



UNIWERSYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Chemii Leków

Dr hab. Piotr Świątek prof. uczelni

Wrocław, 10.04.2024

OCENA

osiągnięcia naukowego pt. „Nowe ekologiczne metody syntezy związków o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów” oraz innych osiągnięć naukowych, dydaktycznych i organizacyjnych dr inż. Jolanty Jaśkowskiej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

I. Przebieg pracy zawodowej

Dr inż. Jolanta Jaśkowska ukończyła studia na kierunku technologia chemiczna na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej im. Tadeusza Kościuszki w 2005 roku. Stopień naukowy doktora nauk chemicznych uzyskała w 2010 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Synteza i właściwości cyklicznych i acyklicznych arylopiperazynyloalkilopochodnych salicylamidu jako ligandów receptorów serotoninowych” (promotor prof. dr hab. inż. Piotr Kowalski). Od października do grudnia 2010 roku była zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej a od 2011 r. do chwili obecnej pracuje jako adiunkt w tej samej jednostce.

Dr Jolanta Jaśkowska zainteresowała się tematyką syntezy organicznej w trakcie studiów na Politechnice Krakowskiej. Po uzyskaniu tytułu zawodowego magistra podjęła studia doktoranckie, w trakcie których oprócz syntezy serii arylopiperazynowych pochodnych salicylamidu, zajęła się określeniem ich wpływu na receptory serotoninowe. Było to możliwe w trakcie dwumiesięcznego stażu naukowego w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie.

Po uzyskaniu stopnia doktora dr Jaśkowska odbyła jeszcze kilka staży naukowych bądź wizyt studyjnych, w tym: w firmie ADAMED (01-03.2014r), w Stanford Medicine Translational Research and Applied Medicine (TRAM) (11.2015r), w Stanford University, Stanford Center for Professional Development (09.2015-11.2015r), w Rutgers University, International Center for Public Health, Departament of Microbiology, Biochemistry and Molecular Genetics, Newark (22.09.2019-6.10.2019r), w Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (04-09.2019) oraz w Laboratory of Organic Chemistry, School of Chemical Engineering, National Technical University of Athens (11-18.09.2022). Wizyty te oraz późniejsza współpraca z jednostkami goszczącymi zaowocowały licznymi publikacjami, uzyskanymi patentami czy też doniesieniami zjazdowymi.

II. Ocena dorobku naukowego – parametry bibliometryczne

Opierając się na zestawieniu potwierdzonym przez Bibliotekę Politechniki Krakowskiej, dorobek naukowy dr Jolanty Jaśkowskiej obejmuje 45 prac naukowych, w tym 41 artykuły w czasopismach, 1 artykuł konferencyjny oraz 3 rozdziały w monografiach naukowych. Większość z tych prac (40) powstała po uzyskaniu stopnia doktora. Wyniki badań, w których brała udział dr Jaśkowska zostały również zaprezentowane w formie 70 doniesień na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych, w tym 11 w formie ustnej. W ujęciu parametrycznym skumulowany *Impact Factor* publikacji według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania, wynosi 151,138, w tym 149,34 po doktoracie, a łączna liczba punktów wg rozporządzeń MEiN/MNiSW, dla przedstawionego dorobku wynosi 3425, co jest wynikiem zdecydowanie ponadprzeciętnym. Według naukowych baz: *Scopus* oraz *Web of Science Core Collection* prace Habilitantki cytowano odpowiednio 235 i 205 razy (bez autocytowań), a indeks Hirscha (*h-index*) wynosi 11 lub 10 w zależności od bazy (stan z dn. 25.09.2023 r.).

Biorąc pod uwagę powyższe parametry, mogę stwierdzić, że dorobek naukowy dr Jolanty Jaśkowskiej jest niekwestionowany i znaczący.

III. Ocena osiągnięcia naukowego, będącego podstawą wniosku w postępowaniu habilitacyjnym

Podstawą oceny osiągnięcia naukowego pt. „Nowe ekologiczne metody syntezy związków o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego

i nowotworów”, zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego, jest cykl powiązanych tematycznie 5 prac opublikowanych w latach 2019-2022 o sumarycznym współczynniku wpływu IF wynoszącym 18,867 co stanowi 450 pkt. MNiSW. Prace wchodzące w skład osiągnięcia są wieloautorskie. W czterech z nich dr Jaśkowska jest pierwszym autorem a w każdej z nich autorem korespondencyjnym. Według oświadczeń Habilitantki we wszystkich pracach jej udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy i metodologii badań, zaplanowaniu i przeprowadzeniu eksperymentów, analizie i interpretacji uzyskanych wyników oraz napisaniu manuskryptu, a także korespondencji z redakcją. **Biorąc pod uwagę oświadczenia współautorów prac, można z całą odpowiedzialnością stwierdzić, znaczący i niepodważalny wkład Habilitantki w ich powstanie.**

W przedstawionym do oceny cyklu prac dr Jolanta Jaśkowska podejmuje tematykę opracowania nowych, ekologicznych metod otrzymywania związków heterocyklicznych, w tym m.in. pochodnych triazolopirydyny, salicylamidu, tienobenzodiazepiny, wśród których są substancje o ugruntowanej już pozycji na rynku farmaceutyków oraz takie, które w badaniach screeningowych wykazały wpływ na receptory ośrodkowego układu nerwowego lub aktywność przeciwnowotworową. Poruszoną przez Habilitantkę problematykę syntezy chemicznej przyjaznej środowisku należy uznać za ważną i bardzo aktualną zwłaszcza w dobie stałego ocieplania się klimatu na Ziemi. Zmniejszenie zużycia toksycznych odczynników i rozpuszczalników, podniesienie wydajności procesów, obniżenie energochłonności, skrócenie czasu produkcji jest niezbędne również na etapie otrzymywania substancji czynnych w przemyśle farmaceutycznym. W ten trend wpisują się badania (publ. H1) dr Jaśkowskiej w obszarze opracowania nowych metod otrzymywania trazodonu w obecności promieniowania mikrofalowego. Konwencjonalna synteza trazodonu opiera się na reakcjach alkilowania. Syntezę prowadzi się w acetonitrylu, toluenie, dioksanie lub alkoholu izopropylowym w obecności węgla potasu lub sodu lub trietyloaminy. Czas syntezy produktu waha się od kilku do kilkudziesięciu godzin. Przeprowadzone przez Habilitantkę eksperymenty dowiodły, że w każdej z testowanych metod można otrzymać trazodon w obecności promieniowania mikrofalowego z wysokimi wydajnościami i o wysokiej czystości w ciągu kilku minut. **Uważam, że warty podkreślenia jest fakt, że w obecności promieniowania mikrofalowego został również otrzymany kluczowy substrat, rdzeń trazodonu czyli 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirydyn-3(2H)-on. Metoda syntezy zastosowana przez dr Jaśkowską nie była dotychczas opisana w literaturze.** Ciekawym rozwiązaniem była również dwuetapowa, wydajna (71%) synteza, w której nie izolowano produktów pośrednich (wariant *one-pot*). Opracowane dla trazodonu metody syntezy wspomagane mikrofalowo w dalszym etapie prac

posłużyły Habilitantce do otrzymania 17 pochodnych macierzystej substancji. Uzyskano związki o wysokiej czystości ze zróżnicowanymi wydajnościami. Wyniki badań *in vitro* przeprowadzone we współpracy z Instytutem Farmakologii PAN w Krakowie dowiodły, że wśród otrzymanych związków większość stanowiły selektywne ligandy dla receptora 5-HT_{1A} a jeden miał powinowactwo do receptora 5-HT_{1A} i 5-HT₇.

Kolejny etap prac badawczych nad opracowaniem nowych, ekologicznych metod syntezy heterocyklicznych związków aktywnych biologicznie, stanowiły próby otrzymywania substancji z grupy długołańcuchowych arylopipezazyn metodą mechanochemiczną (publ. H2). Dzięki zastosowaniu mechanochemii reakcje można prowadzić w warunkach bezrozpuszczalnikowych a dzięki zastosowaniu katalizatorów, można również zdecydowanie podnieść wydajność i skrócić czas syntezy. W swoich pracach Habilitantka skupiła się na syntezie trazodonu, arypiprazolu, flibanseryny i ipsapironu. W toku przeprowadzonych badań udało się wykazać, że najlepsze efekty uzyskuje się przy obrotach młyna planetarnego na poziomie 700 rpm oraz jeśli zastosuje się jako katalizator bromek tetrabutylamonowy. Dowiedziono również, że w izolacji produktów pomagają zeolity bądź piasek.

Kontynuując swoje prace wpisujące się w nurt „zielonej chemii”, Habilitantka zajęła się również syntezą długołańcuchowych pochodnych arylopipezazyny w obecności ultradźwięków (publ. H3). Zastosowanie metod sonochemicznych według danych dostępnych w literaturze naukowej daje wyraźny wzrost szybkości i selektywności reakcji, wysoką wydajność procesu oraz możliwość wyeliminowania niektórych toksycznych reagentów i rozpuszczalników. Dzięki reakcjom wspomaganym ultradźwiękami udało się dr Jaśkowskiej uzyskać z wydajnościami rzędu 70-80% arypiprazol, trazodon i flibanserynę. Czas reakcji wynosił zaledwie 10 minut a jako rozpuszczalnik zastosowano acetonitryl lub wodę. Opracowane warunki syntezy sonochemicznej Habilitantka wykorzystała do otrzymania arylopipezazynowych pochodnych salicylamidu z elastycznym lub usztywnionym łącznikiem alkilowym jako potencjalnych dualnych ligandów receptorów 5-HT_{1A}/5-HT₇. Ciekawym rozwiązaniem było wykonanie tej dwuetapowej syntezy w wariantcie *one-pot*. Zakładane produkty udało się uzyskać z wydajnościami rzędu 15-76% w ciągu kilkunastu minut.

Dr Jaśkowska wykorzystała metody sonochemiczne również w ostatnim etapie syntezy olanzapiny i kwetiapiny czyli reakcji *N*-alkilowania układu piperazynowego (publ. H4). Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że dzięki zastosowaniu reaktora ultradźwiękowego możliwe jest skrócenie czasu syntezy olanzapiny do 10 min i otrzymanie jej z 90% wydajnością. Nie mniej ważny jest fakt, że reakcje prowadzi się w temperaturze pokojowej, a

otrzymane związki charakteryzują się bardzo dużą czystością, co pozwala wyeliminować kosztowne etapy oczyszczania produktu.

Ostatni etap syntezy olanzapiny był również przedmiotem kolejnych badań dr Jaśkowskiej (publ. H5). Tym razem prowadziła ona eksperymenty w obecności promieniowania mikrofalowego i ultradźwięków przy zastosowaniu katalizatorów przeniesienia fazowego oraz konwencjonalnego rozpuszczalnika (DMF) lub naturalnego głęboko eutektycznego rozpuszczalnika (*natural deep eutectic solvent*, NaDES) otrzymanego w wyniku mieszania chlorku choliny i mocznika. NADES w porównaniu z konwencjonalnymi rozpuszczalnikami organicznymi są nietoksyczne, tanie oraz biodegradowalne dlatego mogą stanowić dla nich ciekawą alternatywę. W toku przeprowadzonych badań okazało się, że oczekiwany produkt uzyskiwano z lepszymi wydajnościami w reakcjach wspomaganych mikrofalami, przy użyciu katalizatorów i stosując DMF jako rozpuszczalnik. Reakcje wspomagane ultradźwiękami były mniej wydajne i bardziej czasochłonne. Uzyskane wyniki posłużyły następnie do syntezy naftylimidoalkilowych pochodnych olanzapiny. Również w tym przypadku wydajność reakcji w DMF była wyższa niż stosując NaDES. Dodatkowo, w przypadku stosowania NaDES w reakcjach wspomaganych MW zaobserwowano, że wydajność reakcji wyraźnie maleje wraz z wydłużaniem łącznika alkilowego. W badaniach *in vitro* wykazano, że wśród otrzymanych nowych związków znajdują się aktywne cząsteczki działające na linię komórkową MDA-MB-231 oraz MCF7.

W podsumowaniu należy uznać, iż otrzymane przez Habilitantkę wyniki syntez leków działających na ośrodkowy układ nerwowy oraz związków, które w przyszłości mogą stać się kandydatami na leki o podobnym profilu farmakologicznym, są wartościowe, wnoszą znaczący wkład w rozwój nauk farmaceutycznych i posiadają duży potencjał aplikacyjny. Zastosowane alternatywne metody syntezy z udziałem promieniowania mikrofalowego, mechanochemii lub ultradźwięków pozwoliły w większości przypadków na skrócenie procesu, podniesienie jego wydajności i selektywności oraz ograniczenie zużycia rozpuszczalników lub ich całkowitą eliminację. Uzyskanie tak wartościowych wyników badań nie byłyby możliwe gdyby nie szeroka, interdyscyplinarna współpraca, w tym zagraniczna oraz bardzo duże zaangażowanie Habilitantki w realizację kilkunastu grantów naukowych jak i rozwojowych (we współpracy z przemysłem) realizowanych zarówno przed jak i po uzyskaniu stopnia doktora, w których dr Jaśkowska była kierownikiem lub wykonawcą. Były to m.in. grant pt. „Synteza i ocena aktywności nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)”, dofinansowany w ramach konkursu LIDER VI z NCBR, nr projektu LIDER/015/L-

6/14/NCBR/2015 czy też grant pt. „Sonochemiczna metoda syntezy API oraz związków bioaktywnych” przyznany w „Konkursie TRL 2.0” realizowany przez Centrum Transferu Technologii Politechniki Krakowskiej w ramach programu MNiSW „Innovation Incubator 2.0” 01.06.2019-01.03.2020.

IV. Ocena dodatkowego osiągnięcia naukowego, będącego podstawą wniosku w postępowaniu habilitacyjnym

Dr Jolanta Jaśkowska przedstawiła do oceny dodatkowe osiągnięcie naukowe, które dotyczy opracowania i otrzymania nowych soli trazodonu: bromowodorku oraz 1-hydroksy-2-naftonianu trazodonu. Podstawą tego osiągnięcia stały się publikacja pt. New pharmaceutical salts of trazodone. Molecules (2021), 26(3), 1-14 oraz patent „Nowe sole trazodonu, sposoby wytwarzania nowych soli trazodonu i zastosowanie nowych soli trazodonu”. PL 243248 B1. Oprócz syntezy dwóch nowych soli w ramach przeprowadzonych badań poddano ocenie profile rozpuszczania czterech soli trazodonu (w tym dwóch opisanych wcześniej w literaturze) z tabletek sporządzonych z monohydratem laktozy. Habilitantka dowiodła, że z prostych soli lek uwalnia się szybko, natomiast obecność bardziej złożonego anionu, silniej oddziałującego z kationem, powoduje powolne uwalnianie substancji czynnej z tabletki. Stwierdzona zależność może przyczynić się do rozwoju nowych form postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu trazodonu. Warto w tym miejscu podkreślić, że tematyka dodatkowego osiągnięcia dr Jaśkowskiej wykracza poza syntezę organiczną i nawiązuje do prac z zakresu technologii postaci leku co świadczy o różnorodnych zainteresowaniach naukowych Habilitantki.

V. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej oraz popularyzującej naukę

Pani dr Jolanta Jaśkowska jest aktywnym pracownikiem dydaktycznym w Katedrze Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej. Opracowała autorskie programy zajęć oraz prowadzi wykłady, ćwiczenia i seminaria z takich przedmiotów jak: podstawy technologii leków, technologia leków, chemia, chemia organiczna oraz co zaskakujące zioła w medycynie, suplementy diety czy technologia postaci leku. Była dotychczas promotorem 26 dyplomowych prac inżynierskich oraz 33 prac magisterskich. W swoim dorobku dydaktycznym posiada również promotorstwa pomocnicze dwóch prac doktorskich. Warto dodać, że studenci, których opiekunem w kole naukowym Technologii Leków była dr Jaśkowska zostali

kilkukrotnie nagradzani za swoje prace w anglojęzycznej sesji Studenckiej Sesji Kół Naukowych.

W zakresie aktywności organizacyjnej należy wspomnieć, że Habilitantka była członkiem komitetu organizacyjnego konferencji - Nauka i przemysł: IV Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej zorganizowanej na Politechnice Krakowskiej w 2009 roku. Jest koordynatorem pracy koła naukowego działającego w zakresie chemii i technologii leków. Jest członkiem stowarzyszenia TOP500 Innovators, członkiem PTChem oraz członkiem Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego. Jest również mentorką w programie TopMinds, recenzentem NCBR oraz PARP.

W ramach aktywności popularyzatorskiej bierze min. udział w wydarzeniach z cyklu „Noc Naukowców”. Wielokrotnie udzielała wywiadów radiowych i prasowych na temat prowadzonych przez siebie badań.

Należy podkreślić, że wyżej wymieniona działalność Habilitantki to tylko część jej bogatego dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i popularyzującego naukę.

VI. Wniosek końcowy

Na podstawie przedłożonej do oceny dokumentacji, mogę stwierdzić, iż osiągnięcie habilitacyjne pt. „Nowe ekologiczne metody syntezy związków o potencjalnym zastosowaniu do leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego i nowotworów” oraz dodatkowe osiągnięcie a także całkowity dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr Jolanty Jaśkowskiej, spełniają warunki nadawania stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2023, poz. 742 z późn. zm.).

Przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie dr Jolanty Jaśkowskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.