GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

Dr hab. Anita Kornicka
Katedra i Zakład Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych,
Wydział Farmaceutyczny,
Gdański Uniwersytet Medyczny,
Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk
tel. (+58) 349-19-51, fax (+58) 349-16-54
e-mail: anita.kornicka@gumed.edu.pl

Gdańsk, 26-07-2021 r.

Recenzja
rozprawy doktorskiej Pani mgr Anety Kaczor pt.:
„New 2-aminoimidazolone derivatives as adjuvants able to inhibit mechanism of bacterial and cancer multidrug resistance"
"Nowe pochodne 2-aminoimidazolonu, adjuwanty hamujące bakteryjne i nowotworowe mechanizmy lekooporności"

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Jadwigi Handzlik

Konsekwencją narastającej antybiotykooporności bakterii, szczególnie wielolekowej, jest ograniczona skuteczność leczenia zakażeń bakteryjnych. Zjawisko to dotyczy drobnoustrojów występujących zarówno w środowisku szpitalnym, jak i w populacji pozaszpitalnej, i stanowi jeden z najważniejszych problemów współczesnej medycyny. Z podobnym wyzwaniem mierzą się środowiska medyczne w dobie wzrastającej zachorowalności na choroby nowotworowe. Coraz powszechniej obserwowana oporność komórek nowotworowych na stosowane leki wiązana jest z niepowodzeniem terapii przeciwnowotworowej.

Zrozumienie mechanizmu powstawania i rozwoju lekooporności stwarza nadzieję na wdrożenie skutecznych metod leczenia infekcji bakteryjnych bądź chorób nowotworowych. Szczególne zainteresowanie wzbudzają tzw. adjuwanty, czyli związki zdolne do hamowania białek odpowiedzialnych za występowanie lekooporności, a przy tym nie posiadające własnej aktywności przeciwbakteryjnej lub przeciwnowotworowej. Związki tego typu mogą zwiększyć skuteczność już istniejących antybiotyków i chemioterapeutyków.

Poszukiwanie związków zwiększających skuteczność antybiotyków i leków przeciw-nowotworowych w grupie pochodnych hydantoiny i 5-arylidenoimidazolonu jest przedmiotem intensywnych badań prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

w Krakowie. Recenzowaną rozprawę doktorską mgr Anety Kaczor należy uznać za jeden z najświeższych owoców realizacji szerokiego programu badawczego, którego celem jest uzyskanie nowych adjuwantów w walce z lekoopornością bakteryjną i nowotworową.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż większość z prezentowanych badań została zrealizowana w ramach programu MNiSW „Diamentowy Grant" (No. 0169/DIA/2017/46), który umożliwił Doktorantce rozpoczęcie doktoratu jeszcze przed uzyskaniem stopnia magistra farmacji. Ponadto Autorka niniejszej pracy została objęta wsparciem w ramach uczelnianego grantu „Dla Młodych Naukowców" (No. N42/DBS/000070) oraz projektu „ZintegrUJ – Kompleksowy Program Rozwoju Uniwersytetu Jagiellońskiego" współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego (No. POWR.03.05.00-00-Z309/17-00).

Dysertacja została przygotowana w języku angielskim w postaci komentarza do spójnego tematycznie cyklu czterech publikacji, który uzupełniono rozdziałem opisującym nieopublikowane wyniki oraz opatrzono podsumowaniem uzyskanych rezultatów prac eksperymentalnych. Prezentację dokonań własnych Doktorantka poprzedziła zwartym wstępem teoretycznym, zdefiniowaniem celu badań i omówieniem metodyki ich prowadzenia. Ponadto praca zawiera streszczenie w języku angielskim i polskim, wykaz stosowanych skrótów, opis części eksperymentalnej oraz wykaz piśmiennictwa obejmujący 121 pozycji literaturowych. Na cytowane piśmiennictwo składają się w większości artykuły opublikowane w okresie ostatnich 10 lat, co dodatkowo wzmacnia aktualność podjętej przez Doktorantkę tematyki badawczej. Całość uzupełniają kopie publikacji wchodzących w zakres rozprawy.

Publikacje stanowiące podstawę rozprawy ukazały się w latach 2019-2021 w czasopismach z listy JCR, takich jak: *Molecules* (2 prace o symbolach **A-B**), *International Journal of Molecular Sciences* (1 praca o symbolu **C**) i *ChemMedChem* (1 praca o symbolu **D**) o łącznym współczynniku oddziaływania IF - 14,214 i liczbie punktów MNiSW - 440. Opublikowanie ich w uznanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym oznacza, iż zostały poddane merytorycznej ocenie przez niezależnych recenzentów, a przedstawione wyniki wnoszą istotny wkład w rozwój dyscypliny, której dotyczą. Wszystkie publikacje są pracami wieloautorskimi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Treść dołączonych oświadczeń Autorki i pozostałych współautorów jednoznacznie potwierdza zasadniczą rolę Doktorantki w współtworzeniu koncepcji badań, zsyntetyzowała związki finalne i ich półprodukty, potwierdziła ich czystości oraz budowę chemiczną, dokonała analizy zależności struktura-aktywność, a także brała udział w projektowaniu struktur nowych związków o charakterze adjuwantów, ocenie ich „lekopodobieństwa" oraz w opracowaniu uzyskanych wyników i przygotowaniu manuskryptów do druku.

W rzeczowym wstępie teoretycznym („*1. Introduction*") Autorka wprowadza czytelnika w zagadnienie i uzasadnienie wyboru tematu. Doktorantka przedstawiła zjawisko wielolekooporności bakterii i komórek nowotworowych, opisała jego mechanizmy i strategie mające na celu skuteczną walkę z tym problemem terapeutycznym. W zwięzły sposób dokonała przeglądu adjuwantów -

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

związków hamujących białka lekooporności bakteryjnej, tj. inhibitory białkowych pomp wyrzutu antybiotyków i modulatory białka wiążącego penicylinę PBP2a, oraz inhibitorów białka ABCB1 lekooporności nowotworowej. Do tej części pracy można mieć ogólną uwagę związaną ze sposobem przedstawienia wspomnianych informacji. Moim zdaniem bardziej przejrzystym sposobem byłoby zaprezentowanie treści dotyczących białkowych pomp wyrzutu antybiotyków i ich inhibitorów, jak również modulatorów białka PBP2a w oddzielnych podrozdziałach. Podobna sugestia dotyczy treści opisujących mechanizmy lekooporności komórek nowotworowych i strategie walki z tym zjawiskiem.

Kolejny rozdział wstępu teoretycznego („*2. Previous studies on hydantoin and imidazolone derivatives*") Doktorantka poświęciła zagadnieniom związanym z poszukiwaniem adjuwantów antybiotyków i chemioterapeutyków wśród pochodnych hydantoiny i imidazolononu. To szczególnie istotny fragment, ponieważ wyniki badań w tych grupach związków stanowiły punkt wyjścia do sformułowania celu pracy. W związku z tym chciałabym się odnieść do pewnej nieścisłości, która znalazła się w tej części pracy. Odniosłam bowiem wrażenie, że Autorka traktuje układ hydantoiny, czyli imidazolidyno-2,4-dionu, tożsamo z układem imidazolonu. Stąd przedstawiona na Figurze 2.2. struktura imidazolidyno-2,4-dionu (strona 43) została niepoprawnie podpisana jako „imidazolon" zamiast „hydantoina". Konsekwentnie tytuł podrozdziału "*2.2. Previous studies of imidazolones as potential ABCB1 inhibitors*" należałoby uzupełnić o słowo „hydantoiny": „*Previous studies of hydantoins and imidazolones as potential ABCB1 inhibitors*".

W oparciu o lekturę części wstępnej rozprawy należy jednak podkreślić, iż Doktorantka wykazała się dużą wiedzę teoretyczną, umiejętnością prawidłowego doboru źródeł literaturowych i selekcji informacji. Pani mgr Aneta Kaczor umiejętnie uzasadniła konieczność podjęcia badań stanowiących przedmiot niniejszej dysertacji.

Cel i zakres pracy („*3. The aim of the study*") został wyraźnie sformułowany i dotyczył poszukiwania potencjalnych adjuwantów w grupie pochodnych 2-aminoimidazolonu, zróżnicowanych podstawnikami w pozycjach 5, 2 i/lub 3, które mogłyby poprawić skuteczność terapii zakażeń szczepami bakterii wielolekoopornych bądź wielolekoopornych nowotworów. Założone zadania badawcze przewidywały wykonanie prac w zakresie: (i) wspomaganego komputerowo projektowania nowych struktur; (ii) syntezy wytypowanych połączeń oraz analizy ich czystości i struktury chemicznej; (iii) badań biologicznych *in vitro* i oceny potencjalnego mechanizmu działania; (iv) analizy „lekopodobieństwa"; (v) analizy zależności struktura-aktywność (SAR). Tak szeroki zakres badań wymagał dużego zaangażowania i kompetencji Doktorantki oraz umiejętności współpracy z kilkoma zespołami badawczymi.

W kolejnym rozdziale („*4. Methodology*") Autorka zamieściła zwięzły opis procedur badawczych. W tej części pracy mgr Aneta Kaczor prezentuje zarówno ścieżki syntezy związków stanowiących przedmiot badań, jak i metodykę eksperymentów *in vitro* oraz *in silico* zastosowaną do oceny ich właściwości biologicznych i fizykochemicznych. Po lekturze tej części pracy nasunęło mi się

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

następujące pytanie: czy chlorowodorki badanych związków można traktować jako ich formy polimorficzne (strona 62, „*Lipophilicity in vitro*")? Ponadto podana przez Autorkę jednostka rozpuszczalności „mM/L" - moim zdaniem - powinna być zapisana w formie „mM" lub „mmol/L" (strona 62, „*Solubility*").

Rozdział piąty zatytułowany „*Results*" stanowi zasadniczą część rozprawy. Przedstawione w tym rozdziale wyniki badań zostały opublikowane w pracach oznaczonych w rozprawie symbolami **A-D**. Dodatkowe wzbogacenie tej części dysertacji stanowią nieopublikowane rezultaty prac eksperymentalnych.

Prace badawcze rozpoczęła mgr Aneta Kaczor od zaprojektowania nowych struktur w oparciu o wyniki analizy zależności pomiędzy strukturą wcześniej otrzymanych pochodnych hydantoiny i imidazolonu, a ich wpływem na systemy aktywnego usuwania leków z komórek bakterii bądź komórek nowotworowych, oraz analizy profilu ADMET z wykorzystaniem programów bioinformatycznych. Zakres działań syntetycznych obejmował otrzymanie biblioteki 49 nowych związków finalnych, zróżnicowanych w obrębie układu imidazolonu ugrupowaniem: aminowym w pozycji 2, aminoalkilowym w pozycji 3 i arylidenowym w pozycji 5. Zaplanowane modyfikacje strukturalne polegały również na zastąpieniu atomu azotu w układzie imidazolonu atomem siarki i otrzymaniu pochodnych 2-amino-5-arylidenotiazol-4-onu. Wytypowane połączenia zostały zsyntetyzowane z wykorzystaniem: (i) reakcji kondensacji Knoevenagla 2-tiohydantoiny lub 2-tioksotiazolidyn-4-onu z aryloaldehydami; (ii) reakcji *S*-metylowania 5-arylideno-2-tioksoimidazolidyn-4-onów lub 5-arylideno-2-tioksotiazolidyn-4-onów z jodometanem; (iii) reakcji podstawienia grupy *S*-metylowej pierwszo- lub drugorzędową grupą aminową z następującym przegrupowaniem Dimrotha w przypadku reakcji 5-arylideno-2-metylotioimidazol-4-onów z pierwszorzędowymi aminami alifatycznymi.

Czystość otrzymanych związków Doktorantka potwierdziła chromatograficznie (metodą TLC i UPLC-MS/MS), a struktury chemiczne analizą spektralną (IR, ^{1}H- i ^{13}C-NMR) wspomaganą analizą rentgenostrukturalną.

Ocenę aktywności biologicznej nowo otrzymanych związków prowadzono w ramach współpracy z Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej UJ CM, Uniwersytetem Aix Marseille we Francji, Uniwersytetem w Saarlandzie (Niemcy) oraz Uniwersytetem Medycznym w Szegedzie (Węgry). Do badań działania przeciwbakteryjnego i aktywności adjuwanta wykorzystano referencyjne i oporne na antybiotyki szczepy bakterii Gram-dodatnich: *Staphylococcus aureus* i Gram-ujemnych *Klebsiella aerogenes*. Natomiast ocenę aktywności cytotoksycznej, antyproliferacyjnej oraz wpływu na białkową pompę lekooporności nowotworowej ABCB1 dokonano wobec dwóch linii komórkowych chłoniaka mysiego z limfocytów T o zróżnicowanym poziomie ekspresji pompy ABCB1, jakimi są: linia referencyjna L5178 (PAR) oraz linia wielolekooporna L5178Y (MDR).

Dla wyselekcjonowanych związków dokonano oceny „lekopodobieństwa" (ocena zdolności przenikania związku przez błony biologiczne, badania stabilności metabolicznej, mutagenności, toksyczności - hepatotoksyczności i cytotoksyczności wobec ludzkich komórek oraz lipofilowości)

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

metodami *in vitro*, jak również *in silico* w ramach współpracy z zespołem z Katedry Chemii Nieorganicznej UJ CM i wewnętrznej współpracy rodzimej Katedry. Na uznanie zasługują podjęte badania mające na celu wyjaśnienie prawdopodobnego molekularnego mechanizmu działania aktywnych połączeń w oparciu o dokowanie i dynamikę molekularną oraz testy *in vitro*. Na podstawie uzyskanych wyników mgr Aneta Kaczor przeprowadziła analizę SAR dla każdej klasy pochodnych 2-aminoimidazolonu.

Fakt, iż w każdym z badanych kierunków odkryto związki zdolne do blokowania mechanizmów lekooporności bakteryjnej bądź nowotworowej potwierdza trafność wyboru tematu, kierunek prowadzonych przez Doktorantkę modyfikacji chemicznych, a także zaplanowania doświadczeń zgodnie z współcześnie przyjętą metodologią poszukiwania nowych struktur pod kątem zastosowań terapeutycznych.

Tak więc, publikacje oznaczone symbolami **A** i **C** dotyczą projektowania i syntezy antybiotykowych adjuwantów obejmujących trzy grupy związków, tj.: (i) 2-amino-5-arylideno-3-aminoalkiloimidazolony; (ii) 5-arylideno-2-morfolino- lub 5-arylideno-2-(4-morfolinopiperydynyl-1-ylo)imidazolony; (iii) 2-amino-5-arylidenotiazolony. W oparciu o przeprowadzone doświadczenia Doktorantka zidentyfikowała związki o właściwościach obniżających minimalne stężenie hamujące (MIC) antybiotyków β laktamowych - oksacykliny i ampicyliny, w metycylinoopornych szczepach *S. aureus* (MRSA). Badania z użyciem komputerowego modelowania molekularnego pozwoliły Autorce na sformułowanie wniosku, że prawdopodobny mechanizm działania powyższychy związków polega na modulacji allosterycznej zmodyfikowanego białka PBP2a. Badania te zostały przeprowadzone w ramach współpracy z Instytutem Farmakologii PAN w Krakowie. Natomiast wyniki badań w stosunku do szczepów bakterii *K. aerogenes* umożliwiły wyselekcjonowanie związków silnie hamujących wyrzut fluorescencyjnego substratu przez trójdzielną pompę wielolekooporności Acr-AB-TolC (61-97%). W celu określenia „lekopodobieństwa" dla najbardziej interesujących pochodnych zostały przeprowadzone badania właściwości fizykochemicznych i ADMET.

Z kolei wyniki w zakresie projektowania, syntezy, modelowania molekularnego i badań *in vitro* pochodnych 2-amino-5-arylidenoimidazolonu jako adjuwantów leków stosowanych w terapii przeciwnowotworowej są przedmiotem publikacji o symbolach **B** i **D**. W tym względzie na podkreślenie zasługuje fakt, iż szereg otrzymanych związków wykazało działanie modulatora pompy nowotworowej ABCB1 w komórkach chłoniaka mysiego z limfocytów T. Autorka otrzymała dwa połączenia o aktywności porównywalnej pod względem potencji działania z referencyjnym *tariquidarem* - inhibitorem białka ABCB1 trzeciej generacji. Wyselekcjonowane przez Doktorantkę struktury aktywne w badaniach skriningowych ADMET odznaczyły się lepszym profilem bezpieczeństwa niż lek referencyjny - *doksorubicyna*. Natomiast w oparciu o komputerowe modelowania molekularne z zastosowaniem modelu homologicznego białka ABCB1 i testy *in vitro* stwierdzono, że hamowanie wyrzutu fluorescencyjnego substratu pompy nowotworowej ABCB1 najprawdopodobniej jest wynikiem konkurencyjnego wypierania substratu w miejscu wiążącym. Niektóre z otrzymanych 2-

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

amino-5-arylidenoimidazolonów odznaczyły się selektywnością działania cytotoksycznego wobec lekoopornej linii komórkowej chłoniaka L5178Y (MDR), w tym dwie pochodne aktywnością wyższą niż *doksorubicyna* (IC_{50} = 2,37 i 2,15 μM vs. 3,5 μM) i indeksem selektywności SI > 40. Wyselekcjonowane przez Doktorantkę struktury wiodące to pochodne 2-(4-morfolinopiperydyn-1-ylo)-imidazol-4(5*H*)-onu zawierające w pozycji 5 ugrupowanie 4-fenoksybenzylidynowe (**B11**) lub 3-(2,4-dichlorobenzyloksy)benzylidenowe (**D12**) oraz pochodne 2-aminoimidazol-4(5*H*)-onu **B18**, **D14** i **D15** zróżnicowane w pozycji 5 ugrupowaniem (9*H*-fluoren-2-ylo)metylenowym lub 4-fluoro-benzylidenowym, a w pozycji 3 ugrupowaniem morfolinowym lub metylopiperazynowym z łącznikiem propylowym.

Wyniki badań przedstawione w publikacjach **A** i **D**, wskazujące na istotną rolę podstawnika halogenobenzylidenowego w pozycji 5 na aktywność badanej grupy związków, stały się impulsem do otrzymania kolejnej serii 2-aminoimidazolonów zawierających grupę fluorobenzylidenową oraz ugrupowanie: morfolinowe, metylopiperazynowe i fenylopiperazynowe z łącznikiem propylowym lub butylowym (rozdział 5.5. „*Unpublished results for 2-aminoimidazolones*"). Dla pełnego potwierdzenia budowy zsyntetyzowanych związków Doktorantka przeprowadziła analizę spektroskopową ^{1}H-NMR, wspomaganą badaniami rentgenostrukturalnymi. Istotnym efektem tych badań było zweryfikowanie wstępnie przyjętej hipotezy o podatności 2-metylotioimidazolonów na przegrupowanie Dimrotha w reakcjach z pierwszorzędowymi aminami alifatycznymi. Autorka stwierdziła, że w przypadku zastosowania amin zawierających ugrupowanie metylopiperazynowe przytoczone reakcje przebiegają z udziałem przegrupowania Dimrotha. Powyższej transformacji nie obserwowano w przypadku użycia amin zawierających terminalną grupę fenylopiperazynową. Otrzymane nowe związki **U1-U18** przekazano do badań biologicznych.

W odniesieniu do tej części pracy i analizy widm ^{1}H-NMR chciałabym prosić Doktorantkę o odpowiedź na pytanie: czy można wytłumaczyć różnice w przebiegu reakcji 5-(2-fluorobenzylideno)- lub 5-(3-fluorobenzylideno)-2-metylotioimidazol-4-onu z 3-(4-metylopiperazyn-1-ylo)propan-1-aminą (produkty **U1** i **U8**) i analogicznej reakcji 5-(2-fluorobenzylideno)- lub 5-(3-fluorobenzylideno)-2-metylotioimidazol-4-onu z 3-morfolinopropan-1-aminą (produkty **U2** i **U9**).

W rozdziale szóstym („6. *Conclusions*") jasno podsumowane są rezultaty prac eksperymentalnych. W świetle uzyskanych wyników, zaproponowane zostały kierunki dalszych badań. Do uchybień technicznych należy zaliczyć nieprawidłowe podanie znaczenia podstawników R^1 i R^2 w Figurze 6.2. umieszczonej na stronie 87.

Z kolei lektura części eksperymentalnej („*7. Experimental*") skłania do następujących uwag: (1) braku konsekwentnego zapisu DMSO-d_6; (2) w kontekście analizy widma ^{1}H-NMR, a zwłaszcza analizy krystalograficznej związku **U5**, wydaje się, iż nazwa systematyczna wspomnianej pochodnej **U5** powinna być „(*Z*)-5-(2-fluorobenzylideno)-2-((3-(4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo)propylo)amino)-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-on" zamiast „(*Z*)-2-amino-5-(2-fluorobenzylideno)-3-(3-(4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

ylo)propylo-3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-on". Podobna uwaga dotyczy związku **U-12** i pozostałych pochodnych serii **U6-U11** oraz **U13-U18**.

Ponadto do uchybień nomenklaturowych należy zaliczyć użycie na stronie 54 „5-arylidenoimidazolony" zamiast „5-arylideno-2-tioksoimidazolidyn-4-ony" oraz „5-arylideno-tiazolidynony" zamiast „5-arylideno-2-tioksotiazolidyn-4-ony" (w odniesieniu do reakcji *S*-metylowania).

Chciałabym zaznaczyć, iż wspomniane przeoczenia i drobne uchybienia w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną recenzowanej pracy i moją wysoką jej ocenę.

Dorobek naukowy Doktorantki jest wyróżniający. Pani mgr Aneta Kaczor jest współautorem 8 prac oryginalnych (w tym czterech spoza cyklu rozprawy doktorskiej) opublikowanych w latach 2016-2021 o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF równym 27,216. Była laureatką programu „*Diamentowy grant*", o czym wspomniałam na wstępie mojej oceny.

W podsumowaniu swojej recenzji pragnę podkreślić, że Doktorantka w pełni zrealizowała postawione przed sobą zadania badawcze. Wykazała przy tym szeroki wachlarz umiejętności praktycznych i wykorzystała rozległą wiedzę teoretyczną. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedłożona do oceny praca jest osiągnięciem oryginalnym i spełnia wymagania określone w obowiązującej ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym. Na tej podstawie wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie mgr Anety Kaczor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Korzystając z uprawnień przysługujących recenzentowi, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ CM w Krakowie z wnioskiem o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Anety Kaczor, która pod względem zakresu prowadzonych prac eksperymentalnych, a także jakości uzyskanych wyników wyraźnie przewyższa ramy standardowej rozprawy.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych
dr hab. Anita Kornicka