

实施编号：

浙江省高层次人才特殊支持计划

青年创新人才推荐表

(自然科学、工程技术)

申报人姓名	张峥斌
申报类别	应用研究
学科组	生命健康专项组
申报单位	浙江仙居君业药业有限公司
部门(地区)	浙江省人力资源和社会保障厅
填报日期	2023年11月17日

浙江省人力资源和社会保障厅制

填写说明

- 一、请申报人如实填写表中内容。
- 二、请申报单位或个人根据所在行业主管部门或所属区县填报，具体评审过程中可能根据需要进行调整。
- 三、“学科组”分为：数字经济组、生命健康组、新材料组、工程与装备制造组、地球科学与环境资源组、数学组、物理组、化学组、农林与食品科学组、其他组。请申报人选择填写，具体评审过程中可能根据需要进行调整。
- 四、有关学历、职称、获奖情况、代表论证等需在申报系统中提供相关佐证材料。

个人基本信息				
姓名	张峥斌	性别	男	
出生日期	1987-10-03	政治面貌	农工党党员	
国籍	中国	民族	汉族	
证件类型	居民身份证	证件号码	332624198710030051	
籍贯	浙江省台州市仙居县	专技职务	工程技术人员/高级/高级工程师	
从事专业	生物化学	所学专业	生物化学工程	
学历	硕士研究生	学位	硕士	
毕业时间	2010-06-30	曾入选市地或省级人才工程项目情况	台州市重点创新团队，台州市 211 人才工程第一层次培养人员，上饶市“饶城英才”领军人物	
工作单位	浙江仙居君业药业有限公司	职务	总经理	
移动电话	13306763902	电子邮箱	kjsb@junyepharm.com	
联系地址	浙江省台州市仙居县南峰街道君业路 1 号			

教育经历（从大学起，按时间顺序填写）					
起止日期	毕业学校及专业	学历	学位	导师姓名	是否全日制教育

2005-09-01至2006-06-30	浙江工业大学 电子信息工程	本科	学士	ingesb eeks	全日制
2006-09-01至2010-06-30	比利时鲁文大学 生物化学	硕士研究生	硕士	ingesb eeks	全日制

工作经历（按时间顺序填写）		
起止日期	工作单位	职务
2010-07-01至2012-06-30	浙江仙居君业药业有限公司	研发部副经理
2012-07-01至2015-08-31	浙江仙居君业药业有限公司	销售部副经理、研发部副经理
2015-09-01至今	浙江仙居君业药业有限公司	总经理

近 5 年主要学术成绩、创新成果及其科学意义（限 1 页）
<p>甾体药物的发现和成功合成被誉为二十世纪医药工业取得的两个重大进展之一，国际甾体药物销售额每年以 5% 速度递增，我国是甾体药物生产大国，但一直被传统生产方式效率低、污染重、能耗高等问题所困扰。发展甾体药物核心原料的绿色、智能、柔性化的生物制造核心关键技术，转变传统生产方式，对于践行新发展理念、提升我国在甾体药物国际市场竞争力，保障产业链安全有重大意义。申报人针对上述领域的关键共性问题开展研究，在工艺创新、数字化创新以及产业化发展方面取得系列成果：</p> <p>成果一：首创生产过程中实现连续发酵、连续萃取和连续管道结晶的工艺包，5 种产品可实现柔性生产。通过独创的微油分散体系，解决了甾醇发酵转化过程中均匀分布问题，使菌种长时间处于最佳转化活力阶段，提高了甾醇转化效率；开发了连续发酵转化工艺，发酵效率提高 50% 以上；通过连续萃取工艺，有机溶剂用量减少 60%；通过连续管道结晶工艺，大幅提升了结晶时效，将原需 10 种萃取精制溶剂减为 3 种。授权发明专利 3 件，形成了绿色新工艺。</p> <p>成果二：首创融合现代生物技术和信息自动化技术的全流程连续、绿色生物制造五种核心原料的千吨级数字智能工厂。通过一体化、全集成的生产协同平台，将可执行的信息融入生产，全面实现了生产全流程参数的信号集成、传输、处理反馈和控制，提高了产品生产力及质量稳定性，减少了用工数量，实现了生产数字化管理。与原工艺相比，VOC 排放减少 70%，废水排放减少 30%，能耗减少 40%，人工降低 70%，社会和环境效益显著。</p> <p>现已建成年产千吨级甾体药物核心原料的绿色生物制造智能工厂，入选 2020 年浙江省甾体药物智能工厂、2021 年浙江省新一代信息技术与制造业融合发展试点和 2022 年浙江省工业互联网</p>

平台。

上述成果在 2020 年—2022 年，累计实现新增销售收入 25 亿元，新增净利润 2 亿元，新增税收 1.2 亿元，出口创汇 1.7 亿美元，具有良好的经济效益。解决了甾体药物核心原料工业生产的知识产权和环境适应等问题，保障了我国数百亿级甾体激素药物市场的原料安全，实现间接经济效益 10 亿元，化学溶剂使用量减少 300 吨，有机废水排放减少 3 万吨。全面投产后，每年将直接增加产值 10 亿元，带动下游产值近 30 亿元。形成了可复制推广的智能制造经验和新模式，力推我国原料药行业整个产业升级转型。

申报人作为第三完成人”甾体药物核心原料连续化柔性智能生物制造关键技术及千吨级产业化”成果，荣获 **2022 年浙江省科学技术进步奖一等奖**。

申报人依托国家企业技术中心、省重点企业研究院等平台，采用“自内创新+合作创新”等多元创新模式，瞄准“新”“精”“高”的产品开发战略，持续加强关键核心技术攻关，不断提升 CMO 服务品质，实现国内外一体化的生产研发体系。目前形成了具有君业特色的绿色制造技术——生物化学耦合技术、酶法智能制造等对整个甾体原料药产业起着引领提升作用的生产工艺，实现颠覆性技术突破，打破技术壁垒和高污染高成本的卡脖子式制约。近五年申报人先后承担国家、省级重点项目 10 余项，完成新产品研究开发 30 余项，其中屈螺酮创新工艺采用生物化学交叉偶联，集甾体领域发酵、羟化、酶还原与经典有机人名反应诸多技术于一生产线，实现高原子利用率超过 50%，与传统工艺相比，成本降低 50%以上，极具市场竞争力。2022 年该产品全球市场占有率 80%以上，成为全球性激素最大供应商。得益于申报人主导的技术创新以及突破性管理措施带来的变革，企业成功转型升级，持续延伸创新深度，从低端低效迈向了专精特新，从自主研发升维到链合创新，从区域创新融入国际创新，成为国内首家实现甾体药物端到端的智能化制造企业，属供应链最安全、性激素领域技术最强。今年上半年营收实现逆势增长，出口创汇 4966 万美元，同比增长 57%，全县出口排名第一。2023 年入选国家专精特新小巨人企业，现与多家世界 500 强跨国制药企业建立战略合作关系，成为唯一或第一供应商，为全球 60 多个国家的 100 多家企业提供甾体激素原料药一站式智能制造服务平台。

近 5 年主要发表论文情况（限 10 项）

论文题目	刊物名称	期刊号	发表时间	本人排名/ 作者总数	影响因子	被收录 情况	被引 用次 数
Construction of strains for bioconversion of steroid key intermediates and intelligent industrial	Chinese Journal of Biotechnology	ISSN 1000-3061	2022-11	3/5	1.8	SCI	288

producti on							
Optimiza tion of hydroxyl ating DHEA to 7 α , 15 α -diOH-DH EA by compound mutation and fermenta tion optiimiz ation	Chinese Journal of Biotechn ology	ISSN10 00-306 1CN11- 1998/Q	2014-01	6/8	1.0	SCI	42
Highly efficien t electroc alytic oxidatio n of sterol by synergis tic effect of aminoxyl radicals and Se Ni5P4	AIChE Journal	ISSN: 1000-6 818	2023-06	11/12	3.7	SCI	41
Reaction and transpor t co-inten sificati on enhanced continuo us flow electroc alytic	Chemical Engineer ing Journal	ISSN: 1385-8 947	2022-05	12/14	15.1	SCI	0

aminoxyl -mediate d oxidatio n of sterol intermed iates by 3D porous framewor k electrod e							
--	--	--	--	--	--	--	--

注：被收录情况指中国科学引文数据库、SCI、EI 等收录的情况。

近 5 年主要出版著作情况（限 10 项）					
著作题目	本人排名/ 作者总数	出版社	出版时间	书号	类别

注：类别指教材、专著、译著等。

专利情况（限 10 项）							
专利名称	专利类别	专利号	批准时间	本人排名/ 作者总数	申请（国家） 地区	是否 授权	是否 投产
一种雌酚 酮的合成 方法	发明专利	ZL2021 116294 38.2	2023	1/7	中国	是	是
一锅法制 备罗库溴 铵中间体 17-乙酰 氧基-5 α - 雄甾 -2,16-二 烯的方法	发明专利	ZL2021 116315 70.7	2023	1/4	中国	是	是
一种 6-甲 氧基-1-萘 满酮的合 成方法	发明专利	ZL2021 116204 08.5	2023	1/6	中国	是	是

一种替勃龙中间体 T6 的合成方法	发明专利	ZL2021 116229 72.0	2023	1/6	中国	是	是
一种美睾酮的制备方法	发明专利	ZL2021 116358 94.8	2023	1/6	中国	是	是
一种利用亚麻刺盘孢霉制备 7 α , 15 α -二羟基去氢表雄酮的方法	发明专利	ZL2014 106253 99.2	2019	1/4	中国	是	是
一种利用赤霉菌制备 3 β , 7 α , 15 α -三羟基雄甾-5-烯-17-酮的方法	发明专利	ZL2014 106246 24.0	2019	1/4	中国	是	是
一种炔孕酮的合成方法	发明专利	ZL2015 106442 12.8	2017	1/4	中国	是	是
雌酚酮的制备方法	发明专利	ZL2015 103169 31.7	2017	1/2	中国	是	是
一种 19-去甲-4-雄甾烯-3, 17-二酮的制备方法	发明专利	ZL2014 100201 00.0	2016	1/6	中国	是	是
一种替勃龙的合成方法	发明专利	ZL2019 114114 83.3	2021	2/6	中国	是	是
一种醋酸群勃龙的合成方法	发明专利	ZL2017 114481 10.4	2019	2/4	中国	是	是
一种 17 α -羟基黄体酮的合成方法	发明专利	ZL2016 102448 85.9	2018	2/5	中国	是	是

微生物发酵生产谷内酯的方法、工程菌及应用	发明专利	ZL2017 110517 07.5	2022	10/10	中国	是	是
----------------------	------	--------------------------	------	-------	----	---	---

注：专利类别指发明专利、实用新型专利、外观设计专利、软件著作权等。

主持、参加项目的情况（按重要性填写，各限 10 项）					
纵向课题情况					
项目名称	起止时间	项目级别	经费来源及额度	担任角色	是否结题
支持先进制造业和现代服务业发展专项 240 吨年关键中间体和 170 吨年原料药的提质增效	2022-01 至 2023-11	国家级	发改委拨款 4206 万元 企业 自筹 30794 万元	主持	否
国家技术改造中央预算内投资项目（发改办产业【2019】797 号）：1000 吨年核心原料的生物制造、240 吨年关键中间体和 170 吨原料药的提质增效（一期 1000 吨年核心原料药的生物制造）项目	2019-08 至 2021-12	国家级	发改委拨款 3412 万元企业 自筹 7143 万元	主持	是
浙江省重点研发计划项目（2020C030	2019-06 至 2022-07	省部级	科技厅拨款 800 万元 企业自筹 3600 万元	主持	是

07)：重大品种甾体药物共性关键原料去氢表雄酮制造中的关键技术突破及其应用					
国家“863”计划项目（2011AA02A211）：生物化学法合成三羟基雄甾烯酮及屈螺酮的产业化	2011-05至2016-04	国家级	科技部拨款 544 万元 企业自筹 4456 万元	主持	是
国家清洁生产示范项目（发改投资【2013】891号）：年产 20 吨酸性脱羧物清洁生产示范项目	2012-05至2014-04	国家级	发改委拨款 530 万元 企业自筹 6170 万元	主持	是
2023 年度中央引导地方科技发展资金储备项目（2023ZY1031）：君业药业柔性智能化甾体激素高端原料药重点企业研究院创新基地建设	2023-01至2023-11	省部级	科技厅拨款 300 万元 企业自筹 1300 万元	主持	否
科技型中小企业创新基金项目（国科发计【2014】166号）：生物法生产安宫	2014-07至2016-06	国家级	科技部拨款 107 万元 企业自筹 1100 万元	主持	是

黄体酮产品					
国家重点研发计划-谷内酯百吨级发酵生产工艺 (2020YFA0907704)	2020-11至2023-11	国家级	科技部拨款 120 万元 企业自筹 3000 万元	主持	否
国家重大新药创制项目 (2011ZX09203-001-17): 米非司酮原料药的技术改造	2011-01至2013-12	国家级	发改委拨款 144 万元 企业自筹 1855 万元	主持	是
横向课题情况					
项目名称	起止时间	委托单位	金额 (万元)	担任角色	是否结题
双羟三碳环研发	2022-12至2023-11	Bayer AG	409.52	主持	否
19-去甲5(10)雄烯二酮研发	2022-09至2023-11	Bayer AG	331.92	主持	否
19-去甲雄烯二酮研发	2022-09至2023-11	Bayer AG	302.04	主持	否
甲基双烯醇酮的研发	2021-08至2023-08	ACETO France SAS	222.88	主持	是
雌酚酮的研发	2022-09至2023-11	ACETO France SAS	168.46	主持	否

注：项目级别分“国家级”“省部级”“市厅级”；经费来源指“发改”“科技”“自然科学基金”等。

所获奖项及荣誉 (按重要性填写, 限填 10 项)		
奖项及荣誉名称	授予单位	时间

2023年浙江省科学技术进步奖一等奖：甾体药物核心原料连续化柔性智能生物制造关键技术及千吨级产业化（第三获奖完成人）	浙江省科学技术厅	2023-11-08
中国专利优秀奖：一种利用赤霉菌制备 $3\beta,7\alpha,15\alpha$ -三羟基雄甾-5-烯-17-酮的方法（第一获奖完成人）	国家知识产权局	2023-07-19
技术发明奖二等奖：激素药物屈螺酮中间体生物羟化合成关键技术及产业应用（第五完成人）	教育部	2019-01-15
2015年浙江省科学技术进步奖二等奖：高效孕激素屈螺酮关键中间体——三羟物生物合成技术开发与产业化（第一获奖完成人）	浙江省人民政府	2015-12-31
2020年江西省优秀新产品二等奖：雌酚酮创新工艺（第一获奖完成人）	江西省工业和信息化厅	2021-12-31
2020年江西省优秀新产品三等奖：空气氧化法制备的黄体酮（第一获奖完成人）	江西省工业和信息化厅	2021-12-31
2019年江西省优秀新产品二等奖：应用植物甾醇生物发酵技术制备米非司酮原料药的关键中间体4,9物（第一获奖完成人）	江西省工业和信息化厅	2020-12-31
2018年江西省优秀新产品一等奖：酸性脱羧物（第一获奖完成人）	江西省工业和信息化厅	2019-12-31
2018年江西省优秀新产品三等奖：安宫黄体酮（第一获奖完成人）	江西省工业和信息化厅	2018-12-31
一种 17α -羟基黄体酮的合成方法：2019年度上饶市专利奖（第一获奖完成人）	上饶市人民政府	2020-03-27

其他情况（包括在国际国内学术组织兼职、在国际国内学术会议做重要报告等情况）

主持产品技术研发情况（本栏仅填写企业已投入并产业化的研发产品技术，“应用研究类”申报人员填写）				
产品技术名称	立项时间	所在企业名称/研发投入（万元）	已取得的经济效益（年销售收入、占企业产值贡献率、市场份额等）	技术创新水平（在国内外同行业中的地位）
系列甾体药物核心原料药的转化菌种构建和绿色生物制造关键技术开发	2018-10-01	26000	年销售收入 80067 万元，利税 7984 万元，占全年销售收入的 99%。	经专家鉴定：国际先进水平
重大品种甾体药物阿比特龙醋酸酯制造中的关键技术突破及其应用	2022-08-01	1000	年销售收入 9635 万元，利税 918 万元，占全年销售收入的 12%。	经专家鉴定：国内领先水平
非那雄胺绿色合成工艺开发	2019-01-01	1223	年销售收入 8576 万元，利税 986 万元，占年销售收入的 11%。	经专家鉴定：国内领先水平
雌酚酮一锅法技术开发	2019-10-01	439	年销售收入 7454 万元，利税 857 万元，占年销售收入的 9%。	经专家鉴定：国内领先水平

学术技术应用方面实际取得的经济社会效益情况（本栏目由“应用研究类”申报人员填写，本栏限填 1 页）

申报人紧跟国家发展战略，立足医药产业，面向重大需求，聚焦解决传统甾体激素行业桎梏，提前布局谋划生物技术制药领域，从2011年开始逐渐将传统化学合成生产技术转移至生物发酵技术。经过近几年的积累和不断进取，拥有生物脱氢、生物氧化多项核心生物制造技术，在发酵工程、菌种筛选、绿色智能合成等多个领域达到领先技术水平，尤其是大型生物智造产业化项目，具有丰富的经验。通过开展新产品、新工艺、新技术研究，解决了甾体行业的一些前瞻性和共性的技术问题。除获得2022年科技进步奖涉及的技术外，近三年开发重大关键技术4项，并实现了产业化，具体如下：

1) 以AD为原料开发酶法脱氢工艺智能制造ADD，解决传统工艺酶活力偏低，转化不彻底，产物降解等问题，尝试对工业上应用的数株节杆菌进行全基因组测序，调取相关脱氢酶，构建脱氢酶基因库，开发适用于重组大肠杆菌高效脱氢反应的生物转化工艺；

2) 还原酶在甾体激素API制造中应用研究，转化为去氢表雄酮等关键中间体，传统制造工艺中原料匮乏，污染严重，成本昂贵，国内企业DHEA制造成本居高不下，逐渐被国外市场占据，现有研究基础上通过化学-生物技术的融合，对反应底物、生物酶和反应条件优化匹配，运用智能制造工艺，在技术上实现颠覆性突破；

3) 开环物开发酸脱的电催化氧化智能制造工艺，根除传统工艺氧化过程重金属残留，废酸、废水量大等问题，实现了电催化氧化成套设备工艺首次在甾体药物制造过程中的应用；

4) 以去氢表雄酮为原料的其他关键甾体药物原料药的应用研究，关于一锅法制备雌酚酮，以三羟物为原料开发拥有自主知识产权治疗帕金森病和阿尔茨海默病的甾体类新药NE3107的制造工艺，罗库溴铵创新工艺等系列产品创新工艺开发。

除了上述4个重点系列产品项目，还另外完成技术改造12项，累计共实现销售收入16亿元，利税4.8亿元。2022年，在甾体激素类原料药全球市场占有率排名第二，国内市场占有率排名第一，其中米非司酮、醚化物、酸性脱羧物等生产规模居全国最大。截止2023年，完成科技成果转化30余项，其中国家级成果4项，省部级成果2项，市级成果2项；获得授权发明专利20项，均已实现产业化。这些创新成果的取得使得公司在“节能、降耗、减排、增效”方面取得了较好的成绩，打破了高选择性菌种受制于发达国家技术垄断的被动局面；推动了甾体激素行业的跨越式发展，提升了甾体激素原料药生物技术的核心竞争力。

工作设想

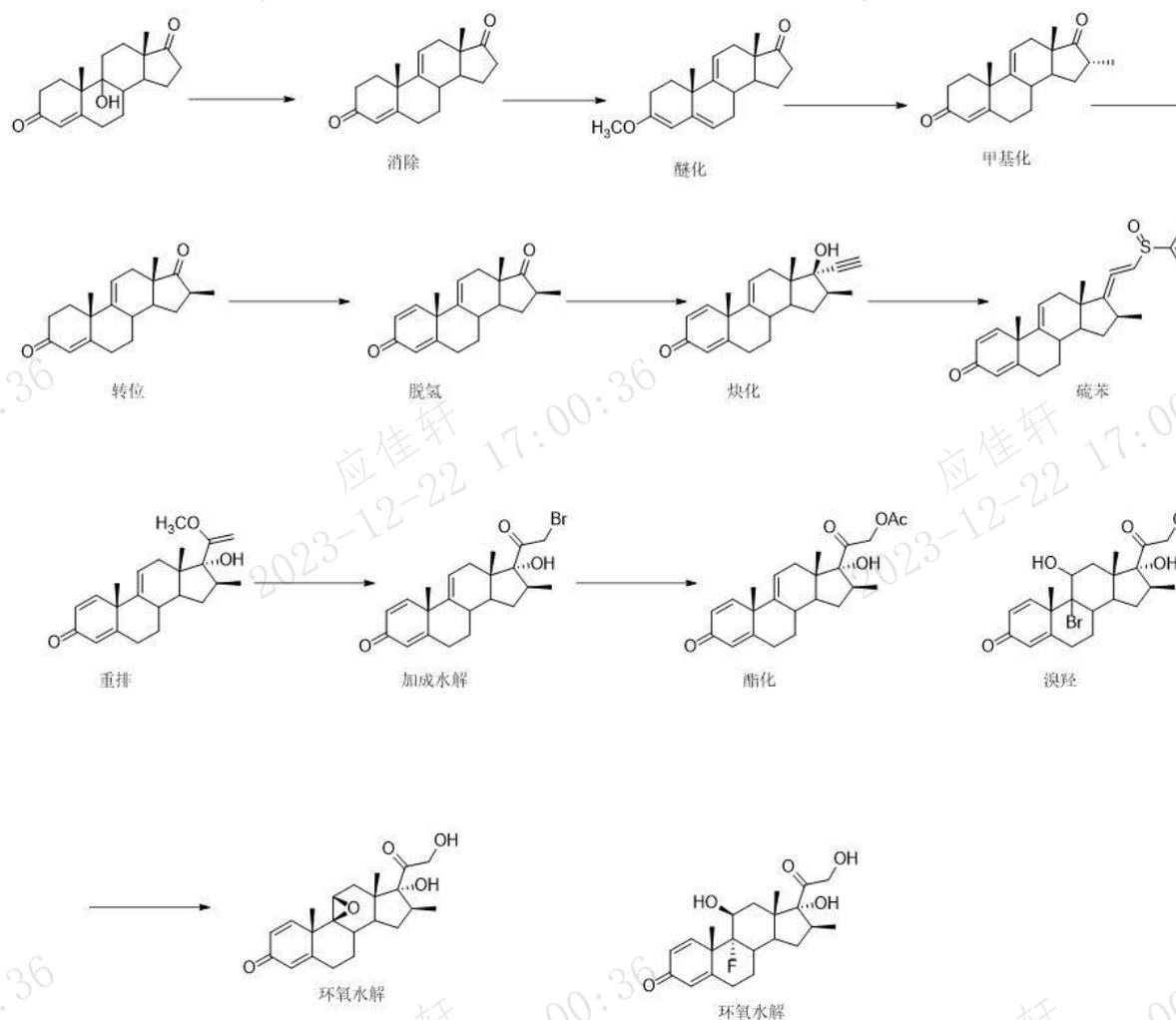
浙江仙居君业药业有限公司现有专职研发人员183人，占职工总数的30%，形成涵盖甾体药物全流程研发、管理的人才体系，过去25年尤其是申报人毕业回国后的十几年，在“拓宽产业链，保障供应链，提升价值链”的经营理念下，君业药业实现国内首家甾体药物端到端的智能化制造，完成了公司愿景：成为全球甾体医药行业最高、最宽、最深一体化制造平台的第一个“最深”，形成了一系列的技术成果，如荣获2023年浙江省科技进步一等奖（第三完成人），成果“甾体药物核心原料连续化柔性智能生物制造关键技术及千吨级产业化”。与此同时，搭建了如下技术模块：

1. 电化学研究工作站；
2. 晶型研究工作站；
3. 工艺安全分析工作站（CNAS实验室）；
4. 酶功能与应用实验室；
5. 特殊气体参与的固液气三相反应研究工作站；
6. 计算化学；

过去几年甾体激素行业的发展在新的国际形势下遇到了新的挑战，欧美供应链在逐

渐收缩，印度市场竞争异常惨烈，如何更好的坚持高质量发展，追求极致的经营好甾体激素这个产业成为摆在本人面前亟需解决的问题。

目前公司在实现甾体药物深度建设的同时，性激素药物领域的研究已经到了前所未有的高度，同时市场占有率在本人过去几年的努力下也名列前茅，如屈螺酮中间体，2023年全球市场占有率达80%以上。与此相比皮质激素领域稍显薄弱，市场占有率较低。目前国内皮质激素类药物制造工艺以倍他米松为例总共12步，以90H-AD为原料经过消除，醚化，甲基化，转位，脱氢，炔化，硫苯，重排，加成水解，酯化，溴羟，环氧水解，氟代到倍他米松（如下图所示）。



其制造工艺存在3个难点：甲基化的立体选择性；脱氢的转化率和区域选择性；支链的构建。倍他米松全球市场需求量60吨/每年，年平均增幅在8%左右。

拟进行的课题研究如下：

1. 传统工艺甲基化立体选择性研究；
2. 传统工艺1, 2位脱氢研究；
3. 传统工艺硫苯合成研究；

预计2024年上半年完成上述研究，同时再根据公司发酵前期的研究与探索，筛选出新的潜在可以作为制造倍他米松的起始物（代号M）并分别进行如下研究：

1. C16位甲基构建研究（de%>99.5%）；
2. 支链合成新方法研究（制造成本较传统工艺下降30%以上）；
3. 氟代合成研究（regioselectivity 大于99.5%）；

项目计划安排：

2024 年底完成倍他米松新工艺开发; 2025 年初进行工艺的中试放大, 同年底实现常
 规化生产。

倍他米松的投产, 不仅会拓宽工厂产品宽度, 同时带来近 2 亿元的营业收入, 新增
 就业岗位近 100 人, 纳税 2000 万。同时公司会以点带面, 加快其它皮质激素产品的开
 发步伐, 例如地塞米松, 氟米松, 3TR, 布地奈德等市场需求量大的核心品种, 预计未
 来五年公司将逐步实现皮质激素产品的全覆盖, 新增年营业收入约 5 亿元, 实现公司的
 第二个“最宽”, 同时迈入甾体激素制造业产业链的顶端企业。

现有基础、团队:

1. 公司一直致力于加快科技创新转型, 坚持技术引领科技创新理念, 加强关键核心
 技术攻关, 不断加大研发投入力度, 提升企业核心竞争力。近三年研发投入共计 1.39
 亿元, 平均增速 31%, 2023 年研发投入占比营业收入 5%以上。

2. 公司积极走好产学研合作道路, 构建“自主研发+合作研发”多元融合的创新模式,
 打造国内一流研发平台。目前, 公司建有国家企业技术中心、省级重点企业研究院、省
 级博士后工作站等, 形成一支技术水平高、研发创新能力强、产业化经验丰富的专
 职研发队伍, 凭借科研优势, 开发研究出一系列高端新产品及绿色生产新技术, 完成
 了甾体药物端到端的生物制造。

获得资助后经费使用计划		单位: 万元
全部用于项目研究。		
第一年预算	第二年预算	第三年预算
30	30	20