

Poznań, 18.02. 2022

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Iwony Budziak-Wieczorek

zatytułowanej

Biodostępność naturalnych związków bioaktywnych – badania fizykochemiczne i modelowe

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska przygotowana została przez mgr Iwonę Budziak-Wieczorek, asystentkę w Katedrze Chemii Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. Praca wykonana została w Katedrze Chemii Ogólnej, Koordynacyjnej i Krystalografii Wydziału Chemii UMCS, a promotorem rozprawy jest dr hab. Daniel Kamiński z tegoż Wydziału. Doktorantka przeprowadziła badania związków naturalnych należących do grupy flawan-3-oli, chalkonów oraz alkoholi cukrowych w aspekcie ich dostępności biologicznej. Wśród czynników mających duży wpływ na biodostępność leków jest ich rozpuszczalność w płynach ustrojowych oraz przepuszczalność przez błony biologiczne. Naturalne flawonoidy i chalkony wykazują szeroki wachlarz aktywności farmaceutycznej ale problemy z rozpuszczalnością w wodzie często ograniczają ich szersze zastosowanie w medycynie. Rozpuszczalność substancji aktywnych biologicznie może być modyfikowana różnymi metodami, wśród których kokryształizacja zyskuje ogromną popularność w ostatnich latach. To właśnie tę metodę wybrała Doktorantka w celu polepszenia rozpuszczalności słabo rozpuszczalnych w wodzie flawan-3-oli, (-)-epikatechiny i (+)-katechiny, oraz polifenolowych chalkonów, kardamoniny i ksantohumolu. Kokryształy farmaceutyczne, a więc kryształy zbudowane z substancji aktywnej farmaceutycznie oraz ogólnie dopuszczalnego w preparatach farmaceutycznych koformera, stały się ostatnio niezwykle popularne ze względu na udokumentowane już zastosowania w przemyśle farmaceutycznym. Chociaż literatura dotycząca kokryształów flawonoidów oraz chalkonów jest stosunkowo uboga, to jednak coraz częściej pojawiają się doniesienia, że te naturalne związki chemiczne wykazują tendencję do współkryształizacji z ogólnie akceptowanymi koformerami i że można na tej drodze zwiększyć ich rozpuszczalność w wodzie. Poza omówionym powyżej głównym wątkiem rozprawy związanym z polepszeniem biodostępności substancji aktywnej biologicznie poprzez poprawę jej rozpuszczalności, odrębnym zagadnieniem, którym zajęła się Doktorantka była przepuszczalność substancji aktywnych przez błony biologiczne. W ramach tego zagadnienia Budziak-Wieczorek badała oddziaływanie wysoce hydrofilowych związków należących do grupy alkoholi cukrowych z błoną lipidową.

Rozprawa doktorska mgr Iwony Budziak-Wieczorek przedstawiona została jako cykl czterech prac, które opublikowane zostały w latach 2018-2021 w czasopismach chemicznych *ACS Omega*, *Molecules* i *Biochimica Biophysica Acta - Biomembranes*, a więc czasopismach dla których wskaźnik wpływu IF jest z zakresu niż 3,3 do 4,4. Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich czterech pracach co świadczy o tym, że miała istotny udział w ich powstaniu. Publikacjom zamieszczonym w rozprawie towarzyszy 46-stronicowy komentarz napisany w języku polskim zawierający spis treści, dobrze przygotowaną część literaturową wprowadzającą do tematyki badawczej, cel badań i postawione tezy, część metodyczną, w której krótko omówione zostały liczne metody użyte w badaniach. Następnie Doktorantka zamieściła opis poszczególnych publikacji zakończony ogólnym podsumowaniem i

wnioskami. Komentarz kończy ponad czterostronicowy spis literatury. Ponadto, poza kopiami publikacji, do rozprawy dołączone zostały streszczenia w języku polskim i angielskim oraz informacja o dorobku naukowym Doktorantki i jej działalności na polu popularyzacji nauki. Niestety korekta edytorska komentarza jest niezbyt staranna a sam komentarz zawiera liczne nieścisłości. Ponadto w dostarczonych materiałach brak jest oświadczeń Doktorantki i współautorów, które pozwoliłyby mi ocenić udział pani Budziak-Wieczorek w powstaniu poszczególnych prac. Nie pomaga w tym również bezosobowa forma, w której napisany został komentarz.

Doktorantka stanęła przed sporym wyzwaniem, gdyż trudno jest przewidzieć jak przebiegać będzie proces rozpoznania cząsteczkowego pomiędzy polifenolowymi cząsteczkami flawonoidów i chalkonów a powszechnie stosowanymi koformerami, a więc w sposób racjonalny oszacować prawdopodobieństwo utworzenia kokryształu. Można przewidzieć, że w takim procesie dużą rolę powinny odgrywać wiązania wodorowe jak również oddziaływania stakingowe między układami π -elektronowymi obydwu składników, jednakże trudno dla tego układu zaproponować jakiś najbardziej prawdopodobny, powtarzalny motyw strukturalny. Z tych względów, by osiągnąć w miarę rozsądny poziom sukcesu, Doktorantka musiała podjąć się kokryształizacji z szeroką gamą koformerów. Efektem jej pracy był jeden solwatowany kokryształ (-)-epikatechiny i cztery kokryształy ksantohumolu. Szkoda, że syntezę kokryształów ograniczyła wyłącznie do metody powolnego odparowania roztworu i nie spróbowała innych technik. Ponieważ w rozprawie analizowane są tylko te kompleksy, które otrzymane zostały w postaci monokryształów i dla których można było przeprowadzić rentgenowską analizę strukturalną ciekawi mnie czy Doktorantka miała sygnały, że nowe fazy powstały również w innych krystalizacjach. Podkreślić należy, że dla charakterystyki nowych faz krystalicznych Doktorantka wykorzystwała szeroką gamę metod badawczych takich jak metody dyfrakcyjne, spektroskopia w podczerwieni, spektroskopia ramanowska, spektroskopia UV-Vis, spektroskopia fluorescencyjna oraz skaningowa kalorymetria różnicowa.

Pierwsza z załączonych do rozprawy publikacji ukazała się w 2021 r. w czasopiśmie ACS Omega i współautorką tej publikacji jest dr Urszula Maciołek z UMCS. Praca ta dotyczy kokryształu 1:1 (-)-epikatechiny i kwasu barbiturowego, a dokładniej seskwihydratu tego kokryształu. Był to jedyny kokryształ, który udało się Doktorantce otrzymać podczas kokryształizacji (-)-epikatechiny oraz (+)-katechiny z 10 różnymi koformerami. W publikacji tej diskutowana jest struktura otrzymanego kokryształu, oddziaływania międzycząsteczkowe w kryształach, widmo Ramana oraz rozpuszczalność (-)-epikatechiny i jej kokryształu w buforze PBS dla różnych wartości pH. Ponadto cały spory rozdział poświęcony jest analizie powierzchni Hirshfelda, prawdopodobnie w nadziei, że pomoże ona wyjaśnić brak istotnej poprawy rozpuszczalności (-)-epikatechiny w formie kokryształu. W trakcie czytania komentarza, jak i samej publikacji, nasunęło mi się szereg pytań i uwag, które wymieniam poniżej.

1. Wbrew temu co piszą Autorki publikacji otrzymany przez nie kokryształ nie jest pierwszym opisanym kokryształem (-)-epikatechiny. W 2010 r. opublikowany została struktura kokryształu tego związku z kofeiną (kod CSD WUSFIA). Znane są również kokryształy (+)-katechiny z kofeiną (kod CSD OZIDUX), które Doktorantka próbowała bez powodzenia otrzymać.
2. Dane krystalograficzne dla kokryształu omawianego w publikacji zostały wcześniej (w 2020 r.) zdeponowane jako tzw. '*Private communication*' w bazie CSD (kod CSD FADFEZ, cif 2047274) przez promotora pracy jako jedyne go autora. Do tego samego numeru depozytu (2047274) odwołują się autorki pracy bez wyjaśnienia kwestii współautorstwa. Liczę na to, że sprawa ta zostanie wyjaśniona w trakcie obrony.
3. Doktorantka zarówno w tej pracy, jak i w późniejszych pracach, często wspomina o warstwach cząsteczek w kryształach ale prawie nigdy nie definiuje o jakie dokładnie

warstwy jej chodzi, na jakiej bazie wyodrębnia je w trójwymiarowej strukturze kryształu. A przecież można na przykład podać wskaźniki (hkl) rodziny płaszczyzn, do których warstwa jest równoległa, co uczyni opis struktury znacznie czytelniejszy.

4. Analizując upakowanie cząsteczek w kryształ Doktorantka przeoczyła fakt, że analizowane przez nią dwuwarstwy (011) (-)-epikatechiny w kokryształe są praktycznie identyczne jak warstwy (001) w strukturze samej(-)- epikatechiny (kod CSD KOWHUR).
5. Trudno się zgodzić ze stwierdzeniem zamieszczonym w pracy, że nieplanarna konformacja (-)-epikatechiny jest wynikiem tworzenia przez grupę O-H (którą?) wiązań wodorowych. Przede wszystkim, nie bardzo rozumiem dlaczego spodziewano się takiej nieplanarnej konformacji, gdyż konformacja cząsteczki (-)-epikatechiny w kryształ jest bardzo zbliżona do najniższej energetycznie nieplanarnej konformacji tej cząsteczki w fazie gazowej.
6. Interpretując rentgenogramy proszkowe Doktorantka, dla porównań, posługuje się rentgenogramami rejestrowanymi eksperymentalnie natomiast nie wykorzystuje rentgenogramów wygenerowanych na podstawie struktury kryształu, choć ma taką możliwość. Dlaczego? Zauważyłaby wtedy, że eksperymentalny rentgenogram (-)-epikatechiny nie zgadza się z rentgenogramem wygenerowanym na podstawie znanej struktury kryształu tego związku. Obserwowane na rentgenogramie wysuszonej próbki kokryształów, po pomiarach rozpuszczalności, maksima przy kątach 2θ 15.9° , 18.1° , 25.0° , 28.3° bardzo dobrze pasują do rentgenogramów (-)-epikatechiny. Zanieczyszczenie epikatechiną widoczne jest również na eksperymentalnym rentgenogramie badanych kokryształów. Tak więc to nie kwas barbiturowy, jak jest sugerowane w publikacji, a epikatechina zanieczyszcza próbkę kryształów.
7. Doktorantka na podstawie odległości wodorów....akceptor wnioskuje, które wiązania wodorowe są silniejsze, a które słabsze podczas gdy taka prosta relacja nie istnieje. Na dodatek we wskazanym przez Doktorantkę najsilniejszym wiązaniu wodorowym uczestniczy atom wodoru, którego położenie było udokładniane i dla którego długość wiązania O-H jest $0,17 \text{ \AA}$ dłuższa niż dla innych grup O-H, w których na odległość O-H nałożone zostały więzy.
8. Cząsteczka kwasu barbiturowego posiada grupy karbonylowe a nie karboksylowe, jak podano w kilku miejscach w pracy.
9. W rozdziale Experimental informacja dotycząca rentgenowskiej analizy strukturalnej nie zgadza się z informacją zamieszczoną w zdeponowanym pliku cif. Wygląda na to, że została przepisana bez zastanowienia z jakiegoś innego tekstu
10. Na jakiej podstawie w oparciu o widma Ramana Autorka wnioskuje, że w hydratowanym kokryształe oddziaływania wodorowe N-H...O tworzone są między cząsteczkami kwasu barbiturowego a cząsteczkami wody a nie na przykład z samym kwasem lub epikatechiną? Czy faktycznie taka prosta analiza widm Ramana może dostarczyć tego typu informacji?
11. Próba szukania odpowiedzi na pytanie dlaczego jedne substancje krystaliczne rozpuszczają się w danym rozpuszczalniku lepiej a w innym gorzej jest oczywiście godna pochwalenia. Jest to jednak zagadnienie bardzo złożone, wielowymiarowe i w przekonaniu recenzentki prosta analiza powierzchni Hirshfelda nie jest w stanie dostarczyć odpowiedzi na to pytanie. Na dodatek, jaki ma sens liczenie powierzchni Hirshfelda dla asymetrycznej części kryształu w przypadku kryształu wieloskładnikowego? Takie asymetryczne części można definiować w różny sposób i otrzymać różne powierzchnie Hirshfelda.

Druga z załączonych do rozprawy publikacji ukazała się w czasopiśmie *Molecules* w 2020 r. i współautorami pracy są dr hab. Marta Archewska oraz promotor dr hab. Daniel M. Kamiński. Praca ta dotyczy polifenolowego związku z grupy chalkonów, a mianowicie kardamoniny. Jak to nieraz się zdarza, w czasie prób kokrystalizacji kardamoniny z różnymi koformarami nie otrzymano kokryształów (w każdym razie Doktorantka o tym nie wspomina)

ale otrzymano monokryształ kardamoniny nadający się do badań rentgenowskich. Dzięki temu możliwe było określenie po raz pierwszy struktury kryształu tego ważnego naturalnego chalkonu. W komórce elementarnej kryształu znajdują się dwie symetrycznie niezależne cząsteczki, które opisane są jako cząsteczki różniące się konformacją. To czego nie spostrzegają Autorzy pracy to fakt, że identyczna różnica w konformacji dotyczy również cząsteczek symetrycznie zależnych związanych operacją centrum symetrii czy odbicia w płaszczyźnie. Inaczej mówiąc energie potencjalne poszczególnych form cząsteczek kardamoniny w kryształach są takie same lub bardzo zbliżone. Trudno też uznać cząsteczki kardamoniny w kryształach za cząsteczki płaskie, gdyż kąt dwuścienny między pierścieniami aromatycznymi wynosi około 58° a nie 10° jak zostało podane. Taki kąt tworzony jest w faktycznie w Flavokawainie B ale nie w badanym kryształach. Również opis upakowania cząsteczek w kryształach zawiera nieścisłości. W streszczeniu publikacji znajduje się stwierdzenie, że symetrycznie niezależne cząsteczki połączone są wiązaniami wodorowymi w ramach warstw i oddziaływaniami stakingowymi $\pi - \pi$ w ramach kolumn. Może to sugerować, że cząsteczki połączone wiązaniami wodorowymi tworzą sieć dwuwymiarową podczas gdy w kryształach cząsteczki tak połączone tworzą łańcuchy. Na dodatek cząsteczki połączone wiązaniami wodorowymi oraz oddziaływaniami stakingowymi $\pi - \pi$ są symetrycznie zależne a nie niezależne. Ponadto te oddziaływania organizują cząsteczki typu A i B w odrębne warstwy równoległe do rodziny płaszczyzn (100) a nie do (001) jak podano dalej w treści artykułu. Tabela 2 podaje geometrię wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Czy w przypadku tych wiązań uzasadnione jest stwierdzenie, że podane odległości i kąty są zgodne w granicach błędów eksperymentalnego?

Druga część tej publikacji dotyczy obliczeń teoretycznych, których celem była optymalizacja geometrii monomeru oraz optymalizacja siedmiu struktur dimerycznych kardamoniny w celu wygenerowania teoretycznych widm absorpcyjnych i porównania ich z widmami zarejestrowanymi eksperymentalnie. Czym się kierowano proponując poszczególne struktury dimeryczne kardamoniny? Dlaczego w niektórych z nich cząsteczki kardamoniny przyjmują wyżej energetyczną konformację bez wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego? Chciałam również zauważyć, że na rys. 3 w publikacji brakuje wiązań podwójnych w łączniku między pierścieniami aromatycznymi. Sądzę również, że jest przesadą określanie dimerów I i III jako 'prawie identycznych' z parami cząsteczek A i z parami cząsteczek B w kryształach utworzonymi przez oddziaływanie stakingowe $\pi - \pi$.

Obliczone widmo UV-Vis dla monomeru było w dużym stopniu zgodne z widmem zarejestrowanym dla roztworu w etanolu. Dodatek wody do roztworu powodował przesunięcie maksimum absorpcji kardamoniny przy 344 nm do większych długości fal. Taki sam trend obserwowano również w widmie kryształów oraz w obliczonych widmach dla dimerów kardamoniny. Zgodnie z tymi wynikami, przyczyny przesunięcia maksimum absorpcji do dłuższych fal Doktorantka upatruje zarówno w efekcie rozpuszczalnikowym jak i agregacji cząsteczek w roztworach wodnych. Ponadto pokazane zostało, że ten naturalny chalkon wykazuje fluorescencję w roztworach etanolowo-wodnych, i że intensywność fluorescencji rośnie wraz ze wzrostem zawartości wody osiągając maksimum w czystym roztworze wodnym, za co, jak wskazują Autorzy, odpowiedzialny może być zaproponowany stosunkowo niedawno i nie do końca jeszcze potwierdzony mechanizm zwiększonej emisji indukowanej agregacją (AIEE).

Trzecia włączona do rozprawy praca została opublikowana w 2019 r. również w *Molecules* i ma ten sam zestaw autorów co publikacja druga. Dotyczy ona kokryształów ksantohumolu, naturalnego chalkonu. Tym razem eksperymenty kokrysztalizacyjne okazały się bardziej owocne i otrzymano w postaci monokrystalicznej cztery nowe substancje, które w roli koformerów ksantohumolu zawierały nikotynamid, glutarimid, acetamid oraz kofeinę. Doktorantka nie wspomina w pracy o tym czy próbowała otrzymać kokryształy z innymi

koformerami. Struktury tych czterech kryształów wyznaczone zostały metodą rentgenografii strukturalnej. W przypadku kompleksu z kofeiną uzyskane wyniki mają niską precyzję ze względu na złą jakość kryształu, jednakże jest ona wystarczająca by poznać organizację cząsteczek w kryształach. Badania te pokazały, że z wyjątkiem kokryształów z kofeiną w trzech pozostałych kryształach cząsteczki ksantohumolu tworzą przez wiązania wodorowe O-H...O jednowymiarowe agregaty o bardzo podobnej budowie. Cząsteczka koformera oddziałuje z ksantohumolem poprzez wiązanie wodorowe z grupą hydroksylową na pierścieniu B a na dodatek w przypadku kokryształów z acetamidem oraz glutarimidem wiązania wodorowe między ksantohumolem i koformerem tworzą powtarzalny motyw cykliczny R₆,6(16), co sugeruje, że jest duże prawdopodobieństwo, iż inne amidy też będą współkryształizować z tym chalkonem.

Odrębna część tej publikacji dotyczy rozpuszczalności ksantohumolu i jego kokryształów w równoobjętościowej mieszaninie etanolu i wody. Wykonane przez Doktorantkę pomiary wykazały, że otrzymane kokryształy faktycznie rozpuszczały się w wodzie lepiej niż sam ksantohumol. Najlepszy wynik, 2,6-krotną poprawę rozpuszczalności, uzyskano dla kokryształu z acetamidem. Publikację kończy zastosowanie analizy chemometrycznej w odniesieniu do widm Ramana oraz widm FTIR, w celu potwierdzenia otrzymania nowej fazy kryształicznej

Do tej publikacji mam również szereg uwag i pytań.

1. W trzech z badanych kokryształach stosunek molowy ksantohumolu do koformera wynosi 2:1 a nie jak podano w komentarzu i publikacji 1:1.
2. W kokryształach z kofeiną cząsteczką rozpuszczalnika jest najprawdopodobniej acetonitryl, z którego przeprowadzano krystalizację a nie woda. Ponadto w zdeponowanej w bazie CSD strukturze pojawiły się błędy w modelu. W cząsteczce kofeiny do iminowego atomu azotu przyłączono atom wodoru, co powoduje, że ładunki się nie bilansują. Natomiast przy atomie C16 który ma hybrydyzację sp³ przyłączono o jeden atom wodoru za mało.
3. Struktura kokryształu XN-GA zdeponowana została w grupie przestrzennej P1. Jednak struktura ta należy do grupy P-1 i w asymetrycznej części są dwie cząsteczki ksantohumolu i jedna cząsteczka glutarimidu. Ponieważ struktura jest już zdeponowana w bazie CSD Doktorantka powinna wysłać korektę.
4. Na jakiej podstawie Doktorantka twierdzi, że wszystkie kryształy wykazywały łupliwość prostopadle do kierunku [001] ze względu na strukturę warstwową? W żadnym z opisywanych kokryształów wyróżnione przez Doktorantkę warstwy nie są równoległe do rodziny płaszczyzn (001).
5. Co to jest α,β-nienasycona grupa karboksylowa?
6. Czy płaska konformacja pierścienia B jest faktycznie wynikiem oddziaływań międzycząsteczkowych, jak sugeruje Doktorantka, czy raczej wynika z jego aromatycznego charakteru?
7. Czy odległość H...O 3.855 Å może świadczyć o wiązaniu wodorowym N-H...O jak to pokazano na rys. 5b i bezkrytycznie powtórzono w tekście pracy?
8. Czy faktycznie cząsteczki koformera tworzą nieskończone łańcuchy przez wiązania wodorowe rozciągające się pod i nad płaszczyznę warstwy ksantohumolu? W kokryształach z nikotynamidem cząsteczki koformera połączone są w dimery przez wiązania wodorowe między grupami amidowymi. W kokryształach z glutarimidem tworzy się cykliczny motyw wiązań wodorowych, w którego tworzeniu uczestniczy również cząsteczka ksantohumolu; podobnie to wygląda w kokryształach z acetamidem.
9. Na jakiej podstawie Doktorantka twierdzi, że za złą jakość kokryształu ksantohumolu z kofeiną odpowiadają oddziaływania elektronów π cząsteczek w sąsiednich warstwach?

10. W omawianej pracy pokazano przydatność analizy chemometrycznej widm FTIR do potwierdzenia otrzymania nowej fazy krystalicznej. Czy wykorzystywano tę metodę w późniejszych pracach nad kokryształami epikatechiny i katechiny?

Ostatnia, czwarta publikacja włączona do rozprawy ukazała się w *Biochimica Biophysica Acta – Biomembranes* w 2018 r. i odbiega tematycznie od poprzednich prac. Dotyczy ona oddziaływania wysoce hydrofilowych związków należących do grupy alkoholi cukrowych, takich jak erytrol, ksylitol i mannitol, z modelową błoną lipidową utworzoną z lipidu DMPC. Badania, w których wykorzystano różnicową kalorymetrię skaningową, spektroskopię FTIR oraz technikę monowarstw Langmuira łącznie z mikroskopią kąta Brewstera pokazały, że te poliole mają bardzo słaby wpływ na organizację molekularną fosfolipidów w warstwach. Uzyskane wyniki pokazały, że nie przenikają one do obszaru hydrofobowego warstw, tylko stabilizują strukturę pęcherzyków lipidowych. Zauważono, że im dłuższy łańcuch poliole tym słabiej oddziałują one z lipidami. Pomiary grubości warstw pokazały, że poliole o krótkim łańcuchu mogą zapobiegać tworzeniu się dwuwarstw przez cząsteczki lipidu przy wysokim ciśnieniu powierzchniowym.

W podsumowaniu recenzji pragnę podkreślić, że w rozprawie Doktorantka prezentuje zakrojone na szeroką skalę badania nad biodostępnością związków naturalnych, które dotyczą zarówno aspektu modyfikacji ich rozpuszczalności jak i przepuszczalności przez błony biologiczne. Na pewno warto podkreślić wszechstronność Doktorantki oraz odwagę w stosowaniu różnorodnych metod badawczych. Obejmowały one zarówno krystalizację, pomiary rozpuszczalności, metody dyfrakcyjne, spektroskopowe, termiczne, obliczenia teoretyczne, metody statystyczne oraz technikę monowarstw Langmuira. Jest rzeczą oczywistą, że przy tak dużej wszechstronności mogą pojawić się niedociągnięcia, lub nawet pewne błędy, i wielka szkoda, że nie zostały one wypunktowane na etapie recenzji załączonych do pracy publikacji. Bez wątpienia cel postawiony przed Doktorantką został osiągnięty. Otrzymała ona nowe fazy krystaliczne flawanoidów i chalkonów i pokazała, że w wyniku kokrystalizacji można zwiększyć rozpuszczalność tych trudno rozpuszczalnych w wodzie związków naturalnych. Przeprowadzone badania strukturalne wzbogaciły naszą wiedzę o oddziaływaniach międzycząsteczkowych w kokryształach flawanoidów oraz chalkonów. Poza aspektem poznawczym podkreślić należy również aspekt aplikacyjny przeprowadzonych badań, gdyż możliwość stosowania badanych przez Doktorantkę związków naturalnych znajduje się w centrum zainteresowania przemysłu farmaceutycznego i spożywczego. Podobają mi się również to, że przeprowadzone przez Doktorantkę badania są dla niej zawsze inspiracją do dalszych naukowych poszukiwań, które, jak wspomina w rozprawie, ma zamiar realizować w przyszłości. Pragnę podkreślić, że moje uwagi zamieszczone w recenzji, często dotyczące szczegółów oraz strony redakcyjnej pracy, nie umniejszają osiągnięć Doktorantki. Liczę na to, że przyczynią się one do interesującej dyskusji w czasie obrony.

Ostatecznie stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Iwony Budziak-Wieczorek spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim przez 'Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym' z dnia 14 marca 2003 r., z późniejszymi zmianami, oraz ustawę z 3 lipca 2018 r. 'Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce', z późniejszymi zmianami, i wnoszę do Rady Instytutu Nauk Chemicznych UMCS w Lublinie o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. Maria Gdaniec