

5000 公斤/年生物发酵法生产透明质酸项目

可行性研究报告

2008 年 9 月

一、总 论

1. 项目概述

该项目属于生物化工领域，旨在将保湿性能好、生物相容性强的生物功能材料透明质酸实现产业化。该技术利用蔗糖和蛋白胨为原料，采用代谢调控的发酵新工艺和膜分离等高新技术生产透明质酸，发酵水平达到 4.5—6.0g/L，产率提高 20%以上，技术达到国际先进水平。

2. 项目的社会经济意义及必要性

近年来，天然生物制品的添加使用是化妆品生产的重大进展之一。透明质酸（HA）优异的保湿性受到国际化妆品界的广泛关注，成为日本、欧美等国家高档化妆品的必备保湿剂，被誉为理想的天然保湿因子，又称为“仿生化妆品”。由于保湿性强、生物相容性好，透明质酸还是一种重要的医药用原料，用于眼球晶移植手术、眼角膜修复、关节炎治疗等，同时透明质酸还是一种抗癌药物，可有效刺激免疫系统，防止癌细胞扩散的作用。该项目的实施，对改善人类生态环境、提高人类健康水平、调整产业产品结构、促进行业发展和科技进步具有重要意义。

该项目符合国家产业、技术政策，有较高的创新水平和较强的市场竞争力，有较好的经济效益和社会效益，应尽快实现产业化，来满足国内急需和国际市场。同时优良的高科技项目转化为生产力，也是顺应国家推动高新技术产业化的政策，能创造良好的社会效益，具有

深刻的社会意义。

因此应加快生物发酵法生产透明质酸的产业化进程，使产品系列化和规模化，有利于下游产品的研制和开发。本项目利用蔗糖和无机盐为原料，采用先进的代谢调控技术生产技术含量高、附加值高的产品，有较高的技术创新水平和较强的市场竞争力，而且符合国家产业、技术政策。该项目的实施，为企业的多元化发展提供了新的思路，将为我国生物产业开创新的应用领域。

二. 技术可行性和成熟性分析

1. 项目的技术创新论述

(1) 本项目的基本原理及关键技术内容：

以蔗糖和无机盐为原料，采用生物发酵法，利用代谢调控、膜过滤等高新分离技术将透明质酸和蛋白质成份进行分离纯化，得到高纯度的产品。

以 γ 射线，快中子和磁场法复合诱变，得到透明质酸高产菌株。

优化发酵工艺参数，发酵过程实现在线调节。

建立高效絮凝、双膜分离和先进制粉相结合的提取工艺。

斜面菌种 [培养] → 摇瓶菌种 移种 → 种子罐培养 移种 →
发酵罐发酵液 沉淀 → 透明质酸粗品 溶解 → 溶解液 膜过滤
滤液 精过滤 沉淀 无水乙醇脱水 溶解制粉 干燥 无菌包装
贮存。

(2) 项目创新点

1) 提出采用选育和透明质酸缺陷型菌种新方法，目标明确方法

简单可行，成功率高，避免了盲目性，大力的提高了透明质酸的方法。

2) 采用磁场复合快中子及 γ 射线诱变，提高了诱变成功率，降低了回复突变的可能性。

3) 采用高效絮凝剂，使细菌易于沉降。为后续膜分离奠定基础。

4) 在原中试技术的基础上，进行技术创新，拟在透明质酸的发酵后期，先后加入一种新的添加剂和寡糖诱导剂，刺激微生物多糖的分泌，使菌体荚膜增厚，同时改变了细胞通透性，使细胞内产生的透明质酸易于分散进入发酵液，加快了胞内透明质酸的生物合成，提高发酵生产水平 5.5—8.0g/L，使产率提高 20%以上。

5) 拟采用微滤工艺，分离纯化透明质酸，在超滤前除去蛋白质，分离蛋白质，提高了超滤的分离效率，更有效地除去重金属离子，提高了产品收率纯度。采用超滤等高新分离技术，得到不同分子量段的透明质酸，以满足不同的用途。

6) 拟采用代谢调控的办法，阻断了被透明质酸酶降解的途径，使透明质酸分子量增大，产量大大提高。

(3) 项目国内外发展现状、存在的主要问题及国内外同类产品比较

项目国内外发展现状：透明质酸（简称 HA），是由 β -D-N-乙酰氨基葡萄糖和 β -D-葡萄糖醛酸为结构单元的以 β -1, 4-糖苷链连成的一种链状高分子酸性粘多糖，由美国 Meyer 等人首先从牛眼玻璃体中分离出该物质。它是一种性能优良的生化物质，对人体皮肤刺激性小，安全无毒，广泛应用于医药、日化、食品等领域，具有独特的保湿性

能，是目前国内外生物化工界热点产品之一。

目前常用的生产制备技术有两种：一是利用天然原料即从动物组织中提取，主要原料是人的脐带、鸡冠和牛眼玻璃体等。用丙酮或乙醇将原料脱脂、脱水、风干后，用蒸馏水浸泡、过滤，然后以氯化钠水溶液和氯仿溶液处理，之后加入胰蛋白酶保温得到混合液，最后用离子交换剂进行处理、纯化得到精制的透明质酸。该法提取率极低，仅为 1%左右。二是生物发酵法。以葡萄糖作为碳源，以酵母萃取物和蛋白胨作为氮源。在培养基中发 28 小时，发酵结束后，过滤除去菌丝体和杂质，然后用醇沉淀发法等操作即得到高纯度的产物。

存在的主要问题：采用发酵法制造的透明质酸，关键在于菌种的选择，目前多选用链球菌属类菌种等。我国利用动物组织提取生产透明质酸，由于原料资源有限，因而制备成本较高，无法形成产业化。生物发酵法具有产品不受原料资源限制，生产成本低等特点，但发酵水平有待于提高，与国外先进水平仍有较大差距，后提取技术也有待于改进，成为近年来主要的研究开发方向。

透明质酸的技术性能与国内外先进水平的比较

该项目与国内外同类研究、同类技术的综合比较				
	国内提取法	国内发酵法	国际发酵法	本项目
透明质酸发酵水平 (g/l)		3.0-4.2	4.0-6.5	4.5-6.5
透明质酸分子量	<1.0×10 ⁶	0.6-1.5×10 ⁶	0.3-2.0×10 ⁶	>1.1×10 ⁶
蛋白质含量 (%)	8-12	5	1.0	≤1
葡萄糖醛酸 (%)	17-25	30-34	35-40	≥44
重金属离子 (pb. ppm)	<40	<40	<40	<10

砷 (ppm)	<10	<10	<10	<10
国际先进水平以日本 Chi sso 公司产品为标准由表可知, 本项目在发酵水平已达到国际领先水平, 重金属离子的含量也较低, 蛋白质含量接近国际水平, 总体水平达到国际先进水平。				

三. 项目产品市场调查与竞争能力预测

1. 项目产品的主要用途、需求量、未来市场状况

透明质酸在人体皮肤中的生理机构有水化、润滑、溶质的输送、细胞的移动、异化作用的进行。有优良的保湿性能、生物相容性好, 被广泛应用于高中档化妆中和医药方面。同时还是一种抗癌药物, 可有效刺激免疫系统, 阻止癌细胞扩散等作用。目前国内化妆品行业的市场潜在需求量约 20 吨左右。发酵法是近几年发展起来的方法, 还未完全形成产业化。随着其在化妆品和医药等方面用途的不断拓展, 透明质酸作为一种新的生物功能新材料, 已成为当前国内外极具发展潜力的化学品, 将具有广阔的市场前景。

技术质量指标透明质酸质量指标

项 目	指 标
透明质酸分子量(Da)	$\geq 1.1 \times 10^6$
蛋白质含量(%)	≤ 0.1
葡萄糖醛酸(%)	≥ 44
重金属离子 (pb ppm)	≤ 1
PH(1%的水溶液)	6. 0—7. 5
干燥失重	<10
细菌个数	<10
砷 (ppm)	≤ 2

2. 本项目产品国内生产状况

本项目产品国内的生产方法有提取法和发酵法。国内几家利用鸡冠为原料提取透明质酸的厂家, 由于原料有限、技术工艺的局限性,

产品质量很低，产量很小，纯度很低，基本处于停产状态。发酵法生产厂家共有山东福瑞达公司、东营东辰集团，前两者均采用原山东省商业研究所的技术，该所目前已解体，后者采用北京化工大学技术。山东福瑞达的生产能力为 1000 公斤，开工率为 100%，主要为内部使用；东营东辰集团生产能力 3000 公斤，开工率 100%。发酵水平和产率低，生产成本较高。

3. 本项目产品国内外市场情况

透明质酸优异的保湿功能就受到了国际化妆品界的广泛关注，富含透明质酸的化妆品可以从真皮中汲取大量水分。同时，由于表皮脂层屏障作用，可以防止水分蒸发与散失，达到维持皮肤水环境的恒定作用。无论在低温度还是在高温度条件下，它都具有相同的高吸湿性。因此，它被当作一种理想的天然保湿因子，广泛应用于化妆品中，制成适合不同肤质、气候、环境下使用的产品。透明质酸还能改善皮肤生理条件，为真皮胶原蛋白和弹性纤维的合成提供优越的外部环境，加强营养物质是供给，起到护肤养颜的效果。研究表明，透明质酸可以阻止细胞中一些酶的生产，减少自由基的形成，在防止自由基破坏细胞结构、产生脂质过氧化和引起机体衰老等方面起着重要作用；低分子量透明质酸具有抗炎、抑制病菌产生、保持皮肤光洁的作用；为细胞增殖与分化提供合适的场所，直接促进细胞生长、分化、重建与修复等。因此，它被作为高档膏霜、乳液、化妆水、美容液、口红、粉底等化妆品必备的添加剂，以达到增湿保湿、嫩肤抗衰老和抗皱消炎等功效。目前，含有这种成分的化妆品被公认为“仿生化妆

品”备受推崇。添加透明质酸的化妆品成为国际日化界的主流产品。

目前，国内取得生产许可证的化妆品生产企业已有 3500 多家，其中三资企业达 380 余家。化妆品企业的规模也勿容忽视，市场竞争很是激烈，名牌俱出，各相争强，高品位、高档次化妆品层出不穷。在化妆品的品种、档次上，也积极向国际水准靠拢，一些化妆品企业也不断在产品结构上档次、创品牌。透明质酸成为高级化妆品中的重要原料，以下为近二十二年来化妆品工业的产值发展情况及二十一世纪的发展计划见下表

时 间	总产值（亿元）	出口创汇（美元）
1985 年	10	
1995 年	190	6000 万元
2000 年	300	1.5 亿
2010 年	800（预计）	5 亿

以上数字摘自《最新中国化妆品企业大全》

可见透明质酸的市场发展前景是乐观的，目前国内化妆品行业的市场潜量约 20 吨左右。再者由于透明质酸的神奇功能，被应用于医药方面，是一种抗癌药物，刺激免疫系统，阻止癌细胞扩散和眼角膜修复、眼药等方面，具有广阔的发展开拓空间，还可以以此为原料生产化妆品。

该技术生产工艺稳定，产品质量可靠，在国内外有较强的质量竞争优势。透明质酸在国际市场倍受青睐，呈上升增长趋势。

该工业生产 5000 公斤/年，透明质酸远远满足不了国内市场的需要，从质量指标而看，完全可代替进口，可以打进国际市场，为国家创汇。本生物发酵法生产的透明质酸产率高、成本低，提取工艺简单，

可以生产不同分子量的产品满足市场需求，有较好的竞争优势和较好的市场前景。

四、项目实施方案

技术方案：

该项目所用原料为蔗糖和无机盐等，利用微生物发酵生产透明质酸这一反应机理，采用代谢调控和膜分离等高新技术提取纯化得到透明质酸产品。

其生产技术基本步骤：

- 1) 种子培养，基因诱变
- 2) 优化发酵工艺，在发酵后期加入生物发酵专用发酵剂和寡糖诱导剂，提高发酵水平为 4.5-6.5g/L。
- 3) 先进的制粉和双膜分离结合后提取工艺，提高收率占 20%以上。

2、生产方案论述

2.1 生产设备清单：

主要设备表

设备	名称	规格	数量	单位	材质	备注
公用工程						
101	蒸汽锅炉	4t/h	1	台	组合	
102	空压机	8.4m ³ /min	2	台	组合	
103	冷却塔	100 m ³ /h	2	台		
104	去离子水	1t/h	1	台	组合	
塔器						
201	酒精回收塔	φ 600	1	台	不锈钢	外购
202	种子罐	500l	2	台	不锈钢	定做

203	发酵罐	5000l	2	台	不锈钢	定做
204	提取罐	1.0m ³	1	台	不锈钢	定做
205	絮凝罐	3.0m ³	1	台	不锈钢	定做
206	膜过滤	3m ³	2	台	合金	
207	离心机		2	台	不锈钢	定做
208	配碱器	100L	2	台	不锈钢	
209	制粉设备	3 m ³	1	台	不锈钢	
210	分离设备		1	套		
211	干燥器		1	台	不锈钢	外购
212	超滤器		2	台	不锈钢	外购
213	各类贮罐		6	台	不锈钢 A3	定做
214	分析设备					
机 泵						
301	过滤机			台	聚丙烯	外购
302	泵		5	台		外购

2 该项目所用原材料为着糖、无机盐等，原料充足易于采购。

材料名称	规格	用量（吨）	供应渠道
蔗糖		30	外购
酵母粉		2. 208	外购
牛肉膏		2. 208	外购
蛋白胨		4. 2	外购
消泡剂		0. 5	外购
片碱	90%	25	本地
无机盐		1. 1	本地
盐酸	工业级	2	本地
硅藻土		10	外购
活性炭		1	外购
酒精	≥95%	400	本地

3. 3 公用工程:

3. 3. 1 给排水

本工程所需水源由供水公司供给，供水总管管径为 DN100，供

水压力 0.4MPa，能够满足生产生活用水，水质符合用水卫生标准。

生产废水经处理达到排放标准后排放。

a、给水系统

生产生活给水系统

本厂总用水量 2m³/h。由供水公司解决。厂区生产给水系统和消防给水系统共用一套管网供水，水压为 0.4MPa，基本能够满足厂区水量、水压的要求。

循环冷却水系统

该项目循环冷却水量 60m³/h，温差 $\Delta t=5^{\circ}\text{C}$ ，给水压力 0.49MPa，在公用工程车间设置冷却塔、集水池、旁滤装置，并设置循环水泵。

选用 100m³/h 标准型玻璃钢冷却塔 1 台，置于公用工程车间。

b、消防给水系统

厂区各建筑物内部均设有室内消火栓和灭火器，每个室内消火栓箱内均设启动按钮，火灾时，能够启动消防水泵。由消防水泵按双路供电实施。

c、本设计遵循的主要设计规范和标准

建筑给水排水设计规范	GBJ15-88
室外给水设计规范	GBJ13-86
室外排水设计规范	GBJ14-87
建筑设计防火规范	GBJ16-87（1997 年版）

3. 3. 2 供 电

本厂对供电电源无特殊要求，负荷等级属三类，用电设备电压为

380/220V。

设立一个变电所，附设在公用工程车间内，设置 10kV 配电室，10/0.4kV 变压器，0.4kV 低压配电室、值班室、休息室等，变压器与低压柜组成成套变电站。

a、电源

本厂电源电压为 10kV，最大供电负荷为 240kVA，电源引自发电厂。

b、防雷接地系统

本装置建筑物属于第三类防雷建筑物，在屋面设置避雷带，以防止直击雷。

变压器中性点直接接地，接地电阻 <1 欧姆。

车间内用电设备均采用专用的保护线，为提高保护线的可靠性，整个供电系统采用 TN-C-S 系统，在每个车间设置重复接地。

3. 3. 3 供热

本工程总用汽量为 2.5t/h，本项目新上蒸汽锅炉 1 台。

锅炉除尘系统，为了使用气含尘量达到“锅炉大气污染物排放标准(GB13271-91)”，本项目采用文丘里水膜除尘器，除尘效率达 96~98%，运行维护都很方便。

3. 4 环境保护措施

主要污染源和主要污染物：

本项目主要污染源和排放的主要污染物为废水、烟气和噪声。

废水来源于各工段设备、管道和地面的冲洗水。

产生的噪音主要来自机泵类的运转。选用高效低噪声机泵，使噪声控制在 85db(A) 以下。

废气主要来自锅炉烟气，为了使废气含尘量达到“锅炉大气污染物排放标准(GB13271-91)”，高空排放。

五、投资预算与资金筹措

投资估算

本项目拟进行技术创新，提高产品质量建设 5000 公斤/年发酵法透明质酸生产装置，产业化业开发。本项目总投资 880 万元，用于固定资产投资、无形资产费用、递延资产费用和铺底流动资金等。

固定资产估算表

工程及费用名称	估算价值[万元]
总图竖向布置	2
建筑物	120
机械设备	398
工艺管道安装费用	40
仪表电气	20
给排水	5
无菌室、采暖通风	65
合计	650

流动资金估算

费用支出	金额（万元）
原材料	80
人工费用	50
成品库存	50

其它	50
合计	230

2. 新增资金筹措

本项目投资 880 万元，用于固定资产和铺底流动资金。

六、经济、社会效益分析

产品成本分析：

(1) 可变成本部分年耗量及价格 元/吨

物料名称	单价	年耗量	总价[万元]
蔗糖	1800	150	27
酵母粉	154000	11	169.4
牛肉膏	120000	11	132
蛋白胨	60000	22	132
消泡剂	16000	2.5	4
片碱	4000	75	30
无机盐	20000	5.5	11
盐酸	650	15	1
硅藻土	3000	50	15
活性炭	18000	5	9
酒精	5000	600	300
水	5 元/吨	1200	0.6
电	0.55 元/度	80 万度	44
蒸汽	220 元/吨年	20000 吨	440
合计			1316

(2) 固定费用计取

定员及工资：

项目定员 30 人，工资及福利费用按 30000 元/人·年计取。

折旧费：递延资产。

无形资产按 10 年摊销，递延资产按 5 年摊销，不留残值。

修理费按新增固定资产原值的 6% 计取。

财务费用：按现行财务制度执行，将生长经营期和流动资金贷款利息以财务费用计入总成本费用。

销售费用：销售费用按 20000 元/人·年计取。

管理费用按销售值的 5%。

项目投资评价

静态动态效益，主要经济评价指标汇总（平均值）

项目名称：5000 公斤/年生物发酵法透明质酸项目			
序号	项目名称	指 标	备 注
1	总投资 万元	880	
2	销售收入 万元	2500	
3	总成本 万元	1684	
4	交税额 万元	133	
5	净利润 万元	683	
6	投资利润率 %	77.6	
7	投资利税率 %	92.7	
8	投资回收期 年	1.79	(含 0.5 年建设期)

社会效益分析：

生物化工是现代生产技术与传统化学工业相结合的新兴化工产业，生物化工融生物与化工技术为一体，摆脱了传统的依赖石油、煤炭及矿物质为基本原料的化工生产系统，避开了高温、高压的多层条件和传统化工生产的污染问题。生物化工是二十一世纪化学工业最有生命力的技术，生物化工对促进化学工业技术和产业结构调整、促进

绿色化学工业的发展有重要作用。

该项目的实施，使资源得到有效利用，符合国家有关产业政策，而且能促进化妆品行业科技进步，带动发酵工业的发展，对促进我国国发经济和科学技术的发展有着重要意义。

该项目生产的系列产品均为高附加值产品，市场前景广阔，产品不但满足国内市场，而且能打入国际市场，为国家创取外汇，经济效益可观，对本地区的工业经济发展水平的提高有巨大的促进作用。

利用该生产装置可开发谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸等高附加值的生物化工产品，具有较好的经济和社会效益。

山东省东营市源聚生物制品有限公司			
地 址	山东省东营市	联系人	张照明 13906474056
电 话	0546-3633316/8956996	邮 箱	yuanj_vshengwu@163.com