

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ–ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА
КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ**

Београд, 6.7.2023.

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду–Фармацеутског факултета, одржаној 22.6.2023. године, донета је Одлука број 1636/2 којом су именовани чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата маг. фарм. Јоване Крмар, под насловом:

„Предвиђање ретенционог и јонизационог понашања одабраних анализа у систему мицеларне течне хроматографије и масене спектрометрије применом алгоритама машинског учења“

Ментор:

др сц. Биљана Оташевић, ванр. проф, Универзитет у Београду–Фармацеутски факултет

Комисија у саставу:

1. Др сц. Ана Протић, ванредни професор, Универзитет у Београду–Фармацеутски факултет
2. Др сц. Мира Зечевић, редовни професор, Универзитет у Београду–Фармацеутски факултет
3. Др Милан Вукићевић, ванредни професор, Универзитет у Београду–Факултет организационих наука
4. Др Љиљана Толић Стојадиновић, научни сарадник, Иновациони Центар Технолошко-металуршког факултета у Београду
5. Др сц. Невена Ђајић, научни сарадник, *Alchemy Cloud, Inc.*, Нови Сад, Србија

прегледала је приложену дисертацију и подноси Наставно-научном већу Универзитета у Београду–Фармацеутског факултета следећи извештај:

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидата маг. фарм. Јоване Крмар под називом „**Предвиђање ретенционог и јонизационог понашања одабраних анализа у систему мицеларне течне хроматографије и масене спектрометрије применом алгоритама машинског учења**“ написана је на 120 страна са прилозима, у складу са упутством за обликовање докторске дисертације која се брани на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 212). Дисертација је организована у седам поглавља: 1. Увод (31 страна), 2. Циљеви истраживања (2 стране), 3. Резултати (50 страна), 4. Дискусија (10 страна), 5. Закључак (3 стране), 6. Литература (16 страна са 233 литературна навода) и 7. Прилози (8 страна). На основу члана 23. став 3, Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 191/2016, 212/2019, 215/2020, 217/2020, 228/21, 230/21 и 241/22), односно, на основу члана 10. став 4. Правилника о докторским академским студијама Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, од 17.6.2021. године, као и Одлуком о Изменама и допунама овог правилника од 19.5.2022. ова докторска дисертација конципирана је као компилација објављених научних радова, који представљају тематску целину. За докторску дисертацију овог типа, неопходан је услов да садржи најмање три научна рада из категорија М21, М22 или М23, при чему најмање један рад мора бити из категорије М21 или М22, као и да кандидат мора обавезно бити први аутор најмање три рада, од којих је бар један из категорије М21 или М22. Чланови Комисије потврђују да су сви наведени услови за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата маг. фарм. Јоване Крмар испуњени.

Дисертација је написана јасним и прегледним стилем и у Уводу садржи девет графичких приказа и једну табелу. На почетку докторске дисертације приложени су сажетци на српском и енглеском језику, информације о ментору и члановима комисије за одбрану докторске дисертације, са предвиђеним местом за њихов потпис и датум одбране, као и садржај. На крају дисертације, налазе се одговарајући прилози докторској дисертацији: списак публикованих и саопштених радова који чине део докторске дисертације, кратка биографија кандидата, као и потписане изјаве кандидата о ауторству, истовестности штампане и електронске дисертације и коришћењу докторске дисертације.

- У **уводном поглављу** представљена су досадашња научна сазнања и приступи у вези са различитим истраживачким сегментима обухваћеним овом докторском дисертацијом. Прво је потреба за предвиђањем ретенционог, односно, јонизационог понашања једињења у одабраним аналитичким окружењима објашњена у дуалном (механистичком и прагматичном) маниру. С тим у вези, у првом делу увода представљени су традиционални и савремени приступи у предвиђању аналитичких својстава (понашања) једињења од интереса, уз посебан осврт на статистичке моделе. У оквиру дела посвећеног статистичким моделима, представљен је концепт експерименталног дизајна (енг. *design of experiments*,

DoE) уз дефинисање термина од значаја, попут, фактора, факторских нивоа и врста скрининг, односно, дизајна површине одговора (енг. *response surface methodology*, RSM). Такође, у текст је уведен приступ заснован на квантитативном односу структуре и својства (енг. *quantitative structure–property relationship*, QSPR) и његов специјални случај квантитативног односа структуре и ретенције (енг. *quantitative structure–retention relationship*, QSRR). Анатомија QSPR методологије детаљно је представљена у светлу молекулских дескриптора, као конститутивних јединица QSPR образаца, техника селекције дескриптора, одабира трансформације одговора, те техника изградње предиктивних модела. Посебна пажња посвећена је напредним техникама изградње QSPR модела – алгоритмима машинског учења (енг. *machine learning algorithms*, MLA), као и процесима интерне, односно, екстерне валидације, кроз које се евалуира поузданост примене развијених модела у пракси. Такође, наведена је савремена тенденција у предвиђању аналитичког понашања једињења од интереса која подразумева комбиновање DoE и QSPR методологије у оквиру приступа познатог као мешовито/проширено QSPR моделовање (енг. *mixed modelling*). У другом делу уводног поглавља подробно су приказане фундаменталне основе три аналитичке технике – мицеларне течне хроматографије (енг. *micellar liquid chromatography*, MLC), течне хроматографије спрегнуте са електроспреј јонизацијом/масеном спектрометријом (енг. *liquid chromatography–electrospray ionization/mass spectrometry*, LC–ESI/MS) и хемијске јонизације под атмосферским притиском/масене спектрометрије (енг. *atmospheric pressure chemical ionization/mass spectrometry*, APCI/MS), чији су системи одабрани за практична и фундаментална проучавања. Након сваког представљања основних принципа датих техника, по једно потпоглавље посвећено је моделовању специфичног понашања које је до сада спроведено у датим системима. С тим у вези, сумирани су предиктори који су употребљени у релевантним студијама, начин на који су исти бирани, односно, технике које су употребљене за довођење предиктора у математичку везу са одговором од интереса.

- **Циљеви истраживања** ове докторске дисертације конципирани су као општи (главни), односно, специфични циљеви. Јасно су дефинисани и реалистични. Специфични циљеви су квантитативно исказани (мерљиви). Општи циљ дисертације био је предвиђање MLC ретенционог понашања постављањем математичких модела који као предикторе користе молекулске дескрипторе и експерименталне факторе. За ту сврху, циљ је био развити 48 модела комбиновањем осам MLA и шест техника селекција независно променљивих варијабли (атрибута) за описивање ретенције анализата ($\log k$) у Вrij L23-посредованом хибридном MLC окружењу. Од великог броја конструисаних модела, циљ је био изабрати најадекватнији модел међусобним упоређивањем њихових предиктивних перформанси ($RMSECV$, Q^2 , $RMSEP$, Q_{ext}^2), а затим даље искористити исти за тумачење структурних карактеристика анализата (атипичног антипсихотика арипипразола и његових нечистоћа) и експерименталних фактора са највећим доприносом посматраном хроматографском понашању.

Додатно, циљ предложене дисертације био је предвиђање интензитета сигнала структурно

сродних једињења у систематично описаном експерименталном LC–ESI/MS, односно, APC/MS простору. С тим у вези, за сваки од ова два конкретна система, циљ је био развити посебан *mixed* модел применом алгоритма градијентног појачавања (eng. *gradient boosted trees*, GBT), који је по тачности доследно међу најбољим MLA методама за решавање различитих проблема. Придружени циљ био је и евалуирање стварне способности предвиђања (RMSEP, Q_{ext}^2) интензитета сигнала протонованих молекула анализата од стране развијених модела употребом скупа података за тестирање (који није коришћен при учењу модела), односно, идентификовање најзначајнијих фактора и њихових интеракција по јонизационо понашање анализата.

Поглавље **Резултати** подељено је у три целине, при чему се свака целина (потпоглавље) односи на један публикован рад са дозволом за пренос ауторских права од издавача у чијем је часопису научни рад објављен. У Резултатима дисертације налазе се објављени научни радови кандидата који се у потпуности подударају са радовима који се налазе на Интернет страницама:

1. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461146>
2. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115422>
3. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2022.104554>

- **Дискусија** је конципирана као свеобухватна анализа добијених резултата са посебним критичким освртом на резултате и закључке сличних студија доступних у литератури.
- У **Закључку** су по ставкама сумирани најважнији закључци који произилазе из резултата истраживања, а који на адекватан начин одговарају на постављене опште и специфичне циљеве ове докторске дисертације.
- У поглављу **Литература** наведено је 233 референце, од чега 91 референца из Увода и Дискусије и 142 референце из публикованих научних радова.

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У складу са експерименталним планом и постављеним циљевима, резултати истраживања ове докторске дисертације приказани су у оквиру три целине.

У првом делу докторске дисертације *mixed* QSRR студија спроведена је ради предвиђања фактора задржавања ($\log k$) у одређеном експерименталном MLC простору. Димензије (eng. *dimensions*, D) експерименталног простора дефинисане су у складу са резултатима 2^{5-2} скрининг фракционалног факторског дизајна (eng. *fractional factorial design*, FrFD). Скрининг FrFD дизајн одвојио је статистички значајне експерименталне факторе (концентрацију Brij L23 сурфактанта, удео ацетонитрила у мобилној фази и рН водене фазе) од незначајних фактора (температуре колоне и брзине протока мобилне фазе). Фактори идентификовани као значајни

даље су варирани применом *Box-Behnken* дизајна у оквиру одређених опсега, како би експериментални простор био описан на систематичан начин. У датом 3 D простору, развијено је 48 QSRR модела коришћењем осам различитих алгоритама машинског учења: линеарна регресија (енг. *linear regression*, LR), гребена регресија (енг. *ridge regression*), линеарна регресија са L1 регуларизацијом (енг. *LASSO regression*), метод потпорних вектора за регресију (енг. *support vector regression*, SVR), вештачке неуронске мреже (енг. *artificial neural networks*, ANN), алгоритама случајне шуме (енг. *random forest*, RF), алгоритама k најближих суседа (енг. *k-nearest neighbours*, k -NN) и GBT. Вредности специфичних хиперпараметара оптимизоване су за сваки од коришћених алгоритама. Резултати унакрсне и екстерне валидације показали су да предиктивне перформансе модела не зависе од шест употребљених техника претселекције варијабли: LR, анализе главних компоненти (енг. *principal component analysis*, PCA), ненегативне матричне декомпозиције (енг. *non-negative matrix factorization*, NMF), метода заједничких информација (енг. *mutual information*, MI), селекције заснована на рангирању варијабли (енг. *ReliefF*) и F-регресије (енг. *F-regression*). Различити регресиони алгоритми показали су различите способности у учењу образаца у подацима, при чему су модели засновани на GBT, SVR и RF алгоритмима постигли најбоље резултате. У овој студији, експериментални фактори и молекулски дескриптори идентификовани су као значајни од стране интерпретабилних модела. На основу тежина додељених атрибутима, као кључни фактори по ретенционо понашање анализата препознати су: дескриптори који носе информацију о стерним факторима, маси анализата и дипол-дипол интеракцијама, односно, удео ацетонитрила (ACN) у мобилној фази и концентрација Brij L23 сурфактанта.

У другом делу докторске дисертације утицај свих релевантних ентитета на логаритамски трансформисан LC-ESI/MS сигнал одговора арипипразола и његових нечистоћа испитан је уз помоћ GBT-QSPR приступа. Од великог броја израчунатих молекулских дескриптора и експерименталних фактора, најзначајнији су изабрани уз помоћ генетског алгоритма (енг. *genetic algorithm*, GA). Релевантност QSPR образаца проучавана је у експерименталном простору од седам димензија. Димензије и опсези простора укључивали су: рН вредност воденог раствора (3,0–8,2), садржај метанола (60–75%, v/v), проток мобилне фазе (400–500 $\mu\text{L}/\text{min}$), температуру капиларе (200–400 $^{\circ}\text{C}$), напон распршивања (2,5–5,0 kV), проток гаса за распршивање (12–52 AU) и проток помоћног гаса (3–21 AU). Дате димензије одабране су након тумачења резултата *Plackett-Burman* скрининг дизајна и матрице преклапања главних фактора и факторских интеракција у овом дизајну. Експериментални простор описан је варирањем наведених фактора (у специфичним опсезима) према плану *Box-Behnken* дизајна. Резултати унакрсне валидације показали су да оптимизовани модел има адекватну способност предвиђања циљне променљиве сходно ниским RMSECV ((1,42 \pm 0,31)%) и високим Q^2 вредностима ((97,10 \pm 1,30)%). Модел је такође показао добре перформансе на екстерном тест скупу са Q^2_{ext} од 96,48% и RMSEP од 1,57%. Постигнута тачност предвиђања развијеног QSPR модела је довољна за одређивање полазних тачака за развој LC-ESI/MS метода у истраженом хемијском простору. Тумачење атрибута са највећим доприносом предвиђању, открило је да су физичко-хемијске карактеристике анализата попут интрамолекулских електронских ефеката и молекулске величине кључне по LC-ESI/MS интензитет одговора. Да би се постигла адекватност предвиђања, било је неопходно модел проширити експерименталним факторима.

Температура капиларе и напон распршивања истакли су се као најзначајнији експериментални предиктори јонизационог понашања анализата у проучаваном систему.

У трећем делу дисертације *mixed* QSPR моделовање спроведено је за потребе предвиђања интензитета АРСИ/МС сигнала. GBT-QSPR модел оригинално је развијен на основу АРСИ/МС података који су прикупљени за осам структурно сличних једињења (арипипразола, бифепрунокса, рисперидона, зипрасидона и његове три нечистоће, односно, сулпирида) подвргнутим 41 различитом експерименталном услову. Експериментални простор је дизајниран уз помоћ варирања протока растварача (200–700 $\mu\text{L}/\text{min}$), температуре испаривача (350–450°C), садржаја органског растварача (50–90 %; v/v), притиска гаса за распршивање (31–45 AU) и струје прањене короне (5–10 μA) у наведеним опсезима према плану *Box-Behnken* дизајна. Поузданост примене GBT-QSPR модела процењена је путем 10-струке унакрсне валидације, односно, екстерне валидације. Развијени мешовити модел имао је задовољавајући квалитет у погледу високих Q^2 вредности ((96,30 \pm 1,20)%) и ниских RMSECV вредности ((6,49 \pm 0,86)%). Додатно, вредности мера Q_{ext}^2 (97,10%) и RMSEP (5,98%), демонстрирале су адекватне предиктивне перформансе модела над непознатим подацима. Конзистентност резултата унакрсне и екстерне валидације указала је да развијени модел не пати од феномена претренираности. Оптимизовани GBT алгоритам искоришћен је за идентификацију атрибута с највећим доприносом предвиђању циљне варијабле, те за интерпретацију њихових значења. Највећи значај молекулског дескриптора P_VSA_LogP_6 открио је јаку везу између интензитета АРСИ сигнала и липофилности анализата, док је висок ранг nO (број атома кисеоника) и nCl (број атома хлора) дескриптора указао да су електронски-специфичне карактеристике анализата посебно релевантне за генерисање прањеног сигнала. Са друге стране, важни експериментални фактори указали су првенствено на важност ефикасног испаравања растварача. Мањи значај других експерименталних фактора нагласио је робусност АРСИ технике. Ипак, будући да су и ови параметри укључени у модел, њихова фина оптимизација је неизоставна уколико је потребна максимална осетљивост анализе. Визуелна инспекција успостављених веза између варијабли побољшала је интерпретабилност GBT-QSPR модела. Чињеница да су и молекулски дескриптори и експериментални параметри укључени у модел задовољавајућих предиктивних перформанси оправдавала је примену мешовитог моделовања.

3. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Последњих година присутна је експанзија истраживања посвећених предвиђању ретенционог/јонизационог понашања модела једињења применом различитих *in silico* алата [1–3]. Моделовање ретенционог/јонизационог понашања у научној пракси има различите циљеве, како фундаменталне тако и практичне. Суштина је да се тежи дубљем разумевању процеса задржавања/јонизације идентификацијом кључних фактора и њихових утицаја и/или предвиђању понашања одређених једињења, а затим коришћењу тих предвиђања за оптимизацију експерименталних услова. У литератури, аутори најчешће јасно раздвајају поменуте циљеве и у вези са тим приступају одабиру улазних варијабли модела, односно, регресионих техника [3].

1. У првом делу Резултата докторске дисертације приказани су резултати *mixed QSRR* студије спроведене у MLC систему одабраном за практична и фундаментална проучавања

Хибридна MLC представља посебно користан реверзно-фазни LC модалитет који обезбеђује ефикасну, изократску анализу једињења различите хидрофобности (и/или наелектрисања) уз додатак малих количина органског растварача. Придружена комплексност датих аналитичких система није умањила истраживачки интерес за MLC технику, о чему сведочи број оригиналних научних радова посвећених овој тематици. Наиме, у периоду од 2013. до 2023. године на *WoS* платформи пронађено је чак 252 рада из области аналитике лекова, а који су укључивали MLC методе.

С циљем упрошћеног развоја метода и бољег разумевања ових система, до сада су у релевантној литератури бројни модели предложени за предвиђање MLC ретенционог понашања. У већини предложених теоријских приступа, међутим, успостављена је релативно једноставна веза између ретенционих параметара и експерименталних фактора. Рани модели, који су се базирали на теоријским једначинама, описивали су хиперболичну зависност ретенционог фактора од мицеларне концентрације сурфактанта [4–7]. Такође, моделован је утицај промене садржаја органског модификатора у мобилној фази на ретенционо понашање анализата у MLC системима [8]. Касније, моделовање задржавања у хибридном MLC систему изведено је по емпиријском и механистичком основу [7]. Последњих година, хеометријске технике постале су популарне у предвиђању ретенционог фактора и оптимизацији MLC метода. Примена RSM дизајна омогућила је унапређење квалитета сепарације у MLC системима, оптимизацијом фактора попут концентрације сурфактанта, врсте и запреминског процента органског растварача, односно, садржаја адитива [9, 10]. Успостављање QSRR образаца у једној тачки експерименталног простора такође је описано у референци [11]. Као изузетак, недавно је представљен модел који објашњава хроматографско понашање антрахинонских деривата у контексту њихових дивергентних структурних карактеристика и варирања параметра (хидрофобности) мобилних фаза са мицеларном компонентом [12].

У оквиру ове докторске дисертације утицај структурних карактеристика модел једињења (атипичног антипсихотика арипипразола и његових процесних нечистоћа, односно,

деградационих производа) испитиван је у 3 D експерименталном простору. Експериментални простор дефинисан је систематичним варирањем статистички значајних фактора применом *Box-Behnken* дизајна. У периоду када је кандидаткиња објавила QSRR студију проширену експерименталним параметрима, ни једна слична студија која се бавила квантитативним односом структуре и MLC ретенције анализата у одређеном експерименталном простору није била спроведена. Такође, ни једна студија није испитала успешност примене различитих MLA за проучавање образаца садржаних у MLC подацима. Модели задовољавајућих перформанси, засновани на GBT и RF алгоритмима, указали су на значај експерименталних параметара и структурних карактеристика по посматрано ретенционо понашање анализата. Идентификован значај концентрације сурфактанта и запреминског удела ацетонитрила у мобилној фази у складу је са ранијим литературним налазима [13]. Улога сурфактанта у MLC системима одговара улози коју органски модификатор има у класичној RP-HPLC. Са друге стране, додавање органског растварача у мицеларну мобилну фазу утиче на ретенционо понашање путем: а) смањења поларитета мобилне фазе, б) редуковања броја мономера сурфактанта адсорбованих на стационарној фази услед конкуренције за иста места везивања [7, 14] и ц) модификовања структуре мицела, тј. промене вредности мицеларних параметара – критичне мицеларне концентрације и броја агрегираних мономера, а што је праћено смањењем везујућег капацитета мицела [15]. Мања значајност рН параметра по хроматографско задржавање анализата у складу је са хипотезом да се у MLC системима са нејонским сурфактантом ретенција одвија доминантно под утицајем хидрофобних интеракција [7]. Стерни фактори, који су такође идентификовани као значајни, претходно су пријављени као главне детерминанте MLC ретенције у реф. [16-20]. Такође, ови налази слажу се са студијом *Torres-Lapasio* и сарадника [21], где је закључено да одсуство дескриптора који описују стерне интеракције представља један од главних разлога за нетачност предвиђања MLC задржавања од стране Абрахамовог модела.

2. У другом делу Резултата докторске дисертације приказани су резултати *mixed* QSPR студије спроведене у LC-ESI/MS систему одабраном за практична и фундаментална проучавања

Савремена аналитика лекова, као и све области научних истраживања која се баве анализом активних фармацеутских супстанци и готових производа, захтевају коришћење моћних сепарационих техника у комбинацији са осетљивим начинима детекције. Прегледом литературе утврђено је да је LC-ESI/MS најпопуларнија платформа у датом домену [3, 22, 23]. Насупрот фреквентности употребе, проактивно разумевање везе између интензитета одговора/одзива и разних фактора и даље изостаје. У литератури се може наћи неколико приступа истраживању везе између интензитета LC-ESI/MS одговора и молекулских дескриптора, односно, експерименталних фактора [22-24].

У оквиру фундаменталних истраживања, улазне варијабле модела доминантно су биране да буду лако разумљиве, тј. интерпретабилне с физичко-хемијског аспекта. Молекулски дескриптори бирани су унапред, на основу постојећих знања о начину одвијања ESI јонизације једињења, односно, интуицији практичара. У вези са тим, разлике у ESI одзиву приписане су углавном разликама у базности анализата у раствору, афинитету анализата ка протону у гасовитој фази [25], неполарној површини молекула [26], величини молекула [27] и др. Арбитрарности

приступа допринело је и фаворизовање изградње једноставних математичких модела, а у циљу њиховог лакшег тумачења. У светлу тога, прегледом литературе уочено је преферирање употребе метода као што је MLR [27, 28], иако је утицај фактора у стварности комплекснији од оног који ова метода претпоставља [3]. С обзиром на потребу за поузданим разумевањем процеса јонизације и тачним предвиђањем циљаног својства, недавно је акценат стављен на примену напреднијих техника за изградњу модела. У том смислу, најзаступљеније технике постале су SVR, RF, *Ridge* и Lasso регресија [28–30]. С наведеним разматрањима у вези, у оквиру другог дела докторске дисертације, *mixed* QSPR модел развијен је применом GBT алгоритма који је доследно један од најбољих метода за решавања различитих проблема, а који до момента објављивања одговарајуће студије није био употребљен за дату намену. Такође, у модел су уврштени они атрибути које је GA препознао као значајне за посматрани проблем. У већини објављених QSPR студија, одзив инструмента забележен је при непромењеној поставци експерименталних параметара. Модели који на основу молекулских дескриптора предвиђају интензитет сигнала протонаних молекула у LC–ESI/MS експерименталном простору предложени су ексклузивно у реф. [22, 30]. Међутим, у реф. [22], техника моделовања, молекулски дескриптори и LC фактори су унапред одабрани, док је у реф. [30] вариран једино састав мобилне фазе. У *mixed* QSPR студији спроведеној у одабраном LC–ESI/MS систему, седам експерименталних фактора варирано је према плану *Box–Behnken* дизајна, како би се радни домен описао на систематичан начин, односно, како би се обезбедили подаци високог квалитета за MLA моделовање. Из различито дизајнираног састава мобилне фазе, произашле су њихове другачије карактеристике које су такође први пут посматране као предиктори јонизационог понашања. Захваљујући израчунавању релативне важности сваког појединачног атрибута, откривено је да једињења са већим бројем атома хлора у структури (nCl), односно, нижим процентуалним уделом атома кисеоника (O%) и већом молекулском масом (MW) генерално дају интензивније LC–ESI/MS одзиве. Модел је додатно нагласио тесну везу између LC–ESI/MS понашања и молекулске масе једињења, 3 D геометрије и расподеле густине наелектрисања. Откриће о утицају поларизабилности и молекулске масе на генерисање ESI/MS одзива у позитивном режиму рада подржано је од стране других истраживачких група [31–34], чиме је, између осталог, потврђена валидност предложеног модела. Предложени GBT модел је такође идентификовао температуру капиларе и напон распршивања као значајне по посматрани одзив у LC–ESI/MS аналитичком систему. Потреба за фином оптимизацијом ових инструменталних параметара раније је наглашена у реф. [24].

3. У трећем делу Резултата докторске дисертације приказани су резултати *mixed* QSPR студије спроведене у APCI/MS систему одабраном за практична и фундаментална проучавања

Једно од првих истраживања квантитативног односа структуре једињења и њиховог APCI јонизационог понашања спроведено је од стране *Caetano*-а и сарадника [35]. У датој студији, аутори су користили велики скуп *in silico* дескриптора и применили различите статистичке алате како би предвидели APCI одговор за одређену групу једињења. Резултати су открили да су 2 D својства анализата од виталног значаја за објашњавање APCI понашања, при чему се посебно издвојила Ван дер Валсова запремина као најзначајнија молекулска карактеристика. Међутим,

ни једна до сада спроведена студија није пројектовала QSPR закључке у експериментални простор. Тиме су исти значајно поједностављени, будући да је познато да већа брзина протока примењеног растварача позитивно утиче на одзив сигнала, односно, да промене у саставу елуента доводе до значајних промена у саставу реагујућих јона и, самим тим, до одговора [36].

У оквиру ове докторске дисертације испитиван је утицај структурних карактеристика модел једињења по њихово АРСИ јонизационо понашање у 5 D експерименталном простору, дефинисаним према *Vox-Behnken* дизајну. До момента објављивања QSPR студије проширене експерименталним факторима, ни једна слична студија која се бавила предвиђањем интензитета АРСИ/MS сигнала у хемијском и експерименталном простору није била спроведена. У вези са обимним скупом улазних варијанти који је застао након иницијалне обраде истих, за развој QSPR модела је коришћен GBT алгоритам. Овај алгоритам аутоматски генерише тежине атрибута као део процеса развоја модела (врста имплицитне технике селекције атрибута) и никада до сада није био примењен за потребе предвиђања циљне променљиве. На основу задовољавајућих перформанси и прихватљивог изгледа графикана резидуала, GBT-QSPR модел је оцењен као користан алат за механичко тумачење АРСИ/MS јонизационог понашања. У светлу тога, интерпретирано је да најзначајнији молекулски дескриптор P_VSA_LogP_6 кодира величину молекулских фрагмената за хидрофобне интеракције. Поред тога, број атома кисеоника и број атома хлора садрже информације о величини и поларизабилности молекула. Интересантно је упоредити ове резултате са резултатима студије дате у реф. [37]. Наиме, *Rebane* и сарадници утврдили су да степен АРСИ јонизације у позитивном режиму рада јонског извора позитивно корелише са WANS дескриптором, log P дескриптором, молекулском запремином и параметром поларизабилности. Иако између ове две студије постоје разлике у погледу циљне променљиве, технике моделовања, анализата и самих дескриптора, закључци су слични. Обе студије сугеришу да веће и хидрофобне супстанце дају интензивнији АРСИ/MS одговор, док једињења са израженим капацитетом за формирање водоничних веза дају слабији одговор. Такође, обе студије истичу значај поларизабилности молекула анализата. Чињеница да АРСИ „преферира“ хидрофобне анализате вероватно је повезана са њиховим десорптивним карактеристикама. То јест, што је већа неполарна површина молекулских јона, то је већа њихова тенденција да избегну водену фазу и да се концентришу на течност/гас граници капљица. Ефикасна десорпција је неопходна да би се генерисао задовољавајући интензитет сигнала [38, 39]. Поменути резултати који су у складу са налазима других истраживачких група, додатно потврђују валидност предложеног *mixed* QSPR модела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haddad PR, Taraji M, Szücs R. Prediction of Analyte Retention Time in Liquid Chromatography. *Analytical Chemistry*. 2020 Oct 21;93(1):228–56. doi:10.1021/acs.analchem.0c04190
2. Amos RIJ, Haddad PR, Szucs R, Dolan JW, Pohl CA. Molecular Modeling and Prediction Accuracy in Quantitative Structure-Retention Relationship Calculations for Chromatography. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2018 Aug;105:352–9. doi: 10.1016/j.trac.2018.05.019
3. Liigand P, Liigand J, Kaupmees K, Kruve A. 30 Years of research on ESI/MS response: Trends, contradictions and applications. *Analytica Chimica Acta*. 2021 Apr;1152:238117. doi: 10.1016/j.aca.2020.11.049

4. Armstrong DW, Nome F. Partitioning Behavior of Solutes Eluted with Micellar Mobile Phases in Liquid Chromatography. *Analytical Chemistry*. 1981 Sep 1;53(11):1662–6. doi: 10.1021/ac00234a026
5. Arunyanart M, Cline Love LJ. Model for Micellar Effects on Liquid Chromatography Capacity Factors and for Determination of Micelle-Solute Equilibrium Constants. *Analytical Chemistry*. 1984 Aug 1;56(9):1557–61. doi: 10.1021/ac00273a005
6. Foley JP. Critical compilation of solute-micelle binding constants and related parameters from micellar liquid chromatographic measurements. *Analytica Chimica Acta*. 1990;231:237–47. doi: 10.1016/S0003-2670(00)86422-3
7. Ruíz-Angel MJ, Carda-Broch S, Torres-Lapasio JR, García-Alvarez-Coque MC. Retention mechanisms in micellar liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*. 2009 Mar 6;1216(10):1798–814. doi: 10.1016/j.chroma.2008.09.053
8. Khaledi MG, Strasters JK, Rodgers AH, Breyer ED. Simultaneous Enhancement of Separation Selectivity and Solvent Strength in Reversed-Phase Liquid Chromatography Using Micelles in Hydro-Organic Solvents. *Analytical Chemistry*. 1990 Jan 15;62(2):130–6. doi: 10.1021/ac00201a009
9. Ramezani AM, Yousefinejad S, Nazifi M, Absalan G. Response surface approach for isocratic separation of some natural anthraquinone dyes by micellar liquid chromatography. *Journal of Molecular Liquids*. 2017 Sep 1;242:1058–65. doi: 10.1016/j.molliq.2017.07.090
10. Otašević B, Šljivić J, Protić A, Maljurić N, Malenović A, Zečević M. Comparison of AQbD and grid point search methodology in the development of micellar HPLC method for the analysis of cilazapril and hydrochlorothiazide dosage form stability. *Microchemical Journal*. 2019 Mar;145:655–63. doi: 10.1016/j.microc.2018.11.033
11. Mutelet F, Rogalski M, Guermouche MH. Micellar Liquid Chromatography of Polyaromatic Hydrocarbons Using anionic, cationic, and Nonionic surfactants: Armstrong model, LSER Interpretation. *Chromatographia*. 2003 May;57(9-10):605–10. doi: 10.1007/BF02491736
12. Ramezani AM, Yousefinejad S, Shahsavari A, Mohajeri A, Absalan G. Quantitative structure-retention relationship for chromatographic behaviour of anthraquinone derivatives through considering organic modifier features in micellar liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*. 2019 Aug 16;1599:46–54. doi: 10.1016/j.chroma.2019.03.063
13. García-Alvarez-Coque MC, Torres-Lapasio JR, Baeza-Baeza JJ. Modelling of retention behaviour of solutes in micellar liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*. 1997 Sep;780(1-2):129–48. doi: 10.1016/S0021-9673(97)00051-4
14. Borgerding MF, Hinze WL, Stafford LD, Fulp GW, Hamlin WM. Investigations of stationary phase modification by the mobile phase surfactant in micellar liquid chromatography. *Analytical Chemistry*. 1989 Jul 1;61(13):1353–8. doi: 10.1021/ac00188a011
15. Goronja J, Erić S, Malenović A. Identification of the factors affecting the retention of weak acid solutes in hybrid micellar systems with cetyltrimethylammonium bromide. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2019 Jan 20;42(1-2). doi: 10.1080/10826076.2019.1584568
16. García-Alvarez-Coque MC, Ruiz-Angel MJ, Carda-Broch S. Micellar Liquid Chromatography: Fundamentals. In: Anderson J, Berthod A, Pino V, Stalcup AM, editors. *Analytical Separation Science*. Wiley Online Library; 2015. p. 371–406.
17. Dong Y, Li N, An Q, Lu N. A Novel Nonionic Micellar Liquid Chromatographic Method for Simultaneous Determination of Pseudoephedrine, Paracetamol, and Chlorpheniramine in Cold Compound Preparations. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2014 Oct 10;38(2):251–8. doi: 10.1080/10826076.2014.903850

18. Martín-Biosca Y, Molero-Monfort M, Sagrado S, Villanueva-Camañas R.M, Medina-Hernández M.J. Development of predictive retention-activity relationship models of barbiturates by micellar liquid chromatography. *Quantitative Structure-Activity Relationships*. 2000 Jun;19(3):247–256.
19. Martín-Biosca Y, Escuder-Gilabert L, Marina ML, Sagrado S, Villanueva-Camañas RM, Medina-Hernández MJ. Quantitative retention- and migration-toxicity relationships of phenoxy acid herbicides in micellar liquid chromatography and micellar electrokinetic chromatography. *Analytica Chimica Acta*. 2001 Sep;443(2):191–203. doi: 10.1016/S0003-2670(01)01208-9.
20. Sobańska AW, Brzezińska E. Application of planar and column micellar liquid chromatography to the prediction of physicochemical properties and biological activity of compounds. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2019 Apr 4;42(9-10):227–37. doi: 10.1080/10826076.2019.1585614
21. Torres-Lapasio JR, Ruíz-Angel MJ, García-Alvarez-Coque MC, Abraham MH. Micellar versus hydro-organic reversed-phase liquid chromatography: A solvation parameter-based perspective. *Journal of Chromatography A*. 2008 Feb 1;1182(2):176–96. doi: 10.1016/j.chroma.2008.01.010
22. Golubović J, Birkemeyer C, Protić A, Otašević B, Zečević M. Structure–response relationship in electrospray ionization-mass spectrometry of sartans by artificial neural networks. *Journal of Chromatography A*. 2016 Mar;1438:123–32. doi: 10.1016/j.chroma.2016.02.021
23. Szekely G, Henriques B, Gil M, Alvarez CA. Experimental design for the optimization and robustness testing of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the trace analysis of the potentially genotoxic 1,3-diisopropylurea. *Drug Testing and Analysis*. 2013 Nov 15;6(9):898–908. doi: 10.1002/dta.1583
24. Raji MA, Schug KA. Chemometric study of the influence of instrumental parameters on ESI-MS analyte response using full factorial design. *International Journal of Mass Spectrometry*. 2009 Jan;279(2-3):100–6. doi: 10.1016/j.ijms.2008.10.013
25. Ehrmann BM, Henriksen T, Cech NB. Relative importance of basicity in the gas phase and in solution for determining selectivity in electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 2008 May 1;19(5):719–28. doi: 10.1016/j.jasms.2008.01.003
26. Cech NB, Enke CG. Relating Electrospray Ionization Response to Nonpolar Character of Small Peptides. *Analytical Chemistry*. 2000 May 23;72(13):2717–23. doi: 10.1021/ac9914869
27. Chalcraft KR, Lee R, Mills C, Britz-McKibbin P. Virtual Quantification of Metabolites by Capillary Electrophoresis-Electrospray Ionization-Mass Spectrometry: Predicting Ionization Efficiency Without Chemical Standards. *Analytical Chemistry*. 2009 Mar 10;81(7):2506–15. doi: 10.1021/ac802272u
28. Raji MA, Fryčák P, Temiyasathit C, Kim SB, Mavromaras G, Ahn JM., et al. Using multivariate statistical methods to model the electrospray ionization response of GXG tripeptides based on multiple physicochemical parameters. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2009 Jun 15;23(14):2221–32. doi: 10.1002/rcm.4141
29. Miyamoto K, Mizuno H, Sugiyama E, Toyo’oka T, Todoroki K. Machine learning guided prediction of liquid chromatography–mass spectrometry ionization efficiency for genotoxic impurities in pharmaceutical products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021 Feb;194:113781. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113781
30. Liigand J, Wang T, Kellogg J, Smedsgaard J, Cech N, Kruve A. Quantification for non-targeted LC/MS screening without standard substances. *Scientific Reports*. 2020 Apr 2;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-62573-z
31. Nguyen TB, Nizkorodov SA, Laskin A, Laskin J. An approach toward quantification of organic compounds in complex environmental samples using high-resolution electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Methods*. 2013;5(1):72–80. doi: 10.1039/C2AY25682G.

32. Mandra VJ, Kouskoura MG, Markopoulou CK. Using the partial least squares method to model the electrospray ionization response produced by small pharmaceutical molecules in positive mode. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2015 Aug 13;29(18):1661–75. doi: 10.1002/rcm.7263
33. Oss M, Krueve A, Herodes K, Leito I. Electrospray Ionization Efficiency Scale of Organic Compounds. *Analytical Chemistry*. 2010 Mar 10;82(7):2865–72. doi: 10.1021/ac902856t
34. Hermans J, Ongay S, Markov V, Bischoff R. Physicochemical Parameters Affecting the Electrospray Ionization Efficiency of Amino Acids after Acylation. *Analytical Chemistry*. 2017 Aug 16;89(17):9159–66. doi: 10.1021/acs.analchem.7b01899
35. Caetano S, Decaestecker T, Put R, Daszykowski M, Van Bocxlaer J, Vander Heyden Y. Exploring and modelling the responses of electrospray and atmospheric pressure chemical ionization techniques based on molecular descriptors. *Analytica Chimica Acta*. 2005 Sep;550(1-2):92–106. doi: 10.1016/j.aca.2005.06.069
36. Kostianinen R, Kauppila TJ. Effect of eluent on the ionization process in liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2009 Jan;1216(4):685–99. doi: 10.1016/j.chroma.2008.08.095
37. Rebane R, Krueve A, Liigand P, Liigand J, Herodes K, Leito I. Establishing Atmospheric Pressure Chemical Ionization Efficiency Scale. *Analytical Chemistry*. 2016 Mar 9;88(7):3435–9. doi: 10.1021/acs.analchem.5b04852
38. Asperger A, Efer J, Koal T, Engewald W. On the signal response of various pesticides in electrospray and atmospheric pressure chemical ionization depending on the flow-rate of eluent applied in liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2001 Dec 1;937(1-2):65–72. doi: 10.1016/S0021-9673(01)01296-1
39. Kiontke A, Billig S, Birkemeyer C. Response in Ambient Low Temperature Plasma Ionization Compared to Electrospray and Atmospheric Pressure Chemical Ionization for Mass Spectrometry. *International Journal of Analytical Chemistry*. 2018 Dec 18;2018:1–18. doi: 10.1155/2018/5647536

4. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

Из резултата докторске дисертације кандидата маг. фарм. Јоване Крмар објављена су три научна рада и седам саопштења са научних скупова штампаних у изводу. Конкретно, један рад је објављен у међународном часопису изузетне вредности (**M21a**)¹, један рад у врхунском међународном часопису (**M21**)², а један рад у истакнутом међународном часопису (**M22**)³. Од седам саопштења са научних скупова, пет су са међународних скупова штампаних у зборницима радова у облику кратког извода (**M34**), укључујући једно предавање по позиву (**M32**). Једно саопштење је усмено саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (**M62**).

¹ Часопис који је према IF2, односно IF5, рангиран у JCR у својој области наука међу првих 10% часописа

² Часопис који је према IF2, односно IF5, рангиран у JCR у својој области наука међу првих 10%–30% часописа

³ Часопис који је према IF2, односно IF5, рангиран у JCR у својој области наука међу првих 30%–60% часописа

Објављени научни радови у часописима међународног значаја

- 1) **Krmar J**, Stojadinović LT, Đurkić T, Protić A, Otašević B. Predicting liquid chromatography–electrospray ionization/mass spectrometry signal from the structure of model compounds and experimental factors; case study of aripiprazole and its impurities. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2023;233:115422. doi: 10.1016/j.jpba.2023.115422.
 - a. **Назив часописа:** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*
 - b. **Импакт фактор (2021):** 3,571
 - c. **Категорија:** M22
 - d. **Ранг часописа у области** *Chemistry, Analytical*: 32/87

- 2) **Krmar J**, Džigal M, Stojković J, Protić A, Otašević B. Gradient Boosted Tree model: A fast track tool for predicting the Atmospheric Pressure Chemical Ionization-Mass Spectrometry signal of antipsychotics based on molecular features and experimental settings. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2022;224:104554. doi: 10.1016/j.chemolab.2022.104554
 - a. **Назив часописа:** *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*
 - b. **Импакт фактор (2021):** 4,175
 - c. **Категорија:** M21a
 - d. **Ранг часописа у области** *Statistics & Probability*: 12/125

- 3) **Krmar J**, Vukićević M, Kovačević A, Protić A, Zečević M, Otašević B. Performance comparison of nonlinear and linear regression algorithms coupled with different attribute selection methods for Quantitative Structure-Retention Relationships modelling in micellar liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*. 2020;1623:461146. doi: 10.1016/j.chroma.2020.461146.
 - a. **Назив часописа:** *Journal of Chromatography A*
 - b. **Импакт фактор (2020):** 4,759
 - c. **Категорија:** M21
 - d. **Ранг часописа у области** *Chemistry, Analytical*: 17/87

Саопштења са научних скупова штампана у изводу⁴:

- 1) **Jovana Krmar**, Ljiljana Tolić Stojadinović, Milan Vukićević, Tatjana Đurkić, Ana Protić, Biljana Otašević. The modern age of chemometrics: What is the secret behind LC–ESI(+)/MS response generation? 12th International Symposium of Drug Analysis 32nd International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 11–14. septembar 2022. Mon, Belgija. (M34)
- 2) **Jovana Krmar**, Ana Protić, Nevena Maljurić, Mira Zečević, Biljana Otašević. Predicting APCI signal intensities of diverse antipsychotics by mixed QSPR models and comparison of their generalization performances. 13th Mass Spectrometry School in Biotechnology and Medicine (MSBM). 7–13. jul 2019. Dubrovnik, Hrvatska. (M34)
- 3) **Jovana Krmar**, Merima Džigal, Jovana Stojković, Ana Protić, Nevena Maljurić, Mira Zečević, Biljana Otašević. Modeling the impact of experimental parameters and molecular structures on APCI signals' intensities of selected antipsychotics using gradient boosted trees. 48th International Symposium on High-Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques. 16–20. jun 2019. Milano, Italija. (M34)
- 4) **Jovana Krmar**, Ljiljana Tolić, Tatjana Đurkić, Ana Protić, Nevena Maljurić, Mira Zečević, Biljana Otašević. Kvantifikovanje veze strukture aripiprazola i srodnih nečistoća sa generisanim ESI odgovorom primenom metoda mašinskog učenja. VII kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem. 10–14. oktobar 2018. Beograd, Srbija. (M62)
- 5) **Jovana Krmar**, Ljiljana Tolić, Tatjana Đurkić, Ana Protić, Nevena Maljurić, Mira Zečević, Biljana Otašević. Quantitative structure-property relationship studies of liquid chromatography – mass spectrometry responsiveness of aripiprazole and its impurities using artificial neural networks. 2nd International Symposium on Advances in Pharmaceutical Analysis – APA 2018. 12–13. jul 2018. Lil, Francuska. (M34)
- 6) **Jovana Krmar**, Biljana Otašević, Ana Protić, Jelena Golubović, Nevena Maljurić, Mira Zečević. Quantitative structure-retention relationships modelling of aripiprazole and its impurities in micellar liquid chromatography using artificial neural network. 45th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separation and Related Techniques. 18–22. jun 2017. Prag, Češka Republika. (M34)
- 7) **Biljana Otašević**, **Jovana Krmar**, Milan Vukićević, Ana Protić, Jelena Golubović, Mira Zečević. Quantitative Structure – Retention Relationship Models Based on Different Computational Techniques in Micellar Liquid Chromatography of Antipsychotic Drugs. The 40th Symposium Chromatographic Methods of Investigating the Organic Compounds. 24 – 26. maj 2017. Katowice – Ščirk, Poljska. (M32)

⁴ Имена презентујућих аутора су подвучена.

5. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДИСЕРТАЦИЈЕ

У оквиру докторске дисертације кандидата маг. фарм. Јоване Крмар приказани су резултати истраживања у области *in silico* предвиђања ретенционог/јонизационог понашања једињења заснованих на иновативној имплементацији QSPR методологије, DoE приступа и алгоритама машинског учења.

Аутоматизација протокола генерисања, оптимизације и евалуације великог броја MLA-QSRR модела никада до сада није била спроведена у домену хибридне MLC, односно, аналитике малих молекула уопште. Примена холистичког приступа подржаног, конкретно, GBT и RF алгоритмима, довела је до открића фактора који контролишу ретенцију у Brij L23-ACN систему, а чија је релевантност потврђена поступцима унакрсне валидације, у-рандомизације, односно, екстерне валидације. Посматрање експерименталних фактора и молекулских карактеристика као предиктора ретенционог понашања први пут је задовољило дуалан циљ моделовања истог: могућност рационализације развоја MLC метода путем смисленог одабира полазне радне тачке, односно, могућност дубљег разумевања специфичних механизма хроматографског задржавања.

У оквиру дисертације развијен је и унапређен QSPR приступ за предвиђање LC-ESI/MS одговора у експерименталном простору, дефинисаном путем истражених домена хроматографских и инструменталних фактора, односно, релевантног својства елуента. Услед задовољавајућих резултата валидације, показано је да предложени GA-GBT модел може бити примењен за предвиђање циљног својства једињења унутар описаног хемијског простора. С тим у вези, развијени модел представља јединствени алат доступан широј научној јавности који предвиђа интензитет сигнала у интерактивном окружењу непристрасно изабраних LC-ESI/MS експерименталних фактора и 0 D-3 D структурних карактеристика модел једињења. Насупрот појединачној оптимизацији сваког параметра јонског извора (као најчешћој врсти оптимизације обезбеђеној од стране произвођача опреме и придруженог софтвера), указана је потреба за симултаном оптимизацијом ових инструменталних параметара.

Ослањајући се на податке о структури, експерименталном простору и одзиву масеног спектрометра, у оквиру ове дисертације развијен је до данас најсвеобухватнији QSPR модел за предвиђање интензитета сигнала у одабраном APCI/MS окружењу. На основу имплицитне технике селекције атрибута примењеног GBT алгоритма, први пут су и експериментални фактори и структурне карактеристике молекула идентификоване као кључне детерминанте APCI јонизационог понашања. Увидом у трендове зависности одговора од релевантних дескриптора, закључено је да велике и хидрофобне супстанце дају интензивније APCI/MS одговоре, док једињења са капацитетом формирања водоничних веза генеришу одговор слабијег интензитета. Такође, први пут је недвосмислено истакнута важност бирања експерименталних поставки које погодују ефикасном испаравању растварача.

6. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу *Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду* (Гласник Универзитета у Београду бр. 204/2018) докторска дисертација **„Предвиђање ретенционог и јонизационог понашања одабраних анализа у систему мицеларне течне хроматографије и масене спектрометрије применом алгоритама машинског учења“**, аутора маг.фарм. Јоване Крмар, је послата на проверу оригиналности применом софтвера *iThenticate*. На основу дописа број 612-2389/1-23 од 28. јуна 2023. године, којом је Универзитет у Београду обавестио декане факултета у вези са проблемом Министарства просвете са кашњењем у набавци софтвера, а у циљу заштите права студената докторских студија, поступак оцењивања докторске дисертације се наставља у смислу писања извештаја Комисије за оцену завршене докторске дисертације, стављања на увид јавности и доношењу одлуке о усвајању извештаја Комисије на Наставно-научном већу Универзитета у Београду–Фармацеутском факултету, док ће оцена извештаја о оригиналности бити накнадно достављена, односно представљаће обавезан саставни део материјала неопходног за давање сагласности одговарајућег Већа научних области медицинских наука и доношења одлуке о усвајању извештаја Комисије и именовању Комисије за одбрану докторске дисертације.

Ментор:

др сц. Биљана Оташевић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

7. ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу изложеног, Комисија закључује да докторска дисертација кандидата маг. фарм. Јоване Крмар, чија је израда одобрена на седници Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду (Одлука бр. 61206-463/2-21 од 2.3.2021. год), задовољава све критеријуме оригиналног и адекватно написаног научног дела. Кандидаткиња је успешно реализовала постављене циљеве истраживања, а резултати приказани у овој докторској дисертацији представљају значајан научни допринос у области аналитике лекова.

Резултати докторске дисертације су публиковани у три рада у међународним часописима са *SCI* листе (M21a, M21 и M22) и у оквиру шест саопштења са међународних скупова штампаних у изводу (пет M34 и један M32), односно, једног усменог саопштења са научног скупа националног значаја (M62).

Комисија у наведеном саставу позитивно оцењује докторску дисертацију маг. фарм. Јоване Крмар под називом:

„Предвиђање ретенционог и јонизационог понашања одабраних анализата у систему мицеларне течне хроматографије и масене спектрометрије применом алгоритама машинског учења“

и предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај о завршеној докторској дисертацији и упути га Већу научних области медицинских наука, ради добијања сагласности за јавну одбрану докторске дисертације.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др сц. Ана Протић, ванредни професор,
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Др сц. Мира Зечевић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Др Милан Вукићевић, ванредни професор,
Универзитет у Београду– Факултет организационих наука

Др Љиљана Толић Стојадиновић, научни сарадник
Иновациони Центар Технолошко-металуршког факултета у Београду

Др сц. Невена Ђајић, научни сарадник
Alchemy Cloud, Inc., Нови Сад, Србија

У Београду, 6.7.2023. године