

UNIVERZITET U BEOGRADU

TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET

Zorana Z. Boltić

**OBEZBEĐENJE KVALITETA I UVOĐENJE ČISTIJE  
PROIZVODNJE U GENERIČKOJ FARMACEUTSKOJ  
INDUSTRIJI**

doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF TECHNOLOGY AND METALLURGY

Zorana Z. Boltić

**QUALITY ASSURANCE AND CLEANER  
PRODUCTION IMPLEMENTATION IN THE  
GENERIC PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

Doctoral Thesis

Belgrade, 2013

UNIVERZITET U BEOGRADU  
TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET

**OBEZBEĐENJE KVALITETA I UVOĐENJE ČISTIJE  
PROIZVODNJE U GENERIČKOJ FARMACEUTSKOJ  
INDUSTRIJI**

Članovi komisije

---

Dr Mića Jovanović, vanredni profesor, TMF u Beogradu, naučni savetnik, mentor

---

Dr Slobodan Petrović, redovni profesor, TMF u Beogradu

---

Dr Vojislav Božanić, vanredni profesor, FON u Beogradu

Datum odbrane

# **Obezbeđenje kvaliteta i uvođenje čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji**

## **I Z V O D**

Predmet i cilj 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 je primenjena u ovom radu jesu procesi upravljanja odstupanjima kao deo sistema menadžmenta kvalitetom i upotreba organskih rastvarača u proizvodnji, odnosno oblaganju tableta, vezano za oblast zaštite životne sredine.

U radu se koristi naučni metod studije slučaja, imajući u vidu specifičnosti procesa u generičkoj farmaceutskoj industriji. Za upravljanje odstupanjima u okviru sistema menadžmenta kvalitetom identifikovane su kritične oblasti korišćenjem industrijske baze podataka. U ovim oblastima, definisane su 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 korišćeni su za analizu unapređenja kako sa aspekta zaštite životne sredine, tako i u tehno-ekonomskom smislu, na primeru proizvodnog procesa u kome se koriste etanol i metilen-hlorid. Posebna pažnja u ovoj studiji slučaja posvećena je toksikološkim karakteristikama i potencijalnim opasnostima koje mogu biti posledica upotrebe određenih polaznih materijala u procesu proizvodnje odabranog leka. Modifikacija procesa u slučaju koji je u ovom radu 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.

***Ključne reči:** mere performansi, farmaceutski sistem kvaliteta, upravljanje odstupanjima, ključni indikatori performansi, oblaganje tableta, najbolje raspoložive tehnike, emisija isparljivih organskih rastvarača*

## **Quality Assurance and Cleaner Production Implementation in the Generic Pharmaceutical Industry**

### **A B S T R A C T**

The subject and the research objective of the doctoral dissertation is establishing of the indicators for performance measurement in the area of quality assurance, as an important parameter of the comprehensive concept of continuous improvement, and application of such a concept to implementation of cleaner production in the generic pharmaceutical industry. Case study as a scientific method applied in this work is focusing on deviation management processes as part of the Quality Management System and the use of organic solvents in the production, i.e. tablet coating, in relation to environmental protection.

Case study is used as a scientific method in this work, with respect to specific processes in the generic pharmaceutical industry. For deviation management within Quality Management System, critical areas were identified based on information gathered from an industrial database. In these areas, appropriate corrective actions were defined and implemented and their effects compared with previously established performance measures for the observed process. Also, data available within the information system related to production volumes of coated tablets and consumption of the organic solvents in that process were used for improvement analysis, both in terms of environmental protection and considering technical and economical aspects, using the example of the manufacturing process with ethanol and methylene-chloride. Special attention in this case study was given to toxicological properties and potential hazards related to the application of certain starting materials in the production process of the selected drug. Process modification in the case

subject to analysis in this work corresponds to the situation when the basic manufacturing principle remains unchanged and the analysis of relevant process steps is being performed to enable replacement of the resources identified as potentially hazardous to the environment.

***Key words:*** *performance measures, pharmaceutical quality system, deviation management, key performance indicators, tablet coating, BAT, VOCs emission*

## SADRŽAJ

<b>I</b>	<b>UVOD</b>	<b>1</b>
1.	DEFINISANJE PROBLEMA I CILJ TEZE	2
2.	PREGLED LITERATURE	4
2.1.	Metodologije merenja performansi procesa	4
2.1.1.	Oblasti relevantne za farmaceutsku industriju	4
2.1.2.	Totalni menadžment kvalitetom	5
2.2.	Koncept stalnog poboljšavanja	12
2.2.1.	Šest sigma tehnike i alati za poboljšanje procesa	12
2.2.2.	Proizvodnja u skladu sa “Lean” principima	15
2.2.3.	Procesni pristup	16
2.3.	Čistija proizvodnja	18
<b>II</b>	<b>TEORIJSKI DEO</b>	<b>20</b>
3.	KLJUČNI INDIKATORI I MERE PERFORMANSI U FARMACEUTSKOM SISTEMU KVALITETA	21
4.	PRIMENA TEHNIKA POBOLJŠANJA PROCESA U FARMACEUTSKOJ PROIZVODNJI	27
4.1	Specifičnosti generičke farmaceutske industrije	27
4.2	Koncept čistije proizvodnje	30
4.3	Analiza najboljih raspoloživih tehnika	36
<b>III</b>	<b>STUDIJE SLUČAJA</b>	<b>40</b>
5.	POLAZNE HIPOTEZE	41
5.1	Ciljevi istraživanja	43
5.2	Plan istraživanja	44
5.3	Očekivani naučni doprinos i praktična primena rezultata istraživanja	45
6.	PROCESI OBEZBEĐENJA KVALITETA	46
6.1	Upravljanje odstupanjima	46
6.2	Analiza pojedinih kategorija odstupanja i korektivne mere	48



7.	PROIZVODNI PROCESI	54
7.1	Proizvodnja obloženih tableta	54
7.2	Izbor tehnika za minimizaciju emisija organskih isparljivih rastvarača	57
7.2.1.	Tehnika adsorpcije za smanjenje emisije na izlazu iz postrojenja	57
7.2.2.	Modifikacija tehnološkog procesa	59
8.	REZULTATI I DISKUSIJA	61
8.1	Poređenje mera performansi sa zadatim ciljevima u procesu upravljanja odstupanjima	61
8.2	Evaluacija koncepta za uvođenje čistije proizvodnje	66
8.2.1.	Reformulacija proizvoda	66
8.2.2.	Uticaj na zdravlje i bezbednost na radu	67
8.2.3.	Analiza uticaja na životnu sredinu	68
9.	TEHNOEKONOMSKA ANALIZA	72
9.1	Efekti uspostavljanja sistema merenja i upravljanja performansama procesa	72
9.2	Analiza finansijskih efekata studije slučaja za uvođenje čistije proizvodnje - reformulacija proizvoda	76
9.2.1.	Ispitivanje stabilnosti	76
9.2.2.	Revalidacija procesa proizvodnje	77
9.2.3.	Analiza resursa i poređenje sa odabranom tehnikom za smanjenje emisija na izlazu iz postrojenja	77
<b>IV</b>	<b>ZAKLJUČAK</b>	<b>80</b>
<b>V</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>84</b>
<b>VI</b>	<b>PRILOZI</b>	<b>94</b>

# **I UVOD**

## 1. DEFINISANJE PROBLEMA I CILJ TEZE

U poslednje vreme savremena nauka sve više se bavi razvojem novih metodologija u cilju usaglašavanja sa rastućim zahtevima relevantnih ISO standarda iz oblasti menadžmenta kvalitetom 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 (Chen, 2008). Brojni literaturni izvori bave se mogućnostima unapređenja i merenjem performansi u različitim oblastima relevantnim za farmaceutsku industriju, kao što je razvoj novih lekova (Andersson et al., 2009), proizvodnja (Ahmad et al., 2002; Papavasileiou et al., 2007) i planiranje (Arbiza et al., 2008). Razvijeni su i simulacioni modeli kako bi se ispitali i unapredili odabrani procesi upotrebom mera performansi polazeći od koncepta totalnog menadžmenta kvalitetom (Reiner, 2005). Mere performansi su identifikovane i kao jedan od kritičnih elemenata »Šest sigma« programa zasnovanih na troškovima, kvalitetu i planiranju (Kumar et al., 2008; Chakravorty, 2009), a metodologija poznata kao »Plan-Do-Check-Act« (PDCA) opisana u SRPS ISO 9001:2008, Procesni pristup (SRPS ISO 9000:2007) koristi se u sprezi sa relevantnim tehnikama za rešavanje problema koje predstavljaju ključni element strukturisane »Šest sigma« metodologije (McGurk and Snee, 2005).

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 (Belis-Bergouignan, 2004). 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 (Baas, 2005). Izvori za implementaciju čistije proizvodnje su brojni, a naročito kao rezultat programa stalnog poboljšanja, kao što su »Šest sigma« i proizvodnja u skladu sa »Lean« principima (Shah,

2012), ali i iskustava različitih organizacija koje primenjuju ovakav pristup da umanje uticaj na životnu sredinu i istovremeno ostvare pozitivne finansijske efekte (Environmental Protection Agency, 2007). Istračivačku sigurnost da je u postupku uvođenja čistije proizvodnje primenjen princip menadžmenta kvaliteta - odlučivanje na osnovu činjenica (SRPS ISO 9000, 2007), pružaju usluge akreditovanih laboratorija (Božanić i Pejović, 2010) 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 farmaceutskoj industriji u sprezi sa programima stalnog poboljšanja;
- 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.

## 2. PREGLED LITERATURE

### 2.1. Metodologije merenja performansi procesa

Mnoge kompanije već godinama unazad koriste različite oblike »merenja performansi« kao podršku razvoju svojih poslovnih procesa i kao potencijal za uspešnu implementaciju odgovarajućih aktivnosti koje treba da dovedu do ostvarenja unapred uspostavljenih ciljeva (Lebas, 1995). Nasuprot dobro poznatim pristupima kao što je samoocenjivanje i tzv. »banchmarking« koji su dominirali diskusijama na polju merenja performansi tokom 1980-tih i 1990-tih godina, danas se razvijaju nove metodologije kako bi se u primenu uveli integrisani sistemi koji uključuju elemente dinamičkog merenja performansi koje se usredsređuje na proizvodnu konkurentnost i trasiranje koncepta stalnog poboljšanja (Chen, 2008). U literaturi se diskutuju različiti modeli merenja performansi, počev od hijerarhijskog pristupa do modela usredsređenih na procese, uključujući i one koji kombinuju hijerarhijski pogled na merenje performansi poslovanja sa procesnim pristupom (Neely et al., 2000). Početkom osamdesetih godina, rastuće shvatanje da više nije dovoljno koristiti samo finansijske mere kao jedini kriterijum za ocenjivanje uspeha (usled rastuće kompleksnosti organizacija i tržišta na kojima se one takmiče), pokrenulo je mere performansi od striktno finansijskih pokazatelja ka čitavom nizu mera primenljivih i na ostale oblasti poslovanja (Kennerly i Neely, 2002). Ipak, relevantnost merenja kao ključnog pokazatelja kontrole, upravljanja i unapređenja nije se promenila tokom godina.

#### 2.1.1. *Oblasti relevantne za farmaceutsku industriju*

Brojni literaturni izvori bave se različitim mogućnostima unapređenja i merenjem performansi u mnogim oblastima relevantnim za farmaceutsku industriju kao što su razvoj novih formulacija lekova (Andersson et al., 2009), vreme od završetka razvojnog procesa do pune iskorišćenosti proizvodnih kapaciteta (Terwiesch i Bohn, 2001), farmaceutska proizvodnja (Ahmad i Dhafr, 2002; Papavasileiou et al., 2007), planiranje u farmaceutskoj

industriji (Arbiza et al., 2008), upravljanje zapisima (Goodman, 1994) i koordinacija lanca isporuke (Kim, 2007; Arshinder et al., 2008).

Dobro je poznata činjenica da merenje performansi ima ključnu ulogu u oblasti menadžmenta kvalitetom, pružajući uvid u delove procesa u kojima se zahteva promena i unapređenje, povratne informacije za stvaranje polazne osnove daljim poboljšanjima i obezbeđujući odgovarajuće podatke za analizu i procenu postignutih performansi (Gunasekaran et al., 1994). U literaturi se u značajnoj meri ističe važnost definisanja efikasnih mera performansi (Neely et al., 1997; Bourne et al., 2000; Kennerly i Neely, 2002; Evans, 2004). Modeli definisanja i provere mera performansi razvijeni su zajedno sa brojnim testovima koji se koriste da pokažu podobnost pojedinačnih mera u skladu sa propisanim kriterijumima (Kennerly i Neely, 2003). Ipak, oblast merenja performansi u farmaceutskoj industriji u pogledu razvoja mera koje je potrebno definisati da se ispune relevantni regulatorni zahtevi farmaceutskog sistema menadžmenta kvalitetom propisani u okviru ICH Q10 (ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2008) i povezani sa procesima obezbeđenja kvaliteta opisanim u navodima Dobre proizvođačke prakse (GMP, Part I, 2008) još uvek se istražuje.

### ***2.1.2. Totalni menadžment kvalitetom***

Kako bi se obezbedila adekvatna osnova za preispitivanje i poboljšanje odabranih procesa, razvijeni su i različiti simulacioni modeli koji koriste mere performansi proistekle iz koncepta Totalnog menadžmenta kvalitetom (Reiner, 2005), kao i kvantitativni modeli koji se zasnivaju na korišćenju spoznajnih mapa i odgovarajućih dijagrama (Suwignjo et al., 2000). Kada su u pitanju modeli zasnovani na Totalnom menadžmentu kvalitetom (TQM) i prevazilaženje ograničenja vezanih za finansijske inidkatore performansi, centralno mesto zauzima upravljanje procesima i orijentisanost prema kupcu. Sam koncept orijentacije prema kupcu uobičajeno je prisutan u perspektivi marketinga, ali mu se na operativnom planu često ne poklanja odgovarajuća pažnja. Problem je uglavnom u tome što se akcenat većine marketinških istraživanja stavlja na identifikaciju i merenje zahteva i zadovoljstva kupaca, bez uzimanja u obzir praktične povezanosti ovih pokazatelja sa procesima. U tom kontekstu,

tradicionalni sistemi menadžmenta kvalitetom kao što je na pr. ISO 9001 i TQM modeli pokrivaju gotovo čitav spektar mogućih procesnih elemenata. Dodatno, koncepti kao što su »Šest sigma« i njihove tehnike i alati uključuju elemente koji su direktno povezani sa merenjem performansi. Modeli TQM se obično formalizuju kroz sistem kriterijuma za različita takmičenja u izvrsnosti (Criteria for Performance Excellence) i nagrade za kvalitet (Quality Award), kao što su Oskar kvaliteta, Malcolm Baldrige Award i slične.

Nova filozofija pristupa održivog uspeha, kao rezultat sposobnosti organizacije da postigne i dugoročno održava svoje ciljeve je glavna izmena i u novom standardu SRPS ISO 9004:2009 *Rukovođenje sa ciljem ostvarivanja održivog uspeha organizacije – Pristup preko menadžmenta kvalitetom*, u odnosu na drugo izdanje ovog standarda (ISO 9004:2000). Novi standard tako predstavlja logičan put koji primenjuje organizacija koja je savladala osnovu koju zahteva ISO 9001 i koja se dalje razvija na održiv način putem sistema samoocenjivanja, sa svim elementima objektivnosti. To potvrđuje i činjenica da novi ISO 9004 obezbeđuje širu usredsređenost na sistem menadžmenta kvalitetom kroz prošireni model zasnovan na procesima, koji uključuje elemente oba standarda. On se odnosi na potrebe i očekivanja svih zainteresovanih strana i daje uputstvo za sistematično i stalno poboljšavanje sveukupnih performansi organizacije. ISO 9001 specificira zahteve za sistem menadžmenta kvalitetom i usmeren je ka njegovoj efektivnosti u ispunjavanju zahteva korisnika. ISO 9004 daje dodatna uputstva za organizacije koje žele da se pomere dalje od ovih zahteva, na rešavanje potreba i očekivanja svih zainteresovanih strana i na njihovo zadovoljstvo sistematskim i stalnim poboljšavanjem performansi. Tako on predstavlja moćan alat menadžmenta, a održivi uspeh organizacije se postiže njenom sposobnošću da zadovoljava potrebe i očekivanja svojih korisnika i drugih zainteresovanih strana tokom dugog vremenskog perioda i na uravnotežen način.

Samoocenjivanje posebno se može smatrati značajnim alatom za preispitivanje nivoa zrelosti organizacije, uključujući njeno liderstvo, strategiju, sistem menadžmenta, resurse i procese. Samoocenjivanje organizacije je sveobuhvatno i sistematično preispitivanje aktivnosti i rezultata organizacije u odnosu na izabrani standard i može da obezbedi ukupan

pogled na njene performanse i stepen zrelosti sistema menadžmenta (SRPS ISO 9004:2009). Samoocenjivanje se koristi da se identifikuju oblasti za poboljšavanja i inovacije, postave prioriteta i uspostave planovi mera sa ciljevima za održivi uspeh. Rezultati ocenjivanja organizacije u skladu sa ISO 9004 mogu biti vredan ulazni element za preispitivanje od strane rukovodstva koje predstavlja zahtev ISO 9001 (odnosno za preispitivanje informacija iz praćenja, merenja i analiza – podtačka u ISO 9004:2009), ali ovaj proces samoocenjivanja ima takođe i potencijal da bude alat za učenje koji može da obezbedi poboljšanu uključenost zainteresovanih strana čije razumevanje u pogledu potreba i očekivanja predstavlja jedan od elemenata modela zrelosti organizacije. Samoocenjivanje, prirodno, ima i svoje slabe tačke: često su mogući pristrasnost ili zaštitnički stav (tzv. protekcionizam). Međutim, pravilnim izborom učesnika u samoocenjivanju, naročito u pogledu njihovih interesa, može se ostvariti visok stepen upotrebljivosti ove metode. Takođe, razvoj kulture kvaliteta po osnovi lojalnosti učesnika organizaciji kojoj pripadaju, predstavlja važan faktor koji kvalifikuje ovu metodu i obezbeđuje poverenje u njene rezultate.

Efikasno korišćenje resursa takođe je jedan od zahteva koji treba da osigura sistem menadžmenta razvijen od strane najvišeg rukovodstva. Da bi se osiguralo da se resursi koriste efektivno i efikasno, neophodno je uspostaviti procese kojima se ti resursi obezbeđuju, prate, vrednuju i optimiziraju, pa organizacija treba da neprekidno prati njihovo tekuće korišćenje kako bi pronašla mogućnosti za poboljšavanje njihove upotrebe. Paralelno sa tim, vrše se istraživanja za pronalaženje novih resursa, optimizaciju procesa i nove tehnologije. Kada je u pitanju infrastruktura koju organizacija planira, obezbeđuje i njome upravlja na efikasan i efektivan način, odgovarajuću pažnju treba posvetiti bezbednosti i zaštiti, elementima te infrastrukture koji su povezani sa proizvodnim procesima, kao i njenom uticaju na radnu sredinu, efikasnosti, troškovima i kapacitetu.

Pogodna radna sredina, kao kombinacija ljudskih i fizičkih faktora između ostalog podrazumeva maksimalnu efikasnost i minimiziranje otpada, kao i dobrobit za sve ljude koji rade u organizaciji ili posećuju njen prostor. Istovremeno, ona treba da bude u skladu sa primenljivim zakonima i drugim propisima iz oblasti menadžmenta zaštitom životne sredine i



menadžmenta zdravljem i bezbednošću na radu. U tom smislu, razmatraju se u okviru menadžmenta znanjem i informacijama tehnološke mogućnosti da se poboljšaju performanse organizacije u različitim oblasima uključujući realizaciju proizvoda i međusobno delovanje sa korisnikom. U tom delu organizacija treba na odgovarajući način da razmotri integraciju aspekata zaštite životne sredine u projektovanje i razvoj proizvoda, kao i da razvija svoje procese da bi ublažila identifikovane rizike. To se ostvaruje kroz težnju da se na minimum svede uticaj na životnu sredinu tokom celokupnog životnog ciklusa proizvoda i infrastrukture, od projektovanja, preko proizvodnje ili isporuke usluge, do distribucije proizvoda, korišćenja i odlaganja (SRPS ISO 9004:2009).

Održivi uspeh se dakle može postići efektivnim menadžmentom organizacije i svešću o njenom okruženju koje predstavlja kombinaciju unutrašnjih i spoljašnjih faktora i uslova koji mogu imati uticaj na postizanje ciljeva i ponašanje organizacije u odnosu na zainteresovane strane. Okruženje organizacije se stalno menja, pa najviše rukovodstvo treba pored dugoročnog planiranja, da obezbedi i sistem praćenja i redovnog analiziranja potencijalnog uticaja zainteresovanih strana na performanse organizacije. Takvo praćenje treba da omogući organizaciji da identifikuje, oceni i ostvaruje menadžment rizicima povezanim sa zainteresovanim stranama i njihovim promenljivim potrebama i očekivanjima, između ostalog i kako bi se stvorili uslovi za pravovremeno donošenje odluka o organizacionim izmenama i inovacijama. Ispunjavanje potreba i očekivanja zainteresovanih strana doprinosi postizanju održivog uspeha organizacije, pa se on ostvaruje i kroz učenje i odgovarajuću primenu bilo poboljšavanja, bilo inovacija ili i jedno i drugo (SRPS ISO 9004:2009). Jedan od elemenata primene strategije i politike za održivi uspeh jeste i uspostavljanje i održavanje procesa kojima se one prevode u merljive ciljeve za sve relevantne nivoe organizacije. Da se obezbedi efektivnost i efikasnost takvih procesa i prakse, organizacija treba da sprovodi ocenjivanje i razumevanje tekućih performansi i glavnih uzroka problema u prošlosti čije ponavljanje želi da izbegne, ali i praćenje, merenje, analiziranje, preispitivanje i izveštavanje o vrednostima tih performansi.

Da bi se postigao održivi uspeh, najviše rukovodstvo organizacije treba da primeni odgovarajuće principe menadžmenta kvalitetom koji opisuju osnovna načela efektivnosti sistema. Usmerenost na korisnika, uključivanje ljudi, procesni pristup i odlučivanje na osnovu činjenica samo su neki od principa koje koristi najviše rukovodstvo kao okvir za vođenje organizacije u pravcu poboljšavanja performansi. Procesni pristup koji obuhvata uspostavljanje procesa, međuzavisnosti, ograničenja i zajedničke resurse posebno može da olakša proaktivni menadžment u svrhu efikasnog i efektivnog postizanja ciljeva organizacije. Procesi i njihove međusobne veze treba da se redovno preispituju i preduzimaju odgovarajuće mere za njihovo poboljšavanje. Pri planiranju i upravljanju procesima treba između ostalog razmotriti i analize okruženja organizacije, kao i zahteve zakona i drugih propisa. Proces planiranja treba da uzme u obzir utvrđene potrebe organizacije da razvije ili primeni nove tehnologije ili nove karakteristike procesa kao dodatnu vrednost (SRPS ISO 9004:2009).

U svrhu postizanja održivog uspeha, organizacije redovno prate, mere, analiziraju i preispituju svoje performanse, uključujući ocenu napretka u postizanju planiranih rezultata u odnosu na misiju, viziju, politiku, strategiju i ciljeve na svim nivoima i u svim relevantnim procesima i funkcijama u organizaciji. Merenje i analize procesa se koriste za praćenje tog napretka, za sakupljanje i obezbeđenje neophodnih informacija za vrednovanje performansi i efektivno donošenje odluka. Izbor odgovarajućih ključnih indikatora performansi, kao i metodologija praćenja, kritični su za uspeh procesa merenja i analize. Metode koje se koriste za sakupljanje informacija u vezi sa ključnim indikatorima performansi (KPI) treba da budu izvodljive i odgovarajuće za organizaciju (SRPS ISO 9004:2009). Sa druge strane, KPI treba da bude takav da se može kvantifikovati i da omogućava organizaciji da postavi merljive ciljeve, identifikuje, prati i predviđa trendove i preduzme korektivne, preventivne i mere poboljšavanja kada je to neophodno. Obrnuto, KPI treba dekomponovati kao indikator performansi na relevantnim funkcijama i nivoima u organizaciji za podršku dostizanju ciljeva na najvišem nivou, konzistentnim sa strategijom i politikama. Pri njihovom izboru važno je osigurati obezbeđivanje informacija koje su merljive, tačne i upotrebljive za primenu korektivnih mera kad performanse nisu usaglašene sa ciljevima.

Merenje performansi organizacije, uključujući KPI, predstavlja dakle važan izvor podataka za sistematski pristup preispitivanju dostupnih informacija i za osiguranje da se te informacije koriste za donošenje odluka. Poboljšavanje, inovacije i učenje mogu da se primene kako na proizvode, procese i tehnologiju, tako i na organizacione strukture, sisteme menadžmenta, infrastrukturu i radnu sredinu, a osnov za to predstavljaju sposobnost i mogućnost ljudi u organizaciji da donesu zaključke na osnovu analize relevantnih podataka. Jedna od ključnih koristi stalnog poboljšavanja, pored unapređenja performansi kroz poboljšane sposobnosti organizacije i usklađivanje aktivnosti poboljšavanja na svim nivoima, prema strateškim namerama organizacije, jeste i prilagodljivost za brzo reagovanje na mogućnosti, najviše u smislu poboljšanja konkurentnosti, odn. prednosti na tržištu.

Efekti unapređenja u određenim procesima, kao što je upravljanje lancem isporuke na sveukupne poslovne performanse u kompaniji takođe se diskutuju u kontekstu poboljšanja prednosti na tržištu kroz povezivanje unutrašnjih funkcija organizacije sa relevantnim spoljašnjim delatnostima (Kim, 2009). Sa druge strane, kada je u pitanju sposobnost kompanija da odgovore brzim promenama na polju razvoja novih tehnologija i održe korak sa promenljivim kretanjima i uslovima na tržištu kroz strateško upravljanje (Llorens et al., 2005), ističe se i značaj pojedinih indikatora u oblasti fleksibilnosti proizvodnih sistema, takođe povezanih sa odgovarajućim pokazateljima performansi upravljanja lancem isporuke (Das and Abdel-Malek, 2003).

Menadžment obezbeđenjem u lancu snabdevanja povezan je sa mnogim drugim aspektima poslovanja, a odgovarajući zahtevi kojima treba da odgovaraju ovi sistemi menadžmenta definisani su u standardu SRPS ISO 28000:2007 *Specifikacija za sisteme menadžmenta obezbeđenjem u lancu snabdevanja*. U smislu ovog standarda, lanac isporuke predstavlja povezani skup resursa i procesa koji počinje sa izvorom sirovina i proteže se preko isporuke proizvoda ili pružanja usluga krajnjem korisniku putem različitih vrsta transporta. Sistem upravljanja lancem isporuke takođe je predmet stalnog poboljšavanja i u skladu sa zahtevima ISO standarda za sisteme upravljanja bezbednošću u okviru lanca isporuke (ISO

28001:2007) koji se pored ostalih, primenjuje i u relevantnim oblastima farmaceutske industrije i u sistemu dostave lekova.

## **2.2. Koncept stalnog poboljšavanja**

### **2.2.1. Šest sigma tehnike i alati za poboljšanje procesa**

Merenje performansi identifikovano je i kao jedan od ključnih elemenata »Šest sigma« programa zasnovanih na troškovima, kvalitetu i planiranju, kao na pr. kada su u pitanju pokazatelji u oblasti prodaje, odn. godišnje realizacije prihoda (Kumar et al., 2008; Chakravorty, 2009). U svojoj osnovi, »Šest sigma« predstavlja strategiju upravljanja poslovanjem koja pomaže kompanijama da smanje troškove i unaprede rezultate svojih procesa uklanjanjem defekata (grešaka). Koncept je nastao u Motoroli 80-tih godina i usmeren je ka poboljšanju procesa vodeći se podacima, odnosno upotrebom odgovarajućih alata za analizu i otklanjanje ključnih uzroka problema, uključujući i statističke metode. Ova metodologija usmerena je i na smanjenje varijacije u procesima na najmanju moguću meru, zadovoljenje zahteva korisnika i ostvarenje izvrsnosti u proizvodnji, ali i svim drugim oblastima poslovanja, tj. povezuje korisnike i poboljšanje procesa sa finansijskim efektima (Pande i Holpp, 2002).

Ono što se svakako nameće kao zaključak, bez obzira na pristup definisanju navedenog koncepta, jeste da varijacije u procesu predstavljaju trošak iako rezultati mogu biti u okviru kriterijuma zadatih specifikacijama, kao i da smanjenje varijacije uvek dovodi do redukcije troškova i odstupanja, ali i da nemaju sve promenljive jednak uticaj na te troškove i mogućnost pojave odstupanja od specifikacije. To znači da neki faktori mogu imati značajan uticaj na mogućnost poboljšanja, dok se neki drugi mogu pokazati kao zanemarljivi, a kritični deo »Šest sigma« koncepta u najvećoj meri zapravo jeste kako otkriti koje promenljive nose najveći potencijal za smanjenje troškova i odstupanja (Nunnally i McConnell, 2007).

U skladu sa opšte poznatim teorijskim postavkama u oblasti statistike, sigma predstavlja grčko slovo koje govori o tome koliko su izmereni rezultati daleko od srednje vrednosti posmatrane grupe podataka, odnosno meru varijabilnosti podataka ili sposobnost procesa da radi bez greške, tj. varijacije. »Šest sigma« znači da su gornja i donja granica intervala u kome se nalaze dobijeni rezultati udaljene po 6 standardnih devijacija od srednje vrednosti tih

rezultata. Broj »sigmi« je obrnuto proporcionalan verovatnoći pojave defekata a zapravo ilustruje koliko dobijenih rezultata ulazi u interval zahtevan od strane korisnika, tj. kako se broj »sigmi« uvećava, tako se troškovi smanjuju, a produktivnost i zadovoljstvo korisnika raste (jer je veći broj rezultata koji odgovaraju njegovim zahtevima). Da bi se za neki proces reklo da je »Šest sigma« on ne sme da ima više od 3,4 greške na milion mogućnosti (Gygi et al., 2005), pa tako »Šest sigma« zapravo predstavlja meru kvaliteta koja praktično teži savršenstvu.

»Šest sigma« koristi metodologiju poznatu kao **DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control)** za unapređenje procesa od početka do kraja (Brassard et al., 1994). U svakoj od ovih faza, koriste se odgovarajući alati, kao na pr. plan projekta, SIPOC (Supplier, Input, Process, Output, Customer), mapiranje procesa i različite tehnike za upravljanje timovima u fazi definisanja, analiza sistema merenja, histogram i Pareto u fazi merenja, FMEA (analiza načina i efekata otkaza), tehnika »5 zašto« i dijagram riblje kosti za analizu ključnih uzroka, statistička kontrola procesa i kontrolne karte u fazi kontrole sprovedenih poboljšanja.

Procesna mapa predstavlja ilustraciju sleda događaja/aktivnosti koje se izvršavaju u procesu. Mapiranje procesa se koristi u svrhu jasnog razumevanja procesa »kakav jeste«, kako bi se lakše uočile neefikasne operacije, ponavljanje koraka i kašnjenja, kao i veza između pojedinih funkcija. Kreiranje procesne mape podiže na odgovarajući nivo učešće i motivaciju zaposlenih jer stvara osećaj vlasništva nad procesom od strane onih koji ga izvršavaju kroz potpuno nov način razmišljanja i delovanja. Kao rezultat se dobija povećanje vrednosti sa aspekta krajnjeg korisnika i povećanje fleksibilnosti poslovanja, a ova tehnika uspeva jer omogućava timovima da vide proces očima krajnjeg korisnika. Cilj je smanjenje gubitaka i stvaranje glatkog, neprekidnog toka u procesu, odn. redukcija aktivnosti koje ne dodaju vrednost sa aspekta krajnjeg korisnika.

**Analiza sistema merenja je značajna** a obzirom da »Šest sigma« koristi **podatke**, a ne pretpostavke, kao osnovu za implementaciju poboljšanja i može se smatrati posebnim pristupom poboljšanju procesa u manje očiglednim oblastima, gde su nam podaci neophodni kao potvrda/dokaz da problem postoji i u kojoj meri je prisutan. Odluke se moraju zasnivati na podacima i činjenicama, ne na intuiciji ili mišljenjima. Merenje je neophodno da bismo razumeli trenutno stanje naših procesa i validirali njihovo unapređenje. Merenje se zahteva kao ilustracija napredovanja ka našim poslovnim ciljevima. Mere su neophodne da bismo utvrdili da li je proces koji posmatramo stabilan i predvidiv i u kojoj meri je varijacija prisutna (Roberts i Varberg, 1982).

**Pareto dijagrami** usredsređuju pažnju na probleme koji nude najveći potencijal za unapređenje. Napredak se meri u vrlo vizuelnom formatu, a ova tehnika se zasniva na principu da 20 % uzroka izaziva 80 % problema (Pareto princip). Pareto dijagram je u suštini opadajući grafik sa stubićima.

**Tehnika »5 zašto«** predstavlja zapravo odvajanje simptoma sloj po sloj, tako da se dođe do ključnog uzroka nekog problema. Vrlo često će očigledan razlog nekog problema biti podsticaj za sledeće pitanje kojih je najčešće 5, ali može biti i manje i više pitanja da se dođe do ključnog uzroka. Ova tehnika pomaže da se identifikuje ključni uzrok problema, uspostavlja vezu između različitih ključnih uzroka i jedan je od najjednostavnijih alata, tehnika laka za primenu bez statističke analize. Često se koristi u kombinaciji sa **dijagramom riblje kosti ili uzroka i posledica** koji predstavlja vizuelni prikaz pojedinih doprinosa nekom problemu. Riblja glava predstavlja problem, a kosti uzroke podeljenje u 4 - 6 glavnih kategorija: materijali, metode, merenje, ljudi, mašine, okruženje. Dodatne kategorije ili dalje podele kategorija mogu se napraviti prema važnosti. U **kontrolnoj fazi** se koriste grafici koji omogućavaju praćenje poboljšanja, a razlozi da proces bude izvan kontrole su brojni, kao na pr. neodgovarajuće procedure, neprdržavanje procedura ili različite vrste grešaka.

### 2.2.2. *Proizvodnja u skladu sa "Lean" principima*

»Lean« je koncept nastao u Toyoti 50-tih godina i u osnovi predstavlja »zdravorazumski« praktičan pristup rešavanju problema, najpre u smislu identifikovanja i eliminisanja gubitaka u nekom procesu. Gubitak se definiše kao svaki korak ili aktivnost koja troši resurse, zahteva vreme i angažovanje, ali ne stvara nikakvu novu vrednost sa aspekta krajnjeg korisnika. Tokom godina, Toyota je pokrenula globalnu transformaciju gotovo u svim sektorima industrije prema »Lean« filozofiji u oblasti proizvodnje i lanca isporuke (Liker, 2004). U svojoj suštini, »Lean« koristi znanje i iskustvo ljudi koji operativno učestvuju u procesu koji se unapređuje i koji poseduju najveći potencijal da doprinesu identifikaciji i rešavanju problema, predstavlja više vizuelni pristup unapređenju procesa. Ključ za eliminisanje gubitaka je da prvo priznamo njihovo postojanje a onda da možemo da ih prepoznamo. Postoji sedam oblika o kojima se uobičajeno govori: transport, inventar, kretanje, čekanje, prekomerna proizvodnja, prekomerno procesiranje i defekti.

Neki od pojmova i alata koje uvodi »Lean« jesu: Kaizen (Ky=promena i Zen=na bolje, a uopšteno se prevodi kao stalno poboljšanje, kroz rešavanje problema), 5S (organizacija radnog prostora u pet reči), Gemba (četiri stvarno), Kanban (planiranje po principu povlačenja), Špageti dijagram (alat za vituelizaciju toka) i SMED (zamena formata za jedan minut). **Kaizen događaj** je brz intenzivan pogled na proces sa ciljem da se on unapredi. Kaizen spaja korisnike, dobavljače, podršku i ljude koji neposredno obavljaju posao, a ovo poslednje je ključno za njegov uspeh. Pri tome se posmatra aktuelni proces, identifikuju i eliminišu gubici kroz uspostavljanje i usvajanje novog procesa, ali ne u smislu postizanja savršenstva, već kroz stalno vraćanje na proces i dodatno poboljšavanje, što zapravo i jeste suština kontinuiranog unapređenja, sloj po sloj. Cilj upravljanja po **Kanban** principu jeste da uvek imamo odgovarajuće materijale na raspolaganju u odgovarajućoj količini onda kada su potrebni, kako bismo eliminisali gubitak izazvan viškom zaliha. Sistem proizvodnje uspostavljen u Toyoti predstavlja polaznu osnovu za brojne literaturne izvore u oboj oblasti, uključujući i *The Machine That Changed the World: The Story of Lean Production* (Womack, Jones, Roos, 1990) i *Lean Thinking* (Womack, Jones, 1996).



Koncept integracije »Lean« principa i čistije proizvodnje takođe nije nov i ne predstavlja iznenađenje s obzirom da iz perspektive upravljanja, organizacije koje koriste preventivne pristupe za smanjenje rizika i gubitaka istovremeno postižu odgovarajuće performanse kako u ekonomskom pogledu, tako i sa aspekta zaštite životne sredine (Baas, 2005). Značajan potencijal za uvođenje čistije proizvodnje može dakle proisteći iz programa stalnog poboljšanja kao što su »Šest sigma« i proizvodnja u skladu sa »Lean« principima (Shah, 2012), kao i na osnovu pozitivnih iskustava različitih organizacija koje primenjuju »Lean« i ekološki pristup proizvodnim procesima da smanje negativne efekte svoje proizvodnje na životnu sredinu i istovremeno uštede novac (Environmental Protection Agency, 2007). Ipak, kada je u pitanju farmaceutska industrija, u literaturi se ne može naći mnogo praktičnih primera koji bi ilustrovali ovakav talas interesovanja za »Lean« proizvodnju u službi promovisanja čistije proizvodnje.

### ***2.2.3. Procesni pristup***

Metodologija poznata kao Planiranje – Aktivnosti – Proveravanje – Reagovanje (»Plan-Do-Check-Act« ili PDCA) opisana u standardu SRPS ISO 9001:2008, Procesni pristup (SRPS ISO 9001, 2008) može se primeniti na sve procese, kao što je na pr. upravljanje odstupanjima, gde se neusaglašenosti u sistemu mogu otkloniti korišćenjem relevantnih tehnika i modela za rešavanje problema koji proističu iz »Šest sigma« strukturisane metodologije sprovođenja istrage (McGurk and Snee, 2005). Sa druge strane, sistem ekološkog menadžmenta takođe predstavlja instrument za prepoznavanje i rešavanje problema životne sredine zasnovan na konceptu stalnog poboljšanja, odnosno PDCA ciklusu, kao pomoć organizacijama da na sistematičan i efikasan način upravljaju uticajima na životnu sredinu koji su pod njihovom kontrolom (Božanić i Jovanović, 2012a). U fazi planiranja, kompanija analizira početno stanje i sopstvene performanse u oblasti životne sredine, a na osnovu toga se pravi plan realizacije određenih aktivnosti, uključujući i programe obuke koji imaju za cilj usavršavanje ekoloških performansi. Te performanse se stalno kontrolišu kroz monitoring i projektovane mehanizme preispitivanja između ostalog da se obezbedi i postizanje odgovarajućih mera održivog razvoja.

Farmaceutska kompanija sa organizacijom zasnovanom na procesima i sa istim pristupom definisanju sistema merenja (Kueng i Krahn, 1999; Neely et al., 1996) treba da obezbedi sistem preispitivanja trenutnih performansi nekog procesa u odnosu na vrednosti koje su taj proces karakterisale u prethodnom periodu i da bude u mogućnosti da utvrdi do koje mere su ispunjeni unapred definisani ciljevi. Osim sistematizovanja procedura za uspostavljanje grupe mera performansi koje su u skladu sa strateškim ciljevima, tehnika procesnog pristupa takođe generiše mogućnost implementacije strategije za definisanje odgovarajućih inicijativa na polju upravljanja različitim operacijama u okviru organizacije (de Lima et al., 2009). Preispitivanje mera performansi u vezi sa upravljanjem odstupanjima predstavlja jednu od aktivnosti koja se navodi u kontekstu postizanja stalnog poboljšanja kao jednog od ključnih zahteva Farmaceutskog sistema kvaliteta opisanog u ICH Q10 (ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2008), kao i standarda SRPS ISO 9001:2008, 8.5.1 (SRPS ISO 9001, 2008). Metode koje se primenjuju treba da pokažu sposobnost određenog procesa da dovede do planiranih rezultata, pri čemu se korektivne akcije moraju pokrenuti tamo gde je to primenljivo (SRPS ISO 9001, 2008). Potrebno je istaći i to da u standardu SRPS ISO 9001:2008 i ICH Q10, preispitivanje neusaglašenosti (ili odstupanja u smislu Farmaceutskog sistema kvaliteta), kao i njihovih izvora i efikasnosti preduzetih korektivnih akcija predstavlja važan segment procesa unapređenja.

### 2.3. Čistija proizvodnja

Brojni akcioni planovi i procesi razvijeni su da se smanji ili eliminiše upotreba, odnosno generisanje supstanci opasnih po životnu sredinu u sektorima kao što su zdravstvo (Zimmer i McKinely, 2008; Allen, 2006) i industrija (Manley et al., 2008), a tehnologije čistije proizvodnje implementirane u kompanijama čija delatnost predstavlja najveći rizik za očuvanje životne sredine kako bi se umanjila ekološka šteta (Jovanovic et al., 2010). Postoje takođe brojni literaturni izvori koji se bave problemima stimulisanja tehnoloških promena u cilju zaštite životne sredine (Fukasaku, 2000) i smanjenja emisija zagađivača na izvoru, kao i ulogom zakonske regulative kao promotera čistijih tehnologija, naročito kada je u pitanju emisija isparljivih organskih rastvarača (Belis-Bergouignan et al., 2004). Pokrenute su 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, odnosno da se razumeju razlozi zbog kojih se i dalje pribegava tehnologijama na izlazu iz postrojenja uprkos regulatornim faktorima koji podržavaju čistiju proizvodnju.

Kada su u pitanju procesi proizvodnje u farmaceutskoj industriji koja je jedan od najvećih korisnika organskih rastvarača po količini finalnog proizvoda (Slater et al., 2006), mogu se primeniti ili tehnologije na izlazu iz postrojenja ili smanjena upotreba toksičnih i opasnih sirovina/smanjenje emisija i otpada iz samih procesa. Ipak, malobrojni literaturni izvori bave se stvarnom implementacijom i praktičnim rešenjima u okviru čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj industriji. U stalnim nastojanjima da se eliminiše upotreba organskih rastvarača po ugledu na druge industrije čija proizvodnja u manjoj meri narušava integritet životne sredine, uloženi su naponi i u farmaceutskom sektoru da se smanje njihove količine u sintezi aktivnih farmaceutskih supstanci i proizvodnji lekova (Grodowska and Parczewski, 2010).

Farmaceutska proizvodnja odvija se u brojnim postrojenjima širom sveta i obložene tablete su najčešći farmaceutski oblik koji sadrži smešu aktivnih supstanci i pomoćnih komponenti uobičajeno kompaktnih iz forme granulata u čvrsti dozorni oblik. Iako veliki broj kompanija danas rutinski koristi vodene fimeve za oblaganje, mnoge druge kompanije i dalje koriste ogromne količine isparljivih organskih rastvarača u procesu oblaganja tableta kao sistem za dispergovanje polimera, plastifikatora, lubrikanata i pigmenata. Nove tehnologije u proizvodnji polimera gotovo su potpuno eliminisale potrebu za korišćenjem organskih rastvarača u procesu oblaganja tableta, potvrđujući na taj način pozitivan doprinos tehnoloških inovacija u oblasti postizanja ekoloških ciljeva (Fukasaku, 2000). Ipak, značajan udeo u motivaciji proizvođača koji i dalje nastavljaju da koriste organske rastvarače jeste činjenica da njihova postrojenja za oblaganje nisu u potpunosti optimizovana za upotrebu vodenih filmova i u većini farmaceutskih kompanija akcent se stavlja na procese granulacije i to u najvećoj meri u pogledu zaostalih rastvarača (Grodowska i Parczewski, 2010), kao i samo tabletiranje, dok se neophodni koraci ne uzimaju uvek u obzir kod operacija oblaganja tableta.

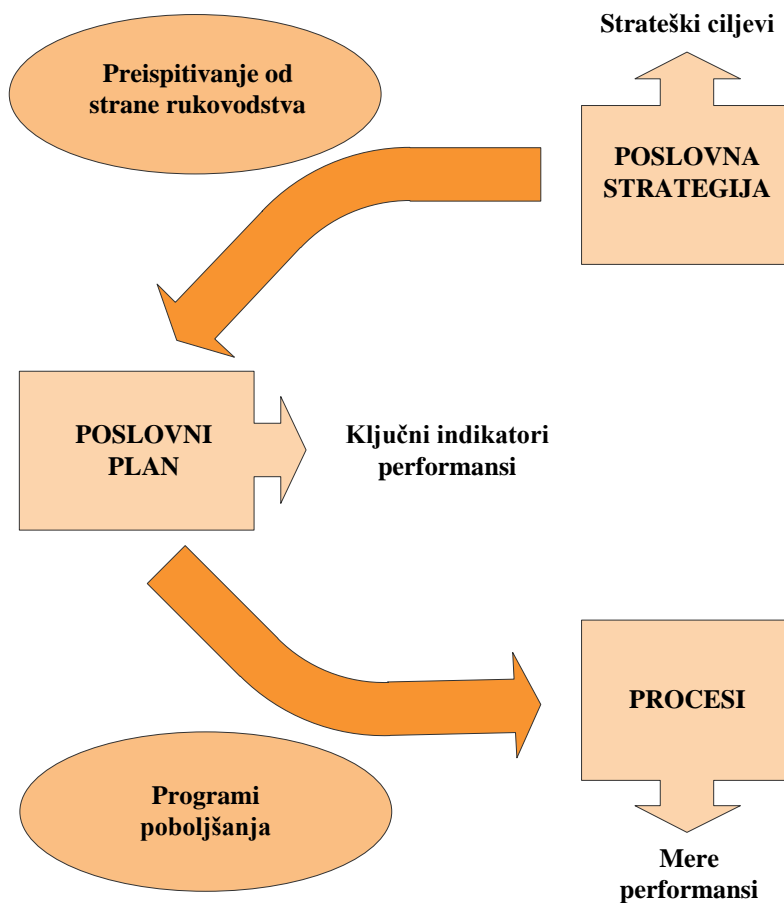
Još jedan važan faktor u visoko regulisanom sektoru kao što je farmacija jeste i činjenica da se varijacija mora prijaviti regulatornim vlastima za sve modifikacije u procesu proizvodnje, što se često smatra skupom i dugotrajnom procedurom, iako najnovije tehnologije uspešno izbegavaju primenu organskih rastvarača u korist vode (McGinity i Felton, 2008). Ipak, potpuni preokret sa upotrebe organskih rastvarača na koncept bez rastvarača otvara i pojedina pitanja u oblasti nivoa znanja u okviru jedne kompanije, kao i vezano za performanse samih proizvoda. Posledično, javlja se neophodnost da se dodatni koraci preduzmu kada su u pitanju štetni efekti isparljivih organskih rastvarača na životnu sredinu i, kada je reč o oblaganju tableta, industrija mora da bira između njihovog uklanjanja na izlazu iz postrojenja i zamene rastvarača, odnosno promena u procesu, kategorije koja zapravo određuje koncept čiste proizvodnje (Belis-Bergouignan et al., 2004).

## **II        TEORIJSKI DEO**

### 3. KLJUČNI INDIKATORI I MERE PERFORMANSI U FARMACEUTSKOM SISTEMU KVALITETA

Uzimajući u obzir aktuelna kretanja na ekonomskom planu, kao i u oblasti regulative, farmaceutskoj industriji su neophodne precizne i pouzdane mere performansi koje kao takve mogu predstavljati ključ njenog dugoročnog uspeha. Sistem merenja performansi procesa u farmaceutskoj industriji može se koristiti kao alat za kontinualnu analizu i poboljšanje, a implementacija odgovarajućih mera omogućava širenje procesnog pristupa kroz sve segmente kompanije i njenog poslovanja. Sistem merenja performansi treba da omogući prikupljanje trenutnih vrednosti individualnih indikatora specifičnih za pojedine procese, a dobijene informacije se mogu koristiti za identifikaciju odgovarajućih korektivnih akcija: modifikacije procesa, reorganizacija protoka podataka itd, što treba da dovede do poboljšanja performansi procesa višeg nivoa.

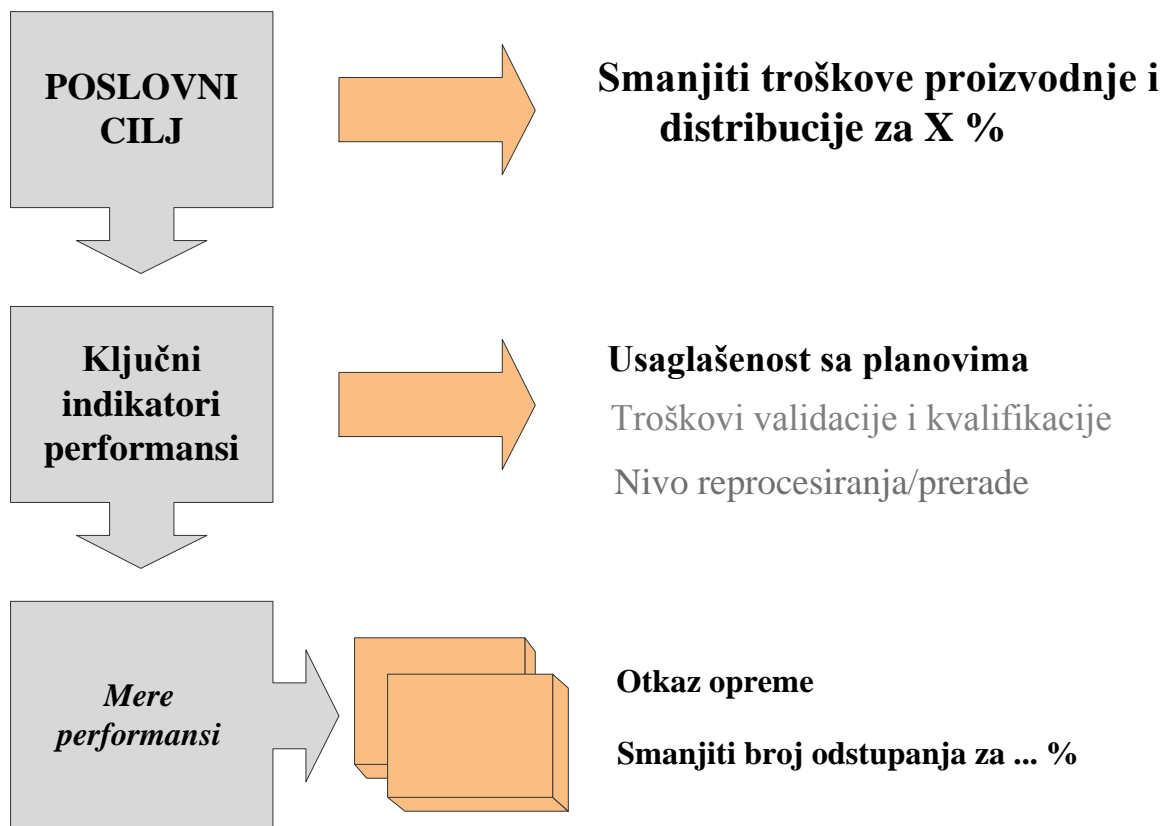
Ključni indikator performanse predstavlja meru koja je od strateške važnosti za kompaniju ili neki njen deo. Ključni indikatori performansi predstavljaju nekoliko značajnih indikatora poslovanja usmerenih ka poslovnoj strategiji u okviru koje se koriste kao pokazatelji upravljanja na najvišem nivou. Sa druge strane, mere performansi su brojni pokazatelji progressa u pojedinim procesima, odnosno na projektima koji se realizuju lokalno i treba da podržavaju, odnosno budu sledljive do odgovarajućeg ključnog indikatora, s obzirom da one nemaju stvarni značaj ukoliko nisu povezane sa nekim od kritičnih faktora uspeha organizacije koji se prate kroz ključne indikatore performansi (Parmenter, 2007). Veza između strateških ciljeva, ključnih indikatora i mera performansi prikazana je na Slici 1.



**Slika 1.** Veza između strateških ciljeva, ključnih indikatora i mera performansi (Boltić et al., 2010)

Razvoj sistema merjenja performansi treba podeliti u tri osnovne faze: definisanje, implementacija i primena mera performansi. Ove mere treba da proisteknu iz poslovne strategije, pa su tako dva osnovna zahteva u fazi definisanja: (1) identifikacija ključnih ciljeva u odnosu na koje se vrši merenje i (2) definisanje samih mera (Bourne et al., 2000). Individualni ciljevi na operativnom nivou proističu iz strateških ciljeva utvrđenih u okviru poslovnog plana. Napredovanje ka tim utvrđenim poslovnim ciljevima meri se kroz ključne indikatore performansi, kao što je produktivnost, smanjenje gubitaka i nivo defekata (Evans, 2004). Kako se poslovni plan često prevodi u veći broj projekata unapređenja, mere

performansi se uspostavljaju u svrhu praćenja efekata planova unapređenja, kao što je prikazano na primeru na Slici 2.

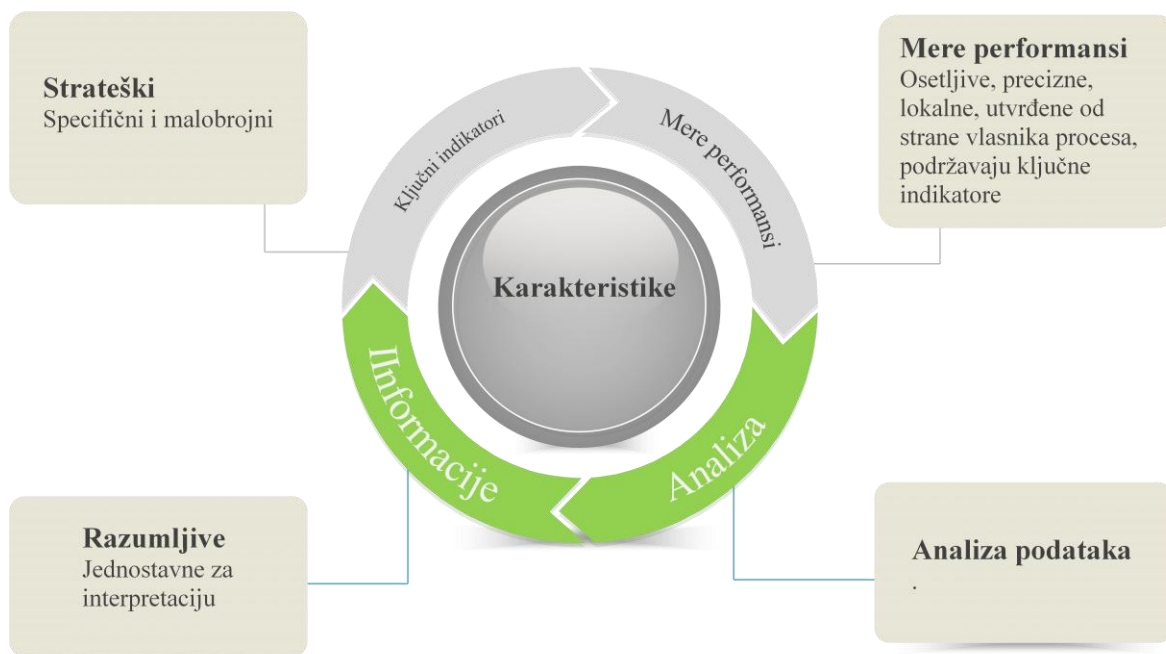


**Slika 2.** Primer mera performansi koje se koriste za praćenje usaglašenosti sa planovima proizvodnje i/ili isporuke (Boltić et al., 2010)

Ove mere performansi se sakupljaju na lokalnom nivou, pri čemu svaka pomaže postizanje nekog od ključnih indikatora definisanih u odnosu na poslovne ciljeve. Drugim rečima, mere performansi su povezane sa ključnim indikatorima i poslovnom strategijom podrazumevajući sa druge strane značajan nivo ličnog angažovanja zaposlenih na lokalnom nivou. Zaposleni su dakle u mogućnosti da upravljaju tim merama jer su one relevantne za specifične aktivnosti u koje su svakodnevno uključeni i na koje imaju direktan uticaj, za razliku od ključnih indikatora na koje se obično gleda kao na udaljene ciljeve nad kojima većina zaposlenih nema direktnu kontrolu. Odnos ključnih indikatora, mera performansi i



analize podataka koji se prikupljaju na pr. u oblasti upravljanja odstupanjima, kao i njihove osnovne karakteristike prikazane su na slici 3.



**Slika 3.** Osnovne karakteristike ključnih indikatora, mera performansi i analize podataka koja se sprovodi (Boltić et al., 2010)

Sa druge strane, mere performansi za proces upravljanja odstupanjima mogu se povezati sa ključnim indikatorom koji se uobičajeno koristi u logistici i upravljanju lancem isporuke u farmaceutskoj industriji: povećanje usaglašenosti sa planovima kroz smanjenje vremena isporuke. On je definisan kao kvantitativni indikator koji meri stvarno vreme od porudžbine do isporuke gotovog proizvoda (Supply Chain and Logistics Canada, 2006). Različite ciljne vrednosti se mogu postaviti za različite farmaceutske proizvode, zavisno od vrste, složenosti i regulatornih ograničenja vezanih za proces proizvodnje.

Izbor ključnih indikatora performansi u skladu sa ciljevima postavljenim u okviru različitih procesa jeste jedan od glavnih izvora konkurentnosti farmaceutske kompanije. Dodatno, sve više se usvajaju i »Lean« principi, kao filozofija upravljanja usredsređena na eliminisanje sedam gubitaka u procesu proizvodnje: transport, inventar, kretanje, čekanje, prekomerna proizvodnja, prekomerno procesiranje i defekti. Kada je u pitanju upravljanje lancem isporuke, farmaceutska industrija kao visoko regulisana oblast naročito kada je u pitanju dokumentacija, suočava se sa jednim izuzetno kompleksnim i neefikasnim procesom koji generiše velike troškove. Odlučujući faktori za implementaciju »Lean« strategije u farmaceutskoj industriji jesu tako pritisak da se ostvari poboljšanje operativnih performansi, smanjenje inventara i vremena isporuke (Supply Chain and Logistics Canada, 2006).

Skraćenje vremena isporuke jedan je od najvažnijih ključnih indikatora performansi za upravljanje lancem isporuke u farmaceutskoj industriji. Smanjenje ovog vremena, u kombinaciji sa nižim troškovima, poboljšanim kvalitetom i efektivnijim tehnološkim razvojem može se sažeti u jednu dimenziju koju nazivamo »efikasnost«. Efikasnost je identifikovana kao jedna od ciljnih kategorija u okviru upravljanja lancem isporuke, podrazumevajući niže troškove po jedinici proizvoda, veće iskorišćenje, smanjenje gubitaka i aktivnosti koje ne dodaju vrednost, kao i nepotrebnog, suvišnog posla. Procesi kao što su upravljanje proizvodnim podacima, dokumentacijom kvaliteta, kontrola kvaliteta, kao i merenje performansi generalno, posebno su važni za efikasnost lanca isporuke. Uspostavljanje mera performansi za sistem upravljanja odstupanjima i njegovo poboljšanje kroz sprovođenje odgovarajućih korektivnih akcija može biti relevantno za sve navedene procese (Hammer, 2006).

Jedna od mera performansi tipična za lanac isporuke u industriji jeste vreme koje protekne od ulaska sirovina do isporuke gotovog proizvoda i koje uobičajeno iznosi između 1000 i 8000 sati (Shah, 2004). Tako treba zapravo imati na umu da stvarno postignuće, posebno u kontekstu optimizacije procesa u farmaceutskoj industriji, jeste u smanjenju vremena potrebnog za izvršavanje niza koraka u okviru lanca isporuke proizvoda, kao što su

planiranje, nabavka i prijem materijala, uzorkovanje, ispitivanje, proizvodnja, pregled dokumentacije, oslobađanje za isporuku itd.

Trajanje svakog proizvodnog koraka i vremenski intervali u kojima materijali čekaju na naredni proizvodni korak veoma su važni za identifikaciju oblasti poboljšanja. Uopšteno, vreme koje dodaje vrednost (kada se nešto radi sa materijalom), kao procenat celokupnog vremena isporuke (od ulaza sirovina do izlaza gotovog proizvoda) reda je veličine 0,3 – 5 % (Shah, 2004). Očigledno je da postoje mnogi izazovi u oblasti obezbeđenja kvaliteta da se uštedi vreme i unapredi Sistem menadžmenta kvalitetom. Kada je u pitanju proces upravljanja odstupanjima, izazov može biti smanjenje njihovog broja, s obzirom da u farmaceutskoj industriji odstupanje mora biti zabeleženo i razrešeno za svaki rezultat koji nije u skladu sa specifikacijama, odnosno standardnim zahtevima, ili u slučaju kada se iz nekog razloga odobreni procesni koraci ne mogu izvršiti na propisan način (Nunnally i McConnell, 2007). Ovo troši resurse, novac i vreme koje se može utrošiti na unapređenje procesa i proizvoda umesto razrešavanja odstupanja. Zbog toga, smanjenje njihovog broja može se smatrati ključnim za farmaceutsku industriju, kada je u pitanju oblast obezbeđenja kvaliteta.

## 4. PRIMENA TEHNIKA POBOLJŠANJA PROCESA U FARMACEUTSKOJ PROIZVODNJI

### 4.1 Specifičnosti generičke farmaceutske industrije

Farmaceutska industrija razvija, proizvodi i plasira na tržište lekove, odnosno farmaceutske proizvode koji su odobreni za upotrebu od strane relevantnih regulatornih vlasti. Farmaceutske kompanije mogu da imaju sopstveni razvoj – originatori, odnosno inovatori lekova ili da deluju u oblasti generičke proizvodnje, kada na tržište plasiraju generičke lekove. Generički lek je proizvod koji je ekvivalentan proizvodu inovatora, tj. sadrži iste medicinske ili terapeutske supstance kao i originalni lek. Kompletna farmaceutska industrija regulisana je kroz brojne zakone i propise u oblasti patentiranja, ispitivanja, obezbeđivanja sigurnosti i efikasnosti, odnosno oslobađanja na tržište svojih proizvoda. Koreni moderne farmaceutske industrije mogu se pratiti čak do poslednjih godina 19-tog veka kada je većina danas velikih kompanija započela svoj razvoj najpre u oblasti hemijske proizvodnje. Ove kompanije su postepeno evoluirale u vodeće subjekte farmaceutskog sektora na globalnom nivou i suočile se sa najvećim usponom tokom 1970-tih sa uvođenjem strožijih regulatornih kontrola, naročito u oblasti proizvodnje »generika«. Porast svetskog farmaceutskog tržišta od 4 – 7 % očekivan je u 2013, što je pored ostalih faktora određeno i promenljivom kombinacijom inovativnih i poznatih proizvoda (Pharmaceutical Market Trends, 2010).

Farmaceutske kompanije koje se baziraju na sopstvenom razvoju ostvarile su neverovatan progres u lečenju velikog broja bolesti. Ipak, generički lekovi predstavljaju skoro 50 % svih lekova na tržištu EU, sa više od 700 generičkih proizvođača u Evropi i 130 000 zaposlenih (Research Facts Ltd, 2009). Rastući troškovi zdravstvene zaštite rezultovali su porastom upotrebe generičkih lekova, pri čemu je Kina najveće tržište generika u Aziji i drugo po veličini u svetu, posle SAD. Većina lekova na tržištu Kine su generički proizvodi domaćih proizvođača sa prednošću u odnosu na skuplje originalne lekove, naročito među siromašnijim pacijentima. Rastuća upotreba generičkih lekova u Brazilu i Indiji još je prisutnija sa 83,2 % ukupnog tržišta u Brazilu (2008) i generičkim lekovima koji zauzimaju 99,8 % tržišta Indije

(IMAP, Inc, 2011). Ovo je upravo pokazatelj koliko čistija proizvodnja može da bude od koristi zemljama u razvoju u kojima se stanovništvo suočava sa izazovima kako u pogledu resursa, tako i kada je u pitanju očuvanje životne sredine za šta je najbolji primer Kina, gde još uvek nema integrisanog pristupa za implementaciju tehnologija čistije proizvodnje u farmaceutskoj industriji (Zhi-dong et al., 2011a; Zhi-dong et al., 2011b). Dalje, kada je u pitanju taj region u kome generička farmaceutska proizvodnja ima značajno učešće u industriji i, iako neki slučajevi sprovođenja čistije proizvodnje postoje pokazujući brz povrat investicija, često se iskazuje samo ograničen interes za uspostavljanje ozbiljne strategije u okviru farmaceutskog sektora i na regionalnom nivou (Ze-hua et al., 2011; Zhi-dong et al., 2011a).

Svi novi lekovi, originalni i generici, moraju biti odobreni od strane relevantnih regulatornih vlasti pre stavljanja u promet. Kada je u pitanju aspekt čistije proizvodnje, uobičajeno se u ovaj proces uključuje i procena životnog ciklusa proizvoda. Iako se ova tehnika za kontrolu uticaja na životnu sredinu koristi u nekim industrijskim sektorima još od 1970-tih i prošla je kroz značajan period metodološkog razvoja tokom 1990-tih, naročito za primenu u odabiru, definisanju i optimizaciji procesa (Azapagic, 1999), kao i u novije vreme u oblasti logistike (Burchart-Korol, 2011a), veoma mali broj takvih studija se može danas naći u literaturi vezano za farmaceutske proizvode ili procese (Mata et al., 2012). Uprkos činjenici da je procena životnog ciklusa proizvoda postala jedna od najrelevantnijih metodologija za pomoć organizacijama da postignu svoje ciljeve u oblasti očuvanja životne sredine, kao što je održiva procena životnog ciklusa kao jedna od najsveobuhvatnijih metoda za ocenu procesa, proizvoda ili tehnologija u svakoj od faza (Burchart-Korol, 2011b), poteškoće postoje u farmaceutskoj industriji u vezi sa različitim faktorima kao što je merenje ulaza i izlaza (lekovi su među najkompleksnijim hemikalijama koje se danas proizvode), specijalizovani procesi uključeni u samu proizvodnju koja je obično organizovana u pojedinačnim šaržama različite veličine, kao i višenamenska postrojenja koja koriste istu opremu i sisteme za više proizvodnih linija.

Ipak, kako je životni ciklus lekova od nedavno postao predmet interesovanja mnogih naučnika u oblasti zaštite životne sredine, neke studije su sprovedene u farmaceutskoj industriji, iako u najvećoj meri samo za aktivne farmaceutske supstance. Razmatrane su studije slučaja Pfizer-a, Bristol-Myers Squibb-a i Novartis-a gde su tehnike regeneracije i smanjenja upotrebe rastvarača integrisane u proces sinteze aktivne supstance kao rešenje za prevenciju zagađenja (Raymond et. al., 2010), kao i Hoffmann-La Roche-a (Wernet et al., 2010), a jedna studija je sprovedena za vankomicin hidrohlorid (Ponder i Overcash, 2010), ali isključujući dalju upotrebu aktivne supstance u galenskoj formulaciji (proizvodnja tablete/rastvora), tj. proizvodne korake u procesu dobijanja gotovog leka, u svim slučajevima. Proizvodnja sertralin hidrohlorida i paroksetina takođe je ispitivana ranije od strane iste istraživačke grupe koja je radila na vankomicin hidrohloridu, a rezultati su pokazali da upotreba rastvarača i potrošnja energije ima najveći uticaj na ocenu životnog ciklusa. Ipak, nisu na raspolaganju detaljne informacije kada je u pitanju životni ciklus gotovog leka, tj. upotreba ovih aktivnih supstanci kao sirovina za dalje procesiranje u farmaceutskoj industriji.

## 4.2 Koncept čistije proizvodnje

Društvena odgovornost kao pojam oduvek je na različite načine bila prisutna u mnogim kulturama, ali su tek od nedavno uputstva o društvenoj odgovornosti formulisana u obliku međunarodnog standarda SRPS ISO 26000:2011. Ovaj standard navodi sedam osnovnih principa društvene odgovornosti čije uvođenje i primena u nekoj organizaciji imaju za cilj da maksimalno povećaju njen doprinos održivom razvoju: odgovornost, transparentnost, etičko ponašanje, poštovanje interesa interesnih strana, poštovanje vladavine prava, poštovanje međunarodnih pravila ponašanja i poštovanje ljudskih prava. Dodatno, jedna od ključnih tema kojima organizacija treba da se bavi kako bi definisala predmet i područje svoje društvene odgovornosti, identifikovala odgovarajuća pitanja i postavila prioritete, jeste i životna sredina.

Čistija proizvodnja i eko-efikasnost deo su razmatranja u oblasti životne sredine koje propisuje standard o društvenoj odgovornosti. To su strategije koje zadovoljavaju ljudske potrebe efikasnijim korišćenjem resursa i manjom proizvodnjom zagađenja i otpada. Značajno usmerenje je da se čine poboljšanja na izvoru, a ne na kraju procesa ili aktivnosti. Pristupi čistije i bezbednije proizvodnje i eko-efikasnosti uključuju poboljšanje prakse održivosti, unapređenje i uvođenje novih tehnologija ili procesa, smanjenje korišćenja materijala i energije (odnosno upotrebu njenih obnovljivih izvora) i racionalizaciju korišćenja vode. Čistija proizvodnja podrazumeva eliminisanje ili bezbedno upravljanje toksičnim i opasnim materijalima/otpadima, kao i poboljšanje projekata proizvoda i usluga.

Odluke i aktivnosti organizacija imaju stalan uticaj na životnu sredinu, bez obzira na to gde se nalaze, a ti uticaju mogu biti u vezi sa korišćenjem resursa, mestom poslovanja, stvaranjem zagađenja i otpada, kao i uticajima na prirodna staništa (SRPS ISO 26000, 2011). Kako postoji stalna potreba da se identifikuju mogućnosti za smanjenje i eliminisanje neodrživih obima i modela proizvodnje i potrošnje resursa, aspekt društvene odgovornosti je posebno važan, a pitanja koja se tiču životne sredine usko su povezana sa drugim ljučnim temama društvene odgovornosti. Kao opšti okvir za bavljenje pitanjima životne sredine na

sistematičan način mogu se koristiti standardi iz serije ISO 14000 koji se uzimaju u obzir i prilikom vrednovanja performansi životne sredine, kvantifikovanja i izveštavanja o emisiji gasova sa efektom staklene bašte u ocenjivanju životnog ciklusa i projektima vezanim za postizanje odgovarajućih poboljšanja u oblasti životne sredine.

Jedan od pristupa koji se nudi u okviru razmatranja u vezi sa životnom sredinom prema Uputstvu o društvenoj odgovornosti (SRPS ISO 26000, 2011), a koje organizacija u svojim aktivnostima upravljanja životnom sredinom nakon ocene relevantnosti treba da koristi, jeste i čistija proizvodnja i eko-efikasnost. To su strategije koje zadovoljavaju ljudske potrebe efikasnijim korišćenjem resursa i manjom proizvodnjom zagađenja i otpada. Kako je usmerenje da se poboljšanja čine na izvoru, a ne na kraju procesa ili aktivnosti, pristupi čistije i bezbednije proizvodnje između ostalog uključuju i unapređenje i uvođenje novih tehnologija ili procesa, smanjenje korišćenja materijala i energije, kao i eliminisanje ili bezbedno upravljanje toksičnim i opasnim materijalima i otpadima. Organizacija takođe treba da teži da usvoji i, onda kada je to prikladno, promoviše razvoj i širenje tehnologija prihvatljivih sa aspekta životne sredine. Organizacija može da poboljša svoje performanse životne sredine sprečavajući zagađenje, uključujući i emisije u vazduh isparljivih organskih jedinjenja (VOC – Volatile Organic Compounds). Ovakve emisije mogu da potiču direktno iz postrojenja, ali i da budu indirektno izazvane korišćenjem ili rukovanjem proizvodom na kraju životnog veka i proizvodnjom električne energije koju organizacija troši.

Čistija proizvodnja generalno predstavlja savremeni pristup sprečavanju nastajanja zagađenja koji je pružio najveće doprinose u sektoru proizvodnje, posebno u industriji (Službeni glasnik Republike Srbije, 2009). To je deo koncepta održivog razvoja koji vodi računa o ograničenosti kapaciteta životne sredine da prihvati određenu količinu zagađujućih materija, što se prvenstveno odnosi na industrijska zagađenja. Dinamične promene u svim sektorima života tokom poslednjih nekoliko decenija uticale su na potrebu povezivanja elemenata nabavke, proizvodnje i potrošnje u jedinstvenu celinu u kojoj se razvila potreba za preventivnim aktivnostima kroz čitav životni ciklus proizvoda. Tako je pored pojma održive



proizvodnje uveden i pojam održive potrošnje i pokrenuta inicijativa za razmatranje pojedinih elemenata u toku tog životnog ciklusa.

Pojam »čistija proizvodnja« objašnjen je definicijom Programa UN za životnu sredinu (*UNEP*): Čistija proizvodnja predstavlja primenu sveobuhvatne preventivne strategije zaštite životne sredine na proizvodne procese, proizvode i usluge, sa ciljem povećanja ukupne efikasnosti i smanjenja rizika po zdravlje ljudi i životnu sredinu. Čistija proizvodnja može se primeniti na bilo koje procese u industriji, na same proizvode i na različite usluge koje se pružaju u društvu. **Kod proizvodnih procesa** čistija proizvodnja se odnosi na očuvanje sirovina, vode i energije, smanjenje primene toksičnih i opasnih sirovina i smanjenje količina i toksičnosti svih emisija i otpada na izvoru proizvodnih procesa (Službeni glasnik Republike Srbije, 2009).

Razvijene zemlje postepeno ostvaruju promene u svojim sredinama i napuštaju pristup zasnovan na kontroli zagađenja, dok zemlje u razvoju imaju pred sobom daleko teži zadatak da promene ka čistijoj proizvodnji, koja ima za cilj smanjenje zagađenja vazduha, vode i zemljišta, kao i nastajanja otpada, uvedu brzo i efikasno. Čistija proizvodnja utiče i na smanjenje nivoa korišćenja resursa na izvoru razvojem novih, čistijih proizvoda i proizvodnih metoda. Tehnologije »End-of-Pipe«, odnosno EOP tehnologije stavljaju pod kontrolu emisije zagađenja primenom dodatnih mera u odnosu na proizvodne procese. Ipak, razvoj pristupa čistije proizvodnje i uvođenje čistijih tehnologija u proizvodne procese često su ograničeni činjenicom da nove tehnologije po pravilu zahtevaju i značajna ulaganja, a propisi kojima se ograničava nivo ispuštanja koja su u praksi predmet kontrole i nadzora postavljaju zahteve koji se onda mogu ispuniti isključivo merama zasnovanim na EOP tehnologijama.

Čistija proizvodnja se usredsređuje na uzroke problema u vezi sa životnom sredinom, a ne na posledice, i to ne samo kada su u pitanju procesi proizvodnje, već se takođe primenjuje na ceo životni ciklus proizvoda. Njen zadatak je da obezbedi očuvanje resursa, eliminaciju opasnih sirovina i smanjenje otpada, a neke od tehnika primene čistije proizvodnje jesu upravo zamena sirovina, optimizacija procesa i nove tehnologije. Nasuprot tome, tradicionalni način

za prevazilaženje problema zaštite životne sredine zasniva se na EOP tehnologijama koje se koriste za tretman otpadnih tokova iz industrijskih postrojenja. U velikom broju slučajeva, ovo je još uvek nezamenljivo rešenje, a kada su u pitanju otpadni gasovi, oni se uglavnom prečišćavaju uz pomoć različitih filterskih sistema, ciklona i drugih uređaja koji sprečavaju emisiju neželjenih materija. Generalno, za svaki tok otpada postoji čitav niz prihvatljivih tehnoloških rešenja tretmana koja se međusobno razlikuju po ceni, kvalitetu i efektima na životnu sredinu. Čistija proizvodnja se takođe u značajnoj meri bavi tehničko tehnološkim aspektima proizvodnje, ali problemima zaštite životne sredine pristupa u svim područjima i na svim nivoima. Tako ona postaje stalni element održivog razvoja organizacije.

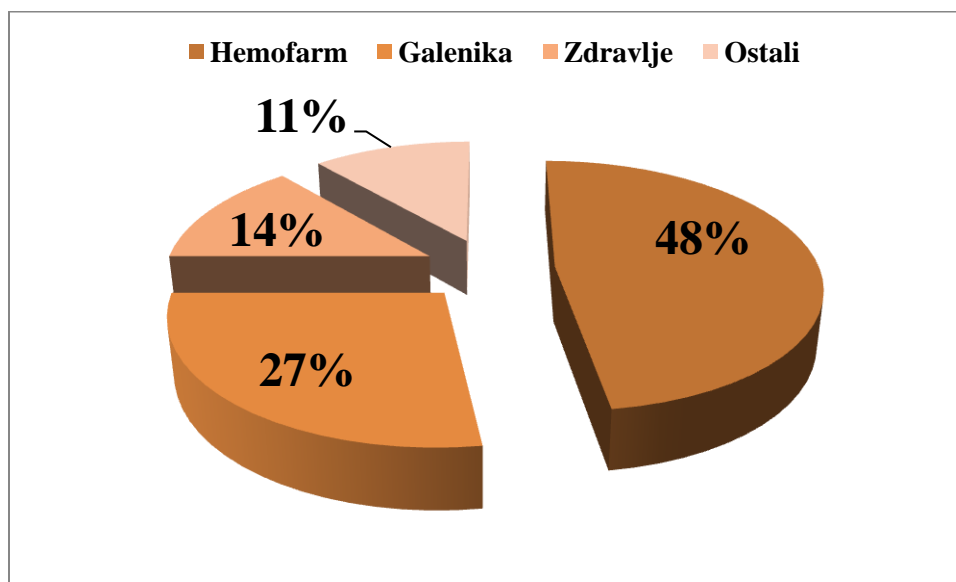
Smanjenje zagađenja na izvoru nastanka ostvaruje se kroz brojna područja aktivnosti kao što su smanjenje količine otpada, proizvodnja uz reciklažu u toku procesa, proizvodi i ambalaža u skladu sa životnom sredinom, pa se čistija proizvodnja može smatrati metodom prevencije problema u vezi sa životnom sredinom. Korišćenje prevencije pri formulisanju politike zaštite životne sredine organizacije zahteva se i u skladu sa standardom ISO 14001, a čistija proizvodnja u potpunosti podržava taj zahtev i tako se u praksi organizacije slaže sa sistemima upravljanja životnom sredinom pri ostvarivanju zajedničkih ciljeva sprovođenja stalnih unapređenja. Ipak, tehnologije čistije proizvodnje nisu uvek univerzalno primenljiva rešenja već se češće razvijaju po meri pojedinog subjekta, odnosno industrije. One nisu uvek raspoložive ili predstavljaju složeniji tržišni proizvod u odnosu na EOP. Takođe, kao što je ranije pomenuto, čistija proizvodnja može ponekad zahtevati velika ulaganja jer uslovljava izmene u procesima, proizvodima i već instaliranim kapacitetima. Zato primena čistije proizvodnje zahteva određene promene u upravljanju organizacijom, ali kroz pristup u kome su sve zainteresovane strane na dobitku. Pri tome, zemlje u razvoju posebno mogu kroz uvođenje čistije proizvodnje potpomoći realizaciju održivog razvoja i približiti se tako razvijenijim zemljama Evrope. Uvođenjem čistije proizvodnje raspoloživi materijali i energija se racionalno koriste i smanjuje se nastanak otpada, pa tako ona ima dvostruku ulogu – u oblasti zaštite životne sredine i kao podrška savremenom razvoju proizvodnje.

Osnovni principi na kojima se zasniva nacionalna Strategija implementacije čistije proizvodnje u Republici Srbiji (Službeni glasnik Republike Srbije, 2009) jesu principi integracije, prevencije i predostrožnosti, ekonomičnosti, energetske efikasnosti i minimizacije otpada. Princip integrisanog proizvoda zapravo je analiza životnog ciklusa koja obuhvata gledišta svih zainteresovanih strana. Ovaj koncept razmatra proces razvoja proizvoda od početne ideje do njegovog povlačenja i zbrinjavanja otpada. To znači da se mere koje se preduzimaju u skladu sa ovim pristupom odnose na fazu razvoja i projektovanja. Prevencija zagađenja kao princip takođe je efikasnija od rešavanja problema zagađenja kada do njega već dođe, a princip ekonomičnosti podrazumeva da će bolji odnos proizvoda i ukupnih troškova takođe uticati na manju proizvodnju otpada i zagađenja. Racionalna upotreba energije u značajnoj meri utiče na unapređenje poslovanja, dok princip minimizacije otpada jednostavno predstavlja izbegavanje njegovog nastajanja tokom procesa.

Izazov čistije proizvodnje ne ogleda se samo u smanjenju upotrebe materijala i energije što posledično dovodi do smanjivanja otpada, već i u pronalaženju načina da se poveća ukupna održivost života na Zemlji (Službeni glasnik Republike Srbije, 2009), odnosno efekti čistije proizvodnje se ogledaju u smanjivanju uticaja industrije na sve ostale sektore, zdravlje stanovništva i ukupno blagostanje. Kada je u pitanju održivo korišćenje resursa, organizacija treba da primeni program efikasnog korišćenja materijala da bi smanjila uticaj na životnu sredinu prouzrokovan korišćenjem sirovina u proizvodnom procesu ili gotovim proizvodima. Korišćenje sirovina prouzrokuje brojne direktne i indirektno uticaje na životnu sredinu, koji između ostalog mogu biti povezani i sa emisijama koje nastaju usled upotrebe (u proizvodnji) određenih materijala.

Od suštinske je važnosti posebno za generičku farmaceutsku industriju da postane predmet analize uvođenja čistije proizvodnje u najvećoj meri zbog toga što se ona bazira na znanjima inovatora nakon isteka relevantnih patenata, a predstavlja zapravo većinu lekova koja se koristi za tretman velikog broja bolesti u sveukupnoj populaciji, posebno zbog nižih cena takvih proizvoda. Dodatno, generička farmaceutska proizvodnja predstavlja važan deo hemijske industrije u Srbiji usled značajnog udela u obimu, uposlenosti stanovništva, prihodu i

profitu sa 3,2 % bruto nacionalnog dohotka. Od toga, Hemofarm je najveći proizvođač lekova u Srbiji sa 47,7 % (Slika 4) u poređenju sa druge dve velike kompanije u okviru farmaceutskog sektora Srbije – Galenika a.d. (27,3 %) i Zdravlje a.d. sa 13,6 % (Službeni glasnik Republike Srbije, 2009).



**Slika 4.** Struktura farmaceutskog sektora u Srbiji (Službeni glasnik Republike Srbije, 2009)

Vezano za koncept čistije proizvodnje i stalnog poboljšanja generalno, od velikog je značaja i integrisana društvena odgovornost kroz organizaciju koja korišćenjem odgovarajućih tehnika i alata može lako postati merljiva umesto da se sa inženjerske tačke gledišta nađe u drugom planu kada je u pitanju njena praktična primena u jednoj organizaciji. U nekim slučajevima, farmaceutska industrija se može osloniti na postojeće sisteme za primenu društvene odgovornosti u praksi, ali je mnoge aktivnosti potrebno sprovesti na potpuno nov način, uz uzimanje u obzir različitih faktora, gde od velike koristi može biti upravo uvođenje novih pristupa u odluke i aktivnosti organizacije, kao što su »Lean« i »Šest sigma«. Ovo je naravno u većoj meri primenljivo u kompanijama koje već imaju do odgovarajućeg nivoa razvijene efektivne sisteme komunikacije, preispitivanja i upravljanja generalno.

### 4.3 Analiza najboljih raspoloživih tehnika

U skladu sa smernicama o najboljim raspoloživim tehnikama, odnosno BAT – *Best Available Techniques* za farmaceutske i druge specijalizovane organske hemikalije (Environmental Protection Agency, 2008), emisije isparljivih organskih komponenti su jedan od ključnih problema ovog sektora u oblasti očuvanja životne sredine. Kada su u pitanju moguće kontrolne tehnike koje se navode u ovim smernicama, većina mera prevencije i minimizacije uticaja na životnu sredinu usredsređena je na fazu dizajna farmaceutskih procesa i/ili postrojenja (izbor lokacije, dizajn pogona i razvoj proizvoda), što nije direktno primenljivo na već uspostavljene sisteme i procese kod većine generičkih proizvođača. Ipak, različite tehnologije na raspolaganju su za tretman isparljivih rezidua u poglavlju Upravljanje i tretman rezidua u okviru ovih smernica – najbolja raspoloživa tehnika je podvrgavanje individualnih otpadnih struja vazduha iz procesa sistemima za regeneraciju/uklanjanje ovih rezidua. Dalje, najbolja raspoloživa tehnika je da se primene tehnike regeneracije/uklanjanja isparljivih organskih rastvarača kao što je adsorpcija na aktivnom uglju, termička oksidacija itd.

Tretman otpada generalno obavlja se primenom najboljih dostupnih tehnika i tehnologija i u tom smislu može biti fizičko-hemijski, biološki i termički (Božanić i Jovanović, 2012b). Fizičko-hemijski tretman otpada obuhvata neutralizaciju, mineralizaciju, sodifikaciju, oksidaciju, redukciju, adsorpciju, destilaciju, jonske izmene, reversnu osmozu i druge fizičko-hemijske i hemijske procese kojima se smanjuju opasne karakteristike otpada. Biološki tretman je proces razgradnje birazgradivog organskog otpada, dok se termički tretman vrši u postrojenjima koja moraju biti adekvatno projektovana i opremljena. Spaljivanje otpada kao termički tretman vrši se uz korišćenje energije koja se stvara sagorevanjem samo ako je to ekonomski opravdano i ako se za spaljivanje otpada ne koristi dodatna energija, osim za inicijalno paljenje ili se otpad koristi kao gorivo, odnosno dodatno gorivo za ko-incineraciju.

Uzimajući u obzir hijerarhiju najboljih raspoloživih tehnika naravno, kao i zahteve Direktive 96/61/EC za integrisanu prevenciju i kontrolu zagađenja (European Commission, 2003), naglasak je uvek na tehnikama prevencije (kao što je upotreba tehnologije niskog

otpada, manje opasnih supstanci itd) pre nego tretman na izlazu iz postrojenja, kada god je to primenljivo. Tako, na osnovu Opštih smernica u oblasti životne sredine, zdravlja i bezbednosti EHS (International Finance Corporation, 2007), kao i EHS za za farmaceutsku i biotehnošku proizvodnju (IFC, 2007), neke od preporučenih tehnika za prevenciju i kontrolu zagađenja, tj. mere minimizacije emisija rastvarača i isparljivih organskih komponenti primenljive na farmaceutsku industriju prikazane su na Slici 5.



**Slika 5.** Alternative za redukciju emisija isparljivih organskih rastvarača (Boltić et al., 2013)

Treba istaći i to da kada su u pitanju tehnologije na izlazu iz postrojenja, nisu na raspolaganju smernice specifično orijentisanje na najbolje raspoložive tehnike za primenu u farmaceutskoj industriji, a naročito proizvodnji generičkih lekova i relevantnim procesima,

kao ni odgovarajući nivoi ulaganja i troškova za različite opcije. Tehnika koja najviše odgovara uobičajeno se bira za individualni proces na osnovu definisanih kriterijuma. Takođe, većina tehnika za kontrolu otpadnih gasova zahteva dalje procesiranje bilo otpadne vode ili gasa koji se generiše tokom tretmana (European Commission, 2003). Tretman otpadnog gasa uobičajeno se obavlja na samom izvoru, s obzirom da su uređaji za tretman specifično projektovani za određeni sastav otpadnog gasa.

U skladu sa izborom tehnika prema protoku otpadnog gasa datom u relevantnim referentnim dokumentima o najboljim raspoloživim tehnikama (BREF) a koji prenose informacije iz člana 16(2) Direktive 96/61/EC (European Commission, 2003), termička oksidacija se ne preporučuje za niske protoke gasa. Osim protoka gasa, drugi kriterijumi izbora sistema za tretman čija pogodnost ima značajan uticaj na zahtevana kapitalna ulaganja i operativne troškove, jesu koncentracije kontaminanata kao i njihova priroda, s obzirom da sistemi za tretman gasova imaju određena ograničenja u tom pogledu. Na primer, efikasnost kondenzacije zavisi od napona pare kontaminanata na temperaturi kondenzacije, a samo komponente male molekulske mase mogu se efikasno adsorbovati i desorbovati. Sa druge strane, adsorpcioni sistemi mogu biti veoma efikasni sve dok se izbegava zasićenje adsorbenta (European Commission, 2003).

Kako efikasna kontrola emisija i u ekonomskom pogledu zahteva ispitivanje mogućnosti redukcije na izvoru u skladu sa uzrocima emisija, moguće je doći do zaključka da promena tehnologije predstavlja niži nivo ulaganja u poređenju sa tretmanom na izlazu iz postrojenja. Sprovođenje ovakve izmene u farmaceutskoj industriji podrazumeva sledeće:

- reformulaciju proizvoda,
- ispitivanje stabilnosti,
- validaciju proizvodnog procesa,
- dokumentaciju za prijavu odgovarajućih varijacija regulatornim vlastima na relevantnim tržištima, i
- reviziju proizvodnih i analitičkih uputstava.

Troškovi povezani sa svakim od navedenih pristupa (tretman na izlazu iz postrojenja i promena tehnologije) mogu se iskazati kao fiksni troškovi neophodni bilo za uvođenje dodatne opreme na izlazu iz postrojenja, bilo za prelazak na nov, čistiji tehnološki proces, u najvećoj meri uzimajući u obzir regulatorni aspekt. Drugi deo predstavlja troškovi održavanja opreme/regeneracije organskih rastvarača u prvom slučaju, odnosno godišnje uštede usled niže cene koštanja sirovina pri prelasku na proces oblaganja koji koristi vodu umesto organskih rastvarača.



# **III      STUDIJE SLUČAJA**

## 5. POLAZNE HIPOTEZE

Polazne hipoteze u ovoj doktorskoj disertaciji proistekle su 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. Na osnovu ovih podataka, može se zaključiti da merenje performansi kao jedan od ključnih elemenata »Šest 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 poboljšanja 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;

- supstitucija 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 tehnoekonomskom 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.

## 5.1 Ciljevi 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. Biće kombinovani: opis sistema koji su predmet studija slučaja, analiza definisanih procesa i poređenje sa ostvarenim rezultatima nakon primene modela poboljšanja, uključujući i tehno-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 SRPS ISO 9001:2000 i »Šest 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 farmaceutskoj 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.

## 5.2 Plan istraživanja

Predmet rada doktorske disertacije su procesi obezbeđenja kvaliteta i uvođenje koncepta čistije proizvodnje u farmaceutskoj industriji kroz primenu principa stalnog poboljšavanja implementacijom sistema merenja performansi sa jedne strane, ali i upotrebom odgovarajućih »Lean« i »Šest 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 procese, kako u okviru sistema menadžmenta kvalitetom, tako i u farmaceutskoj proizvodnji uopšte.

### **5.3 Očekivani naučni doprinos i praktična primena rezultata istraživanja**

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 farmaceutskoj industriji i usaglašavanje sa aktuelnim zahtevima regulative u ovoj oblasti;
- formiranje naučne osnove za evaluaciju koncepta uvođenja čistije proizvodnje u generičkoj farmaceutskoj 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 pooljšavanja;
- 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. PROCESI OBEZBEĐENJA KVALITETA

Studija slučaja obuhvata povezanost relevantnih mera performansi u oblasti obezbeđenja kvaliteta sa poslovnim procesima koji uključuju praksu upravljanja lancem isporuke. Uzimajući u obzir relevantnost menadžmenta kvalitetom za industrijsku praksu u tom delu (Robinson i Malhotra, 2005), studija se usmerava na mere performansi u okviru menadžmenta kvalitetom gde usaglašenost sa zahtevima ICH Q10 i Dobre proizvođačke prakse predstavlja ključni deo obezbeđenja kvaliteta. Cilj studije je identifikovanje kritičnih oblasti u procesu upravljanja odstupanjima na osnovu realnih podataka dostupnih u informacionom sistemu. U tim kritičnim oblastima, definisane su odgovarajuće korektivne akcije koje su sprovedene i njihovi efekti upoređeni sa prethodno uspostavljenim merama performansi. Svrha rezultata ove studije je da ukaže na ključne probleme u vezi sa procesom upravljanja odstupanjima i njihovu relevantnost za poslovne procese u farmaceutskoj industriji.

### 6.1 Upravljanje odstupanjima

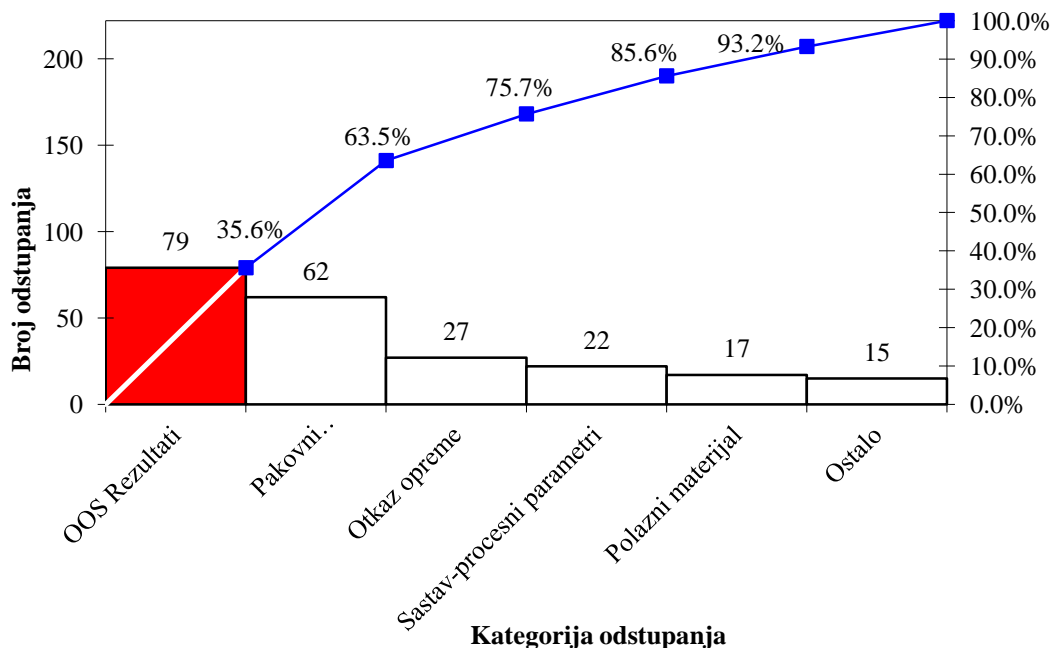
U skladu sa zahtevima Dobre proizvođačke prakse, zapisi moraju da postoje tokom proizvodnje i kontrole kvaliteta kao dokaz da su svi koraci propisani odgovarajućim procedurama i uputstvima zaista izvršeni, da kvantitet i kvalitet proizvoda odgovara očekivanim vrednostima i da su sprovedene sve zahtevane procedure uzorkovanja, provere i ispitivanja (GMP, Part I, 2008). Bilo koje odstupanje je u potpunosti zabeleženo i istraženo. Slično, SRPS ISO 9001, zahtev 8.3 navodi da se zapisi moraju voditi o prirodi neusaglašenosti, kao i o svim korektivnim merama koje su preduzete u skladu sa zahtevom 8.5.2 (SRPS ISO 9001, 2008). Dalje, potreba za uspostavljanjem procesa preispitivanja, merenja, analize i poboljšanja, uključujući i korišćenje odgovarajućih statističkih tehnika, takođe se na glašava u standardu SRPS ISO 9001, zahtev 8.1 (SRPS ISO 9001, 2008).

Sistem upravljanja odstupanjima treba da obezbedi da se ona prijavljuju odmah kada se uoče, da se njihova ozbiljnost procenjuje brzo, da se odgovarajuće korektivne i preventivne mere identifikuju i ključni uzroci eliminišu. Ipak, ne treba se usredrediti samo na rešavanje individualnih odstupanja u interesu kratkoročnog cilja kao što je oslobađanje šarže, već i na to kako da se informacije o procesnim odstupanjima iskoriste za poboljšanje i podizanje nivoa upravljanja sistemom na viši nivo. Verovatnoća pronalaženja ključnih uzroka odstupanja u sistemu, sprovođenja održivih korektivnih akcija i poboljšanja procesa upravljanja odstupanjima može se povećati kroz upotrebu »Šest sigma« alata, ne samo kao inicijative u oblasti kvaliteta, već kao poslovne strategije koja se usredsređuje na troškove vezane za kvalitet i usaglašavanje sa regulativom u farmaceutskoj industriji (Nunnally i McConnell, 2007). Za potrebe ove studije, primenjen je model zasnovan na »Šest sigma« metodologiji (McGurk i Snee, 2005) i mere performansi su razvijene na osnovu stvarnih informacija iz industrijske baze odstupanja. Formular za beleženje mera performansi razvijen je na bazi modela koji specificira ključne elemente odgovarajuće mere koja treba da je jasno definisana i zasnovana na eksplicitno definisanom izvoru podataka (Neely et al., 1997).



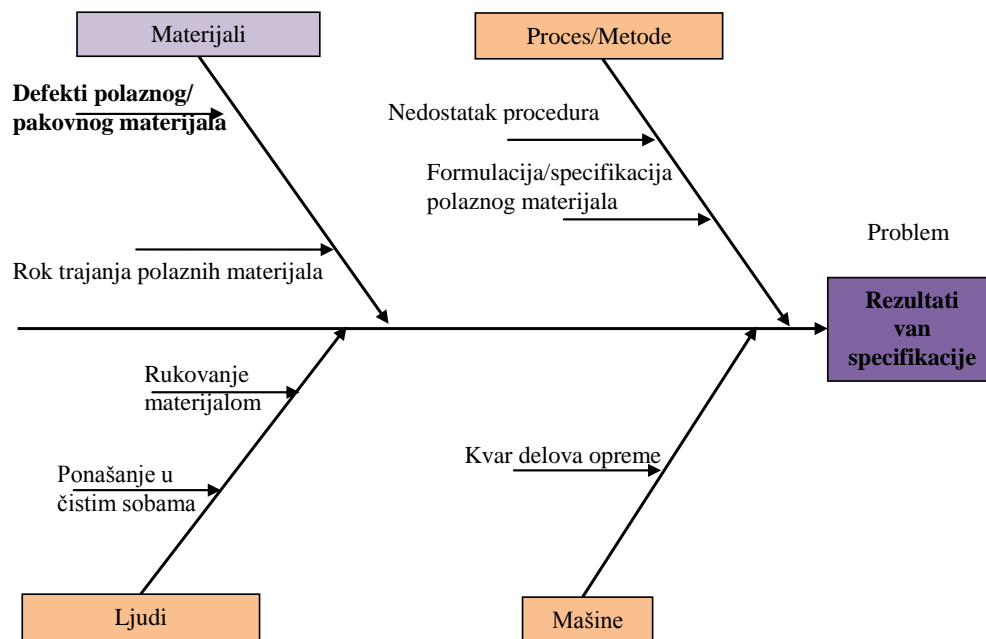
## 6.2 Analiza pojedinih kategorija odstupanja i korektivne mere

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, kao što je prikazano na Parto dijagramu (Slika 6). Šest kategorija odstupanja je identifikovano na grafiku koji predstavlja broj različitih neusaglašenosti prijavljenih tokom posmatranog vremenskog perioda. Ova Pareto analiza neusaglašenosti je otkrila da je najveći broj odstupanja zbog rezultata izvan specifikacije, *Out of Specification* (OOS),  $D_{OOS} = 79$ , od 222 odstupanja prijavljena tokom 2007. i 2008. godine,  $D$  i da gotovo 28 % predstavljaju defekti pakovanja,  $D_{pak} = 62$ , koji predstavljaju glavne probleme za rešavanje.

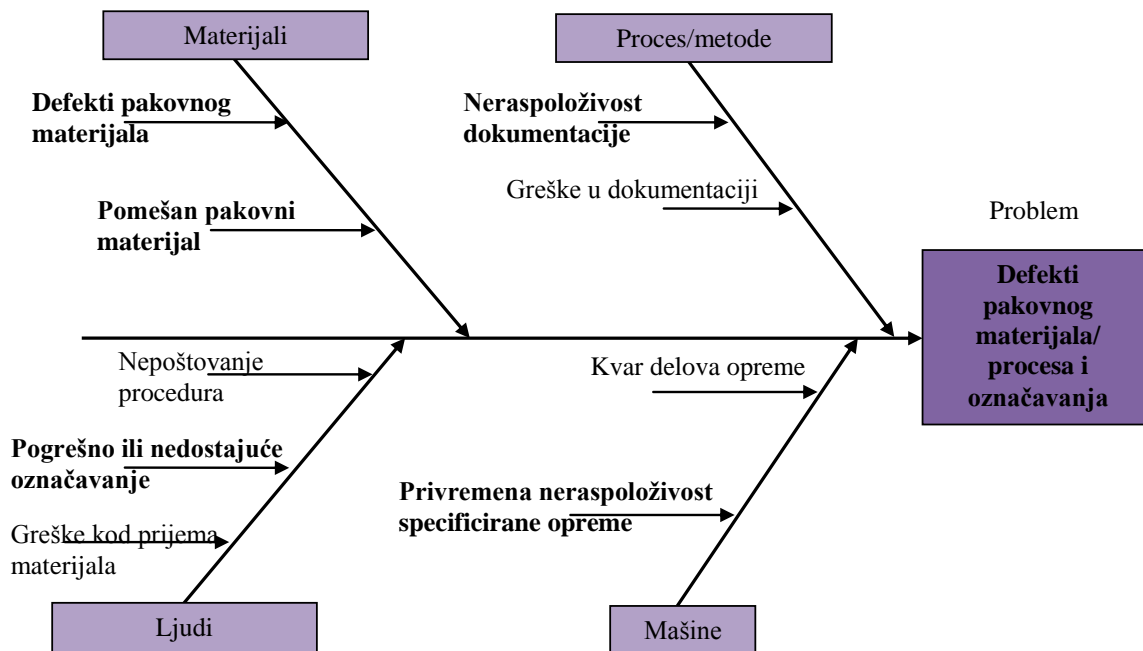


Slika 6. Pareto analiza odstupanja, januar 2007 – decembar 2008 (Boltić et al., 2010)

Najčešće neusaglašenosti (rezultati izvan specifikacije i defekti pakovnog materijala/procesa/označavanja) dodatno su analizirani kako bi se utvrdile odgovarajuće akcije da se postigne cilj smanjenja njihovog broja, kao i da se predvide očekivani ishodi. Tako su konstruisani Ishikawa ili dijagrami riblje kosti da se dođe do ključnih uzroka ovih odstupanja (prikazani za rezultate izvan specifikacije i pakovanje na slikama 7 i 8, respektivno).



**Slika 7.** Ishikawa – dijagram riblje kosti za rezultate van specifikacija (Boltić et al., 2010)



**Slika 8.** Ishikawa – dijagram riblje kosti za defekte pakovnog materijala/procesa i označavanja (Boltić et al., 2010)

Oba dijagrama riblje kosti otkrila su probleme koji su uvezi sa pakovnim materijalom i dokumentacijom. Problemi odabrani za dalju analizu prikazani su u tabeli 1, u kojoj su takođe predstavljene i najznačajnije podkategorije identifikovanih uzroka i očekivani broj odstupanja (rezultati izvan specifikacije i pakovanje) koji bi bio razrešen uvođenjem odgovarajućih korektivnih akcija.

Poboljšanja su predložena u procesu koji se može lako pratiti kroz implementaciju mera performansi u oblasti obezbeđenja kvaliteta, tj. upravljanju odstupanjima.

**Tabela 1.** Kategorije problema/najznačajniji uzroci odstupanja (Boltić et al., 2010)

Kategorija problema	<i>D</i> rešeno	Podkategorije uzroka
Defekti polaznih materijala (OOS)	12	Nije primenljivo
Defekti pakovnog materijala/mešanje/neodgovarajuće označavanja (pakovanje)	28	Pharmacode netačan ili nedostaje
		Dimenzije materijala izvan specificiranih granica odstupanja
Nije na raspolaganju odgovarajuća dokumentacija/specificirana oprema (pakovanje)		Šifra materijala na etiketi/kutiji/uputstvu pogrešna ili nedostaje
		Revizija dokumentacije je predmet kontrole izmena
		Privremena neraspoloživost definisanih kapaciteta

U slučaju **defekata polaznog materijala**, predloženo je da se donošenje odluke o upotrebi takvih materijala uvede u odgovarajuću standardnu proceduru u okviru odgovorne organizacione celine, tj. Kontrole kvaliteta. Pored uputstava koja treba slediti zavisno od vrste i ozbiljnosti defekta materijala, implementacija odgovarajućih korektivnih mera opisana je u standardnoj proceduri za pregled dokumentacije i donošenje odluke o upotrebi polaznog materijala, umesto pokretanja odstupanja. Očekuje se da ovakav pristup bude efikasniji i unapredi proces kontrole polaznih materijala.

Na osnovu aktuelnih informacija dostupnih u bazi odstupanja (udeo odstupanja u vezi sa rezultatima izvan specifikacije prouzrokovanim defektima polaznog materijala u ukupnom broju odstupanja tokom posmatrane dve godine), ova akcija trebalo je da dovede do smanjenja ukupnog broja odstupanja u 2009. godini za 5 %, u odnosu na prosečan broj odstupanja godišnje u 2007. i 2008.

Pored otklanjanja pojedinih uzroka odstupanja u okviru kategorije defekata/mešanja/neodgovarajućeg označavanja pakovnog materijala, što se postiže kroz sistem korektivnih i preventivnih mera, dalji predlozi za smanjenje odstupanja u vezi sa pakovnim materijalom/procesom pakovanja i označavanja povezani su sa primenom kategorizacije rizika za defekte navedene u tabeli 1. i revizijom relevantnih procedura da se obezbedi odgovarajući

sistem klasifikacije ovih defekata. Specifičan postupak u slučaju kada je moguće upotrebiti pakovni materijal koji ne odgovara u potpunosti zahtevima (na osnovu sprovedene analize rizika) vršten je u odgovarajuću standardnu proceduru. Slično kao kod donošenja odluke o upotrebi polaznog materijala, implementacija adekvatnih korektivnih mera unapred je propisana tom procedurom, a ista su i očekivanja u pogledu poboljšanja procesa u pogledu efikasnosti i boljeg definisanja odgovornosti za pojedine korake kod donošenja odluke o upotrebi pakovnog materijala. Dodatno, predviđeno je da ukupan broj odstupanja u 2009. godini (na osnovu podataka iz baze odstupanja – udeo odstupanja u vezi sa pakovnim materijalom/procesom pakovanja i označavanja, prouzrokovanih defektima pakovnog materijala, u ukupnom broju odstupanja) bude manji za približno 9 % u odnosu na prosečan broj odstupanja godišnje (2007/2008).

Kada su u pitanju odstupanja u vezi sa neusaglašenostima u procesu pakovanja gotovog proizvoda (mešanje materijala i neadekvatno označavanje), uvedena je procedura koja treba da obezbedi smanjenje onih povezanih sa upotrebom nevažećeg štampanog pakovnog materijala i mešanjem ambalaže. Predloženo je uvođenje procedure u sistem dokumentacije koja treba da definiše upravljanje pakovnim materijalom koji je na raspolaganju u količinama manjim od standardne veličine šarže. Ovakva procedura bi takođe uključila dodatnu kontrolu u proizvodnji u slučajevima kada je više različitih serija istog pakovnog materijala izdato za pakovanje jedne šarže gotovog proizvoda.

U slučaju kada je **revizija relevantnih dokumenata (protokoli o pakovanju šarže) predmet već pokrenute kontrole izmena**, može se pretpostaviti da su svi relevantni aspekti (regulatorni, proizvodni, vezani za kvalitet) te odobrene izmene već uzeti u obzir u okviru inicijalne analize uticaja, kao i tokom usaglašavanja plana sprovođenja izmene. Najčešća situacija je da dokumentacija nije još uvek prilagođena zahtevanoj izmeni, isključivo iz tehničkih, administrativnih razloga. U takvim slučajevima, može biti prihvatljivo napraviti neophodne korekcije ručno u protokolima bez pokretanja odstupanja. Odgovarajuće obrazloženje kao i oznaka odobrene izmene mora, naravno, biti referencirana u takvim protokolima u svrhu vidljivosti za osobe uključene u pregled dokumentacije o šarži i

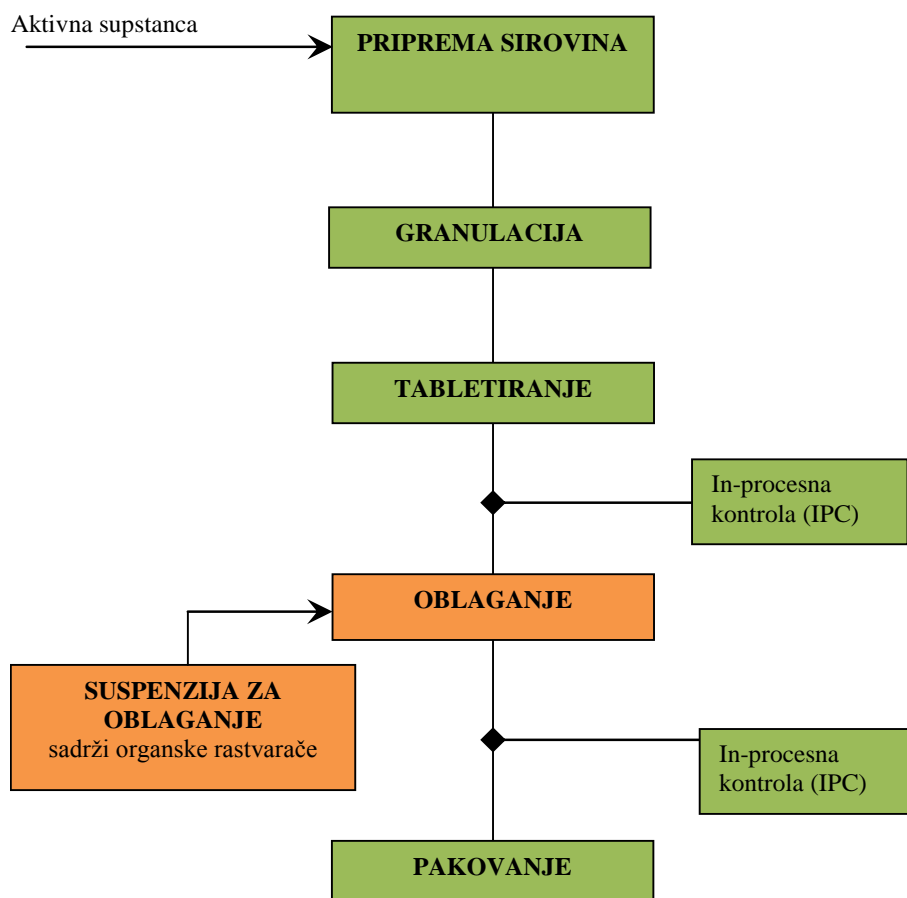
kvalifikovanu osobu (QP), odgovornu za donošenje odluke o oslobađanju šarže na tržište. Ovakvo praktično rešenje ima za cilj uštedu vremena i resursa angažovanih na izveštavanju o odstupanjima i istragama na nivou odgovarajućih timova u takvim slučajevima.

Privremena neraspoloživost kapaciteta – definisana linija ili oprema za pakovanje navedena kao resurs u protokima o pakovanju šarže može da se pojavi kao odstupanje kao posledica realizacije projekata rekonstrukcije ili adaptacije koja je u toku, ili određenih izmena u planovima prodaje/proizvodnje. Pod pretpostavkom da je zadovoljena usaglašenost sa svim regulatornim i tehničkim zahtevima, kao i propisima vezanim za kvalitet, proizvodnja na alternativnoj opremi/resursu je moguća i uobičajeno predstavlja predmet pojedinačnih odstupanja. Rešenje koje bi u ovakvim slučajevima moglo da predstavlja poboljšanje u odnosu na takvu praksu bilo bi usvajanje pristupa dugoročnog planiranja ovakvih situacija koje bi obuhvatilo analizu uticaja tih »privremenih izmena« generalno, na pr. na početku samog projekta. Rezultat bi trebalo da bude kreiranje integralnog akcionog plana, dokumentovanog i odobrenog od strane Odbora za kvalitet.

## 7. PROIZVODNI PROCESI

### 7.1 Proizvodnja obloženih tableta

Proces proizvodnje obloženih tableta sastoji se od sledećih faza: priprema polaznih materijala, granulacija, tabletiranje, oblaganje i pakovanje (Slika 9).



**Slika 9.** Prikaz procesa proizvodnje obloženih tableta (Boltić et al., 2013)

Kao model za ovu studiju, 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, oba u jednakim količinama, po 15,7 kg za izradu šarže leke od 100 kg. Ovi rastvarači isparavaju na povišenim temperaturama i tako nastali gasovi se emituju u atmosferu kroz sistem ventilacije kapaciteta 0,67 m<sup>3</sup>/s. Proces oblaganja tableta započinje unošenjem suvih jezgara u bubanj koji predstavlja sastavni deo opreme za oblaganje i u kome se vrši oblaganje ovih jezgara odgovarajućom suspenzijom. Kapacitet bubnja koji se koristi za oblaganje odabranog leka/tableta ima kapacitet 100 kg jezgara, a proces oblaganja se odvija u nekoliko faza: predgrejavanje 900 s, oblaganje 2-3 sata, sušenje i hlađenje 900 s. Iz opreme za oblaganje, otpadni vazduh odvodi se u atmosferu uz pomoć ventilatora kroz filter klase F9 za redukciju praškastog materijala (DIN EN 779, 2003).

Emisije metilen hlorida i etanola merene su 2006. godine od strane akreditovane laboratorije, a merna mesta u toku otpadnog gasa odabrana su u blizini izlaza fluida u atmosferu, da se obezbedi laminarni režim. Merenja su vršena individualno, s obzirom na praćenje emisije iz postrojenja sa uglavnom uniformnim radnim uslovima. U skladu sa nacionalnom regulativom koja definiše granične vrednosti emisije (ELV) u toku otpadnog gasa (Službeni glasnik Republike Srbije, 1997), član 9, tipovi i klase organskih jedinjenja, kao i njihove ELV i granični maseni protoci dati su u Tabeli 2.

**Tabela 2.** ELV za metilen hlorid i etanol u otpadnom toku vazduha (Službeni glasnik Republike Srbije, 1997)

Vrsta jedinjenja	Klasa	ELV (mg/m <sup>3</sup> )	Granični protok <sup>1</sup>
Metilen hlorid	III	150	3 kg/h
Etanol	III	150	3 kg/h

<sup>1</sup> ELV primenljiva za protok iznad 3 kg/h

Kako su sve izmerene vrednosti masenog protoka izlaznih gasova bile ispod 3 kg/h (protok gasa od približno 1650 Nm<sup>3</sup>/h), granična emisija od 150 mg/m<sup>3</sup> nije mogla biti primenjena i na osnovu izvršenih merenja u ventilacionim kanalima tokom procesa proizvodnje (oblaganje tableta) odabranog leka, zaključeno je da emisije etanola i metilen



hlorida ne prevazilaze granične vrednosti definisane relevantnom regulativom koja obuhvata ELV (Službeni glasnik Republike Srbije, 1997). Ipak, u skladu sa graničnim vrednostima za farmaceutsku proizvodnju u okviru VOC Direktive (European Parliament and Council, 1999) utvrđena je ELV za supstance kojima se pridružuje R40 fraza rizika od 20 mg/m<sup>3</sup> sa graničnim protokom od 100 g/h. Dodatno, u Švedskoj je metilen hlorid zabranjen za upotrebu u procesima (European Commission, 2006), a posvećenost stalnom poboljšavanju na proaktivan način se očekuje u skladu sa evropskom regulativom, kao dodatak usvajanju politike zaštite životne sredine koja je u saglasnosti sa regulatornim zahtevima u ovoj oblasti (Cunningham, 1995).

## **7.2 Izbor tehnika za minimizaciju emisija organskih isparljivih rastvarača**

Na osnovu sprovedenja BAT – *Best Available Techniques* analize, dve BAT alternative su odabrane za dalje razmatranje u pogledu isplativosti: a) adsorpciona 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 (European Commission, 2003) i b) modifikacija procesa kroz uvođenje novih, manje štetnih za okolinu polaznih materijala (u ovom slučaju, može se primeniti zamena organskih rastvarača korišćenih za pripremu suspenzije za oblaganje vodom, približno u istoj količini – 31,54 kg).

### **7.2.1. Tehnika adsorpcije za smanjenje emisije na izlazu iz postrojenja**

Procesi adsorpcije na kolonama adsorbenta široko su u primeni i mogu se koristiti za kontrolisanje emisija iz farmaceutske proizvodnje sa ograničenjima datim u relevantnim referentnim dokumentima ili *BAT reference documents* – BREF (European Commission, 2003). Gas se uvodi na adsorber pri temperaturi od oko 40 °C, prolazi odozdo na više i napušta sistem kao prečišćena struja vazduha. Da se omogući regeneracija, adsorberi uobičajeno rade kao sistem više kolona – Slika 10 (European Commission, 2011), ali njihova primena kao tehnologije uklanjanja može se odabrati u ovom slučaju uzimajući u obzir niske izmerene koncentracije isparljivih organskih jedinjenja u otpadnom gasu (utrošak energije ili materijala nije proporcionalan dobijenoj ekološkoj vrednosti, s obzirom da je finalni tretman izlazne struje gasa glavni faktor uticaja u ovom slučaju). Efikasnost za isparljiva organska jedinjenja koja se može postići sa aktivnim ugljem (Granular Activated Carbon – GAC) zavisi od adsorpcionih karakteristika pojedinih jedinjenja (European Commission, 2006), ali se kreće u opsegu od 80 – 95 %, a tom prilikom se troši energija i sam adsorbent, kao i para i voda za hlađenje u slučaju regeneracije rastvarača. Performanse u pogledu smanjenog uticaja na životnu sredinu koje se mogu očekivati kao rezultat primene tehnike odabrane za tretman



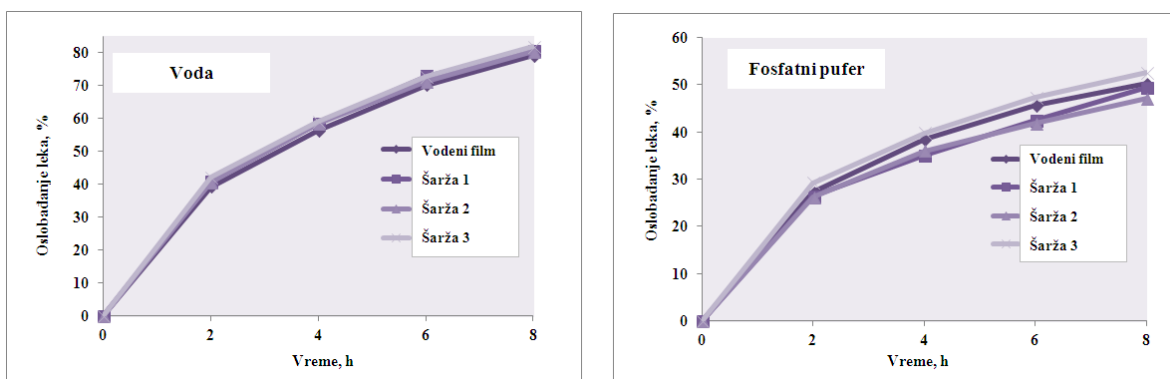
Stvarni troškovi primene ove tehnike, zavisice ipak od specifične situacije, najviše u pogledu tehničkih karakteristika predmetne instalacije. Troškovi implementacije neophodne infrastrukture takođe nisu uključeni, a troškovi nabavke opreme dati su u zavisnosti od protoka otpadnog gasa (uobičajeno 20-30 % ukupne investicije uključujući takođe troškove projektovanja i nadzora, izmeštanje/modifikaciju postojećih postrojenja/cevovoda, nacрте, razvoj procesnih i dijagrama instrumentacije predstavlja sama nabavka opreme). Takođe, kompletan efekat verovatnih troškova koji su posledica primene neke tehnike nije lako kvantitativno izraziti, naročito uzimajući u obzir činjenicu da će delovi opreme s vremenom zahtevati sve veće troškove održavanja. U tom smislu, ovde navedene vrednosti u EUR ne mogu se koristiti za direktno poređenje troškova povezanih sa različitim tehnikama kontrole zagađenja (EOP i zamena polaznih materijala), ali ipak ne neki način pružaju okvirni uvid u nivo investicija koje se zahtevaju u ovom slučaju, za potrebe dalje diskusije u okviru ove studije.

### ***7.2.2. Modifikacija tehnološkog procesa***

Verovatnoća uspešne prevencije i minimizacije uticaja procesa na životnu sredinu povećava se ukoliko se aspekti environmenta, kao i uticaja na zdravlje i bezbednost uzmu u razmatranje tokom ranih faza razvoja tog procesa, naročito ukoliko proces proizvodnje zahteva validaciju u skladu sa zahtevima Dobre proizvođačke prakse, EU GMP (European Commission, 2001) i odobrenje od strane regulatornih agencija, tj. odgovarajućih vlasti za davanje dozvole za stavljanje leka u promet. U takvim slučajevima, naknadna izmena procesa zahteva revalidaciju, ispitivanje stabilnosti, pripremu odgovarajuće dokumentacije i prijavu varijacije regulatornim agencijama. Ipak, ovakav pristup još uvek može da ima prednost kada je u pitanju isplativost odabranih rešenja za kontrolu emisija, dodatno rezultujući boljim performansama u oblasti zaštite životne sredine, dok kvalitet samog proizvoda ostaje nepromenjen – potvrđeno u ovom slučaju odgovarajućim disolucionim profilima. Disolucija je rađena u dva disoluciona medijuma (voda i fosfatni pufer pH 6,8 zbog nerastvorljivosti odabranog leka u kiselom medijumu).

Dokumentacija koja se zahteva za prijavu varijacije – prelazak na vodeni umesto organskog filma uopšteno uključuje sledeće:

- studije koje potvrđuju odsustvo promena u disolucionom profilu za jednu proizvodnu šaržu sa uvedenom izmenom (zamena organski rastvarača prečišćenom vodom) u poređenju sa najmanje tri šarže proizvedene u skladu sa odobrenom tehnologijom (sa organskim rastvaračima) – Slika 11;



**Slika 11.** Disolucioni profili (Boltić et al., 2013)

- započete studije stabilnosti najmanje tokom 3 meseca i više. Garancije se takođe moraju dostaviti da će nakon završetka studija stabilnosti rezultati biti odmah stavljeni na raspolaganje relevantnoj regulatornoj agenciji i
- validaciju procesa.

## 8. REZULTATI I DISKUSIJA

### 8.1 Poređenje mera performansi sa zadatim ciljevima u procesu upravljanja odstupanjima

Na osnovu analize odstupanja i predloženih korektivnih akcija, mogu se uspostaviti vrednosti tri različite mere performansi (PM). Merenje poboljšanja u odnosu na ove vrednosti omogućeno je kroz periodično, tj. mesečno preispitivanje odstupanja nakon implementacije korektivnih mera. Očekivana smanjenja broja odstupanja izračunata su na osnovu udela analiziranih odstupanja (OOS i odstupanja u procesu pakovanja), prouzrokovanih problemima za koje su predložena različita rešenja, u njihovom ukupnom broju u 2007. i 2008. godini,  $D$  kao i u ukupnom broju odstupanja koja se odnose na OOS,  $D_{OOS}$  i proces pakovanja,  $D_{pak}$ , proisteklih kao posledica identifikovanih uzroka kao što je prikazano u Tabeli 1, gde:

$$D_{rešeno} = D_{OOS, rešeno} + D_{pak, rešeno} \quad (1)$$

odnosno ukupan broj odstupanja čije se smanjenje očekuje predloženom grupom rešenja jednak je zbiru razmatranih odstupanja u oblasti rezultata izvan specifikacije i procesu pakovanja, za čije su otklanjanje, odnosno prevenciju njihove pojave u budućnosti sprovedene odgovarajuće korektivne akcije.

Tako su mere performansi generalno definisane kao udeo tih odstupanja u ukupnom broju zabeleženih odstupanja u određenom periodu:

$$PM = (D_{rešeno} / D) 100 \quad [\%] \quad (2)$$

Izračunate ciljne vrednosti za svaku PM (smanjenje ukupnog broja odstupanja, u procesu pakovanja i OOS), kao i drugi važni aspekti postizanja cilja koji je definisan kao smanjenje broja procesnih odstupanja, prikazani su u Tabeli 3.

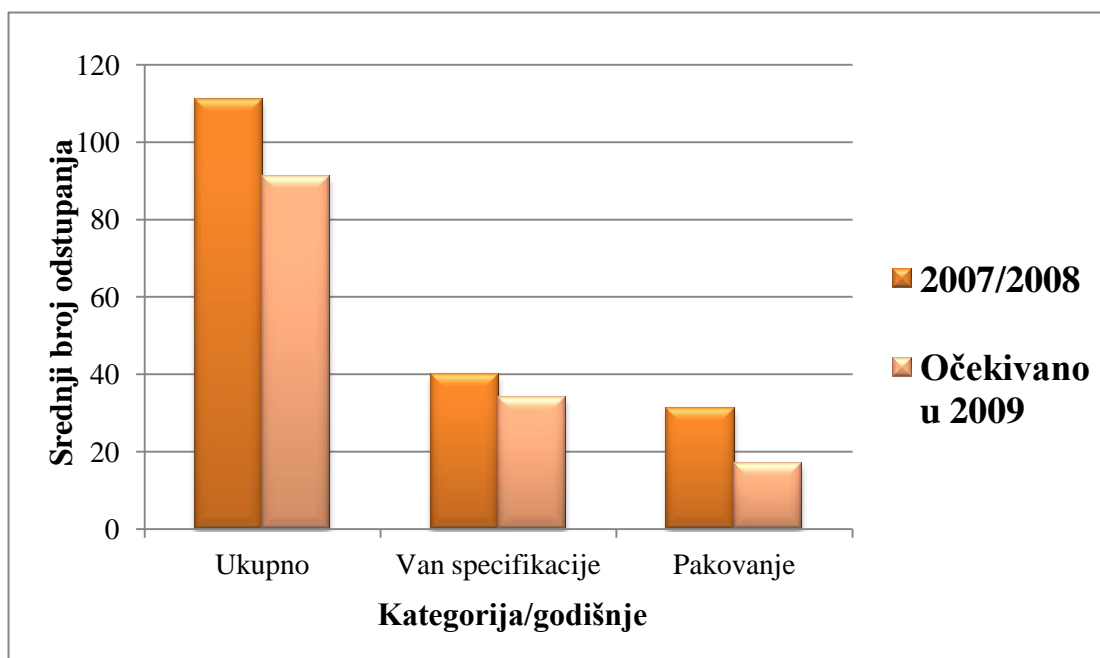
**Tabela 3.** Zapis o merama performansi (PM) u Farmaceutskom sistemu kvaliteta (Boltić et al., 2010)

Naziv	Upravljanje odstupanjima – skraćenje vremena isporuke
Svrha	Poboljšanje procesa upravljanja odstupanjima
Odnosi se na	Poslovni cilj – smanjenje broja odstupanja
Vlasnik mere	Obezbeđenje kvaliteta (QA)
Ciljna vrednost	PM1: 18 % ukupno smanjenje odstupanja u 2009. godini u poređenju sa prosekom za 2007/2008.
	PM2: 45 % smanjenje broja odstupanja u procesu pakovanja u poređenju sa prosekom za 2007/2008.
	PM3: 15 % smanjenje broja odstupanja vezanih za OOS u poređenju sa prosekom za 2007/2008.
Biće realizovano kroz	spvođenje predloženih aktivnosti za defekte materijala/dokumentaciju/neraspoloživost kapaciteta spvođenje predloženih akcija za defekte polaznih materijala
Vremenski period	12 meseci
Podaci koji se prate	Ukupan broj odstupanja
	Broj odstupanja prema tipu (OOS, pakovanje...)
Frekvencija	Mesečno
Odgovornost	Vođa tima – QA
Izvor podataka	Baza odstupanja
Interpretacija	Grafički prikaz ukupnog broja odstupanja u odnosu na očekivane vrednosti
Prikaz	Grafici sa stubićima

Kao što je dato u Tabeli 3, ciljna vrednost svake od navedenih mera performansi definisana je kao procenat smanjenja odstupanja godišnje u odnosu na srednju godišnju vrednost analiziranih podataka (2007. i 2008. godina),  $D_{sr} = D / 2$  godine. Posledično, očekivan broj odstupanja u 2009. godini u svakoj kategoriji i ukupno, može se predstaviti kao razlika srednjih godišnjih vrednosti i udela odstupanja čije se smanjenje očekuje na osnovu sprovedenih korektivnih akcija:

$$D_{oček} = D_{sr} - D_{sr} (PM / 100) \quad [\%] \quad (3)$$

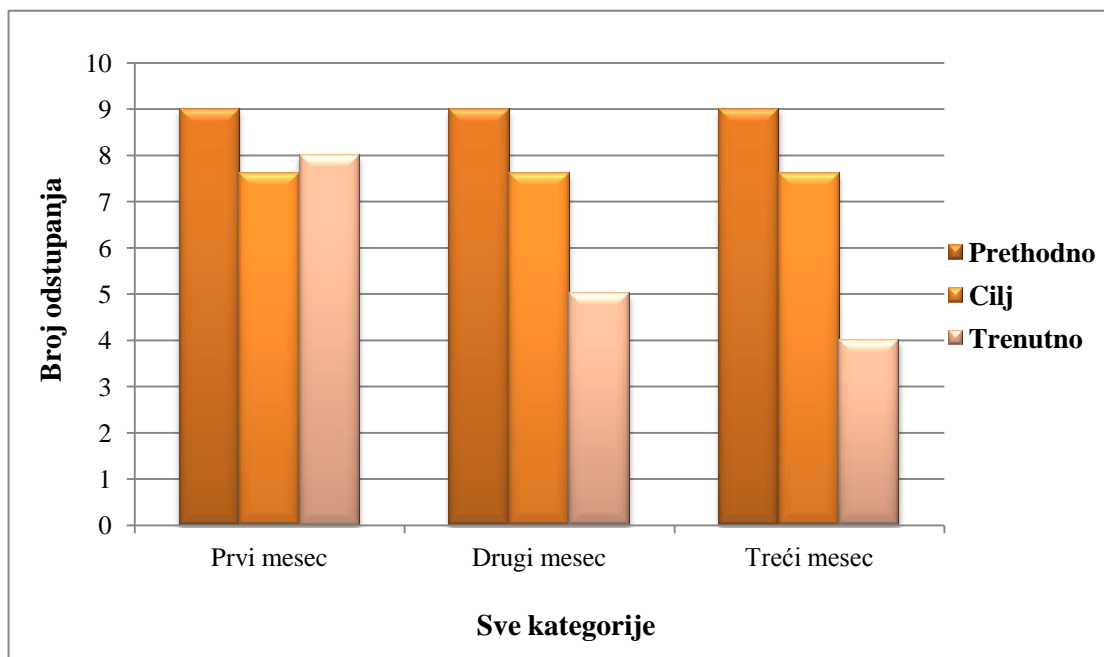
Na Slici 12, srednji broj odstupanja godišnje (za posmatrani period) prikazan je u odnosu na očekivane vrednosti u 2009. za ukupan broj odstupanja i po kategorijama koje su bile predmet analize i poboljšanja.



**Slika 12.** Srednji broj odstupanja/godišnje u poređenju sa očekivanim vrednostima u 2009. godini (Boltić et al., 2010)

Praćenje je sprovedeno prikupljanjem podataka relevantnih za merenje definisanih performansi u periodu od 3 meseca i poređenjem dobijenih vrednosti (ukupan broj odstupanja) sa očekivanim brojem odstupanja mesečno koji je izračunat na osnovu godišnjih podataka (Slika 13).





**Slika 13.** Praćenje broja zabeleženih odstupanja u periodu od tri meseca (Boltić et al., 2010)

Značajno poboljšanje bilo je uočljivo na kraju trećeg meseca – samo četiri odstupanja su prijavljena u poređenju sa prethodno izračunatih 9 mesečno (više od 50 % smanjenje u odnosu na prosečan broj odstupanja u mesecu tokom 2007/2008). Dodatno, u Tabeli 4 je prikazana struktura odstupanja prijavljenih tokom posmatranog vremenskog intervala od tri meseca,  $D_{trenutno}$ , kao i njihovi uzroci (kategorije problema). Nijedno od 17 odstupanja registrovanih tokom perioda praćenja nije bilo zbog problema za koje su predložene korektivne akcije, potvrđujući njihovo uspešno sprovođenje. Ukupan broj odstupanja prijavljenih tokom posmatranog perioda od tri meseca jednak je broju generalno ređih nerešenih problema,  $D_{nerešeno}$ , što predstavlja izazov i polaznu osnovu za dalju analizu i poboljšanja.

**Tabela 4.** Odstupanja/kategorije problema prijavljenih tokom perioda praćenja (Boltić et al., 2010)

Odstupanja	<i>D<sub>trenutno</sub></i>	Kategorija problema	<i>D<sub>nerušeno</sub></i>
OOS rezultati	2	Defekti polaznog materijala	0
		Drugo (greške prilikom uzorkovanja)	2
Pakovni materijal/proces pakovanja/označavanje	1	Netačan ili nedostajući farmakod	0
		Dimenzije materijala izvan specifikacija	0
		Pogrešna ili nedostajuća šifra materijala na etiketi/kutiji/uputstvu	0
		Revizija dokumentacije kao predmet kontrole izmena	0
		Privremena neraspoloživost definisanih kapaciteta	0
		Drugo (neodgovarajući kvalitet mastila za označavanje)	1
Otkaz opreme	5	Nije definisano	5
Sastav/parametri procesa	0	Nije definisano	0
Polazni materijal	0	Nije definisano	0
Razno	9	Nije definisano	9
<b>Ukupno</b>	<b>17</b>	<b>n/p</b>	<b>17</b>

## 8.2 Evaluacija koncepta za uvođenje čistije proizvodnje

### 8.2.1. Reformulacija proizvoda

Eliminisanje organskih rastvarača iz sistema za oblaganje tableta i prelazak na vodeni film predstavlja određeni izazov s obzirom da, iako je tehnologija oblaganja vodenim filmovima napredovala do nivoa na kome je postala stvar rutine (McGinity and Felton, 2008), još uvek postoje faktori i parametri koji se moraju uzeti u obzir i kontrolisati da se dobiju optimalne karakteristike gotovog proizvoda. Kada je u pitanju lek izabran kao model za potrebe ove studije, odgovarajuća analiza je sprovedena kao relevantna za moguće probleme u procesu i prilikom ispitivanja stabilnosti, kao što je prikazano u Tabeli 5.

**Tabela 5.** Faktori uzeti u obzir za oblaganje vodenim filmom odabranog leka i primena u industriji (Boltić et al., 2013)

IDENTIFIKOVANA OBLAST RIZIKA	REZULTAT ANALIZE/PRIMENJENO REŠENJE	
<b>Jezgra</b>		
čvrstima i raspadljivost	60 – 100 N sa raspadljivošću max 0,5 %	
oblik tablete <sup>1</sup>	okrugla, bikonveksna jezgra	
Lubrikacija <sup>2</sup>	3 % magnezijum stearata u formulaciji	
<b>Procesiranje i oprema, Driacoater 1200</b>		
brzina bubnja da se obezbedi zadovoljavajuće mešanje tableta tokom operacije oblaganja	3 – 7 rpm	
kapacitet sušenja <sup>3</sup>	Protok vazduha	0,63 – 0,70 m <sup>3</sup> /s
	Temperatura ulaznog vazduha	40 – 65 °C
<b>Materijal za oblaganje</b>		
rastvorljivost polimera u vodi	Hidroksipropil metilceluloza (HPMC) rastvorna je u organskim rastvaračima, ali takođe i u vodi u celom biološkom opsegu pH vrednosti	
efekat vlage na stabilnost aktivnih sastojaka	nije primećena degradacija tokom oblaganja	

IDENTIFIKOVANA OBLAST RIZIKA	REZULTAT ANALIZE/PRIMENJENO REŠENJE
izbor viskoziteta	korišćena je HPMC 3 cP <sup>4</sup>
<p><sup>1</sup>Oštre ivice mogu dovesti do pucanja filma.</p> <p><sup>2</sup>Koncentracija lubrikanasa (magnezijum stearat) kritična je sa aspekta vlaženja površine/adhezije filma na površinu jezgra.</p> <p><sup>3</sup>Najznačajniji aspekt oblaganja vodenim filmom, s obzirom da oprema treba da zadovolji dodatne zahteve za energijom – količina vazduha za sušenje je povećana tako da dovoljno energije bude na raspolaganju za uklanjanje vode iz sistema bez preterano visoke temperature vazduha.</p> <p><sup>4</sup>Visoka koncentracija polimera zbog niskog stepena polimerizacije; nije primećeno ljuštenje tokom operacije oblaganja.</p>	

### 8.2.2. Uticaj na zdravlje i bezbednost na radu

Još jedan aspekt koji se mora uzeti u obzir prilikom poređenja EOP i čistije tehnologije jeste nivo uticaja na životnu sredinu, zdravlje i industrijsku bezbednost. Iako bi implementacija adekvatnog rešenja na izlazu iz postrojenja – EOP svakako dovela do smanjenja štetnih emisija u atmosferu, 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. S tim u vezi, zamena organskih rastvarača vodom u procesu oblaganja tableta nije samo poželjna sa finansijske i tačke gledišta zaštite životne sredine, već i za prevazilaženje ozbiljnih zdravstvenih i bezbednosnih rizika za osoblje koje rukuje ovim rastvaračima.

Neki od važnih faktora koje treba uzeti u obzir, naročito sa stanovišta bezbednosnih i zdravstvenih hazarda za ljude koji su direktno izloženi rastvaračima ili su u blizini proizvodnih pogona gde se ti rastvarači koriste, jesu tačka paljenja, napon pare, toksičnost, limiti izlaganja i eksplozivni limiti. Relevantne informacije (NIOSH, 2007, Engineers Edge, 2000 – 2012) za etanol, metilen hlorid i vodu date su u Tabeli 6, jasno ukazujući na bezbednost upotrebe vode u poređenju sa organskim rastvaračima koji su predmet ove studije.

**Tabela 6.** Poređenje karakteristika rastvarača (NIOSH, 2007, Engineers Edge, 2000 – 2012)

Rastvarač	Tačka paljenja	Napon pare kPa na 20 °C <sup>1</sup>	Limiti izlaganja OEL (ppm) <sup>2</sup>	Rezime efekata na zdravlje
Etanol	16,6 °C	9	1000	Iritacija očiju, kože i nosa; glavobolja; pospanost, vrtoglavica; slabost i iscrpljenost; kašalj; oštećenje jetre; anemija; reproduktivni i teratogeni efekti
Metilen hlorid	Nema	72	50	Iritacija očiju i kože; slabost i iscrpljenost; pospanost; vrtoglavica; obamrlost; utrnulost udova; mučnina
Voda	Nema	2,4	Nema	Nema

<sup>1</sup> Visok napon pare ukazuje na višu koncentraciju u vazduhu i povećanu verovatnoću udisanja od strane osoba prisutnih u blizini supstance/rastvarača

<sup>2</sup> OEL: Alberta 8-sati Occupational Exposure Limit

Zapaljivi rastvarači kao što je etanol predstavljaju opasnost od eksplozije kada je koncentracija pare u vazduhu veća od nižeg eksplozivnog limita (LEL, 3,3 % za etanol). Kada je u pitanju toksičnost, sve farmakološke studije ukazuju da su organski rastvarači veoma toksični čak i u mikrodozama u poređenju sa vodom.

### 8.2.3. *Analiza uticaja na životnu sredinu*

Procena toka i nastajanja potencijalnog uticaja na životnu sredinu otpada iz proizvodnih procesa može se sprovesti upotrebom tzv. WAR (waste reduction) algoritma (Young et al., 2000). WAR algoritam je razvijen i inicijalno primenjen od strane A. K. Hilaly i S. K. Skidar (Hilaly and Skidar, 1994), a indikatori potencijalnog uticaja na životnu sredinu – PEI (Potential Environmental Impact) dodatno su uveli D. M. Young i H. Cabezas (Young i Cabezas, 1999). Postoje brojni naučni radovi koji se bave primenom WAR algoritma u različitim oblasima (Bonet-Ruiz et al., 2010; Cabezas et al., 1999; Cardona et al., 2004; Mata et al., 2005; Ramzan et al., 2008; Sammons Jr. et al., 2008; Savic et al., 2011; Smith et al.,

2004; Young i Cabezas, 1999; Young et al. 2000), a indeksi uticaja se mogu koristiti za poređenje podobnosti za životnu sredinu različitih procesa u razvojnoj fazi, ali se takođe mogu izračunati u cilju dobijanja dokaza poboljšanja nakon sprovođenja modifikacija, kao što je eliminisanje polaznih materijala koji dovode do emisije isparljivih organskih jedinjenja iz proizvodnog procesa.

WAR GUI (Graphical User Interface) softver je razvijen od strane Američke agencije za zaštitu životne sredine – US EPA (US Environmental Protection Agency). Ovaj softver se koristi za određivanje PEI dva alternativna procesa. PEI za datu količinu materijala i energije uopšteno se može definisati kao efekat koji bi taj materijal i energija imali kada bi bili emitovani u životnu sredinu (Cardona et al., 2004). PEI hemikalije  $k$ ,  $\Psi_k$ , predstavlja zbir osam specifičnih potencijalnih uticaja na životnu sredinu hemikalije  $k$ ,  $\Psi_{kl}$ , kako je dato jednačinom 4:

$$\Psi_k = \sum_l \alpha_l \Psi_{kl} \quad (4)$$

gde  $\alpha_l$  predstavlja relativni težinski faktor kategorije uticaja  $l$  (Young and Cabezas, 1999).

Težinski faktor je bezdimenzioni broj koji se koristi da naglasi posebne oblasti kojima treba posvetiti pažnju. U ovoj analizi, sve težine su podešene na jedinicu, s obzirom da su sve oblasti uticaja od podjednake važnosti (Moretz-Sohn Monteiro et al., 2009). Glavne individualne kategorije uticaja na životnu sredinu mogu se podeliti u dve grupe: lokalni toksikološki i globalni atmosferski. Četiri lokačne toksikološke kategorije uticaja uključuju umani toksični potencijal gutanjem (HTPI), humani toksični potencijal udisanjem ili kroz kožu (HTPE), akvatični toksični potencijal (ATP), i zemljani toksični potencijal (TTP). Četiri globalno atmosferske kategorije uticaja uključuju potencijal globalnog zagrevanja (GWP), potencijal osiromašenja ozona (ODP), acidifikacija ili potencijal kiselih kiša (AP), i fotohemijaska oksidacija ili potencijal formiranja smoga (PCOP) (Ramzan et al., 2008; Mata et

al., 2005). PEI indeks -  $I_{out}$  pokazuje potencijalni uticaj na životnu sredinu industrijskog procesa u odnosu na eksternu environmentalnu efikasnost procesnog postrojenja, dok PEI indeks -  $I_{gen}$  pokazuje potencijalni uticaj na životnu sredinu industrijskog procesa u odnosu na internu environmentalnu efikasnost procesnog postrojenja (Cabezas et al., 1999).

Toksikološke osobine i potencijalni hazardi postojećeg procesa u poređenju sa sprovođenjem tehnike zamene polaznih materijala (Rydberg, 1994) u cilju smanjenja emisija iz faze oblaganja u okviru procesa proizvodnje film tableta, ispitane su upotrebom WAR analize. WAR analiza je obuhvatila dva slučaja: Slučaj I – proces koji koristi organske rastvarače i Slučaj II – proces sa prečišćenom vodom kao rastvaračem u suspenziji za oblaganje. U Tabeli 7 prikazane su ukupne izlazne vrednosti PEI za 3 različita analize: 1) bez proizvoda (struja proizvoda nije obuhvaćena proračunom), 2) struja proizvoda i potrošnja energije nisu uključeni u proračun i 3) analiza proizvoda (struja proizvoda i potrošnja energije uključeni u proračun).

**Tabela 7.** Ukupne izlazne vrednosti PEI (Boltić et al., 2013)

Slučaj	$I_{out}$ PEI/h			$I_{gen}$ PEI/kg		
	1	2	3	1	2	3
I	1627	0	180300	47,39	0	5252
II	3193	1566	181900	93,01	45,62	5297

Na osnovu podataka u Tabeli 7, analiza proizvoda je rezultovala najvišim vrednostima PEI, što je očekivano, s obzirom da je sam proizvod biološki aktivna supstanca. U analizi 3, dobijene vrednosti PEI u oba slučaja su slične, tj. razlika između slučajeva I i II je zanemarljiva s obzirom na činjenicu da je uticaj zamene rastvarača u tehnološkom procesu na životnu sredinu značajno niži od PEI proizvoda. Pod pretpostavkom da je potrošnja energije približno jednaka u oba slučaja, zaključeno je da je analiza u kojoj struja proizvoda i potrošnja energije nisu bili uključeni u proračun najrelevantnija, pa su u Tabeli 8 prikazani rezultati dobijeni ovom analizom.

**Tabela 8.** PEI – ukupno za svaku kategoriju uticaja (Boltić et al., 2013)

Kategorije uticaja na životnu sredinu	PEI/h izlaz <sup>1</sup>		PEI/kg izlazne struje proizvoda <sup>2</sup>		PEI/h nastajanje <sup>3</sup>		PEI/kg nastalog proizvoda <sup>4</sup>	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Slučaj								
HTPI	0	0,452	0	1,32E-2	-89,0	-89,9	-2,59	-2,62
HTPE	0	4,93E-3	0	1,44E-4	-0,987	-0,996	-2,88E-2	-2,9E-2
TTP	0	0,452	0	1,32E-2	-89,0	-89,9	-2,59	-2,62
ATP	0	2,17E-3	0	6,33E-5	-8,5E-6	-4,5E-3	-2,5E-2	-1,31E-4
GWP	0	4,20E-3	0	1,22E-4	0	-8,61E-3	0	-2,51E-4
ODP	0	0	0	0	0	0	0	0
PCOP	0	0,65	0	1,89E-2	0	-1,88	0	-5,48E-2
AP	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Ukupno</b>	<b>0</b>	<b>1,57</b>	<b>0</b>	<b>0,0456</b>	<b>-179</b>	<b>-183</b>	<b>-5,22</b>	<b>-5,32</b>

<sup>1</sup> Ukupna izlazna vrednost PEI  
<sup>2</sup> PEI – ukupno, koji napušta sistem po masi proizvoda  
<sup>3</sup> Ukupna brzina nastajanja PEI  
<sup>4</sup> PEI – ukupno generisan u sistemu po masi proizvoda



## 9. TEHNOEKONOMSKA ANALIZA

### 9.1 Efekti uspostavljanja sistema merenja i upravljanja performansama procesa

Kako bi se poboljšane performanse u procesu upravljanja odstupanja povezale sa ciljem višeg nivoa kao što je smanjenje troškova, proizvod sa najvećim brojem odstupanja u 2008. godini je odabran za ovu vrstu analize. Izračunat je udeo prosečnog troška istrage odstupanja po šarži u ukupnom trošku proizvodnje jedne šarže odabranog proizvoda. Prosečan trošak odstupanja je izračunat na osnovu aktivnosti koje su sprovedene u cilju razrešavanja odstupanja usled rezultata izvan specifikacije, OOS za odabrani proizvod u 2008. Struktura ovog troška sa aspekta učešća pojedinih aktivnosti koje se uobičajeno sprovode u okviru OOS istraga prikazana je u Tabeli 9. Aktivnosti i njihovi udeli navedeni u tabeli rezultat su analize podataka u industrijskom informacionom sistemu (deo koji se odnosi na troškove pojedinih aktivnosti), odnosno informacija dostupnih u bazi odstupanja gde se evidentiraju pojedini koraci i vremena angažovanja u okviru njihove istrage.

**Tablela 9.** Struktura troška za jednu OOS istragu/odstupanje usled rezultata izvan specifikacije po šarži

Aktivnost u okviru istrage/rešavanja odstupanja	Udeo u ukupnom trošku odstupanja
Angažovanje eksperata u okviru QA/QC/Proizvodnje: dokumentacija u smislu odobravanja zapisa o kvalitetu, analize rizika, donošenja odluka u kritičnim koracima i kreiranje izveštaja o odstupanju planovi dodatnog uzorkovanja i ispitivanja sastanci i planovi korektivnih i preventivnih mera (CAPA)	51,5 %
Dodatni testovi i analiza uzoraka	5,0 %
Reprocesiranje (100 % vizuelna inspekcija ili prerada)	43,5 %
<b>Ukupne aktivnosti</b>	<b>100,0 %</b>

U svrhu procene uticaja pojedinačnih troškova navedenih u Tabeli 9, prosečno angažovanje eksperata u okviru QA/QC/Proizvodnje,  $C_{eksperti}$  izračunato je kao:

$$C_{eksperti} = N \cdot T \cdot S_{eksperti} \quad (5)$$

gde  $N$  predstavlja prosečan broj ljudi uključen u istragu,  $T$  je prosečno vreme (sati) koje svaki zaposleni prosečno troši na aktivnosti date u Tabeli 9,  $S_{eksperti}$  predstavlja prosečnu zaradu na sat eksperta koji učestvuje u istrazi rezultata izvan specifikacije. Ovaj trošak je približno konstantan bez obzira na broj šarži koje su predmet odstupanja ili specifični uzrok i prirodu rezultata izvan specifikacije.

Sa druge strane, trošak dodatnog ispitivanja, kao i potreba za reprocessiranjem, u značajnoj meri zavisi od vrste defekta, s obzirom da trošak analize značajno varira zavisno od toga koji dodatni testovi treba da budu sprovedeni, a obim reprocessiranja je usko povezan sa nivoom rizika po kvalitet, tj. potencijalnom ili stvarnom štetom u okviru šarže proizvoda koji je predmet odstupanja. Tako, izračunavanje udela ovih troškova koji su dati u Tabeli 9 sprovedeno je na osnovu analize istraga rezultata izvan specifikacije za odabrani proizvod u 2008, tj. uzeti su u obzir stvarni dodatni testovi i reprocessiranje/prerada koja je zaista sprovedena za šarže koje su bile predmet odstupanja u 2008. Prosečni trošak dodatne analize po šarži,  $C_{test}$  izračunat je kao suma radne snage, energije i potrošnje materijala za ispitivanja usled odstupanja zbog rezultata izvan specifikacije u 2008. za jednu šaržu. Prosečni troškovi reprocessiranja,  $C_{rep}$  izračunati su kao:

$$C_{rep} = N_{sr} \cdot T_{sr} \cdot S_{op} \quad (6)$$

gde  $N_{sr}$  predstavlja prosečan broj operatera koji su angažovani na 100 % vizuelnoj inspekciji (sprovedeno za šarže odabranog proizvoda u 2008 s obzirom na prirodu dobijenog rezultata izvan specifikacije) ili preradi (uzeta je u obzir samo dodatna radna snaga za šarže koje su bile predmet odstupanja u 2008) jedne šarže odabranog proizvoda (definsiana veličina šarže),  $T_{sr}$  je

prosečno vreme reprocesiranja (100 % vizuelna inspekcija ili prerada) po šarži istog proizvoda (sati) i  $S_{op}$  predstavlja prosečnu zaradu operatera (izvršioca) na sat.

Udeo prosečnog troška istrage odstupanja po šarži,  $I_{tr}$  u ukupnom trošku proizvodnje,  $C_{pr}$  za jednu šaržu proizvoda odabranog za analizu može se izraziti kao:

$$I_{tr} = (C_{eksperti} + C_{test} + C_{rep})/C_{pr} \quad (7)$$

Na osnovu prosečnog troška proizvodnje po šarži odabranog proizvoda u sistemu, uključujući polazne materijale, potrošnju vode, gasova i energije, kao i radnu snagu u pojedinim procesnim opracijama (razmeravanje, priprema, punjenje i vizuelna inspekcija), dobijena je vrednost od 11 % za  $I_{tr}$ , što znači da ukupni trošak jedne prosečne istrage rezultata izvan specifikacije (odstupanja za odabrani proizvod dokumentovana u 2008. godine) predstavlja 11 % ukupnog troška proizvodnje po šarži istog proizvoda.

Značaj mera implementiranih da se smanji broj odstupanja, naročito istraga usled rezultata izvan specifikacije može se dodatno potvrditi kroz preispitivanje uticaja ostvarenog smanjenja troškova po šarži – u 2009 nije bilo dokumentovanih odstupanja za odabrani proizvod u poređenju sa 10 šarži istog proizvoda koje su bile predmet odstupanja u 2008,  $n_{od}$ , na proizvodni trošak po jedinici proizvoda, koji je u direktnoj vezi sa cenom određenog proizvoda. Ako se analiza proširi tako da se izračuna smanjenje troškova po jedinici odabranog proizvoda usled smanjenja broja odstupanja u 2009. godini, sledeći parametri se takođe mogu uzeti u obzir: ukupan broj šarži odabranog proizvoda u 2008. godini,  $n_{2008}$  i veličina šarže proizvoda izražena kao teorijski broj jedinica proizvoda po jednoj šarži,  $B$ .

Tako, ukupan trošak po jedinici proizvoda u 2008,  $C_{2008}$  može se izračunati kao:

$$C_{2008} = [n_{od}(C_{pr} + C_{od}) + C_{pr}(n_{2008} - n_{od})]/(B \cdot n_{2008}) \quad (8)$$

gde je

$$C_{od} = C_{eksperti} + C_{test} + C_{rep} \quad (9)$$

Ukupan trošak po jedinici proizvoda u 2009,  $C_{2009}$  može se izračunati kao:

$$C_{2009} = C_{pr}/B \quad (10)$$

s obzirom da u 2009. godini nije bilo šarži odabranog proizvoda koje su bile predmet odstupanja.

Na osnovu ovih izračunavanja, smanjenje broja odstupanja kao posledica implementiranih mera performansi i opisanih korektivnih akcija rezultovalo je 1,7 % smanjenjem troškova po jedinici proizvoda odabranog za dalju analizu koja je sprovedena da se ilustruje značaj koji dodatni troškovi istraga rezultata izvan specifikacije mogu da imaju u farmaceutskoj industriji. Ova analiza takođe ukazuje na to da je ovaj uticaj veoma zavisn od vrste proizvoda, kao i prirode odstupanja koja se kod takvog proizvoda mogu javiti, posebno kada su u pitanju dodatni troškovi koji se odnose na ispitivanje i aktivnosti reprocesiranja, ukoliko je potrebno. Ukupan trošak proizvodnje po šarži takođe veoma varira za različite farmaceutske oblike i zavisno od toga da li se radi o sterilnom proizvodu. Tako, značaj određenih korektivnih akcija u pogledu stvarnog smanjenja troškova proizvodnje treba ispitati za svaki pojedinačni slučaj, kroz detaljnu analizu specifičnog proizvoda i odstupanja, na osnovu relevantnih istorijskih podataka.

## 9.2 Analiza finansijskih efekata studije slučaja za uvođenje čistije proizvodnje - reformulacija proizvoda

### 9.2.1. Ispitivanje stabilnosti

Za potrebe studije stabilnosti, uzorci uzeti iz tri šarže odabranog reformulisanog proizvoda (vodeni film) postavljeni su na odgovarajuće uslove čuvanja u skladu sa smernicama datim u ICH Q1A (International Conference on Harmonisation, 2003), a frekvencija ispitivanja se može videti u Tabeli 10. Ukupni trošak ove studije stabilnosti prikazan je u Tabeli 11.

**Tabela 10.** Frekvencija ispitivanja za umerene i dugotrajne uslove čuvanja (Boltić et al., 2013)

Uslov čuvanja	Frekvencija ispitivanja (meseći)
30 °C / 65 % RH	3, 6, 9 i 12 <sup>1</sup>
25 °C / 60 % RH	0 <sup>1</sup> , 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 i 48 <sup>1</sup>
1 Mikrobiološko ispitivanje se sprovodi inicijalno, nakon 12 meseci za umerene uslove i na kraju roka trajanja (4 godine za ispitivani proizvod)	

**Tabela 11.** Ukupni troškovi (Boltić et al., 2013)

<b>Stabilnost i registraciona dokumentacija</b>	<b>~ 200 EUR</b>
<b>Ispitivanje stabilnosti (EUR)<sup>1</sup></b>	
Hemijska ispitivanja (14 analiza x 3 šarže)	~ 420
Mikrobiološka ispitivanja (3 uzorka x 3 šarže)	~ 315
<b>Ukupni trošak (testiranja za 3 šarže i dokumentacija)</b>	<b>~ 935 EUR</b>
<sup>1</sup> Troškovi hemijskih ispitivanja po uzorku izračunati kao suma radne snage, energije i materijala koji se troši za ispitivanje tokom jedne analize u skladu sa analitičkim postupkom za ovaj proizvod iznose približno 10 EUR i 35 EUR za mikrobiološka ispitivanja po uzorku (takođe izračunato na osnovu utroška radne snage, energije i potrošenog materijala)	

### 9.2.2. Revalidacija procesa proizvodnje

Validacija procesa podrazumeva aktivnosti izrade odgovarajuće dokumentacije (Protokol i Izveštaj validacije) i sprovođenje određenih testova na tri validacione šarže u skladu sa protokolom. Troškovi realizacije tih testova za tri validacione šarže (hemijska ispitivanja), kao i izrade validacionih dokumenata (na osnovu vremena potrebnog za pripremu validacionog protokola i izveštaja validacije, kao i prosečne zarade na sat saradnika uključenih u validacione aktivnosti) prikazani su u Tabeli 12.

**Tabela 12.** Troškovi validacije za odabrani proizvod (Boltić et al., 2013)

Hemijlska ispitivanja (3 validacione šarže)	~ 30 EUR
Izrada validacione dokumentacije (Protokol i Izveštaj)	~ 600 EUR
<b>Ukupni troškovi (Ispitivanje za 3 šarže i dokumentacija)</b>	<b>~ 630 EUR</b>

### 9.2.3. 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 (zajednička za sve proizvode koji se filmuju korišćenjem iste opreme) 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. Ukupni troškovi zamene sirovina u smislu usaglašavanja sa regulativom (troškovi registracije, odnosno varijacije) za jedan proizvod izračunati, kao zbir troškova ispitivanja stabilnosti i validacije za odabrani proizvod iznose približno 1 565 EUR. Ipak, kako bi se izbor između predložene tehnologije na izlazu iz postrojenja (adsorpcija na koloni aktivnog uglja bez regeneracije rastvarača) i zamene polaznih materijala mogao diskutovati na odgovarajući način, analiza je proširena na ostale proizvode koji se filmuju korišćenjem iste opreme za oblaganje kao i proizvod odabran za proračun relevantnih troškova i uticaja na životnu

sredinu. Na osnovu podataka iz informacionog sistema (u periodu od 2006 – 2010), godišnje se proizvodi prosečno 36 256 kg obloženih tableta (odabrani proizvod) i još 4 961 kg obloženih tableta drugog proizvoda koji se filmuje na istoj opremi za oblaganje, a za koji je takođe predložena zamena polaznih materijala.

Troškovi stabilnosti i validacije približno su isti za oba leka, što rezultuje ukupnom sumom od 3 130 EUR koja predstavlja trošak neophodan da se sprovede zamena materijala u proizvodnom procesu koji uključuje opremu za oblaganje koja je predmet ove analize. Kao što je već naglašeno, dobijena vrednost se ne može direktno porediti sa inicijalnim ulaganjem u instalaciju adsorbera na bazi aktivnog uglja – GAC (10 – 50000 EUR na 1000 Nm<sup>3</sup>/h otpadnog gasa), ali ipak ukazuje na činjenicu da je prelazak na ovaj za životnu sredinu podobniji proces proizvodnje značajno u prednosti sa finansijske tačke gledišta. Dodatno, uvođenje vodenog filma za ova dva proizvoda dodatno rezultuje značajnom godišnjom uštedom po osnovu smanjene ukupne potrošnje etanola i metilen hlorida, kao što je prikazano u Tabeli 13, nasuprot dodatnim troškovima za održavanje i rukovanje adsorberom (potrošni materijal po toni aktivnog uglja – GAC) u slučaju implementacije predložene tehnologije na izlasku iz postrojenja.

**Tabela 13.** Godišnje uštede po osnovu zamene polaznih materijala za dva analizirana proizvoda (Boltić et al., 2013)

Proizvod	kg /godišnje	kg rastvarača (1:1)/100 kg proizvoda	t rastvarača/ godišnje	Godišnja ušteda <sup>1</sup> (EUR)
Proizvod 1 (odabrani lek)	36 256	30,62	11,1	11 877
Proizvod 2	4 961	37,90	1,9	2 033
<b>Ukupne uštede</b>				<b>13 910 EUR</b>

<sup>1</sup> Cena etanola je približno 0,97 EUR/kg i 1,17 EUR/kg za metilen hlorid

Kada je reč o rezultatima WAR analize, kada se voda koristi kao rastvarač u suspenziji, kategorije uticaja na životnu sredinu za ukupnu izlaznu vrednost PEI jednake su nuli, kao što je i očekivano. U tom slučaju, izlazna struja se sastoji samo od vazduha i vodene pare, pa tako ne može biti štetna za okolinu. U slučaju II, PCOP imaju najviše vrednosti s obzirom na činjenicu da etanol ima visoku vrednost PCOP. Druga najznačajnija kategorija je predstavljena kroz vrednosti HTPI i TTP. Aktivna komponenta leka i titanijum dioksid koji se u formulaciji koristi kao pomoćna sirovina daju najveći doprinos ovim vrednostima (HTPI i TTP). Za ukupnu brzinu nastajanja PEI u slučaju I, očigledno je da ulazni tokovi doprinose samo nastajanju u okviru kategorija lokalnog toksikološkog uticaja. Negativne vrednosti ukazuju na to da su nastali proizvodi manje štetni od sirovina koje se uvode u proces proizvodnje. Ukupne brzine nastajanja HTPI, HTPE i TTP imaju slične vrednosti u oba slučaja, dok su sve vrednosti ODP i AP jednake nuli. Kada su u pitanju drugi efekti aktivnosti u oblasti čistije proizvodnje (osim smanjenja ekološke štete i različitih elemenata u vezi sa troškovima), niže emisije isparljivih organskih rastvarača iz procesa oblaganja svakako mogu doprineti i poboljšanju imidža kompanije u lokalnom farmaceutskom sektoru i stvaranju atmosfere pozitivnih reakcija javnosti u okruženju.



## IV ZAKLJUČAK

Mere i ključni indikatori performansi predstavljaju važan element koncepta stalnog poboljšavanja, koji sa druge strane ima ključnu ulogu u modernom sistemu menadžmenta kvalitetom farmaceutske kompanije koja je u obavezi da kontinuirano implementira sve relevantne zahteve Dobre proizvođačke prakse. 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. Izazov nije samo u ostvarenju boljih poslovnih rezultata, već i u efektivnom upravljanju i adekvatnom merenju ključnih poslovnih pokazatelja koji u krajnjoj liniji određuju i uspeh u finansijskom smislu. Tako, dobit koja se ogleda u smanjenim troškovima i povećanoj konkurentnosti svakako opravdava implementaciju odgovarajuće metodologije za unapređenje procesa.

Prikazana studija imala je za cilj da testira implementaciju modernog pristupa zasnovanog na merama i ključnim indikatorima performansi u farmaceutskoj 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 kroz projekte malog obima kao deo Kaizen filozofije u osnovi većine uspešnih programa 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 skraćanje vremena od početka proizvodnje do plasiranja na tržište gotovog proizvoda. 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 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. Problemi koji su bili predmet analize identifikovani su 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. Rezultati su diskutovani 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. Rezultati obe studije mogu se 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.

Upotrebom odgovarajućih tehnika i alata koje nudi metodologija »Lean« i »Šest sigma« mogu se dalje identifikovati 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 okolinu. Dodatno, mogu se kroz dalja istraživanja uspostaviti veze i precizne zavisnosti ovakvih 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. Tom prilikom se ovde prikazan i razvijen pristup i koncept upotrebe odgovarajućih alata i metoda analize može iskoristiti u svim sličnim projektima unapređenja kroz različite oblasti sistema kvaliteta i generičke farmaceutske proizvodnje.

Kao podrška inicijativama započetim u oblastima obezbeđenja kvaliteta i proizvodnje za ostvarenje indikatora performansi vezanih za smanjenje zastoja, čekanja i povećanje efikasnosti kroz pojedinačne projekte unapređenja, uspostavljeni su i odgovarajući programi obuke sa ciljem uspostavljanja neophodne infrastrukture u kompaniji sa različitim nivoima znanja i stručnosti u sferi primene relevantnih tehnika za postizanje stalnog poboljšanja u ovim oblastima. U okviru takvih programa obuke, aspekti zaštite životne sredine posmatraju se kao važan faktor motivacije za dolaženje do inovativnih rešenja koja vode kako poboljšanju bezbednosti na radu, tako i značajnim finansijskim efektima. 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. Tako čistija proizvodnja postaje neodvojivi deo ukupne strategije poboljšanja performansi i povećanja efikasnosti kroz primenu jedinstvenog koncepta proizvodnje u skladu sa »Lean« principima.

Uzimajući u obzir činjenicu da uvođenje čistije proizvodnje ima značajnu prednost i kada je u pitanju zdravlje i bezbednost zaposlenih koji su direktno uključeni u proces, kao i da na osnovu literaturnih podataka prikazanih u ovom radu na raspolaganju imamo sve neophodno znanje, materijale i opremu koja je dostupna na tržištu, samo jaka volja je potrebna da se u potpunosti pređe sa organskih rastvarača na vodene sisteme za oblaganje tableta u farmaceutskoj industriji. Iako se troškovi zamene polaznih materijala u svrhu usaglašavanja sa regulativom (registracija lekova i izmene dozvole za stavljanje u promet) izračunati u ovom slučaju kao 3 130 EUR ne mogu direktno uporediti sa početnim ulaganjem u uvođenje odabrane tehnologije na izlazu iz postrojenja (10 – 50 000 EUR na 1000 Nm<sup>3</sup>/h otpadnog gasa), finansijska prednost je očigledna kako uvidom u ove troškove, tako i na osnovu godišnje uštede od 13 910 EUR 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 ovde razrađene studije vezano za promociju 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. Uzimajući u obzir navedene činjenice, može se zaključiti da čak i projekti manjeg obima kao što je bio predmet studije slučaja prikazan u ovoj disertaciji mogu dovesti do značajnih pomaka u oblasti čistije proizvodnje kada se primene na generičke proizvođače, tj. u ovom slučaju postrojenja koja proizvode obložene tablete, kao najčešće zastupljeni farmaceutski oblik, širom sveta.

## V LITERATURA

1. Ahmad M. M., Dhafr N., 2002. Establishing and improving manufacturing performance measures. *Robotics and Computer Integrated Manufacturing*, 18, 171–176.
2. Allen, M.R., 2006. Effective pollution prevention in healthcare environments. *J. Clean. Prod.* 14, 610 – 615.
3. 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.
4. 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.
5. Arshinder, Arun Kanda, Deshmukh, S. G., 2008. Supply chain coordination: Perspectives, empirical studies and research directions. *International Journal of Production Economics*, 115, 316–335.
6. Azapagic, A., 1999. Life cycle assessment and its application to process selection, design and optimisation. *Chem. Eng. J.* 73, 1 – 21.
7. 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.
8. 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.
9. 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

10. 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* 44 (2013) 123 – 132
11. Bonet-Ruiz, A., Bonet, J., Ples, V., Bozga, G., 2010. Environmental performance assessment for reactive distillation processes. *Resour. Conserv. Recycl.* 54, (5) 315-325.
12. Bourne M., Mills J., Wilcox M., Neely A., Platts K., 2000. Designing, implementing and updating performance measurement systems. *International Journal of Operations and Production Management*, 20 (7), 754–771.
13. Božanić, V., Pejović, G. Akreditovane laboratorije, udžbenik. FON, 2010.
14. Božanić, V., Jovanović, B., 2012a. Upravljanje ekološkim rizikom. Univerzitet u Beogradu, Fakultet organizacionih nauka
15. Božanić, V., Jovanović, B., 2012b. Sistem menadžmenta otpada. Univerzitet u Beogradu, Fakultet organizacionih nauka
16. Brassard M., Finn L., Ginn D., Ritter D., 1994. The Six Sigma Memory Jogger™ II, A Pocket Guide of Tools for Six Sigma Improvement Teams. GOAL/QPC, p.11.
17. Burchart-Korol, D., 2011a. Green manufacturing based on life cycle assessment (LCA). Presented at the Carpathian Logistics Congress CLC'2011.
18. Burchart-Korol, D., 2011b. Application of Life Cycle Sustainability Assessment and Socio-Eco-Efficiency Analysis in Comprehensive Evaluation of Sustainable Development. *J. Ecol. Health* 15, (3) 107 - 110.
19. Cabezas, H., Bare, J., Mallick, S., 1999. Pollution prevention with chemical process simulators: the generalized waste reduction (WAR) algorithm - full version. *Comput. Chem. Eng.* 23, 623 – 634.
20. Cardona, C., Marulanda, V., Young, D., 2004. Analysis of the environmental impact of butylacetate process through the WAR algorithm. *Chem. Eng. Sci.* 59, 5839 – 5845.
21. Chakravorty S. S., 2009. Six Sigma programs: An implementation model. *International Journal of Production Economics*, 119, 1–16.
22. Chen, C.-C., 2008. An objective-oriented and product-line-based manufacturing performance measurement. *International Journal of Production Economics*, 112, 380–390.

23. Cunningham, D., 1995. Estimation of VOC emissions. *J. Clean. Prod.* 3, (4) 225 – 228.
24. Das, A. K., Abdel-MAlek L., 2003. Modeling the flexibility of order quantities and lead-times in supply chains. *International Journal of Production Economics*, 85, 171–181.
25. De Lima E. P., da Costa S. E. G., de Faria A. R., 2009. Taking operations strategy into practice: Developing a process for defining priorities and performance measures. *International Journal of Production Economics*, Article in press.
26. DIN EN 779, 2003. Particulate air filters for general ventilation - Requirements, testing and marking. DIN EN 779:2003.
27. Environmental Protection Agency, 2008. BAT Guidance Note on Best Available Techniques for Pharmaceutical and Other Speciality Organic Chemicals (1st Edition).
28. Environmental Protection Agency, 2007. Results from the cleaner greener production programme, Summary phase 2. Environmental RTDI Programme 2000 - 2006.
29. European Commission, 2011. Best Available Techniques (BAT) Reference Document for Common Waste Water and Waste Gas Treatment / Management Systems in the Chemical Sector. Industrial Emissions Directive 2010/75/EU (Integrated Pollution Prevention and Control). Draft 2, 20 July 2011.
30. European Commission, 2006. Integrated Pollution Prevention and Control (IPPC): Reference Document on the Best Available Techniques for the Manufacture of Organic Fine Chemicals. August 2006.
31. European Commission, 2003. Integrated Pollution Prevention and Control (IPPC): Reference Document on the Best Available Techniques in Common Waste Water and Waste Gas Treatment / Management Systems in the Chemical Sector. February 2003.
32. European Commission, 2001. Qualification and Validation. EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Annex 15, July 2001.
33. European Parliament and Council, 11/03/2009. Council Directive 1999/13/EC of 11 March 2009 on the limitation of emissions of volatile organic compounds due to the use of organic solvents in certain activities and installations.
34. Evans J. R., 2004. An exploratory study of performance measurement systems and relationships with performance results. *Journal of Operations Management* 22, 219–232.

35. Fukasaku, Y., 2000. Stimuler l'innovation environnementale, STI Revue. Numéro Spécial Le Développement Soutenable 25, 52 – 70.
36. GMP Part I, 2008. Basic Requirements for Medicinal Products. Quality Management, p. 3.
37. Goodman E. C., 1994. Records management as an information management discipline – A case study from SmithKline Beecham Pharmaceuticals. *International Journal of Information Management*, 14, 134–143.
38. Grodowska, K., Parczewski, A., 2010. Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Pol. Pharm.* 67, (1) 3 – 12.
39. Gumasekaran A., Korukonda A. R., Virtanen I., Yli-Olli P., 1994. Improving productivity and quality in manufacturing organizations. *International Journal of Production Economics*, 36, 169–183.
40. Gyigi C., DeCarlo N., Williams B., 2005. *Six Sigma for Dummies*. Wiley Publishing, Inc. p. 23.
41. Hammer A., 2006. *Enabling successful supply chain management, coordination, collaboration, and integration for competitive advantage*. Mannheim University Press.
42. Hilaly, A., Skidar, S., 1994. Pollution balance: a new methodology for minimizing waste production in manufacturing processes. *J. Air Waste Manage. Assoc.* 44, 1303 – 1308.
43. ICH Harmonized Tripartite Guideline, 2008. *Pharmaceutical Quality System Q10*. EMEA, p. 14.
44. IFC, 2007. *Environmental, Health, and Safety Guidelines for Pharmaceuticals and Biotechnology Manufacturing. PHARMACEUTICALS AND BIOTECHNOLOGY MANUFACTURING*. April 30, 2007.
45. IMAP's Pharma & Biotech Industry Global Report, 2011. Appendix D-i
46. International Conference on Harmonisation, 2003. *Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)*. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version, dated 6 February 2003.
47. International Finance Corporation, April 30, 2007. *Air Emissions and Ambient Air Quality. Environmental, Health, and Safety Guidelines, GENERAL EHS GUIDELINES: ENVIRONMENTAL*.



48. ISO 28001:2007 Security management systems for the supply chain — Best practices for implementing supply chain security, assessments and plans — Requirements and guidance
49. Jovanovic, J., Jovanovic, M., Jovanovic, A., Marinovic, V., 2010. Introduction of cleaner production in the tank farm of the Pancevo Oil Refinery, Serbia. *J. Clean. Prod.* 18, 791 – 798.
50. Kennerly M., Neely A., 2002. A framework of the factors affecting the evolution of performance measurement system. *International Journal of Operations and Production Management*, 22 (11), 1222–1245.
51. Kennerly M., Neely A., 2003. Measuring performance in a changing business environment. *International Journal of Operations and Production Management*, 23 (2), 213–229.
52. Kim S. W., 2009. An investigation on the direct and indirect effect of supply chain integration on firm performance. *International Journal of Production Economics*, 119, 328–346.
53. Kim S. W., 2007. Organizational structures and the performance of supply chain management. *International Journal of Production Economics*, 106, 323–345.
54. Kueng P., Krahn A. J. W., 1999. Building a process performance measurement system: Some early experiences. *Journal of Scientific and Industrial Research*, 58 (3/4), 149–159.
55. 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.
56. Lebas, M. J., 1995. Performance measurement and performance management. *International Journal of Production Economics*, 41, 23–35.
57. Liker, J.K., 2004. *The Toyota Way: 14 Management Principles from the World's Greatest Manufacturer*. McGraw-Hill.
58. Llorens F. J., Molina L. M., Verdu A. J., 2005. Flexibility of manufacturing systems, strategic change and performance. *International Journal of Production Economics*, 98, 273–289.

59. Logistics and Supply Chain Management (SCM), Key Performance Indicators (KPI) Analysis, A Canada/United States Pharmaceutical Sector Supply Chain Perspective, Supply Chain and Logistics Canada, October 2006.
60. Manley, J.B., Anastas, P.T., Cue Jr., B.W., 2008. Frontiers in Green Chemistry: meeting the grand challenges for sustainability in R&D and manufacturing. *J. Clean. Prod.* 16, 743 – 750.
61. Mata, T.M., Martins, A.A., Neto, B., Martins. M.L., Salced, R.L.R., Costa, C.A.V., 2012. LCA Tool for Sustainability Evaluations in the Pharmaceutical Industry. *Chem. Eng. Trans.* 26, 261 – 266.
62. Mata, T., Smith, R., Young, D., Costa, C., 2005. Environmental analysis of gasoline blending components through their life cycle. *J. Clean. Prod.* 13, 517 – 523.
63. McGinity, J.W., Felton, L.A. (editors), 2008. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, Third Edition, Informa Healthcare USA, Inc.
64. 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.
65. Moretz-Sohn Monteiro, J. G., Araujo, O. Q. F., de Medeiros, J. L., 2009. Sustainability metrics for eco-technologies assessment, part I: preliminary screening, *Clean Techn. Environ. Policy* 11, 209–214.
66. Neely A., Mills J., Platts K., Gregory M., Richards H., 1996. Performance measurement system design: Should process based approaches be adopted? *International Journal of Production Economics*, 46–47, 423–431.
67. Neely A., Mills J., Platts K., Richards H., Gregory M., Bourne M., Kennerly M., 2000. Performance measurement system design: Developing and testing a process-based approach. *International Journal of Operations and Production Management*, 20 (10), 1119–1145.
68. Neely A., Richards H., Mills J., Platts K., Bourne M., 1997. Designing performance measures: a structured approach. *International Journal of Operations and Production Management*, 17 (11), 1131–1152.
69. NIOSH POCKET GUIDE TO CHEMICAL HAZARDS, 2007. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Centers for Disease Control and Prevention

- National Institute for Occupational Safety and Health. DHHS (NIOSH) Publication No. 2005-149
70. Nunnally B. K., McConnell J. S., 2007. Six Sigma in the pharmaceutical industry. CRC Press.
  71. Pande P., Holpp L., 2002. What is Six Sigma? McGraw-Hill, p.13.
  72. 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.
  73. Parmenter D., 2007. Key Performance Indicators (KPI): Developing, implementing and using winning KPIs. John Wiley & Sons, p.p. 5–26.
  74. Ponder C., Overcash M., 2010. Cradle-to-gate life cycle inventory of vancomycin hydrochloride. *Sci. of the Total Environ.* 408, 1331 – 1337.
  75. Ramzan, N., Degenkolbe, S., Witt, W., 2008. Evaluating and improving environmental performance of HC's recovery system: A case study of distillation unit. *Chem. Eng. J.* 140, 201 – 213.
  76. Raymond, M.J., Slater, C.S., Savelski, M.J., 2010. LCA Approach to the analysis of solvent waste issues in the pharmaceutical industry. *Green Chem.* 12, (10) 1826 – 1834.
  77. Reiner G., 2005. Customer-oriented improvement and evaluation of supply chain processes supported by simulation models. *International Journal of Production Economics*, 96, 381–395.
  78. Roberts, A. W., Varberg, D. E., 1982. *Faces of Mathematics: An Introductory Course for College Students*, New York, NY: Harper and Row.
  79. Robinson C. J., Malhotra M. K., 2005. Defining the concept of supply chain quality management and its relevance to academic and industrial practice. *International Journal of Production Economics*, 96, 315–337.
  80. Rydberg, T., 1994. Pollution prevention through product substitution. *J. Clean. Prod.* 2, (1) 3 – 11.
  81. Sammons Jr., N., Yuan, W., Eden, M., Aksoy, B., Cullinan, H., 2008. Optimal biorefinery product allocation by combining process and economic modeling. *Chem. Eng. Res. Des.* 86, 800–808.

82. Savić, M., Jovanović, M., Tanasijević, J., Očić, O., Spasić, A., Jovanić, P., Nikolić, I., 2011. Primena algoritma za redukovanje otpada u analizi uticaja na životnu sredinu: primer proizvodnje bitumena. *Hem. Ind.* (doi:10.2298/HEMIND101108011S).
83. 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.
84. Shah N., 2004. Pharmaceutical supply chains: Key issues and strategies for optimization. *Computers and Chemical Engineering* 28, 929–941.
85. Slater, C.S., Savelski, M.J., Hesketh, R.P., Frey, E., 2006. The Selection and Reduction of Organic Solvents in Pharmaceutical Manufacture. Paper 17 presented at the American Chemical Society 10th Green Chemistry and Engineering Conference, Washington.
86. Službeni glasnik Republike Srbije broj 17/2009 Strategija implementacije čistije proizvodnje u Republici Srbiji.
87. Službeni glasnik Republike Srbije broj 30/97 i 35/97 Ministarstvo zaštite životne sredine: Pravilnik o graničnim vrednostima emisije, načinu i rokovima merenja i evidentiranja podataka. 23/07/97, Beograd.
88. Smith, R., Mata, T., Young, D., Cabezas, H., Costa, C., 2004. Designing environmentally friendly chemical processes with fugitive and open emissions. *J. Clean. Prod.* 12, 125 – 129.
89. Standard SRPS ISO 9000:2007. Sistemi menadžmenta kvalitetom - Osnove i rečnik.
90. Standard SRPS ISO 9001:2008. Sistemi menadžmenta kvalitetom - Zahtevi.
91. Standard SRPS ISO 9004:2009. Rukovođenje sa ciljem ostvarivanja održivog uspeha organizacije – Pristup preko menadžmenta kvalitetom.
92. Standard SRPS ISO 26000:2011. Uputstvo o društvenoj odgovornosti
93. Standard SRPS ISO 28000:2007 Specifikacija za sisteme menadžmenta obezbeđenjem u lancu snabdevanja
94. Suwignjo P., Bititci U. S., Carrie A. S., 2000. Quantitative models for performance measurement system. *International Journal of Production Economics*, 64, 231–241.
95. Terwiesch C., Bohn R. E., 2001. Learning and process improvement during production ramp-up. *International Journal of Production Economics*, 70, 1–19.

96. Wernet, G., Conradt, S., Isenring, H.P., Jiménez-González, C., Hungerbühler, K., 2010. Life cycle assessment of fine chemical production: a case study of pharmaceutical synthesis. *Int. J. Life Cycle Assess.* 15, 294–303.
97. Womack, J.P., Jones D.T., Roos, D., 1990. *The Machine That Changed the World: The Story of Lean Production*. Free Press, A Division of Simon&Schuster, Inc., New York.
98. Womack, J.P., Jones D.T., 1996. *Lean Thinking*. Free Press, A Division of Simon&Schuster, Inc., New York.
99. Young, D., Cabezas, H., 1999. Designing sustainable processes with simulation: the waste reduction (WAR) algorithm. *Comput. Chem. Eng.* 23, 1477 – 1491.
100. Young, D., Scharp, R., Cabezas, H., 2000. The waste reduction (WAR) algorithm: environmental impacts, energy consumption, and engineering economics. *Waste Manage.* 20, 605 – 615.
101. Ze-hua, M., Na, B., Li, D., Wen-bo, S., 2011. Exploring execution of ecological engineering and cleaner production in pharmaceutical industry. *Energy Procedia* 5, 679 – 683.
102. Zhi-Dong, Li., Shu-Shen, Z., Yun, Z., Yong, Z., Li, W., 2011a. Evaluation of cleaner production audit in pharmaceutical production industry: case study of the pharmaceutical plant in Dalian, P. R. China. *Clean Techn. Environ. Policy* 13, (1) 195 – 206.
103. Zhi-Dong, L., Yun Z., Shu-Shen, Z., 2011b. Status of and trends in development for cleaner production and the cleaner production audit in China. *Environ. Forensics* 12, 301 – 304.
104. Zimmer, C., McKinley, D., 2008. New approaches to pollution prevention in the healthcare industry. *J. Clean. Prod.* 16, 734 – 742.
105. Pharmaceutical Market Trends, 2010. <http://www.pharmaceutical-drug-manufacturers.com/articles/pharmaceutical-market-trends-2010.html> (accessed 06.07.2011)
106. Research Facts Ltd, 2009. *The Top 60 European Manufacturers Of Generic Pharmaceuticals*.  
[http://www.researchandmarkets.com/reports/1087785/the\\_top\\_60\\_european\\_manufacturers\\_of\\_generic](http://www.researchandmarkets.com/reports/1087785/the_top_60_european_manufacturers_of_generic) (accessed 02.08.2011)

107. Engineers Edge, 2000 – 2012.

[http://www.engineersedge.com/fluid\\_flow/fluid\\_data.htm](http://www.engineersedge.com/fluid_flow/fluid_data.htm) (accessed 13.06.2012)

# **VI PRILOZI**

## **PRILOG 1: Lista akronima**

BAT	- Best Available Techniques
BREF	- BAT reference document
CAPA	- Corrective and Preventive Action
CP	- Cleaner Production
DMAIC	- Define, Measure, Analyze, Improve and Control
ELV	- Emission Limit Values
EOP	- End of Pipe
FMEA	- Failure Mode and Effects Analysis
GAC	- Granulated Active Carbon
GMP	- Good Manufacturing Practices
GUI	- Graphical User Interface
KPI	- Key Performance Indicator
LEL	- Lower Explosive Limit
OEL	- Occupational Exposure Limit
OOS	- Out of Specification
PDCA	- Plan Do Check Act
PEI	- Potential Environmental Impact
PM	- Performance Measure
QA	- Quality Assurance
QC	- Quality Control
QP	- Qualified Person
SIPOC	- Supplier, Input, Process, Output, Customer
SMED	- Single Minute Exchange of Dies
TQM	- Total Quality Management
VOC	- Volatile Organic Compound
WAR	- Waste Reduction



## **PRILOG 2: Spisak oznaka**

$B$	- teorijska veličina šarže posmatranog proizvoda u jedinicama gotovog proizvoda
$C_{eksperti}$	- prosečan trošak angažovanja eksperata u istrazi odstupanja
$C_{pr}$	- trošak proizvodnje po šarži posmatranog proizvoda
$C_{rep}$	- prosečan trošak reprocessiranja
$C_{test}$	- prosečan trošak dodatne analize po šarži
$C_{2008}$	- ukupan trošak po jedinici posmatranog proizvoda u 2008.
$C_{2009}$	- ukupan trošak po jedinici posmatranog proizvoda u 2009.
$D$	- ukupan broj odstupanja u posmatranom periodu
$D_{pak}$	- broj defekata pakovanja
$D_{OOS}$	- broj odstupanja usled OOS rezultata
$D_{oček}$	- očekivan broj odstupanja godišnje
$D_{sr}$	- prosečan broj odstupanja godišnje
$N$	- prosečan broj ljudi uključenih u istragu odstupanja
$N_{sr}$	- prosečan broj operatera uključenih u 100 % vizuelni pregled 1 šarže posmatranog proizvoda
$n_{od}$	- broj šarži posmatranog proizvoda sa odstupanjem u 2008. godini
$n_{2008}$	- ukupan broj šarži posmatranog proizvoda u 2008. godini
$S_{eksperti}$	- prosečna zarada na sat eksperata koji učestvuju u istrazi
$S_{op}$	- prosečna zarada na sat operatera
$T$	- prosečno vreme po zaposlenom (eksperti) u okviru istrage, u satima
$T_{sr}$	- prosečno vreme reprocessiranja po šarži posmatranog proizvoda, u satima
$I_{tr}$	- udeo prosečnog troška istrage odstupanja po šarži u ukupnom trošku proizvodnje (po šarži)
$\alpha_l$	- relativni težinski faktor kategorije uticaja $l$
$\Psi_k$	- PEI hemikalije $k$
$\Psi_{kl}$	- zbir 8 specifičnih potencijalnih uticaja na životnu sredinu hemikalije $k$

- $l$  - faktor kategorije uticaja
- $I_{gen}$  - PEI indeks u odnosu na internu environmentalnu efikasnost
- $I_{out}$  - PEI indeks u odnosu na eksternu environmentalnu efikasnost

### **PRILOG 3: Spisak slika**

**Slika 1.** Veza između strateških ciljeva, ključnih indikatora i mera performansi

(Boltić et al., 2010)

**Slika 2.** Primer mera performansi koje se koriste za praćenje usaglašenosti sa planovima proizvodnje i/ili isporuke (Boltić et al., 2010)

**Slika 3.** Osnovne karakteristike ključnih indikatora, mera performansi i analize podataka koja se sprovodi (Boltić et al., 2010)

**Slika 4.** Struktura farmaceutskog sektora u Srbiji (Službeni glasnik Republike Srbije, 2009)

**Slika 5.** Alternative za redukciju emisija isparljivih organskih rastvarača

(Boltić et al., 2013)

**Slika 6.** Pareto analiza odstupanja, januar 2007 – decembar 2008 (Boltić et al., 2010)

**Slika 7.** Ishikawa – dijagram riblje kosti za rezultate van specifikacija (Boltić et al., 2010)

**Slika 8.** Ishikawa – dijagram riblje kosti za defekte pakovnog materijala/procesa i označavanja (Boltić et al., 2010)

**Slika 9.** Prikaz procesa proizvodnje obloženih tableta (Boltić et al., 2013)

**Slika 10.** Tipičan proces adsorpcije (European Commission, 2011)

**Slika 11.** Disolucioni profili (Boltić et al., 2013)

**Slika 12.** Srednji broj odstupanja/godišnje u poređenju sa očekivanim vrednostima u 2009. godini (Boltić et al., 2010)

**Slika 13.** Praćenje broja zabeleženih odstupanja u periodu od tri meseca

(Boltić et al., 2010)

## **PRILOG 4: Spisak tabela**

**Tabela 1.** Kategorije problema/najznačajniji uzroci odstupanja (Boltić et al., 2010)

**Tabela 2.** ELV za metilen hlorid i etanol u otpadnom toku vazduha (Službeni glasnik Republike Srbije, 1997)

**Tabela 3.** Zapis o merama performansi (PM) u Farmaceutskom sistemu kvaliteta (Boltić et al., 2010)

**Tabela 4.** Odstupanja/kategorije problema prijavljenih tokom perioda praćenja (Boltić et al., 2010)

**Tabela 5.** Faktori uzeti u obzir za oblaganje vodenim filmom odabranog leka i primena u industriji (Boltić et al., 2013)

**Tabela 6.** Poređenje karakteristika rastvarača (NIOSH, 2007, Engineers Edge, 2000 – 2012)

**Tabela 7.** Ukupne izlazne vrednosti PEI (Boltić et al., 2013)

**Tabela 8.** PEI – ukupno za svaku kategoriju uticaja (Boltić et al., 2013)

**Tabela 9.** Struktura troška za jednu OOS istragu/odstupanje usled rezultata izvan specifikacije po šarži

**Tabela 10.** Frekvencija ispitivanja za umerene i dugotrajne uslove čuvanja (Boltić et al., 2013)

**Tabela 11.** Ukupni troškovi (Boltić et al., 2013)

**Tabela 12.** Troškovi validacije za odabrani proizvod (Boltić et al., 2013)

**Tabela 13.** Godišnje uštede po osnovu zamene polaznih materijala za dva analizirana proizvoda (Boltić et al., 2013)

## **PRILOG 5: Biografija**

Mr Zorana Boltić je rođena 12.01.1972. u Beogradu. Diplomirala je na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu 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. 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). Tečno govori engleski jezik, a takođe se služi i francuskim jezikom.

### **NAUČNO-ISTRAŽIVAČKO ISKUSTVO:**

1. Rad 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
2. Ispitivanje različitih tehnika imobilizacije molekula hemoglobina i formulacija antibiotika sa produženim dejstvom i poboljšanom efikasnošću u terapiji akni
3. Razvoj i karakterizacijom proizvoda na bazi lipozoma za tretman kožnih oboljenja i analitički aspekti ispitivanja stabilnosti potencijalnih novih preparata u okviru razvojnog projekta “Emulzije masti za parenteralnu ishranu”
4. Na polju obezbeđenja kvaliteta, istraživanja usmerena ka unapređenju relevantnih procesa u farmaceutske industriji u skladu sa aktuelnim zahtevima regulative u toj oblasti
5. Upravljanje projektima unapređenja, uključujući definisanje, merenje, statističku obradu podataka, analizu i kontrolu performansi procesa
6. Primena različitih tehnika za definisanje problema, analizu rizika, varijanse i sposobnosti procesa, dizajn eksperimenata i razvoj kontrolnih strategija

## LISTA REFERENCI

1. Boltić Z, »Lipozomi i kontrolisano otpuštanje lekova«, Edicija Academia, Izdavač: »Zadužbina Andrejević«, Beograd, 2003. ISBN 86-7244-351-9
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
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
4. 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
5. 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
6. 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

## SAOPŠTENJA

7. 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
8. 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

9. 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
10. Đorđević Filijović N, Solomun Lj, Stupar B, Boltić Z. Ispitivanje stabilnosti metilprednizolon natrijum sukcinata za injekcije, dvokomorna bočica: Uticaj kontaktnog pakovanja. IV Kongres farmaceuta Srbije, sa međunarodnim učešćem, Beograd, 28. 11 – 02. 12. 2006. Štampano u časopisu farmaceutskog društva srbije

## **PRILOG 6: Reference iz teze**

### **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 44 (2013) 123 – 132

### **Radovi u međunarodnim časopisima (M23)**

2. 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



**Изјава о ауторству**

Потписани-а ZORANA BOLTIĆ  
број индекса \_\_\_\_\_

**Изјављујем**

да је докторска дисертација под насловом  
ОБЕЗБЕЂЕЊЕ КВАЛИТЕТА И УВОЂЕЊЕ ЧИСТИЈЕ ПРОИЗВОДЊЕ  
У ГЕНЕРИЧКОЈ ФАРМАЦЕУТИЧКОЈ ИНДУСТРИЈИ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 06.06.2013.

**Потпис докторанда**

Zorana Boltić

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Зорана Болтић

Број индекса \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада ОБЕЗБЕЂЕЊЕ КВАЛИТЕТА И УВОЂЕЊЕ ЧИСТИЈЕ ПРОИЗВОДЊЕ У ГЕНЕРИЧКОЈ ФАРМАЦЕУТСКОЈ ИНДУСТРИЈИ

Ментор проф. др Мила Јовановић

Потписани/а Зорана Болтић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис докторанда**

У Београду, 06.06.2013.

Зорана Болтић

### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ОБЕЗБЕЂЕЊЕ КВАЛИТЕТА И УВОЂЕЊЕ ЧИСЛИЦЕ ПРОИЗВОДЊЕ У  
ГЕНЕРИЧКОЈ ФАРМАЦЕУТСКОЈ ИНДУСТРИЈИ.  
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 06.06.2013.

