



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

药物合成技术

第二版

● 李丽娟 主编

● 刘 崧 社会茹 副主编

● 刘 东 主审



化学工业出版社



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

药物合成技术

第二版

李丽娟 主编

刘 崧 社会茹 副主编

刘 东 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书是“教学做”一体的项目化教材，共分为四部分。

第一部分介绍了课程建设过程、药物合成岗位（群）的典型工作任务及对应的职业能力要求、课程标准、教学情境的建立、考核方案等，对课程进行了整体设计和单元设计。第二部分按照岗位工作过程，编排了准备物料与确定工艺、使用与维护反应设备、合成氯霉素原料药三个教学项目。每个项目中包括若干任务，每项任务包括布置任务、必备知识、实用案例、项目展示及评价、知识拓展、自主能力训练项目六项内容。第三部分列举了对甲氧基苄氯等典型品种的工艺优化过程及SOP，提供了项目化教学素材。第四部分按照基本知识、分析与提高、综合与应用三个层次编写综合练习，供不同层次与不同要求的学生选用。

本书可供高职高专制药技术类专业使用，也可供相关专业的成人教育、中职教学、职业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. —2版. —北京：
化学工业出版社，2014.11

“十二五”职业教育国家规划教材

ISBN 978-7-122-21803-2

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（2014）第208071号

责任编辑：于 卉

文字编辑：王新辉

责任校对：李 爽

装帧设计：关 飞

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 刷：北京市振南印刷有限责任公司

装 订：三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张17½ 字数468千字 2015年8月北京第2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：35.00元

版权所有 违者必究

第二版前言

根据高职教育的培养目标、制药技术特点及岗位（群）的需要、化学合成制药工职业资格任职要求等，与华北制药集团、河北浩诺化工有限公司等企业合作编写。以学生能力培养为最终目标，以“工学结合”为总体要求，以“任务驱动，项目教学”为改革方向的纵深发展，不断改革优化而完成本教材的编写。

药物合成的基本过程是物料准备、化学合成、分离纯化、分析检测、干燥包装；其中“健康、安全、环境、质量”贯穿于整个药物合成的始终。药物合成岗位是化学原料药生产的核心岗位，但由于其技术密集、工艺路线长、生产环境复杂、产品质量要求严格等特点，对从业人员职业能力与综合素质要求高。如何培养出适应现代制药企业一线需要的高端技能型人才，是我们多年来重点探索和解决的问题。

基于上述认识，本课程从分析典型工作任务入手，以完成典型工作任务应具备的职业能力及所需的知识、技能及素质结构为依据，结合学生职业发展的需要，确定教学内容。在结构序化上，由易到难创设教学情境，融知识、能力、情感培养于一体，特别注重职业能力的形成，力求为教学组织与实施提供一种可以借鉴的模式。教材共分为四部分。

第一部分“项目化教学实施前准备”，介绍课程建设过程、药物合成岗位（群）的典型工作任务及对应的职业能力要求、课程标准、教学情境的建立、考核方案等，对课程进行了整体设计和单元设计，规定了完成每项任务所应具备的知识、技能与素质要求，提供了学习策略，为实施项目化教学做准备。

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，即“准备物料与确定工艺”“使用与维护反应设备”“合成氯霉素原料药”。由于氯霉素生产工艺涵盖了氧化、卤化、烷基化、酰化、缩合、还原等药物合成单元反应，以及手性药物制备技术，包括了不同反应类型、不同相态、不同操作方法等，较全面地反映了药物合成的理论知识及应用技术。以合成氯霉素为综合性项目，以完成各中间体的合成为分项目，将药物合成各单元反应贯穿于项目教学过程，使合成、分离、产品检测、安全等技术融为一体，同时将氯霉素的工业生产过程作为对比学习项目，更好地融入职业氛围，增强学生综合职业能力的养成。每个项目中包括若干任务，每个任务编排六项内容，即布置任务、必备知识、实用案例、项目展示及评价、知识拓展、自主能力训练项目。

第三部分“典型案例及项目化教学素材”，列举和分析了生产、技术研发过程的典型案例及生产操作规程，提供了项目化教学素材（包括自主项目素材），供教学过程使用。

第四部分“综合练习”，按照基本知识、分析与提高、综合与应用三个层次编写了综合练习，供不同层次与要求的学生选用。

教材有配套的数字化资源及网络资源。数字化资源包括课程现场教学部录像、PPT课件、动画素材库、三套典型产品仿真工艺。课程网址为：<http://jpk.hebcpc.cn/ywhc>。同时教材配有“学生工作手册”，用于详细指导和记录学生开展项目化教学。

本书由河北化工医药职业技术学院的李丽娟担任主编。第一部分由李丽娟编写；第二部分的项目一由华北制药倍达公司的刘崧编写，项目二由华北制药河北华民公司的温志刚编

写，项目三由李丽娟及河北化工医药职业技术学院的社会茹共同编写；第三部分的典型案例由河北浩诺化工有限公司的马东来编写，项目化教学素材由石家庄职业技术学院的尚平编写；第四部分由李丽娟、社会茹共同编写。与教材配套的“学生工作手册”由社会茹编写。全书由李丽娟统稿。

本书由华北制药股份有限公司的正高级工程师刘东主审，对本书进行了认真详细的审阅，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我们所在学校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老师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，需根据学生、条件、环境、技术发展等变化而调整教学内容，本教材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
2014 年 2 月

目 录

第一部分 项目化教学实施前准备	1
一、工作过程分析及教学内容的选取	1
二、课程教学内容与培养目标	3
三、项目教学设计	4
四、项目教学工具	20
第二部分 项目及实施	22
项目一 准备物料与确定工艺	22
任务 1 物料准备与预处理	22
任务 2 工艺确定与控制	41
项目二 使用与维护反应设备	56
任务 1 认识反应设备及辅助设备	56
任务 2 安装、使用及维护反应设备	72
项目三 合成氯霉素原料药	82
任务 1 合成对硝基苯乙酮（氯霉素中间体 C1）——氧化技术	83
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	95
任务 3 合成对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐（氯霉素中间体 C3）——烷基化技术	106
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	116
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	129
任务 6 合成对硝基-苯基-2-氨基-1,3-丙二醇（氯霉素中间体 C6）——还原技术	140
任务 7 合成氯霉素原料药 C——手性药物制备技术	152
第三部分 典型案例及项目化教学素材	159
自主项目 1 苯妥英钠的制备与定性鉴别	186
自主项目 2 合成氯代环己烷	188
自主项目 3 相转移催化法制备 <i>dl</i> -扁桃酸	189
自主项目 4 离子交换树脂作为催化剂制备乙酸苄酯	191
自主项目 5 盐酸苯海索的制备	193
自主项目 6 扑热息痛的制备与定性鉴别	195
自主项目 7 维生素 C 的精制	198
第四部分 综合练习	200
附录 药物合成反应中常用的缩略语	220
参考文献	224

第一部分 项目化教学实施前准备

一、工作过程分析及教学内容的选取

1. 工作过程分析

课程建设团队坚持每年对国内多所大、中、小型制药企业就人才需求、岗位群、工作任务、职业能力等进行调研，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研讨会，确定岗位典型工作任务，分析完成典型工作任务应具备的职业能力及所需的知识、技能及素质结构，结合学生职业发展的需要，整合为教学内容。依据学生基础水平、认知规律，由易至难，由基础到综合，设计教学项目，安排适宜的教学情境，实施项目化教学，将学生“知识、技能、素质”培养融为一体。药物合成技术课程建设过程如图 1-1 所示。

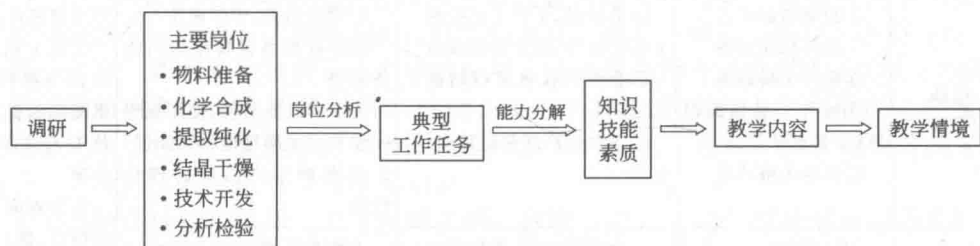


图 1-1 药物合成技术课程建设过程

根据制药技术与岗位群的特点，教学内容的选取坚持“三结合”，即结合 HSEQ（健康、安全、环境与质量）与经济效益；结合岗位需要与学生职业发展；结合药物合成知识与实践技能，以及制药设备、仪表、控制等现代制药技术，复合了多门类的知识和技能。

2. 典型工作任务和职业能力

通过广泛的调研、分析与归纳，确定了药物合成技术课程所对应的岗位（群）、典型工作任务，以及完成工作任务所应具备的知识、技能、素质要求（见表 1-1）。

表 1-1 药物合成岗位（群）、典型工作任务及知识、技能、素质要求

序号	岗位	典型工作任务	技能要求	知识要求	素质要求
1	原辅材料准备	①预处理原辅材料，做好开机、投料准备 ②检查设备状态和标示 ③检查并消除工作区域内跑冒滴漏 ④清除有害泄漏物 ⑤检查现场物料、文件	①能根据要求正确处理、计量各种原辅材料 ②能根据本岗位 SOP 正常操作 ③检查现场物料、文件等的清场状态，确认物料种类、数量正确，文件与生产任务相符	①熟悉所用原辅材料的理化性质、质量要求、危险性和环境危害，能够做到主动防护 ②熟悉工艺规程和操作要点	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

续表

序号	岗位	典型工作任务	技能要求	知识要求	素质要求
2	化学合成	① 制订合成工作计划 ② 控制合成工艺 ③ 操作反应设备 ④ 使用控制仪表 ⑤ 使用计算机 ⑥ 记录、整理生产数据 ⑦ 计算投料量、收率等生产数据,控制消耗成本	① 会获取资讯制订工作计划 ② 会使用、维护反应设备,控制合成工艺 ③ 会使用常用仪表 ④ 会用计算机调节工艺参数 ⑤ 能分析、解决工艺一般问题 ⑥ 会相关计算,实现节能降耗	① 熟悉常用药物合成反应知识 ② 掌握合成及辅助设备结构、操作规程 ③ 了解仪表功能、使用及自动控制系统 ④ 了解药物合成反应的常用分析方法	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 了解化学合成使用的设备和常用物料的安全特性,能够消除一般隐患 ⑦ 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 ⑧ 善于积累理论知识与操作经验,逐渐能够提出本岗位工艺改革、优化方案 ⑨ 会查阅文献获取信息、制订计划、实施计划、检查、评价、总结
3	提取纯化	① 控制萃取、过滤、精馏等提取工艺 ② 操作常用分离设备 ③ 使用计算机、仪表自动控制	① 会按照 SOP 控制提取工艺 ② 会操作、维护分离设备 ③ 会使用仪表进行自动控制	① 了解常用药物分离纯化理论知识 ② 掌握提取纯化设备结构与操作规程 ③ 掌握仪表功能、使用方法	
4	结晶干燥	① 控制结晶工艺 ② 操作结晶设备 ③ 操作干燥设备 ④ 操作干燥辅助设备(如真空泵等) ⑤ 保持无菌环境	① 会结晶、干燥工艺控制 ② 会操作、维护结晶设备 ③ 会使用仪表进行结晶工艺控制 ④ 会对生产岗位进行清场、灭菌	① 理解结晶、干燥理论 ② 掌握结晶设备结构与操作规程 ③ 了解仪表功能、使用规程 ④ 掌握洁净环境相关知识 ⑤ 掌握生产品种的理化性质	
5	技术开发	① 技术改造 ② 开发新工艺 ③ 开发新产品 ④ 工艺优化 ⑤ 新工艺的工艺评价和经济性评价 ⑥ 开发新产品分析方法 ⑦ 产品的杂质研究	① 会查阅文献,获取资讯 ② 会设计实验,组织和实施实验 ③ 掌握物料衡算工具,进行设备选型 ④ 会中试放大 ⑤ 会分析结果数据处理 ⑥ 会编写技术报告	① 熟悉常用药物合成反应理论 ② 掌握实验技术、中试放大、仪器使用、数据处理等知识 ③ 了解仪器分析和化学分析常识	
6	分析检验	① 取样 ② 分析产品或中间产物 ③ 处理数据,提供分析或检验报告 ④ 保养、维护分析仪器	① 会查阅《中国药典》及其他标准 ② 会按要求取样 ③ 会使用常用分析仪器 ④ 会维护常用仪器 ⑤ 会处理实验数据	① 掌握常用药物分析与检验理论 ② 熟悉药物分析、检验程序 ③ 熟悉药物质量标准 ④ 熟悉常用仪器工作原理	
7	通用	① 个人安全防护 ② 设备及周围环境安全防护 ③ 填写生产记录 ④ 统计、分析生产数据	① 会安全防范 ② 会填写生产记录 ③ 能根据生产 SOP 正常操作设备 ④ 会发现并处理异常情况 ⑤ 会班内生产统计与收率核算	① 掌握安全防护知识 ② 掌握 GMP 知识 ③ 掌握异常情况处理方法 ④ 掌握物料衡算与收率计算方法 ⑤ 熟悉数据分析及办公软件	

二、课程教学内容与培养目标

1. 课程性质与学习内容

本课程是化学制药技术、生化制药技术专业的核心课程,是在整合了原《药物合成反应》、《制药反应设备》、《制药综合实训》等课程的基础上建设的一门集药物合成理论与实践操作一体化的技术应用性课程。学习化学法合成药物的基本理论与操作技术,主要包括常用药物合成单元反应的原理,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,合成反应设备的结构、功能与日常维护要点,药物合成过程中“三废”防治等岗位技能与知识。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,以及收集信息、设计方案、团结协作等能力,具备药物合成生产一线高端技能型人才的综合素质。

本课程是培养从事化学原料药合成岗位高端技能型人才的关键课程,也是学生进行后续制药工艺设计、制药企业管理与 GMP 实施、“药物合成工”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。

2. 课程总体目标

(1) 知识培养目标 包括:①熟悉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熟悉药物合成工艺优化方法,能够分析影响产品质量的因素,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、安全生产、环保等知识。

(2) 能力培养目标 包括:①会查阅文献,获取信息,制订工作计划与合成反应方案,实施计划并完成评价、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,会产品分析以及产物后处理,会实验室“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会计算收率、原材料消耗,并通过实验进行工艺优化,降低生产成本;⑥会安装、使用、维护釜式反应设备;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) 素质培养目标 包括: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。

3. 教材结构与使用

药物合成岗位是化学原料药生产的核心岗位,但由于其技术密集、工艺路线长、生产环境复杂、产品质量要求严格等特点,对从业人员职业素质与综合能力要求高。为了利于学生学习,加强职业综合能力培养,同时考虑高职学生的文化基础、学习特点,本教材按照项目化编写,以典型产品生产过程为导向,项目任务为载体,按照工作过程实施项目化教学。教材结构如图 1-2 所示。

“第一部分”介绍了项目内容的来源,对课程进行了整体设计和单元设计,规定了每一单元学习任务、学习目标、教学环境、教学实施步骤等,即完成学习目标所采取的途径与手

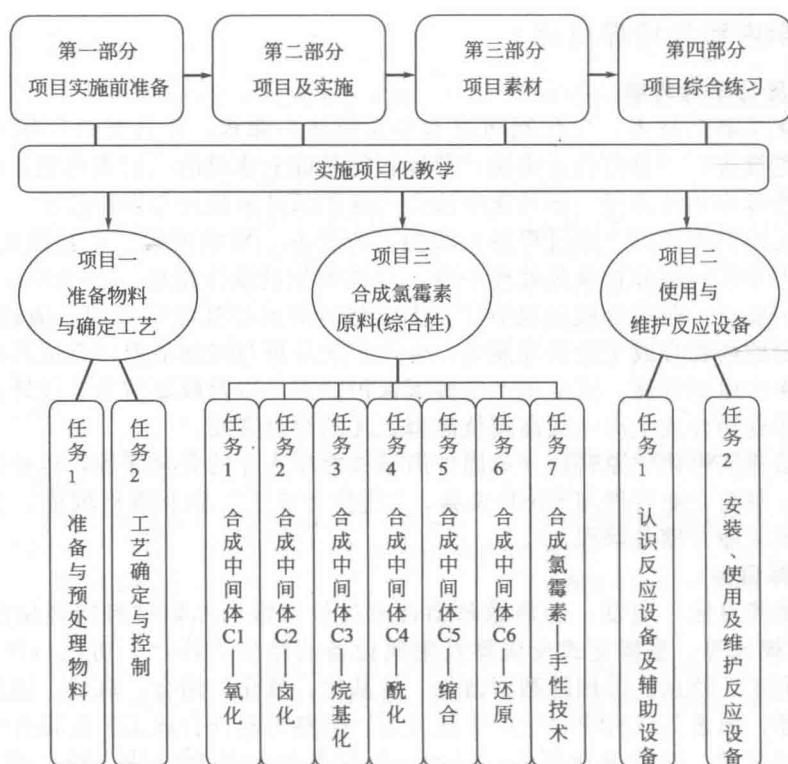


图 1-2 教材结构

段，以指导后续项目教学的实施。“第二部分”是教材的核心，按照布置任务、提供必备知识、实用案例分析、考核与评价的过程编排，同时安排了知识拓展、自主能力训练项目，以满足不同学校、不同条件下选用。“第三部分”列举和分析了生产、技术研发过程的典型案例，提供了项目化教学实施的素材（包括自主项目素材），提供必要的学习策略。“第四部分”按照基本知识、分析与提高、综合与应用三个层次编写了综合练习，供教学选用。

三、项目教学设计

1. 设计思路

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、产品检测等，其操作技术依托药物合成、工程设备、仪表等多门类的知识和技能。课程组与华北制药、石药集团、太原制药集团、天津中央药业等企业专家一起对半合成抗生素、全合成抗生素（氯霉素）、心脑血管类药、激素类药等不同类别、多个品种药物的生产过程进行分析，以选取适合教学的项目。通过大量的分析对比认为，氯霉素生产工艺涵盖了氧化、卤化、烷基化、酰化、缩合、还原等药物合成单元反应，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，包括了不同反应类型、不同相态、不同操作方法等，体现了药物合成的综合性与应用性。

2. 实施项目教学

根据以上思路，以及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、由单项到综合的能力递进的思路，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。

项目二：使用与维护反应设备。

项目三：合成氯霉素原料药。以合成氯霉素为综合性项目，将药物合成各单元过程贯穿于项目教学过程，以完成小试产品为实施项目，将氯霉素的工业生产过程作为对比学习项目，更好地融入职业氛围，增强学生综合职业能力培养。

通过序化，完成项目任务应具备的知识、技能要点见表 1-2。

表 1-2 完成项目任务应具备的知识、技能要点

序号	项目		学习内容		参考学时
			知识要点	技能要点	
1	一、准备物料与确定工艺	任务 1 物料准备与预处理	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	1. 选择合适的原料、试剂并进行预处理，使其符合合成需要 2. 选择和使用反应及分离过程的溶剂，并进行净化处理、回收及综合利用 3. 正确使用酸碱、相转移催化剂	4
		任务 2 工艺确定与控制	1. 配料比及加料次序确定依据 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. 确定工艺条件 2. 组织、实施实训，正常操作 3. 正确判断反应终点 4. 分析、判断和解决合成过程中出现的异常现象 5. 记录、整理、处理实验数据，撰写实训报告	10
2	二、使用与维护反应设备	任务 1 认识反应设备及辅助设备	1. 釜式反应器结构、特点、材质及应用 2. 釜式反应器传热装置 3. 设备选型要点 4. 搅拌器类型、结构特点、适用范围 5. 提高搅拌效果的措施	1. 填写工作单 2. 就一指定的反应物系，选择反应、搅拌及辅助设备 3. 维护生产现场良好秩序 4. 掌握合成岗位安全操作规范，预防事故发生	4
		任务 2 安装、使用及维护反应设备	1. 釜式反应器的使用及维护 2. 搅拌器的选择、安装与操作规程、日常维护 3. 合成岗位安全操作规范及注意事项 4. 常见问题及处理措施	1. 根据 SOP，对反应设备及辅助设备进行分析、调试、检查、清理、维护等 2. 调控温度、搅拌转速等工艺参数，合理控制合成工艺 3. 做好个人及生产现场的安全防护，保证生产正常进行	6
3	三、合成氯霉素原料药	任务 1 合成对硝基苯乙酮(氯霉素中间体 C1)氧化技术	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. 化学氧化：锰、铬、过氧化物等氧化剂的特点、应用、注意事项	1. 查阅文献，搜集、整理、总结文献资料，确定氧化反应实训方案 2. 搭建氧化反应装置，正确进行氧化反应操作 3. 处理有害气体，实现绿色生产 4. 对比、讲解氯霉素中间体 C1 生产工艺与小试的异同点	8
		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. 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. 取代、置换卤化方法的原理、影响因素及应用 3. 苄位及羰基化合物 α -卤取代原理、影响因素、应用 4. 工业生产氯霉素中间体 C2 的原理、流程装置及控制技术	1. 查阅文献，根据需要选择卤化方法及卤化试剂 2. 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. 结合实例，分析氯霉素中间体 C2 生产原理、反应条件、影响因素及控制措施	10
		任务 3 合成对硝基- α -氨基苯乙酮盐酸盐(氯霉素中间体 C3)烷基化技术	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. 氯霉素中间体 C3 的工业生产原理、工艺流程、工艺实施及操作技术	1. 操作与控制 N-烷基化单元反应，保证安全 2. 结合实例，分析氯霉素中间体 C3 生产原理、反应条件、影响因素及控制措施 3. 优化工艺条件，提高产品质量及收率	10

续表

序号	项目	学习内容		参考学时	
		知识要点	技能要点		
3	三、合成氯霉素原料药	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. 氯霉素中间体C4的生产工艺流程、工艺实施及操作技术	1. 设计氯霉素中间体C4的小试实训方案 2. 操作与控制N-酰化单元反应,保证安全及合格的产品质量 3. 分析氯霉素中间体C4的生产原理、工艺过程、影响因素、操作控制要点	10
	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原理、影响因素、应用 2. 工业应用实例,氯霉素中间体C5生产原理、工艺流程、反应条件及控制技术	1. 设计氯霉素中间体C5的小试实训方案 2. 组织与实施实训,保证安全、环境清洁 3. 优化缩合阶段工艺条件,提高产品质量及收率 4. 分析典型产品氯霉素中间体C5生产工艺过程及影响因素	10	
	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. 化学还原技术,包括金属复氢化物、活泼金属、醇铝等还原剂的特点、应用及使用注意事项 2. 催化加氢法 (1)催化加氢类型、特点及应用 (2)常用催化剂 (3)催化氢化设备、操作要点及注意事项	1. 选择还原方法及还原剂,设计氯霉素中间体C6的小试实训方案 2. 组织与实施实训方案 3. 控制关键指标,保证产品质量 4. 分析典型产品氯霉素中间体C6的生产原理、生产过程及影响因素	12	
	任务7 制备氯霉素原料药C	1. 手性药物制备技术 2. N-酰化原理、酰化剂的选择与使用 3. 合成氯霉素原料药的原理、方法与依据	1. 分析氯霉素的合成原理、操作过程、反应条件及控制 2. 设计终产品氯霉素原料药C的小试实训方案,实施方案 3. 产品检测、总结、评估	6	

3. 教学模式与组织安排

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1-3所示。

组织方式上采用“班组教学模式”(建议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。教师提前布置项目任务,学生利用课余时间在上课前完成查阅文献,不占教学学时。

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、理论与实际操作相结合、能力与知识相结

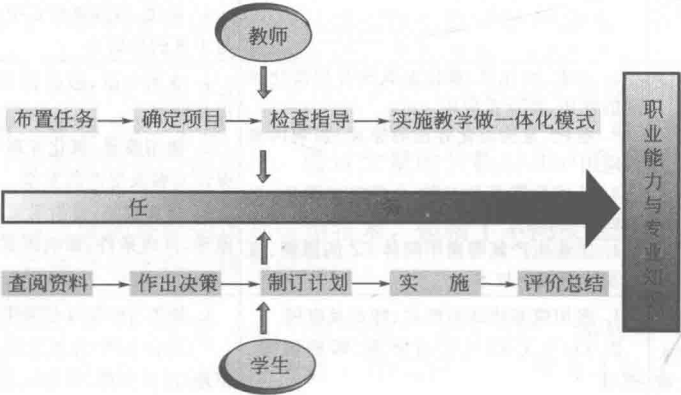


图 1-3 药物合成技术项目化教学模式

合的方法。结合每个任务实训实施过程，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，考核的重点放在平时项目训练上，即项目训练考核总分占 60%，期末课程综合知识考核占 40%。

表 1-3 项目训练考核表

项目名称		编号	考核内容	权重/%	学时
项目一 准备物料与确定工艺	任务 1 物料准备与预处理	1-1	工作过程规范程度 选择物料的正确程度 归纳讲解情况	4	4
	任务 2 工艺确定与控制	1-2	选择的工艺条件 配料比及加料顺序的正确程度 设计方案正确程度 操作正确性	10	10
项目二 使用与维护反应设备	任务 1 认识反应及辅助设备	2-1	工作单填写质量 设备方案的正确性 工艺控制正确程度	5	4
	任务 2 安装、使用及维护反应设备	2-2	安装、调试、检查、清理、维护等操作 掌握生产 SOP 情况 发现、解决问题情况 实训报告	8	6
项目三 合成氯霉素原料药	任务 1 合成氯霉素中间体 C1	3-1	材料准备情况 设计方案正确程度 方案讲解流畅程度 操作正确性	10	8
	任务 2 合成氯霉素中间体 C2	3-2	设计方案 讲解方案 生产工艺流程	11	10
	任务 3 合成氯霉素中间体 C3	3-3	设计方案 讲解方案 讲解生产工艺流程	10	10
	任务 4 合成氯霉素中间体 C4	3-4	资料整理 设计方案 操作正确程度 产品质量 实训报告	10	10
	任务 5 合成氯霉素中间体 C5	3-5	实训方案 操作正确性 实训报告	12	10
	任务 6 合成氯霉素中间体 C6	3-6	总结报告 现场操作 产品	12	12
	任务 7 制备氯霉素原料药 C	3-7	实训方案 产品 项目评估报告	8	6
合计				100	90

注：本表是综合考核表，仅规定了每项任务的考核基本内容，具体的考核内容和要求在第二部分对应的任务中有具体要求。本表规定的“权重”指的是分项（即每项任务）在课程综合评定时计入总成绩的最高分。

(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=∑完成单项任务得分×权重

完成单项任务得分=教师点评成绩(占50%)+学生自评成绩(占20%)+小组互评成绩(占30%)

针对各项“任务”均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 任务 1-1 物料准备与预处理

任务	(1)以实训室合成阿司匹林为例,制定原料及预处理方案 (2)讲解方案,说明依据	计划学时	4
教学描述	学生提前查阅资料,搜集有关合成阿司匹林所用原料、试剂、催化剂溶剂,以及其产品标准、性能、质量要求等信息;教师讲解、提问、引导,师生互动		
教学目标	总体目标: (1)会通过查阅文献获得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)理解溶剂对反应及分离过程的影响,会选择、使用溶剂,会溶剂回收与再利用 (3)理解不同催化剂对反应的影响,会选择、使用催化剂 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)理解溶剂的选择与使用依据 (3)熟悉催化剂的性质及应用 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)会选择和使用反应及分离过程的溶剂,并进行净化处理与回收综合利用 (3)能够正确使用酸碱性催化剂 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		
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)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			
实施步骤			
步骤	内容	方法手段	时间安排
1. 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 自主学习	课前

续表

步骤	内容	方法手段	时间安排
2. 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	0.5 学时
3. 教师提问、讲解	教师提问、启发、补充,师生互动,完善阿司匹林合成过程所用原料、试剂、催化剂	任务驱动	0.5 学时
4. 制订方案	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	1 学时
5. 拓展学习相关内容	(1)药品生产过程原辅材料的质量要求 (2)试剂的等级及预处理方法 (3)合成及分离过程溶剂的选择及使用 (4)相转移催化剂及应用技术	教师引导、启发、总结	1.5 学时
6. 评估	总结、评价	师生互动	0.5 学时
7. 反馈	完善方案设计		课下完成

表 1-5 任务 1-2 工艺确定与控制

任务	(1)以合成阿司匹林为例,确定各项工艺指标,编写实训方案 (2)合成阿司匹林实训	计划学时	10
教学描述	学生提前查阅资料,搜集有关合成阿司匹林的温度、压力、pH、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		
教学目标	总体目标: (1)掌握合成过程配料比及加料次序的确定原则、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、加料顺序等 (2)掌握合成过程温度、压力、时间、pH 值等工艺参数的确定依据,能够通过查阅文献,确定合成某一指定产品的工艺条件,制订实训方案,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 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 技能目标: (1)能够确定“合成阿司匹林”的工艺条件,会编写实训方案 (2)会搭建、调试合成反应装置,组织与实施实训 (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)根据产品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,编写实训报告 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		

教学条件：

(1)多媒体教室、图书馆、网络、计算机

(2)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、修改、完善实训方案

(4)实训

实施步骤			
步骤	内容	方法手段	时间安排
1. 查资料	学生提前查阅有关合成阿司匹林的资料，确定合成所需的仪器、投料量、配料比，以及温度、压力、时间、pH 值等工艺参数	查资料	课前
2. 学生讲解	学生讲解合成阿司匹林所需的仪器、投料量、配料比，以及温度、压力、时间、pH 值等工艺参数的依据	任务驱动	1 学时
3. 教师提问、讲解	教师提问、启发、补充、讲解知识点，师生互动，完善合成阿司匹林的各项工艺参数	任务驱动	1 学时
4. 制订方案	教师指导、完善，学生完成合成阿司匹林小试方案	任务驱动	1 学时
5. 实训	合成阿司匹林实训，包括合成、精制、干燥、测试	实际操作	6 学时
6. 产品展示	展示各组产品	互动	0.5 学时
7. 评估	学生自评、小组互评，教师点评、总结	互动	0.5 学时
8. 反馈	完成实训报告	自主学习、讨论	课下完成

表 1-6 任务 2-1 认识反应设备及辅助设备

任务	(1)掌握反应釜、搅拌器及辅助设备的结构、特点、应用情况 (2)就指定的反应物系，选择反应、搅拌及辅助设备	计划学时	4
教学描述	参观实训室或企业反应釜、搅拌器及其他辅助装置，在课堂上播放反应釜工作的动画、视频，引出结构、材质、传热、传动系统、操作方法、维护等相关内容，教师讲解，并启发学生深入思考。学生就一指定的反应物系，选择反应、搅拌及辅助设备		

续表

教学目标	总体目标： (1)掌握釜式反应器结构、特点、材质及应用 (2)理解釜式反应器传热装置 (3)掌握常用搅拌器类型、结构特点、适用范围 (4)掌握提高搅拌效果的措施 (5)会简单的设备选型 知识目标： (1)理解釜式反应器的结构、特点、材质及应用情况 (2)熟悉釜式反应器传热装置及适应范围 (3)了解设备选型的原则 (4)掌握常用搅拌器类型、结构特点、适用范围 (5)熟悉提高搅拌效果的措施 技能目标： (1)掌握合成岗位正常工作程序 (2)就一指定的反应物系，选择反应、搅拌及辅助设备 (3)掌握合成岗位安全操作规范，预防事故发生 素质目标： (1)具有良好的实训室工作习惯，保证操作安全、规范 (2)具有合成生产岗位所必备的安全意识，保证科研、生产的正常进行 (3)具有团队意识与合作精神，服从团队组织管理 (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
------	---

- 教学条件：
- (1)多媒体教室、图书馆、网络教室、计算机
 - (2)在实训室，配备有 10L 玻璃反应釜，配套的附件包括电动搅拌器、变频搅拌器、冷却系统、加热系统等
- 教学形式：
- 讲解、讨论、查资料、实训
- 教学组织：
- 参观、集中讲解、分组讨论、制订方案
- 教学内容：
- (1)反应器基础
 - (2)釜式反应器结构、特点、材质、应用，以及传热装置
 - (3)搅拌器结构、形式，提高搅拌效果的措施

实施步骤			
步骤	内容	方法手段	时间安排
1. 参观、演示、讲解	搅拌釜式反应器 (1)釜式反应器结构、特点、材质及应用 (2)釜式反应器传热装置 (3)设备选型要点	问题引导 现场教学	2 学时
2. 参观、演示、讲解	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	问题引导 现场教学	1 学时
3. 制订方案	对“合成阿司匹林”，选择反应、搅拌及辅助设备	任务驱动	0.8 学时
4. 评估	本单元总结、点评	讨论法	0.2 学时