

# 华纳期刊

2024年 · 第5期

# HNBT MAGAZINE



**树新风，创佳绩，全员齐努力**



合肥华纳生物医药科技有限公司  
Hefei HuaNa Biomedical Technology Co.,Ltd.



# 目录

# CONTENTS

- 01 华纳生物寡核苷酸合成试剂上新啦!
- 02 顺利通过成都国为生物质量审计
- 03 优秀员工风采
- 04 为何产品发货如此重要?
- 05 企业安全之钥：数字时代的守护神
- 06 攻坚克难解决厂区雨水总管滴漏
- 07 打药灭虫保障环境与健康
- 08 浅谈PCR的分类应用
- 09 中试放大生产工艺详细规程
- 10 气相保留时间不重复的排查思路



# 目录

# CONTENTS

- 11 纱窗明亮背后的守护者们
- 12 论执行力
- 13 项目申报政策分享专栏

# 华纳生物寡核苷酸合成试剂上新啦!

来源: 营销部 何世琴

华纳生物  
HuaNo Biomedical

核酸上游一站式服务供应商

「寡核苷酸合成试剂」

**新品推荐**

新品列表

- 1 脱保护剂
- 2 无水乙腈
- 3 活化剂 0.25METT
- 4 硫化剂
- 5 氧化剂
- 6 盖帽剂A
- 7 盖帽剂B

合肥华纳隆重推出寡核苷酸合成试剂，包括各种配方的脱保护剂、活化剂、加帽剂、氧化剂以及符合标准含水量的乙腈。能满足用户在药物基因组学、诊断方法和药物开发等应用方面的需求，广泛用于实验室及批量生产规模的DNA/RNA合成。

## 寡核苷酸合成试剂知多少

固相合成方法自1987年被Marvin H. Caruthers发明之后，因其具有高效、快速的偶联以及起始反应物比较稳定的特点，被广泛应用于分子生物学及医药研究等领域，目前已成为一项较为成熟的寡核苷酸合成方法。

不同于酶促反应从5'端→3'端方向延伸的合成过程，固相亚磷酰胺法合成是由3'端开始。在合成过程中除合成柱、核苷单体外，还需要用到合成辅助试剂：如脱保护剂、活化剂、加帽剂等等。今天我们一起了解，在每一步反应中合成试剂的种类及作用。

### 一、脱保护 (Deblocking) 反应

脱保护反应中使用三氯乙酸（TCA）去除核苷5'端位置上的DMT保护基团，从而在5'端产生活性基团（-OH），以便于进行后续的偶联反应。

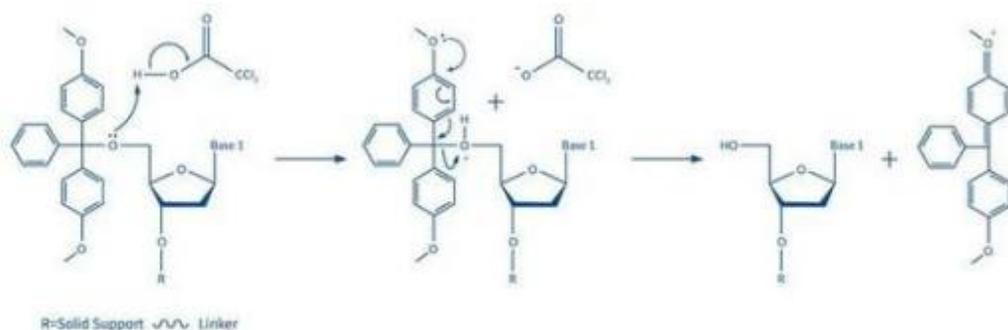


图1. 脱保护过程示意图

此步骤中会使用到脱保护试剂：二氯乙酸或三氯乙酸/二氯甲烷，二氯甲烷作为溶剂存在，二氯乙酸或三氯乙酸的浓度为3%，与核苷作用，使其产生活性基团（-OH）用于下一步偶联反应。脱保护反应完成后，使用乙腈洗涤去除

残留的脱保护剂，以防止脱保护剂残留产生杂质。

## 二、偶联 (Coupling) 反应

偶联反应发生之前，需先将下一个亚磷酰胺单体与四氮唑（催化剂）混合后置入合成柱，四氮唑的作用是将3'端磷酸基团位置上的二异丙胺基质子化，也称为活化。随后，脱保护反应中产生的活性基团（-OH）会与活化后的四唑中间体结合，形成新的磷氧键，并脱去四唑。

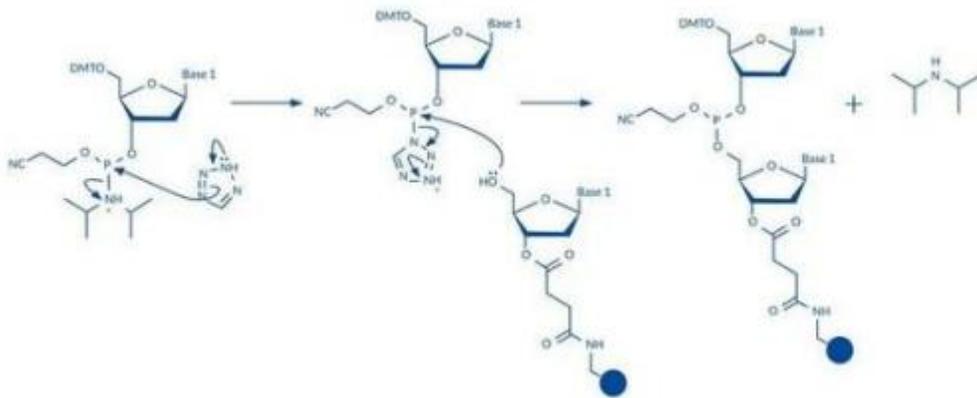


图2. 偶联过程示意图

此步骤中会使用到活化剂：5-乙巯基四氮唑/乙腈。四氮唑的作用是与核酸的亚磷酰胺单体反应生成活性中间体。

## 三、加帽 (Capping) 反应

加帽主要是为了防止未参与上一阶段循环的活性基团（-OH）在新的循环中与新加入的亚磷酰胺单体发生偶联，产生短链杂质。此步骤之前常使用加帽剂对未参与反应的活性基团（-OH）进行端口封闭，避免其干扰下一轮循环。反应过程十分迅速，通常几秒即可（这是因为需要加帽的活性基团（-OH）比较少，乙酰化试剂的活性高且过量）。太长的加帽时间会增加在非预期位置发生乙酰化反应的可能性，增加乙酸酐与水形成酸攻击新生成的亚磷酸酯键的危险性。

此步骤中会使用到**加帽剂**，加帽剂分为2种，使用之前分开存放。**加帽试剂A (CapA)**，为醋酸酐；**加帽试剂B (CapB)**为N-甲基咪唑，作为酰化反应的催化剂。二者

混合后会形成活性很强的活性试剂。

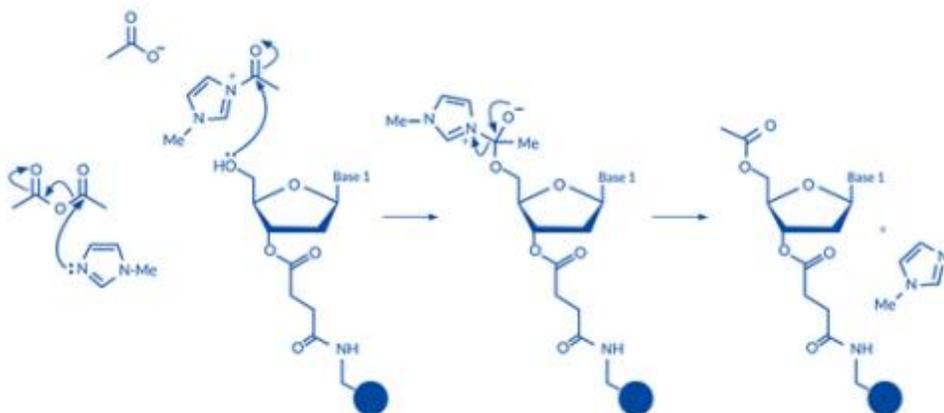


图3. 加帽过程示意图

#### 四、氧化 (Oxidizing) 反应

偶联之后新的核苷酸通过亚磷酸酯键与寡核苷酸链相连，亚磷酸酯键不稳定且易被酸碱水解破坏，因此需要被氧化成稳定的五价的磷。被氧化后的磷酸二酯键在原有的磷酸二酯键外会多出一个2-氰乙基保护，使得其在后续的延伸过程中更加稳定。氧化过程通常采用碘的四氢吡喃溶液作为氧化剂，氧化结束后，延伸得到的寡核苷酸链继续进行下一轮循环，直至链延伸至所需的长度。

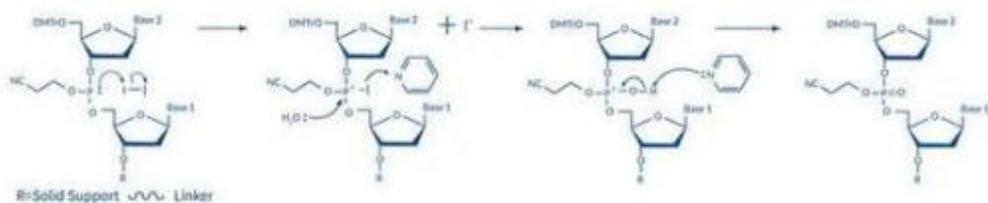


图4. 氧化过程示意图

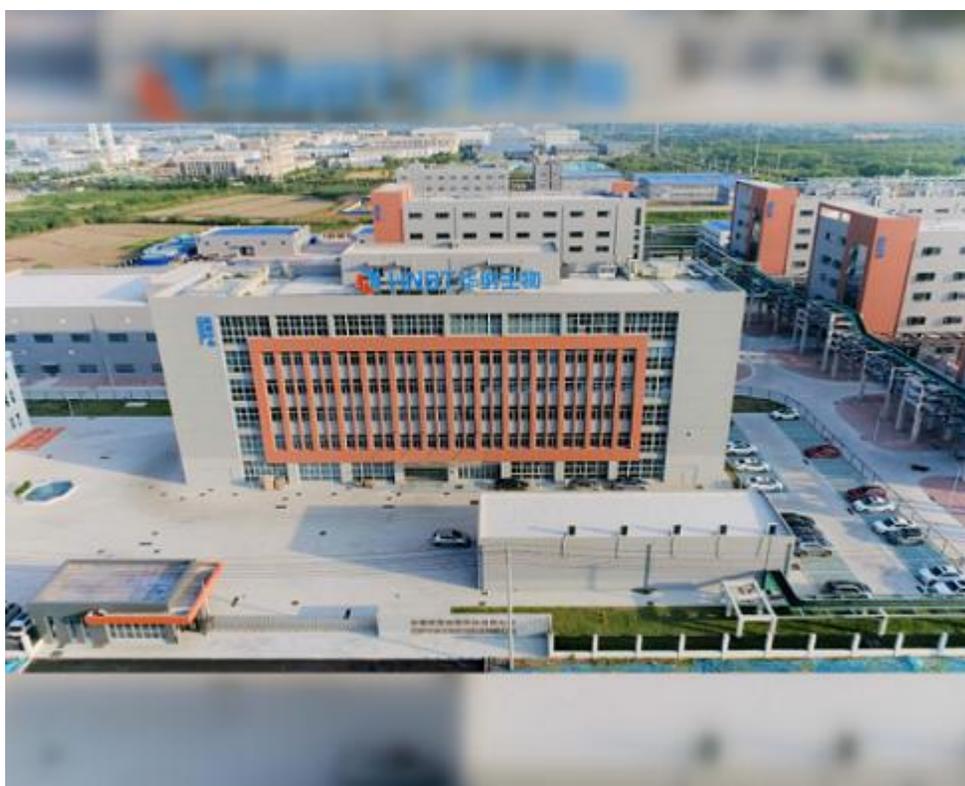
注：图1-4合成过程参考文献：[Large-scale de novo DNA synthesis: technologies and applications.](#)

氧化反应步骤中会使用到**氧化剂**，常用的氧化剂为**碘的四氢吡喃和吡啶、水的混合溶液**，作用是将亚磷酸酯中间体转化为磷酸三酯，得到稳定的寡核苷酸。

当寡核苷酸链经过以上四个步骤的多次循环达到所需的长度时，将合成的寡核苷酸链从固相载体上切割下来，之后

仍需对其进行纯化方能获得成品。

在上述合成反应中用到合成试剂需经过特殊的纯化工艺，满足含水量、纯度等技术指标，确保优异的合成效率。所有的合成试剂也都要经过严格的过滤，减少固体微粒的污染。在合成过程中选择高品质的合成试剂，也是寡核苷酸合成过程中高纯度和高耦合效率的保障之一。





来源：黄文婷

# 顺利通过成都国为生物质量审计

来源：质量保证部 陶静静

四月不止春暖，且有花开。在3月份成功通过了2次重要的客户审计和1次重要客户商务访问后，我司在4月底又迎来了一次重要的客户预审计和商务洽谈。2024年04月24日我司收到成都国为生物医药有限公司的访问通知，明确于04月26日将对我司进行为期一天的供应商符合性预审计和商务洽谈，通过公司领导的统一指挥安排与相关部门的精心准备，最终获得了客户高度的认可并圆满通过此次预审计。

## 一、备战过程

在收到成都国为生物医药有限公司的访问通知后，质量副总经理曹中炉结合采购部反馈的预审计行程安排和范围，提前进行了布局并向各部门发出审计紧急通知，并在04月25日组织完成了内部自查。各部门积极响应配合，快速进入备战状态，现场保持环境干净整洁明亮、物件定点放置、物料标识及设备运行状态清晰、现场记录填写完整等均达到规范要求。

## 二、审计过程

客户于04月26日09:05抵达我司，09:10开启首次会议。在首次会议中客户表示对我司未来发展方向的认可，同时对我司DMF项目的申报表示关注，表达了后期合作需要相互沟通技术的意愿。在我司介绍结束后，双方简单沟通并达成了一致意见，上午先进行现场参观，路线为：展厅、DCS控制中心、QC、研发中心、仓库、1#车间、2#车间，下午主要查看一些技术文件并交流。



**09:40-09:55客户对展厅进行了参观。**在参观过程中，客户询问了我公司产品专利数量及亚磷酰胺各单体之间的各合成路线区别，并询问我司除亚磷酰胺单体外其他产品是否会大批量投产。展厅参观完毕，客户再次表达了对我司的产品未来规划的高度认可和赞扬。

**10:00-10:25客户对DCS控制中心进行了参观，**工程总监董援新对动力控制系统进行了较为全面的介绍，充分展示了我司自动化的先进程度。客户对我司参数的设置与修改的权限控制表示高度认可。并表示后期会借鉴我司的DCS控制中心的硬件设施与软件设施配置及管理方式。



**10:30-10:55客户对QC与研发中心进行了参观，**期间QC总监邹桂平和研发技术总监王成栋分别对各自部门做了较为详细的介绍。从检验的基础设备设施、溶剂的储存与配置、环境卫生和记录的管控、合成设备的投入使用等，客户均表示认可，进一步增大了合作的意愿。



**11:00-11:15客户对公司仓库进行了参观**，物流部负责人李井芳对原辅料和成品的收料、储存与发运、仓库的布局等进行了较为详细的介绍，客户表示非常认可。

**11:20-11:40客户对生产区域的1#车间和2#车间进行了参观**，期间生产部经理李凯就亚磷酸胺单体的合成路线进行了简单介绍。客户详细了解了每批产量和具体产能等，对我司目前将各单体独立产线生产、批清洁和更换产品清洁、清洁后进行限度检测及最终单体从洁净区产出表示非常满意与认可，认为达到了大部分原料药企的管控要求，能有效确保产品质量。



下午13:30-15:00，客户在会议室对我司的质量体系主要文件和部分技术资料进行了审查，过程中与研发技术总监进行了技术交流。客户对我司现有的质量管理体系及研发项目转移的方式表示高度认可。

此次客户预审计通过1天的紧急备战，各部门的积极配合以及审计小组的泰山不崩的严肃严谨的迎审状态，同时基于各部门日常均在按照GMP管理体系有序开展工作的基础上，最终获得了客户高度的认可并圆满通过。



来源：黄梦婷

## 优秀员工风采一

研发部 张坤溪



张坤溪，研发部合成4组研究员，2024年第一季度优秀员工。F代和甲氧基系列上P过程中产生的杂磷不易除去，张坤溪在实验后更新工艺，本季度完成了甲氧基的N-1上P及F代的N-1上P，使产量和纯度均得到显著提升。

**礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇闯佳绩！**

## 优秀员工风采一

生产部 王冬



王冬，生产部2#车间生产技术员，2024年第一季度优秀员工。在班组内参与完成了刮壁釜氟代、甲氧基等项单体生产共计18次，刮壁釜共产出合格产品230kg，期间未发生过任何操作失误。在完成各项产品生产后，对设备的拆卸、清洗、组装及产品分装等各项工作均准确无误按时完成。

**礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇闯佳绩！**

## 优秀员工风采一

质量保证部 陶静静



陶静静，质量保证部现场QA，2024年第一季度优秀员工。她不仅100%完成本职工作，同时在现场QA新人未到岗期间主动分担了诸多工作，特别是在2次偏差处理上表现出了优秀QA应有的素养。阶段内的3次重要客户审计，其在供应商资料、仓库现场管理及审计过程的播报，均作出了重要贡献。

**礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇闯佳绩！**



来源：王洁

# 为何产品发货如此重要？

来源：质量保证部 沈文静

对于医药中间体生产企业来说，产品发货可谓是管理最重要的环节之一。作为产品生产出厂前的最后步骤，若产品发货出现差错，那前面所有的工作等同于白费，甚至可能会因此丢掉客户。

2024年03月20日17:36，营销部销售助理陈梅通过邮件下达《发货指令单》，仓库管理员陆严严根据该指令单中物料代码核查发货产品库存，确定发货批号后发至“成品发运信息确认”群中，经QA李敏对发货信息进行复核确认后，2024年03月21日16:58将产品发出。

经调查，营销部销售助理陈梅发出的《发货指令单》中“产品代码”错误(对应的“产品名称”及CAS号正确)。营销部负责该产品销售的业务员顾国伟、分管营销部副总经理赵听雨在审批签字时皆未发现差错。物流部仓库管理员陆严严按产品代码确认货物批号时，未核对“物料代码、产品名称、CAS号”三者的一致性，物流部负责人李井芳及QA李敏在审核时也未发现差错。同时，分管质量副总经理曹中炉在执行放行审核时也未发现差错。

营销部、物流部、质量保证部负责产品发货的人员在复核及审核该次发货流程中，皆未对《发货指令单》中“物料代码、产品名称、CAS号”三者的一致性进行确认。未起到第二人有效复核的作用。

针对上述偏差案例，公司对相关人员进行通报处罚，但处罚不是目的，根本上是希望大家能借此事件引起足够重视，提高警惕性。对产品发货流程及相关要求进行回顾如下：

## 一、发货指令确认

1、营销部根据客户需求及时下达《发货指令单》（R-XS-011），下达指令前确认库存产品是否符合客户需求，在

指令单中明确包装要求和发货时间等信息。发货指令单中物料信息需体现物料代码、产品名称、CAS号，并确认三者的一致性！发货时间的选择通常需考虑发货产品是否需要分装、客户端节假日是否便于收货。

2、物流部执行先产先销的原则，从库存中筛选产品批号。仓库管理员在确认批号前需复核发货指令单信息中的物料代码、产品名称、CAS号三者的一致性，确认客户是否有指定发货批号等。

3、QA依据《发货指令单》确认产品质量规格、所需包材种类及规格等。产品包装称量标准清单及包装形式依据《成品分包岗位操作规程》（SOP-SC-20-08）执行。QA在收到《发货指令单》时，除负责发货的QA人员需对指令单信息进行确认外，另增加第二名QA人员同步复核，有效确保发货指令单信息中的物料代码、产品名称、CAS号三者的一致性，确保产品的符合性和包装的可实施性等。



## 二、分装指令确认

1、生产部下达《分装指令单》（R-SC-01-005），下达指令前需核对发货指令单信息中的物料代码、产品名称、CAS号三者的一致性，经质量副总批准后实施分装工作。

2、仓库管理员与QA确认好分装时间，将产品从冷库中取出放室温条件回温12h以上。

3.分装前检查分装间内没有与本批分装无关的物料、标

签、包材；分装台面、墙面、地面处于清洁状态。

4、生产分装人员根据《分装指令单》领取回温后的产品及需求相关包装用品，经缓冲室清洁、消毒后传递至洁净区分装间。

5、分装间只允许存在一种产品，多种产品分装需在上一产品分装结束、并完成清场后进行。

6、分装人员在分装前应确认分装间温湿度符合要求，并填写记录。亚磷酰胺单体系列产品的分装环境要求温度 $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $\leq 30\%$ （实际均控制在20%以内），若温湿度不符合要求即时通知工程部进行空调系统及转轮除湿检查处理，确保环境温湿度符合要求后进行使用。

7、分装人员及QA监督人员必须按洁净区要求穿戴洁净服、洁净鞋、发套（需遮住头发）、口罩，手套。在分装称量过程中，最多允许4人进入分装间。

8、检查分装所用的分装勺、漏斗、热风枪、封口膜、剪刀、扎带、热塑机、电子天平、氮气、真空泵、包材已准备齐全且处于可用状态。

9、QA按《分装指令单》打印发放产品标签，发放前需第二QA人员复核名称、批号、数量、包材种类规格等信息。

10、确认电子天平每日分装前进行校正。指令分装单品种件数 $< 10$ 时需详细称量皮重、毛重和净重；指令分装单品种件数 $\geq 10$ 时均采用去皮称量方式，随机复核其中10件的净重并记录；分装过程中，电子天平放置空包装瓶去皮重操作，待电子秤示数归“0.00”不再变动时读数，称量需求物料净重。

11、贴标签要求位置居中，贴正。产品的内包装和外包装均需要贴标签，且确保内外标签相一致。

12、分装的产品根据需要进行真空氮气置换三次后，立即锁紧瓶盖，防止产品吸潮。

13、生产人员进行分装操作时，需及时填写《生产批包装记录》（R-SC-01-59）及相应的辅助记录，QA进行复

核。

14、分装完样品进行清场，将分装用具（分装勺、分装所用漏斗）清洗干净，晾干待用；将废弃包装、废弃标签等垃圾清离分转间；将热风枪、压口器、未开封包材外包装清理干净；将电子秤、超净台、分装台面、墙面、地面清理清洁干净。



### 三、出库放行

- 1、仓管管理员需核对发货产品COA、产品标识内容信息与《销售出库单》、《发货指令单》信息内容的一致性。
- 2、负责发货的QA人员在仓管管理员完成核对后，再次核对发货产品COA及产品标识内容信息与《销售出库单》、《发货指令单》信息内容的一致性。

### 四、发货流程定期验证

为保障发货流程正确、高效的运行，经公司领导研究决定，特制定“发货流程有效性验证方案”，具体如下：

- 1、验证对象：营销部、物流部、生产部及质量保证部等部门内与发货相关的人员。

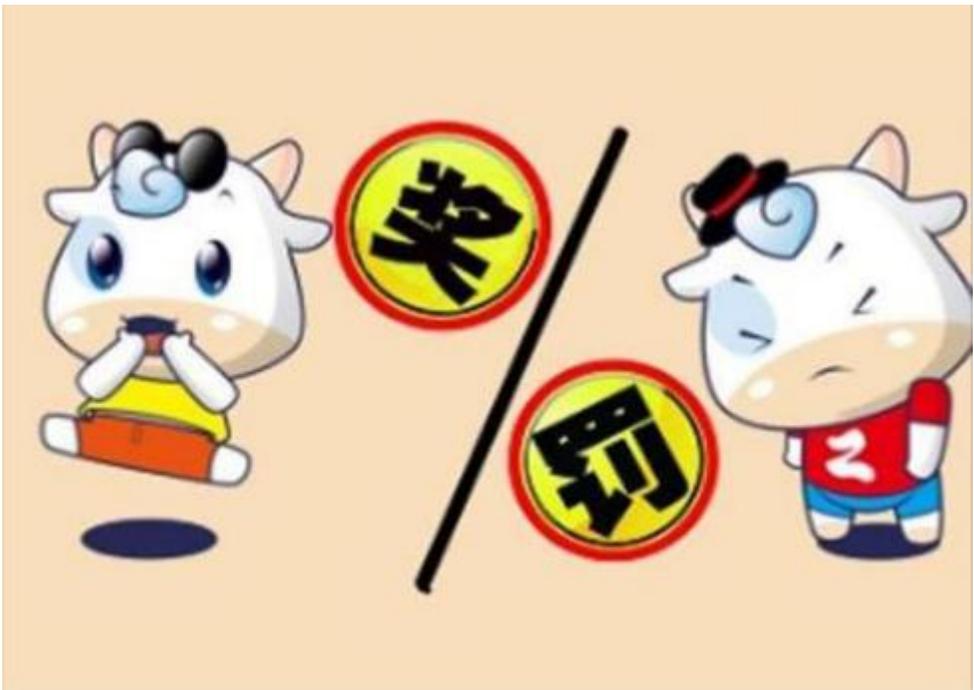
2、验证频率： 在阶段时间内未发生差错情况下至少每半年进行一次。

3、验证内容： 由质量副总或总经理直接下达一份信息有误的订单需求， 由营销部正常下达《发货指令单》， 确认相关部门与发货相关的人员是否能有效复核出错误的信息。再通过奖惩措施提高大家的警惕性。

4、奖惩措施：

4.1在营销部下达《发货指令单》 阶段发现错误， 奖励200元， 未发现差错人员处罚200元；

4.2在物流部选货阶段、 生产部下达《分装指令单》、 出库放行阶段发现错误， 奖励500元， 未发现差错人员处罚200元。



健全机制， 奖罚并举



来源：刘浩

# 企业安全之钥：数字时代的守护神

来源：财务管理部 李军

在信息技术飞速发展的今天，数据已然成为现代社会的重要资产。随着网络交易、社交媒体和云存储等数字应用的普及，个人信息和企业机密的安全受到了前所未有的威胁。为了保护这些宝贵的信息不被不法分子窃取或滥用，加密系统应运而生，并迅速成为数字时代不可或缺的守护神。



在此背景下，公司管理层高度重视并给予IT最大支持，到2024年3月底，累计已完成公司135台办公电脑和38台仪器控制电脑的加密系统建设。下面就让我们一起了解加密系统对公司的具体作用及其带来的益处吧。

## 一、保护知识产权和劳动成果

加密系统能够对公司的各种文档和设计文件进行透明加密，包括MestReNova文档、KingDraw文档、CAD图纸、office文档、PDF文档、图片等，确保这些文件在保存时自动加密，访问时自动解密，从源头上保护公司的知识产权和保障员工的工作成果。

## 二、防止数据泄露

通过加密技术，可以有效防止因操作失误或无意识外发导致的技术数据泄漏。例如，电脑操作人员可能会不小心将重要文件发送给未授权的接收者。另外更是应对网络攻击的第一道防线，随着网络攻击手段的不断升级，企业往往需要更高级的安全措施来防御。加密系统如同给数据加上了一把坚固的锁，使得黑客即使侵入了企业的网络系统，也难以破解加密的数据，大大降低了数据泄露的风险。

### 三、控制文件访问

加密文件在未授权的环境中无法打开或显示为乱码，这样可以防止离职员工通过邮件/网盘等工具将机密资料带离公司，同时也防止了设备丢失或被盗时的数据泄露。



### 四、规范权限管理

加密系统允许公司根据需要对不同部门或个体员工设置不同的访问权限，实现细粒度的权限控制。这有助于公司管理核心数据，确保只有授权人员才能访问敏感信息。

### 五、提升企业形象

对外展示公司重视数据安全和客户隐私的态度，有助于提升公司的市场信誉和客户的信任度。

### 六、降低运维成本

虽然初期部署加密系统有一定的成本，但长远来看，它可以减少因数据泄露带来的潜在损失和其他数据安全费用，从而降低整体的运营成本。

综上所述，加密系统是数字时代信息安全的基石，为公司提供了一种有效的数据保护手段，不仅保障了公司知识产权、员工的劳动成果和公司重要信息（比如客户信息）的安全，还帮助公司提升企业形象，降低长期的运营成本，也为社会的稳定和发展提供了坚实的保障。

随着技术的不断进步，新的算法和技术将不断涌现。同态加密、量子密钥分发和区块链技术等新兴技术预示着加密领域的未来将更加多元化和强大。同时，随着人工智能和大数据的应用，加密系统将更加智能和安全，为企业提供更加强大和智能的安全保障。





来源：黄文婷

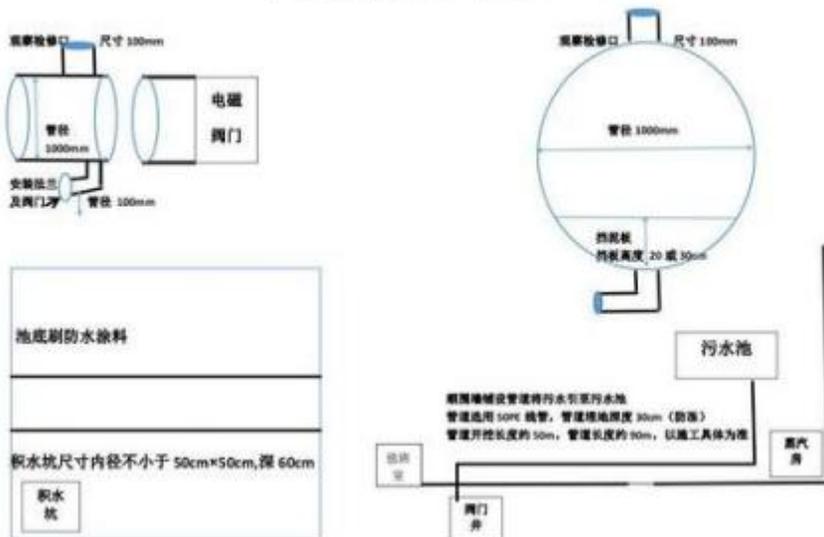
# 攻坚克难解决厂区雨水总管滴漏

来源：设备工程部 王军

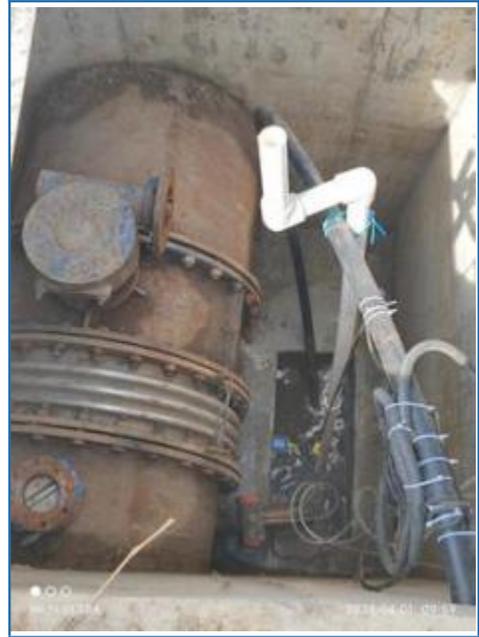
近日，为解决厂区排放至市政管网的总雨水管电磁阀门因杂物堵塞而无法关闭的问题，由公司设备工程部牵头成立了“雨水总管滴漏攻坚小组”，并在实际工作中取得了实质性突破。通过对该问题的成功解决，不仅让环保局对我公司刮目相看，还为公司消除了潜在的处罚风险。

为了解决厂区排水这一实质性问题与困扰，设备工程部牵头成立了以董源新总监为组长、安环部总监单黎明、设备工程部周洪林、王军为成员的攻坚小组。面对环保部门的持续重点关注和公司可能面临的处罚风险，攻坚小组紧急采取行动，大家经过反复研讨、试验和探索，前期尝试通过采用小成本施工的方式（如清淤、安装滤网等）来解决雨水管道电磁阀门内的杂物堵塞问题。然而在多次尝试之后，结果仍然不尽如人意。但是攻坚小组面对困难丝毫没有畏惧退缩，他们相信只要不放弃，办法总比困难多。攻坚小组的全体成员在经过不断的试验和改进之后，最终成功确定了最终的解决方案：在雨水总管电磁阀门前雨水总管下方开口安装管道，将泥沙导流并安装挡泥板阻挡泥沙及固体杂物双重阻挡的施工方案。

厂区外阀门井施工示意图



通过攻坚小组的改进方案和精心施工，公司厂区内的雨水排放问题得到了根本解决。不仅仅是对堵塞问题的消除，攻坚小组的这一方案还成功杜绝了雨水外流，从根本上控制了厂区排放对环境的影响。同时，攻坚小组在施工阶段及时向相关部门做好了汇报工作，一方面向环保局进行了详细说明，并且还同步向排水办进行了全面汇报，以表明我公司对环保问题的高度重视和积极解决的态度。



此次攻坚小组对厂区内雨水管道堵塞问题成功解决，不仅为公司避免了可能出现的不必要处罚，更体现了公司在环保问题上的积极负责的态度和行动。



来源：王洁

## 打药灭虫保障环境与健康

来源：安环部 刘洋

随着气温的逐渐升高，各种季节性的昆虫也开始活跃起来。近期，在公司园区内出现了很多的黑色多足虫，已然产生了明显的负面影响。为了提升公司环境卫生水平、保障员工健康及满足生产的相关要求，安环部计划开展打药灭虫工作。

磨刀不误砍柴工。为了高效、彻底的完成灭虫工作，安环部第一时间查找了相关资料，确定了这种黑色多足虫叫“条马陆”。并且通过对这种昆虫习性与特点的进一步了解，安环部发现其喜欢潮湿、阴暗的环境，可能会藏在公司园区内的各个角落、缝隙等位置。并且它们身上可能会携带一些致病菌，对公司日常生产活动、园区的环境卫生以及员工的健康构成潜在威胁，因此消杀灭虫工作的开展就越发必要且急迫了。

具体到实际的灭虫工作上，安环部首先确定了多足虫的分布区域，再根据“条马陆”的特点和习性，选择并准备了针对性的灭虫药物。根据以上信息与实际情况，安环部随后便制定了具体的打药灭杀方案，确定了灭杀的时间和范围。



为了确保对“条马陆”的灭杀效果，执行人员安环部张俊严格按照既定方案，选择在4月3日下午气温较高时喷洒杀虫药灭虫。喷洒药物时，张俊整齐佩戴了相关防护用具，严格按照相应的操作规程规范且仔细的操作，确保不污染周围环境和人体。对行政楼和质检楼周边、二道门附近的泥土地、草坪等重点区域进行了打药灭杀，有效控制了多足虫“条马陆”的数量，保障了公司环境卫生和员工的健康。



打药杀虫作业现场

接下来，安环部将继续加强公司园区内的昆虫防控工作。通过及时发现问题，并针对性采取有效措施，做到预防为主、综合治理，为公司创造更加良好的生产经营条件，营造健康、舒适的工作环境，提高员工的满意度。



来源：刘玉萍

# 浅谈PCR的分类应用

来源：研发部 马振桥

1953年，沃森和克里克发表的DNA双螺旋结构模型，标志着分子生物学的诞生，同时也为人类研究DNA开辟了新的道路。科学家们开始探索新的方法来研究和应用DNA。1983年，美国化学家凯利·穆利斯（Kary Mullis）博士提出了聚合酶链式反应的设想。他在1985年正式阐述了PCR（Polymerase Chain Reaction）聚合酶链式反应技术的概念。PCR技术最初的实现中，使用的是不耐热的大肠杆菌DNA聚合酶，每次加热变性DNA后都需要重新补加，这使得过程耗时、费力且易出错。直到Taq DNA聚合酶的发现，PCR技术才真正实现了自动化和高效化。Taq酶是从嗜热细菌*Thermus aquaticus*中分离出来的，它能在高温下保持活性，从而实现了DNA的快速、高效扩增。

PCR能以极少量的DNA为模板，在几小时内复制出上百万份的DNA拷贝。通常我们会遇到各种PCR叫法，包括PCR、qPCR、RT-PCR、RT-qPCR、Real-Time PCR，下面简单的介绍一下这几种PCR之间的区别。

## 一、PCR的原理及步骤

PCR的基本原理与DNA在体内复制相似，特异性主要依赖于与靶序列两端互补的寡核苷酸引物。PCR由变性、退火和延伸三个基本反应步骤构成：

- 1、模板DNA的变性：DNA模板经过高温（95℃左右）加热一段时间后，解离成单链，以便能够与引物结合；
- 2DNA模板与引物的退火（复性）：将温度降至55℃左右时，引物与模板DNA单链按碱基互补配对的原则互相结合
- 3、引物的延伸：再将温度调至72℃左右（DNA聚合酶最适反应温度），DNA模板和引物结合物在Taq DNA聚合酶的作用下，按碱基配对与半保留复制原理，沿着5'→3'的方向合成一条新的与模板DNA链互补的半保留复制链。经过

变性、退火和延伸重复若干个循环后，就能将待扩目的基因扩增放大几百万倍。

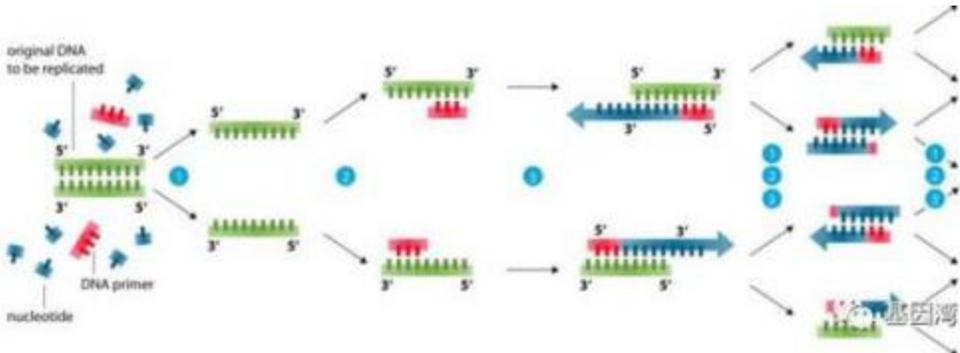


图1 PCR的基本原理

## 二、PCR的分类

### 1、普通 PCR

普通PCR即第一代PCR，普通PCR扩增仪即可扩增靶基因，并通过琼脂糖凝胶电泳对产物进行定性分析。琼脂糖凝胶电泳是以琼脂糖为介质，对不同大小的DNA或RNA实现分离的一种电泳方法。琼脂糖是一种多糖，具有亲水性，不带电荷。使得DNA在碱性条件下使其在带负电荷(缓冲液pH8.0)在电流作用下，以琼脂糖凝胶为介质，由负极向正极移动。根据不同的DNA分子片段的大小和形状不同，在电场中泳动的速率也不相同，同时在样品中加入染料(如EB或花青素类染料)能够和DNA分子间形成络合物，经过紫外照射，可以看到DNA的位置(比对marker可知分子量大小)，从而达到分离、鉴定的目的。

### 2、实时荧光定量PCR (Quantitative Real-time PCR, qPCR)

实时荧光定量PCR，即Real-Time PCR，即第二代PCR，是指在PCR扩增反应体系中加入荧光染料或者荧光基团，在整个PCR反应过程中通过收集荧光信号来实时监测每一个循环中扩增产物量的变化，最后通过CT值和标准曲线对待测检测样品进行定量分析。qPCR在聚合酶链反应“变性-退火-延伸”扩增过程的“延伸”段，对荧光探针标记

的靶基因荧光信号进行实时采集，通过3个参数(荧光信号-Ct值-靶基因的起始浓度)间的关系，最终确定靶基因的拷贝数或基因的表达水平。

实时荧光定量PCR极大地扩展了PCR技术在整个生命科学的研究与应用，尤其是在临床医学检验和食品安全检测等领域迅速发展，成为许多病原微生物诊断的金标准。但由于定量PCR的绝对定量分析结果最终依赖于Ct值和标准曲线，这是其最大的技术瓶颈，所以在某种意义上所谓的“定量”也只是相对的。而且在低拷贝靶基因分子模板浓度差异细微的条件下其检测灵敏度、精确度和分辨率都受到了限制。

qPCR常用的荧光主要有两种，TaqMan探针法和SYBR Green法：

#### ①荧光探针法（TaqMan技术）：

TaqMan探针是最早用于定量的方法，也是临床检测中最常用的检测方法。Taqman探针是最为常用的一种水解探针，在探针的5'端存在一个荧光基团，通常为FAM，探针本身则为一段与目的基因互补的序列，在探针的3'端有一个荧光猝灭基团，根据荧光共振能量转移原理(Förster resonance energy transfer, FRET)，当报告荧光基团（供体荧光分子）和猝灭荧光基团（受体荧光分子）激发光谱重叠且距离很近时（7-10nm），供体分子的激发可以诱发受体分子发荧光，而自身荧光减弱。所以PCR反应开始，探针游离于体系中完整存在时，报告荧光基团并不会发出荧光，当退火时，引物和探针结合于模板，在延伸阶段，聚合酶不断的合成新链，由于DNA聚合酶具有5'-3'核酸外切酶活性，到达探针时，DNA聚合酶就会将探针从模板上水解下来，报告荧光基团和猝灭荧光基团分开，释放荧光信号。由于探针和模板存在一对一的关系，所以在试验的精度和灵敏度上，探针法都要优于染料法。每扩增一条DNA，就形成一个荧光分子，PCR产物的形成与荧光分子的形成完全同步，PCR产物越多，荧光信号累积的越

多，荧光强度越大。

## ② 荧光染料法 (SYBR Green) :

SYBR Green I 是荧光定量PCR中最常用的荧光染料，它能够与所有的双链DNA结合。在PCR反应体系中，加入SYBR Green I，它就会在过程中与双链DNA结合，从而产生荧光信号。因此，反应中发出的全部荧光信号就会与反应中双链DNA的量成正比，荧光强度也会随着产物的增加而增加。但是由于染料与双链DNA是非特异性结合，因此可能产生假阳性的结果。

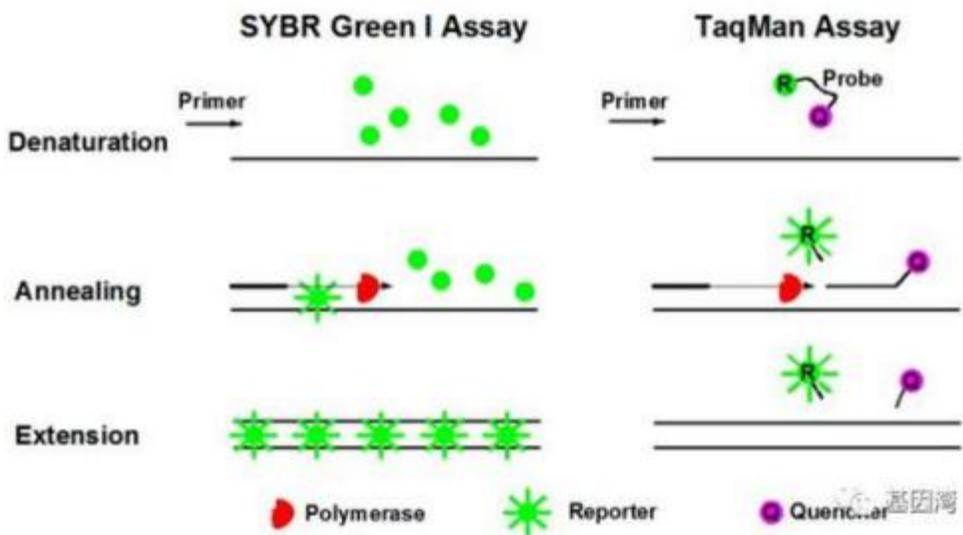


图2 两种qPCR的工作原理

## 3、数字PCR (Digital PCR, Dig-PCR, dPCR)

数字PCR即第三代PCR，即绝对定量PCR。与传统技术不同，基于泊松分布原理，数字PCR技术将DNA或RNA样品分散成大量的微反应单元（纳升级）中，然后对众多微反应单元内的靶序列进行单分子模板PCR扩增、荧光检测和统计学分析，实现绝对定量，不依赖于标准曲线和已知浓度的多个梯度标准品，直接检测样品中核酸的原始浓度。由于这种检测方式具有比传统荧光定量PCR更加出色的灵敏度和精确性，数字PCR迅速得到广泛的关注，尤其在痕量核酸样本检测、复杂背景下稀有突变检测、核酸拷贝数变异和基因表达量微小差异鉴定方面表现

出的优势已被普遍认可。

#### 4、逆转录PCR（Reverse Transcription - PCR，RT - PCR）

逆转录PCR或者称反转录PCR（reverse transcription-PCR, RT-PCR），是聚合酶链式反应（PCR）的一种广泛应用的变形。在RT-PCR中，一条RNA链被逆转录成为互补DNA，再以此为模板通过PCR进行DNA扩增。由一条RNA单链转录为互补DNA（cDNA）称作“逆转录”，由依赖RNA的DNA聚合酶（逆转录酶）来完成。随后，DNA的另一条链通过脱氧核苷酸引物和依赖DNA的DNA聚合酶完成，随每个循环倍增，即通常的PCR。作为模板的RNA可以是总RNA、mRNA或体外转录的RNA产物。无论使用何种RNA，关键是确保RNA中无RNA酶和基因组DNA的污染。RT-PCR技术灵敏且应用广泛，可用于检测细胞中基因表达水平，细胞中RNA病毒的含量和直接克隆特定基因的cDNA序列。一般通过一步法或两步法进行，一步法是RT反应和PCR反应在同一试管中进行；而在两步法中两个反应是分开依次进行的。

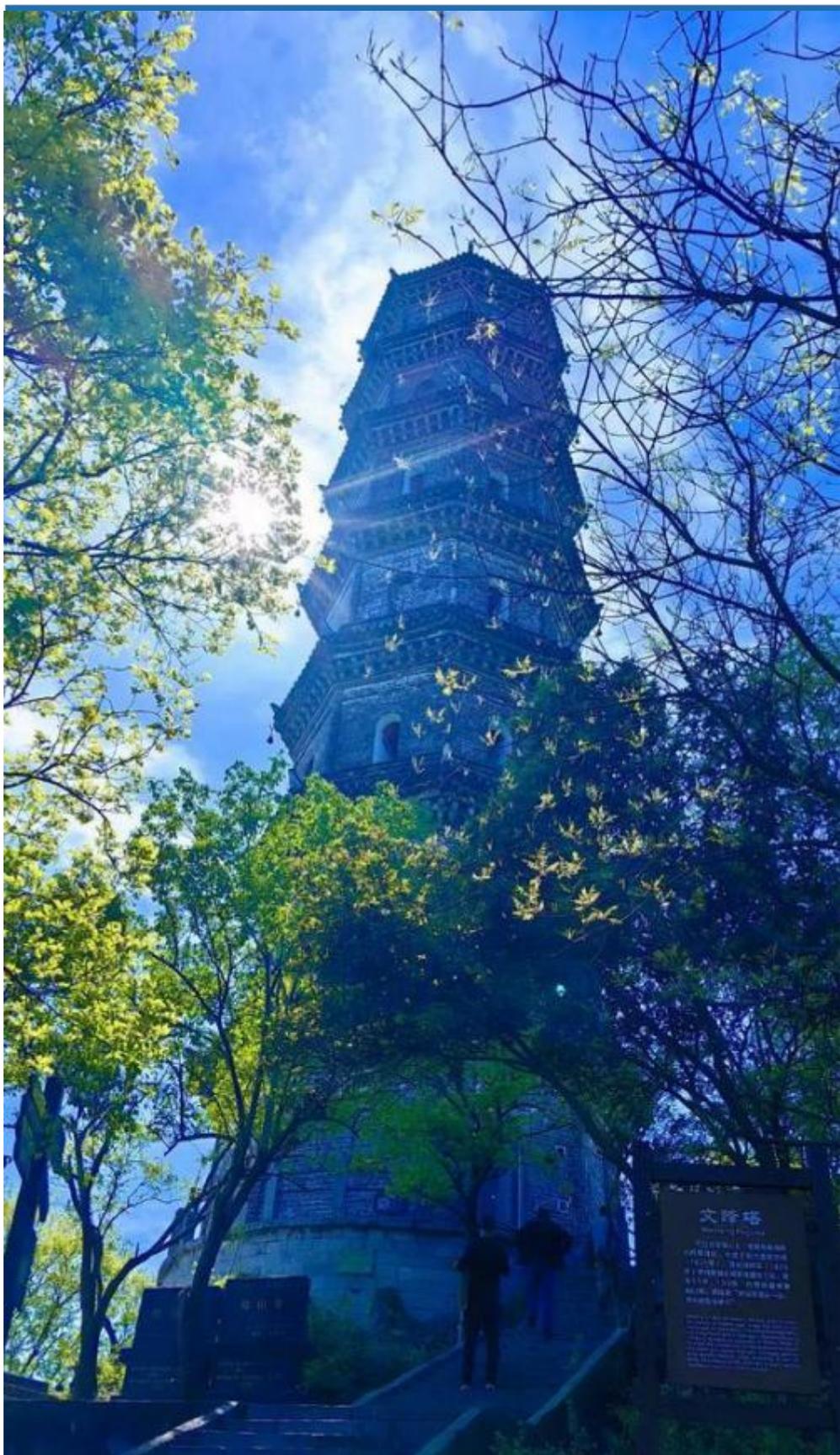
#### 5、实时荧光定量逆转录PCR（Real-time RT-PCR, RT-qPCR）

Real-time RT-PCR是qPCR和RT-PCR的组合，其中的“RT”是Reverse transcription（逆转录）的意思，所以RT-qPCR是结合了荧光定量技术的逆转录PCR，即以mRNA或总RNA为模板，先反转录得到cDNA，再以cDNA为模板，通过荧光定量PCR进行定量检测分析。因为RT-PCR只可以定性，但不能进行定量分析。与RT-PCR一样，RT-qPCR定量分析RNA也有两种方法：一步法和两步法。两种方法都需要先将RNA反转录为cDNA，然后再将其作为qPCR扩增的模板，只是一步法中的RT和qPCR在同一试管中进行，两步法中的RT和qPCR是按顺序分开进行。

PCR技术自从被发明以来，已经成为生命科学研究和应用中的一项核心技术。它通过特定的引物和循环反应过

程，能够高效地扩增目标DNA片段，得以广泛应用于。在基础研究中，PCR技术用于基因克隆、基因组分析、分子进化研究和基因表达分析；在临床诊断中，它能够检测遗传性疾病、感染性疾病和肿瘤，指导个体化治疗；法医学利用PCR技术进行亲子鉴定和犯罪现场调查；农业科学中，PCR技术用于转基因作物检测和病害防治；环境监测方面，它能够评估环境的微生物多样性和污染程度；食品安全领域则利用PCR技术进行病原体检测和食品真实性鉴定。随着技术的不断创新，PCR技术的应用范围和影响力将持续扩大，希望我们在PCR原料方面的深耕能够助力PCR技术应用发展，更好的服务人类。





来源：黄梦婷

# 中试放大生产工艺详细规程

来源：制药工艺与装备 供稿：工艺技术部 刘龙

## Part1 引言

中间实验阶段是进一步研究在一定规模的装置中各步化学反应条件的变化规律，并解决实验室中所不能解决或发现的问题。虽然化学反应的本质不会因实验生产的不同而改变，但各步化学反应的最佳反应工艺条件，则可能随实验规模和设备等外部条件的不同而改变。因此，中试放大很重要。

## Part2 中试应具备的条件

- 1、小试收率稳定，产品质量可靠。
- 2、造作条件已经确定，产品，中间体和原理的分析检验方法已确定。
- 3、某些设备，管道材质的耐腐蚀实验已经进行，并有所需的一般设备。
- 4、进行了物料衡算。三废问题已有初步的处理方法。
- 5、已提出原材料的规格和单耗数量。
- 6、已提出安全生产的要求。

## Part3 中试放大的方法

- 1、经验放大：主要是凭借经验通过逐级放大(小试装置 - 中间装置 - 中型装置 - 大型装置)来摸索反应器的特征。它也是目前药物合成中采用的主要方法。
- 2、相似放大：主要是应用相似原理进行放大。此法有一定局限性，只适用于物理过程放大。而不适用于化学过程的放大。

**Part4 中试放大的任务主要有以下十点，实践中可以根据不同情况，分清主次，有计划有组织地进行。**

- 1、工艺路线和单元反应操作方法的最终确定。

- 2、设备材质和型号的选择。对于接触腐蚀性物料的设备材质的选择问题尤应注意。
- 3、搅拌器型式和搅拌速度的考察。
- 4、反应条件的进一步研究。
- 5、工艺流程和操作方法的确定。
- 6、进行物料衡算。
- 7、原材料，中间体的物理性质和化工常数的测定。
- 8、原材料中间体质量标准的制订。
- 9、消耗定额，原材料成本，操作工时与生产周期等的确定。
- 10、从实验室研究至中试生产。

### Part5 研究的最终目的

最终目的是生产出质量合格的药品，供医疗应用。研究成果投入大量生产以前，必须研制出一条成熟、稳定、适合于工业生产的技术工艺路线。研制过程分阶段进行，包括：实验研究阶段，小量试制剂段，中试生产阶段，最后才能过渡到工业生产。各个阶段前后衔接，相互促进，任务各不相同，研究的重点也有差异，制备的规模逐渐由小变大。新药申请注册前应完成中试生产。

下面以合成药物为例，说明中试阶段的主要任务：

**中试生产阶段：**中试生产是从实验室过渡到工业生产必不可少的重要环节，是二者之间的桥梁。中试生产是小试的扩大，是工业生产的缩影，应在工厂或专门的中试车间进行。中试生产的主要任务是：

- 1) 考核小试提供的合成工艺路线，在工艺条件、设备、原材料等方面是否有特殊要求，是否适合于工业生产。
- 2) 验证小试提供的合成工艺路线，是否成熟、合理，主要经济技术指标是否接近生产要求。
- 3) 在放大中试研究过程中，进一步考核和完善工艺路

线，对每一反应步骤和单元操作，均应取得基本稳定的数据。

4) 根据中试研究的结果制订或修订中间体和成品的质量标准，以及分析鉴定方法。

5) 制备中间体及成品的批次一般不少于 3 批，以便积累数据，完善中试生产资料。

6) 根据原材料、动力消耗和工时等，初步进行经济技术指标的核算，提出生产成本。

7) 对各步物料进行步规划，提出回收套用和三废处理的措施。

8) 提出整个合成路线的工艺流程，各个单元操作的工艺规程，安全操作要求及制度。

天然药物有效单体的实验研究，小试研究和中试生产基本与合成药物相似，只是用提取、分离、纯化等工序代替各步化学合成反应。中试生产的原料药供临床试验，属于人用药物。中试生产的一切活动要符合《药品生产质量管理规范》（GMP），产品的质量和纯度要达到药用标准。美国FDA规定，在新药申请（NDA）时要提供原料药中试生产（或今后大规模生产）的资料。



## Part6 设备的选择与工艺管理的设计

- 1、根据小试的结果，在多功能、中试车间，对设备进行选择，首先应考虑设备容量是否适宜，设备材质、管路材质与工艺介质的适应性，是否耐腐蚀，加热、冷却和搅拌速度是否符合要求。
- 2、物料输送的方法（投料、出料、各步之间的流转），如何防止跑料、凝固和堵塞等。
- 3、物料的计量和加料的方法，如滴加如何有效控制？
- 4、反应有无气体生成？会否冲料？如有必要，应加气液分离器，安装回流管。
- 5、离心，压滤等分离条件是否满足？根据以上情况和其他工艺要求，对设备，管路进行适应性改造。

## Part7 投料前准备

- 1、对设备，尤其是新安装和技改过的设备或久置不用的设备要进行试压、试漏工作，要结合清洗工作进行联动试车，以确保投料后不用再动火，在无泄漏的前提下，进行设备管道保温。
- 2、做好设备的清洗和清场工作，确保不让杂物带入反应体系，防止产生交叉污染和确保有序的工作。
- 3、根据工艺要求和试验的需要核定投料系数，计算投料量做到原材料配套领用，质量合格，标志清楚，分类定置安放。
- 4、计划和准备好中间体的盛放器具和堆放场所。
- 5、生产条件的检查：蒸汽、油浴、冷却水和盐水是否通畅（可用手试一下阀门开启后的前后温差），阀门开关是否符合要求。
- 6、物料是否均相，搅拌是否足以使他们混合均匀，固体是否沉积在底阀凹处，尤其固体催化剂或难溶原料的沉积，如何采取避免沉积的措施。
- 7、各种仪表是否正常？估计整个过程（物料浅满发生变

化和投料偏少时) 温度计是否能插到物料里。

8、写好操作规程和安全规程。

9、对职工进行培训， 工艺培训（尤其要讲清楚控制指标和要点， 违犯操作规程的危害和管道走向， 阀门的进出控制， 落实超出控制指标和突发事件的应急措施） 。进行安全培训和劳动保护培训。

10、明确项目的责任人， 组织好班次， 骨干力量安排好跟班， 明确职工与骨干与上级领导之间夜间沟通联络方法。

11、做好应急措施预案和必要的准备工作。

## Part8 中试放大与生产工艺规程

中试放大的目的是验证、 复审和完善实验室工艺所研究确定的反应条件， 及研究选定的工业化生产设备结构、 材质、 安装和车间布置等， 为正式生产提供数据， 以及物质量和消耗等。

### （一） 中试放大的研究内容

1、 概述工艺过程—在生产过程中凡直接关系到化学合成反应或生物合成途径的次序、 条件（ 配料比、 温度、 反应时间、 搅拌方式、 后处理方法和精制条件等） 统称为工艺条件。 其它过程则成为辅助过程。

### 2、 中试放大的重要性和形状

当化学制药工艺研究的实验室工艺完成后， 即药品工艺路线经论证确定后， 一般都需要经过一个比小型试验规模放大50~100倍的中试放大， 以便进一步研究在一定规模装置中各部反应条件变化规律， 并解决实验室阶段未能解决或尚未发现的问题。 新药开发中也需要一定数量的样品， 以供应临床试验和作为药品检验及留样观察之用。 根据该药品剂量大小， 疗程长短， 通常需要2~10kg数量， 这是一般实验室条件所难以完成的。 确定工艺路线后， 每步化学合成反应或生物合成反应不会因小试、 中试放大和大型生产条件不同而有明显变化， 但各步最佳工艺条件， 则随试验规模和设备等外部条件的不同而有可能需要调整。 中试

放大的方法有经验放大法、相似放大法和数学模拟放大法。

### 3、中试放大的研究

#### 1) 生产工艺路线的复审

一般情况下，单元反应的方法和生产工艺路线应在实验室阶段就基本选定。在中试放大阶段，只是确定具体工艺操作和条件以适应工业生产。但是当选定的工艺路线和工艺过程，在中试放大时暴露出难以克服的重大问题时，就需要复审实验室工艺路线，修正其工艺过程。

#### 2) 设备材质与型式的选择

开始中试放大时应考虑所需各种设备的材质和型式，并考查是否合适，尤其应注意接触腐蚀性物料的设备材质的选择。

**3) 搅拌器型式与搅拌速度的考查**药物合成反应中的反应大多是非均相反应，其反应热效应较大。

在实验室中由于物料体积较小，搅拌效率好，传热、传质的问题表现不明显，但是在中试放大时，由于搅拌效率的影响，传热，传质的问题就突出地暴露出来。因此，中试放大时必须根据物料性质和反应特点注意研究搅拌器的型式，考察搅拌速度对反应规律的影响，特别是在固-液非均相反应时，要选择合乎反应要求的搅拌器型式和适宜的搅拌速度。

**4) 反应条件的进一步研究**实验室阶段获得的最佳反应条件不一定能符合中试放大要求。应该就其中的主要的影响因素，如放热反应中的加料速度，反应罐的传热面积与传热系数，以及制冷剂等因素进行深入的试验研究，掌握它们在中试装置中的变化规律，以得到更合适的反应条件。

**5) 工艺流程与操作方法的确定**在中试放大阶段由于处理物料增加，因而又必要考虑使反应与后处理的操作方法如何适应工业生产的要求，特别要注意缩短工序、简化操作。

## 6) 原辅材料和中间体的质量控制

①原辅材料、中间体的物理性质和化工参数的测定。

②原辅材料、中间体质量标准的制定。

**(二) 物料衡算**物料衡算是化工计算中最基本，也是最重要的内容之一。它也是能量衡算的基础。通过物料衡算，可深入分析生产过程，对生产全过程有定量了解，就可以知道原料消耗定额，揭示物料利用情况；了解产品收率是否达到最佳数值，设备生产能力还有多大潜力；各设备生产能力是否匹配等。

### (三) 生产工艺规程

(1) 生产工艺规程的主要作用：

①生产工艺规程是组织工业生产的指导性文件，生产的计划、调度只有根据生产工艺规程安排，才能保持各个生产环节之间的相互协调，才能按计划完成任务。

②生产工艺规程也是生产准备工作的依据。

③生产工艺规程又是新建和扩建生产车间或工厂的基本技术条件。

(2) 制订生产工艺规程的原始资料和基本内容制定生产工艺规程，需要下列原始资料和包括的基本内容：

1) 产品介绍：叙述产品规格、药理作用等，包括名称(商品名、化学名、英文名)；化学结构式，分子式、分子量；性状(物化性质)；质量标准及检验方法(鉴别方法，准确的定量分析方法、杂质检查方法和杂质最高限度检验方法等)；药理作用、毒副作用(不良反应)、用途(适应症、用法)；包装与贮存。

2) 化学反应过程：按化学合成或生物合成，分工序写出主反应、副反应、辅助反应(如催化剂的制备、副产物处理、回收套用等)及其反应原理。还要包括反应终点的控制方法和快速化验方法。

3) 生产工艺流程：以生产工艺过程中的化学反应为中

心，用图解形式把冷却、加热、过滤、蒸馏、提取分离、中和、精制等物理化学过程加以描述。

4) 设备一览表： 岗位名称，设备名称，规格，数量（容积、性能），材质，电机容量等。

5) 设备流程和设备检修： 设备流程图是用设备示意图的形式来表示生产过程中各设备的衔接关系。

6) 操作工时与生产周期： 记叙各岗位中工序名称、操作时间。

7) 原辅材料和中间体的质量标准： 按岗位名称、原料名称、分子式、分子量、规格项目瞪列表。

8) 生产工艺过程： 配料比； 工艺操作； 主要工艺条件及其说明； 生产过程中的中间体及其理化性质和反应终点控制； 后处理方法及收率等。

9) 生产技术经济指标： 生产能力（年，月）； 中间体、成品收率，分步收率和产品总收率，收率计算方法； 劳动生产率及成本； 原辅材料及中间体消耗定额。

10) 技术安全与防火、防爆

11) 主要设备的使用与安全注意事项

12) 成品、中间体、原料检验方法

13) 资源综合利用和三废处理

14) 附录（有关常数及计算公式等）

## Part9 生产过程注意事项

1、严格按操作规程、安全规程操作，不能随意更改。如发现新问题需更改，必须有充分的小试作基础。

2、严格控制反应条件如温度，PH值等，万一超标应及时进行处理（小试就应考虑到，小试应做过破坏性试验，找出处理办法）

3、注意中试，试生产温度计的传热敏感度与小试不一样，温度变化存在滞后性，应提前预计到这一点进行有关操作。

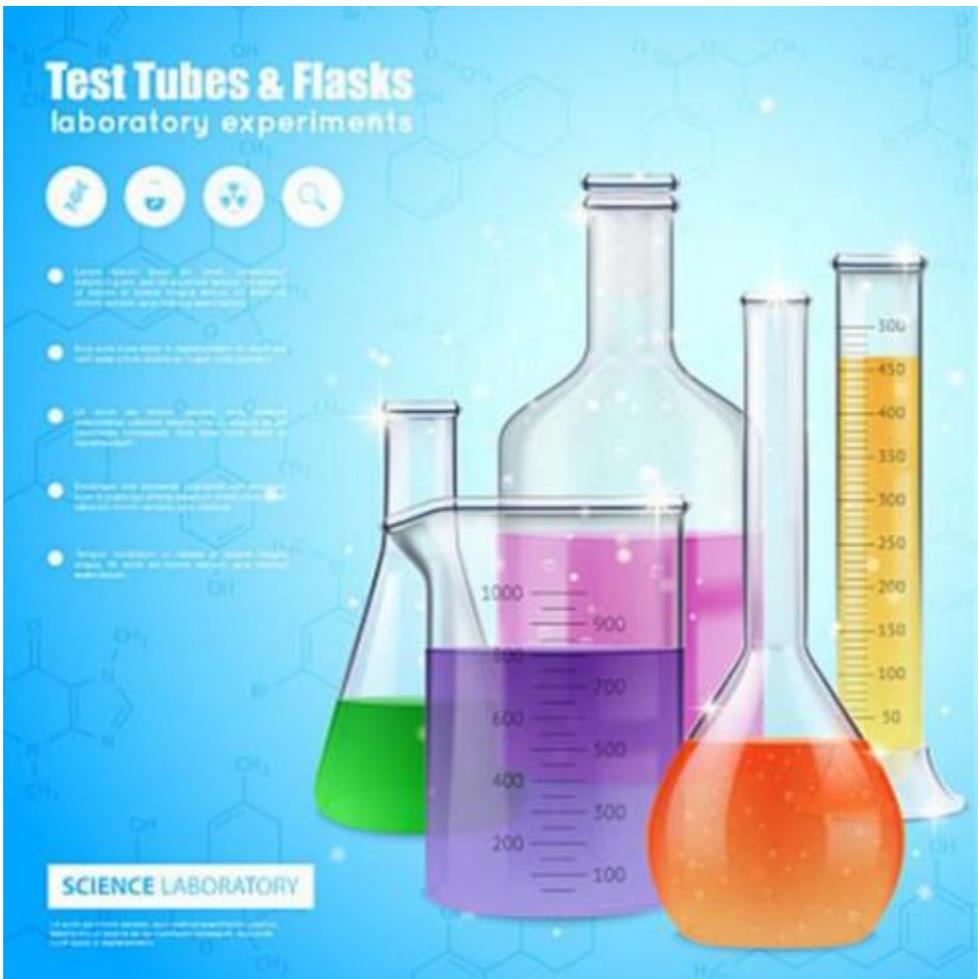
- 4、真空系统出现漏气如何检查和应急处理，尤其在高温情况下，应及时采取应急措施。
- 5、突发停电，停汽，停水，停冷冻盐水应立刻分别采取必要的应急措施（必要时配备和启用备用电源，N<sub>2</sub>保护等）
- 6、注意生产中的放大效应，一般应逐步放大，不能单考虑进度，否则“欲速而不达”，要循序渐进。
- 7、由于不可预计因素和放大效应的存在，对单批投料量必须进行控制，实行分级审批制度。
- 8、对反应过程中的现象进行认真的仔细的观察，及时记好记录，并及时分析出现的现象，要做好小试的先导或跟踪验证工作。各相关人员必须有高度的责任心，密切关注整个生产过程的情况，及时采取措施解决出现的问题。
- 9、每一步骤的终点如何判断要有明确的指标和方法，每一步进行严格控制，可与反应中出现的现象综合起来判断。
- 10、正确选择后处理方法。进行萃取、结晶和重结晶等单元操作，在选择萃取剂和溶剂时，正确运用“相似相溶”原则来考虑杂质、产物的溶解度。选择溶剂时一定要在考虑工艺的适用性的同时，要考虑经济性和可行性，如价格，毒性及是否可回收和易回收等。小试进行后处理时就应考虑到这几方面。

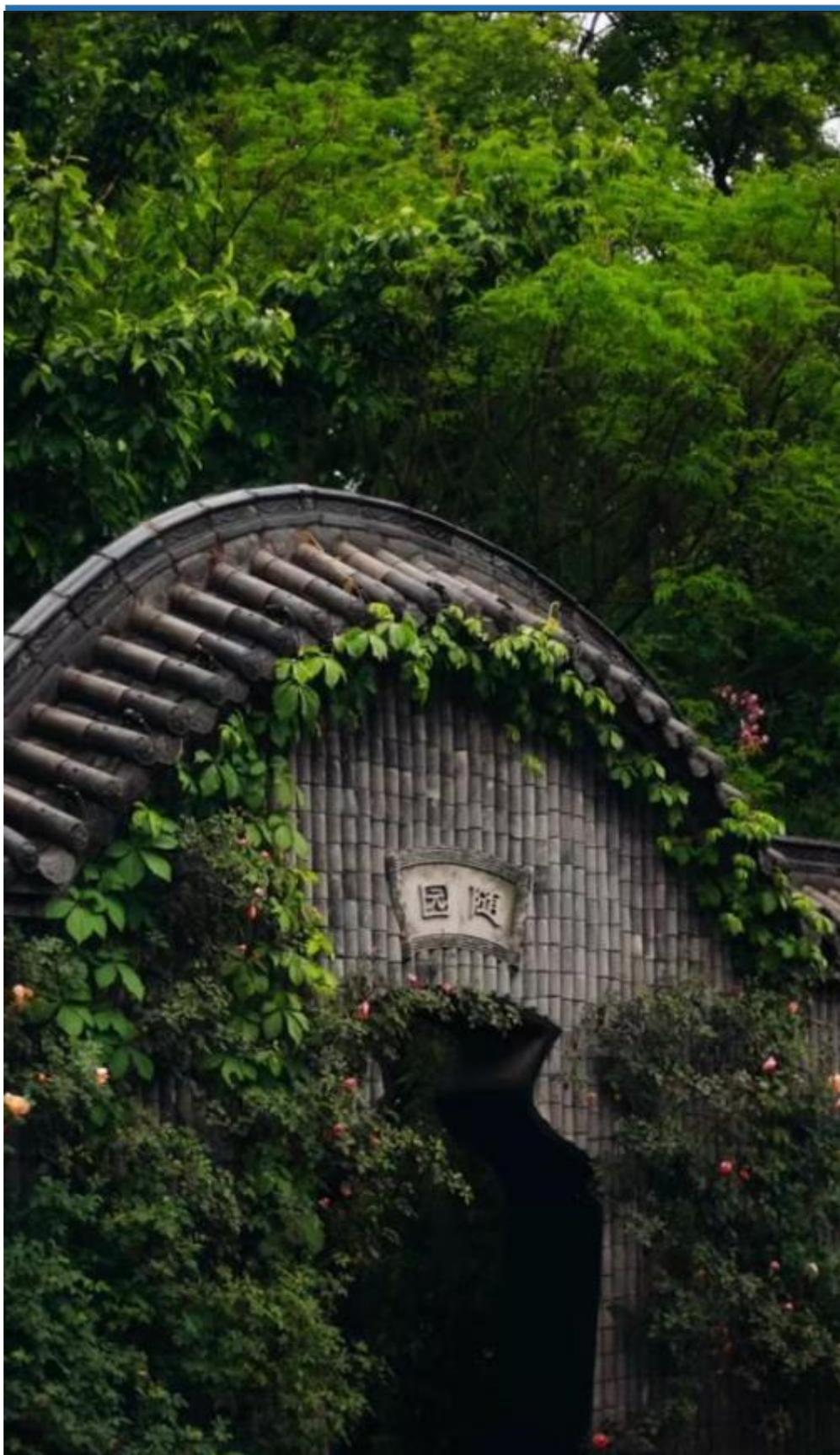
## Part10 安全问题

- 1、充分的小试是中试和试生产成功的保证，小试多化力气，多设想各方面在中试、生产时的实施方法和可操作性，考虑得越仔细，越周到，中试、试生产就会越顺利，不会出现生产事故和安全事故。
- 2、技改动火的安全是安全工作的关键，由于多项目在同一车间，这个项目在技改，其他项目在生产，或同一系统中前一产品生产过，现改产另一产品，或由于某一问题未事先考虑到中途进行技改。不管哪种情况，凡能移到车间

外进行动火的一定要拆出去动火，尽量避免在车间内动火，不得已必须在车间内动火的，必须做好清洗和隔离工作（包括设备，容器，管道），不能留下死角，要严格动火制度。3、职工培训和严格遵守规章制度和操作规程是安全工作的重点。

4、职责分工要明确，投料前应填写“中试试生产项目情况一览表”明确责任人，相互要及时沟通，要有严格的制度和高度的责任心，骨干力量要跟班，有情况应及时采取应对措施。5、事先应预计到可能出现的安全问题，环保问题和劳动保护问题，并采取相应措施。





来源：王洁

# 气相保留时间不重复的排查思路

来源：质量控制部 翟晨倩

如何针对气相色谱仪保留时间不重复的故障进行排除呢？一般引起保留时间不重复的最可能原因只有两个：

**1、柱温不稳定； 2、流速有变化。** 检测器的故障不会造成保留时间不重复,造成保留时间不重复的其它原因有：进样技术不佳、进样量过大及柱损伤等。排除保留时间不重复故障的步骤如下：

**(1) 重复进样检查：** 为了进一步证实保留时间不重复故障，应首先检查进样的重复性。在重复进样时最好由一人独立操作，这样能较好地解决进样时间的重复性问题；如果重复进样后保留时间仍然不能重复，则应转入下一步。



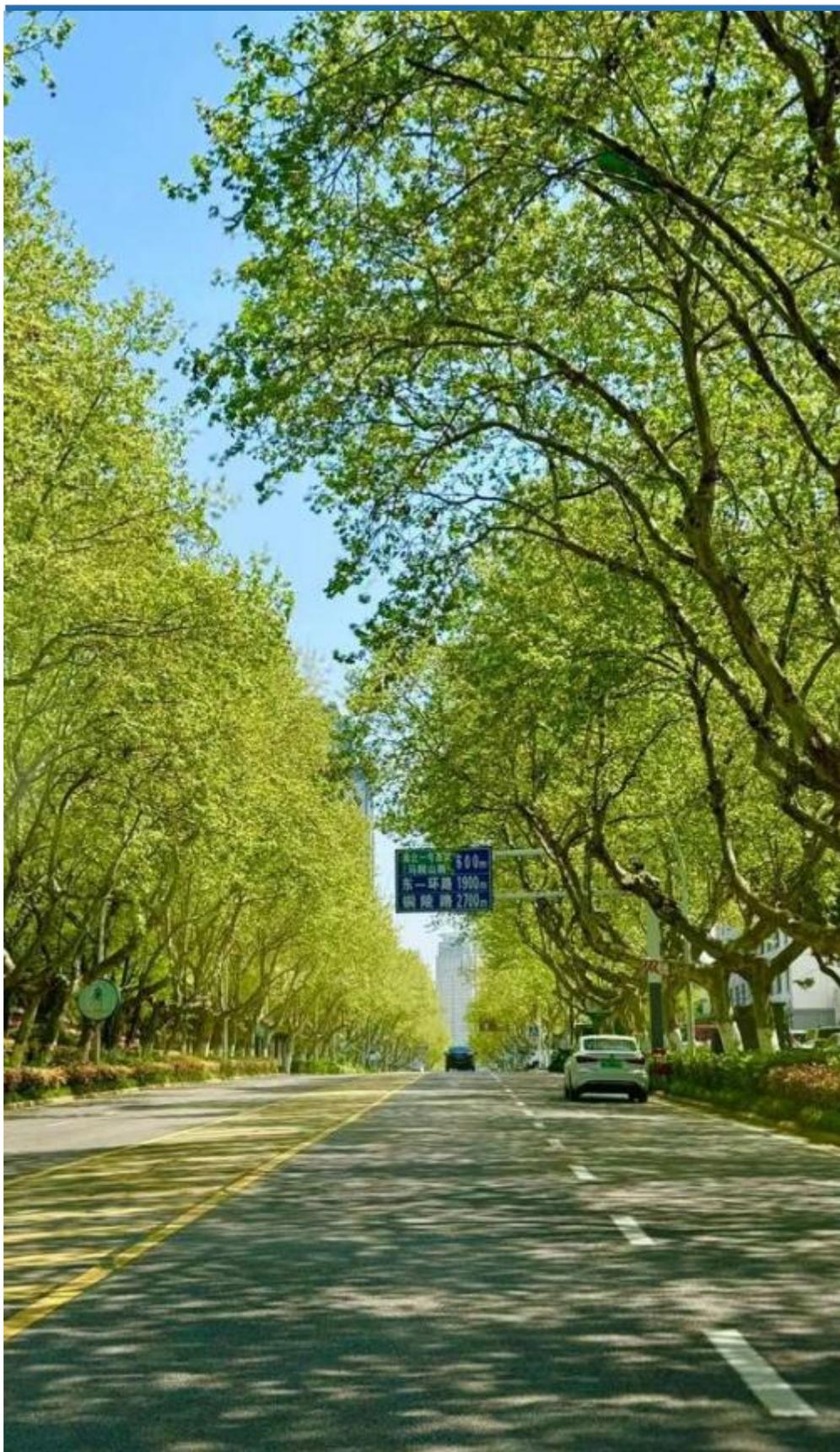
**(2) 温控精度及程序升温重复性检查：** 恒温分析时应首先检查柱室温度是否稳定在原分析操作所要求的设定值上。必要时要检查柱室温度的稳定性，如果设定值及实际柱温与原分析条件有偏差，应以原分析条件为准；如果柱室温度在运行中有突然跳动，应进行温度控制故障检查与

排除。在应用程序升温的场合下，要检查程序升温过程起始、终止柱温及升温速率与原分析条件是否一致。在检查时应注意，每次重新升温时，是否有足够的时间使起始温度保持一致，特别是起始温度很接近室温时更应如此。程序升温的升温速率可以通过先测定升温中始、终两点间所需时间值，然后用终温与始温之差除以该时间值而加以验证。程序升温中还有一种情况不易为操作者所发现：那就是在升温过程中温度的变化忽快忽慢很不均匀，但总的升温速率却看不出变化。对此现象可采取记录程序升温曲线而加以比较，如无自动记录方式可用手工法逐段加以记录，程序升温结束时再逐段加以对照即可。

**(3) 载气流速检查：**载气流速的改变是引起保留时间不重复的另一个重要原因，可用皂膜流量计测定柱后或检测器之后的实际流速加以证实。对于恒温分析来说，主要检测实测值与预定值之间的偏差，必要时重新调整设定值使流速达到预定值要求。对于程序升温来说，必须检查温度处于始、终两点时载气流速是否有较大的变化。如果在始、终两点间流速之差超过 $2\text{mL/s}$ （当柱内径为 $4\text{mm}$ 时）即认为稳流特性不好，这时需进一步检查系统是否漏气，稳流阀、稳压阀工作压力是否合乎要求。系统漏气不论对程序升温色谱还是恒温色谱来说，都是产生保留值不重复的一个不应忽略的原因。在系统漏气中进样口隔垫的漏气是经常产生的，在高温操作下频繁进样时要注意及时更换。

**(4) 色谱柱检查：**如果在气密性及载气流速方面均无异常，就应怀疑是色谱柱本身出了问题，对色谱柱进行检查。首先注意色谱峰形是否有拖尾，如拖尾则应减少进样量或稀释样品浓度，以免色谱柱过载。如减少进样量后保留值重复性提高，则说明原柱固定相有少量流失或充填欠佳，此时原色谱柱还仍能使用。如果上述方法也无效，则说明色谱柱已发生损坏，必须更换新柱子。

保持保留时间的重复性是重中之重！同时，也要尽可能避免保留时间的漂移，关注保留时间的稳定性也能反映流动相、检测器等的正常情况。



来源：黄梦婷

# 论执行力

## 没有执行，一切都是空谈！

来源：质量保证部 曹中炉

### **首先、什么是执行力？**

要理解执行力，先要理解什么是执行，再理解什么是执行力，然后理解执行力的重要性。

#### **关于执行，需要从两个角度进行考虑：**

从组织角度考虑，执行就是贯彻实施组织的战略，将其落到实处；

从个人角度考虑，执行就是把想法变成行动，把行动变成结果；保质保量完成任务，不折不扣输出结果。

#### **关于执行力，也需要从两个角度进行考虑：**

从组织角度考虑，执行力就是实现目标，落实方针；

从个人角度考虑，执行力就是把想干的事干成功的能力，这包括注重细节、保质保量、按时完成任务等几个方面。

有专家认为：在组织运行过程中，战略设计只有10%的价值，其余全部都是执行的价值。同时，也有人认为：确定目标不是主要的问题，你如何实现目标和如何坚持执行计划才是决定性的问题。还有人认为：没有执行力，就没有竞争力！执行力之所以如此重要，是因为执行力低下是部门/团队管理的最大黑洞。不同的部门/团队总是有这样那样的问题，但这些问题归根结底就是执行不力！强大的执行力是实现战略的必要条件。当战略已经或基本确定，执行力就变得最为关键。很多部门/团队都有许多大致不二的的方法和程序，执行力的不同造成了结果的巨大差异！对个人而言，没有执行力，一切梦想、设想、构想、理想，统统都只能是幻想和空想！没有执行力，将一事无成。

执行力研究与实践得出这样的结论：无数的人拥有卓越的智慧，只有那些懂得执行的人获得了成功；无数的企业拥有伟大的构想，只有那些懂得执行的企业获得了成功。

### 其次，执行力不足的原因。

执行力不足的原因很多，但不会偏离目标、激情、毅力、行动、果敢和沟通六个方面。

**第一、缺乏目标。** 据历史统计数据显示，60%的人目标模糊，生活在社会的中下层，并无突出成就；27%的人没有目标，生活在社会最底层，生活过得很不如意；10%的人有清晰但较短期的目标，生活在社会的中上层，在各自的领域里取得了相当的成就；3%的人有清晰且长期的目标，成为各领域顶尖。当你明确地知道想要什么，才能得到什么。

**第二、缺乏激情。** 失去激情即失去方向，等同把命运交给老天爷；一个有使命感、做命运主人的人往往充满着激情。

**第三、缺乏毅力。** 不能吃苦，没有毅力，没有坚决完成任务的信念，遇到困难时往往会选择逃避，而不是勇敢面对、积极寻找方法或寻求帮助。

**第四、缺乏行动。** 马云曾说：很多人晚上想千条路，早上起来走原路！坐着不动永远也赚不到钱——为什么你不行动呢？

**第五、缺乏果敢。** 最优秀的决策者是在转瞬之间便作出决策的人。

**第六、缺乏沟通。** 相爱容易、相处难！相处容易、理解难！理解容易、沟通难！沟通容易、开口难！凡事讲清楚，保证员工执行到位；凡事多沟通，实现彼此信息共享；凡事多交流，促进员工共同成长；凡事多肯定，激励员工改善绩效！



## 执行力有三大要素，即结果导向、责任和客户服务。

### 第一、结果导向。

完成差事：领导要办的办了，这只是对程序负责；

例行公事：该走程序走过了，这只是对形式负责；

应付了事：差不多就可以了，这只是对苦劳负责。

**第二、责任逻辑。** 人们之所以对责任敬而远之，这是因为：

责任是一种“压力”；

责任是一种“约束”；

责任是一种“负担”；

责任是一种“累赘”。

**第三、客户服务。** 将部门/团队内部的员工当成客户来看待。生产部门是采购部门的客户，生产销售等部门是人事行政部门的客户，上级是下级的客户。如何让客户满意并且让客户“下订单”呢，需要供需双方共同制定公司级目标以及相互之间进行目标的对话。从内部客户发现商机，就需要从同事那里发现你的工作重心和工作内容以及成果指向其服务的对象，而不仅仅指向上司。按照内部供应链，用“好”或“不好”来评价。共同设定的目标，用事先约定的标准衡量。管理上让上司满意，服务上让其他部门满意。

### 最后，如何提升执行力？

说一千道一万，二横一竖就是干！不怕自己不懂，就怕自己不做——边做边学；行动不一定有结果，但不行动永远不会有结果；早做迟做都是做，不如早做；认真是做，应付也是做，不如好好做。

在行动中去学习，去成长；在行动中去纠正，去调整；在行动中去检验，去完善；我要马上行动，立即行动；行动！行动！！再行动！！！！

沟通到位，执行不力，很多时候是因为沟通不畅。

**效益 = 效能 × 效率 × 勤恳。**

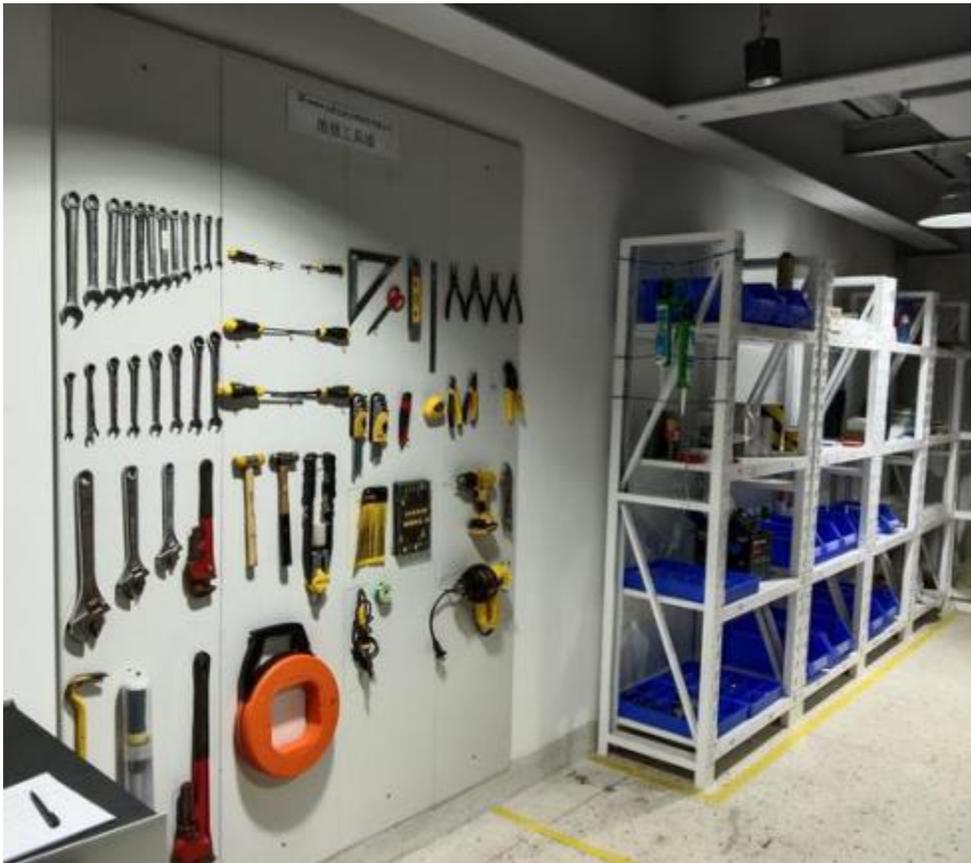
效益：效果与利益，是最终追求的结果；

效能：强调目的正确、效果有利；

效率：单位时间里完成的工作量；

勤恳：充分利用时间，不浪费。

从企业管理来说：做正确的事，是企业高层来确定组织的战略和方向，给出正确的命令；做正确的事情，是企业中层管理者，接到指令，将战略通过适当的工具方法合理分配任务到基层；第一次就能把事情做正确，是执行层，按时保质保量把事情做好，才是执行力最强的体现。



以上为参观XX公司机修间所拍照片，可看出其管理之规范，执行力之到位



来源：刘玉萍

## 纱窗明亮背后的守护者们

来源：人事行政部 黄梦婷

春日来临，万物复苏，窗外的世界也被涂抹上了一层生机勃勃的绿色。天空湛蓝，树叶翠绿，白云悠闲地飘荡在空中，这一切如诗如画，让我们的心灵得到了无比的放松和享受。

然而，随着春日的到来，也带来了一个小小的烦恼——杨柳絮。它们如细密的雪花般飘落，却将我们的纱窗堵得严严实实，仿佛给办公室的窗户穿上了一层厚厚的冬衣。这让我们无法享受到春日的清新空气，也给我们的工作带来了一丝不便。

正在这困扰之中，我们却看到了公司保洁阿姨们的身影。她们利用日常打扫卫生的空余时间，毅然决然地承担起了清洁纱窗的任务。近200扇纱窗，她们用近一个月的时间一个个的把它们拆卸下来，用毛巾擦、用水冲、用清洁刷来刷，每一扇纱窗都被她们清洁得如新月般明亮，再一个个重新装到窗户上去。



保洁阿姨在现场拆装、清洁纱窗

值得一提的是，在物业没有自有管理之前，这项任务是需要花费1500元请专业的清洁公司来完成的。而现在，在人事行政部的协调安排下，我们三位保洁阿姨们用她们的手和专业精神，一方面为公司节省了这笔费用，同时也为公司创造了一个更加舒适的工作环境。

当阳光再次透过纱窗洒进办公室时，我们仿佛感受到了一份特别的温暖和活力。这是保洁阿姨们用她们的手为我们创造的美好环境，让我们向这些可爱的保洁阿姨们致以最高的敬意和感谢！她们用自己的行动诠释了敬业精神和服务意识，让我们每一位员工都感受到了家的温暖和舒适的工作氛，感谢她们为公司环境付出的辛勤努力。



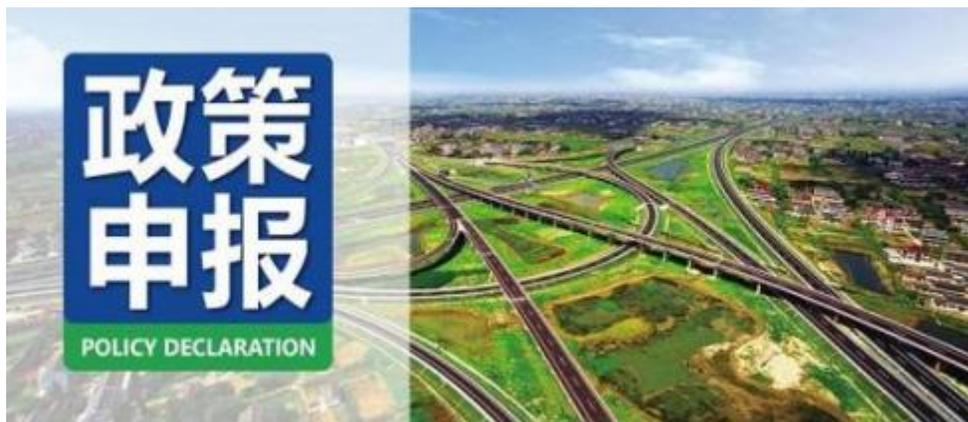


来源：刘浩

# 项目申报政策分享专栏

## 安徽省企业研发中心建设认定工作指引（试行）

来源：法规事务部 赵易言



### 第一章 总则

**第一条** 为进一步支持企业加大研发投入，引导和鼓励企业建立研发中心，提高企业自主创新能力和核心竞争力，推动规上制造业企业研发机构“清零”，加快构建以企业为主体的产学研深度融合的科技创新体系，制定本指引。

**第二条** 安徽省企业研发中心（以下简称“研发中心”）是设在企业内部相对独立的科技研发机构，主要从事与企业主营业务相关的研究与开发、科技成果转化产业化应用等活动，是我省技术创新平台体系的重要力量。

**第三条** 研发中心的主要任务是：

（一）组织凝练行业、企业关键共性技术需求，激发创新意愿，规划创新路径。

（二）研究开发新技术、新工艺、新产品，增强企业技术创新能力和核心竞争力。

（三）加速科技成果熟化和转化，推动企业技术进步，促进高新技术产业产业化。

（四）培养高水平的研究开发和工程技术人员，对产业发展发挥辐射带动作用。

## 第二章 工作职责

**第四条** 省科技厅负责研发中心统筹规划布局和业务指导，主要职责是：

（一）制定（修订）相关政策及工作指引等，指导研发中心和运行。

（二）负责研发中心的审核确认、调整和取消等重大事项。

（三）组织开展研发中心定期综合评价。

（四）支持研发中心承担国家、省重大科研任务。

**第五条** 研发中心实行属地管理。各市科技部门是研发中心的归口管理部门，主要职责是：

（一）制定（修订）落实支持研发中心建设运行相关政策，负责研发中心的培育，受委托开展研发中心审核认定和管理。

（二）服务保障研发中心建设运行，根据实际情况，支持其承担有关科研任务。

（三）受委托组织归口管理的研发中心开展综合评价等。

**第六条** 依托单位是研发中心建设和运行管理的责任主体，主要职责是：

（一）组织实施研发中心建设运行各项任务，提供研发中心必要的经费、基础条件保障，解决研发中心建设运行中的问题。

（二）聘任研发中心主任。

（三）做好研发中心评价、监督、检查等相关工作。

（四）承担落实科研作风学风和科研诚信的主体责任。

## 第三章 组建条件与程序

**第七条** 组建研发中心应具备以下基本条件：

（一）依托单位是在安徽省境内注册，具有独立法人资格的科技型企业，已正常运行一年以上，且信用记录良好，

申请建设前1年内未发生重大安全、重大质量事故或严重环境违法行为。

(二) 依托单位上一年度研究开发费用符合以下要求:

1、主营业务收入达到2亿元以上的, 研究开发费用占主营业务收入比例不低于3%, 且不低于800万元;

2、主营业务收入在2亿元至5000万元之间的, 研究开发费用占主营业务收入比例不低于4%, 且不低于500万元;

3、主营业务收入在5000万元以下的, 研究开发费用不低于300万元。

(三) 研发中心拥有相对集中的研发场所及开展技术研发和试验所需的仪器设备等基础设施, 研发试验场所面积不少于600平方米(软件或信息网络服务、专业技术服务类企业不低于300平方米), 用于研发的仪器设备原值总额不低于600万元(软件或信息网络服务、专业技术服务类企业不低于300万元)。

(四) 研发中心固定研发人员不少于20人, 具有研究生及以上学历或中级及以上职称的研发人员占比不低于30%。

(五) 依托单位近3年通过自主研发、受让、受赠、并购、独占许可等方式, 在其申报领域拥有3件以上发明专利(含国防专利)、植物新品种、国家级农作物品种、国家新药、国家一级中药保护品种、集成电路布图设计专有权, 或10件以上实用新型、外观设计专利、软件著作权等(不含商标)自主知识产权。

(六) 研发中心建设目标和主要任务切实可行, 组织机构、管理制度健全。

(七) 依托单位运营和财务状况良好, 拥有筹措研发中心建设运行资金的能力, 能够支撑保障研发中心可持续运行。

(八) 获得省级二等奖以上科技奖励或承担省级以上重大科技项目、攻关任务并取得重大突破的, 相关组建条件可适当放宽。

(九) 对依托单位已获得省级以上(重点) 实验室、技术(制造业、产业) 创新中心、工业设计中心、工程(技术) 研究中心、企业技术中心等创新平台认定的, 原则上不再认定研发中心。

#### **第八条** 研发中心申报组建程序:

(一) 省科技厅根据科技发展规划和年度工作计划安排发布研发中心认定申报工作通知。

(二) 申报单位根据通知要求, 组织编制申报材料, 填写《安徽省企业研发中心建设申报书》(申报书样式见附件1), 向所在地市级科技管理部门提出申请。

(三) 市级科技管理部门对申报单位及材料进行审核(包括对申报材料进行形式审查以及必要时组织专家评审、开展现场考察等), 依据审核结果提出推荐认定名单报省科技厅复核确认(建设认定指标体系见附件2)。

(四) 省科技厅对各市报送的研发中心推荐认定名单开展随机抽查复核(重点核查是否符合标准条件), 经复核并公示无异议后予以确认, 由省科技厅发文正式认定。

### **第四章 运行管理**

**第九条** 研发中心实行依托单位领导下的主任负责制, 实行人、财、物相对独立的运行机制。鼓励研发中心为行业内、产业链上下游企业提供技术创新和成果转化服务; 支持符合条件的研发中心按照新型研发机构模式运行。

**第十条** 研发中心运行期间如需更名, 或进行重大事项调整、重组等, 依托单位需在3个月内向所在地市级科技部门提出书面申请, 经市级科技部门审核、必要时实地核查后, 符合本指引要求的提出审核意见, 报省科技厅确认。

**第十一条** 因主要技术骨干人员变化, 依托单位发生重大变故或其他不可抗拒因素造成研发中心无法继续正常运行的, 依托单位应及时向归口管理部门提出申请, 由归口管理部门审核并报省科技厅复核确认后终止研发中心资格。

**第十二条** 研发中心每年度需按要求报送年度运行绩效报

告，无故不提交的，取消研发中心资格。委托市级科技管理部门每两年对研发中心开展一次综合评价，评价结果分为优秀、良好、合格、不合格4个等次，其中优秀等次不超过各市当年参与评价研发中心数的10%，并报省科技厅复核确认；不合格的取消研发中心资格。

**第十三条** 省科技厅对综合评价优秀的研发中心，优先支持其组建省（重点）实验室、产业创新研究院等科技创新平台，承担实施国家和省级科技计划项目。鼓励各市结合实际，出台落实对运行高效、发展良好的研发中心支持政策。

## 第五章 责任追究

**第十四条** 依托单位在申请认定和复审过程中，如存在违背科研诚信要求及其他失信行为，获得研发中心资格的取消资格，且3年内不得再申报认定省级科技创新平台；获得财政资金支持的追回资金，并依据相关法律法规进行处理。

**第十五条** 市级科技部门在审核过程中，存在把关不严等情况的，视情给予约谈、通报批评、取消推荐资格等处理。

## 第六章 附则

**第十六条** 研发中心经认定后命名为“×××（企业名称）安徽省企业研发中心”，按统一规格要求制作牌匾。

**第十七条** 本指引由省科技厅负责解释。

**第十八条** 本指引自颁布之日起施行。

未<sup>来可期</sup>

来<sup>一起奋斗吧</sup>

我<sup>们并肩勇往直前</sup>

创<sup>造更加美好的明天!</sup>



华纳生物  
HuaNa Biomedical

---

编辑部/ The Editorial

企业内刊

editorial board

编委会：合肥华纳生物科技有限公司



合肥华纳生物医药科技有限公司

地址：安徽省合肥市循环经济示范园

长乐路与长松路交口东南角