2017 年度国家科技进步奖拟推荐项目公示表

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **项目名称** | | | **多糖类药物产业化关键技术创新及应用** | | | | | | | | | | | | | | | |
| **推荐单位意见** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 我单位认真审阅了该项目推荐书及其附件材料，确认真实有效，相关栏目符合填写要求。按照要求，我单位及完成人所在单位均进行了公示，确认完成人、完成单位排序无异议。  该项目通过高产菌种选育、代谢途径与发酵条件调控、提取精制技术优化组合及制剂配方与工艺创新等关键技术的系统创新，显著提高了多糖类药物原料药的产量和质量，解决多糖产品发酵高黏特性影响发酵传质、传热和传氧，发酵产量低、能耗高及多糖类药物液体制剂不稳定、易染菌等技术共性难题，推动了多糖药物的开发与应用。项目产生一批具有自主知识产权的专利，核心技术处于国际先进水平。项目形成技术及成果创新已先后在华熙福瑞达生物医药有限公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司、山东福瑞达生物科技有限公司等多家企业广泛推广应用，至今已有三年以上，有效降低药品成本，减少药品副作用，增加药品使用舒适性，惠及我国亿万民生。项目对提升我国多糖类药物生产企业整体技术水平，引领行业技术进步，起到了很好的促进作用。  该项目获发明专利授权20项，PCT专利3项，发表学术论文61篇，获山东省科技进步二等奖2项，山东省科技进步三等奖1项，完成行业标准2项。2014-2016年，累计实现新增销售额21亿元，利润2.2亿元，产生了显著的经济和社会效益。  参照中华人民共和国国家科学技术进步奖授奖条件，推荐该项目申报2017年度国家科学技术进步奖。  推荐该项目为国家科技进步奖一等奖。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **项目简介** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 一些多糖类产品（如透明质酸、黄原胶、普鲁兰多糖、结冷胶等）是近年来利用现代工业微生物技术生产开发的高分子生物聚合物，产品黏度高、稳定好、可生物降解，并具有抗肿瘤、抗病毒、调节免疫等功效，在生物医药领域具有广阔的应用前景。但是，多糖产品发酵高黏特性影响发酵传质、传热和传氧，发酵产量低、能耗高，制剂过程中不稳定、易染菌等，严重制约了该类产品的广泛应用。本项目通过高产菌种选育、代谢途径与发酵条件调控、提取精制技术优化组合及制剂配方与工艺创新等关键技术的系统创新，显著提高了多糖类药物原料药的产量和质量，解决多糖类药物液体制剂不稳定、易染菌缺点，推动了多糖药物的开发与应用。本项目已形成的关键技术和创新成果如下：   1. 基于途径工程构建高质高产的多糖生产菌株。通过整合合成关键酶基因和功能基因*vgb*（透明颤菌血红蛋白基因）、敲除合成抑制基因，构建了新的多糖合成代谢途径，使3种多糖生产菌株发酵产率平均提高 84%以上。 2. 多元优化精准控制发酵条件。通过阶段控温、pH-补料关联、发酵罐改造、近红外在线监测，使3种多糖生产菌株发酵产率平均提高 20%以上，节能35%以上。 3. 过程控制制备特定分子量多糖产品。通过发酵和诱导条件控制、膜分离、乙醇梯度沉淀、酶法降解，实现了不同分子量级别多糖与寡糖产品的制备，丰富了产品种类，满足了不同的应用需求。 4. 创新配方及工艺，提高了多糖类药物制剂质量。创新了关节腔注射液和眼部给药传递系统等多糖类药物制剂配方和工艺，提高了产品的稳定性，降低了副作用。   本项目多项成果经山东省科技厅组织的鉴定，达到国际先进水平。整个项目注重环保、节能、低排放，符合国家循环经济政策。  该项目由山东省药学科学院与山东大学进行关键技术研究，山东福瑞达生物科技有限公公司和华熙福瑞达医药有限公司进行原料生产和销售，山东福瑞达医药集团公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司负责终端产品的生产和销售。现已建成原料规模化制备生产线，拥有全球最大的透明质酸生产线，国内首家获得普鲁兰多糖生产许可证，近三年新增产值 9亿元。开发了治疗骨关节炎的透明质酸注射液（施沛特）、新润舒、润洁滴眼液、治疗胃肠溃疡的透明质酸铋钾、新型普鲁兰多糖胶囊壳等产品，近三年新增效益 12亿元。  本项目已有 20 项授权专利，其中发明专利 18项，实用新型专利 2 项。发表文章 61 篇，其中 SCI 收录15 篇。完成标准2项。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **客观评价** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **一、普鲁兰糖发酵生产及在医药生物材料中的应用研究（2008GG10002044）**  山东省科技厅验收及鉴定意见（附件2-5,2-6,2-9,2-10）：  普鲁兰糖发酵60 h产量及产物转化率分别达到85.3g/L和70%，建立了超滤浓缩等后提取工艺，实现了分子量分级，研究了在硬空心胶囊和面膜中的应用，技术水平达到国际先进水平。  **二、透明质酸发酵条件的优化及应用研究（2012GCG22101）**  山东省科技厅验收及鉴定意见(附件 2-3,2-4,2-7,2-8)：  透明质酸菌株经基因工程改造，产率11.7g/L以上，产品质量超过行业标准，并首次证明了寡糖对紫外损伤修复的功效，技术水平达到国际先进水平。  **三、黄原胶原料药发酵工艺研究（ 2011GZC22101 ）**  山东省科技厅验收意见(附件 2-1,2-2)：  黄原胶生产菌株经基因工程改造，发酵产量35g/L以上，并制定了注射级原料药的质量标准。  **四、科学技术奖励**  （1）“高粘度发酵类产品的规模化制备关键技术及应用” 2015年获山东省科技进步二等奖（附件5-12）  （2）“酶切法生产低分子量及寡聚透明质酸”2015年获山东省科技进步三等奖（附件5-13）  （3）“氯霉素滴眼液“润舒”配方及工艺关键技术应用”2014年获得中国商业联合会科技进步奖特等奖（附件5-11）  （4）“福瑞达多糖发酵工程技术创新体系”2010年获山东省科技进步二等奖（附件5-14）  **五、药品批件**  采用本研究新配方滴眼液获药品补充申请批件：氯霉素滴眼液 批件号：2011B00309（附件 2-15）；采用新终端灭菌工艺注射液获药品补充申请批件：玻璃酸钠注射液 批件号： 2013B01344 、2014B00214 （附件 2-16,2-17）  **六、标准制定**  参与制定医用透明质酸钠凝胶行业标准 YY/T0308-2015 (附件 2-11,2-12)  参与制定化妆品用原料 透明质酸钠 QB/T 4416-2012 (附件 2-13,2-14)  **七、获批国家级实验室及中心**  多糖类药物发酵与精制国家地方联合工程实验室 发改高技[2012]3098号（附件5-15,5-16）  国家糖工程技术研究中心 国科发计字[2007]176号（附件 5-17,5-18） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **推广应用情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 山东省药学科学院与山东大学科研合作，针对高粘多糖类药物发酵及应用存在问题，开展关键技术创新及应用开发。  项目技术在山东福瑞达生物科技有限公司、山东福瑞达医药集团公司、华熙福瑞达生物医药有限公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司进行了整体转化，分别进行原料和医药终端产品的生产和销售。  华熙福瑞达生物医药有限公司主要生产药用透明质酸原料；山东福瑞达生物科技有限公司生产黄原胶、普鲁兰多糖原料药；山东福瑞达医药集团公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司，利用原料开发新产品应用，在医药领域，开发治疗骨关节炎的透明质酸注射液（施沛特）和黄原胶注射液，治疗胃肠溃疡的透明质酸铋钾，开发新润舒润洁系列滴眼液以及开发新型普鲁兰多糖胶囊等产品，近三年新增效益 21 亿元，新增利润近2亿元。  另外技术及产品在山东瑞泰生物化工有限公司、杭州普济医药技术开发有限公司、郸城财鑫糖业有限责任公司、福建久久王食品工业有限公司、巴黎欧莱雅集团等单位进行推广应用，近三年新增效益33亿元，新增利润3亿元。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要知识产权证明目录（不超过 10 件）** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 序号 | 知识产权类别 | | | | | 知识产权具体名称 | | 授权号 | | | 证书编号 | | | 权利人 | | 发明人 | | 发明专利有效状态 |
| 1 | 发明专利 | | | | | 一种含有黄原胶的关节腔内注射用药物制剂 | | ZL200910148765.9 | | | 第1007368号 | | | 山东省生物药物研  究院 | | 凌沛学;朱希强;郭学平;李海军;颜震；韩冠英 | | 有效 |
| 2 | 发明专利 | | | | | 一种芽孢杆菌、一种透明质酸酶及其制备方法和用途 | | 5957096 | | | 5957096 | | | 华熙福瑞达生物医药有限公司 | | 郭学平, 石艳丽, 李海娜, 王冠凤, 薛蔚, 乔莉苹,冯宁,张晓鸥,刘爱华 | | 有效 |
| 3 | 发明专利 | | | | | 一种基于细胞代谢调控策略的普鲁兰多糖生产方法 | | ZL201210443770.4 | | | 第2015078号 | | | 山东福瑞达生物科技有限公司 | | 朱云峰 朱希强 苏移山 王林 李伟 凌沛学 | | 有效 |
| 4 | PCT国际发明专利 | | | | | Bismuth hyaluronate, the preparation method and the use thereof | | US8093374B2 | | | WO2007/062595 | | | 凌沛学 | | 凌沛学;贺艳丽;陈建英;刘杰;张天民；郭学平 | | 有效 |
| 5 | 发明专利 | | | | | 一种根据产酸量流加糖发酵生产透明质酸的方法 | | ZL200810084996.3 | | | 第872263号 | | | 华熙福瑞达生物医药有限公司 | | 郭学平，石艳丽，刘爱华，凌沛学，王娜，王斌 | | 有效 |
| 6 | 发明专利 | | | | | 一种无色素普鲁兰多糖的发酵生产方法 | | ZL201210443725.9 | | | 第2184961号 | | | 山东福瑞达生物科技有限公司 | | 王林，朱希强，苏移山，朱云峰，李伟，凌沛学 | | 有效 |
| 7 | 发明专利 | | | | | 一株枯草芽孢杆菌工程菌及其在生产肝素酶I中的应用 | | ZL201210042866.X | | | 第1320503号 | | | 山东大学 | | 王凤山，李潇  ，孙永福，李  娜，周帅 | | 有效 |
| 8 | 发明专利 | | | | | 一种快速测定发酵液中透明质酸含量的方法 | | ZL201110212477.2 | | | 第1193445号 | | | 华熙福瑞达生物医药有限公司 | | 臧恒昌 董芹 刘爱华 郭学平 栾贻宏 石艳丽 张惠 | | 有效 |
| 9 | 发明专利 | | | | | 一种低分子透明质酸盐、其制备方法及用途 | | ZL201210499375.8 | | | 第1589897号 | | | 华熙福瑞达生物医药有限公司 | | 郭学平,石艳丽,王冠凤,冯宁,李海娜,乔莉苹,[毛华](http://www.soopat.com/Home/Result?SearchWord=FMR%3A(%E6%AF%9B%E5%8D%8E)" \t "_blank),栾贻宏,刘爱华 | | 有效 |
| 10 | 实用新型专利 | | | | | 发酵罐补料装置 | | ZL201220712835.6 | | | 第2997393号 | | | 山东福瑞达生物科  技有限公司 | | 王林;苏移山;朱希强;李海军;颜震;张晓元;凌沛学 | | 有效 |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（1）  完成人 | | | | 姓名 | | | 凌沛学 | | 工作单位 | | | 山东福瑞达医药集团公司 | | | 完成单位 | | 山东福瑞达医药集团公司 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  1. 负责项目统筹及项目总体设计，负责“多糖类药物产业化关键技术创新及应用”的选题、立项，作为项目总负责人完成实验总体设计，组织课题组进行项目课题调度。指导规划有关该项目发酵生产、纯化工艺、产品应用等方面实验，协调各方面关系，并主持开发系列产品，将科学技术成功转化为生产力，取得较好的经济效益与社会效益。2. 所列科技创新工作一、二、三、四的主要设计者和贡献者。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：专利1,3~6,10；验收鉴定：附件2-1~2-10；论文：5-1~5-6；科技奖励： 5-11~5-14 。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：盐酸布替萘芬及其制剂的研究与开发，国家科技进步二等奖，国务院，2006-J-235-2-03-R01，2006 年 第1 位  玻璃酸钠及其药物制剂的研究开发，国家科技进步二等奖，国务院，2004-J-235-2-01-R01，2004年第1 位 | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（2）  完成人 | | | | 姓名 | | | 王凤山 | | 工作单位 | | | 山东大学 | | | 完成单位 | | 山东大学 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  项目技术指导，所列科技创新三、四的主要设计者,负责多糖降解酶的发现和应用、多糖类药物开发研究，参与解决项目中的关键问题及难点问题。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：专利：7，论文：附件5-2，5-3,5-5,5-7~5-10。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：无 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（3）  完成人 | | | | 姓名 | | | 朱希强 | | 工作单位 | | | 山东省药学科学院 | | | 完成单位 | | 山东省药学科学院 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、二、三的主要设计者，负责多糖生产菌株改造与生产工艺设计，制定多糖类药物产业化关键技术研发技术路线并负责项目实施，协调项目各小组按照任务分工进行研发，组织召开项目研讨会，参与解决项目中的关键问题及难点问题，成功进行研究成果企业生产。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：专利：1,3,6,10；论文：附件5-1~5-5,验收鉴定:附件2-1~2-10，科技奖励：附件5-12,5-14。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：生物制药工业中生产规模的生物分离，中国商业联合会科学技术奖，一等奖，2011-1-08-R08,2012年 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（4）  完成人 | | | | 姓名 | | | 刘飞 | | 工作单位 | | | 山东省药学科学院 | | | 完成单位 | | 山东省药学科学院 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、二、三的设计者和贡献者，负责多糖生产菌株基因工程改造，多糖在线监测模型建立，不同分子量多糖产品制备，解决项目中的关键问题及难点问题。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：验收鉴定：附件2-1~2-10；论文：5-1，5-3~5-5；科技奖励： 5-12，5-14。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：无 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（5）  完成人 | | | | 姓名 | | | 郭学平 | | 工作单位 | | | 华熙福瑞达生物医药有限公司 | | | 完成单位 | | 华熙福瑞达生物医药有限公司 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、三、四的设计者和贡献者，负责透明质酸生产基因工程菌株改造和透明质酸及透明质酸寡糖产品应用研究，解决项目中的关键问题及难点问题。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：专利1,2,4,5,8,9；论文：5-1，5-2,5-7~5-10；科技奖励： 5-11，5-13。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：玻璃酸钠及其药物制剂的研究开发，国家科技进步二等奖，国务院，2004-J-235-2-01-R03,2004年，第3位 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（6）  完成人 | | | | 姓名 | | | 苏移山 | | 工作单位 | | | 山东福瑞达生物科技有限公司 | | | 完成单位 | | 山东福瑞达生物科技有限公司 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、二、三的设计者和贡献者，负责透明质酸生产菌株基因工程改造，透明质酸、普鲁兰多糖和黄原胶的工业化规模制备。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：专利3,6,10；验收鉴定：附件2-3~2-10；论文：5-1；科技奖励： 5-12，5-14。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：无 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（7）  完成人 | | | | 姓名 | | | 张晓元 | | 工作单位 | | | 山东省药学科学院 | | | 完成单位 | | 山东省药学科学院 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、二、四的设计者和贡献者负责黄原胶生产菌株基因工程改造，黄原胶发酵调控和分级精制，黄原胶注射液的制备及临床前研究。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：专利10；验收鉴定：附件2-1~2-10；论文：5-1~5-6；科技奖励： 5-12，5-14。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：无 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（8）  完成人 | | | | 姓名 | | | 张金华 | | 工作单位 | | | 山东省药学科学院 | | | 完成单位 | | 山东省药学科学院 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、二、三的设计者和贡献者，负责普鲁兰多糖生产菌株基因工程改造，普鲁兰多糖发酵调控和分级精制。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料： 验收鉴定：附件2-5,2-6,2-9，2-10；科技奖励： 5-14。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：无 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（9）  完成人 | | | | 姓名 | | | 生举正 | | 工作单位 | | | 山东大学 | | | 完成单位 | | 山东大学 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、二、三的设计者和贡献者，负责透明质酸生产菌株基因工程改造，透明质酸发酵调控和分级精制，多糖降解酶酶库建立。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：论文：5-2,5-7；科技奖励： 5-14。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：无 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（10）  完成人 | | | | 姓名 | | | 李海军 | | 工作单位 | | | 山东福瑞达生物科技有限公司 | | | 完成单位 | | 山东福瑞达生物科技有限公司 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、二的设计者和贡献者，负责透明质酸、普鲁兰多糖、黄原胶发酵规模化制备。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：专利1,10；验收鉴定：附件2-5,2-6,2-9,2-10；科技奖励： 5-12，5-14。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：无 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（11）  完成人 | | | | 姓名 | | | 贺艳丽 | | 工作单位 | | | 山东博士伦福瑞达制药有限公司 | | | 完成单位 | | 山东博士伦福瑞达制药有限公司 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作四的设计者和贡献者，负责透明质酸药品开发，液体制剂技术改进，注射液终端灭菌工艺改进。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：专利4；论文：5-2；科技奖励： 5-11。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：盐酸布替萘芬及其制剂的研究与开发，国家科技进步二等奖，国务院，2006-J-235-2-03-R03，2006年，第3位  玻璃酸钠及其药物制剂的研究开发，国家科技进步二等奖，国务院，2004-J-235-2-01-R02,2004年，第2位 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成人情况** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（12）  完成人 | | | | 姓名 | | | 侯重文 | | 工作单位 | | | 山东省药学科学院 | | | 完成单位 | | 山东省药学科学院 | |
| 对本项目技术创造性贡献：  所列科技创新工作一、二的设计者和贡献者，负责普鲁兰多糖生产菌株基因工程改造，发酵设备改造。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 证明材料：验收鉴定：附件2-3~2-10；科技奖励： 5-12，5-14。 | | | | | | | | | | | | | | |
| 曾获国家科技奖励情况：无 | | | | | | | | | | | | | | |
| **主要完成单位及创新推广贡献** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（一）完成单位 | | | | | | 山东福瑞达医药集团公司 | | | | | | | | | | | | |
| 山东福瑞达医药集团公司开展终端产品应用开发，如施沛特、润舒、黄原胶关节腔注射液等，并进行相关理论验证。主要贡献在于多糖类药物产品的销售推广，三年来施沛特及润舒润洁产品销售额12亿元，利税1亿元以上。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（二）完成单位 | | | | | | 山东大学 | | | | | | | | | | | | |
| 山东大学主要工作在于多糖降解酶制备研究，建立多糖酶资源菌库，开发多种用于多糖酶解酶产品，实现进行多糖分子量酶法分级。并建立相关多糖药物原料中试制备工艺，开发硫酸软骨素寡糖及透明质酸寡糖类新产品。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（三）完成单位 | | | | | | 山东省药学科学院 | | | | | | | | | | | | |
| 山东省药学科学院主要工作是针对多糖类药物在发酵制备过程中存在产量低、能耗高等问题，开展高产菌株选育、代谢途径调控、发酵和提取精制等关键技术研究，建立共性关键技术研发平台，同时开展在医药领域的新应用研究，扩大其使用范围。主要进行如下创新性开发：1.系统分析各生产菌株的菌株类型、生物学特性、功能基因簇结构和分子遗传特点，建立不同微生物遗传改造操作平台。引入透明颤菌血红蛋白vgb 基因解决发酵后期溶氧传递困难的共性问题；并结合增加关键合成酶基因及途径调控基因拷贝数，敲除旁路合成酶基因，获得高产基因工程菌株，产量均提高84%以上。  协助山东福瑞达生物科技有限公司、华熙福瑞达生物医药有限公司进行多糖类药物原料的工业化生产。  配合山东福瑞达医药集团产品开展终端产品应用开发，如施沛特、润舒、黄原胶关节腔注射液等，并进行相关理论验证。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（四）完成单位 | | | | | | 华熙福瑞达生物医药有限公司 | | | | | | | | | | | | |
| 负责透明质酸产品制备工艺的中试与产业化工作。主要创新在于：1. 建立变温发酵及pH 反馈控制工艺，有效消除补料延迟及过补现象，发酵产量均提高20%以上；2.开发医药级透明质酸制备工艺及实现了透明质酸产品分子量分级。相关产品进行生产销售，至2016 年12 月，实现新增产值8亿元，利税1亿元。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（五）完成单位 | | | | | | 山东福瑞达生物科技有限公司 | | | | | | | | | | | | |
| 负责普鲁兰多糖、黄原胶产品制备工艺的中试与产业化工作。主要创新在于：1. 建立pH 反馈控制工艺，有效消除补料延迟及过补现象，发酵产量均提高20%以上；2. 引入先进膜处理系统，开发膜分级普鲁兰多糖工业化生产工艺，大幅度提高工艺自动化程度、显著降低人力成本。相关产品进行生产销售，至2016 年12 月，实现新增产值7095 万元，利税631 万元。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第（六）完成单位 | | | | | | 山东博士伦福瑞达制药有限公司 | | | | | | | | | | | | |
| 山东博士伦福瑞达制药有限公司主要进行制剂工艺改进及新产品开发。包括玻璃酸钠注射液、润舒润洁等产品的生产及销售工作。创新性工作：开发了注射液瞬时升温降温灭菌工艺，时间缩短25%，替代无菌灌装工艺，节省产品生产成本。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **完成人合作关系说明** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 完成人凌沛学为山东福瑞达医药集团公司董事长、山东省药学科学院理事长，为本项目的负责人。负责项目统筹及总体设计，全面提供技术指导。  完成人王凤山、生举正均为山东大学糖药物研究团队核心成员。与山东省药学科学院资源共享，技术互助。负责本项目多糖降解酶库的构建，利用酶解多糖生产不同分子质量多糖产品。  完成人朱希强、刘飞、张晓元、张金华、侯重文均为山东省药学科学院多糖类药物研究团队核心成员。朱希强为项目技术负责人，刘飞负责本项目菌株基因工程改造等子课题的实验研究和理论分析。张晓元主要负责本项目黄原胶工作，张金华主要负责本项目普鲁兰多糖工作，侯重文主要负责产品质量检测，确立检测方法，保证项目顺利开展。  完成人苏移山、李海军现分别为山东福瑞达生物科技有限公司经理和技术部长，与山东省药学科学院团队长期合作，联合攻关，负责项目山东省药学科学院技术开发项目的产业化实施，为主负责所在企业在产业化过程中的创新研究。成功与药学科学院科研人员共同完成完成黄原胶、普鲁兰多糖工业化放大，创新和改进了微生物发酵代谢调控、提取精制工艺及开发环保节能减排的废物利用工艺，在提高产品产量、降低生产成本和节能降耗方面取得重要成果。  完成人郭学平为华熙福瑞达生物医药有限公司副总经理，与山东大学、山东省药学科学院产学研合作，进行透明质酸原料工业工艺放大放大生产。  完成人贺艳丽为山东博士伦福瑞达制药有限公司董事长，与山东大学、山东省药学科学院产学研合作，主要进行透明质酸终端产品施沛特、新润洁、新润舒等产品工艺创新。  注：山东大学、山东省药学科学院均为国家糖工程技术研究中心成员单位，山东省药学科学院拥有山东大学药学院硕士、博士培养点。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **完成人合作关系汇总表** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 序号 | | 合作方式 | | | 合作者/项目排名 | | | | | 合作时间 | | | 合作成果 | | | 证明材料 | | 备注 |
| 1 | | 共同知识产权 | | | 1,3,5,10 | | | | | 2008-2013 | | | 一种含有黄原胶的关节腔内注射用药物制剂 | | | 专利：1 | |  |
| 2 | | 共同知识产权 | | | 1,3,6 | | | | | 2010-2013 | | | 一种基于细胞代谢调控策略的普鲁兰多糖生产方法 | | | 专利:3 | |  |
| 3 | | 共同知识产权 | | | 1,5,11 | | | | | 2008-2013 | | | Bismuth hyaluronate, the preparation method and the use thereof | | | 专利：4 | |  |
| 4 | | 共同知识产权 | | | 1,5 | | | | | 2008-2013 | | | 一种根据产酸量流加糖发酵生产透明质酸的方法 | | | 专利：5 | |  |
| 5 | | 共同知识产权 | | | 1,3,6 | | | | | 2010-2013 | | | 一种无色素普鲁兰多糖的发酵生产方法 | | | 专利：6 | |  |
| 6 | | 共同知识产权 | | | 1,3,6,7,10 | | | | | 2010-2013 | | | 发酵罐补料装置 | | | 专利：10 | |  |
| 7 | | 论文合著 | | | 1,3,4,5,6 | | | | | 2008-2013 | | | Expression of a novel hyaluronidase from Streptococcus zooepidemicus, in Escherichia coli, and its application for the preparation of HA oligosaccharides | | | 论文：附件:5-1 | |  |
| 8 | | 论文合著 | | | 1,2,3,5,9,11 | | | | | 2008-2013 | | | Use of induction promoters to regulate hyaluronan  synthase and UDP-glucose-6-dehydrogenase of  Streptococcus zooepidemicus expression in Lactococcus  lactis: a case study of the regulation mechanism of  hyaluronic acid polymer | | | 论文:附件5-2 | |  |
| 9 | | 论文合著 | | | 1,2,3,4 | | | | | 2008-2013 | | | Preparation of xanthan gum injection and its protective effect on articular  cartilage in the development of osteoarthritis | | | 论文：附件5-3 | |  |
| 10 | | 论文合著 | | | 1,2,3,4 | | | | | 2008-2013 | | | Development, validation and influence factor analysis of a near-infrared method for the molecular weight determination of xanthan gum. | | | 论文：附件5-5 | |  |
| 11 | | 论文合著 | | | 2,5,9 | | | | | 2010-2013 | | | A Novel Hyaluronidase Produced by Bacillus sp. A50 | | | 论文：附件5-7 | |  |
| 12 | | 共同获奖 | | | 1,3,4,6,7,10,12 | | | | | 2008-2013 | | | 高黏度发酵类产品的规模化制备关键技术及应用  山东省科技进步二等奖 | | | 附件 5-12 | |  |
| 13 | | 共同获奖 | | | 1,3,4,6,7,8，10,12 | | | | | 2008-2013 | | | 福瑞达多糖发酵工程技术创新体系  山东省科技进步二等奖 | | | 附件 5-14 | |  |

注：“主要完成人情况”栏和“主要完成单位及创新推广贡献”栏，分别视完成人数量和主要完成单位数量自行增加。