



ВЕЋУ ДЕПАРТМАНА ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКЕ СТУДИЈЕ УНИВЕРЗИТЕТА СИНГИДУНУМ

На основу одлуке 4-100/2017 од 01.03.2017. године са седнице Департмана за последипломске студије УНИВЕРЗИТЕТА СИНГИДУНУМ у Београду именовани смо у комисију за преглед и оцену докторске дисертације под називом **Валидација процеса чишћења у производњи дијететских суплемената као фармацеутско дозираних препарата кандидата Давора Корчока**. Комисија је прочитала докторску дисертацију и подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. ОСНОВНИ ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Кандидат Давор Корчок је рођен 17.04.1979. године у Сремској Митровици, где је завршио основну школу и средњу фармацеутску школу. У Београду је завршио општи смер Фармацеутског факултета где је завршио и специјалистичке студије из индустријске фармације и стекао звање магистар фармације – специјалиста индустријске фармације. Има статус водећег оцењивача за стандарде ISO 9001:2008, ISO 22000:2005, НАССР принципе. Кандидат је и акредитовани предавач за здравствене раднике (лекаре, фармацеуте, нутриционисте, здравствене техничаре). Члан је ЈУСК-а и Фармацеутског друштва Србије.

Тренутно ради као генерални директор компаније *Abela Pharm d.o.o.* Што се тиче професионалног рада и ангажовања, кандидат је имао следећи „пут“:

- 2004 – 2009. – *ESENSA d.o.o.*, фармацеутска компанија, радно место:
 - ✓ 2004 – 2005. – Шеф смене у производњи
 - ✓ 2005 – 2007. – Директор производње
 - ✓ 2007 – 2009. – Директор
- 2009 – 2011. – *B.G. Pharm d.o.o.*, радно место – Директор квалитета
- 2011 – 2012. – *Medico Uno d.o.o.*, радно место – Регионални директор квалитета
- 2012 – па до данас – *Abela Pharm d.o.o.*, радно место – Генерални директор.

Што се тиче научног и стручног рада кандидата Давора Корчока, до сада је:

- објавио 6 радова који су у директној „вези“ са облашћу којом се бави тема докторске дисертације;
- добио обавештење да му је рад прихваћен и да је објављен у међународном часопису са СЦИ листе (ДОИ број 10.1248/cpb.c17-00634);
- објавио и изложио 9 радова на домаћим и међународним конференцијама.

2. САДРЖАЈ РАДА

Докторска дисертација кандидата Давора Копчока под називом **Валидација процеса чишћења у производњи дијететских суплемената као фармацеутско дозираних препарата** се састоји од 24 (двадесетчетири) поглавља, укључујући уводна и закључна разматрања, као и литературу и прилоге.

- 1.0. УВОД
- 2.0. РЕГУЛАТОРНИ ЗАХТЕВИ
- 3.0. АНАЛИЗА РИЗИКА У ПРОИЗВОДЊИ ФАРМАЦЕУТСКИХ ПРОИЗВОДА:
УПРАВЉАЊЕ РИЗИКОМ ОД УНАКРСНЕ КОНТАМИНАЦИЈЕ
- 4.0. КОНЦЕПТ И РЕГУЛАТОРНИ ПРИСТУП УПРАВЉАЊУ РИЗИКОМ ОД УНАКРСНЕ
КОНТАМИНАЦИЈЕ
- 5.0. ЗАХТЕВИ СИСТЕМА КВАЛИТЕТА
- 6.0. ПРОЦЕНА РИЗИКА
- 7.0. ИДЕНТИФИКАЦИЈА РИЗИКА
- 8.0. АНАЛИЗА РИЗИКА
- 9.0. ОЦЕНА РИЗИКА
- 10.0. КОНТРОЛА РИЗИКА
- 11.0. СМАЊЕЊЕ РИЗИКА
- 12.0. ПРИХВАТАЊЕ РИЗИКА
- 13.0. МЕТОДЕ ЗА УПРАВЉАЊЕ РИЗИКОМ
- 14.0. ПРЕГЛЕД РИЗИКА
- 15.0. КОМУНИКАЦИЈА РИЗИКА
- 16.0. ВАЛИДАЦИЈА ПРОЦЕСА ЧИШЋЕЊА
- 17.0. ОПШТЕ МЕТОДЕ ЧИШЋЕЊА И КОНЦЕПТИ
- 18.0. ВАЛИДАЦИЈА ПРОЦЕСА ЧИШЋЕЊА
- 19.0. ВАЛИДАЦИЈА ПРОЦЕСА У ПОГОНУ ЗА ПРОИЗВОДЊУ ЧВРСТИХ
ФАРМАЦЕУТСКИХ ОБЛИКА У АВЕЛА PHARM D.O.O.
- 20.0. ГРАФИЧКИ ПРИКАЗ РЕЗУЛТАТА
- 21.0. ДОКАЗ ОДСУСТВА УНАКРСНЕ КОНТАМИНАЦИЈЕ ПРОИЗВОДЊОМ
ПРОИЗВОДА ПОСЛЕ ВАЛИДАЦИЈЕ ЧИШЋЕЊА ПОСЛЕ ПРОИЗВОДЊЕ
НАЈГОРЕГ СЛУЧАЈА БУЛАРДИ ПЛУС КАПСУЛА
- 22.0. ВЕРИФИКАЦИЈА ПРОЦЕСА ВАЛИДАЦИЈЕ ЧИШЋЕЊА
- 23.0. ЗАКЉУЧАК
- 24.0. ЛИТЕРАТУРА

3. ДОПРИНОСИ РАДА

Унакрсна контаминација у производњи фармацеутских производа представља један од највећих ризика за пацијенте, а могућности да се она догоди у фармацеутском погону су бројне и произилазе како из техничких, тако и из организационих

недостатака. Недовољно чишћење производне опреме, лоше пројектован погон и неогдоварајући HVAC (*Heating, Ventilation and Air Conditioning*, система грејања, вентилације и пречишћавања ваздуха) систем су могући разлози једнако као и контаминација која се преноси преко особља или материјала (на пример контаминација примарног паковног материјала). Исто тако и дизајн производног процеса сам по себи може бити узрок унакрсне контаминације; на пример изложеност производа спољашњој средини приликом трансфера на другу производну опрему.

Овај ризик се свакако увећава уколико се исти производни погон и опрема користе за производњу већег броја различитих производа. У највећем броју случајева, у циљу уштеде и повећања продуктивности, произвођачи фармацеутских производа се одлучују управо за тзв. *multi-product facilities* – производне погоне у којима се на истој опреми производе различити производи. Услед развоја партнерства и уговорне производње из истих, економских разлога, додатно се може увећати број и разноликост производа у једном производном погону.

Обавеза произвођача фармацеутских производа је да различитим мерама отклони или умањи ризике од унакрсне контаминације у току свог производног процеса као и ширег „животног циклуса“ производа. Поред тога што је то неопходно из разлога безбедности пацијента, такође је значајно и са становишта имиџа компаније и ризика од потенцијалног финансијског губитка.

Иако се може именовати и само појмом контаминација, ипак се под појмом унакрсна контаминација подразумева само међусобна контаминација полазног материјала, међупроизвода или готовог производа другом супстанцом или производом током производње. Док се појмом контаминација означава контаминација различитим нечистоћама, хемијске или микробиолошке природе, полазних материјала, међупроизвода или активних компоненти током производње, узорковања, паковања или препакивања, складиштења или транспорта. Предмет овог рада је управљање ризиком од контаминације у ужем смислу која се означава појмом унакрсне контаминације.

Обавезу спречавања и умањења ризика од унакрсне контаминације прописују сва регулаторна тела у својим прописима у производњи лекова, али још увек нема јединственог приступа међу њима и нема регулаторних захтева у производњи дијететских суплемената као фармацеутско дозираних препарата, тако да ће резултати ове докторске дисертације, који се први пут објављују у Републици Србији, представљати добру полазну основу за будућа истраживања и за продубљивање ове теме, јер је јако важно да у производњи дијететских суплемената не дође до унакрсне контаминације што би пореметило стабилност, ефикасност и безбедност производа.

У овој дисертацији урађено је практично истраживање и добијени резултати ових истраживања доказују да у фармацеутској производњи дијететских суплемената која има мултифункционалну производну линију није неопходан HVAC систем (система грејања, вентилације и пречишћавања ваздуха) који представља огромну финансијску инвестицију произвођача, а оно што је и најбитнији доказ коју ова докторска дисертација даје је да је могуће користити мултифункционалну производну линију у производњи дијететских суплемената као фармацеутско дозира-

них облика у чијем се портфолију налазе и пробиотски препарати, а за које се тврди да морају да имају посебан производни погон. Такође у овој дисертацији су добијени резултати којима се доказује да увођењем сертификованих средстава за прање и дезинфекцију доприносимо ефикасном прању и избегавамо активности прања и дезинфекције непосредно пре примене опреме и продужавамо време статуса опреме чисто. Време статуса чисто тиме је продужено је са 1^h на 12^h ± 4^h.

Методологија

Истраживање овог научног и истраживачког рада може се дефинисати као практично јер је обављена анализа ризика којом се утврђују основни критеријуми на којима ће се заснивати протокол, процедуре узорковања. Израчунавање критеријума прихватљивости, максимално време статуса „прљаво“, максимално време статуса „чисто“, обим пратеће документације и приоритети у спровођењу активности током валидације процеса чишћења.

Научни и практични доприноси

Основни задатак произвођача фармацеутских производа је да на тржиште пласира безбедан, квалитетан и ефикасан производ што се може постићи само ако су јасно дефинисане све стандардне оперативне процедуре као и ако су спроведене све неопходне квалификације и валидације које представљају захтев GMP (*Good Manufacture Practice, добра произвођачка пракса*) инспектора. Валидација чишћења је само један од процеса валидације у производњи фармацеутских производа и неизоставна је због тога што представља доказ да ли су поступци чишћења опреме у производњи адекватне и да ли ће се добити производ очекиваног квалитета односно производ који одговара спецификацији.

У овом докторском раду рађена је валидација процеса чишћења која је реализована без неусаглашености, примедби и корективних мера и сматра се да је валидација чишћења успешно спроведена и завршена. Валидацијом је јасно и недвосмислено доказано да на једној производној линији за производњу чврстих фармацеутских препарата може да се производи више производа и ако се на истој линији производе и пробиотски препарати за које се сматра да се морају производити у одвојеном производном погону. Такође у складу са циљем истраживања је доказано да није неопходан HVAC систем (система грејања, вентилације и пречишћавања ваздуха) који представља огромну финансијску инвестицију за произвођача.

У складу са општом и посебном хипотезом као и у складу са појединачним хипотезама доказано је да производна линија која је мултифункционална на којој је произведен следећи производ, а након производње одабраног најгорег случаја није контаминирана средствима за прање, микроорганизмима и остацима предходно произведеног производа који је одабран као најгори случај анализом ризика у којој је учествовао мултидисциплинарни тим.

Успешно завршеном валидацијом процеса чишћења након производње одабраног најгорег случаја (*worst case*), Bulardi® плус капсула, потврђено је да су примењене процедуре чишћења, средства за прање, испирање и дезинфекцију, као и времена статуса прљаво и чисто одговарајуће и за све остале производе који се производе на линији за израду чврстих препарата.

Континуирано праћење ефикасности валидиране процедуре чишћења обављаће се на сваких шест месеци, а након производње након производње одабраног најгорег случаја (*worst case*), Bulardi® пробиотик капсула. Узорковање током континуираног праћења ефикасности валидираних процедура чишћења ће се изводити у складу са Протоколом валидације чишћења производне линије за израду чврстих препарата, након 16^h од процеса чишћења и том приликом извршиће се и микробиолошка и физичко-хемијска испитивања. Подаци који ће бити прикупљени током редовног, континуираног праћења ефикасности процедура чишћења, сматраће се делом рутинске ревалидације.

Ревалидација ће се обавити након годину дана од завршетка валидације процеса чишћења, а у складу са протоколом ревалидације или уколико постоји значајна измена и када се кроз анализу ризика процени да измене у производном процесу одабраног најгорег случаја имају утицаја на:

- валидирани процес чишћења,
- измена у поступку чишћења,
- промена фреквенције чишћења (мање фреквентна),
- измена средства за чишћење,
- измена опреме.
- када се анализом ризика за нови производ процени да су његови фактори ризика гори него раније процењени најгори случај,
- кад се у током редовног, континуираног, праћења ефикасности валидираних процедура чишћења уочи неусаглашеност са дефинисаним критеријумима прихватљивости.

Програм валидације чишћења треба да буде базиран на процедурама чишћења, ефикасном програму обуке, валидационим протоколима, валидираним хемијским и микробиолошким методама, програму контроле измена, завршном извештају и на редовној контроли да би се обезбедила усаглашеност са захтевима регулативе.

Сваком произвођачу је потребна стратегија валидације чишћења. Процена сваке ситуације у зависности од одлика производног програма.

Неопходан је научни приступ у:

- селекцији опреме,
- одређивању / сагледавању дистрибуције контаминације,
- процени значаја контаминанта.

4. ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА

Колега Давор Корчок је испунио и следећа два услова:

1. Проверена је комплетна докторска дисертација на плагијат у једном кораку:
 - Прва и једина провера је показала да постоји 4% поклапања, али када се неке ствари неутралишу, право поклапање је далеко мање.
 - Ако буде било потребно, може се приложи извештај о провери на плагијат (извештај је доступан у у ПДФ формату).
2. Давор Корчок, Нада Тршић-Милановић, Невена Ивановић, Брижита Ђорђевић, *Development of probiotic formulation for the treatment of iron deficiency anemia*, часопис *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, January 2018, Japan, (doi 10.1248/cpb.c17-00634) Часопис је на СЦИ листи (M23)

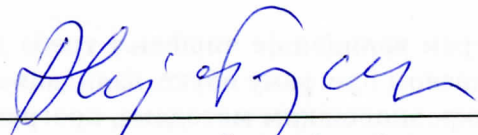
5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу изложеног, чланови Комисије са задовољством предлажу Већу Департамента за последипломске студије УНИВЕРЗИТЕТА СИНГИДУНУМ у Београду да прихвати докторску дисертацију **Валидација процеса чишћења у производњи дијететских суплемената као фармацеутско дозирањих препарата кандидата Давора Корчока** и одобри њену јавну усмену одбрану.

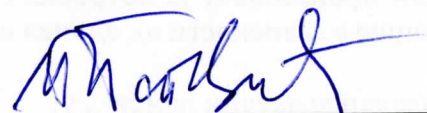
У Београду, 29.01.2018. године



Проф. др Драган Цветковић
УНИВЕРЗИТЕТ СИНГИДУНУМ у Београду



Доц. др Горан Авлијаш
УНИВЕРЗИТЕТ СИНГИДУНУМ у Београду



Проф. др Предраг Поповић
Научни саветник Института за нуклеарне науке „Винча“ у Београду