

TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET UNIVERZITET U BEOGRADU

35/298
(Broj zahteva)
04.11.2013.
(datum)

VEĆE NAUČNIH OBLASTI TEHNIČKIH NAUKA

(naziv veća naučne oblasti kome se zahtev upućuje)

Beograd, Studentski trg br. 1

ZAHTEV

za davanje saglasnosti na referat o urađenoj doktorskoj disertaciji

Molimo da, shodno članu 46. st. 5. Statuta Univerziteta u Beogradu ("Glasnik Univerziteta" broj 131/06), date saglasnost na referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata

Mr ZORANE (Zoran) BOLTIC
(ime, ime jednog od roditelja i prezime)

KANDIDAT: **Mr ZORANA (Zoran) BOLTIC**, prijavila je doktorsku disertaciju pod nazivom:
(ime, ime jednog od roditelja i prezime)

„Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji”

Iz naučne oblasti: **HEMIJA I HEMIJSKA TEHNOLOGIJA**

Univerzitet je dana 15.04.2013. godine, svojim aktom 02 broj 61206-1406/2-13, dao saglasnost na predlog teme doktorske disertacije koja je glasila:

„Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji“

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata:

Mr ZORANE (Zoran) BOLTIC
(ime, ime jednog od roditelja i prezime)

obrazovana je na sednici održanoj 27.06.2013. odlukom fakulteta pod br. 35/202, u sastavu:

Ime i prezime člana komisije	Zvanje	Naučna oblast
1. Dr Mića Jovanović	Vanredni profesor	Inženjerstvo materijala
2. Dr Slobodan Petrović	Redovni profesor	Organska hemija
3. Dr Vojislav Božanić	Vanredni profesor	Logistika kvaliteta

Nastavno-naučno veće Fakulteta prihvatilo je izveštaj Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije na sednici održanoj dana 26.09.2013. godine.

DEKAN FAKULTETA

Prof. dr Đorđe Janačković

Prilog:

1. Doktorska disertacija
2. Izeštaj Komisije sa predlogom
3. Akt Nastavno-naučnog veća Fakulteta o usvajanju izveštaja

Na osnovu čl. 128. Zakona o visokom obrazovanju i čl. 129. Statuta TMF-a, na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta od 26.09.2013. godine doneta je

O D L U K A

o prihvatanju Referata o oceni doktorske disertacije

Prihvata se Referat Komisije u sastavu: dr Mića Jovanović, vanredni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta, dr Slobodan Petrović, redovni profesor Tehnološko-metalurškog fakulteta, dr Vojislav Božanić, vanredni profesor Fakulteta organizacionih nauka u Beogradu, o pregledu i oceni urađene doktorske disertacije pod nazivom: „**OBEZBEĐENJE KVALITETA I UVOĐENJE ČISTIJE PROIZVODNJE U GENERIČKOJ FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI**“ koju je podnela **mr ZORANA BOLTIĆ** i upućuje se na saglasnost Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu.

Veće naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta u Beogradu dalo je saglasnost na predlog teme doktorske disertacije **mr Zorane Boltić** pod nazivom „**OBEZBEĐENJE KVALITETA I UVOĐENJE ČISTIJE PROIZVODNJE U GENERIČKOJ FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI**“ Odlukom 02 broj 61206-1406/2-13 od 15.04.2013. godine.

Verifikacija naučnih doprinosa:

M 21 - Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu

1. **Boltić Z**, Ružić 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 44 (2013) 123 – 132 (**IF2012=3,395**) (ISSN 0959-6526).

M 23 - Rad u međunarodnom časopisu

1. **Boltić Z**, Ružić 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 (**IF2010= 0,797**) (ISSN 0949-1775).

Odluku dostaviti: Veću naučnih oblasti tehničkih nauka Univerziteta, mentoru, Službi za nastavno-studentske poslove, Biblioteci i Arhivi fakulteta.

D E K A N

Prof. dr Đorđe Janačković

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

Predmet: Referat o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata mr Zorane Boltić, dipl. inž.

Odlukom br. 35/202 od 03.07.2013. godine, imenovani smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata mr Zorane Boltić, dipl. inž. tehnologije, pod naslovom

„Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji“

Posle pregleda dostavljene Disertacije i drugih pratećih materijala i razgovora sa Kandidatom, Komisija je sačinila sledeći

R E F E R A T

1. UVOD

1.1. Hronologija odobravanja i izrade disertacije

- 28.02.2013. godine – Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka o prihvatanju predloga teme doktorske disertacije mr Zorane Boltić, dipl. inž. tehnologije, pod nazivom **„Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji“** i za mentora ove doktorske disertacije imenovan je dr Mića Jovanović, vanredni profesor TMF.

- 15.04.2013. godine – Na sednici Veća naučnih oblasti tehničkih nauka (Univerzitet u Beogradu) data je saglasnost na predlog teme doktorske disertacije mr Zorane Boltić, dipl. inž. tehnologije, pod nazivom **„Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji“**.

- 27.06.2013. godine - Na sednici Nastavno-naučnog veća Tehnološko-metalurškog fakulteta doneta je Odluka o imenovanju članova Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije mr Zorane Boltić, dipl. inž. tehnologije, pod nazivom **„Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji“**.

Magistarska teza pod naslovom “Ispitivanje kinetike kontrolisanog otpuštanja antibiotika iz nanočestica u membranskim sistemima” odbranjena je na Tehnološko – metalurškom fakultetu u Beogradu 07.11.2002. godine.

1.2. Naučna oblast disertacije

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pripadaju naučnoj oblasti hemija i hemijska tehnologija za koju je Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u Beogradu matična ustanova. Mentor ove doktorske disertacije je dr Mića Jovanović, vanredni profesor TMF.

1.3. Biografski podaci o kandidatu

Mr Zorana Boltić, dipl. inž. tehnologije rođena je 12.01.1972. u Beogradu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Tehnološko-metalurški fakultet Univerziteta u

Beogradu, smer hemijsko inženjerstvo završila je 1995. godine sa prosečnom ocenom 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 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 Zorana Boltić u toku svog dosadašnjeg naučno-istraživačkog rada objavila je kao autor ili kao koautor više naučnih radova izloženih na domaćim i na stranim stručnim konferencijama, kao i u domaćim i stranim časopisima.

Od stranih jezika kandidat zna engleski i francuski jezik.

2. OPIS DISERTACIJE

2.1. Sadržaj disertacije

Doktorska disertacija kandidata mr Zorane Boltić, dipl. inž. tehnologije napisana je na 103 strane, u okviru kojih se nalazi 13 slika, 13 tabela i 107 literaturnih navoda. Doktorska disertacija kandidata mr Zorane Boltić, dipl. inž. tehnologije, sadrži četiri osnovne celine: Uvod, Teorijski deo, Studije slučaja i Zaključak, koje su raspoređene u deset poglavlja. Disertacija takođe sadrži kratak Izvod na srpskom i engleskom jeziku, a na kraju rada dati su literatura i biografija autora.

2.2. Kratak prikaz pojedinačnih poglavlja

U okviru prvog poglavlja definisan je problem i cilj teze uzimajući u obzir činjenicu da se u poslednje vreme savremena nauka sve više bavi razvojem novih metodologija u cilju usaglašavanja sa rastućim zahtevima relevantnih ISO standarda iz oblasti menadžmenta kvalitetom i farmaceutske regulative u oblasti generičke proizvodnje. Pored brojnih literaturnih izvora koji se bave mogućnostima unapređenja i merenjem performansi u različitim oblastima relevantnim za farmaceutske industriju, u ovom delu istaknut je i značaj koncepta 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.

U drugom poglavlju dat je pregled različitih metodologija za merenje performansi procesa, posebno u oblastima relevantnim za farmaceutske industriju, kao i sa aspekta

Totalnog menadžmenta kvalitetom, a koncept stalnog poboljšavanja predstavljen kroz primenu »Šest sigma« tehnika i alata za poboljšanje procesa, proizvodnju u skladu sa »Lean« principima i procesni pristup. U ovom delu teze takođe je dat detaljan prikaz koncepta čistije proizvodnje kroz analizu brojnih literaturnih izvora koji se bave problemima stimulisanja tehnoloških promena u cilju zaštite životne sredine, kao i zakonske regulative kao promotera čistijih tehnologija, naročito kada je u pitanju emisija isparljivih organskih rastvarača. Tu svakako treba spomenuti i činjenicu da su u svetu pokrenute brojne polemike u pokušaju da se odgovori na pitanje zbog čega kompanije još uvek nisu u potpunosti usaglašene sa zahtevom za usvajanje čistih tehnologija stavljenih u prvi plan od strane Evropske direktive o isparljivim organskim rastvaračima i da se objasni raskorak između pomaka koji se prave u okviru zakonske regulative i stvarnih izbora koje pravi industrija.

U trećem poglavlju kompletirana je slika o merenju performansi kroz teorijsku osnovu vezano za ključne indikatore koji predstavljaju osnov za dugoročni uspeh svake kompanije, a u četvrtom je dat detaljan pregled primena tehnika poboljšanja procesa u farmaceutskoj proizvodnji. To svakako podrazumeva poseban osvrt na koncept čistije proizvodnje i u ovom kontekstu, kao i analizu najboljih raspoloživih tehnika u oblasti očuvanja životne sredine.

U petom poglavlju su date polazne hipoteze koje su u najvećoj meri proistekle iz relevantnosti merenja kao ključnog elementa kontrolisanja, upravljanja i unapređenja procesa sa jedne strane i povezanosti pojma stalnog poboljšavanja sa konceptom uvođenja čistije proizvodnje u industriskom okruženju sa druge. Ciljevi, plan istraživanja, očekivani naučni doprinos i praktična primena rezultata predstavljeni su takođe u ovom poglavlju imajući u vidu specifičnosti generičke farmaceutske industrije, kao i regulatorno okruženje u ovoj oblasti.

U šestom i sedmom poglavlju detaljno su opisani analizirani procesi upravljanja odstupanjima u okviru obezbeđenja kvaliteta i proizvodnje obloženih film tableta kao odabranog proizvodnog procesa za studiju slučaja u oblasti uvođenja čistije proizvodnje. Za postizanje cilja da se smanji broj procesnih odstupanja, odabrane su pozitivno orijentisane mere performansi za ocenu uspešnosti, tj. smanjenje broja dva različita tipa odstupanja. Relevantne informacije su prikupljene iz baze podataka o odstupanjima kako bi se odredila učestalost sa kojom se javljaju određene neusaglašenosti. Ukupan broj odstupanja je analiziran za period od dve godine, a šest glavnih kategorija je identifikovano tokom posmatranog vremenskog perioda za dalju analizu. Kao model za studiju slučaja u procesu proizvodnje film tableta, odabran je diklofenak natrijum koji se proizvodi od strane nekoliko farmaceutskih kompanija i koristi za tretman bola i upalnih procesa koji se javljaju kod različitih tipova artritisa. Tokom njegove proizvodnje, u fazi oblaganja se koriste organski rastvarači etanol i metilen hlorid koji isparavaju na povišenim temperaturama i tako nastali gasovi se emituju u atmosferu kroz sistem ventilacije. Dve alternative za minimizaciju emisija organskih isparljivih rastvarača su odabrane za dalje razmatranje u pogledu isplativosti: a) adsorpciona End-of-Pipe (EOP) tehnologija, s obzirom da se spaljivanje ne preporučuje za niske protoke gasova, dok adsorpcioni sistemi mogu biti veoma efikasni sve dok se izbegava saturacija adsorbenta i b) modifikacija procesa kroz uvođenje novih, manje štetnih za okolinu polaznih materijala.

U osmom poglavlju – Rezultati i diskusija, napravljeno je poređenje mera performansi sa zadatim ciljevima u procesu upravljanja odstupanjima i sprovedena evaluacija koncepta za uvođenje čistije proizvodnje kroz reformulaciju proizvoda, uticaj na

zdravlje i bezbednost na radu i analizu uticaja na životnu sredinu. Kandidat smatra da, iako je tehnologija oblaganja vodenim filmovima napredovala do nivoa na kome je postala stvar rutine, još uvek postoje faktori i parametri koji se moraju uzeti u obzir i kontrolisati da se dobiju optimalne karakteristike gotovog proizvoda. Još više napora je potrebno da se zaista poboljšaju i uslovi rada u samoj proizvodnji u pogledu smanjenja rizika za zdravlje i bezbednost, kao i bezbednosnog rizika kome je izloženo stanovništvo u okolini fabrika. Procena toka i nastajanja potencijalnog uticaja na životnu sredinu otpada iz proizvodnog procesa sprovedena je upotrebom tzv. WAR (waste reduction) algoritma. Toksikološke osobine i potencijalni hazardi postojećeg procesa u poređenju sa sprovođenjem tehnike zamene polaznih materijala u cilju smanjenja emisija iz faze oblaganja u okviru procesa proizvodnje film tableta, ispitane su upotrebom ove analize.

U devetom poglavlju data je tehnoe ekonomska analiza za efekte uspostavljanja sistema merenja i upravljanja performansama procesa i studije slučaja za uvođenje čistije proizvodnje. Kod razmatranja finansijskih efekata reformulacije proizvoda u odnosu na prečišćavanje izlazne struje vazduha analizirani su aspekti ispitivanja stabilnosti i revalidacije procesa proizvodnje. Posebno je sprovedena analiza resursa i poređenje sa odabranom tehnikom za smanjenje emisija na izlazu iz postrojenja. Svi prezentovani podaci ukazuju da je ključna razlika između tehnologija na izlasku iz postrojenja (EOP) i principa čistije proizvodnje (CP) u tome što EOP zahteva investiciju u postrojenje za tretman otpadne struje gasa i troškove koji su vezani za redovnu zamenu adsorbenta, dok za implementaciju poboljšanog procesa na bazi principa CP postoji jednokratni trošak varijacije za svaki proizvod, ali i značajne godišnje uštede za nabavku organskih rastvarača.

U zaključnim razmatranjima doktorske disertacije (deseto poglavlje) navodi se da mere i ključni indikatori performansi predstavljaju važan element koncepta stalnog poboljšavanja, kao i da se isti pristup može primeniti i na uvođenje čistije proizvodnje kroz projekte malog obima kao deo Kaizen filozofije u osnovi većine uspešnih programa stalnog poboljšavanja. Na osnovu izvršene analize došlo se do zaključka da:

- upotreba sistema merenja performansi rezultuje unapređenjem sistema menadžmenta kvalitetom i kontinuiranim podešavanjem definisanih ciljnih vrednosti pojedinih pokazatelja;
- implementacija programa stalnog poboljšavanja na osnovu merenja performansi procesa dovodi do smanjenja troškova povezanih sa različitim oblicima gubitaka, odnosno nepotrebnim angažovanjem resursa;
- supstitucija organskih rastvarača u procesu oblaganja tableta ima prednost u odnosu na njihovo uklanjanje, kako u pogledu zaštite životne sredine i bezbednosti u radnom okruženju, tako i u tehnoe ekonomskom 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.

3. OCENA DISERTACIJE

3.1. Savremenost i originalnost

Odgovarajuća primena sistema merenja performansi procesa zapravo znači merenje trenutnih u odnosu na ciljne vrednosti određenih parametara i obezbeđivanje povratnih informacija do kojih se tom prilikom došlo relevantnim učesnicima u procesu. Neke od ovih funkcija se mogu automatizovati, ali neke ipak moraju ostati u domenu odgovornosti zaposlenih koji imaju odgovarajuća znanja i iskustva u određenim oblastima. U svakom slučaju, ovakav pristup treba da dovede do unapređenja procesa Sistema menadžmenta kvalitetom i kontinuiranog poboljšavanja mera performansi.

U ovoj disertaciji posebna pažnja je posvećena testiranju implementacije modernog pristupa zasnovanog na merama i ključnim indikatorima performansi u farmaceutske kompaniji na primeru unapređenja vremena isporuke kroz smanjenje broja odstupanja i vremena koje se troši na nepotrebne istrage sa jedne strane, ali i uvođenja čistije proizvodnje sa druge. U oba slučaja, akcenat je stavljen na aktuelne zahteve ICH Q10 vezano za uspostavljanje indikatora performansi procesa u kritičnim oblastima Farmaceutskog sistema kvaliteta i implementacije koncepta stalnog poboljšavanja generalno. Takođe treba napomenuti da su problemi koji su bili predmet analize identifikovani na osnovu relevantnih informacija i podataka dostupnih u okviru industrijske baze podataka o stvarnim procesima, a odgovaraće korektivne akcije i predložena poboljšanja implementirana kroz opisane projekte unapređenja.

Upotrebom odgovarajućih tehnika i alata koje nudi metodologija »Lean« i »Šest sigma« identifikovane su sledeće najznačajnije kategorije problema koji, rešavani jedan po jedan (kroz modifikaciju odgovarajućih mera performansi, odnosno ciljeva u oblasti ekologije i definisanje novih projekata unapređenja i relevantnih korektivnih akcija), treba kao rezultat da dovedu do eliminisanja čitave klase odstupanja, odnosno uticaja na životnu sredinu, kada su u pitanju štetne emisije u okolini.

Prikazan i razvijen pristup i koncept upotrebe odgovarajućih alata i metoda analize u ovoj doktorskoj disertaciji može se iskoristiti u svim sličnim projektima unapređenja kroz različite oblasti sistema kvaliteta i generičke farmaceutske proizvodnje. To znači da se dodatno, kroz dalja istraživanja, mogu uspostaviti veze i precizne zavisnosti mera performansi kojima se upravlja lokalno sa ciljevima višeg nivoa i analiza proširiti na druge procese koji podržavaju te ciljeve, kao što je na primer optimizacija upravljanja lancem isporuke ili politika zaštite životne sredine generalno.

Osnovni ciljevi koji se moraju zadovoljiti da se uspešno implementiraju inicijative za ostvarenje zadatih vrednosti indikatora performansi vezanih za smanjenje zastoja, čekanja i povećanje efikasnosti kroz pojedinačne projekte unapređenja jesu:

- odgovarajući programi obuke
- neophodna infrastruktura i
- odgovarajući nivoi znanja i stručnosti u sferi primene relevantnih tehnika za postizanje stalnog poboljšanja.

U okviru ove disertacije razmotreni su određeni aspekti zaštite životne sredine koji se mogu posmatrati kao važan faktor motivacije za dolaženje do inovativnih rešenja da se poboljša bezbednost na radu, ali i ostvare značajni finansijski efekti. Kao rezultat, razvija se prirodna povezanost ciljeva u oblasti ekologije sa projektima unapređenja pokrenutim da

poboljšaju produktivnost, dovedu do povećanih prinosa, ostvare uštede materijala i smanje troškove rukovanja i obrade otpada.

3.2. Osvrt na referentnu i korišćenu literaturu

U ovoj disertaciji navedeno je 107 literaturnih navoda koji su korišćeni prilikom izrade disertacije. Navedeni naučni radovi obuhvataju tematiku koja je od suštinskog značaja za izradu doktorske disertacije, a koja sadrži rezultate istraživanja, njihovu analizu i diskusiju, izvedene zaključke, kao i teorijske osnove primenjenih metoda, njihove mogućnosti i ograničenja. Proučavanje i analiza navedene relevantne literature omogućili su da se prikaže stanje u ispitivanoj oblasti, kao i da se na osnovu utvrđenih nedostataka uoče smernice za istraživanja sprovedena u okviru ove disertacije. Iz obrazloženja predložene teme doktorske disertacije i objavljenih radova u prijavi koju je kandidat podneo, kao i iz popisa literature koja je korišćena u istraživanju, može se zaključiti da kandidat adekvatno poznaje predmetnu oblast istraživanja i aktuelno stanje u ovoj oblasti u svetu.

3.3. Opis i adekvatnost primenjenih naučnih metoda

U ovom radu je urađena analiza predloženih modela 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, i to kroz dve studije slučaja. U cilju odgovarajuće primene ove istraživačke metode, odnosno strategije istraživanja koja ispituje problem i njegovo rešenje u kontekstu realnog industrijskog okruženja, u doktorskoj disertaciji su 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 tehno-ekonomsku analizu.

Na osnovu ovakvog pristupa kao i prikazanih rezultata, u okviru ove disertacije predložena je originalna metodologija analize podataka za praćenje procesa obezbeđenja kvaliteta, kao i model evaluacije efekata odgovarajućeg pristupa za uvođenje čistije proizvodnje u farmaceutskoj industriji koji je publikovan u prestižnom časopisu *Journal of Cleaner Production*.

Deo rada koji je vezan za komparativni uticaj na životnu sredinu, u odnosu na standardne metode uklanjanja ostataka isparljivih organskih rastvarača na izlazu iz postrojenja za oblaganje tableta urađen je korišćenjem WAR analize. U tu svrhu, toksikološke karakteristike i parametri relevantni za utvrđivanje potencijalnih opasnosti za okolinu preuzeti su iz literature, kao i podaci relevantni za ispitivanje uticaja ovih rastvarača na bezbednost i zdravlje ljudi u delu koji se bavi aspektima zaštite na radu.

3.4. Primenljivost ostvarenih rezultata

Rezultati analize u okviru obe studije slučaja diskutovani su u odnosu na prethodno postavljene ciljeve: u oblasti obezbeđenja kvaliteta pokazano je značajno smanjenje ukupnog broja odstupanja (više od 50 %), dok se u slučaju analize sprovedene za proces oblaganja tableta došlo do zaključka da opcija prevencije zagađenja modifikacijom formulacije ima značajnu prednost kako sa aspekta isplativosti, tako i kada je u pitanju minimizacija stvaranja otpada, odn. smanjenje negativnog uticaja na životnu sredinu.

Tehno-ekonomska opravdanost zamene polaznih materijala u odnosu na uvođenje odabrane tehnologije na izlazu iz postrojenja direktno proističe iz metodologije i uporedne analize koje su primenjene i izvršene u ovoj doktorskoj disertaciji. Finansijska prednost je očigledna kako uvidom u prikazane troškove, tako i na osnovu godišnje uštede zbog smanjene potrošnje organskih rastvarača, dok tretman otpadnog gasa zahteva dodatne troškove održavanja i rukovanja sistemom, izražene po toni aktivnog uglja koji se koristi. Dodatno, analiza WAR rezultata je potvrdila da je zamena organskih rastvarača vodom u potpunosti opravdana sa aspekta izračunatog potencijala uticaja na životnu sredinu procesa oblaganja tableta odabranog leka. Iako aspekti čistije proizvodnje u vezi sa društvenom odgovornošću nisu detaljno analizirani u okviru ove disertacije, pozitivni efekti se očekuju i u ovoj sferi, naročito kada su u pitanju reakcije javnosti, ali i usaglašavanje sa evropskom regulativom u oblasti implementacije odgovarajućih mera zaštite životne sredine i emisije zagađujućih supstanci u okolinu.

Doprinos ove doktorske disertacije vezan je i za uvođenje koncepta čistije proizvodnje može se smatrati značajnim i iz perspektive veličine svetskog generičkog tržišta koje čini oko 50 % ukupnog tržišta lekova u Evropi (više od 700 proizvođača generika), a još više u Kini, Brazilu i Indiji gde generici zauzimaju do 99,8 % tržišta lekova koji se izdaju na recept.

U ovoj doktorskoj disertaciji prikazano je da, uzimajući u obzir sve navedene činjenice, čak i projekti manjeg obima mogu dovesti do značajnih pomaka u oblasti čistije proizvodnje:

- primenjeni na generičke proizvođače i
- postrojenja koja proizvode obložene tablete, kao najčešće zastupljeni farmaceutski oblik, širom sveta.

3.5. Ocena dostignutih sposobnosti kandidata za samostalan naučni rad

U svom dosadašnjem istraživačkom i stručnom radu, mr Zorana Boltić, dipl. inž. tehnologije, pokazala je smisao za naučno-istraživački rad, samostalnost u pretraživanju literature, obradi relevantnih podataka, informacija i rezultata, kao i sposobnost logičkog i sistematičnog razmišljanja i zaključivanja. Pored navedenog, poznavanje engleskog i francuskog jezika i korišćenje odgovarajućih programskih paketa (Microsoft Office), odnosno statističkog softvera Minitab 16 za naprednu primenu kompleksnih tehnika i alata u oblasti analize podataka i tumačenja rezultata kvalifikuju kandidata za samostalni naučni rad.

4. OSTVARENI NAUČNI DOPRINOS

4.1. Prikaz ostvarenih naučnih doprinosa

Rezultatima istraživanja u okviru ove doktorske disertacije ostvareni su 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 farmaceutskoj industriji i usaglašavanje sa aktuelnim zahtevima regulative u ovoj oblasti;
- formiranje naučne osnove za evaluaciju koncepta uvođenja čistije proizvodnje u generičkoj 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;
- formulisanje i širenje tehnika 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.

4.2. Kritička analiza rezultata istraživanja

Na osnovu definisanih ciljeva istraživanja, određena je metodologija istraživanja koja je primenjena u doktorskoj disertaciji. S obzirom na specifičnosti procesa u generičkoj farmaceutske industriji, primenjen je metod studije slučaja korišćenjem informacija iz industrijske baze podataka. Na taj način je uspešno sprovedeno ispitivanje povezanosti performansi procesa upravljanja odstupanjima sa ključnim indikatorima koji su pokazatelj ostvarenja utvrđenih ciljeva na nivou kompanije i urađena evaluacija koncepta uvođenja čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji u sprezi sa programima stalnog poboljšavanja.

U slučaju procesa upravljanja odstupanjima u oblasti obezbeđenja kvaliteta, analiza je sprovedena da se ostvari veza odgovarajućih mera performansi sa ciljevima u oblasti optimizacije upravljanja lancem isporuke, kao što je skraćivanje vremena od početka proizvodnje do plasiranja na tržište gotovog proizvoda. Rezultati primenjenog koncepta poboljšanja pokazali su značajno smanjenje ukupnog broja odstupanja (više od 50 %), upotrebom odgovarajućih tehnika i alata koje nudi metodologija »Lean« i »Šest sigma«.

Za uvođenje čistije proizvodnje u procese generičke farmaceutske industrije, odabran je slučaj oblaganja tableta kao uobičajena i široko primenjivana operacija u oblasti farmaceutske proizvodnje generalno. U slučaju ove analize došlo se do nedvosmislenog zaključka da opcija prevencije zagađenja modifikacijom formulacije ima značajnu prednost kako sa aspekta isplativosti, tako i kada je u pitanju minimizacija stvaranja otpada, odn. smanjenje negativnog uticaja na životnu sredinu.

Naučni doprinos ove doktorske disertacije ogleda se i u proširivanju i produbljivanju naučnih saznanja iz predmetne problematike, zatim u sagledavanju te problematike na sistematičan i sveobuhvatan način, kao i u činjenici da se rezultati obe studije mogu smatrati polaznom osnovom za dalja unapređenja u oblasti upravljanja odstupanjima i procesima obezbeđenja kvaliteta generalno, ali i na putu uvođenja čistije proizvodnje kroz širenje filozofije stalnog poboljšavanja sa manjih projekata u specifičnim oblastima proizvodnje na sve ostale funkcije i sfere poslovanja na nivou čitave kompanije.

Prikazane studije slučaja sa relevantnim informacijama iz industrijske baze podataka realne farmaceutske proizvodnje predstavljaju dobar model za analizu i

optimizaciju procesa u oblasti obezbeđenja kvaliteta i uspostavljanje sistema za donošenje odgovarajućih odluka u postupku uvođenja čistije proizvodnje. Takođe, data je analiza savremenih metodologija koje industrija koristi u cilju usaglašavanja sa rastućim zahtevima relevantnih ISO standarda i farmaceutske regulative u oblasti generičke proizvodnje, a to su: merenje performansi procesa, totalni menadžment kvalitetom, »Šest sigma« tehnike i alati za poboljšanje procesa, kao i proizvodnja u skladu sa »Lean« principima. Na taj način istraživanje je omogućilo da se stekne sveobuhvatna slika o mogućnostima praktične primene koncepta stalnog poboljšavanja u farmaceutskoj industriji, ali i drugim srodnim industrijskim granama. Istraživanje sprovedeno u ovoj doktorskoj disertaciji ukazalo je na evropske i svetske trendove u predmetnoj oblasti, na osnovu kojih se može očekivati sve intenzivnija potreba za primenom metodologija koje imaju za cilj uvođenje integrisanih sistema menadžmenta, uključujući elemente dinamičkog merenja performansi uz implementaciju stalnog poboljšavanja. U tom svetlu, predloženi modeli primenjeni na odabranu kompaniju mogu da pruže pouzdane pokazatelje potrebne za uspešno upravljanje procesima obezbeđenja kvaliteta i farmaceutske industrije u skladu sa principima čistije proizvodnje.

4.3. Verifikacija naučnih doprinosa

M 21 - Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu

1. Boltić Z, Ružić 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 44 (2013) 123 – 132 (**IF2012=3,395**) (ISSN 0959-6526).

M 23 - Rad u međunarodnom časopisu

1. Boltić Z, Ružić 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 (**IF2010= 0,797**) (ISSN 0949-1775).

M 51 - Rad u vodećem časopisu nacionalnog značaja

1. 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 4 (2010) 39-44 (ISSN 1840-054X).

M 61 - Predavanje po pozivu sa skupa nacionalnog značaja štampano u celini

1. 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 4 (2010) 39-44 (ISSN 1840-054X).

5. ZAKLJUČAK I PREDLOG

Na osnovu svega iznetog Komisija smatra da doktorska disertacija kandidata mr Zorane Boltić, dipl. inž. tehnologije, pod nazivom „**Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji**“ predstavlja značajan i

originalni doprinos u datoj oblasti, što je potvrđeno objavljivanjem radova u časopisima međunarodnog značaja. Predmet i ciljevi istraživanja su jasno navedeni i ostvareni.

Komisija takođe smatra da doktorska disertacija pod nazivom „**Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji**“ u potpunosti ispunjava sve zahtevane kriterijume i da je kandidat ispoljio izuzetnu naučno-istraživačku sposobnost u svim fazama izrade ove disertacije.

Predlog komisije Nastavno-naučnom veću

Imajući u vidu kvalitet, obim i naučni doprinos postignutih rezultata Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću TMF-a da prihvati ovaj Izveštaj i da ga, zajedno sa podnetom disertacijom mr Zorane Boltić, dipl. inž. tehnologije, da na uvid javnosti u zakonski predviđenom roku, kao i da, nakon završetka procedure, pozove kandidata na usmenu odbranu disertacije pred Komisijom u istom sastavu.

Beograd, 11.09.2013.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije

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