



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

KATEDRA TECHNOLOGII LEKÓW I BIOTECHNOLOGII FARMACEUTYCZNEJ

Warszawa, 19.03.2024

Recenzja osiągnięć naukowych w postępowaniu w sprawie nadania

dr inż. Jolancie Jaśkowskiej

stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk o medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutycznej

Recenzję sporządziłem w odpowiedzi na pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum, Prof. dr hab. Anny Wesołowskiej, z dnia 6.02.2024 r. Podstawą prawną oceny osiągnięć naukowych Kandydatki ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego jest Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. – „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” a w zakresie kryteriów branych pod uwagę przy tej ocenie – art. 219 ust. 1 pkt 2 wspomnianej ustawy.

Życiorys naukowy Habilitantki

Dr inż. Jolanta Jaśkowska uzyskała dyplom magistra inżyniera technologii chemicznej ze specjalnością lekka technologia organiczna w roku 2005, na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej im. Tadeusza Kościuszki. Pracę dyplomową, związaną z chemią związków heterocyklicznych, o tytule „Otrzymywanie i właściwości N-benzyl-2H-1,3-benzoksazy-2,4(3H)-dionu”, zrealizowała pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Piotra Kowalskiego. W tym samym roku podjęła studia doktoranckie w Międzynarodowym Studium Doktoranckim

Instytutu Katalizy Fizykochemii Powierzchni Polskiej Akademii Nauk, we współpracy z Wydziałem macierzystym na Politechnice Krakowskiej. Jednocześnie, w latach 2005-2006 uczestniczyła w zajęciach „*Studium Pedagogiczne dla Asystentów*” organizowanych przez Centrum Pedagogiki i Psychologii Politechniki Krakowskiej. Studia doktoranckie Pani dr inż. Jolanty Jaśkowskiej trwały do 2010 roku, a w latach 2011-2012 podjęła Ona studia podyplomowe z zakresu „*Menedżer Badań Naukowych i Prac Rozwojowych*” na Wyższej Szkole Ekonomii i Innowacji w Lublinie. W październiku 2010 roku Kandydatka obroniła z wyróżnieniem pracę doktorską pt.: „*Synteza i właściwości cyklicznych i acyklicznych arylopiperazyloalkilo pochodnych salicylamidu jako ligandów receptorów serotoninowych*”, której promotorem był wspomniany wcześniej prof. dr hab. inż. Piotr Kowalski. Według danych zamieszczonych w autoreferacie, od momentu uzyskania stopnia dr inż. Jolanta Jaśkowska pracowała na etacie asystenta badawczo-dydaktycznego na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej im. Tadeusza Kościuszki, a z początkiem 2012 roku została awansowana na adiunkta i na tym stanowisku pracuje do dziś. Kariera zawodowa Habilitantki jest więc związana z jedną uczelnią. Z drugiej strony, odbyła Ona studia podyplomowe oraz prowadziła badania naukowe również poza jednostką macierzystą, w ramach staży w dobrych ośrodkach badawczych w Kraju i zagranicą. Ten fakt bardzo pozytywnie wpływa na moją ocenę charakterystyki zawodowej Kandydatki do stopnia, daje Jej obraz jako osoby ambitnej, otwartej na rozwój i świadczy o przygotowaniu do efektywnego prowadzenia multidyscyplinarnych prac badawczych w różnych środowiskach. Stwierdzam również, że pomimo technicznego wykształcenia kierunkowego Habilitantki, ukierunkowanego na inżynierię chemiczną, tematyka badawcza którą się zajmowała ma wyraźny związek z dyscypliną nauk farmaceutycznych.

Ocena dorobku naukowego stanowiącego podstawę osiągnięcia

Główne osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr inż. Jolantę Jaśkowską w autoreferacie nosi tytuł „*Nowe ekologiczne metody syntezy związków o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów*”. Jest to cykl 5 powiązanych tematycznie prac eksperymentalnych opublikowanych w latach 2019-2023 w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Habilitantka definiuje w autoreferacie badania będące podstawą osiągnięcia jako opracowanie „*nowych, proekologicznych metod otrzymywania związków heterocyklicznych, ze szczególnym uwzględnieniem połączeń posiadających układ piperazyny z grupy długołańcuchowych arylopiperazyn lub benzodiazepin o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób*

ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów”. Cel ten jest ważny w kontekście wytwarzania aktywnych składników leków (*active pharmaceutical ingredients*, APIs) oraz poszukiwania nowych terapeutyków, i pozycjonuje osiągnięcie w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Publikacja H1 (*Molecules* 2019, 24(8), 1-19. DOI:10.3390/molecules24081609) dotyczy opracowania nowej syntezy trazodonu ((2-{3-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]propylo}-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirydyn-3-onu) i jego pochodnych, w której kluczowymi metodami skracającymi czas wytwarzania API i warunkującymi dobrą wydajność procesu było użycie ogrzewania mikrofalowego (*microwave heating*, MW) oraz katalizatora przeniesienia międzyfazowego (*phase-transfer catalysis*, PTC). Synteza była prowadzona trzema alternatywnymi sposobami dla trazodonu jako związku modelowego. W dalszej kolejności, wykorzystując zoptymalizowany proces, Habilitantka otrzymała szereg nowych pochodnych tego API, które przekazała do oznaczenia powinowactwa do wybranych receptorów monoamin: serotoniny (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇) i dopaminy (D₂). Związki te różniły się od cząsteczki macierzystej długością łańcucha alkilowego łączącego układ triazolopirydynonu z resztą arylopiperazynową oraz podstawnikami przy pierścieniu benzenowym fenylopiperazyny. Habilitantka otrzymała m. in. pochodne o wiązalności do rec. 5-HT_{1A} porównywalnej z trazodonom i niższym powinowactwem do rec. 5-HT_{2A}, co racjonalizowano na podstawie modelowania molekularnego.

Publikacja H2 (*Catalysts* 2022, 12(5), 1-15. DOI: 10.3390/catal12050464) przedstawia syntezę czterech API: trazodonu, aryprirazolu (7-[4-[4-(2,3-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]butoksy]-3,4-dihydro-1*H*-chinolin-2-onu), flibanseryny (1-[2-[4-[3-(trifluorometylo)fenylo]piperazyn-1-ylo]etylo]-1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-onu), ipsapironu (1,1-diokso-2-[4-[4-(2-pirimidinylo)-1-piperazinylo]butylo]-1,2-benzotiazol-3-onu), metodą mechanochemiczną, na drodze reakcji N-alkilowania arylopiperazyny. W syntezie Dyplomantka użyła młyna kulowego, stosując rozmaite wypełniacze umożliwiające ilościowe wyodrębnienie produktów reakcji. Optymalizowała również takie parametry jak dodatek katalizatora PTC oraz szybkość obrotów na minutę.

W publikacji H3 (*Journal of Molecular Structure* 2022, 1275, 134585. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.134585) Habilitantka przedstawiła syntezę szeregu arlopiperazynyloalkilowych pochodnych salicyloamidu, w oparciu o metodę wspomagania ultradźwiękami. Optymalizację reakcji alkilowania przeprowadziła w oparciu o związki modelowe – trazodon, aryprirazol oraz flibanserynę. Pochodne salicyloamidu otrzymała przez sekwencję O- i N-alkilowania, bez wyodrębniania eterów aryloalkilowych powstających w pierwszym etapie. Związki te przekazała do oznaczenia powinowactwa do rec. 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₇ i D₂. Wyniki tych

badan wskazują na otrzymanie dualnych ligandów receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇, o potencjalnym zastosowaniu w terapii zaburzeń poznawczych i lękowych, których powinowactwa zostały następnie uzasadnione na podstawie modelowania molekularnego.

Publikacja H4 (*Helyion* 2023, 9(7), e18319. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18319) opisuje wspomagany ultradźwiękami etap N-alkilowania piperazyny w syntezie kwetiapiny (2-[2-(4-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-yl-1-piperazynyl)etoksy]etanolu) i olanzapiny (2-metylo-4-(4-metylopiperazyn-1-yl)-10*H*-tieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepiny), dwóch ważnych API stosowanych do produkcji leków przeciwpsychotycznych. W wyniku przeprowadzonej optymalizacji Habilitantka opracowała proces wydajny, nie wymagający ostrych warunków i o skróconym czasie trwania.

Artykuł H5 (*RSC Advances* 2023, 13(30), 20467-20476. DOI: 10.1039/D3RA03926A) opisuje syntezę pochodnych olanzapiny o działaniu cytotoksycznym *in vitro* wobec wybranych linii komórek nowotworowych, w oparciu o metody *zielonej chemii*. Zaplanowane pochodne Habilitantka otrzymała stosując zoptymalizowaną metodę N-alkilowania desmetyloolanzapiny odpowiednimi bromkami naftalimidoalkilowymi. W celu optymalizacji procesu modelowego Kandydatka do stopnia weryfikowała wpływ różnorodnych czynników (aktywacja grzaniem mikrofalowym/ultradźwiękami, temperatura, (nad)ciśnienie, rozpuszczalnik (w tym naturalnego głęboko eutektycznego rozpuszczalnika (*natural deep eutectic solvent*, NaDES), zasada, katalizator, czas) na wydajność procesu. Otrzymała cztery pochodne finalne, z czego dwie odznaczały się interesującym profilem cytotoksyczności wobec linii komórek nowotworowych sutka MCF-7 oraz MDA-MB-231.

Analizując cykl publikacji stanowiący główne osiągnięcie naukowe Habilitantki, stwierdzam, iż przedstawia on wyniki badań, których wspólnym elementem jest przede wszystkim użycie alternatywnych metod (takich jak: użycie katalizy PTC, aktywacja grzaniem mikrofalowym czy ultradźwiękami) do syntezy APIs oraz związków o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu. Część artykułów cyklu zawiera również elementy projektowania leków, wyniki oznaczeń receptorowych i analizy zależności struktura-aktywność (*structure-activity relationship*, SAR). Z tych względów, wyrażam również opinię, iż treść tych publikacji jest spójna i mieści się w zakresie dyscypliny nauk farmaceutycznych. Co prawda użyte przez Habilitantkę techniki syntezy nie są nowe pod względem warsztatowym, a projektowanie nowych substancji aktywnych jest oparte o podejścia klasyczne w chemii medycznej, jednak metody te zostały użyte prawidłowo i doprowadziły do uzyskania zamierzonych celów – Badaczka opracowała efektywne, ekologiczne ścieżki syntezy i otrzymała związki aktywne. Uzyskane wyniki mają wartość praktyczną i

wdrożeniową, a niektóre z wypracowanych metod syntezy zostały użyte przez Habilitantkę i współpracowników w kolejnych pracach (łącznie 13 pozycji literaturowych oraz 6 zastrzeżeń patentowych spoza cyklu). Z tych względów wyrażam przekonanie, iż przedstawione badania wnoszą wkład w dyscyplinę nauk farmaceutycznych.

We wszystkich artykułach cyklu dr inż. Jolanta Jaśkowska jest współautorką główną, korespondującą, a swój udział w ich powstaniu Habilitantka określa jako opracowanie koncepcji pracy, nadzór, opracowanie metodologii, przeprowadzenie eksperymentów, dobór warunków reakcji, interpretację wyników, napisanie oryginalnego artykułu zgodnie z wytycznymi redakcji czasopisma (co jest spójne z informacjami zawartymi w sekcjach *author contributions* poszczególnych artykułów). Kandydatka do stopnia załączyła oświadczenia pozostałych współautorów, które potwierdzają Jej kluczowy udział w powstaniu osiągnięcia (45-75%). Jednocześnie, analiza tych dokumentów wskazuje jasno, że dr inż. Jolanta Jaśkowska prowadziła badania związane z syntezą, podczas gdy inne eksperymenty, w tym np. badania *in vitro*, *in silico* oraz analityczne, były w dużej mierze domeną pozostałych współautorów.

Habilitantka w autoreferacie wyróżnia dodatkowe osiągnięcie w dyscyplinie nauk farmaceutycznych, jakim było opracowanie nowych soli trazodonu: bromowodorku oraz 1-hydroksy-2-naftoesanu. W ramach przeprowadzonych prac eksperymentalnych ocenie poddano profile rozpuszczania trazodonu z tabletek sporządzonych z różnych soli wraz z monohydratem laktozy. Uwalnianie API z postaci zawierającej sól kwasu nieorganicznego okazało się szybkie, natomiast sól kwasu 1-hydroksy-2-naftoesowego ulegała powolnemu uwalnianiu. Wyniki te, o potencjalnej wartości wdrożeniowej, zostały opublikowane w artykule naukowym (*Molecules* 2021, 26(3), 1-14. DOI:10.3390/molecules26030769) oraz stały się przedmiotem zgłoszenia patentowego (PL 243248 B1). Habilitantka nie załączyła oświadczeń współautorów ani nie precyzuje swojego udziału w powstaniu wymienionej pracy eksperymentalnej. Z drugiej strony, pierwsze, korespondujące współautorstwo (kolejna współautorka główna, korespondująca, to dr hab. Edyta Pindelska z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) oraz informacje zawarte w sekcji *author contributions* wskazują na znaczny udział dr inż. Jolanty Jaśkowskiej w powstaniu tego osiągnięcia dodatkowego.

Całościowa ocena dorobku naukowego i wdrożeniowego

Łącznie z artykułami wskazanymi w autoreferacie jako podstawa osiągnięcia głównego i dodatkowego Habilitantki (6 publikacji), Jej dorobek naukowy to 37 prac, z czego prawie wszystkie

są ujęte w bazach Scopus i Web of Science (WoS). Poza nielicznymi wyjątkami, są to publikacje opisujące wyniki badań eksperymentalnych. Sumaryczny współczynnik IF czasopism w których dr inż. Jolanta Jaśkowska opublikowała swoje prace wynosi 151, ilość cytowań prac z wyłączeniem autocytowań to 235 (wg. Scopus) lub 205 (wg. WoS), indeks H Badaczki równy jest 11 (wg. Scopus) lub 10 (wg. WoS). Zwraca uwagę bardzo dynamiczny wzrost aktywności publikacyjnej Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora (z 2 do 37 publikacji indeksowanych w bazach Scopus i/lub WoS). Kandydatka do stopnia jest współautorką bardzo licznych (ponad 60) komunikatów na zjazdach krajowych i zagranicznych. Niejednokrotnie przedstawiała wyniki badań w formie prezentacji ustnych. W ujęciu ilościowym, publikacje i prezentacje dokonań Habilitantki są liczne; w ujęciu jakościowym, wskaźniki bibliometryczne sugerują dobrą jakość prowadzonych przez Nią badań.

W moim mniemaniu jednym ze wskaźników dojrzałości i samodzielności naukowej, jak również gotowości do pracy w zespole, jest świadomość potrzeby pozyskiwania finansowania badań własnych. Patrząc na aktywność naukową dr inż. Jolanty Jaśkowskiej przez ten pryzmat, uczestniczyła Ona w realizacji wielu projektów jako wykonawczyni, ale również jako kierownik. Były to projekty finansowane przez Jej jednostkę, jak i granty pozyskane ze źródeł zewnętrznych. Warto wskazać trzy z nich, które w mojej ocenie pozwoliły na osiągnięcie przez Habilitantkę wysokiego stopnia samodzielności naukowej. Chodzi tu o 1) grant LIDER IV ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju na projekt pt. „*Synteza i ocena aktywności nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)*” (LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015), który umożliwił Kandydatce rozszerzenie wzbogacenie naukowego i otrzymanie m. in. wyników badań radioreceptorowych czy *in silico*; 2) grant w ramach programu MNISW „Inkubator Innowacyjności+”, na projekt pt. „*Nowa metoda otrzymywania przeciwdepresyjnego leku Trazodonu*”; oraz 3) grant przyznany w ramach konkursu „TRL 2.0” na projekt „*Sonochemiczna metoda syntezy API oraz związków bioaktywnych*”.

Bardzo ważnym kryterium oceny osób ubiegających się o stopień doktora habilitowanego jest prowadzenie przez nie aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej (a więc czy osoby te spełniają przesłankę wymienioną w art. 219 ust. 1 pkt. 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – „*Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*”). W tym aspekcie aktywności naukowe dr Jolanty Jaśkowskiej są istotne. Habilitantka odbywała staże krajowe (m.in. w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, w firmie ADAMED, w Instytucie Farmakologii PAN) oraz zagraniczne (na Uniwersytecie w Stanford, na Rutgers University w New Jersey, na Politechnice Ateńskiej). Co prawda były to pobyty krótkotrwałe, jednak trzeba podkreślić, że dr Jolanta Jaśkowska niezwykle efektywnie spożytkowała ten czas, a

wyniki badań przeprowadzonych w niektórych instytucjach są udokumentowane w publikacjach naukowych, w tym przyczyniły się do powstania cyklu habilitacyjnego (np. H2 i H5).

Analizując całość dokonań dr inż. Jolanty Jaśkowskiej nie sposób nie wspomnieć Jej dorobku wdrożeniowego. W mojej ocenie dokonania Habilitantki w tym zakresie są ponadstandardowe, zważywszy na etap kariery naukowej na którym się znajduje. Kandydatka do stopnia jest współautorką 14 patentów i 3 zgłoszeń patentowych na wynalazki związane z syntezą APIs i poszukiwaniem nowych leków. Aktywnie współpracowała z sektorem gospodarczym (m. in. z firmami IDOLAB Sp. z o.o., Lab Technology Sp. z o.o., CannLab Sp. z o.o., ADAMED Healthcare Sp. z o.o.). Brała również udział we wdrożeniu 3 technologii z dziedziny kosmetologii, we współpracy z firmami Cannlab Sp. z o.o. oraz Dela Cosmetics Sp. z o.o. Za swoją działalność w tym zakresie Kandydatka do stopnia uzyskała liczne nagrody m. in. na targach wynalazków. Ten aspekt dorobku dr inż. Jolanty Jaśkowskiej uważam za bardzo ważny w Jej działalności w ramach interdyscyplinarnej dyscypliny nauk farmaceutycznych - nauk będących bogatym źródłem wynalazków dla innowacyjnego przemysłu farmaceutycznego.

Ocena działalności organizacyjnej, dydaktycznej i popularyzatorskiej

Habilitantka wymieniła w autoreferacie swoje członkostwo w Polskim Towarzystwie Chemicznym, Stowarzyszeniu Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego oraz Stowarzyszeniu TOP500 Innovators. Prowadziła działalność recenzencką, polegającą na ocenie manuskryptów nadesłanych do redakcji międzynarodowych czasopism naukowych takich wydawców jak De Gruyter, Elsevier, MDPI, Royal Society of Chemistry, Wiley oraz Growing Science (łącznie 40 recenzji). Pełniła funkcję redaktorki specjalnego numeru czasopisma Catalysts (ISSN 2073-4344) ("*The Influence of Phase Transfer Catalysis (PTC) in the Synthesis of Bioactive Compounds*"). Pani dr inż. Jolanta Jaśkowska prowadziła również działalność ekspercką, polegającą na udziale w pracach zespołów przyznających finansowanie badań naukowych i wdrożeniowych (Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, Polska Agencja Rozwoju Przedsiębiorczości). Do innych, istotnych działalności organizacyjnych Habilitantki należało członkostwo w Komitecie organizacyjnym ogólnopolskiej konferencji „*Nauka i przemysł: IV Ogólnopolska Konferencja Naukowa*” (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki, Kraków, 27.XI.2009).

Kandydatka do stopnia wykazywała znaczną aktywność dydaktyczną, prowadząc wykłady, seminaria i zajęcia ze studentami z zakresu m. in. technologii leków, chemii oraz technologii

organicznej. Powołała i koordynowała prace koła naukowego działającego w zakresie chemii i technologii leków (prace te były kilkakrotnie wyróżniane podczas Studenckich Sesji Kół Naukowych). Habilitantka była promotorką 26 dyplomowych prac inżynierskich, 33 prac magisterskich oraz promotorką pomocniczą w 2 zakończonych postępowaniach o nadanie stopnia doktora.

Dr inż. Jolanta Jaśkowska wykazała ponadprzeciętną aktywność w obszarze popularyzacji nauki, udzielając licznych wywiadów radiowych oraz przybliżając własną tematykę badawczą na łamach prasy popularnonaukowej i w portalach internetowych. Brała również udział w wydarzeniach z cyklu „Noc Naukowców” na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej.

W podsumowaniu, aktywność organizacyjną, dydaktyczną i popularyzatorską Habilitantki oceniam jako wysoką i odpowiednią dla osób ubiegających się o stopień doktora habilitowanego w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Podsumowanie

Osiągnięcia naukowe (w tym 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „Nowe ekologiczne metody syntezy związków o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów” opublikowanych w czasopismach naukowych lub recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”) oraz inne osiągnięcia dr Jolanty Jaśkowskiej spełniają warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 w. w. ustawy. Habilitantka jest badaczką bardzo aktywną na wielu polach. Stąd również inne Jej osiągnięcia i aktywności – dydaktyczne, wdrożeniowe, popularyzatorskie - są znaczne. Z powyższych względów uważam, iż dr Jolanta Jaśkowska osiągnęła wysoki stopień samodzielności naukowej i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

M. Dawiłowski