



(报告信息及真伪查询码)

湖南科大广通能源安全技术咨询服务有限公司

办公地址：长沙高新开发区岳麓西大道2450号环创园G6栋102

电话/传真：0731-85502836

网站：www.hnkdgt.com



编号：KDGT-WH(预)2404-B009

湖南新合新生物医药有限公司
年产 2020 吨甾体药物关键中间体
绿色生物智造项目（发酵部分）

安全预评价报告

建设单位：湖南新合新生物医药有限公司

建设单位法定代表人：刘喜荣

建设项目单位：湖南新合新生物医药有限公司

建设项目单位主要负责人：沈天成

建设项目单位联系人：向华兴

建设项目单位联系电话

二〇二四年五月十六日
(建设单位公章)

湖南新合新生物医药有限公司
年产 2020 吨甾体药物关键中间体
绿色生物智造项目（发酵部分）

安全预评价报告

评价机构名称：湖南科大广通能源安全技术咨询服务有限公司

资质证书编号：APJ-（湘）-009

法定代表人：陈玲凤

技术负责人：张海芳

评价负责人：黄桂明

评价机构联系电话：0731-85502836

二〇二四年五月十六日
（安全评价机构公章）

评价人员

项目名称	湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甾体药物关键中间体 绿色生物智造项目（发酵部分）安全预评价报告				
	姓名	专业	职业资格证书编号	从业信息识别卡编号	签名
项目负责人	黄桂明	机械工程	0800000000205218	013941	
项目组成员	黄桂明	机械工程	0800000000205218	013941	
	马洪震	化工工艺	S011037000110192001693	036599	
	杨国军	化工机械	0800000000304040	017724	
	蒋智洋	安全工程	1800000000300938	042514	
报告编制人	黄桂明	机械工程	0800000000205218	013941	
报告审核人	石 强	自动化	S011037000110191000797	036634	
过程控制人	曾鑫林	采矿工程	S011041000110193001838	035739	
技术负责人	张海芳	化工工艺	1100000000100475	007370	

《湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目（发酵部分）安全预评价》评审会专家组意见落实情况对照表

依据《安全生产法》、《建设项目安全设施“三同时”监督管理办法》和《危险化学品建设项目安全监督管理办法》等相关法律标准规范要求，针对专家组对《湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目（发酵部分）安全预评价》的评审意见，我单位经认真研究，对该“安全预评价报告”进行了相关修改，现将已经修改情况列表对照如下：

专家组综合意见	修改情况
1、补充项目建设用地规划许可证；	已补充，见附件 F5.4 建设用地规划许可证及红线图
2、补充项目技术来源相关附件；	已补充，见附件 F5.8 项目技术来源证明
3、补充利旧设备的安全对策措施建议；	已补充，见对策措施及建议
4、修改完善区域位置图、总平面布置图；	已修改，见附件 F5.9 总平面布置图、F5.7 建设项目周边关系图
5、其他按专家个人意见修改。	已按专家个人意见修改，见下表
专家个人意见	
一、蒋彪	
1、P2 表 1.2-1 本项目评价范围中，产能规模为 1500t/a，与立项中的 2020t/a 不一致	已修改，在前言及 2.1 建设单位概况进行了说明
2、P8“拟建设年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目，并对湖南新合新生物医药有限公司现有生产区进行技术改造，配套建设 1500 吨甾醇发酵物系列：9 羟基 4 雄烯二酮（9 α -OH-AD）、4 雄烯二酮（4-AD）、双降醇（BA）、A 环降解物（6-内酯）、11 羟基 4 雄烯二酮（11 α -OH-AD）发酵和提取生产线。”，与评价范围的描述不一致	已修改，在前言、评价范围、2.1 建设单位概况进行了说明
3、P11，2023 年 8 月 23 日，湖南新合新生物医药有限公司取得了建设用地规划许可证。附件的建设用地规划许可证不是该项目的？	已补充，见附件 F5.4 建设用地规划许可证及红线图

4、P13表2.5-1本期主要改扩建内容中的主体工程内容与P2表1.2-1本项目评价范围不完全一致	已修改，见P13表2.5-1
5、P14“新合新生物医药有限公司湖南新合新年产1500吨甾醇发酵物项目属于改扩建项目”与项目名称不一致	已修改，在“前言、评价范围、2.1建设单位概况”进行了说明
6、补充P18中技术来源及知识产权的相关附件	已补充，见附件F5.8项目技术来源证明
7、P29“将离心后的湿料送入螺旋干燥器，开启真空和尾气冷凝器，搅拌升温，控制温度为60-70℃，时间8h以上，干燥后出料装袋，取样检测”。加热介质是什么？	已补充，见P30加热介质是热水
8、P21、P32提取工艺流程图包含了发酵	已修改，提取工艺流程图删除了发酵，见P29提取工艺流程图；P40提取工艺流程图；P61提取工艺流程图
9、P42提取工艺流程图右边的“精制脱”这条线代表的含义？丙酮回收？	已修改提取工艺流程图，见P50提取工艺流程图
10、P53，20%硫酸析晶离心母液回收利用，套用到哪一步？	已修改提取工艺流程图，见P61提取工艺流程图
11、P72，表2.9-1主要设备一览表中，序号4“陶瓷膜”规格和型号应该是“250m ² ”而不是“250m ³ ”；材质不应该是“S30408”，而是“组合件”；设备表中没有回收甲醇、丙酮等的中间储槽？	已修改，见P80，表2.9-1，增加了甲醇、丙酮等的中间储槽
12、所有改造车间设备均利用？补充设备利用时的安全对策措施建议	已补充9.2.2生产厂房，见P149设备设施安全对策措施21)
13、P81的2.10建设项目配套和辅助工程，补充仪表气源供应保障情况；	已补充2.10.4供气，见P97
14、P98“本项目生产过程中涉及甲醇、酒精、10%次氯酸钠、氮气、氢氧化钠、硝酸钠、硫酸、乙酸乙酯、丙酮、盐酸等危险化学品”，废水芬顿过程用到的双氧水呢？	已修改，没有芬顿氧化工艺，没有双氧水，已补充次氯酸钠溶液，见P100、2.10.11.2废水处理
15、P107表6.2-2中乙醇的TNT当量计算结果错误	已修改，乙醇储存量不是63.2吨，是75.8吨，见表6.2-2(P117)
16、P120事故案例“泰兴市扬子医药化工有限公司“5.3”一般闪爆事故”与本项目相关性不大	已删除“泰兴市扬子医药化工有限公司“5.3”一般闪爆事故”
17、P139建（构）筑物的对策措施对策措施中，需补充不发火花地面设置、耐火等级、疏散通道等的建议；	已补充，见P142、9.2.1建设项目选址、总平面布置与建（构）筑物的对策措施8）、9）、10)

18、罐区物料进车间处需设置紧急切断阀	已补充，见9.2.2生产厂房、设备设施安全对策措施21)
19、补充自动控制方面的对策措施建议。如，工艺中温度、压力、流量控制，物料输送控制等；	已补充，见9.2.6.3自控设施
20、补充离心操作过程的安全对策措施建议	已补充，见9.2.2P144生产厂房、设备设施安全对策措施10)
21 修改完善附图	已修改，见总图
22 补充现场踏勘照片	已补充，见附件
二、许世兵	
1、非常用术语建议补充产品的代号，例如植物甾醇（PS）；	已补充产品的代号，见非常用术语7)
2、项目名称与预评价不一致：从前言中看应是建设年产2020吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目，对湖南新合新生物医药有限公司现有生产区进行技术改造，配套建设1500吨甾醇发酵物系列，但评价范围的表中未体现绿色生物智造项目相关内容？表1.2-1中产品名称与前言一致（a）；	已修改，在前言、评价范围、2.1建设单位概况进行了说明
3、规划许可的面积与总图面积不一致性？	已补充，见附件F5.4建设用地规划许可证及红线图
4、评价范围的依托原有是在评价范围内吗？原则上没有变化的可不在，有变化的必须在；2.5.1建设内容容易引起歧义；	已修改，见P13表2.5-1
5、2.3建设项目的提出及相关程序，1、2条需说明，第3条的项目名称与预评价项目名称不一致？8.2章同步修改；	已修改，见2.3建设项目的提出及相关程序
6、淘汰目录已有第二批（2.4.2以及相关的评价依据修改）；评价依据补充国家和湖南省关于安全生产治本攻坚三年行动方案的相关内容；	已补充，见2.4.2产业政策的符合性和评价依据
7、周边关系图与文本描写不一致：未对周边企业的相关设施说明；鹤鹰生物在总图上的位置与周边关系图位置不一致；	已修改周边关系图，见附件8及2.4.3周边环境
8、表2.7-1应说明储量，应说明总体储量（含原项目的），例如罐区是否有新增品种，应按设备容积来计算储量；存放置代号应有说明（例如C2）；硫酸是桶装还是罐装，浓度是20%吗，表2.7-1与表3.2-1不一致；危废库放的存放物质应细化；	已修改，见表2.7-1 危废库储存危废见表2.7-3（P25）
9、总图中建议将与本项目相关的建筑标识出来，储罐区二氯甲烷、三氯甲烷为II级毒性，精规要求独立罐组；储罐区的设置不符合精规要求；	已修改总图，储罐区取消二氯甲烷、三氯甲烷储罐，见总图
10、技术来源及可靠性的证明资料需提供；	已补充，见附件F5.8项目技术来源证明
11、硝酸钠是乙类，需对发酵厂房的火灾类别进行说明；	已说明，见、表2.6-1注
12、特种设备不仅仅只有压力容器，压力容器与前面的设备表也不一致；	已修改，见表2.9-2

13、供电情况应说明双回路情况，DCS、PLC等供电负荷应为一级重要负荷；	已修改，见P91、2.10.1 供电
14、尾气处理涉及次氯酸钠溶液在前面储存章节未体现，氯磺氧化的氧化剂是什么，前面章节未体现（如果涉及双氧水，属易制爆化学品）；	已修改，没有氯磺氧化工艺，没有双氧水，已补充次氯酸钠溶液，见P94、2.10.11.2 废水处理
15、补充说明事故水池的计算分析	已修改，见9.2.6.4 事故水池
16、控制室在综合楼，总图中未见；需核实是否需抗爆；	已修改总图，不需要抗爆
17、“三班两运转”操作，是否符合劳动法，需核实；	已改成“四班三运转”，见2.12.1 生产制度和劳动定员（P100）
18、3.4节要完善相关内容，表3.3.1如何与前面的评价范围对应起来；3.1中提到酒精，前面章节未提到；易制毒化学品还有氯仿；	已完善，酒精在接种时用。本项目不涉及氯仿
19、表F4.1-2，与外部设施距离需核实，（本项目用到的建构筑物），结论符合石化规的要求？正文中的描述未体现内部距离的合规性（至少罐区不符合要求），F4.1.3提出按76号文最严的要求，能做到吗？	已修改，见表F4.1-2
20、表F2.3-1中，原有、改造的说法不妥；重大危险源物质中有二氯甲烷，三氯甲烷吗？核实；生产车间的重大危险源辨识，只有提取车间1、2，得出对论是6个车间；	已修改，见P213 重大危险源辨识
21、多米诺效应不能说储罐的多米诺效应，还要说明周边企业的多米诺效应情况；	已分析，见P248F4.4.9 “多米诺”效应分析
22、是否涉及粉尘爆炸？存在较多可燃的固体物料；	已补充粉尘爆炸，见F2.2.2.1 火灾、爆炸2）
23、安全对策措施要有针对性，厂区很多设施已建好；关注乙酯打浆后的离心氮气保护；如有利旧设备需说明并分析可靠性；	已补充，见9.2.2P144 生产厂房、设备设施安全对策措施10）和P146 设备设施安全对策措施21）
24、补充评价人员现场照片。	已补充，见附件
三、徐志勇	
1、补充完善项目基本情况介绍，项目利旧情况，项目备案与本项目的情况应说明清楚。	已修改，在前言、评价范围、2.1 建设单位概况进行了说明
2、补充产品技术来源可靠性证明	已补充，见附件F5.8 项目技术来源证明
3、完善原有公辅设施情况及分析，是否满足要求。	已完善，见8.3.5.3 拟建项目生产或者储存过程配套和辅助工程是否满足安全生产（P135）
4、核实项目与外部距离情况是否符合要求	已核实，见表F4.1-2 建设项目（包括原有设施）

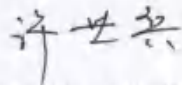
	外部安全距离表
5、核实内部防火距离是否符合要求	已核实，见表 F4.1-3 建设项目内部防火间距 一览表
6、完善项目的多米诺效应分析	已分析，见 P248F4.4.9 “多米诺”效应分析
7、修改完善安全对策措施与建议，有针对性的措施	已修改，见安全对策措施 与建议
8、修改完善主要设备表	已修改，见表 2.9-1
9、修改完善总图	已修改完善总图
<p>专家组复核意见：已按专家组意见和专家个人意见修改到位。</p> <p style="text-align: right;"> 专家组组长签名： 2024年5月15日 </p>	

湖南新合新生物医药有限公司

年产 2020 吨甙体药物关键中间体绿色生物智造发酵项目

安全预评价报告

审查专家组意见

审查时间	2024 年 4 月 25 日	审查地点	常德市
专家组意见	<p>2024 年 4 月 25 日，常德市应急管理局会同津市市局组织有关专家和人员对《湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甙体药物关键中间体绿色生物智造发酵项目安全预评价报告》（以下简称安全预评价报告）进行审查，专家组（名单附后）对湖南科大广通能源安全技术服务有限公司编制的安全预评价报告进行了审查，并认真听取了项目建设单位和安全预评价报告编制单位的汇报，并就有关情况向项目建设单位和安全预评价报告编制组有关人员进行了询问。经审查，形成如下审查意见：</p> <ol style="list-style-type: none">1、该安全预评价报告引用的法律法规和标准规范适用，安全预评价报告格式和内容符合《安全评价通则》AQ8001-2007 和《安全预评价导则》AQ8002-2007 的要求，条理清楚，内容较全面；2、安全预评价报告对该项目涉及的危险、有害因素进行了全面的分析和辨识，涉及的危险、有害程度判断准确，并运用安全检查表法等评价方法对项目选址及外部环境等评价单元及总体状况进行了评价，并做出了合理的评价结果，评价单元划分合理，评价方法选择恰当，评价结论准确；3、安全预评价报告提出的安全对策措施企业应认真落实安全预评价报告提出的安全对策措施。 <p>专家组同意通过《湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甙体药物关键中间体绿色生物智造发酵项目安全预评价报告》评审，并提出如下建议：</p> <ol style="list-style-type: none">1) 补充项目建设用地规划许可证；2) 补充项目技术来源相关附件；3) 补充利旧设备的安全对策措施建议；4) 修改完善区域位置图、总平面布置图；5) 其他按专家个人意见修改。 <p>按以上建议和专家个人意见修改经专家组组长审查签字后通过。</p> <p>专家组组长（签名）： </p> <p>2024 年 4 月 25 日</p>		

安全预评价审查意见表

姓名	职务/职称	所在单位	联系方式
许世兵	高级工程师	湖南化工研究院有限公司 工程咨询设计分公司	13627316606
项目名称	湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造发酵项目		
<p>1、 非常用术语建议补充产品的代号，例如植物甾醇（PS）；</p> <p>2、 项目名称与预评价不一致：从前言中看应是建设年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目、对湖南新合新生物医药有限公司现有生产区进行技术改造，配套建设 1500 吨甾醇发酵物系列，位评价范围的表中未体现绿色生物智造项目相关内容？表 1.2-1 中产品名称与前言一致（a）；</p> <p>3、 规划许可的面积与总图面积不一致性？</p> <p>4、 评价范围的依托原有是在评价范围内吗？原则上没有变化的可不在，有变化的必须在； 2.5.1 建设内容容易引起歧议；</p> <p>5、 2.3 建设项目的提出及相关程序，1、2 条需说明，第 3 条的项目名称与预评价项目名称不一致？ 8.2 章同步修改；</p> <p>6、 淘汰目录已有第二批（2.4.2 以及相关的评价依据修改）；评价依据补充国家和湖南省关于安全生产治本攻坚三年行动方案的相关内容；</p> <p>7、 周边关系图与文本描写不一致； 未对周边企业的相关设施说明； 鸿鹰生物在总图上的位置与周边关系图位置不一致；</p> <p>9、 表 2.7-1 应说明储量，应说明总体储量（含原项目的），例如罐区是否有新增品种，应按设备容积来计算储量； 存放置代号应有说明（例如 C2）；硫酸是桶装还是罐装，浓度是 20%吗，表 2.7-1 与表 3.2-1 不一致；危废库放的存放物质应细化；</p> <p>10、总图中建议将与本项目相关的建筑标识出来，储罐区二氯甲烷、三氯甲烷为 II 级毒性，精规要求独立罐组； 储罐区的设置不符合精规要求；</p> <p>11、 技术来源及可靠性的证明资料需提供；</p> <p>12、 硝酸钠是乙类，需对发酵厂房的火灾类别进行说明；</p> <p>13、 特种设备不仅仅只有压力容器，压力容器与前面的设备表也不一致；</p> <p>14、 供电情况应说明双回路情况，DCS、PLC 等供电风荷应为一级重要负荷；</p> <p>15、 尾气处理涉及次氯酸钠溶液在前面储存章节未体现，氨顿氧化的氧化剂是什么，前</p>			

面章节未体现（如果涉及双氧水，属易制爆化学品）；

16、 补充说明事故水池的计算分析；

17、 控制室在综合楼，总图中未见： 需核实是否需抗爆；

18、 “三班两运转”操作，是否符合劳动法，需核实；

19、 3.4 节要完善相关内容，表 3.3.1 如何与前面的评价范围对应起来； 3.1 中提到酒精，前面章节未提到； 易制毒化学品还有氯仿；

20、 表 F4.1-2，与外部设施距离需核实，（本项目用到的建构筑物），结论符合石化规的要求？正文中的描述未体现内部距离的合规性（至少罐区不符合要求），F4.1.3 提出按 76 号文最严的要求，能做到吗？

21、 表 F2.3-1 中，原有、改造的说法不妥；重大危险源物质中有二氯甲烷、三氯甲烷吗？核实；生产车间的重大危险源辨识，只有提取车间 1、2，得出对论是 6 个车间；

22、 多米诺效应不能说储罐的多米诺效应，还要说明周边企业的多米诺效应情况；

23、 是否涉及粉尘爆炸？存在较多可燃的固体物料；

24、 安全对策措施要有针对性，厂区很多设施已建好；关注乙酯打浆后的离心氮气保护；如有利旧设备需说明并分析可靠性；

26、 补充评价人员现场照片。

最终结论

修改后通过

专家签字

许世兵

最终结论分为：通过、经专家组长复核后通过、不通过。

安全预评价报告专家审查意见表

时间：2024年4月25日

地点：常德市

报告名称	湖南新合新生物医药有限公司年产2020吨甾体药物 关键中间体绿色生物智造发酵项目 安全预评价报告		
姓名	职务/职称	所在单位	联系方式
徐志勇	高工	湖南新合新	18774810708
1. 补充完善项目基本情况介绍，项目利用情况 以及项目与周边环境立论明确清楚。 2. 补充完善工艺技术条件可靠性证明。 3. 完善项目与周边设施情况风险分析，是否满足要求。 4. 核实项目与外部距离情况是否满足要求。 5. 核实内部防火距离是否满足要求。 6. 完善项目的水污染防治分析。 7. 修改完善针对事故应急与处置，有针对性 的措施。 8. 修改完善主要设备表。 9. 修改完善总图。			
审查意见		专家签字	徐志勇
结论意见分：通过；专家组组长复核后通过；不通过。			

专家评审意见表

姓名	职务/职称	专业特长	所在单位	联系方式
蒋彪	研究员级高工	化学工程	湖南海利高新技术产业集团有限公司	13973184876
评审报告名称		湖南新合新生物医药有限公司年产2020吨甾体药物关键中间体 绿色生物智造发酵项目安全预评价报告		
<p>修改意见和建议：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. P2表1.2-1 本项目评价范围中，产能规模为1500t/a，与立项中的2020t/a不一致； 2. P8“拟建设年产2020吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目，并对湖南新合新生物医药有限公司现有生产区进行技术改造，配套建设1500吨甾醇发酵物系列：9羟基4雄烯二酮（9α-OH-AD）、4雄烯二酮（4-AD）、双降醇（BA）、A环降解物（δ-内酯）、11羟基4雄烯二酮（11α-OH-AD）发酵和提取生产线。”，与评价范围的描述不一致； 3. P11，2023年8月23日，湖南新合新生物医药有限公司取得了建设用地规划许可证。附件的建设用地规划许可证不是该项目的？ 4. P13表2.5-1本期主要改扩建内容中的主体工程内容与P2表1.2-1本项目评价范围不完全一致； 5. P14“新合新生物医药有限公司湖南新合新年产1500吨甾醇发酵物项目属于改扩建项目”与项目名称不一致； 6. 补充P18中技术来源及知识产权的相关附件； 7. P29“将离心后的湿料送入螺带干燥器，开启真空和尾气冷凝器，搅拌升温，控制温度为60-70℃，时间8h以上，干燥后出料装袋，取样检测”。加热介质是什么？ 8. P21、P32提取工艺流程图包含了发酵？ 9. P42提取工艺流程图右边的“精制脱”这条线代表的含义？丙酮回收？ 10. P53，20%硫酸析晶离心母液回收利用，套用到哪一步？ 11. P72，表2.9-1主要设备一览表中，序号4“陶瓷膜”规格和型号应该是“250m²”而不是“250m³”；材质应该是“SS0408”，而不是“组合件”；设备表中没有回收甲醇、丙酮等的中间储罐？ 12. 所有改造车间设备均利旧？补充设备利旧时的安全对策措施建议； 13. P81的2.10建设项目配套和辅助工程，补充仪表气源供应保障情况； 14. P98“本项目生产过程中涉及甲醇、酒精、10%次氯酸钠、氮气、氢氧化钠、硝酸钠、硫酸、乙酸乙酯、丙酮、盐酸等危险化学品”，废水芬顿过程用到的双氧水呢？ 				

蒋彪

15. P107 表 6.2-2 中乙醇的 TNT 当量计算结果错误；

16. P120 事故案例“泰兴市扬子医药化工有限公司“5.3”一般闪爆事故”与本项目相关性不大；

17. P139 建（构）筑物的对策措施对策措施中，需补充不发火花地面设置、耐火等级、疏散通道等的建议；

18. 罐区物料进车间处需设置紧急切断阀；

19. 补充自动控制方面的对策措施建议。如，工艺中温度、压力、流量控制，物料输送控制等；

20. 补充离心操作过程的安全对策措施建议；

21. 修改完善附图；

22. 补充现场踏勘照片。

评审结论：

修改后通过。

专家签名：

蒋彭

2024年4月25日

前 言

湖南新合新生物医药有限公司是一家集甾体药物的研发、生产、销售于一体的具有产业集团性质的高新技术企业，是国内首家以植物甾醇为起始原料制备甾体激素药物中间体及原料药并实现工业化生产的企业。公司成立于2013年，原注册资本2642万元，主营业务包括甾体药物中间体及原料药的研发、生产和销售及相关产品的进出口业务。2014年3月，公司完成了初步的资源整合，即以湖南新合新生物医药有限公司为母体，下辖湖南诺凯生物医药有限公司、湖南成大生物科技有限公司、北京科益丰生物科技发展有限公司、北京法莫斯达制药科技有限公司。2015年7月，公司成功与河南利华制药有限公司实现资源整合，从而形成了科、工、贸一体的产业链体系。公司总部位于湖南省常德津市市，占地面积160亩，具有年产300余吨甾体激素药物关键中间体的生产能力。公司产品面向全球推广，已销售至美国、印度、西班牙等国家，初步形成了立足全国、延伸国外的产业化战略布局。

湖南新合新生物医药有限公司于2023年10月14日在常德市市场监督管理局变更登记，统一社会信用代码：914307810642225690，注册资金5258.246500万元，法定代表人：刘喜荣，注册地址：津市市嘉山工业新区，属有限责任公司。

该公司为了提升产品品质，提高市场竞争能力，拟建设年产2020吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目，该项目分两部分。

一部分是发酵项目，对湖南新合新生物医药有限公司现有生产区进行技术改造，配套建设1500吨甾醇发酵物系列：9羟基4雄烯二酮（ 9α -OH-AD）、4雄烯二酮（4-AD）、双降醇（BA）、A环降解物(δ -内酯)、11羟基4雄烯二酮（ 11α -OH-AD）发酵和提取生产线。

另一部分是合成部分，在控股子公司科益新西面，新建以化学合成为主的520吨下游产品生产装置，形成年产60吨倍他米松环氧水解物(DB11)、60吨地塞米松环氧水解物(8DM)、10吨地米酯化物、80吨醋酸泼尼松、200吨DHEA、60吨酸性脱羧物，30吨4,9物，20吨三缩酮等甾体药物中间体的生产能力，配套相关设施设备。合成部分不在本次评价范围内。

根据《中华人民共和国安全生产法》、《危险化学品建设项目安全监督管理办法》等法律法规，湖南新合新生物医药有限公司年产2020吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目必须进行安全评价，受湖南新合新生物医药有限公司的委托，湖南科大广通能源安全技术咨询有限公司承接了湖南新合新生物医药有限公司年产2020吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目（发酵部分）的安全预评价工作。2020吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目（合成部分）的安全预评价工作不在本次评价范围。评价小组在委托方提供的有关资料的基础上，对现场进行了安全检查，按照《安全预评价导则》、《安全评价通则》和《国家安全监管总局关于印发<危险化学品建设项目安全评价细则（试行）的通知》（安监总危化[2007]255号）的要求，以及国家有关法律、法规、标准的要求，编制完成本安全评价报告。

本报告编制所依据的文件与资料由“新合新生物医药有限公司”提供，该公司对其所提供资料的真实性、可靠性负责，承担相关法律责任。本报告未盖“湖南科大广通能源安全技术咨询有限公司”章无效；本报告涂改、缺页无效；本报告项目负责人、报告编制人、报告审核人、技术负责人、过程控制负责人未签字无效；复制本报告无重新加盖章印无效；报告未盖骑缝章封页或修改后的报告未盖骑缝章再次封页无效

在本报告的编写过程中，得到了有关部门领导、专家和该公司相关人员

的大力支持，在此深表谢意；本报告存在的不妥之处，敬请各位领导和专家批评指导。

湖南科大广通能源安全技术咨询有限公司

二〇二四年五月十六日

目 录

1 安全评价概述	1
1.1 安全评价目的	1
1.2 安全评价对象和范围	1
1.3 评价工作经过和程序	3
第 2 章 建设项目概况	7
2.1 建设单位概况	7
2.2 项目的建设背景	8
2.3 建设项目的提出及相关程序	11
2.4 建设项目的选址及规划	12
2.5 建设项目的生产规模	13
2.6 建设项目总平面布置及土建	16
2.7 建设项目涉及的产品及主要原辅材料	18
2.8 建设项目采用的主要技术水平	25
2.9 建设项目的工艺设备	79
2.10 建设项目配套和辅助工程	90
2.11 建设项目所在地自然条件	101
2.12 安全管理机构的情况	106
2.13 投资与概算	107
第 3 章 危险、有害因素的辨识	108
3.1 危险有害因素辨识的依据	108
3.2 物质固有危险有害因素的辨识	108
3.3 主要危险、有害因素的辨识	111

3.4 重大危险源辨识结果	112
第 4 章 安全评价单元的划分	113
第 5 章 安全预评价方法的选择	114
5.1 安全评价方法的选择	114
5.2 选用评价方法的理由说明	114
第 6 章 定性、定量分析危险、有害程度的结果	116
6.1 项目选址及总平面布置评价结果	116
6.2 固有危险程度分析结果	116
6.3 选用危险度评价法的分析结果	118
6.4 个人风险值和社会风险值计算结果	118
6.5 事故后果分析	121
6.6 设备设施单元危险程度分析结果	121
6.7 公用工程单元危险程度分析结果	122
6.8 检维修单元危险程度分析结果	123
6.9 安全管理单元危险程度分析结果	123
第 7 章 事故案例	124
7.1 杨凌绿都生物科技有限公司“6·16”较大窒息中毒事故	124
7.2 全新生物制药有限公司爆炸事故	127
7.3 小结	130
第 8 章 安全条件和安全生产条件分析	132
8.1 建设项目的安全条件	132
8.2 建设项目的安全外部安全条件	134
第 9 章 安全对策措施建议	145

9.1 在可行性研究报告中提出的安全对策措施	145
9.2 补充的安全对策措施及建议	147
第 10 章 安全评价结论	168
10.1 周边环境符合性评价结果	168
10.2 总平面布置符合性评价结果	168
10.3 主要危险、有害因素评价结果	168
10.4 安全条件评价结果	169
10.5 应重点防范的重大危险、有害因素及应重视的安全对策措施	169
10.6 安全条件评价结果	169
第 11 章 与建设单位交换意见	171
F1 评价依据目录	172
F1.1 有关的法律、法规、文件	172
F1.2 评价技术标准和规范	174
F1.3 评价组参考的书籍目录	176
F1.4 建设单位提供的资料目录	177
F2 危险有害因素分析评价	178
F2.1 相关危险化学品特性	178
F2.2 危险有害因素辨识	197
F2.2.1 生产过程的危险性分析	197
F2.2.3 化工单元操作的危险性分析	211
F2.3 重大危险源辨识	213
F3 安全预评价方法简介	217
F3.1 安全检查表法 (SCA)	217

F3.2	危险度评价法	218
F3.3	预先危险性分析法（PHA）	220
F3.4	故障类型及影响分析法	221
F3.5	事故后果模拟计算的理由说明	222
F4	定性定量分析过程	223
F4.1	项目选址及总平面布置评价	223
F4.2	固有危险程度分析	237
F4.3	生产工艺装置危险程度分析	238
F4.4	储存单元（液体罐区）定量风险分析	239
F4.5	设备设施单元危险程度分析	256
F4.6	公用工程单元危险程度分析	261
F4.7	检维修单元危险程度分析	267
F4.8	安全管理单元危险程度分析结果	269
F5	企业提供的其他评价依据	274
F5.1	安全预评价委托书	
F5.2	营业执照	
F5.3	建设项目备案证明	
F5.4	建设用地规划许可证	
F5.5	可行性研究报告	
F5.6	建设项目位置图、卫星图	
F5.7	建设项目周边关系图	
F5.8	厂区总平面布置图	

非常用的术语、符号和代号说明

1) 安全评价：以实现安全为目的，应用安全系统工程原理和方法，辨识与分析工程、系统、生产经营活动中的危险、有害因素，预测发生事故或造成职业危害的可能性及其严重程度，提出科学、合理、可行的安全对策措施建议，做出评价结论的活动。安全评价可针对一个特定的对象，也可针对一定区域范围。

2) 风险评价：以实现工程、系统安全为目的，应用安全系统工程原理和方法，对工程、系统中存在的危险、有害因素进行辨识与分析，判断工程、系统发生事故和急性职业危害的可能性及其严重程度，提出安全对策建议和措施，从而为工程、系统制定防范措施和管理决策提供科学依据。风险评价可针对一个特定的对象，也可针对一个特定的区域范围。

3) 定量风险评价：对某一设施或作业活动中发生事故频率和后果进行综合定量分析，采用个人风险和社会风险值描述风险程度，并与风险可接受标准比较的系统方法。

4) 化工园区：依法设立的用于专门发展化工产业的工业区或集中区。

5) 四至范围：指东西南北四个方向的边界。

6) 化学品：指各种化学元素、由元素组成的化合物及其混合物，包括天然的或者人造的。

7) 产品的代号：PS：植物甾醇、 9α -OH-AD：9 羟基 4 雄烯二酮、4-AD：4 雄烯二酮、BA：双降醇、 11α -OH-AD：11 羟基 4 雄烯二酮

8) 危险化学品：指具有爆炸、燃烧、助燃、毒害、腐蚀等性质，对人体、设施、环境可能造成危害或损害的化学品。

9) 危险化学品生产企业：指依法设立且取得企业法人营业执照的从事危险化学品生产的企业，包括最终产品或者中间产品列入《危险化学品目录》（2022年版）的危险化学品生产企业。

10) 危险因素：对人造成伤亡或者对物造成突发性损坏的因素。

11) 有害因素：影响人的身体健康，导致疾病或者对物造成慢性损坏的因素。

12) 危险程度：对人造成伤亡和对物造成突发性损坏的尺度。

13) 有害程度：影响人的身体健康，导致中毒、疾病或者对物造成慢性损坏的尺度。

14) 事故：指能量或有毒物质意外释放导致财产损失与人员伤亡的情况，本报告中仅指火灾、爆炸、中毒三类可能导致重大后果的事故。

15) 事故范围：指可信事故情境下，根据池火灾、火球、蒸汽云爆炸、有毒气体扩散等事故后果模型计算的造成人员伤亡的范围，供应急救援参考。

16) 最大可信事故：在所有预测的概率不为零的事故中，对环境（或健康）危害最严重的重大事故。

17) 风险：发生特定危害事件的可能性以及发生事件后果严重性的结合。

18) 个人风险：假设人员长期处于某一场所且无保护，由于发生危险化学品事故而导致的死亡频率，单位为次每年。

19) 社会风险：群体（包括周边企业员工和公众）在危险区域承受某种程度伤害的频发程度，通常表示为大于或等于 N 人死亡的事故累计频率(F)，以累计频率和死亡人数之间关系的曲线图（F-N 曲线）来表示。

20) 防护目标：受化工园区危险化学品安全事故影响，化工园区外可能发生人员伤亡、财产损失的设施或场所。防护目标按设施或场所实际使用的

主要性质，分为高敏感防护目标、重要防护目标、一般防护目标。一般防护目标根据其规模分为一类防护目标、二类防护目标和三类防护目标。

21) 多米诺效应：园区内一个企业的危险源发生安全事故时可能会引起其他企业的危险源也相继发生安全事故，从而造成更大安全事故的现象。

22) 安全距离：包括外部安全防护距离、防火间距以及卫生防护距离。外部安全防护距离是指为了预防和减缓危险源潜在事故（火灾、爆炸和中毒等）对厂外保护目标的影响，在危险源与防护目标之间设置的间距或风险控制线。防火间距是指防止着火建筑在一定时间内引燃相邻建筑，便于消防扑救的间隔距离。卫生防护距离是指产生有害因素的部门（生产车间或作业场所）的边界至敏感区边界的最小距离。

23) 评价单元：根据被评价对象的实际情况和安全评价的需要而将被评价对象划分为一些相对独立部分（或系统）进行安全评价，其中每个相对独立部分称为评价单元。

24) 重要目标和敏感场所：重要目标和敏感场所包括城市建成区、人口密集区、重要设施等，内容如下：

高敏感场所（如学校、医院、幼儿园、养老院等）；

重要目标（如党政机关、军事管理区、文物保护单位等）；

特殊高密度场所（如大型体育场、大型交通枢纽等）

居住类高密度场所（如居民区、宾馆、度假村等）；

公众聚集类高密度场所（如办公场所、商场、饭店、娱乐场所等）；

重要的交通设施（机场、高速公路、重要航道、隧道、铁路干线等）。

1 安全评价概述

1.1 安全评价目的

本项目安全预评价是对项目存在的危险、有害因素进行定性、定量分析，得出项目发生危险、危害的可能性及其程度，以寻求最低事故率、最小职业危害、最少损失和最优安全投资收益。本次安全预评价主要目的如下：

1) 贯彻“安全第一、预防为主、综合治理”方针，为本项目的初步设计提供科学的依据，以利于提高建设项目的本质安全程度。

2) 分析和辨识本项目在建成投产后的运行过程中可能存在的主要危险、有害因素。

3) 对本项目完成后运行过程中固有危险、有害因素的控制手段进行预评价，同时预测其安全等级。

4) 根据预测、分析的结果，提出消除、预防或减弱本项目的危险性，提高本项目安全运行等级的对策措施。

5) 安全预评价的分析结果可以为本项目安全设计和安全生产综合管理部门实施监督、管理、检查提供依据；同时也可为建设单位安全管理系统化、标准化和科学化提供参考。

6) 为当地应急管理管理部门和政府相关部门对企业的监管提供客观的依据。

1.2 安全评价对象和范围

本报告主要就湖南新合新生物医药有限公司湖南新合新年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目（发酵部分）进行安全预评价，评价内容主要包括：湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目（发酵部分，1500 吨甾醇发酵物）的生产装置及配套的

公用工程、三废处理设施。不包括湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目（合成部分，520 吨甾体药物）装置设施和厂外运输以及环保方面的问题。

本报告依据已提供的图纸资料进行评价；评价后变更或新增的部分不在本报告评价范围内；生活设施和厂外运输环节的内容不在本报告评价范围内；涉及本项目的环保和职卫方面的问题，按当地相关部门的要求和国家有关规定和标准执行，不在本次评价范围内

本项目评价范围具体情况如下表 1.2-1。

表 1.2-1 本项目评价范围

序号	工程名称	内容及规模	备注	
一	主体工程			
1	发酵车间 F1	9 羟基 4 雄烯二酮 (9 α -OH-AD) 发酵, 年产 500 吨; 双降醇 (BA) 发酵, 年产 300 吨	厂房利旧、设备利旧	
2	发酵车间 F2	A 环降解物(δ -内酯)发酵, 年产 200 吨	厂房利旧、设备利旧	
3	发酵车间 F3	4 雄烯二酮 (4-AD) 发酵, 年产 200 吨; 11 羟基 4 雄烯二酮 (11 α -OH-AD) 发酵, 年产 300 吨	厂房新建、设备新增	
4	提取 1	4AD 后提取, 年产 200 吨	厂房利旧、设备利旧	
5	提取 2	11-OH-AD 后提取, 年产 300 吨	厂房利旧、设备利旧	
6	提取 3	A 环降解物后提取, 年产 200 吨	原合成 1 车间改造, 厂房利旧、设备改造	
7	提取 4	双降醇后提取, 年产 300 吨	原合成 2 车间改造, 厂房利旧、设备改造	
8	提取 5	9-OH-AD 后提取, 年产 500 吨	原合成 3 车间改造, 厂房利旧、设备改造	
9	提取 6		原合成 8 车间改造, 厂房利旧、设备改造	
二	储运工程			
1)	仓库	甲类库房	增加存放本项目涉及的硝酸钠	仓库利旧, 增储硝酸钠
		危废库房	全厂的危废存放区	危废库房利旧,
		产品仓库 C1	中间体及产品	依托原有

序号	工程名称	内容及规模	备注	
	产品仓库 C2	中间体及产品	依托原有	
	原料仓库 C3	存放葡萄糖、蛋白胨等原料	依托原有	
	原料仓库 C4	存放桶装液体原料	依托原有	
	原料仓库 C5	存放桶装液体原料	依托原有	
	发酵物质中转库 C7	存放植物甾醇等发酵使用原料	依托原有	
	五金设备库 C8	存放五金、劳保用品	依托原有	
2)	储罐区	液氮站	已建 2 台 50m ³ 的液氮储罐	依托原有
		甲类罐区	已建	依托原有
		发酵豆油罐区	已建, 储存发酵使用大豆油	依托原有
三	配套及公用工程			
1	综合楼	办公室、控制室	依托原有	
2	空压站	空压机组	依托原有	
3	冷冻站	冷冻机组	依托原有	
4	循环水站	已有 2400 立方循环水池及循环水泵 新建处理能力 1000m ³ /h 的凉水塔及增加配套的循环泵	依托原有、部分新建	
5	10kV 变电站	原有变压器八座。功率 8400KVA	依托原有, 新增 2 台 2000KVA 变压器	
6	事故应急池	1000 立方	依托原有	
7	初期雨水收集池	600 立方	依托原有	
8	消防水站	800 立方	依托原有	
9	门卫	物流门、保卫科	依托原有	
10	三废	污水处理设施、RTO、固废库等	依托原有	

新建 1 栋发酵车间、改建 4 栋合成车间为提取车间, 公辅设施在原有基础上少量新增。

1.3 评价工作经过和程序

遵照《中华人民共和国安全生产法》、《建设项目安全设施“三同时”监

督管理办法》（国家安全生产监督管理总局令第 36 号，2015 年修改）、《危险化学品建设项目安全监督管理办法》（国家安全生产监督管理总局令第 45 号，2015 年 79 号进行修改）等法律、法规的要求，确保项目建设工程中的安全设施与主体工程同时设计、同时施工、同时投入生产和使用，并将建设项目安全设施投资纳入工程概算。

受湖南新合新生物医药有限公司的委托，我公司承担本项目的安全预评价工作，编制该建设项目的安全预评价报告，经公司技术部审查并与委托单位交换意见后形成本项目安全预评价报告。

本项目安全预评价工作大体的程序如下：

1) 前期准备

明确被评价对象和范围，组建评价组，收集国内外相关法律法规、标准、规章、规范，收集并分析评价对象的基础资料、相关事故案例，对类比工程进行实地调查等内容。

2) 安全评价

（1）辨识与分析危险、有害因素

根据被评价的工程、系统的情况，识别和分析评价对象可能存在的各种危险、有害因素，分析危险、有害因素发生作用的途径及其变化规律。

（2）划分评价单元

在危险、有害因素识别和分析基础上，根据评价的需要，以自然条件、基本工艺条件、危险有害因素分布及状况、便于实施评价为原则，将建设项目划分为若干个评价单元。

（3）选择评价方法

根据被评价对象的特点，选择科学、合理、适用的定性、定量评价方法。

(4) 定性、定量评价

根据选择的评价方法，对危险、有害因素导致事故发生的可能性和严重程度进行定性、定量评价，以确定事故可能发生的部位、频率、严重程度等级及相关结果，为制定安全对策措施提供科学依据。

(5) 提出安全对策措施与建议

为保障评价对象建成或实施后能安全运行，应从评价对象的总图布置、功能分布、工艺流程、设施、设备、装置等方面提出安全技术对策措施；从评价对象的组织机构设置、人员管理、物料管理、应急救援管理等方面提出安全管理对策措施；从保证评价对象安全运行的需要提出其他安全对策措施。

(6) 做出评价结论

概括评价结果，给出评价对象在评价时的条件下与国家有关法律法规、标准、规章、规范的符合性结论，给出危险、有害因素引发各类事故的可能性及其严重程度的预测性结论，明确评价对象建成或实施后能否按期运行的结论。

3) 编制安全评价报告

具体安全预评价工作流程图如下图 1-1 所示：

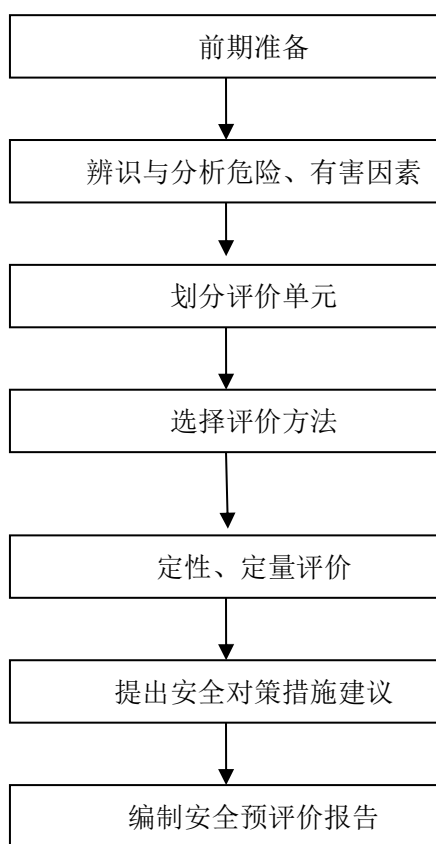


图 1-1 安全评价工作流程框图

第 2 章 建设项目概况

2.1 建设单位概况

建设单位：湖南新合新生物医药有限公司

企业性质：有限公司

法定代表人：刘喜荣

注册地点：湖南津市高新区

项目单位主要负责人：沈天成

投资额：4000 万元

湖南新合新生物医药有限公司是一家集甾体药物的研发、生产、销售于一体的具有产业集团性质的高新技术企业，是国内首家以植物甾醇为起始原料制备甾体激素药物中间体及原料药并实现工业化生产的企业。公司成立于 2013 年，原注册资本 2642 万元，主营业务包括甾体药物中间体及原料药的研发、生产和销售及相关产品的进出口业务。2014 年 3 月，公司完成了初步的资源整合，即以湖南新合新生物医药有限公司为母体，下辖湖南诺凯生物医药有限公司、湖南成大生物科技有限公司、北京科益丰生物科技发展有限公司、北京法莫斯达制药科技有限公司。2015 年 7 月，公司成功与河南利华制药有限公司实现资源整合，从而形成了科、工、贸一体的产业链体系。公司总部位于湖南省常德津市市，占地面积 160 亩，具有年产 300 余吨甾体激素药物关键中间体的生产能力。公司产品面向全球推广，已销售至美国、印度、西班牙等国家，初步形成了立足全国、延伸国外的产业化战略布局。

湖南新合新生物医药有限公司于 2023 年 10 月 14 日在常德市市场监督管理局变更登记，统一社会信用代码：914307810642225690，注册资金

5258.246500 万元，法定代表人：刘喜荣，注册地址：津市市嘉山工业新区，属有限责任公司。

湖南新合新生物医药有限公司属于甾体激素原料药生产企业，采用植物甾醇为起始原料通过生物发酵、生物酶解、化学合成得到甾体激素原料药及中间体，现有各类科技人员 150 余人，其中博士 2 人，硕士 20 人，本科 120 余人。湖南新合新生物医药有限公司在津市市高新技术产业开发区生物医药产业基地建有生物发酵和化学合成实验室，长期有 150 多人从事产品研发工作。

该公司为了提升产品品质，提高市场竞争能力，拟建设年产2020吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目，项目分两部分：

一部分是发酵项目，对湖南新合新生物医药有限公司现有生产区进行技术改造，配套建设1500吨甾醇发酵物系列：9羟基4雄烯二酮（9 α -OH-AD）、4雄烯二酮（4-AD）、双降醇（BA）、A环降解物(δ -内酯)、11羟基4雄烯二酮（11 α -OH-AD）发酵和提取生产线。

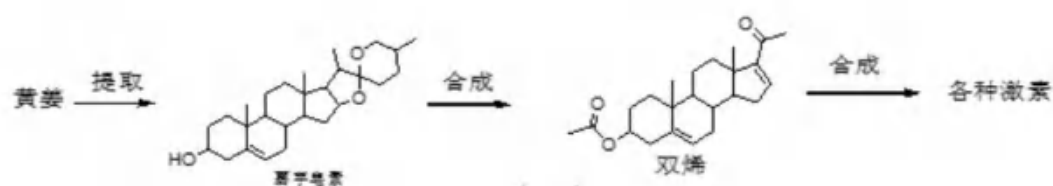
另一部分是合成部分，在控股子公司科益新西面，新建以化学合成为主的520吨下游产品生产性，形成年产60吨倍他米松环氧水解物(DB11)、60吨地塞米松环氧水解物(8DM)、10吨地米酯化物、80吨醋酸泼尼松、200吨DHEA、60吨酸性脱羧物，30吨4,9物，20吨三缩酮等甾体药物中间体的生产能力，配套相关设施设备。合成部分不在本次评价范围内。

2.2 项目的建设背景

甾体激素药物一方面对人体机能起着非常重要的调节作用，另一方面又对多种疾病有很好的治疗作用，如具有很强的抗炎、抗过敏、抗病毒、抗癌

和抗休克的药理作用，能改善蛋白质代谢、恢复和增强体力以及利尿降压。甾体激素药物已被广泛用于治疗风湿性关节炎、支气管哮喘、湿疹等皮肤病、过敏性休克、前列腺炎、爱迪森氏等内分泌疾病，也用于避孕、安胎、减轻女性更年期症状、手术麻醉等方面，还可用于预防冠心病、爱滋病、减肥等。我国药典已收载有 97 种甾体激素药物的原料药和制剂，是临床上不可缺少的一大类药品。

从上世纪五十年代起，我国开始甾体激素的生产，半个世纪中，我国采用的生产技术为黄姜路线，即用黄姜提取皂素，再合成双烯，再从双烯合成各种甾体激素。以下是已经使用半个多世纪的甾体激素生产路线：



黄姜为野生资源，原产于我国的湖南、湖北、贵州、重庆、四川、云南、陕西等省。因此资源的优势，我国为甾体激素生产和出口的大国。但通过几十年的采掘，野生资源已为数稀少。现在黄姜来源主要靠人工种植，有资料报道，全国有 100 多万亩左右的黄姜种植面积，年产皂素 1000 多吨，实际上随着市场变化以上数据波动很大。2009 年，我国出口甾体原料药和中间体 743 吨，几乎就能耗尽全部皂素资源。近年来，由于劳动力成本上升，黄姜生长周期长（两年一收）以及收购价格并不高等问题，造成了农民对黄姜种植的积极性下降，产量日趋减少。黄姜产量的严重不足，给下游生产企业的生存造成极大的压力。近年来，国家推行高质量发展，对环境的要求日益提高，原有黄姜—双烯生产路线粗放型及高污染特征已经不适合新常态的发展

要求，急需解决更环保、更稳定的原料问题，湖南新合新生物医药有限公司自 2012 年创建以来，在国内首家以生物法实现甾醇发酵至 4 大甾体关键中间体，并突破原有的甾体合成技术，实现甾醇工艺全路线的覆盖，短短的十年，成为行业内产业链最全，技术领先，产能最大的中间体及原料药的生产商。

植物甾醇也含有“甾体母核”。由于技术问题，很长一段时间里，植物甾醇在激素药物生产上一直没有得到使用。植物甾醇存在于食用油中，食用油精炼过程中有一个工序叫“脱臭”，其馏出物中含有大量的植物甾醇，各种植物油脱臭馏出物中植物甾醇含量如下：

表 1.1-1 植物油脱臭馏出物中植物甾醇含量

表 1.1-1 植物油脱臭馏出物中植物甾醇含量

馏出物	植物甾醇含量%	馏出物	植物甾醇含量%
大豆油	9-12	棕榈油	2
菜籽油	25	葵花籽油	0.8-1.2
米糠油	5-19	橄榄油	0.6
花生油	6		

有资料报道，我国每年约有 10 万吨的脱臭馏出物，可提取植物甾醇 1 万吨左右。现在全国有数十家企业提取植物甾醇，产品主要用于食品、化妆品的生产。

湖南新合新生物医药有限公司一直从事甾体激素原料药研发、生产，通过多年研究，筛选出国内外最先进的 MYCOBACTERIUM 菌种和生物发酵工艺技术，利用国内丰富的植物甾醇为起始原料，通过微生物发酵的方式，生产出了激素药物的重要中间体 4-AD、9 α -OH-AD、11 α -OH-AD、BA、ADD、A 环降解物等甾醇发酵物中间体，以及 SITOLACTONE（谷内酯）并进一步用于合成地塞米松、倍他米松、3-缩酮、酸性脱羧物等一系列的雄激素、

雌激素、孕激素以及皮质激素。

湖南新合新生物医药有限公司是行业内最大的中间体和原料药全产业链的生产商，年需求量：4-AD 约 600-700 吨， 9α -OH-AD 约 500 吨-600 吨， 11α -OH-AD 约 500 吨，BA 约 300 吨，A 环降解物 200 吨。

湖南新合新生物医药有限公司现有 2 名博士，20 名硕士和 120 多名本科毕业的科技研发人员长期进行甾体激素类药物研究和开发。到目前为止，已开发出三十多个以植物甾醇为起始原料的激素类品种的生产工艺，并申请了专利 20 多项。

为更加完善有效、整合这个国际化的原料药生产平台，有必要就集团公司的产品进行产业链的优化整合，并实现甾体激素原料药的产业化模式，建立高标准的甾体类药物的研发生产平台。

综上所述，本项目是在甾体激素的原料资源日益短缺，产业需求瓶颈日益突出的背景下，为解决资源利用、降低成本、改善环境的情况下提出来的，本项目的上马，将有如下重要意义：

(1) 找到具有潜力的甾体激素生产新资源，有利于解决我国甾体激素生产原料资源瓶颈问题，促进我国激素类医药产品生产快速发展。

(2) 有利于提高我国甾体激素生产水平，缩小与国际水平的差别。同时有利于新的激素品种的开发。

(3) 有利于农副产品的综合利用，提高农民的收入。

(4) 有利于增加地方财政收入和拓展就业渠道。

2.3 建设项目的提出及相关程序

1) 2023 年 8 月 23 日，湖南新合新生物医药有限公司取得了建设用地规

划许可证。

2) 2024 年 1 月 16 日, 本项目取得津市发展和改革委员会核发的《湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目备案证明》(津发改投[2024] 14 号)。本项目发酵部分, 是该项目的组成部分。

2.4 建设项目的选址及规划

2.4.1 规划的符合性

本项目为湖南新合新生物医药有限公司湖南新合新年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造发酵项目, 位于湖南省津市高新区。津市高新区属于湖南省第一批化工园区, 以生物医药、装备制造为主导产业, 适合发展食品加工、精细化工、建材和物流等配套产业。本项目属于精细化工项目(生物医药), 符合园区整体的规划, 是津市镇域总体规划的组成部分。

2.4.2 产业政策的符合性

本项目属于《产业结构调整目录》(2024年版)中第一类:“鼓励类”中“十三、医药”第1条“天然药物开发和生产, 药物生产过程中的膜分离、超临界萃取、新型结晶、手性合成、酶促合成、连续反应、系统控制等技术开发与应用”是国家和地方政府鼓励发展类项目, 符合国家、地方产业政策。

按照应急管理部办公厅关于印发《淘汰落后危险化学品安全生产工艺技术设备目录(第一批)的通知》(应急厅[2020] 38 号)、应急管理部办公厅关于印发《淘汰落后危险化学品安全生产工艺技术设备目录(第二批)》的通知(应急厅[2024] 86 号) 本项目不涉及到淘汰类的化工工艺和设备。

2.4.3 周边环境

湖南新合新生物医药有限公司位于津市市生物医药产业园区内, 位于孟

姜女大道以东，隔孟姜女大道西面是湖南康捷生物科技有限公司，沿江路西面，距澧水防洪大堤 120 米，支五路以南，隔支五路北面 50 米是污水处理厂，南面是湖南省津市鸿鹰生物工程有限公司，与湖南新合新生物医药有限公司相邻的建筑是丁类固体发酵车间（处于停产状态）。公司四邻周围 500 米内，无风景名胜区、自然保护区、国家重点文物保护单位、历史文化保护地，无生态敏感与脆弱区和社会关注敏感区，周边环境较好。

本项目是湖南新合新生物医药有限公司湖南新合新年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造发酵部分，具体见项目位置图。

2.5 建设项目的生产规模

2.5.1 建设内容

本项目建设内容包括：一栋发酵车间，改造 4 栋合成车间为 4 栋提取车间

表 2.5-1 本期主要改扩建内容

序号	工程名称	内容及规模	备注
一	主体工程		
1	发酵车间 F1	9 羟基 4 雄烯二酮 (9 α -OH-AD) 发酵，年产 500 吨；双降醇 (BA) 发酵，年产 300 吨	厂房利旧、设备利旧
2	发酵车间 F2	A 环降解物(δ -内酯)发酵，年产 200 吨	厂房利旧、设备利旧
3	发酵车间 F3	4 雄烯二酮 (4-AD) 发酵，年产 200 吨；11 羟基 4 雄烯二酮 (11 α -OH-AD) 发酵，年产 300 吨	厂房新建、设备新增
4	提取 1	4AD 后提取，年产 200 吨	厂房利旧、设备利旧
5	提取 2	11-OH-AD 后提取，年产 300 吨	厂房利旧、设备利旧
6	提取 3	A 环降解物后提取，年产 200 吨	原合成 1 车间改造，厂房利旧、设备改造
7	提取 4	双降醇后提取，年产 300 吨	原合成 2 车间改造，厂房利旧、设备改造
8	提取 5	9-OH-AD 后提取，年产 500 吨	原合成 3 车间改造，厂房利旧、设备改造

序号	工程名称	内容及规模	备注	
9	提取 6		原合成 8 车间改造, 厂房利旧、设备改造	
二	储运工程			
1)	仓库	甲类库房	增加存放本项目涉及的硝酸钠	仓库利旧, 增储硝酸钠
		危废库房	全厂的危废存放区	危废库房利旧,
		产品仓库 C1	中间体及产品	依托原有
		产品仓库 C2	中间体及产品	依托原有
		原料仓库 C3	存放葡萄糖、蛋白胨等原料	依托原有
		原料仓库 C4	存放桶装液体原料	依托原有
		原料仓库 C5	存放桶装液体原料	依托原有
		发酵物质中转库 C7	存放植物甾醇等发酵使用原料	依托原有
		五金设备库 C8	存放五金、劳保用品	依托原有
2)	储罐区	液氮站	已建 2 台 50m ³ 的液氮储罐	依托原有
		甲类罐区	已建	依托原有
		发酵豆油罐区	已建, 储存发酵使用大豆油	依托原有
三	配套及公用工程			
1	综合楼	办公室、控制室	依托原有	
2	空压站	空压机组	依托原有	
3	冷冻站	冷冻机组	依托原有	
4	循环水站	已有 2400 立方循环水池及循环水泵 新建处理能力 1000m ³ /h 的凉水塔及增加配套的循环泵	依托原有、部分新建	
5	10kV 变电站	原有变压器八座。功率 8400KVA	依托原有, 新增 2 台 2000KVA 变压器	
6	事故应急池	1000 立方	依托原有	
7	初期雨水收集池	600 立方	依托原有	
8	消防水站	800 立方	依托原有	
9	门卫	物流门、保卫科	依托原有	

序号	工程名称	内容及规模	备注
10	三废	污水处理设施、RTO、固废库等	依托原有

主体工程组成：新建 1 栋发酵车间、改建 4 栋提取车间；

新建处理能力 1000m³/h 的凉水塔及增加配套的循环泵，新增两座 2000KVA 变压器。

2.5.2 主要产品及生产规模

2.5.2.1 生产规模

本项目建成后，将形成年产 1500 吨甾醇发酵物系列产品：9 羟基 4 雄烯二酮（9 α -OH-AD）、4 雄烯二酮（4-AD）、双降醇（BA）、A 环降解物（ δ -内酯）、11 羟基 4 雄烯二酮（11 α -OH-AD）。原有 300 吨甾体药物生产线，仅保留合成车间 8，生产能力 90 吨。

表 2.5-3 项目发酵部分产品方案

序号	产品名称	产量（吨/年）	是否危化品	备注
1	9 羟基 4 雄烯二酮 (9 α -OH-AD)	500	否	产品
2	4 雄烯二酮 (4-AD)	200	否	产品
3	双降醇 (BA)	300	否	产品
4	A 环降解物 (δ -内酯)	200	否	产品
5	11 羟基 4 雄烯二酮 (11 α -OH-AD)	300	否	产品

表 2.5-4 原有项目产品保留方案

序号	产品名称	产量（吨/年）	是否危化品	备注
1	去氢表雄酮	55	否	产品
2	曲安奈德	5	否	产品
3	甲基泼尼松龙	5	否	产品
4	群勃龙醋酸酯	5	否	产品

序号	产品名称	产量（吨/年）	是否危化品	备注
5	美仑孕酮	5	否	产品
6	左炔孕酮	10	否	产品
7	乙基孕酮	5	否	产品

2.5.2 项目性质

年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造项目发酵部分 1500 吨甾醇项目属于改扩建项目。

2.6 建设项目总平面布置及土建

2.6.1 总平面布置

根据场地基本技术条件，在满足防火、安全、卫生、环保等要求的前提下，综合考虑各主要生产装置和辅助设施的功能和特点，因地制宜，合理进行布置，力求做到功能分区明确、工艺流程顺畅、运输方便、空间组织合理、厂区环境优美，节约用地，减少投资。

1) 总平面布置应在全厂总体规划的基础上，在保证生产工艺流程和运输路线顺畅的前提下，合理布局，节约用地。

2) 遵守国家有关总图运输规范、规定，根据生产流程、防火、卫生、厂内外运输、施工及检修等要求进行总平面布置。贮运设施的布置根据物料的性质、数量、包装及运输方式等条件，按不同类别相对集中布置，为工厂管理创造方便条件。

3) 满足工艺流程要求，做到布局简洁合理，分区明确。根据装置原料供应的上下游关系和产品的关联性，结合生产流程、物料流向，总图布置做到物流顺畅和管理方便。

4) 结合当地的地理环境及气象条件, 合理地利用地形, 做好环境保护。

根据上述总平面布置原则和现有厂区用地现状, 总平面布置如下:

本项目新增发酵车间 3 位于厂区西部。本项目的总平面布置具体见附图——总平面布置图。

2.6.2 土建

根据国家质量技术监督局 2016 年 6 月 1 日发布的《中国地震动参数区划图》GB18306-2015 查得: 津市地震动峰值加速度为 0.10, 地震动反应谱特性周期为 0.35s, 对应地震烈度为 7 度。

表 2.6-1 建构筑物情况一览表

序号	建（构筑物）名称	占地面积(m ²)	建筑面积(m ²)	层数	耐火等级	火灾类别	结构形式	备注
1	提取车间 3	994.5	994.5	1	二级	甲类	框架	改建
2	提取车间 4	994.5	994.5	1	二级	甲类	框架	改建
3	提取车间 5	994.5	994.5	1	二级	甲类	框架	改建
4	合成车间	994.5	994.5	1	二级	甲类	框架	原有（本项目不涉及）
5	提取车间 6	780	780	1	二级	甲类	框架	改建
6	成品仓库 C1	600	1800	3	二级	丙类	框架	原有
7	成品仓库 C2	780	2340	3	二级	丙类	框架	新建
8	原料仓库 C3	780	2340	3	二级	丙类	框架	原有
9	原料仓库 C4	745	745	1	二级	甲类	框架	原有

10	原料仓库 C5	745	745	1	二级	甲类	框架	原有
11	污水处理中心	1430	1430	1	二级	丙类	混凝土	原有
12	污水预处理车间	994.5	994.5	1	二级	丙类	框架	原有
13	污水预处理装置区	412.5	412.5	1	二级	丙类	钢构	原有
14	发酵车间 1	1372	4116	3	二级	丙类	框架	原有
15	环保楼	723	1446	2	二级	戊类	框架	原有
16	发酵物料中转库 C7	771.2	771.2	1	二级	丙类	钢构	原有
17	发酵车间 2	768	3840	5	二级	丙类	框架	原有
18	发酵车间 3	768	3840	5	二级	丙类	框架	新建
19	精干包车间 1	994.5	2700	3	二级	丙类	框架	原有（本项目不涉及）
20	固废暂存间	720	720	1	二级	丙类	钢构	原有

21	烘料中心 G1	994.5	994.5	1	二级	丙类	钢构	原有
22	提取车间 1	994.5	994.5	1	二级	甲类	框架	原有
23	提取车间 2	994.5	994.5	1	二级	甲类	钢构	原有
24	动力车间 D1	994.5	994.5	1	二级	戊类	框架	原有
25	动力车间 D2	792	792	1	二级	丁类	框架	原有
26	综合楼	900	3600	4	二级	民建	砖混	原有
27	食堂	432	1296	3	二级	民建	砖混	原有
28	设备仓库 C8	1971	1971	1	二级	戊类	框架	原有
29	甲类仓库	180	180	1	二级	甲类	框架	原有
30	中转物料 C6	721	721	1	二级	丙类	框架	原有（本项目不涉及）
31	RTO 装置区	529	529	1	二级	丙类	框架	原有
32	工具间	306	306	1	二级	丁类	砖混	原有

注：发酵车间有少量硝酸钠（乙类、0.3 吨），使用场所在一楼配料罐，配料罐占地面积 2m²，占发酵车间占地面积不到 0.2%，不改变发酵车间丙类性质。

2.7 建设项目涉及的主要原辅材料

本项目涉及的原辅材料详见下表：

表 2.7-1 主要原辅料及储存情况

序号	原辅料名称	最大储存量	年使用量 (t)	储存方式	形态	储存位置	备注
1	植物甾醇	100	3610	袋包	固体	C2(成品仓库)	
2	活性炭	5	17.93	袋包	固体	C3(原料仓库)	
3	氢氧化钠	10	29.525	袋包	固体	C3(原料仓库)	
4	酵母浸粉	20	191.203	袋包	固体	C3(原料仓库)	
5	磷酸二氢钾	10	39.7288	袋包	固体	C3(原料仓库)	
6	磷酸氢二铵	2	1.2754	袋包	固体	C3(原料仓库)	
7	磷酸氢二钠	10	32.8842	袋包	固体	C3(原料仓库)	
8	硫酸铵	5	11.025	袋包	固体	C3(原料仓库)	
9	硫酸镁	5	8.6304	袋包	固体	C3(原料仓库)	
10	氯化钾	3	2.376	袋包	固体	C3(原料仓库)	
11	葡萄糖	50	480.45	袋包	固体	C3(原料仓库)	
12	七水硫酸镁	5	6.587	袋包	固体	C3(原料仓库)	
13	次氯酸钠溶液 (10%)	1	6.8	桶装	液体	C3(原料仓库)	
14	豆油	200	4704.72	罐装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
15	分散剂	10	221.25	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
16	甘油	5	3.276	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
17	酵母膏	5	61.264	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	

18	卵磷脂	5	45.3	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
19	吐温 80	10	147.76	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
20	消泡剂	5	94.2936	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
21	絮凝剂	5	28.24	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
22	玉米浆	60	596.648	罐装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
23	硫酸 (98%)	55.2	140.4662	储罐	液体	罐区	与保留产品共用, 不增加储量
24	丙酮	75.8	718.39	储罐	液体	罐区	与保留产品共用, 不增加储量
25	甲醇	76.8	2286.17	储罐	液体	罐区	与保留产品共用, 不增加储量
26	酒精	75.8	1.87	储罐	液体	罐区	与保留产品共用, 不增加储量
27	盐酸 (32%)	35.7	1.87	储罐	液体	罐区	与保留产品共用, 不增加储量
28	乙酸乙酯	43.2	246.91	储罐	液体	罐区	与保留产品共用, 不增加储量
29	硝酸钠	6.8	23.08	袋包	固体	甲类库	
30	液氮	80.8	500	储罐	液体	液氮罐区	与保留产品共用, 不增加储量

表 2.7-2 保留产品原材料及储存情况

序号	原辅料名称	最大储存量	年使用量 (t)	储存方式	形态	储存位置	备注
1	NCMH-1	2	6	袋包	固体	C2(成品仓库)	
2	4AD	10	64	袋包	固体	C2(成品仓库)	
3	NC-E	2	8	袋包	固体	C2(成品仓库)	
4	NCD2 (缩酮物)	2	6	袋包	固体	C2(成品仓库)	
5	锂氨物	5	12	袋包	固体	C2(成品仓库)	
6	碳酸钠	3	2.48	袋包	固体	C3(原料仓库)	
7	咪唑	3	2.54	袋包	固体	C3(原料仓库)	
8	氢氧化钠	5	4.5	袋包	固体	C3(原料仓库)	
9	醋酸钾	5	3.99	袋包	固体	C3(原料仓库)	
10	碘化钾	0.5	0.16	袋包	固体	C3(原料仓库)	

111	四丁基溴化铵	0.5	0.16	袋包	固体	C3(原料仓库)	
12	对甲苯磺酸	5	27.5	袋包	固体	C3(原料仓库)	
13	氢氧化钾	5	14	袋包	固体	C3(原料仓库)	
14	碳酸钾	5	5	袋包	固体	C3(原料仓库)	
15	氢氧化钠	5	4.5	袋包	固体	C3(原料仓库)	
16	叔丁醇钾	5	3	袋包	固体	C3(原料仓库)	
17	氯化钠	5	2	袋包	固体	C3(原料仓库)	
18	环氧物	3	6	袋包	固体	C3(原料仓库)	
19	异丙醇铝	2	4	袋包	固体	C3(原料仓库)	
20	无水醋酸钠	1	0.5	袋包	固体	C3(原料仓库)	
21	乙基锂氨物	3	6	袋包	固体	C3(原料仓库)	
22	三苯基膦甲基 氢溴酸盐	5	8	袋包	固体	C3(原料仓库)	
23	四氢呋喃	20	230	桶装	液体	C4(原料仓库)-101	
24	吡啶	5	25	桶装	液体	C4(原料仓库)-101	
25	二异丙胺	5	8.83	桶装	液体	C4(原料仓库)-103-106	
26	乙二醇	5	82	桶装	液体	C4(原料仓库)-103-106	
27	三乙胺	5	10.5	桶装	液体	C4(原料仓库)-103-106	
28	亚硫酸	5	5	桶装	液体	C4(原料仓库)-103-106	
29	叔丁醇	2	4	桶装	液体	C4(原料仓库)-103-106	
30	N-甲基苯胺	1	1	桶装	液体	C4(原料仓库)-103-106	
31	氯甲基二甲基 氯硅烷	2	5.35	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
32	苯乙烯	5	3.2	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
33	碳酸钾水溶液	5	26.79	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
35	乙二硫醇	3	3	桶装	液体	C5(原料仓库)-101-104	
35	醋酐	10	100	桶装	液体	C5(原料仓库)-102	
36	甲基叔丁基醚	5	19.95	桶装	液体	C5(原料仓库)-103-106	

37	冰醋酸	3	6.89	桶装	液体	C5(原料仓库)-103-106	
38	原甲酸三乙酯	10	105	桶装	液体	C5(原料仓库)-103-106	
39	环己烷	3	12.5	桶装	液体	C5(原料仓库)-103-106	
40	高氯酸	2	2	桶装	液体	C5(原料仓库)-105	
41	盐酸	35.7	21.13	储罐	液体	罐区	
42	二氯甲烷	20	165	桶装	液体	C5(原料仓库)-102	
43	硫酸(98%)	55.2	112	储罐	液体	罐区	
44	乙酸乙酯	43.2	79.74	储罐	液体	罐区	
45	甲醇	76.8	266.7	储罐	液体	罐区	
46	乙醇	75.8	1091	储罐	液体	罐区	
47	丙酮	75.8	342	储罐	液体	罐区	
48	DMF	45.5	52	储罐	液体	罐区	
49	甲苯	41.76	113	储罐	液体	罐区	
50	液氮	80.8	300	储罐	液体	液氮罐区	

2.7.3 甲类库房物料的储存情况

该公司已建的甲类库房占地面积为180m²，均分为3个防火分区。

甲类库房分区一主要用来存放原有项目原料镁粉和金属锂，分区二用来存放本项目硝酸钠，分区三用来存放原有项目氢气等。扩改完成后，原料镁粉、金属锂、氢气不再使用。

2.7.4 危废库房物料的储存情况

本项目的危废库房主要用来存放原有产生的废包装材料、废水处理污泥和厂区内的其他危险固废。

表 2.7-3 危废库储存危废一览表

名称	代码	类别	形态
废溶剂	900-402-06	HW06	液态
反应残渣	271-001-02	HW02	固态
废活性炭	271-004-02	HW02	固态
废矿物油	900-217-08	HW08	液态
废包装物	900-041-49	HW49	固态
实验室废液	900-047-49	HW49	液态
提取滤饼	271-001-02	HW02	固态
剩余污泥	900-046-49	HW49	固态

2.8 建设项目采用的主要技术水平

2.8.1 建设项目的工艺技术的来源及可靠性

1、技术来源及知识产权

本项目生产技术属于湖南新合新生物医药有限公司研发的专利技术，知识产权属自有。已在湖南新合新生物医药有限公司下属子公司湖大科技园、津市市、安化县生产研发基地完成生产工艺和质量标准研究工作，并均已进行了规模化生产验证，技术自有、先进、成熟。

2、主要技术特点

湖南新合新生物医药有限公司积极投身于植物甾醇生产甾体激素的系列产品开发之中，取得了举世瞩目的研发成果。概括地说，主要有两个方面，一是利用植物甾醇进行生物发酵，得到了多个有用的甾醇发酵中间体；二是利用这些中间体进行合成研究，得到了多个甾体激素或更重要的中间体。这两方面的工作湖南新合新生物医药有限公司不仅完成了小试、中试放大，而且已经完成了工业规模化生产，生产技术成熟可靠，生产工艺绿色环保，安全可靠，使植物甾醇生产甾体激素的新路线达到了工业化水平，也走在了世界的前列。

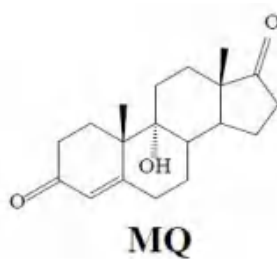
2.8.2 建设项目的生产工艺流程简介

2.8.2 建设项目的生产工艺流程简介

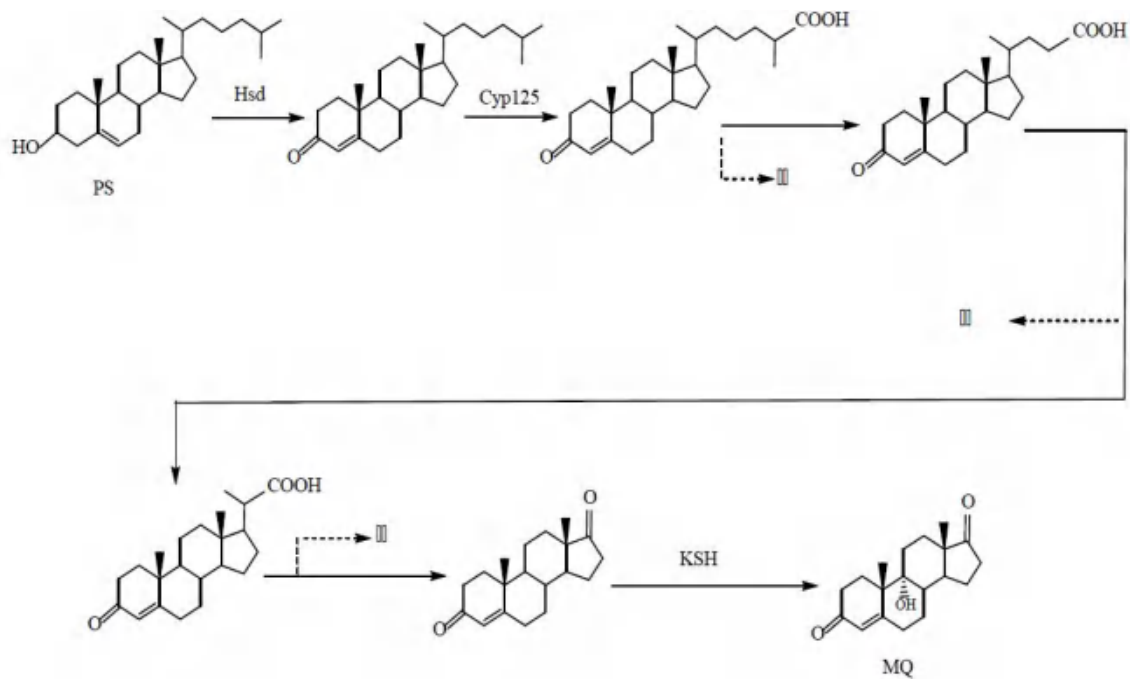
2.8.2.1 9-羟基雄烯二酮

1、化学结构：

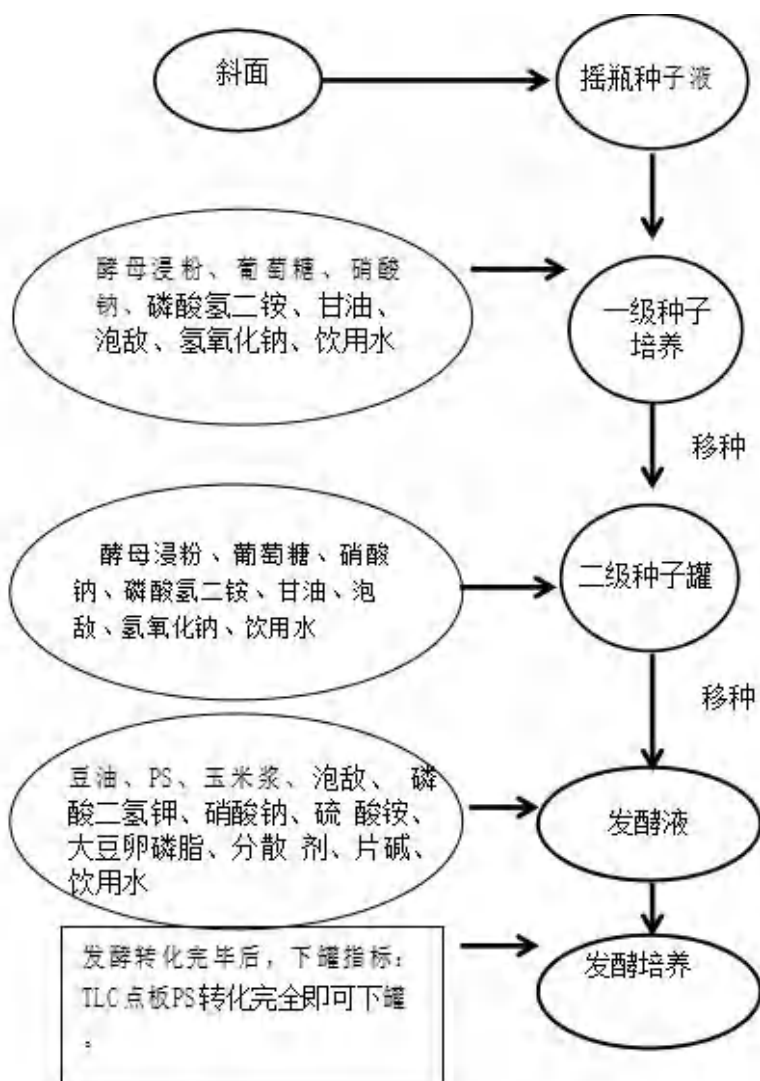
分子式： $C_{19}H_{26}O_3$ 结构式：  相对分子量： 302.41



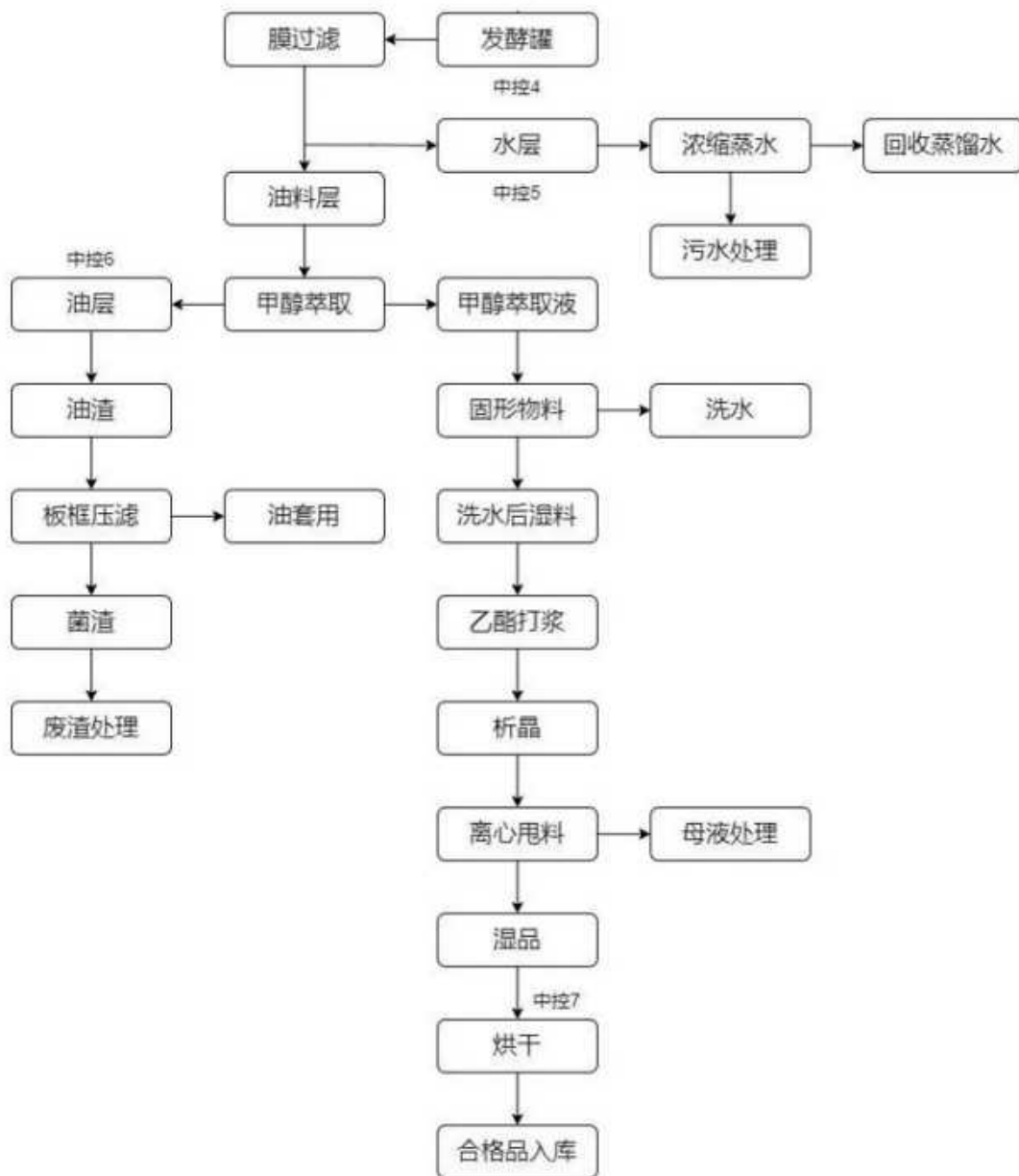
2、产品转化路线：



3、 发酵工艺流程图：



4、提取工艺流程图：



5、生产工艺过程：

9a-OH-AD 是生产甾体激素类原料药的重要中间体。生产上以植物甾醇 (PS) 为原料，采用耻垢分枝杆菌菌种，用生物发酵法修饰甾醇分子得到 9a-OH-AD。

(1) 一级种子罐

1) 一级种子罐培养基配比

序号	原料名称	配比	1500L 罐投料 (kg)
1	葡萄糖	1.0%	10
2	酵母浸粉	1.0%	10
3	硝酸钠	0.54%	5.4
4	磷酸氢二铵	0.06%	0.6
5	消泡剂 PPE	0.02%	0.2
6	氢氧化钠	适量	PH 消前 8.0
7	饮用水	打料 (消前) 体积	消前体积 500L
		计料 (消后) 体积	消后体积 600L

2) 一级种子罐灭菌及接种

i. 培养基配制

按工艺通知，备好一级种子空罐，打开罐盖，加水至底层搅拌淹没，然后边 搅拌边依次加入上表中培养基 1-5 项，再加水至消前体积的 80%，调 PH 至 7.2~ 8.0。用饮用水将管壁上残留的料冲洗干净，最后加水至消前体积。

ii. 灭菌

盖好罐盖，先夹套升温至 85-90°C，然后直接进蒸汽升温至 121-123°C，保持罐内压力 0.10~0.12MPa，灭菌 30-40min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开夹套降温水降温至 32±1°C 左右，罐内压力保持在 0.1±0.01MPa，准备接种。

iii. 接种

降温至规定温度后通知菌种室人员准备接种。接种方式为火焰接种，在接种口上粘上酒精，点燃火圈，先关闭接种口控制阀，旋动接种帽，排掉接种罐内压力后，迅速打开接种口，然后在火焰上方打开种子瓶，快速将瓶中的种子液倒入接种罐中，注意不要溢出，倒完后，立即关闭接种帽，打开接种控制阀，确认种子液流入种子罐内后关闭接种控制阀，调节好进排气，保持罐压在 $0.05\pm 0.01\text{MPa}$ ，罐温 $32\pm 1^\circ\text{C}$ 进行培养。

3) 一级种子罐培养

i. 一级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	罐压	搅拌转速	培养时间
1500L	$32\pm 1^\circ\text{C}$	30-60m/h (1:0.5-0.9)	$0.05\pm 0.01\text{MPa}$	固定转速开启即可	72h

注：一级种子罐有时因泡沫起涨，开加压阀，控制罐压在 0.1MPa 以下。

一级种子罐接种后 18h 开始取样，之后每隔 12h 取样进行检测，当一级种子液达到以下条件时，则准备移种。

ii. 一级种子罐移种条件

种子罐	种龄	PH	目测	镜检情况
一级种子罐	$\geq 48\text{h}$	≥ 6.7	经沉降，上层清亮，种子瓶底覆盖率 $\geq 50\%$	无杂菌

(2) 二级种子罐

1) 二级种子罐培养基配比

序号	名称	配比	15m^3 二级罐 投料 (kg)
1	硝酸钠	0.637%	63.7
2	磷酸二氢钾	0.1%	10
3	磷酸氢二钠	0.2%	20
4	七水硫酸镁	0.08%	8
5	氯化钾	0.02%	2
6	葡萄糖	0.6%	60
7	酵母膏	1.0%	100
8	消泡剂 PPE	0.05%	5

9	氢氧化钠	约 0.10%	10.0kg 左右
10	饮用水	投料（消前）体积	消前 9m ³
		计料（消后）体积	消后 10m ³

2) 二级种子罐灭菌及移种

i. 培养基配制

按工艺通知，备好二级种子空罐，打开罐盖，加水至消前体积，然后边搅拌边依次加入上表中培养基 1-8 项，再加水至消前体积的 80%，缓慢加片碱调 PH 至 7.8~8.2，PH 值调整好后，用饮用水将管壁上残留的料冲洗干净，加水至消前体积。

ii. 灭菌

盖好罐盖，先蛇管升温至 85-90℃，然后直接进蒸汽升温至 121-123℃，保持罐内压力 0.10~0.12MPa，灭菌 30-40min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压

力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开蛇管降温水降温至 32±1℃左右，罐内压力保持在 0.1±0.01MPa，准备移种。

iii. 移种

取样检测确认一级种子罐移种指标。

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力 0.2-0.3 MPa，灭菌 60~70min，然后将一级种子罐压力升至 0.10-0.15MPa，二级种子罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料，压料完毕关闭二级种子罐移种阀门，清理移种管道。

3) 二级种子罐培养

i. 二级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	转速	罐压	培养时 间
15m ³	32±1 °C	270-400m ³ /h (1:0.5-0.8)	固定转速开启即可	0.05± 0.01MPa	40-72h

注：二级种子罐有时因泡沫起涨，开加压阀控制，罐压在 0.1MPa 以下。

二级种子罐接种后 18h 开始取样，之后每隔 12h 取样进行检测，当一级种子液达到以下条件时，则准备移种。

ii.二级种子罐移种条件

种子罐	种龄	PH	目测	镜检情况
二级种子罐	≥40h	≥7.2	经沉降，上层清亮，种子瓶底覆盖率≥50%	无杂菌

(3) 发酵罐

1) 发酵罐培养基配比

物料序号	原料名称	配比	138m ³ 罐投料 (kg)
1	葡萄糖	0.48%	432
2	酵母浸粉	1.20%	1080
3	硝酸钠	0.67%	567
4	磷酸二氢钾	0.10%	86.4
5	磷酸氢二钠	0.06%	57.6
6	硫酸镁	0.04%	36
7	吐温 80	1.00%	900
8	分散剂	1.50%	1350
9	卵磷脂	0.30%	270
10	大豆油	18.00%	16200
11	PS	8.00%	7200
12	消泡剂	0.50%	450
13	氢氧化钠	适量	PH消前8.0
14	饮用水	投料 (消前) 体积	消前70.0m ³
		计料 (培养) 体积	接种后90.0m ³

2) 发酵罐灭菌移种过程

i.培养基配制

按工艺通知，在均质乳化罐中投入通 7-9 项、PS、5 倍 PS 重量的饮

用水，乳化 2-4h，至 PS 手触细腻无颗粒感。启动打料泵打料至乳化液中转罐，加适量水清洗均质乳化罐，并将清洗水打入乳化液中转罐。

按工艺通知，备好发酵空罐。打开罐盖，插入打料管，通知配料。配料工接工艺通知后，在配料罐中加水至搅拌淹没，边搅拌依加入上表中 1-6 项，启动打料泵打料至发酵罐。打料完毕，加适量水清洗配料罐，并将清洗水打入发酵罐。在发酵罐中加水至要求体积，缓慢加片碱调 PH 至 7.6-8.4，搅拌 10min 后复测一次，PH 值符合要求。开油泵将大豆油经过计量罐泵入发酵罐，打油完毕，加适量水清洗配料罐，并将清洗水打入发酵罐。开乳化液中转泵将中转罐中备好的乳化液泵入发酵罐，打料完毕，加适量水清洗中转罐，并将清洗水打入发酵罐。

ii. 灭菌

投料完毕，用水冲洗罐壁、蛇管，定容至消前体积。开搅拌用蛇管升温预热至 85-90℃，然后直接进蒸汽升温至 123-125℃，保持罐内压力 0.12~0.13MPa，灭菌 60min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，用蛇管降温水降温至 33±1℃左右，罐内压力保持在 0.1±0.01MPa，准备移种。

iii. 移种

取样检测确认二级种子罐移种指标。

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力 0.2-0.3 MPa，灭菌 60~70min，然后将二级种子罐压力升至 0.10-0.15MPa，发酵罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料，压料完毕关闭发酵罐移种阀门，清理移种管道。

3) 发酵罐培养条件

转化条件

罐型号	温度	空气流量	转速	罐压
138m ³	33±1℃	1500-2700 m/h (1:0.28-0.5)	80-100r/min	0.05±0.01MPa

转化进行至 12h 时开始取样，之后每隔 12h 取样进行检测，转化进行至 60h 时，进行 TLC 检测，TLC 点板结果显示 PS 还剩约 20% 时，开始送检液相检测，当 TLC 结果显示 PS 转化完全时，准备放罐。正常情况下，放罐 4-AD 浓度 \geq PS 投料比 $\times 100 \times 5$ mg/ml。

4) 发酵罐放罐

i. 直接放罐

接放罐通知后，关闭该发酵罐进回水。核对放罐管路，无误后，停发酵罐搅拌，用无菌空气将发酵液压至备好的接收罐中，计量好体积。

ii. 灭活处理

遇到特殊情况，需要第二天放罐的，应将发酵液灭活处理。卸掉罐上压力，降低搅拌速度，用蛇管蒸汽将发酵液加热至 85-90℃，保温 40-60min，停搅拌。

(4) 提取工段 1) 陶瓷膜分离

备好接收罐和陶瓷膜系统。接发酵液至接收罐，保持搅拌状态，打入陶瓷膜系统中，通过连续循环打料，将发酵液分离为膜滤液（水相）和浓缩液（油料相）。油料相泵入浓水釜处理，膜滤液（水相）为工艺废水，去环保车间处理。

2) 油料相浓缩去水

将浓水釜中油料相升温，先负压浓缩至 75℃，待馏出水明显减少后，

将浓缩温度升至 110°C，直至釜内为半油半固形态，停止浓缩。转移至萃取釜中。

3) 甲醇萃取

在萃取釜中，往油料层中加入 2.5-3.0v 的甲醇，温度维持在 30-40°C，搅拌 ≥ 0.5 h，静置 ≥ 0.5 h，下层油层转入二次甲醇萃取罐，上层甲醇相泵入甲醇萃取液中转罐。依上述方法进行二次、三次、四次萃取，取第三次萃取的下层油样液相检测 9a-OH-AD 残留浓度应 $\leq 0.1\%$ ，合格后，分层，将下层油层泵入油浓缩釜，上层甲醇层留在罐中套用至下批油料萃取。否则，依上述方法再进行第四次萃取。

4) 甲醇浓缩

将中转罐中甲醇萃取液泵入单效浓缩器，减压浓缩至 1/3 体积，静置 ≥ 1 h；分出底层的油，将其套回至下次油料萃取。分油后的料液转至小体积甲醇浓缩釜，继续浓缩至小体积，然后合并至同一个釜，继续浓缩至无甲醇。加入 2-2.5 份的乙酸乙酯，搅拌转入析晶釜。

5) 乙酸乙酯溶料析晶

料液转至析晶釜后，升温至 75-80°C，回流溶清时间 ≥ 1 h，随后降温至 0-5°C，搅拌析晶 ≥ 4 h。

6) 离心

放料离心，母液抽至母液釜，甩干后，每台离心机滤饼用 20-30L 低温乙酸乙酯淋洗，再次甩干后，停机出料。

7) 干燥

将离心后的湿料送入螺带干燥器，开启真空和尾气冷凝器，通过热水供

热搅拌升温，控制温度为60-70℃，时间 8h 以上，干燥后出料装袋，取样检测。

8) 中控检测入库

干燥后，取样，送检（标准纯度 $\geq 96\%$ ），中控合格，送仓库；中控不合格，则再用乙酸乙酯打浆一遍。往析晶釜中抽入1.0v 乙酸乙酯（以9a-OH-AD 干品计），再投入 9a-OH-AD干品，升温至 75-80℃，回流打浆 $\geq 2\text{h}$ 。打浆结束，降温至20-25℃，停搅拌，静置 $\geq 4\text{h}$ ，离心，烘料，装袋。将检测合格后的产品用两层 聚乙烯塑料袋，外套一层编织袋包装成 25kg 规格，扎好扎带，贴好标签，入库。

4.2.2 4 雄烯二酮（4-AD）

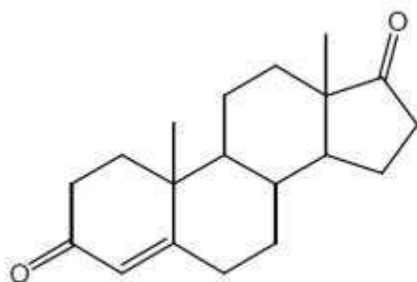
2.8.2.2: 4-雄烯二酮

1、化学结构

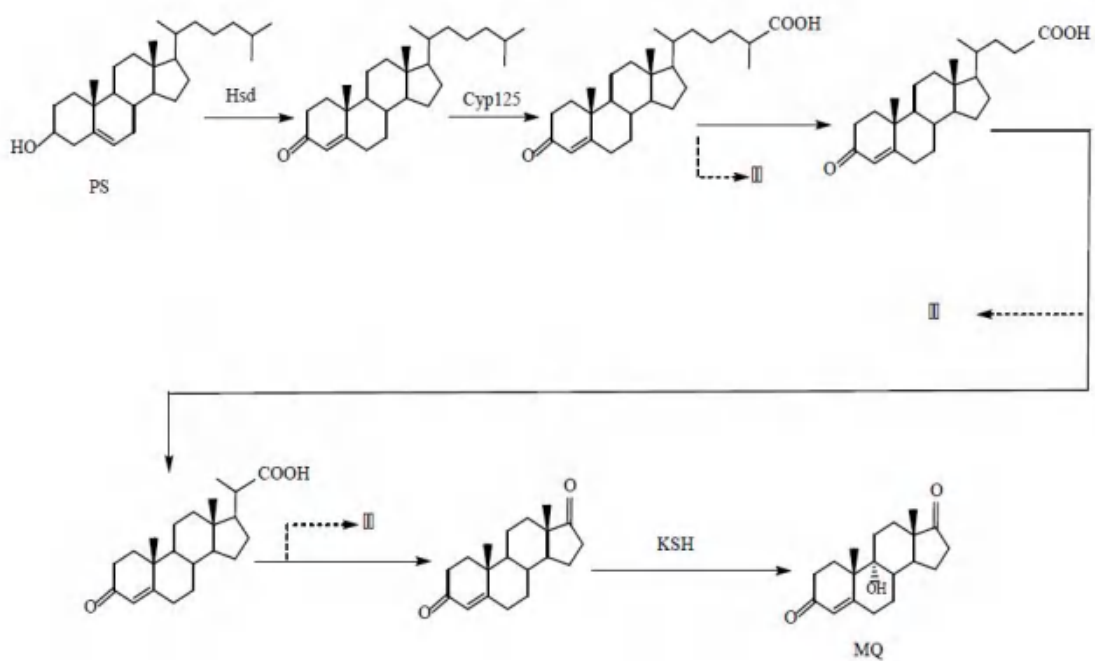
分子式： $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$

相对分子量： 286.41

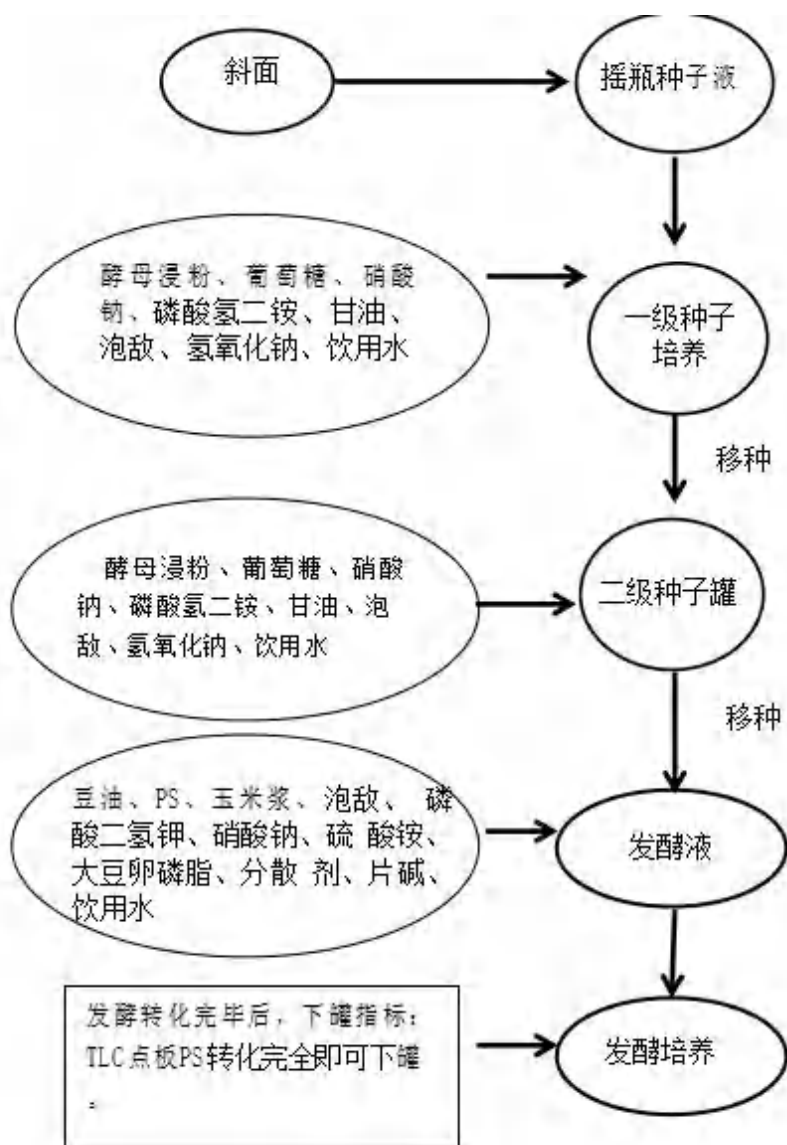
结构式：



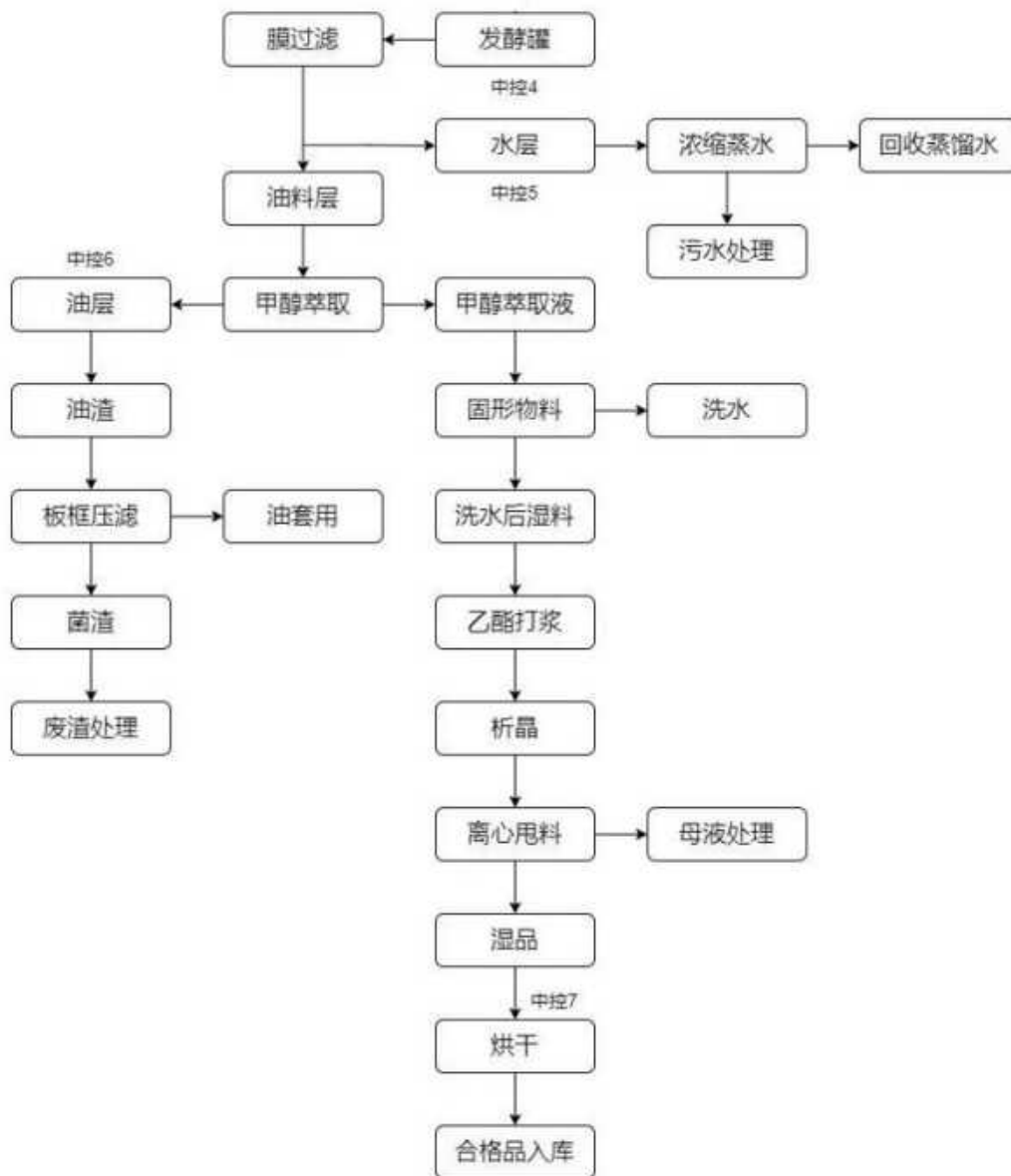
2、转化路线



3、发酵工艺流程图



4、 提取工艺流程图：



5、 生产工艺过程

4-AD 是生产甾体激素类原料药的重要中间体。生产上以植物甾醇（PS）为 原料，采用耻垢分枝杆菌菌种，用生物发酵法修饰甾醇分子得到 4-AD。

（1）一级种子罐

1) 一级种子罐培养基配比

序号	原料名称	配比	1000L 罐投料 (kg)
1	葡萄糖	1.0%	6

2	酵母浸粉	1.0%	6
3	硝酸钠	0.54%	3.2
4	磷酸氢二铵	0.06%	0.36
5	消泡剂 PPE	0.02%	0.12
6	氢氧化钠	适量	PH 消前 8.0
7	饮用水	打料（消前）体积	消前体积 500L
		计料（消后）体积	消后体积 600L

2) 一级种子罐灭菌及接种

i.培养基配制

按工艺通知，备好一级种子空罐，打开罐盖，加水至底层搅拌淹没，然后边 搅拌边依次加入上表中培养基 1-5 项，再加水至消前体积的 80%，调 PH 至 7.2~ 8.0。用饮用水将管壁上残留的料冲洗干净，最后加水至消前体积。

ii.灭菌

盖好罐盖，先夹套升温至 85-90℃，然后直接进蒸汽升温至 121-123℃，保持罐内压力 0.10~0.12MPa，灭菌 30-40min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开夹套降温水降温至 32±1℃左右，罐内压力保持在 0.1±0.01MPa，准备接种。

iii.接种

降温至规定温度后通知菌种室人员准备接种。接种方式为火焰接种，在接种口粘上酒精，点燃火圈，先关闭接种口控制阀，旋动接种帽，排掉接种罐内压力后，迅速打开接种口，然后在火焰上方打开种子瓶，快速将瓶中的种子液倒入接种罐中，注意不要溢出，倒完后，立即关闭接种帽，打开接种控制阀，确认种子液流入种子罐内后关闭接种控制阀，调节好进排气，保持罐压在 0.05±0.01MPa，罐温 32±1℃进行培养。

3) 一级种子罐培养

i. 一级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	罐压	搅拌转速	培养时间
1000L	32±1℃	20-40m/h (1:0.5-0.9)	0.05± 0.01MPa	固定转速开启 即可	72h

ii. 一级种子罐移种条件

种子罐	种龄	PH	目测	镜检情况
一级种子罐	≥48h	≥6.7	经沉降, 上层清亮, 种子瓶底覆盖率≥50%	无杂菌

(2) 二级种子罐

1) 二级种子罐培养基配比

序号	名称	配比	25m ³ 二级罐投料 (kg)
1	硝酸钠	0.637%	114.7
2	磷酸二氢钾	0.1%	18.0
3	磷酸氢二钠	0.2%	36.0
4	七水硫酸镁	0.08%	14.4
5	氯化钾	0.02%	3.6
6	葡萄糖	0.6%	108.0
7	酵母膏	1.0%	180.0
8	消泡剂 PPE	0.05%	9.0
9	氢氧化钠	约 0.10%	16.0kg左右
10	饮用水	投料 (消前) 体积	消前15.2m ³
		计料 (消后) 体积	消后16.2m ³

2) 二级种子罐灭菌及移种

i. 培养基配制

按工艺通知, 备好二级种子空罐, 打开罐盖, 加水至消前体积, 然后边搅拌边依次加入上表中培养基 1-8 项, 再加水至消前体积的 80%, 缓慢加片碱调 PH 至 7.8~8.2, PH 值调整好后, 用饮用水将管壁上残留的料冲洗干净, 加水至消前体积。

ii. 灭菌

盖好罐盖, 先蛇管升温至 85-90℃, 然后直接进蒸汽升温至 121-123℃, 保持罐内压力 0.10~0.12MPa, 灭菌 30-40min, 灭菌结束后, 关闭蒸汽,

待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开蛇管降温水降温至 $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 左右，罐内压力保持在 $0.1\pm 0.01\text{MPa}$ ，准备移种。

iii.移种

取样检测确认一级种子罐移种指标。

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力 0.2-0.3MPa，灭菌 60~70min，然后将一级种子罐压力升至 0.10-0.15MPa，二级种子罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料，压料完毕关闭二级种子罐移种阀门，清理移种管道。

3) 二级种子罐培养

i.二级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	转速	罐压	培养时间
25m ³	$32\pm 1^{\circ}\text{C}$	540-850m ³ /h (1:0.5-0.8)	固定转速开启即可	$0.05\pm 0.01\text{MPa}$	40-150h

注：二级种子罐有时因泡沫起涨，开加压阀控制，罐压在 0.1MPa 以下。

二级种子罐接种后 18h 开始取样，之后每隔 12h 取样进行检测，当一级种子液达到以下条件时，则准备移种。

ii.二级种子罐移种条件

种子罐	种龄	PH	目测	镜检情况
二级种子罐	≥ 40 h	≥ 7.2	经沉降，上层清亮，种子瓶底覆盖率 $\geq 50\%$	无杂菌

(3) 发酵罐

1) 发酵罐培养基配比

物料序号	原料名称	配比	138m ³ 罐投料 (kg)
1	葡萄糖	0.48%	432
2	酵母浸粉	1.20%	1080
3	硝酸钠	0.63%	567
4	磷酸二氢钾	0.10%	86.4
5	磷酸氢二钠	0.06%	57.6

6	硫酸镁	0.04%	36
7	吐温-80	1.00%	900
8	分散剂	1.50%	1350
9	大豆卵磷脂	0.30%	270
10	大豆油	18.00%	16200
11	PS	8.00%	7200
12	消泡剂	0.50%	450
13	氢氧化钠	适量	PH 消前 8.0
14	饮用水	投料（消前）体积	消前 70.0m ³
		计料（培养）体积	接种后 90.0m ³

2) 发酵罐灭菌移种过程

i. 培养基配制

按工艺通知，在均质乳化罐中投入通7-9 项、PS、5倍PS重量的饮用水，乳化2-4h，至PS手触细腻无颗粒感。启动打料泵打料至乳化液中转罐，加适量水清洗均质乳化罐，并将清洗水打入乳化液中转罐。

按工艺通知，备好发酵空罐。打开罐盖，插入打料管，通知配料。配料工接工艺通知后，在配料罐中加水至搅拌淹没，边搅拌依加入上表中1-6项，启动打料泵打料至发酵罐。打料完毕，加适量水清洗配料罐，并将清洗水打入发酵罐。在发酵罐中加水至要求体积，缓慢加片碱调PH至7.6-8.4，搅拌10min后复测一次，PH值符合要求。开油泵将大豆油经过计量罐泵入发酵罐，打油完毕，加适量水清洗配料罐，并将清洗水打入发酵罐。开乳化液中转泵将中转罐中备好的 乳化液泵入发酵罐，打料完毕，加适量水清洗中转罐，并将清洗水打入发酵罐。

ii. 灭菌

投料完毕，用水冲洗罐壁、蛇管，定容至消前体积。开搅拌用蛇管升温预热至85-90℃，然后直接进蒸汽升温至123-125℃，保持罐内压力 0.12~0.13MPa，灭菌60min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以

下时，开启压缩无菌空气，用蛇管降温水降温至 $33\pm 1^{\circ}\text{C}$ 左右，罐内压力保持在 $0.1\pm 0.01\text{MPa}$ ，准备移种。

ii.移种

取样检测确认二级种子罐移种指标。

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力 $0.2-0.3\text{MPa}$ ，灭菌 $60\sim 70\text{min}$ ，然后将二级种子罐压力升至 $0.10-0.15\text{MPa}$ ，发酵罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料，压料完毕关闭发酵罐移种阀门，清理移种管道。

3) 发酵罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	转速	罐压
120m ³	$33\pm 1^{\circ}\text{C}$	1500-2700m ³ /h (1:0.28-0.5)	80-100r/min	$0.05\pm 0.01\text{MPa}$

转化进行至12h时开始取样，之后每隔12h取样进行检测，转化进行至60h时，进行TLC检测，TLC点板结果显示PS还剩约20%时，开始送检液相检测，当TLC结果显示PS转化完全时，准备放罐。正常情况下，放罐4-AD浓度 \geq PS投料比 $\times 100 \times 5\text{mg/ml}$ 。

4)发酵罐放罐

i.直接放罐

接放罐通知后，关闭该发酵罐进回水。核对放罐管路，无误后，停发酵罐搅拌，用无菌空气将发酵液压至备好的接收罐中，计量好体积。

ii.灭活处理

遇到特殊情况，需要第二天放罐的，应将发酵液灭活处理。卸掉罐上压力，降低搅拌速度，用蛇管蒸汽将发酵液加热至 $85-90^{\circ}\text{C}$ ，保温 $40-60\text{min}$ ，然后用蛇管降温水将发酵液温度降至 $30-35^{\circ}\text{C}$ ，停搅拌。

提取

1)陶瓷膜分离

备好接收罐和陶瓷膜系统。接发酵液至接收罐，保持搅拌状态，打入陶瓷膜系统中，通过连续循环打料，将发酵液分离为膜滤液（水相）和浓缩液（油料相）。油料相泵入浓水釜处理，膜滤液（水相）为工艺废水，去环保车间处理。

2)油料相浓缩去水

将浓水釜中油料相升温，先负压浓缩至 75℃，待馏出水明显减少后，将浓缩温度升至 110℃，直至釜内为半油半固形态，停止浓缩。转移至萃取釜中。

3)甲醇萃取

在萃取釜中，往油料层中加入 2.5-3.0v 的甲醇，温度维持在 30-40℃，搅拌 ≥ 0.5 h，静置 ≥ 0.5 h，下层油层转入二次甲醇萃取罐，上层甲醇相泵入甲醇萃取液中转罐。依上述方法进行二次、三次、四次萃取，取第三次萃取的下层油样液相检测4-AD残留浓度应 $\leq 0.1\%$ ，合格后，分层，将下层油层泵入油浓缩釜，上层甲醇层留在罐中套用至下批油料萃取。否则，依上述方法再进行第四次萃取。

4)甲醇浓缩

将中转罐中甲醇萃取液泵入单效浓缩器，减压浓缩至 1/3 体积，静置 ≥ 1 h；分出底层的油，将其套回至下次油料萃取。分油后的料液转至小体积甲醇浓缩釜，继续浓缩至小体积，然后合并至同一个釜，继续浓缩至无甲醇。加入2-2.5份的乙酸乙酯，搅拌转入析晶釜。

5)乙酸乙酯溶料析晶

料液转至析晶釜后，升温至 75-80℃，回流溶清时间≥1h，随后降温至 0-5℃，搅拌析晶≥4h。

6)离心

放料离心，母液抽至母液釜，甩干后，每台离心机滤饼用20-30L低温乙酸乙酯淋洗，再次甩干后，停机出料。

7)干燥

将离心后的湿料送入螺带干燥器，开启真空和尾气冷凝器，搅拌升温，控制温度为 60-70℃，时间 8h 以上，干燥后出料装袋，取样检测。

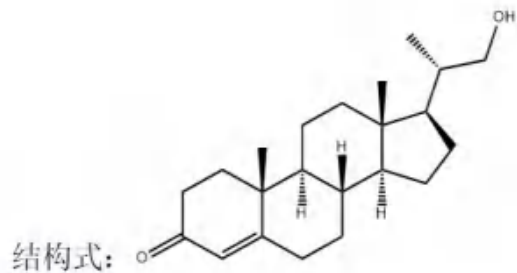
8)中控检测入库

干燥后，取样，送检（标准纯度≥96%），中控合格，送仓库；中控不合格，则再用乙酸乙酯打浆一遍。往析晶釜中抽入1.0v乙酸乙酯（以4-AD干品计），再投入4-AD干品，升温至75-80℃，回流打浆≥2h。打浆结束，降温至20-25℃，停搅拌，静置≥4h，离心，烘料，装袋。将检测合格后的产品用两层聚乙烯塑料袋，外套一层编织袋包装成25kg规格，扎好扎带，贴好标签，入库。

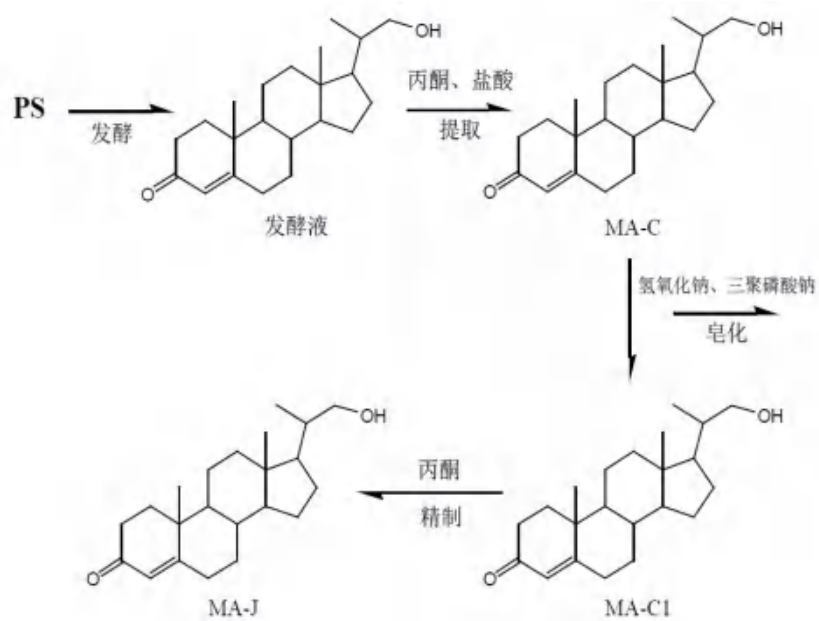
2.8.2.3双降醇（BA）

1、化学结构

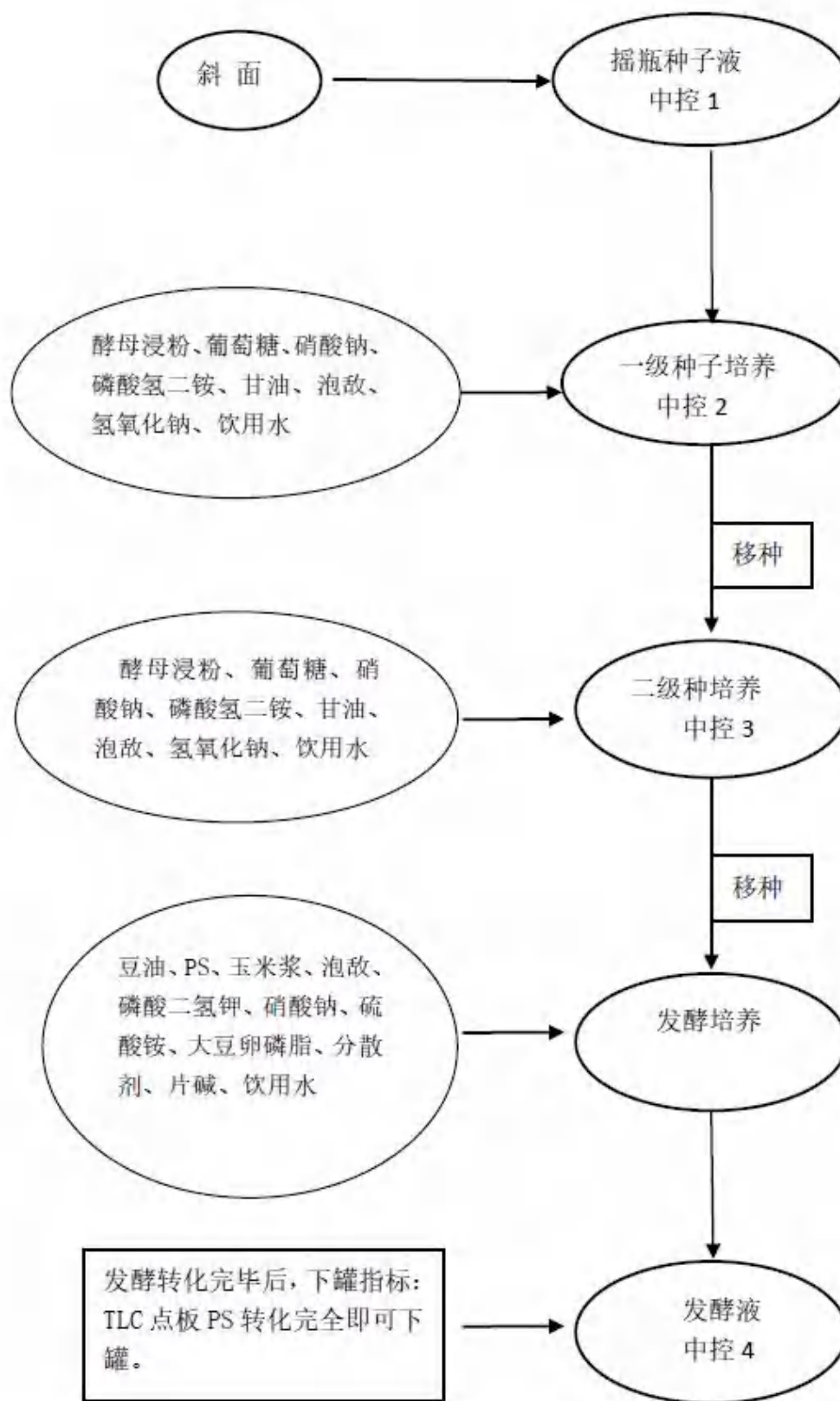
分子式：C₂₂H₃₄O₂ 相对分子量：330.5



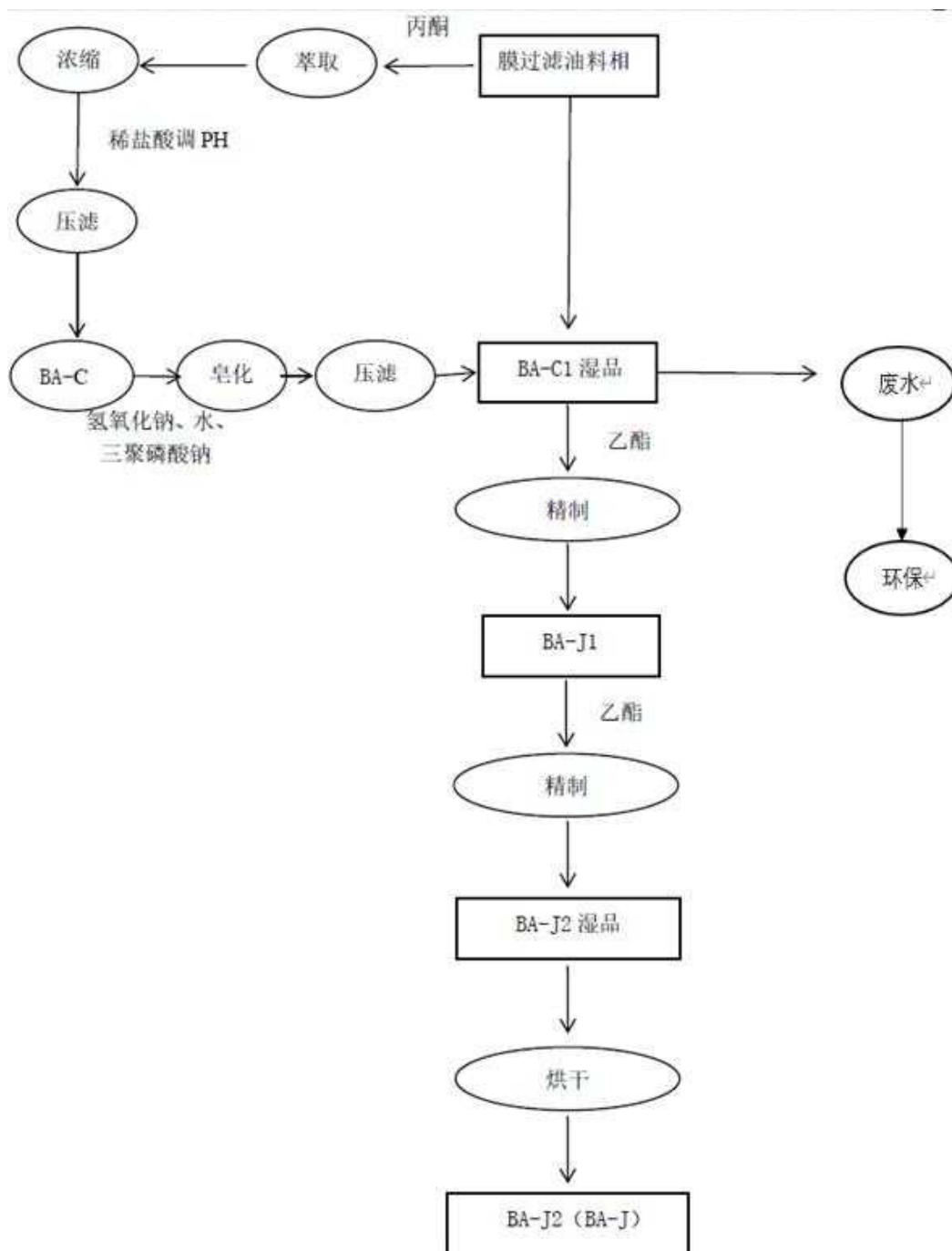
2、转化路线



3、发酵工艺流程图



4、提取工艺流程图



5、生产工艺过程：

BA 是生产甾体激素类原料药的重要中间体。生产上以植物甾醇（PS）为原料，采用耻垢分枝杆菌菌种，用生物发酵法修饰甾醇分子得到 BA。

(1) 一级种子罐

1) 一级种子罐培养基配比

序号	名称	规格	配比	1000L种子罐投料 (kg)	备注
1	酵母浸粉	工业	1%	6	
2	葡萄糖	工业	0.7%	4.2	
3	硝酸钠	工业	0.54%	3.2	
4	磷酸氢二铵	工业	0.07%	0.42	
5	甘油	工业	0.2%	1.2	
6	泡敌	工业	0.04%	0.24	
7	饮用水	饮用	投料(消前)体积	消前0.5m ³	
		饮用	计料(消后)体积	消后0.6m ³	
8	氢氧化钠	工业	适量	适量	调 PH 值

2) 一级种子罐灭菌及接种

i. 培养基配制

按工艺通知, 备好一级种子空罐, 打开罐盖, 加水至底层搅拌淹没, 然后边搅拌边依次加入上表中培养基1-6项, 再加水至消前体积的80%, 用饮用水将管壁上残留的料冲洗干净, 最后加水至消前体积, 缓慢加氢氧化钠调节PH至7.5±0.1。

ii. 灭菌

盖好罐盖, 先夹套升温至85-90°C, 然后直接进蒸汽升温至 121-125°C, 保持罐内压力0.10~0.12MPa, 灭菌 30-40min, 灭菌结束后, 关闭蒸汽, 待罐内压力降至0.08MPa以下时, 开启压缩无菌空气, 再开夹套降温水降温至33±1°C左右, 罐内压力保持在0.1±0.01MPa, 准备接种。

iii. 接种

无菌室人员应提前做好菌种, 灭菌人员降温至规定温度后应通知无菌室人员准备接种。火焰接种, 以灭菌人员为主, 在接种口粘上酒精, 点燃火圈, 先关闭接种口控制阀, 旋动接种帽, 排掉接种罐内压力后, 迅速打开接种口, 然后在火焰上方打开种子瓶, 快速将瓶中的种子液倒入接种罐中, 注意不要溢出, 倒完后, 立即关闭接种帽, 打开接种控制阀, 确认种子液流入

种子罐内后关闭接种控制阀，调节好进排气，保持罐压在 $0.05\pm 0.01\text{MPa}$ ，罐温 $31\pm 1^\circ\text{C}$ 进行培养。

3) 一级种子罐培养

i. 一级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	罐压	搅拌转速	培养时间
1000L	$33\pm 1^\circ\text{C}$	20-420m ³ /h (1:0.5-0.9)	$0.05\pm 0.01\text{MPa}$	30—100r/min	48-96h

注：一级种子罐有时起涨，开加压阀，罐压在 0.1MPa 左右。(也可报车间同意后将流量适当降低控制，搅拌适当降低控制或停止。)一级种子罐接种后 $18\pm 2\text{h}$ 开始取样，之后每隔 12h 取样进行检测，当一级种子液达到以下条件时，则准备移种。

ii. 一级种子罐移种条件

种子罐	种龄	PH	目测	镜检情况
一级种子罐	48-96h	≥ 7.3	底层有一定量菌体沉降，上层清亮	无杂菌

备注：当菌种的种龄超过移种条件时，菌种生长情况无异常，未超过 200h 可以进行移种。

一级种子罐染菌处理：一级种子罐染菌时，应立即灭活（升温 $80-90^\circ\text{C}$ ，保温 1h）处理。

(2) 二级种子罐

1) 二级种子罐培养基配比

序号	名称	规格	配比	10m ³ 种子罐 投料 (kg)	备注
1	酵母浸粉	工业	1%	60	
2	葡萄糖	工业	0.7%	42	
3	硝酸钠	工业	0.54%	32	
4	磷酸氢二铵	工业	0.07%	4.2	
5	甘油	工业	0.2%	12	
6	泡敌	工业	0.06%	0.36	
7	饮用水	饮用	投料(消前)体积	消前5 m ³	
		饮用	消后体积	消后6m ³	
8	氢氧化钠	工业	适量	适量	调 PH 值

2) 二级种子罐灭菌及移种

i.培养基配制

按工艺通知，备好空消后的二级种子空罐，打开罐盖，加水至底层搅拌淹没，然后边搅拌边依次加入上表中培养基 1-6 项，再加水至消前体积的 80%，用自来水将管壁上残留的料冲洗干净，最后加水至消前体积，缓慢加氢氧化钠调节 PH 至 7.5 ± 0.1 。

ii.灭菌

盖好罐盖，先夹套升温至 $85-90^{\circ}\text{C}$ ，然后直接进蒸汽升温至 $121-125^{\circ}\text{C}$ ，保持罐内压力 $0.10\sim 0.12\text{MPa}$ ，灭菌 30-40min 发，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开夹套降温水降温至 $33\pm 1^{\circ}\text{C}$ 左右，罐内压力保持在 $0.1\pm 0.01\text{MPa}$ ，准备移种。

iii.移种

取样检测确认一级种子罐移种指标。

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力 $0.2-0.3\text{MPa}$ ，灭菌 $60\sim 70\text{min}$ ，然后将一级种子罐压力升至 $0.10-0.15\text{MPa}$ ，二级种子罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料，压料完毕关闭二级种子罐移种阀门，清理移种管道。

3) 二级种子罐培养

i.二级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	罐压	搅拌转速	培养时间
10m ³	$33\pm 1^{\circ}\text{C}$	540-850m ³ /h (1:0.5-0.8)	$0.05\pm 0.01\text{MPa}$	30—140r/min	48-96h

注：二级种子罐有时起涨，开加压阀，罐压在 0.1MPa 左右。(也可报车间同意后将流量适当降低控制，搅拌适当降低控制或停止。)。二级种子罐接种后 $18\pm 2\text{h}$ 开始取样，之后每隔12h取样进行检测，当二级种子液达到以下条件时，则准备移种。

ii.二级种子罐移种条件

种子罐	种龄	PH	目测	镜检情况
二级种子罐	48 -96h	≥7.3	底层有一定量菌体沉降，上层清亮	无杂菌

备注：当菌种的种龄超过移种条件时，菌种生长情况无异常，未超过 200h 可以进行移种。

二级种子罐染菌处理：二级种子罐染菌时，应立即灭活（升温 80—90℃，保温 1h）处理。

（3）发酵罐

1) 发酵罐培养基配比

序号	名称	规格	配比	40m ³ 发酵罐投料(kg)	备注
1	玉米浆	工业	4.8%	1440	1.消后 PH: 7.4-7.6 左右。 2.豆油以体积计。 3. 1-5 项配比为相对于消后体积。7-9 项配比为相对于总体。
2	磷酸二氢钾	工业	0.27%	81	
3	硝酸钠	工业	0.52%	156	
4	硫酸铵	工业	0.21%	63	
5	消泡剂	工业	0.027%	8.1	
6	片碱	工业	适量	PH8.2-8.4	
7	大豆油	工业	18%	5400L	
8	植物甾醇	工业	8%	2400	
9	卵磷脂	工业	0.033%	10	
10	分散剂	工业	0.083%	25	
11	饮用水	饮用	消前体积	23m ³	
		饮用	消后体积	24m ³	

2) 发酵罐灭菌移种过程

i.培养基配制

按工艺通知，在均质乳化罐中投入卵磷脂、分散剂、PS、5倍 PS 重量的饮用水，乳化 2-4h，至 PS 手触细腻无颗粒感。启动打料泵打料至乳化液中转罐，加适量水清洗均质 乳化罐，并将清洗水打入乳化液中转罐。

按工艺通知，备好发酵空罐。打开罐盖，插入打料管，通知配料。配料工接工艺通知后，在配料罐中加水至搅拌淹没，边搅拌依加入上表中 1-6 项，启动打料泵打料至发酵罐。打料完毕，加适量水清洗配料罐，并将清洗水打入发酵罐。在发酵罐中加水至要求体积，缓慢加片碱调 PH 至 8.2-8.4，

搅拌10min 后复测一次，PH 值符合要求。开油泵将大豆油经过计量罐泵入发酵罐，打油完毕，加适量水清洗配料罐，并将清洗水打入发酵罐。开乳化液中转泵将中转罐中备好的乳化液泵入发酵罐，打料完毕，加适量水清洗 中转罐，并将清洗水打入发酵罐。

ii.灭菌

投料完毕，用水冲洗罐壁、蛇管，定容至消前体积。开搅拌用蛇管升温预热至85-90℃， 然后直接进蒸汽升温至123-125℃，保持罐内压力0.12~0.13MPa，灭菌60min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，用蛇管降温水降 温至33±1℃左右，罐内压力保持在0.1±0.01MPa，准备移种。

iii.移种

取样检测确认二级种子罐移种指标。

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力0.2-0.3 MPa， 灭菌 60~70min，然后将二级种子罐压力升至 0.10-0.15MPa，发酵罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料，压料完毕关闭发酵罐移种阀门，清理移种管道。

3) 发酵罐培养条件

发酵罐培养转化条件

罐型号	温度	空气流量	转速	罐压
40m ³	33±1℃	600-800m /h (1:0.5-0.7)	50-100 rpm	0.05±0.01MPa

移种时空气尽量小，罐压力可以适当提高，搅拌可以尽量开大，防止泡沫产生。发酵终点控制

转化进行至12±2h时开始取样，之后每隔12h取样进行检测，转化进行至

60h时，进行TLC检测，TLC点板结果显示PS还剩约20%时，开始送检液相检测，当TLC 结果显示 PS转化完全时，准备放罐。

4) 发酵罐放罐

i.直接放罐

接放罐通知后，关闭该发酵罐进回水。核对放罐管路，无误后，停发酵罐搅拌，用无菌空气将发酵液压至备好的接收罐中，计量好体积。

ii.灭活处理

遇到特殊情况，需要第二天放罐的，应将发酵液灭活处理。卸掉罐上压力，降低搅拌速度，用蛇管蒸汽将发酵液加热至 85-90℃，保温 40-60min，然后用蛇管降温水将发酵液温度降至 30-35℃，停搅拌。

(4) 提取

1) 陶瓷膜分离、油料相浓缩去水

备好接收罐和陶瓷膜系统。接发酵液至接收罐，保持搅拌状态，打入陶瓷膜系统中，通过连续循环打料，将发酵液分离为膜滤液（水相）和浓缩液（油料相）。油料相泵入浓水釜处理，膜滤液（水相）为工艺废水，去环保车间处理。将浓水釜中油料相升温，先负压浓缩至 75℃，待馏出水明显减少后，将浓缩温度升至 110℃，直至釜内为半油半固形态，停止浓缩。转移至萃取釜中。

2) 萃取

i.一次萃取

将浓缩釜中浓缩液泵入萃取罐中，加入浓缩液体积 2.0-2.5V 的丙酮(工业或回收)，30℃萃取，搅拌≥0.5h，静置≥0.5h（静置时间视分层效果而定）

，将丙酮萃取液转移至中转沉降罐中，油层待二次萃取。

ii.二次萃取

加入浓缩液体积 2.0-2.5V 的丙酮（工业或回收），并补加 0-500L 水，常温萃取，搅拌 $\geq 0.5h$ ，静置 $\geq 0.5h$ （静置时间视分层效果而定），将丙酮萃取液转移至中转沉降罐中，油层待三次萃取。

iii.三次萃取.

加入浓缩液体积 2.0-2.5V 的丙酮（工业或回收），常温萃取，搅拌 $\geq 0.5h$ ，静置 $\geq 0.5h$ ，取油样检测 BA 残留浓度（ $\leq 0.2\%$ ）。油样合格后，将油层泵入油浓缩釜，上层丙酮溶液套至下一轮浓缩液的萃取。若油样检测不合格，则进行第四次萃取。

iv.四次萃取

加入浓缩液体积2.0-2.5V的丙酮（工业或回收），常温萃取，搅拌 $\geq 0.5h$ ，静置 $\geq 0.5h$ ，取油样检测BA残留浓度（ $\leq 0.2\%$ ），合格后，将油层泵入油浓缩釜，上层丙酮溶液套至下一轮浓缩液的萃取。

3) 丙酮浓缩

将中转沉降罐中丙酮萃取液泵入单效蒸发器中浓缩，常压浓缩，浓缩温度 $\leq 70^{\circ}C$ ，浓缩至萃取液总体积的 25-45%，之后将料液转至浓缩釜中继续浓缩，浓缩温度 $\leq 80^{\circ}C$ ，直至丙酮基本无残留，剩下物料与水的混合体系。

4) 压滤出料

用稀盐酸将浓缩后的体系PH 调节至3-5，维持温度为 $60\pm 10^{\circ}C$ ，通过板框压滤收集物料，滤液泵入暂存罐中，压滤完毕，用压缩空气吹板至无明显液滴流出。吹板结束，卸掉压力，将物料卸下装袋并称重，得到 BA-C。

5) 油回收、滤渣处理

萃取后的油层转入油浓缩釜，常压浓缩，温度升至 $\geq 110^{\circ}\text{C}$ ，直至无明显馏分，停止浓缩，降温至 $70-100^{\circ}\text{C}$ ，准备压滤。将浓缩去丙酮后的热油经隔膜压滤机压滤，滤液（油）收集到油槽，然后转入相应的回收油储罐。压滤完毕，用压缩空气吹压滤板框，至无明显液滴流出，卸下滤饼并装袋，送固废暂存间待处理。

6) 皂化

向皂化釜加入2.0-5.0V的水，投入BA-C，加入适量的氢氧化钠，调节PH至10-12，升温，保温温度 $60\pm 10^{\circ}\text{C}$ ，搅拌20-30 min；趁热压滤或离心，用适量水淋洗滤饼至中性，收集滤饼装袋并称重，得BA-C1湿品。

7) 精制

i. 一次精制

向一次精制釜内加入皂化湿品重4.0-7.0V的乙酸乙酯，投入整批皂化湿品，加入0.01-0.03w 的活性炭升温至 $60-65^{\circ}\text{C}$ ，保持回流搅拌 1-2 h。将一次精制体系过滤至浓缩釜，控温 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ 常压浓缩，浓缩至釜内液面边缘有明显物料析出，降温至 $\leq 15^{\circ}\text{C}$ ，离心，滤饼装袋称重，得BA-J1湿品。

ii. 二次精制、烘料

向二次精制釜内加入 0.8-1.5V 的乙酸乙酯，投入 BA-J1 湿品，升温至 $60-65^{\circ}\text{C}$ ，保持回流搅拌 1-2 h，随后降温至 $\leq 15^{\circ}\text{C}$ ，离心得 BA-J2 湿品，滤饼装袋称重，贴好标签，送烘房干燥。

8) 干燥、入库

将离心后的湿料送入烘房螺带干燥器，开启真空和尾气冷凝器，搅拌升

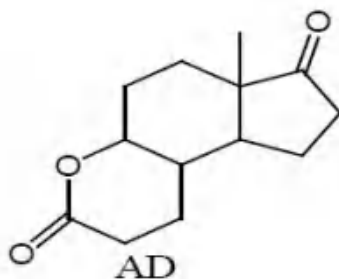
温，控制温度为 60-70°C，时间8h以上烘干得BA-J2，干燥后出料装袋，准备干燥洁净取样器具，员工穿戴好劳动防护用品，至烘房，依操规取样，QC依质量标准检测。将检测合格后的产品用两层聚乙烯塑料袋，外套一层编织袋包装成25kg规格，扎好扎带，贴好标签，入库。

2.8.2.4A 环降解物（ δ -内酯）

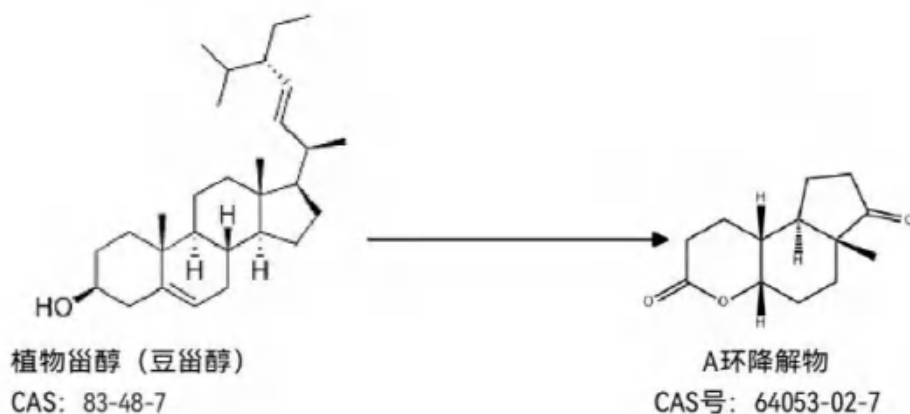
1、化学结构

分子式：C₁₃H₁₈O₃

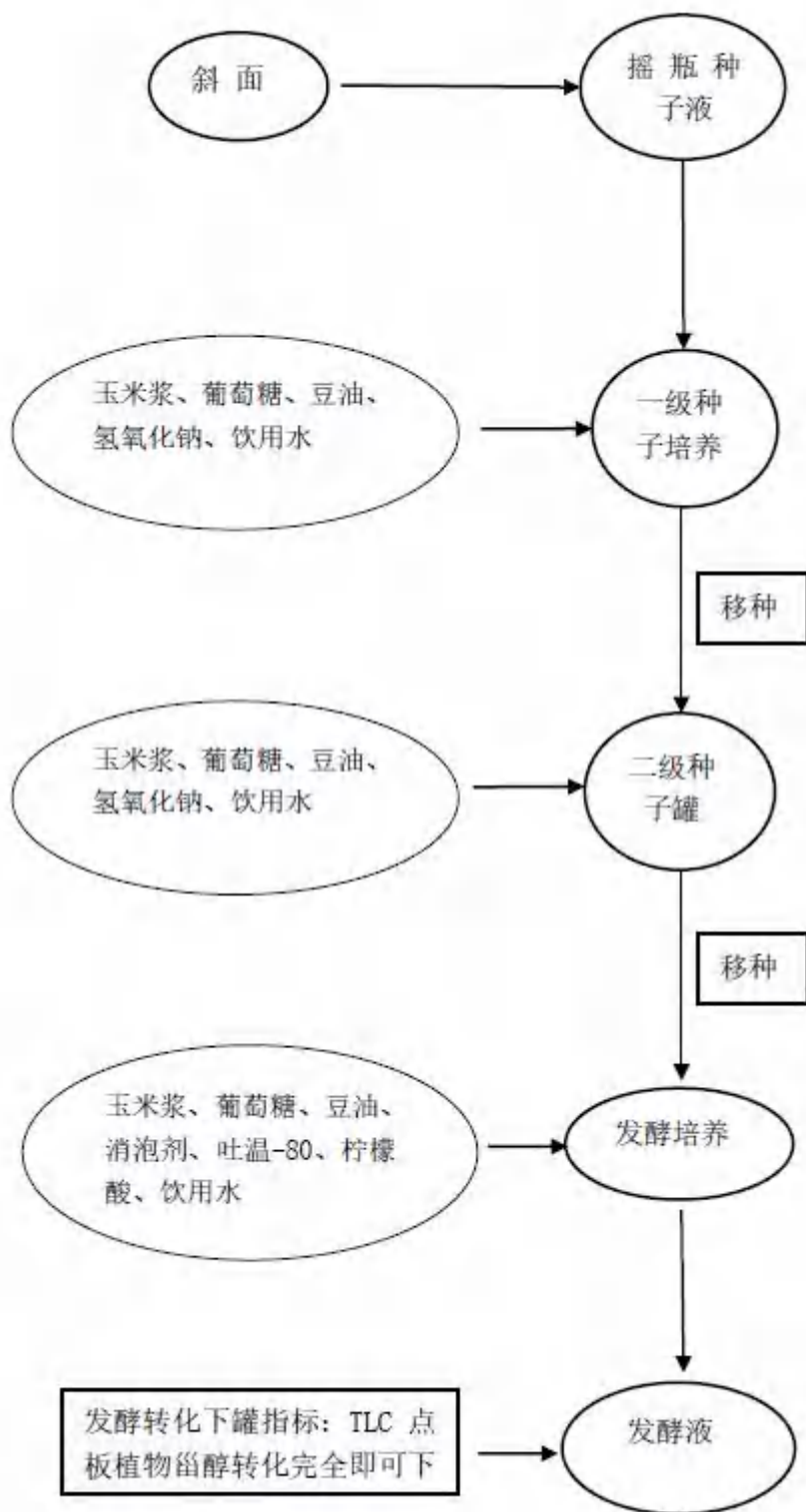
相对分子量：222.28



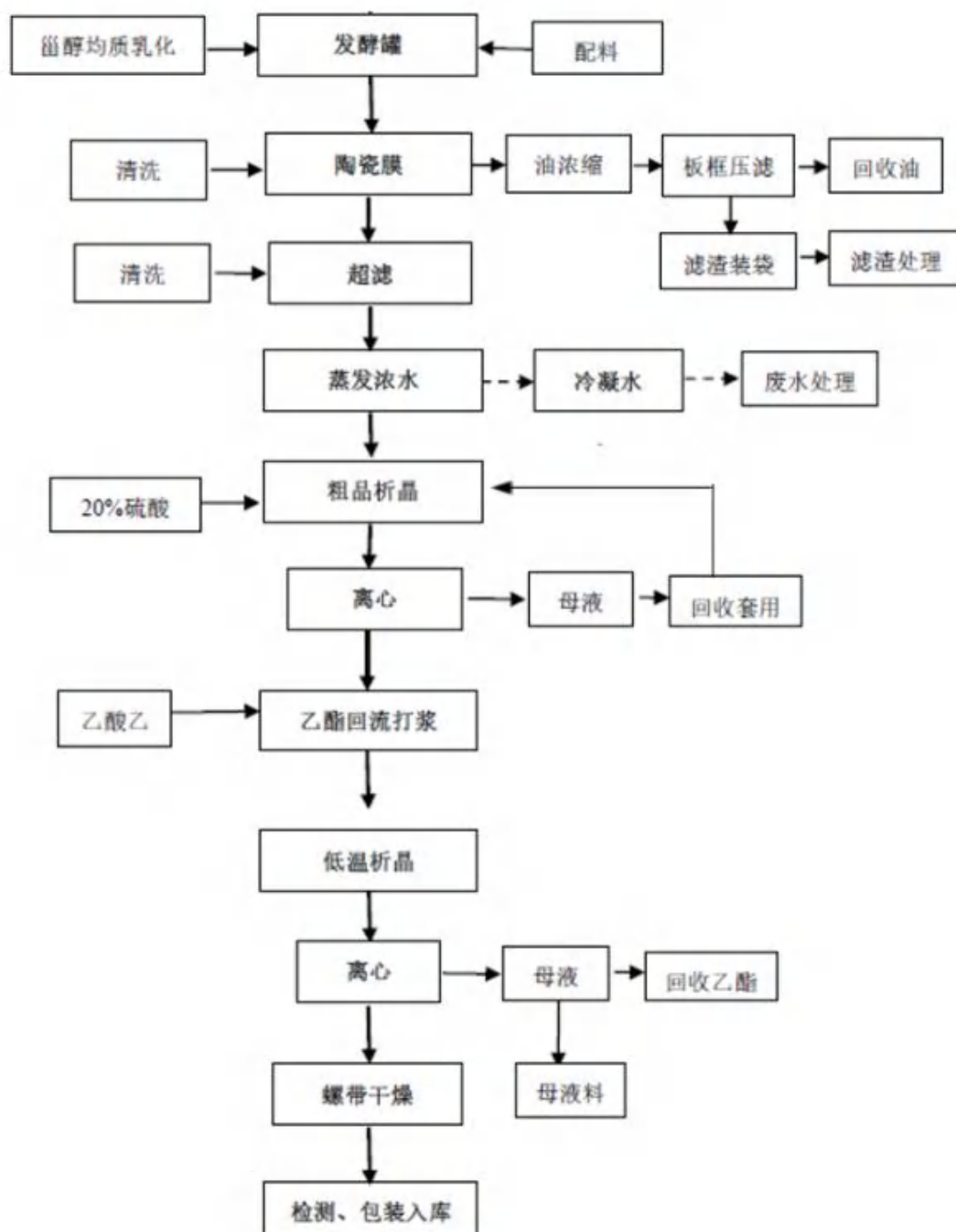
2、转化路线



3、发酵工艺流程图



4、提取工艺流程图



5、生产工艺过程

A环降解物是生产甾体激素类原料药的重要中间体。生产上以植物甾醇(PS)为原料,采用耻垢分枝杆菌菌种,用生物发酵法修饰甾醇分子得到 A 环降解物。

(1) 一级种子罐灭菌、接种和培养

1) 一级种子罐培养基配方

序号	名称	配比 (%)	1000L罐投料 (kg)	备注
1	硝酸钠	0.637%	3.8	
2	磷酸二氢钾	0.100%	0.6	
3	磷酸氢二钠	0.200%	1.2	
4	七水硫酸镁	0.080%	4.8	
5	氯化钾	0.020%	0.12	
6	葡萄糖	0.600%	3.6	
7	酵母膏	1.200%	72	
8	消沫剂	0.020%	1.2	
9	氢氧化钠	适量	适量	消前调 PH
10	饮用水	投料(消前)体积	消前0.5m ³	
		计料(消后)体积	消后 0.6m ³	

2) 一级种子罐培养基配制、灭菌

按工艺通知, 备好空消后的一级种子空罐, 打开罐盖, 加水至底层搅拌淹没, 然后边搅拌边依次加入上表中培养基 1-8 项, 再加水至消前体积的 80%, 用自来水将管壁上残留的料冲洗干净, 最后加水至消前体积, 缓慢加氢氧化钠调节 PH 至 8.0-8.5。盖好罐盖, 先夹套升温至 85-90°C, 然后直接进蒸汽升温至 121-123°C, 保持罐内压力 0.10~0.12MPa, 灭菌 30-40min, 灭菌结束后, 关闭蒸汽, 待罐内压力降至 0.08MPa 以下时, 开启压缩无菌空气, 再开夹套降温水降温至 33±1°C 左右, 罐内压力保持在 0.1±0.01MPa, 准备接种。

3) 一级种子罐接种

菌种室人员应提前做好菌种，灭菌人员降温至规定温度后应通知菌种室人员准备接种。火焰接种，以灭菌人员为主，在接种口点燃火圈，接种口控制阀全开，打开接种帽，迅速打开接种钢瓶口在火焰内与种子罐接种口对接拧紧，撤掉火焰，用 75% 的酒精擦拭降温，手感即可，打开钢瓶控制阀，使种子液自流入种子罐内，视镜观察是否流完，流完后关闭种子罐接种口阀门，取下接种钢瓶，调节好进排气，保持罐压在 $0.05 \pm 0.01 \text{MPa}$ ，罐温 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 进行培养。

4) 一级种子罐培养

i. 一级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	罐压	搅拌转速	培养时间
1000L	$33 \pm 1^\circ\text{C}$	$14\text{--}30 \text{m}^3/\text{h}$ (1:0.5-0.9)	$0.05 \pm 0.01 \text{MPa}$	50—75r/min	40-120h

ii. 一级种子罐移种条件

种子罐	种龄	PH	目测	镜检情况
一级种子罐	$\geq 40\text{h}$	≥ 6.7	经沉降，上层清亮，种子瓶底覆盖率 $\geq 50\%$	无杂菌

iii. 一级种子罐染菌处理

一级种子罐染菌时，应立即灭活（升温 $80\text{--}90^\circ\text{C}$ ，保温 1h）处理。

(2) 二级种子罐培养

1) 二级种子罐培养基配方

序号	名称	配比 (%)	20m^3 罐投料 (kg)	备注
1	硝酸钠	0.637%	76.4	
2	磷酸二氢钾	0.100%	12.0	
3	磷酸氢二钠	0.200%	24.0	
4	七水硫酸镁	0.080%	9.6	

5	氯化钾	0.020%	2.4	
6	葡萄糖	0.600%	72	
7	酵母膏	1.200%	144.0	
8	消沫剂	0.020%	2.4	
9	氢氧化钠	适量	适量	消前调 PH
10	饮用水	投料（消前）体积	消前 11.0m ³	
		计料（消后）体积	消后 12.0m ³	

2) 二级种子罐培养基配制、灭菌

按工艺通知，备好空消后的二级种子空罐，打开罐盖，加水至消前体积，然后边搅拌边依次加入上表中培养基 1-8 项，再加水至消前体积的 80%，缓慢加片碱调 PH 至 8.0-8.5，PH 值调整好后，用自来水将管壁上残留的料冲洗干净，加水至消前体积，盖好罐盖，先蛇管升温至 85-90℃，然后直接进蒸汽升温至 121-123℃，保持罐内压力 0.10～0.12MPa，灭菌 30-40min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开蛇管降温水降温至 33±1℃左右，罐内压力保持在 0.1±0.01MPa，准备移种。

3) 二级种子罐移种

检测室人员取样检测确认一级种子罐可以移种后，开具移种通知单，灭菌人员接移种通知单后进行以下操作：

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽（蒸汽阀全开，小排汽阀微开，使蒸汽排汽长度为 20—30cm）对管道灭菌，灭菌 60～70min，然后将一级种子罐压力升至 0.10-0.15MPa，二级种子罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料，压料完毕关闭二级种子罐移种阀门，清理移种管道。

4) 二级种子罐培养

i. 二级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	转速	罐压	培养时间
15m ³	33±1℃	300-450m ³ /h (1:0.4-0.7)	50-75r/min	0.05±0.01MPa	40-150h

(2) 移种条件

种子罐	种龄	PH	目测	镜检情况
二级种子罐	≥40h	≥7.2	经沉降，上层清亮，种子瓶底覆盖率 ≥50%	无杂菌

ii. 二级种子染菌处理

二级种子罐染菌时，应立即灭活（升温 80—90℃，保温 1h）处理。

(3) 发酵工段

1) 发酵罐培养基配方

序号	名称	配比(%)	70m ³ 罐投料 (kg)	备注
1	硝酸钠	0.637%	318.5	1、消后 PH: 7.0 左右 2、玉米浆、豆油用容 积 来计量
2	磷酸二氢钾	0.100%	50.0	
3	磷酸氢二钠	0.200%	100.0	
4	七水硫酸镁	0.080%	40.0	
5	氯化钾	0.020%	10.0	
6	葡萄糖	0.600%	300.0	
7	玉米浆	4.000%	2000.0	
8	甾醇	2-6%	3000	
9	大豆油	12.000%	6000	
10	氢氧化钠	适量	适量	消前调 PH
11	饮用水	投料（消前）体积	消前 48.0m ³	
		计料（消后）体积	消后 50.0m ³	

2) 发酵罐培养基配制、灭菌

按工艺通知，在均质乳化罐中投入 PS、5 倍 PS 重量的饮用水，乳化 2-4h，至 PS 手 触细腻无颗粒感。启动打料泵打料至乳化液中转罐，加适 量水清洗均质乳化罐，并将清 洗水打入乳化液中转罐。

按工艺通知，备好空消后的发酵空罐。打开罐盖，插入打料管，通知配 料工打料。 配料工接工艺通知后，在配料罐中加水至搅拌淹没，边搅拌依 次加入上表中硝酸钠、磷 酸二氢钾、磷酸氢二钠、七水硫酸镁、氯化钾，

再通过计量罐加入玉米浆，启动打料泵 打料至发酵罐。打料完毕，加适量水清洗配料罐，并将清洗水打入发酵罐。在发酵罐中 加水至要求体积，缓慢加片碱调 PH 至 6.8-7.0，搅拌 10min 后复测一次，PH 值符合要求，

开油泵将大豆油经过计量罐泵入发酵罐，打油完毕，加适量水清洗配料罐，并将清洗水 打入发酵罐。开乳化液中转泵将中转罐中备好的乳化液泵入发酵罐，打料完毕，加适量 水清洗中转罐，并将清洗水打入发酵罐。

投料完毕，用水管冲洗罐壁、蛇管，开蛇管升温至 85-90℃，然后直接进入蒸汽升温至 121-125℃，保持罐内压力 0.11~0.13MPa，灭菌 60-70min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待 罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，用蛇管降温水降温至 28±1℃左右，罐内压力保持在 0.1±0.01MPa，准备移种。

3) 发酵罐移种

检测室人员取样检测确认二级种子罐可以移种后，开具移种通知单，灭菌人员接移 种通知单后进行以下操作：

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力 0.2-0.3 MPa 灭菌 60-70min，然后将二级种子罐压力升至 0.10-0.15MPa 左右，发酵罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料，压料完毕关闭二级种子罐移种阀门，清理移种管 道。

4) 发酵罐培养转化条件

罐型号	温度	空气流量	转速	罐压
70m ³	33±1℃	1500-2500m ³ /h (1: 0.5-0.8)	80-100r/min	0.05±0.01MPa

5) 发酵终点控制

转化进行至 12h 开始取样，之后每隔 12h 取样进行检测。转化进行至

60h 后，进行 TLC 检测，TLC 点板结果 PS 还剩约 20%时，开始送样至液相检测，当 TLC 结果显示 PS 转化完全时，准备放罐。

6) 发酵放罐

i. 直接放罐

接放罐通知后，核对好应放罐罐号，通知提取当班人员。核对放罐管路，无误后，用无菌空气将发酵液压至备好的提取罐中，计量好体积。

ii. 灭活处理

遇到特殊情况，需要第二天放罐的，应将发酵液灭活处理，加盐沉降。卸掉罐上压力，降低搅拌速度，用蛇管蒸汽将发酵液加热至 85-90℃，保温，停搅拌。

(4) 提取

1) 陶瓷膜过滤

发酵培养基中底物 PS 转化完全后，终止发酵。将发酵液转至陶瓷膜循环罐，用陶瓷膜循环过滤，待膜通量下降至一定值后，加入 1V 截留浓缩渣液体积的饮用水顶洗浓缩渣液 2 次，充分将浓缩渣液（油层）中的 A 环降解物顶洗出来，直至 TLC 点板检测油层中 A 环降解物无明显斑点。分别收集滤清液和浓缩渣液（油层）。

2) 提取

陶瓷膜滤清液合并，经活性炭柱除油后，经 5000DA 超滤膜过滤处理，除去部分残油、杂蛋白、色素等无关杂质，再用多效浓缩器减压浓缩去除部分水分至 1/5 体积，降至常温后转入粗品析晶釜中，缓慢滴加 20%硫酸至 PH1.5，维持搅拌 30 分钟，TLC 点板确认其完全闭环后。缓慢滴加 1%

氢氧化钠至 PH 在 4-5 之间。加入并逐步降温至 10°C 以下，保温析晶 8-12h，离心得到 AD-C 粗品。离心后的母液套回至陶瓷膜循环罐下批次发酵液中。

陶瓷膜过滤后的浓缩渣液（油层）经过减压蒸馏去除水后，板框压滤，得到回收油和渣饼；渣饼作为生产固体废物转入固废暂存间，待处理。

3) 精制

向精制釜投入 AD -C 湿品，再加入 1.0-1.2V AD -C 湿品的乙酸乙酯，升温至回流状态，搅拌 2-3h，降温至 10°C 以下，搅拌析晶 8h，离心得 AD-J 湿品。

4) 母液处理

精制离心后的母液收集于母液釜中，先静置分层，将下层的水相转入另一母液釜中，浓缩回收乙酸乙酯后，离心回收母液料。

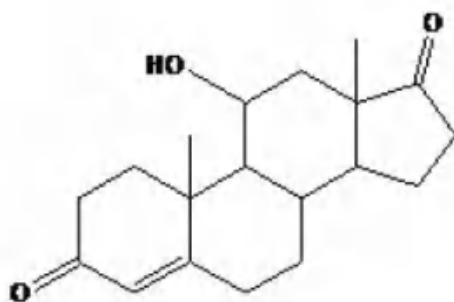
5) 干燥

将离心后的 AD -J 湿料，投入螺带干燥机，温度控制 65-70°C，干燥 8-10h，干燥完工后请检，合格后，装袋入库。如果不合格则用 0.8-1.0V 的乙酸乙酯回流打浆一次。

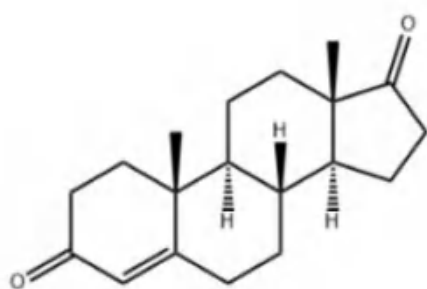
2.8.2.5 羟基 4 雄烯二酮 (11 α -OH-AD)

1、化学结构

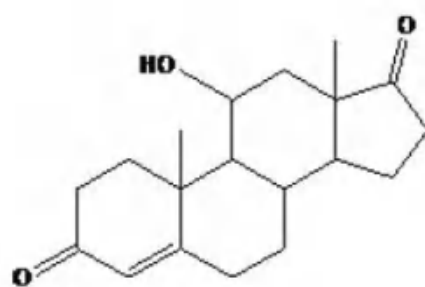
分子式： C₁₉H₂₆O₃ 结构式： 相对分子量： 302.41



2、转化路线

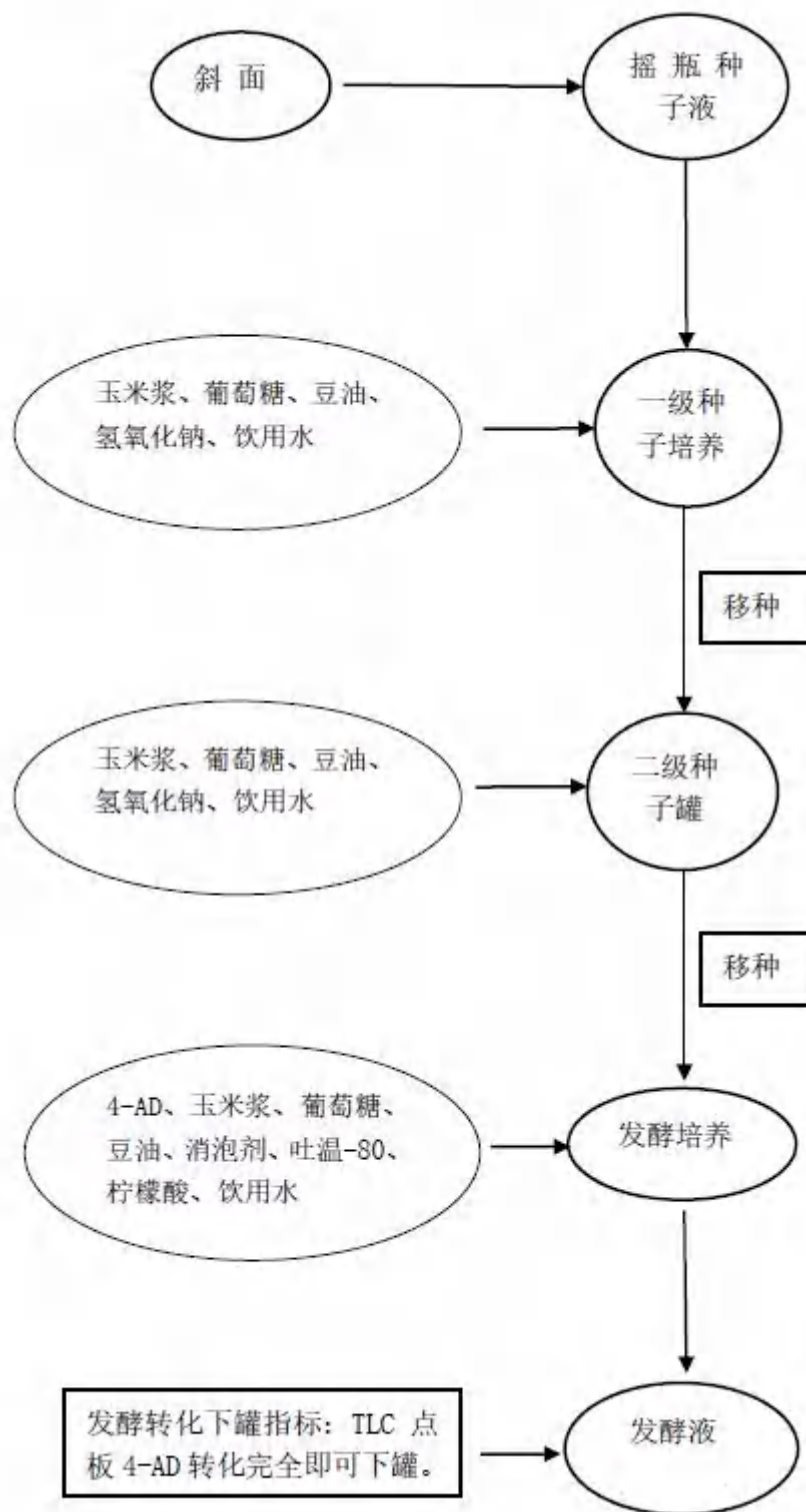


4-AD
CAS: 63-05-8

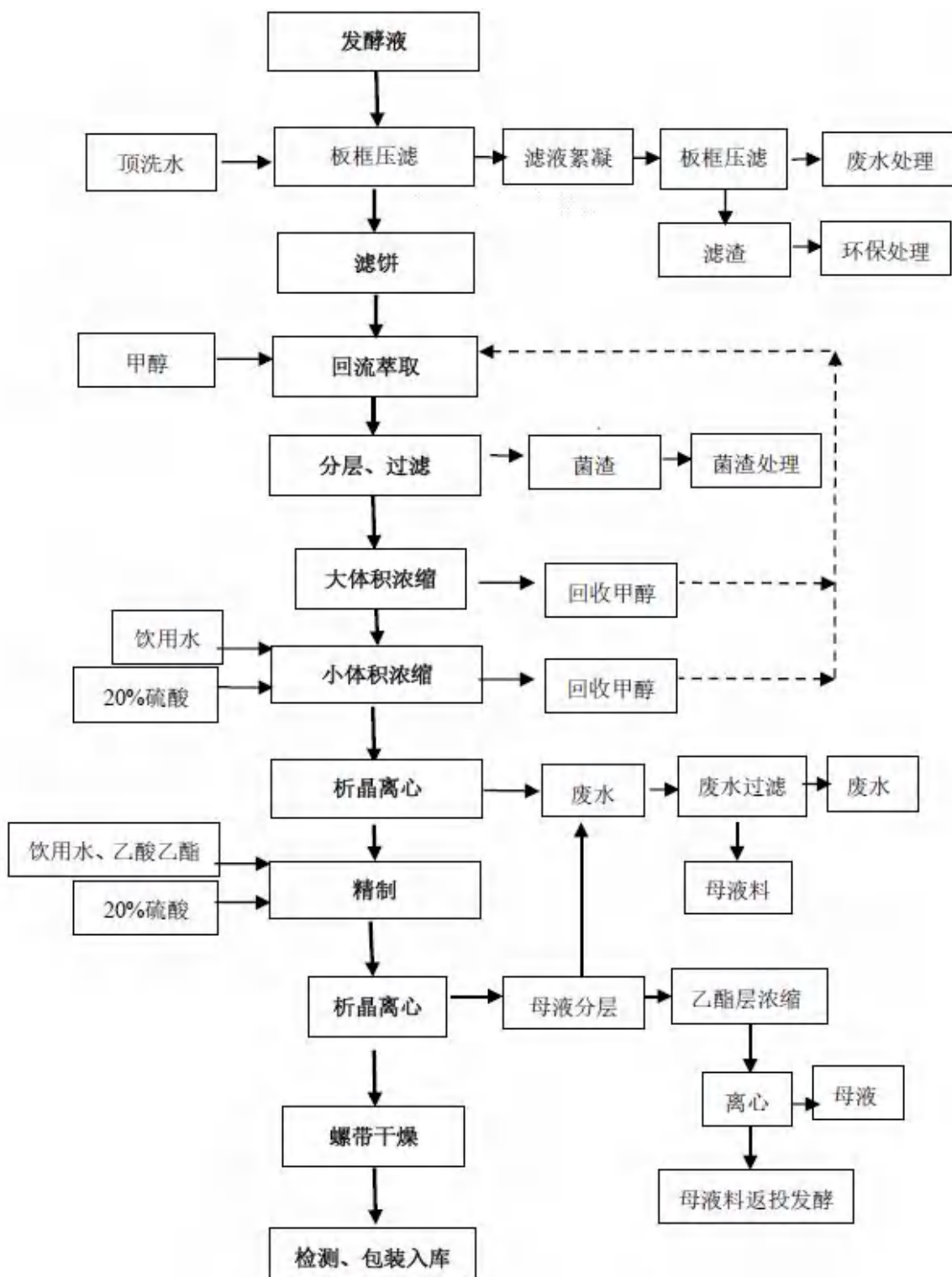


MHO
CAS: 564-33-0

3、 发酵工艺流程图



4、提取工艺流程图



5、生产工艺过程

11a-OH-AD 是生产甾体激素类原料药的重要中间体。生产上以 4-雄烯二酮（4-AD）为原料，采用赭曲霉菌种，用生物发酵法修饰 4-雄烯二酮分

子得到 11a-OH-AD。

(1) 一级种子罐

1) 一级种子罐培养基配方

序号	名称	配比	1000L 种子罐投料 (kg)
1	玉米浆	1.2%	7.2
2	葡萄糖	3%	18.0
3	豆油	0.5%	3.0
4	片碱	--	适量
5	饮用水	消前体积	0.5m 左右
		消后体积	0.6m 左右

2) 一级种子罐培养基配制、灭菌

按工艺通知，备好空消后的一级种子空罐，打开罐盖，加水至底层搅拌淹没，然后边搅拌边依次加入上表中培养基1-2项，再加水至消前体积的80%，用自来水将管壁上残留的料冲洗干净，最后加水至消前体积，缓慢加氢氧化钠调节PH至 6.0 ± 0.1 ，然后再加入豆油。盖好罐盖，先夹套升温至 $85-90^{\circ}\text{C}$ ，然后直接进蒸汽升温至 $121-123^{\circ}\text{C}$ ，保持罐内压力 $0.10\sim 0.12\text{MPa}$ ，灭菌 $30-40\text{min}$ ，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开夹套降温水降温至 $33\pm 1^{\circ}\text{C}$ 左右，罐内压力保持在 $0.1\pm 0.01\text{MPa}$ ，准备接种。

3) 一级种子罐接种

无菌室人员应提前准备好菌种，灭菌人员降温至规定温度后应通知无菌室人员准备接种。

火焰接种，以灭菌人员为主，在接种口粘上酒精，点燃火圈，先关闭接种口控制阀，旋动接种帽，排掉接种罐内压力后，迅速打开接种口，然后在火焰上方打开种子瓶，快速将瓶中的种子液倒入接种罐中，注意不要溢出，倒完后，立即关闭接种帽，打开接种控制阀，确认种子液流入种子罐内后关

闭接种控制阀，调节好进排气，保持罐压在 $0.05\pm 0.01\text{MPa}$ ，罐温 $33\pm 1^\circ\text{C}$ 进行培养。

4) 一级种子罐培养

i. 一级种子罐培养条件

罐型号	温度	空气流量	罐压	搅拌转速	培养时间
1000L	$33\pm 1^\circ\text{C}$	$10\text{--}30\text{m}^3/\text{h}$	$0.05\pm 0.01\text{MPa}$	$50\text{--}150\text{r}/\text{min}$	18-48h

注：一级种子罐有时起涨，开加压阀，罐压在 0.1MPa 左右。(也可报车间同意后将流量适当降低控制，搅拌适当降低控制或停止。)

一级种子罐接种后 $18\pm 2\text{h}$ 开始取样，之后每隔 4h 取样进行检测，当一级种子液达到以下条件时，则准备移种。

ii. 一级种子罐移种条件

种子罐	种龄	目测	镜检情况
一级种子罐	18-48h	用量筒装种子液100ml，静置10分钟，菌丝体量 $\geq 80\%$ 。	无杂菌，菌丝粗壮

5) 一级种子罐染菌处理

一级种子罐染菌时，应立即灭活（升温 $80\text{--}90^\circ\text{C}$ ，保温 1h ）处理。

(2) 二级种子罐工段

1) 二级种子罐培养基配方

序号	名称	配比	25000L种子罐投料 (kg) (计料体积 9m^3)
1	玉米浆	1.2%	216
2	葡萄糖	3%	540
3	豆油	0.5%	90
4	片碱	--	适量
5	饮用水	消前体积	消前 15.4 m^3
		消后体积	消后 16.4 m^3

2) 二级种子罐培养基配制、灭菌

按工艺通知，备好空消后的二级种子空罐，打开罐盖，加水至底层搅拌淹没，然后边搅拌边依次加入上表中培养基 1-2 项，再加水至消前体积的

80%，用自来水将管壁上残留的料冲洗干净，最后加水至消前体积，缓慢加氢氧化钠调节 PH 至 6.0 ± 0.1 ，再将豆油加入罐内。盖好罐盖，先夹套升温至 $85-90^{\circ}\text{C}$ ，然后直接进蒸汽升温至 $121-123^{\circ}\text{C}$ ，保持罐内压力 $0.10\sim 0.12\text{MPa}$ ，灭菌 30-40min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开夹套降温水降温至 $33\pm 1^{\circ}\text{C}$ 左右，罐内压力保持在 $0.1\pm 0.01\text{MPa}$ ，准备移种。

3) 二级种子罐移种

检测室人员取样检测一级种子罐质量后，确认是否可以移种，如可以移种则开具移种通知单，灭菌人员接移种通知单后进行以下操作：

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力 $0.2-0.3\text{MPa}$ ，灭菌 60-70min，然后将一级种子罐压力升至 $0.10-0.15\text{MPa}$ 左右，二级罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料。压料完毕关闭一级、二级种子罐移种阀门，清理移种管道，一级种子移种至二级罐时需注意：

①一级罐需将泡沫打散，可适当提高转速与罐压，泡沫打散后搅拌 5-10min 方可移种。

②移种时一级罐进气时不宜过大，以防产生泡沫后导致种子不能完全移至二级罐。

4) 二级种子罐培养培养

i. 二级种子罐培养培养条件

罐型号	温度	空气流量	罐压	搅拌转速	培养时间
25m ³	$33\pm 1^{\circ}\text{C}$	300-600m ³ /h	$0.05\pm 0.01\text{MPa}$	50—120r/min	18-48h

ii. 移种条件

种子罐	种龄	目测	镜检情况
二级种子罐	18-48h	用量筒装种子液100ml，静置10分钟，菌丝体量≥80%。	无杂菌，菌丝粗壮

5) 二级种子罐染菌处理

二级种子罐染菌时，应立即灭活（升温 80—90℃，保温 1h）处理。

(3) 发酵罐

1) 发酵罐培养基配方

序号	名称	配比	138m ³ 发酵罐投料(kg)
1	玉米浆	1.3%	936
2	葡萄糖	4.6%	3312
3	吐温-80	0.1%	72
4	消泡剂	0.1%	72
5	4-AD	5.0%~7.5%	4320
6	豆油	1.5%	1080
7	饮用水	消前体积	70.0 m 左右
		消后体积	72.0 m 左右

2) 发酵罐培养基配制、灭菌

按工艺通知，备好空消后的发酵空罐。通知配料工打料，配料工接工艺通知后，缓慢将玉米浆，葡萄糖，吐温-80,消泡剂投入配料罐中，配好后，通知消毒工打开罐盖，插入打料管，将配好的料打入发酵罐，最后加水至消前体积，再将豆油，MY 加入罐内。盖好罐盖，先夹套升温至 85-90℃，然后直接进蒸汽升温至 121-123℃，保持罐内压力 0.10~0.12MPa，灭菌 40-50min，灭菌结束后，关闭蒸汽，待罐内压力降至 0.08MPa 以下时，开启压缩无菌空气，再开夹套降温水降温至 33±1℃左右，罐内压力保持在 0.1±0.01MPa，准备移种。

3) 发酵罐移种

检测室人员取样检测二级种子罐质量后，确认是否可以移种，如可以移种则开具移种通知单，灭菌人员接移种通知单后进行以下操作：

确认移种管道阀门完好，开启移种管道灭菌蒸汽对管道灭菌，要求压力 0.2-0.3MPa，灭菌 60-70min，然后将二级种子罐压力升至 0.10-0.15MPa 左右，发酵罐压力降至 0.05MPa 左右，保压状态下打开移种管道压料。压料完毕关闭二级种子罐移种阀门，清理移种管道，二级种子移种至发酵罐时需注意：

①二级罐需将泡沫打散，可适当提高转速与罐压，泡沫打散后搅拌 5-10min 方可移种。

②移种时二级罐进气时不宜过大，以防产生泡沫后导致种子不能完全移至发酵罐。

4) 发酵罐培养转化条件

罐型号	温度	空气流量	转速	罐压	PH	糖含量
138m ³	33±1℃	1200-2250m ³ /h	50-100 rpm	0.05±0.01 MPa	4.0-6.0	≥0.5g/L

注：移种时空气尽量小，罐压力可以适当提高，搅拌可以尽量开大，防止泡沫产生。

5) 发酵终点控制

转化进行至 24±2h 时开始取样，之后每隔 12h 取样进行检测，进行 TLC 检测，TLC 点板结果显示 MY 还剩约 20% 时，开始送检液相检测，当 TLC 结果显示 4-AD 转化完全时，准备放罐。

6) 显微镜涂片与镜检操作

先取一片在 95% 酒精溶液中浸泡的洁净载玻片，在酒精灯火焰上点燃，放在干净的台面上冷却，然后用吸管在培养基内挑取一环液体，在载玻片上由小到大涂环，再将涂布的种子液在酒精灯的火焰附近烘干，滴上一滴结晶

紫溶液，用适量的蒸馏水将结晶紫冲洗干净，再用吹风吹干，滴一滴香柏油放显微镜下做镜检。

7) 发酵放罐压滤

连接好压滤管道，将罐压升至 0.10~0.15MPa，打开底部放料阀门，压滤机进料阀门。压料完毕，泄罐压，打开罐盖，将罐壁及搅拌上的物料用饮用水冲洗干净，盖上罐盖，洗水一并压入压滤机进行过滤。压滤机压力 \leq 0.6MPa。

料液全部过滤完后，关闭进料泵和阀门，向隔膜板框内通入压缩空气对压滤机内滤饼压榨过夜。压榨过程压滤机压力 \geq 0.1MPa。

压料完毕松开压滤机，卸下滤饼至收料槽，装袋称量。送下一步工序。

生产结束后，打开压滤机滤板，用料铲将压滤机内外表面的物料全部铲入物料袋内，用塑料软管接饮用水将压滤机内外表面冲刷清洗至目检无明显料迹。最后用抹布蘸饮用水拧干将压滤机框架、控制柜、泵、托盘等表面擦拭至目检无灰尘、无污渍、无料迹。托盘的清洁：托盘内外表面用抹布蘸饮用水擦洗至目检无料迹、无灰尘。

(4) 提取

1) 萃取

向萃取釜中加入一定量的 MHO 湿菌丝体，再加入 3.0V MHO 菌丝体的甲醇，搅拌状态下，升温至回流状态，回流搅拌 1h，静置分层 30 分钟，趁热进行压滤，甲醇萃取液经后进入浓缩釜，菌丝留在釜内，按上述方式继续重复萃取 3-4 次；3 次萃取完后，取样检测菌丝层中 MHO 含量，若含量 \leq 0.2%，不再进行第 4 次萃取，若不合格，则进行第四次萃取；

萃取完毕，在萃取釜内加入 1 倍菌丝体的饮用水，搅拌升温至 60-65℃，负压蒸馏去除甲醇后，降温至 40-50℃，压滤，废水收集至污水收集池。压滤完毕，用压缩空气吹板，至滤嘴无明显液滴流出，卸下滤饼，滤渣作为生产固体废物转入固废暂存间，待处理。

2) 浓缩离心

将过滤后的甲醇萃取液转入大体积浓缩釜，升温至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，先常压浓缩至一定体积，再转入小体积浓缩釜，继续浓缩至小体积后，加入 0.5V 湿菌丝体的水，控制真空度 $\leq -0.06\text{MPa}$ ，减压浓缩至完全无甲醇流出。降温到 $55 \sim 60^\circ\text{C}$ ，趁热离心得 MHO -C 湿品。

3) 精制

向精制釜加入 2.0-3.0V MHO -C 湿品的水，投入 MHO -C 湿品，搅拌状态下，加入盐酸调节 PH3-5，再加入 1.5-3.0V MHO -C 湿品的乙酸乙酯，升温至回流状态，搅拌 2-3h，降温至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ，搅拌析晶 4-5h，离心得 MHO-J 湿品。

4) 母液处理

精制离心后的母液收集于母液釜中，先静置分层，将下层的水相转入另一母液釜中，浓缩回收乙酸乙酯后，和上一步粗品离心母液合并压滤，回收母液料；乙酸乙酯层浓缩回收乙酸乙酯后，离心回收母液料；回收母液料（湿品）返回发酵工序参入正批 4-AD 料一起发酵处理。

5) 干燥

将离心后的 MHO -J 湿料，投入螺带干燥机，温度控制 $70-75^\circ\text{C}$ ，干燥 10-14h，干燥完工后请检，合格后，装袋入库。如果不合格则用 1.0-1.5V 的

乙酸乙酯回流打浆一次。

2.8.4 建设项目涉及的危险工艺辨识

根据国家安全生产监督管理局《关于公布首批重点监管的危险化工工艺的目录的通知》（安监管三[2009] 116 号）和《关于公布第二批重点监管的危险化工工艺目录的通知》（安监总管三[2013] 3 号）的规定，经评价组判定，本项目不涉及危险工艺。

2.9 建设项目的工艺设备

2.9.1 主要设备情况表

本项目主要装置（设备）和设施名称、型号（规格）、材质、数量见下表：

表 2.9-1

主要设备一览表

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
一、发酵车间 3（新建）							
1	一级种子罐	1000L 1m ³	S30408	台	10	121	0.1
2	二级种子罐	35000L 35m ³	S30408	台	10	121	0.1
3	发酵罐	138000L 138m ³	S30408	台	10	121	0.1
4	陶瓷膜	250m ²	组合件	台	1	0-80	0.45
二、提取车间 1（原有）							
1	精制釜	5000L K5000	搪瓷/Q235B	台	5	50-60℃	-0.1~0.1MPa
2	浓缩釜	5000L K5000	搪瓷/Q235B	台	5	50-60℃	-0.1~0.1MPa
3	精制釜	3000L K3000	搪瓷/Q235B	台	1	50-60℃	-0.1~0.1MPa
4	母液釜	2000L K2000	搪瓷/Q235B	台	1	50-60℃	-0.1~0.1MPa
5	夹套水接收罐	1650×φ1200 2000L	S30408	台	1	70℃	常压
6	电葫芦升降平台	(2吨/9M) 0.45吨 BCD2T	组合件	台	1	常温	常压
7	平板式离心机	2050×1560×1500MM SB1000	S30408	台	6	10℃以下	常压
8	萃取釜	10000L K10000	S30408	台	6	常温	常压

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
9	萃取釜	15000L K15000	S30408	台	3	常温	常压
10	浓缩釜	5000L K5000	S30408	台	3	60-70℃	-0.1~0.1MPa
11	精制釜	5000L K5000	搪瓷/Q235B	台	5	60-70℃	-0.1~0.1MPa
12	母液釜	5000L K5000	搪瓷/Q235B	台	2	60-70℃	-0.1~0.1MPa
13	液体过滤器（GS 型高效过滤器）	600×150MM 10L	S30408	台	1	无	无
14	膜系统	4000×1500×2000（7支）	组合件	台	1	常温	-0.1MPa
15	减速机	1:11 BLD4-11-7.5KW	组合件	台	1	无	无
16	平板式离心机	2050×1560×1500MM SB1000	S30408	台	4	10℃	常压
17	隔膜压滤机	4817×1540×1460MM 过滤面积：60 m ² XAMYG60/1000-UB	组合件	台	3	60-70℃	18MPa
18	隔膜压滤机	4610X1500X1460 XMYG60/1000-UB	组合件	台	5	60-70℃	18MPa
19	304 精馏塔	φ 300*4300 塔节	不锈钢	台	1	60-70℃	0.05MPa
20	接收罐（计量罐）	1000L K1000	S30408	台	18	5-20℃	-0.1-0MPa
21	储罐	25m ³	不锈钢	台	1	5-40℃	0-0.02 MPa
22	接收罐	30m ³	不锈钢	台	1	5-40℃	0-0.02 MPa

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
23	储罐	20m ³	不锈钢	台	2	5-40℃	0-0.02 MPa
三、提取车间 2（原有）							
1	萃取釜	12000L K12000	S30408	台	13	0 ~ 80℃	-0.07~0.1MPa
2	浓缩釜	3000L K3000	S30408	台	3	0 ~ 80℃	-0.07~0.1MPa
3	浓缩釜	5000L K5000	搪瓷	台	6	0 ~ 80℃	-0.07~0.1MPa
4	母液釜	5000L K5000	S30408	台	2	0 ~ 80℃	-0.07~0.1MPa
5	精制釜	5000L K5000	S30408	台	6	0 ~ 80℃	-0.07~0.1MPa
6	母液釜	5000L K5000	S30408	台	2	0 ~ 80℃	-0.07~0.1MPa
7	平板式离心机	2050 × 1560 × 1500MM SB1000	S30408	台	4	0℃ 到 常温	常压
8	卧式刮刀离心机	3400 × 2400 × 2200MM GKF1050	不锈钢 304	台	3	0℃ 到 常温	常压
9	卧式刮刀离心机	3400 × 2400 × 2200MM GKH1050	外碳钢内 304	台	2	0℃ 到 常温	常压
10	隔膜压滤机	4817 × 1540 × 1460MM 过滤面积：60 m ² XMYG60/1000-UB	组合件	台	6	5-80℃	18-20MPa
11	304 精馏塔	Φ 300*4300 塔节	S30408	台	1	65℃	-0.07~0.01MPa

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
12	计量罐	1000L K1000	S30408	台	16	5-40℃	-0.07~0.01MPa
13	储罐	30000L K30000	不锈钢	台	3	5-40℃	-0.07~0.01MPa
四、发酵车间 1（原有）							
1	一级种子罐	2000L 2m ³	S30408	台	4	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
2	二级种子罐	15000L 15m ³	S30408	台	4	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
3	发酵罐	60000L 60m ³	S30408	台	6	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
4	一级种子罐	1000L 1m ³	S30408	台	7	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
5	二级种子罐	10000L 10m ³	S30408	台	7	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
6	发酵罐	40000L 40m ³	S30408	台	7	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
7	陶瓷膜	168m ²	S30408	台	1	0-80℃	0.45MPa
五、发酵车间 2（原有）							
1	一级种子罐	1500L 1.5m ³	S30408	台	1	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
2	一级种子罐	1000L 1m ³	S30408	台	5	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
3	二级种子罐	20000L 20m ³	S30408	台	6	0 ~ 125℃	0~0.2MPa

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
4	发酵罐	70000L 70m ³	S30408	台	7	0 ~ 125℃	0~0.2MPa
5	陶瓷膜	160m ²	S30408	台	1	0-100 ℃	0-0.45MPa
6	有机膜	100m ²	工程塑料	套	1	0-100 ℃	0-1.2MPa
六、提取车间 3（原合成 1 车间改造）							
1	浓缩釜	5000L K5000	搪瓷	台	10	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
2	浓缩釜	3000L K3000	搪瓷	台	10	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
3	浓缩釜	1000L K1000	搪瓷	台	4	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
4	母液釜	∅ 1200 × 900 × 12 K1000	S30408/Q235- B	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
5	母液釜	1500L K1500	S30408	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
6	精制釜	2000L K2000	搪瓷	台	5	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
7	母液釜	2000L K2000	S30408	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
8	精制釜	3000L K3000	搪瓷	台	4	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
9	母液釜	3000L K3000	S31603	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
10	溶剂釜	5000L K5000	搪瓷	台	4	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
11	母液釜	3000L \varnothing 1600×1350× 16	S30408/Q235- B	台	1	0 ~ 60℃	-0.1~0.225MPa
12	蒸馏塔	3200* \varnothing 200 TTF350A	S30408	台	1	0 ~ 80℃	0.1MPa
13	计量罐	500L K500	S30408	台	10	0-40℃	-0.1-0.01MPa
14	废水储罐	15000L K15000	不锈钢	台	3	0-40℃	-0.1-0.01MPa
15	甲醇储罐	10000L K1000	不锈钢	台	2	0-40℃	-0.1-0.01MPa
七、提取车间 4（原合成 2 车间改造）							
1	萃取釜	5000L K5000	搪瓷	台	10	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
2	浓缩釜	2000L K2000	搪瓷	台	10	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
3	浓缩釜	1000L K1000	搪瓷	台	4	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
4	母液釜	\varnothing 1200 × 900 × 12 K1000	S30408/Q235- B	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
5	皂化釜	2000L K2000	搪瓷	台	4	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
6	母液釜	1500L K1500	搪瓷	台	7	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
7	一次精制釜	5000L K5000	搪瓷	台	4	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
8	母液釜	∅ 1500 × 1500 × 14 K3000	S31603/S3040 8/Q235-B	台	2	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
9	二次精制釜	5000L K5000	搪瓷	台	4	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
10	浓缩釜	3000L K3000	搪瓷	台	8	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
11	母液釜	3000L K3000	搪瓷	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
12	母液釜	5000L K5000	衬哈拉	台	2	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
13	计量罐	1000L k1000	不锈钢	台	15	0-40℃	-0.1-0.01MPa
14	废水接收罐	10000L K10000	不锈钢	台	3	0-40℃	-0.1-0.01MPa
15	甲醇接收罐	15000L K15000	不锈钢	台	3	0-40℃	-0.1-0.01MPa
八、提取车间六（原合成 8 车间改造）							
1	萃取釜	5000L K5000	搪瓷	台	8	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
2	浓缩釜	2000L K2000	搪瓷	台	5	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
3	浓缩釜	3000L K3000	搪瓷 Q235B	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
4	浓缩釜	5000L K5000	搪瓷 Q245R	台	2	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
5	平板式离心机	2050X1560X1500 SB1000	不锈钢	台	1	0 ~ 80℃	常压

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
6	平板式离心机	2000X1580X1080 SB1000	不锈钢	台	1	0 ~ 80℃	常压
7	母液釜	1000L K1000	Q235B 内衬搪瓷	台	3	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
8	油浓缩釜	5000L K5000	Q235B 内衬搪瓷	台	3	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
9	浓水釜	15000L K15000	Q235B 内部衬塑	台	2	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
10	精制釜	5000L K5000	Q235B 内衬搪瓷	台	5	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
11	浓缩釜	2000L K2000	Q235B 内衬搪瓷	台	11	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
12	母液釜	2000L K2000	Q235B 内衬搪瓷	台	2	无	无
13	母液釜	2000L K2000	Q235B 内衬搪瓷	台	2	无	无
14	平板式离心机	2050 × 1560 × 1500 SB1000	S30408	台	10	-5 ~ 70℃	常压
15	计量罐	5000L K5000	不锈钢	台	16	0-40℃	-0.1-0.01MPa
16	废水接收罐	10000L K10000	不锈钢	台	2	0-40℃	-0.1-0.01MPa
17	甲醇接收罐	15000L K15000	不锈钢	台	4	0-40℃	-0.1-0.01MPa
九、提取车间 5（原合成 3 车间改造）							
1	萃取釜	5000L K5000	搪瓷	台	7	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
2	油浓缩釜	5000L K5000	搪瓷	台	2	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
3	浓缩釜	2000L K2000	搪瓷	台	7	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
4	浓缩釜	2000L K2000	搪瓷	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
5	母液釜	1000L K2000	搪瓷	台	1	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
6	平板式离心机	2050*1560*1500	不锈钢	台	4	0 ~ 30℃	-0.1~0.1MPa
7	卧式刮刀离心机	GK1050	不锈钢	台	3	0 ~ 30℃	-0.1~0.1MPa
8	浓水釜	3000L K3000	搪瓷	台	8	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
9	精制釜	5000L K5000	搪瓷	台	2	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
10	浓缩釜	2000L K2000	搪瓷	台	7	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
11	母液釜	1000L K2000	搪瓷	台	3	0 ~ 80℃	-0.1~0.1MPa
12	平板式离心机	2050 × 1560 × 1500 SB1000	S30408	台	10	-5 ~ 70℃	常压
13	膜系统	4000 × 1500 × 1200 (4 支)	组合件	套	1	-10 ~ -100℃	-0.1~0.1MPa
14	计量罐	5000L k5000	不锈钢	台	18	0-40℃	-0.1-0.01MPa

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
15	乙酯接收罐	10000L K10000	不锈钢	台	3	0-40℃	-0.1-0.01MPa

2.9.2 特种设备情况表

表 2.9-2 特种设备一览表

序号	设备名称	规格和型号	材质	单位	数量	工作温度℃	工作压力 MPa
一	F3 车间						
1	一级种子罐	1000L 1m ³	S30408	台	10	121	0.1
2	二级种子罐	35000L 35m ³	S30408	台	10	121	0.1
3	发酵罐	138000L 138m ³	S30408	台	10	121	0.1
二	F1 车间						
4	一级种子罐	2000L 2m ³	S30408	台	4	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
5	二级种子罐	15000L 15m ³	S30408	台	4	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
6	发酵罐	60000L 60m ³	S30408	台	6	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
7	一级种子罐	1000L 1m ³	S30408	台	7	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
8	二级种子罐	10000L 10m ³	S30408	台	7	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
9	发酵罐	40000L 40m ³	S30408	台	7	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
三	F2 车间						
10	一级种子罐	1500L 1.5m ³	S30408	台	1	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
11	一级种子罐	1000L 1m ³	S30408	台	5	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
12	二级种子罐	20000L 20m ³	S30408	台	6	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
13	发酵罐	70000L 70m ³	S30408	台	7	0~ 125℃	0~ 0.2MPa
四	公辅设施						
14	空气储罐	20m ³	碳钢	台	4	常温	0.35Mpa
15	液氮罐	50m ³	碳钢	台	2	-196℃	0.1-0.3 Mpa
16	叉车	3 吨	组合材料	台	4	常温	常压
17	蒸汽管道	DN50	S304	米	若干	190℃	0.3

2.10 建设项目配套和辅助工程

2.10.1 供配电

一、供配电

(1) 供电电源

本项目所在厂区已设有两回 10kV 专线电源供电, 分别由 110kV 嘉山变和 110kV 津市变引来, 确保了用电设备电源有双回路供电。

公司生产用电主要为三级用电负荷, 消防、事故照明、火灾报警系统等用电为二级负荷, DCS、PLC 供电负荷为一级重要负荷。动力设备供电电压为 380VAC, 照明电压为 220VAC。供电电源直接接津市工业园区电力网。园区双回路是嘉山变和津市变

1) 厂区设 10kv 变电所一座, 已安装 1600kVA 变压器 2 台, 1000kVA 变压器 2 台, 800kVA 变压器 4 台, 10kv 开关柜 5 块, 0.4KV 低压配电柜 18 块, 用电设备电源由该变电所供给。分别从变电所引动力和照明电源, 再采用放射式方式给车间(工段)用电设备配电, 洁净区用电设备设置现场电源切换装置。

2) 线路敷设: 室内将根据具体情况采用电线电缆沿桥架敷设或穿钢管明(暗)敷设。厂区外线将采用铠装电缆直埋敷设。

3) 照明将主要采用荧光灯(防爆区采用防爆灯), 洁净区采用洁净灯具, 各建筑物走道、安全出口等设置应急照明和安全疏散标志。

4) 公司原合成车间、提取车间、罐区为 2 区爆炸危险场所, 将据此采取相应的电气防爆措施和安全措施。

(2) 用电负荷

序号	负荷名称	设备容量(kW)	需要容量(kW)
1	发酵车间	10000	8000
2	提取车间	600	400
3	合成车间	1400	950
4	精烘包车间	600	450
5	综合楼	100	50
6	倒班宿舍及食堂	80	50
7	仓库	40	20
8	污水处理	20	10
9	动力车间	200	140
10	罐区	10	6
11	厂区道路照明	50	24
	总计	13100	10090

(3) 备用电源

为充分保证一级负荷中涉及设备的供电可靠性，并能保证工程能维持最基本的运行，原来已设置有 1 台 700kW 的应急柴油发电机组作为备用电源。柴油发电机位于动力二车间内。本项目拟在 F1、F2 增设 2 台 700kW 的应急柴油发电机组作为备用电源，可以满足本期项目备用电源的要求。

原有 DCS 系统、SIS 系统、GDS 系统和主要仪表采用不间断（UPS）供电，当外电源中断时，UPS 电池至少可供系统正常工作 30min，便于操作人员做好紧急停车准备。

(4) 负荷计算

本建设项目新增用电设备常用容量为 4000kW，其中一级负荷 100kW，二级负荷 850kW；其余均为三级负荷。

(5) 电压等级

依据全厂工程用电负荷情况，本项目负荷主要为 10kV、0.38kV 电动机和 0.22kV 照明，电压等级如下：

电源电压 110kV 10kV 50Hz

配电电压 10kV 50Hz 三相不接地

380V/220 50Hz 三相四线中性点接地

电动机 250kW 以上 10kV

250kW 及以下 380V

照明及插座 380V/220V

(6) 配电方案

原有项目已建一间 10kV 配电站，由 10kV 高压开关室分别配电给厂内 10kV 电机和配电站的 8 台 10/0.4kV 变压器。

原有项目已安装 3 台 280KW / 10KV 高压空压机供 F1、F2 使用，2 台 1600KVA 变压器供 D1 、 C1-6、T3、T5、F1、环保、办公楼；2 台 1000KVA 变压器供合成、污水预处理车间、T4、T6、烘房；4 台 800KVA 变压器供 T1、T2、D2、F2、C7-8、循环水池。

已在配电站旁安装一套 700kW 应急柴油发电机组作为备用电源。其供电范围包括厂区北半部分备用电源，另安装二套 700kW 应急柴油发电机组作为厂区南半部分及本项目备用电源。

原有已建变压器负荷已达到变压器总容量 90%，不能满足本项目需求，需新增 2 台 2000KVA 变压器。

备用应急电源与正常电源之间采取防并列运行的措施，采用机械式双电源切换装置。

本项目 10kV 配电系统采用放射式接线方式，由 10kV 开关室直配各变压器及 10kV 电机，低压动力配电的接线将采用树干式配线和放射式配线相结合的方式。本项目生产车间为丙类厂房，属于普通用电场所，用电设备主要由新增 2 台 2000KVA 变压器直配，所有 55kW 及以上容量的电机（配变

频装置的除外)均采用软起动装置,以保障起动时减少对电源质量的影响。

消防负荷在末端配电箱内设置双电源自动切换装置。

(7) 无功补偿

本工程负荷主要为电动机传动负荷及照明负荷,自然功率因数~0.8,本设计主要在 10kV 侧母线及 10/0.4kV 变电所低压侧母线集中无功功率补偿,无功功率采用自动补偿。经补偿后,本工程功率因数达到 0.94 以上,补偿容量有一定预留。

(8) 照明系统

照明配电以放射式向各照明配电箱供电。

依据各车间的环境及生产对照度的不同要求,配合选用不同的灯具和光源。办公室、化验室等主要选用节能荧光灯或 LED 灯;洁净区采用洁净灯具;生产车间及辅助(防爆区)均为隔爆型照明灯具;厂区道路照明以马路灯为主,采用 LED 光源。

本工程各单体设置应急疏散照明和安全疏散标识。

(9) 线路敷设

1) 厂区外线主要采用电缆桥架(可以考虑管架上)敷设,局部电缆及火灾自动报警系统的供电和传输线路采用穿钢管埋地敷设等方式。

2) 厂房和装置内采用电缆沿桥架敷设、电缆穿钢管埋地敷设以及电缆穿钢管明敷相结合的方式。

(10) 防雷接地

该公司提取车间、罐区为二类防雷建筑,其它厂房为三类防雷建筑物,该公司采取防雷、防静电、等电位连接等措施,电源进线采取重复接地,接地

系统采用联合接地网, $R_{jd} < 1$ 欧。

2.10.2 给排水

2.10.2.1 给水

(1) 水源

本项目位于湖南津市高新区，水源采用城市自来水。城市供水可满足本项目建设的生产、生活用水需要。

已从市政给水管网上接入一根 DN200 的引入管至厂区，厂区内各构筑物生产、生活水由室外给水管网直接供给，供水能力满足本项目需要。

(2) 厂区给水

本项目给水系统分为生产、生活给水系统，消防给水系统和循环水系统。

1) 生产、生活给水系统

本项目从原有城市供水主管接入 DN100 支管，最大供水量为 $90\text{m}^3/\text{h}$ ，本项目最大用水量约 $80\text{m}^3/\text{h}$ ，厂前生活区采用市政管网直接供水。

2) 循环水系统

已在厂区设置循环水系统，满足原有项目需求，本项目在 F3 附近新增处理能力 $1000\text{m}^3/\text{h}$ 的凉水塔及增加配套的循环泵、循环池，可以满足本项目需要。

循环水上水温度为 32°C ，回水温度为 38°C ，水循环利用率为 95%。

2.10.2.2 排水

1) 排水水量

本项目产生的废水包括工艺废水、真空泵循环废水、尾气吸收塔生产废水，主要污染物为 COD 和氨氮。

2) 排水系统管网划分

(1) 污水管道系统

工艺废水、真空泵循环废水、废气处理设施废水分质预处理后进入废水处理站；设备清洗废水、地面清洗废水、发酵降温废水、初期雨水进入废水处理站（1500m³/d，采取“气浮+铁碳微电解+芬顿+混凝沉淀+水解酸化+ABR（厌氧）+A/O+接触氧化+混凝沉淀+气浮沉淀”工艺）处理达标后排入津市工业园污水处理厂处理。

(2) 清净废水系统

厂内已采取“雨污分流、污污分流”的原则。生产废水及生活污水经处理达标后，“一企一管”外排津市工业园污水处理厂；初期雨水经收集后送厂内废水处理站处理，后期洁净雨水由雨水切换阀门外排园区后期雨水管网。

(3) 事故水收集系统

工艺装置区事故水（事故消防废水）通过雨水收集系统汇至厂区事故池。本项目厂区设有 1050m³的事故池与 800m³初期雨水收集池。事故时通过应急排水泵排入污水处理调节池。本项目在事故状态下事故应急容积可以满足事故污水储存的要求。

排水系统采用清污分流。在厂区内设有初期雨水收集池，雨水过后将池内污水用泵送入污水处理站处理。

2.10.3 供热

本项目装置生产过程中蒸汽年耗量为 28800t/a，蒸汽规格为 150°C、0.5MPa（G），蒸汽系统主要依托园区津市宁能热电供热系统，目前津市宁

能热电供热系统利用率不到 70%，还有大量富余。

2.10.4 供气

本项目仪表和气动装置需要压缩空气，厂区内建有空压站，空压站内设有螺杆压缩机 4 台，压缩机排气量分别为 80m³/h；离心式空气压缩机 3 台，单台压缩机排气量分别为 110m³/h。原有项目仪表和气动装置需要压缩空气用气量为 350Nm³/h，富余 250Nm³/h。本项目仪表和气动装置需要压缩空气用气量为 200Nm³/h，原有空压站内空压机及相关配套设施，可以满足生产要求。

2.10.5 氮气

本项目在生产过程中需要使用到氮气。厂区内设有液氮站，站内设 50m³液氮储罐 2 台。液氮站内的液氮通过 600Nm³/h 汽化器汽化后，通过调压装置调压后去生产装置区。原有项目氮气耗量为 400Nm³/h，本期为 150Nm³/h，可以满足生产要求。

2.10.6 冷冻

本项目生产过程预设夹套，夹套通冷冻水降温，冷却水上水回水温度为 5°C/10°C。原有项目在冷冻站设置制冷机组 5 台，单台机组制冷量为 1860kW，已满足原有项目制冷需求。本项目 F3 车间不需要冷冻水，其它车间原有项目已满足；本项目不需新增冷冻机组。

2.10.7 消防

1) 消防水量

该厂区规划总用地面积约 101709.66m²，根据《消防给水及消火栓系统技术规范》GB50974-2014 中 3.1.1 的规定，同一时间内的火灾次数为一次。

本项目消防用水量最大的一栋建（构）筑为储罐区。着火罐与邻近罐的固定冷却水喷淋强度为 $9.0\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ ，经计算，其固定冷却水量为 $17.47\text{L}/\text{s}$ ，室外消防给水量为 $15\text{L}/\text{s}$ ，室内外消用水共 $32.47\text{L}/\text{s}$ ，火灾延续时间为 6h ，一次消防用水量为 702m^3 ，由厂区消防给水管网供给。

厂区室内/外消火栓管网，布置为环状，管径DN250，消防管网工作压力可达 0.8MPa （G），消防环状管网上共设置室外地上式消火栓 32 只，间距 $<120\text{m}$ ，保护半径 $<150\text{m}$ 。各单体内设置室内消火栓，间距不超过 30m 。为保证厂区初期火灾用水，在生产车间屋顶设有高位消防水箱（有效容积 18m^3 ）及增压稳压设备XW(L)-1-1.0-20-ADL（ $Q=1.0\text{L}/\text{s}$ ， $H=20\text{m}$ ， $N=0.37\text{kW}$ ），可以满足初期消防用水的水量和水压要求。

生产车间及仓库喷淋管网，在厂区布置为环状，管径DN350，喷淋管网工作压力 0.7MPa （G），

5) 消防水池及消防泵房

厂区内设 1 座消防水池，消火栓用水由消火栓给水泵加压后提供。消防水池有效容量为 800m^3 ，补充水管管径DN150，满足本项目一起火灾消防用水量和补水时间小于 6 小时的要求。原有消防水池设于厂区东部。

2.10.9 控制系统

2.10.9.1 控制室的情况

本项目依托原有已建控制室，控制室位于综合楼北侧一层内。

2.10.9.2 本项目采用的自动控制系统

在综合楼内设置分散型控制系统（DCS）和安全仪表系统（原有）及可燃气体和有毒气体检测报警系统（GDS），可将各种工艺变量、系统参数、操作模式等数据按需要存入存储设备，并可根据需要调用。同时，为便于现

场操作和巡视，在现场设置部分就地显示仪表。本项目生物发酵自动控制系统是监测、控制发酵过程工艺参数的平台，通过对温度、空气流量、压力、液位称重、转速等工艺参数的实时检测，并以 DCS 程序的形式达到发酵过程中温度、压力、空气流量调节等自动控制目的。发酵车间采用一套集散控制系统（DCS），对种子罐、发酵罐、配料罐等设备的温度、压力、空气流量、液位、搅拌转速等进行检测及控制。系统具备一键式灭菌（空消、实消），自动移种倒种、自动放料等功能。

2.10.10 采暖通风

2.10.10.1 采暖系统

本工程建设地点在湖南省常德市津市，其累年日平均温度稳定低于或等于 5℃ 的日数小于等于 90 天，一般建筑不设置集中供暖。部分长期有人停留的房间（如办公室等）设置空调满足冬季用热要求。

2.10.10.2 空调系统

本项目生产车间为敞开式门窗，靠室内风扇和自然风通风散热，车间工作人员办公室和休息室需设置空调柜机或挂机满足办公要求。

2.10.10.3 通风系统

本工程各建筑无特殊要求的场所主要通过可开启的门窗自然通风，自然通风不能满足要求的场所设置机械通风系统。

2.10.11 三废处理情况

2.10.11.1 废气处理

1) 车间原有含卤废气

车间原有含卤废气(二氯甲烷、氯仿)经 2 套膜回收装置进行预处理

(汽体渗透膜吸附工艺, 200m³/h), 尾气经活性炭吸附处理后尾气通过排气筒排放。

2 提取车间废气

通过每个车间的废气预处理系统进行处理(均采用“冷凝+一级碱吸收+一级水吸收+气液分离”工艺), 预处理后的废气经管路排至 2 套 30000m³/h 蓄热式热力焚烧炉(RTO)处理后尾气通过“一级水吸收+二级碱吸收+三级碱吸收+35m 排气筒”高空排放。

3) 发酵废气

“水分罐+一级水喷淋(降温)+微纳米喷淋+次氯酸钠溶液喷淋+一级水喷淋+30m 排气筒”高空排放。

4) 污水站废气、污泥脱水间、危废暂存间尾气

“碱喷淋+超氧发生器+微纳米喷淋+高效生物滤池”处理+20m 排气筒高空排放。

2.10.11.2 废水处理

该公司已建成投运 1500t/d 的污水处理站一座, 用于处理生产中产生的废水, 包括工艺废水、真空泵循环废水、废气处理设施废水, 主要污染物为 COD 和氨氮。处理工艺: 合成工艺废水先排入工艺废水预处理车间(H5)后进入污水处理中心, 高浓度废水经“气浮+PBR”预处理后, 再与其他低浓度废水一同进入后续废水处理工艺, 后续生化工艺段采用“水解酸化+ABR(厌氧)+A/O+接触氧化+混凝沉淀+气浮沉淀”组合工艺, 综合废水实现达标处理。达标综合废水经专用管道(一企一管), 排至津市高新区工业废水处理厂集中处理。已建废水处理系统满足本项目需要。

排水采用清污分流排放体制，生产废水经原合成车间 5 进行预处理回收溶剂后，剩余废水排入污水站进行处理；初期雨水经初期雨水池收集后进厂区污水站处理后外排，清净雨水经雨水排口（安装有在线监测）排入孟姜女大道雨水管网，经沟渠排入澧水；生活污水经化粪池+隔油池预处理后排入厂区污水站进行处理。企业废水总排口有在线监测仪，专人监视及关闭设施，也有专人负责启闭，确保不合格废水不排出厂外。

2.10.11.3 固废处理

该公司在环保站低负荷池旁建有 1 座 720 平方标准危废贮存间。用于收集生产过程中产生的危险废物。危险废物定期外委有资质单位处理。已建危废贮存间满足项目需要。

2.11 建设项目所在地自然条件

2.11.1 地理位置

湖南新合新生物医药有限公司座落在湖南省津市市嘉山工业新区内，位于孟姜女大道以东，沿江路西南面，距澧水防洪大堤 120 米，北面 50 米是污水处理厂，南面是湖南省津市鸿鹰祥生物工程有限公司。公司四邻周围 500 米内，无风景名胜区、自然保护区、国家重点文物保护单位、历史文化保护地，无生态敏感与脆弱区和社会关注敏感区。

地理位置见下图：



图3.2-1 湖南新合新生物医药有限公司地理位置图

该公司厂区地块呈梯形，东西(北)长 272.4m，东西(南)长376.4m，南北宽323m，项目规划用地面积101709.66平方米，其中建构筑物用地面积30578.67平方米，总建筑面积76071.43平方米。

该公司的人流出入口设在厂区西部临孟姜女大道，物流出入口设在厂区东部临沿江路；生活区布置在厂区西南部(孟姜女大道)，依次由北向南布置研发检测中心、办公楼、倒班宿舍、食堂；生产区由发酵车间、合成车间、提取车间、精烘包车间、液体原料仓库、固体原料仓库、成品库、动力车间、贮罐区、消防站、污水处理站等组成，贮罐区布置在厂区东北角，污水处理站布置在厂区东南角，发酵车间布置在厂区南部，液体原料仓库、固体原料仓库、成品库布置在厂区北部，合成车间、提取车间、精烘包车间布置在厂区中部。

本项目新建发酵车间3位于中西部，并改造原有合成车间1为提取车间3；原有合成车间2为提取车间4；原有合成车间3为提取车间5；原有合成车间8为提取车间6。

该公司厂区地势平坦，道路主干道，宽8m，车间周围的次干道，宽3~6m。

该公司的竖向布置，采用平坡式设计，场地设计标高33~34m，由南向北倾斜。

详见湖南新合新生物医药有限公司总图。

2.11.2 工程地质与地震

1) 地形地貌

本项目所在地湖南省津市高新区，津市属武陵山余脉向洞庭湖盆地过渡地带，地形以澧水为分界线，澧水西南岸为武陵山余脉，东北岸为长江中下游平原的边地，整个地势由南向东北倾斜。地表差异升降明显。最高点为棠华红颜寨，海拔 377.1m，最低点为白衣镇建国村，海拔 23m。北部为澧阳平原，地势平坦，河湖纵横，海拔 32-24m。南部沿南、西、北边缘地带为丘陵岗地，呈“E”字形结构。东部边缘与洞庭平原相接，大小湖泊串珠密布。市境地貌属流水、第四系松散堆积物、岗地、平原地貌类型。

2) 工程地质

津市属武陵山余脉向洞庭湖盆地过渡的地带，且处在富庶的澧水流域山区和肥沃的洞庭湖滨结合点上，丘陵、平原兼而有之，从而构成了优越的自然资源环境。地形以澧水为天然分界线，西南岸为山岗丘陵，东北岸为江汉平原边地，整个地势由西南向东北倾斜，地表升降明显。境内地层大面积为

第四季覆盖，全部为松散沉积物，老地层零星分布。工程地质分平原和岗丘两个地质区，平原地质区主要分布在涇澹农场至市北区一带以及渡口、保河堤等河湖交汇地带，地基属双层结构，上层允许承载力 $10\text{t}/\text{m}^2$ ，下层一般大于 $10\text{t}/\text{m}^2$ 。岗丘地质区主要分布于皇姑山至灵泉，嘉山至白衣庵地带以及津市南侧边缘地带。表面允许承载力为 $10\text{t}/\text{m}^2$ 左右，下层允许承载力一般在 $300\text{-}800\text{t}/\text{m}^2$ 之间。

3) 地震情况

根据国家质量技术监督局 2016 年 6 月 1 日发布的《中国地震动参数区划图》GB18306-2015 查得：常德津市地震动峰值加速度为 0.10，地震动反应谱特性周期为 0.35s，对应地震烈度为七度。

2.11.3 水文概况

津市地处湖南 4 大水系之一的澧水下游，东濒洞庭湖、南临沅水，北近长江，西北道水、涇水、澹水回绕，澧水干流横贯全境，河岸长达 76 公里。境内有大小湖泊 21 个、河流 11 条、水库 29 座、水塘 8038 口、总共水面 1.2 万公顷。南部 0.4 万公顷面积的西湖为湖南省的第二大淡水湖。澧水干线由西往东入洞庭湖，北出松滋、虎渡两河沟通长江，形成为四通八达的水道网。津市目前的沈家台水厂与金鱼岭水厂均是取澧水为水源。津市水系可分为澧水、四口、西湖三个水系。其中澧水为湖南四大河流之一，其干流分北、中、南三源。北源为主，源于桑植县杉木界，中源于桑植县八大公山东麓，南源于永顺县龙家寨，三源于桑植县南岔汇合后东流。沿途接涇水、溇水、道水和涇水等支流，至津市市小渡口注入洞庭湖。干流全长 388km，流域面积 18496km^2 （湖南 15505km^2 ），多年平均径流量 131.2 亿 m^3 。

澧水津市段过境总长 47km，自西向东横贯市区，至小渡口南折，沿市境东部边缘注入洞庭湖，将津市市区分为南北两部分。羊湖口河面极宽处 500m 左右，刘公桥极窄处 276m。

澧水下游自石门至津市窑坡渡，水道长 71km，两岸山势低远，为平原地形，河道平均坡降为 0.2%。澧水经窑坡渡河段水文条件：

年平均流量：473m³/s

最枯月平均流量：95m³/s

最丰月平均流量：1154m³/s

年平均水位：33.71m

极端最高水位：42.56m

年平均流速：0.3m/s

年平均水面宽：300m

年平均水深：4.5m

年平均水温：17.5℃

2.11.4 气候、气象

津市属中亚热带向北亚热带过渡的季风湿润气候区，四季分明，干湿明显，光照充足，热量丰富，无霜期长，雨量充沛，气温垂直差异明显，气候要素时空分布不均。市境日照时间较长，年平均日照 1770.6 小时，年平均气温 16.5℃，极端最高气温 40.5℃，极端最低气温-13.5℃。年降雨总日数平均 136.1d，平均降雨量 1273.7mm，最大日降雨量 232mm，最大积雪厚度 20cm，全年相对湿度 80%，平均气压 10141.4hPa。境内冬季（1 月）主导风为 NNE 风，出现频率 22%；夏季（7 月）主导风为 SSW 风，出现频率 17%；全年

主导风向为 NNE 风，风力多为 2-3 级，出现频率 19%，全年静风频率为 17%。年平均风速 2.6m/s，最大风速 21.7m/s。

2.12 安全管理机构的情况

2.12.1 生产制度和劳动定员

根据需要，本项目建成后依托原有管理系统，人员新增 20 名，其中：经营管理、行政及技术人员 4 名；生产操作人员 16 名。

各级管理人员及行政人员均实行常白班制，连续生产岗位操作工人采取“四班三运转”操作。非生产岗位操作工人（如实验员、食堂后勤人员）实行常白班制，并按每周五~六天工作制。

2.12.2 安全管理机构

该公司已设有安全生产管理机构，办公室设在安环部，行政管理机构有 HSE 部，设安全总监、安全主管、专兼职安全管理员等。

2.12.3 人员来源和培训

（1）工人、技术人员和管理人员的来源

本项目建成后，采取在当地招聘或外聘工人、管理人员的方法，所有人员须经岗位培训合格后方可上岗操作。

（2）人员培训计划

- 1) 组织理论知识学习，了解有关产业，提高职工文化知识水平。
- 2) 在新项目投产前组织各类人员就地培训，上岗前要组织考核，择优上岗。
- 3) 聘请有实践经验的专家、管理人员来厂现场指导、传授技术。
- 4) 关键岗位需由设备供应商负责培训。

2.13 投资与概算

根据科研文件，本项目总投资 4000 万元，资金来源为企业自筹。其中安全设施设计投资约为总投资的 5%，大概为 200 万元。

关键中间体绿色生物智造发酵项目定性、定量分析评价，评价组认为：本项目选址合理，符合当地规划，周边安全距离符合要求；总平面布置基本合理；该项目采用的工艺技术、设备设施成熟、安全设施基本齐全，配套和辅助工程满足需要。本项目针对潜在的危險、有害因素在采取本评价报告提出的安全对策措施后安全风险能得到控制。湖南新合新生物医药有限公司年产 2020 吨甾体药物关键中间体绿色生物智造发酵项目的建设方案从安全角度考虑，符合国家有关法律、法规和技术标准的要求，是可行的。

注明：危险度最终评价结果是建立在各项安全对策措施和手段有效落实的基础上，所以必须保证各项安全对策措施和手段的切实实施，才能最终达安全水平。建议项目建设单位，在委托设计单位进行设计时，除已考虑的安全措施外，对本报告所列出的安全对策措施必须根据技术要求进行完善。