

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Odlukom Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta, Beograd, Univerziteta u Beogradu od 31.01.2013. godine određeni smo za članove Komisije za ocenu podobnosti teme i kandidata mr Boltić Z. Zorane, dipl. ing. tehnologije, za izradu doktorske disertacije i naučne zasnovanosti teme OBEZBEĐENJE KVALITETA I UVOĐENJE ČISTIJE PROIZVODNJE U GENERIČKOJ FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

Nakon pregleda prijave i predloga teme, Komisija podnosi Nastavno-naučnom veću TMF sledeći

IZVEŠTAJ

1. PODACI O KANDIDATU

1.1 Biografski podaci

Mr Zorana Boltić je rođena 12.01.1972. u Beogradu gde je završila srednju školu. Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu, smer hemijsko inženjerstvo upisala je 1990. godine. Diplomirala je 04.10.1995. sa ocenom na diplomskom ispitu 10 (deset) i srednjom ocenom u toku studiranja 9,38, a iste godine nagrađena je od strane Srpskog hemijskog društva kao student sa najvišim prosekom na poslednjoj godini studija 1994/95. Tokom studija je u okviru stručnog usavršavanja (1994) boravila na katedri za hemijsko inženjerstvo Univerziteta Illinois u Čikagu (UIC), SAD, kao jedan od te godine najboljih studenata Univerziteta u Beogradu i Novom Sadu. Postdiplomske studije je upisala 1995. godine. Magistarsku tezu pod naslovom "Ispitivanje kinetike kontrolisanog otpuštanja antibiotika iz nanočestica u membranskim sistemima" odbranila je novembra 2002. Od novembra 1995. zaposlena je u Hemofarmu AD, farmaceutske kompaniji iz Vršca, koja je od 2006. članica nemačke STADA grupacije. U periodu od 1995. do 2002. godine radila je kao stručni saradnik u okviru Razvojno-istraživačkog centra Hemofarma, Odeljenje za razvoj novih biotehnologija, a od 2002 – 2007. kao samostalni stručni saradnik u Institutu Hemofarm. Od 2007. do 2011. bila je angažovana na poslovima obezbeđenja kvaliteta, najpre kao samostalni stručni saradnik za interne i eksterne provere (sertifikovani proverivač za ISO 9001 i 14001), a zatim kao šef Odeljenja za GMP usaglašenost (februar 2008. do jula 2011). Od avgusta 2011. je na poziciji koordinatora za unapređivanje procesa proizvodnje za region Jugoistočne Evrope (STADA SEE Region), a od juna 2012. poseduje sertifikat za Six Sigma Green Belt izdat od strane Američke asocijacije za kvalitet (ASQ CSSGB).

Kandidat tačno govori engleski jezik, a takođe se služi i francuskim jezikom.

1.2 Stečeno naučnoistraživačko iskustvo

U okviru istraživačkog angažovanja kao saradnik Odeljenja za razvoj novih biotehnologija Hemofarma, radila je na strateškom projektu "Zamena za krv na bazi hemoglobina" u saradnji sa Institutom za medicinska istraživanja i Katedrom za hemijsko inženjerstvo Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Ispitivanje različitih tehnika imobilizacije molekula hemoglobina predstavljalo je polaznu osnovu za nove projekte kao što je razvoj kozmetičkih preparata na bazi

lipozoma, kao i formulacija antibiotika sa produženim dejstvom i poboljšanom efikasnošću u terapiji akni, pa se, tokom rada na magistarskoj tezi u oblasti kontrolisanog otpuštanja, intenzivno bavila i razvojem i karakterizacijom proizvoda na bazi lipozoma za tretman kožnih oboljenja. U istom periodu, bila je angažovana i na ispitivanju analitičkih aspekata ispitivanja stabilnosti potencijalnih novih preparata u okviru razvojnog projekta "Emulzije masti za parenteralnu ishranu". Kandidat je odbranio magistarski rad novembra 2002. godine iz oblasti hemijskog i biohemijskog inženjerstva na temi pod naslovom *Ispitivanje kinetike kontrolisanog otpuštanja antibiotika iz nanočestica u membranskim sistemima* na Tehnološko-Metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu pod rukovodstvom mentora Dr Branka Bugarskog. Na polju obezbeđenja kvaliteta, a posebno nakon stručnog usavršavanja na temu ključnih indikatora performansi za sisteme menadžmenta kvalitetom (David Begg Associates, 2008, Mančester, Velika Britanija), bavila se u kontinuitetu istraživanjima usmerenim ka unapređenju relevantnih procesa u farmaceutskoj industriji u skladu sa aktuelnim zahtevima regulative u toj oblasti. U toku 2010. godine započela je rad na doktorskoj disertaciji u oblasti obezbeđenja kvaliteta i uvođenja čistije proizvodnje u farmaceutskoj industriji, na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

U međuvremenu, kao rezultat stručnog usavršavanja na poziciji koordinatora za unapređivanje procesa proizvodnje u Hemofarmu, od juna 2012. je i ASQ sertifikovani Six Sigma Green Belt za oblast upravljanja projektima unapređenja, uključujući definisanje, merenje, statističku obradu podataka, analizu i kontrolu performansi procesa. Navedeno zvanje u ovoj oblasti podrazumeva značajno iskustvo u primeni različitih tehnika za definisanje problema, analizu rizika, varijanse i sposobnosti procesa, dizajn eksperimenata i razvoj kontrolnih strategija.

Objavljeni naučni radovi i saopštenja

A. RADOVI OBJAVLJENI U NAUČNIM ČASOPISIMA MEĐUNARODNOG ZNAČAJA (M20)

A.1. Radovi u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21)

1. Boltić Z, Ruzić N, Jovanović M, Savić M, Jovanović J, Petrović S. Cleaner Production Aspects of Tablet Coating Process in Pharmaceutical Industry: Problem of VOCs Emission. Journal of Cleaner Production. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2013.01.004> (ISSN 0959-6526, IF: 2,727)

A.2. Radovi u međunarodnim časopisima (M23)

2. Boltić Z, Petkovska M, Obradović B, Nedović V, Bugarski B. In Vitro Evaluation of the Controlled Release of Antibiotics from Liposomes. CI&CEQ 9 (4) (2003) 589-595 (ISSN 0367-598X, IF: -)
3. Solomun Lj, Ibrić S, Boltić Z, Đurić Z, Stupar B. The Impact of Primary Packaging on the Quality of Parenteral Products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 48 (2008) 744-748 (ISSN 0731-7085, IF: 2,629)
4. Boltić Z, Ruzić N, Jovanović M, Petrović S. Measuring the performance of quality assurance processes: pharmaceutical industry deviation management case study. Accreditation and Quality Assurance 15 (2010) 629-636 (ISSN 0949-1775, IF: 0,797)

B. ZBORNICI MEĐUNARODNIH NAUČNIH SKUPOVA (M30)

B.1. Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34)

5. Boltić Z, Bugarski B, Petkovska M, Obradović B, Nikolić N, Pavkov R. Controlled release of antibiotics from liposomes obtained with high-pressure homogenizer. 3rd International Conference of the Chemical Societies of the South-Eastern European Countries, Bucharest, Romania, 22 – 26. 09. 2002. Book of abstracts, Volume II, ISBN 973-569-556-1, p.205
6. Boltić Z, Aćimović D, Solomun Lj, Ilić Cvetićanin S. Pharmaceutical Packaging – Handling the Problem of Humidity. 1st South East European Congress of Chemical Engineering, Belgrade, Serbia, September 2005. Book of abstracts, ISBN 86-905111-0-5, p.181

C. NACIONALNE MONOGRAFIJE, TEMATSKI ZBORNICI, LEKSIKOGRAFSKE PUBLIKACIJE NACIONALNOG ZNAČAJA (M40)

C.1. Leksikografska jedinica u naučnoj publikaciji nacionalnog značaja (M47)

7. Boltić Z, »Lipozomi i kontrolisano otpuštanje lekova«, Edicija Academia, Izdavač: »Zadužbina Andrejević«, Beograd, 2003. ISBN 86-7244-351-9

D. RADOVI U ČASOPISIMA NACIONALNOG ZNAČAJA (M50)

D.1. Radovi u vodećem časopisu nacionalnog značaja (M51)

8. Boltić Z, Tomić T, Ružić N, Petrović S. Upravljanje rizikom u farmaceutskoj industriji – koncept analize rizika i najčešće korišćene metode, Glasnik hemičara, tehnologa i ekologa Republike Srpske (2010) 39-44 (ISSN -, IF: -)

E. ZBORNICI SKUPOVA NACIONALNOG ZNAČAJA M60

E.1. Predavanje po pozivu sa skupa nacionalnog značaja štampano u celini (M61)

9. Boltić Z, Tomić T, Ružić N, Petrović S. Upravljanje rizikom u farmaceutskoj industriji – koncept analize rizika i najčešće korišćene metode, IX Savetovanje hemičara i tehnologa Republike Srpske 12-13.11.2010. Štampano u Glasniku hemičara, tehnologa i ekologa Republike Srpske (2010) 39-44.

E.2. Saopštenje sa skupa nacionalnog značaja štampano u izvodu (M64)

10. Boltić Z, Bugarski B, Petkovska M, Obradović B. *In vitro* ispitivanje kinetike kontrolisanog otpuštanja klindamicina iz liposoma. XLI Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Beograd 23-24.01.2003. Izvodi radova, ISBN 86-7132-014-6, p.47
11. Đorđević Filijović N, Solomun Lj, Stupar B, Boltić Z. Ispitivanje stabilnosti metilprednizolon natrijum sukcinata za injekcije, dvokomorna bočica: Utičaj kontaktnog pakovanja. IV Kongres farmaceuta Srbije, sa međunarodnim

F. MAGISTARSKE I DOKTORSKE TEZE M70

F.1. Odbranjen magistarski rad M72

12. Z. Boltić, Ispitivanje kinetike kontrolisanog otpuštanja antibiotika iz nanočestica u membranskim sistemima, TMF, Beograd, novembar 2002.

1.3 Ocena podobnosti kandidata za rad na predloženoj temi

Na osnovu biografskih podataka i na osnovu prethodnog prikaza rezultata dosadašnjeg rada i ostvarenog iskustva, kao i objavljenih radova, Komisija ocenjuje da kandidat ispunjava sve neophodne uslove za rad na predloženoj temi.

2. PREDMET I CILJ ISTRAŽIVANJA

Predmet istraživanja doktorske disertacije je postavljanje indikatora za merenje performansi u oblasti obezbeđenja kvaliteta, kao važan parametar sveobuhvatnog koncepta stalnog poboljšavanja, ali i primena takvog koncepta na uvođenje čistije proizvodnje u farmaceutskoj generičkoj industriji. Predmet studije slučaja kao naučne metode koja će biti primenjena u ovom radu biće procesi upravljanja odstupanjima kao deo sistema menadžmenta kvalitetom i upotreba organskih rastvarača u proizvodnji, odnosno oblaganju tableta, vezano za oblast zaštite životne sredine.

U poslednje vreme savremena nauka sve više se bavi razvojem novih metodologija u cilju usaglašavanja sa rastućim zahtevima relevantnih ISO standarda i farmaceutske regulative u oblasti generičke proizvodnje. Ove metodologije u velikoj meri imaju za cilj uvođenje integrisanih sistema menadžmenta koji uključuju elemente dinamičkog merenja performansi usmerenih ka implementaciji stalnog poboljšavanja [1]. Brojni literaturni izvori bave se mogućnostima unapređenja i merenjem performansi u različitim oblastima relevantnim za farmaceutsku industriju, kao što je razvoj novih lekova [2], proizvodnja [3,4] i planiranje [5]. Razvijeni su i simulacioni modeli kako bi se ispitali i unapredili odabrani procesi upotrebom mera performansi polazeći od koncepta totalnog menadžmenta kvalitetom [6]. Mere performansi su identifikovane i kao jedan od kritičnih elemenata »Six Sigma« programa zasnovanih na troškovima, kvalitetu i planiranju [7,8], a metodologija poznata kao »Plan-Do-Check-Act« (PDCA) opisana u ISO 9001:2008, Procesni pristup [9] koristi se u sprezi sa relevantnim tehnikama za rešavanje problema koje predstavljaju ključni element strukturisane »Six Sigma« metodologije [10].

Pomenuti pristupi mogu se uspešno primeniti na sve procese, uključujući i oblast obezbeđenja kvaliteta, ali i kada je u pitanju implementacija čistije proizvodnje u farmaceutskoj industriji. Posebno značajan je koncept stalnog poboljšavanja koji se sa jedne strane bavi procesima kvaliteta, a sa druge strane se može primeniti za postepeno uvođenje čistije proizvodnje u okvire stvarnih proizvodnih procesa, kroz prelazak na nove tehnologije i istovremeno ostvarivanje ušteda u resursima [11]. Iz perspektive upravljanja, poboljšanje performansi u ekonomskom smislu i u pogledu zaštite životne sredine može se postići istovremeno u organizacijama koje koriste integrisane i preventivne pristupe da smanje rizike i gubitke energije, materijala i reputacije [12]. Izvori za implementaciju čistije proizvodnje su brojni, a naročito kao rezultat programa

kontinuiranog unapređenja, kao što su »Six Sigma« i proizvodnja u skladu sa »lean« principima [13], ali i iskustava različitih organizacija koje primenjuju ovakav pristup da umanje uticaj na životnu sredinu i istovremeno ostvare pozitivne finansijske efekte [14]. Istraživačku sigurnost da je u postupku uvođenja čistije proizvodnje primenjen princip menadžmenta kvaliteta - odlučivanje na osnovu činjenica [15], pružaju usluge akreditovanih laboratorija [16] čiji se rezultati mogu tretirati kao činjenice upravo na osnovu kompetentnosti potvrđene akreditacijom.

Ciljevi istraživanja u okviru ove doktorske disertacije su:

- definisanje i primena mera performansi za upravljanje odstupanjima u oblasti kvaliteta;
- ispitivanje povezanosti performansi procesa upravljanja odstupanjima sa ključnim indikatorima koji su pokazatelj ostvarenja utvrđenih ciljeva na nivou kompanije;
- evaluacija koncepta uvođenja čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutske industriji u sprezi sa programima kontinuiranog unapređenja;
- poređenje modifikacije procesa kroz eliminisanje isparljivih organskih rastvarača u fazi oblaganja tableta i njihovog uklanjanja, odnosno smanjenja njihove koncentracije na izlazu iz postrojenja za oblaganje.

U radu će se koristiti naučni metod studije slučaja, imajući u vidu specifičnosti procesa u generičkoj farmaceutske industriji. Za upravljanje odstupanjima u okviru sistema menadžmenta kvalitetom biće identifikovane kritične oblasti korišćenjem industrijske baze podataka. U ovim oblastima, biće definisane i sprovedene odgovarajuće korektivne akcije i njihovi efekti upoređeni sa prethodno utvrđenim merama performansi u posmatranom procesu. Takođe podaci dostupni u informacionom sistemu vezano za obim proizvodnje obloženih tableta i upotrebu organskih rastvarača u tom procesu koristiće se za analizu unapređenja kako sa aspekta zaštite životne sredine, tako i u tehno-ekonomskom smislu [17], na primeru proizvodnog procesa u kome se koriste etanol i metilen-hlorid. Posebna pažnja u ovoj studiji slučaja biće posvećena toksikološkim karakteristikama i potencijalnim opasnostima koje mogu biti posledica upotrebe određenih polaznih materijala u procesu proizvodnje odabranog leka. Modifikacija procesa u slučaju koji će biti predmet analize odgovara situaciji kada osnovni proizvodni princip ostaje nepromenjen, a analiza određenih procesnih koraka se sprovodi da se omogući zamena resursa koji se ocenjuju kao štetni.

Literatura

1. Chen, C.-C., 2008. An objective-oriented and product-line-based manufacturing performance measurement. *International Journal of Production Economics*, 112, 380–390.
2. Andersson S., Armstrong A., Bjore A., Bowker S., Chapman S., Davies R., Donald C., Egner B., Elebring T., Holmqvist S., Inghardt T., Johannesson P., Johansson M., Johnstone C., Kemmitt P., Kihlberg J., Korsgren P., Lemurell M., Moore J., Pettersson J. A., Pointon H., Ponten F., Schofield P., Selmi N., Whittamore P., 2009. Making medicinal chemistry more effective – application of Lean Sigma to improve processes, speed and quality. *Drug Discovery Today*, Article in press.
3. Ahmad M. M., Dhafir N., 2002. Establishing and improving manufacturing performance measures. *Robotics and Computer Integrated Manufacturing*, 18, 171–176.

4. Papavasileiou V., Koulouris A., Siletti C., Petrides D., 2007. Optimize manufacturing of pharmaceutical products with process simulation and production scheduling tools. *Chemical Engineering Research and Design*, 85 (A7) 1086–1097.
5. Arbiza M. J., Bonfill A., Guillen G., Mele D., Espuna A., Puigjaner L., 2008. Metaheuristic multiobjective optimisation approach for the scheduling of multiproduct batch chemical plants. *Journal of Cleaner Production*, 16, 233–244.
6. Reiner G., 2005. Customer-oriented improvement and evaluation of supply chain processes supported by simulation models. *International Journal of Production Economics*, 96, 381–395.
7. Kumar U. D., Nowicki D., Ramirez-Marquez J. E., Verma D., 2008. On the optimal selection of process alternatives in a Six Sigma implementation. *International Journal of Production Economics*, 111, 456–467.
8. Chakravorty S. S., 2009. Six Sigma programs: An implementation model. *International Journal of Production Economics*, 119, 1–16.
9. Standard SRPS ISO 9001:2008. Sistemi menadžmenta kvalitetom - Zahtevi.
10. McGurk T. L., Snee R. D., 2005. A systematic approach to deviation reduction through Six Sigma. *Pharmaceutical Technology Sourcing and Management* 7 (1), 4–18.
11. Belis-Bergouignan, M-C., Oltra, V., Saint Jean, M., 2004. Trajectories towards clean technology: example of volatile organic compound emission reductions. *Ecol. Econom.* 48, 201– 220.
12. Baas, L.W., 2005. Cleaner production and industrial ecology; Dynamic aspects of the introduction and dissemination of new concepts in industrial practice. Thesis to obtain the degree of Doctor from the Erasmus University Rotterdam.
13. Shah, J., 2012. Guidance notes on tools for pollution management – Cleaner production, in: Ahmed, K., Getting to green: a sourcebook of pollution management policy tools for growth and competitiveness. World Bank Group, pp. 173 – 183.
14. Environmental Protection Agency, 2007. Results from the cleaner greener production programme, Summary phase 2. Environmental RTDI Programme 2000 - 2006.
15. Standard SRPS ISO 9000:2007. Sistemi menadžmenta kvalitetom - Osnove i rečnik
16. Božanić, V., Pejović, G. Akreditovane laboratorije, udžbenik, FON, 2010
17. Standard SRPS ISO 10014:2008. Menadžment kvalitetom - Uputstva za ostvarivanje finansijske i ekonomske koristi

3. POLAZNE HIPOTEZE

Polazne hipoteze u ovoj doktorskoj disertaciji proistekle su iz prethodnih istraživanja koja nesumnjivo ukazuju na relevantnost merenja kao ključnog elementa kontrolisanja, upravljanja i unapređenja procesa sa jedne strane i povezanost pojma stalnog poboljšavanja sa konceptom uvođenja čistije proizvodnje u industriskom okruženju sa druge. Na osnovu ovih podataka, može se zaključiti da merenje performansi kao jedan od ključnih elemenata „Six Sigma“ pristupa unapređenju procesa ima kritičnu ulogu u oblasti kvaliteta, omogućavajući uvid u delove procesa koji zahtevaju promenu i poboljšanje, a istovremeno pružajući povratne informacije za dalja unapređenja i dajući osnovu za preispitivanje kritičnih performansi pojedinih procesa.

Istovremeno, ovakva metodologija predstavlja osnov većine programa stalnog poboljšavanja, omogućavajući kroz upotrebu odgovarajućih tehnika i alata postepeno uvođenje čistije proizvodnje, posebno kada je u pitanju generička farmaceutska industrija gde je u strogom regulatornom okruženju potrebno menjati tehnološke postupke nasuprot različitim tehnikama za minimiziranje štetnih efekata proizvodnih procesa na izlazu iz postrojenja.

Zbog gore navedenih činjenica i na osnovu brojnih literaturnih opažanja u ovoj oblasti istraživanja, ali i polazeći od praktičnih iskustava u upravljanju procesima obezbeđenja kvaliteta i proizvodnji lekova, studije slučaja će se u ovom radu usmeriti na održivost programa stalnog poboljšavanja kao zajedničkog imenitelja za uspostavljanje sistema merenja performansi procesa i uvođenje čistije proizvodnje u farmaceutskoj industriji. Polazne hipoteze na kojima su zasnovana istraživanja u okviru ove doktorske disertacije su:

- upotreba sistema merenja performansi predstavlja poređenje trenutnih vrednosti sa unapred uspostavljenim ciljevima i obezbeđivanje povratnih informacija učesnicima u procesu, a ovakav pristup treba da rezultuje unapređenjem sistema menadžmenta kvalitetom i kontinuiranim podešavanjem definisanih mera performansi;
- implementacija programa stalnog poboljšavanja na osnovu merenja performansi procesa dovodi do smanjenja troškova povezanih sa različitim oblicima gubitaka, odnosno nepotrebnim angažovanjem resursa;
- substitucija organskih rastvarača u procesu oblaganja tableta ima prednost u odnosu na njihovo uklanjanje, odnosno smanjenje koncentracije u izlaznoj struji vazduha iz postrojenja za oblaganje, kako u pogledu zaštite životne sredine i bezbednosti u radnom okruženju, tako i u tehnoekonomsom smislu;
- efikasno eliminisanje gubitaka iz procesa uz istovremeno ostvarivanje pozitivnih efekata na kvalitet, životnu sredinu, radno okruženje i društvenu odgovornost može se postići jedinstvenim pristupom u implementaciji programa stalnog poboljšavanja, postepenim uvođenjem poboljšanja u pojedinim oblastima i procesima.

4. NAUČNE METODE ISTRAŽIVANJA

Predloženi modeli za definisanje i merenje performansi procesa u oblasti obezbeđenja kvaliteta sa jedne strane, kao i uvođenje koncepta čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji sa druge, biće u ovom radu testirani kroz dve studije slučaja. Studija slučaja će se koristiti kao istraživačka metoda, odnosno strategija istraživanja koja ispituje problem i njegovo rešenje u kontekstu realnog industrijskog okruženja. U radu će biti kombinovani: detaljna analiza prethodno objavljenih literaturnih podataka, teorijska analiza, opis sistema koji su predmet studija slučaja, analiza definisanih procesa i poređenje sa ostvarenim rezultatima nakon primene modela poboljšanja, uključujući i tehnno-ekonomsku analizu.

Kritične oblasti koje će biti predmet istraživanja u relevantnim procesima biće identifikovane analizom realnih podataka dostupnih u informacionom sistemu koji se koristi za upravljanje proizvodnjom i bazama podataka za praćenje procesa obezbeđenja kvaliteta. Za obradu i analizu podataka u oblasti obezbeđenja kvaliteta koristiće se, pored tehnika iz standarda SRPS ISO/TR 10017:2008 Uputstvo o statističkim tehnikama za ISO 9001:2000 i »Six Sigma« tehnike: Pareto analiza i Ishikawa dijagram riblje kosti, kao i »lean« alati za optimizaciju procesa.

Za analizu efekata predloženog pristupa za uvođenje čistije proizvodnje u farmaceutske industriji koristiće se primer proizvodnje obloženih tableta upotrebom organskih rastvarača etanola i metilen-hlorida. Podaci relevantni za ispitivanje uticaja ovih rastvarača na bezbednost i zdravlje ljudi – tačka paljenja, napon pare, toksičnost, granice izlaganja i eksplozivni limiti, biće preuzeti iz literature.

Komparativni uticaj na životnu sredinu, u odnosu na standardne metode uklanjanja ostataka isparljivih organskih rastvarača na izlazu iz postrojenja za oblaganje tableta biće ispitivan korišćenjem WAR analize. U tu svrhu, toksikološke karakteristike i parametri relevantni za utvrđivanje potencijalnih opasnosti za okolinu biće preuzeti iz literature za svaki od polaznih materijala koji se koriste u proizvodnji leka čiji proces proizvodnje je predmet istraživanja.

5. OČEKIVANI NAUČNI DOPRINOS

Rezultatima istraživanja u okviru ove doktorske disertacije biće ostvareni sledeći naučni doprinosi:

- formiranje naučne osnove za definisanje i primenu indikatora za merenje performansi za oblast obezbeđenja kvaliteta;
- razvoj metodologije za unapređenje menadžmenta kvalitetom kroz kontinuirano praćenje i upravljanje odgovarajućim merama performansi;
- uspostavljanje korelacije sa ključnim indikatorima performansi za ostvarenje ciljeva višeg nivoa u farmaceutske industriji i usaglašavanje sa aktuelnim zahtevima regulative u ovoj oblasti;
- formiranje naučne osnove za evaluaciju koncepta uvođenja čistije proizvodnje u generičke farmaceutske industriji;
- uticaj na životnu sredinu upotrebe organskih rastvarača u procesu oblaganja tableta u poređenju sa izmenom tehnologije metodom zamene rastvarača;
- kombinovanje implementacije procesa koji su orijentisani ka prevenciji zagađenja korišćenjem proaktivnog pristupa u postepenom usvajanju čistije proizvodnje sa konceptom stalnog poboljšavanja;
- širenje i diseminacija filozofije stalnog poboljšavanja u oblasti integracije upravljanja zaštitom životne sredine, kvaliteta, bezbednosti na radu u skladu sa principima i ključnim temama društvene odgovornosti;
- objašnjenje i analiza različitih aspekata analitičkih okvira u praksi, kroz prizmu realnog industrijskog iskustva.

6. PLAN ISTRAŽIVANJA I STRUKTURA RADA

Predmet rada doktorske disertacije su procesi obezbeđenja kvaliteta i uvođenje koncepta čistije proizvodnje u farmaceutske industriji kroz primenu principa stalnog poboljšavanja implementacijom sistema merenja performansi sa jedne strane, ali i upotrebom odgovarajućih »Lean« i »Six Sigma« tehnika za unapređenje procesa kroz obe studije slučaja koje se analiziraju. Plan istraživanja je koncipiran tako da se nakon pregleda stanja u oblasti od interesa, sprovede analiza odabranih studija slučaja koja će obezbediti formiranje naučne osnove za definisanje i primenu mera performansi generalno, kao i evaluaciju postupka uvođenja čistije proizvodnje u oblasti generike.

Imajući u vidu specifičnosti generičke farmaceutske industrije, kao i regulatorno okruženje u ovoj oblasti, formiraće se odgovarajući modeli za utvrđivanje mera performansi i upravljanje projektima unapređenja koji mogu biti primenljivi na sve

procesu, kako u okviru sistema menadžmenta kvalitetom, tako i u farmaceutskoj proizvodnji uopšte.

Plan izrade doktorske disertacije će imati sledeću strukturu:

- Pregled literature
- Teorijska analiza
 - o Ključni indikatori i mere performansi u farmaceutskom sistemu kvaliteta
 - o Tehnike za unapređenje procesa proizvodnje
- Studije slučaja
 - o Procesi obezbeđenja kvaliteta
 - Analiza upravljanja odstupanjima
 - o Proizvodni proces
 - Proizvodnja obloženih tableta
 - Izbor tehnika za minimizaciju emisija organskih isparljivih rastvarača
- Model stalnog poboljšavanja
 - o Poređenje mera performansi sa zadatim ciljevima
 - o Evaluacija koncepta za uvođenje čistije proizvodnje
 - Reformulacija proizvoda
 - Tehnoekonomska analiza
 - WAR analiza
- Optimizacija procesa
 - o Implementacija sistema merenja i upravljanja performansama
 - o Postepeno uvođenje čistije proizvodnje kroz program kontinuiranog unpređenja

7. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu izloženog Komisija smatra da je predložena tema doktorske disertacije kandidata mr Zorane Z. Boltić, dipl. ing. tehnologije., pod nazivom: **"OBEZBEĐENJE KVALITETA I UVOĐENJE ČISTIJE PROIZVODNJE U GENERIČKOJ FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI"** naučno zasnovana i predlaže Nastavno-naučnom veću Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu da je prihvati. Za mentora se predlaže Dr Mića Jovanović, vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti Hemija i hemijska tehnologija za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova.

U Beogradu, 14.02.2013.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Dr Mića Jovanović, vanredni profesor, TMF, Beograd, Univerziteta u Beogradu
2. Dr Slobodan Petrović, redovni profesor, TMF, Beograd, Univerziteta u Beogradu
3. Dr Vojislav Božanić, vanredni profesor, FON, Beograd, Univerziteta u Beogradu