

ISPE-CCPIE CHINA CONFERENCE 2009

新建注射剂生产厂房

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Kaiseraugst / Switzerland
ISPE-CCPIE China Conference 2009 26.10 – 27.10.2009

Hartmut Schaz

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



Oct 26-28 2009 Shanghai

日程

1. 项目原因/项目历史
2. 项目整体布局/物流基础设施/建设构思
3. 建筑特色
 - 综述
 - 液体瓶装线
 - 冻干粉瓶装线
 - 预冲注射剂生产线
 - 配制/设备清洗
4. 选择**RABS**或隔离器的原因
5. 项目挑战/经验学习/项目情况说明书
6. 录像/联系方式

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



项目原因

- 尽可能延长现有厂房设施的使用寿命
- 扩大产能和降低风险(2线生产指定产品)
- 在一个工厂集中一包和二包工序

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



项目历史

04/2006 开始概念设计

12/2006 定制周期长的工艺设备

02/2007 破土

12/2007 建筑施工结束

02/2009 机械部分完成

07/2009 交付用户 (所用模块的IQ/OQ结束)

04/2009–12/ 2010 PQ 和工艺验证

01/2010–06/2013 在120 多个 国家注册

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



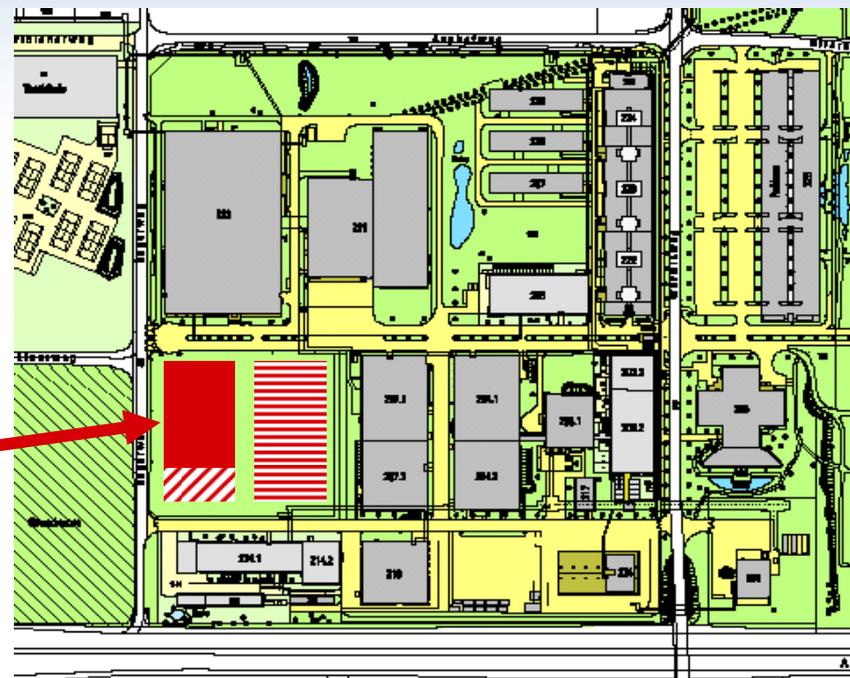
日程

1. 项目原因/项目历史
2. 项目整体布局/物流基础设施/建设构思
3. 建筑特色
 - 综述
 - 液体瓶装线
 - 冻干粉瓶装线
 - 预冲注射剂生产线
 - 配置/设备清洗
4. 选择RABS或隔离器的原因
5. 项目挑战/经验学习/项目情况说明书
6. 录像/联系方式

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



项目整体布局



-  新建厂房
-  厂房扩建预留
-  整体扩建预留

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



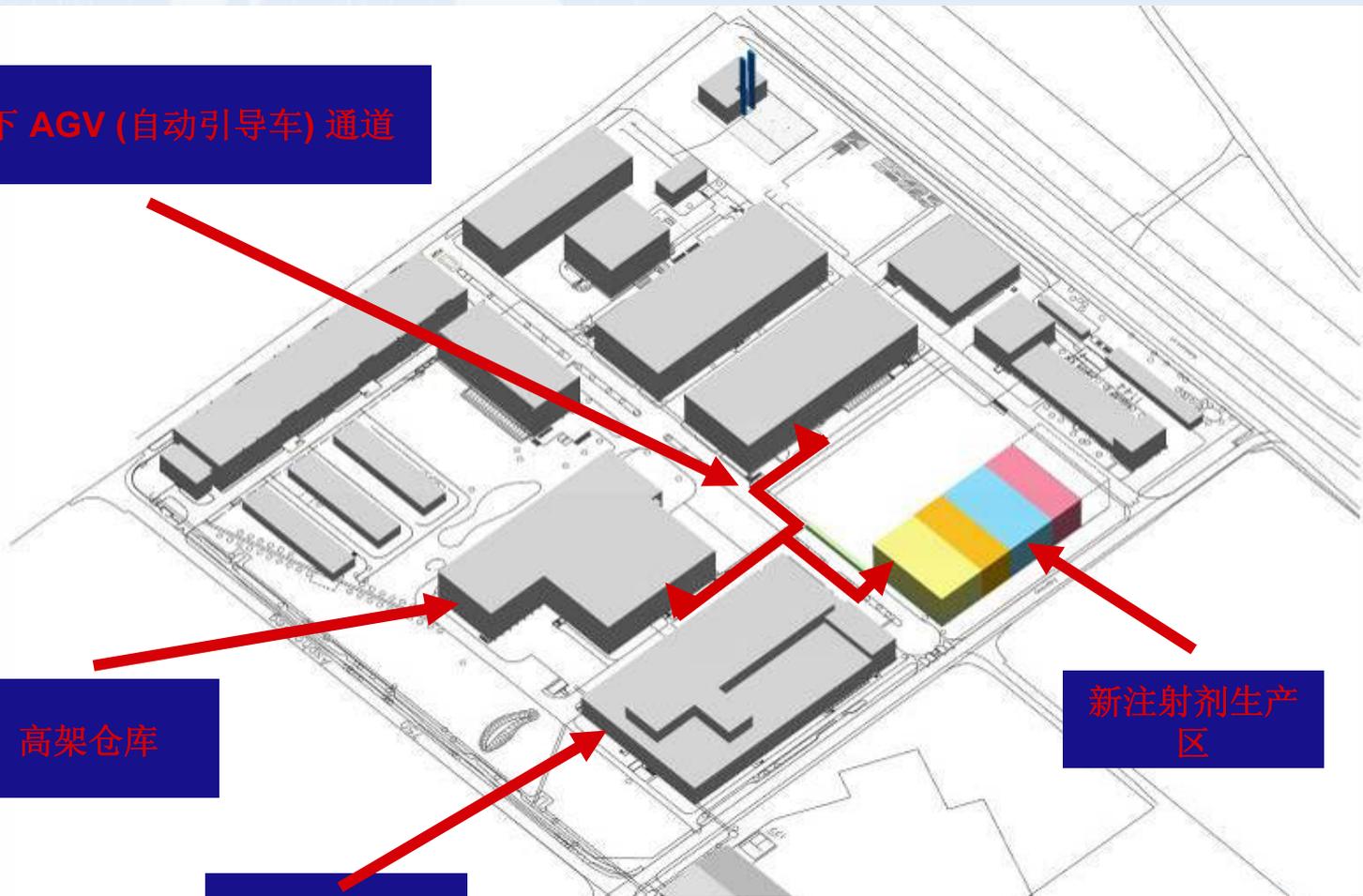
物流基础设施建设

地下 AGV (自动引导车) 通道

高架仓库

二次包装

新注射剂生产区



建筑构思

三层

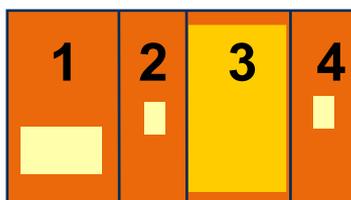


技术夹层:
- HVAC
- 电力设施

CNC级

D级

二层



生产区域层:
1. 冻干生产线
2. 预充液生产线
3. 配制 / 设备清洗
4. 小瓶灌装线

C级

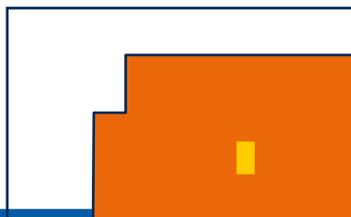
A/B级

一层



支持层:
更衣室, 休息室, 办公室,
会议室和实验室

地下室



支持层:
视觉检查, 培养基配制及原料进出, 冷藏,
瓶塞清洗, 融化

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



日程

1. 项目原因/项目历史
2. 项目整体布局/物流基础设施/建设构思
3. 建筑特色
 - 综述
 - 液体瓶装线
 - 冻干粉瓶装线
 - 预灌封注射器生产线
 - 配置/设备清洗
4. 选择RABS或隔离器的原因
5. 项目挑战/经验学习/项目情况说明书
6. 录像/联系方式

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



模块划分



三层: 技术区

中间层: 技术层

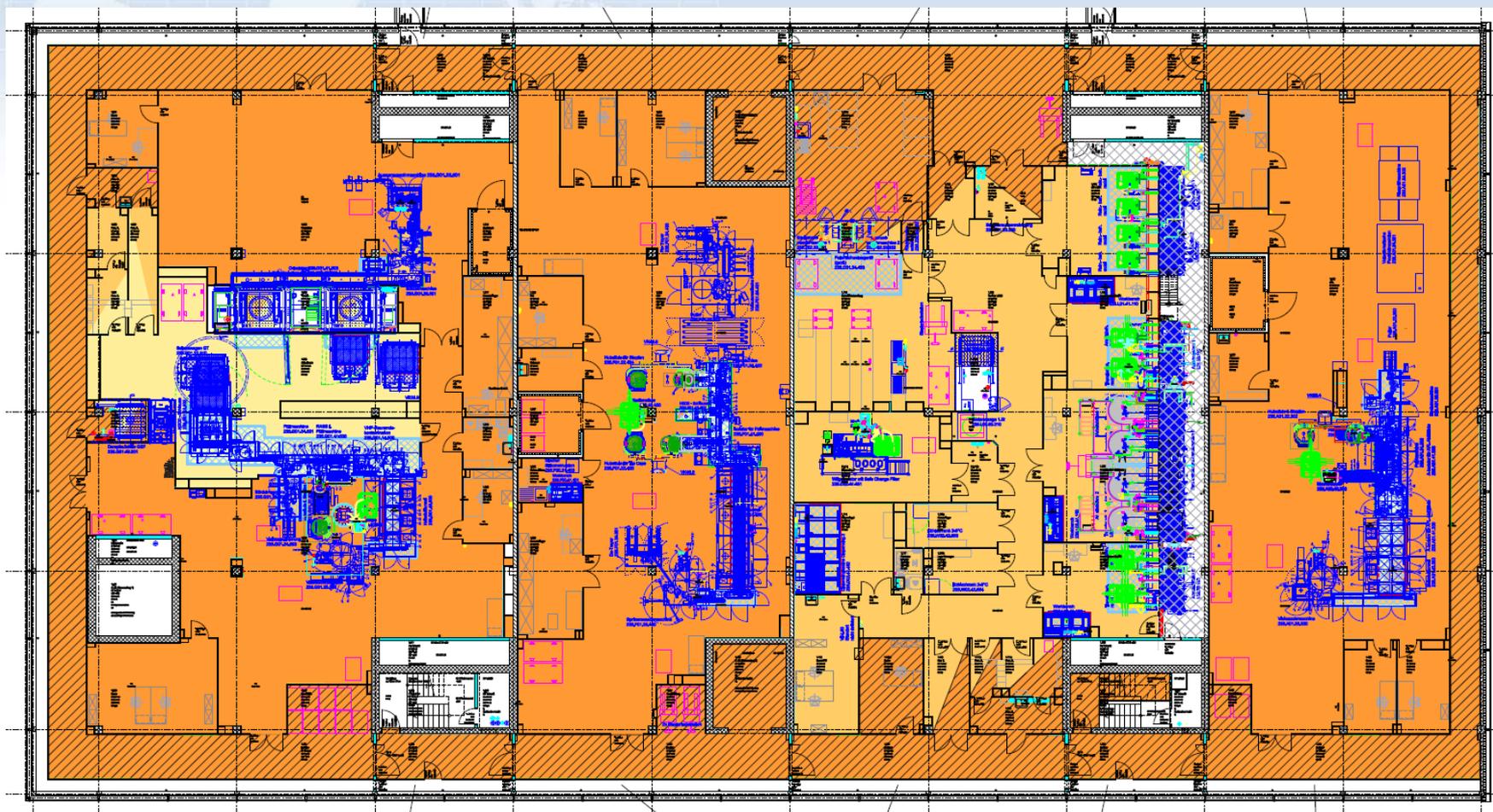
二层: 生产区 (4 个独立的模块)

地下室 / 一层: 技术 & 支持区

OVATION



二层布局



A/B级

C级

D级

CNC级

RING PHARMACEUTICAL INNOVATION



自然光最大化



A/B级

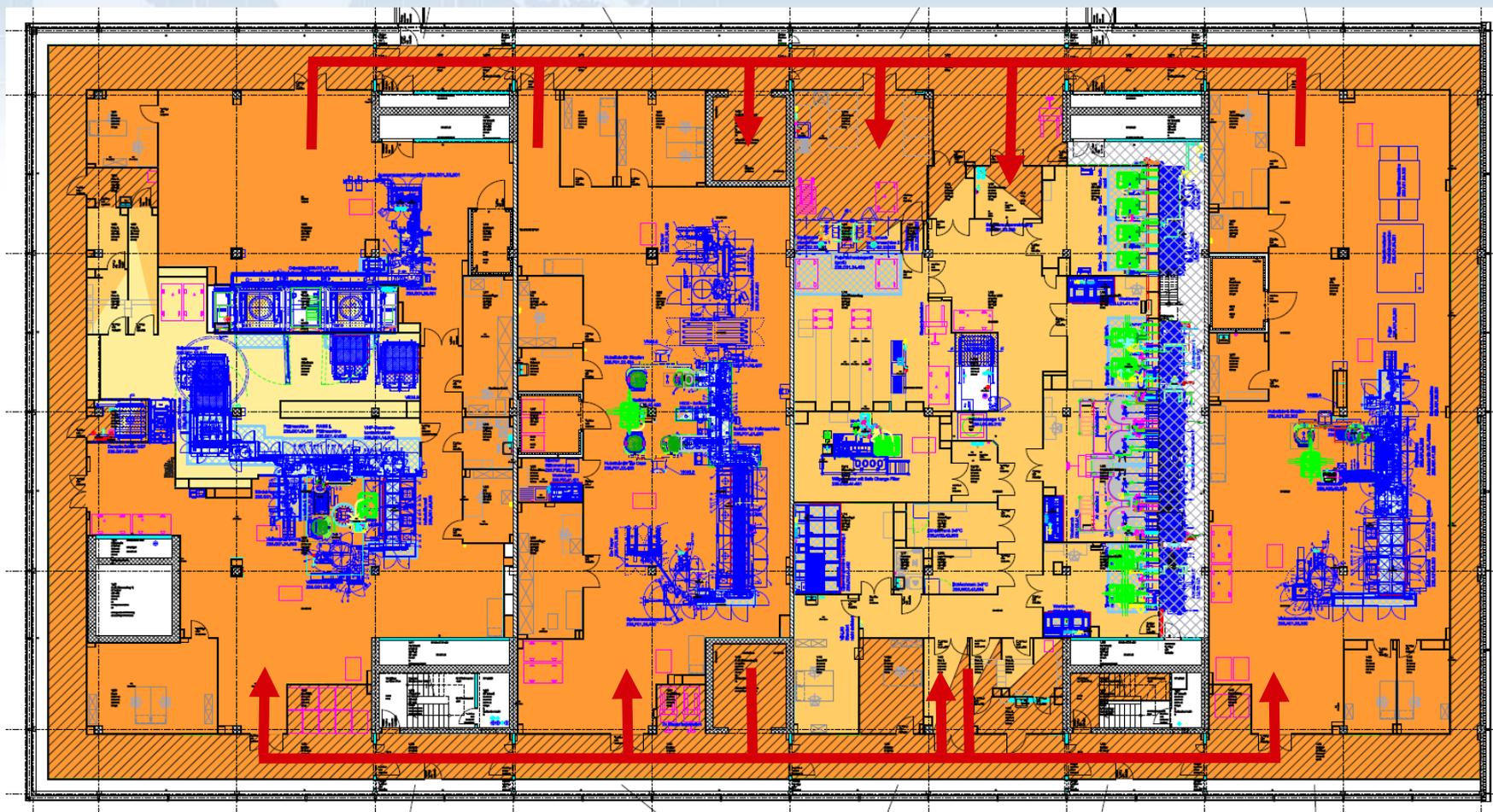
C级

D级

CNC级
RING PHARMACEUTICAL INNOVATION



单向物流



A/B级

C级

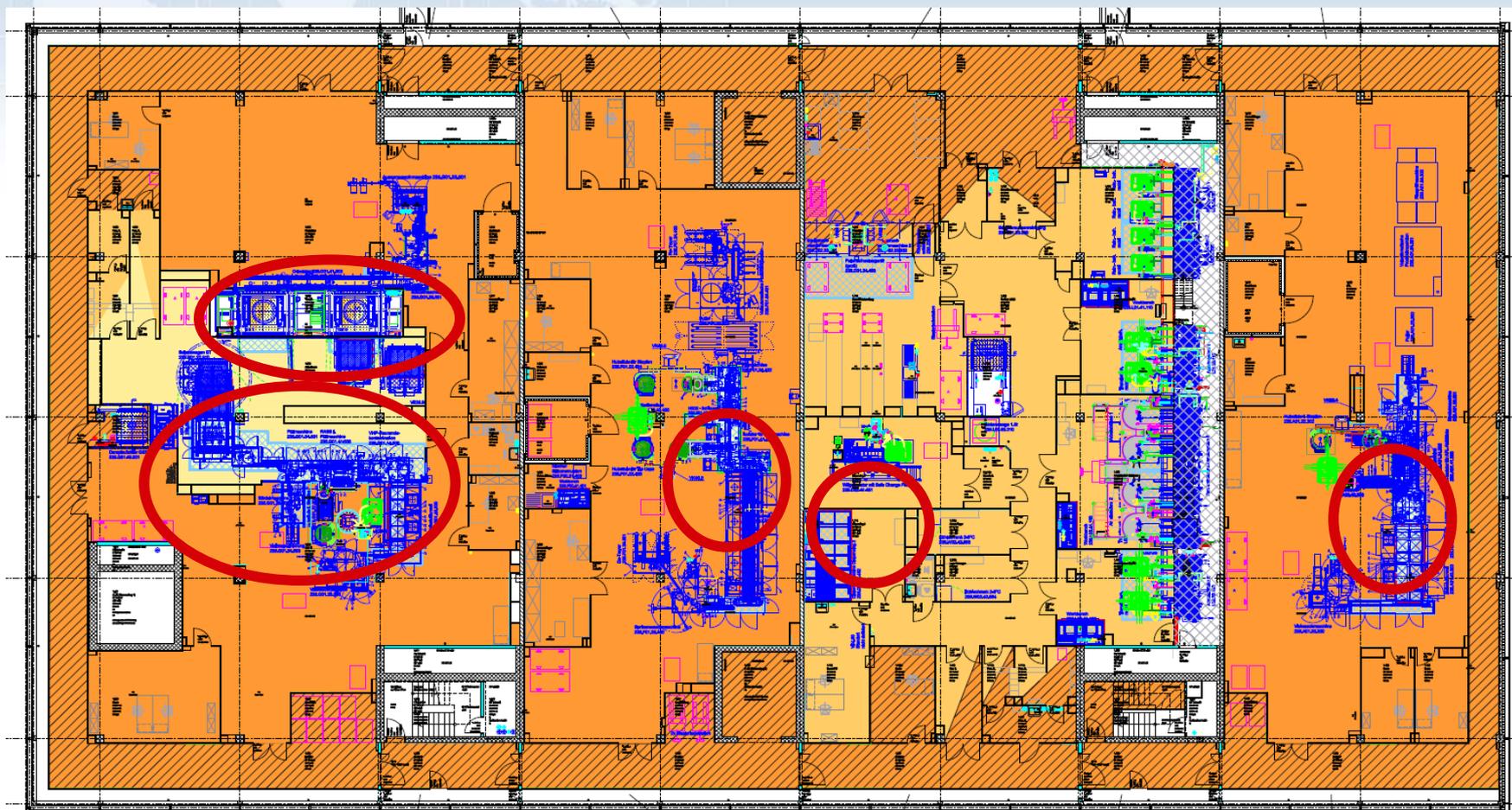
D级

RING PHARMACEUTICAL INNOVATION

GNC级



RABS & 隔离器技术应用



A/B级

C级

D级

CNC级

RING PHARMACEUTICAL INNOVATION



液体瓶装线的特点

- 应用隔离器的小瓶灌装线:
 - 灌装速度在 400 瓶/分钟,用蠕动泵进行灌装,最大3%的称重检查率
 - 完整的产品通道在线 CIP/SIP, 灌装机的小瓶输送能完全蒸汽灭菌。(材质: PEEK)
 - 有检查卷边质量的在线照相机
 - 将小瓶一排排送入除热源隧道
 - 应用带 α/β -端口封闭系统 (灌装液和瓶塞)
 - 使用安全的带鼠洞的玻璃隔离装置对灌装机分割 (进料 / 灌装 / 加盖)
 - 灌装液在灌装时保证低温冷藏(2° to 8° C)
- **100%**使用在线光学照相机和对小瓶的完整性检查

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



液体瓶装线的特点

液体瓶装线的概况



照片方向

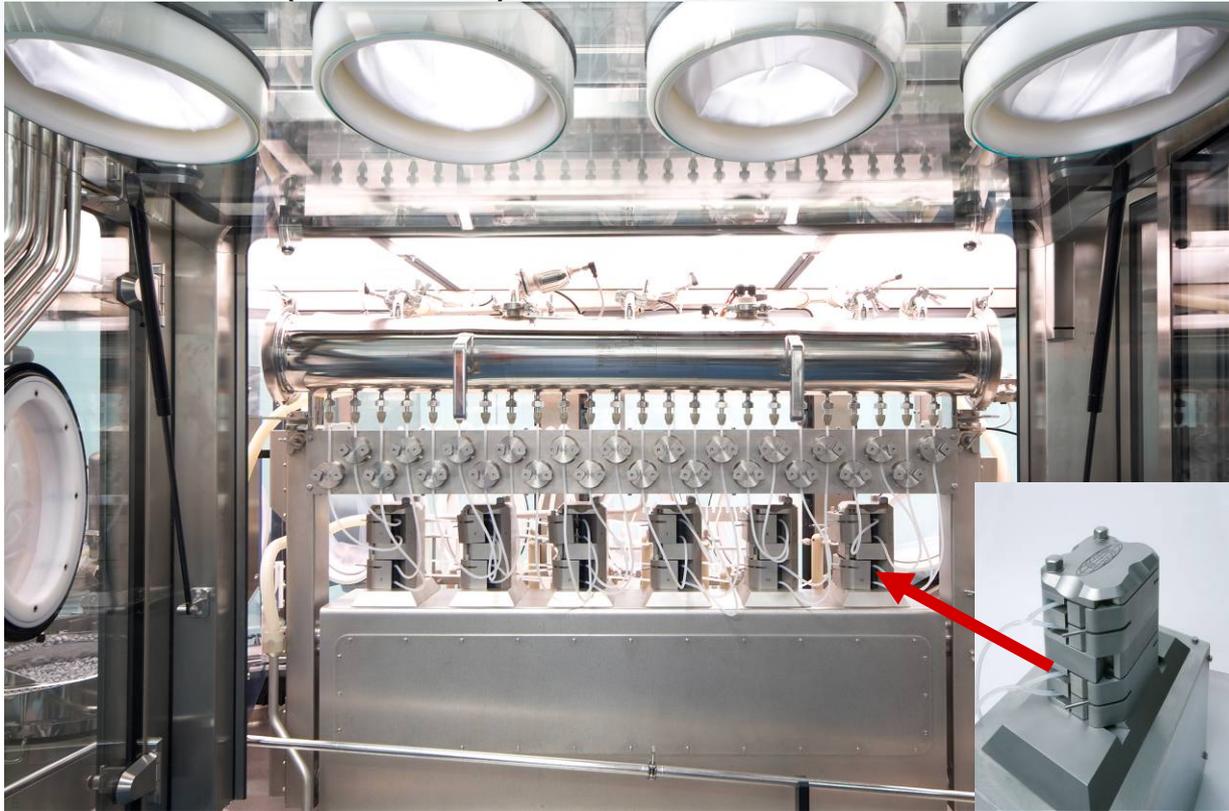


ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



液体瓶装线的特点

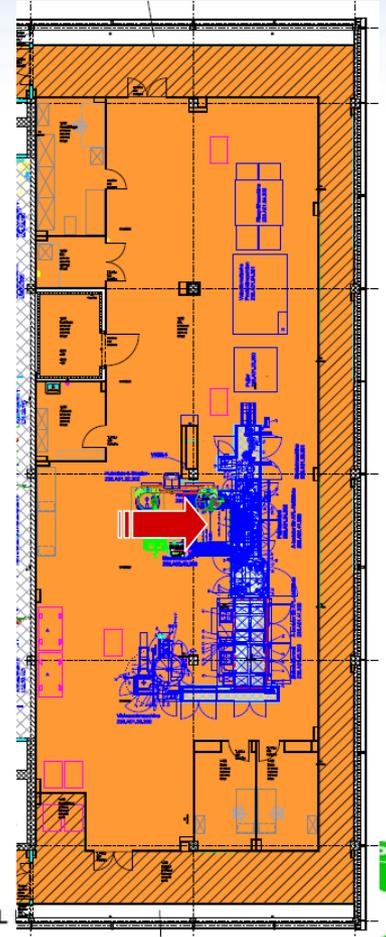
蠕动泵灌装系统 (12 台蠕动泵)



照片方向



ENGINEERING PHARMACEUTICAL



液体瓶装线的特点

灌装机1、2的CIP/SIP系统

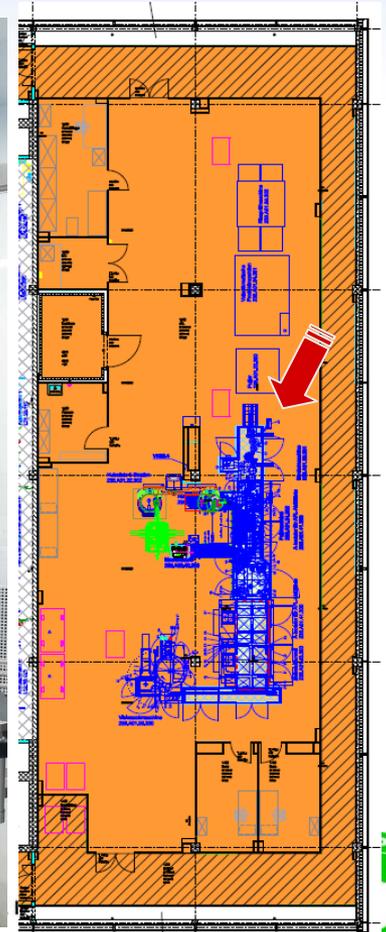


照片方向



液体瓶装线的特点

带有完整的卷边视觉检查照相机的压盖机



照片方向



冻干灌装线的特点

- 装有开放**RABS**的灌装机 (灌装+ 冻干机装载):
 - 小瓶灌装速度在200支/分钟,用蠕动泵进行灌装,100%的称重检查率。
 - 完整的产品通道在线CIP/SIP,灌装机的的小瓶输送能完全蒸汽灭菌。(材质: PEEK)
 - 有检查卷边质量的在线照相机
 - 冻干机卸载,卷边,外部清洁,检查速度在400瓶/分钟
 - 小瓶翻转及吹脱设备,及灌装前灭菌(能够SIP)
 - 灌装液在灌装时保证低温冷藏(2° to 8° C)
- **2台30m²冻干机(垂直通过)完全自动化装载&卸载系统(装载系统:移动的开放式带**RABS**的手推车;卸载系统: 固定的隔离器技术)**
- 小瓶灌装和冻干装载的房间能够用**VHP**消毒。

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION

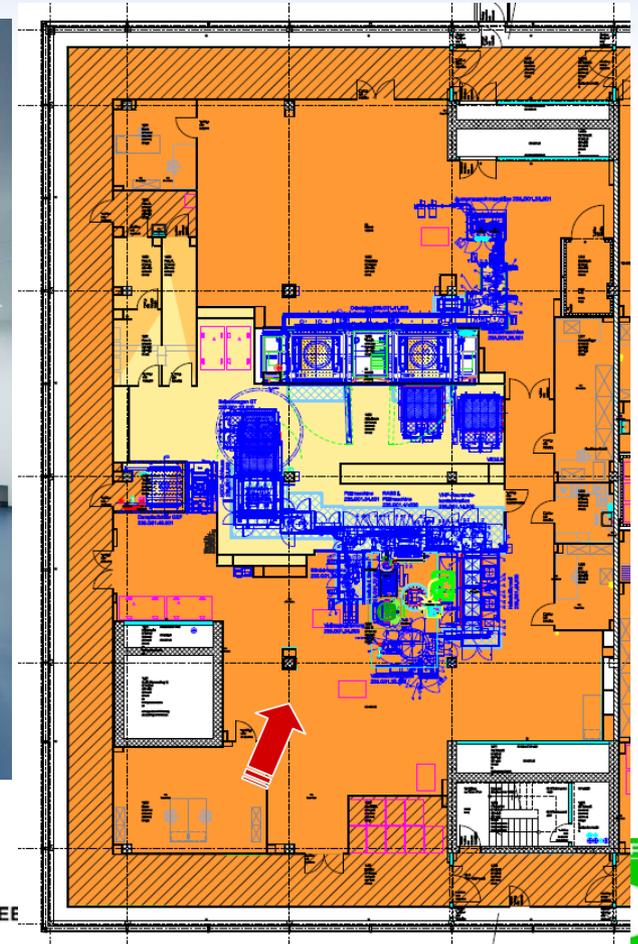


冻干灌装线的特点

第1部分概观: 洗瓶机, 灭菌通道 & 压盖机



照片方向

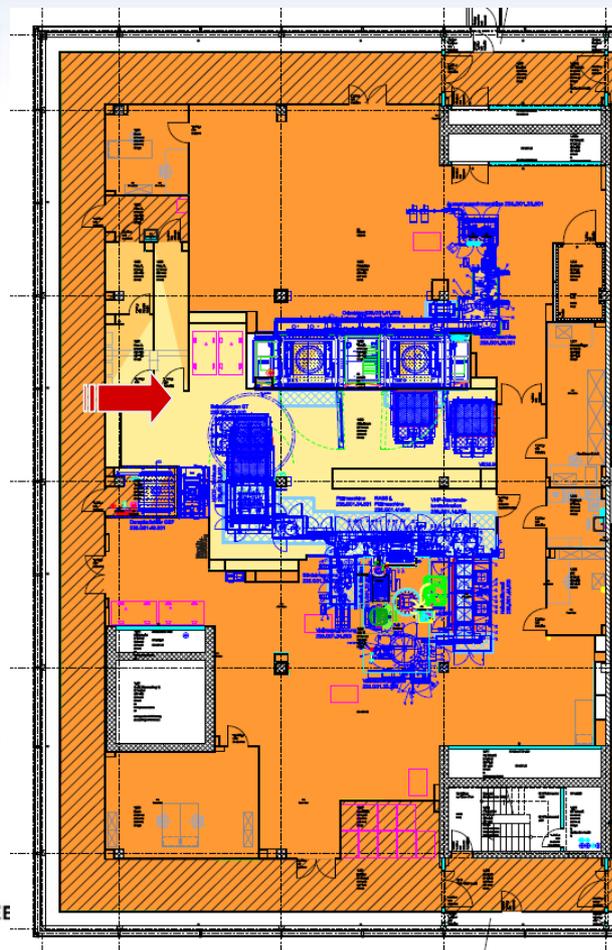


冻干灌装线的特点

第2部分概观: A/B级区域的小瓶灌装机和移动冻干机装载系统



照片方向



冻干灌装线的特点

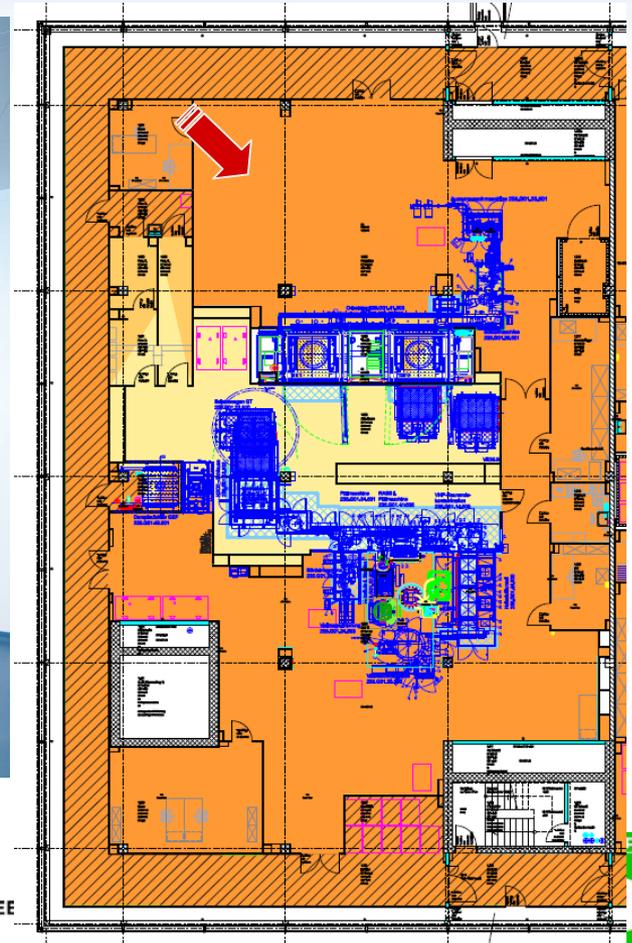
第3部分概观: 冻干机卸载系统,压盖和外部清洁



照片方向



ENGINEER



冻干灌装线的特点

灌装前小瓶翻转设备及内置吹脱站



照片方向



ENGINEER

预灌封注射器生产线特点

- 灌装线设计特点:
 - 灌装速度 300 支/分钟。用活塞泵进行灌装,最大6%的称重检查率。
 - 从卸载到重新装载, 不接触的单支预充剂传送装置
 - 完整的产品通道在线CIP/SIP,灌装机的小瓶输送能完全蒸汽灭菌(材质: PEEK)
 - 灌装、密闭后预灌封注射器缓冲三分钟, 检查
 - 安装预灌封注射器传送装置的灭菌通道
 - 灌装液在灌装时保证低温冷藏(2° to 8° C)
- 应用 α/β 端口系统的自动化针头帽和柱塞传送系统
- 应用 α/β 端口传送系统连接移动式灌装液容器与灌装线
- 100%在线视觉照相机检查系统

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION

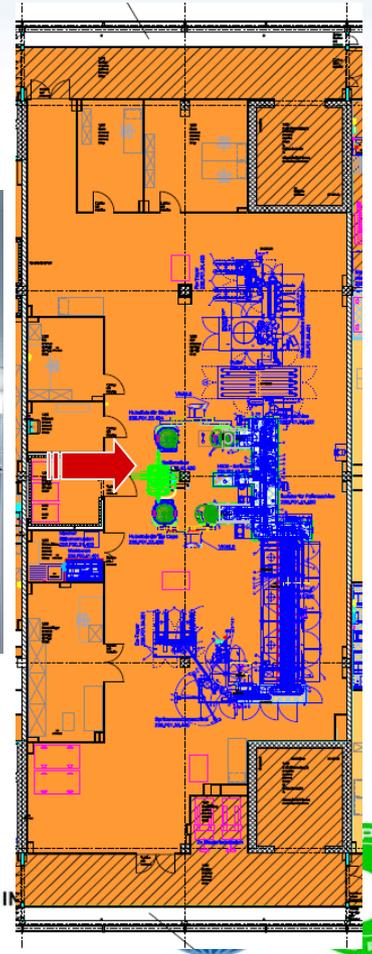


预灌封注射器生产线特点

注射器灌装线概况



照片方向



ENGINEERING PHARMACEUTICAL IN



预灌封注射器生产线特点

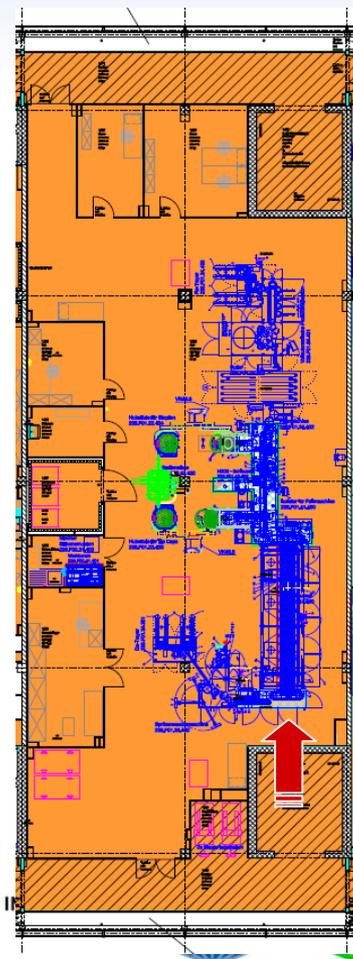
传送带上安装固定的注射器传送系统,通过机器人系统加载注射器



照片方向

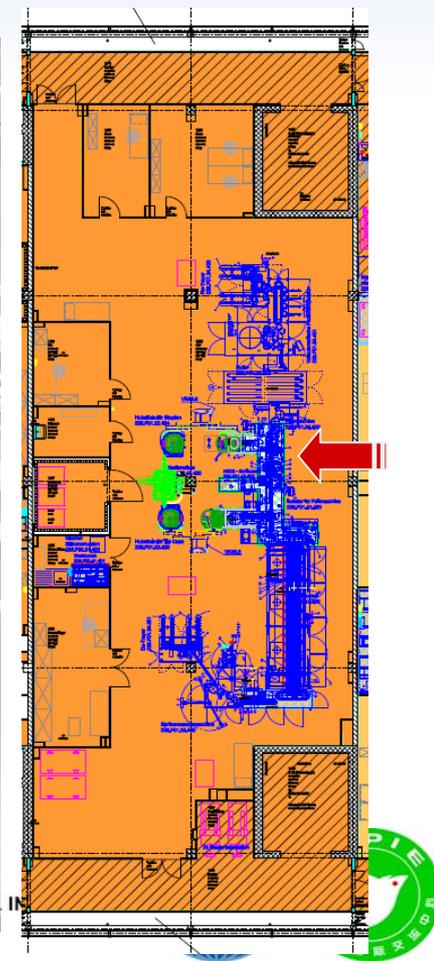


ENGINEERING PHARMACEUTICAL I



预灌封注射器生产线特点

有IPC重量检查，吸尘和真空加柱塞功能的灌装系统



照片方向



预灌封注射器生产线特点

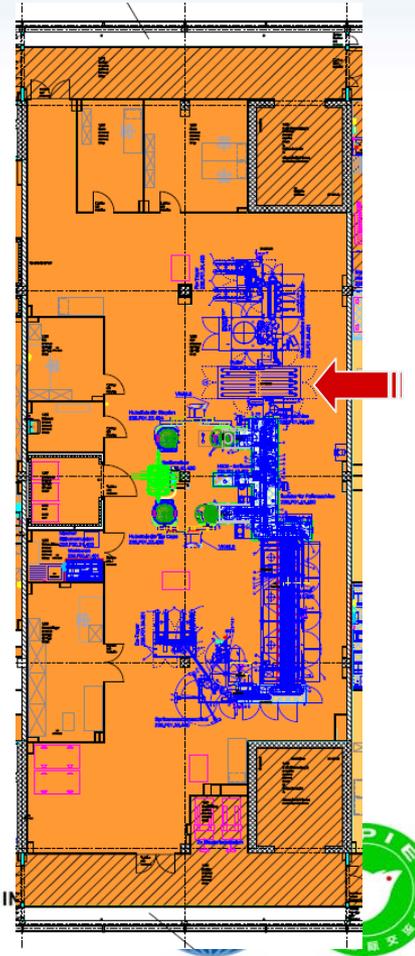
灌装、密封后，检查前的注射器缓冲装置



照片方向



ENGINEERING PHARMACEUTICAL IN



配液/设备的清洗特点

- **4条移动的配液线(7 - 1.200 l)**
大部分组件(泵,换热器和阀门)安装在临近洁净房间的非洁净区内,与洁净区完全隔离(有易于维护的通道)
- 活性较高的药品在隔离器内称量和配液
- 安装纯化水和注射用水的回路
- 有规定的程序清洗灌装生产线的有所有形式的部件,并通过定制的洁净手推车将组件经过设备通道送入清洗机,然后在灭菌锅内灭菌。

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION

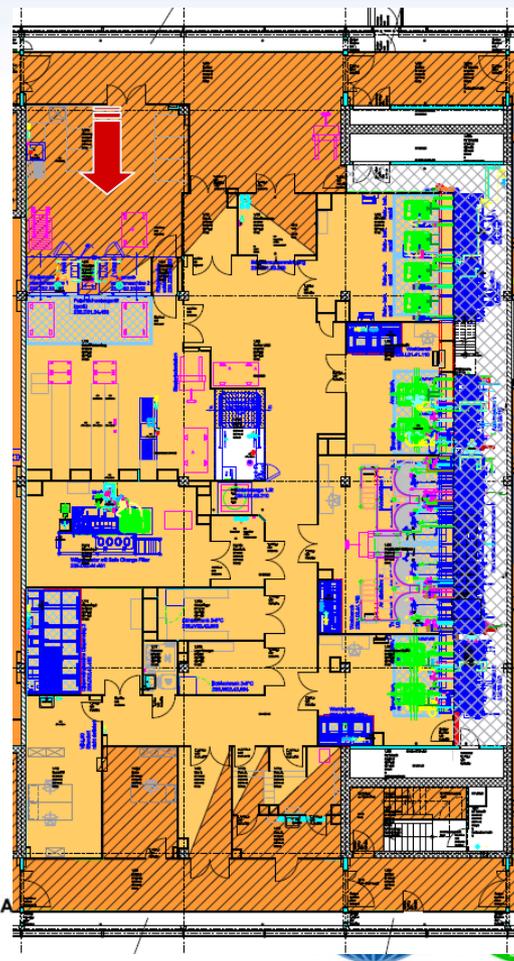


配液/设备的清洗特点

送入清洗机的设备通道



照片方向

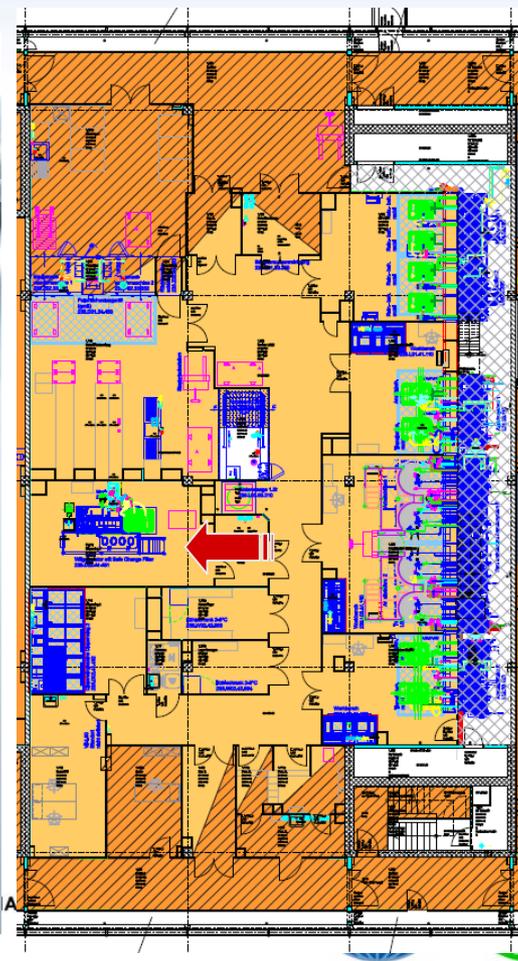


ENGINEERING PHA



配液/设备的清洗特点

在隔离器内称重和配液并连接有 α/β 端口的配液罐



照片方向



配液/设备的清洗特点

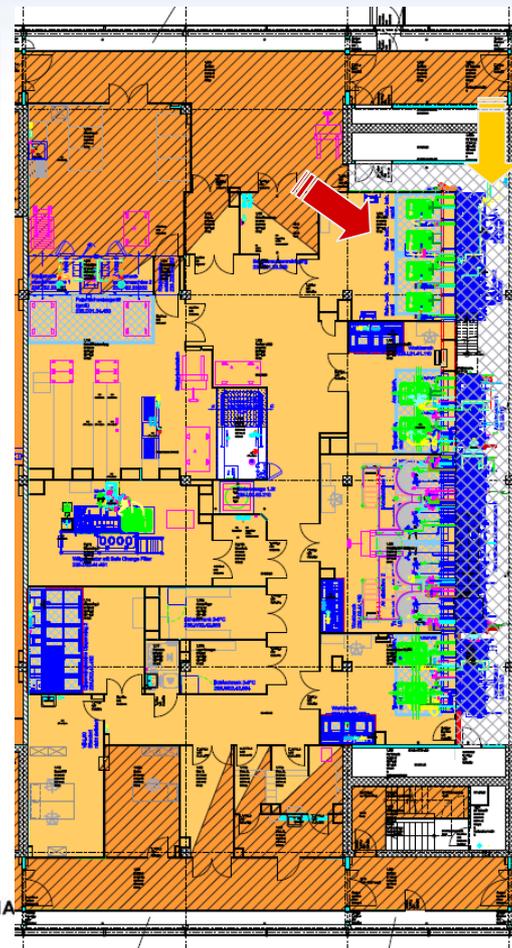
有CIP/SIP站的移动配液罐



照片方向



照片方向



日程

1. 项目原因/项目历史
2. 项目整体布局/物流基础设施/建设构思
3. 建筑特色
 - 综述
 - 液体瓶装线
 - 冻干粉瓶装线
 - 预灌封注射器生产线
 - 配置/设备清洗
4. 选择**RABS**或隔离器的原因
5. 项目挑战/经验学习/项目情况说明书
6. 录像/联系方式

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



应用RABS /隔离器的小瓶&预灌装注射器生产线

- 可以避免粒子和微生物污染的技术,建议使用
 - 减少对环境监测实验
 - 减少调查报告
 - 为操作者提供更舒适的环境

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



应用RABS /隔离器的冻干灌装线

- 这条灌装线的主要用户要求是：
 1. 能过实现不同批号的产品同时装载和卸载。
 2. 生产能力能够达到OEL $2.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。
 3. 灌装线设计能够生产冻干制剂 和液体制剂。
 4. 考虑即将发布EU附录1要求,应用最有效的洁净室技术。设计阶段该文件为草案。
 5. 尽量避免定型设备。

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



应用RABS /隔离器的冻干灌装线

基于URS主要技术决策:

1. 冷冻干燥的入口

- 为了避免在同一房间内生产不同品种/批次的产品,设计布局采用传送通道以满足URS要求。
- 基于SHE风险分析,外部清洁的环境下在隔离器中完成冻干剂装载和加盖。

2. 在隔离器中完成冻干剂的装载&加盖

- 为保证能够达到OEL $2.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

3. 应用RABS技术灌装小瓶和冻干机

- 在冻干机加载一侧不要安装固定的隔离器,以便为冻干箱和冷凝器提供维护通道
- 三门冻干机技术上不可行(2个门用于装载和卸载,1个门安装在冻干箱的左侧/右侧)
- 选定供应商不能提供移动式冻干机装载系统。

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



日程

1. 项目原因/项目历史
2. 项目整体布局/物流基础设施/建设构思
3. 建筑特色
 - 综述
 - 液体瓶装线
 - 冻干粉瓶装线
 - 预灌封注射器生产线
 - 配置/设备清洗
4. 选择RABS或隔离器的原因
5. 项目挑战/经验学习/项目情况说明书
6. 录像/联系方式

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



项目挑战

- **设备延期运抵现场**
 - 2007/2008年设备供应商超负荷工作
 - 项目优先级的变更导致了设备延期运抵。
- **采购特定的工艺设备**
 - 外部小瓶清洗机清洗效率达到400支/分钟
 - 4个配液和CIP/SIP系统的供应商认可
 - 小瓶完整性实验设备效率达到400支/分钟
- **多方参加的信息流控制**
 - 总计划,施工经理,供应商,设计,用户

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



经验学习...

- **对设备供应商的推进很重要**
 - 如从订单下达到FAT,灌装线供应商的行动列表有1000多个项目。
 - 如果设备制造商的项目经理能力较弱,应立即更换。
- **共享项目办公室**
 - 从概念设计到调试, Roche和NNE Pharmaplan共享项目现场办公室,能够快速做出很多决策和深入讨论,许多问题能够找到更好的解决方案。
- **操作者,机械和电技术员的参与**
 - 项目设计和实施阶段,操作和维护人员在早期参与进来,从而制定更好的技术方案和系统标准。

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



项目数据表

厂房数据:

高度:	19.0 m
长度:	76.0 m
宽度:	40.8 m
体积:	69,500 m ³
总面积:	12,900 m ²
洁净区:	743 m ² (A+B+C级区)

时间表:

项目开始:	2006年4月
目前状态:	IQ/OQ
下一个里程碑:	PQ

投资成本:

厂房 + 公用工程*:	64,2 百万 \$
生产工艺*:	78.0 百万 \$
基础结构*:	24.6 百万 \$
验证:	5.6 百万 \$
总投资:	174.4 百万 \$

* 包括. 外部工程

一些统计数字...

运输:	约 0.4 百万 \$
FAT:	650 工程日
	550 运行日
咖啡:	约 1.000 kg (仅工程团队)

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



日程

1. 项目原因/项目历史
2. 项目整体布局/物流基础设施/建设构思
3. 建筑特色
 - 综述
 - 液体瓶装线
 - 冻干粉瓶装线
 - 预灌封注射器生产线
 - 配置/设备清洗
4. 选择RABS或隔离器的原因
5. 项目挑战/经验学习/项目情况说明书
6. 录像/联系方式

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION



录像



感谢光临！

任何问题,请联系:

Dipl. Ing. (FH) Hartmut Schaz
NNE Pharmaplan GmbH
Siemensstrasse 21
61352 Bad Homburg / Germany
电话: +49 (0)6172 8502663

Email: hmus@nnepharmaplan.com

ENGINEERING PHARMACEUTICAL INNOVATION

