全生物法生产7-ADCA工艺研发及产业化

公示材料

1. **项目名称：全生物法生产7-ADCA工艺研发及产业化**
2. **提名单位：伊犁哈萨克自治州科学技术局**

**三、提名单位意见：**

该项目针对7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸(7-ADCA)生物法生产被国外长期垄断的问题，通过自主研发，通过菌种选育，利用突变CPC菌种通过绿色发酵代谢生成DAOC，后通过陶瓷膜、超滤膜过滤，将菌丝体、大分子蛋白等颗粒物进行有效分离，得到的滤液利用大孔吸附树脂进行选择性吸附，经解析后的滤液，利用绿色酶解技术的酰化酶对DAOC进行脱乙酰化生产7-ADCA。

项目获国家授权发明专利4项，发表科技论文2篇。项目采用诱变育种获得生物发酵法生产7-ADCA的菌株，通过生物发酵法实现7-ADCA的商业化生产，较传统的化学合成工艺，生物发酵法减少和避免了有机溶剂及化学催化剂的使用，降低了合成过程的复杂程度，彻底改变了目前化学法生产7-ADCA的弊端，具有环保优势、成本优势。该项目的实施填补国内该产品在生物法生产领域的空白，打破国外垄断，保障重要医药中间体的自我供给，为我国医药工业的发展做出了重要贡献。本公司以微生物发酵酶法生产7-ADCA产品在国家政策及环境保护方面有明显的优势，迅速开拓市场，三年累计销量超过2200吨，成为全球最大的7-ADCA产品供应商。

提名“全生物法生产7-ADCA工艺研发及产业化公示材料”项目为2024年度新疆维吾尔自治区科技进步奖三等奖。

**四、项目简介：**

7-ADCA作为重要的头孢类抗生素半合成中间体，在医药工业中用于合成头孢氨苄、头孢拉定和头孢羟氨苄等用量较大的广谱抗生素，对保证国民健康具有重要的社会意义，国内生产该产品的方法均为化学法生产，都是通过化学扩环法实现的，路线长、收率低、污染严重、成本高昂，因为技术壁垒在该领域内我国尚未实现大规模生物法生产，国外的DSM为全球唯一一家公司实现生物法商业化的公司。因此，依托川宁生物的研发平台和大发酵生产经验，通过菌种选育，利用突变CPC菌种发酵代谢生成DAOC，后通过陶瓷膜、超滤膜过滤，将菌丝体、大分子蛋白等颗粒物进行有效分离，得到的滤液利用大孔吸附树脂进行选择性吸附，经解析后的滤液，利用绿色酶解技术的酰化酶对DAOC进行脱乙酰化生产7-ADCA。

 生物法生产7-ADCA作为一种先进的绿色制造技术，能够显著减少对环境的污染，是一种环境友好型生产方式，在成本不高于传统化学合成法的前提下，全生物法能够显著降低生产过程中的环境负荷，减轻公司环保压力，有望为公司带来长期的经济效益，实现利润增长。新项目的投资和新增生产线不仅将促进当地经济的增长，为当地政府贡献更多的财政税收，还将创造更多的就业机会。通过本项目的实施，我们致力于填补国内在生物法生产7-ADCA领域的空白，实现关键技术的研发和突破，并完成技术成果鉴定或评价，形成相关知识产权，增强我国在医药中间体领域的全球具竞争力。

**五、推广应用情况：**

本项目针对生物法生产7-ADCA生产工艺进行自主研发，项目获国家授权专利4项，发表核心期刊论文2篇，形成了1项7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸企业标准。 7-ADCA用于生产的抗生素是国内临床消耗量极大的头孢菌素类药品，全球需求量超4000吨左右，抗生素产品和市场相对成熟，但由于临床治疗对抗生素存在刚性需求，目前国内感染性疾病发病率居高不下，临床疗效较好的上述头孢类药品销量持续上升，推高7-ADCA的需求量。另一方面，国外7-ADCA主要依靠进口，现国内市场上生产7-ADCA以除本公司外，都以化学法为主，化学法生产受上游原材料青霉素G钾盐及环保和合成技术应用的限制，使得青霉素G钾盐的价格持续攀升，直接或间接影响化学法生产7-ADCA的产能、生产成本及产能。公司攻克了全流程发酵酶法生产7-ADCA生产技术并在2020年实现了量产，实现该领域的弯道超车，填补了该产品在国内该领域的空白，打破了国外垄断，对保障重要医药中间体的自我供给具有重要的社会意义。目前本公司7-ADCA产品已成为全球最大的供应商。该技术成果的推广应用，支撑了我国抗生素产业的绿色、低碳、可持续健康发展，保障了国计民生的需要，产生了巨大的经济、社会和环境效益。

**六、主要知识产权证明目录**

**表1 授权专利情况**

| **序号** | **已授权项目名称** | **知识产权类别** | **授权号** | **授权时间** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 一种发酵生产去乙酰氧基脱头孢烷酸的方法 | 专利 | ZL202110839639.9 | 2024/01/09 |
|  | 一种去乙酰氧基头孢菌素C水溶液提纯的方法 | 专利 | ZL202110888251.8 | 2024/01/09 |
|  | 一种7-ADCA组合物及其中杂质的检测方法 | 专利 | ZL202111123805.1 | 2023/10/20 |
|  | 一种头孢烷酸类亚砜组合物及其制备方法 | 专利 | ZL202210642606.X | 2024/03/29 |

**表2 发表论文情况**

| **序号** | **论文名称** | **期刊名称** | **年卷期** | **全部作者** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 头孢菌素C生产菌的诱变育种及发酵应用 | 化学与生物工程 | 2021年第10期，总第297期) | 牛李杰、张婷、党建宁、张宝新 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**七、主要完成人情况**

**表3 主要完成人情况**

| **姓名** | **排名** | **行政职务** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项目技术创造性贡献** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 张宝新 | 1 | 无 | 高级工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 总体负责项目的立项和申报工作，确定项目研究内容、技术方案和实施方案，统筹人员安排及项目资金的合理运用，对项目所做出的研究内容组织分析讨论，总结研究规律，最终进行整理归纳。对项目的主要技术创新点1、2、3、4做出了创作新贡献，获批的专利ZL202110839639.9、ZL202111123805.1两项授权专利。 |
| 党建宁 | 2 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要负责发酵工艺的开发和优化，以及工艺放大和产业化应用，对项目的主要技术创新点2、3、4做出了创作新贡献，获批的专利ZL202110839639.9一项授权专利。 |
| 周路 | 3 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要负责目的立项和申报工作，研究内容、技术方案和实施方案的制定以及项目人员好和经费管理，通过分析实验数据确定最佳发酵工艺，对项目的主要技术创新点1、2、3做出了创造性贡献。获批专利ZL202111123805.1 一项授权专利。 |
| 张海雷 | 4 | 无 | 高级工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要工作是开发产物分离纯化工艺，以及工艺放大和产业化的应用，对项目的主要技术创新点3、4做出了创造性贡献。获批专利ZL202210642606.X 一项授权专利。 |
| 张婷 | 5 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要工作是菌种的筛选与优化、生物发酵反应条件的控制和优化，以及中试放大和工业化条件的试验研究，对项目的主要技术创新点1、2、4做出了创造性贡献 |
| 牛李杰 | 6 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要工作是菌种的筛选与优化、优化以及中试放大和工业化条件的试验研究，对项目的主要技术创新点1、4做出了创造性贡献。 |
| 袁彬青 | 7 | 无 | 高级工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要工作是菌种的筛选与优化，生物发酵反应条件的控制和优化以及中试放大和工业化条件的试验研究，对项目的主要技术创新点1、2、4做出了创造性贡献。 |
| 王雁庆 | 8 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要负责发酵工艺的开发和优化，以及工艺放大和产业化应用，对项目的主要技术创新点2、3、4做出了创作新贡献 |
| 陈倩 | 9 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要工作产物的质量研究，建立分析检测方法，对项目的主要技术创新点1、2做出了创造性贡献。 |
| 张霞飞 | 10 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要工作产物的质量研究，建立分析检测方法，对项目的主要技术创新点1、2做出了创造性贡献。 |
| 那扎尔拜·伯拉提 | 11 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要工作是开发产物分离纯化工艺，优化工艺流程，分离纯化工艺放大和产业化的应用，对项目的主要技术创新点3、4做出了创造性贡献。 |
| 努尔买买提·库达巴尔地 | 12 | 无 | 高级工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要负责产物分离纯化工艺的额开发，优化提取工艺流程，对项目内容进行归纳整理，对项目的主要技术创新点3、4做出了创造性贡献。 |
| 李丹丹 | 13 | 无 | / | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要负责发酵工艺的开发和优化，以及工艺放大和产业化应用，对项目的主要技术创新点2、4做出了创作新贡献. |
| 寇韩涛 | 14 | 无 | 助理工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要负责发酵工艺的开发和优化，以及工艺放大和产业化应用，对项目的主要技术创新点2、4做出了创作新贡献. |
| 郭文刚 | 15 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要负责发酵工艺的开发和优化，以及工艺放大和产业化应用，对项目的主要技术创新点2、4做出了创作新贡献. |
| 杨延慧 | 16 | 无 | 工程师 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 主要负责项目的申报和立项，产物分离纯化工艺的额开发，优化提取工艺流程，对项目内容进行归纳整理，对项目的主要技术创新点4做出了创造性贡献。 |

**八、主要完成单位及创新推广贡献**

**表4 主要完成单位**

| **排名** | **完成单位** | **详细地址** | **主要贡献** |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 伊犁川宁生物技术股份有限公司 | 新疆伊犁州霍尔果斯经济开发区伊宁园区拱宸路1号 | 作为第一完成单位，负责项目方案的制定、项目各阶段的组织和实施、技术研发、设备购置、产业化生产、项目资金投入等方面做出了贡献。 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |