

探索固体制剂项目的成功解决方案

徐文勤 (Tom Xu)



目录

- 我们所面临的时代
- 本次讨论期望达到的效果
- 本次讨论的出发点
- 第一步 项目的策划
- 第二步 项目的设计-Engineering (E)
- 第三步 采购招标-Procurement (P)
- 第四步 施工管理-Construction Management (C)
- 管理的高度-Management (M)
- 第五步 以验证的名义-Validation (V)
- 第六步 后续的工作

我们所面临的时代

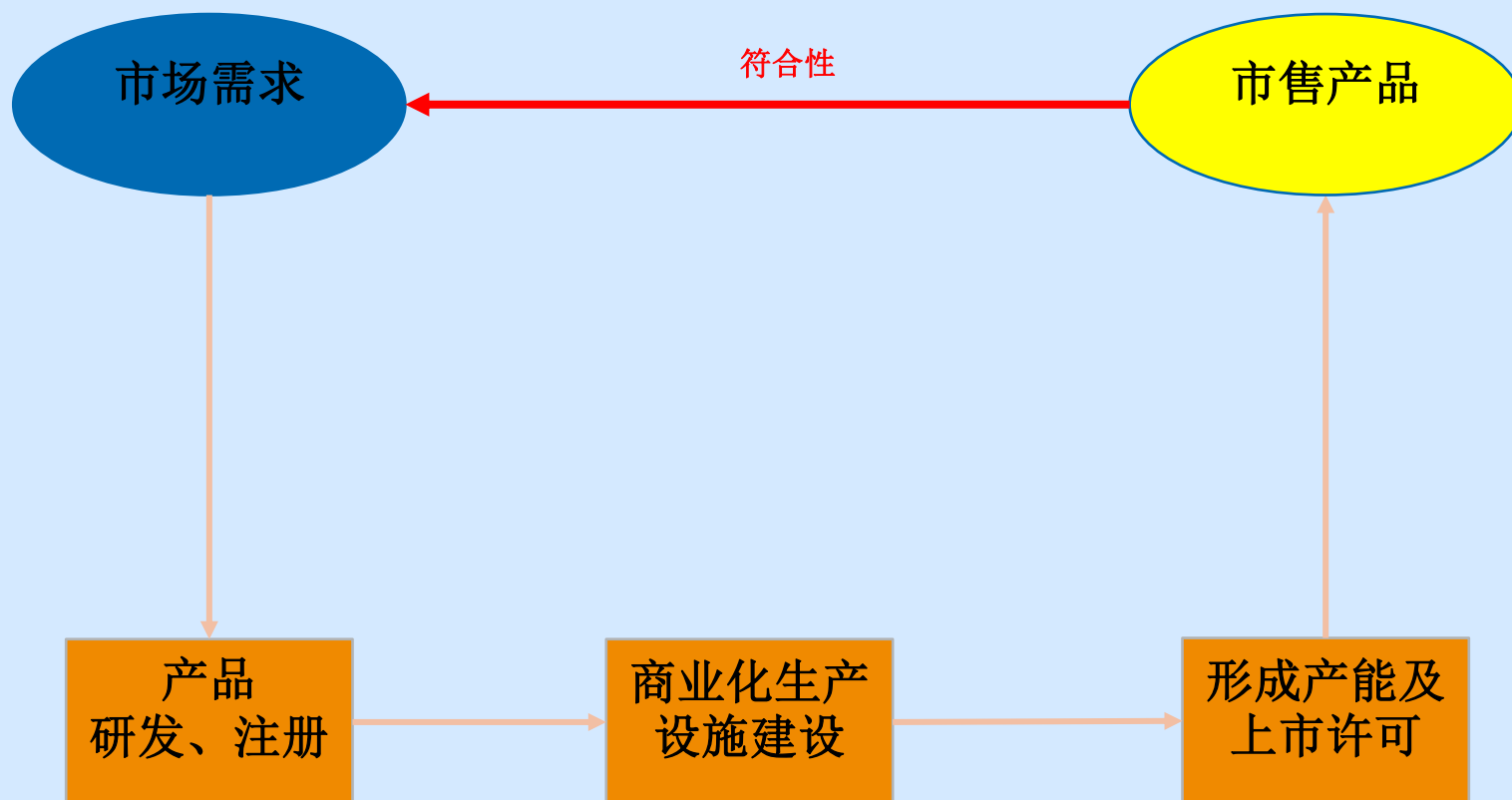
- ISO理念在我国的推广已经超过30年
- 药品GMP理念在我国的推广已经超过20年
- 近二十年来，我国药品制造行业取得了令人瞩目的成就
- 我们通过制药类项目的集中建设积累了大量的经验
- 一切客观条件表明：我们有能力迎接更高层次的挑战

本次讨论期望达到的效果

- 倡导基于事实的思考逻辑
- 探索切实可行的项目实施过程

本次讨论的出发点

■ 一个药品走向市场的朴素过程



第一步 项目的策划

- 市场对某个产品有需求
- 客观、全面的市场分析（业主）
 - 产品展望
 - 需求预测
 - 机会
 - 风险
 - 目标
 - 竞争力

第一步 项目的策划（续）

- 决策（业主）
 - 开启产品研发过程（针对新产品而言，本次不展开）
 - 启动药厂建设项目（针对已经注册的产品）
- 编制项目用户需求说明（PURS）（业主）
 - PURS编制流程及内容应符合药厂质量管理体系的要求
 - 药厂质量管理体系应有关于项目的要求
 - 对于改扩建项目，应基于变更及风险评估的结论

第一步 项目的策划（续）

■ PURS的大致内容，仅供参考

- 项目目的
- 需求分析
- 工艺要求
- 生产策略
- 项目位置
- 技术理念
- 权威性
- EHS
- 现行GMP要求
- 文件要求
- 限制性
- 时间进度
- 项目费用
- 设备要求
- 术语缩写
- 相关附件

第二步 项目的设计-Engineering

- 项目的设计输入源于业主编制的项目用户需求说明
- 项目的设计大致包含三个阶段
 - 概念设计
 - 基础设计
 - 详细设计

备注：概念设计很大程度上决定了项目的走向，基础设计和详细设计有资质方面的要求

第二步 项目的设计（续）

- 项目承包方的选择（业主）
 - 项目承包方的选择应遵守相关法律法规要求
 - 药厂质量管理体系应有关于项目承包方选择的具体要求

- 项目设计的管理（联合项目团队）
 - 药厂质量管理体系应有关于项目实施的指导原则
 - 药厂应组成专职的项目部
 - 项目承包方应有完整的质量管理体系
 - 药厂项目部应和项目承包方组成一体化的联合项目团队，该团队对整个项目负责

第二步 项目的设计（续）

- 联合项目团队应共同制定并遵守基于项目的质量管理体系
- 各类行业规范和指南理论上并不是构成项目质量管理体系的必要条件，不具备相互替代性。
- 项目管理的过程文件是评价设计有效性的重要依据
- 项目质量管理体系PQMS的大致结构，仅供参考
 - 日常管理及法务 — 商务和采购 — 项目控制
 - EHS — 施工 — 项目收尾
 - 质量 — 测试和调试 — 验证及合规化
 - 设计 — 进度控制

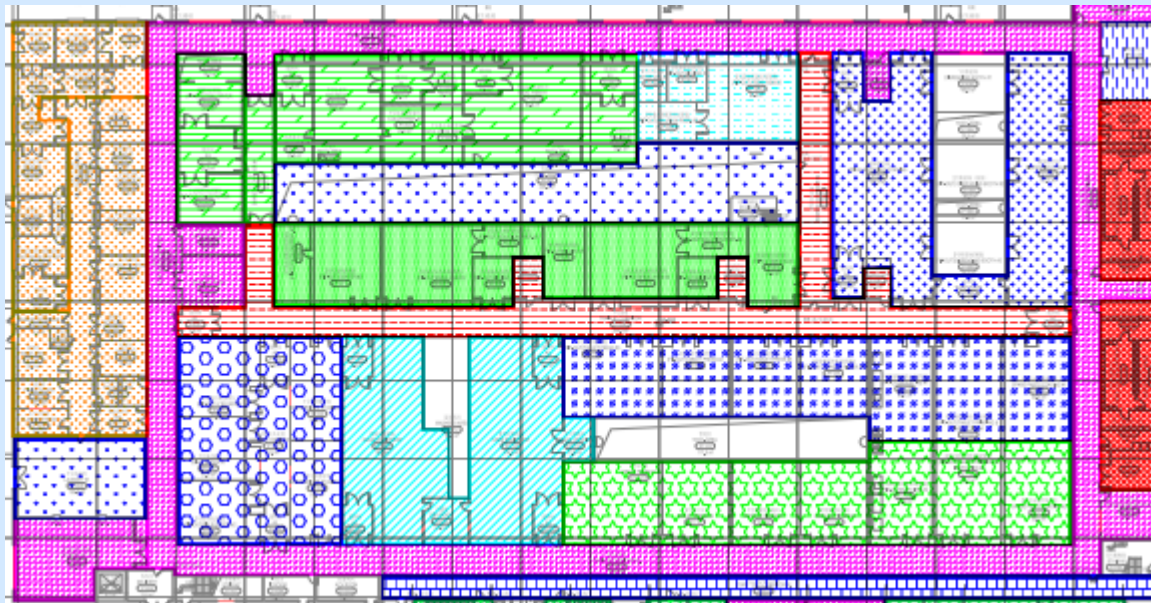
第二步 项目的设计（续）

- 项目设计的输出（举例）
 - 主要工艺设备列表（OSD）

压片单元	片剂检查机	过筛机	称量罩
胶囊填充单元	片剂印字机	干压机	地称和天平
铝塑包装单元	IBC清洗机	整粒机	干燥器
瓶包装线	部件清洗机	粉碎机	中转物料桶
湿法制粒线		混合机	洗衣机
整理线用在位清洗系统		包衣机	干衣机

第二步 项目的设计（续）

- 项目设计的输出（举例）
 - GMP分区图（OSD）



第二步 项目的设计（续）

- 项目设计的输出（举例）
 - GMP设计审核示意（OSD）

CGMP REQUIREMENT CGMP 要求	COMMENTS 注解	ACTION 行动
Premises should be situated in an environment which, when considered together with measures to protect the facility and manufacture, presents minimal risk of causing contamination of materials or products. 厂房应处于适当的环境中，应当考虑厂房及生产防护措施，应当能够最大限度地降低物料或产品遭受污染的风险。	The shortest distance between this building and permanent fence is XXm (ref [REDACTED]). And all process steps are covered by the building. 本期建筑与永久围墙的最短距离为 XX 米（参见 [REDACTED]）。并且所有的工艺步骤都在本期建筑的保护中进行。	NA
The overall layout of the production, administration, living and ancillary areas should be appropriately arranged and not interfere with each other. 生产、行政、生活和辅助区的总体布局应当合理，不得互相妨碍。	In this phase, the production, administration, living and ancillary areas are separate (ref [REDACTED]). 在本期中，生产，行政，生活和辅助区是分开设的（参见 [REDACTED]）。 Though there are general office rooms and a canteen in the building, no doors or corridors connect them with product area directly (ref [REDACTED]). So they do not interfere with each other. 虽然在建筑中有一些通用办公室和一个餐厅，但是没有门或走廊将他们与生产区域直接连接（参	NA

第二步 项目的设计（续）

■ 项目设计的输出（举例）

■ 验证主计划目录（OSD）

Contents	9.1.1	General 概论	9.11.4	OQ Execution 运行确认执行	37
目录	9.1.2	Document preparation 文件准备	9.11.5	Acceptance Criteria 可接受标准	38
1 Introduction 简介	9.2	Functional Requirement Specification (FRS) 功能需求说明	9.12	Performance Qualification (PQ) 性能确认	39
2 Purpose 目的	9.3	System Impact Assessment (SIA) 系统影响评估	9.12.1	Document Preparation 文件准备	39
3 Scope 范围	9.4	Supplier Audit 供应商审计	9.12.2	Pre-Qualification Requirement 预确认要求	40
4 Abbreviation 缩写	9.5	Design Qualification (DQ) 设计确认	9.12.3	PQ Approach PQ 方法	41
5 Site Description 工厂描述	9.5.1	General 概要	9.12.4	PQ Execution PQ 执行	41
6 Responsibilities 职责	9.5.2	Document preparation 文件准备	9.12.5	Acceptance Criteria 可接受标准	42
6.1 Validation Committee 验证委员会	9.6	Risk Analysis (RA) 风险分析	9.13	Process Validation (PV) 工艺验证	42
6.2 Contractor Validation Team 承包商验证团队	9.6.1	General 概要	9.13.1	Document Preparation 文件准备	43
6.3 Client Validation Team 业主方验证团队	9.6.2	Document preparation 文件准备	9.13.2	Pre-Validation Requirement 预验证要求	45
6.4 Supplier Support Team 供应商支持团队	9.6.3	Execution 执行	9.13.3	Validation Approach 验证方法	45
6.5 Third Part Support Team 第三方支持团队	9.7	Calibration 校准	9.13.4	Validation Execution 验证执行	46
7 Validation strategy 验证策略	9.8	FAT/SAT	9.13.5	Acceptance Criteria 可接受标准	47
7.1 General Principle 基本原理	9.8.1	General 概要	9.14	Cleaning Validation (CV) 清洗验证	48
7.2 Validation Sequence 验证顺序	9.8.2	Document preparation 文件准备	9.15	Analytical Method Validation (MV) 分析方法验证	49
7.3 Deviation 偏差	9.9	Commissioning 调试	9.16	Automation / Computer System Validation 自动控制/计算机系统验证	49
7.4 Re-Validation 再验证	9.10	Installation Qualification (IQ) 安装确认	10	Change Control 变更控制	49
7.5 Documentation 文件	9.10.1	Document Preparation 文件准备	11	Training 培训	50
7.5.1 General 通用	9.10.2	Execution 执行	12	Maintaining the Validated State 维持验证状态	50
7.5.2 Numbering Procedure 编号程序	9.10.3	Acceptance Criteria 可接受标准	13	Validation Plan 验证计划	51
7.5.3 Document Content 文件内容	9.11	Operational Qualification (OQ) 运行确认	13.1	Project Validation Plan 项目验证计划	51
8 VALIDATION MATRIX 验证表	9.11.1	Document Preparation 文件准备	13.2	Routine Validation Plan 常规验证计划	51
9 Validation Activities 验证活动	9.11.2	Pre-Qualification Requirement 预确认要求	14	Appendix List 附件列表	52
9.1 User Requirement Specification (URS) 用户需求说明	9.11.3	OQ Approach 运行确认方法			

第三步 采购招标-Procurement

- 采购招标是联合项目团队的职责范围，应组建有领域工程师参与的评审团队
- 应遵循项目质量管理体系的要求制定**采购招标计划**，明确采购招标的各项要素及流程
- 用户需求说明、设计规格等技术文件，在严格意义上来说，并不能替代采购招标文件包
- 评标、定标的过程应严格按照既定计划进行，原则上应避免计划外事件的发生。
- **对药品制造行业而言，设计和招标的专业性，在很大程度上决定了项目的最终结果**

第四步 施工管理-Construction Management

- 施工管理也是联合项目团队的职责范围，如有需要，业主方可以先期派遣各部门工程师加入项目团队
- 应根据项目质量管理体系要求制定**施工管理计划**，明确施工现场职责划分及秩序维护
- 施工管理面面观
 - 开工会议
 - 用于强调项目执行的条件与要求，包括工程、施工、商务、质量、环境卫生安全、以及其他特别事项

第四步 施工管理（续）

■ 施工管理面面观

■ 图纸/指令与提交

- 承包商在施工前需要取得相关资料和施工图纸
- 承包商必须提交施工方案、样本、模型、检验报告等，审阅批准后方可开工

■ 文档管理

- 承包商所有资料的传递和提交必须经文档管理记录
- 文档资料的传送应按照预先制定的流程进行以提高效率

第四步 施工管理（续）

■ 施工管理面面观

■ 报告

- 承包商应按要求提交日报、周报和月报。
- 报告应包含人员、机械设备、工作描述和地点、天气、现有状况、工作预报、等信息。

■ 检测计划

- 检测计划注明整个过程的检测要求。
- 承包商必须按照检测计划和技术规范的要求进行检查和检测

第四步 施工管理（续）

■ 施工管理面面观

■ 现场质量控制（SQC）

- 进行现场测验以确保专业工人的能力
- 承包商必须对工作进行自检，合格后报监理和管理公司检查。
- 控制点检查应该按检验计划和要求执行，包括隐蔽前的工程

第四步 施工管理（续）

■ 施工管理面面观

■ 来料检查

- 材料进场未检查或确认符合规范和洁净要求之前，不允许使用或加工
- 检验应按照制定的方案和程序进行
- 完成后的检查测试报告和检查单必须及时提交给质量单位

第四步 施工管理（续）

■ 施工管理面面观

■ 施工与安装

- 施工方案执行前必须报审批准
- 所有工作要遵循认可的程序和良好做法
- 在指定的检查点进行检测以保证满足要求
- 如果与批准的安装工艺有不可避免的差异，必须预先得到批准
- 材料进场安装需要适当洁净度要求

第四步 施工管理（续）

■ 施工管理面面观

■ 不符合项的控制

- 在检查中如果发现缺陷或偏差，不符合项报告将发给施工单位。
- 承包商必须进行必要的纠正措施来整改或改进工作质量。
- **NCR** 在整改措施完成并接受后关闭

第四步 施工管理（续）

■ 施工管理面面观

■ 验收单和验收证明

- 所有施工和安装工作都应有质保检查单。
- 每个工程包的系统工程师均应准备上述检查单。
- 应通知业主和业主代表进行最终验收。采用“预验收”，“最终验收单”和“缺陷单”记录。
- 在全部缺陷整改完毕后，应通知业主签署竣工证书。
- 根据政府的要求，相关资料将提交给监理批准签注。
- 在整个工程完工后，经有关政府部门验收合格，竣工验收报告将上报业主接收。

管理的高度-Management

- 建立一套管理体系，对设计、采购招标和施工三个单项活动进行综合管理，是一种经证实有效的综合项目管理模式
- 项目管理体系立足于相关法规、标准、规范、指南和国际惯例，结合了基于项目的管理逻辑，形成一个有机的整体
- 从名词解释角度看，EPC、EPCM和“代建制”是有根本区别的。
- 从管理结构角度看，业主方、设计方、施工方、监理方和项目管理方也存在着本质上的区别
- 从制药类项目的经验看，M是确保E、P、C成功的关键，而对于M的理解和运用，有待于更进一步的探讨

第五步 以验证的名义-Validation

- 验证是一个贯穿项目始终的过程，是项目质量的推导过程
- 在EPCM基础上，通过Validation对项目各阶段成果进行全过程的跟踪管理，体现了药品制造业的管理逻辑
- 从药品制造角度来说，项目的交付，仅仅是市售药品生产的起点。因此，项目验证的意义，仅在于确认项目输入和项目输出的一致性

第六步 后续的工作

- 生产验证活动
 - 工艺验证
 - 清洁验证
 - 分析方法验证
 - 计算机验证
- 质量管理体系的完善
- 法规认证及市场准入
- 可持续性生产



Thank You
谢谢!