



Science For A Better Life

案例分析一 如何在空间局限的现有建筑内进行 无菌冻干制剂项目

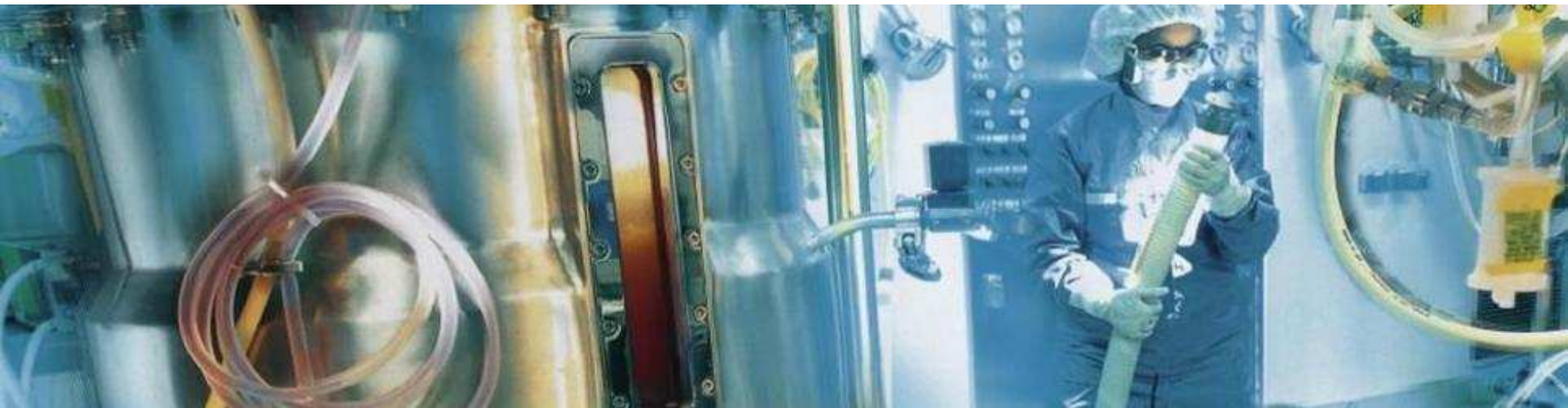
拜耳技术工程（上海）有限公司

演讲人：洪慧捷 2014-10-27 深圳



拜耳：用创新科技 使生活充满活力





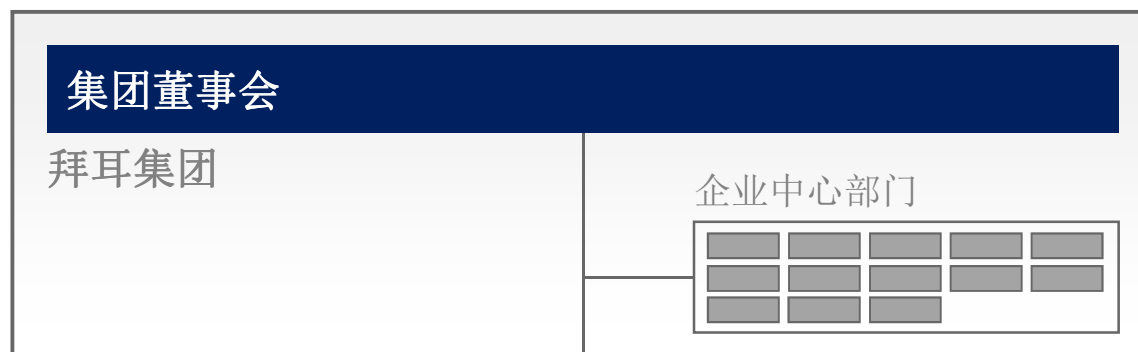
目录

- 公司简介
- 项目业绩
- 案例分析



拜耳技术服务- 拜耳子公司之一

拜耳德国股份有限公司



业务领域

服务领域





拜耳技术服务 – 2013

全球	
员工人数	2,300*
销售额	4.7亿欧元
网络	10个国家, 20个区域办事处
中国	
员工人数	500
销售额	5.9亿人民币
网络	2个办事处



* 指无固定期限合同和固定期限合同的全职员工



拜耳技术服务 – 技术先行

技术解决方案、服务、专有知识 – 助您成功的关键技能

作为您最具竞争力的合作伙伴，我们为您提供全面增值的技术解决方案，覆盖了在化工和制药领域的产品、工艺和工厂的整个生命周期- 我们开发技术平台以及前瞻性的创新产品，助您从研发到设计，从施工到工艺优化的每一步成功。我们的技术服务有如下几类：

技术开发

项目管理与工程

运营支持与安全





拜耳技术服务 – 愿景与价值

我们致力于为客户提供贯穿产品、工艺和工厂的整个生命周期的可持续的尖端技术能力和解决方案，并为其创造可持续的竞争优势

我们创造三个关键的价值动力：

开发创新的技术解决方案，保证客户生产工艺竞争力

确保固定资本项目的高效运行和成本可控，利用项目管理和专业设计团队为客户的项目架构锦上添花

依托专家、方法、工具，确保客户工艺和工厂的安全稳定运行



秉承拜耳的使命宣言：科技创造美好的生活，我们在LIFE的价值观即：领导、诚信、灵活和效率的指引下，坚持不懈的为客户寻求精准实用的技术解决方案。



BTES – 医药工艺工程部

BTES - 医药工艺工程部是隶属于拜耳技术服务的一个专业性团队，我们能够为工艺过程开发、工艺工程设计等领域为客户提供广泛而专业的服务；

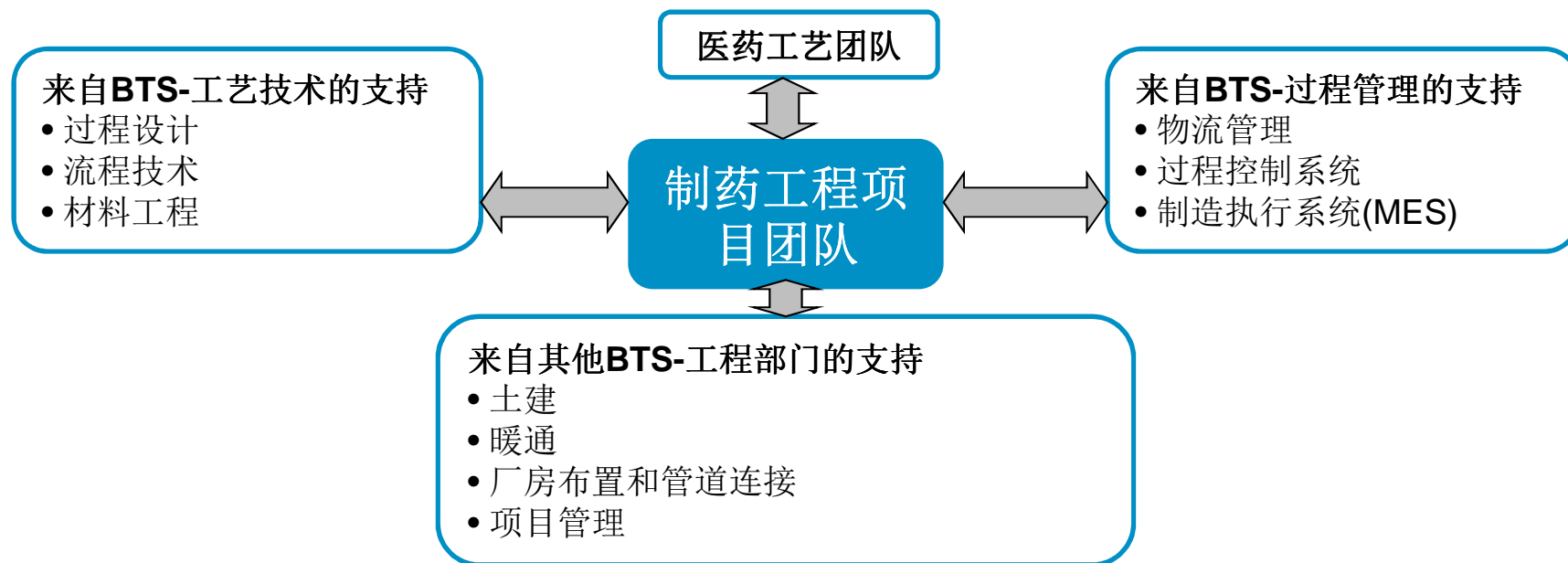
- 我们的团队具有优良的工程背景、乃至生产管理背景，为制药和生物制药工业提供优质的工程以及咨询服务；
- 我们的团队具有对工艺技术的深入理解、掌握的能力；熟悉制药行业的各种单元操作和先进设备；
- 我们的团队在GMP理念方面，具有对cGMP有深刻的理解和实施的经验；
- 我们的团队拥有原料药、制剂以及生物制药工艺方面的雄厚的知识基础和经验



制药工程项目团队

拜耳技术工程是在工程、过程管理和工艺技术等领域的综合技术服务机构，这使得我们能够为医药和生物工业的客户提供广泛的总体服务。

- 拥有医药工程领域国际性项目的经验；
- 立足于良好的项目管理和过程管理系统；
- 提供医药工程项目的良好方案：





目录

- 公司简介
- **项目业绩**
- 案例分析



中国项目一览

● Bayer HealthCare, 北京, 概念设计到验证

◎ 同仁堂, 北京, 总图规划研究

◎ 神威药业, 石家庄, 概念设计、基础设计

◎ 康弘, 成都, 详细设计审核

◎ 沙隆达, 湖北, GMP/质量咨询

● Fresenius Kabi, 武汉, 概念设计到验证支持

◎ 远大, 武汉, 总图设计、概念设计

● Bayer HealthCare, 广州, 概念设计到验证

◎ 云南白药, 昆明, 咨询

◎ 东北制药, 沈阳, 总图、概念设计、基础设计

◎ 兴齐制药, 沈阳, 概念、基础设计、详细设计

◎ 先声麦德津, 烟台, 厂区规划及概念设计

● Bayer HealthCare, 南通, 概念设计到验证

● Boehringer Ingelheim, 上海, 初步研究

◎ 东富龙, 上海, 咨询

● Novartis, 常熟, 概念设计到验证

◎ 先声, 南京, 概念设计、基础设计

◎ 海翔普健药业, 台州, 概念设计、基础设计

◎ 海滨制药, 深圳, 基础设计到验证



工程业绩列表 1

项目概况	BTES服务范围	项目地点	公司名称、类型
固体制剂和膏剂工厂的扩建	概念设计到验证	北京	Bayer Healthcare, 国际
固体制剂工厂	概念设计到验证	雅加达	Bayer Healthcare, 国际
固体制剂工厂	概念设计、基础设计	南京	南京先声, 本土
固体制剂工厂现场服务	概念设计到验证	启东, 南通	Bayer Healthcare, 国际
固体制剂及无菌液体工厂扩建	初步研究	上海	Boehringer Ingelheim, 国际
API及制剂中试工厂	概念设计、基础设计	沈阳	东北制药, 本土
无菌原料药项目	概念设计、基础设计、详细设计、施工管理咨询	沈阳	东北制药, 本土
中药无菌注射剂项目	概念设计、基础设计	石家庄	神威药业, 本土
最终灭菌液体灌装项目	概念设计到验证	广州	Bayer Healthcare, 国际
大型中药及保健食品的总图规划	初步研究	北京	北京同仁堂, 本土
固体制剂工厂	概念设计、基础设计	台州、浙江	浙江海翔普健药业, 本土
综合生产基地	总图设计、概念设计	武汉	武汉远大, 本土



工程业绩列表 2

项目概况	BTES服务范围	项目地点	公司名称、类型
无菌原料药以及粉针项目	基础设计到验证	深圳	深圳海滨制药, 本土
生物制药项目	厂区规划以及概念设计	烟台	先声麦德津, 本土
大规模原料药厂区规划	总图规划	沈阳	东北制药, 本土
API生产工艺改进及设计	概念设计到验证	常熟	Novatis, 国际
大宗原料药生产装置	概念设计、基础设计	沈阳	东北制药, 本土
大规模中药生产厂区总体规划	咨询	昆明	云南白药, 本土
质量监督和持续改进	GMP/质量 咨询	荆州、湖北	湖北沙隆达, 本土
无菌灌装、冻干生产	详细设计审核	成都、四川	成都康弘KSP, (中美合资)
冻干机制造GMP咨询	咨询	上海	东富龙, 本土
无菌眼科用药项目	概念设计优化、基础设计、详细设计、 施工管理咨询	沈阳	沈阳兴齐制药, 本土
非无菌原料药项目	流程优化、概念设计、基础设计	台州、浙江	浙江海翔药业, 本土
无菌灌装、冻干生产	概念设计到验证支持	武汉、湖北	Fresenius Kabi, 国际



目录

- 公司简介
- 项目业绩
- 案例分析



项目介绍





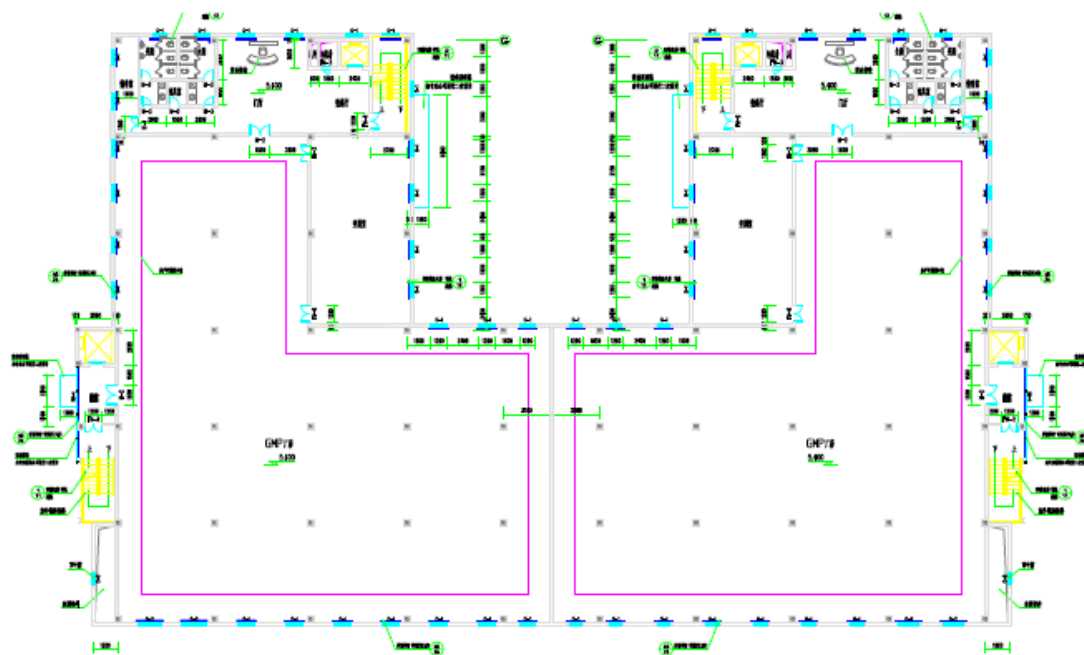
项目介绍

本项目的两个目的：一为了生产3种产品；二满足10~15种新产品的中试功能。

在一现有建筑内，进行无菌冻干抗肿瘤制剂的设计、施工管理，该项目需要符合中国新版GMP。

原有建筑物位于某国家级开发区的一个专业园区内，一栋U型的建筑物，地下一层+地上三层，共计四层；地下室层高为4.0m，地上每层为5.4m；是典型的为实验和研发配置的建筑。

建筑面积为10,586.3m²，其中：地下室2,880m²，一层2,595.3m²，二层2,556m²，三层2,556m²。





项目概况

项目由业主定义为三个阶段

第一阶段：（2014年年底~2017年）

- 一条无菌灌装线，
- 一台带自动进出料装置的冻干机
- 配液系统及其他生产设施
- 暖通、公用工程等配套设施
- QA/QC
- 办公室
- 仓库

第二阶段：（2018~2020）

- 增加一台带自动进出料的冻干机
- 配套的辅助设施

第三阶段：（2021~2026）

- 镜像位置增加一条无菌灌装线
- 增加三台带自动进出料的冻干机
- 增加配液系统
- 增加暖通、公用工程等配套设施
- 仓库搬迁



产品及产能（第一阶段）

- 冻干机：25ml 35,000瓶/批，10ml瓶 67,500/批
- 灌装线：200瓶/分
- 产品品种
 - ✓ 生产产品种类：3
 - ✓ 中试产品品种：10~15
- 年产量（同一条生产线）

产品序号	种类	产量	单位	规格
1	小容量无菌注射剂	38	万瓶/年	5ml:30mg
2	无菌冻干粉针	39	万瓶/年	50mg
3	无菌冻干粉针	204	万瓶/年	10mg



项目实施的阶段

阶段	实施单位	时间
概念设计	BTES	2012年10月~2012年12月
基础设计	BTES	2013年1月~2013年3月
详细设计	武汉医药设计院 BTES设计管理	2013年3月~2013年5月
施工	总包中电四 BTES施工管理	2013年5月~2014年9月
确认和验证	BTES提供支持	2014年5月~2014年12月



六大挑战

建筑物空间限制

- 设备选型限制
- 空间管理难度
- 区域划分及平面布局限制
- 人物、物流安排限制

建筑物质量

- 楼板加固必要性
- 设备加固必要性
- 防水处理必要性
- 楼梯更换必要性

大型设备已选定

- 平面布局限制
- 暖通及公用工程安排限制

GMP
安全
高效

柔性设计要求

- 设计复杂性
- 系统界面复杂性
- 可操作性评估

安全生产要求

- 物料转运及传输的安全性
- 抗肿瘤产品生产过程的的人员保护
- 有机溶剂相关评估及设计

环保要求

- 设备选型排放要求
- 废水排放评估
- 废固的收集方式



GMP风险分析

示例：系统等级的风险分析
用于系统分类识别后的初步风险分析

	GMP影响性	系统新颖性	风险等级	背景环境	洁净公用工程	公用工程	紧急供电
前处理	无菌产品 非直接接触	中	3	C/D级	×	×	×
配液系统	无菌产品 直接接触	高	5	C级	×	×	× UPS
过滤模块	无菌产品 直接接触	中	4	C级	×		×
灌装线	无菌产品 直接接触	高	5	D级	×	×	× UPS
冻干机	无菌产品 直接接触	高	5	自动进出料系统D级 机械部分CNC	×	×	× UPS
灯检	无菌产品 非直接接触	低	1	CNC			×
外包	无菌产品 非直接接触	中	2	CNC	×		×
其它隔离器	无菌产品 非直接接触	高	4	Class C	×		× UPS



措施-原有厂房评估

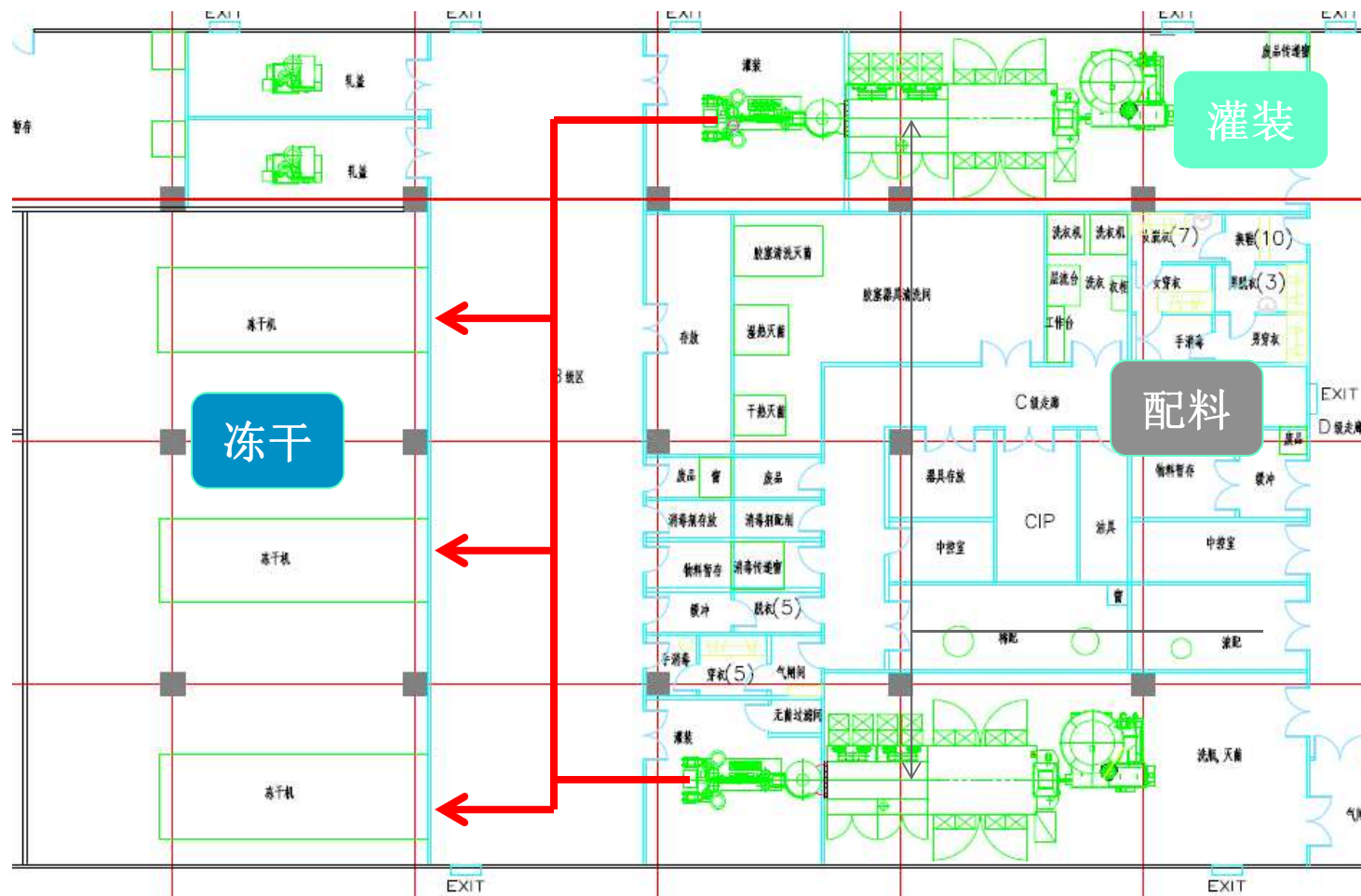
内容	存在问题	改造
楼板承重	经过检测楼板承重远远低于原有设计要求	楼板加固
	楼板承重无法负荷部分设备	采用支撑或增加钢梁等方式进行局部设备加固
渗水问题	原有厂房存在地下室、屋面渗水问题	对地下室进行加固及防水处理； 对屋面重新进行防水处理； 疏通雨水管道
敞开设计	原有厂房楼梯为敞开设计	对楼梯进行更换和封闭
建筑形式	原有厂房为U型设计	U型设计影响设备选型：灌装线L型设计，冻干机双层设计 平面布置：功能区划分、人流/物流走向
面积不足	工艺走向为垂直布置且考虑到预留问题，厂房面积无法满足要求	屋面增加两个空调机房
<u>有机溶媒的使用</u>	原有厂房为丙类厂房	防爆区设计，设备选型防爆设计 生产批次安排，同时控制有机溶媒用量



措施- 量身定做的布置

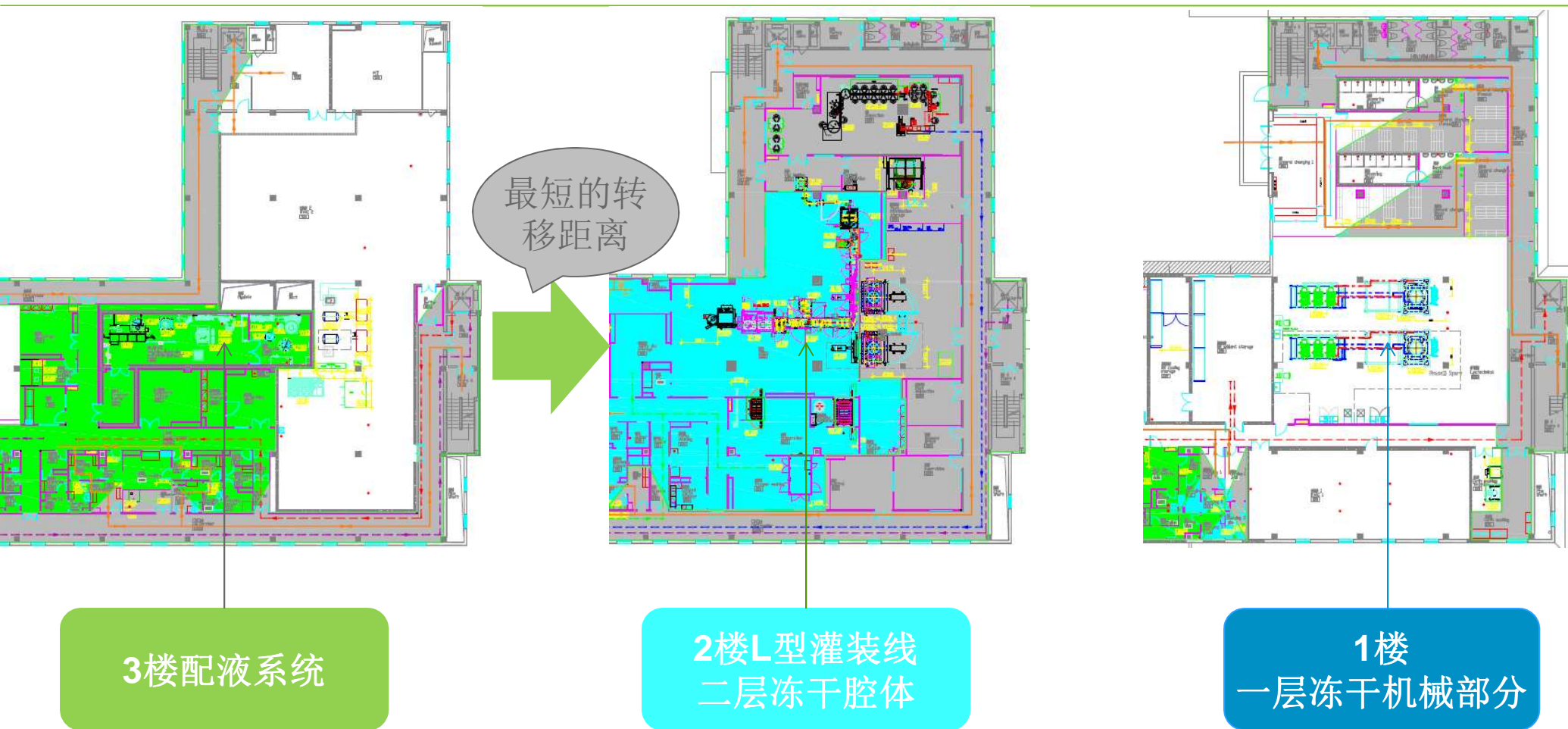
以往设计案例（大平层）

- 单层设计
- 压力作用下物料转移
- 多品种、高产能：
多条灌装线并行





措施- 量身定做的“复式”布置





措施- 设备选型

系统	主要配置
称量、配液	设备：称量隔离器+移动罐+功能柱 配套：CIP站+CU+BU+乙二醇/水系统
L型灌装线	设备： 洗瓶机+隧道烘箱+罐装机/隔离器+轧盖机/隔离器+进出料系统隔离器+外清机+装托盘机+BIBO 配套：风管+喷淋系统+冷水循环系统+CU+BU
RTP	设备：DPTE桶+疏水过滤器 相关设备：灌装线隔离器；灭菌柜
双层冻干机	设备：二层腔体+二层自动进出料装置+一层（冷凝水罐+真空系统+压缩机） 配套：CU+BU
其他设备	设备：灭菌柜；胶塞清洗机；RTP；称量罩；生物安全柜；无菌隔离器；取样隔离器 配套：CU+BU
洁净公用工程	设备：空压机；纯化水制备及分配系统；注射用水制备及分配系统；纯蒸汽制备及分配系统 配套：CU+ BU



设计特点

■ 设备选型——L型灌装线

□ 设计相关问题

- 设备选型已确定：平面布局主要根据L型灌装线布局完成
- 层高5.4m，吊顶较难实现，隔离器顶部仅保留约2米空间，需布置多层风管，尤其是隔离器配套的AHU和BIBO的布置

□ 施工及验收难点

- 灌装线及隔离器的安装就位，此项工作为隔离器密闭性的保证
- 地坪处理
- 隔离器配套的AHU和BIBO风管及管道安装
- 风管及管道的泄露测试



设计特点

■ 设备选型——双层冻干机

□ 设计相关问题

- 公用工程需求较大，影响洁净公用工程系统及废水收集系统的设计、选型
- 设备加固

□ 施工及验收难点

- 设备吊装及就位
 1. 由于楼板承重有限，在设备就位移动过程中需对移动路线进行专门加固
 2. 安装精度影响多个方面：

双层冻干结构；自动进出料系统安装高度；隔离器密闭性





设计特点

■ 设备选型——RTP

□ 设计相关问题

- 隔离器匹配必要部分
- 用于胶塞、铝盖的转运；液体的传输
- RTP灭菌柜的选择
- RTP数量及类型的确定





设计特点

■ 设备选型——配液系统

□ 设计相关问题

- 防爆间
- 称量隔离器配套使用
- 移动罐及配套功能柱的设计

□ 特点（柔性化设计）

- 抗肿瘤API称量采用隔离器，移动式配液罐配合隔离器使用；
- 产品类型较多，生产批量差异较大，需多种罐体组合方案；
- 采用固定式功能柱的设计，将工艺功能分区，而且将所使用的公用工程的介质集成在固定的功能柱上，在功能柱上实现对工艺参数的控制，并做到在功能柱的HMI上可以进行参数的设置和调整。确保生产安排的灵活性
- 由于空间有限且位于防爆区内部，移动罐配合功能柱使用可较大程度的降低管道所占空间。



措施- 环保要求

■ 废水

- 废水做高浓、低浓分类收集。并提出了高浓度活性废水灭活的技术方案。以便今后对高浓度活性废水的处理。
- 废水排放各项指标符合园区污水处理站接收标准，收集后向园区污水处理站排放。

■ 废气

- 高危险生产区域可能产生的废气 均通过高效过滤器，所排放气体无毒害。

■ 废固

- 与产品接触的固体废弃物均经过双层密封包装，统一收集后由专业公司进行处理。
- 微生物实验室相关废弃物需经过灭活处理。

政府申报工作非设计管理或施工管理范围。
专业评估单位出具环评报告。
环保要求不限于以上内容。



项目总结

- 安全零事故
- 保质保量、预算内
- 机械竣工已完成
- 下一步的确认支持进行中

- 顺利完成在一个局限空间内进行高活性药品无菌冻干粉针的项目。
 - GMP符合性
 - 实现了生产的需求
 - 实现生产中试的需要



项目种类



总图规划



原料药



口服制剂



无菌



包装



仓储物流

Specification

主批记录	有限计划			
称重与配料	电子批记录	设备管理	物料追踪	仓库管理
流程质量控制	纠错及预案措施	操作员培训记录		

Execution

PAS X

生产执行系统 (MES)



环保技术



GMP咨询

交流





Science For A Better Life

谢谢！

洪慧捷 商务总监

邮件: Huijie.hong@bayer.com

电话: 138 0169 4168