

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

На седници Наставно-научног већа Фармацеутског факултета Универзитета у Београду, одржаној 2. априла 2015. године, на основу члана 94. Статута Фармацеутског факултета у Београду, донета је одлука о именовању Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под насловом: *Хаотропни агенси у анализи одабраних антипаркинсоника применом течне хроматографије – моделовање и карактеризација система*, кандидата **дипл. фарм. Ане Вемић.**

Израда ове докторске дисертације одобрена је на 22. седници Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду, одржаној 2. јула 2013. године.

Комисија у саставу:

Др Анђелија Маленовић, ванредни професор, ментор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Др Мирјана Меденица, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Др Мирослав Шобер, редовни професор
Универзитет у Сарајеву – Фармацеутски факултет

прочитала је завршену докторску дисертацију, прегледала комплетну документацију и подноси следећи *Извештај*.

Београд,
1. јун 2015.

Др Анђелија Маленовић, ванр. проф, ментор

ИЗВЕШТАЈ

А. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација под насловом *Хаотропни агенси у анализи одабраних антипаркинсоника применом течне хроматографије – моделовање и карактеризација система* написана је на 136 страна, формата А4, уз кратак Резиме на српском и енглеском језику. Дисертацију чини 8 поглавља: *Увод, Циљеви истраживања, Експериментални део, Резултати и дискусија, Закључак, Литература, Прилог и Биографија аутора*. У дисертацији се налази 37 слика, 25 табела, 104 литературна навода, као и списак објављених научних радова и саопштења који представљају публиковане резултате из ове дисертације.

Поглавље *Увод (Јон-интеракциона хроматографија са хаотропним агенсима, Моделовање ретенционог понашања у јон-интеракционој хроматографији са хаотропним агенсима, Поступци оптимизације јон-интеракционих хроматографских метода са хаотропним агенсима и Аналитика одабраних антипаркинсоника)* написано је на 41 страну.

У првом делу *Увода* описане су специфичности јон-интеракционе хроматографије са хаотропним агенсима, карактеристике хаотропних јона, као и феномен хаотропног ефекта.

Друго поглавље *Увода* посвећено је моделовању ретенционог понашања у хроматографским системима модификованим додатком хаотропних агенаса. Дат је приказ теоријских и емпиријских модела који су примењивани у дисертацији. Описан је историјски развој теоријских модела који механизам раздвајања сагледавају са стехиометријског становишта, узимајући у обзир феномен јонског спаривања, као и са термодинамичког аспекта, када се разматра само допринос електростатских интеракција које настају као последица стварања електричног двослоја на површини стационарне фазе. Посебан фокус стављен је на развој проширеног термодинамичког модела који обухвата оба претходно наведена приступа и превазилази њихове недостатке. У склопу те целине, објашњена је и метода фронталне анализе, неопходна за дефинисање адсорпционих изотерми одговарајућих хаотропних агенаса. Разматрано емпиријско моделовање односи се на моделовање односа квантитативно представљене структуре и хроматографског понашања молекула, као и на хеометријски приступ моделовању ретенционог понашања. Описане су карактеристике квадратног модела, полиномске функције која добро описује везу између експерименталних променљивих и одговора система, а која је погодна и за дефинисање оптималних услова. Објашњени су типови

дизајна површине одговора који су коришћени у овој дисертацији, а који су потребни за дефинисање квадратног модела: централни композициони дизајн, Бокс-Бенкенов дизајн и *D*-оптимални дизајн.

У делу који се односи на поступке оптимизације јон-интеракционих хроматографских метода са хаотропним агенсима приказани су различити мултикритеријумски приступи оптимизацији који су коришћени у овој дисертацији: Дерингерова функција пожељних одговора и метода претраге чворова мреже. Такође, описан је концепт „квалитета кроз дизајн“ и дефинисање *design space*-а који представља окосницу овог концепта.

Последњи део *Увода* посвећен је анализи одабраних антипаркинсоника, односно, ропинирола, прамипексола, леводопе, карбидопе, ентакапона и њихових нечистоћа применом различитих метода течне хроматографије. Дат је преглед официналних фармакопејских метода за одређивање сродних супстанци наведених антипаркинсоника, сем за ропинирол који нема одговарајућу монографију у Ph. Eur. 8. Такође, приказан је детаљан преглед литературе која се односи на хроматографску анализу ропинирола и његових нечистоћа, прамипексола и његових нечистоћа, као и на истовремено одређивање само активних супстанци леводопе, карбидопе и ентакапона.

Поглавље *Циљеви рада* написано је на једној страни и у њему су сажето наведена три циља. Као **први циљ** дефинисана је карактеризација ретенционог понашања једињења базног карактера, на примеру ропинирола и његових нечистоћа, у хроматографском систему модификованом додатком хаотропних агенаса. Планирано је да се карактеризација механизма ретенције изврши дефинисањем термодинамичких модела и проценом доприноса развијања електричног двослоја и феномена јонског спаривања. Поред тога, планирано је и испитивање утицаја хаотропних агенаса и других фактора који дефинишу хроматографски систем применом централног композиционог дизајна. Такође, овим циљем обухваћена је оптимизација хроматографског раздвајања методом претраге мреже, као и валидација предложене методе за анализу ропинирола и његових нечистоћа у таблетама. **Други циљ** подразумева испитивање интеракција хаотропних адитива различитог положаја у Хофмајстеровој серији са стационарним фазама различите хидрофобности и њиховог истовременог утицаја на ретенционо понашање базних једињења чије се R_f вредности знатно разликују, на примеру прамипексола и његових нечистоћа. Циљ је био да се механизам раздвајања испитиване смеше размотри применом проширеног термодинамичког модела, и такође, да се идентификују и

интерпретирају молекулски дескриптори који пружају увид о утицају структурних карактеристика анализата на њихово ретенционог понашање. Овим циљем обухваћен је и развој методе течне хроматографије са хаотропним агенсима према *QbD* принципима применом *D*-оптималног дизајна, дефинисање *design space*-а поређењем два приступа за процену несигурности модела, као и валидација предложене методе за анализу прамипексола и његових нечистоћа у таблетама. **Трећи циљ** био је анализа утицаја хаотропних агенаса на раздвајање једињења различитих кисело-базних особина на примеру смеше леводопе, карбидопе, ентакапона и њихових нечистоћа. Планирана је оптимизација програма градијента применом Бокс-Бенкеновог експерименталног дизајна и Дерингерове функције пожељних одговора, као и валидација предложене методе развијене за анализу леводопе, карбидопе, ентакапона и њихових нечистоћа у таблетама.

Поглавље *Експериментални део* написано је на 23 стране. У оквиру овог дела приказани су апарати, реагенси, математичко софтверски системи, стандардне супстанце и фармацеутски дозирани облици коришћени за израду дисертације. Детаљно су описани протоколи за припрему раствора и наведени су услови методе течне хроматографије под којима су извођени експерименти за дефинисање термодинамичких модела, фронталну анализу, анализу односа структуре и хроматографског понашања молекула, оптимизацију метода применом различитих типова дизајна површине одговора, као и за валидацију развијених метода течне хроматографије са хаотропним агенсима.

Поглавље *Резултати и дискусија* написано је на 56 страна. У овом поглављу приказани су сви добијени резултати експерименталних истраживања кроз 16 табела и 20 слика. Дата је детаљна дискусија резултата уз теоријску и литературну подршку. Детаљније о овом поглављу у делу Б овог Извештаја.

Поглавље *Закључак* написано је на три стране и садржи све закључке у складу са постављеним циљевима.

Поглавље *Литература* написано је на 10 страна и садржи 104 библиографске јединице.

Б. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У првом делу *Резултата и дискусије* приказано је испитивање утицаја хаотропних агенаса натријум трифлуороацетата и натријум перхлората на хроматографско понашање ропинирола и његових нечистоћа. Проширеним термодинамичким приступом показано је да је хроматографско раздвајање у датом систему превасходно вођено електростатским интеракцијама које су последица стварања електричног двослоја на површини стационарне фазе. Такође, овим приступом, показало се као значајно и формирање јонских парова у елуенту, између протонованих анализата и негативно наелектрисаних хаотропних јона. Даље, применом централног композиционог дизајна омогућена је процена ефекта концентрације хаотропног агенса, као и процена интеракције овог фактора са другим факторима који дефинишу хроматографски систем (садржај ацетонитрила у мобилној фази и рН вредност водене фазе) на хроматографско понашање анализата. Мултикритеријумским приступом, методом претраге чворова мреже, извршена је оптимизација методе, а након валидације, потврђена је њена поузданост за фармацеутску анализу ропинирола и нечистоћа у таблетама. Резултати овог дела истраживања објављени су у: *A. Vemić, A. Malenović, M. Medenica, The influence of inorganic salts with chaotropic properties on the chromatographic behavior of ropinirole and its two impurities, Talanta 123 (2014) 122–127 (M21).*

Други део *Резултата и дискусије* приказује испитивање интеракција хаотропних соли различите позиције у Хофмајстеровој серији (натријум трифлуороацетат, натријум перхлорат, натријум хексафлуорофосфат) додатих у мобилну фазу са стационарним фазама различите хидрофобности (C8 и C18 XTerra® колоне), као и њихов заједнички утицај на ретенционо понашање базних једињења чије се рКа вредности знатно разликују, на примеру прамипексола и његових нечистоћа. Проширеним термодинамичким приступом омогућено је разумевање ретенционог механизма. Поређењем шест различитих комбинација стационарне фазе и хаотропне соли, уочено је да генерална хидрофобност система, условљена хаотропношћу соли и хидрофобношћу стационарне фазе, фаворизује процес јонског спаривања у стационарној фази у односу на јонско спаривање у елуенту. Такође, испитан је утицај природе анализата на њихово ретенционо понашање у таквим хроматографским системима. Изабрани су и објашњени молекулски дескриптори који на најбољи начин објашњавају експерименталне налазе и резултате добијене термодинамичким приступом. Резултати ове анализе сугеришу да је дистрибуција шарже анализата, као и њена комплементарност структури електричног двослоја

формираног на површини стационарне фазе након додатка хаотропног агенса, од велике важности за разумевање разлика у ретенцији структурно сличних анализата. Овакви налази пружају нов допринос разумевању интеракција између свих компоненти у хроматографском систему са хаотропним агенсима и представљају добру основу за даља истраживања, сугеришући развијање генерално применљивих предиктора за студије односа структуре и ретенције молекула у оваквим хроматографским системима. Из овог дела докторске дисертације резултати су објављени у: **A. Vemić, M. Kalinić, S. Erić, A. Malenović, M. Medenica, The influence of salt chaotropicity, column hydrophobicity and analytes' molecular properties on the retention of pramipexole and its impurities, J. Chromatogr. A 1386 (2015) 39–46 (M21).**

У наредном делу *Резултата и дискусије* приказан је развој методе течне хроматографије са хаотропним агенсима пратећи принципе концепта „квалитета кроз дизајн“ (енг. *quality by design – QbD*). Ефекат критичних процесних параметара (хемија стационарне фазе, тип и концентрација хаотропне соли, садржај ацетонитрила у мобилној фази и температура колоне) на критичне атрибуте квалитета (ретенциони фактор првог и последњег пика и раздвајање критичних парова пикова) анализиран је применом методологије дизајн експеримената–простор дизајна (енг. *design of experiments-design space – DoE-DS*). *D*-оптимални дизајн изабран је како би се кроз минималан број експеримената истовремено испитали категорички и нумерички фактори. Обезбеђење квалитета постигнуто је проценом несигурности модела Монте Карло симулацијама на два начина: пропагирањем грешке која је једнака варијанси резидуала модела и пропагирањем грешке која потиче из прерачуна коефицијената модела. Предност је дата другом приступу који је стриктнији. Додатно је процењена робусност одабране радне тачке пропагирањем грешке фактора која се може јавити приликом лабораторијске примене методе. Постигнуто је хроматографско раздвајање прамипексола и његових нечистоћа испуњавајући све претходно дефинисане критеријуме, а валидацијом методе потврђена је њена поузданост. Ови резултати су објављени у: **A. Vemić, T. Rakić, A. Malenović, M. Medenica, Chaotropic salts in liquid chromatographic method development for the determination of pramipexole and its impurities following quality-by-design principles, J. Pharm. Biomed. Anal. 102 (2015) 314–320 (M21).**

Последњи део *Резултата и дискусије* односи се на развијање ефикасне реверзно-фазне методе течне хроматографије са хаотропним агенсима за истовремену анализу једињења чије се кисело-базне особине разликују, на примеру смеше антипаркинсоника леводопе, карбидопе и ентакапона заједно са шест њихових нечистоћа. За постизање жељеног раздвајања, тестиране

су киселине чији анјони поседују различита својства према Хофмајстеровој класификацији (*орто*-фосфорна, трифлуоросирћетна и перхлорна киселина). Такође, комплексност смеше наметнула је потребу за развојем методе са градијентним елуирањем. Двосегментни градијентни програм дефинисан је хеометријским приступом применом Бокс-Бенкеновог експерименталног дизајна и Дерингерове функције пожељних одговора. Спроведена је валидација развијене методе чиме је потврђена њена поузданост за анализу смеше леводопе, карбидопе, ентакапона и њихових нечистоћа у таблетама. Резултати овог дела истраживања објављени су у: **A. Vemić, B. Jančić Stojanović, I. Stamenković, A. Malenović, Chaotropic agents in liquid chromatographic method development for the simultaneous analysis of levodopa, carbidopa, entacapone and their impurities, J. Pharm. Biomed. Anal. 77 (2013) 9–15 (M21).**

В. УПОРЕДНА АНАЛИЗА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Прегледом литературе утврђено је да анализа ретенционог понашања одабраних антипаркинсоника (ропинирола, прамипексола, леводопе, карбидопе и ентакапона) и њихових нечистоћа у хроматографским системима реверзних фаза модификованим додатком хаотропних агенаса, а која је била предмет изучавања ове докторске дисертације, није била предмет досадашњих истраживања.

Хаотропна хроматографија представља атрактиван приступ за раздвајање позитивно наелектрисаних и протонваних анализата. Различита истраживања усмерила су се на расветљивање предности овог приступа у погледу селективности и ефикасности раздвајања малих молекула [1, 2], β -блокатора [3, 4], различитих амина [5, 6], антибиотика [7], алкалоида [8, 9], као и фенотиазинских и тиоксантенских деривата [10]. Развијени су различити математички модели са циљем да се објасни ретенционо понашање анализата у таквим системима [1, 11–14]. Такође, испитиван је и утицај хаотропних соли на ретенцију неутралних, цвтерјонских и негативно наелектрисаних анализата [12, 15]. Поред тога, хаотропни ефекат је искоришћен за хирално препознавање енантиомера [16, 17], а нашао је своје место и у припреми узорака за хроматографску анализу [18].

У овој дисертацији је по први пут представљена детаљна стратегија испитивања утицаја хаотропних агенаса на хроматографско понашање смеша које се састоје од активних супстанци праћених њиховим нечистоћама. Такође, смеше које су анализирани разликују се по кисело-базним особинама својих компоненти. Применом проширеног термодинамичког модела [12,

13] омогућена је процена доприноса стварања јонских комплекса између анализата и хаотропног агенса, као и значај формирања електричног двослоја на површини стационарне фазе. По први пут је испитивана и интеракција хаотропних адитива различитог положаја у Хофмајстеровој серији са стационарним фазама различите хидрофобности, као и њихов заједнички ефекат на ретенционо понашање анализата, на примеру прамипексола и његових нечистоћа. Поред тога, анализом односа структурних карактеристика молекула и њиховог ретенционог понашања, дат је значајан допринос сагледавању утицаја природе анализата на ретенционо понашање у хроматографским системима са хаотропним агенсима. Хемометријским приступом омогућено је емпиријско моделовање ретенционог понашања одабраних антипаркинсоника, као и идентификација оптималних хроматографских услова што је од изузетног значаја за методе намењене за анализу активних супстанци и њихових нечистоћа.

[1] R. LoBrutto, A. Jones, Y.V. Kazakevich, Effect of counter-anion concentration on retention in high-performance liquid chromatography of protonated basic analytes, *J. Chromatogr. A* 913 (2001) 189–196.

[2] L. Pan, R. LoBrutto, Y.V. Kazakevich, R. Thompson, Influence of inorganic mobile phase additives on the retention, efficiency and peak symmetry of protonated basic compounds in reversed-phase liquid chromatography, *J. Chromatogr. A* 1049 (2004) 63–73.

[3] A. Jones, R. LoBrutto, Y.V. Kazakevich, Effect of the counter-anion type and concentration on the liquid chromatography retention of β -blockers, *J. Chromatogr. A* 964 (2002) 179–187.

[4] J. Flieger, Application of perfluorinated acids as ion-pair reagents for reversed-phase chromatography and retention-hydrophobicity relationship studies of selected β -blockers, *J. Chromatogr. A* 1217 (2010) 540–549.

[5] J. Flieger, A. Czajkowska-Żelazko, Comparison of chaotropic salt and ionic liquid as mobile phase additives in reversed phase high-performance liquid chromatography of biogenic amines, *J. Sep. Sci.* 34 (2011) 733–739.

[6] J.M. Roberts, A.R. Diaz, D.T. Fortin, J.M. Friendle, S.D. Piper, Influence of the Hofmeister series on the retention of amines in reversed-phase liquid chromatography, *Anal. Chem.* 74 (2002) 4927–4932.

[7] K. Pilorz, I. Choma, Isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatographic separation of tetracyclines and flumequine controlled by a chaotropic effect, *J. Chromatogr. A* 1031 (2004) 303–311.

- [8] J. Flieger, The effect of chaotropic mobile phase additives on the separation of selected alkaloids in reversed-phase high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. A* 1113 (2006) 37–44.
- [9] J. Flieger, Effect of mobile phase composition on the retention of selected alkaloids in reversed-phase liquid chromatography with chaotropic salts, *J. Chromatogr. A* 1175 (2007) 207–216.
- [10] J. Flieger, R. Świeboda, Application of chaotropic effect in reversed-phase liquid chromatography of structurally related phenothiazine and thioxanthene derivatives, *J. Chromatogr. A* 1192 (2008) 218–224.
- [11] J. Dai, P.W. Carr, Role of ion pairing in anionic additive effects on the separation of cationic drugs in reversed-phase liquid chromatography, *J. Chromatogr. A* 1072 (2005) 169–184.
- [12] T. Cecchi, P. Passamonti, Retention mechanism for ion-pair chromatography with chaotropic reagents, *J. Chromatogr. A* 1216 (2009) 1789–1797.
- [13] T. Cecchi, F. Pucciarelli, P. Passamonti, Extended thermodynamic approach to ion interaction chromatography, *Anal. Chem.* 73 (2001) 2632–2639.
- [14] T. Cecchi, Retention mechanism for ion-pair chromatography with chaotropic reagents. From ion-pair chromatography toward a unified salt chromatography. in: E. Grushka; N. Grinberg (Eds.), *Advances in Chromatography Vol. 49*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2011. pp. 1–35.
- [15] J. Flieger, A. Siwek, M. Pizoń, Usefulness of chaotropic salt additive in RP-HPLC of organic nonionized compounds, *J. Sep. Sci.* 36 (2013) 469–476.
- [16] E. Sanganyado, Z. Lu, J. Gan, Mechanistic insights on chaotropic interactions of lipophilic ions with basic pharmaceuticals in polar ionic mode liquid chromatography, *J. Chromatogr. A* 1368 (2014) 82–88.
- [17] J. Flieger, Improvement of chiral discrimination of acidic enantiomers on teicoplanin stationary phase by the use of chaotropic effect, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 32 (2009) 946–963.
- [18] J. Flieger, A. Czajkowska-Żelazko, Usefulness of the chaotropic effect in sample preparation for chromatographic analysis of acidic xenobiotics in human plasma, *J. Sep. Sci.* 36 (2013) 3035–3041.

Д. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у часописима међународног значаја

1. **A. Vemić**, A. Malenović, M. Medenica, The influence of inorganic salts with chaotropic properties on the chromatographic behavior of ropinirole and its two impurities, *Talanta* 123 (2014) 122–127 (M21)
2. **A. Vemić**, M. Kalinić, S. Erić, A. Malenović, M. Medenica, The influence of salt chaotropicity, column hydrophobicity and analytes' molecular properties on the retention of pramipexole and its impurities, *J. Chromatogr. A* 1386 (2015) 39–46 (M21)
3. **A. Vemić**, T. Rakić, A. Malenović, M. Medenica, Chaotropic salts in liquid chromatographic method development for the determination of pramipexole and its impurities following quality-by-design principles, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 102 (2015) 314–320 (M21)
4. **A. Vemić**, B. Jančić Stojanović, I. Stamenković, A. Malenović, Chaotropic agents in liquid chromatographic method development for the simultaneous analysis of levodopa, carbidopa, entacapone and their impurities, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 77 (2013) 9–15 (M21)

Радови саопштени на скуповима међународног значаја штампани у изводу

1. **A. Vemić**, M. Jovanović, A. Malenović, The application of chaotropic reagents for the simultaneous analysis of levodopa, carbidopa, entacapone and their impurities in liquid chromatography. *9th Balaton Symposium on High Performance Separation Methods*, Сиофок, Мађарска, 2013. (M34)

Усмена излагања на скуповима националног значаја штампана у изводу

1. **A. Vemić**, *QbD* у развоју методе реверзно-фазне течне хроматографије модификоване хаотропним агенсима – пример прамипексол и нечистоће. *VI конгрес фармацеута Србије са међународним учешћем*, Београд, Србија, 2014. (M62)

Е. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

У овој докторској дисертацији из научне области Аналитика лекова, највећа пажња посвећена је моделовању и карактеризацији хроматографских система са хаотропним агенсима коришћених за анализу одабраних антипаркинсоника.

Испитан је утицај хаотропних агенаса различите позиције у Хофмајстеровој серији на хроматографске параметре анализата. Карактеризација ретенционог механизма извршена је са термодинамичког аспекта, утемељеног у фундаменталним физичко-хемијским принципима. Хроматографски систем описан је и са емпиријског становишта. Анализом односа структуре и ретенционог понашања молекула, као и повезивањем ових налаза са сазнањима до којих се дошло термодинамичким приступом, дат је увид у особине самих анализата које су значајне за њихово хроматографско понашање у систему са хаотропним агенсима. Такође, применом експерименталног дизајна омогућено је систематично испитивање утицаја хаотропних агенаса на ретенционо понашање анализата, као и разумевање интеракција овог са другим факторима хроматографског система. Различитим поступцима оптимизације дефинисани су најпогоднији параметри метода течне хроматографије са хаотропним агенсима. Ови параметри су даље верификовани кроз поступак валидације, како би се потврдила погодност предложених метода за фармацеутску анализу одабраних антипаркинсоника.

На основу резултата приказаних у овој докторској дисертацији, као и из четири објављена научна рада у врхунским међународним часописима, свих категорије М21 (*Talanta*, *Journal of Chromatography A* и *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*), једног саопштења на међународном и једног усменог излагања на скупу националног значаја штампаних у изводу, може се закључити да ова докторска дисертација представља значајан научни допринос у карактеризацији хроматографских система са хаотропним агенсима.

Комисија предлаже члановима Наставно-научног већа Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвате позитивну оцену завршене докторске дисертације под насловом *Хаотропни агенси у анализи одабраних антипаркинсоника применом течне хроматографије – моделовање и карактеризација система*, кандидата дипл. фарм. **Ане Вемић**.

*Комисија за оцену и одбрану
завршене докторске дисертације кандидата
дипл. фарм. Ане Велић*

Др Анђелија Маленовић, ванредни професор, ментор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
Србија

Др Мирјана Меденица, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
Србија

Др Мирослав Шобер, редовни професор
Универзитет у Сарајеву – Фармацеутски факултет
Босна и Херцеговина