

ОРГАНИЗАЦИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА

Часть I

УДК 543.544.5
БАК 02.00.02

Сычев К.С., к.х.н., Окунская Е.А., Integrated BioSeparation Solutions, sales@hplc.today
Левков Е.К., Levkov Ltd.

...По отечественным оценкам, количество недовольных российских менеджеров... больше 80%. Это недовольство выражается в отсутствии связи между планами, исполнением, результатами и мотивацией.

Википедия, "Ключевые показатели эффективности"

Заводская лаборатория является звеном производственной цепочки, и эффективность ее функционирования критически сказывается на экономических показателях всего предприятия. В статье показывается важность процессного подхода для увеличения эффективности работы лаборатории и успешного внедрения GMP, а также рассматриваются варианты организации операционных процессов ВЭЖХ-лаборатории, основанные на принципах бережливого производства. Для выработки решений по преодолению системных ограничений функционирования лабораторий предлагается применять адаптированные принципы теории ограничений. Для быстрого снятия системных кризисов в цепочке "производство-лаборатория" целесообразно использовать адаптированные принципы Agile (гибкой разработки) с проверкой решений методом proof of concept.

ЛАБОРАТОРИЯ КАК ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЕ ПРОИЗВОДСТВО

Основным условием устойчивости любого бизнеса является автоматизация наибольшего числа бизнес-процессов, в том числе – операционных. Рынки становятся более конкурентными, и задача автоматизации процессов приобретает первостепенную важность. Компании, преуспевающие в автоматизации производства и сбыта, способны захватывать новые доли целевого рынка у менее эффективных компаний, практикующих "ручное управление".

Для наиболее бурно растущей отрасли IT с ее нематериальной наукоемкой продукцией такая возможность роста – это реалии даже не сегодняшнего, а уже вчерашнего дня. Компания может захватить нишевой рынок или потерять его буквально за несколько лет.

Если говорить о фармацевтической отрасли, то низкотехнологичное (соответственно, низкорентабельное) производство вполне может выживать и на ручном управлении – при условии равного технологического уровня конкурентов. Но для более рентабельного, высокотехнологичного и наукоемкого производства максимизация ключевых показателей финансовой эффективности –

чистой прибыли и окупаемости инвестиций – напрямую требует автоматизации операционных процессов.

Во многом это связано с тем, что "внутри себя" такое производство само продуцирует, обрабатывает и использует значительное число нематериальных продуктов, прежде всего технологий и производственных процессов. Причем эти нематериальные активы лежат в основе, то есть определяют, в том числе, рентабельность производства физического.

Если смотреть с этой точки зрения, то заводская лаборатория – это не просто одно из рядовых звеньев в производственной цепочке, а отдельное высокотехнологичное "производство в производстве". И даже более того – это отдельный самостоятельный бизнес, способный не только выходить на самоокупаемость, но и генерировать прибыль.

Лаборатория производит два вида продукции. Во-первых, это различные виды измерений, в том числе:

- входной контроль закупаемых субстанций и реагентов;
- производственный контроль и исследования в области производства лекарственных форм (растворимости, деградации);

ПРЕДСТАВЛЯЕМ АВТОРА



Настоящая статья открывает серию публикаций в новой авторской рубрике Константина Сычева.

К.Сычев – кандидат химических наук, автор пяти книг по жидкостной хроматографии, основатель и руководитель компании Integrated BioSeparation Solutions, химик-аналитик во втором поколении.

Его отец – Сергей Сычев – был главным конструктором проекта "Милихром" в ПО "Научприбор" (Орел) и внес большой вклад во внедрение в ЖХ прогрессивных технических решений.

С 2001 года К.Сычев работал в научной группе д.х.н. Вадима Даванкова – лауреата престижнейших международных наград в области хроматографии и стереохимии, который наиболее близко из российских специалистов по ЖХ подошел к получению Нобелевской премии. Занимаясь экспериментальными исследованиями адсорбционных материалов для ВЭЖХ и твердофазной экстракции, К.Сычев в 2002 году разработал способ численного разделения суммарного механизма удерживания на составляющие его вклады различных режимов ВЭЖХ, что позволило впервые надежно доказать существование ВЭЖХ-режима с переносом заряда (Charge Transfer HPLC). В 2003 году был создан и исследован новый сме-

шанно-режимный тип неподвижной фазы на основе сверхсшитого полистирола Chromalite 5HGN. Эта разработка опередила свое время примерно на десятилетие.

В 2006 году при информационной поддержке популярного тогда химического портала anchem.ru вышла электронная книга К.Сычева "Методы ВЭЖХ и ТФЭ", в которой приведен первый в русскоязычной литературе вариант классификации режимов ВЭЖХ. В 2009 году в РИЦ "Техносфера" издана книга "Практическое руководство по ВЭЖХ", содержащая уникальные материалы по анализу закономерностей в хиральной ВЭЖХ. Спустя два года вышла в свет третья книга – "Подготовка пробы в газовой и жидкостной хроматографии", а еще через год был издан приобретший большую популярность "Практический курс жидкостной хроматографии". Последняя на настоящий момент книга – "Авторские ноу-хау в ВЭЖХ" – появилась в 2017 году.

В 2012 году К.Сычев начал предпринимательскую деятельность, основав компанию по разработке ВЭЖХ-методик. С того же времени регулярно проводятся курсы по ВЭЖХ, на которых прошли обучение более 400 специалистов из 56 компаний.

В 2017 году была учреждена компания Integrated BioSeparation Solutions, миссия которой – создание платформы, на которой можно развивать проекты любой сложности в области ВЭЖХ. Помимо организации образовательных курсов, компания предлагает услуги разработки, валидации, экспертизы и трансфера методик, а также поставяет оборудование и принадлежности для ВЭЖХ.

- производственный контроль и исследования в области органического или биотехнологического синтеза субстанций;
 - выходной контроль продукции (дозировки, примесей и деградантов).
- Во-вторых, это методики и связанные с ними производственные процессы:

- разработка рутинных методик контроля (дозировки, примесей и деградантов, растворимости);
- разработка исследовательских методик и проведение исследований, например, идентификация, выделение, расшифровка примесей и деградантов в субстанциях;
- валидация методик;
- трансфер методик;
- разработка лабораторных СОПов.

При этом все перечисленные продукты – нематериальные и наукоемкие, то есть все сказанное об автоматизации

бизнес-процессов касается заводских лабораторий в первую очередь.

КОНЦЕПЦИЯ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА, ВРМ И ВАЖНОСТЬ ПРОЦЕССНОГО АНАЛИЗА

Снять лабораторию с "ручного управления" можно только опираясь на профессиональные стандарты качества и применяя хорошо известные и проверенные управленческие подходы. Стандартным управленческим подходом является Business Process Management, BPM (управление бизнес-процессами). И, хотя он хорошо знаком специалистам в области финансов, IT, телекоммуникаций и страхования, – ни фармацевтическое производство, ни лаборатории до сих пор не используют его в должной мере.

Наиболее близким по смыслу набором принципов и методик оперируют отраслевые системы менеджмента качества, СМК (quality management system, QMS), которые

внедрены на многих производствах, в том числе в лабораториях. Помимо фокуса на качество продукции, СМК подразумевает также непрерывное снижение затрат на его повышение.

Общей базой для BPM, QMS и ряда других управленческих подходов (например, Agile) является концепция бережливого производства (lean production), которая была сформулирована в 1950-х годах американскими исследователями феномена компании Toyota. Суть концепции бережливого производства состоит в том, что каждый отдельный аспект производства должен приносить ценность конечному потребителю. Приносит ли ценность потребителю качество продукции и качество коммуникации с производителем? Безусловно. На этом направлении фокусируются QMS, а в фармацевтической отрасли – стандарты GMP.

Приносит ли ценность потребителю меньшая стоимость продукции при том же качестве? Тоже приносит. Как раз на этом направлении фокусируется BPM.

Если некоторый аспект производства бесполезен для конечного покупателя, то от него необходимо избавляться тем или иным образом. Например, для аналитической лаборатории морально устаревшую – медленную, ресурсозатратную и неточную – аналитическую методику необходимо менять на быструю, незатратную и более точную. Таким образом, покупатель будет более уверен в качестве лекарства, а заплатит за него меньше.

К сожалению, на данный момент при организации лабораторий значительно чаще применяют антипаттерн – принцип золотого молотка (golden hammer): "Попытки повторно использовать устаревшую, но все еще работающую вещь или идею будут продолжаться до тех пор, пока она не станет причиной катастрофы".

Так, к примеру, широкое распространение получил подход, когда все вопросы организации новой лаборатории, включая управленческие и финансовые аспекты, перепоручают кандидату на пост начальника лаборатории, которого привлекают со стороны через кадровое агентство. Обычный месседж: "Мы ищем начальника лаборатории, чтобы он нам объяснил, как все надо делать". Это сложно поддается разумному объяснению, учитывая, что все финансовые показатели лаборатории и производства планируется поставить в зависимость от мнения, по сути, случайного человека, не знакомого с текущими операционными процессами лаборатории. Кроме того, что его компетентность как минимум не проверена на деле, он с большой долей вероятности будет использовать в своей работе именно принцип "золотого молотка", принимая решения, не разобравшись в процессах лаборатории (чего от него ожидает руководство). И в какой-то момент все это приведет к катастрофе.

Управление может быть реализовано эффективно лишь при внедрении процессного подхода в среде сотрудников лаборатории. При этом они должны быть мотивированы, достаточно компетентны на своих позициях, хорошо знакомы с текущими бизнес-процессами предприятия и им должна нравиться работа.

"Жизненный цикл" BPM начинается с выявления неэффективных бизнес-процессов и выработки возможных решений (design). Далее следуют: оценка решений и выбор наиболее оптимального варианта действий (modeling), исполнение (execution), мониторинг (monitoring) и оптимизация (optimization). Технические нюансы исполнения BPM могут различаться, но, основываясь на собственном опыте, мы можем дать две основные рекомендации по внедрению BPM в лаборатории.

Для начала, чтобы избежать превращения хорошей идеи в квест по инновациям в сфере закупок стикеров и ручек, необходимо выработать стратегию развития лаборатории. Причем стратегия должна быть реальной по целям, срокам и бюджету, а критерии – исчислимыми (должны быть заданы метрики). Какие цели можно ставить, какие процессы развивать, какие критерии использовать – эти вопросы разбираются в настоящей статье.

Во-вторых, также должно существовать управление бизнес-процессами, то есть должно быть понятно, кто из специалистов принимает участие в BPM, на каком из этапов он присоединяется к обсуждению и относительно каких вопросов он компетентен.

Самый сложный этап BPM – первый, который фактически состоит из двух частей: выявления неэффективных бизнес-процессов (процессный анализ – process mining) и разработки возможных решений по увеличению эффективности (solution delivery).

В свою очередь, процессный анализ можно разделить на три подэтапа:

- обнаружение бизнес-процессов (business process discovery, BPD);
- анализ производительности (performance analysis, PA);
- проверка соответствия бизнес-процессов (business process conformance checking, BPCC).

На предприятиях, где BPM не внедрен, цикл начинается с обнаружения бизнес-процессов. Идентификация наиболее критичных бизнес-процессов, которые следует улучшать в первую очередь, происходит в ходе их анализа. Вывод о соответствии или несоответствии выделенных бизнес-процессов метрикам делается на последнем этапе. В конечном итоге "несоответствующие" процессы признаются недостаточно эффективными и подлежат улучшению.

Для принятия решений и обсуждения прогресса на стадиях мониторинга и оптимизации имеет смысл

создать совет технических специалистов и экономистов с решающим правом голоса топ-менеджера, например технического директора, директора по качеству или генерального директора.

Успех этапа процессного анализа во многом зависит от мотивации наиболее квалифицированных специалистов предприятия, которые должны быть заинтересованы топ-менеджментом в инициировании BPM. Без этого хорошая идея, опять же, останется только на бумаге. На данном этапе помощь консультантов со стороны может оказаться полезной только при условии, что консультанты будут работать в плотном взаимодействии с сотрудниками заказчика.

Напротив, на стадии разработки решений по увеличению эффективности процессов и технологий целесообразно активно привлекать именно специалистов или организации со стороны. Логика проста – взгляд сотрудников может быть в значительной мере "замылен" постоянной рутинной, а обозначенный вопрос требует свежего взгляда со стороны. Поэтому для формирования портфеля предложений по увеличению эффективности производства вполне допустимо обращаться к внешним консалтинговым ресурсам.

При внедрении любых улучшений на фармацевтическом производстве, включая лабораторию, важно помнить, что все бизнес-процессы должны соответствовать нормам GMP. Вообще, в лабораториях, где GMP только внедряется, этот набор жестких, но справедливых требований часто рассматривают как "убийцу эффективности". Менеджмент и технические специалисты жалуются на огромное количество новых "бюрократических" процедур, критически снижающих эффективность лабораторий. Такая ситуация возникает по той причине, что GMP пытаются внедрить в лабораториях, для управления которыми не используют процессный подход. Если собственные бизнес-процессы непонятны и неэффективны, искусственное добавление новых бизнес-процессов, очевидно, и дальше снижает эффективность лаборатории, а главное – де-факто не способствует улучшению качества, превращая GMP в бюрократическую формальность.

Таким образом, организация BPM всегда должна предшествовать внедрению GMP. Если лаборатория применяет BPM, то в ходе улучшения операционных процессов (изменений, СОПов) и технологий (методик) будет повышаться и их качество, в результате чего лаборатория будет удовлетворять требованиям любой системы менеджмента качества автоматически, без каких-либо специальных усилий.

ПРОВЕРКА РЕШЕНИЙ МЕТОДОМ PoC

Для оценки работоспособности предложений по увеличению эффективности целесообразно использовать метод проверки концепции (proof of concept, PoC). Проверка кон-

цепции – это демонстрация практической осуществимости какого-либо метода, идеи, технологии с целью доказательства факта, что они работают. В рамках демонстрации строят опытный прототип или модель, не обязательно являющиеся полноценными продуктами, но подтверждающими принципиальную возможность создания такого.

Этот подход исключает возможность совершения ошибок при принятии решения, поскольку проверяет его непосредственно на специальном опыте. С экономической точки зрения подход очень эффективен, поскольку при минимальных затратах почти полностью исключает риски при внедрении решения на производстве.

Пример 1. Для аналитической лаборатории фармацевтического предприятия, менеджмент которой интересовался возможностью внедрения более производительных ВЭЖХ-методик, компания провела специальный двухдневный тренинг, который, по сути, являлся проверкой концепции. Цель тренинга была в том, чтобы на примере трех ВЭЖХ-методик продемонстрировать возможность пятикратного увеличения производительности при одновременном увеличении специфичности и пределов определения.

Изначально такая возможность казалась менеджменту нереальной, а специалистам – по меньшей мере спорной, но опыт позволил развеять их опасения.

Пример 2. В другой лаборатории не получалось провести определение целевых соединений в сложных матрицах (мазях) существующими методами даже с применением сложной пробоподготовки. Понадобился опыт, чтобы доказать, что при правильном выборе ВЭЖХ-режима анализ может длиться всего несколько минут при идеальной специфичности и отсутствии пробоподготовки.

Лаборатория потратила два года и значительные ресурсы на проведение экспериментов, чтобы разработать более-менее работающую процедуру подготовки пробы. В результате эта процедура оказалась не нужна. При этом опыт по проверке концепции занял не более двух часов.

Пример 3. Фармацевтическая компания была заинтересована в разработке методики для определения следовых количеств целевого соединения в биообразцах для фармакокинетических исследований. Лаборатория ОКК была укомплектована только стандартным ВЭЖХ-оборудованием, но компания была готова пойти на приобретение дорогого ВЭЖХ/МС-оборудования в случае успешной разработки методики. Однако сторонние организации так и не смогли разработать работоспособную ВЭЖХ/МС-методику. При этом нашей компании удалось разработать методику с применением стандартного ВЭЖХ-оборудования.

Проверка концепции заняла неделю и потребовала определенных финансовых затрат. Тем не менее эти затраты составили незначительную часть (менее 1%) стои-

мости оборудования, которое фармацевтическая компания уже была готова приобрести. Таким образом, экономия средств в этом проекте составила 99%, то есть экономическая эффективность проекта была улучшена по меньшей мере в сто раз.

Пример 4. Корпоративные ВЭЖХ-курсы нашей компании включают, помимо трех дней теории, два дня практической работы, в течение которых могут быть проверены любые концепции, касающиеся увеличения эффективности ВЭЖХ-методик и операционных процессов лаборатории. Два дня, полностью посвященные проверке концепций, существенным образом экономят ресурсы лаборатории и фактически окупают стоимость самих курсов. При этом усваиваемость материалов теоретического ВЭЖХ-курса также возрастает по причине их закрепления на интенсивных практических занятиях.

ЗАВОДСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ КАК ЧАСТЬ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ЦЕПОЧКИ. ТЕОРИЯ ОГРАНИЧЕНИЙ И ЕЕ СЛЕДСТВИЯ

Ключом для успешного и быстрого выявления неэффективных бизнес-процессов в заводской лаборатории является принятие факта, что она является частью производственной цепочки. Когда лаборатория становится "узким местом" производства, то в какой-то момент оно останавливается, и вызванные простоем издержки превосходят собственные издержки лаборатории на один или несколько порядков. Непонимание этого ключевого факта приводит к локальным оптимизациям, когда под эгидой увеличения экономической эффективности урезают средства производства лаборатории. В итоге такая тактика ведет к катастрофе.

Локальные оптимизации происходят всегда, когда дается команда на сокращение издержек, но влияние производимых действий на ключевые показатели финансовой эффективности при этом никак не оценивается. К сожалению, на данный момент этот сценарий можно наблюдать очень часто.

Не менее плохим сценарием является "заливание проблемы деньгами", когда проблему "узкого места" в производстве видят, но пытаются решить ее экстенсивными методами. В основе здесь также лежит отсутствие оценки влияния производимых действий на ключевые показатели финансовой эффективности компании. Более того, этот вопрос иногда просто не успевают поставить, потому что решения принимают в авральном порядке и нет времени что-либо оценивать и проверять. Это и есть "ручное управление" в чистом виде – антипаттерн концепции бережливого производства.

"Ручное управление" иногда спасает ситуацию, но очень высокой ценой и только в краткосрочной перспективе. В долгосрочной перспективе деньги заканчиваются, начина-

ются локальные оптимизации, и катастрофа наступает еще быстрее. Негибкая, привыкшая к избыточному финансированию и работающая с огромными издержками система просто не успевает адаптироваться к новым условиям и "ломается".

Почему локальные оптимизации, равно как и "заливание деньгами", заканчиваются провалом, и как правильно с точки зрения бережливого производства увеличивать пропускную способность "узких мест" производственной цепочки – на эти вопросы есть ответы, и дает их теория ограничений (theory of constraints, TOC). Общий ответ на последний вопрос таков: не стоит "расширять" "узкое место" производства экстенсивно, надо выявлять конкретные ограничения системы, а затем управлять ими. В том числе, в рамках управления ограничением необходимо вставлять в цепочку перед звеном с ограничением некоторый "буфер", защищающий его от перегрузки в неподвижных случаях.

Любая заводская лаборатория имеет два ограничения. Первое ограничение: лаборатория не может выполнить необходимое для производства измерение, потому что не имеет необходимой технологии. Второе ограничение: лаборатория не может увеличить производительность измерений с применением существующей технологии и операционных процессов без значительных инвестиций в основные фонды. Для управления этими ограничениями и создания "буфера" для сглаживания пиковых нагрузок необходимо разобраться в том, что из себя представляет технология для лаборатории на фармацевтическом производстве и какие операционные процессы защищают ее от перегрузок.

* * * *

В продолжении настоящей публикации будут рассмотрены следующие вопросы:

- технологии и операционные процессы лаборатории на фармацевтическом производстве;
- методология гибкой разработки (Agile) для максимально быстрого снятия ограничений на производстве, связанных с заводской лабораторией;
- SLA: договор об уровне услуг между заводской лабораторией и производством. KPI: бизнес-метрики для лаборатории;
- перевод заводской лаборатории из пассива в актив. Заводская лаборатория как центр прибыли (profit center). Способы сглаживания негативного влияния локальных оптимизаций;
- MBO: управление по целям. Мотивация, квалификация, уровень взаимодействия персонала лаборатории;
- управление инвестициями в лабораторию на фармацевтическом производстве. ■



Руководства ИСН для фармацевтической отрасли. Качество.
под ред.
Береговых В.В.



Руководства ИСН для фармацевтической отрасли. Безопасность.
под ред.
Пятигорской Н.В.



Руководства ИСН для фармацевтической отрасли. Эффективность.
под ред.
Пятигорской Н.В.,
Сименева С.Я.



Руководства ИСН для фармацевтической отрасли. Междисциплинарные руководства.
под ред.
Береговых В.В.



Высокоэффективный капиллярный электрофорез.
Хенке Х. Лауэр,
Герард П. Розинг
(ред.)



ИСО/МЭК 17025 : 2017 Практические рекомендации по применению.
И. В. Болдырев



Упаковка лекарственных средств.
Д.Дин, Э.Эванс,
Я.Холл



Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства.
Д.Энде



Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование.
Ш.К.Гэд