

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Pavλίna Štefanská

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Studium viskózního chování v amorfních léčivech  
Bakalářská práce

2023

Pavčina Štefanská

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Akademický rok: 2022/2023

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	<b>Pavčina Štefanská</b>
Osobní číslo:	<b>C20271</b>
Studijní program:	<b>B3912 Speciální chemicko-biologické obory</b>
Studijní obor:	<b>Zdravotní laborant</b>
Téma práce:	<b>Studium viskózního chování v amorfních léčivech</b>
Téma práce anglicky:	<b>Viscous Flow Study in Amorphous Drugs</b>
Zadávací katedra:	<b>Katedra biologických a biochemických věd</b>

### **Zásady pro vypracování:**

1. Proveďte literární rešerši týkající se zadaného tématu.
2. Připravte a charakterizujte vzorky amorfního léčiva.
3. Změřte viskozity připravených vzorků.
4. Naměřená data analyzujte.
5. Získané výsledky předložte ve formě bakalářské práce.

Rozsah pracovní zprávy:  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Veškerá dostupná odborná literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jaroslav Barták, Ph.D.**  
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L. S.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

**Prohlašuji:**

Práci s názvem Studium viskózního chování v amorfních léčivech jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 29. června 2023

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce, panu Ing. Jaroslavu Bartákovi, Ph.D., za jeho cenné rady, poskytnuté materiály a pomoc při experimentálním měření.

Poděkování patří také mé rodině, která mě po celou dobu studia velmi podporovala.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zaměřuje na studium viskózního chování v amorfních léčivech. Tadalafil je léčivo, které se zkoumá a využívá k léčení erektilní dysfunkce. Viskozitní chování v amorfní formě tadalafilu v oblasti podchlazené taveniny bylo stanoveno s pomocí měření nanoindentace.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

tadalafil, amorfní léčiva, viskozita

## **TITLE**

Viscous Flow Study in Amorphous Drugs

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis focuses on the viscosity study in amorphous drugs. Tadalafil is studied and used to treat erectile dysfunction. The viscosity behavior of the amorphous tadalafil in the undercooled melt region was monitored using nanoindentation.

## **KEYWORDS**

tadalafil, amorphous drugs, viscosity

# Obsah

Úvod.....	12
1 Teoretická část .....	13
1.1 Sklo .....	13
1.2 Viskozita .....	15
1.2.1 Měření viskozity.....	16
1.2.1.1 Kapilární (průtokový) viskozimetr.....	16
1.2.1.2 Tělískové viskozimetry .....	16
1.2.1.3 Rotační viskozimetr .....	17
1.2.1.4 Penetrační viskozimetr .....	19
1.2.2 Závislost viskozity na teplotě.....	20
1.3 Amorfni léčiva .....	23
1.4 Tadalafil .....	23
1.4.1 Nežádoucí účinky.....	25
2 Experimentální část.....	27
2.1 Příprava vzorků .....	27
2.2 Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC).....	28
2.3 Nanoindentace.....	29
3 Výsledky a diskuse.....	31
3.1 Ověření amorfniho charakteru vzorku tadalafilu .....	31
3.2 Studium viskozitního chování v amorfniích vzorcích tadalafilu.....	33
Závěr .....	38
Seznam literatury .....	39

## Seznam ilustrací a tabulek

Obrázek 1 Závislost změny objemu sklotvorné taveniny na teplotě [2] .....	13
Obrázek 2 Popis toku mezi dvěma deskami a definice viskozity [2].....	15
Obrázek 3 Ubbelohdeho viskozimetr [6] .....	16
Obrázek 4 Höpplerův viskozimetr [7].....	17
Obrázek 5 Rotační viskozimetr [7] .....	18
Obrázek 6 Penetrace s polokulovitým indentorem [2].....	19
Obrázek 7 Arrheniova teplotní závislost viskozit ve zjednodušené formě [16].....	21
Obrázek 8 Arrheniův diagram [17].....	22
Obrázek 9 Strukturální vzorec tadalafilu [15].....	23
Obrázek 10 Příprava amorfního vzorku tadalafilu.....	27
Obrázek 11 Diferenciální skenování kalorimetr SENSYS evo.....	28
Obrázek 12 Nanoindentor HYSITRON TI PREMIER .....	29
Obrázek 13 Temperační stůl nanoindentoru.....	30
Obrázek 14 Amorfní vzorek tadalafilu před a po měření viskozity .....	31
Obrázek 15 Závislost tepelného toku na teplotě z měření pomocí DSC; exo efekty jsou směrem nahoru .....	32
Obrázek 16 Částečně zakrystalizovaný vzorek tadalafilu po nanoindentacím měření s krystaly (označeny zeleně) a otisky indentoru (označeny modře).....	33
Obrázek 17 Grafická závislost síly a hloubky penetrace na čase při 145 °C .....	34
Obrázek 18 Grafická závislost hloubky penetrace umocněné na druhou a vypočtené viskozity v závislosti na čase při 145 °C .....	35
Obrázek 19 Grafická závislost naměřených viskozit na převrácené hodnotě teploty .....	36
Obrázek 20 Grafická závislost viskozity na teplotě v amorfním tadalafilu, proložena VFT modelem .....	37
Tabulka 1 Nežádoucí účinky tadalafilu.....	25
Tabulka 2 Hodnoty logaritmu naměřených viskozit v podchlazené tavenině tadalafilu.....	36

## Seznam použitých symbolů

$F$	síla
$F_1$	vztlaková síla
$F_2$	odpor prostředí
$G$	tíhová síla
$h$	výška vnitřního válce
$K$	měřená kapalina
$l$	délka trubice
$M$	moment síly
$m$	hmotnost
$\Delta p$	tlakový rozdíl
$r$	poloměr
$r_1$	poloměr vnějšího válce
$r_2$	poloměr vnitřního válce
$TV$	torzní vlákno
$T_g$	teplota skelného přechodu
$T_m$	teplota tání
$T_0$	počáteční teplota
$t$	doba průtoku
$V$	objem
$V_1$	vnější válec
$V_2$	vnitřní válec
$Z$	zrcátko
$\eta$	dynamická viskozita
$\mu$	neneutonská viskozita
$\nu$	kinematická viskozita
$\rho$	hustota
$\tau$	tečné napětí

### **Seznam použitých zkratk**

DSC	diferenční skenovací kalorimetrie
VFT	Vogel – Fulcher – Tammnan
PDE1	fosfodiesteráza typu 1
PDE2	fosfodiesteráza typu 2
PDE4	fosfodiesteráza typu 4
PDE5	fosfodiesteráza typu 5
cGMP	cyklický guanosin monofosfát

## Úvod

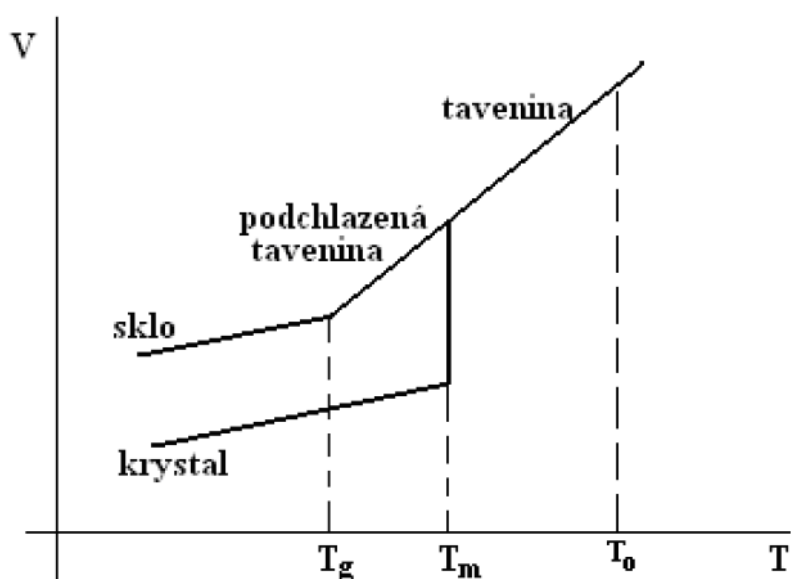
Amorfni léčiva jsou díky své vysoké vnitřní energii velmi dobře rozpustná, což vede i k jejich zrychlené rozpouštěcí rychlosti a rychlejšímu nástupu účinku léčiva, než při podání léčiva v krystalické formě. Jejich širší využití je však omezeno fyzikální nestabilitou, která se projevuje samovolným přechodem na krystalickou formu.

Viskozita je důležitá pro strukturní jevy probíhající ve sklotvorných materiálech a jejich taveninách. Její závislost na teplotě umožňuje porozumět chování podchlazených tavenin. Znalost viskozity látek je důležitá pro zpracování sklotvorných materiálů a pro popis procesů, které v nich probíhají (např. strukturní relaxace, krystalizace, difúze).

# 1 Teoretická část

## 1.1 Sklo

Sklo je amorfní látka, jejíž atomy, nebo jejich uskupení, nejsou uspořádány do pravidelné krystalové mřížky, ale mohou být uspořádány na krátkou vzdálenost. Jeden ze způsobů přípravy skla je rychlé ochlazení taveniny, aniž by došlo k tvorbě krystalů. Rychlost chlazení musí být vyšší než rychlost nukleace a růst krystalů. Skla patří mezi metastabilní materiály nenacházející se v termodynamické rovnováze. I přesto jsou skla stabilní, protože jsou od rovnovážného stavu oddělena velkou energetickou bariérou. Sklo lze převést do rovnovážného stavu nebo jiných metastabilních stavů procesy relaxace nebo krystalizace. Přechody můžeme urychlit zahřátím, působením světla nebo elektrickým polem. [1]



Obrázek 1 Závislost změny objemu sklotvorné taveniny na teplotě [2]

Obrázek 1 znázorňuje, jak je sklotvorná tavenina o objemu (V) ochlazována z počáteční teploty ( $T_0$ ). Při dostatečně pomalém chlazení začne tavenina při teplotě tání ( $T_m$ ) krystalizovat, což se projeví skokovou změnou objemu. Při dostatečně rychlém ochlazení taveniny z počáteční teploty ( $T_0$ ) nedojde při teplotě ( $T_m$ ) ke krystalizaci, pod touto teplotou je až do teploty skelného přechodu ( $T_g$ ) soustava považována za podchlazenou taveninu. Ochlazením z teploty ( $T_m$ ) do teploty ( $T_g$ ) postupně roste viskozita taveniny, látka se stává tuhou a pod teplotou ( $T_g$ ) je již sklem. [1]

Teplota skelného přechodu ( $T_g$ ) je charakteristická vlastnost skla. Nad teplotou ( $T_g$ ) se sklo chová jako tavenina a pod ní jako pevná látka, která má větší objem, než který odpovídá krystalu o stejném složení. Obrázek 1 znázorňuje, že ( $T_g$ ) je závislá na rychlosti chlazení a stupni relaxace skla, a proto ji nelze považovat za materiálovou konstantu. Nad hodnotou ( $T_g$ ) a pod teplotou tání ( $T_m$ ), tzn. v oblasti podchlazené taveniny, může dojít k přestavbě amorfni struktury na krystalickou. [1]

Jednou z velmi důležitých vlastností sklotvorných materiálů je viskozita, která ovlivňuje proudění tekutin potrubím, filtraci a nevratné změny tvaru materiálů vlivem mechanického namáhání. Proto se v následující kapitole budeme zabývat touto fyzikální vlastností, metodami jejího stanovení a závislosti na teplotě.

## 1.2 Viskozita

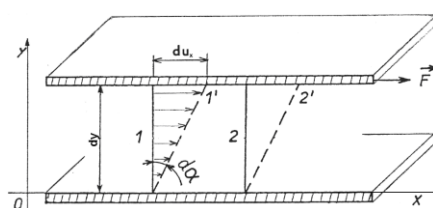
Viskozita je vlastnost těci při působícím napětí za předpokladu Newtonského chování, kdy mezi působícím napětím a deformací je přímá úměrnost. [3]

Viskozita ( $\eta$ ) je definována Newtonovým zákonem jako vztah mezi tečným napětím ( $\tau$ ) a rychlostí deformace  $du/dy$  [4]:

$$\tau = -\eta \frac{du}{dy}$$

Rovnice 1

Newtonův zákon je odvozen na základě představy toku mezi dvěma rovnoběžnými deskami (obr. 2). Spodní deska je nehybná a na horní desku působí síla ve směru osy x. Přitom je síla (F) v rovnováze s brzdící silou, vyvolanou vazkostí tekutiny. [4]



Obrázek 2 Popis toku mezi dvěma deskami a definice viskozity [2]

Newtonské tekutiny se řídí Newtonovým zákonem a lze mezi ně zařadit plyny a nízkomolekulární kapaliny. Hodnota dynamické viskozity závisí na teplotě a tlaku a je to látkově charakteristická newtonská tekutina. Dynamická viskozita má v soustavě SI jednotku pascal sekunda ( $\text{Pa}\cdot\text{s} = \text{kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-2}$ ). Dříve se hodnota udávala v poisech (P;  $1 \text{ Pa}\cdot\text{s} = 10 \text{ P}$ ). [4]

Existují také kapaliny, které se neřídí Newtonovým zákonem, tzv. nenewtonské kapaliny. Tečné napětí pro tyto látky lze vyjádřit vztahem podobným Newtonovu zákonu [4]:

$$\tau = -\mu \frac{du}{dy}$$

Rovnice 2

Koeficientem úměrnosti je zde nenewtonská viskozita ( $\mu$ ), jež není látkovou konstantou. Je závislá nejen na teplotě a tlaku, ale také na rychlosti deformace.

Kromě dynamické viskozity, se můžeme setkat také s pojmem kinematická viskozita. Kinematická viskozita je podíl dynamické viskozity ( $\eta$ ) a hustoty ( $\rho$ ) kapaliny. Jednotkou v soustavě SI je  $\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$ . [4]

$$\nu = \frac{\eta}{\rho}$$

Rovnice 3

### 1.2.1 Měření viskozity

Přístroj pro měření viskozity se nazývá viskozimetr. Viskozita látek závisí na teplotě, a proto je nutné udržovat stálou teplotu o známé hodnotě.

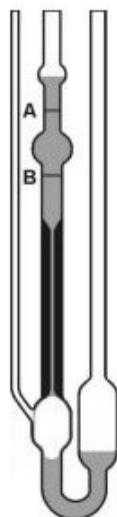
#### 1.2.1.1 Kapilární (průtokový) viskozimetr

Pro objem kapaliny ( $V$ ), který proteče při laminárním proudění trubici délky ( $l$ ) a poloměru ( $r$ ) za dobu ( $t$ ) při tlakovém rozdílu ( $\Delta p$ ) mezi konci trubice, kdy platí Poiseuillova rovnice [5]:

$$V = \frac{\pi r^4 \Delta p t}{8 \eta l}$$

*Rovnice 4*

Nejčastěji se jako kapilární (průtokový) viskozimetr používá Ubbelohdeho viskozimetr. Měří se čas, za který kapalina proteče vyznačeným úsekem  $A$  a  $B$  (obr. 3). Přesnost měření je dána přesností, s jakou odečítáme dobu průtoku ( $t$ ). Je vhodný pro měření viskozit v rozmezí  $10^{-5}$  až  $10^{-1}$  Pa·s. [5]



*Obrázek 3 Ubbelohdeho viskozimetr [6]*

#### 1.2.1.2 Tělískové viskozimetry

Tělískové viskozimetry jsou zařízení, u kterých se určuje viskozita z rychlosti pádu tělíska v měřené kapalině. Jsou vhodné pro měření viskozit v rozmezí  $10^{-1}$  až  $10^2$  Pa·s. Na tělísko působí v kapalině tři síly: tíha ( $G$ ) tělíska, vztlak ( $F_1$ ) a odpor prostředí ( $F_2$ ) (Stokesova síla). Nejčastěji se používá tělísko kulového tvaru. [5]

Má-li takové tělísko hmotnost  $m$  a poloměr  $r$ , je jeho tíha  $G = mg$ , kde  $g$  je tíhové zrychlení ( $g = 9,81 \text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$ ), vztlak  $F_1 = 4\pi r^3 \rho g / 3$  a odpor prostředí  $F_2 = 6\pi \eta r v$ , kde  $v$  je ustálená rychlost pádu kuličky. Odpor prostředí způsobí, že síly ( $G$ ,  $F_1$ , a  $F_2$ ) se budou s časem asymptoticky vyrovnávat a těleso se bude po určité době pohybovat rovnoměrným přímočarým pohybem.

Zjistíme-li, že se těleso v kapalině pohybuje rovnoměrně přímočaře, jsou síly ( $G, F_1, F_2$ ) v rovnováze, což s uvážením jejich směrů můžeme zapsat ve tvaru [5]:

$$G - F_1 - F_2 = 0$$

Rovnice 5

Dosadíme-li za ( $G, F_1$  a  $F_2$ ) dostaneme pro viskozitu ( $\eta$ ) po úpravě:

$$\eta = \frac{3m - 4\pi r^3 \rho}{18\pi r v} g$$

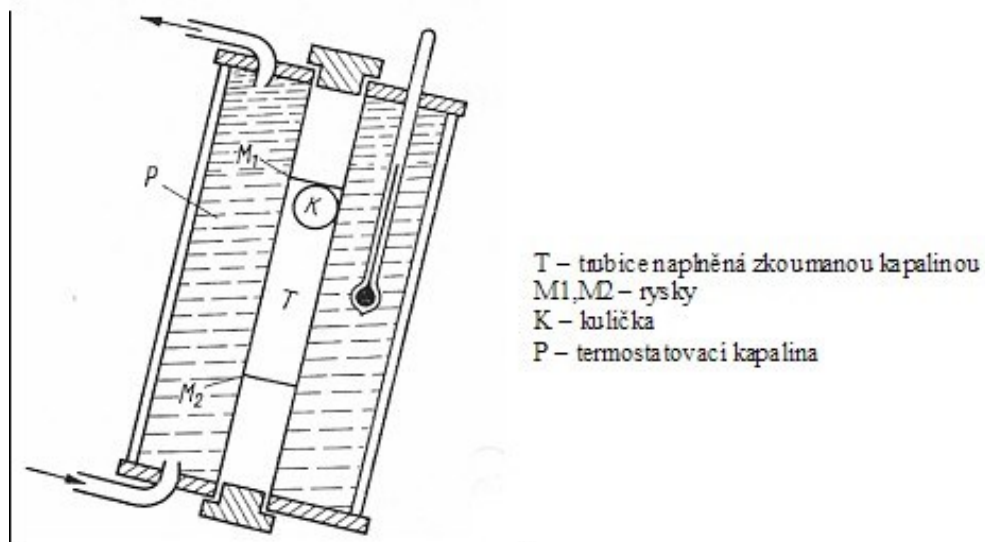
Rovnice 6

Zavedeme-li do rovnice hustotu tělíska ( $\rho_r$ ), pak je rovnice ve tvaru:

$$\eta = \frac{2r^2(\rho_r - \rho) \cdot g}{9v}$$

Rovnice 7

K tomuto způsobu měření viskozity se používá Stokesův nebo Höpplerův viskozimetr. Měří se čas, za který tělísko kulového tvaru urazí vzdálenost mezi dvěma značkami označené  $M_1$  a  $M_2$  (obr.4). Rychlost tělíska vypočítáme z doby jejího pádu. [5]



Obrázek 4 Höpplerův viskozimetr [7]

### 1.2.1.3 Rotační viskozimetr

Viskozimetr, který přímo měří sílu přenášenou nehomogenním tokem kapaliny z jedné plochy na druhou se nazývá rotační viskozimetr. Je vhodný pro měření viskozit v rozmezí  $10^1$  až  $10^6$  Pa·s. Obsahuje dva sousedé válce  $V_1$  a  $V_2$ , mezi kterými je měřená kapalina  $K$ . Vnější válec  $V_1$  se uvede do rotačního pohybu stálou úhlovou rychlostí  $\omega$  a zaznamenává se moment síly ( $M$ ) působící na druhý válec  $V_2$ , jak je ukázáno na obrázku 5. Měří se moment síly působící na vnitřní válec  $V_2$  ze stočení

torzního vlákna  $TV$ , na němž je zavěšen vnitřní válec se zrcátkem  $Z$ . Stočení se registruje metodou zrcátka a stupnice [5]. Jsou-li poloměry válců ( $r_1, r_2$ ) a výšky ( $h$ ) válce  $V_2$  známy, vypočítá se viskozita kapaliny ze vzorce:

$$\eta = \frac{M \left( \frac{1}{r_1^2} - \frac{1}{r_2^2} \right)}{4\pi h \omega}$$

Rovnice 8

Moment síly ( $M$ ) určíme ze stočení torzního vlákna o úhel ( $\varphi$ ),

$$M = D\varphi$$

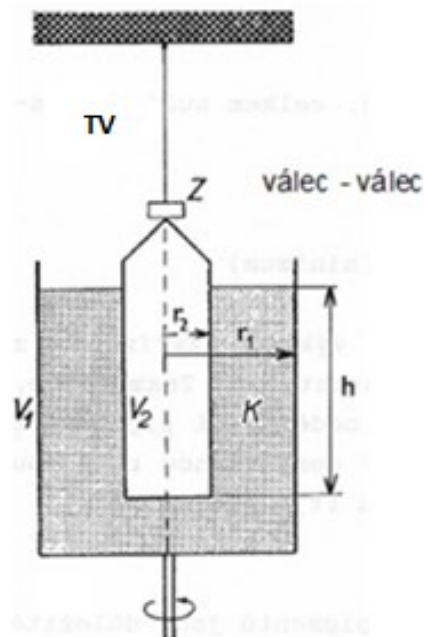
Rovnice 9

kde  $D$  značí směrový moment vlákna. Rovnici lze přepsat do tvaru,

$$\eta = A \frac{\varphi}{\omega}$$

Rovnice 10

kde ( $A$ ) je konstanta závislá pouze na rozměrech válců a na vlastnostech torzního vlákna. [5]



Obrázek 5 Rotační viskozimetr [7]

#### 1.2.1.4 Penetrační viskozimetr

Používá se pro měření viskozity v rozsahu  $10^7$  až  $10^{13}$  Pa·s. Metoda je založena na sledování časové závislosti hloubky pronikání penetračního tělíska při konstantním zatížení. Penetrační tělíska má zpravidla jednoduchý geometrický tvar – válec, hranol, kužel, polokoule. Polokulový indenter na rozdíl od válcového a kuželového, lze použít pro absolutní měření viskozity. Jedině pro polokulový indenter se tvar tělíska a vtisku v analyzovaném materiálu optimálně shoduje, dokonce i při různé zvolené hloubce průniku. [8]

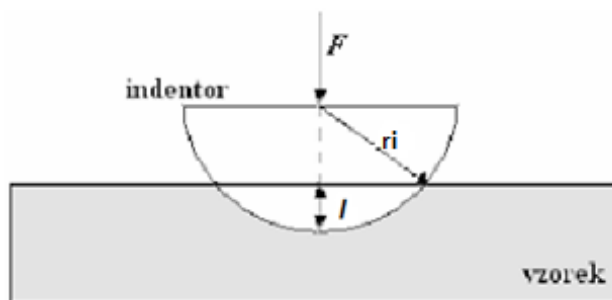
##### Polokulový indenter

Stanovení viskozity pomocí polokulového indentoru (obr. 6) je založeno na měření otisku indentoru, který je vtlačován po určitou dobu do vzorku za působení konstantní síly. Je vhodný pro měření viskozit v rozmezí  $10^8$  až  $10^{13}$  Pa·s. Viskozita se vypočte ze vztahu [8]:

$$\eta = \frac{9}{32\sqrt{2R}} \frac{Ft}{l^{3/2}}$$

*Rovnice 11*

Kde (F) je síla působící na indenter, (t) je doba působící na indenter, (r) je poloměr indentoru a (l) je hloubka penetrace. [8]



*Obrázek 6 Penetrace s polokulovitým indentorem [2]*

##### Trojboký indenter

Měření se provádí pomocí nepravidelného trojbokého otisku indentoru, který je vtlačován do vzorku po určitou dobu konstantní silou. Jedná se o nepravidelný třístěnný jehlan z diamantu, kde boční stěny svírají s výškou jehlanu úhel  $65,27^\circ$ . Byl vytvořen z důvodu náročnosti výroby čtyřbokého jehlanu, který spočívá v dodržení geometrických podmínek jeho sbíhavosti. Výhoda trojbokého indentoru je ta, že snáší nárazy a neopatrné zacházení. Trojboký indenter se v dnešní době používá pro nanoindentační zkoušky. [9]

### 1.2.2 Závislost viskozity na teplotě

Závislost viskozity na teplotě je taková, že s rostoucí teplotou viskozita klesá.

Nejjednodušší rovnice popisující závislost dynamické viskozity na teplotě je rovnice Arrheniova typu:

$$\eta = \eta_0 \exp \frac{E_\eta}{RT}$$

*Rovnice 12*

Kde ( $\eta_0$ ) je předexponenciální faktor, ( $E_\eta$ ) je aktivační energie viskozitního toku, ( $R$ ) je plynová konstanta (8,314 J/mol·K) a ( $T$ ) je teplota.

Pro praktické účely je měření celého průběhu viskozitní křivky časově velmi náročné. V mnoha případech stačí použít empirickou tříparametrovou Vogel – Fulcher – Tammanovu (VFT) rovnici popisující závislost dynamické viskozity na teplotě [3]:

$$\log \eta = A + \frac{B}{T - T_0}$$

*Rovnice 13*

Kde ( $A$ ,  $B$ ,  $T_0$ ) jsou koeficienty a ( $T$ ) je teplota. Parametry VFT rovnice jsou pouze empirické a nemají fyzikální smysl.

Mauro a kolektiv vyjádřili rovnici 13 pomocí parametrů ( $m$ ,  $\log(\eta_0)$ ,  $T_{12}$ ), které mají fyzikální význam:

$$\log \eta = \log \eta_0 + \frac{(12 - \log \eta_0)^2}{m \cdot \left( \frac{T}{T_{12}} - 1 \right) + (12 - \log \eta_0)}$$

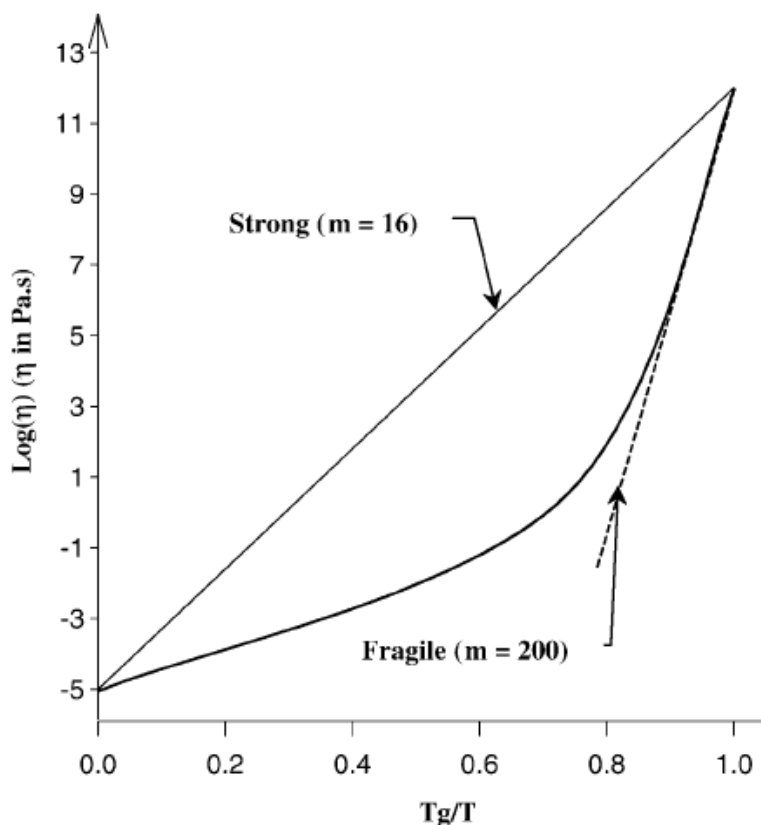
*Rovnice 14*

Kde ( $\eta$ ) je dynamická viskozita, ( $\eta_0$ ) je viskozita při nekonečné teplotě, ( $m$ ) je fragilita a znamená „křehkost“, v medicíně se tímto pojmem označují struktury, které mají narušenou schopnost udržet si celistvost, ( $T_{12}$ ) je teplota odpovídající  $\log(\eta/\text{Pa}\cdot\text{s}) = 12$  a ( $T$ ) je termodynamická teplota [10].  $T_{12}$  je materiálovou konstantou, a také se označuje jako viskozitní teplota skelného přechodu, která je od teploty  $T_g$  rozdílná tím, že  $T_g$  závisí na teplotní historii vzorku. [16]

### Viskozitní teplota skelného přechodu a fragilita

Skelný materiál má důležité vlastnosti jako je viskozitní teplota skelného přechodu ( $T_{12}$ ). Teplotu skelného přechodu lze definovat jako teplota, při které má rovnovážná kapalina viskozitu  $10^{12}$  Pa·s. Jak uvedl Alba a kol. tato hodnota viskozity není univerzální. Skelný přechod není isoviskózní jev. Z variací viskozit s normalizovanou hodnotou  $T_g/T$ , byla navržena klasifikace sklotvorných kapalin. [16]

Extremní chování sklotvorných kapalin znázorňuje Arrheniova teplotní závislost viskozit (obr. 7). Vynesením závislosti „log  $\eta$ “ na  $T_g/T$  nebo  $T_{12}/T$  lze určit materiály vykazující Arrheniovské chování (obr. 7 „strong“), jejich závislost lze popsat Arrheniovou rovnicí (rovnice 12) a tzv. ne-Arrheniovské chování (obr. 7 „fragile“) u materiálů, které nelze popsat rovnicí 12 je nutno použít jiné rovnice, např. VFT (rovnice 13). [16]



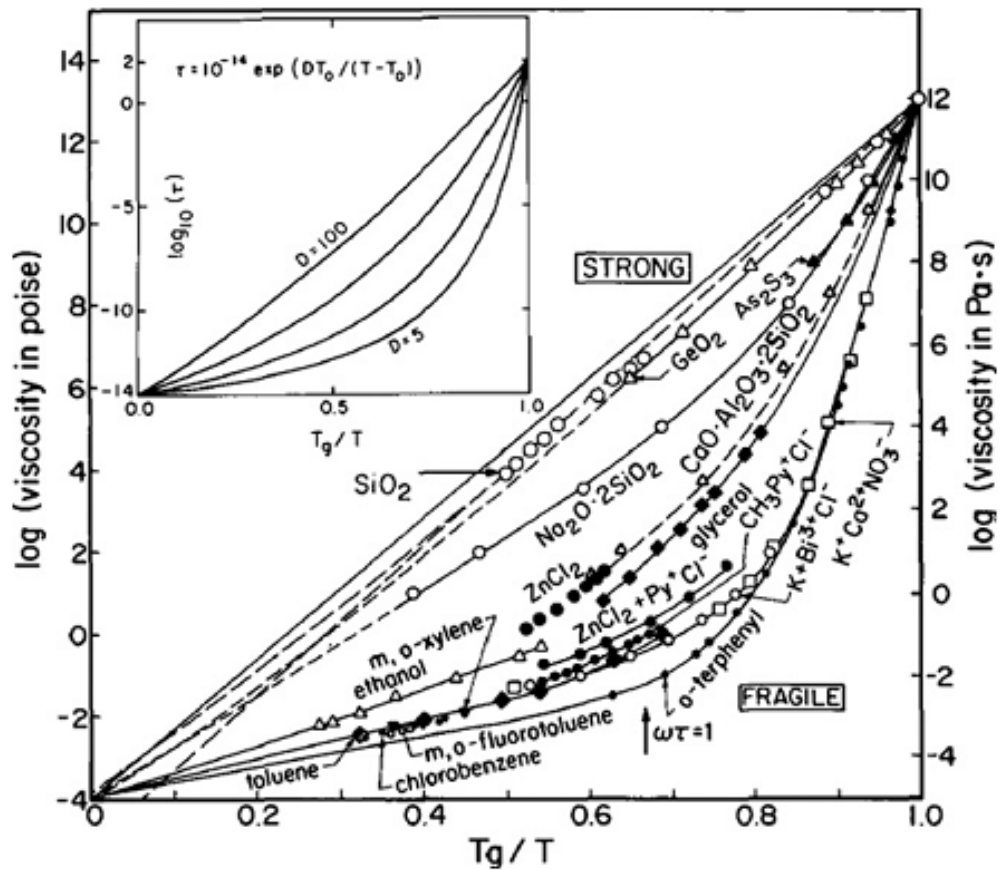
Obrázek 7 Arrheniova teplotní závislost viskozit ve zjednodušené formě [16]

Z tohoto znázornění bylo navrženo definovat index křehkosti  $m$ , který charakterizuje kinetický aspekt tohoto konceptu a je dán Ngai a kol. jako [16]:

$$m = \left[ \frac{d \log \eta}{d \frac{T_g}{T}} \right]_{T=T_g}$$

Rovnice 15

Bylo zjištěno, že limit pro kineticky silné (strong) sklotvorné kapaliny je dosažen při nízké hodnotě fragility ( $m = 16$ ) a jsou charakteristické kovalentními vazbami mezi strukturálními jednotkami dané kapaliny. Limit pro kineticky křehké (fragile) sklotvorné kapaliny se vyznačuje vysokou hodnotou ( $m = 200$ ), které se charakterizují vazbami Van der Waalsova typu [16]. V obrázku 8 jsou znázorněny různé sklotvorné materiály s různými hodnotami indexu křehkosti.



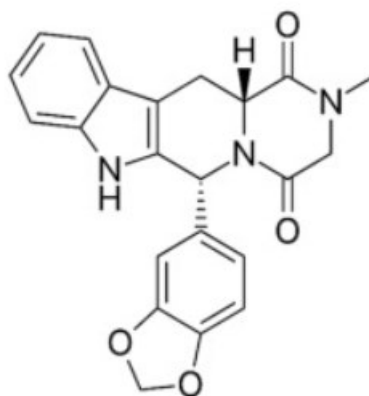
Obrázek 8 Arrheniův diagram [17]

### 1.3 Amorfní léčiva

Amorfní léčiva se velmi dobře rozpouští, díky čemuž dochází k rychlejšímu nástupu působení účinné látky než při podání léčiva v krystalické formě. Amorfní formy léčiv jsou více hygroskopické a mají vysokou molekulovou mobilitu. Nevýhodou amorfních léčiv je jejich krátká doba životnosti. Amorfní léčiva jsou z termodynamického hlediska nestabilní, a proto se vrací do krystalických forem. Další nevýhodou je jejich nízká fyzikální a chemická stabilita. [11]

### 1.4 Tadalafil

Tadalafil je heterocyklická bílá krystalická látka s bodem tání 301 °C. Využívá se hlavně k léčbě erektilní dysfunkce a arteriální hypertenze, kde příznivě působí u pacientů s benigní hyperplazií prostaty. [12]



Obrázek 9 Strukturální vzorec tadalafilu [15]

Tadalafil je selektivní reverzibilní inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), která je specifická pro cyklický guanosin monofosfát (cGMP). Tadalafil nepůsobí bez sexuální stimulace. Při sexuálním povzbuzení tadalafil inhibuje PDE5 a zvýší hladinu cGMP v topořivém tělesu (corpus cavernosum). Tento proces vede k relaxaci hladkého svalstva, přítoku krve do tkání v penisu, což způsobí erekci. [11]

Inhibice PDE5 na koncentraci cGMP se také vyskytuje v hladké svalovině prostaty, močového měchýře a v jejich cévním zásobení. Cévní relaxace zvyšuje prokrvení, což snižuje příznaky benigní hyperplazie prostaty. [11]

Enzym PDE5 se vyskytuje v hladkém svalstvu topořivého tělesa, kosterních svalech, trombocytech, ledvinách, plicích a mozečku. Tadalafil působí na PDE5 mnohem výrazněji než na fosfodiesterázy jiného typu (PDE1, PDE2 a PDE4), které se vyskytují v srdci, mozku, cévách, játrech a dalších orgánech. [11]

### **Erekttilní dysfunkce**

Erekttilní dysfunkce je porucha neschopnosti dosáhnout a udržet ztopoření dostatečné k realizaci uspokojivého sexuálního styku. Je nejčastější sexuální poruchou u mužů. V současnosti trpí erektilní dysfunkcí 54 % mužů ve věku nad 35 let. Léčba se zahajuje, pakliže muž selhává ve více jak čtvrtině pokusů o sexuální styk. Léčených je pouze 10-15 % nemocných trpících touto nemocí. [13]

Příčina erektilní dysfunkce se donedávna považovala za psychogenní, a to i u pacientů bez psychologických či psychiatrických příčin. Častou psychogenní příčinou bývá stres, přepracování a deprese. Bohužel, většina antidepresiv má jako vedlejší účinek selhání erekce. Onemocnění cév představuje jednu z nejčastějších příčin erektilní dysfunkce. Mezi nejčastější rizikové faktory patří hypertenze, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, kouření a diabetes. K lokálnímu postižení cév může docházet tehdy, je-li nemocný po rozsáhlém chirurgickém zákroku v malé pánvi. Poruchu erekce mohou také způsobit poranění, různá onemocnění nebo změny funkce mozku, míchy a jemných nervů v malé pánvi. [14]

### 1.4.1 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů užívajících přípravek Tadalafil Accord k léčbě erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty byly bolest hlavy, bolest zad a dyspepsie, jejichž výskyt narůstal se zvyšující se dávkou přípravku Tadalafil Accord. [12]

Tabulka 1 Nežádoucí účinky tadalafilu

	velmi časté ( $\geq 1/10$ )	časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ )
poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce	angioedém
poruchy nervového systému		bolest hlavy	závrať	cévní mozková příhoda (včetně krvácivých příhod), synkopa, tranzitorní ischemické ataky, migréna, epileptické záchvaty, přechodná amnézie
poruchy oka			rozmazané vidění, pocity popisované jako bolesti oka	poruchy zorného pole, otok víček, hyperémie spojivek, nearteritická přední ischemická neuropatie optiku, retinální vaskulární okluze
poruchy ucha a labyrintu			tinnitus	náhlá ztráta sluchu
srdeční poruchy			tachykardie, palpitace	infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, ventrikulární arytmie
cévní poruchy		návaly	hypotenze, hypertenze	
respirační, hrudní a mediastinální poruchy		nazální překrvení	dyspnoe, epistaxe	
gastrointestinální poruchy		dyspepsie	bolest břicha, zvracení, nauzea, refluxní choroba jícnu	

Pokračování tabulky 1

	velmi časté ( $\geq 1/10$ )	časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )	vzácné ( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ )
poruchy kůže a podkožní tkáň			vyrážka	kopřivka, Stevens- Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, hyperhidróza
poruchy svalové, kosterní soustavy a pojivové tkáň		bolest zad, myalgie, bolest končetin		
poruchy ledvin a močových cest			hematurie	
poruchy reprodukčního systému a prsu			prodloužená erekce	priapismus, krvácení z penisu, hematospermie
celkové poruchy a reakce v místě aplikace			bolest na hrudi, periferní edém, únava	faciální edém, náhlá srdeční smrt

## 2 Experimentální část

Experimentální část se zabývá způsobem přípravy vzorků a technikou, která byla využita pro měření a vyhodnocení viskozity.

### 2.1 Příprava vzorků

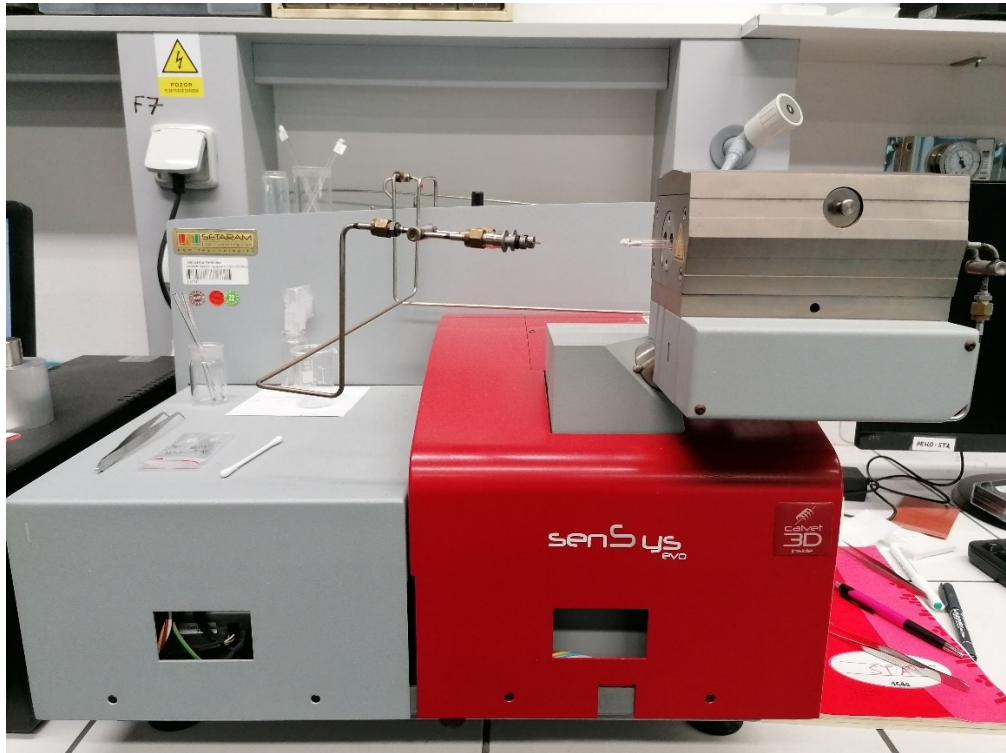
K přípravě vzorků tadalafilu byla použita topná deska RT2 (Thermo Scientific, obr. 10). Topná deska byla vyhřátá na 340 °C, jelikož bod tání tadalafilu je 301 °C. Na vyhřátou desku se položila hliníková podložka s hliníkovým kelímkem naplněným tadalafilem. Vzorek v kelímku se rychle roztavil a pak byl prudce zchlazen pomocí chladicího kovového bloku. Takto byl připraven tadalafil ve skelné formě. Připravené amorfní vzorky byly následně charakterizovány pomocí optické mikroskopie a diferenční skenovací kalorimetrie. Následně byly vzorky využity ke studiu viskózního chování pomocí nanoindentace.



Obrázek 10 Příprava amorfního vzorku tadalafilu

## 2.2 Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)

Amorfní vzorek tadalafilu byl proměřen pomocí diferenčního skenovacího kalorimetru SENSYS evo od firmy SETARAM Instrumentation (obr. 11). Připravený amorfní vzorek se vložil do hliníkového kelímku a hermeticky se uzavřel. Měření se provedlo při teplotě 25-350 °C, kdy rychlost ohřevu byla 5 °C/min. Jako referenční vzorek byl použit prázdný hliníkový kelímek.



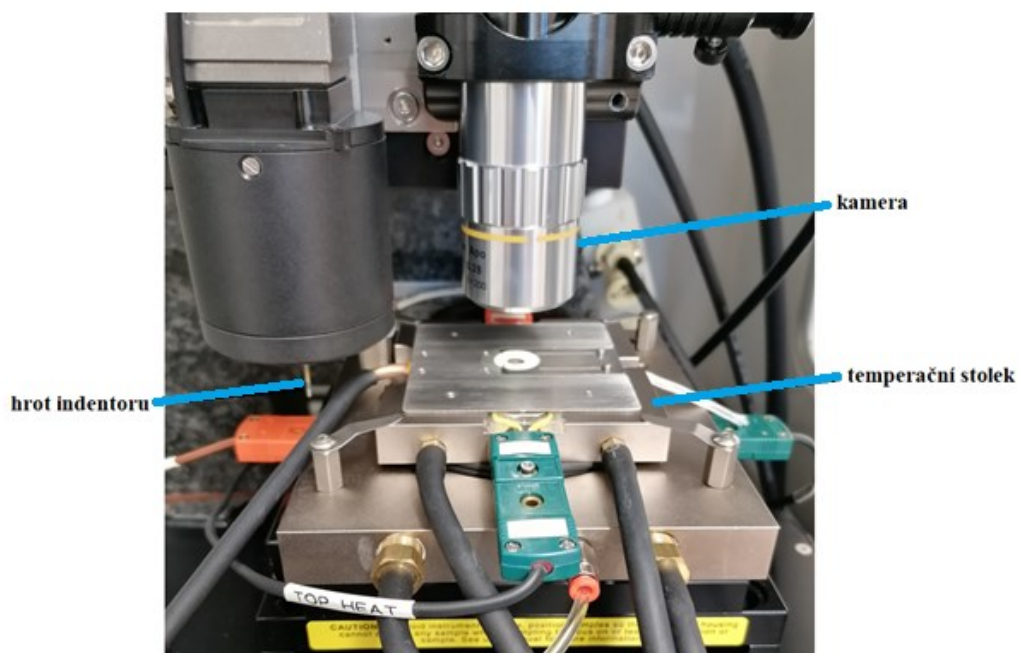
Obrázek 11 Diferenční skenování kalorimetr SENSYS evo

## 2.3 Nanoindentace

Nanoindentace využívá vtlačování malého hrotu do materiálu a vytvoření otisku. Jako malý hrot byl použit indentor typu Berkovich (trojboká pyramida) s vrcholovým úhlem  $132,5^\circ$ . Měření viskozity vzorků bylo provedeno pomocí nanoindentačního systému HYSITRON TI PREMIER od firmy Bruker (obr. 12). Nanoindentační systém je vybaven temperačním stolcem XSol 600 s možností ohřevu vzorku v rozmezí od pokojové teploty do  $600\text{ }^\circ\text{C}$ .



Obrázek 12 Nanoindentační systém HYSITRON TI PREMIER



*Obrázek 13 Temperační stolek nanoindentoru*

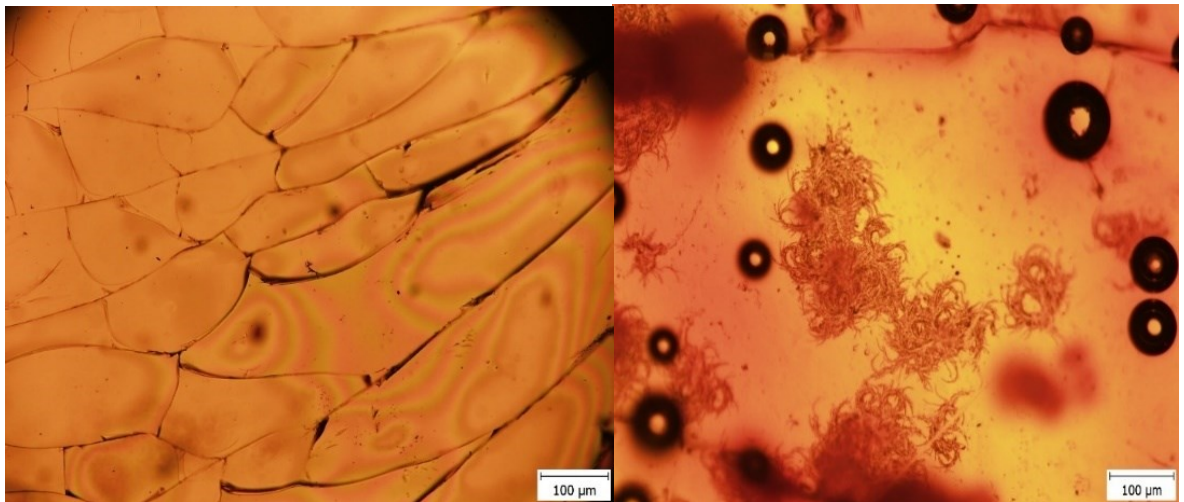
Přípravený vzorek tadalafilu v amorfní formě v hliníkovém kelímku se vložil do temperačního stolku nanoindentoru (obr. 13). Vzorky byly měřeny v proudu dusíku. Následně proběhla temperace vzorku na zvolenou teplotu s rychlostí ohřevu 20 °C/min. Měřilo se v teplotním intervalu 130 až 155 °C. Bylo nastaveno místo měření ve vzorku tadalafilu pomocí optické kamery a nastavení síly v rozmezí 100 až 8000  $\mu\text{N}$ , délka výdrže byla 600 s. Měřilo se v sérii 4 indentů, několikrát při určité teplotě a o různých přitlačných silách. Zaznamenávala se hloubka penetrace v čase. Z měření se vyhodnocovaly grafy závislosti hloubky penetrace a síly na čase.

### 3 Výsledky a diskuse

#### 3.1 Ověření amorfního charakteru vzorku tadalafilu

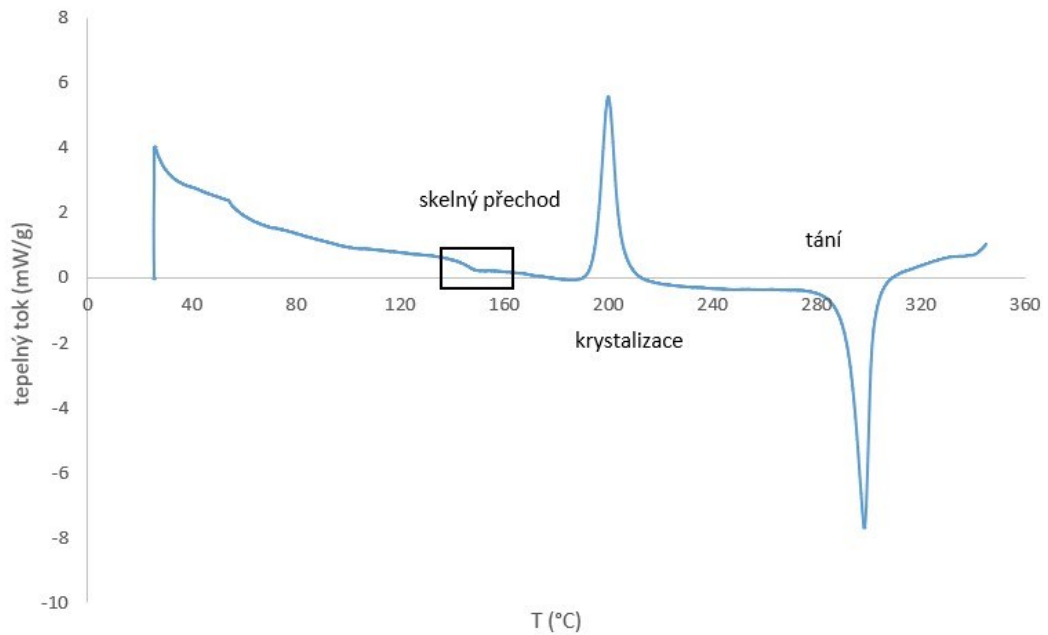
Pro ověření amorfního charakteru vzorku tadalafilu bylo využito optické mikroskopie a DSC.

Pomocí optické mikroskopie bylo zjištěno, že v připravených vzorcích nebyly přítomny žádné krystaly (obr. 14). Připravený amorfní vzorek tadalafilu před měřením (obrázek 14, levý snímek) viskozity v nanoindentoru bez přítomných krystalů a vzorek po měření (obrázek 14, pravý snímek) s přítomnými krystaly, které se vytvořily během samotného měření, kdy byl vzorek temperován po delší dobu v temperačním stolku.



*Obrázek 14 Amorfní vzorek tadalafilu před a po měření viskozity*

Pro ověření amorfního charakteru, a také pro získání informace o teplotě skelného přechodu bylo využito měření pomocí DSC. Z naměřených experimentálních dat se vyhotovil graf závislosti tepelného toku na teplotě (obr. 15). Z grafu byla odečtena hodnota teploty skelného přechodu, která činila 145,8 °C. Tato teplota byla použita jako výchozí pro měření viskozity vzorků tadalafilu. Na DSC záznamu je také patrné, že s rostoucí teplotou vzorek začal krystalizovat při teplotě 190 °C, což se projevilo zvýšením hodnot tepelného toku. Po chvíli vzorek se zvyšující se teplotou začal tát při teplotě 280 °C.



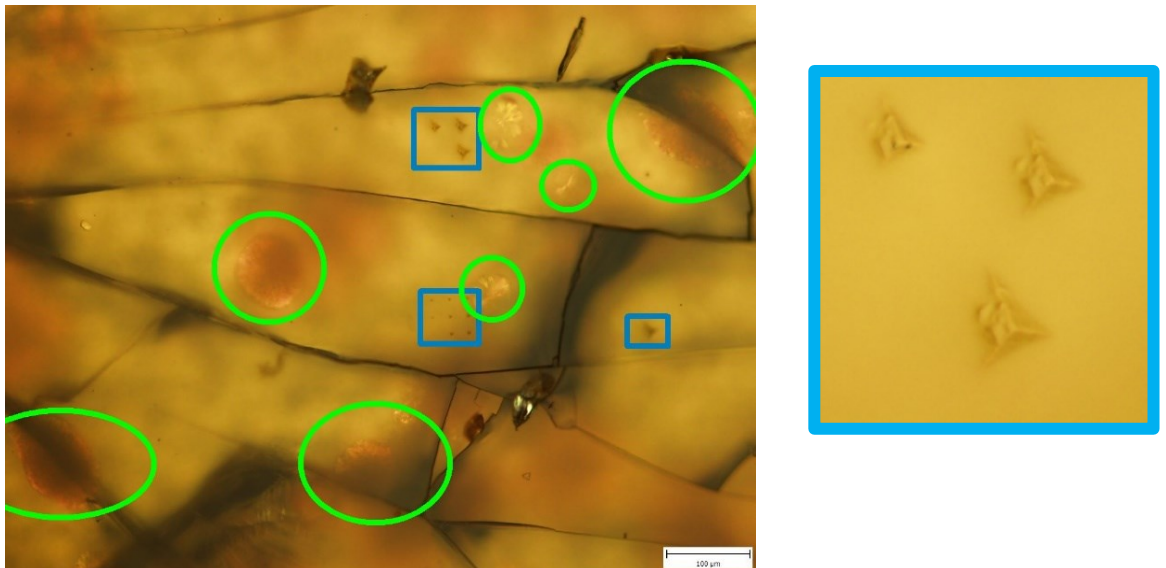
Obrázek 15 Závislost tepelného toku na teplotě z měření pomocí DSC; exo efekty jsou směrem nahoru

### 3.2 Studium viskozitního chování v amorfních vzorcích tadalafilu

Amorfní vzorek tadalafilu se vložil do temperačního stolku nanoindentoru. Proběhla temperace vzorku na zvolenou teplotu s rychlostí ohřevu 20 °C/min. Měřilo se v proudu dusíku v teplotním intervalu 130-155 °C. Nastavilo se místo měření ve vzorku tadalafilu pomocí optické kamery. Měření bylo provedeno v sérii 4 indentů, několikrát při určité teplotě a o různých přítláčných silách v rozmezí 100-8000  $\mu\text{N}$ .

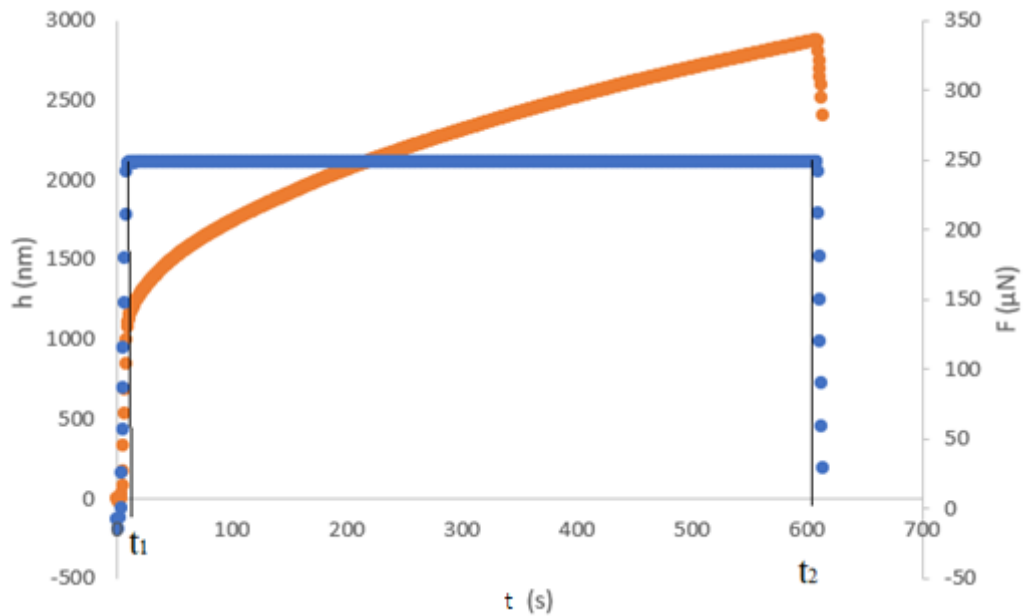
Na obrázku 16 jsou vidět krystaly (ozn. zelená kolečka) a otisky indentoru (ozn. modré čtverce), které vznikly během měření pomocí nanoindentace. Otisky mají trojboký tvar, protože byl použit indentor typu Berkovich, který má tvar trojbokého jehlanu.

Při vyšších teplotách během izotermního měření po delší době začaly růst krystaly. Růst krystalů ovlivňuje samotné měření, a proto nebylo možné viskozitu měřit při teplotách vyšších než 155 °C, kdy krystaly rostly vysokou rychlostí. [18]



Obrázek 16 Částečně zakrystalizovaný vzorek tadalafilu po nanoindentačním měření s krystaly (označeny zeleně) a otisky indentoru (označeny modře)

Typický záznam nanoindentačního měření je ukázán na obrázku 17. Z naměřených experimentálních dat se vynesla závislost hloubky penetrace ( $h$ ) a aplikované síly ( $F$ ) na čase ( $t$ ). Z grafu vyplývá, že při dané teplotě a za konstantní síly se hloubka penetrace postupně zvyšuje v závislosti na čase. Měření se prováděla při různých silách (100-8000  $\mu\text{N}$ ) a teplotách (130-155  $^{\circ}\text{C}$ ).



Obrázek 17 Grafická závislost síly a hloubky penetrace na čase při 145  $^{\circ}\text{C}$

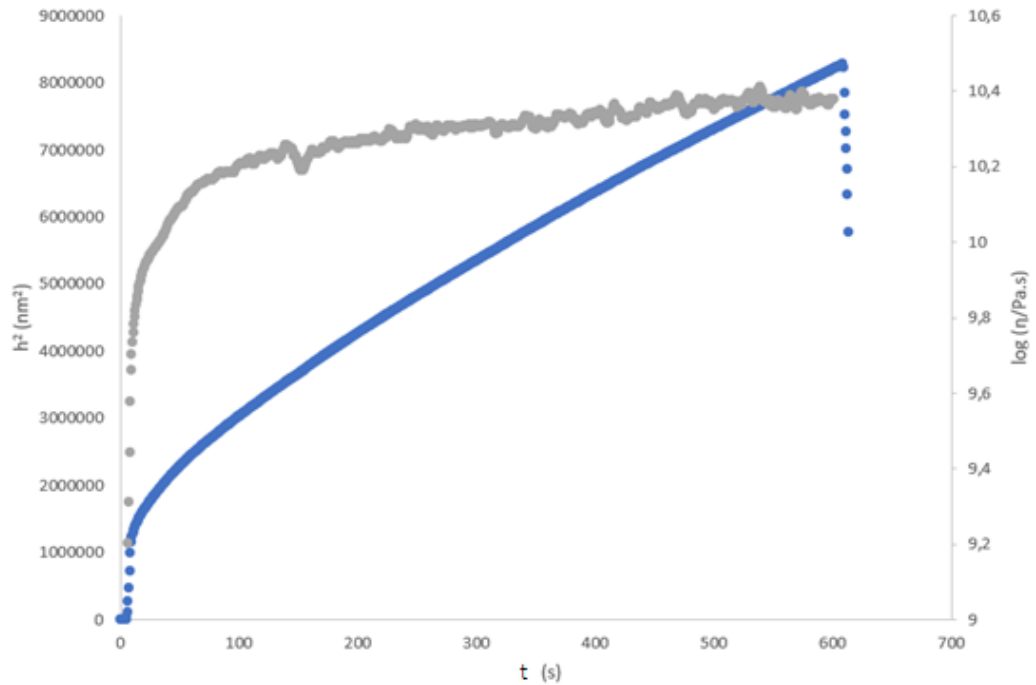
Z naměřených experimentálních dat se následně vyhodnotila viskozita ( $\eta$ ) daného vzorku při dané teplotě a síle z ustálené části mezi časy  $t_1$  a  $t_2$  (obr. 17) [19]:

$$\eta = \frac{F}{4 \tan \Psi \frac{\partial h^2}{\partial t}}$$

Rovnice 16

kde polovina vrcholového úhlu daného indentoru je  $\Psi$ .

Síla byla vypočítána jako průměr hodnot z ustálené oblasti síly mezi časy  $t_1$  a  $t_2$  (obr. 17). Ze směrnice závislosti  $h^2$  na  $t$  byly dle rovnice 16 vypočteny hodnoty viskozit v daném čase. Viskozita při dané teplotě byla následně určena z ustálené části viskozitní křivky na čase (šedá data, obr. 18).

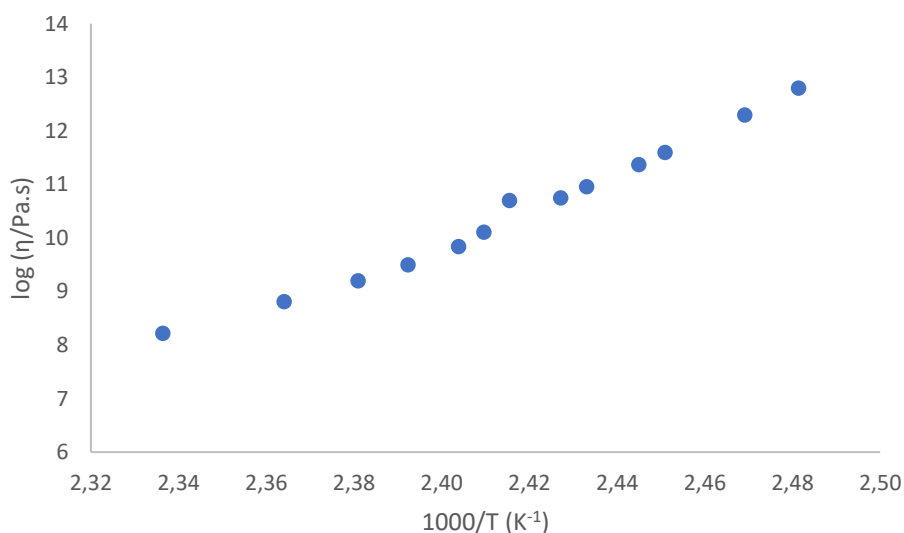


Obrázek 18 Grafická závislost hloubky penetrace umocněné na druhou a vypočtené viskozity v závislosti na čase při 145 °C

Hodnoty získaných viskozit při dané teplotě v teplotním intervalu 130-155 °C jsou uvedeny v tabulce 2. Tato data byla použita pro nalezení vhodného viskozitního modelu a výpočet jeho parametrů.

Tabulka 2 Hodnoty logaritmu naměřených viskozit v podchlazené tavenině tadalafilu

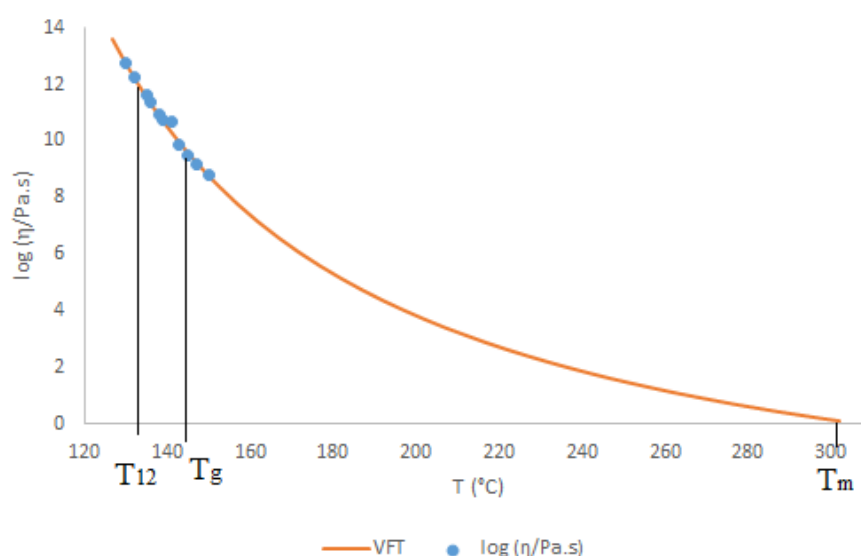
T (°C)	1000/T (K <sup>-1</sup> )	log (η/Pa·s)	směrodatná odchylna log (η/Pa·s)
130	2,48	12,8	0,4
132	2,47	12,3	0,2
135	2,45	11,60	0,10
136	2,44	11,37	0,04
138	2,43	10,96	0,07
139	2,43	10,75	0,05
141	2,42	10,70	0,04
142	2,41	10,11	0,07
143	2,4	9,84	0,07
145	2,39	9,5	0,3
147	2,38	9,2	–
150	2,36	8,81	0,18
155	2,34	8,22	0,17



Obrázek 19 Grafická závislost naměřených viskozit na převrácené hodnotě teploty

Z obrázku 19 je vidět, že závislost naměřených viskozit na převrácené hodnotě teploty ukazuje odchylku od Arrheniova chování vyjádřeného rovnicí 12. Díky této odchylce od lineárního chování logaritmu viskozity na převrácené hodnotě teploty se využila VFT rovnice, jelikož se většinou používá u organických sklotvorných materiálů.

Pro popis teplotní závislosti viskozity a výpočet parametrů byla použita empirická tříparametrová VFT rovnice (rovnice 14) s vyjádřením pomocí parametrů ( $m$ ,  $\log(\eta_0)$ ,  $T_{12}$ ). Parametry rovnice VFT byly určeny metodou nejmenších čtverců. Vzhledem k malému počtu viskozitních dat v úzkém teplotním intervalu musel být parametr  $\eta_0$  zafixován na hodnotě  $\log \eta_0 = -5$ , aby bylo získáno věrohodné proložení. Hodnota  $\log \eta_0 = -5$  byla zvolena z Arrheniova grafu (obr. 7), který znázorňuje, že všechny sklotvorné materiály dosahují při nekonečné teplotě stejného limitu. V obrázku 20 jsou znázorněny viskozity vynesené v závislosti na teplotě, které jsou proloženy pomocí VFT modelu, který dobře daná data prokládá. Tohoto modelu se dá využít pro extrapolaci viskozitních dat v širokém rozmezí teplot od  $T_{12}$  do  $T_m$ , což je důležité pro popis tvorby a růstu krystalů v amorfních materiálech nebo pro popis strukturní relaxace.



Obrázek 20 Grafická závislost viskozity na teplotě v amorfním tadalafilu, proložena VFT modelem

Z parametrů rovnice VFT byla spočítána teplota  $T_{12} = 406,3 \text{ K} = 133,15 \text{ °C}$  a fragilita  $m = 95,78$ .  $T_g$  z DSC dat má hodnotu  $145,8 \text{ °C}$ . Zatímco  $T_g$  není materiálovou konstantou a vždy bude záviset na teplotní historii daného vzorku, tak  $T_{12}$  je materiálovou konstantou a charakterizuje teplotu, při níž materiál dosahuje viskozity  $10^{12} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ .

Pro silné sklotvorné materiály s pevnou strukturou dosahuje fragilita hodnot okolo 16, u takových materiálů lze závislost viskozity na teplotě popsat jednoduchou rovnicí Arrheniova typu a hodnota aktivační energie viskózního toku se s teplotou nemění. V případě křehkých sklotvorných materiálů, které se vyznačují křehkou/rozvolněnou strukturou, tzn. strukturní jednotky jsou vázány slabými vazbami van der Waalova typu, dosahuje index fragility hodnot až 200. U takových materiálů je nutné využít jiných/složitějších rovnic pro popis teplotní závislosti viskozit. To je i případ amorfního tadalafilu, kde index fragility dosahuje vysoké hodnoty (95,78), k popisu bylo nutné využít VFT model. V tomto případě se bude aktivační energie viskózního toku měnit s teplotou. Připravené amorfní vzorky tedy odpovídají charakteristice křehkého skla.

## Závěr

V této bakalářské práci bylo studováno viskózní chování v amorfní formě léčiva tadalafilu. Měření viskózního chování bylo provedeno nanoindentací v oblasti teploty skelného přechodu v rozmezí viskozit  $10^8$  až  $10^{13}$  Pa·s. Výsledky práce jsou shrnuty v následujících bodech:

- Proběhla příprava a charakteristika vzorků tadalafilu. Ověřil se amorfní charakter pomocí optické mikroskopie a DSC.
- Byly provedeny nanoindentační testy při různých teplotách (130-155 °C) a přítláčných silách (100-8000  $\mu$ N).
- Experimentální data byla vyhodnocena a byly spočteny hodnoty viskozit v teplotním intervalu 130-155 °C.
- Byly určeny parametry modelu VFT. Z parametrů VFT rovnice byla zjištěna hodnota teploty  $T_{12} = 406,3$  K = 133,15 °C a fragility  $m = 95,78$ .
- Bylo ověřeno ne-Arrheinovské chování podchlazené taveniny tadalafilu.

Znalost viskozity a její teplotní závislosti je podstatná pro zpracování sklotvorných materiálů, pro popis důležitých procesů jako je difúze, strukturní relaxace nebo krystalizace. Tzn., že získaná data jsou významná pro další studium amorfního tadalafilu a pro jeho možné skladování, zpracování a využití v amorfní formě.

## Seznam literatury

- [1] FRUMAR M.: Chemie pevných látek. Pardubice: VŠCHT (1992). ISBN 80-85113-41-4
- [2] BARTÁK J.: Viskozitní chování podchlazené taveniny  $\text{Ge}_{0,02}\text{Se}_{0,98}$ , bakalářská práce, Univerzita Pardubice (2007)
- [3] PALEČE M.: Sklářské praktikum. Praha (1990). ISBN 80-03-00306-7
- [4] LECJAKS Z., MACHAČ I., KUHLER M.: Chemické inženýrství I. Vysoká škola chemicko-technologická (1980)
- [5] BROŽ J.: Základy fyzikálních měření. Státní pedagogické nakladatelství. Praha (1983)
- [6] KRATOCHVÍLOVÁ M.: Viskozita vodných roztoků hyaluronanu v přítomnosti solí. Diplomová práce, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně (2015) [online] Dostupné z: <https://theses.cz/id/m3ymhl/>.
- [7] RENNER V.: Technická měření. Integrovaná střední škola, Slaný. [online] Dostupné z: [http://xyz12345.wz.cz/tmr/zkousky\\_provoz\\_mat.html](http://xyz12345.wz.cz/tmr/zkousky_provoz_mat.html)
- [8] EXNAR P., HRUBÁ M., UHLÍŘ J., VOLDÁN J.: Penetrační viskozimetr. *Silikáty XXIV.* (1980), 169-179
- [9] BRZOBOHATÝ T.: Současné trendy v metodách měření tvrdosti, bakalářská práce, Vysoké učení technické v Brně (2010)
- [10] MAURO J. C., YUE Y., ELLISON A. J., GUPTA P. K., ALLAN D. C.: Viscosity of glass-forming liquids. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2009), 106 (47), 19780-19784. ISSN 0027-8424
- [11] KRATOCHVÍL B., SEILEROVÁ L., SLÁDKOVÁ V., ŠIMEK M.: Chemie a fyzika pevných léčiv. VŠCHT Praha (2020). ISBN 978-80-7592-075-1
- [12] SÚKL, státní ústav pro kontrolu léčiv, Tadalafil Accord, Praha (2010). [online] Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0242191&tab=texts>
- [13] ŠRÁMKOVÁ T.: Erektální dysfunkce, její kardiovaskulární riziko a současné možnosti léčby. *Praktické lékařství* (2012), 8 (2), 66-69.
- [14] ZÁMEČNÍK L., DVOŘÁČEK J.: Tadalafil-moderní možnost v léčbě erektilní dysfunkce. *Urologie pro praxi* (2004), 5, 206-209.
- [15] ALVANI A., JOUYBAN A., SHAYANFAR A.: The effect of surfaktant and polymer on solution stability and solubility of tadalafil-methylparaben cocrystal. *Journal of Molecular Liquids* (2019), 281, 86-92.
- [16] CHEBLI K., SAITER J.M., GRENET J., HAMOU A., SAFFARINI G.: Strong-fragile glass forming liquid concept applied to GeTe chalcogenide glasses. *Physica B: Condensed Matter* (2001), 304, 228-236. [online] Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921452601005014>
- [17] ANGEL C.A.: Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals – strong/fragile patterns and problems. *Journal of Non-Crystalline Solids* (1991), 13-31. [online] Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022309391902669>
- [18] BARNETOVÁ V.: Růst krystalů v amorfních léčivech, bakalářská práce, Univerzita Pardubice (2022)
- [19] FUQIAN Y., LI J.C.M.: Viscosity of selenium measured by impression test. *Journal of Non-Crystalline Solids* (1997), 136-142. ISSN 0022-3093. [online] Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022309397000021>