

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 71 став 7 тачка б Закона о високом образовању („Службени Гласник Републике Српске,, бр 73/10, 104/11, 84/12, 108/13) и члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета на сједници одржаној 16. 06. 2014. године, донијело је одлуку број: 18–3–371/2014 о именовању Комисије за оцјену подобности теме и кандидата мр сц. фарм. Ирене Касагић–Вујановић за израду докторске дисертације под називом:

“Хеометријска анализа хроматографског понашања амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата у течној хроматографији хидрофилних интеракција” у саставу:

1. Доц. др Дијана Јелић, ужа научна област Физичка хемија, Универзитет у Бањој Луци – Медицински факултет, предсједник Комисије;
2. Проф. др Дарко Ивановић, редовни професор, ужа научна област Аналитика лекова, Универзитет у Београду – Фармацеуски факултет, ментор;
3. Доц. др Биљана Стојановић, ужа научна област Аналитика лекова, Универзитет у Београду – Фармацеуски факултет, коментор;

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Ирена Касагић–Вујановић, рођена је 08. 07. 1978. године у Бањој Луци. Основну школу и средњу Медицинску школу – смјер фармацеутски техничар завршила је у Бањој Луци са одличним успјехом, а Медицински факултет – одсјек фармација уписала је 1998. године. Током студирања била је стипендиста Министарства просвете, које је додјељивало стипендије за студенте са просјеком оцјена 8,5 и вишим. Била је стипендиста Града Бање Луке, који су додјељивали стипендију Петар Кочић за талентоване студенте са просјеком 9,0 и вишим. Добитник је награде Медицинског факултета за 2002. годину као најбољи студент на IV години студија на одсјеку фармација. Дипломирала је 2005. године са просјечном оцјеном 9,23. Стажирање је одрадила у Бањој Луци, гдје је положила стручни испит. У Апотеци Промедика у Бањој Луци била је запослена од септембра 2005. до маја 2010. године, а затим од маја 2010. године је запослена као асистент на Медицинском факултету Бања Лука – одсјек фармација на Катедри за аналитику лијекова. Године 2006. је уписала постдипломски студиј на Медицинском факултету у Бањој Луци.

Одлуком Наставни–научног вијећа Медицинског факултета у Бањој Луци од 22.06.2012. године одобрена јој је израда магистарског рада под називом „Експериментални дизајн у фармацеутској анализи итраконазола и његових нечистоћа“, чија је јавна одбрана проведена 02. 04. 2013. године, кад је стекла звање Магистра фармацеутских наука. Одлуком Сената Универзитета у Бањој Луци 13. 02. 2014. године број: 02/04–3.24/14 бирана је у звање вишег асистента на Катедри за аналитику лијекова на Медицинском факултету у Бањој Луци. Активно учествује у научно–истраживачком раду са студентима и колегама са других катедри на Универзитету у Бањој Луци и на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду. Била је члан комисије једанаест дипломских радова на Медицинском факултету Бања Лука – одсјек фармација, у чијој изради је активно учествовала. Била је ментор научно–истраживачког рада за Конгрес студената Студенти у сусрет науци, под називом ”Испитивање утицаја промјене рН вриједности мобилне фазе на степен дисоцијације и могућност детекције јонизованог нимесулида из таблета

примјеном реверзно–фазне течне хроматографије под високим притиском“.

У априлу 2014. године на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду уписала је специјализацију Испитивање и контрола лекова, под менторством доц. др Биљане Стојановић.

Од 2005. године члан је Фармацеутске коморе Републике Српске. Удата је и мајка двоје дјеце. Активно се служи енглеским језиком.

БИБЛИОГРАФИЈА

Оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја:

1. **Касагић И**, Маленовић А, Јовановић М, Ракић Т, Јанчић Стојановић Б, Ивановић Д. Chemometrically assisted optimization and validation of RP–HPLC method for the analysis of itraconazole and its impurities. *Acta Pharmaceut.* 2013;63(2):159–173.
2. Ракић Т, **Касагић Вујановић И**, Јовановић М, Јанчић Стојановић Б, Ивановић Д. Comparison of full factorial desing, central composite desing and Box Behnken desing in cromatographic method development for the analysis of fluconazole and its impurities. *Analytical Letters* 2014; 47(8):1334–1347.

Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја:

1. **Касагић Вујановић И**, Јовановић М, Ракић Т, Јанчић Стојановић Б, Ивановић Д. Тестирање робусности методе течне хроматографије за одређивање итраконазола и његових нечистоћа применом фракционог факторског дизајна. *Arh. Farm.* 2012;62:475–88.
2. Тубић Б, **Касагић Вујановић И**, Михајлица Н, Гагић Ж, Бубић Пајић Н. Испитивање садржаја активне супстанце и деградационих производа/нечистоћа у таблетама нимесулида примјеном реверзно–фазне течне хроматографије под високим притиском. *Arh. Farm.* 2013;63:1–19.

Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у цјелини:

1. Стојановић Б, Ракић Т, Шобер М, **Касагић Вујановић И**, Ивановић Д. QbD принципи у валидацији LC методе за одређивање ралоксифена и његових нечистоћа. Зборник радова II Конгреса фармацеута БиХ 2011;102–104.

2. Топић В, Вучен С, Мендес ЛРБЦ, **Касагић Вујановић И**, Гагић Ж. Испитивање ефикасности инкапсулације кетопрофена у поли(ω -капролактон) наночестице примјеном RP–HPLC методе. Зборник радова II Конгреса фармацеута БиХ 2011;120–122.
3. **Касагић Вујановић И**, Грабовац И, Гајић М, Вујановић В, Ивановић Д. Testing of the effect of change pH value of mobile phase and the content of acetonitril and triethylamine on retention parameters of nimesulide in tablet form using reversed–phase high pressure liquid chromatography. Зборник радова X Савјетовања хемичара, технолога и еколога РС 2013;23–34.

2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

Предложена тема за израду докторске дисертације **“Хемометријска анализа хроматографског понашања амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата у течној хроматографији хидрофилних интеракција”** је нова, недовољно истражена и од изузетног значаја у медицинским наукама, посебно у области фармације, гдје аутор истраживања кроз врло јасно постављене циљеве жели да допринесе унапређењу аналитике амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата коришћењем течне хроматографије хидрофилних интеракција (енг. *Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography – HILIC*). Велики значај овог истраживања огледа се и у унапређењу ове, до сад недовољно разјашњене, сепарационе методе. *Студијама форсиране деградације* стећи ће се знања о стабилности ових лијекова и о њиховом профилу деградације, тј. настанку и идентификацији деградационих производа, што је од великог значаја за фармацеутску анализу. Одређивањем рока употребе биће дефинисани услови чувања лијека. На тај начин, обезбједиће се одговарајући квалитет, што је од пресудног значаја за крајњег корисника, односно пацијента.

ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА

Предмет истраживања обрађује савремену тематику и указује да ће добијени резултати допринијети унапређењу аналитике испитиваних лијекова и саме хроматографије. У циљу добијања научно релевантних и значајних података биће примијењен хеометријски приступ. То подразумева да се најпре у оптимизацији методе примјене одговарајући алати који ће омогућити идентификовање оптималних хроматографских услова. У циљу добијања најбољег решења примјениће се методологија површине одговора и Дерингерове функција пожељних одговора. Приступи ће бити упоређени, а добијени оптимални хроматографски услови верификовани. Овај дио истраживања биће праћен процјеном робусности методе чиме се провјерава понашање система са малим и намерним промјенама хроматографских фактора. У том циљу, примјениће се одговарајући експериментални дизајн који ће омогућити да се процијени значајност одабраних фактора. Примјена предложене методологије омогућиће да се јасно дефинише понашање система у одређеном експерименталном простору што је у складу са савременим захтјевима за методе које се примјењују за аналитику неког лијека. Примјенљивост методе биће потврђена и испитивањем параметара валидације (селективност/специфичност, линеарност, тачност и прецизност), а опет у складу са савременим захтјевима. Поред тога, биће праћено понашање ова два лијека у HPLC систему што се може сматрати од посебног значаја, јер се тиме добијају резултати који су од значаја за унапређење ове, до сада недовољно разјашњене, хроматографске методе чија је примена у контроли лијекова све већа и значајнија.

У циљу детаљне анализе амлодипин-бесилата и бисопролол-фурамара примјеном HPLC система, биће урађене *студије форсиране деградације*. То значи да ће се наведени лијекови изложити *стрес условима* који су интензивнији од уобичајених услова чувања лијека. Тачније, испитаће се понашање анализата у присуству киселине и базе (испитивање укључује киселине и базе различите јачине), затим оскидационог средства, повишене температуре и светлости. Циљ је постићи деградацију од 5 % до 10 % чиме ће се постићи деградација лијека на основу које се може процијенити деградациони профил. Поред тога, испитаће се и међусобни утицај ова два лијека на стабилност што је од посебног значаја за лијекове из групе 1,4-дихидропиридина који се понашају као посебно осетљиви на утицаје различитих фактора. На тај начин се стичу додатна знања о стабилности испитиваних лијекова, као и о томе на који

начин треба да буду чувани да би се обезбједио одговарајући квалитет. У оквиру овог дијела биће одређена и кинетика реакција. Важно је и потврдити да развијена метода у HPLC–у омогућава праћење процеса деградације амлодипин-бесилата и биспролол-фумарата. Како до сада овај тип истраживања није урађен на ова два лијека примјеном HPLC методе сматра се да ће се добити нови резултати који ће дати значајан допринос у анализи ових лијекова.

Коначно, примјеном одговарајућих метода биће идентификовани настали деградациони производи, чиме ће се омогућити и праћење стабилности ових лијекова, али и одређивање рока употребе што и представља један од циљева овог истраживања, а које се може сматрати посебно значајним за пацијента.

РАДНА ХИПОТЕЗА С ЦИЉЕМ ИСТРАЖИВАЊА

У овом истраживању постављена је хипотеза:

Постављањем нове HPLC методе, употребом хеометријског приступа, биће могућа брза и поуздана квалитативна и квантитативна анализа, као и ефикаснији начин раздвајања биспролол-фумарата и амлодипин-бесилата у односу на већ постојеће хроматографске методе. Претпоставља се да ће примјењен систематичан приступ омогућити доношење научно значајних и релевантних закључака, где ће нова хроматографска метода бити у складу са савременим трендовима. Такође, очекује се да ће се на основу добијених резултата добити додатна тумачења и анализе течне хроматографије хидрофилних интеракција. *Студије форсиране деградације* омогућиће предвиђање понашања испитиваних лијекова у току дужег временског периода, одредиће се међусобни утицај испитиваних лијекова на стабилност, те предвиђање насталих деградационих производа и рока употребе лијека.

Узимајући у обзир радну хипотезу постављени су сљедећи циљеви истраживања:

- Примјеном хеометријског приступа поставити и оптимизирати HPLC методу за раздвајање амлодипин-бесилата и биспролол-фумарата;
- Поставити оптималне хроматографске услове за раздвајање амлодипин-бесилата и биспролол-фумарата на основу добијених математичких модела и графичких поступака примјеном методологије површине одговора и Дерингерове функције пожељних одговора;

- Примјеном експерименталног дизајна процјенити робусност постављене HILIC методе, дефинисати интервале незначајности за значајне факторе и тестове за процјену погодности система;
- Извршити валидацију постављене HILIC методе, тј. испитати: селективност/специфичност, линеарност, прецизност и тачност;
- Примјенити постављену HILIC методу за *студије форсиране деградације* које ће омогућити процјену деградационог профила амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата, као и међусобни утицај ова два лијека на стабилност;
- Одредити кинетику реакције амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата у различитим условима *студије форсиране деградације* – ред брзине реакције и полувријеме деградације;
- Идентификовати настале деградациони производи примјеном одговарајућих метода, који ће омогућити праћење стабилности ових лијекова и одређивање рока употребе.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Да би се дошло до жељеног циља овог истраживања, анализа ће се извести на апарату HPLC са раздвајањем на HILIC колони употребом потребних реагенаса.

Апарати и реагенси:

Течни хроматограф: Agilent 1200 series, Њемачка

Дегазер: Degasser G1322A

Пумпа: Quaternary Pump G1311A

Аутосемплер: ALS G1329A

Термостат: TCC G1316A

Детектор: DAD G1315D

Графичка обрада: Agilent ChemStation, Windows XP

Колона: Luna 5 μ HILIC 200A димензија (100 mm x 4,6 mm, 5 μ m величина честица)

Филтри: Nylon мембрански филтри, 0,45 μ m, Whatman, Енглеска

Систем за филтрирање: Whatman 47 mm Glass/mesh мембрански носач, Whatman, Енглеска

Електронска аналитичка вага: Kern ABJ, Њемачка

Ултразвучно купатило (UZK): Bandelin, Sonorex digitec (DT 102 H), Њемачка

pH метар: Ciperscan pH 11, Eutech, Малезија

Магнетна мјешалица: Falc, Италија

Систем за добијање воде HPLC квалитета: Barnstead LabTower EDI, Thermo Scientific, Хрватска

Ацетонитрил, HPLC квалитета, Fisher Scientific, Енглеска

Концентрована сирћетна киселина р.а., Lachner, Чешка

Вода, HPLC квалитета добијена системом Barnstead

Амонијум-ацетат р.а., Lachner, Чешка

Стандардне супстанце и фармацеутски дозирани облици:

Бисопролол-фумарат (bisoprolol-fumarate), радни стандард

Амлодипин-бесилат (amlodipine-besylate), радни стандард

Concor[®] АМ таблете (1 таблета садржи 5 mg бисопролол-фумарата и 5 mg амлодипина у облику 6,95 mg амлодипин-бесилата), Merck, Hrvatska

НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Преглед литературе потврдио је да нема радова у којима су истовремено одређивани амлодипин-бесилат и бисопролол-фумарат примјеном HILIC методе. С обзиром на тренд пораста примјене овог типа хроматографије у аналитици лијекова, сматра се научно значајним и оправданим развој овакве хроматографске методе јер омогућава знатно краће трајање анализе уз могућност директног повезивања са масеним детектором. Уз то, у докторској дисертацији биће урађене и *студије форсиране деградације* за оба лијека, појединачно и заједно у смјеси, што до сада није описано у литератури. Кроз овај научни допринос, а узимајући у обзир и да ће се процијенити међусобни утицај лијекова на стабилност под различитим условима, биће добијени потпуно нови резултати који ће значајно допринијети знањима која се односе на аналитику амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата. Висок квалитет добијених резултата обезбедиће се примјеном одговарајућих хеометријских алата у свим фазама развоја и валидације новоразвијене методе. Како је хеометријски приступ описан у малом броју радова који се баве HILIC методом те ће и овим сегментом дати значајан научни допринос у хроматографској анализи амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата, као и у ширењу знања која се односе на овај тип хроматографије.

3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

На основу увида у рад кандидата, приложену документацију, биографију и библиографију, закључује се да кандидат мр сц. фарм. Ирена Касагић–Вујановић испуњава све прописане услове за одобрење теме за израду докторске дисертације у складу са важећим прописима Закона о Универзитету и како је предвиђено Статутом Универзитета у Бањој Луци. Кандидат је временом и након опсежног и детаљног прегледа литературе показао способност да јасно дефинише актуелни проблем и циљеве научног истраживања, да влада дизајном истраживања и избором методологије научно–истраживачког рада. Чланови Комисије сматрају да постоје одговарајући научни и стручни услови да кандидат може успјешно реализовати све постављене захтјеве везане за израду докторске дисертације и добити поуздане и значајне резултате, те га због тога сматра квалификованом за израду докторске дисертације.

МИШЉЕЊЕ О ПРЕДЛОЖЕНОЈ ТЕМИ

Предложена тема је научно и стручно оправдана, недовољно је истражена и веома занимљива са научне тачке гледишта, као и са аспекта могућности примјене у фармацеутским анализама, али и клиничке примјене. Наведена метода испитивања представља ефикасну, једноставну и примјенљиву методу за анализу амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата, било појединачно или у смјеси, која ће омогућити добијање поузданих и валидних резултата. Истраживање у оквиру ове докторске дисертације је једним дијелом наставак рада кандидата у оквиру научно–истраживачког рада из области аналитике лијекова.

ПРИЈЕДЛОГ СА ОБРАЗЛОЖЕНОМ ОЦЈЕНОМ ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА

Приједлог теме докторске дисертације мр сц. фарм. Ирене Касагић–Вујановић под називом “Хеометријска анализа хроматографског понашања амлодипин-бесилата и бисопролол-фумарата у течној хроматографији хидрофилних интеракција” задовољава све критеријуме за пријаву докторске дисертације. Чланови Комисије упућују позитивну оцјену Наставно–научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци и са задовољством предлажу да се позитивна оцјена прихвати и одобри тема, те покрене даљи поступак израде докторске дисертације мр сц. фарм. Ирене Касагић–Вујановић.

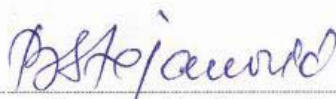
ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ



1. **Доц. др Дијана Јелић**,
ужа научна област Физичка хемија, Универзитет у
Бањој Луци – Медицински факултет,
предсједник Комисије



2. **Проф. др Дарко Ивановић**, редовни професор,
ужа научна област Аналитика лекова, Универзитет у
Београду – Фармацеутски факултет, ментор



3. **Доц. др Биљана Стојановић**,
ужа научна област Аналитика лекова, Универзитет у
Београду – Фармацеутски факултет, коментор

Бања Лука, 30. 06. 2014.