

制药化工仿真工厂构建及其在高职实践教学中的应用*

陶雪芬** 龚顺泽 金银秀 王玉新 柯中炉 郭晶晶

(台州职业技术学院医学与制药工程学院 浙江台州 318000)

摘要 实践训练是高职制药化工技能人才培养的重要环节,为解决传统化工实践教学与企业真实生产情况脱节问题,详细介绍了以诺氟沙星原料药生产为模型载体,依托信息技术和 3D 工厂仿真技术,构建包含硝化、氟化、环合等 8 个工序,以空气、水 and 中性固体颗粒代替真实物料的半实物仿真工厂的过程。应用该仿真工厂开展理虚实一体教学实践,取得了良好的育人效果。

关键词 半实物仿真 诺氟沙星 化学制药 合成工艺 实践教学

DOI: 10.13884/j.1003-3807hxjy.2024010053

随着我国科技进步和信息技术的高速发展,基于虚拟仿真的半实物工厂逐渐融入职业教育领域,这种先进的教学工具结合了虚拟仿真和实际物理设备,它的出现为高职院校破解“三高三难”、深化产教融合、提升人才培养质量提供了新的途径,但现阶段还存在顶层规划不科学、与当地产业对接程度不高、教学难点痛点解决不聚焦等问题^[1]。

制药化工产业是台州市着力打造的七大产业集群之一,制药化工生产过程大多存在高温高压、易燃易爆、有毒有害等高风险性作业,目前医药化工企业的实际生产设备越来越趋向于大型化、集成化和复杂化,在学校内部建立完备且与时俱进的化工真实生产设备存在安全性、经费、场地、人员安排等诸多困难和限制,因此,大部分高职院校存在相关专业实训装置与企业真实的生产岗位设置无法配套,实训内容与实际生产不符,传统教学模式和现有实验条件难以满足化学制药技术专业技能培训

养需求等问题。

借助现代信息技术特别是先进的虚拟仿真技术,构建半实物仿真工厂,将其应用于制药化工实践教学,有望为解决以上问题提供新的思路 and 方案^[2]。为此,选择常用的合成抗菌药诺氟沙星为模型药物,依据“教学项目化、设备生产化、过程虚拟化、管控智能化”的理念,从构建诺氟沙星生产仿真实训装置全面模拟企业真实生产并开设相应的虚实结合实验来展开,尝试通过虚实结合实现传统实验教学与虚拟仿真实验教学的无缝对接,解决传统教学中学生对工业化生产感性认识不足的问题。

1 半实物仿真工厂设计思路

以工业生产中年产 1 000 吨诺氟沙星原料药经典工艺为模型,以主物料工艺流程为基础,采用空气、水 and 中性颗粒替代真实物料,体现实际工艺流程的主要特点,实体设备外形按 1:10 的比例缩小(如图 1 所示),对设备及其内部结构进行合理简

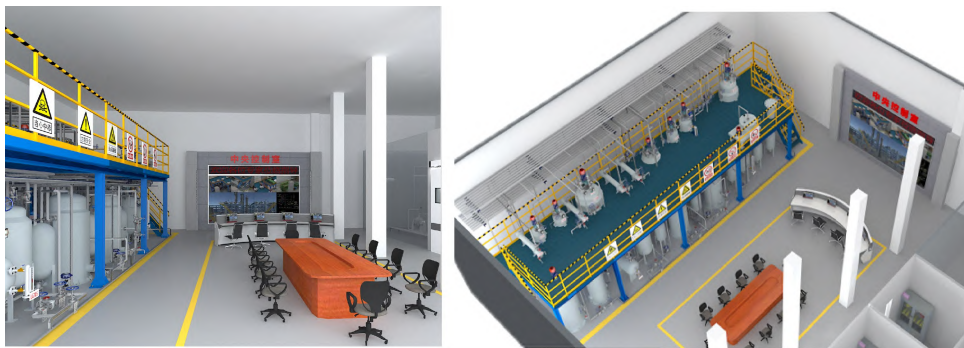


Fig. 1 Rendering of simulation factory

图 1 仿真工厂效果图

* 浙江省高职教育“十四五”第一批教学改革项目(jg20230241);教育部高等学校科学研究发展中心 2022 年度“虚拟仿真技术在职业教育教学中的创新应用”专项课题(ZJXF2022001)

** 通信联系人, E-mail: 34852349@qq.com

化,装置可整体或单元运行,装置中适量地采用真实工厂使用的仪表、阀门,同时配置国内知名公司的工业级DCS系统、VXOTS机理仿真系统,构建高度仿真现实。通过仿真与模拟结合,既可增强现实感,使学生感受到一个完全“真实”的工业化装置在运行,并从各个角度全面了解医药化工生产过程与设备,又可避免实际生产过程中可能存在的安全隐患^[3-7]。

2 诺氟沙星合成工艺路线选择

诺氟沙星(如图2所示)又名氟哌酸,属于第三代喌诺酮类抗菌药,该药物具有抗菌作用强,抗菌谱广、生物利用度高、组织渗透性良好及与其他抗菌药无交叉耐药等优点,主要用于敏感菌所致的泌尿道、肠道及呼吸道感染,还可用于治疗敏感菌引起的眼部感染,对支原体、衣原体也有一定抑制繁殖的作用。

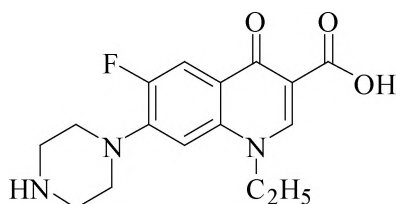


Fig. 2 Structure of norfloxacin

图2 诺氟沙星的结构式

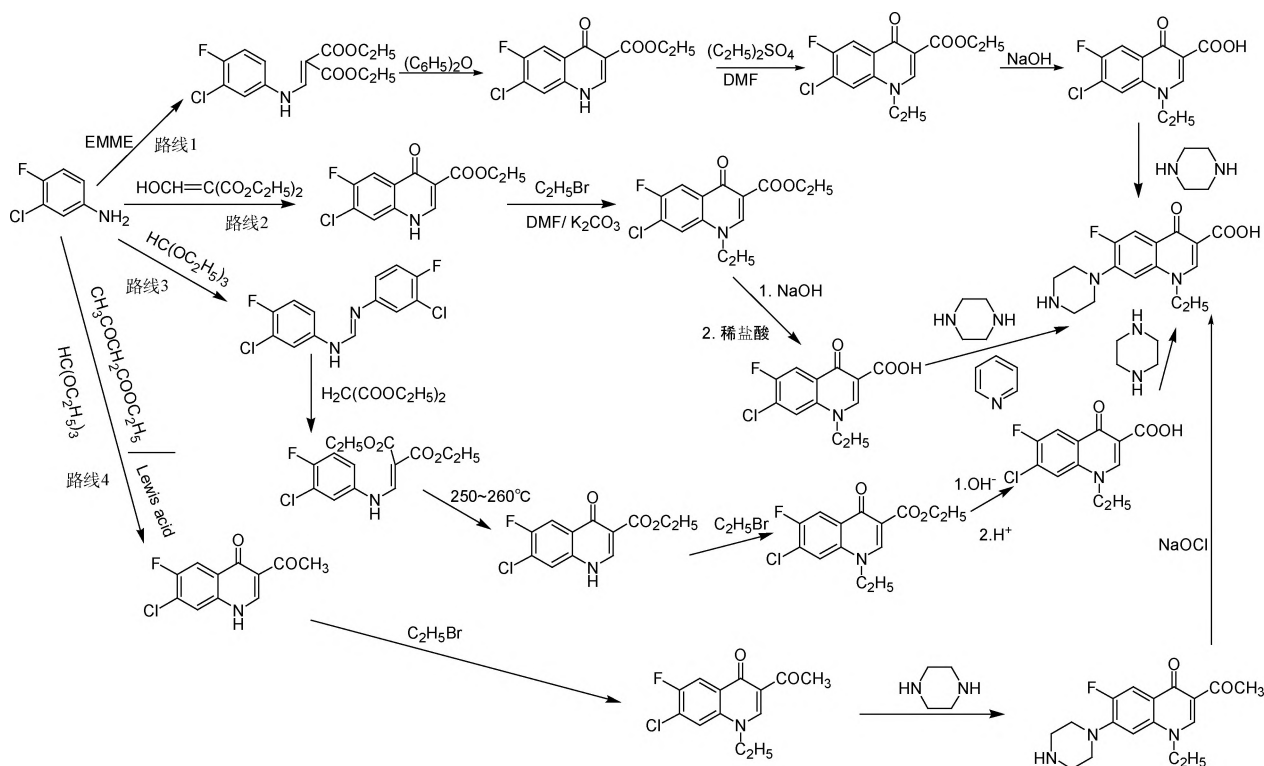


Fig. 3 Synthetic routes 1 to 4

图3 合成路线1-4

诺氟沙星的合成发展至今已有数十种,其中有8条合成路线比较经典^[8-9],可作为素材供学生练习工艺路线优选。考虑到诺氟沙星结构中1位和7位的C—N键是合成分析中切断的首选,按其成环时是否已引入哌嗪基,将合成工艺分为先环合成喌诺酮酸再引入哌嗪基和先引入哌嗪基再环合成喌诺酮酸。

2.1 先环合成喌诺酮酸再引入哌嗪基

2.1.1 以3-氯-4-氟-苯胺为原料

路线1: 3-氯-4-氟-苯胺与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(EMME)进行缩合反应后,经环合、N-乙基化、水解,最后与哌嗪反应得到目的产物(如图3所示)。该路线的优点是原料易得、收率较高、成本较低,但存在的缺点也较多,比如反应原料EMME沸点较高,需高温真空蒸馏才能得到,环合反应温度高,哌嗪缩合收率较低,易生成副产物等。

路线2: 以羟基亚甲基丙二酸二乙酯代替EMME与3-氯-4-氟-苯胺进行缩合反应(如图3所示)。该路线可使反应温度降低,反应时间缩短,且羟基亚甲基丙二酸二乙酯较乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯易得,但副反应较多,收率不够理想。

路线3: 以原甲酸三乙酯代替EMME与3-氯-4-氟-苯胺进行缩合反应(如图3所示)。该路线避

免了使用 EMME, 但仍然存在副产物较多, 导致收率较低, 质量较差, 而且环合时需要 250 ~ 260 °C 的高温, 能耗较大等问题。

路线 4: 以乙酰乙酸乙酯和原甲酸三乙酯与 3-氯-4-氟苯胺进行缩合反应, 继而经环合、*N*-乙基化得到中间体, 再与哌嗪、次氯酸钠反应得到目的产物 (如图 3 所示)。该路线使用乙酰乙酸乙酯降低了能耗, 使生产成本下降, 但副产物多的问题仍然无法避免。

2.1.2 以 3,4-二氟苯胺为原料

路线 5: 郭惠元等^[9]报道了以 3,4-二氟苯胺为原料, 经与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯缩合、环合、*N*-乙基化、水解, 最后与哌嗪反应得到目的

产物 (如图 4 所示), 副反应发生率相对 3-氯-4-氟苯胺有所减少。

2.2 先引入哌嗪基再环合成喹诺酮酸

2.2.1 以 2-氟-5-硝基苯胺为原料

路线 6: 经重氮化、氯化制得中间体后, 再经还原、环合、*N*-乙基化、水解得到诺氟沙星 (如图 5 所示)。

2.2.2 以 2-氯-4-氨基-5-氟苯甲酸乙酯为原料

路线 7: 与 *N,N*-二乙醇胺反应得 2-氯-4-哌嗪基-5-氟苯甲酸乙酯, 再与丙二酸二乙酯反应得 α -(2-氯-4-哌嗪基-5-氟苯甲酰)乙酸乙酯, 后者可与原甲酸三乙酯、乙胺反应, 环合、水解得到诺氟沙星 (如图 6 所示)。

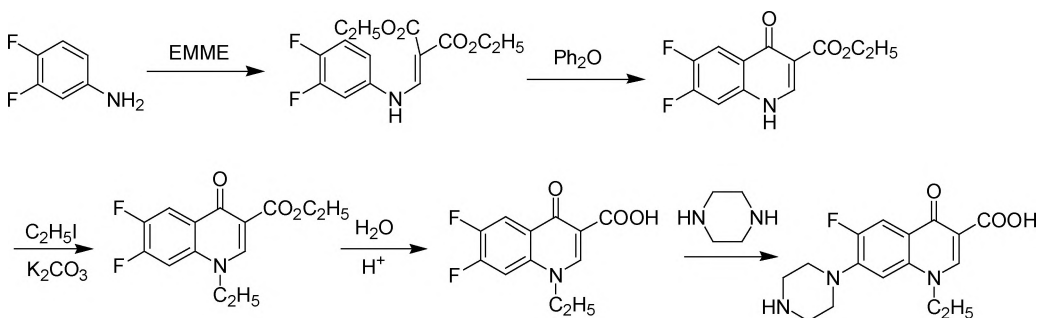


Fig. 4 Synthetic route 5

图 4 合成路线 5

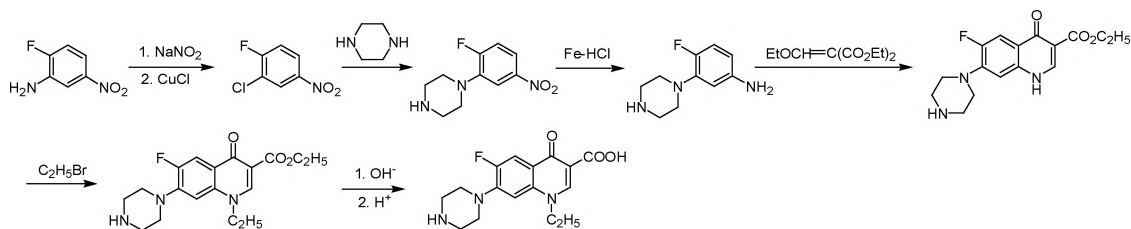


Fig. 5 Synthetic route 6

图 5 合成路线 6

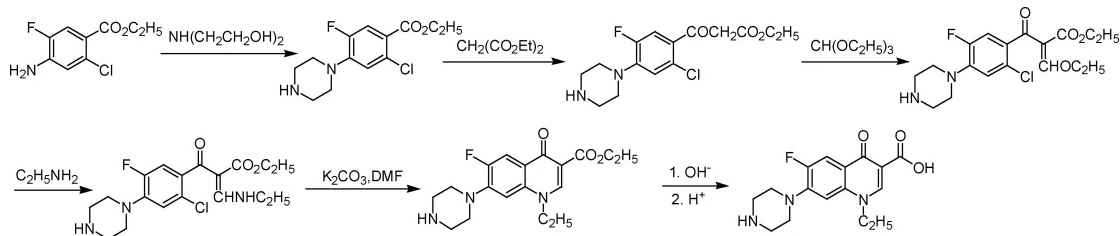


Fig. 6 Synthetic route 7

图 6 合成路线 7

该路线原料不易得, 且合成步骤长, 收率低。

路线 8: 将 α -(2-氯-4-哌嗪基-5-氟苯甲酰)乙酸乙酯与 β -乙胺基丙烯腈反应, 环合、水解得到目的产物 (如图 7 所示), 缩短了合成路线, 但其同

样存在合成路线长、原料不易得等缺点。

通过综合分析以上 8 条经典合成路线, 结合台州几家制药企业真实生产状况, 对合成路线一进行了合理优化, 设计了由硝化、氟化、加氢还原、缩

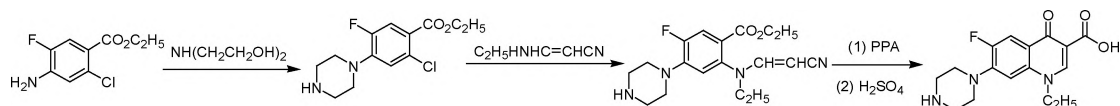


Fig. 7 Synthetic route 8

图 7 合成路线 8

合、环合、乙基化、水解、氮烃化等八大工段组成的工艺路线,其中硝化工艺为 18 个重点监管的危险工艺之一。

3 诺氟沙星生产工艺半实物仿真工厂

遵循本地化、实操化、信息化和可持续性原则,选用比较常规的主流工艺(如图 8 所示)和化工装置为载体对象,建成由硝化、氟化、加氢还原、缩合、环合、乙基化、水解、氮烃化等 8 个化工单元组成的诺氟沙星生产工艺半实物仿真工厂。该工厂主要有 3 块区域:加氢区域、配料区域和主仿真区域,其中主仿真区采用钢结构平台框架为载体,平台设计为一层半,一层高为 2.0 m 设备平台,另外一层高为 1.5 m 走道。加氢区域采用钢结构平台框架为载体,层高为 2.5 m。2 个平台框架设置有承重楼梯,平台上均设有学员操作通道(如图 9 所示)。

生产工艺流程具体操作描述如下文,所涉及的物料以空气、水 and 中性固体颗粒代替。

3.1 硝化工段

按照工艺要求检查各动静设备及管线等情况,确保各设备处于待用状态;检查对应的阀门确保各阀门按照操作规程处于关闭/开启状态。完成上述检查后启动原料泵,根据投料量为各计量罐备料。硝酸投入到硝化釜中并通过夹套冷凝水控制釜内温度,待釜内温度稳定后先滴加硫酸,同时注意控制反应温度;硫酸滴加结束后再滴加邻二氯苯,同时注意控制釜内温度;反应结束后开始分层,水相和油相分别进入到对应储罐中。再将油相储罐中的物料用泵转移到硝化釜中,加水搅拌调节 pH 后放料至离心机中离心,获得 3,4 二氯硝基苯湿品(如图

10 所示)。

3.2 氟化工段

检查导热油系,经确认无异常后开启升温程序并调节输送流量,待流量稳定后,往氟化釜内投入 3,4 二氯硝基苯,开启搅拌,依次加入二甲亚砜和无水氯化钾,同时控制釜内温度使得冷凝器回流温度稳定在一定范围内,收集前馏分。收料结束后全回流一段时间,关闭氟化釜,自然冷却至室温后,再使用冷油降温,待系统降到设定温度时加入水,反应稳定后开始分层。

水相和油相分别进入到对应储罐中。再将油相储罐中的物料转移到蒸馏釜中,升温蒸馏收集物料;收料结束后加水搅拌,放料至离心机中离心,获得 4-氟-3-氯-硝基苯湿品。

3.3 加氢还原工段

分别加入 4-氟-3-氯-硝基苯及 1% Pt/C、DM-SO 到还原釜中,还原釜、冷凝器及相关管道按要求进行保压试漏,合格后用氮气-抽真空循环置换方式将系统内的氧含量降低至规定值。系统置换合格后开启搅拌并升温,温度稳定后缓慢通入氢气,反应温度保持在设定值,氢气持续通入直至反应完全,排出过量的气体,物料流过栏式过滤器后进入减压蒸馏釜内。进料完成后蒸馏釜升温,全回流一段时间开始后外采溶剂,当釜温升到设定值时,观察回流管几乎没有回流时,减小热源,降温固化,干燥备用。

3.4 缩合工段

检查导热油系统确认无异常后开启升温程序并调节输送流量,待流量稳定后,往缩合釜内依次投入原甲酸三乙酯、丙二酸二乙酯和氯化锌并开启搅拌并升温,冷凝器回流管观察回流状态,待釜温升

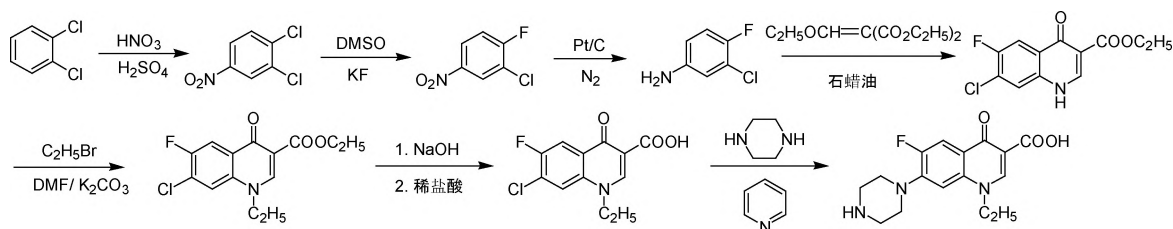


Fig. 8 Production process of norfloxacin

图 8 诺氟沙星生产工艺

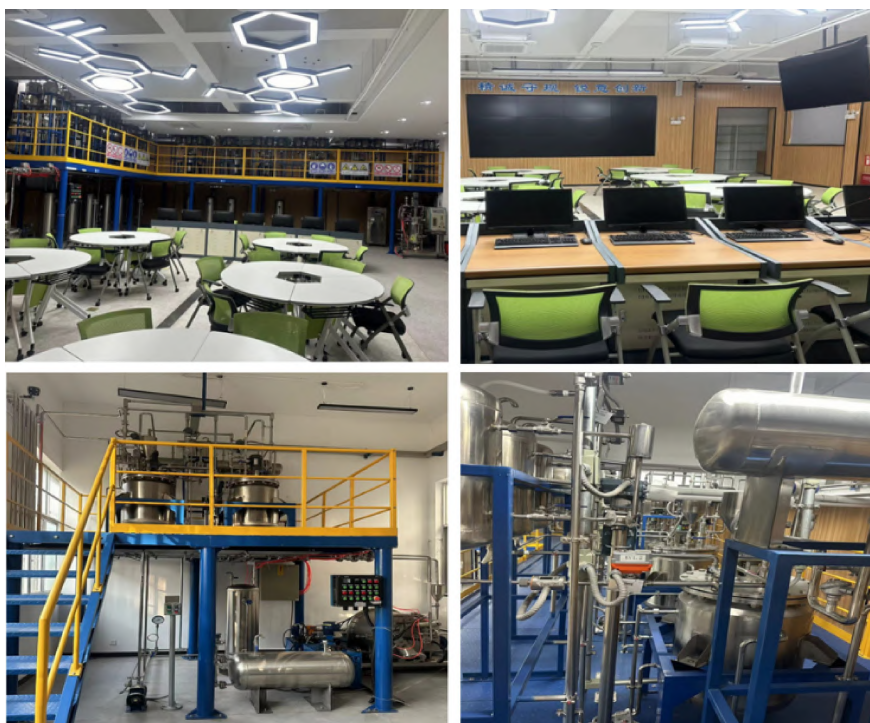


Fig. 9 Factory of hardware-in-the-loop simulation

图 9 半实物仿真工厂

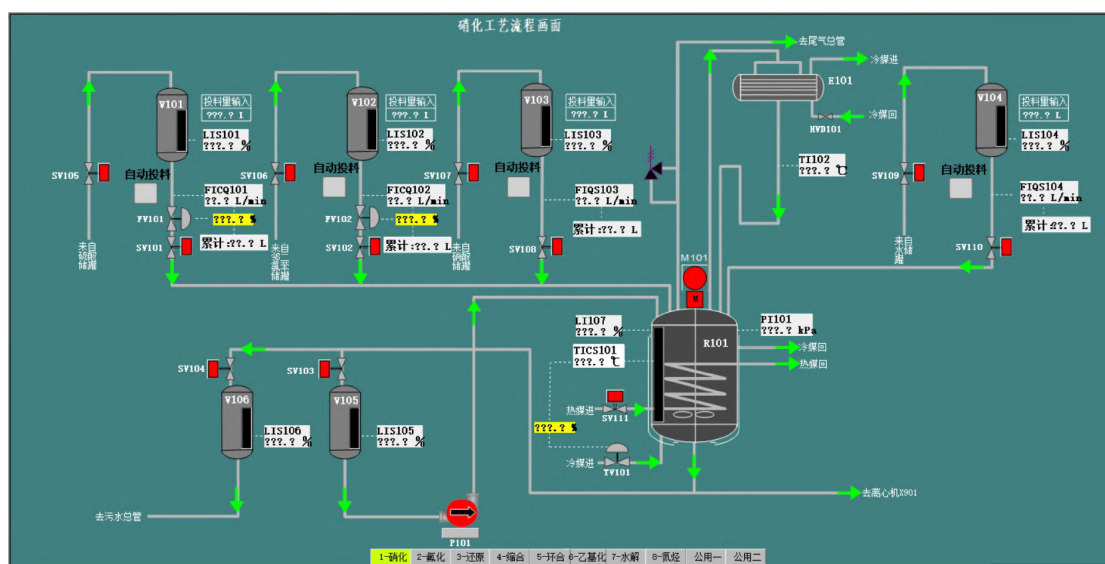


Fig. 10 Production process flowchart of norfloxacin (Represented by nitrification process)

图 10 诺氟沙星生产工艺流程图 (以氟化工艺为代表)

至设定值时开始收集乙醇馏分,待回流管流量降至零时开始降温。降温完成后分别加入原甲酸三乙酯、酞酐,升温至设定值后保温一段时间,继续升温并开启真空泵进行减压蒸馏,收集馏分;蒸馏结束后降温收集 EMME。

3.5 环合工段

检查导热油系统确认无异常后开启升温程序并调节输送流量,待流量稳定后,往环合釜内分别投入 4-氟-3-氯-苯胺、EMME,开启搅拌,同时对环

合釜升温,观察冷凝器回流情况,待釜内温度升至反应参数时保温全回流数小时后,关闭加热,开始降温,降温完成后投入石蜡油并继续升温,待温度升到工艺设定值后开始收集甲醇,收集一段时间后关闭加热,环合釜自然冷却至室温,再通入冷油快速降温。降温完成后放料至离心机,启动离心机,同时加入甲苯、丙酮清洗物料,一段时间后停止离心,出料,获得 7-氯-6-氟-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸乙酯。

3.6 乙基化工段

检查导热油系统确认无异常后开启升温程序并调节输送流量,待流量稳定后,往釜内分别投入环合物、碳酸钾和 DMF,开启搅拌同时对环合釜升温,待釜内温度升至工艺要求值时滴加溴乙烷,滴完保温数小时,保温完成后接收 DMF,收料完成后停止加热,先自然降温再泵入冷油快速降温。降温完成后加入蒸馏水,待有固体析出时停止搅拌并出料至离心机,开启离心同时加水清洗物料,离心结束得到粗品乙基物。

3.7 水解工段

检查导热油系统确认无异常后开启升温程序并调节输送流量稳定。水解釜内依次分别加入水、氢氧化钠后釜内启动搅拌 10 min,再加入乙基物后升温,待温度升至工艺值时保温数十分钟,保温结束后停止加热,自然降温,降温结束后加入蒸馏水和盐酸调试体系至合适的 pH,再继续降温至室温后停止搅拌,出料至离心机,开启离心同时加水清洗物料,离心完成后可得粗品水解物。

如果纯度不够需重结晶,把粗品放入重结晶釜

加入 DMF 后打开热油阀进行加热,经重结晶、过滤、离心、烘干得到粗品。

3.8 氮烃化工段——诺氟沙星的制备工艺

检查导热油系统确认无异常后开启升温程序并调节输送流量,待流量稳定后,按比例往氮烃化釜内分别投入吡啶、水解物、哌嗪,釜内启动搅拌并同时升温,待温度升至工艺值时保温数小时后停止加热,自然降温,随后打入冷油快速降温。

待反应釜降温至设定值时再按比例加入蒸馏水,通过加入醋酸调节体系 pH 至合适的值,固体析出时停止搅拌并出料至离心机,出料完成后开启离心,同时加入水清洗物料,离心结束得诺氟沙星粗品。

4 教学实施方案

4.1 教学项目设计

诺氟沙星生产工艺半实物仿真工厂可用于化学制药技术、精细化工等相关专业学生的实训环节,其先修课程为有机化学、化学制药小试、化工总控工、药物化学、药品生产质量管理规范等专业基础课,共安排 24 课时,具体教学内容设计见表 1。

表 1 教学项目

Table 1 Teaching project

教学项目	计划课时	知识目标	能力目标
诺氟沙星合成工艺路线优选	4	理解起始物料、中间产物及目标产物的概念;明确合成路线筛选的影响因素;掌握反应合成路线选择和评价方法	能对合成路线进行初步的评估优选
诺氟沙星生产单元设备仿真解构	4	熟悉反应釜、换热器、仪表、阀门的类型、构造和用途,了解化工生产装置的管路布局	能进行化工生产装置正常巡检
诺氟沙星生产系统装置实训操作	16	理解硝化反应、氟化反应、还原反应、缩合反应、环合反应等化工过程基本原理,掌握典型医药化工过程的开车、停车操作规程	能将化学反应和现场生产进行匹配;能对化工生产装置进行正确操作

4.2 教学流程

4.2.1 合成路线优选

课前录制诺氟沙星合成路线相关理论分析微视频资源,发布在学习通平台,供学生自学用;教师根据企业工艺流程选择着重考虑的因素提前

设计评价表(如表 2 所示),引导学生根据评价表对每条合成路线进行星级打分,确定最优工艺。通过该教学环节的实施,提升学生对原料药生产的参与感,从而对接下来开展的仿真生产实训跃跃欲试。

表 2 合成路线优选评价表

Table 2 Evaluation form for optimization of synthetic routes

序号	关键因素	路线 1	路线 2	路线……
1	实验步骤长短	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆
2	原料是否易得	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆
3	反应转化率	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆
4	反应条件苛刻	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆
5	后处理是否复杂	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆
6	仪器设备要求高	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆
7	整体评价	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆	☆☆☆☆☆

4.2.2 单元设备仿真

在半实物仿真生产车间,利用虚拟仿真结合现场真实装备,学生先熟悉诺氟沙星生产各工段的主要设备性能、作用、工作原理及操作要点。教师每讲授完一个工段,学生在手机 APP 端观看设备工作原理动图,继而通过手机 APP 端在仿真软件上模拟拆解设备,观察设备的内部构造,并与半实物仿真装置上的设备进行一一对应,在中控室进行模拟操作,以达到对单元设备的正确使用。

4.2.3 系统装置实训操作

将学生分成 8 组,每个工段一组。在诺氟沙星半实物仿真实训装置上,学生按小组为单位进行各工段的开停车操作,要求记录设备状态、装置运行数据,并对系统装置正常操作过程中出现的异常现象进行分析总结,操作过程中可能出现的异常情况在实验开始前由教师提供(如表 3 所示),在实验结束后小组讨论过程中学生根据训练情况进行补充完善,对表现活跃的小组进行加分奖励,以期培养学生正确操作化工设备的技能和解决实际问题的能力。

表 3 异常点及其处理措施

Table 3 Abnormal points and the handling measures

序号	异常点描述	引起可能后果	原因分析	处理措施
1	计量槽至反应釜进料不畅或未进	反应未进行,影响反应效率	(1) 进料阀门未开 (2) 管道及阀门堵塞 (3) 反应釜压力过高	(1) 检查阀门开关状态 (2) 反吹疏通管道及阀门 (3) 反应釜泄压或计量槽适当增压
2	称重模块计量不准	物料计量不准,反应失衡	(1) 仪表故障 (2) 称重模块安装不正确	(1) 检测和重新校准仪表 (2) 按照标准要求安装模块
3	磁翻版液位计波动异常	物料计量不准,反应失衡	(1) 仪表故障,仪表失真 (2) 浮子损坏 (3) 远传杆损坏故障	(1) 检测和校准 (2) 更换浮子 (3) 更换远传杆
4	反应釜温度上升过快	设备损坏,爆炸,人员伤亡	(1) 仪表故障,仪表失真 (2) 热媒介质温度过高 (3) 热媒进料阀门开度过大 (4) 物料滴加速率过大 (5) 冷媒进料量过小或无	(1) 检查和校准仪表 (2) 降低热媒温度 (3) 减小热媒进料阀门开度 (4) 降低或停止物料滴加 (5) 调大冷媒进料量
5	反应釜压力上升过快	设备损坏,爆炸	(1) 仪表故障,仪表失真 (2) 热媒介质温度过高 (3) 热媒进料阀门开度过大 (4) 物料滴加速率过大 (5) 冷媒进料量过小或无 (6) 氮气阀门内漏	(1) 检查和校准仪表 (2) 降低热媒温度 (3) 减小热媒进料阀门开度 (4) 降低或停止物料滴加 (5) 调大冷媒进料量 (6) 开启放空阀门泄压 (7) 更换氮气内漏阀门
6	离心泵出口无流量(压力)	物料无法转移,泵空转运行,设备损坏	(1) 泵进口阀门未开 (2) 泵叶轮损坏 (3) 泵轴损坏 (4) 泵电机线未按要求接线	(1) 检查阀门状态 (2) 更换叶轮 (3) 更换泵轴 (4) 检查接线,按要求接线

5 取得的成效

依托诺氟沙星半实物仿真工厂的虚实结合教学模式有助于学生理解制药化工工艺流程、生产关键工序原理,试点该教学改革模式的班级学生参加化工总控工职业技能等级证书(中级)考核首次通过率高达 99%,远高于采用传统实训模式的班级,后者该证书首次通过率仅为 71%。2024 年试点班级的学生参加化工生产技术技能大赛获国家级三等奖 1 项,省级二等奖、三等奖各 1 项,参加全国现

代化工 HSE(健康安全环境)技能竞赛获三等奖一项,并获“一种反应分离一体式装置”实用新型专利授权 1 项(专利号:ZL 2019 2 0230280.3)。

6 总结

选用化工生产经典工艺和装置为载体对象,应用互联网+、移动互联网技术和 3D 工厂仿真技术,构建诺氟沙星生产工艺半实物仿真工厂,将传统的实践教学科技化和丰富化,摒弃以往传统实践教学模式,主张互动、体验和实操化的教学课程项

目设计。这一虚实结合的模式应用于高职制药化工类专业学生的实践教学,既弥补了传统教学方法无法适应现代化工生产转型升级要求的缺点,又避免了因单一虚拟仿真离真实生产环境还有较大距离导致学生知识迁移困难的问题,取得了良好的教学效果。

参 考 文 献

[1] 石岱峰,张松,孙玉峰.现代职业教育,2024(10):1-4

[2] 宋莎.化学教育(中英文),2019,40(22):74-78

[3] 何小荣.化学工程与装备,2021(9):27-29

[4] 乔晋忠,廉永健,杨晓峰,等.化学教育(中英文),2021,42(24):92-96

[5] 李建军,宋建争.化学教育,2015,36(12):51-53

[6] 张青芳.化学教育(中英文),2022,43(22):77-81

[7] 孙焕红,李霞.化工管理,2021(12):100-102

[8] 张长利.中国医药工业杂志,1990,21(12):557-558

[9] 郭惠元,曹一尘,孙兰英,等.中国医药工业杂志,1992,23(1):3-4

Construction of Pharmaceutical and Chemical Simulation Factory and Its Application in Vocational Practice Teaching

TAO Xue-Fen^{**} GONG Shun-Ze JIN Yin-Xiu WANG Yu-Xin KE Zhong-Lu GUO Jing-Jing

(College of Medicine & Pharmaceutical Engineering, Taizhou Vocational & Technical College, Taizhou 318000, China)

Abstract Practical training is an important part of cultivating the talented persons in pharmaceutical and chemical engineering in higher vocational colleges. In order to overcome the disconnection between traditional chemical engineering practice teaching and the actual production status of enterprises, we introduced the detailed process of building a semi physical simulation factory including eight process such as nitrification, fluorination, and cyclization, using norfloxacin raw material production as a model carrier, relying on information technology and 3D factory simulation technology. Air, water and neutral solid particles were used to replace real materials. The application of this simulation factory in the integrated teaching practice of theory, virtuality, and reality had achieved good educational results.

Keywords hardware-in-the-loop simulation; norfloxacin; chemical pharmacy; synthesis process; practice teaching