

Autoreferat przedstawiający opis osiągnięć naukowych

Marzena Rams-Baron

Institut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego
Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
Uniwersytet Śląski w Katowicach

Chorzów, 27 września 2023 r.

1. Imię i nazwisko

Marzena Rams-Baron

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2013 r	Doktor nauk fizycznych w dyscyplinie: fizyka Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii
Tytuł:	Poszukiwanie aktywnych związków fotouczulających pod kątem ich aplikacji w fotodynamicznej diagnostyce i terapii nowotworowej
Promotor:	prof. dr hab. Alicja Ratuszna
Rozprawa wyróżniona uchwałą Rady Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego z dnia 8 stycznia 2013 r.	
2008 r.	Dyplom magistra fizyki (kierunek studiów: fizyka medyczna) Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii
Tytuł:	Badanie fizycznych i biologicznych własności wybranej syntetycznej pochodnej chloryny pod kątem jej przydatności w PDT
Promotor	dr Agnieszka Szurko
Wykształcenie dodatkowe:	
2010 r.	Studia podyplomowe (kierunek studiów: biologia molekularna) Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

2022 - teraz	Profesor Uczelni Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
2013 - 2022	Adiunkt Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
2013 - 2012	Asystent Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii
w tym:	
od 2022	zatrudnienie na etacie badawczym w ramach grantu NCN Opus 21 (kierownik) <i>W kierunku zrozumienia dynamiki reorientacji sztywnych i niesztywnych, dużych anizotropowych cząsteczek stanowiących nową klasę materiałów szklistych o osobliwych własnościach relaksacyjnych ujawnionych w badaniach relaksacji dielektrycznej</i>
2019	urlop macierzyński i rodzicielski (11 miesięcy)
2015 - 2021	zatrudnienie na etacie badawczym w ramach grantu NCN Symfonia 3 (post-doc) <i>Wpływ procesów fizycznych oraz substancji pomocniczych na charakterystykę właściwości substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie</i>

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Jako osiągnięcie naukowe zgłaszam cykl 13 powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt.

„Wpływ czynników molekularnych na obraz dynamiki molekularnej amorficznych farmaceutyków oraz układów o różnym stopniu złożoności strukturalnej badany metodą szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej”

Do wniosku dołączono kopie publikacji, oświadczenia o moim wkładzie w ich powstanie oraz oświadczenia współautorów (Załącznik 5).

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego w kolejności chronologicznej (* funkcja autora korespondencyjnego)

Lp.	Autorzy/tytuł/DOI	Czasopismo	Punktacja	
			IF	MNiSW
H1	M. Rams-Baron* , Z. Wojnarowska, K. Grzybowska, M. Dulski, J. Knapik, K. Jurkiewicz, W. Smolka, W. Sawicki, A. Ratuszna, M. Paluch <i>Toward a better understanding of the physical stability of amorphous anti-inflammatory agents: The roles of molecular mobility and molecular interaction patterns</i> http://dx.doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00351	Molecular Pharmaceutics 12 (10), 3628-3638, (2015)	5.003	40
H2	M. Rams-Baron* , Z. Wojnarowska, M. Dulski, A. Ratuszna, M. Paluch <i>Evidence of slow Debye-like relaxation in the anti-inflammatory agent etoricoxib</i> http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.92.022309	Physical Review E 92 (2), 022309, (2015)	2.435	35
H3	M. Rams-Baron* , Z. Wojnarowska, A. Jedrzejowska, A. Swiety-Pospiech, M. Paluch <i>The implications of various molecular interactions on the dielectric behavior of cimetidine and cimetidine hydrochloride</i> http://dx.doi.org/10.1039/C6RA17685B	RSC Advances 6 (114), 112919-112930, (2016)	3,233	30
H4	M. Rams-Baron* , P. Wlodarczyk, M. Dulski, A. Wlodarczyk, D. Kruk, A. Rachocki, R. Jachowicz, M. Paluch <i>The indications of tautomeric conversion in amorphous bicalutamide drug</i> http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.06.034	European Journal of Pharm. Sciences 110 (15), 117-123, (2017)	3,672	35
H5	M. Rams-Baron* , J. Pacułt, A. Jędrzejowska, J. Knapik-Kowalczyk, M. Paluch <i>Changes in Physical Stability of Supercooled Etoricoxib after Compression</i> http://dx.doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00428	Molecular Pharmaceutics 15 (9), 3969-3978, (2018)	4.644	45
H6	M. Rams-Baron* , A. Jędrzejowska, M. Dulski, K. Wolnica, K. Geirhos, P. Lunkenheimer, M. Paluch <i>Unusual dielectric response of 4-methyl-1,3-dioxolane derivatives</i> http://dx.doi.org/10.1039/c8cp05913f	Physical Chemistry Chemical Physics 20, 28211-28222, (2018)	3,58	40
H7	M. Rams-Baron* , A. Jedrzejowska, M. Paluch, <i>High pressure dielectric study of N-ethylacetamide</i> http://dx.doi.org/10.1063/1.5144053	Applied Physics Letters 16 (163701), 1-4, (2020)	3,802	100

H8	M. Rams-Baron* , A. Jędrzejowska, K. Jurkiewicz, M. Matussek, M. Musiał, M. Paluch The dielectric response of phenothiazine-based glass-formers with different molecular complexity http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-95127-y	Scientific reports 11 (1), 1-14 (2021)	4,543	140
H9	J. Knapik-Kowalczyk, M. Rams-Baron* , M. Paluch Current research trends in dielectric relaxation studies of amorphous pharmaceuticals: physical stability, tautomerism, and the role of hydrogen bonding http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2020.116097	TrAC - Trends in Analytical Chemistry 134 (116097), 1-23 (2021)	13,91	140
H10	M. Rams-Baron* , A. Jędrzejowska, K. Jurkiewicz, M. Matussek, K. L. Ngai, M. Paluch Broadband dielectric study of sizable molecular glass formers: relationship between local structure and dynamics http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcclett.0c03377	Journal of Physical Chemistry Letters 1, 245-249, (2021)	6,378	200
H11	M. Rams-Baron* , B. Yao, S. Cheng, M. Dulski, M. Paluch Complex reorientation dynamics of sizable glass-formers with polar rotors revealed by dielectric spectroscopy http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcclett.1c03088	Journal of Physical Chemistry Letters 12 (46), 11303-11307 (2021)	6,378	200
H12	M. Rams-Baron* , D. Kramarczyk, J. Knapik-Kowalczyk, B. Hachuła, A. Kocot, M. Paluch Broadband-dielectric-spectroscopy study of molecular dynamics in a mixture of itraconazole and glycerol in glassy, smectic-A, and isotropic phases http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.104.034702	Physical Review E 104 (3), 034702 (2021)	2.609	140
H13	M. Rams-Baron* , M. Musiał, D. Kramarczyk, M. Paluch Insight from high-pressure dielectric studies into molecular dynamics of the itraconazole-glycerol mixture in smectic and isotropic phases http://dx.doi.org/10.1063/5.0080726	Journal of Chemical Physics 156, 154501 (2022)	4,304	100
Suma punktów (zgodna z rokiem publikacji):			64,491	1245

Wprowadzenie w tematykę przedłożonego cyklu publikacji

Obserwujemy obecnie niesamowity postęp w zakresie syntezy związków o różnym stopniu złożoności strukturalnej, które zaprojektowano z myślą o konkretnych rozwiązaniach technologicznych.^{1,2,3,4} Aby oczekiwany postęp mógł się dokonać konieczne jest zrozumienie zależności między strukturą molekuł tworzących dany materiał, a jego właściwościami. W wielu przypadkach można tego dokonać badając dynamikę molekularną. Obraz dynamiki molekularnej jest determinowany budową chemiczną, ale też charakterem oddziaływań, które wpływają na fizykochemiczne własności układu. Doskonale oddaje to sentencja, przytoczona we wstępie do słynnych wykładów z fizyki Feynmana⁵.

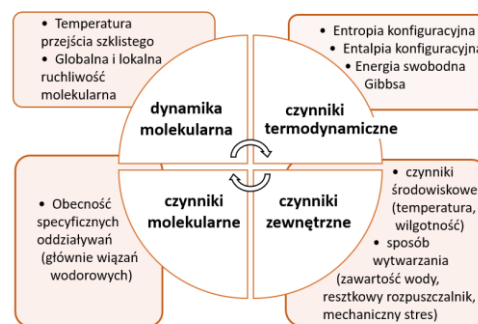
„If, in some cataclysm, all of scientific knowledge were to be destroyed, and only one sentence passed on to the next generations of creatures, what statement would contain the most information in the fewest words? I believe it is the atomic hypothesis that all things are made of atoms – little particles that move around in perpetual motion, attracting each other when they are a little distance apart, but repelling upon being squeezed into one another”.

Nie jest zaskoczeniem, że zacytowany fragment jest wykorzystywany w opracowaniach na temat roli specyficznych oddziaływań⁵, ponieważ oddaje tzw. sedno sprawy. Pokazuję wagę międzycząsteczkowych oddziaływań, fundamentalną i uniwersalną dla wszystkich grup materiałów. Nie da się badać materiałów aplikacyjnych bez uwzględnienia ich oddziaływania z otoczeniem. Niezależnie od narzędzia wykorzystywanego do charakterystyki dynamiki molekularnej, wynik będzie „nosił ślad” wpływu otoczenia, specyficzny dla danej metody. Spektroskopia dielektryczna nie daje bezpośredniego wglądu w ten problem na poziomie atomowym, ale dzięki temu, że specyficzne oddziaływania i struktura molekularna wpływają na ruchliwość molekuł, informacje te będą zawarte w widmach dielektrycznych, które możemy badać w szerokim i często nieosiągalnym dla innych technik zakresie częstotliwości, temperatur i ciśnień. Dlatego warto budować rozumienie tego w jaki sposób struktura molekularna, oddziaływania międzycząsteczkowe, obecność domen supramolekularnych, porządkowanie w meso-/nanoskali, i inne powiązane z nimi czynniki molekularne będą wpływać na obraz dynamiki badany metodą spektroskopii dielektrycznej. W innym wypadku nasze rozumienie własności dynamicznych badanych układów będzie niepełne.

Doskonałym przykładem na to, że zrozumienie dynamiki molekularnej i jej związku ze strukturą molekularną może być kluczem do skutecznego wykorzystania materiału w praktyce są amorficzne leki, których potencjał aplikacyjny obniża tendencja do rekrytalizacji.^{6,7,8} Od wielu lat prowadzone są badania, których celem jest pogłębienie wiedzy o czynnikach wpływających na rekrytalizację amorficznych substancji leczniczych oraz zrozumienie fundamentalnego podłoża ich fizycznej niestabilności czyli zjawiska rekrytalizacji.^{9,10,11} Wiele wysiłków skupiło się na badaniu związku pomiędzy dynamiką molekularną, a tendencją do rekrytalizacji. Ten kierunek badań kontynuowany jest do dziś, ponieważ wciąż nie udało się jednoznacznie wskazać jaki rodzaj ruchliwości molekularnej kieruje rekrytalizacją i jaki jest związek ruchliwości z poszczególnymi etapami krystalizacji.^{12,13} Mimo to fakt kluczowej roli dynamiki molekularnej, wynikający zresztą

z klasycznej teorii nukleacji, jest niepodważalny.¹⁴ Mimo to, ruchliwość molekularna nie zawsze pozwala wyjaśnić dlaczego pewne aktywne substancje lecznicze rekrytalizują bardzo szybko, a inne, nawet poddane działaniu wysokiej temperatury pozostają w formie amorficznej przez długi czas. W tym miejscu znaczenia nabierają tzw. czynniki molekularne, których podłożem są międzycząsteczkowe oddziaływania obecne w materiale.

Badania nad amorficznymi farmaceutykami pozwoliły zidentyfikować czynniki kluczowe dla ich fizycznej stabilności (Schemat 1).^{15,10} Równocześnie, bazując na tej wiedzy, zaproponowano różne sposoby poprawy fizycznej stabilności substancji leczniczych, które przede wszystkim opierały się na tworzeniu dwu lub wieloskładnikowych mieszanin leku amorficznego z dodatkiem, którego obecność miała spowolnić proces rekrytalizacji.^{15,16} Rola dodatku czyli stabilizatora mogła być różna i zależała od obranej strategii stabilizacji. Jego obecność w układzie mogła mieć na celu spowolnienie dynamiki molekularnej, mogła być źródłem oddziaływań lek-stabilizator lub stanowić zawadę przestrzenną utrudniającą utworzenie zarodka krystalizacji i wzrost kryształu. Niezależnie od



Schemat 1. Lista czynników wpływających na rekrytalizację amorficznych leków^{15,10}

wybranego podejścia, punktem wyjścia było stworzenie warunków utrudniających powstanie zarodków krystalizacji i/lub wzrost kryształów. W tym miejscu zasadnym było postawienie pytania o konieczność stosowania chemicznie różnej molekule jako stabilizującego dodatku. Do postawienia takiego pytania zainspirowały mnie wyniki badań wskazujące na dobrą stabilność leków z grupy amidów np. indapamidu¹⁷ lub glibenkamidu¹⁸. Przyjrzenie się ich strukturom chemicznym ujawniło, że w wyniku transferu protonu takie cząsteczki mogą występować w różnych formach chemicznych, nazywanych tautomerami, tj. w formie amidowej i imidowej. Czy w takim wypadku cząsteczka leku będącego mieszaniną tautomerów, w ramach opisywanych wcześniej mechanizmów, może stabilizować się autonomicznie? Idąc tym tropem postanowiłam zweryfikować, czy zjawisko tautomerii może pozytywnie wpływać na tendencję do rekrytalizacji amorficznych substancji leczniczych. Do tych badań wybrałam lek etorykoksyb, który wyróżniał się niską tendencją do rekrytalizacji na tle innych leków z grupy tzw. koksytów. Równocześnie, w literaturze wskazywano na jego zdolność do tautomeryzacji. Badanie różnych aspektów dynamiki molekularnej tego materiału pozwoliło mi potwierdzić, że obecność tautomerów może korzystnie wpływać na spowolnienie rekrytalizacji substancji amorficznych zasilając kanon znanych wcześniej czynników determinujących fizyczną stabilność amorficznych leków wymienionych na Schemacie 1.

Badania dynamiki molekularnej etorykoksytu pokazały, że wykazuje ona cechy dynamiki materiałów asocjujących. Oznacza to, że obecność dimerów i/lub wielocząsteczkowych agregatów jest odzwierciedlona w widmie dielektrycznym pod postacią dodatkowego procesu relaksacyjnego, wolniejszego od relaksacji strukturalnej. Ponieważ proces ten można opisać eksponencjalną funkcją Debye'a, nazywa się go często procesem lub relaksacją Debye'a.^{19,20} Tak jak obecność procesu relaksacji strukturalnej jest nieodłącznym elementem dynamiki cieczy

formujących fazę szklistą, tak obecność dodatkowej relaksacji Debye'a uznawana jest często za cechę dynamiki materiałów asocjujących, choć nie cechą uniwersalną. Związek dynamiki Debye'a z obecnością wiązań wodorowych prowadzących do supramolekularnej organizacji jest powszechnie uznany przez środowisko naukowe.^{21,22,23} Jednak wiele kwestii związanych z uniwersalnością występowania, mechanizmem relaksacji w różnych materiałach, związkiem z typem specyficznych oddziaływań oraz wielkością, stabilnością i architekturą tworzonych supramolekularnych struktur wciąż wymaga pełnego wyjaśnienia. Mimo bogactwa materiałów w których występują wiązania wodorowe, dodatkowa obecność dynamiki typu Debye'a na widmie dielektrycznym nie jest zjawiskiem powszechnym. Zidentyfikowano kilka klas materiałów, które posiadają tę cechę, ale liczba przykładów które można przytoczyć nie jest tak duża jak początkowo mogłoby się wydawać. Zalicza się do nich wodę²⁴, monohydroksyalkohole²⁰, aminy drugorzędowe^{25,26}, niektóre ciecze jonowe²⁷, nieliczne farmaceutyki^{28,29} (np. ibuprofen). Wiodącą rolę w zrozumieniu dynamiki Debye'a i jej związku z wiązaniami wodorowymi miały badania monohydroksyalkoholi, które dzięki strukturalnej różnorodności i łatwości modyfikacji w obrębie długości łańcucha, stopnia jego rozgałęzienia, pozycji grupy hydroksylowej, na wiele lat zdominowały badania nad dynamiką asocjujących cieczy, stając się idealnym modelem w badaniach ukierunkowanych na zrozumienie dynamiki układów, których własności determinowane są obecnością wiązań wodorowych i supramolekularną organizacją.^{30,31,32,33,34} Te systematyczne, wieloletnie i wielotorowe wysiłki różnych grup badawczych z całego świata, wsparte różnymi technikami pomiarowymi i obliczeniami teoretycznymi zaowocowały stworzeniem spójnego opisu dynamiki monohydroksyalkoholi i zrozumieniem jej związku z wiązaniami wodorowymi. Ten nurt badań na długo zdominował aktywność badaczy i doprowadził do stworzenia swego rodzaju paradygmatu, że relaksacja typu Debye'a (rozumiana jako dodatkowy proces obecny na widmie strat dielektrycznych, wolniejszy od relaksacji strukturalnej) jest „zarezerwowana” dla układów z siecią wiązań wodorowych. Nie mam na myśli wykluczenia możliwej roli innych oddziaływań, ale ogromną dysproporcję w ilości doniesień. To nakłoniło mnie do zastanowienia się nad rolą innych oddziaływań międzycząsteczkowych i sposobem w jaki ich obecność może wpływać na odpowiedź dielektryczną. Czy obecność międzycząsteczkowej sieci oddziaływań innych niż wiązania wodorowe będzie się manifestować na widmie dielektrycznym w podobny sposób, prowadząc do pojawienia się dynamiki typu Debye'a? Postawienie tego pytania było tym bardziej zasadne, że zaczęły pojawiać się doniesienia na temat różnego rodzaju „osobliwości” i nietypowych zachowań w badaniach dielektrycznych materiałów, których potencjał do tworzenia wiązań wodorowych był dyskusyjny, a których własności można było zrationalizować postulując obecność dodatkowego wkładu do odpowiedzi dielektrycznej.³⁵ Skupiłam się wtedy na grupie materiałów szkłotwórczych zawierających długie łańcuchy alkilowe, które oddziałując ze sobą mogły prowadzić do porządkowania molekularnego w nanoskali. Te badania pokazały, że oddziaływanie łańcuchów może prowadzić do organizacji cząsteczkowej i powstania uporządkowania średniego zasięgu, które wpływały na odpowiedź dielektryczną, prowadząc w niektórych przypadkach do relaksacji typu Debye'a.

Wśród materiałów szkłotwórczych z długimi łańcuchami alkilowymi, badanymi przeze mnie w tamtym czasie, znalazły się związki o bardziej rozbudowanych rdzeniach molekularnych, których

zachowanie dielektryczne było inne niż dotychczas obserwowane. Masywność strukturalnych rdzeni będących zbiorem sztywnych ugrupowań heterocyklicznych sprawiała, że agregacja łańcuchów alkilowych nie była już dominującym czynnikiem molekularnym determinującym ich dynamiczne zachowanie. Kluczowe okazały się rozmiar i anizotropia ich strukturalnych rdzeni. Rozważanie takich układów z punktu widzenia dynamicznych własności skłoniło mnie do postawienia pytań dotyczących wpływu anizotropii i dużego rozmiaru (znacznego momentu bezwładności) na ich ruch. Niewątpliwie zrozumienie ruchu dużych molekuł jest jednym z ważniejszych wyzwań współczesnej nauki. Makrocząsteczki, motory molekularne i molekularne maszyny to inspirujące obiekty, które zachęcają do podjęcia wysiłków koncepcyjnych, eksperymentalnych i teoretycznych w tej dziedzinie. Cechą wspólną w/w układów jest tajemnica ich molekularnej i dynamicznej złożoności skrywana w obiektach o znacznych rozmiarach i kierunkowych właściwościach. To skłoniło mnie do podjęcia dalszych badań nad dielektrycznym zachowaniem tzw. dużych molekuł (ang. *sizable molecules*) formujących fazę szklistą. Pisząc o dużych molekułach mam na myśli cząsteczki o masach powyżej 600 g/mol (liczba atomów > 80) będące zbiorem sztywnych pierścieniowych ugrupowań tworzących niepolarny rdzeń o anizotropowym kształcie do którego przyłączono polarny fragment o większej swobodzie rotacyjnej, oraz łańcuchy alkilowe zapewniające formowanie stabilnej fazy szklistej. Materiały te posiadają cechy strukturalne pożądane w aplikacyjnie atrakcyjnych materiałach (np. do zastosowań w optoelektronice), ale jednocześnie pozwalają na odniesienie się do podstawowych zagadnień związanych z dynamiką reorientacji dużych, anizotropowych, częściowo płaskich i sztywnych układów molekularnych. Tymi badaniami zajmuję się do dziś. Omawiane w Autoreferacie wyniki pozwoliły mi zrozumieć w jaki sposób czynniki molekularne takie jak duży rozmiar i anizotropia wpływają na dielektryczny obraz dynamiki tych ciekawych układów, ale równocześnie wskazały nowe pytania, których próbę zrozumienia podejmę w najbliższej przyszłości.

Cel badań

Głównym celem badań było poszukiwanie zrozumienia wpływu czynników molekularnych na dynamikę wybranych układów formujących fazę szklista w badaniach metodą szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej (BDS). Czynniki molekularne są tutaj rozumiane szeroko, jako obecność tautomerów (**H1–H5**, **H9**), wiązania wodorowe (**H1–H7**, **H9**, **H12–H13**), inne molekularne oddziaływania prowadzące do organizacji cząsteczek w nano skali (**H6–H8**), duży rozmiar cząsteczki i jej anizotropia (**H10**, **H11**).

Wśród związków wybranych do badań można wskazać przedstawicieli różnych klas materiałów szklotwórczych, m. in.:

- amorficzne farmaceutyki (*etorykoksyb, celekoksyb, rofekoksyb, cymetydyna, chorowodorek cymetydyny, bikalutamid, itakonazol*),
- związki szklotwórcze o mniejszych masach molowych posiadające zdolność do agregacji i/lub tworzenia bardziej złożonych supramolekularnych struktur o różnym podłożu molekularnym (*pochodne dioksolanu, pochodne fenotiazyny, N-etyloacetamid*),

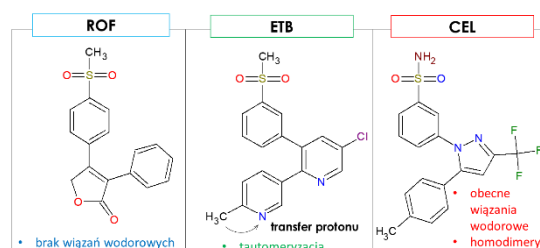
- cząsteczki o większych rozmiarach (masa molowa > 600 g/mol) i anizotropowych kształtach, z których część zaliczyć można do grupy tzw. rotorów molekularnych.

W oparciu o powyższy podział, wyniki badań stanowiących podstawę cyklu publikacji (**H1–H13**) podzieliłam na trzy tematycznie połączone grupy, które omówiłam w kolejnych częściach Autoreferatu. Wspólną cechą wymienionych wyżej materiałów, która motywowała mnie do podjęcia badań nad ich zachowaniem dielektrycznym była chęć zrozumienia jak różne aspekty wynikające ze złożoności na poziomie molekularnym będą wpływały na dynamikę molekularną badaną metodą BDS. Wspomniana złożoność, z wyłączeniem związków należących do trzeciej grupy, wynikała z obecności międzycząsteczkowych oddziaływań prowadzących do specyficznych zachowań dynamicznych.

Do badań wykorzystałam spektroskopię dielektryczną, gdyż jest to wszechstronne narzędzie pozwalające badać dynamikę szkieł i cieczy przechłodzonych w szerokim zakresie częstotliwości, temperatur oraz w funkcji ciśnienia. Daje to wgląd w dynamikę lokalnych i globalnych procesów relaksacyjnych w różnych warunkach termodynamicznych, których własności mogą być modyfikowane zmianami temperatury lub przykładanym ciśnieniem. W przypadku układów, których własności warunkowane są obecnością specyficznych oddziaływań zależnych od warunków (T, p), tego rodzaju pomiary są ważnym argumentem przy określaniu molekularnego pochodzenia obserwowanych procesów relaksacyjnych. Wykorzystując metodę BDS mamy możliwość badania ruchu molekularnego w różnej skali – od ruchów fragmentów molekuł, po dynamikę bardziej złożonych struktur supramolekularnych. Z punktu widzenia badań adresujących problem fizycznej niestabilności amorficznych leków, ważna jest możliwość dielektrycznego monitorowania przebiegu kinetyki różnego rodzaju reakcji chemicznych, w tym postępu procesu krystalizacji. Aby lepiej zrozumieć molekularne podłoże obserwowanych procesów relaksacyjnych w większości prac badania dielektryczne uzupełnione były pomiarami dyfrakcji rentgenowskiej, pomiarami metodą spektroskopii w podczerwieni lub obliczeniami kwantowo-mechanicznymi.

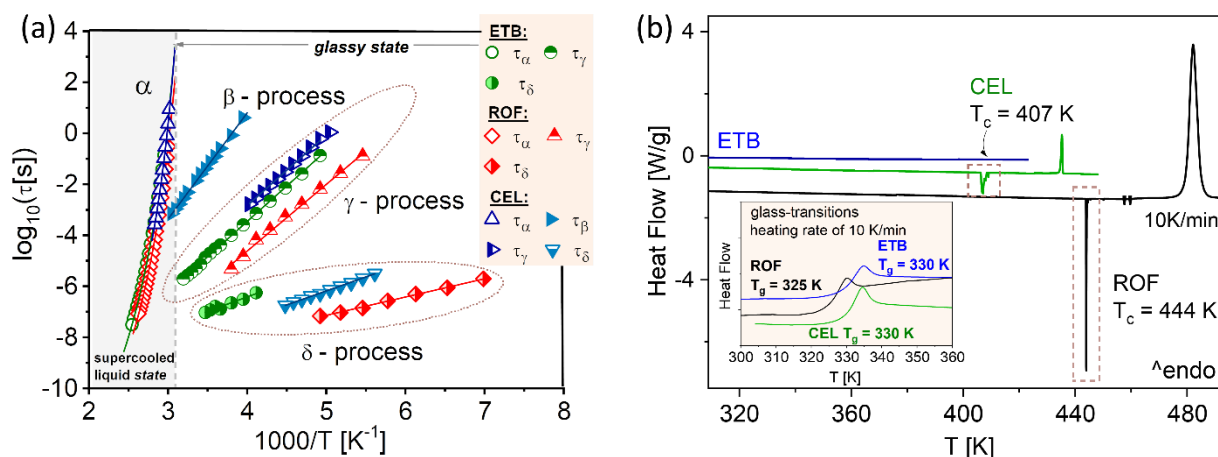
Wpływ wybranych czynników molekularnych na obraz dynamiki molekularnej i fizyczną stabilność amorficznych farmaceutyków. Rola tautomerii. (prace H1, H2, H4, H5, H9)

Punktem wyjścia rozważań na temat możliwego wpływu tautomerów na fizyczną stabilność amorficznych farmaceutyków były badania omówione w pracy **H1**. W artykule porównałam zachowanie dielektryczne trzech leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (Rys. 1), tj. etorykoksybu (ETB), celekoksybu (CEL) i rofekoksybu (ROF). Ich wybór był nieprzypadkowy. Przeprowadzone w **H1** badania metodą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) wskazały, że pod względem tendencji do rekrystalizacji związki te



Rysunek 1. Chemiczne struktury badanych koksybów.

można uszeregować w następującej kolejności: CEL > ROF > ETB, gdzie CEL krystalizował najszybciej, a ETB charakteryzował się największą fizyczną stabilnością (Rys. 2b). Bazując na przekonaniu, że niestabilność jest związana z ruchliwością molekularną, naturalnym sposobem zrozumienia obserwowanego zachowania było zbadanie dynamiki metodą BDS. Nieoczekiwanie otrzymane wyniki ujawniły niewielkie różnice w zachowaniu relaksacyjnym leków w stanie cieczy przechłodzonej. Mapa relaksacyjna porównująca skale czasowe relaksacji globalnych i lokalnych pokazana jest na Rys. 2a. Analiza danych dielektrycznych wskazała na podobne temperatury zeszklenia T_g ($T_g^{\text{CEL}} = 327 \text{ K}$, $T_g^{\text{ROF}} = 324 \text{ K}$, $T_g^{\text{ETB}} = 328 \text{ K}$), kruchości m ($m_{\text{CEL}} = 97$, $m_{\text{ROF}} = 104$, $m_{\text{ETB}} = 98$) i wartości parametru β_{KWW} ($\beta_{\text{KWW}}^{\text{CEL}} = 0.67$, $\beta_{\text{KWW}}^{\text{ROF}} = 0.64$, $\beta_{\text{KWW}}^{\text{ETB}} = 0.63$). Również porównanie dynamiki poniżej temperatury zeszklenia nie przyniosło wyjaśnienia odmiennego zachowania ETB. Grzybowska i in.³⁶ pokazali, że szybka rekrytalizacja CEL wynika z dużej ruchliwości w stanie szklistym, czego manifestacją była obecność aż trzech procesów relaksacji drugorzędowych na widmie dielektrycznym CEL. Autorzy argumentowali to brakiem krystalizacji w mieszaninach CEL z acetylowaną maltozą, gdzie najwolniejszy drugorzędowy proces relaksacyjny, oznaczony jako β , zanikał.³⁷ Gdy porównałam wzorec relaksacji drugorzędowych dla badanych leków, pokazany na Rys. 2a, to obecność β -procesu postulowanego przez Grzybowską³⁶ była jedyną znaczącą różnicą w dynamice leków poniżej temperatury zeszklenia. To utwierdziło mnie w przekonaniu, że mniejsza tendencja do rekrytalizacji ETB musiała wynikać z czynników innych niż ruchliwość molekularna. Aby to zrozumieć, skupiłam się na zdolności ETB do tautomerizacji, którą postulowano wcześniej w pracy Kaushal i in.³⁸



Rysunek 2. Porównanie dynamiki i własności kalorymetrycznych dla badanych leków z grupy tzw. koksylbów. (a) Mapa relaksacji pokazująca temperaturowe zależności charakterystycznych czasów relaksacji, τ , dla relaksacji strukturalnej (α -proces) i relaksacji drugorzędowych (β , γ , δ) (b) Termogramy DSC otrzymane podczas ogrzewania przechłodzonych próbek leków. Wstawka powiększa obszar, w którym obserwowane jest przejście szkło-ciecz. Dla ETB nie zarejestrowano oznak krystalizacji.

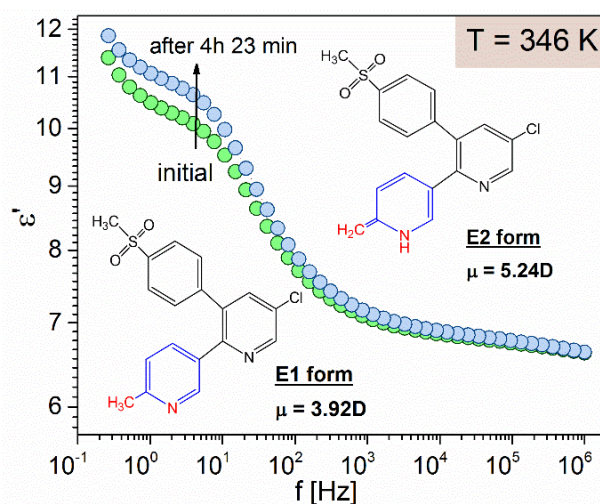
Reakcja tautomerizacji polega na odwracalnej migracji protonu w obrębie jednej cząsteczki, skutkującej zmianami w jej budowie chemicznej oraz modyfikacją właściwości fizykochemicznych.³⁹ W efekcie tego procesu materiał staje się mieszaniną izomerów (tautomerów), której skład może zmieniać się dynamicznie w odpowiedzi na zmieniające się

warunki środowiskowe (np. temperaturę, ciśnienie, rozpuszczalnik, wartość pH).⁴⁰ Antonov trafnie nazwał tautomery chemicznymi kameleonami.⁴¹ Dynamiczny charakter tautomeryzacji jest wyzwaniem dla osób zaangażowanych w prace rozwojowe nad nowymi lekami. A warto podkreślić, że zjawisko tautomerii nie ma marginalnego znaczenia. Szacuje się, że około 21% cząsteczek leków ma potencjał do tautomeryzacji.⁴² Co więcej, w przypadku amorficznych ciał stałych proces tautomeryzacji nabiera większego znaczenia. Amorfizacja materiału często poprzedzona jest obróbką w wysokich temperaturach (powyżej temperatury topnienia) lub wymaga rozpuszczenia substancji aktywnej. W stanie ciekłym przeniesienie protonu może nastąpić stosunkowo łatwo. Przykład wityfikowanego szkła dobrze obrazuje możliwy scenariusz zmian stosunku tautomerów w materiale. Równowaga między izomerami ustalona w wysokiej temperaturze podczas topienia materiału (gdy pojawia forma nieobecna w postaci krystalicznej) zostaje „zamrożona” gdy materiał jest szybko schładzany do stanu szklistego. Poniżej temperatury zeszklenia populacje różnych tautomerów znajdują się w dynamicznej równowadze, która w każdej chwili może zostać zaburzona przez czynniki zewnętrzne, prowadząc do procesu ponownego równoważenia. Wszystko to sprawia, że czas ponownego równoważenia staje się ważnym parametrem do dyskusji o komercyjnej użyteczności amorficznych produktów leczniczych. Należy wówczas rozważyć, czy skala czasowa procesu równoważenia i związane z nim ewentualne zmiany właściwości mogą mieć znaczenie dla działania i bezpieczeństwa leku.⁴³

Moje badania pokazały, że istnieje również druga strona medalu. Powszechnie wiadomo, że tendencja leku amorficznego do rekrytalizacji zależy od tego, jak łatwo cząsteczki leku mogą odtworzyć stan uporządkowania typowy dla kryształu. W związku będącym mieszaniną tautomerów porządek jest zaburzony z powodu obecności strukturalnie różnych cząsteczek. Można się zatem spodziewać, że ich przekształcenie w uporządkowaną sieć krystaliczną będzie utrudnione. Jeżeli dodatkowo tautomery będą ze sobą oddziaływać, np. poprzez wiązania wodorowe, to przegrupowania molekularne wymagane do krystalizacji będą jeszcze trudniejsze. W związku z tym oczekuje się, że proces krystalizacji będzie opóźniony w czasie. Systematyczne badania dynamiki molekularnej ETB, które przeprowadziłam w pracach **H1**, **H2**, **H5** pozwoliły mi lepiej zrozumieć ten problem, i w konsekwencji wskazać obecność tautomerów, jako nowy czynnik molekularny wpływający na stabilność leków amorficznych zdolnych do tautomeryzacji. Jest to wynik ważny z aplikacyjnego punktu widzenia, tym bardziej, że rola tautomerów w kontekście fizycznej stabilności amorficznych leków nie była wcześniej dyskutowana.

W pracy **H1** wykazałam, że ETB jest mieszaniną dwóch tautomerów, oznaczonych jako E1 oraz E2. Struktury chemiczne obu form pokazałam na Rys. 3. Forma E1 posiada grupę metylową przyłączoną do pierścienia pirydyny, natomiast forma E2 w wyniku przeniesienia atomu wodoru na znajdujący się w pobliżu azot, posiada w tym samym miejscu grupę metylenową. Obecność formy E2 w próbce przechłodzonego ETB potwierdzono w badaniach metodą fourierowskiej spektroskopii w podczerwieni (FTIR). Co ciekawe, ewolucja czasowa widm FTIR w $T = 345$ K pokazała stopniowy wzrost populacji pasm odpowiadających drganiom grupy –NH, któremu towarzyszył spadek populacji pasm charakterystycznych dla grupy –CH₃ (Fig. 4 w publikacji **H1**). To wskazywało, że proces równoważenia był faworyzowany w kierunku formy E2. Fakt ten znalazł

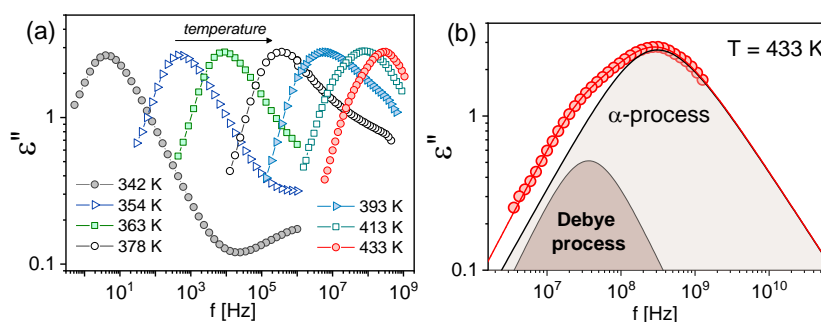
potwierdzenie w badaniach dielektrycznych. Było to możliwe ponieważ tautomery ETB posiadały różne wartości momentu dipolowego wynoszące odpowiednio $\mu_{E1} = 3,92$ D (dla formy E1) i $\mu_{E2} = 5,24$ D (forma E2). W takim wypadku zmiana stosunku tautomerów mogła być monitorowana dielektrycznie, ponieważ towarzyszyła jej zmiana siły dielektrycznej $\Delta\epsilon \sim N\mu^2$, gdzie N oznacza liczbę aktywnie reorientujących dipoli, a μ wartość wypadkowego momentu dipolowego ewoluującego w czasie układu. Obserwowany wzrost $\Delta\epsilon$ podczas wygrzewania witrifikowanej próbki ETB w $T = 346$ K był kolejnym dowodem na postępującą zmianę stosunku tautomerów w kierunku rosnącej populacji tautomeru E2.



Rysunek 3. Widma części rzeczywistej zespolonej przenikalności dielektrycznej $\epsilon''(f)$ witrifikowanego ETB ilustrujące postęp reakcji tautomerizacji. Wybrane krzywe reprezentują pierwsze widmo zarejestrowane po ustabilizowaniu temperatury (zielony kolor) i ostatnie zarejestrowane po ponownym zrównoważeniu próbki (niebieski kolor). Dodatkowo, pokazano struktury chemiczne obu izomerów E1 i E2 wraz z obliczonymi wartościami momentów dipolowych.

Co więcej, analiza widm FTIR poparta obliczeniami DFT wskazała na możliwość istnienia oddziaływań między tautomerami E1 i E2. W układzie będącym mieszaniną izomerów wiązanie wodorowe $\text{NH}\cdots\text{N}$ może powstawać pomiędzy wodorem w grupie $-\text{NH}$ tautomeru E2, a atomem azotu w pierścieniu pirydynowym tautomeru E1. W literaturze można znaleźć wiele doniesień pokazujących, że w binarnych układach lek-lek szybkość krystalizacji może być w skuteczny sposób spowolniona przez obecność heterodimerów.^{44, 45, 46, 47} Dzieje się tak dlatego, że zapoczątkowanie wzrostu kryształów wymaga rozerwania wiązania między cząsteczkami dimeru, tak by molekuly mogły się przegrupować w homodimery, które następnie utworzą zarodki krystalizacji. W dotychczasowych literaturowych rozważaniach brano pod uwagę wyłącznie scenariusz, gdy dimer tworzyły cząsteczki dwóch różnych leków. W pracy **H1** udowodniłam, że witrifikowany ETB jest mieszaniną tautomerów w której w specyficzny sposób oddziałują ze sobą izomery tego samego leku (formy E1 i E2). Obecność heterodimerów utrudnia postęp krystalizacji, co wyjaśnia wyróżniającą się fizyczną stabilność ETB w porównaniu do pozostałych koksobów poddanych badaniu.

Dalsze badania nad oddziaływaniem tautomerów w ETB prowadziłam w pracy **H2**. Wyniki obliczeń DFT wskazywały, że w mieszaninie tautomerów poza opisywanymi powyżej heterodimerami mogą występować bardziej złożone agregaty składające się z dwóch lub trzech cząsteczek leku. W ten sposób tworzy się bardziej rozbudowana sieć oddziaływań w której poza wiązaniami wodorowymi $\text{NH}\cdots\text{N}$ pomiędzy E1 i E2 uczestniczą także oddziaływania w obrębie grup $\text{S}=\text{O}$ i $\text{C}-\text{H}$. Co ciekawe, gdy zwiększyliśmy zakres pomiarów dielektrycznych o wysokie częstotliwości ($10^6 - 10^9$ Hz) udało się zarejestrować ślad obecności tych struktur na widmie dielektrycznym ETB w postaci dodatkowego procesu relaksacyjnego, tzw. procesu Debye'a, uznawanego za nieuniwersalną cechę materiałów asocjujących. Wyniki pokazałam na Rys. 4a. Szczegółowa analiza widm dielektrycznych, którą przeprowadziłam dla ETB w pracy **H2**, oparta na parametryzacji widm przy pomocy sumy funkcji Debye'a i funkcji Havriliaka-Negami, pozwoliła na ujawnienie dodatkowego wkładu do odpowiedzi dielektrycznej (Rys. 4b) widocznego na widmach $\epsilon''(f)$ w wysokich temperaturach oraz ujawnienie temperaturowych zależności czasów relaksacji dla obu procesów tj. procesu relaksacji strukturalnej, i wolniejszej relaksacji Debye'a (Fig. 2 w publikacji **H2**).



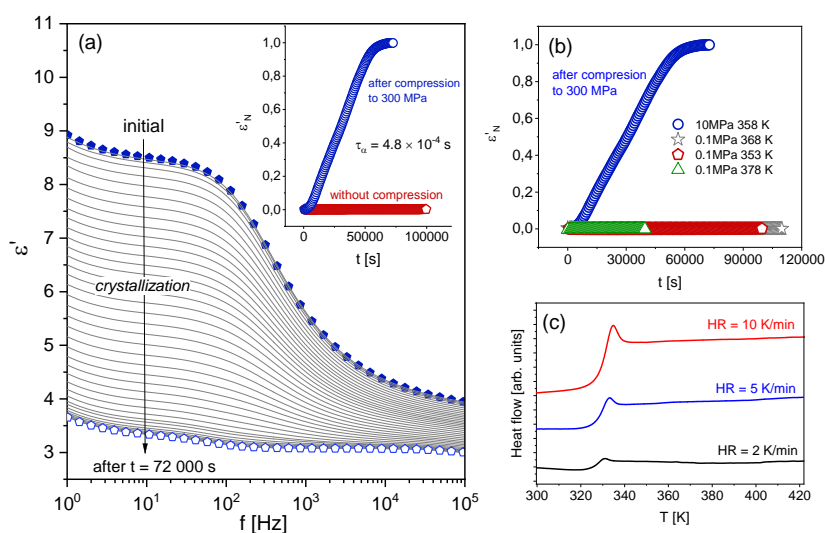
Rysunek 4. (a) Widma strat dielektrycznych $\epsilon''(f)$ ETB zarejestrowane w szerokim zakresie częstotliwości dla różnych temperatur powyżej temperatury zeszklenia ujawniające dodatkowy wkład do odpowiedzi dielektrycznej w wysokich temperaturach. (b) Zastosowana procedura dopasowania widma $\epsilon''(f)$ funkcją flitującą. Całkowite dopasowanie (czerwona linia) jest superpozycją dwóch funkcji, Havriliaka-Negami i Debye'a.

Na podstawie wartości współczynnika korelacji Kirkwooda równego $g_K = 0.4$ (gdy $\mu_{E1} = 3,92$ D) lub $g_K = 0.2$ ($\mu_{E2} = 5,24$ D) stwierdziłam, że w supramolekularnej organizacji cząsteczek ETB dominuje antyrównoległe ułożenie dipoli. Pod tym względem ETB przypomina ibuprofen, który tworzy cykliczną sieć z antyrównoległe ułożonymi dipolami, która także ujawnia się w widmie dielektrycznym jako relaksacja Debye'a.^{28,48} Podobnie jak w ibuprofenie amplituda procesu Debye'a w ETB jest niższa od amplitudy relaksacji strukturalnej.

Ważnym osiągnięciem w pracy **H2** była identyfikacja kolejnego leku, nowego przedstawiciela grupy asocjujących farmaceutyków z aktywną relaksacją Debye'a (dotąd jedynymi przykładami był ibuprofen²⁸ i acetaminofen²⁹). Ten wynik to kolejny krok w kierunku dalszego usystematyzowania wiedzy dotyczącej zachowania tzw. relaksacji supramolekularnych w materiałach szkłotwórczych będących farmaceutykami. Odkrycie to jest o tyle niezwykle, bo związane ze zjawiskiem tautomerii. Brak formy E2, powstałej w wyniku przeniesienia protonu w cząsteczce ETB, wyklucza bowiem tworzenie jakichkolwiek oddziaływań wodorowych ze względu

na brak klasycznych donorów wiązania wodorowego (jedynie akceptory w postaci grup $-\text{SO}_2$ lub $-\text{N}$ są dostępne w strukturze E1).

Kolejnym ważnym efektem, który dyskutowałam w pracy **H1** i badałam dalej w pracy **H5** była zmiana stabilności ETB w warunkach podwyższonego ciśnienia. O ile indukowaną ciśnieniem rekrytalizację obserwowano wcześniej w odniesieniu do pewnych farmaceutyków^{49, 50, 51} to wpływ kompresji na zmianę własności układu będącego mieszaniną tautomerów to całkowicie niezbadany obszar. Wiedząc o dynamicznym charakterze równowagi między tautomerami, łatwo można sobie wyobrazić, że wywołane ciśnieniem przesunięcie równowagi w stronę którejkolwiek z form, E1 lub E2, i w konsekwencji zmiana charakteru oddziaływań między tautomerami, może wpływać na proces krystalizacji. W **H1** pokazałam, że niewielka wartość przyłożonego ciśnienia ($p = 20$ MPa) bardzo szybko doprowadziła do kompletnej rekrytalizacji ETB. Co ciekawe, indukowana ciśnieniem rekrytalizacja zachodziła do innej odmiany polimorficznej ETB (grupa przestrzenna P1) niż kryształ wyjściowy (grupa Pca-21).

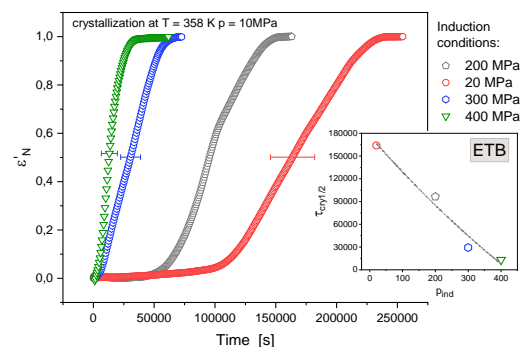


Rysunek 5. (a) Zmiany rzeczywistej części $\epsilon'(f)$ zespolonej przenikalności dielektrycznej w czasie krystalizacji ETB monitorowana w $T = 358$ K i $p = 10$ MPa po wcześniejszej kompresji do $p_{\text{ind}} = 300$ MPa. (b) Ewolucja czasowa znormalizowanej wartości ϵ'_N przy $f = 10$ Hz obrazująca postęp krystalizacji ETB (lub jej brak) dla próbki poddanej kompresji do $p_{\text{ind}} = 300$ MPa (niebieski kolor) i próbek referencyjnych nie poddanych działaniu ciśnienia, a jedynie wygrzewaniu w różnych T . W obu eksperymentach warunki T - p zostały dobrane tak, aby zapewnić warunki izochroniczne dla $\tau_{\alpha} = 4,8 \cdot 10^{-4}$ s. (c) Termogramy DSC wiotryfikowanego ETB zmierzone przy różnych szybkościach grzania pokazujące brak krystalizacji próbek nie poddanych działaniu ciśnienia.

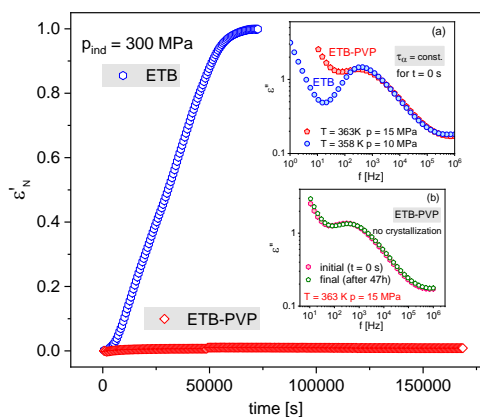
W **H5** wykonałam serię izotermicznych pomiarów kinetyki krystalizacji ETB, którą indukowałam poddając próbkę chwilowemu działaniu różnych ciśnień $p_{\text{ind}} = 20$ MPa – 400 MPa. Spadek statycznej przenikalności $\epsilon'(f)$ obserwowany po odpuszczeniu ciśnienia i pokazany na Rys. 5a był wynikiem zmniejszającej się populacji aktywnie reorientujących dipoli, który towarzyszył postępującej krystalizacji. W przypadku ciśnienia indukcji rzędu $p_{\text{ind}} = 300$ MPa i $p_{\text{ind}} = 400$ MPa rekrytalizacja rozpoczynała się niemal natychmiast po dekompresji. Dla niższych ciśnień, pasujących do farmaceutycznie istotnego zakresu stosowanego podczas procesu tabletkowania,

czas indukcji krystalizacji był dłuższy (Rys. 6). Przy indukcji ciśnieniem $p_{ind} = 20$ MPa spadek sygnału dielektrycznego wskazywał na rozpoczęcie krystalizacji ETB po ok. 25h, natomiast indukcja ciśnieniem $p_{ind} = 200$ MPa rozpoczynała krystalizację po 11h. Zastanawiając się nad znaczeniem tego wyniku należy wziąć pod uwagę, że kompresja jest nieodłącznym elementem produkcji stałych form leków. Przypadek substancji czynnej która w warunkach ciśnienia atmosferycznego, nawet w wysokiej temperaturze, wykazuje niską tendencję do rekrystalizacji, a po przyłożeniu niewielkiego ciśnienia zaczyna natychmiast krystalizować doskonale pokazuje, że bez badań w warunkach podwyższonego ciśnienia, obraz właściwości leku amorficznego jest niepełny. Przedstawione wyniki pokazujące indukowaną ciśnieniem zmianę stabilności ETB miały duże znaczenie i rozpoczęły w środowisku naukowym dyskusję na temat konieczności prowadzenia badań stabilności w warunkach podwyższonego ciśnienia już na wstępnym etapie prac badawczo-rozwojowych nad nowymi lekami amorficznymi. Równocześnie pozwoliło mi się to przebić się do społeczności farmaceutycznej zaangażowanej w rozwój amorficznych leków z przekazem na temat użyteczności spektroskopii dielektrycznej w badaniach ewentualnych zmian fizycznej stabilności w warunkach produkcyjnych imitujących proces tabletkowania. Więcej informacji na ten temat zawarłam w jednym z rozdziałów swojej książki poświęconej amorficznemu leku.

W pracy **H5** pokazałam też, że można uniknąć indukowanej ciśnieniem rekrystalizacji leku poprzez dodanie niewielkiej ilości polimeru. Przygotowanie mieszaniny ETB z 10% dodatkiem (w/w) poliwinylpirolidonu (PVP) skutecznie zahamowało indukowaną ciśnieniem rekrystalizację ETB.



Rysunek 6. Porównanie krzywych kinetyki indukowanej kompresją krystalizacji $\epsilon''_N(t)$ zarejestrowane w $T = 358$ K i $p = 10$ MPa dla ETB poddanego uprzednio kompresji do różnych wartości ciśnienia, p_{ind} . Wstawka pokazuje, jak czasy półtrwania krystalizacji $\tau_{cry1/2}$ zależą od p_{ind} .



Rysunek 7. Porównanie kinetyki krystalizacji ETB i ETB-PVP 10% w/w po indukcji $p_{ind} = 300$ MPa. Warunki pomiaru zostały dobrane tak, aby zapewnić stały czas relaksacji. Panel (a) przedstawia porównanie początkowych (dla $t = 0$ s) widm strat dielektrycznych dla próbki ETB i ETB-PVP. Panel (b) przedstawia porównanie widm strat dielektrycznych dla próbki ETB-PVP po 47h.

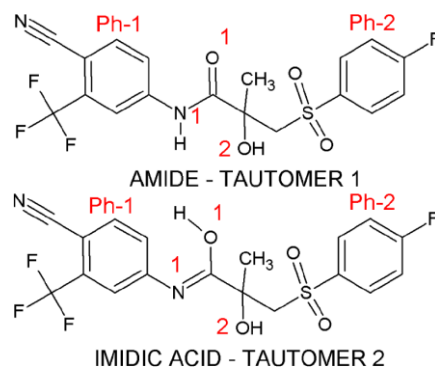
(b) przedstawia pierwsze widmo $\epsilon''(f)$ zarejestrowane w czasie $t = 0$ s dla próbki ETB-PVP i ostatnie zarejestrowane po $t = 168\ 600$ s. Brak zmian wskazujących za krystalizację potwierdza poprawę fizycznej stabilności mieszaniny.

Efekt stabilizacji można przypisać obecności polimeru i spowolnionej ruchliwości molekularnej ETB odzwierciedlonej w nieco wyższych wartościach T_g mieszaniny ETB-PVP. Dodatkowo, w splątanej sieci łańcuchów polimerowych zdolność grupowania cząsteczek ETB niezbędna do zarodkowania jest znacznie utrudniona. Łańcuchy polimerowe działają jak fizyczne bariery, które mogą hamować krystalizację cząsteczek leku podczas kompresji. Podobne wyjaśnienie zaproponowali Berzins i in. na temat wpływu PVP na indukowaną ciśnieniem krystalizacja sacharozy⁵², czy Knapik-Kowalczyk i in. odnośnie mieszaniny leków atorwastatyna i probukol, w której ten pierwszy stanowi przeszkodę hamującą indukowaną ciśnieniem rekrytalizację probukolu.⁵³

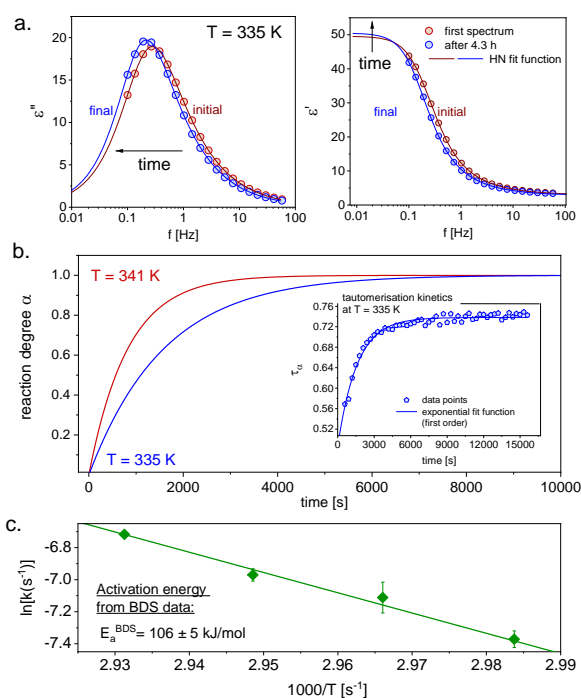
Rozważania na temat znaczenia tautomerii w badaniach nad amorficznymi farmaceutykami kontynuowałam w pracy **H4** oraz w pracy przeglądowej **H9**. W **H4** udało mi się dielektrycznie potwierdzić obecność różnych tautomerów w kolejnym amorficznym leku, bikalutamidzie (BIC). Wyniki tych badań są zaprezentowane na Rys. 9. Było to o tyle ciekawe, że amorficzny BIC nie był tak stabilny jak wcześniej badane tautomerizujące substancje czynne, np. ETB czy glibenklamid. Dielektryczne badania kinetyki reakcji pozwoliły mi zrozumieć dlaczego. Metodyka dielektrycznego badania tautomerii, wykorzystana w **H4**, została szerzej omówiona w pracy przeglądowej **H9**, w której byłam autorem części poświęconej zagadnieniu tautomerii i obecności wiązań wodorowych w substancjach o znaczeniu farmaceutycznym. Aby zrozumieć, monitorować i kontrolować skład leków amorficznych będących mieszaniną tautomerów, potrzebne są informacje na temat kinetyki procesów ponownego równoważenia, w szczególności na temat szybkości i czasu trwania reakcji w różnych warunkach termodynamicznych. Stałą szybkości reakcji można wyznaczyć mierząc czasową ewolucję parametrów, które odzwierciedlają zmiany w populacji poszczególnych tautomerów. Zależne od czasu pomiary dielektryczne pozwalają na to w dwóch przypadkach, jeśli (i) tautomery będą mieć różne momenty dipolowe, tak jak było w przypadku ETB, lub (ii) tautomery będą różniły się ruchliwością molekularną wpływając m.in. na wartość temperatury przejścia szklistego. W pierwszym przypadku ilościową ocenę szybkości z jaką tautomery w określonych warunkach termodynamicznych osiągają stan równowagi uzyskuje się przez pomiar zmian $\Delta\epsilon$ lub statycznej przenikalności ϵ_s w czasie. W drugim przypadku mierząc czas relaksacji strukturalnej. Wojnarowska potwierdziła wiarygodność takiego podejścia obserwując dobrą zgodność parametrów kinetycznych wyznaczonych dielektrycznie dla reakcji tautomerizacji z wartościami wyznaczonymi przy pomocy innych technik.⁶

Gdy przyjrzymy się strukturze chemicznej BIC zauważymy, że migracja protonu możliwa jest pomiędzy atomem azotu w grupie amidowej, a tlenem w grupie karbonylowej (Rys. 8). Jest to przykład tautomerizacji amidowo-imidowej. Obecność tautomerów w przechłodzonym BIC

manifestowała się przesunięciem widm $\epsilon''(f)$ w kierunku niższych częstotliwości, co wskazywało na spowolnienie dynamiki molekularnej (lub równoważny wzrost lepkości próbki) podczas izotermicznego wygrzewania w temperaturze powyżej T_g . Towarzyszył temu subtelny wzrost przenikalności statycznej ϵ_s . Aby wyznaczyć parametry kinetyczne, krzywą obrazującą zmianę czasu relaksacji strukturalnej w czasie opisano równaniem kinetycznym pierwszego rzędu (Rys. 9b). Otrzymana wartość stałej szybkości reakcji przy $T = 335$ K wynosiła $k = 6,29 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Odpowiada to półokresowi badanej reakcji $t_{1/2} \approx 18$ min. Biorąc pod uwagę wartości $t_{1/2}$ dla innych temperatur, czas półtrwania reakcji tautomerizacji dla BIC w temperaturze pokojowej oszacowano na $t_{1/2} \approx 70$ minut. Dla porównania, półokres konwersji amidowo-imidowej dla glibenklamidu przy $T = 298$ K wynosił prawie trzy lata. Szybkość reakcji sprawia, że z punktu widzenia fizycznej stabilności BIC znaczenie tautomerii jest ograniczone. Na podstawie danych uzyskanych z pomiarów kinetycznych w różnych temperaturach wyznaczyłam energię aktywacji wynoszącą $E_a = 106$ kJ/mol. Obliczenia DFT dla możliwych ścieżek migracji protonu w cząsteczce BIC także ujawniły energię aktywacji dla konwersji amidowo-imidowej oraz reakcji odwrotnej. Wyznaczona w pomiarach dielektrycznych wartość E_a okazała się zgodna w wartością wyliczoną dla konwersji imidowo-amidowej na drodze wewnątrzcząsteczkowego przeskoku protonu ($E_a^{\text{cal}} = 116$ kJ/mol). Interpretację wzmocniła analiza widm IR zawarta w **H4**, która potwierdziła obecność przeważającej ilości tautomeru imidowego w witrifikowanej próbce BIC.



Rysunek 8. Tautomerizacja w BIC



Rysunek 9. (a) Widma dielektryczne zarejestrowane dla BIC przy $T = 335$ K dla różnego czasu. Porównano położenie pierwszego zarejestrowanego widma (kolor czerwony) i ostatniego (kolor niebieski) zmierzonego po 4h dla próbki zrównoważonej. (b) Porównanie krzywych kinetycznych uzyskanych w $T = 335$ K i $T = 341$ K. Wstawka pokazuje zależność $\tau_\alpha(t)$ dla BIC przy $T = 335$ K. (c)

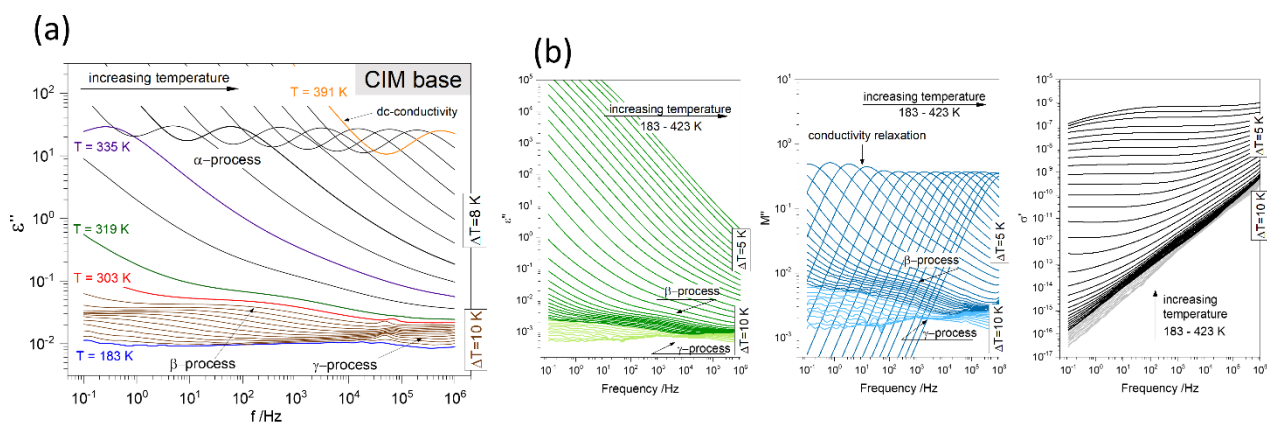
Zależność temperaturowa stałych szybkości z równania kinetyki I rzędu. Linia ciągła oznacza dopasowanie równaniem Arrheniusa.

Wpływ różnic w charakterze oddziaływań molekularnych na zachowanie dielektryczne cymetydyny i chlorowodoru cymetydyny (praca H3)

W **H3** wykorzystałam metodę BDS do porównania dynamiki molekularnej dwóch strukturalnie powiązanych materiałów szklotwórczych, zasady cymetydyny (CIM) i chlorowodoru cymetydyny (CIM HCl), substancji leczniczych zmniejszających produkcję kwasu żołądkowego. Zdolność CIM do wewnątrzcząsteczkowego transferu protonu, czyli tautomerizacji, była dyskutowana w literaturze.⁵⁴ W kilku badaniach teoretycznych przewidywano, że tautomery mogą powstawać w wyniku konwersji w obrębie pierścienia imidazolowego lub ugrupowania guanidyny.^{55,56} Nie udało się jednak potwierdzić tego faktu eksperymentalnie.

Choć oba związki bazują na tym samym rdzeniu strukturalnym, to ich dynamiczne zachowanie jest całkowicie inne, bo determinowane przez fundamentalnie różne oddziaływania międzycząsteczkowe. CIM HCl jest przedstawicielem protonowych cieczy jonowych (PILs). W ciągu ostatnich lat badania PILs cieszyły się niestabnym zainteresowaniem i pełniły ważną rolę w naukach stosowanych.⁵⁷ Wynika to z ich unikalnych własności fizykochemicznych (m.in. stabilności termicznej i elektrochemicznej, wysokiej przewodności jonowej i niskiej prężności pary) oraz zdolności do tworzenia sieci wiązań wodorowych, która wspierając transport protonów prowadzi do wzrostu przewodnictwa w tych materiałach.^{58,59} W **H3** wykazałam, że spektroskopia BDS w połączeniu z techniką różnicowej kalorymetrii skaningowej z modulowaną temperaturą (TMDSC) i reologią, jest odpowiednim narzędziem do porównania cech relaksacyjnych materiałów jonowych i niejonowych, wnosząc wkład do dyskusji na temat osobliwych własności dynamicznych i zachowania przewodnictwa w PILs. Była to odpowiedź na deficyt badań, które w systematyczny sposób porównywałyby dynamikę materiałów jonowych z niejonowymi odpowiednikami, pozwalając w ten sposób lepiej zrozumieć wpływ oddziaływań na dynamikę i tego w jaki sposób specyficzne molekularne uwarunkowania decydują o unikalnych cechach dynamiki danego materiału. Ze względu na przeciwstawną, neutralną i jonową naturę badanych związków, oczywiste było, że każdy z nich będzie posiadał unikalne cechy dynamiczne. W PILs kluczowe są wiązania wodorowe, które tworzą ścieżki wspomagające transfer protonu. Prowadzi to do wzmocnienia przewodnictwa i determinuje zachowanie dielektryczne CIM HCl.

Badania zawarte w **H3** ujawniły pewne podobieństwa w dynamicznym zachowaniu obu materiałów, np. w dynamice procesów drugorzędowych, czy podobnej wrażliwości na ciśnienie. Silne oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy jonami wpływały na ruchliwość molekularną CIM HCl powyżej temperatury zeszklenia, prowadząc do spowolnienia dynamiki molekularnej, na co wskazuje wyższa wartość temperatury zeszklenia CIM HCl wynosząca $T_g^{TMDSC} = 338$ K w porównaniu do CIM ($T_g^{BDS} = 312$ K). Manifestacją jonowej natury CIM-HCl było maskowanie pików strat dielektrycznych przez wkład przewodnictwa stałoprądowego, który uniemożliwiał analizę relaksacji strukturalnej w reprezentacji podatności dielektrycznej (Rys. 10b).

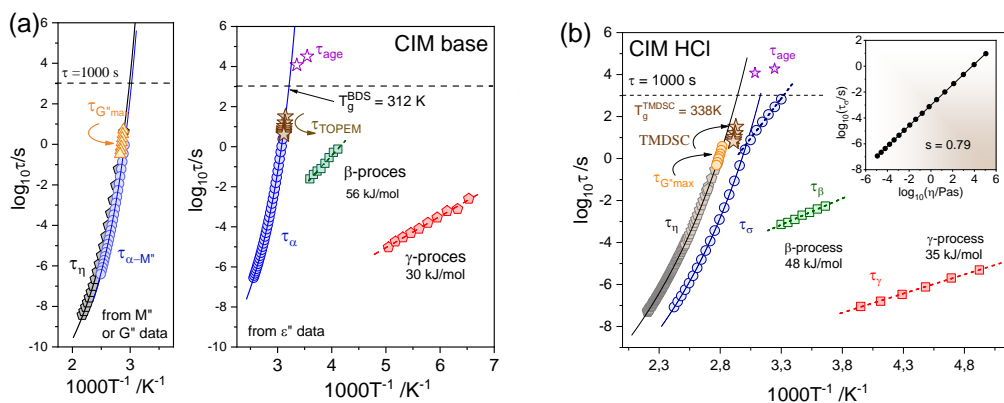


Rysunek 10. (a) Widma dielektryczne CIM (a) i CIM HCl (b) zmierzone w ciśnieniu atmosferycznym poniżej i powyżej temperatury zeszklenia. Dane dla CIM HCl pokazano w różnych reprezentacjach.

Analiza widm CIM HCl w reprezentacji modułu elektrycznego $M''(f)$ ujawniła temperaturowe zależności czasów relaksacji przewodnictwa τ_σ z charakterystycznym dla PILs efektem rozprężenia skali czasowej (ang. *decoupling*) dynamiki strukturalnej i przewodnictwa w pobliżu przejścia szklistego⁶⁰ (Rys. 10 i Rys. 11b). Manifestowało się to zmianą zachowania temperaturowej zależności czasów relaksacji przewodnictwa τ_σ i odejściem od zależności opisywanej funkcją VFT do zachowania arrheniusowskiego przy $\log \tau_\sigma = 0.74$. W przypadku konwencjonalnych szkieł takie odejście jest obserwowane dla znacznie dłuższych czasów relaksacji sięgających setek lub tysięcy sekund. Oznacza to, że w PILs w pobliżu T_g gdy dynamika strukturalna zostaje zamrożona, transport protonu wciąż może być realizowany dzięki obecności sieci wiązań wodorowych. Dynamiczne pomiary lepkości, η , ujawniły skalę czasową dynamiki strukturalnej w CIM HCl pozwalając na obliczenie wykładnika s z relacji Stokesa-Einsteina, $\tau_\sigma \eta^{-s} = const.$, który jest powiązany ze zjawiskiem *decouplingu* i wynosił $s = 0,79$ dla CIM HCl. Jego wartość jest bliska jedności w przypadku układów w pełni sprzężonych, np. dla CIM $s = 0,98$, czyli gdy przewodnictwo jest powiązane z translacyjną dyfuzją jonów.⁶⁰ Dane literaturowe wskazują, że stopień separacji dynamiki strukturalnej i przewodnictwa jest powiązany ze skutecznością przeskoku protonów i wzrasta gdy zaangażowany jest mechanizm Grotthussa.⁵⁹ Mechanizm transferu protonów zależy od struktury chemicznej PILs i determinowany jest liczbą donorów i akceptorów, które mogą uczestniczyć w tworzeniu sieci wiązań wodorowych. Kiedy przyjrzymy się strukturze chemicznej CIM, zauważymy obecność trzech grup NH, które mogą działać jako donory wiązań wodorowych. Trzy atomy azotu są potencjalnymi akceptorami dla wiązania wodorowego. Pozwala to na wewnątrz- lub międzycząsteczkowe oddziaływania $N \cdots HN$ w tym materiale. Jednak według literaturowych doniesień CIM nie jest przykładem silnie asocjującej cieczy.^{61, 62} Z drugiej strony, postulowana zdolność CIM do tautomeryzacji może wpływać na wielkość obserwowanego *decouplingu*.⁶³ Wyniki badań dielektrycznych w podwyższonym ciśnieniu przeprowadzone w **H3**, pokazały, że ciśnieniowy współczynnik przejścia szklistego dT_g/dP , wynosi 0,149 K/MPa dla CIM oraz 0,139 K/MPa dla CIM-HCl. Są to wartości wyższe od typowo obserwowanych dla układów z silną siecią wiązań wodorowych, np. dla glicerolu (0,04 K/MPa) lub m-fluoroaniliny (0,081

K/MPa), ale też nieco niższe od tych charakterystycznych dla cieczy van der Waalsa (ok. 0,200 K/MPa).⁶⁴ Świadczą o umiarkowanej wrażliwości dynamiki na kompresję.

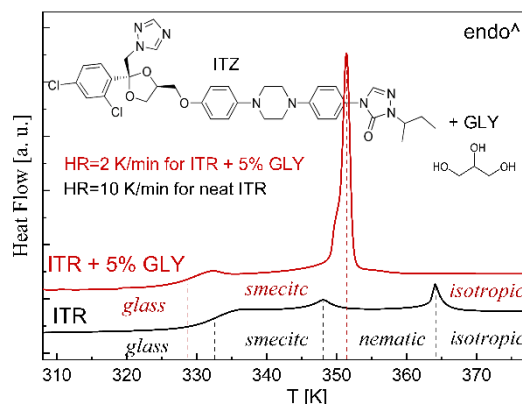
Ważną informacją zawartą w **H3** było pokazanie, że zjawisko *decouplingu* w CIM HCl zależy od ciśnienia. Czas relaksacji odpowiadający zmianie charakteru temperaturowej zależności czasu relaksacji przewodnictwa zmniejszał się w wyniku kompresji, co wskazuje, że separacja skali czasowej relaksacji strukturalnej i przewodnictwa zwiększa się wraz ze wzrostem ciśnienia. Takie zachowanie potwierdza założenie, że w mechanizmie przewodnictwa jonowego prawdopodobnie bierze udział szybkie przeskakiwanie protonów. Wyniki zawarte w **H3**, wniosły wkład do toczącej się dyskusji nad ustaleniem uniwersalnego wzorca zachowania PILs. Był i jest to konieczny etap do dalszego pomyślnego wdrażania PILs w różnych obszarach przemysłowych.



Rysunek 11. (a) Czasy relaksacji wyznaczone dla zasady CIM na podstawie pomiarów BDS – $\tau_{\alpha-M}$ i τ_{α} (kółka), TOPEM – τ_{TOPEM} (gwiazdki), pomiarów reologicznych (RH) – τ_{η} (pięciokąty) i $\tau_{G^{max}}$ (trójkąty). Czasy relaksacji drugorzędowych pokazano razem z wartościami energii aktywacji. Linie ciągłe i przerywane oznaczają odpowiednio funkcje dopasowania VFT i Arrheniusa. (b) Zależności temperaturowe czasów relaksacji dla CIM HCl. Wstawka pokazuje relację między skalą czasową relaksacji strukturalnej oszacowanej przez pomiar lepkości, a dynamiką przewodnictwa wraz z podaną wartością stopnia separacji.

Jak zmiana specyficznych oddziaływań może wpływać na porządek ciekłokrystaliczny na przykładzie mieszaniny itrakonazolu i glicerolu? (prace H12, H13)

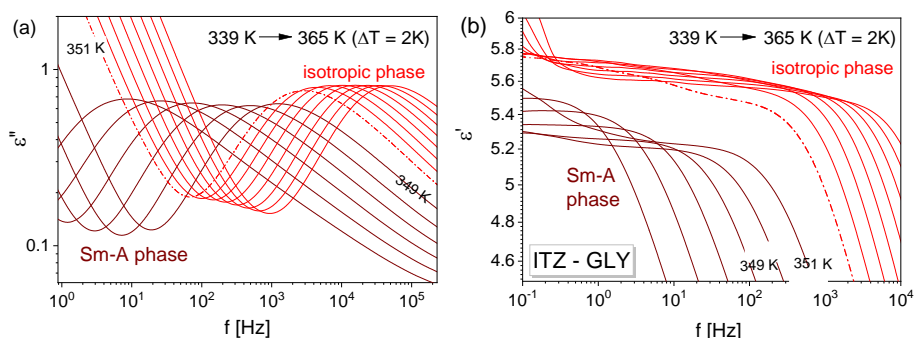
Do rozpoczęcia tych badań zainspirowała mnie praca w której pokazano, że obecność glicerolu (GLY) w ciekawy sposób modyfikuje własności ciekłokrystaliczne itrakonazolu (ITZ), a jego 5% dodatek całkowicie eliminuje fazę nematyczną w ITZ prowadząc do bezpośredniego przejścia z fazy izotropowej do smektycznej-A (Sm-A) podczas chłodzenia mieszaniny.⁶⁵ W pracy nie wyjaśniono molekularnego mechanizmu odpowiedzialnego za zanik uporządkowania nematycznego, ani nie pokazano jak dodatek GLY wpływa na obraz dynamiki molekularnej ITZ ujawniony w badaniu relaksacji dielektrycznej. To co zwróciło moją



Rysunek 12. Porównanie termogramów DSC dla czystego ITZ i mieszanin ITZ- GLY z różną zawartością GLY pokazujące różnice w charakterze przejść fazowych.

uwagę, to fakt, że zarówno ITZ, jak i GLY mają duży potencjał do udziału w specyficznych oddziaływaniach. Połączenie tego ze zdolnością ITZ do tworzenia faz ciekłokrystalicznych stanowiło interesujące zagadnienie i rodziło pytania np. o rolę specyficznych oddziaływań w tworzeniu ciekłokrystalicznego uporządkowania.

W **H12** pokazałam, jak obecność GLY wpływa na własności relaksacyjne ITZ badane techniką BDS. Widma dielektryczne ITZ możemy odnaleźć w pracy Tarnackiej i in.⁶⁶ ITZ ma ciekawe i dość nietypowe własności ciekłokrystaliczne. Jest jednym z nielicznych związków, dla których porządek smektyczny można wyeliminować poprzez chłodzenie z fazy izotropowej z odpowiednią szybkością.⁶⁷ Przejścia pomiędzy fazami izotropową, nematyczną i smektyczną-A (Sm-A) na widmach dielektrycznych ITZ nie są wyraźnie widoczne jak w przypadku niektórych ciekłych kryształów. Nie towarzyszy im wyraźna skokowa zmiana parametrów charakteryzujących dynamikę molekularną, ani obecność efektów przedkrytycznych. W tym kontekście zachowanie mieszaniny ITZ-GLY jest inne.



Rysunek 13. Widma dielektryczne części urojonej (a) i rzeczywistej (b) zespolonej przenikalności dielektrycznej dla mieszaniny ITR-GLY z 5% w/w dodatkiem GLY w pobliżu temperatury przejścia z fazy smektycznej (Sm-A) do izotropowej, $T_{\text{SmA-I}}^{\text{DSC}} = 349$ K.

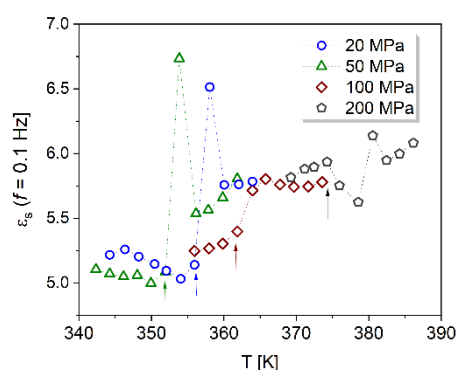
Na widmach dielektrycznych $\epsilon''(f)$ zarejestrowanych dla ITZ-GLY, pokazanych na Rys. 13, widoczne są dwa zakresy poniżej i powyżej $T = 349$ K, w których odpowiedź dielektryczna wyraźnie zmienia charakter, m.in. zmienia się amplituda widma i wrażliwość dynamiki na zmiany temperatury. Zmiana zachowania odpowiada temperaturze przejścia z fazy Sm-A do fazy izotropowej wyznaczonej w badaniach kalorymetrycznych, $T_{\text{SmA-I}}^{\text{DSC}} = 349$ K. Ponadto, zmiany w ułożeniu molekuł podczas przejścia fazowego i pojawianie się różnych form lokalnego porządku prowadzących do fluktuacji momentu dipolowego są widoczne na widmach części rzeczywistej przenikalności dielektrycznej $\epsilon'(f)$. Dla ITZ oraz mieszanin ITZ-GLY o niższej zawartości GLY (1% i 2% w/w), takie efekty nie zostały wykryte. W tych układach zmiany porządku molekularnego nie były tak spektakularne, ponieważ w przejściu z fazy izotropowej do Sm-A pośredniczyła faza nematyczna. Przy 5% dodatku GLY zmiany porządku pozycyjnego i orientacyjnego zachodziły jednocześnie, co było odzwierciedlone w wyraźnych zmianach parametrów opisujących dynamikę, tj. wartościach czasów relaksacji, siły dielektrycznej, i przewodnictwa stałoprądowego, które w temperaturze przemiany fazowej zmieniały swój przebieg w zauważalny, a nawet skokowy sposób, pozwalając na wyznaczenie temperatury przejścia z badań dielektrycznych. To otworzyło przede mną nowy kierunek badań dielektrycznych przemian fazowych w układzie ITZ-GLY w warunkach,

w których zastosowanie techniki DSC jest ograniczone, tj. pod wysokim ciśnieniem (wyniki takich badań zawarte są w pracy **H13**).

Analiza widm dielektrycznych przy pomocy sumy funkcji Debye'a i funkcji Havriliaka-Negamię ujawniła obecność dwóch procesów relaksacji w fazie Sm-A o podobnych zależnościach temperaturowych czasów relaksacji, co sugerowało podobny mechanizm molekularny, najprawdopodobniej ruchy obrotowe wokół długiej osi. Relaksacja δ tj. niskoczęstotliwościowy proces o niewielkiej amplitudzie znany z badań nad czystym ITZ, przypisywany rotacji wokół krótkiej osi molekularnej był przesłonięty przez wkład przewodnictwa stałoprądowego w fazie Sm-A i uwidaczniał się dopiero w wyższych temperaturach odpowiadających fazie izotropowej. Takie zachowanie obserwowane wcześniej dla czystego ITZ i ITZ badanego w układach ograniczonych przestrzennie, traktowane jest jako dowód na istnienie uporządkowanych domen mimo przejścia do fazy izotropowej.⁶⁶

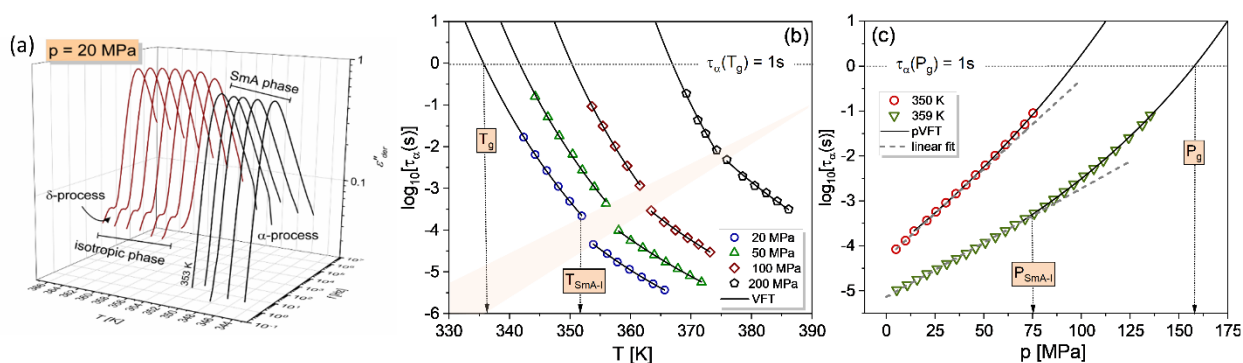
Aby lepiej zrozumieć rolę specyficznych oddziaływań pomiędzy ITZ a GLY wykorzystano spektroskopię w podczerwieni. Wbrew początkowemu przekonaniu o istocie wiązań wodorowych, ich rola nie okazała się kluczowa. Analiza widm IR nie potwierdziła bowiem silnych oddziaływań między składnikami mieszaniny, raczej słabe wiązania wodorowe. Wskazała natomiast, że dodatek GLY hamuje reorganizację cząsteczek ITZ po podgrzaniu, zmieniając sposób interakcji cząsteczek poprzez wiązania halogenowe (C-Cl...O). W takich warunkach porządek nematyczny nie może być stabilizowany w temperaturach powyżej fazy Sm-A i układ przechodzi bezpośrednio do fazy izotropowej.

Dzięki temu, że przejście do fazy Sm-A w ITZ-GLY wyraźnie manifestowało się w odpowiedzi dielektrycznej, mogłam wykorzystać pomiary metodą BDS do zbadania w jaki sposób ciśnienie wpływa na fenomenologię obserwowanego przejścia. Przykładając ciśnienie wpływam na dynamikę układu modyfikując upakowanie molekularne oraz charakter międzycząsteczkowych oddziaływań. W **H13** pokazałam co dzieje się z dynamiką molekularną w pobliżu przejścia fazowego, gdy układ ITZ-GLY znajduje się pod podwyższonym ciśnieniem. Wzrost amplitudy widma strat dielektrycznych manifestujący przejście z fazy Sm-A do fazy izotropowej przy ciśnieniu otoczenia był obserwowany przy $T = 349$ K. Wraz ze wzrostem ciśnienia, temperatura przejścia fazowego rosła. Co ciekawe, czas relaksacji w którym w danych warunkach (T, p) dochodziło do przejścia fazowego zależał od ciśnienia. Panuje przekonanie, że przejście do fazy izotropowej zachodzi przy stałym czasie relaksacji^{68, 69} dlatego zachowanie obserwowane dla ITZ-GLY jest z tym kontekście nietypowe. Skokowa zmiana wartości siły dielektrycznej towarzysząca przejściu fazowemu była większa przy niższych ciśnieniach (Rys. 14), co jest



Rysunek 14. Zmiana wartości statycznej przenikalności dielektrycznej, ϵ_s , w pobliżu przejścia z fazy Sm-A do cieczy w pomiarach izobarycznych pod różnym ciśnieniem. Strzałka wskazuje temperaturę T_{SmA-l} , dla której zaobserwowano skokową zmianę τ_α w danych $\epsilon''(f)$.

zgodne z teoretycznymi rozważaniami, wskazującymi, że wysokie ciśnienie zmniejsza nieciągłość przejścia fazowego z fazy Sm-A do fazy izotropowej.^{70,71} Ponadto, pokazałam, że dla mieszaniny ITZ-GLY, izotermiczna kompresja prowadzi do łagodniejszego przejścia z fazy Sm-A do fazy izotropowej. Temperaturowe i ciśnieniowe zależności czasów relaksacji wyznaczone dla mieszaniny ITZ-GLY w trakcie izotermicznych i izobarycznych eksperymentów wysokociśnieniowych pokazano na Rys. 15 wraz z przykładowymi widmami pokazującymi różny charakter odpowiedzi dielektrycznej w fazie Sm-A i izotropowej.



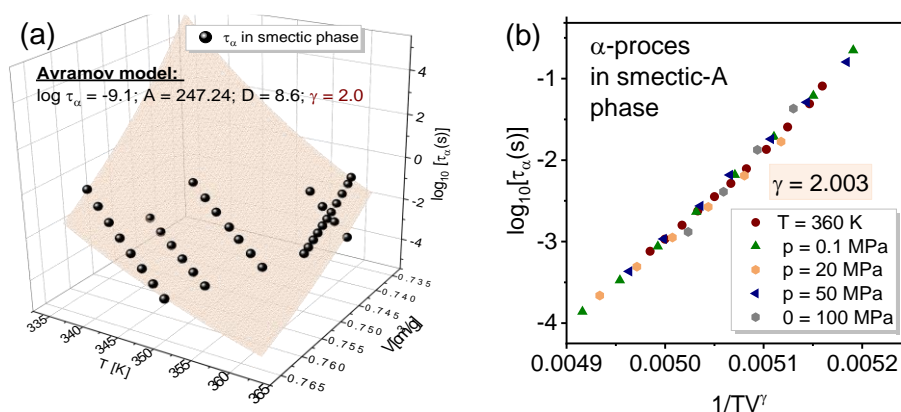
Rysunek 15. (a) Reprezentacja 3D widm dielektrycznych ϵ''_{der} w funkcji częstotliwości i temperatury obliczonych na podstawie danych $\epsilon'(f)$ wolnych od wkładu przewodnictwa prądu stałego jako $\epsilon''_{der}(f) \approx -(\pi/2) \times [\partial \epsilon'(f) / \partial \ln f]$ ⁷². Wskazano δ -proces widoczny przy niskich częstotliwościach w fazie izotropowej. Czasy relaksacji wyznaczone z pomiarów izobarycznych (b) i izotermicznych (c). Linie ciągłe oznaczają funkcję dopasowania VFT, natomiast linie przerywane to dopasowanie funkcją Arrheniusa.

Badania ciśnieniowe zawarte w **H13** ujawniły, że zachowanie mieszaniny ITZ-GLY w wielu aspektach przypomina zachowanie cieczy asocjujących. Dodatek GLY modyfikując kontakty C–Cl...O między cząsteczkami ITZ obniżał wrażliwość dynamiki ITZ na kompresję w bardzo zauważalny sposób. Ciśnieniowy współczynnik przejścia szklistego, dT_g/dP , wynosił 0,171 K/MPa i był niższy od wartości raportowanej dla czystego ITZ ($dT_g/dP = 0,190$ K/MPa)⁶⁶. Wrażliwość temperatury przejścia fazowego smektyk-ciecz na ciśnienie była znacznie niższa od raportowanej dla przejścia nematyk-ciecz w czystym ITZ (tj. 0,258 K/GPa)⁷³ i wynosiła $dT/dP = 0,123$ K/MPa. Porównując tę wartości z danymi literaturowymi dla innych materiałów ciekłokrystalicznych (wiele przykładów można znaleźć w ref. [74]), można stwierdzić, że wrażliwość temperatury przejścia fazowego w ITZ-GLY na kompresję była nieznaczna

Charakterystyka dynamiki zawarta w **H13** pogłębiła moje zrozumienie wpływu oddziaływań na własności mieszaniny ITZ-GLY pokazując, że ich obecność „utrudnia” odpowiedź układu na kompresję. Uzupelnienie tych wyników o dane pomiarów PVT otworzyło mi drogę do dalszych rozważań na temat roli objętości i/lub temperatury w kontrolowaniu dynamiki molekularnej badanego układu w fazie smektycznej. Wyznaczona wartość E_V/H_p ⁷⁵, tj. stosunku energii aktywacji w stałej objętości E_V do entalpii aktywacji w stałym ciśnieniu H_p mieściła się w przedziale od 0,77 do 0,84. Oznacza to że w fazie Sm-A temperatura jest dominującą zmienną termodynamiczną wpływającą na dynamiczne zachowanie mieszaniny. Dla większości układów van der Waalsa rola temperatury i objętości jest porównywalna. Odmienne zachowanie badanej mieszaniny jest

najprawdopodobniej konsekwencją występowania silnych oddziaływań międzycząsteczkowych, które sprawiają, że relaksujące cząsteczki muszą przewyciężyć silne oddziaływania poprzez znaczące fluktuacje termiczne.⁷⁵ Wartość E_v/H_p dla mieszaniny ITZ-GLY jest znacznie większa niż dla czystego ITZ w fazie nematycznej, gdzie wpływ temperatury i objętości był porównywalny.⁷³ Wynika to ze znacznie bardziej złożonego wzorca oddziaływań molekularnych w ITZ-GLY, który odpowiada za stabilne ułożenie cząsteczek w fazie Sm-A mieszaniny i utrudnia formowanie fazy nematycznej.

Kolejną niezwykle interesującą obserwacją w **H13** było potwierdzenie skalowania gęstościowego dla mieszaniny ITZ-GLY (Rys. 16). Oznacza to, że własności dynamiczne tego złożonego układu w fazie smektycznej mogą zostać zeskalowane w funkcji $T^{-1}V^{-\gamma}$ przy użyciu pojedynczego wykładnika skalującego⁷⁶, $\gamma = 2,00 \pm 0,02$. Jest to niezwykle ciekawe, ponieważ w układach z rozbudowaną siecią wiązań wodorowych idea skalowania gęstościowego zwykle nie jest spełniona ze względu na zmianę charakteru oddziaływań w różnych warunkach termodynamicznych.⁷⁶ Wykładnik skalujący wyznaczony dla ITZ-GLY jest jednym z niższych zaobserwowanych dotąd dla różnych materiałów ciekłokrystalicznych (zakres obserwowanych wartości γ wynosi od 1,9 do 5)⁷⁴.



Rysunek 16. (a) Czasy α -relaksacji w fazie Sm-A wyznaczone z izotermicznych i izobarycznych pomiarów dielektrycznych wykreślone jako funkcja temperatury i objętości. Beżowy obszar przedstawia dopasowanie zmodyfikowanym równaniem Avramova^{77,78} $\log \tau_\alpha(T, V) = \log \tau_0 + \left(\frac{A}{TV^\gamma}\right)^D$. (b) Skalowanie gęstościowe dla mieszaniny ITZ-GLY z 5% (w/w) dodatkiem GLY. Czasy relaksacji dla α -procesu w fazie Sm-A wykreślone jako funkcja $T^{-1}V^{-\gamma}$ nakładają się na jedną krzywą gdy $\gamma = 2,003$.

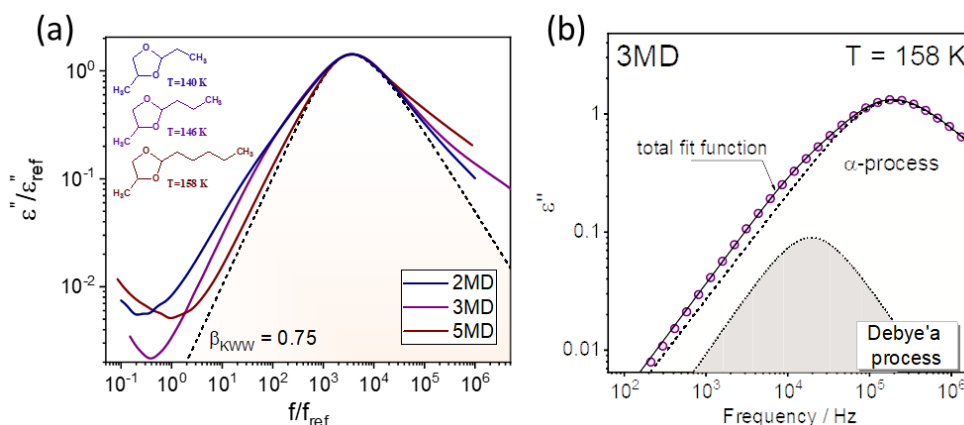
Wyniki zawarte w pracy **H13** to dowód na ogromny postęp w zakresie budowania zrozumienia własności dynamicznych układów o niezwykle wysokim stopniu złożoności molekularnej, jakim niewątpliwie jest mieszanina ITZ-GLY. Pokazałam, że 5% w/w dodatek GLY „zdominował” własności relaksacyjne układu ITZ-GLY, które w wielu aspektach przypominały własności cieczy silnie asocjujących. W literaturze brakuje doniesień na temat wpływu farmaceutycznych dodatków na własności ciekłokrystaliczne amorficznych leków. Warto zaznaczyć, że zachowanie opisane w **H12** i **H13** jest ważne z aplikacyjnego punktu widzenia, ponieważ wskazuje na możliwość kontrolowania stopnia uporządkowania ciekłokrystalicznego

w wieloskładniowych układach o farmaceutycznym znaczeniu, co jest bezpośrednio związane z problemem rozpuszczalności i stabilności amorficznych leków.

W jaki sposób agregacja łańcuchów alkilowych wpływa na obraz relaksacji dielektrycznej na przykładzie pochodnych dioksolanu i fenotiazyny? (prace H6 i H8)

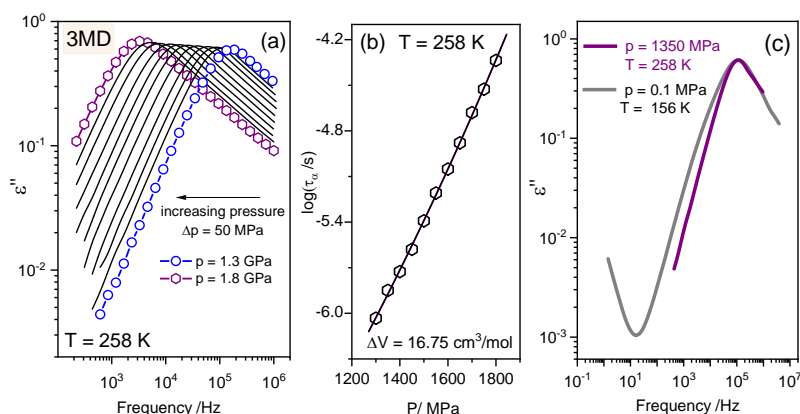
W pracy H6 przedmiotem badań były trzy pochodne dioksolanu zbudowane ze szkieletu 4-metylo-1,3-dioksolanu do którego podłączono niepolarne boczne łańcuchy *n*-alkilowe o różnej długości ($n = 2, 3, 5$ odpowiadające pochodnym opisywanym jako 2MD, 3MD i 5MD). Badane układy były cieczami w temperaturze pokojowej i charakteryzowały się bardzo niskimi temperaturami przejścia szklistego z zakresu 122 – 138 K zależnymi od długości obecnego łańcucha. Co dość nietypowe, zmiana podstawnika etylowego na pentyłowy podnosiła wartość T_g o 16 K. Oznacza to, że wydłużenie łańcucha nie zwiększało elastyczności i ruchliwości molekuly, a wręcz przeciwnie, było źródłem zawady przestrzennej lub międzycząsteczkowych oddziaływań ograniczających dynamikę i prowadzących do wzrostu T_g . Dzięki współpracy z kolegami z Uniwersytetu w Augsburgu w Niemczech, którzy dysponują zestawem do pomiarów dielektrycznych z helowym kriostatem, dla pochodnej o najdłuższym łańcuchu możliwe było zbadanie dynamiki poniżej temperatury przejścia szklistego. Zarejestrowano pojedynczy relaksacyjny proces drugorzędowy o energii aktywacji $E_a = 22$ kJ/mol, najprawdopodobniej związany z ruchliwością łańcucha *n*-alkilowego.

Najważniejszą częścią badań było ujawnienie, że na widmie dielektrycznym $\epsilon''(f)$ wszystkich badanych układów, poza procesem relaksacji strukturalnej występuje wolniejszy proces, tzw. relaksacja Debye'a. Obecność dodatkowego niskoczęstotliwościowego wkładu do odpowiedzi dielektrycznej jest dobrze widoczna na Rys. 17a. Rys. 17b pokazuje przykładową procedurę opisu kształtu widma sumą dwóch funkcji fitujących, która uwzględnia obecność dodatkowego wkładu. Założenie supramolekularnego pochodzenia dodatkowego wkładu, sugeruje, że badane cząsteczki mogą tworzyć bardziej złożone struktury, które relaksują w skalach czasowych przekraczających czas relaksacji strukturalnej. Architektura molekularna badanych pochodnych tj. obecność polarnej grupy 4-metylo-1,3-dioksolanu z *n*-alkilowymi łańcuchami, czyni taki scenariusz prawdopodobnym. Zresztą takie założenie przyświecało mi wybierając te związki do swoich badań. Oddziaływania van der Waalsa między łańcuchami miały sprzyjać procesom organizacji międzycząsteczkowej prowadząc potencjalnie do powstania agregatów o różnorodnych morfologiach. Istnienie takiej organizacji w mezoskali odnotowano dla niektórych cieczy jonowych.⁷⁹ Powiązano ją z lokalną separacją polarnych i niepolarnych domen amfifilowych cząsteczek cieczy jonowej. Takie zachowanie po raz pierwszy zaobserwowano w symulacjach komputerowych⁸⁰, ale później w sposób jednoznaczny potwierdzono różnymi metodami eksperymentalnymi, w tym spektroskopią dielektryczną⁸¹.



Rysunek 17. Porównanie kształtu widm strat dielektrycznych zmierzonych dla 2MD (przy $T = 140$ K), 3MD (przy $T = 146$ K) i 5MD (przy $T = 158$ K). Temperatury dobrano tak by zapewnić taki sam czas relaksacji. Linia przerywana przedstawia funkcję KWW dla $\beta_{\text{KWW}} = 0,75$. (b) Analiza widma zarejestrowanego dla 3MD w 158K przy pomocy sumy dwóch funkcji, Debye'a i funkcji Cole-Davidson.

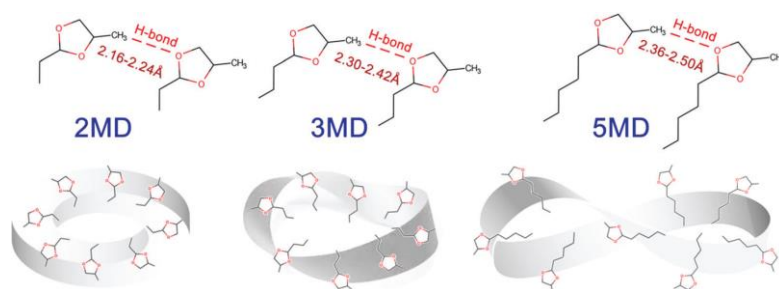
Ważnym argumentem popierającym supramolekularne pochodzenie dodatkowej relaksacji była zmiana kształtu widma 3MD zaobserwowana podczas kompresji. Widmo zarejestrowane w warunkach podwyższonego ciśnienia, pokazane na Rys. 18, były węższe od zarejestrowanego w ciśnieniu atmosferycznym, w warunkach termodynamicznych zapewniających ten sam czas relaksacji. Zatem zasada izochronicznej superpozycji jest niespełniona w badanym układzie. Kształt widma zależy od warunków (T, p), co jest typowe dla układów w których charakter oddziaływań ewoluje wraz ze zmiennymi warunkami termodynamicznymi. Pod ciśnieniem widmo dielektryczne 3MD można było w zadawalający sposób opisać pojedynczą funkcją Havriliaka-Negamię, co wskazuje na zmniejszenie populacji agregatów obecnych w układzie i objawia się zanikiem dodatkowego procesu Debye'a. Przyczyną takiego zachowania może być zmianą konformacji łańcuchów n -alkilowych wywołana kompresją, skutkująca osłabieniem oddziaływań.⁸²



Rysunek 18. (a) Widma strat dielektrycznych zarejestrowane podczas izotermicznej kompresji 3MD w temperaturze $T = 258$ K. (b) Zależność relaksacji strukturalnej od ciśnienia. Linia ciągła oznacza liniową funkcję fitującą. (c) Porównanie widm strat dielektrycznych zmierzonych przy ciśnieniu otoczenia i podwyższonym ciśnieniu we wskazanych warunkach termodynamicznych odpowiadających temu samemu czasowi relaksacji strukturalnej. Można zaobserwować zwężenie widma w wyniku kompresji.

Poszerzenie widma wynikające z obecności dodatkowego procesu Debye'a było lepiej widoczne na widmach zarejestrowanych w niskich temperaturach. Aby to zrozumieć przeprowadziliśmy pomiary rozproszenia Ramana w niskich temperaturach, i zbadaliśmy temperaturową ewolucję pasm przypisanym drganiom grup metylowych przyłączonych do pierścienia dioksolanu i tych znajdujących się na końcu łańcucha *n*-alkilowego. Zaobserwowane zachowanie potwierdziło, że niska temperatura sprzyja agregacji łańcuchów w badanych układach, co objawiało się obserwowanym podczas chłodzenia spadkiem populacji drgań wolnych grup terminalnych łańcucha (Fig. 6 w pracy **H6**).

Analiza kształtu widm $\epsilon''(f)$ ujawniła, że właściwości relaksacji Debye'a zależały od długości łańcucha *n*-alkilowego, a dodatkowy proces był lepiej widoczny dla pochodnych o krótszym łańcuchu. O ile znaczenie długości łańcucha nie było dla mnie zaskakujące, to silny efekt na widmach pochodnej o najkrótszym łańcuchu, 2MD, rodziło pytanie o morfologię agregatów obecnych



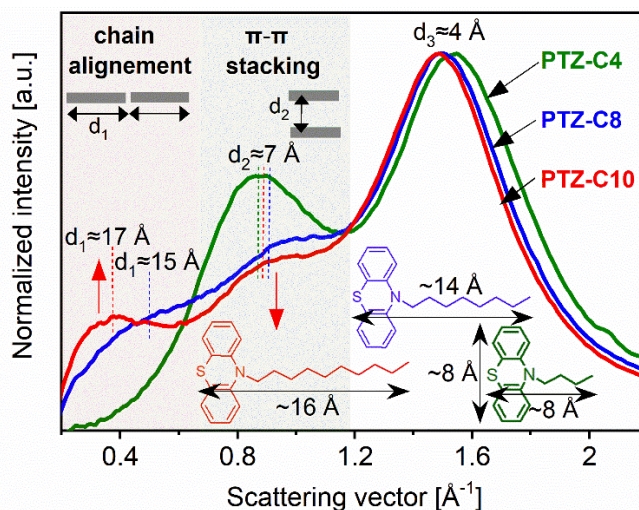
Rysunek 19. (a) Schemat wiązań H pomiędzy pochodnymi MD na przykładzie dwóch cząsteczek dioksalanu, (b) układ przestrzenny cząsteczek MD uzyskany na przykładzie optymalizacji molekularnej uzyskanej z obliczeń teoretycznych.

w badanych układach. Aby przybliżyć możliwy przestrzenny układ cząsteczek wyjaśniający efekty obserwowane dielektrycznie wykorzystałam obliczenia DFT. Gdy przyjrzymy się strukturom chemicznym badanych pochodnych, zauważymy brak konwencjonalnych donorów wiązań wodorowych. Jedyną możliwością specyficznych oddziaływań są interakcje C–H...O, które czasami są opisywane jako szczególny rodzaj słabych wiązań wodorowych. Obliczenia pokazały, że przestrzenne rozmieszczenie pochodnych dioksolanu może być uwarunkowane nie tylko oddziaływaniem między łańcuchami, ale też oddziaływaniem pomiędzy atomem tlenu pierścienia dioksolanu, a atomem wodoru grupy –CH₃ przyłączonej do pierścienia dioksolanu sąsiedniej cząsteczki, tak jak pokazano na Rys. 19. Kształt zoptymalizowanych struktur zależał od długości łańcuchów *n*-alkilowych, które w układach modelowych skierowane były do wnętrza tworzonych agregatów. Co ciekawe, silniejsze oddziaływania zaobserwowano w układach o krótszym łańcuchu. Jednocześnie mniej cząsteczek zaangażowanych było w tworzenie cyklicznej struktury. Wydłużenie łańcucha zwiększało odległość donor-akceptor od 2,16-2,24 Å (łańcuch etylowy) do 2,36-2,50 Å (łańcuch pentyłowy). Rosnąca długość *n*-alkilowego łańcucha wymuszała bardziej złożoną organizację międzycząsteczkową, która wraz z wydłużeniem łańcucha ewoluowała od kulistej do luźniejszej morfologii. Dla 5MD, większa liczba cząsteczek biorących udział w molekularnej agregacji wymusza tworzenie nietypowych struktur typu wstęgi Möbiusa. Rys. 19. ilustruje modele zaproponowane do wyjaśnienia obserwowanego zachowania dielektrycznego.

Badania nad rolą łańcuchów alkilowych w supramolekularnej agregacji i obrazem tego zjawiska w badaniach dielektrycznych kontynuowałam w pracy **H8**. W artykule podjęłam próbę zrozumienia wpływu różnic w strukturze molekularnej na dielektryczne zachowanie trzech

pochodnych fenotiazyny (PTZ). Strukturę chemiczną badanych związków opartą na identycznych trójkątnych rdzeniach zmodyfikowano poprzez podstawienie łańcuchów *n*-alkilowych o różnej długości (*n* = 4, 8, 10). Ta modyfikacja wpłynęła na organizację międzycząsteczkową układów, co potwierdziły badania dyfrakcji rentgenowskiej. Dzięki temu, mogłam się odnieść do problemu wpływu obecności łańcuchów i ich oddziaływań na charakter odpowiedzi dielektrycznej w skuteczniejszy sposób niż w poprzedniej pracy, gdzie nie dysponowałam badaniami strukturalnymi i bazowałam na modelach z obliczeń DFT. Wysiłek podjęty w pracy **H8** w kierunku bardziej systematycznego podejścia do problemu pozwolił mi skuteczniej powiązać własności struktury molekularnej z parametrami opisującymi dynamikę układów.

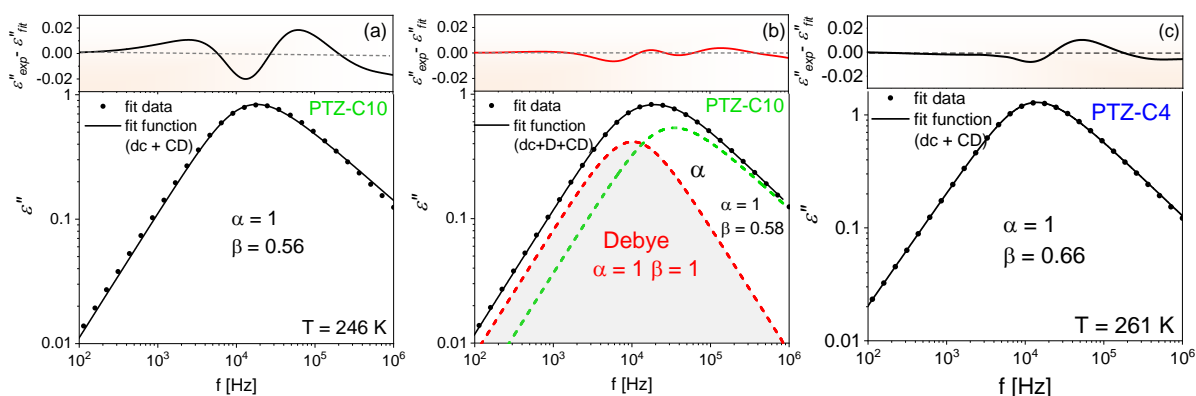
Analizując wyniki badań dielektrycznych wiedziałam, że wybrane do badań układy wykazują dwa typy organizacji supramolekularnej, których preferencja zależała od długości przyłączonego łańcucha *n*-alkilowego. Pierwszy typ związany był z oddziaływaniem elektronów π układu aromatycznego i tworzeniem równoległych układów poprzez oddziaływania π - π pomiędzy aromatycznymi pierścieniami (ang. π -stacking), natomiast drugi typ wynikał z organizacji łańcuchów alkilowych i ułożenia molekuł wzdłuż ich długiej osi. Jak pokazano na Rys. 20 dla pochodnej o najkrótszym łańcuchu PTZ-C4, poza głównym pikiem dyfrakcyjnym ($Q \approx 1,5 \text{ \AA}^{-1}$) oddziaływania międzycząsteczkowe z najbliższymi sąsiadami prowadzą do pojawienia się dodatkowego pików dyfrakcyjnego przy mniejszych kątach rozpraszania ($Q \approx 0,9 \text{ \AA}^{-1}$). Jego położenie odpowiadało okresowości w przestrzeni rzeczywistej równej około 7 Å. Długość koherencji wynosząca około 18 Å w kierunku prostopadłym do ułożonych w stos cząsteczek sugeruje obecność małych klastrów supramolekularnych w PTZ-C4 złożonych średnio z 3–4 cząsteczek połączonych oddziaływaniem π - π .



Rysunek 20. Porównanie dyfraktogramów dla badanych pochodnych PTZ o różnej długości łańcucha w zakresie wektorów o niskich kątach rozproszenia. Obserwowane różnice wynikają z różnic struktury międzycząsteczkowej. Obecność dwóch charakterystycznych pików dyfrakcyjnych przy najniższych kątach dla PTZ-C10 odzwierciedla różne typy uporządkowania międzycząsteczkowego, równoległego ułożenia rdzeni za pośrednictwem oddziaływań π - π i podłużnej organizacji łańcuchów alkilowych. Wskazano średnie wymiary cząsteczek PTZ i okresowości międzycząsteczkowe obliczone z pozycji pików dyfrakcyjnych.

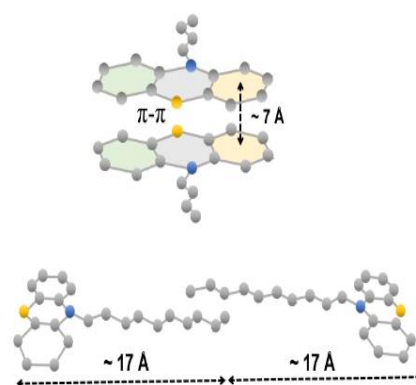
Wraz ze wzrostem długości łańcucha *n*-alkilowego spadek intensywności i poszerzenie pików dyfrakcyjnych przy $Q \approx 0,9 \text{ \AA}^{-1}$ świadczy o destrukcyjnym wpływie rosnącej długości łańcucha na organizację typu π -stacking. W przypadku PTZ-C8 dodatkowy pik dyfrakcyjny pojawia się przy $Q \approx 0,5 \text{ \AA}^{-1}$, a dla PTZ-C10 przesuwają się one jeszcze bardziej w stronę niższych kątów rozpraszania. Wskazuje to na tworzenie się porządku średniego zasięgu o innym charakterze i przy większych odległościach międzycząsteczkowych. Okresowości w przestrzeni rzeczywistej związane z pozycjami tych cech dyfrakcyjnych odpowiadają długościom cząsteczek wzdłuż ich długiej osi. Zatem w przypadku pochodnych o dłuższych łańcuchach $n \geq 8$ cząsteczki PTZ samoorganizują się wzdłuż długiej osi.

Choć dla wszystkich pochodnych PTZ zarejestrowane dyfraktogramy proszkowe różniły się od tych obserwowanych dla nieoddziałujących układów jednorodnych w nanoskali (obecnością cech widocznych przy niskich kątach rozpraszania poprzedzających główny pik dyfrakcyjny), to jedynie w przypadku pochodnej z najdłuższym łańcuchem, PTZ-C10, analiza widm dielektrycznych wskazała jednoznacznie na obecność dodatkowej relaksacji typu Debye'a. Choć ten dodatkowy proces, utożsamiany z relaksacją supramolekularną, był słabo widoczny na pierwszy rzut oka (inaczej niż w pracy H6). Analiza widm dielektrycznych, pokazana na Rys. 21a, ujawniła nietypowy kształt widma $\epsilon''(f)$, którego nie można było sparametryzować przy pomocy pojedynczej funkcji Cole-Davidson (CD). Zinterpretowałam to jako oznakę obecności dodatkowej relaksacji i powiązałam ze złożonością strukturalną PTZ-C10 potwierdzoną w badaniach XRD. Co ciekawe, takie zachowanie było niewykrywalne w przypadku pochodnej PTZ-C4 o najkrótszym łańcuchu, gdzie preferowane były oddziaływania typu π - π między sąsiadującymi pierścieniami aromatycznymi. Wówczas pojedyncza funkcja CD w zadawalający sposób opisywała kształt widma co pokazano na Rys. 21c. W przypadku PTZ-C8 sytuacja była niejednoznaczna.



Rysunek 21. (a, b) Analiza widm strat dielektrycznych dla PTZ-C10 przy $T = 246 \text{ K}$ dla różnych strategii dopasowania. Punkty przedstawiają dane eksperymentalne, linia ciągła to wynikowa funkcja dopasowania, natomiast linia przerywana przedstawia komponenty dopasowania. Wskazano wartości parametrów kształtu funkcji CD. Górne panele pokazują różnice między punktami danych eksperymentalnych a dopasowanymi wartościami. Dla porównania przedstawiono również efekt analizy jednofunkcyjnej, który okazał się skuteczny dla PTZ-C4 (c)

Do wyjaśnienia obecności procesu Debye'a w PTZ-C10 zaproponowałam model liniowego klastra utworzony przez przeciwnie skierowane cząsteczki PTZ pokazane na Rys. 23. Taki układ zależy od długości łańcucha (więc klastery będą najbardziej rozbudowane dla PTZ-C10), ale pozwala także na oddziaływania π - π pomiędzy aromatycznymi rdzeniami, a zatem jest zgodny z wynikami badań strukturalnych. Antyrównoległe ułożenie molekuł znalazło odzwierciedlenie w wartościach współczynnika korelacji Kirkwooda, g_K ($T = 237$ K) = 0,84 dla PTZ-C4, g_K ($T = 225$ K) = 0,83 dla PTZ-C8 i g_K ($T = 221$ K) = 0,82 dla PTZ-C10, mniejszych od jedności dla wszystkich trzech pochodnych. Mechanizm relaksacji w takim układzie może być analogiczny do modelu łańcucha przejściowego zaproponowanego dla monohydroksyalkoholi i wynikać ze zmiany momentu dipolowego towarzyszącej odłączaniu i przyłączaniu cząsteczek do przeciwległych końców klastra.³¹ Może być kilka powodów, dla których dynamika małych klastrów ułożonych równolegle poprzez interakcje π - π w PTZ-C4 nie została wykryta. Pierwsza jest bardzo banalna i związana ze stabilnością powstałych konstrukcji, których żywotność może być krótsza niż czas potrzebny na ich reorganizację. Inną możliwością jest niepolarny charakter agregatu utworzonego przez parzystą liczbę cząsteczek o przeciwnie skierowanych momentach dipolowych.



Rysunek 23. Schemat możliwego ułożenia cząsteczek w PTZ-C4 (a) i PTZ-C10 (b).

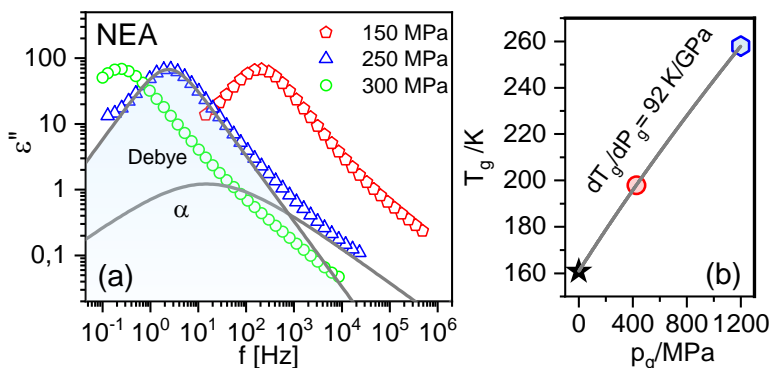
Warto zaznaczyć, że w momencie prowadzenia badań związków między cechami organizacji supramolekularnej ujawnionymi w badaniach dyfrakcji promieni rentgenowskich, a obecnością relaksacji Debye'a na widmie dielektrycznym nie był w pełni jasny. Istniały przykłady materiałów wykazujących relaksację typu Debye'a w widmie strat dielektrycznych, pomimo braku bezpośrednich śladów porządku średniego zasięgu w danych dyfrakcyjnych. Chociaż takie przykłady są rzadkie (np. woda⁸³, 4-fenyl-1-butanol⁸⁴) pokazują, że związek pomiędzy obecnością dodatkowej relaksacji Debye'a a wspomnianymi cechami strukturalnymi może nie być uniwersalny. Przykład badanych pochodnych PTZ to potwierdza. Dodatkowy proces relaksacyjny zaobserwowano jedynie dla pochodnej o najdłuższym łańcuchu, mimo, że dane strukturalne wskazywały międzycząsteczkową agregację dla wszystkich układów. Zrozumienie, w jaki sposób struktura molekularna wpływa na dynamikę cieczy szkłotwórczych od dawna jest pytaniem wymagającym pełnego wyjaśnienia. Obecność specyficznych oddziaływań między cząsteczkami, które mogą prowadzić do ich asocjacji, pojawienia się różnych form organizacji międzycząsteczkowej i uporządkowania średniego zasięgu, często komplikuje nasze zrozumienie zachowania dynamicznego, prowadząc do pojawienia się różnych zjawisk wynikających ze złożoności strukturalnej. Nie zawsze ich manifestacją jest dodatkowy proces relaksacyjny. Dla badanych PTZ wzrost porządku średniego zasięgu objawiał się poszerzeniem piku strat dielektrycznych, odzwierciedlonym w spadku wartości parametru β_{KWW} wraz ze wzrostem długości łańcucha. Również dla wszystkich pochodnych wykazano niezgodność z zachowaniem zaobserwowanym dla cieczy van der Waalsa (jednorodnych w nanoskali) w postaci odchylenia od korelacji pomiędzy wartościami parametrów β_{KWW} i $\Delta\epsilon$.⁸⁵ Poza tym w **H8** ujawniono kilka

interesujących zależności dynamika-struktura. Wraz z wydłużeniem łańcucha *n*-alkilowego zaobserwowano spadek wartości temperatury zeszklenia i jedynie niewielką różnicę w kruchości. Obecność oddziaływań międzycząsteczkowych jest często postrzegane jako czynnik ograniczający dynamikę molekularną, prowadzący do wzrostu wartości T_g . Tymczasem w badanych układach opartych na sztywnym trójpierścieniowym rdzeniu połączonym kowalencyjnie z elastycznym łańcuchami, obecność łańcuchów bocznych wpływała plastyfikująco na dynamikę. W stanie szklistym różnice w dynamice badanych pochodnych również były determinowane długością łańcucha. Największą energię aktywacji dla procesów drugorzędowych zaobserwowano dla pochodnej PTZ-C10, o najdłuższym łańcuchu *n*-alkilowym, gdzie długie łańcuchy stanowiły zawady przestrzenne ograniczające ruch.

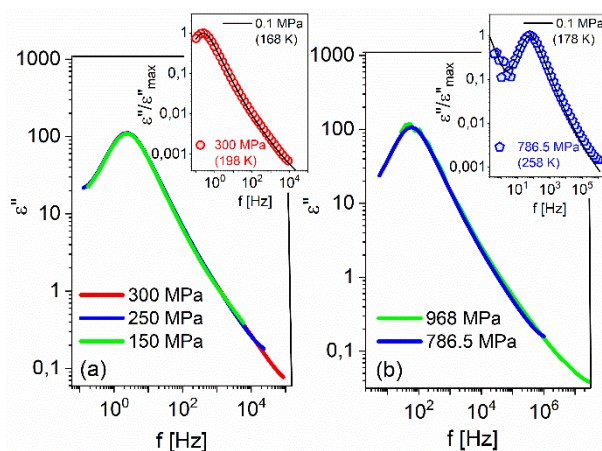
Czy dominujący proces relaksacji na widmie dielektrycznym N-etylacetamidu jest związany z obecnością wiązań wodorowych? Nowy punkt widzenia na podstawie pomiarów dielektrycznych w warunkach wysokiego ciśnienia (praca H7)

N-etylacetamid (NEA) to drugorzędowy amid, często przywoływany jako przykład cieczy asocjującej wykazującej relaksację typu Debye'a na widmach strat dielektrycznych.⁸⁶ Mechanizm relaksacji Debye'a w przypadku N-monopodstawionych amidów do tej pory nie został w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że może być podobny do monohydroksyalkoholi.^{87,88} Obecność procesu Debye'a, cechy dominującej w odpowiedzi dielektrycznej NEA, przypisuje się obecności wiązań wodorowych i łańcuchowych struktur supramolekularnych. Aby lepiej zrozumieć i poprawnie zinterpretować genezę procesów relaksacji w amidach, konieczne jest skorzystanie z różnych technik eksperymentalnych, tak jak miało to miejsce wcześniej w przypadku monohydroksyalkoholi. Poza spektroskopią dielektryczną, obecność procesu supramolekularnego, który mógłby być powiązany z dynamiką prowadzącą do monitorowanego dielektrycznie procesu Debye'a ujawniono w badaniach reologicznych z zastosowaniem oscylacji ścinających o średniej amplitudzie.⁸⁹ Obiektywnie rzecz biorąc, identyfikacja relaksacji Debye'a na widmie strat dielektrycznych NEA wydaje się sporym wyzwaniem. Nakładanie na relaksację strukturalną i zbliżone skale czasowe utrudniają rozróżnienie obu procesów i komplikują wysiłki mające na celu ich identyfikację innymi metodami badawczymi. To co zwróciło moją uwagę w kontekście badań nad NEA to brak prób zbadania odpowiedzi dielektrycznej w warunkach podwyższonego ciśnienia. Tego typu pomiary to doskonały sposób, aby rzucić nowe światło na właściwości relaksacyjne układu. Jeżeli dominujący proces relaksacyjny jest tzw. relaksacją supramolekularną, to wywołana ciśnieniem reorganizacja sieci wiązań wodorowych (lub innych oddziaływań co pokazano w pracach **H6** i **H8**) powinna wpływać na odpowiedź dielektryczną. Zmiany kształtu widma strat dielektrycznych w różnych warunkach termodynamicznych mogłyby zatem być kolejnym argumentem wskazującym na związek dominującego procesu relaksacyjnego z wiązaniami wodorowymi. Chcąc lepiej zrozumieć zachowanie relaksacyjne NEA w **H7** wykonaliśmy pomiary dielektryczne w warunkach wysokiego ciśnienia, które technicznie okazały się bardzo dużym wyzwaniem ze względu na silną tendencję NEA do rekrytalizacji. Pomimo tych trudności udało się zarejestrować kilka widm $\epsilon''(f)$ w niskim (150 – 300 MPa) i wysokim (605 – 968 MPa) zakresie ciśnień nim próbka zaczęła krystalizować. Porównanie ich kształtu w różnych warunkach (*T*, *p*) pozwoliło na wyciągnięcie ważnych wniosków na temat możliwego molekularnego pochodzenia

dominującego procesu relaksacyjnego. Okazało się, że w badanym zakresie ciśnień kształt widm strat dielektrycznych rejestrowanych podczas dekompresji NEA nie ulegał zmianie. Również porównanie kształtu widm zarejestrowanych w ciśnieniu atmosferycznym i podwyższonym dla stałego czasu relaksacji nie ujawniło różnic, które można by przypisać wywołanej ciśnieniem reorganizacji sieci wiązań wodorowych.



Rysunek 24. (a) Widma strat dielektrycznych NEA w $T = 198$ K dla różnych ciśnień (niski zakres). Dla $p = 250$ MPa wskazano wkład od relaksacji Debye'a i α -procesu bazując na parametrach kształtu składowych fitu zaczerpniętych z pracy [86]. (b) Zależność $T_g(p_g)$ wyznaczona dla $\tau = 100$ s. Linia ciągła oznacza funkcję fitującą Andersona-Andersona, której parametry wykorzystano do wyznaczenia parametru dT_g/dp_g .



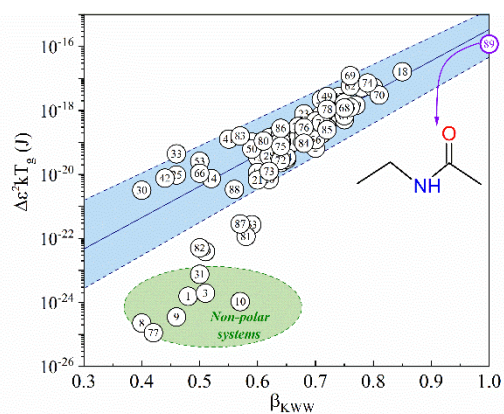
Rysunek 25. Porównanie kształtu widm strat dielektrycznych $\epsilon''(f)$ zmierzonych dla NEA przy $T = 198$ K (a) i $T = 258$ K (b) dla różnych ciśnień. Widma przesunięto poziomo, aby pokrywały się z widmem zmierzonym odpowiednio przy $p = 250$ MPa i $p = 786,5$ MPa. Wstawki pokazują porównanie znormalizowanych widm $\epsilon''(f)$ zarejestrowanych przy ciśnieniu atmosferycznym i podwyższonym zarejestrowanych w różnych warunkach (T, p), ale dla tego samego czasu relaksacji.

Nie można wykluczyć, że w badanym zakresie ciśnień istniejąca sieć wiązań wodorowych nie była wrażliwa na ciśnienie, ale stabilność w tak szerokim zakresie ciśnień wydaje się mało prawdopodobna. Naruszenie zasady izochronicznej superpozycji jest jedną z cech odróżniających ciecze z wiązaniami wodorowymi od cieczy van der Waalsa. Wrażliwość sieci wiązań wodorowych na zmianę warunków termodynamicznych, sprawia, że kształt widma zmienia się w różnych warunkach (T, p) gdy czas relaksacji jest zachowany.⁹⁰ Wyjątkiem są ciecze tworzące niewielkich agregaty, np. dimery, takie jak ketoprofen⁹¹ lub estry ibuprofenu⁹², których zachowanie pod

wieloma względami przypomina ciecze van der Waalsa. Na przykład mają one podobne ciśnieniowe współczynniki temperatury przejścia szklonego rzędu 0,200 K/MPa. Kiedy jednak porównamy zachowanie NEA z zachowaniem przedstawicieli typowych cieczy asocjujących z dobrze rozwiniętą siecią wiązań wodorowych o wartościach dT_g/dp podobnych do NEA (Rys. 24b, $dT_g/dP = 0,092$ K/MPa), takich jak glikol propylenowy⁹³ lub glicerol⁹⁰, wówczas zaobserwowana dla NEA niezmiennosc kształtu widma pod ciśnieniem staje się wyjątkiem. W tym kontekście moje wyniki dielektrycznych pomiarów wysokociśnieniowe można uznać za ważny argument zmniejszający prawdopodobieństwo koncepcji supramolekularnego pochodzenia relaksacji Debye'a.

Podobieństwo zachowania NEA i monohydroksyalkoholi było podkreślane w literaturze, ale moje badania pokazały, że jest to słuszne tylko w przypadku badań w ciśnieniu atmosferycznym. W warunkach podwyższonego ciśnienia zachowanie tych materiałów jest różne. W pracy H7 zaproponowałam więc alternatywne wyjaśnienie relaksacyjnego zachowania NEA, które wynika z polarnego charakteru cząsteczki. Odwołam się do korelacji odkrytej przez Palucha i in.⁸⁵, która pierwotnie została zaproponowana dla cieczy van der Waalsa, ale jest spełniona również w przypadku NEA (oznaczonego jako nr 89 na Rys. 26). Autorzy przeprowadzili analizę danych dielektrycznych dostępnych dla wielu materiałów formujących fazę

szklistą badanych w ostatnich latach i wykazali zależność pomiędzy wartością siły dielektrycznej $\Delta\epsilon$ określonej w temperaturze zeszklenia, T_g , a szerokością częstotliwościowej dystrybucji α -procesu wyrażonej wartością β_{KWW} . Zgodnie z tą zależnością silnie polarne materiały szklotwórcze o dużych momentach dipolowych i wysokich wartościach $\Delta\epsilon$ (a do takich zaliczyć możemy NEA) posiadają wąskie widmo relaksacji strukturalnej odpowiadające wartości β_{KWW} bliskiej jedności. Jak widać na Rys. 26, wysokie wartości $\Delta\epsilon$ i β_{KWW} dla NEA można zracjonalizować za pomocą tej korelacji. Oznacza to, że kluczem do zrozumienia odpowiedzi dielektrycznej NEA mogą być silne oddziaływania dipol-dipol, a nie obecność wiązań wodorowych jak dotychczas postulowano. To odkrycie to kolejny krok w kierunku lepszego zrozumienia i usystematyzowania wiedzy na temat związku relaksacji Debye'a z obecnością wiązań wodorowych.



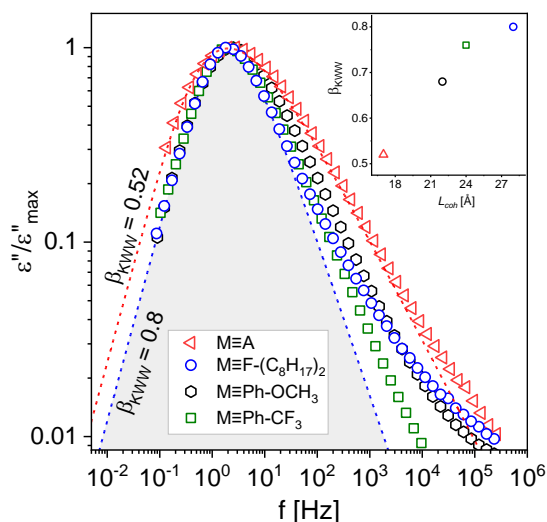
Rysunek 26. Korelacja pomiędzy siłą dielektryczną $\Delta\epsilon$ a wartością β_{KWW} . Wszystkie wartości zostały wzięte wraz z objaśnieniem liczbowym z pracy [85]. Badany NEA to nr 89.

Nietypowa odpowiedź dielektryczna tzw. sizable molecules. Rola wielkości cząsteczki, anizotropii, momentu bezwładności (prace H10 i H11)

Omówienie cyklu publikacji zamykają badania dotyczące nietypowego zachowania dielektrycznego tzw. dużych molekuł (ang. *sizable molecules*), kontynuowane przeze mnie w ramach grantu NCN (2021/41/B/ST5/00992), którym aktualnie kieruję. Punktem wyjścia do

podjęcia badań nad tego typu materiałami była chęć zrozumienia roli momentu bezwładności oraz wpływu dużego rozmiaru i anizotropii cząsteczki na charakter odpowiedzi dielektrycznej.

W pracy **H10** zbadaliśmy własności dielektryczne czterech tzw. dużych molekuł o takim samym rdzeniu molekularnym, zbudowanym z dwóch cząsteczek karbazolu z łańcuchem alkiowym, który zwiększał elastyczność sztywnego rdzenia i ułatwiał formowanie stabilnej fazy szklistej. Do tak zbudowanego niepolarnego rdzenia przyłączono różne podstawniki, oparte na pierścieniowych elementach takich jak antracen, fenyl czy fluoren, różnicujące zdolność cząsteczek do przestrzennego upakowania. Podstawniki te różniły się wielkością i sztywnością, stanowiąc mniejszą lub większą zawadę przestrzenną dla lokalnego otoczenia. Dodatkowo pochodna z fluorenu posiadała dwa długie łańcuchy alkiowe ($-C_8H_{17}$), które wpływając na sposób uporządkowania cząsteczek mogły sprzyjać supramolekularnej organizacji. Najważniejszym wnioskiem płynącym z porównania dynamiki molekularnej tych dużych i strukturalnie powiązanych cząsteczek przy pomocy spektroskopii dielektrycznej było ujawnienie bardzo wyraźnych różnic w częstotliwościowej dystrybucji czasów relaksacji strukturalnej, które znalazły odzwierciedlenie w różnych wartościach parametru β_{KWW} (Rys. 27).

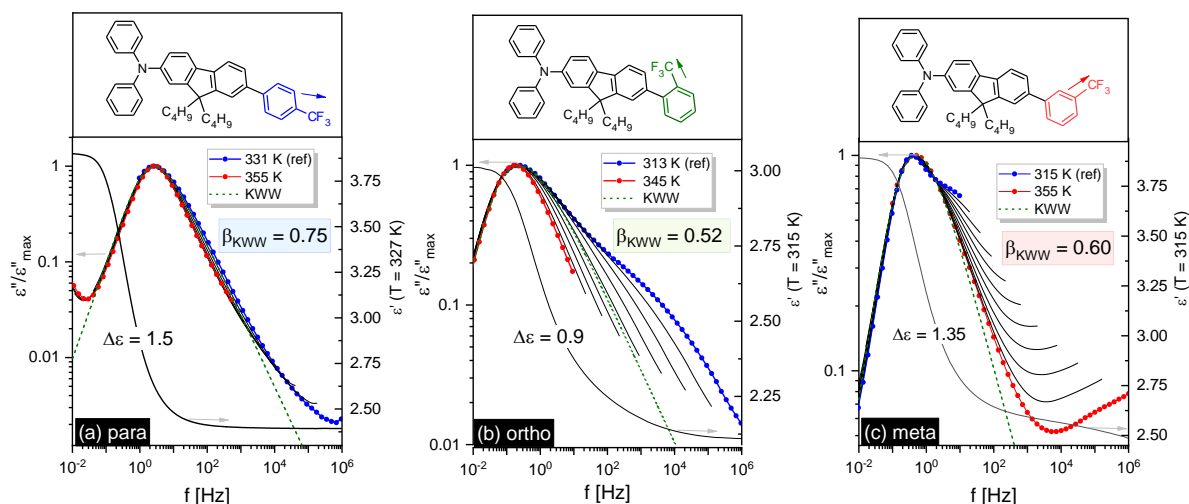


Rysunek 27 Porównanie kształtów widm tzw. dużych molekuł wraz z odkrytą korelacją między β_{KWW} a L_{coh} .

Aby zrozumieć te różnice wzięliśmy pod uwagę wyniki badań strukturalnych przeprowadzonych przy użyciu dyfrakcji rentgenowskiej. Tym razem jednak skupiliśmy się na najbliższym otoczeniu cząsteczki. Pokazaliśmy, że stopień uporządkowania krótkiego zasięgu znajduje odzwierciedlenie w częstotliwościowej dyspersji czasów relaksacji strukturalnej, prowadząc do poszerzenia α -procesu. W układzie o węższym widmie strat dielektrycznych i mniejszej dystrybucji czasów relaksacji strukturalnej, τ_α , stwierdzono mniejsze zróżnicowanie struktury lokalnej, co wykazano analizując szerokości połówkowe ($fwhm_{MP}$) głównych pików dyfrakcyjnych i obliczając długość koherencji $L_{coh} = 2\pi/fwhm_{MP}$. Zaobserwowano zależność pomiędzy parametrami L_{coh} i β_{KWW} , pokazanej na Rys. 27, to ważny wynik o fundamentalnym znaczeniu. Przechłodzone ciecze i szkła są nieuporządkowanymi stanami materii. Brak uporządkowania dalekiego zasięgu sprawia, że uzyskanie szczegółowych informacji o strukturze cieczy przechłodzonych i szkieł na podstawie stosunkowo mało charakterystycznych danych

dyfrakcji rentgenowskiej jest utrudnione, choć jak pokazują wyniki w **H10** nie jest to niemożliwe. Układy takie wciąż wykazywać mogą uporządkowanie średniego i bliskiego zasięgu. Nie mniej jednak, wiele pytań dotyczących możliwych cech strukturalnych leżących u podstaw różnych zjawisk dynamicznych pozostaje niewyjaśnionych. Nasze odkrycie pokazuje istnienie bezpośredniego związku pomiędzy szerokością częstotliwościowego rozkładu czasu relaksacji strukturalnej, a stopniem lokalnego porządku strukturalnego w układach o dużych rozmiarach wyrażonym przy pomocy wielkości L_{coh} .

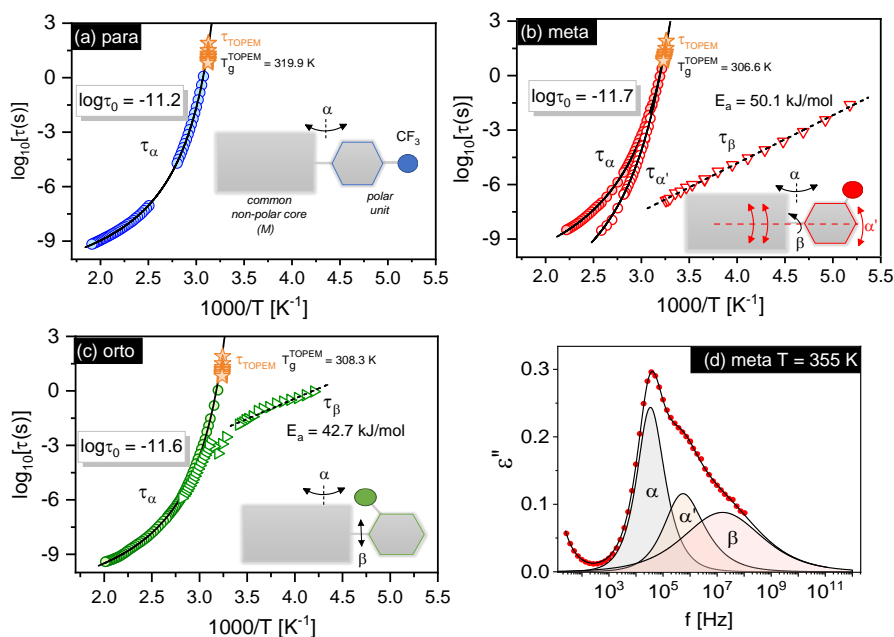
W pracy **H11** omówiłam wyniki pomiarów dielektrycznych dla kolejnych trzech przedstawicieli grupy tzw. *sizable molecules*. Najważniejszym wynikiem zawartym w **H11** było zidentyfikowanie nowego, nietypowego zachowania dielektrycznego, odmiennego od obserwowanego dotychczas dla innych grup materiałów szklotwórczych, np. polimerów lub cząsteczek o mniejszych masach. Do badań ponownie wykorzystałam szereg strukturalnie powiązanych związków pokazanych na górnym panelu Rys. 28. Badane układy miały identyczny rdzeń tworzony przez difenylaminy i fluoreny z przyłączonymi elastycznymi łańcuchami alkilowymi ułatwiającymi formowanie stabilnej fazy szklistej. Masywny i niepolarny szkielet połączono ze znacznie mniejszym fragmentem o większej swobodzie rotacyjnej pełniącym funkcję rotora, który tworzył pierścień fenyłowy z grupą trifluorometylową przyłączoną w pozycji *orto*, *meta* lub *para* pierścienia. Zaobserwowane różnice w dielektrycznym zachowaniu poszczególnych izomerów zależały od położenia grupy polarnej w obrębie rotującego fragmentu, które decydowało o kierunku momentu dipolowego oraz wpływało na swobodę rotacyjną samego pierścienia. Wyniki pokazane na Rys. 28. (dolny panel) pokazują w jaki sposób częstotliwościowa dystrybucja czasów relaksacji strukturalnej, określona ilościowo przy pomocy parametru β_{KWW} , jest powiązana z położeniem polarnego podstawnika i kierunkiem momentu dipolowego.



Rysunek 28. (Lewa oś) Masterplot utworzony poprzez poziome przesunięcie znormalizowanych widm strat dielektrycznych na widmo referencyjne zarejestrowane przy $T = 331$ K dla izomeru para (a), 313 K dla izomeru orto (b), i 315 K dla izomeru meta (c). (Prawa oś) Przykładowe widmo $\epsilon''(f)$ wraz z wartością $\Delta\epsilon$. Górne panele przedstawiają strukturę chemiczną badanych układów (strzałka przybliża kierunek momentu dipolowego).

W przypadku podstawienia w pozycji *para*, kierunek momentu dipolowego wzdłuż osi długiej molekuly sprawiał, że ruch polarnego fragmentu był nieaktywny dielektrycznie. W konsekwencji w odpowiedzi dielektrycznej nie występował proces drugorzędowy związany z rotacją pierścienia fenylowego, a widmo strat dielektrycznych charakteryzowało się najmniejszą dystrybucją czasów relaksacji strukturalnej ($\beta_{KWW} = 0.75$). W tym przypadku wkład do odpowiedzi dielektrycznej pochodził praktycznie wyłącznie od poprzecznej składowej momentu dipolowego, która umożliwiała detekcję jedynie niektórych aspektów ruchu molekularnego, głównie związanych z reorientacją wzdłuż krótkiej osi. Widma strat dielektrycznych dwóch pozostałych izomerów, *orto* i *meta*, ujawniły silną relaksację drugorzędową (oznaczoną jako β -proces) związaną z rotacją polarnego pierścienia fenylowego. W przypadku izomeru *orto* ruch rotora był wolniejszy i bardziej „sprzężony” z relaksacją α .

W przypadku izomeru *orto* widmo strat dielektrycznych $\epsilon''(f)$ zarejestrowane powyżej T_g było największe w wysokich temperaturach. Poszerzało się podczas chłodzenia ujawniając β -relaksację. Odmienne zachowanie stwierdzono dla izomeru *meta*. Podczas ogrzewania asymetria głównego pików stopniowo wzrastała, ujawniając oprócz β -relaksacji dodatkowy proces na wysokoczęstotliwościowym zboczach α -procesu. Wykonanie pomiarów dielektrycznych w wysokich częstotliwościach (do $f = 10^9$ Hz) pozwoliło jednoznacznie potwierdzić ten ciekawy efekt. Jak pokazałam na Rys. 29d w wysokich temperaturach widmo strat dielektrycznych izomeru *meta* rozdzielało się na dwa procesy relaksacyjne oznaczone α i α' . Takie zachowanie świadczy o malejącym stopniu kooperatywności dynamiki w wysokich temperaturach, pozwalającym na uwidocznienie indywidualnego charakteru ruchu molekularnego. Podczas chłodzenia, gdy zbliżamy się do temperatury zeszklenia zasięg korelacji ζ wzrasta, a charakter ruchów ewoluuje z sytuacji, w której dynamika każdej dużej cząsteczki jest niezależna, do scenariusza kooperatywnej dynamiki wielu molekuł obserwowanego w pobliżu T_g . Pragnę zauważyć, że to pierwszy raz, kiedy bimodalny charakter relaksacji strukturalnej manifestujący różne aspekty ruchu molekuly dało się ujawnić w wysokich temperaturach. Bardzo ciekawa była zaobserwowana różnica w zachowaniu procesów β i α' podczas chłodzenia. Gdy obniżano temperaturę β -proces separował się od α -procesu, natomiast α' się na niego nakładał, potwierdzając zasadniczo odmienne pochodzenie obu relaksacji. Zaproponowana w **H11** interpretacja relaksacji α i α' uwzględnia anizotropowy kształt cząsteczki. Wolniejszy α -proces o większej amplitudzie przypisaliśmy fluktuacjom składowej poprzecznej momentu dipolowego, natomiast szybszy - α' powiązano z podłużną składową momentu dipolowego próbującą reorientację układu wokół długich osi. W przypadku izomeru *orto* bifurkacja widma w wysokich temperaturach nie była widoczna, najprawdopodobniej ze względu na mniejszą wartość składowej podłużnej momentu dipolowego oraz bliskość drugorzędowego procesu β . Warto zaznaczyć, że w przypadku tych nietypowych układów relaksacja α' powinna być traktowana jako połączenie dwóch elementarnych ruchów obejmujących spory, ale niepolarny rdzeń molekularny i znacznie mniejszy, ale szybko wirujący fragment polarny. Obecność bimodalnej relaksacji strukturalnej na widmach dielektrycznych badanych dużych molekuł w wysokich temperaturach otworzyła dyskusje na temat różnic w kształcie widm strat dielektrycznych ujawnionych w wysokich T dla różnych cieczy i tego w jaki sposób dynamika wewnątrzcząsteczkowa wpływa na ten kształt.



Rysunek 29. Mapy relaksacji dla izomerów *para* (a), *meta* (b) i *orto* (c). Linia ciągła to funkcja VFT, Linia przerywana to funkcja Arrheniusa. Na rysunkach podano parametr τ_0 funkcji VFT jako charakterystyczna wielkość opisująca dynamikę reorientacji tzw. dużych molekuł. Wstawki przedstawiają uproszczone schematy blokowe badanych układów wyjaśniające obserwowane typy ruchliwości molekularnej. (d) Widmo strat dielektrycznych zarejestrowane w szerokim zakresie częstotliwości dla izomeru *meta* ilustrujące bifurkację procesu relaksacji strukturalnej.

Jedną z najciekawszych i unikalnych obserwacji omówionych w **H11** była identyfikacja parametru, który pozwala odróżnić zachowanie dielektryczne tzw. dużych molekuł od zachowania innych materiałów szklotwórczych. Odkryłam, że wartość współczynnika przedwykładniczego τ_0 w równaniu Vogela–Fulchera–Tammanna (VFT)^{94,95,96}, $\tau = \tau_0 \exp[DT_0/T - T_0]$ (gdzie τ_0 , D , T_0 to parametry fitu) opisującym temperaturową zależność czasów relaksacji strukturalnej jest znacznie większa niż obserwowana dotychczas dla zwykłych cieczy tworzących fazę szklistą – dla których $\tau_0 \sim 10^{-14}$ s.⁹⁷ Niespotykana dotąd duża wartość współczynnika τ_0 ($\tau_0 > 10^{-12}$ s, jak pokazano na Rys. 29) jest uniwersalna dla wszystkich badanych dotychczas molekuł o dużych rozmiarach. Można zatem uznać ją za cechę charakterystyczną odróżniającą tzw. *sizable molecules* od innych klas materiałów szklotwórczych. Odwołując się do równania Bauera⁹⁸, $\tau_0 \sim (2\pi I/k_B T)^{0,5}$, które uwzględnia moment bezwładności I (k_B to stała Boltzmann, T to temperatura), zachowanie to można wyjaśnić dużą wartością momentu bezwładności. Wyzaczyliśmy go wykorzystując obliczenia DFT i porównaliśmy z wartością dla typowego przedstawiciela materiałów szklotwórczych o mniejszej masie, jakim jest węgiel propylenu (PC). Dla PC $I = 4,90 \times 10^{-45}$ kg·m², natomiast dla izomeru *para* $I = 3,19 \times 10^{-43}$ kg·m². Obliczona wartość τ_0 jest więc 8 razy większa dla przedstawiciela tzw. dużych molekuł. W **H11** pokazałam, że w przypadku omawianych cząsteczek o dużych rozmiarach i anizotropowych kształtach, ze względu na większą rolę momentu bezwładności, „zyskujemy nową rozdzielczość” i możliwość odseparowania skali czasowych wybranych aspektów ruchu w wysokich temperaturach, co zapewnia unikalny wgląd w dotychczas niezbadane aspekty ruchu reorientacyjnego tych dużych i anizotropowych układów szklotwórczych badanych metodą dielektryczną.

Choć publikacje **H10** i **H11** zamykają omówienie mojego osiągnięcia naukowego, to równocześnie zawarte w nich wyniki otworzyły mi nową ścieżkę badawczą związaną z badaniem nietypowej dynamiki reorientacji w grupie tzw. dużych molekuł. Wyniki zawarte w **H10** i **H11** były podstawą do napisania grantu, który uzyskał finansowanie w ramach konkursu NCN Opus 21. Głównym celem kierowanego przeze mnie projektu jest zbadanie, w jaki sposób takie czynniki, jak wielkość, anizotropia kształtu, złożoność strukturalna, orientacja i wartość momentu dipolowego wpływają na dynamikę reorientacji dużych cząsteczek tworzących szkło, badanych za pomocą metody BDS. Wyniki planowanych badań będą miały duży wpływ na zrozumienie natury wielu fundamentalnych zagadnień związanych ze stanem przechłodzonym. Te przełomowe poznawczo zagadnienia zostaną omówione w kontekście nowo ukonstytuowanej klasy materiałów formujących fazę szklaną tzw. *sizable molecules*.

Podsumowanie

Publikacje będące przedmiotem tej habilitacji realizowane były w trakcie 10 lat mojej aktywności badawczej. W tym czasie zmierzyłam się z różnymi problemami wynikającymi z braku zrozumienia wpływu konkretnych czynników molekularnych na obraz dynamiki molekularnej badanej techniką BDS, które aktualnie pozwoliły mi zaprezentować to zagadnienie wielowątkowo i z różnej perspektywy. Za najważniejsze efekty omawianych prac, które przyczyniły się do rozwoju dyscypliny nauki fizyczne poprzez pogłębienie zrozumienia związku struktura molekularna-dynamika pragnę wskazać:

A. W kontekście amorficznych farmaceutyków i problemu zrozumienia roli czynników o decydującym znaczeniu dla ich fizycznej stabilności:

1. Wskazanie obecności tautomerów jako nowego czynnika molekularnego decydującego o fizycznej stabilności leków amorficznych;
2. Wyjaśnienie mechanizmu stabilizacji w układach będących mieszaniną tautomerów w oparciu o koncepcję tworzenia heterodimerów w których cząsteczki oddziałują poprzez wiązanie wodorowe;
3. Usystematyzowanie doniesień na temat metodyki badań zjawiska tautomerii przy pomocy spektroskopii dielektrycznej;
4. Zwrócenie uwagi na problem indukowanej ciśnieniem rekrytalizacji amorficznych substancji czynnych, która może być niepożądanym „*game changerem*” prac badawczo-rozwojowych nad nowymi lekami;
5. Wskazanie nowych zastosowań pomiarów dielektrycznych do testowania stabilności leków amorficznych w warunkach imitujących proces tabletkowania;
6. Wyjaśnienie molekularnego mechanizmu leżącego u podstaw zaniku uprządkowania nematycznego w mieszaninach glicerolu i itrakonazolu.

B. W kontekście wpływu różnych czynników molekularnych na obraz dynamiki ujawniony w badaniach dielektrycznych:

7. Identyfikacja etorykoksylu jako nowego przedstawiciela grupy farmaceutyków z aktywną relaksacją typu Debye'a, której podłożem są supramolekularne struktury zawierające wiązania wodorowe;
8. Wskazanie, że u podstaw supramolekularnej dynamiki typu Debye'a mogą leżeć struktury międzycząsteczkowe tworzone w oparciu o oddziaływania inne niż wiązania wodorowe;
9. Identyfikacja agregacji alkilowych łańcuchów jako molekularnego podłoża relaksacji Debye'a; zmiana paradygmatu postrzegania relaksacji Debye'a jako procesu „zarezerwowanego” do układów posiadających sieć wiązań wodorowych;
10. Wznowienie dyskusji na temat molekularnego pochodzenia dominującego procesu relaksacyjnego w dielektrycznej odpowiedzi NEA poprzez wskazanie nowego argumentu wynikającego z pomiarów dielektrycznych w warunkach wysokiego ciśnienia;
11. Potwierdzenie procedury skalowania gęstościowego dla układu o niezwykle wysokim poziomie złożoności molekularnej, tj. mieszaniny itrakozolu i glicerolu (5% w/w);
12. Identyfikacja nowej klasy materiałów szkłotwórczych tzw. dużych molekuł (*sizable molecules*) o osobliwych własnościach dielektrycznych, niespotykanych w innych klasach materiałów szkłotwórczych, których cechą charakterystyczną są duże wartości czynnika przedwykładniczego funkcji VFT opisującej temperaturowe zależności czasów relaksacji strukturalnej;
13. Pokazanie bimodalnego charakteru relaksacji strukturalnej tzw. dużych molekuł w wysokich temperaturach wskazującego na fundamentalną zmianę charakteru dynamiki cieczy przechłodzonej z kooperatywnego (w pobliżu przejścia szklistego) na niezależny (w wysokich temperaturach);
14. Wyjaśnienie wpływu czynników molekularnych takich jak anizotropia, duży rozmiar i moment bezwładności na obraz relaksacji dielektrycznej tzw. dużych molekuł;
15. Wskazanie korelacji między parametrami opisującymi dynamikę i strukturę tzw. dużych molekuł, która wskazuje na istnienie bezpośredniego związku pomiędzy szerokością częstotliwościowego rozkładu czasów relaksacji strukturalnej, a stopniem lokalnego porządku strukturalnego w układach o dużych rozmiarach.

Literatura

1. Cacialli, F., Samorì, P. & Silva, C. Supramolecular architectures. *Mater. Today* **7**, 24–32 (2004).
2. Moulin, E., Faour, L., Carmona-Vargas, C. C. & Giuseppone, N. From Molecular Machines to Stimuli-Responsive Materials. *Adv. Mater.* **32**, 1–26 (2020).
3. Stamenkovic, V. R., Strmcnik, D., Lopes, P. P. & Markovic, N. M. Energy and fuels from electrochemical interfaces. *Nat. Mater.* **16**, 57–69 (2016).
4. Webber, M. J., Appel, E. A., Meijer, E. W. & Langer, R. Supramolecular biomaterials. *Nat. Mater.* **15**, 13–26 (2015).
5. Sokalski, W. A. *Molecular Materials with Specific Interactions - Modeling and Design*.

(Springer Netherlands, 2007).

6. Descamps Mark. *Disordered pharmaceutical materials*. (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016).
7. Rams-Baron, M. *et al. Amorphous Drugs. Benefits and Challenges*. (Springer International Publishing, 2018). doi:10.1007/978-3-319-72002-9.
8. Van Den Mooter, G. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discov. Today Technol.* **9**, e79–e85 (2012).
9. Baird, J. A. & Taylor, L. S. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **64**, 396–421 (2012).
10. Baghel, S., Cathcart, H. & O'Reilly, N. J. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of Biopharmaceutical Classification System class II drugs. *J. Pharm. Sci.* **105**, 2527–2544 (2016).
11. Mehta, M., Ragoonanan, V., McKenna, G. B. & Suryanarayanan, R. Correlation between Molecular Mobility and Physical Stability in Pharmaceutical Glasses. *Mol. Pharm.* **13**, 1267–1277 (2016).
12. Bhattacharya, S. & Suryanarayanan, R. Local Mobility in Amorphous Pharmaceuticals—Characterization and Implications on Stability. *J. Pharm. Sci.* **98**, 2935–2953 (2009).
13. Chandan, B. & Pikal, M. J. Role of Thermodynamic, Molecular, and Kinetic Factors in Crystallization From the Amorphous State. *Int. J. Drug Dev. Res.* **3**, 26–33 (2011).
14. Kothari, K., Ragoonanan, V. & Suryanarayanan, R. Influence of molecular mobility on the physical stability of amorphous pharmaceuticals in the supercooled and glassy states. *Mol. Pharm.* **11**, 3048–3055 (2014).
15. Laitinen, R., Löbmann, K., Strachan, C. J., Grohgan, H. & Rades, T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *Int. J. Pharm.* **453**, 65–79 (2013).
16. Dengale, S. J., Grohgan, H., Rades, T. & Löbmann, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **100**, 116–125 (2016).
17. Wojnarowska, Z. *et al.* Molecular dynamics, physical stability and solubility advantage from amorphous indapamide drug. *Mol. Pharm.* **10**, 3612–3627 (2013).
18. Wojnarowska, Z. *et al.* On the kinetics of tautomerism in drugs: New application of broadband dielectric spectroscopy. *J. Chem. Phys.* **133**, 1–9 (2010).
19. Singh, L. P., Alba-Simionesco, C. & Richert, R. Dynamics of glass-forming liquids. XVII. Dielectric relaxation and intermolecular association in a series of isomeric octyl alcohols. *J. Chem. Phys.* **139**, 144503 (2013).
20. Böhmer, R., Gainaru, C. & Richert, R. Structure and dynamics of monohydroxy alcohols—Milestones towards their microscopic understanding, 100 years after Debye. *Phys. Rep.* **545**, 125–195 (2014).
21. Büning, T. *et al.* Connecting structurally and dynamically detected signatures of supramolecular Debye liquids. *J. Chem. Phys.* **147**, 234501 (2017).
22. Kaatze, U., Behrends, R. & Pottel, R. Hydrogen network fluctuations and dielectric spectrometry of liquids. *J. Non. Cryst. Solids* **305**, 19–28 (2002).
23. Pawlus, S., Paluch, M., Nagaraj, M. & Vij, J. K. Effect of high hydrostatic pressure on the dielectric relaxation in a non-crystallizable monohydroxy alcohol in its supercooled liquid

- and glassy states. *J. Chem. Phys.* **135**, 084507 (2011).
24. Buchner, R., Barthel, J. & Stauber, J. The dielectric relaxation of water between 0 ° C and 35 ° C. *Chem. Phys. Lett.* **306**, 57–63 (1999).
 25. Wang, L. M. & Richert, R. Identification of dielectric and structural relaxations in glass-forming secondary amides. *J. Chem. Phys.* **123**, 054516 (2005).
 26. Gainaru, C. *et al.* Dynamics in Supercooled Secondary Amide Mixtures: Dielectric and Hydrogen Bond Specific Spectroscopies. *J. Phys. Chem. B* **119**, 15769–15779 (2015).
 27. Griffin, P. J. *et al.* Interplay between hydrophobic aggregation and charge transport in the ionic liquid methyltrioctylammonium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide. *J. Phys. Chem. B* **118**, 783–790 (2014).
 28. Bras, A. R. *et al.* Molecular motion in amorphous ibuprofen as studied by broadband dielectric spectroscopy. *J. Phys. Chem. B* **112**, 11087–11099 (2008).
 29. Kwon, H. J., Kim, T. H., Ko, J. H. & Hwang, Y. H. Relaxation phenomena in supercooled liquid and glassy acetaminophen studied by dielectric, photon correlation and Brillouin light scattering spectroscopies. *Chem. Phys. Lett.* **556**, 117–121 (2013).
 30. Dannhauser, W. Dielectric study of intermolecular association in isomeric octyl alcohols. *J. Chem. Phys.* **48**, 1911–1917 (1968).
 31. Gainaru, C. *et al.* Nuclear-magnetic-resonance measurements reveal the origin of the debye process in monohydroxy alcohols. *Phys. Rev. Lett.* **105**, 1–4 (2010).
 32. Bauer, S. *et al.* Debye relaxation and 250 K anomaly in glass forming monohydroxy alcohols. *J. Chem. Phys.* **138**, 094505 (2013).
 33. Pawlus, S., Klotz, S. & Paluch, M. Effect of Compression on the Relationship between Viscosity and Dielectric Relaxation Time in Hydrogen-Bonded Primary Alcohols. **173004**, 1–5 (2013).
 34. Pawlus, S., Paluch, M. & Dzida, M. Molecular dynamics changes induced by hydrostatic pressure in a supercooled primary alcohol. *J. Phys. Chem. Lett.* **1**, 3249–3253 (2010).
 35. Jedrzejowska, A. *et al.* Peculiar relaxation dynamics of propylene carbonate derivatives. *J. Chem. Phys.* **150**, (2019).
 36. Grzybowska, K. *et al.* Molecular dynamics and physical stability of amorphous anti-inflammatory drug: celecoxib. *J. Phys. Chem. B* **114**, 12792–12801 (2010).
 37. Grzybowska, K. *et al.* Molecular factors governing the liquid and glassy states recrystallization of celecoxib in binary mixtures with excipients of different molecular weights. *Mol. Pharm.* **14**, 1154–1168 (2017).
 38. Kaushal, A. M., Chakraborti, A. K. & Bansal, A. K. FTIR studies on differential intermolecular association in crystalline and amorphous states of structurally related non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Mol. Pharm.* **5**, 937–945 (2008).
 39. Antonov, L. *Tautomerism. Methods and Theories.* (John Wiley & Sons: Hoboken, 2013).
 40. Katritzky, A. R., Dennis Hall, C., El-Gendy, B. E. D. M. & Draghici, B. Tautomerism in drug discovery. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **24**, 475–484 (2010).
 41. Antonov, L. *Tautomerism: Concepts and Applications in Science and Technology.* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016).
 42. Martin, Y. C. Physicochemical characterisation in drug discovery Experimental and p K a prediction aspects of tautomerism of drug-like molecules. *Drug Discov. Today Technol.* **27**,

- 59–64 (2018).
43. Martin, Y. C. Let's not forget tautomers. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **23**, 693–704 (2009).
 44. Löbmann, K. *et al.* Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Mol. Pharm.* **8**, 1919–1928 (2011).
 45. Chieng, N., Aaltonen, J., Saville, D. & Rades, T. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **71**, 47–54 (2009).
 46. Löbmann, K. *et al.* A theoretical and spectroscopic study of co-amorphous naproxen and indomethacin. *Int. J. Pharm.* **453**, 80–87 (2013).
 47. Allesø, M. *et al.* Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen-cimetidine mixtures prepared by mechanical activation. *J. Control. Release* **136**, 45–53 (2009).
 48. Affouard, F. & Correia, N. T. Debye process in ibuprofen glass-forming liquid: Insights from molecular dynamics simulation. *J. Phys. Chem. B* **114**, 11397–11402 (2010).
 49. Adrjanowicz, K. *et al.* Dielectric relaxation and crystallization kinetics of ibuprofen at ambient and elevated pressure. *J. Phys. Chem. B* **114**, 6579–6593 (2010).
 50. Wojnarowska, Z. *et al.* Broadband dielectric relaxation study at ambient and elevated pressure of molecular dynamics of pharmaceutical: indomethacin. *J. Phys. Chem. B* **113**, 12536–12545 (2009).
 51. Joshi, A. B., Patel, S., Kaushal, A. M. & Bansal, A. K. Compaction studies of alternate solid forms of celecoxib. *Adv. Powder Technol.* **21**, 452–460 (2010).
 52. Bērziņš, K. & Suryanarayanan, R. Compression-Induced Crystallization in Sucrose-Polyvinylpyrrolidone Amorphous Solid Dispersions. *Cryst. Growth Des.* [acs.cgd.7b01305](https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b01305) (2018) doi:10.1021/acs.cgd.7b01305.
 53. Knapik-Kowalczyk, J. *et al.* Atorvastatin as a Promising Crystallization Inhibitor of Amorphous Probutol: Dielectric Studies at Ambient and Elevated Pressure. *Mol. Pharm.* **14**, 2670–2680 (2017).
 54. Teclé, H., Robichaud, L. & Schwender, C. F. Potential histamine H₂-receptor blockers. 3- and 2-indole derivatives as immobile analogues of tautomeric forms of cimetidine. *J. Med. Chem.* **24**, 1095–7 (1981).
 55. Karpińska, G., Dobrowolski, J. C. & Mazurek, A. P. Conformation and tautomerism of the cimetidine molecule: A theoretical study. *J. Mol. Struct.* **645**, 37–43 (2003).
 56. Calvo, N. L., Simonetti, S. O., Maggio, R. M. & Kaufman, T. S. Thermally induced solid-state transformation of cimetidine. A multi-spectroscopic/chemometrics determination of the kinetics of the process and structural elucidation of one of the products as a stable N3-enamino tautomer. *Anal. Chim. Acta* **875**, 22–32 (2015).
 57. Greaves, T. L. & Drummond, C. J. Protic Ionic Liquids: Properties and Applications. *Chem. Rev.* **108**, 206–237 (2008).
 58. Kreuer, K. D. Proton conductivity: Materials and applications. *Chem. Mater.* **8**, 610–641 (1996).
 59. Wojnarowska, Z. *et al.* High Pressure as a Key Factor to Identify the Conductivity Mechanism in Protic Ionic Liquids. **225703**, 1–5 (2013).
 60. Wojnarowska, Z. & Paluch, M. Recent progress on dielectric properties of protic ionic liquids. *J. Phys. Condens. Matter* **27**, 073202 (2015).

61. Barańska, M. & Proniewicz, L. M. FT-IR and FT-Raman spectra of cimetidine and its metallocomplexes. *J. Mol. Struct.* **511–512**, 153–162 (1999).
62. Bueno, W. A. & Sobrinho, E. G. Hydrogen bonds in the cimetidine molecule. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **51**, 287–292 (1995).
63. Wojnarowska, Z. *et al.* Molecular origin of enhanced proton conductivity in anhydrous ionic systems. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 1157–1164 (2015).
64. Roland, C. M., Hensel-Bielowka, S., Paluch, M. & Casalini, R. Supercooled dynamics of glass-forming liquids and polymers under hydrostatic pressure. *Reports Prog. Phys.* **68**, 1405–1478 (2005).
65. Amponsah-Efah, K. K., Glorieux, C., Thoen, J. & Suryanarayanan, R. Effect of glycerol on the order of the mesophase transitions of supercooled itraconazole. *J. Mol. Liq.* **320**, (2020).
66. Tarnacka, M. *et al.* Molecular dynamics of itraconazole at ambient and high pressure. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 20742–20752 (2013).
67. Teerakapibal, R., Huang, C., Gujral, A., Ediger, M. D. & Yu, L. Organic Glasses with Tunable Liquid-Crystalline Order. *Phys. Rev. Lett.* **120**, 55502 (2018).
68. Urban, S. & Roland, C. M. Low frequency relaxation in liquid crystals in relation to structural relaxation in glass-formers. *J. Non. Cryst. Solids* **357**, 740–745 (2011).
69. Fragiadakis, D. *et al.* Phase diagram and dynamics of the liquid crystal isopentylcyanobiphenyl (5*CB). *J. Phys. Chem. B* **115**, 6437–6444 (2011).
70. Mukherjee, P. K. & Rzoska, S. J. Pressure effect on the smectic-A–isotropic phase transition. *Phys. Rev. E - Stat. Physics, Plasmas, Fluids, Relat. Interdiscip. Top.* **65**, 5 (2002).
71. Kumari, S. & Singh, S. Effect of density variation on the Sm A–I phase transition properties. *Phase Transitions* **92**, 571–580 (2019).
72. Wübbenhorst, M., Van Koten, E. M., Jansen, J. C., Mijs, W. & Van Turnhout, J. Dielectric relaxation spectroscopy of amorphous and liquid-crystalline side-chain polycarbonates. *Macromol. Rapid Commun.* **18**, 139–147 (1997).
73. Tarnacka, M. *et al.* Thermodynamic scaling of molecular dynamics in supercooled liquid state of pharmaceuticals: Itraconazole and ketoconazole. *J. Chem. Phys.* **142**, (2015).
74. Urban, S. High-Pressure Investigations of Liquid Crystals. in *Handbook of Liquid Crystals* (eds. Goodby, J. W. *et al.*) 1–43 (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014). doi:10.1002/9783527671403.hlc036.
75. Paluch, M., Casalini, R. & Michael Roland, C. Relative contributions of thermal energy and free volume to the temperature dependence of structural relaxation in fragile glass-forming liquids. *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.* **66**, 1–3 (2002).
76. Kremer, F. & Loidl, A. *The Scaling of Relaxation Processes*. (Springer International Publishing, 2018). doi:10.1007/978-3-319-72706-6.
77. Casalini, R., Mohanty, U. & Roland, C. M. Thermodynamic interpretation of the scaling of the dynamics of supercooled liquids. *J. Chem. Phys.* **125**, (2006).
78. Avramov, I. Pressure dependence of viscosity of glassforming melts. *J. Non. Cryst. Solids* **262**, 258–263 (2000).
79. Castner, E. W., Margulis, C. J., Maroncelli, M. & Wishart, J. F. Ionic Liquids: Structure and Photochemical Reactions. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **62**, 85–105 (2011).
80. Russina, O., Lo Celso, F., Plechkova, N. V. & Triolo, A. Emerging Evidences of Mesoscopic-

- Scale Complexity in Neat Ionic Liquids and Their Mixtures. *J. Phys. Chem. Lett.* **8**, 1197–1204 (2017).
81. Cosby, T., Vicars, Z., Heres, M. & Sangoro, J. Associating Imidazoles: Elucidating the Correlation between the Static Dielectric Permittivity and Proton Conductivity. *Phys. Rev. Lett.* **120**, 1–6 (2018).
 82. Russina, O., Celso, F. Lo & Triolo, A. Pressure-responsive mesoscopic structures in room temperature ionic liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17**, 29496–29500 (2015).
 83. Perera, A. On the microscopic structure of liquid water. *Mol. Phys.* **109**, 2433–2441 (2011).
 84. Jurkiewicz, K. *et al.* Interplay between structural static and dynamical parameters as a key factor to understand peculiar behaviour of associated liquids. *J. Mol. Liq.* **319**, 114084 (2020).
 85. Paluch, M., Knapik, J., Wojnarowska, Z., Grzybowski, A. & Ngai, K. L. Universal Behavior of Dielectric Responses of Glass Formers: Role of Dipole-Dipole Interactions. *Phys. Rev. Lett.* **116**, 025702 (2016).
 86. Wang, L. M. & Richert, R. Identification of dielectric and structural relaxations in glass-forming secondary amides. *J. Chem. Phys.* **123**, 054516 (2005).
 87. Dannhauser, W. & Johari, G. P. Intermolecular association and dielectric relaxation in some liquid amide. *Can. J. Chem.* **46**, 1968 (1968).
 88. Bass, S. J. Dielectric properties of alkyl amides. II. Liquid dielectric constant and loss. *J. Phys. Chem.* **68**, 509–515 (1964).
 89. Honorio, G., Bierwirth, S. P., Gainaru, C. & Böhmer, R. Nonlinear electrical and rheological spectroscopies identify structural and supramolecular relaxations in a model peptide. *Soft Matter* **15**, 4334–4345 (2019).
 90. Hensel-Bielowka, S., Pawlus, S., Roland, C. M., Ziolo, J. & Paluch, M. Effect of large hydrostatic pressure on the dielectric loss spectrum of type-[Formula presented] glass formers. *Phys. Rev. E - Stat. Physics, Plasmas, Fluids, Relat. Interdiscip. Top.* **69**, 4 (2004).
 91. Adrjanowicz, K. *et al.* The effect of hydrogen bonding propensity and enantiomeric composition on the dynamics of supercooled ketoprofen - Dielectric, rheological and NMR studies. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 10585–10593 (2016).
 92. Minecka, A. *et al.* Studies on the internal medium-range ordering and high pressure dynamics in modified ibuprofens. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **22**, 295–305 (2019).
 93. Casalini, R. & Roland, C. M. Excess wing in the dielectric loss spectra of propylene glycol oligomers at elevated pressure. *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.* **69**, 1–7 (2004).
 94. Vogel, H. Das temperaturabhängigkeitgesetz der viskosität von flüssigkeiten. *J. Phys. Z.* **22**, 645–646 (1921).
 95. Fulcher, G. S. Analysis of recent measurements of the viscosity of glasses. *J. Am. Ceram. Soc.* **8**, 339–355 (1925).
 96. Tammann, G. & Hesse, W. Die abhängigkeit der viskosität von der temperatur bei unterkühlten flüssigkeiten. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **156**, 245–257 (1926).
 97. Rault, J. Origin of the Vogel-Fulcher-Tammann law in glass-forming materials: The β Bifurcation. *J. Non. Cryst. Solids* **271**, 177–217 (2000).
 98. Hill, N., Vaughan, W. ., Price, A. . & Davies, M. *Dielectric Properties and Molecular Behaviour.* (1969).

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

I. Badania amorficznych farmaceutyków nakierowane na poszukiwanie optymalnych metod poprawy ich fizycznej stabilności

Szacuje się, że ponad 40% dostępnych na rynku substancji leczniczych oraz 70 – 90% nowych związków o potencjalnym leczniczym zastosowaniu charakteryzuje niewystarczająca rozpuszczalność w wodzie. Jednym ze sposobów rozwiązania tego problemu jest poprawa rozpuszczalności substancji czynnej poprzez jej amorfizację. Amorficzne ciała stałe, w porównaniu do kryształów, nie wykazują uporządkowania dalekiego zasięgu. Ich szybsze i lepsze rozpuszczanie związane jest z wyższą energią swobodną Gibbsa w porównaniu do formy krystalicznej. Jednak właściwości termodynamiczne stanu amorficznego, takie jak jego większa entropia, entalpia i energia swobodna, a także większa ruchliwość molekularna czynią leki amorficzne bardzo podatnymi na rekrystalizację. W konsekwencji, formy amorficzne są fizycznie niestabilne. Kryształiczne formy leków dominują na rynku farmaceutycznym ze względów praktycznych i ekonomicznych. Jednak znaczenie problemu niedostatecznej rozpuszczalności substancji czynnych zachęca firmy farmaceutyczne do wspierania nowych rozwiązań, nawet tych wymagających dodatkowych wysiłków na etapie prac badawczo-rozwojowych nad nowym produktem. Dlatego kompozycje leków oparte na amorficznych składnikach aktywnych cieszą się dużym zainteresowaniem mimo pozornych nieudogodnień. W swojej pracy badawczej skupiłam się na największym wyzwaniu dotyczącym pracy z amorficznymi farmaceutykami, jakim jest znalezienie skutecznego sposobu ich stabilizacji. Do tego konieczna jest identyfikacja oraz zrozumienie czynników, które determinują ich krystalizację. Badania te realizowane były w ramach grantu NCN Symfonia 3 pt. „*Wpływ procesów fizycznych oraz substancji pomocniczych na charakterystykę właściwości substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie*”. Dotyczyły one: (i) poprawy zrozumienia czynników i mechanizmów kontrolujących rekrystalizację amorficznych substancji leczniczych, (ii) opracowania metod przewidywania ich stabilności, (iii) poszukiwania sposobów ich efektywnej stabilizacji. Moja aktywność badawcza w tym temacie, poza opisywanymi wcześniej badaniami, skupiała się na grupie trudno rozpuszczalnych inhibitorów receptorów androgenowych stosowanych w leczeniu raka prostaty (bikalutamid, flutamid, enzalutamid, itp.). Jednym z ważniejszych osiągnięć było zademonstrowanie wpływu długości łańcucha polimerowego na tempo rekrystalizacji leku w matrycy polimerowej i wskazanie kluczowej roli objętości swobodnej jako czynnika determinującego szybkość rekrystalizacji. Oryginalne podejście do problemu, polegające na skorelowaniu wyników pomiarów dielektrycznych z wynikami pomiarów PALS – spektroskopii czasu życia pozytronów i waga otrzymanych wyników zyskały uznanie środowisko naukowego i rozpoczęły dyskusje, już nie tylko na temat rodzaju polimeru wykorzystywanego do stabilizacji, ale też jego optymalnej długości. Do pozostałych osiągnięć w w/w tematyce zaliczyć mogę:

- zrozumienie czynników leżących u podstaw fizycznej niestabilności bikalutamidu i opracowanie efektywnej strategii stabilizacji leku poprzez rozproszenie cząsteczek leku w matrycy polimeru PVP

- uzyskanie znaczącej poprawy rozpuszczalności zaproponowanych stabilnych kompozycji bicalutamidu z polimerem PVT
- opracowanie stabilnej kompozycji amorficznego bicalutamidu i flutamidu w matrycy polimerowej zawierającej leki w stężeniu odpowiadającym ich dziennej dawce, która zapewnia 7x poprawę rozpuszczalności bicalutamdu i 2x flutamidu.

Efekty badań dotyczących amorficznych farmaceutyków opublikowane zostały w następujących pracach, niewchodzących w skład przedstawionego cyklu publikacji:

1. J. Pacult, **M. Rams-Baron***, K. Chmiel, K. Jurkiewicz, A. Antosik, J. Szafraniec, M. Kurek, R. Jachowicz, M. Paluch "How can we improve the physical stability of co-amorphous system containing flutamide and bicalutamide? The case of ternary amorphous solid dispersions" *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 136, 104947, (2019)
2. J. Pacult, **M. Rams-Baron***, B. Chrzęszcz, R. Jachowicz, M. Paluch, "Effect of Polymer Chain Length on the Physical Stability of Amorphous Drug-Polymer Blends at Ambient Pressure" *Molecular Pharmaceutics*, 15 (7), 2807-2815, (2018)
3. J. Szczurek, **M. Rams-Baron***, J. Knapik-Kowalczyk, A. Antosik, J. Szafraniec, W. Jamróz, M. Dulski, R. Jachowicz, M. Paluch "Molecular dynamics, recrystallization behavior, and water solubility of the amorphous anticancer agent bicalutamide and its polyvinylpyrrolidone mixtures" *Molecular Pharmaceutics*, 14 (4), 1071-1081, (2017)
4. J. Knapik-Kowalczyk, Z. Wojnarowska, K. Chmiel, **M. Rams-Baron**, L. Tajber, M. Paluch, "Can Storage Time Improve the Physical Stability of Amorphous Pharmaceuticals with Tautomerization Ability Exposed to Compression? The Case of a Chloramphenicol Drug" *Molecular Pharmaceutics*, 15 (5), 1928-1940 (2018)
5. J. Knapik-Kowalczyk, W. Tu, K. Chmiel, **M. Rams-Baron**, M. Paluch "Co-Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals - The Case of Nifedipine and Nimodipine", *Molecular Pharmaceutics*, 15 (6), 2455-2465, (2018)
6. J. Knapik-Kowalczyk, Z. Wojnarowska, **M. Rams-Baron**, K. Jurkiewicz, J. Cielecka-Piątek, K. L. Ngai, M. Paluch, "Atorvastatin as a Promising Crystallization Inhibitor of Amorphous Probucol: Dielectric Studies at Ambient and Elevated Pressure" *Molecular Pharmaceutics* 14 (8), 2670- 2680, (2017)
7. Z. Wojnarowska, J. Knapik, **M. Rams-Baron**, A. Jedrzejowska, M. Paczkowska, A. Krause, J. Cielecka-Piontek, M. Jaworska, P. Lodowski, M. Paluch, „Amorphous protic ionic systems as promising active pharmaceutical ingredients: the case of the sumatriptan succinate drug" *Molecular Pharmaceutics* 13 (3), 1111-1122, (2016)

Dodatkowo wyniki uzyskane podczas realizacji projektu dotyczące w/w tematu były podstawą do napisania książki, która wyjaśnia teoretyczne i technologiczne aspekty dotyczące amorficznych substancji leczniczych:

- **M. Rams-Baron**, R. Jachowicz, E. Boldyreva, D. Zhou, W. Jamroz, M. Paluch, „*Amorphous drugs: benefits and challenges*”S pringer International Publishing, 2018, ISBN 978-3-319-72001-2,

W książce zawarto wielowątkową dyskusję na temat właściwości i zalet leków amorficznych oraz wyzwań związanych z ich produkcją i stabilizacją. Pozycja pierwszego autora wynika z mojego znaczącego wkładu w jej powstanie – napisałam trzy z pięciu rozdziałów zawartych w tym opracowaniu (rozd. 1, 4, 5 z wyjątkiem podrozdziałów 4.5-4.6), tj.:

- **Rozdział 1** *Why Amorphous Drugs?* – będący wprowadzeniem w tematykę badań nad amorficznymi lekami,
- **Rozdział 4** *Amorphous Drug Preparation Methods* – opisujący najważniejsze metody wytwarzania amorficznych form leków,
- **Rozdział 5** *Physical Instability: A Key Problem of Amorphous Drugs* – będący kompendium wiedzy na temat fizycznej niestabilności amorficznych form leków i metod ich stabilizacji. Jeden z podrozdziałów poświęciłam wpływowi wysokiego ciśnienia na rekrytalizację leku i użyteczności spektroskopii dielektrycznej do badania stabilności leków w warunkach wytwarzania.

II. **Badania ultrastabilnych i densusyfikowanych szkła (ang. ultrastable and densified glasses)**

Moje zainteresowania naukowe obejmowały również badania nad szklami o różnej gęstości. Wyjątkowy, nierównowagowy charakter stanu szklatego sprawia, że jest on bardzo wrażliwy na warunki przygotowania szkła i termiczną historię jego obróbki. Szkło o dużej gęstości (ang. *densified glass*), można wytworzyć na różne sposoby, np. przez bardzo powolne obniżanie temperatury cieczy przechłodzonej, izotermiczne wygrzewanie prowadzące do jego fizycznego starzenia (ang. *aging*), lub znacznie wydajniej, poprzez napylenie warstwa po warstwie w procedurze osadzania z fazy gazowej (ang. *vapour deposition*). Kompresja izotermiczna stanowi alternatywne podejście do przekształcenia lepkiej cieczy w stan szklisty. W swoich badaniach wysokociśnieniowych modyfikowałam warunki (T, p) po różnych ścieżkach, by wyprodukować szkło o różnej gęstości. Interesowało mnie jak zmiana własności szkła będzie odwzorowana w odpowiedzi dielektrycznej, w szczególności, jak wpłynie na zachowanie drugorzędowych β -relaksacji. Moim najważniejszym osiągnięciem było pokazanie, że 1% zmiana gęstości szkła wyprodukowanego po różnych ścieżkach termodynamicznych, w zauważalny sposób wpływa na własności β -relaksacji w odniesieniu do zwykłego szkła. Te wyniki, w pewnym stopniu przyczyniły się do reaktywacji zainteresowania koncepcją szkieł o różnej gęstości. Dostarczyły też nowych informacji na temat wyjątkowego zachowania relaksacji drugorzędowych, wrażliwych na zmiany gęstości, a klasyfikowanych jako tzw. procesy non-JG związane z ruchem fragmentu molekuly. Dotąd dynamika relaksacji drugorzędowych wynikających z ruchu części molekuly (tzw. relaksacja non-JG) była uważana za słabo- lub niewrażliwą na zmianę gęstości. W tym kontekście odkryte zachowanie było wyjątkiem.

Badania kontynuowałam w ramach grantu Polonez 1 „*High pressure on ultrastable thin-film glasses as a route to disentangle the glass transition puzzle*” (2015/19/P/ST3/03540), gdzie byłam zaangażowana w charakterze wykonawcy. W ramach projektu miałam możliwość badania własności dielektrycznych ultrastabilnych szkielek otrzymanych technologią nanoszenia powłok poprzez osadzanie z fazy gazowej. Te badania ujawniły szereg ciekawych i nowych obserwacji w kontekście dielektrycznego zachowania relaksacji drugorzędowych w ultrastabilnych szkiełach. Na przykład, zidentyfikowaliśmy dwa wzorce zachowania relaksacji drugorzędowych w ultrastabilnych szkiełach. Pewne z nich były szybsze, a inne wolniejsze od tych obserwowanych dla zwykłego szkła. Te wyniki przedyskutowaliśmy w kontekście związku z relaksacją strukturalną, jako możliwe kryterium wskazujące na różne molekularne pochodzenie procesów drugorzędowych w tego typu materiałach.

Efekty powyższych badań opublikowano w następujących pracach, niewchodzących w skład cyklu publikacji:

1. S. N. Tripathy, **M. Rams-Baron***, Z. Wojnarowska, J. Knapik-Kowalczyk, M. Paluch „New limits of secondary β -relaxation” *Scientific Reports* 7, 43091, (2017)
 2. **M. Rams-Baron***, Z. Wojnarowska, J. Knapik-Kowalczyk, K. Jurkiewicz, A. Burian, M. Wojtyniak, J. Pionteck, M. Jaworska, C. Rodríguez-Tinoco, M. Paluch “The dielectric signature of glass density” *Applied Physics Letters* 111, 121902, (2017)
 3. C. Rodríguez-Tinoco, **M. Rams-Baron**, K. L. Ngai, K. Jurkiewicz, J. Rodríguez-Viejo, M. Paluch “Secondary relaxation in ultrastable etoricoxib: evidence of correlation with structural relaxation” *Physical Chemistry Chemical Physics*, **20**, 3939-3945, (2018)
 4. C. Rodríguez-Tinoco, **M. Rams-Baron**, J. Rodríguez-Viejo, M. Paluch “Emergence of a substrate-temperature-dependent dielectric process in a prototypical vapor deposited hole-transport glass” *Scientific Reports*, 8, 1380, (2018)
 5. C. Rodriguez-Tinoco, K.L. Ngai, **M. Rams-Baron**, J. Rodríguez-Viejo, M. Paluch, “Distinguishing different classes of secondary relaxations from vapour deposited ultrastable glasses” *Physical Chemistry Chemical Physics*, 34, 21925-21933, (2018)
- 5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.**

Moja aktywność naukowa w innych uczelniach i instytucjach naukowych związana była w dwoma stażami naukowymi odbytymi w jednostkach zagranicznych, które wymieniłam w punkcie II.5 wykazu osiągnięć naukowych lub artystycznych.

Pierwszy z miesięcznych staży odbyłam w 2010 roku tj. jeszcze przed uzyskaniem stopnia doktora. Wówczas przez okres jednego miesiąca pracowałam na **Wydziale Chemii Uniwersytetu w Coimbrze (Portugalia)** w grupie badawczej prof. Luis G. Arnaut. W trakcie stażu wykonałam serię pomiarów z wykorzystaniem techniki laserowej fotolizy błyskowej, pozwalającej określić parametry fotouczulaczy kluczowe z punktu widzenia aplikacji w terapii fotodynamicznej (PDT) tj. kwantową wydajność generowania tlenu singlowego oraz kwantową wydajność generowania

stanu trypletowego. Obie wielkości determinują zdolność fotouczulaczy do produkowania reaktywnych form tlenu, odpowiedzialnych za niszczenie komórek nowotworowych, są więc kluczowe dla potencjalnego wykorzystania nowych materiałów. Doświadczenie, wiedzę oraz wstępne wyniki zdobyte podczas pracy badawczej w grupie prof. Arnaut wykorzystałam później w trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej, której celem była charakterystyka i ocena potencjału aplikacyjnego nowych związków fotouczulających z grupy chloryn.

Drugi ze staży wiązał się z miesięcznym pobytem w **The Institute of Cancer Research (Wielka Brytania)** gdzie w 2014 r. odbyłam staż w grupie badawczej prof. Gabrieli Kramer-Marek. W tamtym czasie moje zainteresowania naukowe skupiały się na badaniu związków z grupy tiosemikarbazonu i dotyczyły oceny ich przeciwnowotworowej aktywności. Podczas stażu wykonałam serię pomiarów z zastosowaniem mikroskopii konfokalnej, które pozwoliły na ocenę wewnątrzkomórkowej lokalizacji wybranych chelatorów żelaza z grupy tiosemikarbazonu. Dodatkowo podczas pobytu miałam możliwość poznania nowoczesnych technik biologii molekularnej i obrazowania biomedycznego uczestnicząc w pracach badawczych realizowanych w grupie prof. Kramer-Marek. Projekt w którym uczestniczyłam obejmował koniugację peptydów specyficznym rozpoznających receptory HER3 z barwnikiem fluorescencyjnym AlexaFlour633 oraz badanie powinowactwa i specyficzności wiązania powyższych koniugatów z wykorzystaniem linii komórkowych o różnej ekspresji receptora HER3.

Niedługo po tym, bo w 2015 roku znalazłam zatrudnienie na etacie post-doc w ramach projektu Symfonia 3 (2015/16/W/NZ7/00404), co dało mi możliwość zmiany tematyki badań i realizacji stażu podoktorskiego w macierzystej instytucji w grupie badawczej prof. Mariana Palucha. W latach obejmujących moje pełnoetatowe zatrudnienie w ramach w/w grantu (2015–2021) moja aktywność badawcza zdominowana była przez temat amorficznych form leków. Projekt realizowany był wspólnie z naukowcami z **Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie**, gdzie w **Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji** wykonywane były eksperymenty określające szybkość uwalniania i rozpuszczalność mieszanin leków amorficznych ze stabilizującymi dodatkami. Wyniki wspólnych badań zawarto w poniższych pracach (* funkcja autora korespondencyjnego):

1. **M. Rams-Baron***, P. Włodarczyk, M. Dulski, A. Włodarczyk, D. Kruk, A. Rachocki, R. Jachowicz, M. Paluch "The indications of tautomeric conversion in amorphous bicalutamide drug" *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 110 (15), 117-123, (2017)
2. J. Pacult, **M. Rams-Baron***, K. Chmiel, K. Jurkiewicz, A. Antosik, J. Szafraniec, M. Kurek, R. Jachowicz, M. Paluch "How can we improve the physical stability of co-amorphous system containing flutamide and bicalutamide? The case of ternary amorphous solid dispersions" *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 136, 104947, (2019) (P11)
3. J. Pacult, **M. Rams-Baron***, B. Chrzęszcz, R. Jachowicz, M. Paluch, "Effect of Polymer Chain Length on the Physical Stability of Amorphous Drug-Polymer Blends at Ambient Pressure" *Molecular Pharmaceutics*, 15 (7), 2807-2815, (2018) (P17)
4. J. Szczurek, **M. Rams-Baron***, J. Knapik-Kowalczyk, A. Antosik, J. Szafraniec, W. Jamróz, M. Dulski, R. Jachowicz, M. Paluch "Molecular dynamics, recrystallization behavior, and water

solubility of the amorphous anticancer agent bicalutamide and its polyvinylpyrrolidone mixtures” *Molecular Pharmaceutics*, 14 (4), 1071-1081, (2017)

Ponadto efektem współpracy nad zagadnieniem amorficznych postaci leków było wydanie wspomnianej już wspólnej książki do której dołączyli koledzy z dwóch zagranicznych instytucji – dr Deliang Zhou z amerykańskiej **firmy farmaceutycznej AbbVie** oraz prof. Elena Boldyreva z **Instytutu Chemii i Mechanochemii Ciała Stałego Państwowego Uniwersytetu Nowosybirskiego**.

5. **M. Rams-Baron**, R. Jachowicz, E. Boldyreva, D. Zhou, W. Jamroz, M. Paluch, „*Amorphous drugs: benefits and challenges*” S pringer International Publishing, 2018, ISBN 978-3-319-72001-2

Badania dotyczące ultrastabilnych szkieł w ramach wspomnianego już międzynarodowego grantu Polonez 1 realizowane były wspólnie z naukowcami z **Uniwersytetu Autonomicznego (UAB) w Barcelonie**, gdzie wykonywano część prac dotyczącą przygotowania ultrastabilnych szkieł metodą nanoszenia powłok poprzez osadzanie z fazy gazowej. Na Uniwersytecie Śląskim wykonywana była część związana z badaniem dynamiki ultrastabilnego szkła metodą spektroskopii dielektrycznej. W trakcie tych badań współpracowałam z dr Cristianem Rodriguez-Tinoco, kierownikiem grantu Polonez I, i prof. Javier Rodriguez-Viejo (UAB, Hiszpania). Efekty wspólnych badań zawarto w czterech publikacjach (* funkcja autora korespondencyjnego):

1. **M. Rams-Baron***, Z. Wojnarowska, J. Knapik-Kowalczyk, K. Jurkiewicz, A. Burian, M. Wojtyniak, J. Pionteck, M. Jaworska, C. Rodríguez-Tinoco, M. Paluch “The dielectric signature of glass density” *Applied Physics Letters* 111, 121902, (2017)
2. C. Rodríguez-Tinoco, **M. Rams-Baron**, K. L. Ngai, K. Jurkiewicz, J. Rodríguez-Viejo, M. Paluch “Secondary relaxation in ultrastable etoricoxib: evidence of correlation with structural relaxation” *Physical Chemistry Chemical Physics*, **20**, 3939-3945, (2018)
3. C. Rodríguez-Tinoco, **M. Rams-Baron**, J. Rodríguez-Viejo, M. Paluch “Emergence of a substrate-temperature-dependent dielectric process in a prototypical vapor deposited hole-transport glass” *Scientific Reports*, 8, 1380, (2018)
4. C. Rodriguez-Tinoco, K.L. Ngai, **M. Rams-Baron**, J. Rodríguez-Viejo, M. Paluch, “Distinguishing different classes of secondary relaxations from vapour deposited ultrastable glasses” *Physical Chemistry Chemical Physics*, 34, 21925-21933, (2018)

Ponadto regularnie współpracuję z innymi naukowcami z wielu ośrodków krajowych i zagranicznych. Najważniejsze, tzw. długoterminowe współprace, które poprzez mogę wspólnymi artykułami naukowymi, realizuje z:

- Prof. Lidia Tajber, Trinity College Dublin – współpraca w zakresie charakterystyki materiałów metodą spektroskopii w podczerwieni;
- Prof. Kia L. Ngai, Uniwersytet w Pizie, Włochy – współpraca w zakresie zachowania szkieł, własności relaksacji drugorzędowych i ich związku z relaksacją strukturalną;
- Prof. Peter Lunkenheimer, Uniwersytet w Augsburgu, Niemcy – współpraca w zakresie niskotemperaturowych pomiarów dielektrycznych;

- Prof. Adam Patkowski, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu – współpraca w zakresie pomiarów metodą dynamicznego rozpraszania światła;
- Prof. Jacek Gapiński, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu – współpraca w zakresie pomiarów metodą dynamicznego rozpraszania światła;
- Prof. Danuta Kruk, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie – współpraca w zakresie pomiarów metodą relaksometrii NMR w ciele stałym.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Działalność dydaktyczna

Na Uniwersytecie Śląskim zatrudniona jestem od 2013 roku. W tym czasie przez ponad siedem lat pracowałam na etacie badawczym w ramach realizowalnych grantów Narodowego Centrum Nauki. W okresie obejmującym moje zatrudnienie na etacie naukowo-dydaktycznym prowadziłam wykłady, konwersatoria i laboratoria na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii (obecnie Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych) przede wszystkim na studiach pierwszego stopnia na kierunku biofizyka, która była wówczas nowo otwartym kierunkiem studiów, więc wszystkie powiążone mi zajęcia wymagały autorskiego opracowania, a laboratoria uruchomienia.

Na kierunku biofizyka prowadziłam zajęcia z następujących przedmiotów:

- Biofizyka błon biologicznych (laboratorium)
- Wybrane metody analityczne w badaniach układów biologicznych (laboratorium)
- Biofizyka tkanek. Molekularne procesy zachodzące w tkance nerwowej i mięśniowej (konwersatorium)
- Pracownia specjalistyczna I i II
- Metody eksperymentalne w biofizyce molekularnej (laboratorium)
- Biofizyka molekularna (laboratorium)
- Wstęp do biofizyki molekularnej I (konwersatorium)

Prowadziłam także wykład autorski do przedmiotu - biofizyka białek i błon komórkowych.

Moja działalność dydaktyczna związana była również z kształceniem studentów na kierunkach fizyka medyczna i fizyka na specjalności nanofizyka i układy mezoskopowe. Prowadzone przeze mnie zajęcia obejmowały zajęcia z następujących przedmiotów:

- Termodynamika (konwersatorium)
- Aparatura medyczna i jej zastosowania II (laboratorium)
- Podstawy fizyczne diagnostyki i terapii (laboratorium)
- Seminarium dyplomowe
- Pracownie fizyczną II.

Prowadziłam także zajęcia dla studentów z innych wydziałów, m.in. Wydziału Nauk o Ziemi na kierunku geofizyka z przedmiotu podstawy fizyki: termodynamika i fizyka statystyczna, oraz seminaria specjalizacyjne I oraz II dla studentów Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska. Dodatkowo prowadziłam zajęcia wyrównawcze z matematyki i fizyki w Instytucie Fizyki w ramach europejskiego projektu UPGOW: Uniwersytet Partnerem Gospodarki Opartej Na Wiedzy.

W okresie 2014 - 2015 brałam aktywny udział w procesie dyplomowania. Byłam promotorem trzech prac dyplomowych - pracy magisterskiej, inżynierskiej i licencjackiej, na kierunkach fizyka medyczna i biofizyka. Pełniłem funkcję recenzenta w przypadku pięciu prac dyplomowych. W późniejszym czasie byłam opiekunem, a zarazem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim Pani dr. Justyny Pacuła.

W 2021 roku koordynowałam pracę związane z utworzeniem nowej specjalizacji na studiach uzupełniających z biofizyki o nazwie nauka o materiałach biologicznych i farmaceutycznych. Za tę działalność dostałam wyróżnienie rektora.

Działalność organizacyjna

Jestem członkinią Rady Naukowej Instytutu Fizyki. Od 2021 r. pełnię funkcje opiekuna roku na kierunku biofizyka. Aktualnie (2022-2026) jestem kierownikiem grantu NCN pt. „W kierunku zrozumienia dynamiki reorientacji sztywnych i niesztywnych, dużych anizotropowych cząsteczek stanowiących nową klasę materiałów szklistych o osobliwych własnościach relaksacyjnych ujawnionych w badaniach relaksacji dielektrycznej” (UMO-2021/41/B/ST5/00992). Swoje obowiązki naukowe łączę z funkcją koordynatora łączonych studiów magisterskich Erasmus Mundus BIOPHAM (BIO&PHArmsaceutical Materials Science), <https://www.master-biopham.eu/> zapewniających kształcenie z zakresu nauki o materiałach biologicznych i farmaceutycznych. Są to studia realizowane w języku angielskim we współpracy z trzema innymi jednostkami wchodzącymi w skład europejskiego konsorcjum. Poza Uniwersytetem Śląskim tworzy je Uniwersytet w Pizie, Politechnika Katalońska i Uniwersytet w Lille. Ten unikalny europejski projekt edukacyjny został stworzony w oparciu o wieloletnią współpracę naukową z tymi instytucjami. Pełnię w nim funkcję koordynatora, oraz jestem członkinią Rady Programowej i Rady ds. Rekrutacji.

Działalność popularyzująca naukę

W zakresie działalności popularyzującej naukę brałam udział w wydarzeniach promujących fizykę takich jak: Chorzowski Festiwal Nauki, Święto Liczby Pi, Dni Otwarte Instytutu Fizyki. W 2021 r. podczas Święta Liczby Pi wygłosiłam wykład pt. „Jak poprawić rozpuszczalność leku”. Prowadziłam wykłady w liceach w ramach akcji promującej studiowanie fizyki wśród młodzieży. W 2015 roku byłam wykładowcą Uniwersytetu Śląskiego Młodzieży. W ramach tej inicjatywy prowadziłam warsztaty z młodzieżą w wieku szkolnym przybliżając im wybrane zagadnienia z zakresu optyki i badań nad lekami. Efektem tej pracy był mój udział w charakterze opiekuna naukowego w konkursie E(x)plory z jednym z uczniów. Nasz wspólny projekt pt. „Badanie współdziałania chelatorów żelaza i substancji fotouczulających, wykorzystywanych w terapii nowotworów” został zakwalifikowany do finału konkursu.

6. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Marzena Pams - Baron

.....
(podpis wnioskodawcy)