

海思科

2020年第1期 | 股票代码：(002653)

---

# HAISCO Pharmaceutical

---

硬核HSC 如期而至

20

风雨共辉 奋斗同行

2000-2020 海思科医药集团二十华诞

总第35期



2020年第1期(总第35期)季刊  
主办:海思科医药集团

传播集团发展的呼声  
反映员工成长的心声  
鼓起团队前进的号声  
唱响企业收获的歌声

#### 编委会

主任:王铮铮  
委员:郭艳 李敏  
(按姓氏字母顺序排列)

#### 编辑部

执行主编:郭娉传  
编辑:刘智健 罗磊 宛静雪 李小平 杨玉红 王达  
出版者:《海思科》编委会  
版期:2020年5月15日  
总发行:海思科集团  
发行处:各通讯主管  
本刊编辑部地址:四川省成都市温江区海峡  
两岸科技产业开发园百利路136号  
邮编:611130  
电话:028-67250667  
E-mail:haisconk@haisco.com  
网址:www.haisco.com  
内部资料,仅供交流

(本刊署名图文版权所有,如有转载,请与本刊编辑部联系)

# Haisco Pharmaceutical Group CONTENTS

## 01

### 要闻速递

同心战“疫”,共克时艰 / 荣誉 & 创新成果 / 学术营销简讯 / 海思科商管公司年终总结会暨2020年度工作计划会顺利召开 / 中共眉山市东坡区委书记朱莉率相关部门莅临海思科制药(眉山)有限公司调研 / 辽海2019年总结表彰大会圆满举办

## 17

### 同学同奋斗

研习社 / 我说成长 / 青蓝下午茶 / 青蓝训练营2020学习 & 战“疫” / 营销新人在线

## 29

### 人物聚焦

2019年第四期最佳榜样——榜样的力量

## 41

### 学海论见

复方制剂和单方制剂质量研究——有关物质研究思路和方  
法分享 / 毒理研究的阶段性及对  
临床试验设计的指导意义

## 61

### 新人报到

新人报到

## 65

### 言值担当

远程办公的一些思考 / 关于工作  
计划的一些思考 / 信息时代更应  
该保持思想之独立——浅谈《娱  
乐至死》 / 无名之辈,向阳前行

## 75

### 魅力摄影

望长城内外,惟余莽莽 / 人间仙境  
神木垒



# 要闻速递

## NEWS EXPRESS

Haisco  
Pharmaceutical Group

# ACTION

## 同心战“疫”，共克时艰

1

### 抗击疫情，海思科“再”行动！

文 / 集团董事会办公室 夏瑜琦



湖北是对口捐助山南的省份之一，开展对口援藏工作 26 年来，从干部人才、项目资金、产业技术等方面全方位、多层次、宽领域倾情付出、鼎力支持，有力促进了山南市经济社会长足发展和长治久安。为表达对湖北多年来支持山南建设的感激之情，以及与湖北人民一起共同抗“疫”的决心，近期，公司通过山南红十字会向山南市政府定向捐赠 100 万元，用于购买生活物资发往武汉，支持湖北人民的持续抗疫斗争。

新冠肺炎疫情发生以来，海思科迅速成立新冠肺炎防控领导小组，在布置疫情期间的生产防疫工作的同时，积极响应国家号召，发挥企业自身的优势，以实际行动投身到这场新冠肺炎的阻击战。疫情爆发以来，在公司领导的指挥下，海思科已累计捐赠了现金、药品、口罩

等各类防护用品总价值近 750 万元。

以奋斗之心，与生命同行，不仅是海思科的企业使命，更是海思科对生命的敬畏、关爱与守护。面对此次疫情，公司始终践行着一个医药企业的创业之源和立身之本，积极履行企业的社会责任，用大爱和担当共克疫情。我们欣喜于疫情抗击取得的阶段性胜利，相信众志成城之下，我们必将赢得这场战役的最终胜利。



## 责任是一首无言的歌——海思科制药（眉山）有限公司战“疫”小记

文 / 眉海安环部 杨劲



今年春节前夕，一场突如其来的重大疫情打破了平静。在这场没有硝烟的战争里，海思科制药（眉山）有限公司也行动起来，主动捐赠物资，积极防控布局，体现着医药企业的责任担当。

### 疫情在前，使命在肩

经过疫情前期的慌乱与紧张，国家迅速出手，社会积极响应，形势逐步得到控制。集团公司第一时间成立疫情防控应急领导小组，采取一系列强有力的措施，在构筑疫情严密防线的基础上，保障了生产逐步有序恢复。

海思科制药（眉山）安环部、行政部根据集团公司和总经理冯卫女士的疫情防控工作指示，迅速部署了拟定疫情应急预案、疫情管理网络、疫情告知书、同事抗疫承诺书、全员行踪摸底、活动轨迹统计、定制宣传标语、编订防疫手册、提前备好口罩以及消毒液等防护物资等工作。同时，公司积极捐献抗疫物资，将库存的大批消毒酒精捐赠抗疫前线，为此，眉山东坡区委、区人民政府专程发来了感谢信。

### 众志成城，群防群治

为落实整体防疫工作安排，海思科制药（眉山）积极强化抗疫纪律，严肃问责追责，各项工作专人负责，确保落地落实。保安队的同事不计私利，停止休假，全员上岗，重点抓好进出厂车辆及人员的疫情管理，设立疫情防控检查点，对进出车辆消毒，做好人员体温测量及登记工作。

安保人员背着沉重的消毒液箱，每天对一百五十多辆同事的车连续不断地消毒；行政管理员定时将三餐送到隔离同事的房间，测体温，有效杜绝了外省回厂人员

的传播风险，阻断了疫情传播途径；病毒消杀人员不辞辛劳，每天对各办公楼层、休息场所的各个角落按时消毒。

为避免用餐高峰期人员聚集，食堂也采取了严格管理措施，行政部安排人员每天对食堂进行全面消毒，到了用餐时间，食堂管理员早早守候在大门口，大家排队进门测体温，要求就餐人员朝向一致，距离 1 米以上，各职能部门与生产部门分三批错峰吃饭，并鼓励同事自带或使用一次性餐具。

外来人员与车辆的管控更是严格，测体温，登记身份信息，询问过往旅行史，查阅健康码，对车辆消毒，司机行为管控等等，严格执行着应急管理部门及公司疫情管控措施。

同时，利用园区安全生产群及复工同事微信群，每日上报《企业复工情况统计表》、《在厂人员信息统计表》，适时发布疫情状况，采取微信接龙汇报的形式，密切跟踪各同事所在地、与湖北人员接触史、不适症状、当日体温等具体信息。

### 深入宣传，细致防控

安环部、行政部负责人亲自制定疫情防控知识资料，从常识、预防等入手，大量介绍防控知识，号召全公司同事，从个人生活卫生习惯上彻底改变，包括家里勤通风、勤洗手、清洗衣物等等。

疫情发生以来，每一个海思科人都积极配合防疫，遵守防疫规则，企业凝聚力向心力体现得淋漓尽致！责任，是一首无言的歌。

## 复工复产，战“疫”不停

文 / 辽海(沈基)人力资源部 郭月



根据辽宁省及沈阳市相关文件要求，经浑南区及相关防疫防控部门批准，在充分准备、周密安排、确保安全的前提下，海思科（沈阳园区）于2020年2月10日开始复工，研发、生产、质量、物料、职能各系统逐步恢复正常。

### 疫情之下，责任至上

海思科（沈阳园区）共有辽海、辽海沈分、辽海沈基18个部门300多位员工。疫情突袭，在这个特殊时期，海思科（沈阳园区）领导层于2020年1月27日紧急成立疫情防控中枢，各位领导亲自指挥，下设各个工作小组分工明确责任清晰，并出台《2020年新型冠状病毒肺炎防控实施管理办法》，严格执行辽宁省及沈阳市相关文件规定，实时关注疫情发展。

疫情前期，领导强调在严峻的防控形势之下，沈阳园区除研发、生产、质量、设备、综合部等部门相关岗位人员必须到司办公外，其他部门根据工作需求采用远

程办公形式，在保障公司运营的前提下，尽量减少到司办公，避免人员聚集及出行风险。为了严格防控疫情，保障员工安全健康，并逐步恢复生产，沈阳园区制定了严格的防控管理制度，多措并举，实行一手抓防控，一手抓复工的科学复工复产模式，实现各岗位高效就位。

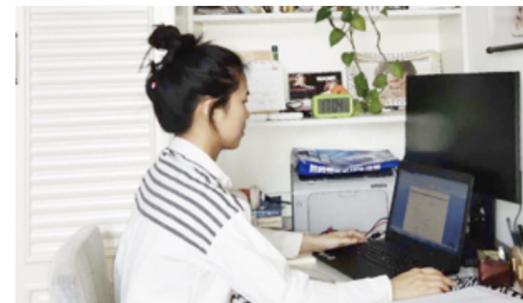
### 安全复工，高效就位

在复工前，海思科（沈阳园区）人力资源部实时了解目前员工的健康情况、居住地疫情情况以及回沈的交通方式及接触记录、日常行踪等多个方面。并对人员复工严格把控，所有返沈人员均自主隔离14天后方可复工，人力资源部每日对隔离人员的体温与健康情况进行跟踪了解与数据统计。各部门如有人员预备复工，需提前将《复工申请表》提交至人力资源部，审核近14天行程无异常，并经总经办批准后准予复工。

作为医药保障类企业，研发部门2月10日正式复工后，积极地展开药品研发相关工作。生产部门于2月17日开始前期准备工作，2月19日领取生产物料，并于2月20日顺利生产第一批玻璃瓶复方氨基酸注射液（18AA-VII）。虽然疫情当前，但是沈阳园区所有部门齐心协力、多线并进，有力地保证着公司有条不紊地进行各项工作。截止至3月2日，除实习生及外地无法返沈人员外，海思科（沈阳园区）已实现全员到岗，安全复工，恢复产能，并于3月4日正式完成600箱共计2万4千袋200ml/袋的复方氨基酸注射液（18AA-VII）首次发货，安全配送。



2月10日起辽海沈分研发部门开始复工



辽海财务部门同事远程办公实况



辽海沈分研发部门同事进行实验工作



辽海注册部门进行注册文件书写工作



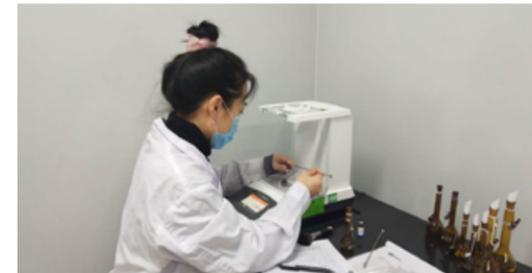
辽海沈分研发部门同事进行实验工作



辽海（沈基）质量保证部同事配制环境监测培养基



辽海（沈基）生产部门进行精洗准备工作



辽海（沈基）质量控制部门同事进行检测前物料称取工作



辽海（沈基）生产部门进行601车间投料前物料传递工作



辽海（沈基）物料部完成2万4千袋复方氨基酸注射液（18AA-VII）首次发货

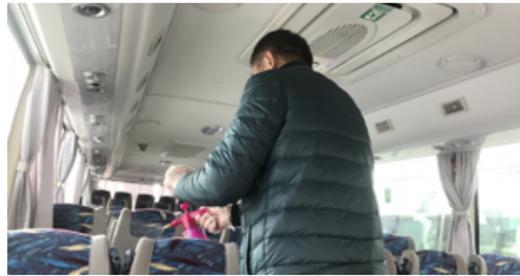
### 严格防控，复工保障

为充分保障员工安全，为员工提供安心的工作环境，保障正常生产和工作，全面做好疫情防控工作，海思科（沈阳园区）从出行、入厂、办公、用餐等多方面出发，认真落实各项防控措施工作，全方位进行复工保障，严格防控。

在出行防控方面，沈阳园区号召大家尽量减少使用公共交通工具，建议自驾、骑行或步行，避免交叉感染；所有员工在家自测体温，体温正常才可前往公司办公，如有异常，需立即上报公司。在入厂防控方面，全员上下班必须佩戴口罩，未佩戴口罩的人员不得进入厂区；乘坐公司班车及自驾、骑行或步行员工需分别于班车及

门岗处测量体温并做好登记，入厂消毒。在办公防控方面，综合部门根据每日到厂办公人数为员工发放口罩；并每日对办公场所、卫生区域、电梯楼梯、班车等进行多次全面消毒，且于每栋楼内均设置消毒物品，方便员工自行做好消毒工作。在用餐防控方面，沈阳园区安排

错峰就餐，除生产部门外，提倡员工使用个人餐具，按规定时间、规定地点进行取餐与用餐，进入食堂消毒登记，不拥挤，不交谈；食堂工作人员每天对食堂环境及餐具进行全面消毒，保障员工用餐安全卫生。



沈阳班车司机对车辆全方位消毒



沈阳安保人员为入厂员工消毒



沈阳班车安全员对乘坐班车同事测量体温



沈阳保洁人员对公司公共区域消毒



沈阳食堂实行分桌就餐

疫情当前，责任重于泰山。海思科（沈阳园区）将继续秉承海思科“以奋斗之心，与生命同行”的企业使命，在国家需要之时，全力以赴，贡献自己的一份力量，与祖国携手同行，共克时艰。

没有一个冬天不会过去，没有一个春天不会到来，疫情之下，困难与挑战并存，让我们一起憧憬未来、奋力向前！

# HONOR

## 荣誉 & 创新成果

### 海思科医药集团荣膺“2018年度（首届）全国百家优秀民营医药商业流通企业”称号

文 / 集团公共事务部（北京）王莉莉



2019年12月25日，由全国工商联医药业商会医药商业分会主办的2018年度（首届）全国百家优秀民营医药商业流通企业榜单发布会在西安隆重召开，海思科医药集团以优异的成绩，荣膺“2018年度（首届）全国百家优秀民营医药商业流通企业”称号，集团董事长、总经理范秀莲女士获评“2018年度民营医药商业拓进人物”殊荣。



当前医药商业流通市场受到“两票制”、“4+7”带量采购等系列政策的影响，12月1日《新版药品管理法》和《新版疫苗管理法》的实施，更是让医药商业的市场环境发生巨大转变。医药商业分会通过前期大量调研走访，收集整理了一些企业的基础数据，采用自愿申报方式整合参评企业数据，并邀请国内一流专家组成评选小组，秉持公开征集、客观数据、严格筛选、公正评选的原则，发起“2018年度（首届）全国百家优秀民营医药商业流通企业”系列征评活动，旨在寻找优秀民营企业、潜力企业、鼓励优秀，树立标杆，促进医药行业良性发展。



## 达比加群酯胶囊收到《临床试验通知书》

文 / 集团董事会办公室

2020年1月17日，川海曾收到国家药品监督管理局下发的达比加群酯胶囊《临床试验受理通知书》。4月1日，川海收到国家药品监督管理局下发的达比加群酯胶囊《临床试验通知书》。产品基本情况如下：

药品名称	剂型	规格	申请事项	受理号
达比加群酯胶囊	胶囊剂	110mg 150mg	进口（含港、澳、台）化学药品临床试验批准	JXHL1900374 国 JXHL1900375 国

### 研发项目简介：

达比加群酯胶囊为海思科与西班牙埃斯特维制药公司（Esteve Pharmaceuticals S.A.）合作产品。达比加群酯（甲磺酸盐）是继华法林之后60年来首个上市的全新口服直接抗凝血药物。达比加群酯是达比加群的前体药物，属非肽类凝血酶抑制剂，口服经胃肠吸收后体内转化为具有直接抗凝血活性的达比加群。达比加群结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点，阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白，从而阻断了凝血瀑布网络的最后步骤及血栓形成。同时，达比加群可以从纤维蛋白-凝血酶结合体上解离，发挥可逆的抗凝作用。

达比加群酯最早由德国勃林格殷格翰（Boehringer Ingelheim）公司研发，并于2008年首次在英国上市，商品名为“PRADAXA®”胶囊剂。随后在全球多个国

家上市，并于2010年10月获得FDA批准。2013年在中国获批进口上市，主要用于成年非瓣膜性心房颤动患者的卒中和全身性栓塞预防。

经查询，目前该产品由勃林格殷格翰（中国）投资有限公司进口（分包装）销售。2016年之后，四川海思科制药有限公司按5.2类报进口临床申请。

据IMS数据，达比加群酯2018年全球销售额约21.57亿美元。据米内网数据，达比加群酯2018年全国销售额约4.5亿元，占整体抗血栓市场的2.85%。

根据《中华人民共和国药品管理法》及有关规定，经审查，达比加群酯胶囊（受理号：JXHL1900374、JXHL1900375）符合药品注册的有关要求，同意公司提交境外完成的BE研究数据用于本品上市申请。公司将按要求尽快完成相应研究工作后申报该产品上市。

# LEARNING

## 学术营销简讯

3

### 思舒宁®环泊酚乳状注射液线上专家咨询会成功召开

文 / 集团创新药市场部 于月梅

2020年3月20日，思舒宁®——环泊酚乳状注射液线上专家咨询会成功召开。集团董事、总经理范秀莲女士，营销中心总经理侯希勇先生等公司领导和同事参加了咨询会。

创新药市场部刘勇总监首先开场，介绍了会议议程及大会主席。

现场专家及教授纷纷表示，海思科虽是麻醉领域的“后来者”，但思舒宁®给麻醉专家带来很大的惊喜，目前在临床研究中表现出了比较明确的优势：治疗指数大，安全范围宽；心血管和呼吸抑制程度轻；注射痛少等。希望思舒宁®的上市能够为麻醉医生提供全新的选择，也希望通过此次专家会为上市和后续研究提供更多建议。

集团营销中心总经理侯希勇先生代表企业致辞，感谢各位麻醉专家在新冠疫情期间的无私付出，同时也表达了海思科作为创新药企代表对领域发展的支持。思舒宁®上市审评在顺利进行中，希望各位专家为思舒宁®未来的研究和发展建言献策，使之真正成为民族创新药的代表，助力中国麻醉领域新发展。

集团董事、总经理范秀莲女士全程参与会议并进行总结致谢，感谢各位专家的支持，期望思舒宁®在专家的指导下在麻醉领域再创经典。



### 南京麻醉质控年会暨思舒宁®临床数据发布会顺利召开

文 / 集团营销中心江苏分公司 赵楠

2019年12月28-29日，由南京医学会麻醉分会和南京市卫生健康委员会医疗质量控制管理委员会联合举办的“2019年南京市麻醉质控学术研讨会”在江苏省会议中心酒店隆重召开。全委会会议期间，海思科营销中心江苏分公司携手南京医学会麻醉学分会组织举办了“思舒宁® I至III期临床数据专题发布会”，这也是海思科思舒宁®在江苏麻醉学领域的首次正式亮相。

本次会议邀请到江苏省30余名麻醉领域专家出席。

会议上专家们对思舒宁®的研发历程，所具有的起效迅速、苏醒及时、与剂量呈线性关系的可预测性麻醉效应等特点进行了讨论。专家们认为从目前医药市场用药情况来看，国内研发的创新药市场份额仅占5%-6%，可见创新药的研发是一种高成本、高投入、高壁垒的风险投资。而思舒宁®作为海思科自主研发具有完整自主知识产权的1.1类创新药，也证明了海思科的研发实力雄厚，期待着中国首个自主化合物创新静脉麻醉药思舒宁®早日上市，相信届时将在麻醉领域用药方面掀起新一轮的变革。

此外，公司会务组利用此次机会，在会议期间发放了立必复®甲磺酸多拉司琼注射液、抒纳®盐酸纳美芬注射液等海思科围手术期产品的宣传资料，充分宣传了公司品牌形象和产品系列。

## 海思科携手 Anesthesiology 中文版编译部推出的“Anesthesiology 中文版陪读会”系列活动首期成功举办

文 / 集团创新药市场部 王敏

为了更好地帮助广大一线临床医师理解和掌握 Anesthesiology 的精华文献并应用到临床实践中，集团携手 Anesthesiology 中文版编译部共同推出了“Anesthesiology 中文版陪读会”系列活动。3月12日19:00-21:00首期“Anesthesiology 中文版陪读会”线上专题讲座成功举办举行。此次讲座活动线上观看人数达4600人次以上，反响十分热烈。

会议中专家们分别从儿科的气道管理、胸科手术中的气道管理、心血管疾病患者及喉部肿瘤患者相关的气

道管理等方面从临床实践的角度进行了经验分享及全方位的讨论。

在各位专家的经验分享后，会议进入了提问与互动环节。专家们结合自身经历及经验，各抒己见，激情碰撞，依次回答了线上麻醉同道的各类疑惑。

晚上21:00，首期“Anesthesiology 中文版陪读会”在所有线上观看者的感谢中圆满结束。与会专家也对海思科集团活动的组织能力给予高度肯定，对于公司搭建这样的学术平台表示感谢。

## 第二期“Anesthesiology 中文版陪读会”成功举办

文 / 集团创新药市场部 石世强

海思科医药集团与 Anesthesiology 中文版编译部共同推出陪读会系列活动首期成功举办后，收到了热烈反响，第二期陪读会紧接着于2020年3月27日19:00-20:30如期举行。

会议上特邀专家们结合自身经验详细介绍了临床中，尤其是疫情期间对大手术液体容量管理和治疗的实用建议及注意事项。

紧接着专家们分别从术前摄入液体的种类及禁食时间问题、如何利用肺复张评估容量反应性及其观察指标选定的问题等方面，从临床实践的角度进行了经验分享及全方位的讨论。

在各位专家的经验分享后，会议进入了提问与互动

环节。专家们结合自身经历及经验，就泌尿外科后腹腔镜手术的液体管理、妇科腹腔镜手术（头低位）的液体管理及临床中晶体液体的选择与应用等问题，建言献策，各抒己见，依次回答了线上麻醉同道的各类疑惑。

晚上20:30，第二期“Anesthesiology 中文版陪读会”圆满结束，与会专家对海思科搭建这样的学术平台表示感谢。接下来，陪读会将继续通过麻醉领域专家的专业解读和经验分享，让更多的麻醉医生真正学习到国际前沿信息的精髓，尤其为更多的基层麻醉医生提供前沿的、完整的国际资讯和学术要点。

## 2020年广东省医学会肝胆外科学分会第一次常委会会议暨思瑞雪®精氨酸谷氨酸注射液产品咨询会成功举行

文 / 集团营销中心广东分公司 郑鑫

2020年1月14日，2020年广东省医学会肝胆外科学分会第一次常委会会议在广州中心皇冠假日酒店三层宝石3厅召开。借此学术东风，海思科医药集团营销中心广东分公司成功举办了思瑞雪精氨酸谷氨酸注射液产品咨询会。

本次咨询会有幸邀请到了广东多位专家学者出席会议。

会议中，集团营销中心广东分公司副总经理徐浩先生代表海思科做了公司介绍，肝胆外科专家们表示海思科具有多产品线，其中天兴多烯磷脂酰胆碱注射液在肝胆领域最具知名度。公司对于研发的重视赢得了专家们对海思科品牌的青睐，专家们希望海思科能创造出更多有价值的新药造福人类。

海思科作为一家专业化的企业，将坚定不移地将学术营销之路走下去。学术营销离不开市场部精准的产品定位，也离不开广大临床专家的支持。



## 邦可复®聚普瑞锌颗粒专家高峰论坛成功召开

文 / 集团市场部 赵红丽

2019年12月21日，邦可复®聚普瑞锌颗粒专家高峰论坛在上海虹桥郁锦香宾馆隆重举行。海思科医药集团市场部总监张薇女士、医学一部总监李军泉先生及营销事业部总监程华先生亲临会议，并与专家深入交流消化领域疾病治疗发展及药品使用现状。

张薇总监在会议中介绍了海思科医药集团概况，重点介绍了小分子创新药及高端仿制药，以及企业研发生产情况。众位专家表示对于海思科需要进一步加深了解，对于公司在研发方面的投入和实力表示了高度的赞扬，希望以后公司能够携手产品以学术推广及项目多在专家面前亮相。

会议最后，各位专家表示以后愿意与海思科消化线产品长期合作，为疾病诊疗推进服务，为产品发展谋划路径。本次会议，邦可复®聚普瑞锌颗粒及海思科医药集团以崭新的形象出现在专家面前，向专家展现了海思科专业的学术形象，为公司和产品的品牌建设提供坚实的基础，也为消化线产品规划指明了方向。





### 广西省思瑞雪®肝病高峰论坛会议成功召开

文 / 集团营销事业四部 李毅

2020年1月3日，公司“思瑞雪肝病高峰论坛”在有“山水甲天下”美誉之称的桂林举行。此次论坛吸引了来自广西省内多地的肝病科和消化科的主任专家到场参会。

多位专家讲解后，让临床专家对公司产品有了进一步了解，为后期在临床开发和推广打下了良好基石。

集团营销事业四部总监王坤先生为现场各位专家介绍介绍了海思科企业概况，公司的研发实力、产品和前景规划等吸引了专家们的关注。现场讨论环节气氛热烈，专家们主要围绕肝病临床治疗与思瑞雪产品功效等相关问题进行了讨论。

此次会议的成功召开，在广西肝病和消化领域专家中树立起了海思科的专业学术形象，通过思瑞雪在肝性脑病治疗应用中的独特优势，让专家们认识到海思科诸多优秀的产品。



### 武汉协和感染病肝病专科联盟总结会暨思瑞雪上市研讨会在武汉成功召开

文 / 集团营销事业四部 刘慧子

2019年12月20日，公司在湖北武汉举办了武汉协和感染病肝病联盟总结会暨思瑞雪湖北省上市研讨会，旨在给临床专家提供一个学术交流和资源共享的平台。

2019年11月，海思科产品思瑞雪®精氨酸谷氨酸注射液通过国家医保谈判，给肝性脑病的治疗提供了一个新的治疗方案和用药选择。思瑞雪®精氨酸谷氨酸注射液是由集团全资子公司辽宁海思科制药独家生产的国家3.1类新药，采用创新的络合工艺，将精氨酸与谷氨酸形成络合盐分子存在，从而大大改善了溶液稳定性，有效降血氨同时降低液体输注量，是临床降氨治疗的新选择。

此次会议吸引了湖北省内各地市级医院肝病、消化和感染科的医生共计30人参会。专家讲者精彩的分享得到了与会医生的高度支持和赞扬，现场学习氛围热烈，与会医生踊跃发言，充分交流，充分沟通。

会上，集团营销事业一部总监张轩先生作公司介绍，张总监的精彩介绍让在场专家重新认识了海思科，并对公司产出如此高质高量的药品表示大力支持。

# RESEARCH

## 中共眉山市东坡区委书记朱莉率相关部门莅临海思科制药（眉山）有限公司调研

5

文 / 眉海行政部 田蓉

2020年4月11日下午，中共眉山市东坡区委书记朱莉率东坡区政府相关部门领导莅临海思科制药（眉山）有限公司调研，重点了解公司安全生产和应急管理工作等情况。



调研现场，眉海总经理冯卫女士就公司经营情况、安全生产管理及发展规划等方面的工作向朱书记一行进行了汇报。听取汇报后，朱书记还深入了解眉海安全生产教育培训、隐患排查治理、应急管理措施、安全生产清单制管理等工作落实情况及存在的困难，并现场察看了安全管理及文化建设等方面情况。

最后，朱书记对眉海的安全生产和应急管理工作表示肯定，同时强调，企业要牢固树立安全发展理念，落实企业安全生产主体责任，构建安全生产负面清单体系，加强危险源辨识和风险管理，高效推动安全生产清单制工作落地执行，确保企业安全生产形势持续稳定向好。





# 同学同奋斗

## TALENTS CULTIVATION

Haisco  
Pharmaceutical Group



# 研习社 “阿米巴理念”系列 阿米巴背后的逻辑

2020年的开始，给了我们一个大大的“惊喜”，或者该说是“惊吓”！当复工的通知正式发出，仿佛是吹响了全面恢复正常号角~但我们都知道，“疫情”还没有结束，这场战“疫”仍在继续，我们都期待着胜利的到来，就像从未如此期待着春暖花开~

停工时我们没有停止学习，营销人进行了线上学习申请，开启“闭关”充电模式；研发“青蓝训练营”的学员也如期的完成了假期任务，更有部分同事在灵活办公期间已经回到园区，轮流到实验室做实验；而复工后的学习，在一切工作回归正轨后也将有新的开始。

我们不断探索着各种培训形式，希望能为大家带来不一样的体验和有用好用的学习内容。我们希望哪怕是一点微小的创新，都能够在每一个渴望学习与进步的你心里种下一颗种子，让学习成为一种兴趣，养成一种习惯，甚至是工作之余放松消遣的驿站，于是，就有了【研习社】这样一个“新”项目。



## 『研习社』系列 1

【研习社】的第一个系列，选择了集团公司正在倡导的创新经营理念，对稻盛和夫的管理实学《阿米巴经营》进行了研讨与解读，希望通过“研习”的方式协助感兴趣的伙伴了解阿米巴，了解更多经营理念背后的逻辑，为思考与创新提供参考与支持。同时也希望【研习社】这样的形式可以延续下去，传播有用、好用的知识，让“研习”成为一种态度，让“分享”成为一种习惯！



# 我说成长

## GROWING

2020年开年，研发中心、四川海思科、海思科制药（眉山）、业务骨干40余人如约齐聚一堂。

2019，回顾“在探索中一路同行”，  
2020，共享“我说成长”。



本次年度分享分为三个模块：



## 模块一 成长分享

他们用自己的成长经历、团队的发展变化向大家诠释“成长”这一含义深刻的主题。



## 模块二 成长回顾

### ● 2019-2020 我们的成长和变化



### ● 2019-2020 我们的成长背后有他们



严庞科 研发中心

“作为项目经理，不光对自己的专业模块了解，还要大概了解其他模块的要求。充分利用团队力量。”



冯卫 眉海

“我们应该相信团队，相信自己，我们有能力做得更好。唯有匠心不负光阴，对未来最大的慷慨就是把一切献给现在。”



张海军 川海

“化学人生，化学是我们吃饭的手艺，老老实实去记，去实验室磨练，只要不偷懒，化学也会给我们相应的回报。”



倪佳 新药评价部

“作为师兄，我在海思科经历的职业生涯的高光时刻，就是 3486NDA 材料装订完毕，搬上小推车。海思科挺不错，希望能和你们一起奋斗。”



任东 制剂研究一部

“作为师兄的建议是，自我定位，认清自我，一切都有希望。”



王利 眉海技术部

“希望你们能以饱满的工作激情奋斗在海思科，没有经验不可怕，只要有工作激情，不会的东西全部都可以在工作中学会，只要自己肯干、肯学，工作中总会有人帮助的，也祝大家前程似锦。”



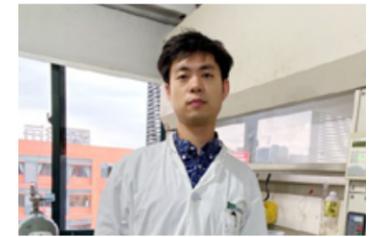
张晨 新药化学部

“每一个不曾起舞的日子都是对生命的辜负。”



李瑶 新药化学部

“一流的平台，一流的团队，期待一流的你们。”



范江 川海合成二部

“既然我已经选择踏上这条道路，那么，任何东西都不应妨碍我沿着这条路走下去。”



杨家亮 川海技术部

“从事医药研发工作，对医药研发行业的了解和学习永远都充满新鲜感，医药行业的专业多元化涉及多个科学领域，如何学习，如何运用这些领域知识便成了医药研发者们的日常工作。每当遇到对于自身而言的科研难题，无论这个难题是大是小，一旦解决成功总会有令人喜悦的成就感。从事研发工作是需要天赋的，人们常常认为“天赋”就是能力本身，然而，浇灌这些天赋的，是不断的、无休止的好奇心，和不懈的、追求真理的坚持。”

## 模块三 《觉知与成长》

集团董事，研发副总裁郑伟先生通过 6 个问题，分享了自己的觉知与成长，也引发了在座海思科人的思考。2020，向阳而生，无惧挑战。



# 青蓝下午茶

## HIGH TEA

### 海思科研发学院【青蓝训练营】

青蓝训练营是面向研发项目管理后备力量的人才选拔和培养项目，自2019年5月正式启动。作为研发各专科学科项目管理人员的学习+交互项目，规划项目管理知识培训，项目协调案例研讨，研发技术总监分享外，还面向学员开放学习小组跨学科交流平台。



经过5次小组内跨学科交流和探讨，学员们提炼形成了HSK7653研发流程为主线的涵盖了质量、制剂、合成、药理毒理四大学科的专业分享。2020年1月16日海思科研发【青蓝下午茶】——“以HSK7653为例，看创新药研发流程”在企业大学培训教室举行。海思科研发青蓝训练营学员，研发各学科技术管理人员，HSK7653项目研究人员共70余人受邀参加。



海思科研发【青蓝训练营】是研发项目管理后备人才的学习平台，同时也是研发技术人共建共享，交流经验，贡献经验的平台。

#### 特别鸣谢分享外援

#### 答疑智囊团



《HSK7653的立项》



《HSK7653非临床安全性评价》



《新药开发临床前研究(制剂)》



制剂研究



药理研究



毒理研究



# 2020 学习 & 战“疫”

## 【青蓝训练营】

「突然其来的状况，阻挡了节后回到园区的脚步，但向阳而生不能停。」

### 开篇

海思研发【青蓝训练营】通过其他方式与大家“见面”，希望大家从课堂上的听众，转化为教学相长，相互学习的参与和传播者。

2020年2-3月，海思研发【青蓝训练营】解锁 SOHO 期间的特别学习任务。

### 学习

2月我们通过远程视频，大家共同学习了 PPT 制作技巧和 Word 实用技巧，工欲善其事必先利其器，训练营在利器上给大家助力。



### 应用

技巧加持之后，学员沉淀专业经验，开发专业课程，成果包括：

《不对称催化合成天然产物和手性药物分子》

《口服固体制剂放大》

《Pyroptosis 信号通路的研究进展》等等

### 互学

青蓝训练营春节“寒假”任务书分享：

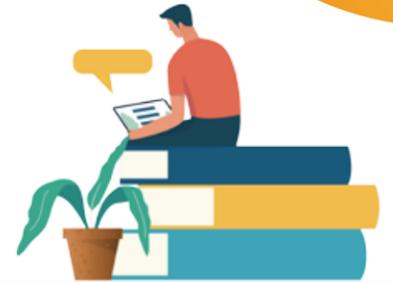
《影响力》

《周一清晨的领导课》

《在小吃店遇见凯恩斯》

最后借用一位学员在读书分享时的一句话与大家共勉：“你要想出人投地，就不能放任自己躺在舒适的地带上自鸣得意。你要追求进步。”

## 春节“寒假”任务书分享



### 《影响力》

**概要：**《影响力》是对人性的思考，阐述“影响”与“被影响”的六个原理：互惠、承诺和一致、社会认同、喜好、权威、稀缺原理。



初读《影响力》其实内心是排斥的，总觉得这种畅销书就是鸡汤文，没什么营养。但硬着头皮读下去就慢慢被吸引了。

**喜好：**嗯，不得不承认，我会更倾向于认同和答应我认识和喜爱的人提出的要求。

**权威：**因为专业，所以权威。因为不专业，所以要相信权威。

**短缺：**读完了这个，我算是知道为什么我会在“双十一”、“双十二”屯很多不是太需要的东西了，商家就是运用这个原理忽悠了我们。

——英雄联盟小组（来自：集团新药评价部）



我们从小就被教育说“要听话”，在后来的成长过程中，我们确实发现服从权威在很多时候，给了我们一条行动的捷径。

——英雄联盟小组（来自：集团制剂研究一部）



对于新药化学的研究者来讲，关于“权威”观点的论述给我留下了比较深刻的印象。书中提到人们更倾向于相信领域内的“专家”——教师、医生、名人、有着响亮头衔的人，而不去区分自己关心的领域是否是专家们擅长的，比如说我们不应该盲目地听从专家的所有指令，因为专家也可能会犯错。人们更容易通过头衔、衣着、身份标识（豪车、首饰等）等外在的内容来臆断某些人是不是专家，而不是通过交谈的内涵。

——英雄联盟小组（来自：集团新药化学部）



## 《周一清晨的领导课》

**概要：**《周一清晨的领导课》可以作为管理者的启蒙书，从领导与团队成员的关系，时间管理等八个方面，用对话体的形式告诉了大家管理中需要树立的正确观念与原则，以及作为领导者自身需要如何修炼。



### ◇关于“拥抱变化”

自从毕业加入到医药行业，对于企业的变化、政策法规的变化，深有感触；大到公司的发展革新策略，小到实验技术革新，我们都在为适应变化，为了不被行业淘汰尽自己最大的努力。这条发展道路只会留给热忱拥抱变化，不断革新的企业和人。

——旭日东升小组（来自：集团制剂研究二部）

### ◇关于“沟通”

在提及与上级的相处中，我对托尼说到的“主动承担起沟通的责任”记忆深刻，一切改变的起始端都是思维的转变；对于事务的处理态度，托尼的很多建议都可以概括为“不为失败找借口，只为成功找方法”。

——新秀队（来自：集团新药化学部）

### ◇关于“路障”

路障不远的地方就是成功。从研发到管理的转换过程，是比较难受的。现在每天想的大部分事情就是怎样能够让团队更好，发现并解决团队中产生的问题，让团队中能够产出更多优秀的人，为团队争取更多的机会。不破不立，我觉得确实由于这种变化和挑战，可能就此打开了人生的另一道门。

——海鹰队（来自：川海合成二部）

## 《在小吃店遇见凯恩斯》

**概要：**《在小吃店遇见凯恩斯》用毫不生硬的文字深入浅出地科普了经济学的知识。



### ◇应用“经济思维”

钱应该作为绝大部分投资思维的出发点，而这本书，不说是为我打开一扇窗，至少是为我打开了一条缝，让我能得以窥见实现理想的一丝可能。

——旭日东升小组（来自：集团新药化学部）

### ◇“技术是另一个逃生口”

这让我联想到近两年国家在药品方面政策频出，政策的指挥棒是方向明确的，嗅觉灵敏的制药公司也早已纷纷寻求技术门槛更高的新药，去争取满足尚未满足的临床需求。这也印证了书中所说“提升技术，是另一个逃生口”。

——旭日东升小组（来自：集团新药评价部）

### ◇“欲望和需求”与“能力”的匹配：

做一件事定一个目标均需要有特定的需求和欲望，如果没有需求你就没有追求，那么谈论任何经济任何财富都没有意义。同时还要提到的是能力。作为技术人员，必须要有扎实的功底、过硬的本领、精湛的技术，这样你才能创造出更多的价值和财富从而你才有资格获得更多的财富。

——旭日东升小组（来自：川海技术部）

# 营销新人在线

## 主题：营销自营团队新员工入职培训

疫情突袭，海思科营销备战依旧，2020年2月5日企业大学营销学院面向全国营销新人启动了营销【新人在线】培训项目，通过各类远程方式与营销新工线上交互。

### 『开训致辞』

在这个特殊时刻，营销中心总经理侯希勇先生为新加入的海思科营销人发表了开训致辞：

“

在目前这样特殊的时间里面，营销会组织一系列的培训，比如今天的企业文化和业务流程相关的培训，请大家做好基本功的学习和培训，一定要达到能够正确地介绍企业讲解产品的程度。希望大家利用各种远程手段参与到销售当中，祝大家工作学习愉快。

”

### 培训情况

#### 公司发展历程及企业文化

- 2020年2月5日
- 学员人数 900

#### 自营团队财务知识

- 2020年2月6日
- 学员人数 650

#### 营销数据平台使用

- 2020年2月6日
- 学员人数 260

#### 营销外部数据分析

- 2020年2月7日
- 学员人数 650

#### 公司发展历程及企业文化

- 2020年2月8日
- 学员人数 35

#### 公司发展历程及企业文化

- 2020年3月2日
- 学员人数 80

#### 财务知识

- 2020年3月3日
- 学员人数 80

#### 营销数据平台使用

- 2020年3月4日
- 学员人数 60

#### 营销外部数据分析

- 2020年3月4日
- 学员人数 30



# 人物聚焦 UP CLOSE

Haisco  
Pharmaceutical Group





# THE POWER OF EXAMPLE 2019 第四期最佳榜样 榜样的力量

最佳榜样活动本着挖掘身边的奋斗者榜样的原则，在 2019 年继续围绕各业务领域不同的人才需求，挖掘最能代表各领域发展的力量。本年度将分别在研发、生产、营销、职能等四个领域，以贴近业务工作要求与发展展望的方式开展评选活动，挖掘最能代表各领域发展的力量。

### 最佳榜样主题：榜样的力量

- 主题定义：所谓榜样的力量，是源于不同领域闪光点的汇聚，彰显不同种类的优异。这些力量是各领域专业的表现和奋斗的沉淀，是海思科对未来的希冀，能汇聚起巨大的能量。
- 2019 年第四期最佳榜样在研发、生产、营销与管理各体系的评选活动陆续结束，以下是活动介绍、获奖情况与榜样事迹展示。

## Research And Development

### 研发

面对研发中存在的各种挑战，我们需要过硬的专业实力，还需要关键时刻的“脑洞大开”。这种在遇到难题时，能迅速调整思维模式，转换角度思考出解决方法的才智，是创新路上的一大助力。



### 脑筋急转弯获奖者



**陈雷** | 新药化学部 项目经理

陈雷认为，任何思考上的问题，是一定可以用多个不同的角度来推想的，换言之，同样的问题，可用不同的预感来试图分析。而作为新药研发的研究人员，他认为既不应该轻易放弃一个可能行得通的途径，也不应该墨守成规，在研发过程中应当尽可能用多个不同的角度来推想，解决

项目中遇到的问题。

陈雷说，新药研发是一个漫长而艰辛的过程，所以时时刻刻要求研发人员保持清醒和灵活的头脑。需要扎实的专业基础，也需要头脑的灵光闪现，用创新的思维解决创新药中的问题。加速项目推进，努力将成果落地，完成更多新药 IND 申请。



**褚畅** | 临床研究部 KA 经理

在团队领导和项目经理的带领下，褚畅在多个项目的执行过程中，密切跟进研究进展、协助实完成 2019 年度 170 例的入组目标。除此之外，她还积极协助管理研究者以及供应商，及时处理研究者反馈的问题和建议，不局限于过往既有的经验和流程，发现并解决问题。

褚畅并不满足与现有工作，在业余时间

间仍然不断学习相关知识，结合长期一线临床管理工作的经验和遇到的问题，积极思索应对方法，对临床策略制定、CRA/CRC 管理方案进行了优化，提高了工作的效率，降低了时间成本。

褚畅说，对于临床研究工作，任何突如其来的变故都可能打断当前项目的进展，而随机应变和脑洞大开，是不可或缺的特质。

# 榜样的力量

2019 THE POWER OF EXAMPLE  
第四期最佳榜样

## 其他优秀候选人：

### 巧妙变通

#### 陈洁 (康信公司)

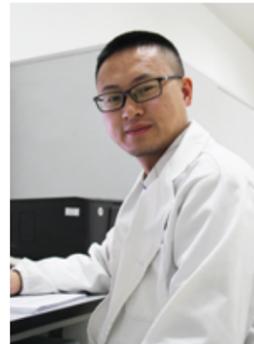
在项目和工作推进的过程中，陈洁他们遇到了挑战和问题，通过巧妙变通优化了流程，以新方法和新思路解决了问题。



### 灵光闪现

#### 程鹤 (制剂研究二部)

程鹤在研发和工作过程中遇到挑战时，积极求变，脑洞大开，用非常规的方式去解决问题，适时改善创新，取得了良好的成果。



### 通时达变

#### 李贵全 (临床研究部)

李贵全在工作中，以其始终创新求变的态度，解决了多个项目中存在的问题，得到了同事和领导的认可。



### 灵活求变

#### 王景飞 (川海开发二部)

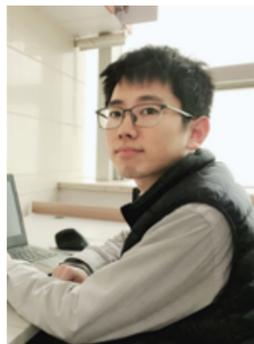
王景飞以及团队灵活求变，用不同以往的方法改进工艺和流程，改善了样品生产操作环境，保障了项目进度。



### 不拘过往

#### 杨杰 (药物警戒部)

杨杰认真研究国内法规要求，对FDA的相关文件进行解析，协助项目组解决了问题，确保了NDA递交文件的质量。



### 非常思维

#### 曾兴蓉 (制剂研究一部)

曾兴蓉通过仔细观察和思考，配合团队同事，解决了发现的问题，推送了项目进展。

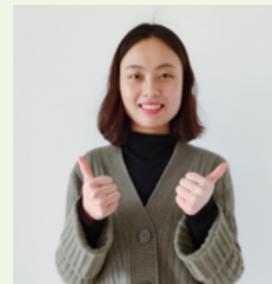


## Produce

# 生产·川海

唯一不变的就是变化本身。当新问题、新挑战来临时，这些主动思变，主动担当，应对挑战的“思变先锋”们，正体现了引领大家不断前进的榜样的力量。

## 思变先锋获奖者



#### 张庆 | 川海人力资源部 人事专员

张庆始终以积极认真的态度对待每一项工作，在完成既有任务之后仍然不断学习提升自我，在面对挑战时不拘泥于过往流程和经验，以创新思维面对各项工作。

张庆在2019年通过不断学习法律法规，完成员工关系特殊情形手册整理并定期更新。

除基本人事工作外，她还通过积极学习招聘技巧，完成招聘任务。

张庆认为人力资源各个模块的工作都是相互联系的，需要能够很快适应新的工作内容，能随时根据工作需要调整工作方法和端正心态，能有效改进自己的工作方式，从而在工作中收到良好效果。



#### 李显鹏 | 川海生产一部 工艺工程师

目前，药品行业处于激烈竞争状态。结合新的政策法规，实现规范化技术转移，并保证质量与效率的前提下，打破固有的思维方式尤为重要。

生产部门作为工艺接收方，主要工作是协助研发确定商业化生产的处方和工艺、及上市产品工艺优化。

李显鹏将自身丰富的工艺放大经验运用到实际项目转移和工艺优化中，成功解决降解杂质超标和杂质限度的问题。

李显鹏坚信，借助自身的丰富经验记以及创新求变的精神，能为以后更多的新药研发至生产转移过程添砖添瓦，贡献自己的一份力量。

# 榜样的力量

2019 THE POWER OF EXAMPLE  
第四期最佳榜样

Produce

## 生产·眉海

挖掘那些不断学习 GMP 知识，在质量提升和改善方面做出显著成绩的榜样，是为了鼓舞所有人一齐助力公司质量体系管理的建设与推进。

### 质量标兵获奖者

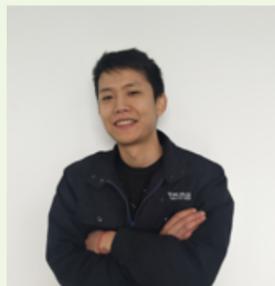


罗有余 | 眉海制剂部 班组长

罗有余作为由温江调至眉山的员工，积极参与制剂车间前期建设及相关设备调试、验收等工作，凭借自身多年的压片包衣生产操作经验，对压片包衣生产过程中可能出现的设备问题或工艺问题能找出原因，寻找解决办法。除此之外他对设备的运行原理以及维护保养都有自己的认知和理解，确保设备的稳定运行，为车间改造

顺利完成提供支持；罗有余也善于在生产中总结经验，不断进行参数及操作调整摸索，对生产效果有较大的提升改善，能够确保产品保质保量顺利完成生产，通过注册现场核查。

罗有余认为，生产中对质量的严格把控，是成为最受信赖的国际制药企业所必需的柱石。



时晨 | 眉海质量控制部 仪器分析员

时晨在工作中总是将质量保证放在第一位，坚信保质保量完成工作任务才是最终提升工作能力的最优解。

时晨能够熟练操作液相色谱仪、气相色谱仪，他很熟悉各仪器的工作原理，因此能对检验过程中遇到的问题进行分析处理并提出处理意见，最终能够保质保量迅速完成工作任务。

2019年4季度共计检验完成氟哌噻吨美利曲辛片药粉 22 批、氟哌噻吨美利曲辛

片包衣片 42 批、富马酸卢帕他定片 6 批，均在规定时间内完成检验并开具报告书且检验过程无偏差。

时晨在工作中总是乐于学习、善于思考，每当有所获，也积极主动地与其他同事分享，将自己“质量为先”的信条与大家分享。在日常工作中遇见的问题，无论是检验过程、仪器使用或者现场管理，他总会提出自己的见解，只为了能够达到最高标准的生产质量。

Produce

## 生产·赛拉诺

“团队同心、其利断金”，团结、高效、合作、共赢的团队，在日益激烈的竞争中，能为公司业务开展、目标达成提供有力支持，是奋斗路上的中流砥柱。

### 团队管理获奖者



赛拉诺质量体系部

在 2019 年最后一个季度里，质量体系部在种种困难前，发挥团队力量，齐心协助，她们根据《医疗器械生产质量管理规范植入性医疗器械现场检查指导原则》逐一识别并整理了美方体系文件与中国 GMP 法规的 93 个差异点。

除此之外他们组织了 16 次体系文件研讨会和每周中美双方的会议沟通，明确并有效解决了双方工厂实际运营的差异问题，通过针对性的规范梳理和流程改善，建立了适宜成都工厂实施的体系文件。

为了协调和磨合中美双方的职能文化差异，他们组织 3

次职责与架构研讨会，知悉中美双方存在的职能差异。通过积极沟通协调，逐一解决并重新定义了对应流程的责任人。

在面临项目时间紧迫和各部门资源紧张等问题情况下，他们从项目优先级出发，制定了成都体系流程的生效计划，每周定期跟踪体系流程文件的编辑、审核、定稿、审批、培训、生效的各阶段进展，逐一分析并达成数百项解决措施，通过高效的团队管理和凝结一心的团队精神，他们最终解决了所面临的的诸多问题。

# 榜样的力量

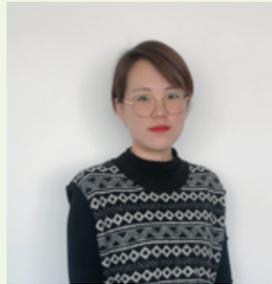
Marketing

## 营销

那些能为团队带来变革的先锋，在开发销售渠道方面拥有丰富经验的能人，在学术推广领域有自己非凡见解的精英，以及那些在医学领域不断迈过挑战的达人，都为建设一支卓越超凡的营销团队贡献出了自己的力量。

2019 THE POWER OF EXAMPLE  
第四期最佳榜样

### 学术精英获奖者



胡清 | 营销浙江分公司 区域产品经理

胡清作为区域产品经理，积极协助中央市场部完成全国心身医学年会、全国麻醉年会会务工作；组织区域内衢州绍兴两市麻醉年会思舒宁®卫星会，为上市做铺垫；筹备思瑞雪在肝硬化肝性脑病患者中

有效性和安全性临床研究，促进临床科研进药，为学术推广提供支撑。

胡清总是专注于深耕学术领域专业知识，实现全员赋能，以学术引领营销为指导，不断提升自我，以精英之姿为公司助力。



邵燕 | 市场一部 市场经理

邵燕能够快速熟悉产品，梳理产品的受众分层、各产品的定位和侧重及卖点；积极拜访各领域客户，明确了肠外营养产品系列的生意机会点和重点科室，明确了肠外营养产品系列的重点科室并制定了营

销策略。

她认为，所谓学术精英，正是要做医学和销售之间的桥梁，做产品的管理者和推广排头兵，坚持学术引领，从产品入手，为营销团队转型助力。

### 开发能手获奖者



王义 | 营销广东分公司 地区经理

医院开发是产品销售的起点，王义坚持以团队合作全民开发为思想，抓住并把握每一次机会，统筹整合资源，助力团队

转型升级，在工作中提升自我，超越自我，2019年共开发三级医院5家，二级医院13家，二级及以下医院14家。

### 医学达人获奖者



张焕兰 | 医学一部 医学经理

张焕兰通过挖掘资料，迅速梳理产品核心机制，并高质量完成“全新机制，全新选择”产品DA及针对斯考特®和博坦®的证据及相关竞品信息，高效制定清晰的医学计划。

在获得新的医保谈判方向以后，迅速

与公共事务部约谈药学专家，分析原因，调整医学计划的方向，为下一次医保谈判积极准备。

张焕兰在工作中展现了强大的自我学习能力，面对多变的环境，不断接触学习领域新动态。

### 变革先锋获奖者



谢留宁 | 合作经营事业部 地区经理

谢留宁能够快速融入新的工作职责，并掌握好新分配的每家医院销售客户。他始终保持着良好积极的工作态度，每家医院每个产品都井井有条地落实到了具体开发人。

谢留宁深刻认识到行业变化之迅速，也坚持着积极求变的精神。他保持着时刻

了解医院的产品进销存情况、临床代表的科室覆盖情况的习惯，真正的抓到每个临床代表身上。

谢留宁希望，在行业和团队快速变革之际，充分运用自身的经验和技能，以求新求变敢为人先的工作作风去为公司助力。



# 榜样的力量

2019 THE POWER OF EXAMPLE  
第四期最佳榜样

Function

## 职能

做事始终追求迅捷高效，是我们能够保质保量去达到目标的重要素质。所谓“雷厉风行”，既是指做就做的速度，也是说到做到的效能。迅捷高效完成目标的素质，是我们所鼓励和推崇的。

### 雷厉风行获奖者



**胡明慧** | 质管部 GSP 内审主任

身为公司质管部 GSP 内审主任，胡明慧以说做就做的作风和精神要求自己。

工作中，胡明慧能够及时跟进对合作单位相关情况的审计，根据药品管理法的修订，及时对部门人员进行培训，并完成相应质量管理文件的修订执行。

此外，她能够根据业务需求，及时完

成对时空系统折扣单、运输修改单等功能菜单的协助增加及测试使用，系统异常时及时配合处理，并积极配合浪潮系统对现有业务的调研和需求提供。

胡明慧说，她始终把“说做就做”作为自己的工作信条，践行着海思科奋斗者“高效、务实、学习、创新”的精神，迅速而高效地完成目标。



**林宗静** | 公共事务部（北京）政府事务主管

林宗静作为政府事务主管，主要负责广东、广西、福建、江西、海南市场准入工作，政府、药学和医保管理专家的日常开发和

维护，相关项目会议的立项、组织和实施。对于公司和部门领导的工作安排，林宗静积极响应，迅速落实，执行到位，在地方工作上给予部门充分的支持，在准入渠道上为销售保驾护航。他及时传递相关政策会议信息并主动分析政策，争当部门通讯排头兵；按时按质完成工作总结，雷

厉风行的工作作风获得领导同事一致肯定。

随着地方医疗保障局和卫生健康委的挂牌成立，面对地方医保卫生客户一系列的人事调整变动，他立刻透过各种渠道把握新客户的详细情况，通过例行拜访和参加会议等方式迅速开拓客户关系，建立公司良好公关形象。

准入政策瞬息万变，机会稍纵即逝。林宗静始终坚持“高效、务实、学习、创新”的工作精神，全力支持公司相关业务。

### 其他优秀候选人：

#### 以快制胜

**郭文霞**(财务中心(西藏))

郭文霞在工作中秉承效率至上的原则，在实践中不断积累，迅速提高，及时有效地完成每项任务。



#### 迅捷高效

**林奕**(信息中心)

林奕做事情始终追求迅捷高效，不断努力、不断学习，不断提升自己，以求提升整体效率。



#### 其疾如风

**刘家沛**(西藏本部)

他始终保持雷厉风行的作风，为公司的发展贡献着自己的一份力量。



#### 有条不紊

**刘开国**(财务中心 - 川海财务部)

他始终保持良好的状态，拥有较强的责任心、做事高效务实、用积极的心态应对新的挑战。



#### 分秒必争

**潘莉**(财务中心)

潘莉在平时工作中积极和各部门沟通，尽最大努力让自营的各项工作都能按时保质保量的完成。



#### 迅捷灵敏

**王涛**(财务中心 - 眉海财务部)

王涛在工作中积极主动，高效迅捷，同其他部门保持良好的沟通，按时高质量完成各项工作。





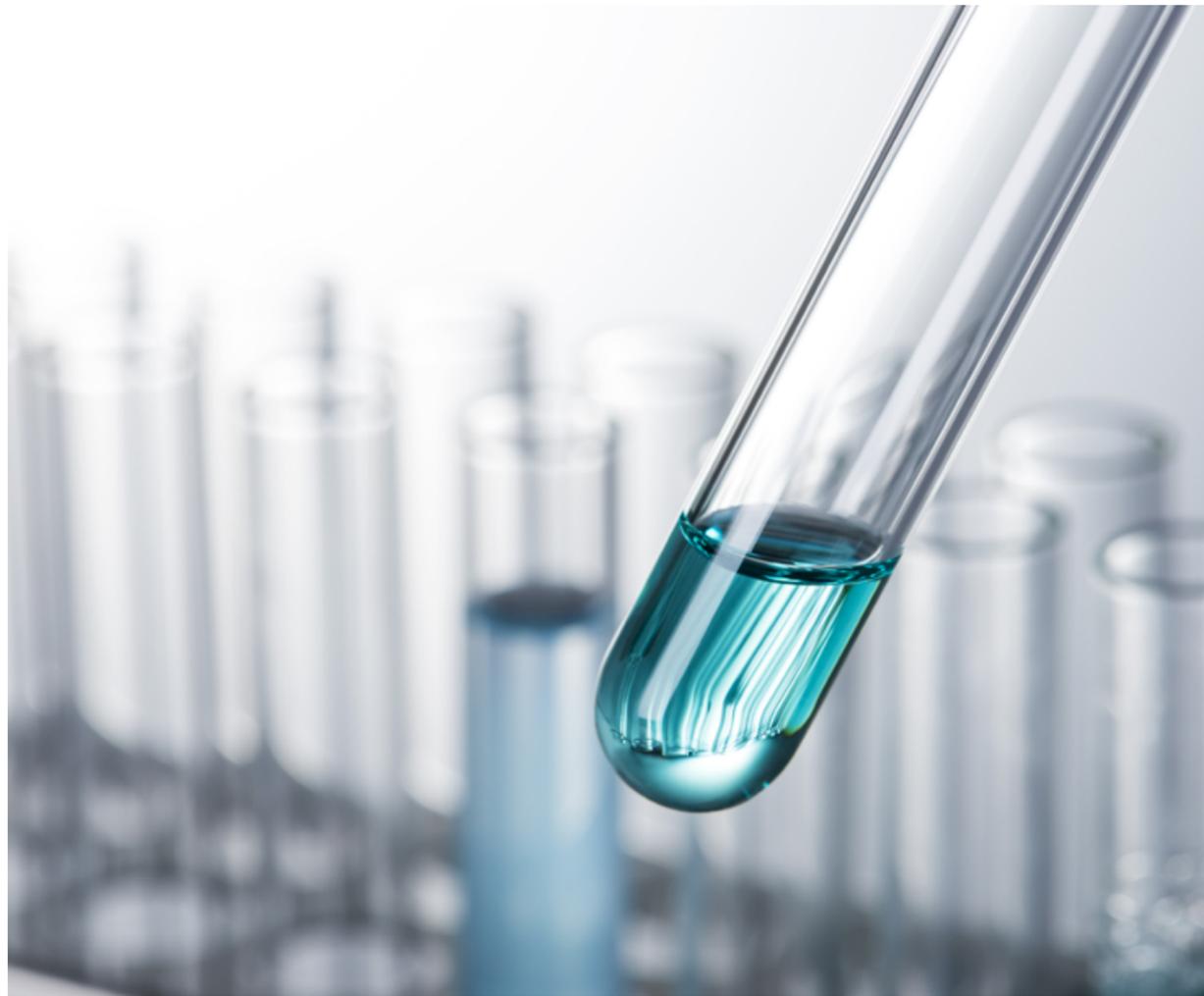
# 学海论见

## ACADEMIC OPINIONS

Haisco  
Pharmaceutical Group

# 复方制剂和单方制剂质量研究 ——有关物质研究思路和方法分享

文 / 眉海技术部 杨丽红



## 摘要

通过对“**脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液(卡文)项目、中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(16%)注射液项目、盐酸帕洛诺司琼及注射液项目**”质量研究——有关物质方面的研究总结,突破了**复方氨基酸注射液有关物质**研究领域空白,无可参考依据研究困惑等难点,建立了基本的研究思路 and 方案;并且跳出了已有质量标准的束缚,根据自制品及市售品的实际质量情况及参考有关物质条件的实际情况,优化完善测定方法,建立更适合的,更具有检测能力的自拟色谱条件对有关物质进行控制。对后期在研品种的质量研究提供了**可借鉴的研发思路和方法**。

**关键词:** 氨基酸; 帕洛诺司琼; 有关物质; 研发思路。

## 背景

## Background

### 一、复方氨基酸注射液中有关物质研究

**1、脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液**,原研单位是瑞典费森尤斯卡比公司(Fresenius Kabi AB)。国内于2004年9月开始获批进口注册,商品名为“卡文”(Kabiven PI),规格:1440ml、1920ml、2400ml。2010年3月华瑞制药有限公司获批生产上市,规格:1440ml和1920ml。2017年11月四川科伦药业股份有限公司获批生产上市,规格:1440ml和1920ml。用于不能或功能不全或被禁忌经口/肠道摄取营养的成人患者。作为肠外营养液,可提供营养支持,以维持机体氮平衡所需的氮量,碳水化合物和必需脂肪酸。本品的包装袋分内袋与外袋,在内袋与外袋之间放置吸氧剂。内袋由两条可剥离封条分隔成三个独立的腔室,分别装有中长链脂肪乳注射液、氨基酸注射液及葡萄糖注射液。使用前,须开通可剥离封条并将三个腔室中的液体混合均匀。

**2、中长链脂肪乳氨基酸(16)葡萄糖(16%)注射液**,原研单位是德国贝朗公司(B.Braun Melsungen AG),商品名Nutriflex® Lipid Peri,主要在德国等欧洲国家上市,国内于2014年9月开始获批进口注册,规格:1250ml、1875ml、2500ml。批准的适应症用于不能或功能不全或禁忌经口/肠道摄取营养的患者,提供胃肠外营养日常所需的能量、必需脂肪酸,氨基酸和电解质。作为肠外营养静脉注射液,本品可提供人体所需的脂肪酸、氮(L-氨基酸)、碳水化合物(葡萄糖)和电解质的来源。本品的包装袋分内袋与外袋,在内袋与外袋之间放置吸氧剂。内袋由两条可剥离封条分隔成三个独立的腔室,分别装有中长链脂肪乳注射液、氨基酸注射液及葡萄糖注射液。使用前,须开通可剥离封条并将三个腔室中的液体混合均匀。

3、随着药品审评中心审评要求的不断提高,研发企业对质量研究认识的不断提高,“**复方氨基酸注射液有关物质研究**”领域是个不可缺少的研究项目,发补意见明确指出:“请针对不稳定氨基酸重新进行有关物质研究,结合本品所用原料药的杂质概况、制剂处方工艺、降解途径研究结果和相关文献资料对本品的杂质谱进行全面分析,明确各杂质的结构与溯源,并采用相应的杂质对照品对杂质分析方法进行系统的方法学验证,按照杂质指导原则的要求在质量标准中分别制订各结构已知和未知的特定杂质、非特定杂质和总杂质的合理限度”。且国内对这个几乎空白的研究区域也是没有多少可参考之处,咨询药审中心老师的答复也是一些套话。复方氨基酸制剂中氨基酸原料药种类多达20余种,成分复杂,分离过程中杂质互相干扰严重,研发难度极大。我们算是在摸着石头过河,边摸索边做,边做边完善。就在这么一个形式下,我们开展了复方氨基酸的杂质研究之路。

### 二、其他化药有关物质研究

盐酸帕洛诺司琼及注射液,原研单位是 Helsinn Healthcare SA,于2003年7月首先在美国获准上市,商品名为 Aloxi,规格 5ml: 0.25mg、1.5ml: 0.075mg。是一种 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂,用于预防重度致吐化疗引起的急性恶心、呕吐及中度致吐化疗引起的恶心、呕吐。本品在2014年进行报产研究时,参考标准(标准号 YBH03152013<sup>[1]</sup>、YBH03522013<sup>[2]</sup>)中,仅收录了已知杂质 C 和 D,其余均未收录已知杂质的研究,我们在已有参考标准的研究基础上,发现原研市售制剂中,有一个 0.8% 的杂质,已经超过标准限度,对其方法持怀疑态度,在这么一个情况下,我们对本品的有关物质展开了进一步研究。

## 方案

## Program

### 1、复方氨基酸制剂有关物质研究——脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液和 中长链脂肪乳氨基酸(16)葡萄糖(16%)注射液项目:

在这两个品种的研发之初,没有其他复方氨基酸项目的杂质研发相关文献、标准报道供参考,仅有 TLC 法对单个未知

杂质和总杂质有控制,但从现阶段的杂质研究认知水平来看,TLC 法对有关物质的控制基本不可取,故本领域的研发可谓是一张白纸,开发本品氨基酸腔袋有关物质难度相当大。我们经过多次讨论,拟定方案,在研究过程中又不断的完善研发方案。从合成的理论分析推导,结合制剂、质量的不断试验。我们选

定了 8 个不稳定性氨基酸原料药，结合合成的杂质谱分析及强制降解试验，并进行 MS 分析，结构确证，对照品定位，对其其中 8 个氨基酸的 17 个特定杂质进行了分析研究，并对复方氨基酸的总有关物质和总氮两个指标进行了研究。在研发过程中，有新批准的质量标准（标准号：YBH00952017<sup>[3]</sup>和标准号：JX201110281<sup>[4]</sup>），新收录的特定杂质均在我们分析研究的杂质

范畴，充分印证了我们对氨基酸有关物质研究思路的科学性和可行性，为后期在研品种的质量研究提供了可借鉴之处。具体方案及研究如下：

我公司查阅各国药典中各氨基酸主成分的杂质收载情况，详见下表：

表 1 单个氨基酸各国药典杂质收载情况

原料名称	杂质名称	各国药典收载情况				来源
		Chp	EP	USP	JP	
丙氨酸	马来酸	未收载	未收载	0.05%	未收载	工艺杂质
	苹果酸	未收载	未收载	0.05%		工艺杂质
	富马酸	未收载	未收载	0.05%		工艺杂质
缬氨酸	杂质 B (异亮氨酸)	未收载	0.4%	0.5%	未收载	工艺杂质
	杂质 A (丙氨酸)		仅提出，未控制	0.4%		工艺杂质
	杂质 C (亮氨酸)		0.5%	工艺杂质		
	苯丙氨酸	未收载	未收载	0.2%		工艺杂质
甘氨酸	杂质 B (甘氨酸酐)	未收载	0.10%	未收载	未收载	工艺杂质
	杂质 H (双甘氨酸肽)		0.10%			工艺杂质
	杂质 I (三甘氨酸)		0.10%			工艺杂质
异亮氨酸	杂质 A (缬氨酸)	未收载	0.3%	未收载	未收载	工艺杂质
	杂质 C (亮氨酸)		0.3%	0.5%		工艺杂质
亮氨酸	杂质 A (异亮氨酸)	未收载	0.8%	0.8%	未收载	工艺杂质
色氨酸	杂质 A	未收载	10ppm	10ppm	未收载	工艺杂质
酪氨酸	杂质 A (苯丙氨酸)	未收载	0.5%	未收载	未收载	工艺杂质
门冬氨酸	马来酸	未收载	未收载	0.05%	未收载	工艺杂质
	苹果酸			0.20%		工艺杂质
	富马酸			0.10%		工艺杂质
赖氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、精氨酸、组氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸和谷氨酸		各国药典均未收载特定杂质。				
结论	丙氨酸、缬氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、色氨酸、酪氨酸和门冬氨酸在 EP 或 USP 中均有收载特定杂质，但收载的特定杂质均为工艺杂质，且均为其他氨基酸，安全无毒副作用。其余氨基酸在各国药典均未收载特定杂质。					

我公司参考以上各国药典中各氨基酸主成分的杂质收载情况，查阅相关文献，并结合制剂工艺及原料药的强制降解试验，对各氨基酸杂质进行了归纳分析，并进行了系统的研究，同时结合稳定性数据，最终确定各氨基酸杂质的研究控制策略，详见下表：

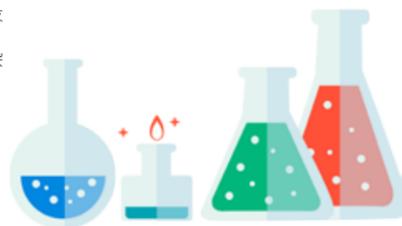


表 2 复方氨基酸注射液杂质研究

杂质名称	来源	产生机制
氨	各氨基酸	降解
杂质 A	谷氨酸	高温降解
氨基酸总有关物质	各氨基酸	/
杂质 A	甲硫氨酸	氧化降解
杂质 B		缩合
杂质 C		缩合
杂质 B	色氨酸	氧化降解
杂质 C		氧化降解

杂质名称	来源	产生机制
杂质 D	色氨酸	氧化降解
杂质 E		氧化降解
杂质 M		高温降解
杂质 N		高温降解
杂质 A	苯丙氨酸	氧化降解
杂质 B		氧化降解
杂质 C		氧化降解
杂质 A	赖氨酸	高温降解
杂质 A	精氨酸	光照、氧化降解
杂质 A	组氨酸	高温降解
杂质 A	酪氨酸	光照、氧化降解

针对以上分析的特定杂质及总杂质，我们采用适宜的色谱条件进行有效分离，各个建立分离控制系统。

## 2、盐酸帕洛诺司琼及注射液有关物质研究

2014 年开发本品时，国外标准均未收载本项目，国内标准有收载本项目，但仅收载了特定杂质 C (S,R 非对映异构体)、D (R,S 非对映异构体) (杂质 C 和杂质 D 互为对映体，在这个色谱系统为一个峰) 和 R,R 对映异构体杂质，我们采用参考方法进行研究时，发现原研制剂中有一个 0.8% 的大杂质，且与杂质 D 在同一个位置，严重超出限度，我们反复验证了参考标准，均是同样的结果。致使我们对参考标准表示怀疑，是否有杂质包裹现象导致结果比较大，于是我们准备打破常规，认为参考

标准也可能有不完美的一面，准备优化条件，以确证是否有杂质包裹导致检验结果的误导，力求寻找一个更合适更有检测能力的色谱条件。于是我们开展了以下的研究：

我们对参考标准 (YBH03152013、YBH03522013) 中有关物质的检测方法进行了汇总，结果见下表：

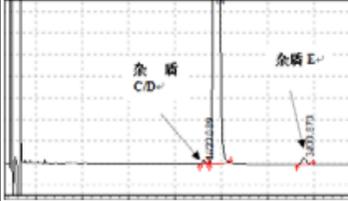
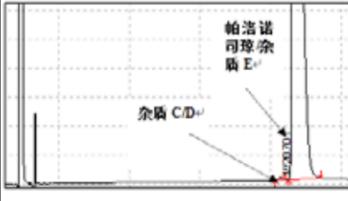
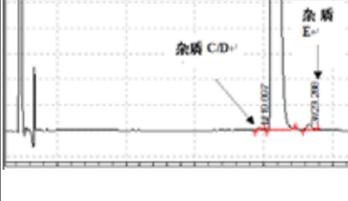
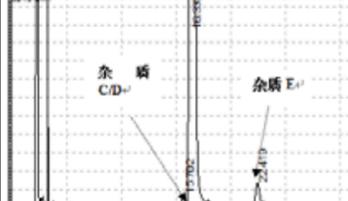
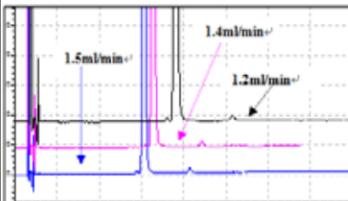
表 3 有关物质方法

方法来源	标准 (YBH03152013)
流动相	0.02mol/L 磷酸二氢钠 (用磷酸调节 pH 值为 2.5) - 乙腈 (80:20)
色谱条件	色谱柱: C18、柱温: 30°C 流速: 1.0ml/min、检测波长: 218 nm 样品浓度: 0.05mg/ml、进样体积: 20μl 运行时间: 2 倍主峰保留时间
方法来源	标准 (YBH03522013)
流动相	0.02mol/L 磷酸二氢钠 (用磷酸调节 pH 值为 3.0) - 乙腈 (80:20)
色谱条件	色谱柱: C18、柱温: 30°C 流速: 1.0ml/min、检测波长: 218nm 样品浓度: 0.05mg/ml、进样体积: 20μl 运行时间: 2 倍主峰保留时间

先采用上述参考标准中有关物质的检测方法 (pH3.0) 进行色谱柱的筛选，然后进行上述两种方法的对比、流动相 pH 值筛选、比例以及流速选择。结果见下表：

表 4 色谱条件筛选结果

条件	色谱条件	结果	典型图谱
色谱柱筛选	1.Kromasil 100-5C18 2.Diamonsil C18 3.Inertsil ODS-3 4.Sunfire™ C18 5.Phenomenex LUNa C18 6.Phenomenex Gemini-NX C18 流动相: 0.02mol/L 磷酸二氢钠 (用磷酸调节 pH 值为 3.0) - 乙腈 (80:20) 流速: 1.0ml/min	Kromasil、Diamonsil 和 Inertsil ODS-3 色谱柱的杂质 C/D 与帕洛诺司琼的分离度均小于 1.5，且主峰的理论塔板数均较低；Sunfire™、Phenomenex LUNa 和 Phenomenex Gemini-NX 色谱柱的检出能力基本一致。初步选定色谱柱为：Phenomenex Gemini-NX C18 (5μ 250×4.6mm)。	
流动相 pH 筛选 1 (标准对比)	Phenomenex Gemini-NX C18 流动相: 0.02mol/L 磷酸二氢钠 (3.0/2.5) - 乙腈 (80:20) 流速: 1.0ml/min	<b>优点:</b> 两种 pH 流动相的检出杂质个数和杂质质量基本一致，主峰保留时间也基本一致，峰形良好。 <b>缺点:</b> 市售品中杂质 E 与杂质 C/D 重叠，主峰拖尾。 <b>下一步改进措施:</b> 拟调节流动相 pH，使杂质 C/D 与杂质 E 完全分离，同时改善主峰的峰形。	

流动相 pH 筛选 2	Phenomenex Gemini-NX C18 流动相: 0.02mol/L 磷酸二氢钠 (7.0) - 乙腈 (80:20) 流速: 1.0ml/min	<b>优点:</b> 结合盐酸帕洛诺司琼的 pKa 值 (8.9), 采用 pH7.0 的流动相, 市售品中杂质 C/D 与杂质 E 分离良好, 主峰与相邻杂质的分离度良好 (分别为 1.664 和 10.877), 且主峰纯度符合要求。 <b>缺点:</b> 主峰保留时间 24min 左右 (主峰保留时间随流动相 pH 的增加, 逐渐向后移), 出峰偏晚。 <b>下一步改进措施:</b> 拟进一步调整流动相 pH, 调整主峰保留时间。	
流动相 pH 筛选 3	Phenomenex Gemini-NX C18 流动相: 0.02mol/L 磷酸二氢钠 (6.0) - 乙腈 (80:20) 流速: 1.0ml/min	<b>优点:</b> 市售品中杂质 C/D 纯度显示为纯物质。 <b>缺点:</b> 主峰显示为不纯物质, 即杂质 E 与主峰重叠。 <b>下一步改进措施:</b> 拟继续向偏碱性调整流动相 pH, 以改善杂质 E 与主峰的分离情况。	
流动相 pH 筛选 4	Phenomenex Gemini-NX C18 流动相: 0.02mol/L 磷酸二氢钠 (6.5) - 乙腈 (80:20) 流速: 1.0ml/min	<b>优点:</b> 市售品中杂质 C/D 和主峰纯度均显示为纯物质, 杂质分离良好。 <b>缺点:</b> 主峰与相邻杂质的分离度 (分别为 1.426 和 3.461) 较 pH7.0 (分别为 1.664 和 10.877) 的要差。 <b>下一步改进措施:</b> 初步选定流动相为 pH7.0, 同时结合色谱柱 pH 的耐受性, 最终选定色谱柱为: Phenomenex Gemini-NX C18 (5μ 250×4.6mm)。拟通过调整流动相比例来改善主峰出峰时间。	
流动相比例筛选	Phenomenex Gemini-NX C18 流动相: 0.02mol/L 磷酸二氢钠 (7.0) - 乙腈 (78:22) 流速: 1.0ml/min	<b>优点:</b> 有机相比例增加 2% 后, 主峰保留时间由 23.6min 变为 16.3min, 显著缩短。 <b>缺点:</b> 杂质 C/D 与主峰分离度为 1.29, 分离效果不佳。 <b>下一步改进措施:</b> 拟通过调整流速来改善主峰保留时间。	
流速筛选	Phenomenex Gemini-NX C18 流动相: 0.02mol/L 磷酸二氢钠 (7.0) - 乙腈 (80:20) 流速: 1.2ml/min、1.4ml/min 和 1.5ml/min	综合考虑, 流速为 1.2ml/min 时, 主峰在 20min 左右出峰, 杂质 C/D 与杂质 E 分离良好, 主峰与相邻杂质分离度良好。 初步拟定本品的有关物质洗脱条件为: <b>色谱柱:</b> Phenomenex Gemini-NX C18 (5μ 250×4.6mm) <b>流速:</b> 1.2ml/min 柱温: 30°C <b>流动相:</b> 0.02mol/L 磷酸二氢钠 (用三乙胺调节 pH 值为 7.0) - 乙腈 (80:20)	

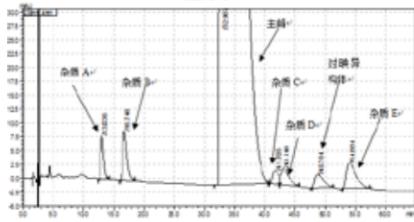


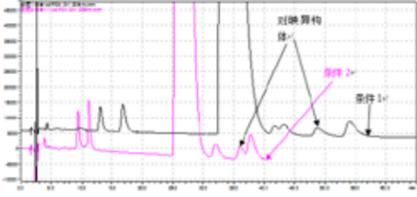
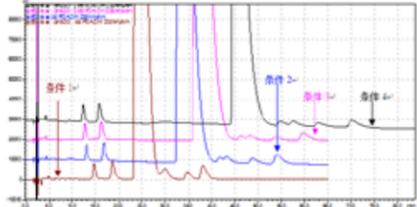
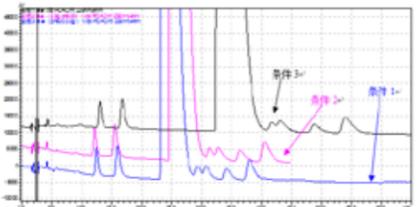
通过以上的对比分析优化, 建立了有效分离杂质 C/D 和杂质 E 的色谱条件, 同时增加分析了已知杂质 A, 均能在本系统进行有效分离。

在本品的审评过程中, 2017 年 USP 标准收录了本品, 该标准收录了杂质 A、B、C、D、E, 对映异构体, 应证了我们增加分析研究的杂质 A 和 E, 但同时增加了杂质 B 是我们没有研究的。审评中心发补让我们对比研究 USP 方法和自拟方法对有关物质的研究, 并增加研究杂质 B。经过我们的对比研究显示, 自拟标准能有效分离杂质 B, 和 USP 标准的检出杂质能力相当, 但鉴

于为了降低审评风险, 我们拟最终采用 USP 方法进行特定杂质的研究。在方法摸索确认过程中, 我们发现 USP 标准中“特定有关物质系统”无法对杂质 C 和 D 进行准确测定, 且杂质 E 保留时间太长, 所以我们又打破了常规, 国外药典收录的标准不一定就是最适用的, 故我们优化了本系统, 能对杂质 E 保留时间有改善, 但仍无法对杂质 C 和 D 进行准确测定, 故我们采用优化后的系统控制特定杂质 RR 异构体, 杂质 A、B、E。对杂质 C 和 D 重新建立一个色谱系统进行控制。具体的优化思路如下:

表 5 有关物质筛选结果

项目	方案及结果							典型图谱		
	条件	结果 (保留时间 min)								
USP 条件		杂质 A	杂质 B	主峰	杂质 C	杂质 D	对映异构体	杂质 E		
		1.5g/L 醋酸铵缓冲液 (pH6.0) - 四氢呋喃 (90:10)(原条件)	13.036	16.746	32.987	41.706	43.146	48.764		54.004
	结论	供试品浓度为 0.7mg/ml, 进样体积为 100 μl, 即绝对进样量为 0.07mg, 进样量较大, 主峰拖尾严重, 拖尾因子大于 4, 主峰、杂质 C 和杂质 D 最小分离度约为 0.6 左右, 严重影响杂质 C 和杂质 D 的检测。经多次重现本条件, 结果均能吻合一致。且主峰保留时间为 32.987, 杂质 E 峰保留时间为 54.004, 系统保留时间较长。								
下一步拟改进措施	下一步拟调整流动相比例来改善分离度, 同时兼顾洗脱时间。									

项目	方案及结果					典型图谱	
	条件	结果					
流动相比例选择		主峰 (min)	杂质 E(min)	对映异构体与相邻峰的最小分离度			
	条件 1: 1.5g/L 醋酸铵缓冲液 (pH6.0) - 四氢呋喃 (90:10) (原条件)	32.987	54.004	1.881			
	条件 2: 1.5g/L 醋酸铵缓冲液 (pH6.0) - 四氢呋喃 (85:15)	25.551	37.767	1.067			
	结论	调整四氢呋喃的比例 (增加 5%), 不但无法改善主峰、杂质 C 和杂质 D 的分离度, 反而对对映异构体与相邻峰的分离度有较大影响, 最小仅有 1.067。					
下一步拟改进措施	暂定不变流动相比例; 下一步拟调整流动相 pH 来改善洗脱时间和分离度。						
流动相 pH 选择		主峰 (min)	杂质 E(min)	对映异构体与相邻峰的最小分离度	杂质 E 拖尾因子	杂质 C、D 之间的分离度	
	条件 1: pH5.0	23.621	38.063	1.647	1.786	0 (两者完全重合)	
	条件 2: pH6.0	32.987	54.004	1.881	1.897	0.591	
	条件 3: pH6.2	36.646	59.692	1.891	1.847	0.789	
	条件 4: pH6.5	34.938	70.152	1.987	1.963	1.034	
	结论	杂质 C 和杂质 D 分离度均不足 1.1, 且 pH6.2 和 pH6.5 的主峰保留时间太晚。					
下一步拟改进措施	暂定采用参考流动相的 pH 值 (pH 为 6.00), 下一步拟调整缓冲盐的浓度来优化。						
缓冲盐浓度选择		主峰 (min)	杂质 E(min)	对映异构体与相邻峰的最小分离度	杂质 E 拖尾因子	杂质 C、D 之间的分离度	
	条件 1: 1.5g/L 醋酸铵	32.987	54.004	1.881	1.897	0.591	
	条件 2: 2.5g/L 醋酸铵	25.103	40.509	1.803	1.887	1.013	
	条件 3: 3.0g/L 醋酸铵	23.579	37.981	1.835	1.650	1.004	
结论	杂质 C 和杂质 D 的分离度仍不足 1.1, 三个条件中对映异构体与相邻峰的最小分离度均大于 1.5, 且杂质 E 的拖尾因子均小于 2.0, 综合上述筛选的结果, 最终选择 2.5g/L 醋酸铵的溶液。考虑主峰拖尾严重, 严重影响杂质 C 和杂质 D 的检测, 故采用另外的系统 (有关物质 II) 单独进行控制。						
结论	1、经过上述条件的筛选, 最终本品的流动相为: 四氢呋喃 - 缓冲液 (2.5g/L 的醋酸铵水溶液, 用冰醋酸调节 pH 值为 6.00±0.10) (1: 9)。本系统控制特定杂质 A、B、E 和对映异构体。 2、考虑主峰拖尾严重, 严重影响杂质 C 和杂质 D 的检测 (但不干扰其他特定杂质的测定), 为更准确的测定杂质 C、D 的含量, 特采用另外的系统检测杂质 C、D。						

最终确立的有效的色谱条件对特定杂质 ABCDE 等进行了控制, 该条件得到审评中心老师的认可。

## 结果

1、通过以上的方案研究, 我们采用了多个色谱系统对 8 个氨基酸原料药的 17 个特定杂质进行有效控制, 并对复方氨基酸的总有关物质和总氮两个指标进行了研究控制。并且得到了审评中心老师的认可。脂肪乳氨基酸 (17) 葡萄糖 (11%) 注射液和中长链脂肪乳氨基酸 (16) 葡萄糖 (16%) 注射液两个三腔袋重点项目均在 2018 年先后喜获国家局的生产批件。

2、鉴于在审评过程中, 半路杀出个 USP 收载标准, 导致盐酸帕洛诺司琼及注射液项目未能一次性通过审评审批, 但就在收到发补意见后, 我们在规定时间内高效率高质量的完成了有关物质的补充研究, 且顺利通过审评审批, 在 2018 年喜获原料药和制剂的生产批件。

## 总结

1、我们是做研发, 就一定要具备有做研发的精神, 遇到困难不退缩, 迎难而上, 通过研究发现, 找到困难的突破口, 找到解决方案, 各个击破, 最终才能取得相应的成效。

## Summary

2、两个三腔袋品种的复方氨基酸注射液有关物质研究, 在几乎没有多少可参考的文献报道前提下, 对于研究思路和方案, 刚开始也是一头雾水, 带着很多的疑问, 如: 一个色谱条件如何监控那么多杂质? 针对那些未知杂质, 我们怎么控制, 怎么计算? 审评中心老师到底想要看到的是怎样的一种研究结果? 我们该从哪里先下手? .....我们不断的讨论, 建立方案, 否定方案, 又建立新思路 and 方案, 并在研发过程中不断遇到新的问题, 不断优化方案, 最终才确定了目前认为较科学的研发思路。

3、盐酸帕洛诺司琼及注射液项目研究, 与三腔袋的研发刚好相反, 有参考标准可依, 但有标准是否就一定是最好的, 就可以取之即用呢? 通过研究发现, 否也。正如我们常说的一句话, 我们做仿制药研究, 是仿产品而不是仿标准, 故我们的标准是基于我们的产品而建, 所以建立的质量标准一定是要适合自己的产品。

4、鉴于以上的研发思路和方案, 希望对后期的研发品种有所参考, 有所借鉴。

## 参考文献

- [1] 盐酸帕洛诺司琼质量标准 (YBH03152013)  
[2] 盐酸帕洛诺司琼质量标准 (YBH03522013)  
[3] 脂肪乳氨基酸 (17) 葡萄糖 (11%) 注射液国家药品标准 (YBH00952017)

- [4] 中长链脂肪乳 / 氨基酸 (16) / 葡萄糖 (16%) 注射液进口药品注册标准 (JX20110281)  
[5] 盐酸帕洛诺司琼质量标准 (USP42)



# 毒理研究的阶段性及对临床试验设计的指导意义

文 / 集团新药评价部 陶莉华

## 摘要

创新性药物的研发是一个耗资大、周期长、风险极高的系统工程，且具有阶段性。非临床研究的最终目的是为临床研究和临床用药服务的，而非作业式的盲目研究，应针对临床研究需要达到的目的分阶段展开，逐渐化解风险。毒理研究贯穿新药研究全过程，同时在不同阶段毒理研究的目的和研究内容各不相同。依据法规、指导原则、品种特点、开发策略、同类药物开展情况和药审意见来开展毒理学研究工作。在创新性药物研发过程中，非临床安全性评价的地位和价值也就是通过分阶段支持临床试验这一最终目的得以实现。

药物非临床安全性评价的目的通常是阐明靶器官的毒性反应、剂量依赖性、毒性与药物暴露的关系以及毒性的可逆性。这些信息可用于估算人体试验的安全起始剂量和剂量范围，选择监测临床不良反应的指标，以最大程度地降低临床试验和上市后患者用药的安全性风险。

**关键词：**创新性药物研发；阶段性；药物非临床安全性评价

## 引言

创新药物研究具有阶段性，通常没有必要一步到位地在进入临床前完成上市注册所需的所有非临床安全性试验，而是随着临床试验阶段的逐步推进，针对下一步拟定进行的临床试验方案，以支持其相应的临床试验、控制临床方案中受试者风险为目标设计并实施相应的非临床安全性试验。

在试验研究推进过程中通常遵从循序渐进的原则，前期研究成果将用于支持后续研究的开展，层层推进，前期如果研究过度，将导致有限的时间资源的浪费，而研究不充分，可能会引起资料发补。毒理研究的最终目的是用于支持临床试验及上市，确保人群用药安全性风险可控。

## 正文

### 1、毒理研究的阶段性

#### 1.1 阶段性毒理研究

不同阶段的毒理研究都有对应的研究目的及预期目标：

##### 1.1.1 研究与筛选阶段

在早期的发现阶段，仅进行短期毒性试验和非临床药效学和药代学筛选研究以便从大量的候选化合物中筛选出最佳的化合物。常规的毒性筛选试验包括有体外的 hERG 离子通道测试，体外遗传筛选试验（如含 2 个菌株的 Mini-Ames 和体外微核试验），单次给药的最大耐受性试验，毒性剂量探索性试验（试验周期一般为 4/7/14 天，常伴随进行毒代动力学分析）。这个阶段的毒性试验周期一般较短，研究项目较少，以期在最早期发现化合物的毒性反应、毒性剂量水平和毒靶器官，快速从众多的化合物中筛选出达标的优化化合物进入下一个阶段。

##### 1.1.2 临床研究 I 期

支持人体初次给药的毒理研究是非临床安全性研究中关键的阶段。主要提供与拟用临床给药周期相对应的单次、多次重复给药安全性评价信息和安全药理评价结果。该部分试验一般需要在 GLP 条件下开展，是申报 IND 的重要内容。非临床安全性评价研究对于计算人体首剂使用剂量、提示临床阶段监测指标、制定临床入组人群都有非常重要的意义。

##### 1.1.3 临床研究 II 和 III 期

该阶段进一步的重复给药毒理研究资料是为了支持更长给药周期临床试验。同时根据入选病人，提供相对应的遗传毒性和生殖毒性评价结果。随着临床试验期限的不断延长、规模的不断扩大或者入组人群的不断增加，需要提供相应的非临床数

据以支持拟进行的临床试验。临床或非临床试验中若发现一些严重不良反应，可能需要追加非临床和（或）临床试验。

##### 1.1.4 申请上市前

申请上市时，需完成并提供所需的所有非临床安全性研究资料，致癌性试验和围产期毒性试验通常是在申请上市时提供。

##### 1.1.5 上市后

为支持用于特殊人群，改变给药体系或增加新适应症等，可能需要进行附加的非临床毒理研究（桥接性研究）。

#### 阶段性开展依据

##### 1.2.1 法规、指导原则

法规和指导原则是基础。非临床安全性评价的基本内容包括安全性药理（一般药理）、单次给药毒性（急性毒性）、重复给药毒性（长期毒性）、遗传毒性、生殖毒性、致癌性、依赖性、特殊毒性（过敏性、局部刺激性、溶血性）等。各项研究的具体要求参见国家药品监督管理局发布（原 CFDA）的相应技术指导原则，也可参考国际上最新发布的相关技术要求。目前我国已正式加入 ICH，相关要求将逐步与 ICH 进行接轨。

##### 1.2.2 品种特点

每个品种各有其特点，在制定相应研究项目时需要充分考虑品种的特点，如抗肿瘤药、生物药、危及生命严重疾病药、505(b)2，非临床安全性研究都有其各自特点。同时需要根据每个药物的药理毒理特点以及本身的作用机制，制定相对应的研究内容。临床适应症、用药人群和周期对于设计研究项目也是非常关键的。

##### 1.2.3 开发策略

由于不同国家对于药物申报的要求有所不同，因此在选择不同国家进行申报时需要充分了解各个国家对于非临床安全性评价研究的具体要求，如在中美双报中，一般美国 FDA 不要求进行急毒研究，对于局部耐受性试验无具体要求，国内对于重复给药毒性试验要求更为具体；在开展试验研究时还需考虑国内的技术可行性，如非人灵长类动物的生殖毒性，精神依赖性方面，国内能开展的机构较少，研究技术尚不成熟，可以结合国内具体情况考虑采用其他试验。

##### 1.2.4 同类药物开展情况

已上市或在研品种研究开展情况也将作为非临床研究开展的重要依据，如化合物系属于 me too（同类）、me better（更优），可查阅同类靶点药物非临床研究资料，了解同类药物安全性特点。

##### 1.2.5 药审意见

药物在获准开展临床，将获得临床批件和审批意见通知件，CDE 会对于后续需要开展的研究做出指导性意见；同时在申报不同阶段与药审机构的沟通交流会，也将获得对于研究阶段性的参考意见。

#### 各毒理项目的阶段性

由于目前国内与逐步与 ICH 进行接轨，因此各项试验均可依据已有的 ICH S 系列指导原则，各研究项目的阶段性开展情况见下表。当然指导原则只是针对的一般性情况，对于各个项目需要结合其他因素特点进行考虑。

项目	研究的阶段性	前提	指导原则依据
安全药理试验	I 期临床试验前完成	/	ICH S7A
单次给药毒性	通常在 I 期临床试验前完成	/	/
重复给药毒性	根据临床试验的期限（≤ 2 周 ~ > 6 个月）	不短于临床试验期限	ICH M3R2
遗传毒性	基因突变试验可支持临床单次给药；完整的遗传毒性在 II 期前完成	抗肿瘤药：上市前完成； 生物药：一般无需开展	ICH M3R2
生育力和早期胚胎发育	III 临床试验前	重复给药毒性试验评估了药物对雄性 / 雌性生殖器官的影响	ICH M3R2
胚胎胎仔发育毒性	I 期临床试验前完成二段生殖毒性试验 III 期临床试验前完成两个种属	在知情同意书中说明可能的风险 要求临床试验过程中 WOCBP 严格采取避孕措施以控制风险	ICH M3R2 ICH M3R2
围产期毒性试验	申请上市时提交	/	ICH M3R2
依赖性试验	III 期临床前	治疗剂量确定之后（II 期完成）	FDA CDER;ICH M3R2
致癌试验	申请上市时提交	无致癌性风险明显担忧	ICH S1A

1.2 生殖毒性阶段性<sup>[1]</sup>

针对用药人群，应在适当的时候进行生殖毒性试验。

**男性：**因为重复给药毒性试验评估了药物对雄性生殖器官的影响，所以在雄性生育力试验完成前，男性受试者可以入选 I、II 期临床试验；雄性生育力试验应在大规模或长期的临床试验（如 III 期试验）开始前完成。

**无生育可能的女性：**如果已完成相关的重复给药毒性试验（其中包括对雌性生殖器官的评价），无生育可能女性（即绝育或绝经后女性）可以在缺少动物生殖毒性试验的情况下入选临床试验。

**有生育可能的女性：**当临床试验中纳入有生育可能的女性（WOCBP）时，对胚胎或胎儿非预期暴露的风险的阐述，并将风险降至最低非常重要。达到该目的的一种方法是进行生殖毒性试验以阐述药物本身的固有风险并在临床试验的暴露于 WOCBP 过程中采取合适的预防措施。第二种方法是临床试验过程中通过采取避孕措施以控制风险。通常，当可获得在两种动物种属上进行的适当的初步生殖毒性数据，且在临床试验中采取严格的避孕措施时，在最终的生殖毒性试验完成之前，临床试验中可纳入 WOCBP（至多 150 人）进行相对短期（不超过 3 个月）的研究性治疗。在美国，如果临床试验中 WOCBP 采取避孕的预防措施，对胚胎和胎仔发育影响的评估可延迟至 III 期临床试验前完成。在所有 ICH 各方，因为在重复给药毒性试验中对雌性生殖器官进行了评价，在雌性生育力试验进行之前多次给药的 I、II 临床试验可以纳入 WOCBP。为支持大规模或长期

的临床试验（如 III 期试验）纳入 WOCBP，应完成特异性的非临床雌性生育力试验。在 ICH 各方，围产期生殖毒性试验应在申请上市时提交。在不采取有效避孕措施的 WOCBP 或妊娠状况不明的妇女入选临床试验前，所有雌性动物生殖毒性试验和遗传毒性试验标准组合均应完成。

**妊娠妇女：**在妊娠妇女入选临床试验前，各项生殖毒性试验和遗传毒性标准组合均应完成。

完整生命周期过程分成以下几个阶段：A. 从交配前到受孕（成年雄性和雌性生殖功能、配子的发育和成熟、交配行为、受精）。B. 从受孕到着床（成年雌性生殖功能、着床前发育、着床）。C. 从着床到硬腭闭合（成年雌性生殖功能、胚胎发育、主要器官形成）。D. 从硬腭闭合到妊娠终止（成年雌性生殖功能、胎仔发育和生长、器官发育和生长）。E. 从出生到离乳（成年雌性生殖功能、幼仔对宫外生活的适应性、离乳前发育和生长）。F. 从离乳到性成熟（离乳后发育和生长、独立生活的适应能力、达到性成熟的情况）。生育力与早期胚胎发育毒性试验（I 段），一般情况下，交配前给药期可定为雄性动物 4 ~ 10 周，雌性动物 2 周；雄性动物给药期应持续整个交配期直至被处死，雌性动物至少应持续至胚胎着床（妊娠第 6 ~ 7 天）；胚胎 - 胎仔发育毒性试验（II 段），由胚胎着床到硬腭闭合（即到 C 阶段末）给药。通常，大鼠为妊娠第 6 ~ 15 天给药，家兔为妊娠第 6 ~ 18 天给药。围产期毒性试验（III 段），雌性动物给药期应从胚胎硬腭闭合至哺乳结束（即上述生命周期中的 C 阶段至 E 阶段），通常，大鼠为妊娠第 15 天至离乳（出生后第 21 天）。



1.3 致癌性阶段性<sup>[2]</sup>

致癌性试验的目的是考察药物在动物体内的潜在致癌作用，从而评价和预测其可能对人体造成的危害，是创新性药物安全性评价和上市风险控制的重要内容。ICH S1A 讨论了与致癌性试验相关的情况，如果根据临床适应症推荐进行致癌性试验，则应在上市申请前完成。只有在存在致癌性风险担忧的明显理由的情况下，才应提交致癌性试验结果来支持临床试验。对于开发为治疗成人或儿童患者某些严重疾病（如艾滋病）的药物，如推荐进行，致癌性试验可在药物上市后完成。

商品名	Victrelis	Incivek	Olysio	Sovaldi	Daklinza	Harvoni	Viekira pak	Zepatier	Epclusa
批准时间	2011.5	2011.5	2013.11	2013.12	2015.7	2014.10	2014.12	2016.1	2016.6
用药周期	基于病毒的应答率	12 周	12 或 24 周	12, 24 或 48 周	12 或 24 周	12 或 24 周	12 或 24 周	12 或 16 周	12 周
致癌试验	有	无	无	有	有	有	无	无	有
FDA 考虑	/	由于 telaprevir 未见遗传毒性，且临床用药为 12 周，所以未要求进行致癌性评价	由于 simeprevir 临床用药为 12 周，所以未要求进行致癌性评价	/	/	/	由于用药周期少于 6 个月，所以未要求进行致癌性评价	/	/

表 1 FDA 批准的不同靶点 DAA 药物致癌性试验信息归纳

1.4 505 (b) 2 改良型创新药非临床安全性评价<sup>[3]</sup>

2016 年 3 月 4 日，国家食品药品监督管理总局（CFDA）发布化学药品注册分类改革工作方案的公告（2016 年第 51 号），对化学药品注册分类类别进行调整。新注册分类分为 5 个类别。其中，2 类为境内外均未上市的改良型新药，是指在已知活性成份的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，且具有明显临床优势的药品。设立改良型新药，政策上是为了鼓励创新，通过对已上市产品的优化，满足临床

新一代的 NS3 /4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂单用、复方，或与干扰素和 RBV 联用，临床疗程缩短至 12 周，且单一疗程就能达到很高的治愈率，FDA 接受其不评价致癌性而准许药物上市。在 FDA 批准 9 个 DAA 药物中，3 个（3 /9）由于未见遗传毒性，且临床用药周期少于 6 个月，所以未要求进行致癌性评价。

6 个都开展了致癌性试验，2 个（2 /9）在批准上市时提交了致癌性试验数据；3 个（3 /9）在批准上市时提供了部分致癌性试验结果，于次年对剩下的致癌性试验结果进行了补充；1 个（1 /9）在批准上市时未提供致癌性结果，但在次年对致癌性试验结果进行了补充；

根据美国 FDA 要求，药物使用超过 3 个月或更长时间通常需要进行致癌试验；大多数疗程为 3 个月的药物也可能用药达 6 个月。一次对药物研究机构和注册部门的调查显示，没有一种药物仅用到 3 个月。

用药需求，促进医药产业健康发展。同时，为避免大量低水平重复申报，改良型新药重点强调相对于被改良的药品具有明显的临床优势。

随着改革政策的不断推进，改良型新药研发数量不断增加，申报数量也在不断增加。对于此类药物，目前尚无明确的技术指导原则和规范可循，改良型新药毕竟不是完全创新药，在已有符合当前评价要求的被改良产品的完整研究资料的情况下，可进行适当的“桥接”研究。

	I 期	II 期	III 期	上市申请
男性	在至少 2 周重复给药毒性试验（通常为啮齿类动物）中对睾丸进行全面标准的组织病理学检查，用于评估对雄性生育力的影响		开始前，完成雄性生育力试验（雄性 I 段）	
无生育可能的女性（绝育或绝经后 12 个月）	已完成重复给药毒性试验（含对卵巢全面标准的组织病理学检查）的，不要求提供生殖毒性试验资料			
有生育可能的女性	采取了高成功率避孕措施	各期临床试验开始前完成正式 II 段	开始前完成雌性 I 段	申请前完成 III 段
		有初步 EFD 研究资料的特例：	开始前完成雌性 I 段、II 段	
		有两种动物种属的释放的初步 EFD 资料，以支持 150 人 WOCBP 以内、不超过 3 个月的临床试验；		
		可以先不提供发育毒性试验资料的特例：		
	1) 临床试验周期较短（如 2 周）			
2) 疾病在女性中高发，不纳入 WOCBP 无法有效地达到临床试验目的				
未采取高成功率避孕措施	开始前完成所有的雌性生殖毒性试验和标准组合的遗传毒性试验			
妊娠妇女	开始前完成所有雌性生殖毒性试验和标准组合的遗传毒性试验			

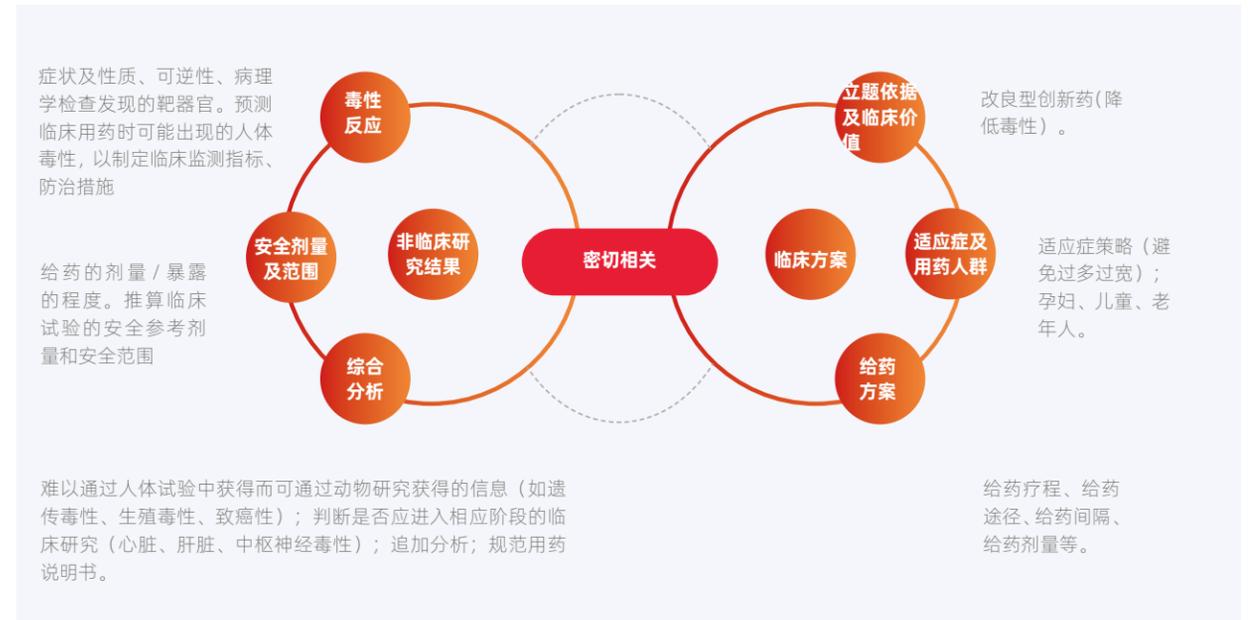
分类	一般考虑	实施案例	
改变剂型和处方需要关注的问题	安全药理：可伴随在重复给药毒性试验中，或单独开展；单次给药：一般需开展 2 个种属，与对照药物进行对比研究； 重复给药毒性：开展 1~2 个种属（根据具体项目而定），与对照药物进行对比研究 局部耐受性：肠道外给药制剂，需开展刺激、过敏、溶血试验，并与对照药物和 / 或空白制剂进行对比研究	在清醒动物中开展了对心血管系统影响的安全药理学研究；单次给药毒性试验（大鼠、犬，国内开展）；在大鼠和犬中各进行了 2 项重复给药毒性试验以及伴随毒代动力学试验（每周给药 1 次，连续给药 4 周；或每 3 周给药 1 次，连续给药 6 个周期；均设普通制剂作为对照）；过敏、溶血、刺激（国内开展）	伊立替康 脂质体 VS 伊立替康
拆分或合成的单个新对映异构体	（在已有符合当前审评标准的完整的消旋体研究资料基础上，进行适当的“桥接”研究） ü 在最适宜动物种属中进行的单次给药毒性试验和重复给药毒性试验（最长不超过 3 个月）； ü 1 项在合适动物种属中进行的围产期发育毒性试验（从妊娠时开始给药），并以消旋体作为对照	一项大鼠 4 周给药毒性试验作为“桥接”试验，试验中将右旋体（3 个剂量）与左旋体（3 个剂量）、消旋体（1 个高剂量）的毒性特征进行了比较，伴随毒代动力学试验中同时评价了右旋兰索拉唑是否会向其左旋体进行转化； 提供了右旋体的 2 项 13 周（大鼠和犬）重复给药毒性试验； 1 项兔胚胎 - 胎仔发育毒性试验； 标准组合的遗传毒性试验	右旋兰索拉唑 VS 兰索拉唑
改盐品种	非临床方面应重点关注药理学差异可能带来的安全性问题，如新的杂质、降解产物以及新辅料等，应对新杂质或新辅料进行非临床安全性评价，并建立安全限度	提供与上市销售药物比较的安全药理和重复给药毒性	/
特殊给药途径	若活性成分从未用于吸入给药，应提供吸入毒性试验。对于拟长期吸入的药物，吸入毒性试验包括采用 2 种动物种属（至少包括 1 种非啮齿类动物）进行的短期（2 ~ 4 周）毒性试验，继而采用 1 种最佳动物种属进行的长期毒性试验（最长达 6 个月）	/	/
含有已知活性成分的新复方制剂	联合给药的毒理学试验主要采用至少一个种属的一般毒理学试验进行评估。联合给药毒性试验的期限应与临床试验一致，最长不超过 90 d。 在一些特殊情况下，基于每一单药的性质，联合给药后预期会对人体胚胎 - 胎儿造成伤害，有一定的安全性担忧，应考虑联合给药的胚胎 - 胎仔发育毒性试验，并应在上市申请前完成。	提供了 2 项（2 周和 13 周）联合给药的大鼠重复给药毒性试验以及 1 项大鼠胚胎 - 胎仔发育毒性试验，并以单药作为对照，证实二者联合给药后未见明显的药物 - 药物相互作用	
含有已知活性成分的新适应证制剂	应对已有的非临床 / 临床安全性信息进行回顾分析，判断是否支持新的适应证（用法用量、用药周期、给药途径、给药人群等）	若用法用量明显增加、若给药周期明显延长、若给药途径发生改变、当用药人群发生明显改变	

## 2、毒理研究对临床设计的指导意义

### 2.1 非临床研究 与 临床研究的关系<sup>[4]</sup>

临床试验方案与非临床安全性研究和评价有着十分密切的关系。非临床安全性研究方案的设计依赖于拟定的临床试验方案中的基本信息，如方案中的适应症及用药人群、给药方案（给药疗程、给药途径、给药间隔、给药剂量等）。反过来说，临床前安全性研究结果对临床适应症确定、用药人群的选择、给药方案的制定等有重要指导意义。为避免难以预料的严重安全性问题，可能需要根据毒理研究的结果来调整预期的适应症范围

或给药方案。同时，非临床安全性研究结果应合理地体现在临床方案中，如安全性检测指标、监测时机、抢救对策等。拟用给药剂量在临床试验中是一个需要探索的可变性要素，对于一个新化合物实体而言，需要综合非临床安全性和有效性结果等来评价其剂量设计（如人体初始剂量）的合理性。在目前创新性药物的注册中，不重视临床方案的制订和与非临床研究的关系是一个非常普遍的问题，主要表现在拟申请的内容与临床方案的不一致，适应症过多、过宽等。



### 2.2 非临床研究对于临床的预测价值

毒理数据是介于临床前和临床之间的桥梁，全面理解毒理数据对临床试验设计具有重要意义。评价一个药物的非临床安全性研究是否达到了试验目标的判断标准取决于是否明确回答了下述几个核心问题：① 毒性靶器官和毒性反应是什么？② 毒性的剂量 - 反应关系如何（包含毒代动力学分析）？③ NOAEL 和 / 或 MTD 结果？④ 毒性是否可恢复和可监控？这四个问题是创新性药物进入首次人体试验前必须回答的问题，这些核心信息可用于估算人体试验的安全起始剂量和剂量范围、选择监测临床不良反应的指标，即判断临床方案是否可以合理控制受试者安全性风险。同样，这些问题回答与否是判断一个其是否可以进入首次临床试验的最主要因素，也是目前药物不能获准进入临床试验或需要补充资料的主要原因。如果一个用于非危及生命疾病用药物在非临床安全性研究中出现一些严重尤其是难以监测和控制的毒性（如常见的上市后药物撤市原因心脏毒性、肝脏毒性，难以监测和控制发展的中枢神经毒性等），按常规体表面积和暴露量评价方法得出的安全范围（动物有效剂量 / 暴露量与毒理学试验 NOAEL 下剂量 / 暴露量之间的范围）较窄，且非临床药效学试验并未体现出其对适应症疾病的独特优势和价值，即使按临床试验方案进行临床试验的安全性风险基本可控（如尽可能低地设计初始剂量），评价者也可能从利弊权衡角度考虑，建议不批准其进入临床试验。

选择最适合动物种属进行试验是提高非临床安全性评价结

果与临床试验相关性的主要方法之一，也是提高临床研究安全性风险控制水平的重要手段；此主要体现在通过选择最合适动物来尽可能暴露人体相关毒性的风险种类和采用最适模型动物结果来计算首次人体试验的初始剂量。

影响最适合动物 / 动物模型选择的主要因素包括：① 动物种属间及其与人体药物吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 的差异。对于没有人用经验的新化合物，不同动物种属与人微粒体酶 / 肝细胞体外代谢特征（代谢转化率、代谢产物的种类和相对量的比较）的比较可以提供判断动物选择合理性的重要信息。② 以往的同类药物研究经验。这些经验性信息可以提示特定动物模型可更好地预测某类作用机制或结构特点药物的人体毒性反应。③ 活性 / 毒性的种属特异性。

为客观评价药物的安全性，应全面理解实验室检查结果变化的统计学意义与临床意义的关系。具有统计学意义并不一定代表具有生物学意义或临床意义。在此基础上结合脏器组织病理学检查、剂量效应关系、受试动物历史对照信息、流行病学的背景资料因素、动物药代 / 毒代动力学研究结果、其他毒理学研究结果和靶器官毒性相关指标等结果综合判定与分析毒性与药物的相关性。以此为基础，对其毒性靶器官、毒性反应及安全范围进行综合评价。

最后，要注重对研究方法（手段、模型）的评价，以判断其预测临床安全性价值的大小。鉴于非临床药理学毒理研究结果与临床结果相关性方面存在的不足，应重视动物模型、评价手段

甚至是试验条件的选择和设定，即实施过程的科学性合理性，以提高非临床安全性研究的价值，尽量减少相关性差和 / 或必要性小的试验研究，以节约人力物力资源。如心脏、肝、肾毒性生物标志物，CiPA，遥测技术，计算机预测软件。

**2.3 关注种属差异 (代谢差异、敏感性)**

非临床安全评价中应重点关注种属差异对于试验的影响，包括不同种属间的代谢差异以及不同种属对于药物的敏感性。在药物开发过程中应尽早确认非临床安全评价中所用动物种属和人体间的药物代谢差异。

案例一：某化学药，前期体外代谢发现人、大鼠、小鼠、猴代谢产物相同，犬有一特殊代谢产物，且毒性很大，因此一般毒理研究大动物选择猴。

案例二：静脉注射液中含吐温 -80，赋形剂组的犬就出现明显组胺样症状，文献报道犬对吐温 -80 特别敏感，人、猴、大鼠不敏感，因此选用猴进行长毒试验。

案例三：某化药，在血浆中被代谢，大鼠代谢远大于人，小鼠和人的代谢速度比较接近，选择小鼠做试验。

**2.4 关注代谢产物的安全性**

一般情况下，对于仅在人体中出现的代谢产物，或人体中代谢产物水平远高于已知或已进行评价的实验动物种属中的水平时，应考虑进行安全性评价。若人体中的代谢产物水平高于稳态时体内药物总暴露量的 10% 时，通常会引起安全性担忧。

案例四：某化合物临床前未发现心脏毒，未进行代谢差异研究。临床 I 期第二个剂量病人出现心脏频繁室性早搏。人体试验只发现一个代谢产物，所有动物均无此代谢产物。用人代谢产物和原型药同时进行 hERG 和实时心肌细胞分析系统的心脏毒性研究，人代谢产物在远低于暴露量下即可出现毒性反应。

**2.5 临床首剂起始剂量和 NOAEL 判定**

健康志愿者进行新药 I 期临床试验，传统的起始剂量的确定方法有：①改良的 Blach well 方法计算：算出 2 种动物急性毒性试验 LD50 的 1/600，及 2 种动物 (啮齿类与非啮齿类动物各 1 种) 亚急性毒性试验中出现毒性剂量的 1/60。以上述

4 种剂量中的最小剂量作为人用初试剂量 (按 kg 体重折算)；

② Dollery 法：采用最敏感动物最小有效量的 1%~2% 或同类药物临床治疗剂量的 1/10；③改良的 Fibonacci 法：以小鼠急性毒性 LD50 的 1/100，或大动物最低毒性剂量的 1/40~ 1/30。

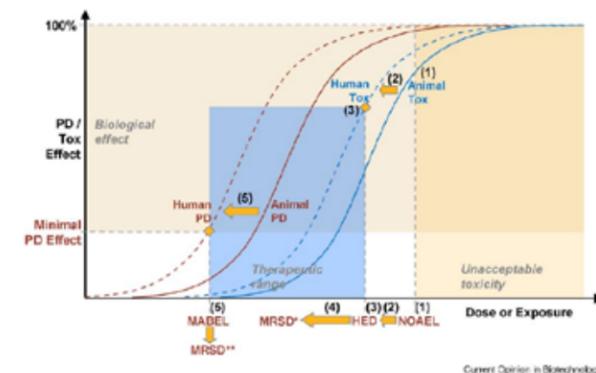
美国 FDA 在 2005 年颁布的《在健康成人志愿者进行临床试验药物安全起始剂量估计的指导原则》中推荐一种确定在健康成人志愿者的最大起始剂量的方法，其计算步骤介绍如下：①. 确定每种动物的不良反应未明显增加的最高剂量 (no observed adverse effect level, NOAEL)；②. 将 NOAEL 换算成人等效剂量 (human equivalent dose, HED)；③. 选择最合适的动物种属；④. 安全系数 (safe factor, SF) 的应用，一般采用 10；⑤. 药理学作用剂量的考虑。推荐确定新药在健康成人志愿者进行临床试验的 MRSD 的策略，总的来说，将相关动物研究得到的 NOAEL 用表 1 提供的标准系数换算成 HED，根据科学判断，从最合适动物得到的 HED 除以 SF 得到 MRSD[5]。

鉴于 TGN1412 事件，EMA 发布的指导原则重点强调了最低预期生物效应剂量 (minimum anticipated biologic effect level, MABEL) 在首次临床试验起始剂量拟定中的应用。MABLE 通常是综合多项生物效应数据，结合预测的人体 PK/PD 模型推算得到。对于 MABLE 的推算，目前有多种公开的方法。从各种指导原则和发表的文献总结，一般的推算过程为：(1) 从优化的临床前药理试验中获得剂量或浓度效应关系；(2) 从非临床动物 PK 预测人体 PK；(3) 将浓度效应关系和人体 PK 数据相结合，推算出 MABLE<sup>[6]</sup>。

在抗肿瘤药物患者首次临床试验起始剂量的拟定中，一般将啮齿动物的 10% 动物严重毒性剂量 (dose severely toxic to 10% of animals, STD10) 和非啮齿动物的最高非严重毒性剂量 (highest non-severely toxic dose, HNSTD) 作为起始剂量确定的毒性终点。最低未见不良反应剂量 (no observed adverse effect level, LOAEL) 和未见反应剂量 (no observed effect level, NOEL) 一般不用于健康人临床试验起始剂量的确定。

类别	起始剂量	依据来源	说明
大部分新药 (小分子药和部分生物制品)	NOAEL → HED (敏感种属) → MRSD PAD 考虑 (需降低)	FDA (2005), CFDA (2012). 健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则	广泛应用, 据统计 70% 新药首次人体试验采用该方法

抗肿瘤药物	细胞毒类：通常 I 期临床试验起始剂量不应高于啮齿类动物最大耐受量 (FDA 明确为 STD10) 的 1/10 和非啮齿类动物最大耐受量 (FDA 明确为 HNSTD) 的 1/6.	CFDA. 细胞毒类抗肿瘤药物非临床评价的技术指导原则 .2008;	对于当前的研发热点免疫激发类肿瘤治疗生物制品，基于 1/6HNSTD 或 1/10 NOAEL 拟定的起始剂量是极不安全的，基于 MABLE 拟定的起始剂量相对安全
	非细胞毒类：NOAEL 的 1/10 或采用更高的安全因子如 1/3~1/5	CDE. 关于抗肿瘤新药临床 I 期试验起始剂量推算的考虑，王海学，2008;	
		ICH S9. 抗肿瘤药物的非临床评价 .2009	
生物制品 (免疫激发类, 高风险)	MABEL (最低预期生物效应剂量)	EMA. 识别和降低研究用新药在首次人体临床试验中风险 .2007	TGN1412 事件后，EMA 2007 年发布指导原则重点强调 MABEL； 对于大多数生物制品，NOAEL 法依然是传统保守的方法
其他传统方法	改良的 BlachWell 法：急性毒性试验 LD50 的 1/600，长期毒性中出现毒性剂量的 1/60； Dollery 法：最敏感动物的最小有效量的 1/50~1/100，或同类药物临床治疗剂量的 1/10； 改良的 Fibonacci 法：小鼠急性毒性 LD10 的 1/100，或大动物最低毒性剂量的 1/40~1/30	/	根据临床前动物安全性试验结果或同类药物临床治疗剂量的经典方法，缺乏对动物种属差异的科学估计，目前基本不用



Schematic diagram for determination of MRSD for FIH trials based on MABEL and NOAEL.

- 1) The NOAEL is determined from relevant animal species;
- 2) this is then converted to a HED to give 3) the HED at the NOAEL for the most sensitive species;
- 4) A 10-fold safety factor is applied to this HED (MRSD\*);
- Step 5 gives focus to characterization of the

pharmacological active dose and extrapolation between species, encompassing step 5 of the FDA guideline and defined here as the MABEL.

关于 NOAEL 定义：no observed adverse effect dose level, 未观察到明显毒性反应剂量。目前国内暂无对 NOAEL 的明确定义；ICH S3A 中对于 NOAEL 的定义为在该剂量下，可观察到某些药理作用但未发现副反应的剂量；US FDA-CDER, 2005 中的定义为 the highest dose that dose not produce a significant increase in adverse effect.

关于 NOAEL 的判断：若药理作用放大作用对身体有害 (如胰岛素引起低血糖引起动物死亡)，可用于判断 NOAEL；药物相关的毒性反应的关联指标应在一起讨论；同时，毒理学家、病理学家及其他学科专家应积极参与药物临床使用风险的评估及讨论，如一些具有种属差异的毒性反应是否与人相关；在单一试验中，NOAEL 或毒性反应不能明确，需给出原因，在更长周期的毒性试验中予以确定；

关于脏器重量及系数：胸腺和生殖器官的重量易受动物年

龄、性成熟有关系，应注意区别；肝脏和肾脏如出现脏器重量及系数增加，即便没有发现相应组织病理学改变，同样要引起关注。

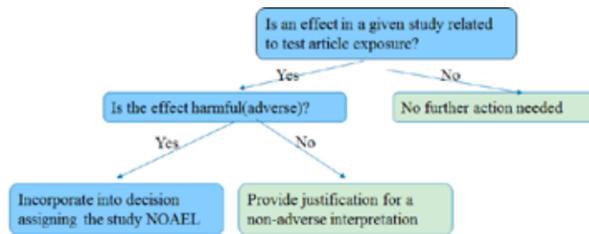
案例：某 SGLT-2 抑制剂（减少近曲小管对葡萄糖的重吸收，增加尿葡萄糖排出，从而降低血糖水平）

■ 药效相关：血糖降低、尿糖升高、尿量增加、肾脏重量级脏器系数增加；

■ 与药理作用相关：Urea 升高（通过管-球反馈机制引起肾小球滤过率降低，引起血 Urea 升高）；胰腺酶原颗粒减少（反馈调节机制，胰高血糖素升高，胰腺酶原颗粒消耗增加）；肝细胞透明细胞变性（反馈调节机制下，通过糖异生方式引起糖原蓄积）；

■ 可能与药物毒性相关：ALT 升高，肝脏重量、脏系数、脏脑系数升高（仅出现在高剂量组，与药物的药理作用机制无关）

下图为 NOAEL 判定的流程图：



### 2.6 安全窗

安全范围 = 毒理试验 NOAEL 下剂量（暴露量）/ 动物有效剂量或临床等效剂量（暴露量），一般采用剂量或者暴露量进行计算。

以剂量（NOAEL）计算的安全范围明显大于以 AUC 计算的安全范围的情形：

种属	剂量 (mg/kg)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	安全范围	
			剂量	AUC <sub>0-t</sub>
Rat	250	1000	250	10
Dog	100	500	100	5
Human	1	100	-	-

以剂量（NOAEL）计算的安全范围明显小于以 AUC 计算的安全范围。通常 AUC 能更客观地反应安全范围。

	舒尼替尼*				索拉非尼**		
	最低有效剂量	28 天毒理试验 (NOAEL)			最低有效剂量 (裸鼠)	28 天毒理试验 (NOAEL)	
		大鼠	猴 1	犬		大鼠	犬
剂量 (mg/kg/day)	20	< 2.5	5	无信息	10	< 1	< 10
暴露量 (AUC) (ng.hr/mL)	~20582	< 1226.3	1109.4	无信息	36058.5	< 12000	< 17167
按体表面积折算等效剂量 (mg/kg, vs 小鼠)	N/A	5	20	无信息	N/A	2	68
安全窗 (vs 剂量)	N/A	< 0.25	1	无信息	N/A	< 0.2	< 0.68
安全窗 (vs AUC)	N/A	< 0.6	< 0.54	无信息	N/A	< 0.33	< 0.47
临床剂量 (mg)	50, 每日一次, 用药 4 周停药两周				400, 每日两次		
临床暴露量 (ng.hr/mL)	1296+ MTD: 50 mg 每日一次				47, 780+ MTD: 400 mg, 每日两次		

### 2.7 毒理试验周期要和临床试验周期相匹配

重复给药毒性试验的推荐期限通常与拟定临床试验的期限、治疗适应症和范围有关。原则上，采用两种哺乳类动物（其中

一种为非啮齿类）进行的毒性试验的期限应不短于临床试验期限，直至达到推荐的重复给药试验的最长周期。

根据目前的相关法规，创新药物多先批 I 期临床，这个阶段

多为单剂量爬坡的安全性研究，临床前的毒理数据对支持临床首剂剂量设计至关重要，这个阶段的人体 PK 一般为数个半衰期的重复给药，很少连续给药超过 4 周，对于临床拟天天给药的药物连续给药 4 周的重复给药毒性研究足够支持临床试验。

长毒试验给药期限越长，毒理的 NOAEL 剂量一般越低，根据剂量设计首剂剂量会增加临床试验的风险（如首剂过低，增加病例数量，II 期出现安全无效的可能性增加）。

每期长期毒性试验内容应完整、规范，不可用长期毒性试验的中期报告来支持临床试验。

### 2.8 毒理研究外推人体时需要注意事项

对临床用药人群广，治疗一般性疾病的药，安全窗非常重要；一定要发现 NOAEL，尽可能发现死亡剂量及靶器官；对“无毒”的药首先要考虑是否在体内暴露；不要轻易用动物个体差异解

释异常数据，应对异常数据进行合理的解释。无统计学意义可能有毒理意义。

### 支持药物临床试验

最长临床试验期限	重复给药毒性试验的最短期限	
	啮齿类动物	非啮齿类动物
≤ 2 周	2 周	2 周
2 周~6 个月	同临床试验	同临床试验
> 6 个月	6 个月	9 个月 <sup>1,2</sup>

### 支持药物上市申请

临床拟用期限	啮齿类动物	啮齿类动物
≤ 2 周	1 个月	1 个月
2 周~1 个月	3 个月	3 个月
1 个月~3 个月	6 个月	6 个月
> 3 个月	6 个月	9 个月 <sup>1,2</sup>

## 总结

总之，非临床安全性研究的地位和价值是通过分阶段支持临床试验这一最终目的得以实现。毒理学研究为临床提供首剂剂量和最大耐受剂量设计的依据，为临床不良反应提供观察指

## Summary

标，为临床设计充分考虑种属差异、关注重要靶器官毒性提供支持。要假定人是对毒性反应最敏感的前提下设计方案，最大限度的保障人体实验安全。

## 参考文献

[1] ICH.M3(R2) 药物进行人体临床试验和上市许可申请的非临床安全性研究指导原则. 2009.  
 [2] 于春荣, 竺红远, 王庆利. 直接抗丙肝病毒新药的致癌性研究评价 [J]. 中国新药杂志, 2017,26(1).  
 [3] 戴学栋, 孙涛, 黄芳华, 王庆利. 改良型新药非临床研究的一般考虑及需要关注的问题 [J]. 中国新药杂志, 2017,26(18).

## References

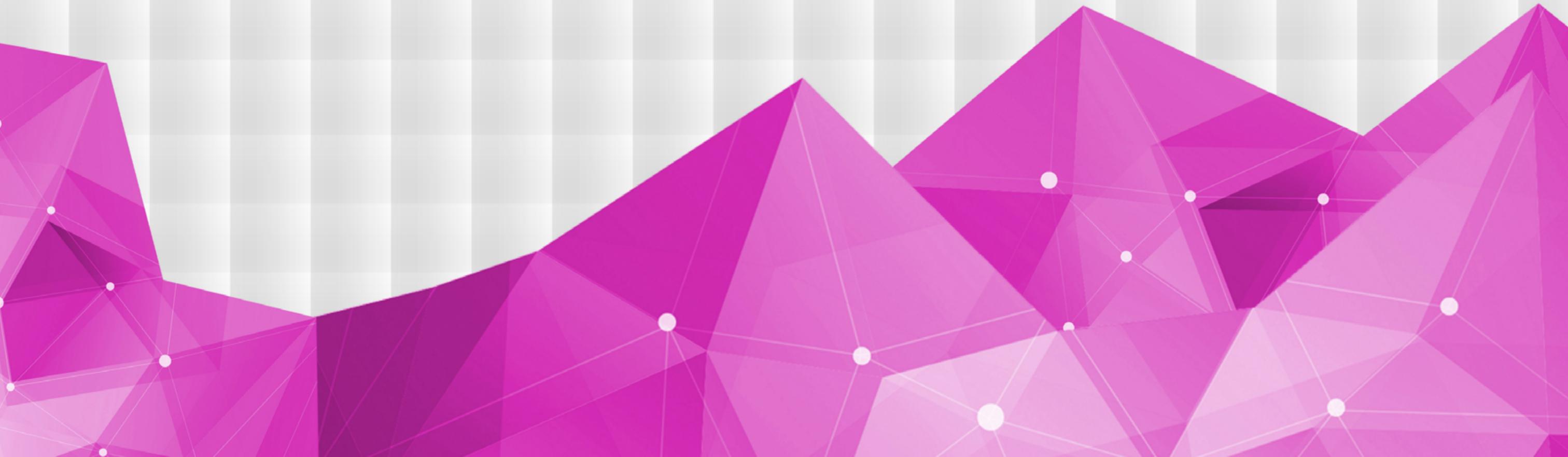
[4] 彭健. 创新性药物非临床安全性评价的基本要点 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19 (24).  
 [5] FDA. 人体首剂最大安全起始剂量的估算. 2005.  
 [6] 闫莉萍, 孙涛, 王海学, 王庆利. 生物制品首次临床试验起始剂量拟定的一般考虑 [J]. 药物评价研究, 2017,40(8).





# 新人报到 THE FRESH

Haisco  
Pharmaceutical Group



# 新人报到

NEW



**任豫霜** | 川海质量保证部  
——验证管理员

立志欲坚不欲锐，成功在久不在速。



**徐小浩** | 川海物料部  
——副经理

在你努力的时候，不要急着要求回报，成功的过程是漫长而艰辛的。



**王志刚** | 川海合成二部  
——合成工艺研究员

很高兴能来海思科大学学习修炼，在未来的工作和学习中请大家多多关照！



**魏超** | 药物警戒部  
——药物警戒经理

人生如逆旅，我亦是行人。



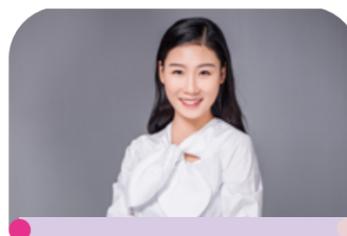
**袁洪媛** | 新药评价部  
——新药评价研究员

逆风的方向更适合飞翔。



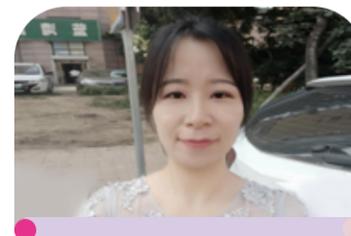
**常繁** | 川海合成一部  
——合成工艺研究员

要敢于面对挑战、做事要认真负责。



**章诗婕** | 人力资源中心  
——招聘专员

人生的意义不在于拿一手好牌，而在于打好一手坏牌。



**李淑盟** | 沈海采购部  
——文员

我奔赴梦想，我热爱生活，向阳而生！



**张雪慧** | 沈海审计监察部  
——审计监察专员

活在当下，just do it！



**王鑫磊** | 辽海（沈基）质量保证部  
——QA

只有把握住机会才能成为更好的人。





# 言值担当

## OUR WORDS

Haisco  
Pharmaceutical Group

# 远程办公的一些思考

文 / 集团制剂研究一部 许载阳

庚子鼠年开局不利，新冠病毒（COVID-19）在极短的时间里席卷全球，限制了近一半人口的流动。在这个艰难的时刻，各行各业各种线下的工作均受到了不同程度的影响。时局岁艰，更需砥砺前行。在“重启”之后，积极复工也彰显了公司的社会担当。计划要推进，项目要继续，线上办公成为了一种可替代的选择，但也要求我们在家办公时仍需保持着高效率。笔者整理了一些远程办公的小细节，供大家讨论和指正。

## 一、“我写”非“我说”

语言是学问，说话是艺术。讲述的过程中，一部分信息是通过语气和面部神态传达出去的。远程办公时，如果口述文字不进行加工就直接发送，可能会让对方的

理解出现偏差。假设一个情景，张三对下属李四发了一条“以后项目计划书的格式可不能这么混乱了”。李四是个敏感的性格，看到留言之后以为领导勃然大怒，一整天的工作都提心吊胆，晚上觉也没睡好，第二天开会直打瞌睡。数日之后，李四才旁敲侧击地了解到，张三当时只是想温和地提醒自己，计划书的格式问题也并没有造成时间和物资的损失。为了增加表达的准确性，我们可以有意识地将语气也融入文字里。例如最初张三可以说“以后项目计划书的格式可不能这么混乱了，虽然这次只是用于内部交流，但一个清晰的格式会节约每个人的时间，是吧[表情符：微笑]”。

讲述转换成文字的另一个变化，是文字通常更精

简——毕竟打字比说话慢多了。被精简掉的这一部分，可能是讲述者的思维情景或其面临的客观情况。例如，监察部发现某一药品的使用账目与存量不符，于是致信实验部：“请尽快整理XX药品最近一年的购买和使用情况，谢谢！”。由于信中未提及整理的目的和原因，实验部很可能将批号，金额，代理商等不相关的信息也进行统计，无形中增加了工作量。

所以，每当我们编写一条工作信息时，可适当当地对其进行核对，确保文字正确表达了自己的想法。

## 二、“网飞”的文件

集中办公时，定稿的文件直接打印分发，与电子版的草稿很难搞混。更新文件时只需要将新版本打印，在分发的同时收回旧版即可。远程办公推动了无纸化，正式文件和草稿内容相似，草稿又存在多个版本，需要建立一套命名规则加以区分。例如，将八位数字日期加在文件名后，用以区分其修改的历程。对于更新频繁的文件，可直接在文件名后加版本号（V1,V2,V3.....），必要时还可加上修改人的姓名缩写。大部分同事在家使用的电脑不是公司的那台，当Microsoft office 和金山WPS 交替修改同一份文件时，可能会出现排版错乱，审核人需要特别注意。文件定稿之后，可将其锁定，或直接另存为 PDF 格式，限制进一步的修改。

远程办公无法使用 e-message，文件传输多转用微信。需要注意的是，微信的文件存储是基于本地而非云端（钉钉则不存在这一问题）。比如，张三用微信将表格发给李四，李四由于手机被小孩拿走而仅用电脑端进行接收。一周后，李四外出办理业务，碰巧需要之前那份表格，但此时其手机上已无法下载。总的来说，综合安全性和易得性，公司

邮箱是不错的选择。

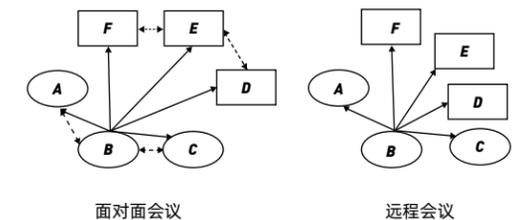
## 三、被“隔离”的讨论者

比在家办公更麻烦的，是在家开会。

远程会议不仅仅是只需要找一间安静的房间，调试好会议软件，再把熊孩子绑起来这么简单。每个人都在不同的空间里，互相看不到对方，所有人的发言通过同一音频通道进行放大。所以，远程会议最常见的形式是所有人听一个人讲（详见图例）。

由于与会人员无法现场进行临时的沟通，会前准备得越充分，开会效果将越好。会议主持人是全场的 MVP，需要提前列出会议议程。在此基础上，主持人还需要提前通知相关人员准备好会议资料。万一什么资料找不到了，发言人这边手忙脚乱地找，其他人就只能对着电话发呆，非常浪费时间。

对于研讨型的会议，主持人可以事先草拟一个发言顺序，鼓励所有人多多参与讨论。远程研讨更容易出现集体冷场的局面，这是因为人在独处时会产生“旁观者效应”，所有人都以为自己不说话也没有问题，总会有人参与讨论的。“旁观者效应”会随着参会人员增加而愈发严重，是主持人需要特别关注的地方。



图例：面对面会议及远程会议的沟通模式（矩形和圆形分别指代不同小组的同事）

正如不少 IT 人士的看法，下一次生产力的大发展一定是传统工业与互联网的融合。远程办公或许是这一融合的一部分。在这次旷世大隔离的背景下，如果我们能利用现有技术，进一步提高每个人的效率，将会使整个团队具有更高的竞争力。正如 “What doesn't kill us will make us stronger.”



# 关于工作计划的一些思考

文 / 川海总经办 徐勤元



“ 俗语有云：好的开始是成功的一半，同样，  
在职场中工作完成得好是从好的计划开始。 ”

现在是一个注重效率的时代，有时候效率就意味着利润。刚刚入职的年轻人或职场经验不足的人容易犯一个毛病，为了提高完成工作的速度，只要接受任务，就立刻着手去做，从来就没有工作计划。在他们的思想认识中计划只是形式化的东西，他们相信计划赶不上变化，有一个大概的思路就可以着手去做，遇到问题了随机应变就是。

这样想问题的人可能有几种情况，一种是他们所接受的任务目标明确，所需资源较少，一个人或者 2、3 个人短时间内就可以完成；一种是这个任务以前做过很多相似的，有丰富的经验，且复杂度不高。这两种情况不做计划或只做简单的计划确实对工作造成的影响不大。但如果是下面两种情况则很有可能导致工作完成不了或质量不高。一种是从思想上就不认可做计划，认为这是一个浪费时间且无用的工作；另一种就是盲目自信，抱着兵来将挡水来土掩的心态，认为自己可以处理一些变化。这两种情况就是我们需要讨论的焦点。

那么，首先到底什么样的工作需要做计划呢？

这个工作应该至少满足以下情况 3 点或 3 点以上：

- ① 工作涉及人数较多，至少 3 人以上；
- ② 工作需跨部门合作，至少 2 个部门以上；
- ③ 工作需要一定的时间才能完成，至少 1 周以上；
- ④ 工作需要一定的预算，至少 1 万以上；
- ⑤ 工作存在一定的不确定性；
- ⑥ 工作存在失败的风险。

其次，为什么要做计划呢？有的人会觉得，我其实有计划，只是都在我脑子里，不一定要写在纸面上。这其实是对计划比较片面的理解，才会形成这样的思想。那么计划到底有什么作用呢？

计划的第一个作用是帮助你梳理完成工作的思路，当你接受一个需要跨部门协作、耗时较长、花费较高、复杂度较高的任务时，你需要通过计划的模板辅助你思考。比如通过撰写工

作背景，让自己清楚做这件事的现实情况是怎么样的；通过撰写工作目标让自己明白达到什么结果这个任务就算完成了；通过工作任务拆解，让自己明白要完成这项工作有哪些步骤，每个步骤的逻辑关系是怎样的，等等。撰写工作计划的过程就是自己系统思考的过程，思考得越详细，越全面，工作开展起来就越顺利。这个作用一般职场人都理解。

计划的第二个作用是通过书面的工作计划让所有参与的人员都明白所参与工作的目的、意义以及不同人员的分工及责任。这点尤为重要，当一项工作是多人参与的时候，如果分工不明确，责任不清晰，做起来就可能出现一些工作无人负责的局面。而且参与工作的人往往不是全职参与，他们也有自己的工作任务，计划中明确的分工、时间顺序也方便他们安排自己的工作任务。

计划的第三个作用是方便领导的审批。这样的工作一般是需要一定预算的，且存在追加预算的可能性。一个好的计划就是一次风险评估，使领导能从计划中评估获益与风险，这样才能更有把握地批准预算。

计划的最后一个作用往往被人忽略，就是工作完成后的复盘。当完成一件工作后，一定要复盘，而计划就是复盘的依据，当时的计划和最终结果的对比和分析能给我们带来很多的经验或教训，给我们下一次的工作带来很多的启发。无论此项工作成功还是失败，复盘对我们来说都是额外的收益，没有计划则无法进行复盘。

## ● 那么如何做工作计划呢？

首先，是对所做工作背景的深入了解，必要时可以通过一些试验进行验证。举个例子，我本人的专业是药物化学，在一家制药企业工作。做药品的同行都清楚，生产药品是要符合 GMP 要求的。每一家药企都在不断提升自身 GMP 的管理水平，以保证持续地生产出质量符合要求的产品。GMP 是一个庞大的体系，涉及人员、厂房设施、物料、环境、文件记录等多方面的管理。这里仅举其中一个小项，物料及成品的存放。做药的朋友们都知道，制药所用的原辅包材储存的房间需控制温度和湿度。我个人所在的是成都地区，成都是一个湿度很大的城市，湿度的控制是一个难题。当接受到这样的工作时，首先要搞清楚的就是房间的湿度是怎么来的。湿度就是一定温度下空气中水汽的含量，对于一个密闭的库房来说，水汽来源只能是通过一些与外界环境相通的缝隙处如窗、门、通风口等。如要证实

分析是否正确，只需要做一个简单的对比试验，找两个面积相似的房间，一个房间把门、窗、通风口密封或加干燥剂，另一个房间什么都不做，然后用温湿度记录仪记录一段时间就能验证自己的推测。举这个小例子主要是想说明，在你开始着手一项工作的时候，一定要仔细做好背景调查，通过一些试验、数据仔细的分析现状。只有这样你才能找出根本的问题，这样才能明确你的工作目标。

其次，做好了背景调查及分析之后，就是确定工作目标和范围。有很多工作之所以到后来进行不下去，不断追加预算，时间一再延迟，就是因为工作的目标和范围不清晰。任何工作绝对不可能解决所有问题，而且在工作进行的过程中还会引入新的问题。因此一定要结合背景确定我们工作的目标和范围，在开展工作以后，非特殊情况尽可能不改变工作目标和范围。工作范围之外的即使确实是问题，也要视而不见，只完成工作范围之内的事情。好的工作目标和范围则至少包含几个要素：所要达到的结果一定要提炼出指标，且最好是可统计计算的数字，也可以是一个范围。如果不能定量，定性也要通过设计一些打分表来衡量。一定要有时间表和预算，超出计划时间和预算的工作一定要慎重。

接下来就是实施方案了，这个没有固定的模式，但至少应包括人员及分工，工作分解，各阶段工作时间计划及终点标志，可能的风险及应对措施等。具体工作具体分析，以简单、明确、有逻辑为要领制定即可。制定的实施方案最好与工作相关部门主要人员进行充分讨论，大家签字确认。

最后一点可能很多人会忽略，就是在计划阶段就讨论清楚绩效。任何工作都是有付出的，而大部分工作最终的成果可能仅有一部分人享受却需要很多人参与。如果不在一开始讲清楚工作完成后如何分配绩效，就很难调动那些成果享受较少部门的积极性。这样可能造成工作的开展过程中，部分成员无法保持专注和必要的时间，这样对工作的进度和质量都是不利的。所谓“亲兄弟，明算账”，一开始就把账算清楚没有坏处。

以上是工作计划制定的一些思路，而真正结合工作实际做出一份好的工作计划需要花很多的心思，但磨刀不误砍柴工，前面花的心思越多后面遇到的问题就会越少。同时，一份优秀的工作计划也会增强领导及参与人员的信心。信念、团队思想、信心，这些无形的东西无法评价，但他们对工作的作用是任何人都无法否认的。

# 信息时代更应该保持思想之独立 ——浅谈《娱乐至死》

文 / 集团人力资源中心 刘智健

可能成为现实的，是赫胥黎的预言，而不是奥威尔的预言；毁掉我们的，不是我们所憎恨的东西，而恰恰是我们所热爱的东西。

20 世纪后半叶，美国的印刷业逐渐没落，电视业崛起，电视改变了公众话语的内容和意义；政治、宗教、教育和任何其他公共事务领域的内容，都不可避免的被电视的表达方式重新定义，甚至包括竞选总统的条件似乎都因此有了条条款款。

电视媒体的盛行，使得人类的思考空间被大幅挤占了，使得人类的思维方式变得扁平 and 浅层。电视媒体将各种各样的信息，无论是严肃的还是轻松的，无论是国家大事还是街边小事，都以娱乐化的方式表现传达给了受众。这些信息较之以往，我们

从书本、报纸或者其他的媒介中获得的，更加直观、简单、明快，易于理解。人类会很容易地接受这样的传播方式，并在不知不觉中开始依赖这样的传播方式，并将之作为一种生存方式。人们失去了过去的思考方式，因而波兹曼在他的《娱乐至死》一书中表达了这样一种观点：这样娱乐化的生存方式会使得人类变成娱乐至死的物种，这样的生存方式会带来人类灾难。

随着时代的发展，我们的生活中已经不光存在着电视这样一种过度娱乐化的媒介。网络，以及由网络衍生出现的各种新兴媒介充斥着我们的生活。事实上我们这一代人都注定自出生起就与电视，电脑等新型媒介常伴。我们从来没有怀疑也从来没有

思考过为什么我们天天坐在电视机前、电脑旁或是拿着手机上网。我们习惯从这里看新闻、上 QQ、发微博、打网游、从网上购物，我们理所当然地认为电脑和电视是我们获得信息、收集信息、分析信息、发布信息的最佳媒介，因为整个社会都是这样的。然而读完这本书才发现，这本书所倡导的观点和我们的截然相反，认为信息时代很可能是人类文明衰败的标志。很多人会说：难道不上网不看电视，天天只看报纸和书籍就代表人类文明的进步？其实不然，此书作者所谓的“进步”并不是科学技术的进步，而是人类思想的进步。

那到底哪一种进步才最符合人类发展的利益呢？看这本书前，我理所当然认为是科学技术的进步，但看完后，则明白了后者才最符合。很多人会觉得“思想”是很抽象的，没有根底的东西，而科技则不同，看看现在的智能手机、平板电脑以及 VR、AR 一类的新兴技术，我们能发现：科技是可以触摸的。这种想法其实是忽略了发展科技的目的和控制科技的力量即思想。而现在的社会，正是人们过分盲目追求科技的日新月异，却忽略了这些变化给我们带来的致命伤：思想的退化。这又反过来印证了赫胥黎的那句话：毁掉我们的，不是我们所憎恨的东西，而恰恰是我们所热爱的东西。

在印刷机统治下的世界，文字是人们获取消息和远程交流的最重要的途径，所有的信息必须以纸张作为载体，以文字作为工具进行传播。在那个年代，阅读文字是每天的必须，也是社会的主流，所有的思想都必须以精炼的语言，准确的逻辑和巧妙的修辞进行文字化，否则根本没有受众。当时，也就是 15 世纪至 18 世纪中，由于文字这种“阐释文化”的盛行，社会非常崇尚理性思维和客观分析，人们为了获取关于外界的许多信息而或主动或被动地去钻研文字与语言，因此，在 18 世纪才有了以理性主义为主导的欧洲启蒙运动，从而推动了后来的欧洲资本主义革命。由此可见，印刷机作为一种文化传播的媒介，其影响力之巨大。

当今年代，网络的娱乐化程度较电视是有过之

而无不及。有时候，网络和电视是同步的，有时候网络的信息比电视更具有灵活性，鼠标轻轻一点随处就是链接，我们无法去过滤，因为被吸引，所以被埋没。大量必要的非必要的信息充斥了我们的脑袋，我们习惯性地接收了所有信息却不过滤。我们看到了娱乐，感到好笑。那就笑吧，笑声中，头脑就被冲刷了，变得麻木了。

过去的人们通过分析语言而取得思维的进步，通过大量阅读来形成理性客观的思维方式；现在的人们获取信息的方式有很多，但是基本都不需要自身的再加工或者提炼，信息就好像嚼过的食物一样，送入婴儿的口中，而我们沉醉于做这样的婴儿。我们开始觉得读书看文字很吃力，写字就更吃力了。我们开始本能的寻求最便利的方式来了解世界而不求深思。当我们阅读古人的文章，我们会感到十分深奥。想来不是古人故意写得深奥，而是今天的我们早已没有了古人钻研文字的良好习惯，而是习惯了用简单娱乐的方式去阅读。

再者，以前的信息传播以内容为王，即使成本高价格贵，需要的人也大有人在。而如今传播的速度大有代替内容的趋势，只要能快速传播，即使充满了垃圾信息也有人去买去看。信息以奇快的速度不断更新，以至于我们根本没有时间去分析和洞察信息的实质。

信息时代，需要的是我们对有效信息的挑选和对垃圾信息的过滤。我们不应沉溺于大量垃圾信息无法自拔。任何媒介都是为我们服务的，媒介应该是承载信息让我们了解世界，而非主宰我们的日常生活。不要让媒介控制我们的思想，不要变成被动接受的木偶娃娃。

波兹曼对于资本主义的文化曾忧心绝望之至：“如果文化生活被重新定义为娱乐的周而复始，如果严肃的公众对话变成了幼稚的婴儿语言，总之人民蜕化为被动的受众，而一切公共事务形同杂耍，那么这个民族就会发现自己危在旦夕，文化灭亡的命运就在劫难逃。”这话对于今天的我们，仍然有警世之用。



# FORWARD

## 无名之辈 向阳前行

文 / 集团制剂研究一部 李小平

人们常说“不以言举人，不因人废言”，但更多的时候，却总是不由自主的爱屋及乌。因为喜爱《胡广生》这首歌的旋律歌词唱腔音色，在单曲循环多遍后，假期又去重新阅了电影《无名之辈》。相比之前走马观花的观影，这次因为有歌词的铺垫，根据歌词内容去结合剧情，对电影有了更深的理解，自己也有了更深的感悟。

整个电影虽然采用的是多线程的叙事方式，但讲的故事其实很简单。

第一条线：两个自诩悍匪实则是“憨匪”的大头和眼镜，进行了一次愚蠢的打劫后，逃避追捕，躲进了瘫痪而生活不能自理的马嘉旗家中。

第二条线：马嘉旗的哥哥马先勇，当年因为酒驾，导致妻子死亡，妹妹瘫痪，自己也被逐出协警，一直心怀愧疚，想给妹妹补偿，也一直想证明自己其实没有那么混账。

第三条线：地产开发商高明（敢问路在何方的大佬）因破产欠钱跑路，导致被人办追悼会讨债。这条线比较弱，主要是为了引入其子盗枪的支线。

因为一把土猎枪，将三条线连在了一起，几方人员的命运最终也纠缠在了一起。但电影的主线还是第一条线，即眼镜与马嘉旗的故事。

眼镜胡广生，就像偷电瓶车的“窃格瓦拉”，想法单纯而天真，觉得通过自己的努力就能够换个活法，出人头地，而他“干大事，做大做强，再创辉煌”的方式就是不断地持枪抢劫。

马嘉旗，因为身体的巨变，沉重的打击可能造成了一点心理扭曲，性格彪悍而毒舌。但因瘫痪不能自理，这样的生活方式不断挑战着她的尊严底线，折磨着她的内心。

胡广生和马嘉旗二者都在试图维系自己脆弱的尊严，

所以最懂马嘉旗的只有胡广生，最懂胡广生的也只有马嘉旗。

就如歌词所述：

你认得我吗

跟我说那么多句。

你要哩尊严

我熟悉。

所以在马嘉旗求他们“帮忙”“做好事”时，大头不懂，他认为这是“sha人”，而胡广生懂，他的回答是“我帮你”。

正如喜剧的内核是悲剧。大家即便只是想给马嘉旗简单的拍一组照片，留下一点美好回忆，却是那么的艰难，那么的狼狈，就是所谓的笑着笑着就哭了。不过还是不能太丧，有些人有些事只要坚持下去，就会柳暗花明。就如剧中路与桥的讨论：

为什么会有桥？

因为路走到头了。

桥也是路。

过了桥，就翻篇了。

最后，虽然根据剧情及歌词的暗示，胡广生应该“走了”，但导演还是给了一个大团圆的结局。

马嘉旗解开了心结，重拾了活下去的勇气，对生活有了新的憧憬。

马先勇虽市俗狡黠，但也完成了救赎，终获得了女儿妹妹的原谅，也获得了重回协警的机会。

胡广生，是幸运的也是悲剧的，悲剧的是再一次被命运捉弄，尊严再一次被无情践踏，幸运的是被及时悬崖勒马，没有滑入更深的深渊。

---

2020年新冠肆虐，这一年可能是艰难的一年，但是纵有疾风起，人生不言弃。我们仍要满怀希望，向阳前行。青山遮不住，毕竟东流去。雾霾终会散去，阳光终将普照。亦如《乱世佳人》结尾所说：After all, tomorrow is another day !

---





# 魅力摄影

## GLAMOROUS PHOTOGRAPHY

Haisco  
Pharmaceutical Group





# GREAT WALL

望长城内外，惟余莽莽

图 / 集团公共事务部（北京）邹晓宇

# 人间仙境神木垒

图 / 眉海行政部 田蓉





海思科医药集团  
HAISCO PHARMACEUTICAL GROUP



风雨共辉 奋斗同行  
2000-2020 海思科医药集团二十华诞