中出现的问题,如温度异常、冲料、颜色异常、收率低、产品质量差等,并结合理论知识进行合理解决。

⑤ 会试验设计,会计算收率、原材料消耗,并通过实验进行工艺优化。

⑥ 会操作、使用反应釜,安装搅拌器,并正确维护反应设备。

⑦ 会用普通蒸馏、萃取、结晶等常用分离技术提取、精制药品。

⑧ 了解反应工序和分离工序的情况,能够和上下工序的人员协作,生产出合格产品。

(3) 基本素质培养目标

① 具有生产岗位所必备的安全意识,保证生产的正常进行。

② 具有团队意识与合作精神,服从企业的管理。

③ 具有较强的质量意识,具备严谨的工作作风,保证产品质量。

④ 具有良好的职业道德和环境保护意识。

⑤ 具有再学习能力、创新意识和创新精神。

⑥ 能够不断积累有关知识并加以运用,以便分析、判断和解决生产中出现的异常现象,不断提高自己的工作质量。

三、项目教学设计

1. 项目教学设计基本思路

以药物合成岗位(群)的典型工作任务为驱动,以完成综合性职业能力培养为目的,以校内、外实训基地的软硬件条件为依托,通过双师教学团队理论实践一体化、多门类知识一体化的项目教学实施,实现学生的能力、知识、素质体系的培养。

药物合成是化学原料药生产的核心,其过程包括原辅材料准备、合成、分离纯化、结晶干燥等,其操作技术依托药物合成理论、工程设备、仪表等多学科知识。课程组与华北制药、石药集团、太原制药集团、天津中央药业的企业专家一起对半合成抗生素、心脑血管类药、激素类药、氯霉素等多个品种的生产过程进行分析,选取适合教学的项目,认为氯霉素生产工艺涵盖了氧化、卤化、烷基化、酰化、缩合、氧化、还原等药物合成反应单元过程,以及手性药物制备技术等,较全面地反映了药物合成的理论知识及应用技术,其实验室合成技术涵盖了不同反应类型、不同相态、不同操作方法等药物合成小试技术。

2. 实施项目教学

根据生产化学原料药的工艺过程、实际岗位、操作特点,按照“由简单到复杂,由初级到高级,由单项到综合”能力递进的思路,本课程设计有三个主体教学项目。

项目一:准备物料与确定工艺条件。

项目二:合成氯霉素原料药。分7个子项目、三个阶段实施。

第一阶段以典型药氯霉素的合成为主线,安排7个子项目将常用的卤化、烷基化、酰化、缩合、氧化、还原等药物合成反应贯穿其中,按照资讯、计划、实施、评估的工作过程实施教学,训练学生掌握不同类型单元反应操作技术与药物合成知识,其中包括不同装置的搭建、不同设备的使用、不同相态反应的操作方法、手性药物制备技术等,以及查阅文献,收集整理资料,制定实训方案,评价、总结等能力。

第二阶段,石药集团宏源药业进行现场实训。

第三阶段,校内仿真室进行制药生产仿真实训。

项目三:认识、使用与维护反应釜。

项目化教学整体设计如表1-2所示。

表 1-2 项目化教学整体设计

序号	项目	学习内容		教学形式	学时数
		相关知识	相关技能		
1	一、准备物料	(1)浓度对化学反应的影响 (2)各种物料浓度之间的关系 (3)加料顺序对反应安全性的影响 (4)加料顺序对反应方向的影响 (5)加料顺序对生产收率和成本的影响	(1)针对具体的反应,依据相关理论,确定正确的配料比及加料顺序 (2)写出实训方案 (3)总价知识点并讲解方案	课堂教学	4
	二、确定与控制工艺条件	(1)配料比及加料次序 ①配料比确定依据 ②加料次序确定 (2)合成过程需控制的参数 ①浓度的影响 ②压力的影响 ③酸碱度的影响 (3)反应时间与反应终点的控制	(1)搭建、调试合成反应装置 (2)确定加料量,按照次序正确加料 (3)合理控制温度、pH 值等 (4)根据生产要求正确判断反应终点 (5)分析、判断和解决合成过程中出现的异常现象 (6)记录、整理、处理实验数据	课堂教学+现场教学	12(4 学时理论+8 学时实践)
2	合成氯霉素原料药	(1)液相催化氧化原理、条件、应用,氯霉素中间体 C1(对硝基苯乙酮)工业生产过程、影响因素、操作要点 (2)拓展 气相催化氧化原理、条件、应用 (3)化学氧化 锰、铬、过氧化物等氧化剂的特点、应用、注意事项	(1)会讲解液相催化氧化法生产氯霉素中间体 C1(对硝基苯乙酮)原理、工业生产过程、影响因素、操作要点 (2)会查阅文献,搜集、整理、总结文献资料,确定氧化反应实训方案 (3)会搭建氧化反应装置,正确进行氧化反应操作 (4)会控制温度、时间、加料方式,会处理有害气体 (5)会记录、整理实验数据,编写实训报告	课堂教学+现场教学	10(6 学时理论+4 学时实践)
	任务 1 合成对硝基苯乙酮(氯霉素中间体 C1)氧化技术	(1)卤素、卤化氢、氯化亚砷等常用卤化试剂的性质、特点及应用 (2)加成、取代、置换三种卤化方法的原理、影响因素及应用 (3)苯位及羰基化合物- α -卤取代原理、影响因素、应用 (4)采用卤素取代法生产氯霉素中间体(对硝基- α -溴代苯乙酮, C2)的生产原理、流程装置及控制技术 (5)通过置换制备卤化物的方法及应用	(1)能够查阅文献,根据需要选择卤化方法及卤化试剂 (2)能够正确使用溴素、氯化亚砷等常用卤化试剂,保证实验及生产的安全 (3)能够结合实例,分析氯霉素中间体(对硝基- α -溴代苯乙酮)生产原理、反应条件、影响因素及控制措施	课堂教学	6
	任务 2 合成对硝基- α -溴代苯乙酮(氯霉素中间体 C2)卤化技术	(1)常用烷基化试剂性质、特点及应用 (2)O、N、C-烷基化的原理、影响因素、应用 (3)工业应用实例,氯霉素中间体对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐(C3)的生产原理、工艺流程、工艺实施及操作技术	(1)会操作与控制 O、N、C-烷基化单元反应,保证实验或生产安全 (2)能够结合实例,分析氯霉素中间体(对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐, C3)生产原理、反应条件影响因素及控制措施 (3)会优化工艺条件,提高产品质量及收率的方法、措施	课堂教学	6
	任务 3 对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐(氯霉素中间体 C3)烷基化技术				

续表

序号	项目	学习内容		教学形式	学时数
		相关知识	相关技能		
2	任务4 合成对硝基- α -乙酰氨基苯乙酮(氯霉素中间体C4)酰化技术	(1)O、N、C-酰化反应基本原理、方法及常用酰化试剂 (2)影响酰化反应的因素、原料配比及加料方式确定的依据 (3)选择性酰化的原理与方法 (4)工业应用实例,氯霉素中间体内对硝基-α-乙酰氨基苯乙酮(C4)的工艺流程、工艺实施及操作技术	(1)根据产品结构及要求,选择合适的酰化试剂 (2)使用酸酐酰化剂,操作与控制N-酰化(选择性酰化)单元反应,保证安全及合格的产品质量 (3)诱导结晶法分离酰化产品对乙酰氨基苯酚 (4)会记录实验数据,撰写实训报告 (5)会分析典型产品氯霉素中间体内对硝基-α-乙酰氨基苯乙酮(C4)的生产原理、工艺过程、影响因素、操作控制要点 (6)会设计氯霉素中间体C4的小试实训方案	课堂教学+现场教学	14(8学时理论+6学时实践)
	任务5 合成对硝基- α -乙酰氨基- β -羟基苯丙酮(氯霉素中间体C5)缩合技术	(1)醛、酮及其与羧酸衍生物的缩合、酯缩合及其他缩合反应的原理、影响因素、应用 (2)原料配比及加料方式确定的依据 (3)工业应用实例,氯霉素中间体内(对硝基-α-乙酰氨基-β-羟基苯丙酮)的生产原理、工艺流程、反应条件及控制技术	(1)会分析缩合单元过程的影响因素,确定操作方法与原料配比 (2)能够操作与控制缩合(环合)单元反应,做到实验与生产的安全进行,会进行产品提纯 (3)能够优化缩合阶段工艺条件,提高产品质量及收率 (4)会分析典型产品,氯霉素中间体内(对硝基-α-乙酰氨基-β-羟基苯丙酮,C5)的生产工艺过程及影响因素 (5)会设计氯霉素中间体C5的小试实训方案	课堂教学+现场教学	14(6学时理论+8学时实践)
	原料药				
	任务6 合成外消旋体对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(氯霉素中间体C6)还原技术	(1)催化加氢法 ①催化加氢的类型、特点及应用 ②常用催化剂 ③催化加氢操作要点及注意事项 (2)化学还原法 金属复氢化物、活泼金属、硫化物、醇铝等还原剂的特点、应用及使用注意事项	(1)根据需要选择还原方法及还原剂,设计还原实验方案 (2)使用金属复氢化物、活泼金属、硫化物、醇铝等常用还原剂,保证实验及生产的安全 (3)正确控制以铁粉为还原剂的还原反应操作,记录数据,撰写实训报告 (4)分析典型产品,外消旋体对硝基苯基-2-氨基-1,3-丙二醇(氯霉素中间体C6)的生产原理、生产过程及影响因素 (5)会设计氯霉素中间体C6的小试实训方案	课堂教学+现场教学	12(6学时理论+6学时实践)
	任务7 制备氯霉素原料药(C)	(1)N-酰化原理、酰化剂的选择与使用 (2)合成氯霉素原料药最后一步的原理、方法与依据	(1)分析典型产品,氯霉素的最后一步合成原理、操作过程、反应条件及控制 (2)设计氯霉素原料药C的小试实训方案	课堂教学	2

续表

序号	项目	学习内容		教学形式	学时数
		相关知识	相关技能		
3	认识、使用与维护反应釜	任务1 认识反应釜、搅拌器 (1) 搅拌釜式反应器 ① 釜式反应器的结构、特点、材质及应用 ② 釜式反应器的传热装置 ③ 釜式反应器的安装调试、操作规程、日常维护要点 (2) 搅拌器 ① 常用搅拌器类型、结构特点、适用范围 ② 提高搅拌效果的措施 ③ 搅拌器的选择、安装与操作规程、日常维护	(1) 操作、维护反应釜 (2) 调控温度、搅拌转速等工艺参数,合理控制合成工艺 (3) 合理选择、安装、使用搅拌器 (4) 掌握合成岗位安全操作规范,预防事故发生	课堂教学	4
	认识、使用与维护反应釜	任务2 安装、使用及维护釜式反应器 (1) 釜式反应器及附属设备的结构、特点、功能与日常维护要点 (2) 不同类型反应器的特点,熟悉设备选型应考虑的问题 (3) 釜式反应器的操作规程及使用、维护方法 (4) 合成岗位安全操作规范及注意事项	(1) 能够按工艺操作规程,对反应及辅助设备进行分析、调试、检查、清理、维护等 (2) 能够按要求操作设备,正确开车、停车、投料、放料,控制反应工艺 (3) 能够随时监控反应过程的工艺参数,熟练处置参数波动 (4) 能够对操作中存在的问题及时发现、解决,提出合理化建议加以改进 (5) 做好个人及生产现场的安全防护,保证生产正常进行	现场教学	4

3. 教学模式、方法及教学组织安排

(1) 在学院总体教学模式的指导下,《药物合成技术》课程实施“课堂与车间、课程与岗位、学业与职业三对接”的人才培养模式,完善与建设相配套的校内、外实训基地,满足项目化教学及培养高素质、高技能人才的需要。

(2) 以化学原料药生产环节的各项任务为驱动,教师按照“布置任务—确定项目—检查指导—实施教学做一体化模式”安排教学;以工作任务为导向,按照工作过程完成教学任务,获得职业能力与必备的专业知识。教学模式如图 1-2 所示。

(3) 组织方式上采用“班组教学模式”(40~50 人),充分利用、组合实践教学资源,让每位学生均有充足的实践训练时间。长期开放实训室,保证学生技能训练的需要。

4. 考核与评价方式

(1) 考核方式 考核采取单项与综合相结合、理论与实操相结合、能力与知识相结合的方法。在每个单元训练结束后,进行单项能力考核,得出单项能力得分。考核内容包括学习态度、完成任务的质量、操作的正确程度、方案设计是否合理、实施是否顺利、产品和处理结果、在合作项目中所起的作用等;考核方式采取学生自评、不同小组之间互评、老师点评等方式。项目训练总得分为 100 分,具体方案如表 1-3 所示。期末对课程进行综合知识考核。

为培养学生的职业能力,考核的重点放在了平时的项目训练上,项目训练考核总分占 60%,期末课程综合知识考核占 40%。

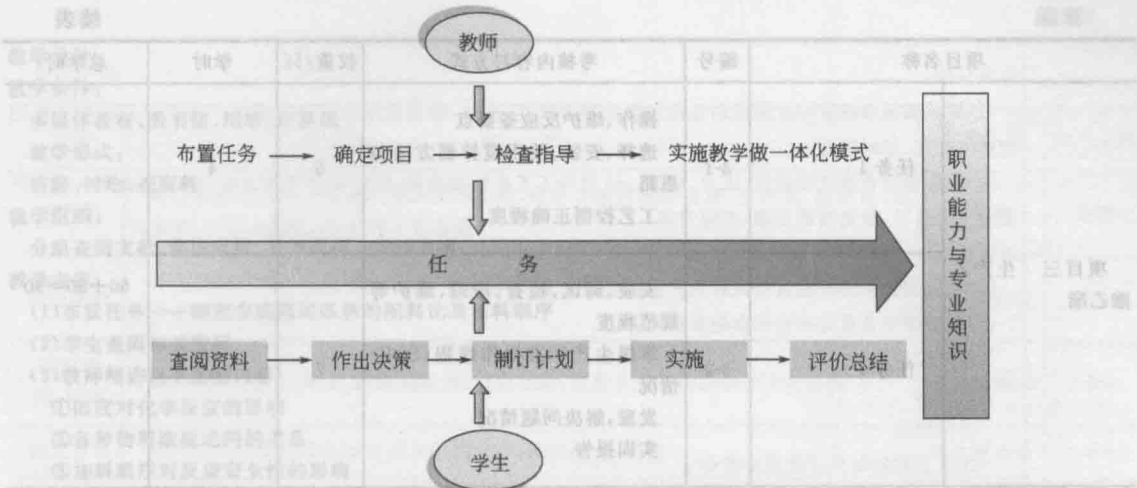


图 1-2 药物合成技术项目化教学摸索

表 1-3 项目训练考核表（平时考核）

项目名称		编号	考核内容与方式	权重/%	学时	总学时
项目一 准备物料与确定工艺条件	任务 1 确定配料比及加料顺序	1-1	工作过程规范程度 选择物料的正确程度 确定配料比及加料顺序的正确程度 归纳是否清晰,讲解是否流畅 (自评、互评、点评)	4	4	60+30=90
	任务 2 确定工艺条件	1-2	选择工艺条件正确程度 设计方案正确程度 操作正确性(自评、互评、点评)	10	12(4+8)	
项目二 合成氯霉素原料药	任务 1 合成 C1	2-1	工作过程规范程度 设计方案正确程度 方案讲解流畅程度 操作正确性(自评、互评、点评)	12	10(6+4)	
	任务 2 合成 C2	2-2	设计方案 讲解方案 生产工艺流程	6	6	
	任务 3 合成 C3	2-3	设计方案 讲解方案 生产工艺流程	6	6	
	任务 4 合成 C4	2-4	资料整理 设计方案 操作正确程度 产品质量 实训报告	16	14(8+6)	
	任务 5 合成 C5	2-5	实训方案 操作正确性 实训报告	16	14(6+8)	
	任务 6 合成 C6	2-6	总结报告 现场操作 产品	14	12(6+6)	
	任务 7 制备氯霉素原料药	2-7	实训方案 产品 实训报告	4	2	

续表

项目名称	编号	考核内容与方式	权重/%	学时	总学时
项目三 生产乙酸乙酯	任务 1	3-1 操作、维护反应釜要点 选择、安装、使用搅拌器方法与思路 工艺控制正确程度	5	4	60+30=90
	任务 2	3-2 安装、调试、检查、清理、维护等规范程度 掌握生产标准操作规程(SOP)情况 发现,解决问题情况 实训报告	7	4	

(2) 考核成绩计算方法

课程总成绩=项目训练总成绩(占 60%)+综合知识考核成绩(占 40%)

项目训练总成绩=∑单项成绩

单个项目成绩=教师点评成绩(占 50%)+学生自评成绩(占 20%)+小组互评成绩(占 30%)

针对每一个子项目(或者任务)都专门设计了三方评价标准、成绩评定表,供师生使用(具体见第二部分项目实施)。

5. 课程单元设计

各单元设计如表 1-4~表 1-14 所示。

表 1-4 项目一 准备物料与确定工艺条件
——子项目 1-1 (任务 1) 确定配料比及加料顺序

任务	(1)选择实训室合成阿司匹林所用的原料、试剂、催化剂,并确定其用料及配料比 (2)确定合理的加料顺序	计划学时	4
教学描述	学生提前查阅资料,搜集有关合成与分离提取阿司匹林阶段的所用原料、试剂、催化剂溶剂,以及其标准、性能、质量要求、应用等信息;教师讲解、提问、引导,师生互动		
教学目标	总体目标: (1)掌握合成阿司匹林所用原辅材料的理化性质、质量要求,能根据生产要求正确选择、计量各种原辅材料 (2)掌握浓度、加料顺序等对反应的影响,以及其对生产收率和成本的影响等相关药物合成基本知识 (3)会归纳知识点,制定并讲解实训方案		
	知识目标: (1)理解原辅材料的要求与选择,包括原料、试剂特点,原辅材料质量要求,试剂的等级及预处理方法 (2)理解浓度对化学反应的影响,各种物料浓度之间的关系 (3)掌握加料顺序对反应安全性的影响 (4)理解加料顺序对反应方向的影响 (5)理解加料顺序对生产收率和成本的影响		
	技能目标: (1)会选择合适的原料、试剂并进行预处理,使其符合合成需要 (2)针对具体的反应,依据相关理论,确定正确的配料比及加料顺序 (3)能够编写实训方案 (4)会总价知识点并讲解方案		
	素质目标: (1)具有环保、安全意识,保证操作安全、规范 (2)具有团队意识与合作精神,服从团队组织管理 (3)具有良好的职业道德和环境保护意识 (4)具有再学习能力、创新意识和创新精神		

续表

教学设计:			
教学条件:			
多媒体教室、图书馆、网络、计算机			
教学形式:			
讲解、讨论、查资料			
教学组织:			
分组查阅文献、集中讲解、分组讨论+设计方案			
教学内容:			
(1)布置任务——确定合成阿司匹林的配料比及加料顺序			
(2)学生查阅相关资料			
(3)教师精讲以下主要内容			
①浓度对化学反应的影响			
②各种物料浓度之间的关系			
③加料顺序对反应安全性的影响			
④加料顺序对反应方向的影响			
⑤加料顺序对生产收率和成本的影响			
(4)学生根据合成阿司匹林的反应原理,确定正确的配料比及加料顺序			
实施步骤			
步骤	内 容	方法手段	时间安排
查资料	学生提前查阅资料,搜集有关药物合成的所用原料、试剂、催化剂的标准、性能、质量要求、应用等信息	查资料	课前
学生讲解	学生讲解合成、提取阿司匹林所用的原料、试剂、溶剂等	任务驱动法	0.5学时
教师提问、讲解	教师提问、启发、补充,师生互动,完善合成、提取阿司匹林过程所用原料、试剂、催化剂	任务驱动法	0.5学时
制定方案	学生完成合成阿司匹林小试方案的设计(原料部分);教师指导、完善	任务驱动法	1学时
拓展学习相关内容	(1)原辅材料的要求与选择 ①原料、试剂特点 ②原辅材料质量要求 ③试剂的等级及预处理 (2)溶剂的选择与使用 (3)催化剂的性质及应用	教师引导、启发、总结	1.5学时
评估	总结、评价		0.5学时
反馈	完成实训计划		课下完成

表 1-5 子项目 1-2 (任务 2) 确定与控制工艺条件

任务	(1)确定合成阿司匹林的温度,选择合适的传热介质及控制方法 (2)确定合适的压力及控制方法 (3)确定合适的 pH 值及控制方法 (4)确定最佳反应时间及终点控制方法 (5)编写合成阿司匹林的实训方案 (6)合成阿司匹林实训	计划学时	12(4+8)
教学描述	学生提前查阅资料,搜集有关合成与分离提取阿司匹林的温度、压力、pH 值、反应时间等工艺条件,以及操作步骤;教师讲解知识点、提问、引导,师生互动		

续表

总体目标:	(1)掌握确定合成反应过程配料比及加料次序的原则、依据,能根据要求确定合成某一指定产品过程中所用物料的配比、加料顺序	
	(2)掌握确定合成过程温度、压力、时间、pH 值等工艺参数的依据,能够通过查阅文献,确定合成某一指定产品的工艺条件,制定实训方案,实施方案	
知识目标:	(1)掌握确定合成反应过程配料比及加料次序的原则、依据	
	(2)掌握确定合成过程需控制的参数的方法	
技能目标:	①浓度浓度	
	②压力	
素质目标:	③酸碱度	
	④反应时间与反应终点的控制	
教学目标	(1)能够确定合成阿司匹林的工艺条件,会编写实训方案	
	(2)搭建、调试合成反应装置	
	(3)确定加料量,按照次序正确加料	
	(4)合理控制温度、pH 值等	
	(5)根据生产要求正确判断反应终点	
	(6)分析、判断和解决合成过程中出现的异常现象	
	(7)记录、整理、处理实验数据	
	素质目标:	
	(1)具有环保、安全意识,保证操作安全、规范	
	(2)具有团队意识与合作精神,服从团队组织管理	
	(3)具有良好的职业道德和环境保护意识	
	(4)具有成本意识,意识到质量、经济、环境的重要性及相互之间的关系	
	(5)具有再学习能力、创新意识和创新精神	
教学设计:		
教学条件:	(1)多媒体教室、图书馆、网络、计算机	
	(2)在实训室,每组配备有电动搅拌器、电热套、250mL 三口瓶、温度计、回流冷凝器、水循环真空泵。实训室准备好水杨酸、乙酸酐、浓硫酸、乙醇等药品	
教学形式:	讲解、讨论、查资料、实训	
教学组织:	分组查阅文献、集中讲解、分组讨论+设计方案、实训	
教学内容:	(1)反应过程配料比及加料次序的确定	
	(2)合成过程需控制的参数	
	①浓度浓度	
	②压力	
	③酸碱度	
	④反应时间与反应终点的控制	
	(3)编写实训方案	
	(4)实训	