

STRESZCZENIE

Niniejsza praca doktorska zawiera wyniki systematycznych badań, których głównym celem było lepsze zrozumienie wpływu zmiennych warunków termodynamicznych na dynamikę przejścia szklistego i kinetykę krystalizacji niskomolekularnych substancji formujących stan szklisty. Przez zmienne warunki termodynamiczne rozumiano tutaj modyfikację parametrów termodynamicznych układu wskutek kompresji jak i również zastosowania ograniczeń przestrzennych o rozmiarach rzędu „nano”. Warto tutaj zaznaczyć, że zarówno w jednym jak i w drugim przypadku należy oczekiwać istotnych zmian gęstości upakowań molekuł, a także zmian charakteru oddziaływań molekularnych, co z kolei, w istotny sposób (choć niekoniecznie identyczny) może przekładać się na własności dynamiczne badanych materiałów w pobliżu przejścia szklistego jak również ich zachowania krystalizacyjne. Efekty związane z fluktuacjami gęstości są tuż obok efektów temperaturowych kluczem do zrozumienia procesów zeszklenia i krystalizacji, albowiem nawet diagramy fazowe substancji są dwu- a nie jednowymiarowy (T, ρ). A więc, zastosowanie właśnie takiego podejścia do prowadzonych badań umożliwiło spojrzenie na wiele zagadnień związanych z dynamiką przejścia szklistego i prób kontrolowania/modyfikowania tendencji do krystalizacji/witryfikacji badanych materiałów w zupełnie nowy, bardziej syntetyczny sposób.

Praca ta ma charakter eksperymentalny i opiera się o wyniki badań uzyskanych przede wszystkim przy wykorzystaniu techniki spektroskopii dielektrycznej, która stanowi idealne narzędzie do badań ruchliwości molekularnej cieczy i szkieł w szerokim zakresie czasów relaksacji jak również monitorowania kinetyki krystalizacji czy też detekcji przejść fazowych. Jednak w kontekście prowadzonych badań jej główną zaletą była stosunkowa łatwość zaadoptowania do badań prowadzonych zarówno w warunkach podwyższonego ciśnienia sięgającego nawet 1.5 GPa (!), jak również ograniczonej do skali „nano” geometrii (ciecz uwięziona w matrycach nanoporowatych o rozmiarach porów rzędu kilkunastu, czy też kilkudziesięciu nanometrów).

W pracy zaprezentowano w jaki sposób podwyższone ciśnienie wpływa na dynamikę procesu zeszklenia i krystalizację dwóch modelowych substancji „glass-formerów” (*i*) węglału propylenu oraz (*ii*) fenofibratu. Wśród najważniejszych wyników jakie udało się uzyskać należy wymienić (*i*) wykazanie, w analogii do pomiarów temperaturowych prowadzonych w ciśnieniu atmosferycznym, istotnej roli tempa kompresji/dekompresji na tendencję do formowania stanu szklistego/krystalizacji w warunkach izotermicznych, oraz pokazanie że (*ii*)poprzez umiejętne sterowanie parametrami takimi jak temperatura i ciśnienie,

czy też wybór odpowiedniej ścieżki termodynamicznej można wpływać na przebieg procesu krystalizacji i uzyskiwany produkt. Zagadnie to, okazało się być szczególnie ważne zwłaszcza w kontekście fenofibratu należącego do grupy leków obniżających poziom cholesterolu, a wykazującego dość bogaty polimorfizm, który może mieć istotne przełożenie na efekt terapeutyczny. W takim przypadku faworyzowanie tylko jednej, wybranej formy polimorficznej bądź też w ogólności kontrolowanie zachowań krystalizacyjnych materiałów formujących stan szklisty z wykorzystaniem techniki kompresji może mieć ważne znacznie aplikacyjne.

Równie ciekawych wyników eksperymentalnych dostarczyły badania prowadzone w ograniczonej geometrii. Przede wszystkim potwierdziły one najnowsze doniesienia naukowe sugerujące, że dynamika związana z przejściem szklistym w ośrodku nanoporowatym podlegać może tym samym regułom co makroskopowe ciecze przechłodzone. Chodzi tutaj zwłaszcza o idee skalowania gęstościowego i izochronicznej superpozycji. Niemniej jednak, wyniki badań jakie udało się uzyskać w ramach niniejszej pracy doktorskiej poddają w wątpliwość utarte w literaturze przekonanie, że spełnienie jednej z powyższych reguł oznacza również spełnienie tej drugiej. Z kolei, badania kinetyki krystalizacji prowadzone dla cieczy uwięzionej w matrycach nanoporowatych wykazały, że wraz ze zmniejszeniem rozmiaru porów obserwujemy wiele istotnych zmian dotyczących samego przebiegu procesu krystalizacji m.in. kształt krzywej krystalizacji zmienia się z sigmoidalnego na eksponentyjny, stała szybkości krystalizacji i wartości parametru Avramiego maleją, a maksimum krystalizacji przesuwa się w stronę niższych temperatur/wyższych przechłódzeń. A więc, efekty typu „confined” mogą pełnić równie ważną rolę co efekty ciśnieniowe jeśli chodzi o możliwość lepszego i bardziej świadomego kontrolowania tendencji do krystalizacji materiałów formujących stan szklisty.

Uzyskane wyniki niosą za sobą bardzo duży walor poznawczy, zwłaszcza z uwagi na fakt, że w literaturze cały czas brak jest tak systematycznych badań poświęconych zachowaniu materiałów formujących stan szklisty w różnych warunkach termodynamicznych. Świadczyć może o tym choćby fakt, iż część z nich dotycząca wpływu ograniczeń przestrzennych na przebieg procesu krystalizacji została mocno zaakcentowana w najnowszej pracy przeglądowej poświęconej krystalizacji materiałów amorficznych autorstwa prof. Descamps z Francji (Int. J. Pharm. 542 (2018) 186-195). Zebrane w ramach przygotowania niniejszej rozprawy doktorskiej wyniki pozwalają spojrzeć na procesy zeszklenia i krystalizacji przez pryzmat zmian nie tylko temperatury/energii termicznej, ale również gęstości upakowania molekuł (generowanych z wykorzystaniem dwóch alternatywnych

strategii, dwuwymiarowych ograniczeń przestrzennych rzędu „nano” oraz podwyższonego ciśnienia). Warto zaznaczyć, że jedynie poprzez takie połączenie możliwe jest uzyskanie spójnego i kompletnego opisu obu rozpatrywanych procesów, a także sposobów kontrolowania/modyfikowania zachowań krystalizacyjnych materiałów w zależności od potrzeb aplikacyjnych lub przyszłych zastosowań.