

Jan Wąsicki

### **Zakład Radiospektroskopii (w latach 1994-2019)**

Kiedy obejmowałem w 1994 roku kierownictwo Zakładu Radiospektroskopii Wydziału Fizyki UAM większość jego pracowników podekscytowana była nowoodkrytą rodziną kryształów ferroelektrycznych – soli pirydyniowych. Badaniem tej grupy związków jonowo-molekularnych zajmowałem się z inicjatywy profesora Zdzisława Pająka już od 1977 roku. Najpierw były to badania reorientacji molekularnych kationów pirydyniowych oraz wybranych anionów w jodku, bromku, chlorku i czterofluoroboranie metodami Magnetycznego Rezonansu Jądrowego (MRJ) dla jąder  $^1\text{H}$  i  $^{19}\text{F}$ . Następnie poszerzyłem je o badania rozpraszania neutronów w tej grupie związków, które wykonałem podczas mojego stażu naukowego w Laboratorium Fizyki Neutronowej Zjednoczonego Instytutu Badań Jądrowych w Dubnej, LFN ZIBJ (w latach 1982-84). Laboratorium tym kierował laureat nagrody Nobla profesor Ilia Michajłowicz Frank. Wykonane badania pokazały, że w tej grupie związków mamy (i) bardzo ciekawą dynamikę kationów pirydyniowych (reorientacje przez nierównoważne bariery energii potencjalnej), (ii) przemiany fazowe (iii), a dla  $\text{PyHBF}_4$  sprzężenie modów rotacyjnych podsięci kationowej i anionowej przejawiające się zbieganiem się wartości czasów korelacji w temperaturze przemiany fazowej. Jednak dopiero wyhodowanie odpowiednio dużych rozmiarów monokryształu  $\text{PyHBF}_4$  (o długości krawędzi ok. 3 cm) podczas stażu naukowego w Uniwersytecie Rennes 1 (Francja), który odbywałem razem z dr Piotrem Czarneckim, zapoczątkowało nowy etap badań tych układów metodą spektroskopii dielektrycznej. Pomiar wykonany tą metodą w Zakładzie Kryształów Molekularnych przez dr Piotra Czarneckiego pokazały istnienie faz ferroelektrycznych w  $\text{PyHBF}_4$ . Otrzymane rezultaty opublikowane zostały w 1994 roku [1].

Dalsze badania rozwinęły się w dwóch kierunkach. Pierwszym było poszukiwanie innych ferroelektryków w tej grupie związków. Drugim były próby stworzenia modelu ferroelektryczności, który opisywałby poprawnie obserwowane własności tych układów. Oczywistym jest też, że badania wykonywane w obu kierunkach przenikały się. Dalsze intensywne poszukiwania ferroelektryków pokazały, że takie własności posiadają sole pirydyniowe, których aniony mają kształt tetraedrów. Obok  $\text{PyHBF}_4$  własności ferroelektryczne odkryliśmy w  $\text{PyHClO}_4$ ,  $\text{PyHReO}_4$  i  $\text{PyHIO}_4$  [2-4]. Wstępny etap tworzenia modelu ferroelektryczności opierał się na eksperymentalnych wskazówkach, że reorientacje kationu pirydyniowego odbywają się w fazach niskotemperaturowych przez nierównoważne bariery energii potencjalnej oraz na sprzężeniu modów rotacyjnych podsięci kationowej i anionowej.

W 1994 roku z mojej inicjatywy dr Stanisław Lewicki wraz z inż. Wojciechem Porzuckowiakiem zaprojektowali i zbudowali stanowisko do badania magnetycznej relaksacji jądrowej pod ciśnieniem hydrostatycznym. Stanowisko docelowo składało się z (i) impulsowego spektrometru MRJ (pracującego na częstotliwości rezonansowej 25 MHz), (ii) układu regulacji temperatury z kriostatem helowym (produkcji firmy KRIOSYSTEM sp. z o.o. z Wrocławia), (iii) kompresora gazowego U-11 (produkcji firmy UNIPRESS z Warszawy), (iv) komory ciśnieniowej wykonanej z brązu berylowego. Należy nadmienić, że było to jedyne takie urządzenie w Polsce i jedno z niewielu na świecie. Pierwsza wersja tego urządzenia składała się tylko ze spektrometru MRJ, kompresora i komory ciśnieniowej pożyczonej od prof. Wojciecha Nawrocika. Przy uruchamianiu stanowiska miało miejsce zabawne zdarzenie. Mianowicie kiedy uruchomiony został kompresor i spektrometr to natychmiast postanowiliśmy sprawdzić czy ten układ działa. Powstał problem jaką próbkę włożyć do cewki pomiarowej znajdującej się w komorze ciśnieniowej. Pospieszny wybór padł na fragment oringu (elastomer) który włożyliśmy do cewki. Obserwowaliśmy jak sygnał precesji swobodnej (FID) zmieniał się w miarę przykładanego ciśnienia, a następnie jak ewoluował przy jego zmniejszaniu. Bardzo się zdziwiliśmy jak po zredukowaniu ciśnienia do normalnego sygnał zniknął. Po rozebraniu komory ciśnieniowej okazało się, że próbka rozerwała cewkę. Stało się tak dlatego, że medium przenoszącym ciśnienie był gazowy hel, który penetrował próbkę, a po redukcji ciśnienia rozprężając się spowodował rozszerzenie próbki (oringu), która uszkodziła cewkę.

Nikogo pewnie nie zdziwi, że pierwsze badania na tym stanowisku dotyczyły soli pirydyniowych i to zarówno tych, które wykazywały własności ferroelektryczne, jak i innych. Na finansowanie tych badań otrzymałem w 1995 roku grant KBN (2PO3B 123 08) „Wpływ ciśnienia hydrostatycznego na bariery energetyczne w kryształach”. Ze środków z tego projektu stanowisko do badań ciśnieniowych zostało wyposażone w kriostat oraz osłony biologiczne zapewniające bezpieczną obsługę tego stanowiska.

Zasadniczym celem podjętych badań relaksacji jądrowej pod ciśnieniem hydrostatycznym była weryfikacja modelu reorientacji kationu pirydyniowego przez nierównoważne bariery energii potencjalnej. Miało to ogromne znaczenie ponieważ to nierównoważne bariery energii potencjalnej były podstawą proponowanego modelu ferroelektryczności w tej grupie związków. W literaturze światowej istniały tylko nieliczne doniesienia dotyczące reorientacji w molekuł czy jonów przez nierównoważne bariery energii potencjalnej. Badania wpływu ciśnienia i temperatury na czasy relaksacji spin-sieć  $T_1$  pokazały, że oprócz przesunięcia minimum  $T_1$  ze wzrostem ciśnienia w kierunku wyższych temperatur obserwowano obniżanie wartości czasu  $T_1$  w minimum. Pierwszy z tych efektów oznaczał, że

przyłożenie do układu ciśnienia powoduje podwyższenie wysokości barier energetycznych dla reorientacji. Drugi, dotychczas nie obserwowany, udało się wyjaśnić właśnie za pomocą modelu barier nierównoważnych dla reorientacji kationu pirydyniowego [5]. Teoretyczny model wpływu ciśnienia na reorientacje molekularne przez nierównoważne bariery energii potencjalnej został opracowany przez dr Asję Kozak. Wykonała ona cały szereg modelowych obliczeń, w których pokazała jak na magnetyczną relaksację jądrową wpływa modyfikacja barier energii potencjalnej dla reorientacji [6,7]. Wynikiem realizacji kolejnego grantu KBN przyznanego w 1998 roku (2PO3B 156 15 „Struktura i dynamika nowych kryształów ferroelektrycznych – nadrenianu i nadjodanu pirydyniowego”) było opracowanie modelu ferroelektryczności dla soli  $\text{PyHReO}_4$  i  $\text{PyHIO}_4$  [8-10].

W proponowanych modelach ferroelektryczności przejście z fazy ferroelektrycznej do paraelektrycznej odbywało się poprzez symetryzację barier energii potencjalnej. Pomiar kształtu linii  $^2\text{H}$  MRJ wykonane dla deuterowanych kationów pirydyniowych potwierdziły występowanie nierównoważnych barier energii potencjalnej oraz pozwoliły na wyznaczenie ich modyfikacji zachodzących pod wpływem temperatury, czyli symetryzacji. Badania kształtu linii dla deuteronów wykonywał dr Zbigniew Fojud, a programy do ich opracowania przygotowywał dr Roman Goc [11,12].

Prowadziliśmy również intensywne badania reorientacji molekularnych oraz przemian fazowych dla szeregu soli amoniowych (jodku, chlorku i bromku) w funkcji temperatury i ciśnienia. Dla tych układów zaproponowaliśmy diagramy fazowe p-T (ciśnienie-temperatura). Badaliśmy również jak ciśnienie hydrostatyczne wpływa na dynamikę kationów amoniowych w jodku i bromku amoniowym. Obok zależności wysokości bariery aktywacyjnej od ciśnienia dla tych związków wyznaczyliśmy również objętość aktywacji [13-17]. Ten ostatni parametr jest miarą dodatkowej objętości jaka jest potrzebna jonowi aby mógł wykonywać reorientacje i charakteryzuje oddziaływania molekularne w badanych układach. Równocześnie wykonaliśmy komputerowe symulacje drugiego momentu linii MRJ oraz czasu relaksacji  $T_1$  dla chlorku i bromku amonu metodą Monte Carlo. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że autorem większości programów służących do obliczeń i umożliwiających interpretację wyników MRJ był dr Roman Goc. W szczególności programu do symulacji wartości drugiego momentu widm MRJ w przypadku występowania rotacji molekuł [18], który również był wielokrotnie wykorzystywany w różnych ośrodkach naukowych na całym świecie. Dr Goc opracował również program do symulacji czasów korelacji w ciałach stałych w funkcji temperatury i do wyznaczania czasów relaksacji spin-sieć  $T_1$ . Między innymi wyniki MRJ, do interpretacji których użył tego programu znalazły się w jego rozprawie habilitacyjnej pt. „Badanie dynamiki

wewnętrznej ciał stałych metodami Magnetycznego Rezonansu Jądrowego oraz Monte Carlo” (2000 rok).

W tym czasie prof. Zdzisław Pająk poszukiwał niestrudzenie innych ferroelektryków głównie w rodzinie soli pirydyniowych. Sukcesem zakończyły się poszukiwania dla soli pirydyniowych z pseudotetraedrycznymi anionami fluorosulfoniowym ( $\text{FSO}_3$ ) i fluorochromowym ( $\text{FCrO}_3$ ) [19,20] oraz dla soli imidazoliowych ( $\text{BF}_4$  i  $\text{ClO}_4$ ) [21,22]. Badania te prof. Pająk prowadził razem z pracownikami Zakładu Radiospektroskopii (dr Barbarą Szafrąską, dr Hanną Małuszyńską), Zakładu Kryształów Molekularnych (prof. Piotrem Czarneckim), Zakładu Fizyki Makromolekularnej (dr Zbigniewem Fojudem) oraz Wydziału Chemii (prof. Mirosławem Szafranem).

Zwieńczeniem badań ciśnieniowych prowadzonych w Zakładzie Radiospektroskopii było wydanie monografii pt. „Wysokociśnieniowe badania związków molekularnych” pod moją redakcją. Współautorami monografii obok pracowników Wydziału Fizyki UAM (dr Stanisława Lewickiego, prof. Jana Wąsickiego, prof. Piotra Czarneckiego oraz prof. Krystyny Hołdernej-Natkaniec) był prof. Alain Girard z Uniwersytetu Rennes 1. Monografia zawierała omówienie wyników badań związków molekularnych metodami MRJ, spektroskopii dielektrycznej i ramanowskiej pod ciśnieniem hydrostatycznym.

Z początkiem tego stulecia rozpoczęliśmy badania związków inkluzyjnych tiomocznika z solami pirydyniowymi (chlorkiem, bromkiem, jodkiem i azotanem) czyli uwięzionych w klatkach utworzonych z molekuł tiomocznika. Układy te zbudowane są z dwóch podsieci. Podsieć gospodarza tworzą molekuły tiomocznika połączone wiązaniami wodorowymi N-H...S i ułożone we wstęgi „głową do ogona” oraz aniony. Podsieć gościa tworzą kationy pirydyniowe. Wstęgi tworzą kanał, którego przekrój jest w przybliżeniu kwadratowy, a w jego wnętrzu znajdują się ułożone w kolumny kationy pirydyniowe. Początkowo badania wykonywaliśmy tylko metodami MRJ we współpracy z dr Małgorzatą Grottel z Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Pokazały one, że reorientacje kationów pirydyniowych zachodzą przez nierównoważne bariery potencjału podobnie jak dla prostych soli pirydyniowych oraz, że w badanych układach występują przemiany fazowe [23,24].

W 2002 roku odeszła z Zakładu jego wieloletnia sekretarka Pani Hanna Wesołowska. Jej spokój, powaga, rozważa i systematyczność powodowały, że nie musieliśmy się martwić żadnymi sprawami administracyjnymi. Po jej odejściu przez dłuższy czas zapanował chaos, jednak po pewnym czasie nauczyliśmy się żyć w papierowym bałaganie. Tylko otwierając szafę z dokumentami z nostalgią spoglądałam na ustawione w szeregu segregatory, a w nich uporządkowane dokumenty, ale tylko te do czasu odejścia Pani Hani. Pewnym pocieszeniem

jest tylko to, że Pani Hania z właściwym sobie tylko spokojem, powagą, rozważą i systematycznością zajmuje się obecnie finansami całego Wydziału, a zatem i w jakiejś części naszymi. Mam też wrażenie, a nawet pewność, że nadal patrzy na nas przychylnie.

W tym samym roku zatrudniona została w Zakładzie dr Aleksandra Pajzderska, która kilka miesięcy wcześniej obroniła przygotowaną pod moim kierunkiem pracę doktorską pt. „Dynamika molekularna czterofenylocyny i czterofenyloboranów”. W pracy scharakteryzowała dynamikę tych związków za pomocą następujących metod spektroskopowych: MRJ, ramanowskiego rozpraszania światła, absorpcji w podczerwieni i rozpraszania neutronów. Pomiary MRJ i rozpraszania neutronów wykonała zarówno w funkcji temperatury, jak i ciśnienia. Wyżej wymienione badania uzupełniła obliczeniami energii potencjalnej metodą potencjałów atom-atom oraz obliczeniami dynamiki sieci i częstości drgań izolowanej molekuly.

W 2003 roku zatrudniony został dr Paweł Bilski, który pod moim kierunkiem przygotował pracę doktorską pt. „Badanie reorientacji molekularnych w ciałach stałych metodą echa spinowego”. W pracy zastosował z powodzeniem metodę dwuimpulsowego „magicznego echa” do wyznaczania parametrów aktywacyjnych dla reorientacji molekularnych w ciałach stałych, zaproponowaną przez prof. N.A. Sergeeva z Uniwersytetu Szczecińskiego. Jeszcze podczas odbywania studiów doktoranckich dr Bilski zaangażował się w badania MRJ pod ciśnieniem hydrostatycznym. Ponieważ badanie te są trudne, wymagają dużych umiejętności zwłaszcza przy zapewnieniu szczelności układu ciśnieniowego i są też potencjalnie niebezpieczne terminował początkowo pod czujnym okiem dr Lewickiego. Po poświęceniu się dr Lewickiego wyłącznie pracy dydaktycznej dr Bilski stał się wyłącznym opiekunem tego stanowiska. Od lutego 2015 roku dr Paweł Bilski przebywa na stażu naukowym w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych w Dubnej (Rosja). Zajmuje się tam między innymi rozbudową i modernizacją polskiego stanowiska badawczego „NERA” służącego do badań faz skondensowanych metodami rozpraszania neutronów. Jednym z etapów tej modernizacji było odtworzenie możliwości badań neutronowych pod wysokim ciśnieniem hydrostatycznym. Należy w tym miejscu wspomnieć, że pierwsze stanowisko do badania rozpraszania neutronów pod ciśnieniem hydrostatycznym przy spektrometrze KDSOG (Krakowsko-Dubieńskim Spektrometrze Odwrotnej Geometrii) zaprojektował i zbudował w 1988 roku dr Stefan Habryło, pracownik Zakładu Kryształów Molekularnych WF UAM. Następnie zostało ono zmodernizowane i zainstalowane przy spektrometrze NERA. Przez wiele lat badania rozpraszania neutronów prowadziła przy jego użyciu dr Leokadia Bobrowicz-Sarga, również

pracownik Zakładu Kryształów Molekularnych WF UAM. Obecnie tym urządzeniem opiekuje się dr Bilski.

Ponieważ badania reorientacji kationów pirydyniowych uwięzionych w klatkach utworzonych przez molekuly tiomocznika wykazały, że zachodzą one podobnie jak dla prostych soli pirydyniowych przez nierównoważne bariery potencjału postanowiliśmy wykonać dla tych układów badania metodą spektroskopii dielektrycznej. Takie pomiary wykonane dla próbek polikrystalicznych (w postaci tabletek) oraz monokryształów (o niewielkich rozmiarach) wykazały uporządkowanie ferroelektryczne w jodku, bromku i azotanie. To spowodowało, że rozszerzyliśmy gamę stosowanych metod badawczych i obok wspomnianych już MRJ oraz spektroskopii dielektrycznej zastosowaliśmy dyfrakcję rentgenowską, kalorymetrię (DSC), elastyczne, nieelastyczne i kwazielastyczne rozpraszanie neutronów oraz symulacje dynamiki molekularnej.

Kompleksy te są układami jonowo-molekularnymi, w których obok oddziaływań van der Waalsa występują oddziaływania kulombowskie oraz wiązania wodorowe. Należy zaznaczyć, że momentami dipolowymi obdarzone są zarówno molekuly tiomocznika, jak i kationy pirydyniowe. Umieszczenie kationów pirydyniowych w matrycy utworzonej przez molekuly tiomocznika połączone wiązaniami wodorowymi z anionami powoduje istotną zmianę ich dynamiki oraz własności fizycznych tych układów w porównaniu do wyjściowych soli pirydyniowych. Najbardziej jaskrawym tego przykładem są jodek i azotan pirydyniowy, które nie wykazują własności ferroelektrycznych. Natomiast sole te tworząc związki inkluzyjne z tiomocznikami stają się ferroelektrykami [25]. Na podstawie wyników badań struktury i dynamiki tych układów opracowano model ferroelektryczności. Ruch kationu w związkach inkluzyjnych jest bardziej skomplikowany niż w prostych solach pirydyniowych i dokonuje się, co najmniej wokół dwóch osi. Pierwszej – prostopadłej do płaszczyzny pierścienia, pomiędzy minimami energii potencjalnej o różnych wartościach i drugiej – leżącej w jego płaszczyźnie. Ruch wokół osi prostopadłej do płaszczyzny pierścienia jest dwa do trzech rzędów wielkości wolniejszy od ruchu wokół osi leżących w płaszczyźnie kationu. Zatem umieszczenie kationów w kanałach tiomocznika powoduje, że mają one więcej swobody – czyli w istotny sposób zmodyfikowane są oddziaływania międzymolekularne [26]. Szczegółowa analiza momentów dipolowych pochodzących od kationów pirydyniowych, ścian zbudowanych z molekuł tiomoczników oraz względnych przesunięć anionów i kationów pozwoliła na obliczenie polaryzacji spontanicznej w tych układach. Pokazaliśmy, że ferroelektryczność w układach inkluzyjnych tiomocznika z jodkiem i azotanem pirydyniowym jest typu mieszanego: przesunięcia i porządek-nieporządek [27].

Badania strukturalne prowadzili dr Hanna Małuszyńska oraz prof. Eric Collet z Uniwersytetu Rennes 1, badania dielektryczne i kalorymetryczne prowadził prof. Piotr Czarnecki, badania MRJ oraz kwazielastycznego rozpraszania neutronów prowadzili dr Aleksandra Pajzderska i prof. Jan Wąsicki, badania dyfrakcji neutronów dr Leokadia Bobrowicz, a dr Aleksandra Pajzderska wykonywała symulacje dynamiki molekularnej. Należy w tym miejscu dodać, że prawie wszystkie badane w naszym Zakładzie związki syntezował, oczyszczał i w razie konieczności hodował monokryształy mgr Wiesław Szczepański. Był bardzo dobrym chemikiem, który wykazywał w swojej pracy wiele inwencji o czym najlepiej świadczą po raz pierwszy zsyntezowane, tiomocznik z bromkiem tiazolowym i z jodkiem N-metylopirydyniowym. Wykonywał również prace konstrukcyjne oraz elektroniczne, zbudował samodzielnie programator do spektrometru MRJ.

Wyżej omówione badania wykonane zostały w ramach grantu Nr N202 134 31/2331 „Opracowanie modelu ferroelektryczności w układach nanoporowatych tiomocznik-sole pirydynowe”.

Model dynamiki kationów pirydyniowych w układach inkluzyjnych opracowany na podstawie badań wykonanych metodami kwazielastycznego rozpraszania neutronów oraz symulacji dynamiki molekularnej był podstawą rozprawy habilitacyjnej dr Aleksandry Pajzderskiej („Badanie dynamiki kationów pirydyniowych w związkach inkluzyjnych bis-tiomocznika z solami pirydyniowymi z wykorzystaniem quazielastycznego rozpraszania neutronów i symulacji dynamiki molekularnej”, 2012 rok).

Kolejnym etapem badań były pomiary magnetycznej relaksacji jądrowej, przenikalności dielektrycznej, DTA i rozpraszania neutronów wykonane w funkcji ciśnienia i temperatury. Otrzymane z nich wartości ciśnień i temperatur, dla których obserwowano przemiany fazowe pozwoliły na utworzenie diagramów p-T. Dla tiomocznika z jodkiem i bromkiem pirydyniowym zaobserwowano występowanie faz indukowanych ciśnieniem [28-30]. Badania te prowadzili głównie dr Paweł Bilski i prof. Jan Wąsicki (MRJ), prof. Piotr Czarnecki (spektroskopia dielektryczna, DTA) i dr Leokadia Bobrowicz (dyfrakcja neutronowa). Wykonane zostały one w ramach grantu NCN Nr N N202 032937 „Dynamika molekularna i przemiany fazowe w złożonych układach jonowo-molekularnych pod ciśnieniem hydrostatycznym (na przykładzie związków inkluzyjnych tiomocznika z solami pirydyniowymi)”.

Ponieważ w niektórych z badanych przez nas materiałów fazy ferroelektryczne występują w temperaturze pokojowej (lub blisko niej) i posiadają fazy indukowane ciśnieniem to uważam,

że w niedalekiej przyszłości możliwym będzie zastosowanie ich jako układów przełączających przy zmianie temperatury i/lub ciśnienia.

Od 2008 roku rozpoczęliśmy w Zakładzie badania substancji czynnych farmakologicznie we współpracy z prof. Jadwigą Mielcarek z Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Jak wiadomo, większość leków ma postać ciała stałego – tabletek. Otrzymywane są przez sprasowanie substancji czynnej farmakologicznie lub mieszaniny substancji czynnych farmakologicznie najczęściej łącznie z substancjami pomocniczymi. Przechodzą one szereg procesów zanim zostaną „uwięzione w tabletkę”. Są nimi m.in. krystalizacja, mielenie, liofilizacja, granulacja, mieszanie i prasowanie. Zanim powstanie tabletkę substancja lecznicza poddawana jest m.in. działaniu temperatury, ciśnienia czy wilgoci. Ciśnienie podczas tabletkowania waha się od 100 do 400 MPa (przy czym lokalnie - wewnątrz tabletki może ono być znacznie wyższe) i przykładać jest na stosunkowo krótki czas, około 1 s. Należy podkreślić, że przyłożenie ciśnienia może powodować zmiany fizycznych i chemicznych właściwości substancji czynnej farmakologicznie oraz powstawanie różnych odmian polimorficznych lub jej amorfizację.

Odmiany polimorficzne różnią się własnościami fizycznymi i fizykochemicznymi (strukturą, dynamiką molekularną, temperaturą topnienia, rozpuszczalnością, higroskopijnością) oraz (co bardzo ważne z punktu widzenia zastosowań medycznych) własnościami farmakologicznymi takimi jak biodostępność, skuteczność czy toksyczność. Dlatego bardzo ważna jest zarówno identyfikacja nowych odmian polimorficznych indukowanych ciśnieniem, temperaturą czy hydratacją jak i poznanie ich właściwości. Zwłaszcza znajomość dynamiki molekularnej dostarcza ważnych informacji o oddziaływaniach wewnątrz i międzymolekularnych w poszczególnych fazach badanych układów.

Umieszczenie molekuł związków chemicznych w matrycach cyklodekstryn czy wewnątrz porów krzemionkowych materiałów mezoporowatych modyfikuje oddziaływania międzymolekularne, co przejawia się zmianą właściwości zarówno fizycznych jak i fizykochemicznych. Z tego względu badania, wyjaśniające naturę oddziaływań molekularnych w tych układach, mają ogromne znaczenie dla projektowania leków.

Prowadziliśmy i prowadzimy intensywne badania dynamiki molekularnej w polikrystalicznych, amorficznych i enkapsulowanych w różne matryce substancji czynnych farmakologicznie. Badania prowadzimy różnymi metodami (MRJ, kalorymetrycznymi,



rozpraszania neutronów, spektroskopii oscylacyjnej, obliczeń DFT i symulacji dynamiki molekularnej) głównie w funkcji temperatury, ale też i ciśnienia hydrostatycznego oraz wysokiego ciśnienia w kowadłach (we współpracy z pracownikami LNF ZIBJ). Oprócz pracowników Zakładu w tych badaniach uczestniczyła również mgr Anna Kiwilsza (Jarota) słuchaczka Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich w Obszarze Nanonauki i Nanotechnologii Wydziału Fizyki UAM (projekt POKL).

Pod koniec 2009 roku do Zakładu dołączyła dr Dorota Nowak (Chudoba), która w tym czasie zajmowała się głównie badaniami neutronowymi, odbywając kilka krótkich staży naukowych w LNF ZIBJ w Dubnej. Nic zatem dziwnego, że w styczniu 2010 roku oddelegowana została przez Państwową Agencję Atomistyki w Warszawie do ZIBJ. Dr Chudoba współpracuje z nami przy badaniu reorientacji molekularnych i przemian fazowych w substancjach czynnych farmakologicznie prowadząc dla nich badania rozpraszania neutronów oraz dyfrakcji rentgenowskiej. Należy podkreślić to, że dr Chudoba wykazuje się obok naukowej ogromną aktywnością organizacyjną. Od lutego 2012 jest kierownikiem Grupy Nieelastycznego Rozpraszania Neutronów w Laboratorium Fizyki Neutronowej im. I.M. Franka w ZIBJ, nieoficjalnie nazywanej "polską grupą neutronową". Od października 2013 roku została powołana na funkcję Sekretarza Naukowego w LNF ZIBJ i od tego czasu jest również kierownikiem programu dla użytkowników (User Programu) w tym laboratorium, a od września 2018 roku jest docentem na Petersburskim Uniwersytecie Państwowym.

W 2014 roku zatrudniony został w Zakładzie Radiospektroskopii dr Kacper Druźbicki, chemik. Wraz z jego przyjściem poszerzyła się paleta stosowanych przez nas metod badania struktury, dynamiki i przemian fazowych układów molekularnych i jonowo-molekularnych o obliczenia kwantowo mechaniczne (DFT) oraz symulacje dynamiki molekularnej ab initio. Równocześnie coraz częściej zaczęliśmy stosować w naszych badaniach metody spektroskopii oscylacyjnej obok stosowanych wcześniej metod spektroskopii neutronowej. Obliczenia z pierwszych zasad optycznych widm oscylacyjnych kryształów molekularnych prowadzone przez dr Druźbickiego stanowią cenne narzędzie wspierające badania strukturalne. Dr Druźbicki od chwili zatrudnienia włączył się bardzo aktywnie w prowadzone przez nas badania substancji czynnych farmakologicznie. W roku 2018 w Zakładzie Radiospektroskopii zatrudniona została dr Katarzyna Łuczyńska, która włączyła się również w badania substancji leczniczych.

Dotychczas przebadanych zostało przez nas co najmniej 30 substancji czynnych farmakologicznie znajdujących się w formie krystalicznej, amorficznej albo enkapsulowanej (tabela).

Nazwa	Literatura	W postaci krystalicznej	W postaci amorficznej	Wbudowane
<b>Z rodziny benzodiazepin</b>				
diazepam	[31-34]	x	x	x
temazepam	[35]	x	x	x
lorazepam		x		x
<b>Z rodziny pochodnych 1,4 - dihydropirydyny</b>				
felodypina	[36,37]	x	x	
nifedypina	[38,39]	x	x	x
nimodypina	[38,40-42]	x	x	x
nisoldypina		x	x	
nitrendypina	[38]	x		
lacydypina	[43-45]	x		x
amlodypina		x		
chlorowodorek nikardypiny		x		
<b>Z rodziny statyn</b>				
symwastatyna		x		
lowastatyna	[46]	x		
atorwastatyna		x		
rosuwastatyna			x	
<b>Z rodziny pochodnych 5-nitroimidazoli</b>				
carbimazol		x		x
metronidazol		x		x
metimazol		x		
ornidazol		x		
tinidazol		x		
<b>Inne</b>				
chlorpropamid	[47]	x		
rezorcyna	[48]	x		
chlorowodorek sibutraminy	[49]	x		x
chlorowodorek acebutololu	[50]	x		x
chlorowodorek ranitydyny	[51]	x		
flukonazol	[52]	x		x
meloxicam		x		x
ofloksacyna		x		
omeprazol		x		
meldonium		x		

Wyniki badań substancji czynnych farmakologiczne (chlorpropamidu, rezorcyny i lowastatyny) oraz związków inkluzyjnych tiomocznika z solami pirydyniowymi wykonanych w funkcji ciśnienia i temperatury były przedmiotem rozprawy habilitacyjnej

przedstawionej w 2018 roku przez dr Pawła Bilskiego („Ciśnieniowe badania wybranych układów jonowo-molekularnych i molekularnych”).

Bardzo aktywna działalność naukowa dr Kacpra Druźbickiego zaowocowała przedstawieniem w 2019 roku rozprawy habilitacyjnej pt. „Obliczenia periodyczne w formalizmie DFT jako narzędzie wspomagające badania struktury i własności dynamicznych kryształów molekularnych”.

W Zakładzie badania metodą MRJ prowadzone były zawsze z wykorzystaniem wyłącznie aparatury własnej konstrukcji. Posiadamy obecnie następujące przyrządy: trzy spektrometry impulsowe pracujące na częstotliwościach 15, 25 i 60 MHz, dwa spektrometry fali ciągłej oraz stanowisko do badania MRJ pod ciśnieniem hydrostatycznym. Konstrukcją aparatury zajmował się od zawsze inż. Wojciech Porzuckowiak oraz dr Stanisław Lewicki. Ostatnio dwa spektrometry wyposażono w zamknięty układ chłodzenia i system sterowania przez internet co umożliwia ich nieprzerwaną pracę. Przez wiele lat między innymi aparaturą opiekował się i ją konserwował mgr Robert Utrecht.

Pracownicy Zakładu Radiospektroskopii prowadzili i prowadzą z zaangażowaniem zajęcia dydaktyczne. Na podkreślenie zasługuje ich szczególna aktywność przy podejmowaniu zajęć na nowo otwieranych kierunkach i specjalnościach. Dr hab. Roman Goc prowadził na kierunku Informatyka Stosowana wykłady z Systemów Operacyjnych oraz z Fotografii Cyfrowej, był promotorem licznych prac magisterskich o tematyce związanej z szeroko pojętą informatyką i symulacjami cyfrowymi. Dr Stanisław Lewicki na tym samym kierunku współorganizował Pracownię Elektroniki Cyfrowej. Prowadził zajęcia w tej pracowni nieprzerwanie aż do przejścia na emeryturę w 2012 roku. Dr Aleksandra Pajzderska i dr Paweł Bilski organizowali i prowadzili zajęcia w Pracowni Edukacyjnych Zastosowań Komputerów (przekształconej później w Pracownię Technologii Informacyjnej). Dr hab. Aleksandra Pajzderska opracowała ćwiczenia laboratoryjne dla specjalności Biofizyka oraz włączyła się w organizację i prowadzi wykłady na powstałej w 2018 roku specjalności PAMEP (Physics of Advanced Materials for Energy Processing).

Pracownicy Zakładu również byli autorami i współautorami publikacji książkowych. Dr hab. Roman Goc jest autorem trzech książek o tematyce komputerowej wydanych komercyjnie, czyli bez dofinansowania. Dr hab. Paweł Bilski i dr Asja Kozak są współautorami podręcznika akademickiego pt. „Materiały do ćwiczeń ze wstępu do pracowni fizycznej. Normy ISO i matematyka w laboratorium”. Prof. Jan Wąsicki jest współautorem podręcznika pt. „Wprowadzenie do neutronowych metod badania fazy skondensowanej materii”.

Od roku 2014 pracownicy Zakładu Radiospektroskopii organizują Międzynarodowe Seminaria „Neutron Scattering Investigation in Condensed Matter”, które odbywają się co dwa lata i gromadzą liderów europejskich grup neutronowych oraz młodych naukowców mających liczący się dorobek w dziedzinie badania struktury i dynamiki fazy skondensowanej (kryształów, cieczy, szkielek, polimerów, układów biologicznych, układów nanoskopowych itp.) metodami rozpraszania neutronów. Jest to kontynuacja dzieła zapoczątkowanego w 1994 roku i przez 20 lat prowadzonego przez prof. Wojciech Nawrocika.

Pracownicy Zakładu Radiospektroskopii powadzą od wielu lat ożywioną współpracę międzynarodową z Uniwersytetem Rennes 1 (Francja), Zjednoczonym Instytutem Badań Jądrowych w Dubnej (Rosja), Instytutem Laue-Langevina w Grenoble (Francja), Instytutem Paula Scherrera w Villigen (Szwajcaria) oraz Laboratorium Rutherforda Appletona w Didcot (Wielka Brytania). W tych ośrodkach odbywali długo- i krótkoterminowe staże naukowe oraz prowadzą pomiary, głównie rozpraszania neutronów.

## Literatura

1. P. Czarnecki, W. Nawrocik, Z. Pająk, J. Wąsicki, Ferroelectric Properties of Pyridinium Tetrafluoroborate, *Phys.Rev. B*49 1511-1512 (1994)
2. P. Czarnecki, W. Nawrocik, Z. Pająk, J. Wąsicki, Ferroelectric Properties of Pyridinium Perchlorate, *J.Phys.:Condens.Matter* 6 4955-4960 (1994)
3. J. Wąsicki, P. Czarnecki, Z. Pająk, W. Nawrocik, W. Szczepański, Ferroelectric properties of pyridinium perrhenate, *J.Chem.Phys.* 107 (2) 576-579 (1997)
4. Z. Pająk, P. Czarnecki, J. Wąsicki, W. Nawrocik, Ferroelectric properties of pyridinium periodate, *J.Chem.Phys.* 109 6420-6423 (1998)
5. S. Lewicki, J. Wąsicki, P. Czarnecki, I. Szafraniak, A. Kozak, Z. Pająk, The effect of hydrostatic pressure on cation reorientation in pyridinium iodide, *Mol. Phys.* 94 973-979 (1998)
6. A. Kozak, Z. Pająk, J. Wąsicki, NMR Spin-Lattice Relaxation Time for Molecular Reorientation Over Nonequivalent Barriers, *Molecular Physics Reports* 14 147-151 (1996)
7. A. Kozak, A. Pajzderska, J. Wąsicki, Models of energy barriers for pyridinium cation reorientations, *Molecular Physics Reports* 25 72-77 (1999)
8. P. Czarnecki, H. Małuszyńska, Structure and dielectric properties of ferroelectric pyridinium perrhenate crystals, *J. Phys.; Condens. Matter* 12 4881 (2000)
9. J. Wąsicki, S. Lewicki, P. Czarnecki, C. Ecolivet, Z. Pająk, High pressure study of cation dynamics in pyridinium perchlorate, *Mol. Phys.* 98 643 (2000)
10. H. Małuszyńska, P. Czarnecki, S. Lewicki, J. Wąsicki, M. Gdaniec, Structure and dynamics of ferroelectric pyridinium periodate, *J. Phys.; Condens. Matter* 13 11053-11065 (2001)

11. J. Wąsicki, Z. Fojud, P. Czarnecki, S. Jurga, Polarisation and energy barriers in ferroelectric pyridinium perchlorate, *Ferroelectrics* 368 63-71 (2008)
12. J. Wąsicki, A. Pajzderska, Z. Fojud, Temperature dependence of spontaneous polarization in order-disorder pyridinium periodate studied by  $^2\text{H}$  NMR, *J. Phys. Chem.* 112 7503 (2008)
13. R. Goc, J. Wąsicki, Computer Simulation of the Order-Disorder Transition in Ammonium Chloride, *Z.Naturforsch.* 52a 609-613 (1997)
14. R. Goc, J. Wąsicki, S. Lewicki, Ammonium Ion Dynamics in  $\text{NH}_4\text{Br}$  – Proton NMR  $T_1$  Measurements and Simulations, *Z. Naturforsch.* 54a 689-694 (1999)
15. D.P. Kozlenko, S. Lewicki, J. Wąsicki, W. Nawrocik, B.N. Savenko, NMR study of ammonium reorientation motion in  $\text{NH}_4\text{Br}$  at high pressure, *J.Phys.: Condens.Matter* 11 7175-7183 (1999)
16. J. Wąsicki, D.P. Kozlenko, S. Lewicki, R. Goc, B.N. Savenko, Ammonium Ion Dynamics in  $\text{NH}_4\text{Br}$  at High Pressure – Type of Reorientation, *High Pressure Research*, 18 359-364 (2000)
17. D.P. Kozlenko, S. Lewicki, J. Wąsicki, A. Kozak, W. Nawrocik, B.N. Savenko, Ammonium ion dynamics in  $\text{NH}_4\text{I}$  at high pressure, *Mol. Phys.* 99 427-433 (2001)
18. R. Goc, Computer calculation of the Van Vleck second moment for materials with internal rotation of spin groups, *Computer Physics Communications* 162 102-112 (2004)
19. Z. Pająk, P. Czarnecki, H. Małuszyńska, B. Szafrńska, M. Szafran, Ferroelectric properties of pyridinium fluorosulphonate, *J. Chem. Phys.* 113, 848-853 (2000)
20. Z. Pająk, H. Małuszyńska, B. Szafrńska, P. Czarnecki, Crystal structure, molecular dynamics, and polar properties of pyridinium fluorochromate, *J. Chem.Phys.* 117, 5303-5310 (2002)
21. Z. Pająk, P. Czarnecki, B. Szafrńska, H. Małuszyńska, Z. Fojud, Ferroelectric order in highly disordered molecular-ionic crystals, *Phys. Rev. B* 69 132102 (2004)
22. Z. Pająk, P. Czarnecki, B. Szafrńska, H. Małuszyńska, Z. Fojud, Ferroelectric ordering in imidazolium perchlorate, *J. Chem.Phys.* 124 144502 (2006)
23. M. Grottel, A. Pajzderska, J. Wąsicki,  $^1\text{H}$  NMR Study of Molecular Motions in Thiourea Pyridinium Halide Inclusion Compounds, *Z. Naturforsch.* 58a, 638 – 644 (2003)
24. M. Grottel, A. Kozak, A. Pajzderska, W. Szczepanski, J. Wąsicki,  $^1\text{H}$  NMR Study of Molecular Motions in Thiourea Pyridinium Nitrate Inclusion Compound, *Z. Naturforsch.* 59a, 505 – 509 (2004)
25. H. Małuszyńska, P. Czarnecki, Z. Fojud, J. Wąsicki, Redetermination of the structure and dielectric properties of bis-thiourea pyridinium iodide - a new ferroelectric inclusion compound, *Acta Cryst.* B64 567-572 (2008)
26. A. Pajzderska, Z. Fojud, R. Goc, J. Wąsicki, Cation dynamics in pyridinium nitrate and bis-thiourea pyridinium nitrate inclusion compound studied by  $^2\text{H}$  NMR spectroscopy, *J. Phys.:Condens. Matter* 19 156220 (2007)
27. A. Pajzderska, E. Collet, P. Czarnecki, J. Wąsicki, Ferroelectricity of Inclusion Compounds of Thiourea with Pyridinium Iodide and Nitrate, *J. Phys. Chem. C* 113 6282–6289 (2009)
28. P. Bilski, L. Bobrowicz-Sarga, P. Czarnecki, H. Małuszyńska, I. Natkaniec, J. Wąsicki, High-pressure-induced phase transitions in the ferroelectric bis-thiourea pyridinium iodide inclusion compound, *Journal of Physics Condensed Matter* 20 485222 (2008)

29. P. Bilski, P. Czarnecki, S. Lewicki, J. Wąsicki, The  $p$ - $T$  phase diagram for ferroelectric bis-thiourea pyridinium nitrate, *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 43 1211–1214 (2011)
30. P. Bilski, L. Bobrowicz-Sarga, P. Czarnecki, A. Marczak, J. Wąsicki, The  $p$ - $T$  phase diagram for new ferroelectric bis-thiourea pyridinium bromide, *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 59 182 (2013)
31. J. Mielcarek, D.M. Nowak, A. Pajzderska, B. Peplińska, J. Wąsicki  
A hybrid method for estimation of molecular dynamics of diazepam-density functional theory combined with NMR and FT-IR spectroscopy  
*International Journal of Pharmaceutics* 404 (2011) 19-26
32. A. Pajzderska, M. A. Gonzalez, J. P. Embs, J. Mielcarek, J. Wąsicki, Dynamics of an amorphous pharmacologically active compound - diazepam: A QENS study combined with molecular dynamics simulations  
*RSC Advances*, 2017, 7, 35504 – 35515, DOI:10.1039/C7RA06133A;
33. A. Pajzderska, M. Jarek, J. Mielcarek, J. Wąsicki, Analysis of the Distribution of Energy Barriers in Amorphous Diazepam on the Basis of Computationally Supported NMR Relaxation Data *J. Phys. Chem. B*, 2016, 120 (41), pp 10723-10728, DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b08482
34. A. Pajzderska, J. Mielcarek, J. Wąsicki, Complex and mixture of  $\beta$ -cyclodextrin with diazepam characterised by  $^1\text{H}$  NMR and atom-atom potential methods  
*Carbohydrate Research*, 398, 56-62 (2014), doi:10.1016/j.carres.2014.07.025
35. A. Pajzderska, K. Druzbicki, M. A. Gonzalez, J. Jencyk, B. Peplinska, M. Jarek, J. Mielcarek, J. Wąsicki, Experimental and Solid-State Computational Study of Structural and Dynamic Properties in the Equilibrium Form of Temazepam  
*J. Phys. Chem. B*, 2014, 118 (24), pp 6670 – 6679, DOI: 10.1021/jp502609b
36. A. Pajzderska, K. Druzbicki, M. A. Gonzalez, J. Jencyk, J. Mielcarek, J. Wąsicki  
Diversity of methyl groups dynamics in felodipine: a DFT supported NMR and QENS Study, *CrystEngComm*. 2018, 20, 7371-7385, doi: 10.1039/C8CE01605D
37. A. Pajzderska, Z. Fojud, M. Jarek, J. Wąsicki, NMR relaxometry In the investigation of the kinetics of the recrystallization of felodipine, *Powder Technology*, 2019, 347, 35-41, doi: 10.1016/j.powtec.2019.02.041
38. K. Druzbicki, A. Pajzderska, A. Kiwilsza, J. Jencyk, D. Chudoba, M. Jarek, J. Mielcarek, J. Wąsicki, In search of the mutual relationship between the structure, solid-state spectroscopy and molecular dynamics in selected calcium channel blockers, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 85, 68-83, doi:10.1016/j.ejps.2016.01.024
39. A. Kiwilsza, B. Milanowski, K. Druzbicki, J. Jencyk, M. Jarek, J. Mielcarek, J. Lulek, A. Pajzderska, J. Wąsicki, Molecular dynamics and the dissolution rate of nifedipine encapsulated in mesoporous silica, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2017, 250, 186-194, DOI: 10.1016/j.micromeso.2017.05.019
40. A. Pajzderska, M. A. Gonzalez, J. Wąsicki  
Molecular Dynamics Simulations of Nimodipine Confined in an Ordered Mesoporous Silica Matrix, *J. Phys. Chem. C*, 2018, 122 (17), pp 9552–9561, DOI: 10.1021/acs.jpcc.8b02048;
41. A. Kiwilsza, A. Pajzderska, J. Mielcarek, J. Jencyk, J. Wąsicki  
Dynamical properties of nimodipine molecules confined in SBA-15 matrix  
*Chemical Physics* 2016, 475, 126-130, DOI: 10.1016/j.chemphys.2016.06.020;

42. A. Kiwilsza, B. Milanowski, K. Druzbecki, Coy, L. Emerson, M. Grzeszkowiak, M. Jarek, J. Mielcarek, J. Lulek, A. Pajzderska, J. Wąsicki, Mesoporous drug carrier systems for enhanced delivery rate of poorly water-soluble drug: nimodipine *J. Porous Materials* 22, 817-829 (2015), DOI: 10.1007/s10934-015-9955-3
43. A. Pajzderska, K. Druzbecki, A. Kiwilsza, M. A. Gonzalez, J. Jencyk, S. Jurga, J. Mielcarek, J. Wąsicki, On the molecular dynamics in long-acting calcium channel blocker lacidipine: solid-state NMR, neutron scattering and periodic DFT study, *RSC Advances* 2016, 6, 66617-66629, DOI: 10.1039/c6ra07117a;
44. K. Druzbecki, J. Mielcarek, A. Kiwilsza, L. Toupet, E. Collet, A. Pajzderska, J. Wąsicki Computationally Assisted (Solid-State DFT) Structural (X-Ray) and Vibrational Spectroscopy (FT-IR, FT-RS, TDs-THz) Characterization of the Cardiovascular Drug – Lacidipine, *Crystal Growth & Design* 2015, 15 (6), pp 2817–2830, DOI: 10.1021/acs.cgd.5b00251
45. A. Kiwilsza, J. Mielcarek, A. Pajzderska, J. Wąsicki, Ordered mesoporous silica material SBA-15: loading of new calcium channel blocker – lacidipine *Journal of Microencapsulation* 2013,30(1):21-7, doi: 10.3109/02652048.2012.692401
46. P. Bilski, K. Druzbecki, J. Jencyk, J. Mielcarek, J. Wąsicki Molecular and Vibrational Dynamics in the Cholesterol-Lowering Agent Lovastatin: Solid-State NMR, Inelastic Neutron Scattering, and Periodic DFT Study *J. Phys. Chem. B*, 2017, 121 (13), pp 2776-2787, DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b01090
47. S. E. Kichanov, D. P. Kozlenko, J. Wąsicki, W. Nawrocik, L. S. Dubrovinsky, H.P. Liermann, W. Morgenroth, B.N. Savenko, The Polymorphic Phase Transformations in the Chlorpropamide under Pressure, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104, 81–86, (2015), DOI: 10.1002/jps.24241
48. K. Druzbecki, E. Mikuli, N. Pałka, S. Zalewski, M. D. Ossowska-Chruściel, Polymorphism of Resorcinol Explored by Complementary Vibrational Spectroscopy (FT-RS, THz-TDs, INS) and First Principles Solid-State Computations (Plane-Wave DFT) *Journal of Physical Chemistry B*, 2015, 119, 1681-1695, DOI: 10.1021/jp507241j
49. A. Pajzderska, D. M. Chudoba, J. Mielcarek, J. Wąsicki, Calorimetric, FTIR and <sup>1</sup>H NMR Measurements in Combination with DFT Calculations for Monitoring Solid-State Changes of Dynamics of Sibutramine Hydrochloride, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012 Oct,101(10):3799-810, DOI: 10.1002/jps.23271
50. A. Pajzderska, K. Druzbecki, A. Kiwilsza, M. A. Gonzalez, M. Jarek, J. Mielcarek, J. Wąsicki, On the Relaxation Dynamics in Active Pharmaceutical Ingredients: Solid-State <sup>1</sup>H NMR, Quasi-Elastic Neutron Scattering and Periodic DFT Study of Acebutolol Hydrochloride, *RSC Advances* 2015,57502-57514, DOI: 10.1039/C5RA08937A
51. K. Druzbecki, A. Pajzderska, D. Chudoba, J. Jencyk, M. Jarek, J. Mielcarek, J. Wąsicki Elucidating the Structure of Ranitidine Hydrochloride Form II: Insights from Solid-State Spectroscopy and ab initio Simulations, *Cryst. Growth Des.*, 2018, 18, 4671-4681, DOI: 10.1021/acs.cgd.8b00639
52. E.A. Gorkovenko, S. E. Kichanov, D. P. Kozlenko, A. V. Belushkin, J. Wąsicki, W. Nawrocik, J. Mielcarek, L. S. Dubrovinsky, Ch. Lathe, B. N. Savenko The Pressure-Induced Polymorphic Transformations in Fluconazole *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104, 4164-4169, (2015), DOI: 10.1002/jps.24644

