

На правах рукописи

ЦЫПКИНА АНАСТАСИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ
И ВНЕДРЕНИЮ В ПРОИЗВОДСТВО НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА**

Специальность 14.04.03 – организация фармацевтического дела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

МОСКВА – 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский Национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный
руководитель:** кандидат фармацевтических наук, доцент

Рожнова Светлана Александровна

**Официальные
оппоненты:** **Пятигорская Наталья Валерьевна**

доктор фармацевтических наук, профессор

заведующий кафедрой промышленной фармации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Абрамович Римма Александровна

доктор фармацевтических наук, доцент

директор Международной ассоциации фармацевтического инжиниринга ЕАЭС – независимого евразийского отделения ISPE, директор Центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр), заведующий кафедрой технологии получения лекарств и организации фармацевтического дела факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Рейхтман Татьяна Владимировна

доктор фармацевтических наук

начальник отдела кадровой политики в здравоохранении Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.008 при ФГАОУ ВО «Российском университете дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Диссертация и автореферат размещены на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0300.008 доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Дорофеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Важнейшей задачей Российской Федерации (РФ) на современном этапе является обеспечение населения современной, качественной медицинской помощью, ориентированной на самые высокие мировые стандарты. Качество медицинской помощи во многом зависит от уровня лекарственного обеспечения, его достаточности и доступности для населения. И эта задача поставлена в РФ на государственном уровне.

В национальной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» отражены стратегия и направления развития фармацевтической отрасли, определен перечень особо значимых для государства лекарственных средств (ЛС), разработка и производство которых должны осуществляться отечественными организациями-производителями на территории РФ. В стратегии дальнейшего развития фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2030 года приоритетным направлением определено расширение экспорта российских фармацевтических препаратов, укрепление позиций отечественных организаций-производителей.

Поддержка государством российских производителей ЛС мотивировала и ориентировала их на расширение ассортимента производимой продукции.

Внедрению в производство нового для организации-производителя ЛС предшествует крайне ответственная стадия – фармацевтическая разработка (ФР) – масштабная проработка многовекторной информации для принятия обоснованного решения о необходимости и возможности внедрения в производство нового ЛС. В изученных нами нормативно-правовых и литературных источниках ФР, как формализованный процесс, имеющий определенную структуру и комплекс последовательно взаимосвязанных процедур, с направленными информационными потоками и ресурсами, а также управляющими элементами не описывается.

Степень разработанности темы исследования. Анализ документации, регламентирующей ФР и внедрение ЛС в РФ, не позволил нам выявить систематизацию, алгоритм выполнения, детализацию, взаимосвязь и механизмы управления процессами ФР. В исследованиях отечественных ученых раскрыты отдельные аспекты процесса разработки и внедрения ЛС. Так, Деминой Н.Б., Пятигорской Н.В., Василенко И.А. были исследованы технологические аспекты разработки ЛС и требования к надлежащему качеству проведения ФР. В работах Лин А.А., Соколовой С.В., Наркевича И.А., Трофимовой Е.О. разработаны требования к подготовке и уровню квалификации персонала. Ясинской Л.Е., Наркевичем И.А. изучены проблемы финансирования и инвестирования ФР. Дельвиг-Каменской Т.Ю. рассмотрены методические подходы к классификации и конкурентоспособности инновационных ЛС. Системные и отраслевые проблемы разработки и вывода на рынок инновационных ЛС были исследованы Сёминым А.А.. При этом данные публикации не затрагивают вопросов организации, планирования и управления процессом ФР.

Цель и задачи исследования. Целью исследования является разработка путей оптимизации процессов фармацевтической разработки и внедрения в производство ЛС, посредством методического сопровождения.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной сфере разработки и вывода на рынок новых ЛС.

2. Обосновать программу исследования процессов фармацевтической разработки и внедрения новых ЛС.

3. Проанализировать организацию процессов фармацевтической разработки и внедрения новых ЛС у отечественных производителей.

4. Систематизировать этапы разработки ЛС и определить системы организации и взаимодействия персонала при фармацевтической разработке.

5. Изучить возможность использования графического стандарта IDEF (Integrated Definition Function Modeling (Моделирование бизнес-процессов управления)) как инструмента функционального моделирования процессов фармацевтической разработки и внедрения новых ЛС.

6. Разработать методический подход к деятельности организаций-производителей при подготовке к фармацевтической разработке.

7. Разработать методические рекомендации (МР) по совершенствованию отдельных этапов процесса фармацевтической разработки и внедрения в производство нового ЛС.

Научная новизна исследования. Впервые ФР и внедрение новых ЛС представлены как поэтапная взаимосвязь процессов и составляющих процедур, что позволило структурировать и формализовать подходы к их организации.

Впервые были обоснованы и структурированы этапы проведения ФР на основании процессного подхода и логико-аналитических принципов направления материального и информационного потоков.

Разработана модель выполнения процесса разработки ЛС с позиций системного подхода. Описаны элементы системы, выявлены взаимосвязи между ними и факторы, влияющие на организацию и осуществление ФР.

С использованием теоретических основ системного подхода определены основные организационные структуры персонала, задействованного при проведении ФР, а также принципы их применения в соответствии с условиями внутренней среды организации-производителя и сложностью реализуемого проекта.

Доказана возможность применения метода функционального моделирования, посредством использования графического стандарта IDEF0, для описания взаимосвязи декомпозиции элементов ФР и интеграции процесса в целом.

На основании объективных данных социологического исследования существующего состояния ФР и внедрения ЛС с использованием процессного подхода разработаны МР для практических работников, включающие алгоритм последовательного проведения этапов ФР и внедрения новых ЛС.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая значимость. Теоретическая значимость работы заключается в установлении этапов ФР, методологическом обосновании с позиций системного и процессного подходов их реализации для возможности последующего внедрения нового ЛС в производство. Результаты, полученные в ходе научного анализа сложившейся практики, позволили сформировать теоретические основы для обобщения, систематизации и формализации информации в области процессов разработки и внедрения новых ЛС.

Практическая значимость. Результаты данного исследования внедрены в производственную практику ряда отечественных организаций-производителей ЛС, в них предложены алгоритмы планирования и моделирования проведения процессов ФР и внедрения в производство ЛС. Методические рекомендации по фармацевтической разработке нового лекарственного средства для медицинского применения

(аналитический этап) (ООО «Бион», акт внедрения от 10.01.2019г.; АО «ФАРМ-СИНТЕЗ», акт внедрения от 01.04.2019г.; АО «Флора Кавказа», акт внедрения от 11.01.2019г.). Методические рекомендации по внедрению нового лекарственного средства на производство фармацевтического предприятия (ООО «Бион», акт внедрения от 10.01.2019г.; АО «ФАРМ-СИНТЕЗ», акт внедрения от 01.04.2019г.; АО «Флора Кавказа», акт внедрения от 11.01.2019г.). Методические рекомендации по разработке нового лекарственного средства для медицинского применения (использование методологии IDEF0) (ООО «Бион», акт внедрения от 10.01.2019г.; АО «ФАРМ-СИНТЕЗ», акт внедрения от 01.04.2019г.; АО «Флора Кавказа», акт внедрения от 11.01.2019г.).

Материалы, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, включены в рабочие программы дисциплин при подготовке специалистов по программе специалитета 33.05.01 «Фармация» на кафедре фармации медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) (акты внедрения от 01.04.2019 г.).

Методологическая основа, методы исследования и объект. Теоретической и методологической основой диссертационного исследования послужили научные труды отечественных и зарубежных ученых по проблемам разработки ЛС и их внедрения в производство, оценке рынка фармацевтической продукции, а также нормативная документация в сфере обращения ЛС. Работа выполнена на базе междисциплинарного подхода к решению проблемы организации выполнения ФР.

В исследовании использовались методы: общенаучные (наблюдение, сравнение, описание, логический), социологические (интервьюирование, анкетирование), сценарно-стратегического анализа, функционального моделирования, системного и процессного подходов. Для решения конкретно поставленных задач были использованы:

- при анализе рынка новых ЛС – методы контент-анализа, синтеза, сравнения, маркетингового анализа;

- для выявления проблем ФР и внедрения отечественными производителями новых ЛС – методы интервьюирования, анкетирования респондентов;

- для определения факторов внешней и внутренней среды, влияющих на процессы ФР и внедрения ЛС – сценарно-стратегический анализ с использованием инструментов SWOT- и STEP- анализа;

- для описания процессного подхода к системе ФР и разработки проектов МР – метод функционального моделирования в соответствии со стандартом IDEF0.

Обработка информации результатов исследований и прогнозирования процессов осуществлялась с применением пакета прикладных программ для электронно-вычислительных машин Microsoft Office (Microsoft Excel, Microsoft Word).

Объектом данного исследования являлись результаты деятельности 8 отечественных фармацевтических организаций-производителей, в части разработки и внедрения в производство ЛС в период 2016-2018 гг.

В качестве предмета исследования были использованы результаты первичных и вторичных данных, полученные методами анкетирования, интервьюирования, статистического анализа, синтеза и сравнения, а также, стандарт IDEF0, в части возможности использования его при моделировании процессов ФР.

Основные положения, выносимые на защиту. На защиту выносятся следующие результаты теоретических и экспериментальных исследований:

- результаты анализа организации процессов фармацевтической разработки и внедрения новых ЛС у отечественных производителей;
- структура процесса фармацевтической разработки (этапы и процедуры), представленная с помощью системного и процессного подходов;
- модели систем организации производственного процесса при разработке ЛС у российских организаций-производителей;
- результаты функционального моделирования некоторых этапов фармацевтической разработки на основе графического стандарта IDEF0;
- комплексный методический подход к деятельности организаций-производителей при подготовке к фармацевтической разработке;
- методическое сопровождение процессов ФР и внедрения ЛС, в формате МР для специалистов отечественных организаций-производителей.

Апробация результатов исследования. Основные результаты работы обсуждались на следующих научных конференциях, симпозиумах и форумах: Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2017); VII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2017); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации» (Орехово-Зуево, 2017); V международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Республика Казахстан, 2017); II Всероссийский межвузовский GxP-саммит с международным участием «Выбор лучших. Время вперед» (Сочи, 2018); XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2019); IX Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2019); III Всероссийский межвузовский GxP-саммит с международным участием «Выбор лучших. Время вперед» (Ярославль, 2019); Международная научно-практическая конференция, посвященная 40-летию фармацевтического факультета «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики» (Кемерово, 2019).

Апробация диссертации состоялась 22 июня 2020 года на совместном заседании кафедр фармации медико-биологического факультета и фармакологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором разработана структура и определены основные направления исследования, проанализированы источники литературы по теме диссертации, сформирована программа исследования, выполнены экспериментальные исследования, проанализированы и обобщены полученные результаты. Основная часть исследований (не менее 80 % общего объема) выполнена лично автором диссертационной работы. Автор непосредственно участвовал во всех этапах исследования: от постановки задач и их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Публикации материалов исследования. По теме диссертационной работы опубликованы 19 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, входящих в Перечень РУДН, 2 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований на кафедре фармации медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.03 – «Организация фармацевтического дела». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования и конкретно пунктам 3 и 6 паспорта данной специальности.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, общих выводов, изложенных на 149 страницах машинописного текста, содержит список сокращений и условных обозначений, 29 рисунков и 21 таблицу, приложения.

Список библиографических источников включает 164 наименования научных публикаций, в т.ч. 30 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Анализ тенденций мирового и российского рынков лекарственных средств

На основе изучения отечественных и зарубежных литературных источников, проведен анализ процессов ФР и внедрения ЛС, включающий следующие аспекты: современные тенденции в области производства и разработки ЛС; определение компаний-лидеров по объему зарегистрированных и выведенных на рынок ЛС и фармакотерапевтических направлений ЛП, лидирующих на мировом и российском рынках в части расширения ассортиментных портфелей производителей; роль государства в стимулировании и регулировании процессов разработки и внедрения ЛС; проблемы характерные для процессов ФР и внедрения новых для производителей ЛС.

Установлено, что лидерство на мировом фармацевтическом рынке удерживают организации-производители США, стран ЕС, Швейцарии, инвестирующие большую часть прибыли в новые проекты по разработке и внедрению ЛС. Наиболее значимыми направлениями развития ассортимента ЛС являются биотехнологические препараты для терапии онкологических заболеваний и иммунодефицитных состояний, а также препараты для генной терапии.

Фармацевтический рынок РФ в 2015 – 2020 гг. развивался стабильно, что во многом было связано с политическими факторами. Внимание со стороны государства к фармацевтической промышленности было отражено в ряде документов, направленных на развитие и поддержку отечественных производителей ЛС с целью реализации федеральной программы по активному замещению импортной продукции на фармацевтическом рынке за счет расширения ассортимента ЛС российского производства. Количество наименований ЛС в обращении увеличилось. Однако в стоимостном выражении тенденция преобладания импортных ЛП сохранялась. Выявлено, что процесс выведения новых ЛС отечественными производителями, сопровождается рядом проблем: недостаточным государственным регулированием сферы разработки и внедрения ЛС в части формализации подходов к организации и управлению процессами; финансовыми проблемами для новых высокотехнологичных разработок ЛС; преобладанием в ассортиментных портфелях низкорентабельных воспроизведенных ЛП; недостаточной инвестиционной активностью при реализации

проектов по разработке новых ЛС (1 - 5 % от объема прибыли); дефицитом и недостаточной квалификацией кадрового потенциала отрасли.

Глава 2. Обоснование материалов и методов исследования процессов фармацевтической разработки и внедрения новых лекарственных средств

Для решения задач диссертационного исследования была разработана программа, определяющая последовательность выполнения стадий изучения процессов ФР и внедрения новых ЛС (рисунок 1). Программа представлена подготовительной и тремя основными стадиями. Для каждой стадии определено содержание по этапам, цели, задачи и планируемые результаты, а также используемые методы.

Предварительная стадия исследования – изучение динамики мирового и российского рынков новых ЛС в части внедрения их в обращение.

Первая стадия исследования – анализ общих подходов к организации процессов ФР и внедрения ЛС, новых для ассортиментного портфеля российских производителей. Анкетирование и интервьюирование специалистов отечественных предприятий-производителей позволило изучить:

- организацию процессов ФР и внедрения новых ЛС, их последовательность и порядок выполнения;
- структурные подразделения организации персонала, их функциональную взаимосвязь, область ответственности при проведении процессов ФР и внедрения новых ЛС;
- проблемы и факторы внешней среды, влияющие на исследуемые процессы.

Вторая стадия – изучение возможности применения принципов системного и процессного подходов, структурно-функционального анализа к организации процедур ФР ЛС. Результаты, полученные в ходе выполнения данной стадии исследования, позволили:

- выделить общую закономерность и последовательность этапов для всех организаций-производителей, включенных в исследование;
- установить процедуры, составляющие этапы ФР;
- провести анализ научных подходов и методов, применяемых на каждом из этапов;
- исследовать организационные структуры персонала, задействованного в ФР;
- применить стандарт IDEF0 для визуализации отдельных этапов ФР.

Третья стадия – разработка методического обеспечения аналитического этапа ФР и внедрения в производство нового ЛС путем формирования проекта методических рекомендаций:

- для организации аналитического этапа ФР;
- для организации внедрения ЛС в производство фармацевтического предприятия;
- по практическому применению стандарта IDEF0 для визуализации отдельных этапов ФР при разработке локальной документации.

Для реализации программы исследования в части анализа процессов ФР и внедрения новых ЛС путем невероятностной выборки были отобраны отечественные организации-производители, а также описана выборочная совокупность и условия их включения.

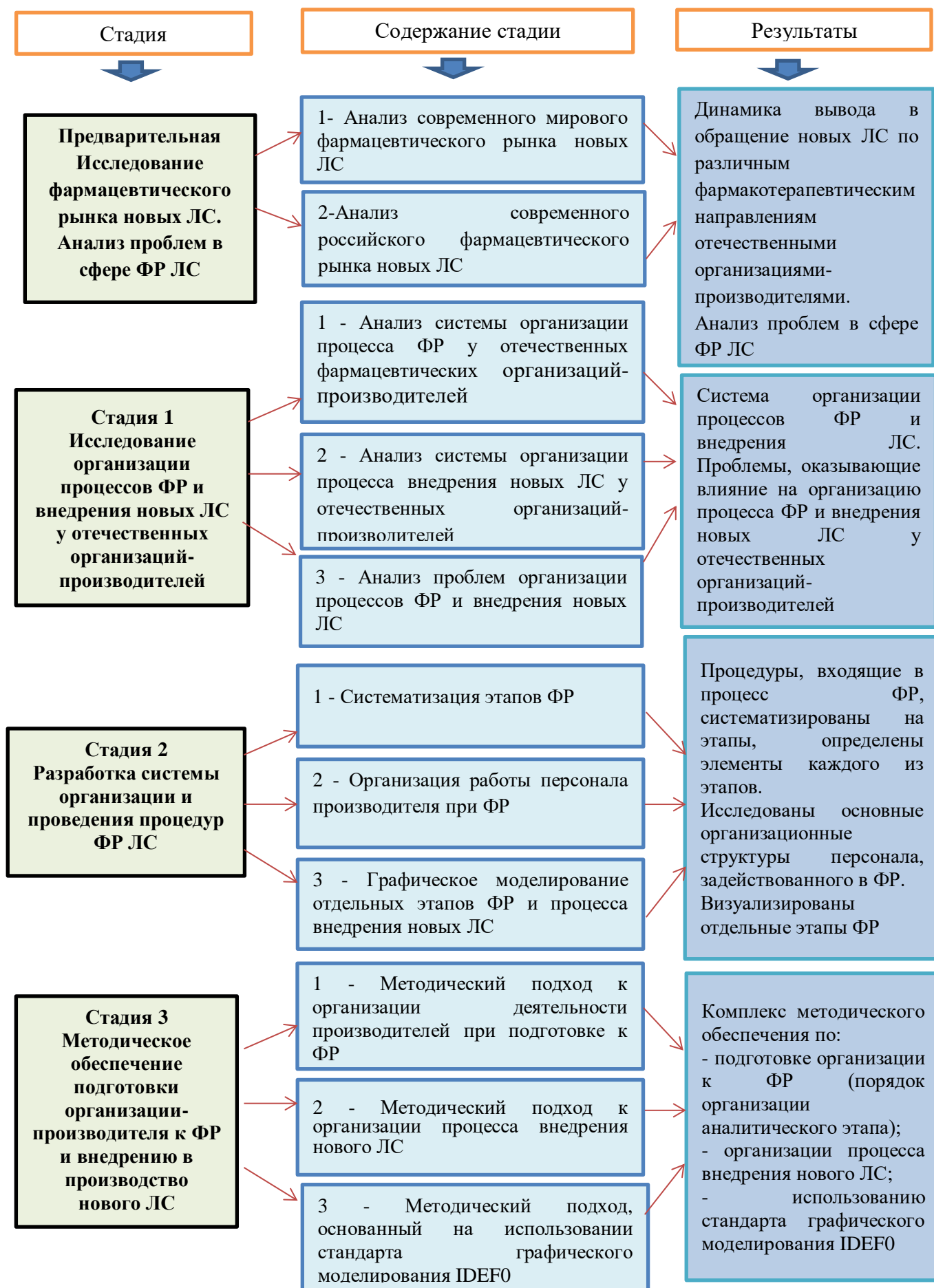


Рисунок 1 – Программа исследования процессов ФР и внедрения новых ЛС у отечественных организаций-производителей

К параметрам включения производителя ЛС в исследование были отнесены следующие: статус российского предприятия; полный цикл производства на территории РФ; наличие действующей лицензии на производство ЛС и заключения соответствия GMP; период непрерывной производственной деятельности не менее 15 лет; производимая продукция должна была относиться к различным категориям ЛС; объем ассортиментного портфеля и динамика внедрения новых ЛС в ассортиментный портфель должны были быть различными; различное ресурсное обеспечение (штат сотрудников, объем производства и др.); различное территориальное расположение исследуемых производителей.

Для выбора производителей ЛС нами был проведен анализ информации, размещенной в открытом доступе на сайте Минпромторга. В результате исследования было установлено, что в ноябре 2016 года заключение о соответствии GMP имела 101 организация-производитель, являющаяся держателем лицензии на право производства ЛС на территории РФ. Указанные выше параметры отбора позволили выделить 48 производителей, отвечающих установленным критериям, исследование проведено на 8. В рамках исследования приведена детальная характеристика выбранных предприятий-производителей в части деятельности по разработке и внедрению в производство ЛС.

Глава 3. Изучение организации процессов фармацевтической разработки и внедрения новых лекарственных средств у отечественных организаций-производителей

В процессе выполнения исследования установлено, что у отечественных организаций-производителей, имеющих различия в структуре, выпускаемой продукции, наличии и объеме ресурсов и др., присутствуют общие составляющие организации процессов ФР и внедрения ЛС.

Анализ организационной структуры исследуемых предприятий позволил установить отделы и специалистов, участвующих в ФР. На 87,5% предприятий в процессе ФР задействован автономный отдел, выполняющий все процедуры, условно обозначенный нами отделом разработки. Для реализации отдельных процедур привлекаются также специалисты производственного отдела, отдела контроля качества (ОКК), отдела обеспечения качества (ООК), научного, планово-финансового, развития и др. На 12,5% исследуемых нами предприятий разработку реализует группа специалистов. Выявлено, что в ФР принимают участие специалисты различного профиля подготовки, стажа и уровня квалификации.

Изучение системы внедрения новых ЛС в ассортиментный портфель на исследуемых предприятиях позволило установить сходства и различия в организации процесса. По данным анкетирования предложен унифицированный механизм проведения процесса внедрения ЛС, реализуемого на основании информации, полученной по завершению ФР. В процессе исследования были собраны данные о функциях специалистов и/или отделов, реализующих процесс внедрения и разработаны сводные матрицы ответственности.

Обработка блока вопросов анкет о документационном обеспечении процесса внедрения показала, что всеми предприятиями разрабатываются регламентирующие и регистрирующие документы на отдельные процедуры. Однако, по данным исследования, на 75,0% предприятий отсутствует методическое сопровождение, детально описывающее последовательность реализации процесса ФР и внедрения ЛС в производство, а также распределение его ресурсного обеспечения.

Анализ ряда факторов внутренней среды исследуемых предприятий, проведенный путем социологического исследования, показал основные проблемы в организации процесса ФР: отсутствие методической документации (локальной документации, регламентирующей порядок и последовательность процедур ФР) (62,5%); недостаточная квалификация персонала (50,0%); недоступность высокотехнологического оснащения (37,5%); недостаточное финансирование ФР (37,5%).

Методом сценарно-стратегического анализа по средней оценке важности влияния STEP-факторов внешней среды на процесс ФР, данные проранжированы (в баллах) следующим образом: технологические – 11,25, социальные – 10,0, правовые (политические) – 9,83, экономические – 9,67.

Установлены и систематизированы этапы ФР в соответствии с логико-аналитическими принципами направления информационного и ресурсного потоков, а также временной последовательностью их выполнения. Нами были выделены следующие этапы ФР: аналитический (1), планирования внутренних ресурсов (2), технологический (3), определения показателей качества ЛС, норм и методов контроля качества будущего продукта (4), переноса технологий (5), фармакологический этап (6) и документирования (7). На рисунке 2 представлена последовательность этапов процесса ФР.

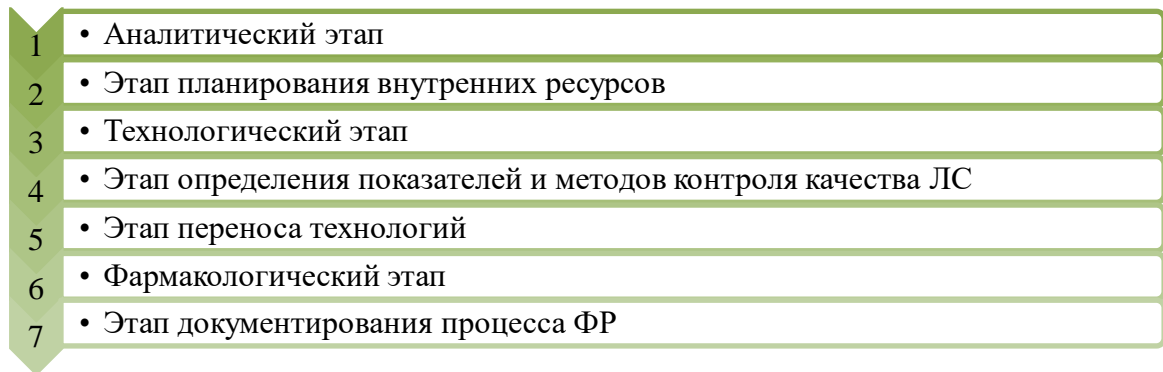


Рисунок 2 - Этапы процесса фармацевтической разработки

Для управления этапами ФР был применен процессный подход, позволяющий представить разнородные элементы как совокупность взаимосвязанных и взаимодействующих видов деятельности, которые преобразуют входы в выходы. На рисунке 3, в качестве примера, приведена схема аналитического этапа ФР с точки зрения процессного подхода.

Целью аналитического этапа ФР является анализ и оценка всех аспектов (экономических, социальных, правовых и др.) для принятия решения о целесообразности или нецелесообразности внедрения нового продукта в ассортиментный портфель производителя ЛС. Для этого проводятся маркетинговые исследования фармацевтического рынка, экономический анализ и прогнозирование, изучение материально-технологических возможностей, политических, технологических и др. факторов, как внешней, так и внутренней среды предприятия.

Ресурсное обеспечение данного этапа включает: 1) персонал (в качественном и количественном выражении) отделов и структур предприятия, осуществляющих маркетинговые исследования, экономический анализ, оценку условий и технологии производства, а также управление качеством производственного процесса; 2) комплекс экономических, информационных и материальных ресурсов, программное обеспечение и т.д.

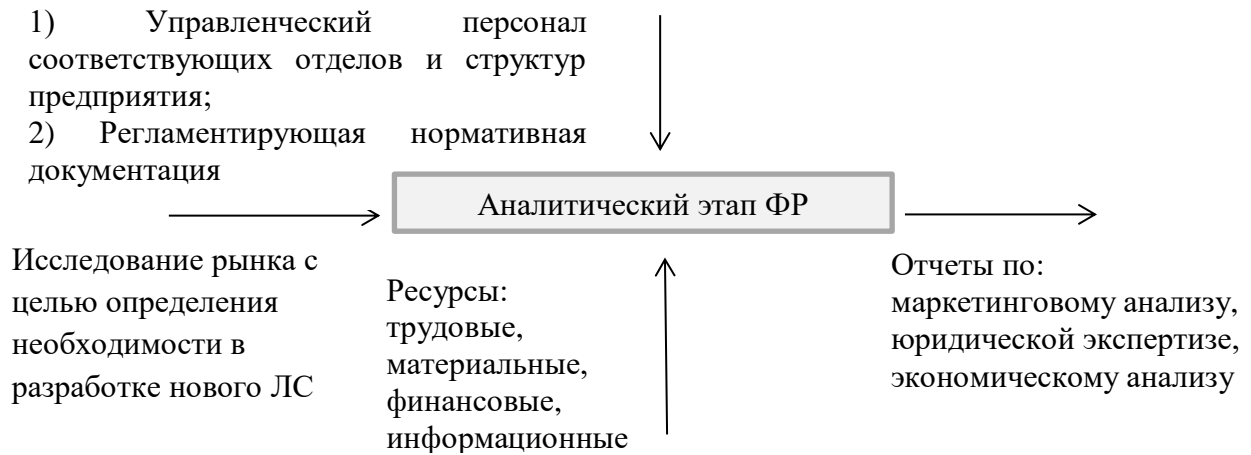


Рисунок 3 - Система элементов аналитического этапа ФР

К системе управления отнесены: 1) управленческий персонал соответствующих отделов и структур предприятия; 2) нормативная документация, регламентирующая требования к выполнению процесса; нормативно-правовые акты и др. К ожидаемым результатам аналитического этапа, как процесса, нами были отнесены отчеты о результатах проведенных анализов, прогнозов, расчетов.

В рамках исследования каждый из последующих этапов также был рассмотрен с применением принципов процессного подхода, проведена декомпозиция элементов, позволяющая систематизировать и оптимизировать структуру этапов ФР для управления рисками и оперативной корректировки отдельных элементов процесса в случае изменения условий внешней и внутренней среды.

Глава 4. Разработка методического сопровождения процессов фармацевтической разработки и внедрения в производство новых лекарственных средств

Особую группу элементов системы (ресурсного обеспечения) представляет персонал предприятия. В процессе анкетирования и интервьюирования специалистов производителей ЛС были определены модели формирования организационных структур предприятий участвующих в реализации ФР:

1. Группа А – создание рабочей группы из персонала, участвующего в основном производственном процессе совместно с отдельно сформированным отделом разработки ЛС, данная модель применялась на 50,0% предприятий, участвующих в анкетировании.

2. Группа В – создание постоянно действующего отдельного подразделения штатных работников для проведения ФР. Так, 37,5% респондентов организаций-производителей, участвующих в исследовании, подтвердили, что для проведения ФР на их предприятиях были сформированы такие отделы, департаменты или автономные структуры, имеющие иное наименование.

3. Группа С – создание временной группы, включающей штатных и привлеченных работников, на время выполнения проекта. Структура была характерна для 12,5% предприятий, участвовавших в исследовании.

4. Группа D – аутсорсинг. Фармацевтические производители, проанализированные нами, использовали данный способ организации работы на этапах доклинических исследований - 87,5%; клинических исследований – 100,0%; при разработке методов контроля нового ЛС - 62,5%. В процессе исследования, установлены возможности каждой из структур и потенциальные риски в соответствии с принципами

ситуационного подхода. Сравнительная оценка различных моделей по предложенным критериям представлена на рисунке 4.

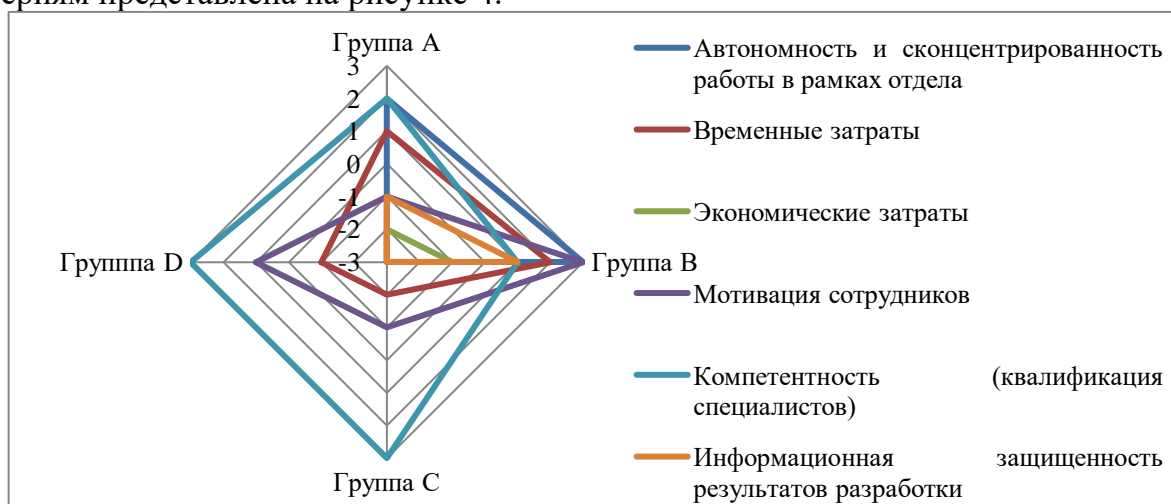


Рисунок 4 - Сравнительная оценка распределения степени влияния факторов на функционирование различных организационных структур персонала, задействованного в фармацевтической разработке

Например, группа А характеризовалась следующими параметрами: высоким уровнем квалификации специалистов, умеренными временными и экономическими затратами на реализацию проекта; группа В – большей автономностью организационной структуры, информационной защищенностью результатов проекта и оптимальными временными затратами для решения задач проекта.

На основании сформированных в ходе исследования критериев, фармацевтическое предприятие, реализующее процесс ФР имеет возможность осуществлять выбор модели организации работы подразделений с учетом специфических особенностей, имеющих ресурсы, конкретных целей и задач при ФР и/или внедрении ЛС в производство.

При системном подходе к процессам важное значение имеет визуализация декомпозиции элементов и их взаимодействие. Для детализации и интеграции элементов процессов ФР и внедрения ЛС, управления ресурсами предприятия во время ФР, доказана возможность применения графических моделей в соответствии со стандартами семейства IDEF0. Нами был разработан структурно-функциональный подход к комплексному анализу управления процессом ФР, включающий: контекстную диаграмму верхнего уровня, задающую цель всего проекта (рисунок 5).

Для описания всех элементов процесса ФР построены диаграммы различного уровня (контекстная, дочерние, дерево узлов), которые способствуют эффективному управлению информационно-интеллектуальными данными системы.

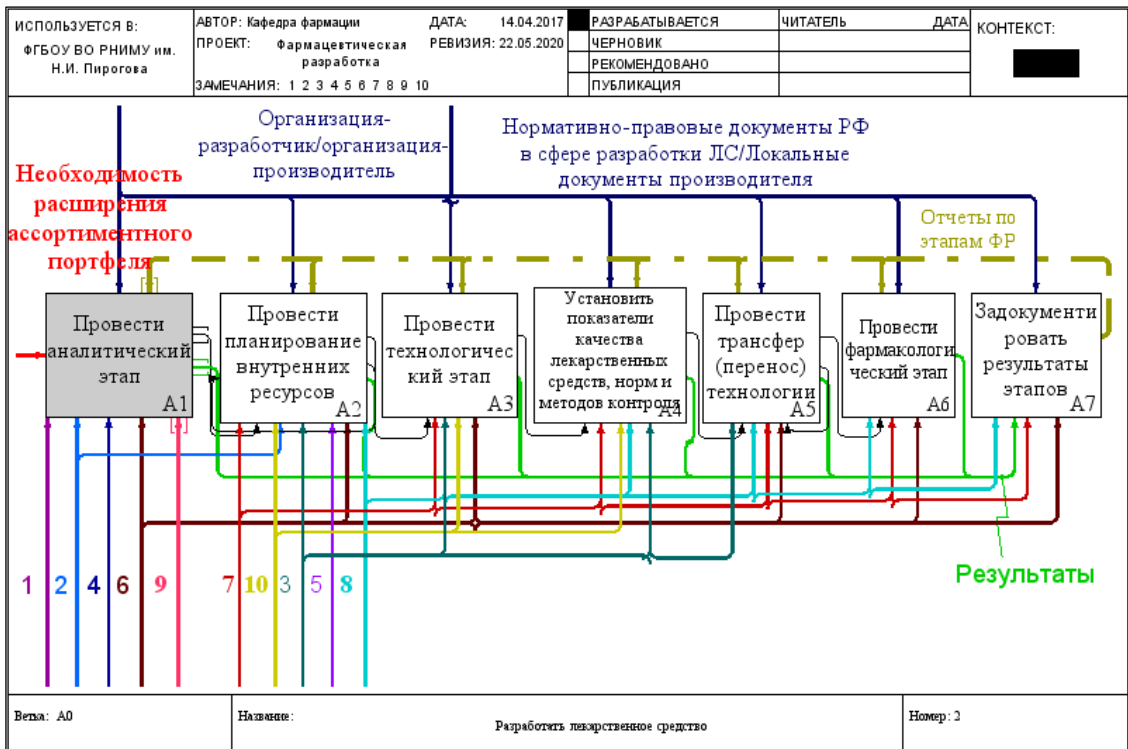
На рисунке 6 представлена дочерняя диаграмма первого уровня на которой последовательно показаны все этапы ФР.



1 – отдел маркетинга 2 – экономический отдел 3 – производственный отдел 4 – юридический отдел 5 – отдел кадров 6 – отдел фармацевтической разработки 7 – отел контроля качества 8 – отдел обеспечения качества 9 – отдел развития 10 – научный отдел

Рисунок 5 - Контекстная диаграмма верхнего уровня процесса ФР

Интеграция элементов системы ФР позволяет избежать дублирования функций персонала и отделов, задействованных при ФР, определить необходимость и достаточность процедур, распределить документационное обеспечение, тем самым осуществлять управление процессом в целом.



1 – отдел маркетинга, 2 – экономический отдел, 3 – производственный отдел, 4 – юридический отдел, 5 – отдел кадров, 6 – отдел фармацевтической разработки, 7 – отел контроля качества, 8 – отдел обеспечения качества, 9 – отдел развития, 10 – научный отдел

Рисунок 6 – Дочерняя диаграмма первого уровня этапов ФР

На заключительной стадии исследования для оптимизации временных затрат на организацию аналитического (подготовительного) этапа ФР и процесса внедрения новых ЛС, а также использования для их описания стандарта IDEF0 на базе функционального моделирования, системного, структурного и проблемного анализа нами был разработан комплексный методический подход к организации процессов ФР и внедрения ЛС, включающий: постановку задач и поиск путей их решения, посредством анализа данных исследований рынка, международных и российских информационно-правовых систем; декомпозицию элементов системы ФР; интеграцию элементов системы с использованием различных методов (структурно-функционального моделирования, логико-аналитической модели) и определением ресурсной поддержки проводимых этапов и процессов (организационная структура персонала); формирование документационного сопровождения процедур ФР. Предложен алгоритм реализации методического подхода к организации процессов ФР и внедрения ЛС.

В проведённом исследовании установлено, что одной из основных проблем в организации процессов ФР и внедрения ЛС является недостаточная проработка методического документационного сопровождения этапов и процедур. На основе использования процессного и функционального подходов разработаны МР, предназначенные для персонала отечественных организаций-производителей, направленные на оптимизацию ресурсов предприятия, определение моделей работы персонала и обеспечение управления процессами ФР.

Разработанные нами проекты МР были рекомендованы для использования фармацевтическим организациям-производителям при разработке и принятии локальных актов, учитывающих специфику качественных характеристик организаций-производителей. Предложенное методическое сопровождение апробировано и внедрено у 37,5% исследуемых производителей. По мнению специалистов, использование данных рекомендаций в практической деятельности способствовало сокращению ресурсных затрат на организацию работы при ФР и внедрении новых ЛС и позволило применять метод визуализации для представления информационных потоков.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основе критического изучения отечественных и зарубежных литературных источников установлено, что лидирующие позиции производителей на мировом фармацевтическом рынке зависят от объема инвестирования в расширение ассортиментного портфеля организации и его качественного состава. Основными мотивационными механизмами процесса разработки ЛС на территории РФ является государственная политика, поддерживающая развитие фармацевтической отрасли и оказывающая поддержку российских организаций-производителей в рамках импортозамещения. Однако, несмотря на положительную динамику расширения ассортиментных портфелей отечественных организаций-производителей, выявлен ряд проблем, связанных, в том числе, с организацией процесса фармацевтической разработки.

2. Обоснована и сформирована программа исследования ФР и внедрения новых ЛС, направленная на комплексный анализ подходов к организации исследуемых процессов у отечественных организаций-производителей, включающая предварительную и три основных стадии. Предварительная стадия - исследование фармацевтического рынка новых ЛС и анализ проблем в сфере ФР ЛС. Основные стадии - исследование организации процессов ФР и внедрения новых ЛС у отечественных организаций-производителей (стадия 1), разработка системы организации и проведения процедур ФР ЛС (стадия 2), методическое обеспечение подготовки организации-производителя к ФР и внедрению в

производство нового ЛС (стадия 3). Для каждой стадии определено содержание, результаты и методы. Обоснованы критерии включения организаций-производителей в выборку и проведена их детальная характеристика по основным показателям производственной деятельности.

3. Проведенный анализ процессов ФР и внедрения новых ЛС показал, что у отечественных производителей, несмотря на имеющиеся различия в структуре, организации, ассортиментной политике, в специфике выпускаемой продукции, объеме ресурсов и др., существуют как общие подходы к деятельности по ФР, так и специфические. На основании данных, полученных в ходе исследования, составлен перечень унифицированных процедур, входящих в процесс ФР, разработаны матрицы ответственности персонала и организационных структур производителя, определены методы и перечни локальной документации, позволяющие реализовать разработку нового ЛС.

4. В результате социологического исследования выявлен ряд проблем в организации процесса ФР: отсутствие документации, позволяющей формализовать порядок и последовательность выполнения процедур, составляющих ФР (62,5%) недостаточная квалификация персонала (50,0%) недоступность высокотехнологического оснащения (37,5%) и недостаточное финансирование ФР (37,5%). Методом сценарно-стратегического анализа определен рейтинг факторов внешней среды процесса ФР по средней оценке важности влияния: технологические факторы – 11,25, социальные – 10,0, правовые (политические) – 9,83, экономические – 9,67.

5. Установлены и систематизированы этапы ФР в соответствии с логико-аналитическими принципами направления информационного и ресурсного потоков. Предложена следующая последовательность этапов ФР: аналитический, планирование внутренних ресурсов, технологический, определение показателей качества ЛС, норм и методов контроля качества будущего продукта, перенос технологий, фармакологический, документирование. С применением принципов процессного подхода приведена декомпозиция элементов, каждого из этапов, которая способствует оптимизации управления системой при реализации проекта. Данная систематизация позволяет принимать предупредительные и корректирующие меры для управления рисками, оказывать воздействия на отдельные элементы процесса для их оперативной корректировки в случае изменения факторов внешней и внутренней среды, включая ресурсное обеспечение.

6. Определены модели формирования организационной структуры производственного предприятия: рабочая группа из персонала, участвующего в основном производственном процессе совместно с отдельно сформированным отделом разработки ЛС (группа А), постоянно действующее отдельное подразделение штатных работников (группа В), временная группа, включающая штатных и привлеченных работников, на время выполнения проекта (группа С), аутсорсинг (группа D). В процессе интервьюирования, установлены возможности каждой из структур и потенциальные риски в соответствии с принципами ситуационного подхода. Критерии, сформированные в ходе исследования, позволяют производителям ЛС осуществлять выбор организации работы подразделений с учетом его специфических особенностей, имеющихся ресурсов, конкретных целей и задач при ФР и/или внедрении ЛС в производство.

7. Предложены графические модели процессов ФР и внедрения новых ЛС, построенные с использованием метода функционального моделирования в соответствии со стандартами семейства IDEF. Представленная функциональная модель позволяет в наглядной форме получить исчерпывающие сведения о структуре исследуемых процессов. Разработанные диаграммы различного уровня (контекстная, дочерняя, дерево узлов) способствуют эффективному управлению информационно-интеллектуальными данными системы. Декомпозицию элементов процесса можно корректировать, в соответствии с

изменяющимися условиями внешней среды, оптимизируя тем самым ресурсное обеспечение.

8. Разработан и апробирован комплексный методический подход к деятельности организаций-производителей ЛС при подготовке к ФР, включающий: постановку задач и поиск путей подходов к их решению, посредством анализа данных исследований рынка, международных и российских информационно-правовых систем; детализацию элементов системы ФР с определением факторов, оказывающих на них влияние; интеграцию элементов системы с использованием различных методов (структурно-функционального моделирования, логико-аналитической модели); определение ресурсной поддержки проводимых этапов и процессов в соответствии с критериями нового проекта; формирование документационного сопровождения процедур ФР.

9. Для организации отдельных этапов процесса ФР и внедрения в производство нового ЛС разработаны и внедрены методические рекомендации, предназначенные для персонала отечественных организаций-производителей, направленные на оптимизацию ресурсов предприятия, определение подходов к работе персонала и обеспечение управления процессами ФР. Разработанное методическое обеспечение может быть использовано для формирования локальной документации по сопровождению исследуемых процессов ФР у отечественных производителей, что позволит сократить временные и ресурсные затраты на организацию новых проектов.

Публикации по теме диссертационного исследования

1. Рожнова, С.А. Анализ системы организации фармацевтической разработки лекарственных средств / С.А. Рожнова, А.В. Цыпкина // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2017. - № 3(20). – С. 170-178.
2. Рожнова, С.А. Использование стандарта IDEF0 при подготовке к фармацевтической разработке / С.А. Рожнова, А.В. Цыпкина // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2017. - № 4 (21). – С. 270-276.
3. Рожнова, С.А. Анализ некоторых показателей результатов выполнения программы «развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы в части расширения наименований лекарственных средств отечественного производства и выведения их в обращение / С.А. Рожнова, А.В. Цыпкина // **Научно-практический электронный журнал Медицина.** - 2019. - Т. 1. – С. 1-15.
4. Цыпкина, А.В. Реализация научно-исследовательской деятельности студентов в рамках междисциплинарного комплексного подхода по специальности «Фармация» / О.В. Крылова, Э.Р. Мамонтова, А.В. Цыпкина, С.А. Рожнова // **Биофармацевтический журнал.** - 2019. Т. 11. - № 1. – С. 54 – 58.
5. Цыпкина, А.В. Анализ возможности применения принципа QBD к процессу разработки лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях / А.В. Цыпкина, С.А. Рожнова // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2019. - № 8 – С. 14-20.
6. Tsyapkina, Anastasia V. Analysis of problems specific to the field of drug development by international and Russian manufacturing companies / Anastasia V. Tsyapkina, Svetlana A. Rozhnova, Olga V. Krylova, Elza R. Mamontov, Galina P. Tananakina, Natalia N. Yarkova // **Revista Inclusiones (ISSN07194706-Chile-WoS).** – 2020. – Т.7. - Numero Especial. – P. 71 – 83.
7. Рожнова, С.А. Анализ методов используемых при разработке фармацевтических субстанций / С.А. Рожнова, А.В. Цыпкина // **Научно-практический журнал Фармация, специальный выпуск. Сборник конференции «Молодая фармация – потенциал будущего»,** Спб. – апрель 2017. – С.159-161.
8. Цыпкина, А.В. Обоснование использования стандарта IDEF0 при организации фармацевтической разработки/ А.В. Цыпкина, А.Г. Межлумян // **Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии, Казахстан – декабрь 2017. - № 3(80). - С.4-8.**

9. Цыпкина, А.В. Использование стандарта IDEF0 на этапе планирования фармацевтической разработки / С.А. Рожнова, А.В. Цыпкина // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием // под общ. ред. С.Г. Марданлы, В.В. Помазанова, В.А. Киселевой. – Орехово-Зуево: Редакционно-издательский отдел ГГТУ.- 2017, - № 3(20) – С.216-220.
10. Крылова, О.В. Анализ конкурентоспособности сердечно-сосудистых лекарственных препаратов, находящихся на разных этапах подготовки к включению их в государственный реестр лекарственных средств/ О.В. Крылова, Ю.А. Санакоев, В.А. Пальчикова, А.В. Цыпкина // Сборник тезисов «XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»», Москва – апрель 2018. – С.113.
11. Рожнова, С.А. STEP-анализ лекарственных средств, внедряемых на отечественном фармацевтическом предприятии/ С.А. Рожнова, А.В. Цыпкина, Ю.А. Санакоев, В.А. Пальчикова // Сборник тезисов «XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»», Москва. – апрель 2018. – С.83.
12. Рожнова, С.А. Использование графического моделирования на различных этапах фармацевтической разработки / С.А. Рожнова, А.В. Цыпкина, Д.Г. Кинасов, А.Г. Межлумян // Сборник тезисов «XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»». – 2018, Москва. – апрель – С.83.
13. Рожнова, С.А. Качественная и количественная оценка регистрационного досье лекарственного препарата согласно требованиям правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для евразийского экономического союза/ С.А. Рожнова, А.В. Цыпкина, Н.Н. Яркова, А.Г. Межлумян // Сборник тезисов «XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»», Москва – апрель 2018. – С.84.
14. Цыпкина, А.В. Анализ методов исследования, используемых при фармацевтической разработке лекарственных средств/ А.В. Цыпкина // Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва. – март 2017. – С. 294.
15. Цыпкина, А.В. Анализ соотношения референтных и воспроизведенных лекарственных препаратов, выведенных на российский рынок за период 2015-2018 гг. / А.В. Цыпкина, С.А. Рожнова, В.Е. Мариевский // Сборник тезисов «XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»», Москва. – апрель 2019 – С.92-93.
16. Цыпкина, А.В. Анализ соотношения российских и зарубежных лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации за период 2015-2018 гг. по странам / А.В. Цыпкина, С.А. Рожнова, Л.А. Саджая, О.В. Самойличенко // Сборник тезисов «XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»», Москва. –апрель 2019. – С.93.
17. Цыпкина, А.В. Организационный подход к проведению процесса фармацевтической разработки. / А.В. Цыпкина, С.А. Рожнова, Д.Г. Кинасов, Ю.А. Санакоев // Сборник тезисов «XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»», Москва. – апрель 2019. – С.93.
18. Цыпкина, А.В. Методическое сопровождение процессов фармацевтической разработки и внедрения лекарственных средств / А.В. Цыпкина, С.А. Рожнова // Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию фармацевтического факультета КемГМУ «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики», Кемерово. – ноябрь 2019. – С.297-301.
19. Цыпкина, А.В. Методическое сопровождение отдельных процедур фармацевтической разработки лекарственных средств/ А.В. Цыпкина // Сборник конференции «Молодая фармация – потенциал будущего», Спб.– апрель 2019. – С.694-696.

Цыпкина Анастасия Валерьевна**Методические подходы к фармацевтической разработке и внедрению в производство нового лекарственного средства**

На основе проведенного контент-анализа и теоретического обобщения научных публикаций была сформирована программа исследования современных аспектов процессов фармацевтической разработки и внедрения новых для производителя ЛС. Впервые ФР и внедрение новых ЛС представлены как поэтапная взаимосвязь процессов и составляющих процедур, что позволило структурировать и формализовать подходы к их организации на основании процессного подхода и логико-аналитических принципов направления материального и информационного потоков. Описаны элементы системы, выявлены взаимосвязи между ними и факторы, влияющие на организацию и осуществление ФР. Определены основные организационные структуры персонала, задействованного при проведении ФР, а также принципы их применения в соответствии с условиями внутренней среды организации-производителя и сложностью реализуемого проекта. Доказана возможность применения метода функционального моделирования, посредством использования графического стандарта IDEF0, для описания взаимосвязи декомпозиции элементов ФР и интеграции процесса в целом. Разработаны методические рекомендации для практических работников, включающие алгоритм последовательного проведения этапов ФР и внедрения новых ЛС.

Tsyapkina Anastasia V.**Methodological approaches to pharmaceutical development and introduction of a new drug into production**

Based on the content analysis and theoretical generalization of scientific publications, we have formed a research program of modern aspects of pharmaceutical development processes, and the launch of new drugs for the manufacturer. For the first time, PR and the launch of new drugs are presented as a step-by-step relationship of processes and component procedures, which allowed us to structure and formalize approaches to their organization based on the process approach, logical and analytical principles directing material and information flows. The elements of the system are described, the relationships between them and the factors that affect the organization and implementation of the PR are identified. The main organizational structures of the personnel involved in the PR are defined, as well as the principles of their application in accordance with the conditions of the internal environment of the manufacturer and the complexity of the project being implemented. The possibility of using the functional modeling method by using the IDEF0 graphical standard to describe the relationship between the decomposition of PR elements and the integration of the process as a whole has been proved. Methodological recommendations for practitioners have been developed, including an algorithm for sequentially conducting the stages of PR and the launch of new drugs.