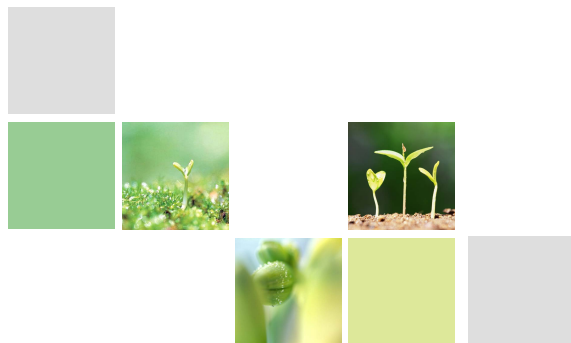


如何提高固体制剂生产效率， 工艺与设备的适应性

小兔 收萝卜





几只爱吃萝卜的小兔在草原上开垦了一块土地，种了好多萝卜。到了收获的季节了，他们的朋友小羊和小牛用他们尖尖的角帮小兔们把萝卜从地里刨了出来，然后小羊和小牛就忙自己的事情去了。几只小兔看着那一大堆红红的萝卜，心里乐开了花。眼看就要下雨了，几只小兔决定自己把萝卜收回驻地。





小兔甲试了一试自己一次可以抱一只萝卜，于是便每次抱着一只萝卜往返于萝卜地与驻地之间。虽然有点吃力，但他还是越干越起劲。





小兔乙找来一根绳子，把五个萝卜捆在一起，然后背着向驻地走去。虽然背了五个萝卜，可他的速度一点也不比小兔甲慢。





小兔丙找
来一根扁担，
用绳子把萝卜
捆好，前面五
个，后面五
个，走起来比
小兔甲和小兔
乙都快。





小兔丁和小兔戊找来一只筐，装了满满一筐萝卜，足有三、四十只，然后两人抬着筐向驻地走去。





同样都在努力工作，可五只小兔的工作效率和工作成果却有显著的差别。因为工作方式的不同，有人虽然看起来忙忙碌碌，工作却难见成效；有人虽然显得悠闲，却是成绩显著。

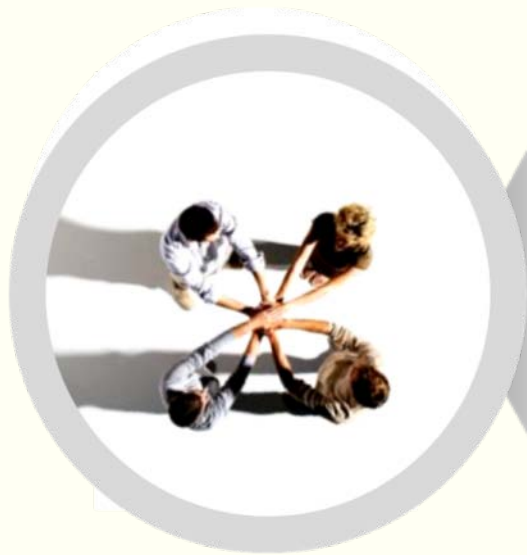
我们怎样在有限的时间里把工作做的最好呢？



工作效率



提高生产效率



合理的批量设计



提高一次性合格率



新设备的运用、先进的工艺



合理的生产安排、减少浪费



统计工具的运用

合理的批量设计

批量的设计：

- 1、考虑生产周期的长短
- 2、是否连续生产
- 3、不同工序最大程度的重叠生产
- 4、工艺与设备的适应性



单品种连续生产批量越大越好，如果多品种共线间断性生产就应该尽可能的重叠生产，批量不宜过大导致下一工序等待而浪费时间。

工艺与设备的适应性

工艺与设备的关系：

生产工艺实际上就是我们的“软件”，生产设备就是我们的“硬件”，二者必须相辅相成，相互依存。

工艺要求：

- 1、设备选择首先要满足工艺流程、各项参数要求，并依据这些要求选择设备相应的功能。
- 2、设备最大生产能力应大于工艺设计要求，尽量避免设备长期在最大负荷下运行。
- 3、设备的最高工作精度应高于工艺精度要求，对产品质量参数范围留有调节余量。
- 4、根据市场预测和生产条件提出设备的能力需求，不要盲目选择产能过大的设备。

工艺与设备的适应性

根据工艺需要：

- 1、设备选型应考虑在线检测功能，对大批量生产过程中的关键工艺参数进行在线监测。（重要）
- 2、关键工艺参数检测结果最好有数据记录及趋势图，便于分析、追踪。
- 3、在易发生偏差的部位安装相应的检测装置，并有声光报警、自动剔除或自动纠正功能。

提高一次性合格率

FDA对质量指标的要求

http://blog.sina.com.cn/s/blog_983f32180102vbxt.html

FDA关于质量指标的定义是：与一种产品、工厂或系统密切相关的某些客观测量项目或者工具。

根据FDA文献和ECA的医药新闻资料, FDA关于质量指标内容如下：

◆ **产品合格率=相同年度中合格批次除以总批次数量**

◆ **一次合格率=生产一次合格批次数量除以总批次数量**

◆ **产品质量投诉率=接收的涉及实际缺陷和潜在缺陷的投诉批次数量除以总批次数量**

◆ **OOS发生率=被生产企业或者受托机构所证实作废的OOS检验结果除以全部测试项目数量。**

◆ **产品年度回顾及时率=在每年预期的30日内回顾的批次数量, 除以全部批次数量。**

◆ **CAPA控制率=由产品年度回顾 (APR) 引发的CAPA数量, 除以APR中的全部CAPA数量。**

另外, 在FDA的质量指标概念中, 还引入了一个管理关注度 (Management Engagement) 的概念, 也需要中国企业给予关注, 这其实是一个资源投入情况和高层对质量关注的评价指标

提高一次性合格率

一次性合格率与合格率的区别。

次品流入下一工序处理的时间一般为正常生产工时的10倍。

偏差、差错的调查，预防措施制定等耗费的时间

对于次品的处理法规方面的问题：新版GMP第一百三十四条 制剂产品不得进行重新加工。不合格的制剂中间产品、待包装产品和成品一般不得进行返工。只有不影响产品质量、符合相应质量标准，且根据预定、经批准的操作规程以及对相关风险充分评估后，才允许返工处理。返工应当有相应记录。

第一百三十五条 对返工或重新加工或回收合并后生产的成品，质量管理部门应当考虑需要进行额外相关项目的检验和稳定性考察。

合格率 ≠ 一次性合格率

提高一次性合格率

如何提高一次性合格率

下一工序监督上一工序，
下一工序发现上一工序的次品，
或异常的奖励，上一工序的
责任人承担相应的处罚。

成败论英雄，要培训收获的
成就感，而不是由于什么
原因，所以造成我做不好；
而是在现有的条件下，经过
你的努力达到目标。

先进的设备 & 工艺

一、多采用直混工艺：

- 1、工艺简单，减少了制粒、干燥等环节省时、省力、省能源。
- 2、减少了湿热对物料的影响。
- 3、设备要求简单。

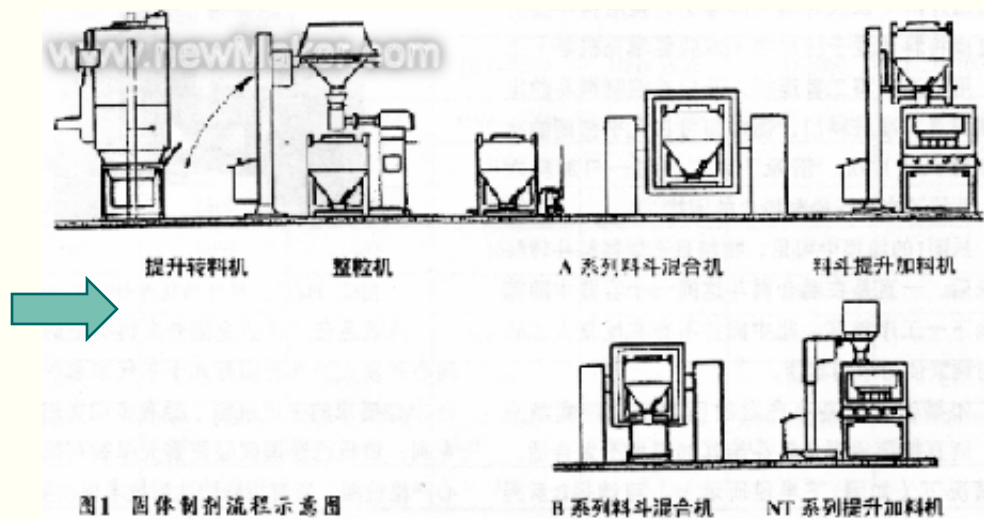
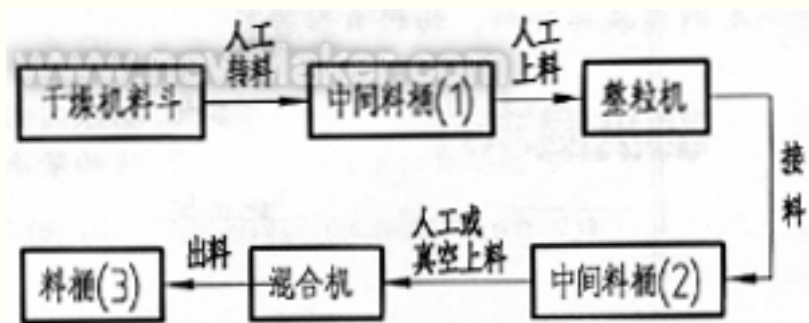
二、多采用干法制粒工艺：

- 1、干法制粒节省能源。
- 2、干法制粒后物料的堆密度显著提高。
- 3、设备占用的空间小。
- 4、减少了湿热对物料的影响。

先进的设备 & 工艺

设备的不断更新：

- 1、自动化包装设备的应用。
- 2、采用更节能环保的设备（如微波干燥、批号打印采用钢字打印替代油墨、激光打印设备）
- 3、采用密闭自动物料输送系统，自动上下料，减少人力的投入。



合理的生产安排减少浪费

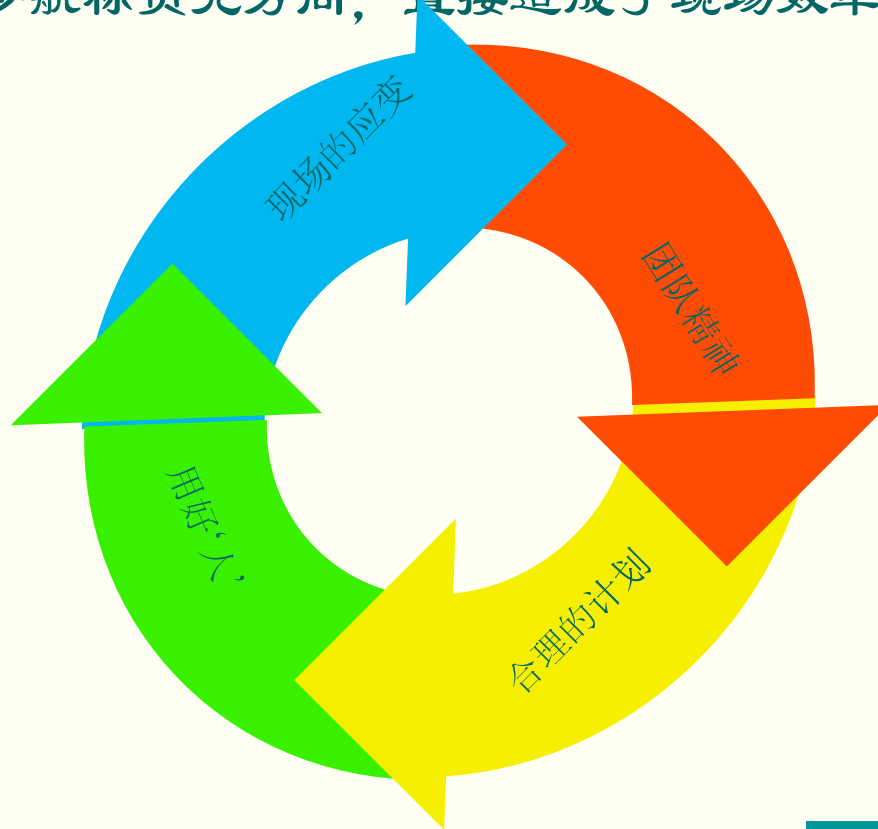
造成等待浪费的原因：

- 生产线的品种切换
- 每天的工作量变动很大
- 时常因缺料而使机器闲置
- 上游工序延误导致下游工序闲置
- 机器设备时常发生故障
- 生产线未能取得平衡
- 存在劳逸不均的现象



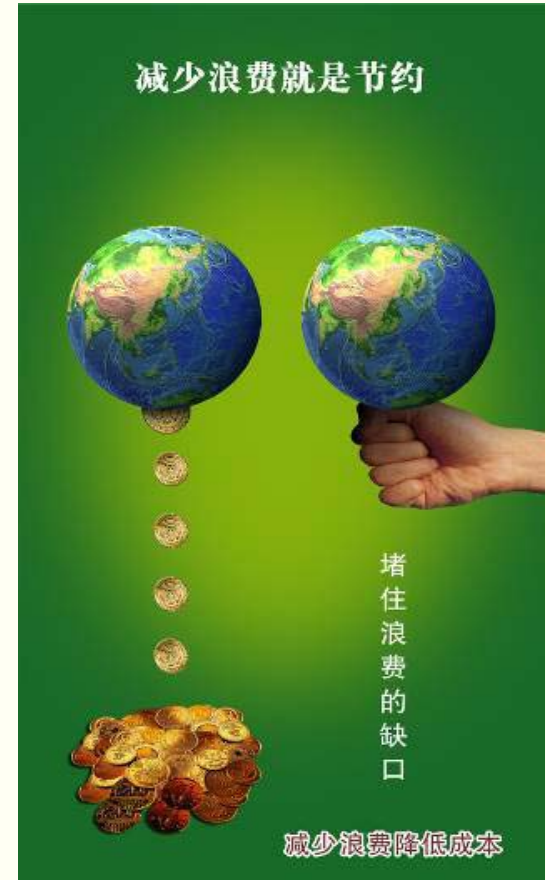
二、减少现场管理的浪费

俗话说‘将帅无能，累死三军’：管理的不当，管理的经验不足，就如一艘船，缺少航标员无方向，直接造成了现场效率的损失

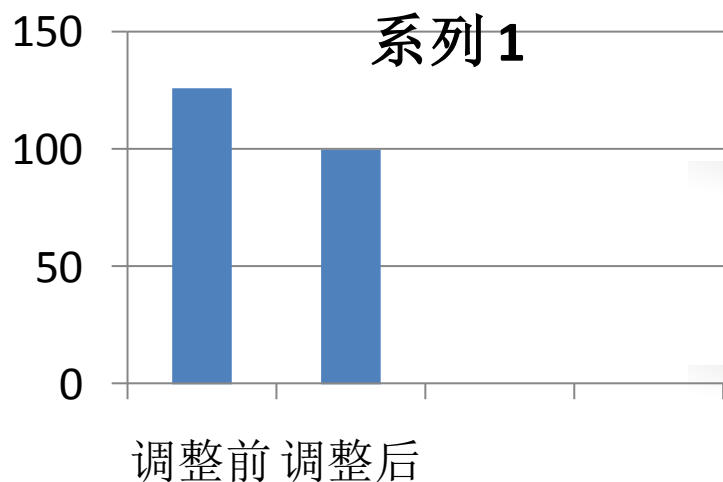


合理的生产安排减少浪费

- 一、通过合理空调分区以及相应的管理措施实施多品种在同一车间同时生产。
- 二、通过对产品质量的回顾减少中间产品的检验，缩短生产周期。
- 三、生产线平衡，减少生产线平衡损失（通过动作分解、岗位的调动、作业的减化及改善·人员调动）
- 四、实行计件的考核方式，如果固定工资收入超过70%，生产的效率难以提高。



我公司实行计件工资前后的对比情况



01

人员减少20.6%

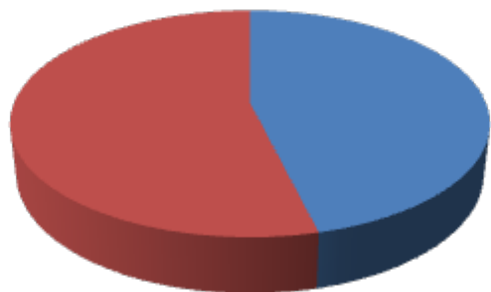
02

年产量提高16.6%

03

人均产量提高46.9%

年产量



■ 改变前
■ 改变后

统计工具的运用

2008年谷歌在美国的九个地区就这一观点做了测试并且发现它比联邦疾病控制和预防中心提前了7到14天准确预测了流感的爆发。



应用方面	监管要求	主要法规政策	常用统计学方法
配方和工艺优化	在配方和工艺开发中运用试验设计的方法理解产品和工艺。确定物料属性和工艺参数与关键质量属性的关系，系统地识别变异来源	FDA指南 《工艺分析技术》 ICH指南 Q8 (R2) ICH指南 Q11	试验设计
稳定性研究和有效期确定	样本量和检验间隔基于统计学标准，以保证对稳定性合理的估计	21 CFR 211.166 ICH指南 Q1A (R2) ICH指南 Q1D ICH指南 Q1E ICH指南 Q5C	试验设计
分析方法验证	证明和记录检验方法精密度、灵敏度、专一性和重复性	21 CFR 211.165 ICH指南 Q2 (R1)	试验设计
中间控制和放行标准制定	合理的中间控制质量标准应当运用恰当的统计学方法确定，放行标准应保证药品批次满足恰当的质量标准和统计质量控制标准	21 CFR 211.110 21 CFR 211.165 USP 37	统计工艺控制 验收取样
工艺和质量监测	收集物料、中间产品和成品的质量数据，通过统计工艺控制方法持续监控工艺趋势，评价工艺能力	21 CFR 211.110 FDA指南 《工艺分析技术》 FDA指南 《药品CGMP法规的质量体系方法》 FDA指南 《工艺验证》 ICH指南 Q8 (R2)	统计工艺控制
取样方案	取样容器数和每个容器应取的物料量，应当依据恰当的标准，如变异性、置信区间、精确度等统计学标准	21 CFR 211.84 FDA指南 《工艺验证》	验收取样

统计工具的运用

常用统计学方法

http://blog.sina.com.cn/s/blog_983f32180101qpqj.html

试验设计 (DoE, Design of Experiments)、统计工艺控制 (SPC, Statistical Process Control) 和验收取样 (acceptance sampling) 分别是“质量源于设计”，“质量源于生产”和“质量源于检验”三个质量管理阶段的主要统计学方法。

统计工具的运用

统计工艺控制数据 (SPC实例)

运用一些基本的工具及时的分析数据及时总结以便于提高效率，每批总结，迅速发现问题。

半成品数量		单位			收率		平均产量			
H.F.P.QTY.		UNIT			YIELD		AVG. YIELD			
250		KG			96.00%		240			
操作	工作中心	理论能力/小时	效率	标准值				直接劳力	总机时	总人时
OPERATION	WORKING	THEORETICAL	PRODUCTIVITY	STANDARD VALUE(HOURS)				DIRECT	TOTAL	TOTAL
	CENTER	CAPACITY		准备	机器	工时	故障	LABOR	MACHINE	LABOR
		PER HOUR		SETUP	MACHINE	LABOR	BREAKDOWN	NEEDED	HOURS	HOURS
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J=E+F+H	K=GXI
	称量中心									
0010	0001			0.80	2.00	2.80	0.00	2	2.80	5.60
	霜剂制造									
0020	2007			0.50	7.50	8.00	0.00	2	8.00	16.00
	化学检验室									
0020	5001				10.00	32.00		1	10.00	32.00
	QA									
0030	5004					1.50		1		1.50
合计										
TOTAL				1.30	19.50	44.30	0.00	5	20.80	55.10

每天进步一点点

$$1.01^{365} = 37.8$$

$$0.99^{365} = 0.03$$



微信号: XToolsFUWU

嘿嘿.....

**请大家指正，感谢您的聆听
谢谢！**