



Doctoral Thesis

**Thermodynamisches Verhalten von Mischungen mit einer hochmolekularen Komponente
Kriterien für die Entwicklung von Beschichtungsmaterialien auf der Basis von Ethylcellulose und Zein für die Formulierung pharmazeutischer Wirkstoffe**

Author(s):

Beck, Markus Ivo

Publication Date:

1995

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001475344> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 11140

**Thermodynamisches Verhalten von Mischungen
mit einer hochmolekularen Komponente:
Kriterien für die Entwicklung von Beschichtungs-
materialien auf der Basis von Ethylcellulose und Zein
für die Formulierung pharmazeutischer Wirkstoffe**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

Markus Ivo Beck

Dipl.-Chem. (Uni Basel) Dipl.-Ing. (FH Aalen)
geboren am 16. März 1965
aus der Bundesrepublik Deutschland

angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. P. Rys,	Referent
Dr. I. Tomka,	Korreferent
Prof. Dr. U.W. Suter,	Korreferent

Zürich 1995

Zusammenfassung

Polymere Werkstoffe auf der Basis regenerierbarer Rohstoffe gewinnen aufgrund der absehbaren Begrenzung der Erdölressourcen immer mehr an Bedeutung. Viele Proteine, Polysaccharide und deren Derivate sind zudem infolge ihrer physiologischen Unbedenklichkeit für industrielle Anwendungen in den Bereichen Lebensmittel und Pharma von großem Interesse.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Untersuchungsergebnisse geben einen Überblick über die technologisch relevanten physikalisch-chemischen Eigenschaften von unterschiedlich hoch substituierter Ethylcellulose und dem Maisprotein Zein. Im Hinblick auf Einsatzmöglichkeiten als Beschichtungsmaterialien zur Formulierung oxidationsempfindlicher pharmazeutischer Wirkstoffe wurde insbesondere Gewicht auf die molekulare Interpretation von Sorptions- und Diffusionsphänomenen bezüglich Wasserdampf und Sauerstoff gelegt.

Die Temperatur der Glasumwandlung ist für die Beurteilung der mechanischen Eigenschaften eines polymeren Materials eine fundamentale Größe. Mit Hilfe thermischer und thermisch-mechanischer Charakterisierungsmethoden wurden für die weichmacherfreien Polymere Glastemperaturen zwischen 120 und 190°C ermittelt, die abhängig von der Meßmethode für ein- und dasselbe Polymer um bis zu 30 K differieren. Den verschiedenen Methoden liegen unterschiedliche molekulare Vorgänge zugrunde, die ausführlich diskutiert werden. Mit abnehmendem Substitutionsgrad verschiebt sich bei Ethylcellulose die Glasumwandlung zu höheren Temperaturen.

Die Flexibilität der Materialien wird durch Beimischung eines niedermolekularen Weichmachers erhöht. Es wurde aufgezeigt, daß Wirksamkeit und Kompatibilität der Weichmacher stark von der Kohäsionsenergiedichte der Polymere abhängen und anhand von Lösungsversuchen abgeschätzt werden können. Die hergestellten Polymer-Weichmacher-Mischungen zeigen bei Weichmacheranteilen über 20 % keine durch die Wärmekapazität oder das spezifische Volumen eindeutig definierten Glasübergänge mehr. Allein über die dynamisch-mechanische Thermanalyse sind Aussagen über den physikalischen Zustand dieser Mischungen möglich.

Das thermodynamische Verhalten der Stoffe kann oberhalb der Glas temperatur unter Verwendung von statistisch-mechanischen Zustandsgleichungen für kondensierte Materie beschrieben werden. Aus der Anpassung der Gleichungen an die experimentellen Daten für das spezifische Volumen als Funktion des Drucks und der Temperatur wurden die Kohäsionsenergiedichte und die unbesetzte kompressible Volumenfraktion der Materialien bestimmt.

Da die Grundvoraussetzung für die Mischbarkeit von Polymer und Weichmacher ähnliche Polaritäten sind, beeinflußt der Weichmacher die Kohäsionsenergie der Mischungen im allgemeinen nur wenig. Dagegen bringt er im Vergleich mit dem

Polymere einen größeren Anteil an unbesetztem Volumen in die Mischung ein. Dies bewirkt einerseits die Erniedrigung der Glasübergangstemperatur und hat andererseits Auswirkungen auf die Gasbarriereigenschaften der Materialien.

Für die Interpretation der Gaspermeabilität der Stoffe spielt neben dem Diffusionskoeffizienten die Löslichkeit des Diffusenten eine bedeutende Rolle. Die Materialien wurden daher bezüglich ihres Sorptionsverhaltens gegenüber Wasserdampf und Sauerstoff untersucht. Es stellt sich heraus, daß Wasser mit den Polymeren im Sinne eines Lösungs- oder Quellungsmittels in Wechselwirkung tritt, während Sauerstoff nur in der Lage ist, bereits existierende molekulare Hohlräume auszufüllen. Die Hydrophilie der Polymere steigt mit zunehmender Polarität. Dagegen hängt die Löslichkeit von Sauerstoff hauptsächlich mit dem Anteil und der Verteilung des unbesetzten Volumens der Stoffe zusammen. Unterhalb der Glasübergangstemperatur erhöht sich die Löslichkeit schlagartig, da für die apolaren Gasmoleküle eingefrorene molekulare Hohlräume besonders leicht zugänglich sind. Die in der Literatur vorliegenden Daten für die unterschiedliche Konzentrationsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von Wasserdampf in hochsubstituierter Ethylcellulose und unsubstituierter regenerierter Cellulose konnten mit der Verteilung der sorbierten Wassermoleküle interpretiert werden. Mit steigendem Substitutionsgrad und bei höheren Aktivitäten tendieren die Wassermoleküle zunehmend zum Clustering und bedingen dadurch eine anomale Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten als Funktion der sorbierten Wassermenge. Die entsprechenden Clusterintegrale wurden aus den Sorptionsisothermen für Substitutionsgrade zwischen 1.7 und 2.6 berechnet.

Zur Bestimmung der Diffusionskoeffizienten von Sauerstoff auf der Basis der Fick'schen Diffusionsgesetze wurden zwei unterschiedliche experimentelle Techniken angewendet. Die Diffusionskoeffizienten aus der getrennten Bestimmung von Permeabilität und Löslichkeit stimmen im Rahmen der Messgenauigkeit mit den aus dem Sorptionsexperiment direkt erhaltenen Diffusionskoeffizienten gut überein und zeigen im internen Vergleich der untersuchten Stoffe dieselben Tendenzen. Mit Hilfe eines ergodischen Modells, das den Diffusionskoeffizienten kleiner apolarer Gase in einer Polymermatrix mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens molekularer Hohlräume ausreichender Größe korreliert, konnte die relative Lage der Diffusionskoeffizienten von Sauerstoff in weichgemachten Mischungen von Ethylcellulose als Funktion des Substitutionsgrades und der Temperatur dargestellt werden. Aus der Modellrechnung geht auf der Grundlage einer Boltzmann-Verteilung die Anzahldichte ("Konzentration") der molekularen Hohlräume hervor, die ein zur Aufnahme eines Diffusentenmoleküls ausreichendes Volumen besitzen. Berücksichtigt werden dabei die Kohäsionsenergiedichte und die Fraktion des unbesetzten Volumens der Systeme. Beide Parameter wurden aus der Anwendung der Simha-Somcynski-Zustandsgleichung auf die PVT-Daten der jeweiligen Mischungen berechnet.

Summary

Polymer materials based on renewable resources are gaining increasing importance because of the foreseeable limitation of petrochemicals. In addition, many proteins, polysaccharides and their derivatives are of interest in the field of food and pharma applications due to their physiological compatibility.

The results presented in this work perform an overview of the technological aspects of physico-chemical properties of ethylcellulose with varying degree of substitution and zein, a protein extracted from maize-endosperm. The molecular characteristics of water vapour- and oxygen- sorption- and diffusion-phenomenology were particularly investigated. These characteristics are interesting in relation to the applications in film-coating materials for pharmaceutical drugs or active agents, which are sensitive to oxidation.

The temperature of the glass transition is fundamental for the description of the mechanical properties of a polymer material. Using thermal and thermo-mechanical characterization techniques, glass transition temperatures between 120 and 190°C were measured for the applied polymers. The T_g values obtained by these techniques can differ in up to 30 K for each polymer. These differences, caused by the underlying molecular relaxations observed by the respective method, are discussed in detail. With decreasing degree of substitution, the glassy solidification of ethylcellulose occurs at higher temperatures.

Flexibility and mechanical resistance of the materials is increased by the addition of suitable plasticizers with low molecular weight. It was shown, that efficiency and compatibility of different plasticizers are strongly dependent on the cohesive energy density of the investigated polymer. This dependency can be estimated with the help of solubility experiments. Investigated polymer-plasticizer mixtures containing more than about 20 % plasticizer do not show a definite glass transition with respect to heat capacity or specific volume. The physical state of these mixtures can only be described by means of dynamic-mechanical thermal analysis.

The thermodynamic behaviour of the materials above the glass transition temperature was evaluated by the use of statistical-mechanical equations of state for condensed matter. By fitting these equations to pressure-volume-temperature data of the investigated mixtures, the cohesive energy density and the unoccupied volume fraction of the systems were determined. Because compatibility between polymer and plasticizer is only achieved, if the respective polarities are quite similar, the cohesive energy density of the polymer is generally not affected by the addition of a plasticizer. On the other hand it was shown, that the free or unoccupied volume fraction of the plasticizer is comparatively high. Therefore the mixtures' glass-transition temperature decreases with increasing plasticizer content and subsequently its gas barrier properties are affected in different ways.

Apart from the diffusion coefficient the solubility of the diffusant plays an important role in the description of the gas permeabilities of the plasticized polymers. The materials' water vapour and oxygen sorption was subject to extensive investigations in this work. It was shown, that sorbed water interacts with the polymer more or less in a solvent-like manner, while oxygen is just capable of occupying pre-existing molecular voids. Hydrophilic properties are closely related with increasing polarity of the polymers. In contrast, the polymer polarity was found to have no major influence on the solubility coefficient of oxygen. This coefficient seemed to be mainly a function of the amount and distribution of the unoccupied volume in the materials. Below the glass transition temperature, the solubility increases rapidly, because the molecular voids begin to freeze in and show an increased accessibility for the apolar gas molecules.

It was shown, that the molecular distribution of sorbed water molecules is responsible for the concentration dependence of the diffusion coefficient of water in highly substituted ethylcellulose and regenerated cellulose. With increasing degree of substitution and at high water activity, the water molecules tend to form clusters and thereby cause an anomalous dependence of the diffusion coefficient with respect to the amount of sorbed water. The cluster integrals of water in ethylcellulose have been calculated in the range of $1.7 < DS < 2.6$ from sorption isotherms. Water vapour diffusion data for ethylcellulose and regenerated cellulose was taken from literature.

In order to determine the diffusion coefficient of oxygen, two experimental techniques were employed. On the basis of Fick's first and second law of diffusion the diffusion coefficients were calculated from steady-state permeation- and equilibrium sorption-data and from sorption kinetics. The obtained diffusion coefficients show similar trends for the different polymer-plasticizer mixtures and the measured values correlate fairly well considering the methods accuracy.

Taking advantage of an ergodic model, the diffusion coefficients of small apolar gases in a polymer matrix were related to the occurrence of molecular voids having a volume of sufficient size. Relative values for the diffusion coefficient of oxygen in plasticized ethylcellulose were figured out as a function of degree of substitution and temperature. The model calculates the concentration (number per volume) of molecular voids, which are large enough to be occupied by a diffusant molecule. Therefore, Boltzmann's distribution function on the basis of the cohesive energy density of the polymer-plasticizer mixtures is applied to the unoccupied volume fraction. These parameters were calculated according to the Simha-Somcynski equation of state by adjusting the equation to pressure-volume-temperature data of the investigated mixtures.