

Karaktärisering och modellering av frisättning från mikrokapslar med morfologierna mikrosfär och core-shell

Kandidatarbete KBTX16-23-04

Clara Berglund Hiltunen
Sebastian Müller
Aqila Naseri
Philip Oldin
Axel Thorén
Ahmed Watioui

INSTITUTIONEN FÖR KEMI OCH KEMITEKNIK

CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY
Göteborg, Sverige 2023
www.chalmers.se

KANDIDATARBETE 2023

**Karaktärisering och modellering av frisättning från
mikrokapslar med morfologierna mikrosfär och
core-shell**

CLARA BERGLUND HILTUNEN
SEBASTIAN MÜLLER
AQILA NASERI
PHILIP OLDIN
AXEL THORÉN
AHMED WATIOUI



CHALMERS

Institutionen för kemi och kemiteknik
Avdelningen för tillämpad kemi
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg, Sverige 2023

Karaktärisering och modellering av frisättning från mikrokapslar med morfologierna mikrosfär och core-shell

CLARA BERGLUND HILTUNEN

SEBASTIAN MÜLLER

AQILA NASERI

PHILIP OLDIN

AXEL THORÉN

AHMED WATIOUI

© Clara Berglund Hiltunen

Sebastian Müller

Aqila Naseri

Philip Oldin

Axel Thorén

Ahmed Watioui, 2023.

Handledare: Markus Andersson Trojer, Viktor Eriksson, Lars Evenäs

Examinator: Nikola Marković

Kandidatarbete 2023

Institutionen för kemi och kemiteknik

Avdelningen för tillämpad kemi

Chalmers tekniska högskola

SE-412 96 Göteborg

Telefon +46 31 772 1000

Omslag: 3D-modellering av en mikrokapsel med morfologin core-shell med modellsubstanser utan och med fluorescens.

Typsatt i L^AT_EX

Göteborg, Sverige 2023

Förord

Vi vill rikta ett stort tack till biträdande professor Lars Evenäs och doktor Markus Andersson Trojer för deras innovativa idéer och engagemang som drivit projektet framåt vid likväl med- som motgångar.

Dessutom riktas ett stort tack till doktorand Viktor Eriksson som varit till mycket stor hjälp under hela projektets gång i såväl det laborativa arbetet som i det analytiska tänkandet. Din kunskap, tålamod, lyhördhet och engagemang har varit enormt uppskattat.

Slutligen vill vi tacka avdelningen, Tillämpad kemi, som har inkluderat oss och fått oss att känna tillhörighet på avdelningen. Koffeinbehovet har varit stort och vi vill särskilt tacka för tillgänglig kaffemaskin som stillat abstinensen.

Författarna, Göteborg, maj 2023

Karaktärisering och modellering av frisättning från mikrokapslar med morfologierna mikrosfär och core-shell

CLARA BERGLUND HILTUNEN

SEBASTIAN MÜLLER

AQILA NASERI

PHILIP OLDIN

AXEL THORÉN

AHMED WATIOUI

Institutionen för kemi och kemiteknik

Chalmers tekniska högskola

Sammanfattning

Oönskad tillväxt av mikroorganismer på exempelvis husfasader och båtskrov är ett problem som vanligen bekämpas genom tillsats av antimikrobiella substanser. Fri dispergering av dessa ämnen i produkter kan dock medföra en snabbare frisättning av substanserna än önskat. Konsekvensen blir att ett överskott av, ofta miljöfarliga, substanser frigörs samt att den antimikrobiella effekten blir kortvarig. För att åstadkomma en långsammare och mer kontrollerad frisättning kan så kallade mikrokapslar utnyttjas. Mikrokapslar är mikrometerstora partiklar i vilka de antimikrobiella substanserna inkapslas. Syftet med projektet är att fördjupa förståelsen för hur diffusionsbaserad frisättning från dessa påverkas av morfologi och hur den kan modelleras från experimentell data.

I projektet undersöktes frisättning av modellsubstanser från mikrokapslar av morfologierna mikrosfär och core-shell. Mikrosfärerna bestod av poly(mjölksyra-co-glykolsyra) (PLGA) och core-shell-kapslarna av PLGA och n-hexadekan. Använda modellsubstanser var pyren, 2,7-di-tert-butylpyren och 9,10-bis[(triisopropylsilyl)etynyl]antracen (TIPS-antracen), vilka ökar i hydrofobicitet och molekylstorlek i angiven ordning. Frisättningsstudierna utfördes genom att mikrokapslarna formulerades och sedan dispergerades i ett vattenbaserat frisättningsmedium, varpå den frisatta fraktionen modellsubstans mättes över tid. Till experimentellt erhållen storleksfördelning och frisättningsdata anpassades frisättningsmodeller baserade på den analytiskt matematiska lösningen för diffusion från en sfär. För core-shell beräknades också frisättningsprofiler genom numerisk modellsimulering.

Resultatet visade att den slutliga frisatta fraktionen minskar med modellsubstansernas ökande molekylstorlek och hydrofobicitet. Frisättningen följde diffusionsekvationen väl för samtliga mätningar på mikrosfärer. Med pyren som modellsubstans anpassades modellen väl även för core-shell, medan avvikelser observerades med övriga modellsubstanser. De numeriska lösningarna baserade på modellsimulering avvek från experimentell data. Slutligen anses fortsatta studier med TIPS-antracen nödvändiga till följd av avvikande resultat, främst för core-shell-studierna. En möjlig orsak är att ett annorlunda frisättningsmedium användes för TIPS-antracen.

Nyckelord: mikrokapslar, mikrosfärer, core-shell, diffusionsmodellering, pyren, di-tert-butylpyren, TIPS-antracen, PLGA

Characterization and modelling of release from microcapsules with microsphere and core-shell morphologies

CLARA BERGLUND HILTUNEN

SEBASTIAN MÜLLER

AQILA NASERI

PHILIP OLDIN

AXEL THORÉN

AHMED WATIOUI

Department of Chemistry and Chemical Engineering

Chalmers University of Technology

Abstract

Unwanted growth of microorganisms on, for example, house facades and ship hulls is a problem that usually is solved by addition of antimicrobial substances. Directly dispersed substances in products can, however, lead to a faster release of the substances than desired. The consequence is an excessive release of, often environmentally hazardous, substances along with shortened antimicrobial effect. To achieve a slower and more controlled release, so called microcapsules can be used. Microcapsules are micrometer-sized particles in which the antimicrobial substances are encapsulated. The purpose of the project is to deepen the knowledge regarding how diffusion-based release is affected by the morphology and how modelling can be performed from experimental data.

In the project, release of model substances from microcapsules with microsphere and core-shell morphologies was investigated. The microspheres consisted of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and the core-shell microcapsules of PLGA and n-hexadecane. The used model substances were pyrene, 2,7-di-tert-butyl-pyrene, and 9,10-Bis[(triisopropylsilyl)ethynyl]anthracene (TIPS-anthracene), which increase in hydrophobicity and molecular size in given order. The release studies were performed by formulating and dispersing the microcapsules in an aqueous release medium, whereof the released fraction of model substance was measured over time. To experimentally attained size distributions and release data, release models were fitted based on the analytically mathematical solution for diffusion from a sphere. For core-shell, release profiles were also calculated by numerical model simulations.

The results showed that the final fraction of release decreases with increasing molecular size and hydrophobicity of the model substances. The release fitted the diffusion equation well for all measures on microspheres. With pyrene as model substance, the model fitted well even for core-shell, but deviations were observed with the other model substances. The numerical solutions based on model simulations deviated from experimental data. Finally, further studies with TIPS-anthracene is seen as a necessity since it gave multiple anomalous results, mostly for the core-shell studies. A possible cause could be that a different release medium was used for TIPS-anthracene.

Keywords: microcapsules, microspheres, core-shell, diffusion modelling, pyrene, di-tert-butyl-pyrene, TIPS-anthracene, PLGA

Innehåll

| | |
|---|------------|
| Figurer | xi |
| Tabeller | xii |
| 1 Inledning | 1 |
| 1.1 Syfte och mål | 2 |
| 1.2 Avgränsningar | 2 |
| 2 Teori | 4 |
| 2.1 Mikrokapslar | 4 |
| 2.2 Substanser | 5 |
| 2.2.1 Pyren | 6 |
| 2.2.2 Di-tert-butylpyren | 6 |
| 2.2.3 TIPS-antracen | 6 |
| 2.2.4 PLGA | 7 |
| 2.2.5 PVA | 7 |
| 2.2.6 n-hexadekan | 7 |
| 2.2.7 Lösningsmedel | 7 |
| 2.3 Frisättning | 8 |
| 2.3.1 Frisättningsmedium | 8 |
| 2.4 Modellering av diffusion | 9 |
| 2.4.1 Modellering av CS | 10 |
| 2.5 Analysmetoder | 11 |
| 2.5.1 UV/VIS-spektrofotometri | 11 |
| 2.5.2 Storleksfördelning | 12 |
| 3 Metoder | 13 |
| 3.1 Material | 13 |
| 3.2 Studie av löslighet för TIPS-antracen | 13 |
| 3.3 Kalibreringskurvor | 14 |
| 3.4 Beredning av mikrokapslar | 14 |
| 3.4.1 Stamlösningar | 15 |
| 3.4.2 Oljefas vid beredning av MS | 15 |
| 3.4.3 Oljefas vid beredning av CS | 16 |
| 3.4.4 Homogenisering | 16 |
| 3.4.5 Ljus- och konfokalmikroskopi | 17 |
| 3.4.6 Storleksfördelning | 17 |
| 3.5 Frisättning | 17 |
| 3.6 Modellering | 18 |
| 4 Resultat och diskussion | 20 |
| 4.1 Karaktärisering av mikrokapslar | 20 |
| 4.1.1 Storleksfördelning | 20 |

| | | |
|----------|--|-------------|
| 4.1.2 | MS | 22 |
| 4.1.3 | CS | 22 |
| 4.2 | Frisättningsstudier | 23 |
| 4.2.1 | Frisättningsmedium | 24 |
| 4.2.2 | Morfologins påverkan på frisättningen | 24 |
| 4.3 | Diffusionsmodellering | 27 |
| 5 | Slutsatser | 30 |
| | Litteraturförteckning | 31 |
| | Appendix A Samhälleliga och etiska aspekter | I |
| | Appendix B Kalibreringskurvor och beräkningar | III |
| B.1 | Kalibreringskurvor | III |
| B.2 | Beräknad mängd mikrokapselsuspension i frisättningsbad | IV |
| | Appendix C Tensidblandningar | VI |
| | Appendix D Mikroskopibilder | VIII |
| D.1 | Pyren | VIII |
| D.2 | Di-tert-butylpyren | IX |
| D.3 | TIPS-antracen | IX |
| | Appendix E Konfokalmikroskopi och ImageJ | XI |
| | Appendix F MATLAB-kod | XIII |

Figurer

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Förändring av ytflux över tid för ursprungsfallet med substansen fritt dispergerad i produkten (A), en förhöjd initialkoncentration (B) och mikroinkapsling av substansen (C). Den röda horisontella linjen representerar den effektiva koncentrationen. | 2 |
| 2.1 | Olika morfologier som mikrokapslar kan anta. Olja representeras av gult och polymer av grått. | 5 |
| 2.2 | Molekylstrukturer för samtliga substanser som används vid formuleringen av mikrokapslarna i projektet grupperade utefter användningsområden. . . | 6 |
| 2.3 | Molekylstrukturer och HLB-värde [26]–[31] för samtliga tensider som använts i projektet. För Triton™ X-100 är $n=9-10$ | 9 |
| 2.4 | Exempel på kurvor från ekvation 2.7 med konstant D och variation av K (a) och konstant K med variation av D (b). | 10 |
| 2.5 | Exempel på en kurva för en frisättning med <i>burst release</i> . Efter t_b är $k_b t_b$ ett konstant värde som indikeras av den horisontellt streckade linjen. . . . | 11 |
| 3.1 | Uppritad geometri i COMSOL som används till beräkningarna. Noderna i vilka beräkningarna sker visas i (a) och koncentrationsgradienten vid ett tidssteg till lösningen visas i (b). Symmetrin innebär att enbart halva sfären behöver ritas upp för att korta ned beräkningstiden. | 19 |
| 4.1 | MS-kapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren där rotationshastigheten 4000 rpm (a) och 6000 rpm (b) användes vid formuleringen. Referenslängden är 20 μm | 20 |
| 4.2 | Storleksfördelningar för mikrokapslarna till utförda frisättningar anpassade efter en log-normalfördelning. Antalet visuella datapunkter har reducerats i plottarna genom att inte inkludera storlekar över 6 μm som har en sannolikhetstäthet nära 0. | 21 |
| 4.3 | MS-kapslar med (a) 1,2 (b) 0,58 och (c) 0,05 vikt% TIPS-antracen med ljusmikroskop, i FL, med inzoomning över en kapsel. Referenslängden för den utzoomade delen är 10 μm | 22 |
| 4.4 | CS-kapslar med (a) pyren 1,0, (b) di-tert-butylpyren 1,0 och (c) TIPS-antracen 0,58, vikt% taget med ljusmikroskop, i FL, med inzoomning över en kapsel för att illustrera fördelning av modellsubstans mellan skal och kärna. Referenslängden för den utzoomade delen är 10 μm | 23 |
| 4.5 | Frisättningsprofiler för MS-kapslar (a) och CS-kapslar (b) för de olika modellsubstanserna med kurvanpassningar enligt Cranks modell. För CS-kapslar har en burst lagts till för en bättre anpassning. Helstreckade linjer representerar området inom vilken mätdata existerar. | 24 |
| 4.6 | CS-kapslar i frisättningsmedium för pyren (a), di-tert-butylpyren (b) och TIPS-antracen (c) med ljusmikroskop, BF (överst) och FL (underst), efter avslutade frisättningsstudier. Referenslängderna är 10 μm | 26 |

| | | |
|-----|---|------|
| 4.7 | Frisättningsprofil för MS-kapslar med data för di-tert-butylpyren framtaget i COMSOL (—) och experimentell data med anpassning för di-tert-butylpyren från figur 4.5a (●). $RSS=0,0030$ | 28 |
| 4.8 | Lösningar framtagna med COMSOL för frisatt fraktion över tid för CS-kapslar med samma förhållanden som de experimentellt utförda frisättningsstudierna för pyren (a), di-tert-butylpyren (b) och TIPS-antracen (c). | 28 |
| 4.9 | numeriska lösningar framtagna med COMSOL där K_2 har modifierats för att bättre passa den experimentella datan. | 29 |
| B.1 | (a) Kalibreringskurvor för pyren och di-tert-butyl-pyren i 6 vikt% Brij L23-lösning samt för TIPS-antracen i kloroform och (b) 6 vikt% Brij L23-lösning med etanol i förhållandet 1:3. | III |
| C.1 | Tensidblandningar som undersöktes och beskrivs i tabell C.1. | VII |
| D.1 | Mikrosfärer med 1,2 vikt% pyren i BF (a) och FL (b). | VIII |
| D.2 | Core-shell-mikrokapslar med 1,0 vikt% pyren i BF (a) och FL (b). | VIII |
| D.3 | Mikrosfärer med 1,2 vikt% di-tert-butylpyren i BF (a) och FL (b). | IX |
| D.4 | Core-shell-mikrokapslar med 1,0 vikt% di-tert-butylpyren i BF (a) och FL (b). | IX |
| D.5 | Mikrosfärer med 1,2 vikt% TIPS-antracen i BF (a), FL (b) och polariserat ljus (c). | IX |
| D.6 | Mikrosfärer med 0,58 vikt% TIPS-antracen i BF (a), FL (b) och polariserat ljus (c). | X |
| D.7 | Mikrosfärer med 0,05 vikt% TIPS-antracen i BF (a), FL (b) och polariserat ljus (c). | X |
| D.8 | Core-shell-mikrokapslar med 0,58 vikt% TIPS-antracen i BF (a), FL (b) och polariserat ljus (c). | X |
| E.1 | Inzoomning av core-shell med pyren som modells substans i BF (a) och i FL (b) taget med konfokalmikroskop. Tabellen i nedre högra hörnet (b) visar värdena för de rödmarkerade areorna. Området med högst medelintensitet (mean value) är markeringen i kärnan. | XI |
| E.2 | Core-shell-kapslar för pyren (a och d), di-tert-butylpyren (b och e) och TIPS-antracen (c och f) i konfokalmikroskop med inzoomning över en kapsel för att illustrera fördelning av modells substans mellan skal och kärna. XII | XII |

Tabeller

| | | |
|-----|--|-----|
| 3.1 | Mängd av ingående komponenter vid beredning av mikrokapslar. | 14 |
| 3.2 | Formuleringar av mikrokapslar där morfologi, modells substans och koncentration av modells substans anges. Koncentrationen av modells substans för morfologin CS syftar till vikthalten av kärnan (n-hexadekan) och för MS-kapslar till polymermatrisen (PLGA). I formuleringsnamnet anger siffran därför vikt% för given formulering. | 15 |
| 3.3 | Stamlösningar för TIPS-antracen i respektive lösningsmedel med bestämd koncentration eller vikt% TIPS-antracen. | 15 |
| 4.1 | Medelvärde och standardavvikelse för de icke-logaritmerade radierna hos mikrokapslarna som frisattes, med felmarginal angiven. | 21 |
| 4.2 | Fördelningskonstanter av modells substans mellan kärna och skal för CS-kapslar. Ett högre värde innebär högre koncentration av aktiv modells substans i kärnan. | 23 |
| 4.3 | Diffusionskoefficienter och fördelningskonstanter erhållna från kurvanpassningen i figur 4.5 tillsammans med RSS. För ofullständiga frisättningsstudier där ingen plåtå har nåtts redovisas fördelningskonstanten inom parentes. | 25 |
| 4.4 | I följande tabell redovisas de diffusionskoefficienter- och fördelningskonstant värden som använts i medföljande figur. RSS-värden har utgått från jämförelsen mellan experimentell data och frisättningsprofilen i COMSOL. | 29 |
| B.1 | Kalibreringskurvornas ekvationer erhållna med linjärregression för samtliga modells substanser. | III |
| B.2 | Volym av frisättningsmedium, $V_{\text{frisättningsbad}}$, samt överförd volym mikrokapselsuspension, V_{susp} till frisättningsbad, vid de olika frisättningsstudierna för MS och CS. | V |
| C.1 | Tensidblandningar som undersöktes som möjligt frisättningsmedium till frisättningsstudier med TIPS-antracen som modells substans. Samtliga är lösta i MilliQ-vatten. | VI |
| E.1 | Fördelningskonstanter av modells substans mellan kärna och skal för core-shell-kapslar i konfokalmikroskop. Ett högre värde innebär högre koncentration av aktiv modells substans i kärnan. | XI |

1. Inledning

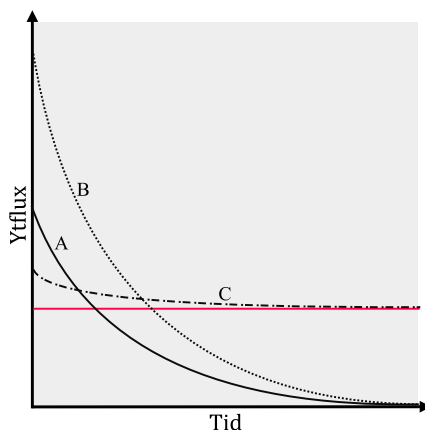
Oönskad tillväxt av mikroorganismer, alger och smådjur på en yta är idag ett problem inom flera olika områden. Exempelvis ses detta på husfasader och båtskrov där påväxt kan öka bränslekonsumtionen med upp till 40 % på grund av ökad friktion [1]. Således är metoder och tekniker för att motverka dessa komplikationer av intresse att undersöka.

En metod är att tillsätta antimikrobiella substanser som är designade för att döda organismerna och/eller förhindra tillväxten [2]. Idag dispergeras dessa vanligen fritt i produkten där de antimikrobiella substanserna diffunderar till ytan eller området där tillväxten sker och motverkar denna. Ett problem med direkt tillsättning av dessa till produkten är att det ofta leder till en alltför snabb frisättning till följd av att de vanligen är små molekyler med hög diffusivitet [1]. Detta leder till att halten av den antimikrobiella substansen sjunker under den effektiva koncentrationen, det vill säga vid den koncentration där det inte längre finns antimikrobiellt skydd, fortare än vad som är önskvärt.

För att inte sjunka under den effektiva koncentrationen snabbare än önskat är en enkel och intuitiv lösning att höja initialkoncentrationen. Detta tillvägagångssätt är emellertid inte att föredra av olika anledningar. Till exempel regleras användning av vissa antimikrobiella substanser och halter av dessa i enlighet med EU:s förordningar då de ofta är miljöfarliga samt kan medföra hälsorisker. [3] Det skulle också kunna leda till tekniska problem, exempelvis makroskopisk fassetparation i en färgfilm såvida substansen inte är kompatibel med lösningsmedlen som används [1]. Därmed finns det behov av att utveckla en kontrollerad och fördröjd frisättning av antimikrobiella substanser över den effektiva koncentrationen under en längre tid, vilket potentiellt kan göras med så kallade mikrokapslar.

Mikrokapslar är partiklar i mikrometerstorlek som kan ha olika utseende, vilket vanligtvis beskrivs som att mikrokapslarna har olika *morfologier*. I projektet består mikrokapslarna antingen enbart av en modellsubstans homogent fördelad i en polymermatris, så kallad *mikrosfär*, eller av en modellsubstans upplöst i en oljekärna vilken i sin tur omsluts av ett polymerskal, så kallad *core-shell* [4]. Genom att mäta frisättningen av modellsubstanserna ut från mikrokapslar kan matematiska modeller anpassas för att beskriva förloppet som sedan skulle kunna användas för vidare design, modellering och tillämpningar.

Figur 1.1 visar hur ytflux, tidsderivatan av koncentrationen vid en yta, av den aktiva substansen minskar över tid för de ovan nämnda fallen med höjd initialkoncentration och genom inkapsling, jämfört med ursprungsfallet.



Figur 1.1: Förändring av ytflux över tid för ursprungsfallet med substansen fritt dispergerad i produkten (A), en förhöjd initialkoncentration (B) och mikroinkapsling av substansen (C). Den röda horisontella linjen representerar den effektiva koncentrationen.

Kandidatarbetet är en del av ett större forskningsprojekt som kallas för SynCap [5] och ett flertal liknande kandidatarbeten kopplade till SynCap har tidigare utförts. Projektet bedrivs av Chalmers tekniska högskola, Göteborgs universitet samt forskningsinstitutet RISE och har pågått sedan 2018. Målet med forskningsprojektet är att utveckla ett hållbart påväxthindrande fibermaterial som ska kunna användas för att förhindra ogynnsamma läckage av antimikrobiella substanser.

1.1 Syfte och mål

Syftet med projektet är att fördjupa förståelsen för hur diffusionsbaserad frisättning från morfologin core-shell kan modelleras matematiskt utifrån experimentell data. Ytterligare ett syfte är att undersöka morfologins betydelse på frisättningen, mer specifikt när och varför kärnan har inflytande.

Målet med projektet är att säkerställa korrelationen mellan experimentell frisättningsdata och fysikaliska diffusionsmodeller som beskriver diffusionsstyrd frisättning från mikrokapslar av morfologin core-shell. Analys och slutsatser kommer att dras gällande vilka begränsningar modellen har med avseende på morfologi och modellsubstans. Tre olika modellsubstanser av varierande kemisk struktur och hydrofobicitet kommer att användas och detta är den huvudsakliga parametervariationen, då övriga betingelser såsom temperatur och koncentration kommer att hållas konstant.

1.2 Avgränsningar

Flertalet avgränsningar och förenklingar har gjorts till följd av begränsad tid. Bland annat har metodiken för tillverkning av mikrokapslar avsatts till *internal phase separation by solvent evaporation* (intern fassetparation genom avdunstning av lösningsmedel) vilket innebär att en annan vanligt förekommande metod med dubbelemulsion [1] ej behandlas.

Morfologier som har valts att undersökas är främst core-shell, men även mikrosfärer för att erhålla relevanta diffusionskoefficient och fördelningskonstanter till core-shell-modelleringarna. För att undkomma annars omfattande analytiska beräkninggångar har frisättningarna från core-shell dessutom valts att lösas numeriskt i modellsimuleringsprogramet COMSOL [6] med hjälp av experimentellt framtagen data för mikrosfärer. De modellsubstanser som behandlas är *pyren*, *2,7-di-tert-butylpyren* och *9,10-Bis[(triisopropylsilyl)etynyl]antracen*, vilka ökar i hydrofobicitet i angiven ordning [7]. Mindre fokus ligger på temperatur- och tensidvariation i frisättningsmediet då dessa har undersökts i tidigare kandidatarbeten. Det är värt att notera att 9,10-Bis[(triisopropylsilyl)etynyl]antracen i projektet har ett annat frisättningsmedium än för pyren och 2,7-di-tert-butylpyren samt en annan vikthalt i mikrokapslarna till följd av dess låga löslighet i frisättningsmediet till pyren och 2,7-di-tert-butylpyren. Frisättningsmedien består av vattenlösningar med nonjoniska etoxilattensider av olika hydrofobicitet.

För att kunna genomföra frisättningsstudier inom rimlig tid har dessa valts till att enbart ske vid 37 °C och polymeren poly(mjölksyra-co-glykolsyra) (*PLGA*) och oljan n-hexadekan användes vid formuleringen. Temperaturen är vald med resultatet från motsvarande kandidatarbete 2022 [8] som referenspunkt. Det påvisades att en fullständig frisättning till jämviktsläget från mikrosfärer med pyren som modellsubstans och PLGA som polymer skedde inom 10 timmar vid denna temperatur, jämfört med 700 timmar vid rumstemperatur. En annan vanligt förekommande polymer, polymetylmetakrylat (PMMA), behandlas ej med anledning av att diffusion genom denna är mer tidskrävande [7].

2. Teori

Nedan beskrivs relevant teori till projektet, däribland skillnaden mellan olika morfologier och de substanser som används vid formulering av mikrokapslar. Även en bakgrund till frisättning och inflytandet av modellsubstansens löslighet och hydrofobicitet beskrivs, varav användandet av tensider förklaras. Slutligen introduceras frisättningsmodellering via Cranks modell där tillhörande matematiska ekvationer berörs samt teori bakom tillämpade analysmetoder i form av UV/VIS-spektrofotometri och storleksfördelningar.

2.1 Mikrokapslar

Som nämnt i inledningen kan mikrokapslar användas för att lösa problemet med för snabb och okontrollerad frisättning [4]. Principen bygger på att kapsla in exempelvis en antimikrobiell substans¹ varvid de fysiska barriärerna som uppstår innebär att frisättningshastigheten kan kontrolleras enligt vad som kallas fördröjd frisättning. Mikrokapslarna kan formuleras på olika sätt, däribland intern fassetparation genom avdunstning av lösningsmedel [9].

Intern fassetparation genom avdunstning av lösningsmedel beskrivs av Loxley och Vincent [10] och bygger på fysikalisk fassetparation utan några kemiska reaktioner. Metoden baseras på en beredning av en olja-i-vatten-emulsion. Oljefasen utgörs av ett flyktigt lösningsmedel med en upplöst sammansättning av en aktiv substans, i det här projekt utbytt till en modellsubstans, polymer och en hydrofob icke-flyktig olja. För att kunna formulera godtyckliga kapslar gäller kravet att den icke-flyktiga oljan inte är lös i polymeren utan endast i det flyktiga lösningsmedlet samt att såväl polymeren som oljan ska vara olösliga i vatten [11]. Det flyktiga lösningsmedlet avdunstar genom molekylär masstransport genom vattenfasen och ut i omgivande atmosfär, vilket resulterar i en intern fassetparation mellan polymeren och den hydrofoba oljan. Detta ger upphov till de slutgiltiga mikrokapslarna som kan uppvisa olika morfologier.

Vilken morfologi som erhålls bestäms av gränsskiktsspänningen, γ , som gäller mellan samtliga gränsskikt, där interaktionerna olja-vatten, polymer-vatten och olja-polymer beaktas. I matematiska termer kan detta generellt beskrivas enligt [12]

$$S_i = \Delta G_i^c - \Delta G_i^a = \gamma_{jk} - (\gamma_{ij} + \gamma_{ik}). \quad (2.1)$$

Ekvation 2.1 beskriver spridningskoefficienten, S_i , som skillnaden mellan fri kohesionsenergi, ΔG_i^c , och adsorptionsenergi, ΔG_i^a . Med andra ord innebär $S_i > 0$ att ämne i sprids över (väter) ämne j och k . För $S_i < 0$ gäller istället att ämne i inte väter ämne j och k . Fyra möjliga spridningsförhållandena är:

¹I projektet används inga antimikrobiella substanser utan enbart modellsubstanser, det vill säga att de inte är avsedda att användas som ett antimikrobiellt medel.

$$S_o < 0; \quad S_w < 0; \quad S_p > 0; \quad (2.2)$$

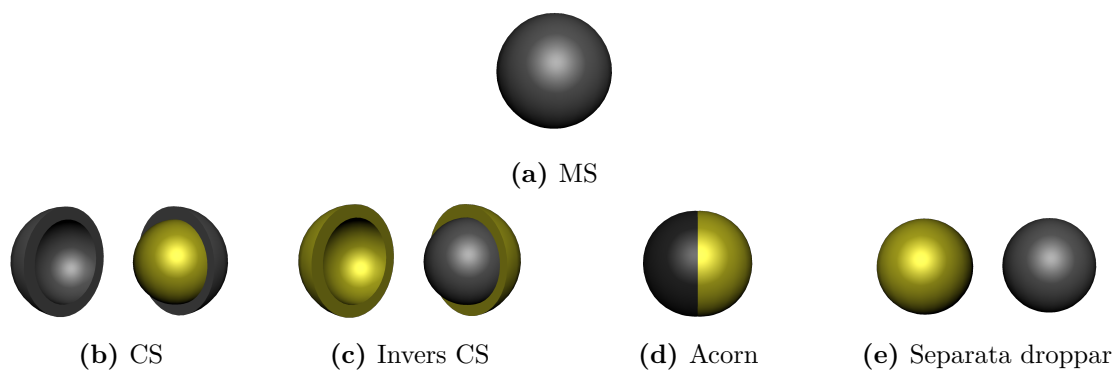
$$S_o > 0; \quad S_w < 0; \quad S_p < 0; \quad (2.3)$$

$$S_o < 0; \quad S_w < 0; \quad S_p < 0; \quad (2.4)$$

$$S_o < 0; \quad S_w > 0; \quad S_p > 0; \quad (2.5)$$

där oljefasen betecknas o (oil), w för vattenfasen (water) och p för polymer. Här väljs först ämne i som en av de två faserna eller polymeren, medan ämne j och k är de två resterande. Till exempel för S_o är oljefasen ämne i och vattenfasen samt polymeren ämne j och k , medan för S_w är vattenfasen ämne i medan oljefasen och polymeren är ämne j och k . Då ekvation 2.2 uppfylls är det möjligt för olje- och vattenfasen att väta polymeren [12]. Vid detta villkor uppstår morfologin core-shell, som framöver benämns CS, och innebär en mikrokapsel bestående av ett yttre skal av polymer och en inre kärna av olja.

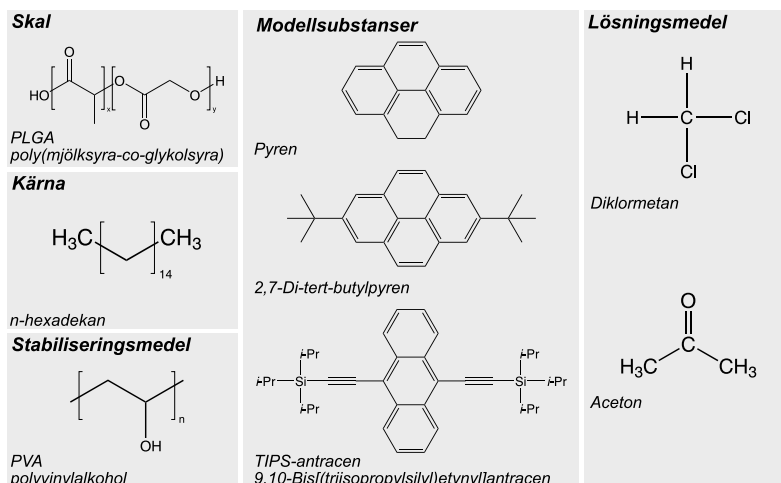
Vid formulering kan även andra morfologier än CS uppstå [12]. För ekvation 2.3 uppstår så kallade invers CS, vilket innebär att det yttre skalet istället består av olja och kärnan av polymer, det vill säga att morfologin är tvärtom från tidigare beskrivning av CS. För ekvation 2.4 erhålls så kallade acorn-partiklar och ekvation 2.5 leder till separata oljedroppar och polymerpartiklar. De olika morfologierna vid formulering då olja ingår illustreras av figur 2.1. Då olja exkluderas vid formuleringen bildas enbart en sfär av polymermatris. Denna kallas för mikrosfär, som framöver benämns MS, och visas av figur 2.1a. Modellsustansen är då fullständigt upplöst i polymermatrisen.



Figur 2.1: Olika morfologier som mikrokapslar kan anta. Olja representeras av gult och polymer av grått.

2.2 Substanser

Avsnitten nedan beskriver de substanser som användes vid formuleringen av mikrokapslar i projektet. I figur 2.2 visas molekylstrukturerna för samtliga substanser. De tensider som användes vid frisättningsstudierna beskrivs i avsnitt 2.3.1.



Figur 2.2: Molekylstrukturer för samtliga substanser som används vid formuleringen av mikrokapslarna i projektet grupperade utefter användningsområden.

2.2.1 Pyren

Pyren är en molekyl som består av fyra plant sammansatta bensenringar enligt figur 2.2. Trots att molekylen har 16 π -elektroner och inte följer Hückels $(4n+2)$ -regel är den aromatisk och fluorescerar, vilket kan utnyttjas vid såväl UV/VIS-spektrofotometri som analys av struktur hos mikrokapslar med ljusmikroskopi. Som modellsubstans är pyren en av de mest studerade i litteraturen inom fluorescens- och UV/VIS-spektrofotometri [13] och uppvisar hög molär absorptivitet vid 242, 274 och 337 nm i vatten [14].

2.2.2 Di-tert-butylpyren

Molekylstrukturen för 2,7-di-tert-butylpyren, benämns som di-tert-butylpyren i rapporten, utgår från en pyrenmolekyl med två tert-butylgrupper som visas i figur 2.2. Detta utökar det π -konjugerade systemet [15] men innebär också en större sterisk hindring. Till skillnad från pyren är di-tert-butylpyren mer hydrofob men visar liknande fluorescerande egenskaper. Med diklormetan som lösningsmedel uppvisar di-tert-butylpyren hög molär absorptivitet vid 250 och 278 nm, men större toppar syns även vid 311, 324 och 340 nm [16].

2.2.3 TIPS-antracen

9,10-Bis[(triisopropylsilyl)etynyl]antracen, vars förkortning TIPS-antracen kommer att användas genom hela rapporten, har en molekylstruktur illustrerad i figur 2.2. TIPS-antracen uppvisar andra fluorescerande egenskaper jämfört med pyren och di-tert-butylpyren samt är mer hydrofob. De något avvikande fluorescerande egenskaperna uppkommer genom att TIPS-grupperna utökar det π -konjugerade systemet ytterligare [17] vilket ger excitation- och emissionsvåglängder kring 435 respektive 475 nm [18]. Dessa våglängder är mellan blått och grönt ljus i det synliga spektrat. I kloroform uppvisar TIPS-antracen en större topp vid 274 nm och mindre toppar vid 394, 416 och 442 nm [19].

2.2.4 PLGA

Poly(mjölksyra-*co*-glykolsyra), förkortat PLGA, är en sampolymer av mjölksyra och glykolsyra i repeterande enheter som visas i figur 2.2. Egenskaper såsom hydrofilitet och nedbrytningshastighet bestäms av förhållandet mellan dessa enheter. I detta projekt används sammansättningen 75:25 (mjölksyra:glykolsyra). PLGA är biologiskt kompatibel och till skillnad från en annan möjlig polymer till mikrokapselformulering, PMMA, är den också bionedbrytbar. Det gör PLGA lämplig i samband med exempelvis farmaceutiska tillämpningar [4]. Vidare, kan PLGA absorbera och svälla i vatten, där den ökar med cirka 50-80 % i radiell storlek efter exponering i 30 dagar. PLGA bryts även ned genom hydrolytisk klyvning av esterbindningar vilket bland annat påverkar hur lång tid mikrokapslar med PLGA kan förvaras [20]. Nedbrytningshastigheten ökar även med omgivningens temperatur.

Frisättningskinetiken för mikrokapslar med PLGA beror på flera olika parametrar. En av dessa är glasövergångstemperaturen, T_g , som är 40-65 °C för PLGA beroende på sammansättningen av monomererna och molmassan hos polymererna [21]. Däremot sjunker denna med cirka 10 °C då PLGA svälls av vatten.

2.2.5 PVA

Polyvinylalkohol (PVA) är en ytaktiv polymer med monomerstruktur enligt figur 2.2 vilket ger god löslighet i vatten. PVA kan användas för att sänka gränsskiktsspänningar samt för att ge emulsifierande och stabiliserande egenskaper till kolloidala partiklar i en suspension [1], [22]. I projektet används den som dispergeringsmedel i vattenfasen för att motverka destabilisering av mikrokapslarna.

2.2.6 n-hexadekan

Ofta används långa och hydrofoba alkaner som dodekan och hexadekan vid formulering av CS-kapslar med intern fassetparation genom avdunstning av lösningsmedel [11]. Anledningen till det är att polymeren och oljan ska vara så olösliga i varandra som möjligt. n-hexadekan är ett linjärt, mättat kolväte med 16 kolatomer. Då n-hexadekan är mer hydrofob än PLGA lämpar det sig som kärna till en CS-morfologi [23] då morfologin enkelt kan åskådliggöras med fluorescens genom att fördelningen av modellsubstanser blir olika mellan skal och kärna.

2.2.7 Lösningsmedel

Diklormetan är ett organiskt, flyktigt lösningsmedel vilket gör det lämpligt i många kemiska processer. Den är mindre toxisk än triklormetan men är trots det en misstänkt cancerogen och irriterande mot hud och ögon vid kontakt [24]. I projektet används diklormetan till formulering av mikrokapslarna då det lämpar sig väl för den interna fassetparationen på grund av dess höga flyktighet och måttliga löslighet i vatten [25].

Ett annat lättflyktigt lösningsmedel är aceton. Det används då storleksfördelningen på mikrokapslarna blir mer monodispers enligt Loxley och Vincents metod [10].

2.3 Frisättning

Förloppet med fördröjd frisättning i fallet med MS påverkas av modellsubstansens löslighet i mikrokapseln respektive omgivande medium. Detta innebär att modellsubstansens benägenhet att fördelas mellan MS-kapslarna och omgivande medium kommer att ha inflytande över hur jämviktsfördelningen inställs. Vid CS tillkommer även aspekten av genomtränglighet samt löslighet i det omgivande skalet [12]. Fördelningen av substansen mellan mikrokapselns skal, oljebaserade kärnan och omgivande medium kan beskrivas termodynamiskt enligt

$$K_{A/B}^i = \frac{c_A^i}{c_B^i} \quad (2.6)$$

där $K_{A/B}^i$ är fördelningskonstanten mellan jämviktskoncentrationerna c_A^i och c_B^i för ämne i i fas A respektive B . I fallet med MS-kapslarna är fas A i polymermatrisen och fas B i omgivande medium.

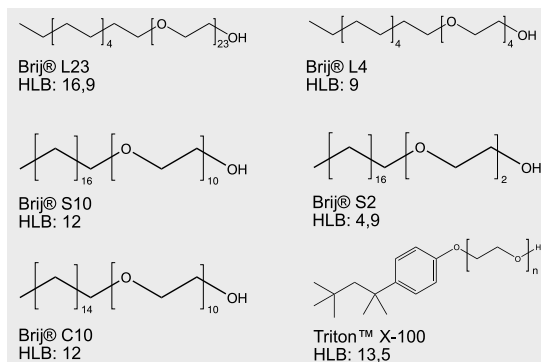
Vid frisättning av modellsubstans från mikrokapslar är det önskvärt att den totala koncentrationen vid fullständig frisättning är mindre än 10 % av mättnadskoncentrationen [12]. Anledningen till detta är att enbart diffusion av modellsubstans ut från mikrokapseln ska beaktas och att motsatt riktning ska kunna försummas. Då uppfylls så kallade *sink conditions*.

2.3.1 Frisättningsmedium

För att erhålla en påtaglig frisättning av substans från mikrokapslarna dispergeras de i ett frisättningsmedium bestående av vatten och tensid, vilka ger upphov till bildning av miceller i vattenfasen [12]. Detta utförs eftersom de modellsubstanser som används är hydrofoba med låg löslighet i vatten. Utan tensider skulle fördelningskonstanten bli hög i fallet då fasen A är mikrokapseln och fasen B är frisättningsmediet enligt ekvation 2.6 [7]. Tillsats av tensider leder således till en högre löslighet av modellsubstanserna samt en sänkning av fördelningskonstanten och därigenom möjlighet att experimentellt studera frisättningsförloppet.

Lösligheten av modellsubstanserna i frisättningsmediet påverkas dessutom av hydrofobiciteten hos tensiderna, som styrs av strukturen på tensidens opolära respektive polära del. Ett exempel på en mer hydrofil tensid är Brij® L23 vilket är en nonjonisk tensid med en kolkedja på 12 kol och 23 etylenoxidgrupper [26]. Genom att minska antalet etylenoxidgrupper ökar hydrofobiciteten vilket är fallet för Brij® L4 som har fyra [27]. Ytterligare två tensider med högre hydrofobicitet är Brij® S10 [28] och Brij® S2 [29] där kolkedjan utgörs av 18 kol och antalet etylenoxidgrupper är tio respektive två. Exempel på en annan liknande tensid där både kolkedjan och antalet etylenoxidgrupper varierats är Brij® C10 [30] där kolkedjan är 16 kolatomer och antalet etylenoxidgrupper är 10. En icke-linjär tensid vars struktur skiljs från de tidigare nämnda är Triton™ X-100 [31] som har en aromatisk ring.

Som ett mått på hydrofobicitet används ofta HLB (*hydrophilic-lipophilic balance*), vilket är ett värde mellan 0 och 20. Lägre värden indikerar högre hydrofobicitet medan högre värden indikerar lägre hydrofobicitet [32]. Genom att blanda flera olika tensider är det också möjligt att bilda så kallade blandmiceller, vilket också är ett sätt att påverka modellsubstansernas löslighet [33]. HLB-värdet tillsammans med molekylstruktur för samtliga nämnda tensider visas i figur 2.3.



Figur 2.3: Molekylstrukturer och HLB-värde [26]–[31] för samtliga tensider som använts i projektet. För Triton™ X-100 är $n=9-10$.

2.4 Modellering av diffusion

Det existerar ett flertal studier som behandlar frisättningsmodellering av olika mikroinkapslade substanser [1]. Flera av dessa är inriktade på farmaceutiska applikationer som ofta är förenklade och bygger på empiriska samband samt inkluderar för få parametrar för att kunna beskriva mer än det initiala skedet väl. Vid fördröjd frisättning är det däremot väsentligt att även kunna beskriva den långsiktiga frisättningen.

Förutsatt att allt material i mikrokapslarna betraktas som stationärt, det vill säga att kapslarna inte är erosiva eller sväller, är diffusiviteten konstant och Ficks lagar kan användas för att beskriva systemet. Frisättningsmodellen beskriven av Crank som visas i ekvation 2.7 kan då användas för att beskriva den frisatta fraktionen av modellsubstansen. Denna modell antar en homogen fördelning av modellsubstans och sfärisk geometri vilket gör den lämplig för MS.

$$\frac{m(t)}{m_{\text{tot}}} = f(r, D, K, t) = \frac{\alpha}{1 + \alpha} \left[1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{6\alpha(\alpha + 1)}{9 + 9\alpha + q_n^2 \alpha^2} \exp\left(-\frac{Dq_n^2 t}{r^2}\right) \right] \quad (2.7)$$

I ekvation 2.7 är $m(t)$ massan aktiv substans som har frisatts vid tiden t , m_{tot} den totala inkapslade substansen, D diffusionskoefficient och K fördelningskonstanten för modellsubstansen mellan MS och omgivande medium. Vidare, definieras α som

$$\alpha = \frac{V_{\text{omgivning}}}{V_{\text{sfär}} K} \quad (2.8)$$

där $V_{\text{omgivning}}$ är volymen av omgivande medium till sfären och $V_{\text{sfär}}$ är volymen av sfären. Termen q_n är definierad som den n :te positiva roten till

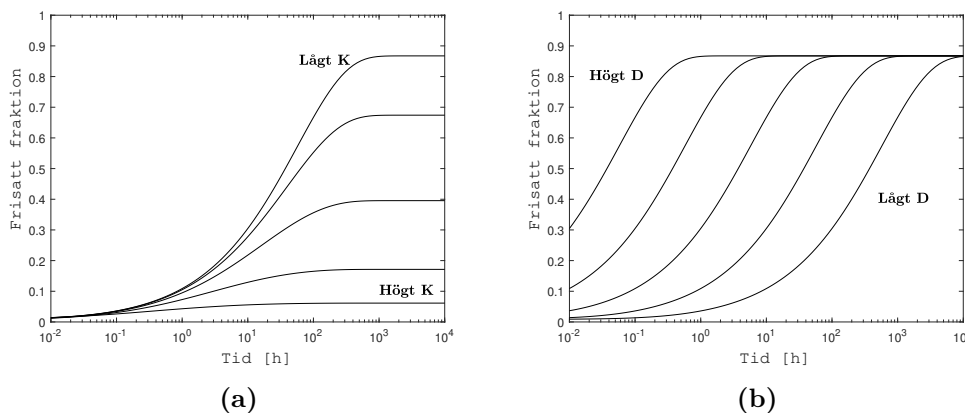
$$\tan(q_n) = \frac{3q_n}{3 + \alpha q_n^2}. \quad (2.9)$$

Figur 2.4 illustrerar hur parametrarna K och D påverkar utseendet på kurvan då ekvation 2.7 plottas för några godtyckliga värden. Värdet på K påverkar var den slutliga *jämviktsplatån* hamnar där ett lägre värde ger en högre platå. Värdet på D påverkar istället förskjutningen i horisontellt led där ett högre värde innebär en snabbare frisättning och ger en förskjutning åt vänster.

I verkligheten är inte radien på MS-kapslarna konstant utan polydispersa. Genom att inkludera storleksfördelningen $p(r)$ hos sfärerna kan ekvation (2.7) skrivas

$$\frac{m(t)}{m_{\text{tot}}} = \frac{\int f(r, D, K, t)p(r)r^3 dr}{\int p(r)r^3 dr} \quad (2.10)$$

där termen r^3 härrör viktningen som görs på grund av att olika stora kapslar innehåller olika mängd modellsubstans som bidrar olika mycket till frisättningen [23].



Figur 2.4: Exempel på kurvor från ekvation 2.7 med konstant D och variation av K (a) och konstant K med variation av D (b).

2.4.1 Modellering av CS

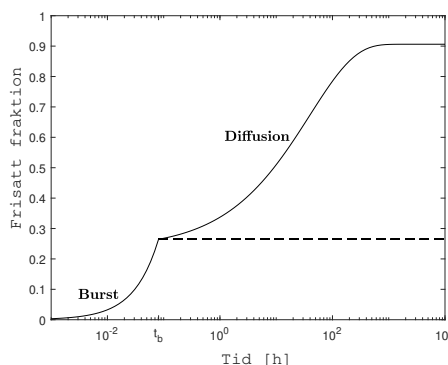
Till skillnad från MS-kapsel har en CS-kapsel två delar, oljekärnan och polymermatrisen, som den aktiva substansen kommer att transporteras genom i enlighet med två olika diffusionskoefficienter. Dessutom kommer det att finnas två olika fördelningskonstanter. Detta ger en mer komplicerad beskrivning av diffusionen. Således har det tagits fram utförliga och mycket komplexa analytiska och numeriska uttryck för att beskriva frisättning från denna morfologi [9], [34]. Även Crank tar upp i *"The Mathematics of Diffusion"* [35] att numeriska utvärderingar för diffusion är mycket omfattande att ta fram för ett fall som CS-morfologin.

För att undvika komplicerade numeriska beräkningarna för CS-morfologin kan frisättningsprofiler också tas fram genom numeriska lösningar genom att utnyttja diffusionskoefficienter och fördelningskonstanter för fallet med MS-kapslarna. Detta kan exempelvis göras med ett modelleringsprogram som COMSOL, där en modell över mikrokapseln kan ritas upp för att låta programmet numeriskt lösa diffusionsproblemet med angivna parametrar över diffusionskoefficienter och fördelningskonstanter.

Frisättning från CS-kapslar kan i vissa fall leda till något som kallas *burst release* [23], som i fortsättningen beskrivs som "burst". Burst kan bland annat orsakas av att modellsubstans från trasiga kapslar har läckt ut i kapselsuspensionen innan frisättning påbörjas, vilket leder till att den första datapunkten har en förhöjd frisatt fraktion. Således startar den S-formade kurvan från ekvation 2.7 från denna punkt och den frisatta fraktionen, f , kan då beskrivas enligt

$$f = \begin{cases} pk_b t + (1 - p)f_{\text{diffusion}} & t < t_b \\ pk_b t_b + (1 - p)f_{\text{diffusion}} & t \geq t_b \end{cases} \quad (2.11)$$

där frisättningsprofilen fram till tiden då den diffusionsstyrda frisättningen påbörjas, t_b , är okänd och därför antas att den följer en nollte ordningens frisättning. Därmed beskriver $k_b t$ en rät linje fram till t_b och ett konstant värde därefter. Den diffusionsstyrda frisättningen, $f_{\text{diffusion}}$, beskrivs enligt ekvation 2.7. Variabeln p beskriver fraktionen av burst. Notera att plotning med logaritmisk tidsskala inte ger en linjär profil för frisättningen med burst utan vad som visas i figur 2.5.



Figur 2.5: Exempel på en kurva för en frisättning med *burst release*. Efter t_b är $k_b t_b$ ett konstant värde som indikeras av den horisontellt streckade linjen.

2.5 Analyismetoder

2.5.1 UV/VIS-spektrofotometri

Vid absorptionsspektrofotometri passerar elektromagnetisk strålning ett prov och för UV/VIS-spektrofotometri är den elektromagnetiska strålningen av våglängder som karakteriserar UV-strålning samt visuellt ljus. Då strålen passerar provet minskar intensiteten, P , gentemot den initiala intensiteten, P_0 . Kvoten mellan dessa beskrivs

som transmissiviteten, T , och förhåller sig mot absorbansen, A , enligt Beer-Lamberts lag i ekvation 2.12. För vissa specifika våglängder är absorbansen högre i provet vilket kan utnyttjas för koncentrationbestämning. [36]

$$A = -\log_{10} \left(\frac{P}{P_0} \right) = -\log_{10} T \quad (2.12)$$

Ekvation 2.12 skiljer inte på alla olika faktorer, det vill säga analyten, kyvetten och matris utan analyt, som påverkar absorbansen. För att kompensera för intensitetsminskningen som orsakas av annat än analytens koncentration tas en så kallad blank på enbart lösningsmedlet. Absorbansen kan därefter relateras till analytens koncentration, c , med Beers-Lamberts lag,

$$A = \epsilon bc \quad (2.13)$$

där b är kyvettlängden och ϵ är den molära absorbiviteten. Beers lag antas vara linjär inom ett visst område med skärning genom origo. Det innebär att kurvor för de tre olika modellsubstanserna kan kalibreras utifrån kända koncentrationer för att erhålla en ekvation på formen $y = ax$, där a är linjens riktningskoefficient. Kalibreringen behöver ske på koncentrationer som är över den analytiska brusnivån men under koncentrationer som överstiger det linjära området [36]. Genom att mäta absorbansen på ett okänt prov kan sedan koncentrationen avläsas med hjälp av kalibreringskurvan genom att dividera den uppmätta absorbansen med riktningskoefficienten.

2.5.2 Storleksfördelning

Tidigare studier har påvisat att droppstorleken för ett flertal emulsionssystem kan beskrivas med en log-normalfördelning [37]. Radien på de formulerade mikrokapslarna, r , antas därmed följa en log-normalfördelad distribution där sannolikhetstäthetsfunktionen beskrivs enligt [23]

$$p(r) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}Sr} \exp \left(-\frac{(\ln r - M)^2}{2S^2} \right), \quad r > 0 \quad (2.14)$$

där M är medelvärdet och S är standardavvikelsen för det logaritmerade r . För det icke-logaritmerade r kan medelvärdet, μ , och standardavvikelsen, σ , beskrivas enligt ekvation 2.15 och 2.16 [11].

$$\mu = \exp \left(M + \frac{S^2}{2} \right) \quad (2.15)$$

$$\sigma^2 = \exp(S^2 - 1) \exp(2M + S^2) \quad (2.16)$$

3. Metoder

Avsnitten nedan beskriver det material och de metoder som utfördes i projektet. Inledningsvis beskrivs metoden för att hitta ett lämpligt frisättningsmedium till TIPS-antracen följt av konstruktionen av kalibreringskurvorna. Därefter förklaras tillvägagångssättet för beredning av mikrokapslar med skillnader beroende på morfologi, samt metoder för karaktärisering av dessa. Slutligen beskrivs hur dessa frisattes och uppmätta datapunkter modellerades. All MATLAB-kod som använts i projektet hittas i appendix F.

3.1 Material

Kemikalier som användes var pyren (99,0% Sigma Aldrich), 2,7-di-tert-butylpyren (98,0% , Tokyo Chemical Industry), 9,10-Bis[(triisopropylsilyl)etynyl]antracen (99,0%, Sigma Aldrich), Brij® L23 (Sigma Aldrich), Brij® L4 (Sigma Aldrich), Brij® S10 (Sigma Aldrich), Brij® S2 (Sigma Aldrich), Brij® C10 (Sigma Aldrich), Triton™ X-100 (Sigma Aldrich), poly(lactico-glycolic acid) (75:25 L:G, Mv 4-25 kDa), poly(vinylalkohol) l (99+%, 95% hydrolyserad, Mv 95 kDa, Sigma Aldrich), diklormetan (Sigma-Aldrich), n-hexadekan (99% Acros Organics), etanol (99,5%, Solveco), acetone (99,8%, Fisher Scientific), kloroform (99,8%, Fisher Scientific) och Milli-Q vatten (18,2 MΩ).

Instrument som användes var mikroskop (Axio Imager.Z2m utrustad med HBO 100 fluorescenslampa (Zeiss, Tyskland)), konfokalmikroskop (Nikon Ti-E A1+, Japan), centrifug (Micro Star 17 (VWR, USA)), spektrofotometer (Agilent 8453 UV-Visible (Agilent, USA)), homogenisator (Polytron PT 3100D homogenizer (Kinematica, Schweiz)) och värmeskåp (Stuart S160D (Stuart, Storbritannien)).

Programvaror som användes var MATLAB® 2022b (Mathworks, USA), Microsoft Excel 2301, COMSOL (COMSOL AB, Sverige) och ImageJ 1.53k (National Institutes of Health, USA).

3.2 Studie av löslighet för TIPS-antracen

Då TIPS-antracen upptäcktes ha lägre löslighet än pyren och di-tert-butylpyren i det tänkta frisättningsmediet med 6 vikt% Brij L23 undersöktes lösligheten i andra tensidblandningar. Detta gjordes genom att först lösa olika kombinationer av tensider i MilliQ-vatten enligt tabell C.1. I de tensidblandningar som fullständigt löste sig i MilliQ-vattnet, det vill säga blev transparenta, preparerades lösningar med 20 mg TIPS-antracen/l och huruvida en fällning uppstod observerades visuellt.

3.3 Kalibreringskurvor

Kalibreringskurvor för pyren och di-tert-butylpyren i 6 vikt% Brij L23-lösning konstruerades enligt följande och kan hittas i appendix B. En stamlösning av 10 mg modellsubstans/ml aceton bereddes och späddes till en koncentration på 0,1 mg/ml aceton. Olika volymer av denna stamlösning överfördes till vialer och med kvävgas avdunstades acetonet. Genom tillsättning av 2 ml av en 6 vikt% Brij L23-lösning erhöles sex lösningar med koncentrationer inom intervallet 1-6 mg modellsubstans/l Brij L23-lösning och absorbansen mättes med UV/VIS-spektrofotometri. Samtliga lösningar späddes ner till en tiondel och absorbansen mättes. Absorbanserna vid 337 nm och 340 nm för pyren respektive di-tert-butylpyren plottades mot koncentrationerna och en linjär anpassning utformades.

Samma procedur återupprepades där Brij L23-lösningen först späddes med etanol till ett förhållande på 1:3 (Brij L23:etanol). Spädningen medförde en förskjutning av de undersökta topparna med 2 nm vid UV/VIS-spektrofotometrin till 335 nm och 338 nm för pyren respektive di-tert-butylpyren.

För TIPS-antracen observerades en låg löslighet i aceton, varför kloroform istället användes som lösningsmedel vid beredning av stamlösningen. Dessutom späddes även provlösningarna till kalibreringskurvan med detta lösningsmedel istället för Brij L23-lösning, enligt samma beredningsmetodik som för pyren och di-tert-butylpyren.

3.4 Beredning av mikrokapslar

Mikrokapslarna bereddes med intern fassetparation genom avdunstning av lösningsmedel enligt Loxley och Vincents metod [10]. Emulsionens kontinuerliga vattenfas bestod i projektet av 1 vikt% PVA löst i MilliQ-vatten. Vid beredning CS utgjordes oljefasen av PLGA, n-hexadekan, diklormetan, modellsubstans samt aceton. Vid beredning av MS-kapslar exkluderades n-hexadekan och ersattes med ekvivalent massa PLGA.

Bortsett från att typen av modellsubstans samt mängden av dessa varierades, eftersträvades en identisk mängd av resterande komponenter vid formuleringarna som visas i tabell 3.1. Vilken morfologi och modellsubstans samt vikthalt av denna som gäller för de olika formuleringarna som gjordes i projektet sammanfattas i tabell 3.2.

Tabell 3.1: Mängd av ingående komponenter vid beredning av mikrokapslar.

| Morfologi | Aceton (μ l) | Diklormetan (ml) | PLGA (g) | n-hexadekan (g) | MilliQ-vatten + 1 vikt% PVA (ml) |
|-----------|----------------------|---------------------|-------------|--------------------|--|
| MS | 150 | 2,4 | 0,1 | 0 | 5 |
| CS | 150 | 2,4 | 0,075 | 0,025 | 5 |

Tabell 3.2: Formuleringar av mikrokapslar där morfologi, modellsubstans och koncentration av modellsubstans anges. Koncentrationen av modellsubstans för morfologin CS syftar till vikthalten av kärnan (n-hexadekan) och för MS-kapslar till polymermatrisen (PLGA). I formuleringsnamnet anger siffran därför vikt% för given formulering.

| Formulering | Morfologi | Modellsubstans | Konc. modellsubstans (vikt%) |
|---------------------------|------------|--------------------|------------------------------|
| MS Pyren 1,2 | Mikrosfär | Pyren | 1,2 |
| CS Pyren 1,0 | Core-shell | Pyren | 1,0 |
| MS Di-tert-butylpyren 1,2 | Mikrosfär | Di-tert-butylpyren | 1,2 |
| CS Di-tert-butylpyren 1,0 | Core-shell | Di-tert-butylpyren | 1,0 |
| MS TIPS-antracen 1,2 | Mikrosfär | TIPS-antracen | 1,2 |
| MS TIPS-antracen 0,58 | Mikrosfär | TIPS-antracen | 0,58 |
| MS TIPS-antracen 0,05 | Mikrosfär | TIPS-antracen | 0,05 |
| CS TIPS-antracen 0,58 | Core-shell | TIPS-antracen | 0,58 |

3.4.1 Stamlösningar

Stamlösningarna bestod av modellsubstans och lösningsmedel och användes för att enklare tillsätta modellsubstanserna vid formuleringen. De stamlösningar som bereddades varierades med avseende på koncentration och lösningsmedel beroende på modellsubstansernas olika löslighet i aceton och diklormetan. För pyren och di-tert-butylpyren vägdes den avsedda substansen upp och löstes i aceton till en koncentration av 8 mg modellsubstans/ml aceton.

På grund av TIPS-antracens låga löslighet i aceton löstes den istället i diklormetan i ett varierande koncentrationsintervall enligt tabell 3.3, vilket gav fyra olika stamlösningar. Dessa användes vid formulering av MS-kapslar med olika vikt% TIPS-antracen för att undgå att behöva överföra små volymer vilket hade inneburit en ökad osäkerhet. När CS med TIPS-antracen som modellsubstans formulerades löstes TIPS-antracen istället upp i n-hexadekan till 0,58 vikt% då denna vikthalt var lös i n-hexadekan men inte 1,0 vikt%.

Tabell 3.3: Stamlösningar för TIPS-antracen i respektive lösningsmedel med bestämd koncentration eller vikt% TIPS-antracen.

| Stamlösningstyp | Morfologi | Lösningsmedel | Koncentration (mg/ml) alt. vikt% TIPS-antracen |
|-----------------|-----------|---------------|--|
| I | CS | n-hexadekan | 0,58 vikt% |
| II | MS | Diklormetan | 0,6 mg/ml |
| III | MS | Diklormetan | 0,29 mg/ml |
| IV | MS | Diklormetan | 0,025 mg/ml |

3.4.2 Oljefas vid beredning av MS

Oljefasen för MS-kapslar bereddades genom att 0,1 g PLGA vägdes upp i en 20 ml vial. När pyren och di-tert-butylpyren användes som modellsubstans överfördes 150 μ l stamlösning till vialen för att erhålla 1,2 vikt% modellsubstans i MS-kapslarna. Med en Hamiltonspruta tillsattes sedan 2,4 ml diklormetan till vialen. Då lösligheten för

TIPS-antracen i polymermatrisen upptäcktes vara lägre, utfördes tre olika formuleringar med minskande vikt% TIPS-antracen. Därav bereddes tre stamlösningar med olika koncentration TIPS-antracen (se tabell 3.3). När MS-kapslar med 1,2 vikt% TIPS-antracen formulerades tillsattes 2 ml av stamlösning II. Vid minskning till 0,58 vikt% tillsattes 2 ml av stamlösning III och för 0,05 vikt% tillsattes 2 ml av stamlösning IV. För respektive tre av fallen tillsattes sedan ytterligare 0,4 ml diklormetan för att uppnå en totalvolym av 2,4 ml diklormetan. I alla dessa tre fall tillsattes dessutom 150 μ l aceton separat.

3.4.3 Oljefas vid beredning av CS

Oljefasen för CS-kapslar bereddes genom att 0,075 g PLGA och 0,025 g n-hexadekan vägdes upp i en 20 ml vial. Då lösligheten för di-tert-butylpyren i n-hexadekan ligger någonstans mellan 1-2 vikt% [17] valdes 1 vikt% vid formulering av CS-mikrokapslar för både pyren och di-tert-butylpyren. För att åstadkomma detta överfördes 31,25 μ l stamlösning (8 mg/ml) samt ytterligare 118,75 μ l aceton för att erhålla en totalvolym av 150 μ l aceton och 2,4 ml diklormetan adderades till vialen. När TIPS-antracen användes som modellsubstans, valdes vikthalten till 0,58 vikt%. Vid den formuleringen tillsattes därmed 0,025 g av stamlösning I (se tabell 3.3) till en vial. 150 μ l aceton, 2,4 ml diklormetan och 0,075g PLGA tillsattes sedan separat till vialen.

I samtliga fall rördes vialens innehåll om med en magnetstav tills all polymer och modellsubstans var upplöst.

3.4.4 Homogenisering

2,5 ml vattenfas överfördes till en 5 ml rundkolv som i sin tur anslöts till en homogenisator. Den sistnämnda placerades så långt ned i rundkolven som möjligt för att undvika erhållande av en stagnationspunkt i botten. Homogenisatorn ställdes in med ett varvtal på 4000 rpm vid den första formuleringen men ökades till 6000 rpm för resterande för att erhålla bättre kvalitet på kapslarna. Vid homogeniseringens start adderades oljefasen långsamt med en Hamiltonspruta för att bilda en emulsion. För att undvika avdunstning av diklormetan under emulgeringsprocessen förslöts rundkolvens öppningar då all oljefas tillsatts.

Emulsionen omrördes dessutom manuellt var 20:e minut för att minska risken för makroskopisk fassetparation. Detta gjordes genom att emulsion från toppen av rundkolven sögs upp och tillsattes intill homogenisatorn vid botten av rundkolven. Efter totalt 60 minuter av homogenisering överfördes emulsionen tillbaka till den tidigare använda vialen. Rundkolven sköljdes ur med ytterligare 2,5 ml vattenfas, vilken sedan överfördes till vialen. Vialen stod utan lock i dragskåp under varsam magnetomrörning i 10-20 timmar för avdunstning av diklormetan. När TIPS-antracen användes kläddes vialen i aluminium för att undvika möjlig påverkan av ljus.

Efter avdunstningen förvarades mikrokapselsuspensionen i frysen tills de användes till frisättningsstudier och mikroskopianalys för att undvika fassetparation samt nedbrytning av PLGA. När suspensionen användes tinades denna i rumstemperatur och skakades

varsamt om för att erhålla en homogen fördelning av mikrokapslar i suspensionen.

3.4.5 Ljus- och konfokalmikroskopi

Varje formulering mikrokapselsuspension som tillverkades studerades i ett optiskt mikroskop med 50 och 100 gångers förstoring och med belysningsteknikerna *bright field* (BF) och *fluorescens* (FL). Formuleringar med TIPS-antracen som modellsubstans studerades också i polariserat ljus. I BF säkerställdes att kvaliteten på kapslarna var acceptabel, i FL verifierades modellsubstansens närvaro i kapslarna och i polariserat ljus iaktogs eventuell kristallbildning.

För kapslar av CS-morfologi undersöktes också fördelningen av modellsubstans mellan skal och kärna genom att observera skillnaden i fluorescensintensitet mellan de två faserna i bildanalysprogrammet ImageJ [38]. Proceduren för att undersöka intensiteten hittas i appendix E. För att filtrera bort bakgrundbrus och därmed öka kontrasten mellan kärna och skal användes konfokalmikroskop. På så sätt underlättades beräkningen av fördelningskonstanter med ImageJ. Dessa fördelningskonstanter användes till de numeriska lösningarna för CS-mikrokapslar i COMSOL.

3.4.6 Storleksfördelning

För att bestämma storleksfördelningen av mikrokapslarna i varje formulerad mikrokapselsuspension som frisattes, fotograferades 300-500 mikrokapslar i varje suspension under ett ljusmikroskop i BF. Med ImageJ analyserades bilderna genom att arean hos en motsvarande projicerad cirkel till mikrokapslarna, som antogs vara perfekta sfärer, beräknades. Med denna projicerade cirkel av respektive mikrokapsel i vald sats kunde en log-normalfördelad distribution av radierna anpassas i MATLAB. Fördelningen användes till anpassningen av frisättningsdatan.

3.5 Frisättning

Vid frisättning av modellsubstanserna från mikrokapslarna överfördes mikrokapselsuspension till en bägare med skruvlock innehållande frisättningsmedium som stod i ett 37 °C varmt värmeskåp, varpå tidtagningen startades. Volymer av mikrokapselsuspension och frisättningsmedium som användes hittas i tabell B.2 i appendix B. Med en magnetstav, som täckte majoriteten av botten på bägaren, stod frisättningsmediumet under konstant omrörning på en magnetomrörare. Efter 20 sekunder ansågs mikrokapselsuspensionen vara fullständigt dispergerad i frisättningsmediet.

Frisättningsmätningar utfördes genom att 1,5 ml av frisättningsmediumet innehållande kapslar pipetterades med en glaspipett till ett eppendorfrör. Denna centrifugerades med 17 000 g-krafter i två minuter för att separera kapslarna från frisättningsmediet. När supernatanten pipetterats över till en 4 ml vial ansågs frisättningen avbruten och den passerade tiden noterades.

För de två första mätningarna utfördes separationen med sprutfilter, då tidpunkten för de första två mätningarna behövde ske snabbare än den fördröjning på 2-3 min som centrifugering medför. Detta gjordes genom att frisättningsbad drogs upp i en spruta, och därefter monterades till denna ett 0,2 μm PTFE-filter som frisättningsmediet innehållande kapslar pressades igenom.

Mätfrekvensen utformades genom att en fördubbling i tid mellan varje mätning eftersträvades. Vialerna förvarades mörkt tills absorbansen för proverna mättes med UV/VIS-spektrofotometri. Med kalibreringskurvor kunde koncentrationen av frisatt modellsubstans beräknas.

Totalkoncentrationen vid fullständig frisättning av modellsubstans från kapslarna, c_{tot} , uppskattades genom att överföra 0,5 ml frisättningsmedium innehållande kapslar till ett eppendorfrör och tillsätta 1,5 ml etanol för att extrahera all modellsubstans ur kapslarna. Eppendorfröret placerades på ett skakbord i minst 12 timmar för att erhålla fullständig extraktion och centrifugerades därefter enligt samma metod som tidigare. Supernatantens absorbans mättes och koncentrationen i eppendorfröret bestämdes ur denna med hjälp av en kalibreringskurva. Genom att multiplicera koncentrationen med spädningsfaktorn erhöles koncentrationen vid fullständig frisättning, c_{tot} , som användes för att beräkna den frisatta fraktionen $m(t)/m_{\text{tot}}$ genom att utnyttja sambandet

$$\frac{c(t)}{c_{\text{tot}}} = \frac{m(t)}{m_{\text{tot}}}. \quad (3.1)$$

Metodiken för att bestämma c_{tot} hos TIPS-antracen avvek till följd av begränsad löslighet i etanol. Istället placerades 1,5 ml av frisättningsbadet i en ugn med en temperatur på 60 °C under två dygn. När all vätskefas avdunstat tillsattes 1,5 ml kloroform och lösningen separerades med sprutfilter efter att ha legat på skakbord i en timme. Absorbansen mättes på supernatanten.

3.6 Modellering

Med uppmätt data för den frisatta fraktionen från frisättningsstudierna anpassades kurvor utifrån ekvation 2.7 (Cranks modell) i MATLAB. För CS-kapslar lades även en fraktion av burst till enligt ekvation 2.11 för att erhålla en bättre anpassning till datapunkterna.

Cranks modell antar en sfär av ett enda ämne med homogen fördelning av substans. För en CS-morfologi där diffusion sker både i kärnan och i skalet är den följaktligen inte direkt tillämpbar. Med beräkningsprogrammet COMSOL simulerades därför diffusionen från en modellerad CS-geometri för att ta fram numeriska lösningar vid olika tidpunkter. En illustration av modellen visas i figur 3.1. Detta gjordes med hjälp av diffusionskoefficienter och fördelningskonstanter samt storleksfördelningar som experimentellt tagits fram genom frisättningsstudier på MS-kapslarna. Simuleringen gjordes på 25 mikrokapslar med varierande radie utefter framtagen storleksfördelning. Skaltjockleken valdes till 30 % av radien och kärnan antogs vara centrerad. Även i detta

fall lades en burst till. Lösningarna användes för att plotta frisättningsprofiler som jämfördes med de experimentella. Modellen i COMSOL med tillhörande kod i MATLAB är framtagen av Viktor Eriksson.

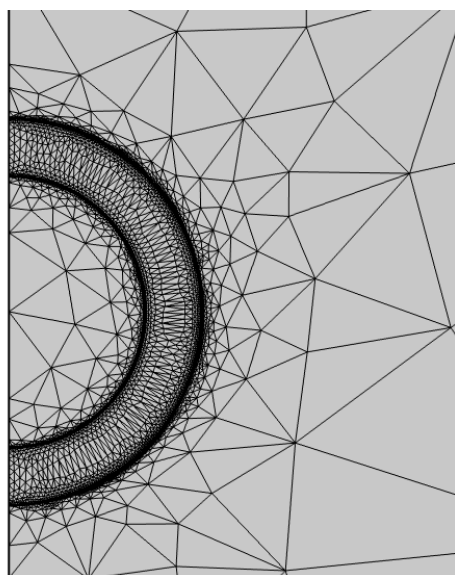
Såväl anpassningen enligt Cranks lösning som den numeriskt framtagna lösningen med COMSOL utvärderades gentemot de experimentella datapunkterna genom att beräkna *Residual Sum of Squares* (RSS) [39],

$$\text{RSS} = \sum_{i=0}^n (y_{\text{Crank},i} - y_{\text{Datapunkt},i})^2 \quad (3.2)$$

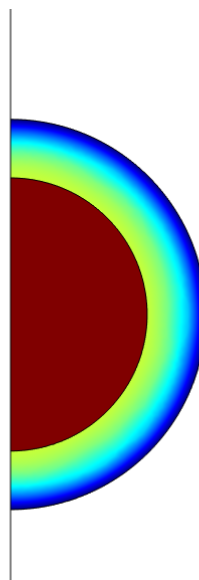
för anpassningen enligt Cranks modell och

$$\text{RSS} = \sum_{i=0}^n (y_{\text{Comsol},i} - y_{\text{Datapunkt},i})^2 \quad (3.3)$$

för den numeriska lösningen med COMSOL. I båda ekvationerna avser $y_{\text{Datapunkt},i}$ den frisatta fraktionen vid datapunkt i och $y_{\text{Crank},i}$ samt $y_{\text{Comsol},i}$ avser den frisatta fraktionen vid tiden för datapunkt i för anpassningen med Cranks modell respektive den numeriska lösningen med COMSOL. Ett lägre värde indikerar att frisättningsprofilen följer datan bättre.



(a) Polygonalt mönster som byggs upp av noder där diffusionsekvationer löses.



(b) Koncentrationsgradienten vid ett tidssteg. Koncentrationen är högst i kärnan och minskar radiellt utmed skalet.

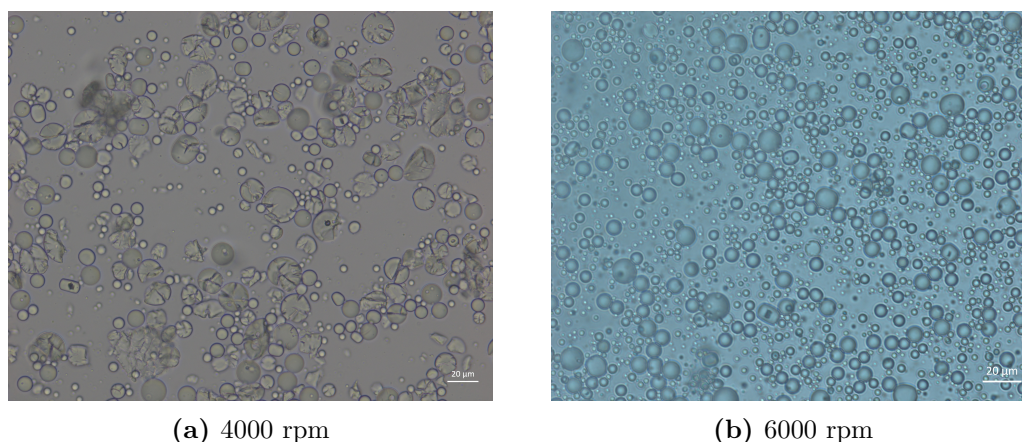
Figur 3.1: Uppritad geometri i COMSOL som används till beräkningarna. Noderna i vilka beräkningarna sker visas i (a) och koncentrationsgradienten vid ett tidssteg till lösningen visas i (b). Symmetrin innebär att enbart halva sfären behöver ritas upp för att korta ned beräkningstiden.

4. Resultat och diskussion

I följande avsnitt presenteras och diskuteras de resultat som erhöles i projektet. Inledningsvis behandlas karaktäriseringen av formulerade MS- och CS-kapslar. Därefter redovisas de frisättningsmedium och samtliga tensidblandningar som undersöktes för modellsubstansen TIPS-antracen. Slutligen presenteras data från de frisättningsstudier som utfördes samt de numeriska lösningar för CS-kapslar som togs fram med COMSOL.

4.1 Karaktärisering av mikrokapslar

Mikroskopibilder som visas nedan är representativa för de framtagna formuleringarna som studerades. Bilder på samtliga formuleringar som nämns i tabell 3.2 hittas i appendix D. I figur 4.1 visas MS-kapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren där 4000 rpm (a) initialt användes som rotationshastighet. De större MS-kapslarna tenderade att gå sönder, vilket inte borde påverka frisättningen särskilt mycket för MS-kapslar. För CS-kapslarna skulle detta emellertid innebära att olja innehållande modellsubstans kommer ut i frisättningsmediet, vilket skulle ge en förhöjd uppmätt initialkoncentration av modellsubstans. Antalet trasiga kapslar minskade då rotationshastigheten på homogenisatorn ökades till 6000 rpm (b). Vid efterkommande formuleringar valdes således rotationshastigheten 6000 rpm.

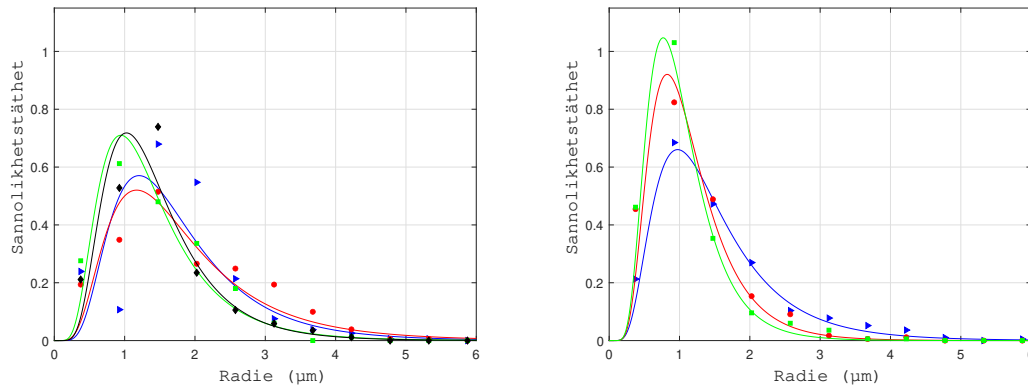


Figur 4.1: MS-kapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren där rotationshastigheten 4000 rpm (a) och 6000 rpm (b) användes vid formuleringen. Referenslängden är 20 μm .

4.1.1 Storleksfördelning

Storleksfördelningar för radierna hos de formulerade mikrokapslarna, vilka visas i figur 4.2, utfördes endast på de formuleringar från vilka frisättning mättes. Medelvärdet och standardavvikelsen för samtliga formuleringar återges i tabell 4.1. Storleksfördelningarna följde en log-normalfördelad kurva med medelvärden nära 1 μm . Att medelvärdet var lägre för CS jämfört med MS-kapslar skulle kunna bero på att PLGA och n-hexadekan uppmättes med avseende på massa och inte volym, där n-hexadekan har lägre viskositet än PLGA. Bortsett från skillnaderna mellan morfologierna avvek medelvärdena relativt

lite gentemot varandra vilket underlättade jämförelsen av frisättningen mellan de olika formuleringarna. Det eftersom en likartad storleksfördelning mellan formuleringarna gav en liknande påverkan på frisättningen. Vid anpassningen av Cranks modell viktades visserligen radierna för att korrigera för dessa avvikelser ifall storlekarna skiljts markant.



(a) Storleksfördelningar för MS-kapslar med 1,2 vikt% pyren (▶), 1,2 vikt% di-tert-butylpyren (●), 1,2 vikt% TIPS-antracenen (■) och 0,05 vikt% TIPS-antracenen (◆) (b) Storleksfördelningar för CS-kapslar med 1,0 vikt% pyren (▶), 1,0 vikt% di-tert-butylpyren (●) och 0,58 vikt% TIPS-antracenen (■).

Figur 4.2: Storleksfördelningar för mikrokapslarna till utförda frisättningar anpassade efter en log-normalfördelning. Antalet visuella datapunkter har reducerats i plottarna genom att inte inkludera storlekar över 6 μm som har en sannolikhetstäthet nära 0.

Tabell 4.1: Medelvärdet och standardavvikelse för de icke-logariterade radierna hos mikrokapslarna som frisattes, med felmarginal angiven.

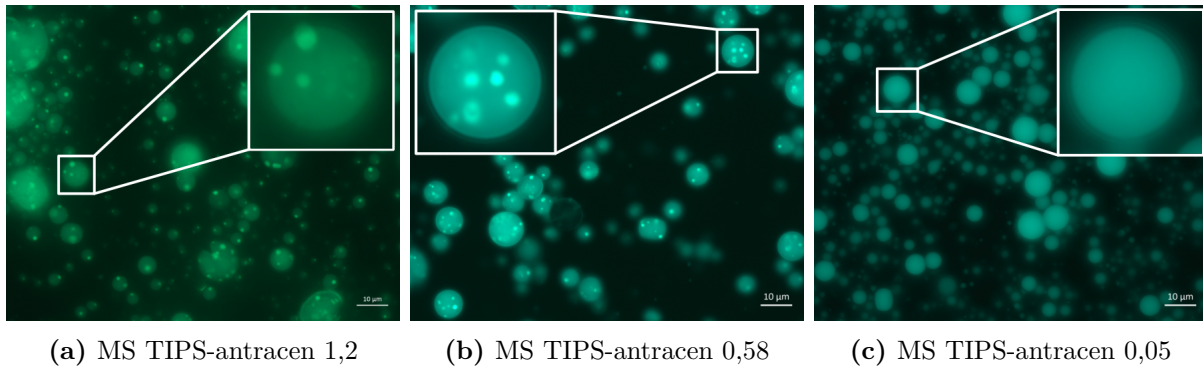
| Formulering | Medelvärde, μ (μm) | Standardavvikelse, σ (μm) |
|---------------------------|-------------------------------------|---|
| MS Pyren 1,2 | $1,78 \pm 0,13$ | $0,94 \pm 0,26$ |
| CS Pyren 1,0 | $1,50 \pm 0,11$ | $0,75 \pm 0,20$ |
| MS Di-tert-butylpyren 1,2 | $1,87 \pm 0,14$ | $1,29 \pm 0,36$ |
| CS Di-tert-butylpyren 1,0 | $1,15 \pm 0,07$ | $0,32 \pm 0,08$ |
| MS TIPS-antracenen 1,2 | $1,42 \pm 0,14$ | $0,62 \pm 0,22$ |
| MS TIPS-antracenen 0,05 | $1,45 \pm 0,13$ | $0,55 \pm 0,19$ |
| CS TIPS-antracenen 0,58 | $1,04 \pm 0,06$ | $0,24 \pm 0,06$ |

En viktig aspekt som kan ha påverkat storleksfördelning och kvaliteten av mikrokapslarna är att majoriteten av det laborativa arbetet fördelades i grupper om två och två där vardera grupp huvudsakligen har ansvarat för varsin modells substans. Trots att metodiken för formulering av mikrokapslar var densamma avvek utförandet gruppvis till följd av den mänskliga faktorn.

Erhållna värden på samtliga storleksfördelningar beror på vilka mikroskopibilder som användes och dessutom på antalet mikrokapslar som analyserats i ImageJ. Dessa värden inverkar på μ och σ varav anpassningen av Cranks modell och därigenom erhållna diffusionskoefficienter och fördelningskonstanter påverkas.

4.1.2 MS

Samtliga vikthalter av modellsubstanser vid formulering av MS-kapslar var initialt tänkt att hållas till 1,2 vikt% av PLGA. Formulering av MS-kapslar med 1,2 vikt% TIPS-antracen resulterade dock i kristallbildning i PLGA vilket mest sannolikt beror på låg löslighet av TIPS-antracen i PLGA. Detta var inte önskvärt för att kunna utföra en likvärdig jämförelse av frisättningen mellan samtliga MS formuleringar. Däremot är det en intressant morfologi med avseende på kontrollerad frisättning [9]. Av den anledningen minskades vikthalten till 0,58 vikt% TIPS-antracen. Kristallbildning observerades däremot även vid denna vikthalt, varför den reducerades ytterligare till 0,05 vikt% varvid inga kristaller observerades. I figur 4.3 illustreras kristallbildningen i de nämnda formuleringarna. För pyren och di-tert-butyropyren observerades det att 1,2 vikt% av modellsubstanserna var löslig i PLGA då inga kristaller upptäcktes vid formuleringen vilket visas i figur D.1 respektive D.3 i appendix D.

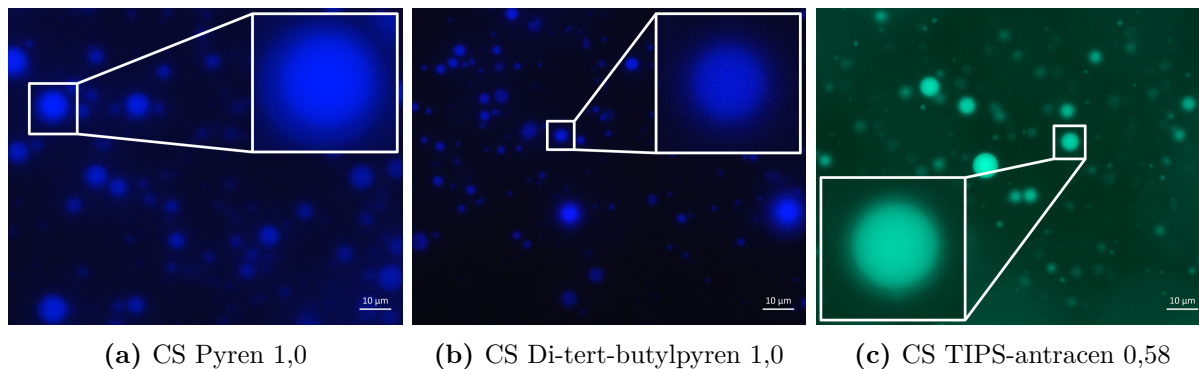


Figur 4.3: MS-kapslar med (a) 1,2 (b) 0,58 och (c) 0,05 vikt% TIPS-antracen med ljusmikroskop, i FL, med inzoomning över en kapsel. Referenslängden för den utzoomade delen är 10 μm .

4.1.3 CS

Vid formulering av CS-kapslar med pyren och di-tert-butyropyren valdes vikthalten modellsubstans till 1,0 vikt% av kärnan. För TIPS-antracen noterades att lösligheten i n-hexadekan var lägre för 1,0 vikt% därav sänktes halten till 0,58 vikt%.

För de frisättningsstudier som utfördes på CS-kapslar togs bilder med ljusmikroskop (figur 4.4) samt med konfokalmikroskop (figur E.2). Fluorescensbilderna verifierade att modellsubstanserna har blivit inkapslade, med en förskjutning mot kärnan för samtliga modellsubstanser.



Figur 4.4: CS-kapslar med (a) pyren 1,0, (b) di-tert-butylpyren 1,0 och (c) TIPS-antracen 0,58, vikt% taget med ljusmikroskop, i FL, med inzoomning över en kapsel för att illustrera fördelning av modellsubstans mellan skal och kärna. Referenslängden för den utzoomade delen är 10 µm.

Fördelningskonstanter mellan kärna och skal, K_1 , redovisas i tabell 4.2. I samtliga fall ses det att modellsubstanserna var förskjutna mot kärnan, vilket stämmer överens med teorin eftersom n-hexadekan har högre hydrofobicitet än PLGA. De uppmätta fördelningskonstanterna mellan skal och kärna för de tre modellsubstanserna följde även den förväntade trenden med en ökning efter ökad hydrofobicitet.

Tabell 4.2: Fördelningskonstanter av modellsubstans mellan kärna och skal för CS-kapslar. Ett högre värde innebär högre koncentration av aktiv modellsubstans i kärnan.

| Modellsubstans | K_1 (Ljuskopier) | K_1 (Konfokalmikroskop) |
|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Pyren | 1,80 | 4,33 |
| Di-tert-butylpyren | 1,82 | 5,32 |
| TIPS-antracen | 2,00 | 11,7 |

För de framtagna K_1 -värdena observerades en markant osäkerhet i metoden (se appendix E). När beräkningen för fördelning mellan kärna och skal utfördes varierade denna beroende på vilken mikroskopiteknik som användes och vad som tolkades som kärnan respektive skalet. Även valet av område samt dess storlek hade inverkan på värdet på K_1 . För att verifiera denna osäkerhet gjordes en jämförelse mellan samtliga konfokalmikroskopibilder i figur E.2. I samtliga fall har olika bedömningar utförts av vad som tolkats som skalet respektive kärnan. Resultaten redovisas i tabell E.1. För att erhålla ett rimligt värde för K_1 med konfokalmikroskop, beräknades medelvärdet i tabell E.1 för respektive modellsubstans.

4.2 Frisättningsstudier

I följande avsnitt redogörs undersökningen som gjordes för att hitta ett lämpligt frisättningsmedium för frisättning av mikrokapslar med TIPS-antracen. Därefter presenteras resultat från samtliga frisättningsstudier som utfördes vid 37 °C. Dessutom redovisas erhållna värden på diffusionskoefficienter och fördelningskonstanter utifrån anpassningar med Cranks modell.

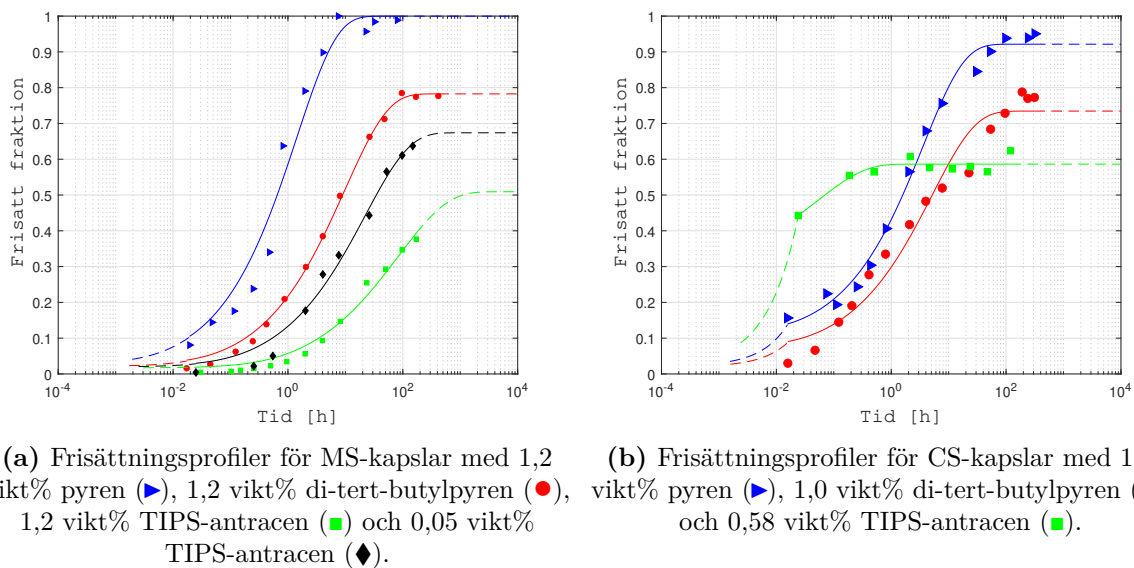
4.2.1 Frisättningsmedium

Då TIPS-antracen visade låg löslighet i 6 vikt% Brij L23 undersöktes möjligheten att använda andra tensider samt olika kombinationer av dessa. De tensidlösningar som undersöktes presenteras med innehåll och bilder i appendix C. Det eftersträvades att använda en tensid med högre hydrofobicitet än Brij L23 för att öka lösligheten av TIPS-antracen. När endast Brij L4 tillsattes till MilliQ-vatten resulterade detta i en opak lösning. Därav provades det att göra blandmiceller med Brij L23.

Samtliga transparenta tensidblandningar resulterade i en utfällning vid preparering av 20 mg TIPS-antracen/l tensidblandning. Detta innebar att mättnadskoncentrationen var under 20 mg/l vilket inte var önskvärt för att starta frisättningarna med TIPS-antracen. Mängden utfällning var dock svår att särskilja mellan de olika blandningarna. Tensidblandningen T1 valdes trots den låga mättnadskoncentrationen på cirka 6 mg TIPS-antracen/l som frisättningsmedium dels då den totala tensidhalten uppgick till 6 vikt% och innehöll Brij L23, dels för att få så likt pyrens och di-tert-butylpyrens frisättningsmedium som möjligt. Dock innebär detta trots allt en direkt jämförelse mellan TIPS-antracens frisättningsstudie med övriga inte är optimal.

4.2.2 Morfologins påverkan på frisättningen

I figur 4.5 visas den experimentella frisättningsdatan uppdelad efter morfologi, 4.5a (MS) och 4.5b (CS). I figurerna illustreras även anpassningar till datan utifrån Cranks modell. De anpassade värdena syftar till hela mikrokapseln för båda morfologierna och fördelningskonstanten i detta sammanhang betecknas K_2 . För CS-kapslarna blir det därmed skenbara konstanter, det vill säga en slags ”summering” över PLGA och n-hexadekan. Dessa värden presenteras i tabell 4.3.



Figur 4.5: Frisättningsprofiler för MS-kapslar (a) och CS-kapslar (b) för de olika modellsubstanserna med kurvanpassningar enligt Cranks modell. För CS-kapslar har en burst lagts till för en bättre anpassning. Helstreckade linjer representerar området inom vilken mätdata existerar.

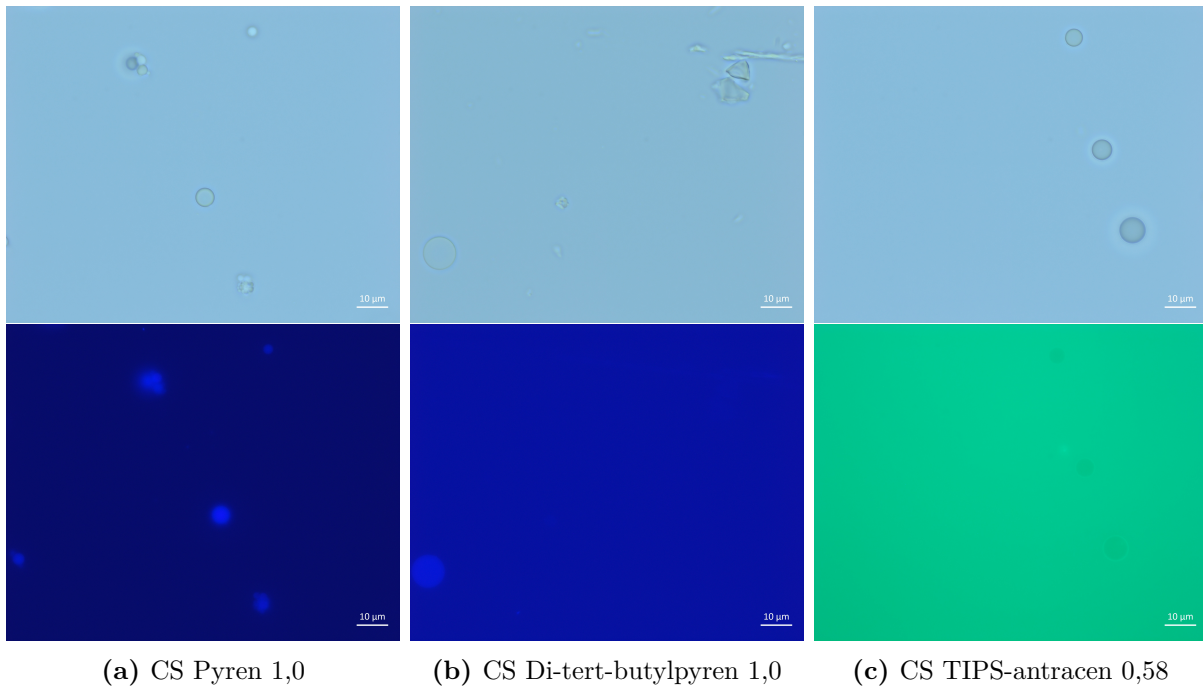
4. Resultat och diskussion

Tabell 4.3: Diffusionskoefficienter och fördelningskonstanter erhållna från kurvanpassningen i figur 4.5 tillsammans med RSS. För ofullständiga frisättningsstudier där ingen plåtå har nåtts redovisas fördelningskonstanten inom parentes.

| Frisättning | $D \cdot 10^{17}$ (m ² /s) | K_2 | RSS |
|---------------------------|---------------------------------------|-------------------|-------|
| MS Pyren 1,2 | $8,17 \pm 4,73$ | $1 (\pm) 521$ | 0,043 |
| CS Pyren 1,0 | $2,19 \pm 0,61$ | $38,0 \pm 16,2$ | 0,009 |
| MS Di-tert-butylpyren 1,2 | $1,04 \pm 0,18$ | $481 \pm 60,1$ | 0,003 |
| CS Di-tert-butylpyren 1,0 | $0,58 \pm 0,36$ | 431 ± 118 | 0,036 |
| MS TIPS-antracen 1,2 | $0,03 \pm 0,02$ | (2900 ± 1680) | 0,004 |
| MS TIPS-antracen 0,05 | $0,19 \pm 0,12$ | $(169 \pm 73,9)$ | 0,008 |
| CS TIPS-antracen 0,58 | $30,7 (\pm) 56,9$ | $284 \pm 25,0$ | 0,003 |

Anpassningen enligt Cranks modell stämde väl överens den uppmätta datan för MS-kapslarna där di-tert-butylpyren följde den något bättre än pyren och TIPS-antracen. Med en anpassning av burst fram till den första mätpunkten följde CS-kapslarna Cranks modell väl för pyren och TIPS-antracen men sämre för di-tert-butylpyren. I samtliga frisättningsmätningar förekom trasiga mikrokapslar, vilka skulle kunna förklara varför den första mätpunkten för frisatt fraktion var högre än för motsvarande frisättningsstudie på MS-kapslar. Denna effekt var större i fallen med CS till följd av att oljan inuti mikrokapslarna mer effektivt förflyttade modellsubstans till frisättningsmediumet. Anmärkningsvärt var att TIPS-antracen i CS hade betydligt högre frisatt fraktion än förväntat där en potentiell förklaring är att n-hexadekanen innehållande TIPS från de trasiga mikrokapslarna upplöses bättre i Brij L4 som är mer hydrofob än Brij L23. Följaktligen motsägs trenden med snabbare frisättning med att gå från MS till CS.

Efter avslutade frisättningsstudier på CS-kapslar togs mikroskopibilder med ljusmikroskop på frisättningsmediet för samtliga modellsubstanser. Detta gjordes dels för att undersöka mikrokapslarnas utseende och säkerställa att kapslarna inte hade gått sönder och dels för att verifiera att modellsubstans hade diffunderat ut i frisättningsbadet. Figur 4.6 visar de fluorescensmikroskopibilder som togs där de starka entydiga färgerna indikerar att majoriteten av modellsubstanserna hade frisatts ut i frisättningsmediumet.



Figur 4.6: CS-kapslar i frisättningsmedium för pyren (a), di-tert-butylpyren (b) och TIPS-antracene (c) med ljusmikroskop, BF (överst) och FL (underst), efter avslutade frisättningsstudier. Referenslängderna är 10 μm .

Värt att poängtera är att de frisatta fraktionerna är baserade på laborativt framtagna c_{tot} i fallen med pyren och di-tert-butylpyren, men inte för TIPS-antracene. Det fanns en osäkerhet i metodiken med användandet av ugn för att avdunsta vätskefasen, där en del vätska inte avdunstade, vilket möjligen berodde på nedbrytning av PLGA och bildandet av mjölksyra. Resultatet blev värden mindre än halva de teoretiska koncentrationerna, och istället användes de teoretiskt framtagna c_{tot} för TIPS-antracene.

Gällande värden för fördelningskonstanter mellan kapsel och omgivande medium återfinns de lägre K_2 -värdena hos frisättningarna CS pyren 1,0 samt MS pyren 1,2 medan de högre värdena ses hos MS di-tert-butylpyren 1,2 och MS TIPS-antracene 1,2. Dessa värden stämmer överens med teorin att en hög frisatt fraktion motsvarar ett lågt värde på K_2 och tvärtom, vilket också kan observeras hos de genomförda frisättningsstudierna med pyren och TIPS-antracene i figur 4.5. För di-tert-butylpyren är däremot värdet på K_2 högre för frisättningen med MS än frisättningen med CS trots att de sista datapunkterna påvisar en frisatt fraktion på cirka 80 % i båda fallen. En förklaring till avvikelserna skulle kunna vara att anpassningen med Cranks modell sker genom att RSS minimeras. Således kommer den kombinationen av D och K_2 som ger lägst RSS-värde att erhållas, vilket kan försvåra jämförelse mellan dessa storheter och experimentell data.

Vidare kan ordningen på vid vilken frisatt fraktion modells substanserna nådde jämviktsplatån och delvis det erhållna värdet på K_2 förklaras av modells substansernas löslighet i frisättningsmediet orsakad av varierande hydrofobicitet. Ju högre hydrofobicitet en modells substans har desto sämre löses den i det omgivande mediet trots närvaron av tensider. Därmed nås jämviktsplatån vid en lägre frisatt fraktion ju högre

hydrofobicitet modells substansen har. Detta ses i figur 4.5 där frisättningsstudier med TIPS-antracen når jämviktsplatån vid lägst frisatt fraktion följt av frisättningsstudier med di-tert-butylpyren och till sist frisättningsstudier med pyren.

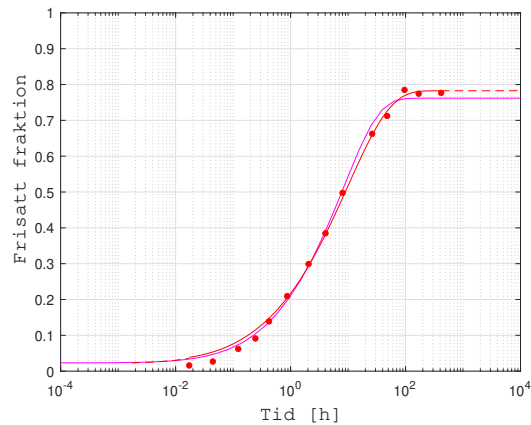
Även diffusionskoefficienten var lägre för di-tert-butylpyren gentemot pyren vilket också stämmer överens med teorin då di-tert-butylpyren är mer steriskt hindrad på grund av de två tert-butylgrupperna och således diffunderar långsammare. Det anpassade värdet på D för di-tert-butylpyren skiljs med en tiopotens jämfört med pyren vilket skulle kunna anses vara högre än förväntat. Detta skulle kunna bero på att mätpunkterna för pyren inte följde samma S-formade trend lika väl som för di-tert-butylpyren, vilket påverkade anpassningen med Cranks modell.

Initialt förväntades CS-kapslarna medföra en långsammare frisättning på grund av att modells substansernas hydrofobicitet innebar en bättre löslighet i oljan än i frisättningsmediumet. Denna teori stämde bättre för pyren då D var lägre för CS-kapslar än för MS-kapslar men sämre för di-tert-butylpyren eftersom D inte skiljde sig nämnvärt mellan CS-kapslar och MS-kapslar. En möjlig förklaring till detta är att D i polymeren var högre för pyren än för di-tert-butylpyren. Eftersom diffusionen i oljekärnan var snabbare relativt diffusionen i PLGA, bland annat då oljefasen var i flytande form medan polymeren i fast form, blir den sistnämnda det hastighetsbestämmande steget utöver fördelningen mellan kärna och skal. Avståndet som modells substansen behövde diffundera genom PLGA blev mindre för en CS-kapsel än en MS. Effekten av att gå från MS till CS blev därmed högre för pyren som hade ett högre D -värde i PLGA jämfört med di-tert-butylpyren.

Diffusionskoefficienten för högre vikthalt TIPS-antracen av morfologin MS följde det förväntade resultatet. Vid 1,2 vikt% bildades kristaller till följd av redan uppnådd mättnadskoncentration i PLGA. Frisättningen förväntades vara av liknande karaktär, men en linjär trend borde ha uppstått i samband med att konstant koncentration TIPS-antracen bibehölls i MS-kapslar till följd av upplösning av kristallstrukturen. Tendenser av denna teori går att tyda, men med enbart sju mätpunkter i det förväntade linjära området försvåras styrkande av denna teori. Generellt borde kristaller i MS-kapslarna resultera i en förskjutning av frisättning där initialkoncentrationen bibehålls under en längre tid, vilket således skulle resultera i långsammare frisättning och lägre D .

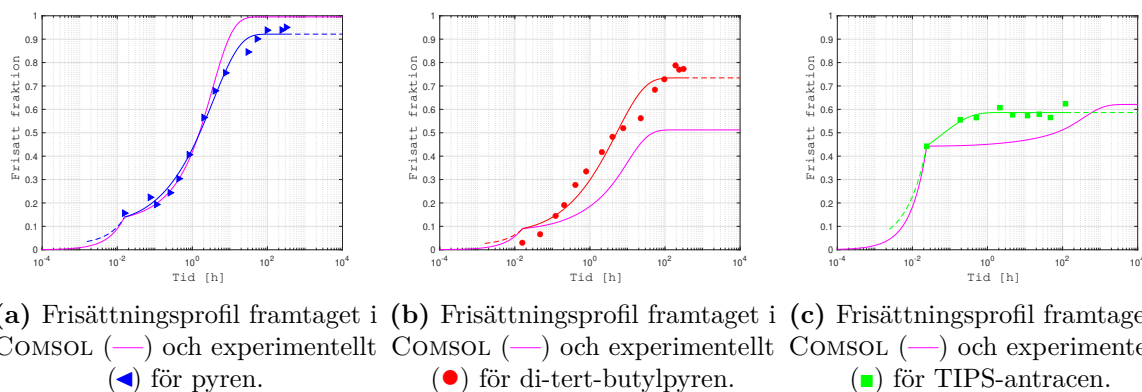
4.3 Diffusionsmodellering

Figur 4.7 visar frisättningsprofilen för di-tert-butylpyren i MS-kapslarna som togs fram med COMSOL utifrån parametrar från anpassningen med Cranks modell i tabell 4.3. För MS-kapslar ska denna lösning i teorin bli identisk med Cranks modell, vilket verifieras av figur 4.7. Denna modellering utfördes därmed med anledning av att verifiera användandet av COMSOL till CS-morfologin.



Figur 4.7: Frisättningsprofil för MS-kapslar med data för di-tert-butylpyren framtaget i COMSOL (—) och experimentell data med anpassning för di-tert-butylpyren från figur 4.5a (●). $RSS=0,0030$.

Modelleringarna som utfördes i COMSOL för CS-morfologin visas i figur 4.8 tillsammans med de anpassningar enligt Cranks modell från figur 4.5b som jämförelse. För TIPS-antracen användes erhållna värden från MS TIPS-antracen 0,05 eftersom den inte innehöll kristaller.



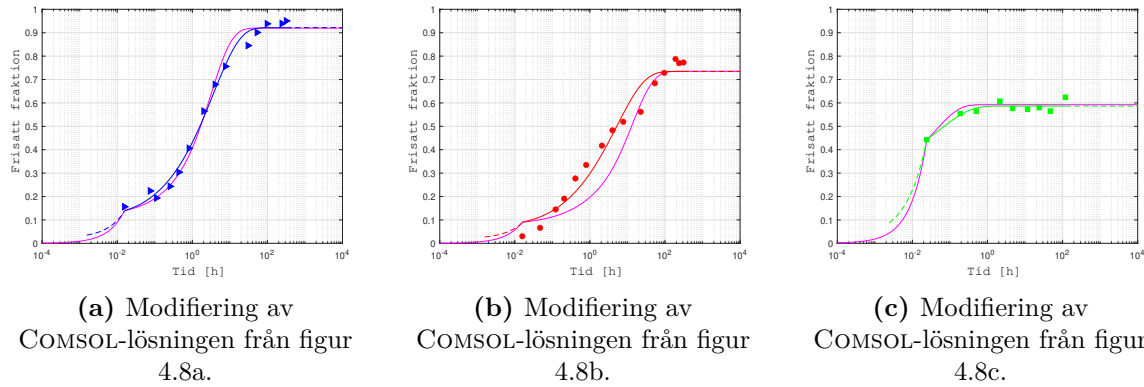
(a) Frisättningsprofil framtaget i COMSOL (—) och experimentellt (▲) för pyren. (b) Frisättningsprofil framtaget i COMSOL (—) och experimentellt (●) för di-tert-butylpyren. (c) Frisättningsprofil framtaget i COMSOL (—) och experimentellt (■) för TIPS-antracen.

Figur 4.8: Lösningar framtagna med COMSOL för frisätt fraktion över tid för CS-kapslar med samma förhållanden som de experimentellt utförda frisättningsstudierna för pyren (a), di-tert-butylpyren (b) och TIPS-antracen (c).

Modelleringarna i COMSOL stämde bäst överens med experimentell data för pyren, men mindre väl för di-tert-butylpyren och TIPS-antracen. Att den stämde dåligt överens med TIPS-antracen är rimligt med tanke på att den experimentella datan som uppmättes för CS med TIPS-antracen inte var vad som förväntades. En möjlig förklaring till den avvikelse som observerades för pyren och di-tert-butylpyren skulle kunna vara osäkerheten i den beräknade fördelningskonstanten mellan kärna och skal som tidigare nämnts. För samtliga numeriska lösningar gällde att anpassningen enligt Cranks modeller passade datan bättre än den numeriska lösningen i COMSOL, vilket skulle kunna förklaras med att diffusionen av modellsubstanserna i PLGA inte betedde sig på samma sätt i CS-kapslarna som i MS-kapslarna, utan att n-hexadekan möjligtvis mjukgjorde polymeren.

Justerade värden på K_2 samt D för TIPS-antracen för att få en numerisk lösning i COMSOL som bättre passade den experimentella datan visas i figur 4.9. Värdena som ändrats och

hur de skiljs från tidigare visas i tabell 4.4 tillsammans med värden på RSS. De ändrade värdena visar en anpassning som har lägre värde på RSS jämfört med de icke-modifierade vilket indikerar en bättre anpassning. Efter justeringen anpassade Cranks modell med tillsatt burst fortfarande bättre än den numeriska lösningen i COMSOL med modifierade värden.



Figur 4.9: numeriska lösningar framtagna med COMSOL där K_2 har modifierats för att bättre passa den experimentella datan.

Tabell 4.4: I följande tabell redovisas de diffusionskoefficienter- och fördelningskonstant värden som använts i medföljande figur. RSS-värden har utgått från jämförelsen mellan experimentell data och frisättningsprofilen i COMSOL.

| Figur | $D \cdot 10^{17}$ (m ² /s) | K_2 | RSS |
|-------|---------------------------------------|-------|--------|
| 4.8a | 8,17 | 1 | 0,053 |
| 4.9a | 8,17 | 18 | 0,014 |
| 4.8b | 1,04 | 481 | 0,465 |
| 4.9b | 1,04 | 175 | 0,1220 |
| 4.8c | 0,19 | 169 | 0,867 |
| 4.9c | 340 | 80 | 0,0038 |

5. Slutsatser

Syftet med projektet var att undersöka morfologins effekt på frisättningen samt hur väl diffusionsbaserad frisättning av CS-morfologin kunde modelleras matematiskt från experimentell data. Målet var att säkerställa korrelationen mellan experimentell frisättningsdata och fysikaliska diffusionsmodeller genom parametervariation i form av modellsubstanser av varierande grad hydrofobicitet och kemisk struktur. Resultatet indikerar att det finns en påverkan av såväl morfologin som modellsubstansernas hydrofobicitet på frisättningen. Trenden av ökad förskjutning av modellsubstans mot kärnan med ökad hydrofobicitet observerades kontinuerligt i projektet oberoende av mätmetod. Hydrofobiciteten samt morfologierna påverkade dessutom frisättningshastigheten där frisättningen skedde långsammare med ökad hydrofobicitet samt för CS gentemot MS-kapslar bortsett från det avvikande resultatet för CS med TIPS-antracen.

Frisättningsdatan från TIPS-antracen kan noteras ha högst osäkerhet. Detta beror på att ett nytt frisättningsmedium gjordes med anledning av att TIPS-antracen är mer hydrofobt och inte uppvisade samma egenskaper som pyren och di-tert-butyropyren vid metoderna som initialt var tänkta att användas.

De numeriska lösningarna som togs fram med COMSOL stämmer olika väl överens med de experimentella datapunkterna beroende på modellsubstans. Med tanke på att den stämmer relativt bra för CS med pyren, även innan modifiering av jämviktsplatån, är det möjligt att den uppmätta datan som modellen använder har osäkerheter som gör att den inte alltid stämmer överens med all experimentell data.

I projektet låg fokus på att analysera mikroinkapsling av olika modellsubstanser och skillnaderna mellan att göra detta med CS-kapslar och MS-kapslar. Av den anledningen användes enbart en polymer. Därför skulle det förslagsvis kunna undersökas fler mikrokapselsystem där andra polymerer används. Dessutom behövde vikthalten av TIPS-antracen i MS-kapslarna minskas till 0,05 vikt% vilket gör det intressant att se om en högre vikthalt kan åstadkommas med en annan polymer. Gällande polymerer skulle det också kunna vara intressant att öka förhållandet mellan polymer och olja för att få tjockare skal på CS-kapslarna och se hur frisättningshastigheten beror av skaltjocklek. Även andra oljor som kärnor skulle kunna undersökas med tanke på att det upptäcktes att TIPS-antracen hade tendens att bilda kristaller vid 1,2 vikt%.

Ytterligare en parameter som är relevant att undersöka är temperaturen. Mätningar under glastemperaturen, exempelvis rumstemperatur som var tänkt att mätas på men inte utfördes på grund av andra prioriteringar, skulle vara intressanta att undersöka. Då ett annat frisättningsmedium användes för frisättning med TIPS-antracen kan det också vara av intresse att hitta ett frisättningsmedium som fungerar för alla modellsubstanserna för att göra en mer korrekt jämförelse.

Litteraturförteckning

- [1] M. Andersson Trojer, L. Nordstierna, J. Bergek, H. Blanck, K. Holmberg och M. Nydén, "Use of microcapsules as controlled release devices for coatings", *Advances in Colloid and Interface Science*, årg. 222, s. 18–43, 2015, Reinhard Miller, Honorary Issue.
- [2] "Biocider", i *Nationalencyklopedin*. Tillgänglig: <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/biocider> (hämtad 2023-02-21).
- [3] Europaparlamentet. "Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 528/2012 om tillhandahållande på marknaden och användning av biocidprodukter". (22 maj 2012), Tillgänglig: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:167:0001:0123:sv:PDF> (hämtad 2023-02-21).
- [4] G. Eriksson, "Microencapsulation of actives for the healthcare of tomorrow", examensarb., Chalmers tekniska högskola, Tillämpad Kemi, 2018.
- [5] RISE. "Inkapslad biocidcocktail för minimal giftpåverkan". (2018), Tillgänglig: <https://www.ri.se/sv/vad-vi-gor/projekt/inkapslad-biocidcocktail-for-minimal-giftpaverkan> (hämtad 2023-01-27).
- [6] COMSOL. "About COMSOL", Tillgänglig: <https://www.comsol.com/company> (hämtad 2023-01-31).
- [7] L. Evenäs, "Handledarmöte", Samtal, 24 jan. 2023.
- [8] W. Björkman, M. Fuhrman, A. Källberg, E. Nero, S. Ohlsson och T. Saad, "Frisättning från mikrosfärer", Chalmers tekniska högskola, Tillämpad Kemi, Kandidatuppsats, febr. 2022.
- [9] M. Andersson Trojer, L. Nordstierna, M. Nordin, M. Nydén och K. Holmberg, "Encapsulation of actives for sustained release", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, årg. 15, s. 17727–17741, 41 2013.
- [10] A. Loxley och B. Vincent, "Preparation of Poly(methylmethacrylate) Microcapsules with Liquid Cores", *Journal of Colloid and Interface Science*, årg. 208, nr 1, s. 49–62, 1998.
- [11] V. Eriksson, "Core-shell particles based on biopolymers and bioactive fatty acids", Chalmers Tekniska Högskola, Examensarbete, 2019.
- [12] J. Bergek, "Evaluation of Biocide Release from Modified Microcapsules", Doktorsavhandling, Chalmers tekniska högskola, 2017.
- [13] N. P. Barry och B. Therrien, "Chapter 13 - Pyrene: The Guest of Honor", i *Organic Nanoreactors*, S. Sadjadi, utg., Boston: Academic Press, 2016, s. 421–461, ISBN: 978-0-12-801713-5.
- [14] F. P. Schwarz och S. P. Wasik, "Fluorescence measurements of benzene, naphthalene, anthracene, pyrene, fluoranthene, and benzo[e]pyrene in water", *Analytical Chemistry*, årg. 48, nr 3, s. 524–528, 1976.

- [15] T. H. El-Assaad, K. N. Parida, M. F. Cesario och D. V. McGrath, "Sterically driven metal-free oxidation of 2,7-di-tert-butylpyrene", *Green Chem.*, årg. 22, s. 5966–5971, 18 2020.
- [16] J. Wang och Q. Miao, "A Tetraazapentacene–Pyrene Belt: Toward Synthesis of N-Doped Zigzag Carbon Nanobelts", *Organic Letters*, årg. 21, nr 24, s. 10 120–10 124, 2019.
- [17] V. Eriksson, "Handledarmöte", Samtal, 31 mars 2023.
- [18] Sigma-Aldrich. "9,10-Bis[(triisopropylsilyl)ethynyl]anthracene", Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/en/product/aldrich/731439> (hämtad 2023-04-03).
- [19] R. R. Parkhurst och T. M. Swager, "Synthesis and Optical Properties of Phenylene-Containing Oligoacenes", *Journal of the American Chemical Society*, årg. 134, nr 37, s. 15 351–15 356, 2012.
- [20] C. E. Rapier, K. J. Shea och A. P. Lee, "Investigating PLGA microparticle swelling behavior reveals an interplay of expansive intermolecular forces", *Scientific reports*, årg. 11, nr 1, s. 14 512, 2021. Tillgänglig: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34267274/> (hämtad 2023-01-24).
- [21] K. Park, A. Otte, F. Sharifi, J. Garner, S. Skidmore, H. Park, Y. K. Jhon, B. Qin och Y. Wang, "Potential Roles of the Glass Transition Temperature of PLGA Microparticles in Drug Release Kinetics", *Molecular Pharmaceutics*, årg. 18, nr 1, s. 18–32, 2021.
- [22] M. L. Hallensleben, "Polyvinyl Compounds, Others", i *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd, 2000, kap. 1, ISBN: 9783527306732. (hämtad 2023-02-03).
- [23] V. Eriksson, "Sustained and triggered release by microencapsulation", Chalmers Tekniska Högskola, Licentiatuppsats, 2021, s. 19.
- [24] M. Rossberg, W. Lendle, G. Pfeleiderer, A. Tögel, E.-L. Dreher, E. Langer, H. Rassaerts, P. Kleinschmidt, H. Strack, R. Cook, U. Beck, K.-A. Lipper, T. R. Torkelson, E. Löser, K. K. Beutel och T. Mann, "Chlorinated Hydrocarbons", i *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd, 2006, ISBN: 9783527306732.
- [25] Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. "Dichlormethan". (5 maj 2023), Tillgänglig: <https://gestis.dguv.de/dataname=012630> (hämtad 2023-05-10).
- [26] Sigma-Aldrich. "Brij® L23", Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/en/product/sigma/16005> (hämtad 2023-02-03).
- [27] Sigma-Aldrich. "Brij® L4", Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/en/product/sial/235989> (hämtad 2023-03-10).
- [28] Sigma-Aldrich. "Brij® S10", Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/en/product/aldrich/388890> (hämtad 2023-04-03).

- [29] Sigma-Aldrich. "SP Brij® S2 MBAL", Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/en/product/aldrich/16006> (hämtad 2023-04-03).
- [30] Sigma-Aldrich. "Brij® C10", Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/en/product/aldrich/388858> (hämtad 2023-04-06).
- [31] Sigma-Aldrich. "Triton™ X-100", Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/en/product/sial/x100> (hämtad 2023-04-03).
- [32] Y. Zheng, M. Zheng, Z. Ma, B. Xin, R. Guo och X. Xu, "8 - Sugar Fatty Acid Esters", i *Polar Lipids: Biology, Chemistry, and Technology*, M. U. Ahmad och X. Xu, utg., Elsevier, 2015, s. 215–243, ISBN: 978-1-63067-044-3.
- [33] K. Holmberg, *Yt- och kolloidkemi*. Göteborg: Chalmers, 2007.
- [34] E. M. Tavera, S. B. Kadali, H. G. Bagaria, A. W. Liu och M. S. Wong, "Experimental and modeling analysis of diffusive release from single-shell microcapsules", *AIChE Journal*, årg. 55, nr 11, s. 2950–2965, 2009.
- [35] J. Crank, *The Mathematics of Diffusion* (Oxford science publications). Clarendon Press, 1979, ISBN: 9780198534112.
- [36] D. Harvey, "Spectroscopic Methods", i *Modern Analytical Chemistry*. McGraw-Hill Companies, 2000, kap. 10, s. 384–428, ISBN: 0–07–237547–7.
- [37] K. Packer och C. Rees, "Pulsed NMR studies of restricted diffusion. I. Droplet size distributions in emulsions", *Journal of Colloid and Interface Science*, årg. 40, nr 2, s. 206–218, 1972.
- [38] ImageJ. "ImageJ basics", Tillgänglig: <https://imagej.net/learn/#what-is-imagej> (hämtad 2023-01-31).
- [39] T. Archdeacon, *Correlation and Regression Analysis: A Historian's Guide*. University of Wisconsin Press, 1994, ISBN: 9780299136543.
- [40] M. Calderón-Oliver och E. Ponce-Alquicira, "The Role of Microencapsulation in Food Application", *Molecules*, årg. 27, nr 5, s. 1449, 2022.
- [41] P. Dadgostar, "Antimicrobial Resistance: Implications and Costs", *Infection and Drug Resistance*, årg. 12, s. 3903–3910, 2019.
- [42] European Federation for Transport and Environment. "What is the impact of shipping on climate change?", Tillgänglig: <https://www.transportenvironment.org/challenges/ships/greenhouse-gases/> (hämtad 2023-01-27).
- [43] ECHA. "Dichloromethane". (18 jan. 2023), Tillgänglig: <https://echa.europa.eu/sv/brief-profile/-/briefprofile/100.000.763> (hämtad 2023-01-26).
- [44] ECHA. "Chloroform". (5 nov. 2022), Tillgänglig: <https://echa.europa.eu/sv/brief-profile/-/briefprofile/100.000.603> (hämtad 2023-03-09).

- [45] National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 11006, Hexadecane". (23 jan. 2023), Tillgänglig: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hexadecane> (hämtad 2023-01-26).
- [46] S. Mao, Y. Shi, L. Li, J. Xu, A. Schaper och T. Kissel, "Effects of process and formulation parameters on characteristics and internal morphology of poly(d,l-lactide-co-glycolide) microspheres formed by the solvent evaporation method", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, årg. 68, nr 2, s. 214–223, 2008.
- [47] Merck Life Science AB. "Säkerhetsdatablad Brij® L23". (27 sept. 2022), Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/sv/sds/sial/p1254> (hämtad 2023-01-31).
- [48] Merck Life Science AB. "Säkerhetsdatablad Brij® L4". (28 mars 2022), Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/sv/sds/sial/235989> (hämtad 2023-03-10).
- [49] Merck Life Science AB. "Säkerhetsdatablad Brij® S10". (21 febr. 2023), Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/sv/sds/aldrich/388890> (hämtad 2023-04-06).
- [50] Merck Life Science AB. "Säkerhetsdatablad SP Brij® S2 MBAL". (21 febr. 2023), Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/sv/sds/aldrich/16006> (hämtad 2023-04-06).
- [51] Merck Life Science AB. "Säkerhetsdatablad Brij® C10". (1 mars 2023), Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/sv/sds/aldrich/388858> (hämtad 2023-04-06).
- [52] Merck Life Science AB. "Säkerhetsdatablad Triton™ X-100". (29 mars 2023), Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/sv/sds/sial/x100> (hämtad 2023-04-06).
- [53] ECHA. "Acetone". (21 jan. 2023), Tillgänglig: <https://echa.europa.eu/sv/brief-profile/-/briefprofile/100.000.602> (hämtad 2023-01-26).
- [54] Merck Life Science AB. "Säkerhetsdatablad". (1 febr. 2022), Tillgänglig: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/sv/sds/aldrich/731439> (hämtad 2023-01-27).
- [55] National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound LCSS for CID 31423, Pyrene". (1 febr. 2022), Tillgänglig: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyrene#datasheet=LCSS> (hämtad 2023-01-27).
- [56] BLD Pharmatech Ltd. "2,7-Di-tert-butylpyrene, 97%", Tillgänglig: <https://www.bldpharm.com/products/24300-91-2.html> (hämtad 2023-01-27).
- [57] ECHA. "Acetone – Environmental fate & pathways", Tillgänglig: <https://echa.europa.eu/sv/registration-dossier/-/registered-dossier/15460/5/3/1> (hämtad 2023-01-27).

A. Samhälleliga och etiska aspekter

Antimikrobiella substanser kan exempelvis användas i sårvårdsprodukter, båtbottn- och husfasadsfärg samt i livsmedel [2], [40]. Eftersom mikrokapslarna kan ge en kontrollerad samt fördröjd frisättning av de antimikrobiella substanserna kan egenskaper av dessa förlängas och mängden som används reduceras. Detta kan medföra en minskning av ineffektiv användning och därigenom utsläpp av miljöfarliga substanser. Dessutom kan det leda till en minskad utbredning av antimikrobiell resistens vilket i sin tur kan förhindra allvarlig sjukdom, ökade vårdkostnader och förhöjd läkemedelsanvändning [41].

Gällande båtbottnfärg kan användning av biocider inneslutna i mikrokapslar leda till en effektivare och mer långlivad förhindring av biofouling vilket följaktligen kan minska bränslekonsumtion och därmed utsläpp av förorenande ämnen [1]. På så sätt kan sjöfartens bidrag till den globala uppvärmingen minskas [42]. Därtill, i livsmedel kan en kontrollerad och långsam frisättning av konserveringsmedel leda till en effektivare påverkan och därmed längre hållbarhet i till exempel mejeriprodukter och kött. Det kan också leda till att maskera eventuell smak som konserveringsmedlet medför. På så sätt kan matsvinn minskas [40]. Med dessa tre möjliga användningsområden för mikrokapslar i åtanke kan det här kandidatarbetets studerade forskningsområde bidra till en i framtiden förbättring av hälsa, ekologisk hållbarhet samt samhällsekonomi.

Uppskalning av produktionen av mikrokapslar kan däremot innebära stora kostnader. Detta beror på att flera av kemikalierna som används, exempelvis PLGA, är dyra redan i små mängder som krävs för laborativt arbete. För att tillämpningar av mikroinkapsling ska kunna göras storskaligt och samtidigt vara ekonomiskt hållbart är det viktigt att hitta billigare alternativ till de använda kemikalierna eller billigare framställningsmetoder av de som användes. Visserligen kan de extra kostnaderna sättas i relation till mervärdet som skapas av potentiella applikationer.

Vidare kommer det laborativa arbetet att medföra användning av kemikalier vilka är olika riskfyllda att begagna. Diklormetan, som används som lösningsmedel vid formuleringen av mikrokapslarna, klassas som misstänkt cancerogen och hormonstörande, samt är irriterande mot hud och ögon vid kontakt. Utöver detta kan diklormetan orsaka dåsighet vid inhalation [43]. Av dessa anledningar används diklormetan med varsamhet i dragskåp. Likt diklormetan är kloroform, som används vid uppvägning av TIPS-antracen till kalibreringskurvorna, också en misstänkt cancerogen och hormonstörande. Därmed används och avdunstar även kloroform i dragskåp [44].

Vidare används n-hexadekan som kan vara dödlig vid förtäring om den kommer in i andningsorganen [45]. Övriga kemikalier som används anses inte vara lika riskfyllda. PLGA är en biologiskt nedbrytbar och biokompatibel plast som dessutom kan göras biobaserad. Det gör PLGA fördelaktig ur såväl ett miljöperspektiv som vid hälsoapplikationer [46]. Vidare anses inga av de använda tensiderna vara bioackumulerande, långlivat eller toxisk i halter av 0,1 % eller högre [47]–[52]. Däremot är samtliga märkta som ögonirriterande, hudirriterande och skadlig vid förtäring.

Ytterligare ett ämne som används är aceton, som klassas som brandfarlig och därutöver kan vara irriterande mot ögon och hud samt vid inhalation orsaka dåsigheit och yrsel [53]. Irriterande mot ögon, hud samt eventuellt andningsvägar är även TIPS-antracen, pyren och di-tert-butylpyren där den sistnämnda också är skadlig om den sväljs [54]–[56]. Därmed bör dessa ämnen hanteras med försiktighet i dragskåp. Vidare är varken aceton eller TIPS-antracen bioackumulerande, långlivade eller toxiska [54], [57] medan pyren är mycket toxiskt för vattenlevande organismer [55] vilket innebär att utsläpp i avlopp undviks.

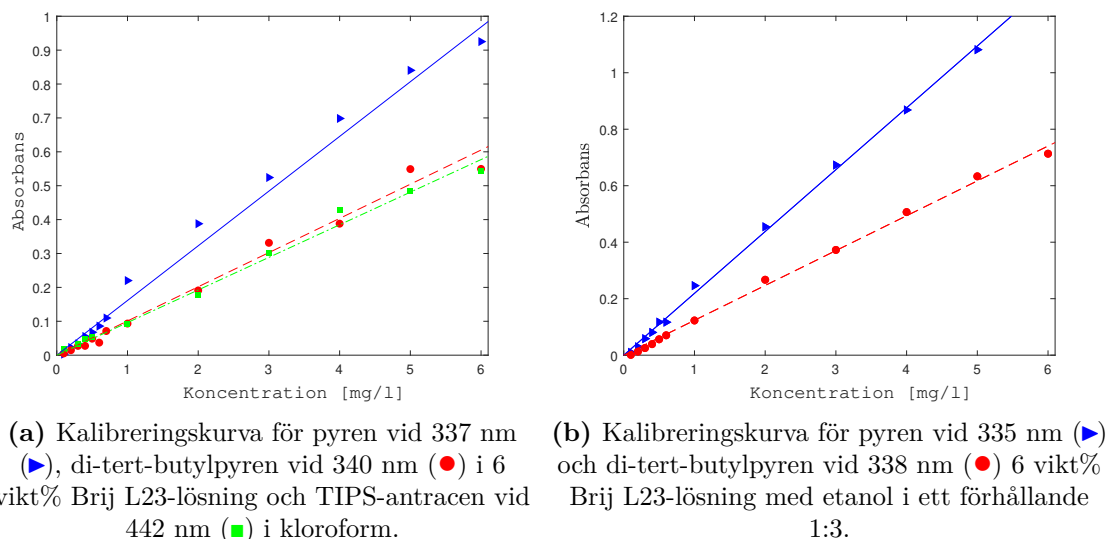
B. Kalibreringskurvor och beräkningar

B.1 Kalibreringskurvor

Figur B.1 visar kalibreringskurvorna som konstruerades för pyren, di-tert-butylpyren samt TIPS-antracen. I kalibreringskurvorna är den uppmätta absorbansen på lösningar med koncentration 0,1-0,6 mg/l och 1-6 mg/l plottade mot koncentrationen. Linjärregressioner anpassades utefter de plottade punkterna på formen

$$y = ax \quad (\text{B.1})$$

där y motsvarar absorbans, a är riktningskoefficienten och x koncentration. Samtliga ekvationer till linjärregressionerna ses i figur B.1 samt sammanfattas i tabell B.1.



Figur B.1: (a) Kalibreringskurvor för pyren och di-tert-butyl-pyren i 6 vikt% Brij L23-lösning samt för TIPS-antracen i kloroform och (b) 6 vikt% Brij L23-lösning med etanol i förhållandet 1:3.

Tabell B.1: Kalibreringskurvornas ekvationer erhållna med linjärregression för samtliga modellsubstanser.

| Lösningsmedium | Modellsubstans | Ekvation | Våglängd (nm) |
|---------------------------|--------------------|--------------|---------------|
| Brij L23 6 vikt% | Pyren | $y=0,1614x$ | 337 |
| Brij L23 och etanol (1:3) | Pyren | $y=0,2189x$ | 335 |
| Brij L23 6 vikt% | Di-tert-butylpyren | $y=0,1008x$ | 340 |
| Brij L23 och etanol (1:3) | Di-tert-butylpyren | $y=0,1234x$ | 338 |
| Kloroform | TIPS-antracen | $y=0,09618x$ | 442 |

B.2 Beräknad mängd mikrokapselsuspension i frisättningsbad

För att beräkna den volym mikrokapselsuspension som ska överföras till olika typer av frisättningsbad användes kalibreringskurvor framtagna på formeln i ekvation B.1 för respektive modellsubstans, se tabell B.1. Med ekvationen erhållen för givet frisättningsmedium och modellsubstans sattes absorbansen till 1 för att beräkna motsvarande koncentration modellsubstans i frisättningsbadet vid frisättnings slut, vilken benämns x_{end} .

Stamlösningarna för respektive modellsubstans som bereddes hade vardera en koncentration, c_{stam} som beräknas genom

$$c_{\text{stam}} = \frac{m_{\text{modellsubstans}}}{V_{\text{lösningsmedel}}} \quad (\text{B.2})$$

där $m_{\text{modellsubstans}}$ är massan modellsubstans och $V_{\text{lösningsmedel}}$ är volymen lösningemedel som användes till stamlösningen. Således kan koncentrationen av den aktiva modellsubstansen i mikrokapselsuspensionen, c_{susp} , beräknas genom

$$c_{\text{susp}} = \frac{c_{\text{stam}} \cdot V_{\text{stam}}}{V_{\text{susp}}} \quad (\text{B.3})$$

där V_{stam} är volymen stamlösning som används vid formuleringen och V_{susp} är den slutliga volymen av mikrokapselsuspension. Med denna erhållna koncentration kan volymen av mikrokapselsuspensionen som tillförs frisättningsbadet beräknas enligt

$$V_{\text{susp till frisättningsbad}} = \frac{V_{\text{frisättningsbad}} \cdot x_{\text{end}}}{c_{\text{susp}}} \quad (\text{B.4})$$

där $V_{\text{frisättningsbad}}$ är volymen frisättningsbad som väljs.

Tabell B.2 visar uppsättningen av volym mellan frisättningsbad och mikrokapselsuspension för de frisättningsstudier som gjordes från formuleringarna angivna i tabell 3.2. Formuleringen av mikrosfärer och core-shell i detta fall utgår från att volymen i mikrokapselsuspensionen maximalt är 5 ml. Således är den maximala volym erhållen mikrokapselsuspensionen begränsat till denna volym.

B. Kalibreringskurvor och beräkningar

Tabell B.2: Volym av frisättningsmedium, $V_{\text{frisättningsbad}}$, samt överförd volym mikrokapselsuspension, V_{susp} till frisättningsbad, vid de olika frisättningsstudierna för MS och CS.

| Frisättningsstudie | $V_{\text{frisättningsbad}}$ (ml) | V_{susp} till frisättningsbad (ml) |
|---------------------------|-----------------------------------|---|
| MS Pyren 1,2 | 40 | 0,56 |
| CS Pyren 1,0 | 35 | 4,10 |
| MS Di-tert-butylpyren 1,2 | 46 | 2 |
| CS Di-tert-butylpyren 1,0 | 78 | 4 |
| MS TIPS-antracen 1,2 | 46 | 1,15 |
| MS TIPS-antracen 0,05 | 16 | 5 |
| CS TIPS-antracen 0,58 | 25 | 4 |

C. Tensidblandningar

Tabell C.1 sammanfattar de tensidblandningar som undersöktes i projektet där ingående tensider och viktprocent specificeras. I figur C.1 visas bilder på samtliga tensidblandningar. För de tensidblandningar som uppvisade en transparens undersöktes lösligheten av TIPS-antracen för att hitta ett lämpligt frisättningsmedium till frisättningsstudierna då denna modellsustans visade låg löslighet i det frisättningsmedium som användes till pyren och di-tert-butylpyren.

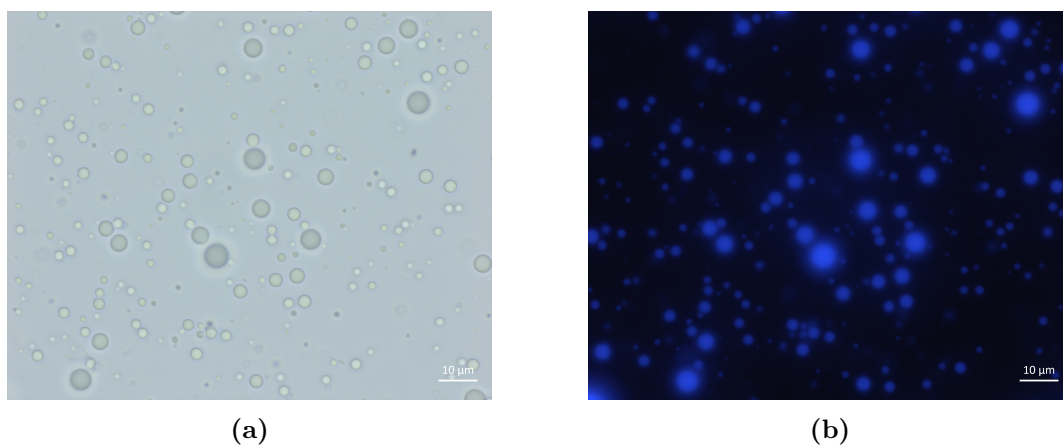
Tabell C.1: Tensidblandningar som undersöktes som möjligt frisättningsmedium till frisättningsstudier med TIPS-antracen som modellsustans. Samtliga är lösta i MilliQ-vatten.

| Tensidblandning | Ingående tensider | Viktprocent |
|-----------------|-------------------------------|-------------|
| T1 | Brij L23/Brij L4 | 3/3 |
| T2 | Brij L23/Brij L4 | 3/3,5 |
| T3 | Brij L23/Brij L4 | 3/4 |
| T4 | Brij L23/Brij L4 | 3/6 |
| T5 | Brij L23/Brij L4 | 1/2 |
| T6 | Brij L23/Brij L4 | 6/6 |
| T7 | Brij L23/Brij S10 | 3/3 |
| T8 | Brij L23/Brij S10 | 6/1 |
| T9 | Brij L23/Brij L4/Triton X-100 | 2/2/2 |
| T10 | Triton X-100 | 1 |
| T11 | Triton X-100 | 3 |
| T12 | Triton X-100 | 6 |
| T13 | Triton X-100 | 15 |
| T14 | Triton X-100/Brij L4 | 3/3 |
| T15 | Triton X-100/Brij L4 | 4/2 |
| T16 | Brij S10 | 0,87 |
| T17 | Brij S10/Brij S2 | 1,6/0,27 |
| T18 | Brij L23/Brij C10 | 3/3 |
| T19 | Brij L23/Brij C10 | 2/4 |

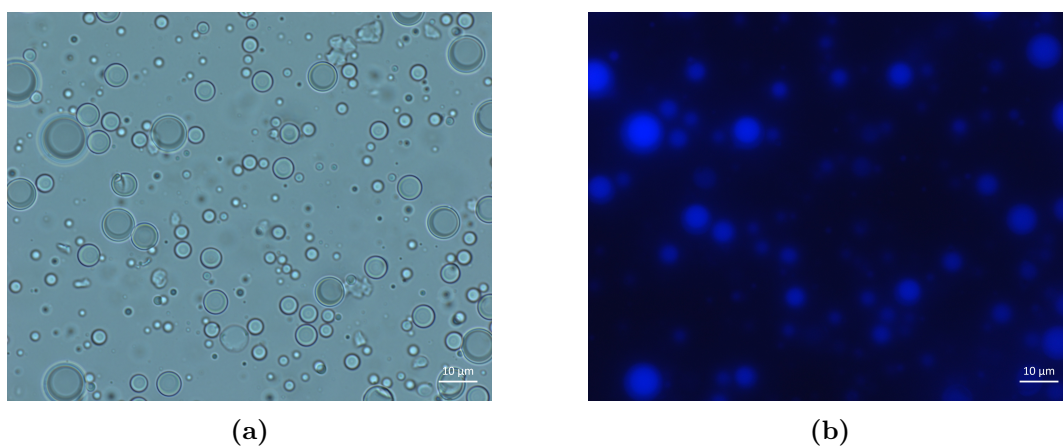
D. Mikroskopibilder

Nedan visas ett urval av de mikroskopibilder som togs på de formuleringar som tillverkades under projektets gång. Bilderna är tagna i Bright-Field (BF) och Fluorescence (FL) för samtliga formuleringar. När TIPS-antracen användes som modellsubstans togs bilderna även i polariserat ljus för att undersöka eventuellt bildande av kristaller.

D.1 Pyren

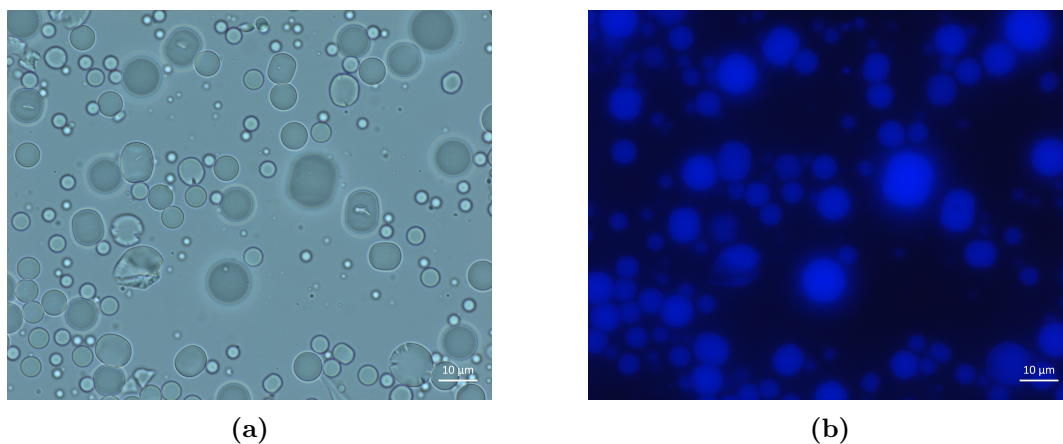


Figur D.1: Mikrosfärer med 1,2 vikt% pyren i BF (a) och FL (b).

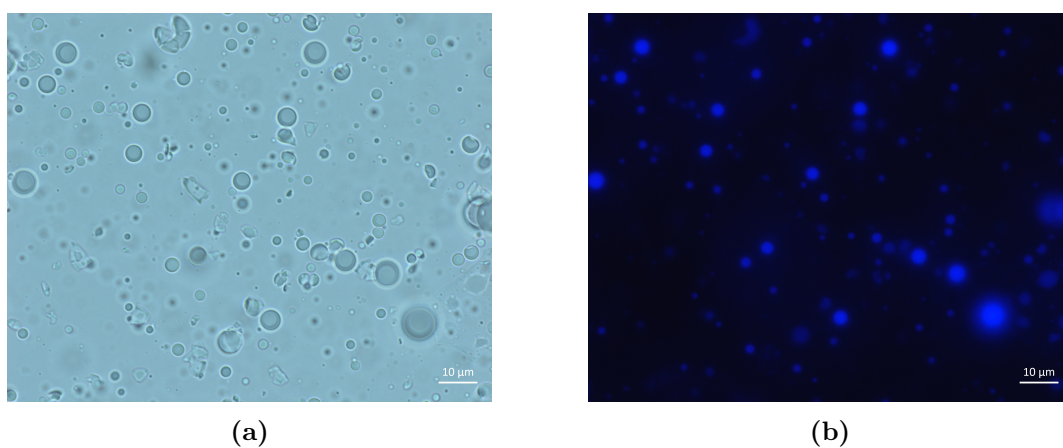


Figur D.2: Core-shell-mikrokapslar med 1,0 vikt% pyren i BF (a) och FL (b) .

D.2 Di-tert-butylpyren

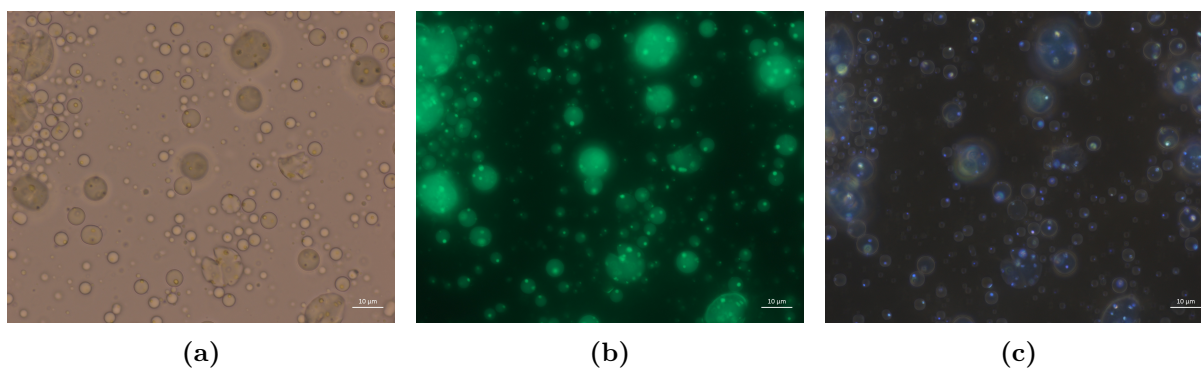


Figur D.3: Mikrosfärer med 1,2 vikt% di-tert-butylpyren i BF (a) och FL (b).



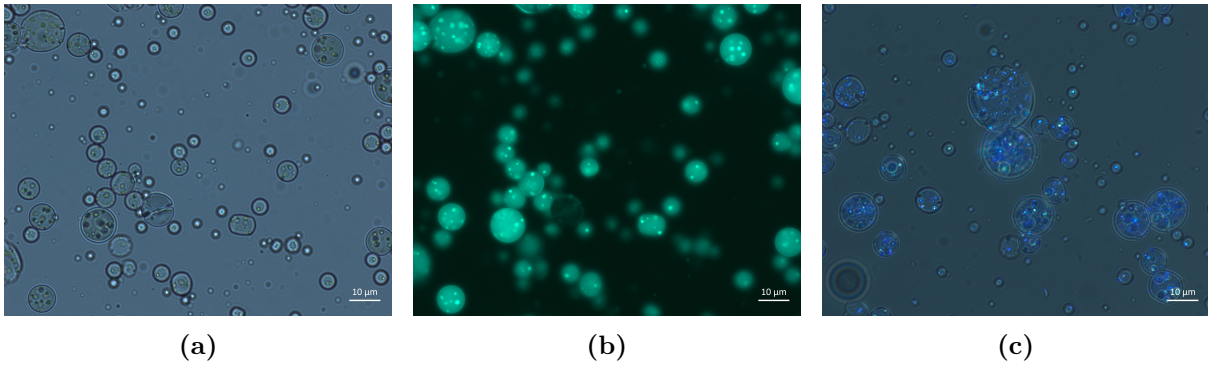
Figur D.4: Core-shell-mikrokapslar med 1,0 vikt% di-tert-butylpyren i BF (a) och FL (b).

D.3 TIPS-antracen

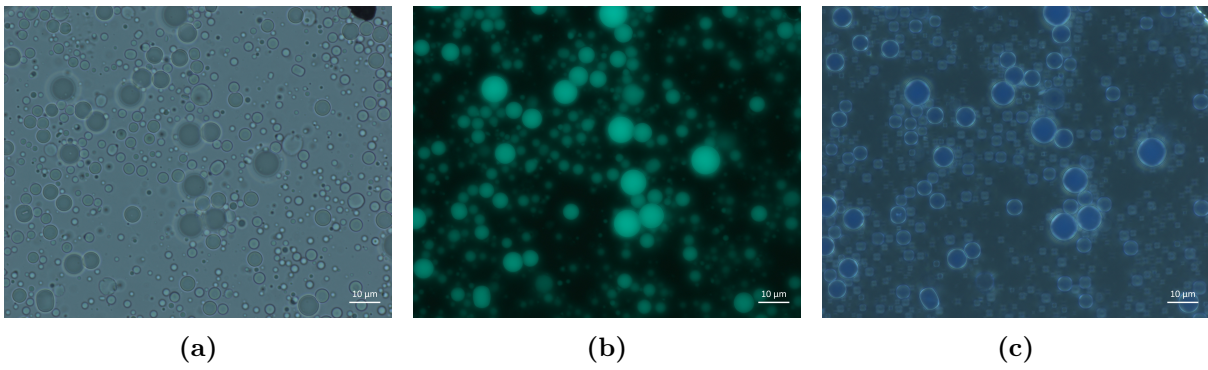


Figur D.5: Mikrosfärer med 1,2 vikt% TIPS-antracen i BF (a), FL (b) och polariserat ljus (c).

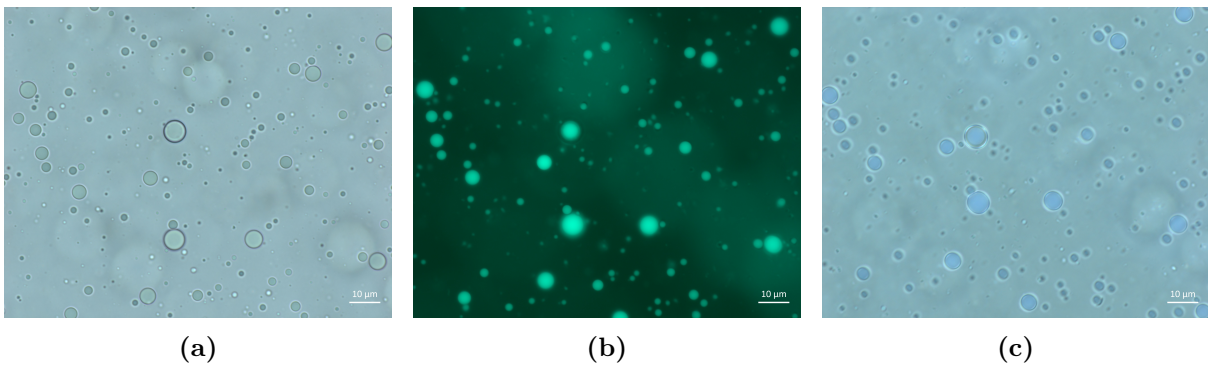
D. Mikroskopibilder



Figur D.6: Mikrosfärer med 0,58 vikt% TIPS-antracenen i BF (a), FL (b) och polariserat ljus (c).



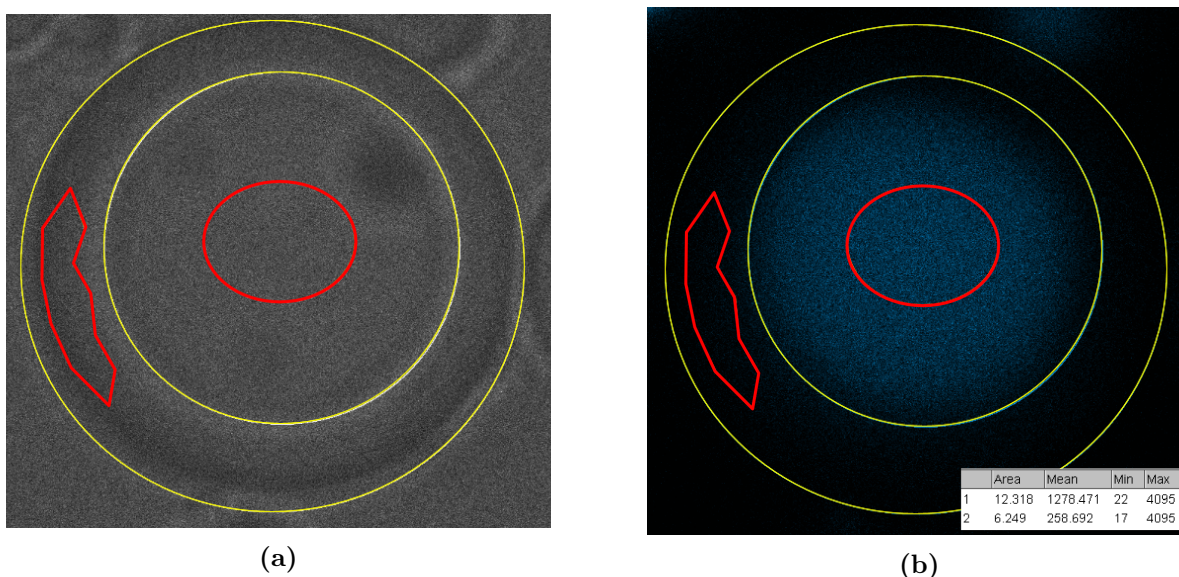
Figur D.7: Mikrosfärer med 0,05 vikt% TIPS-antracenen i BF (a), FL (b) och polariserat ljus (c).



Figur D.8: Core-shell-mikrokapslar med 0,58 vikt% TIPS-antracenen i BF (a), FL (b) och polariserat ljus (c).

E. Konfokalmikroskopi och ImageJ

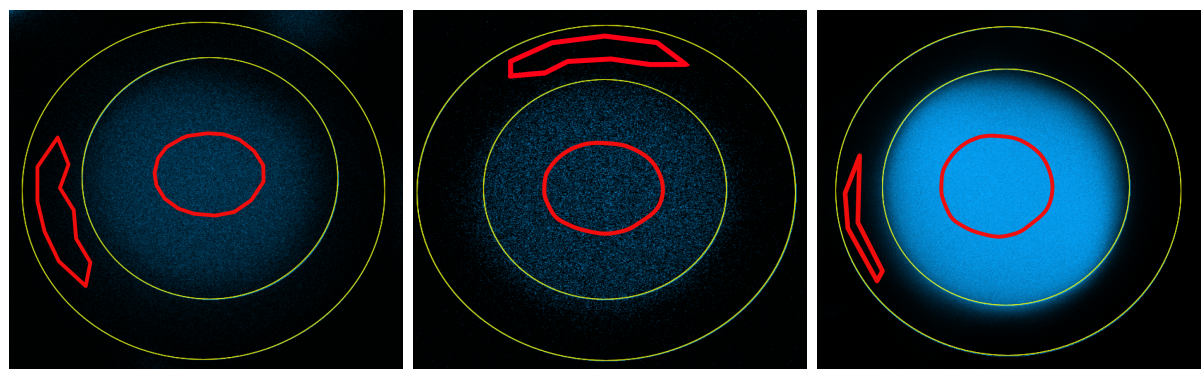
Figur E.1 visar ett exempel med en inzoomning över en core-shell-kapsel med pyren. Denna togs med konfokalmikroskop och analyserades med ImageJ för att ta fram en fördelningskoefficient mellan kärna och skal. Med ImageJ ritades geometriska former där en medelintensitet av fluorescensen inuti de röda beräknades. Samma procedur genomfördes på samtliga formuleringar med core-shell-kapslar där värden på fördelningskonstanten mellan skal och kärna, K_1 , visas i tabell E.1 och tillhörande kapslar i figur E.2.



Figur E.1: Inzoomning av core-shell med pyren som modellsubstans i BF (a) och i FL (b) taget med konfokalmikroskop. Tabellen i nedre högra hörnet (b) visar värdena för de rödmarkerade areorna. Området med högst medelintensitet (mean value) är markeringen i kärnan.

Tabell E.1: Fördelningskonstanter av modellsubstans mellan kärna och skal för core-shell-kapslar i konfokalmikroskop. Ett högre värde innebär högre koncentration av aktiv modellsubstans i kärnan.

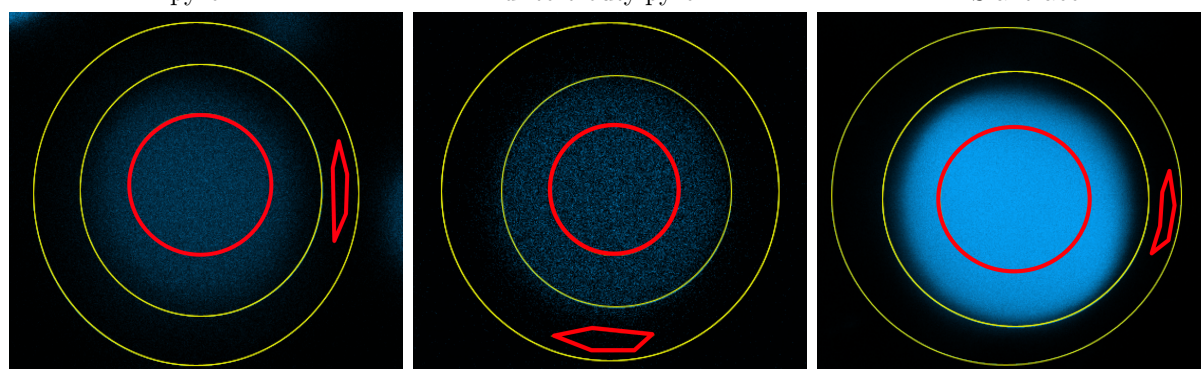
| Modellsubstans | K_1 | K_1 |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Figurer: E.2a, E.2b och E.2c | Figurer: E.2d, E.2e och E.2f |
| Pyren | 4,94 | 3,71 |
| Di-tert-butylpyren | 6,44 | 4,20 |
| TIPS-antracen | 10,9 | 12,5 |



(a) Core-shell med 1,0 vikt% pyren.

(b) Core-shell med 1,0 vikt% di-tert-butylpyren.

(c) Core-shell med 0,58 vikt% TIPS-antracen.



(d) Core-shell med 1,0 vikt% pyren.

(e) Core-shell med 1,0 vikt% di-tert-butylpyren.

(f) Core-shell med 0,58 vikt% TIPS-antracen.

Figur E.2: Core-shell-kapslar för pyren (a och d), di-tert-butylpyren (b och e) och TIPS-antracen (c och f) i konfokalmikroskop med inzoomning över en kapsel för att illustrera fördelning av modells substans mellan skal och kärna.

F. MATLAB-kod

Main_CODE.m

Huvudkoden som producerar frisättningsplottar, storleksfördelningar och skriver ut värden på diffusionskoefficienter och fördelningskonstanter som beräknas från anpassningen med Cranks modell. Koden producerar figurerna 4.5 och 4.2.

```
1 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% KANDIDATARBETE 2023 - MAIN KOD %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
2
3
4 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% OBS! %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
5 % Inget behöver ändras i koden förutom excel-dokument som ska avläsas
   och sheets som står i matriserna, som vilken typ av aktivsubstans som
   man vill testa!
6 % Därav om man vill testa en ny aktiv substans med ny vikts % eller
   liknande måste man även ändra i funktionen Aktivsubstans_DATA_GEN, lä
   gg
7 % in densitet m.m. på den nya aktiva substansen som ska testas!! Annars
   äre ba att runa och låta MATLAB lösa restish!!
8 % Viktigt att man även observerar att denna är specifik för våran
   kandidat 2023 --->
9 % Vad som menas är att: I funktionen Frisättningsplot.m ber vi MATLAB
   avläsa specifika datablad, där vi endast antecknat tider, absorbanser
   m.m.! Denna behöver förstås inte följas!
10 % Det är okej att använda samma mall, men se till att ändra på vart
    MATLAB avläser om ni lagt in filer i andra datablad än i vårt fall!
11
12 tic
13
14 clear
15 clc
16
17 %%% Excel-dokument som avläses ...
18
19 % Frisättningsdata:
20 table_37 = 'Frisättningsdata.xlsx'; % Frisättningsdata!
21 MS_batch_sheets = ["MS Pyren 1,2" "MS Di-tert-butylpyren 1,2" "MS TIPS-
   antracen 1,2" "MS TIPS-antracen 0,05"]; % Respektive relevanta data
   sheets för mikrosfärer
22 CS_batch_sheets = ["CS Pyren 1,0" "CS Di-tert-butylpyren 1,0" "CS TIPS-
   antracen 0,58"]; % Respektive relevanta data sheets för core-shell
23
24 % Storleksfördelning:
25 table_storleksfordeln = 'Storleksfördelning.xlsx'; % Storleksfördelning
26 MS_batch_P = ["MS pyren 1.2wt" "MS ditert 1.2wt" "MS TIPS 1,2wt" "5"]; %
   Respektive relevanta data sheets för mikrosfärer
27 CS_batch_P = ["CS pyren 1wt" "CS ditert 1wt" "CS TIPS 0.58wt"]; %
   Respektive relevanta data sheets för core-shell
28
29 %-----
30
31 %%% Variabeln P som bestämmer vad som ska köras i koden:
```

F. MATLAB-kod

```
32
33 % P = 0; % Plottar frisättningsdata för Mikrosfärer och Core-shell, anvä
      nds för att veta vilka datapunkter som kanske ska "ignoreras" i
      modelleringen
34
35 % P = 1; % Plottar frisättningsdata för Mikrosfärer och Core-shell, samt
      anpassningsdata för denna kurva, och ger samtliga konstanter för
      denna!
36
37 P = 1;
38
39 %-----
40
41 %% Variabel för plott av sannolikhetstäthetsfunktionen för storleksfö
      rdelning
42
43 % PlottaSannolikhfunkt = 1 % Plottar för sannolikhetsfunktionerna i
      storleksfördelningen för respektive frisättningsstudie
44
45 PlottaSannolikhfunkt = 1;
46
47 %-----
48
49 %%% Data ligger alltid i följande ordning, färgordning och indexering:
50
51 % (1) Pyren
52 % (2) Di-tert-butylpyren
53 % (3) TIPS-antracen
54
55 ColorsToChoose = {'b>', 'ro', 'g square', 'k diamond'}; % Färger väljs fr
      ån detta när plot utförs, följer samma ordning som den ordning
      MS_batch_sheets och CS_batch_sheets ovan kommer inom!!
56
57 %
      -----
58
59 if P == 0
60
61
62 % Mikrosfärer
63
64 figure
65 for i=1:length(MS_batch_sheets)
66
67     [t_MS,frac_MS,Abs_MS] = Frisattningsplot(table_37,MS_batch_sheets(i)
68         );
69
70     % Skapa plotten
71     semilogx(t_MS/3600,frac_MS,ColorsToChoose{i},'MarkerFaceColor',
72         ColorsToChoose{i}(1),'MarkerSize',4,'DisplayName',MS_batch_sheets
73         (i))
74
75     hold on
76
77     % Axlar och titel
```

```

75     box on
76     grid on
77     xlabel('Tid [h]', 'Interpreter', 'LaTeX', 'FontSize', 14)
78     ylabel('$m(t)/m_{\mathrm{tot}}$', 'Interpreter', 'LaTeX', 'FontSize',
79           ,14)
80     axis([10^-4 10^4 0 1])
81     h1= legend('Location', 'NorthWest');
82     set(h1, 'Interpreter', 'latex');
83     set(h1, 'FontSize', 10);
84 end
85 %-----
86
87 % Core-shells:
88
89 figure
90 for i=1:length(CS_batch_sheets)
91
92     [t_CS, fraq_CS, Abs_CS] = Frisattningsplot(table_37, CS_batch_sheets(i)
93         );
94
95     % Skapa plotten
96     semilogx(t_CS/3600, fraq_CS, ColorsToChoose{i}, 'MarkerFaceColor',
97         ColorsToChoose{i}(1), 'MarkerSize', 4, 'DisplayName', CS_batch_sheets
98         (i))
99     hold on
100
101     % Axlar och titel
102     box on
103     grid on
104     xlabel('Tid [h]', 'Interpreter', 'LaTeX', 'FontSize', 14)
105     ylabel('$m(t)/m_{\mathrm{tot}}$', 'Interpreter', 'LaTeX', 'FontSize',
106           ,14)
107     axis([10^-4 10^4 0 1])
108     h1= legend('Location', 'NorthWest');
109     set(h1, 'Interpreter', 'latex');
110     set(h1, 'FontSize', 10);
111 end
112 %
113 -----
114 elseif P == 1
115
116     % Radien ska vara kring 5 mikrometer, därav väljs min och max till:
117     Minarea = 0.5^2*pi;
118     Maxarea = 12^2*pi;
119
120     % Spara data: Relevanta värden på storleksfördelning!
121     % Värden i ordning: mu, sigma, x1_x2, dm, dsigma
122     MS_batch_storlekvalues = zeros(length(MS_batch_P), 6);
123     CS_batch_storlekvalues = zeros(length(CS_batch_P), 6);

```

```

124
125
126 %% Plott av sannolikhetsfunktioner, fördelning av storlek i log-skala!
127
128
129 % Mikrosfärer:
130
131 figure
132 for i = 1:length(MS_batch_P)
133
134     [parmhat(1), parmhat(2), x1_x2, pCI(1), pCI(2), r, func, x, y_valv
        , ub] = Size_distribution(table_storleksfordeln,MS_batch_P(i),
            Minarea,Maxarea);
135     MS = [parmhat(1) parmhat(2) x1_x2 pCI(1) pCI(2)];
136     for j=1:length(MS)
137         MS_batch_storlekvalues(i,j) = MS(j);
138     end
139
140     if PlottaSannolikhfunkt == 1
141         plot(r,func,ColorsToChoose{i}(1),'HandleVisibility','off');
142         hold on
143         plot(x,y_valv,ColorsToChoose{i},'MarkerFaceColor',ColorsToChoose{i}
            }(1),'MarkerSize',4,'DisplayName',MS_batch_sheets(i));
144         axis([0 ub 0 max(func)*1.5]) %Adjust axis for relevant radius and
            probability density.
145         xlabel('Radie (µm)','FontSize',14,'FontName','Century')
146         ylabel('Sannolikhetstäthet','FontSize',14,'FontName','Century')
147         axis([0 6 0 1.15])
148         h1= legend('Location','northeast');
149         set(h1,'Interpreter','latex');
150         set(h1,'FontSize',10);
151     end
152 end
153
154
155 %-----
156
157
158 % Core-shells:
159
160 figure
161 for i = 1:length(CS_batch_P)
162
163     [parmhat(1), parmhat(2), x1_x2, pCI(1), pCI(2), r, func, x, y_valv
        , ub] = Size_distribution(table_storleksfordeln,CS_batch_P(i),
            Minarea,Maxarea);
164     CS = [parmhat(1) parmhat(2) x1_x2 pCI(1) pCI(2)];
165     for j=1:length(CS)
166         CS_batch_storlekvalues(i,j) = CS(j);
167     end
168
169     if PlottaSannolikhfunkt == 1
170         plot(r,func,ColorsToChoose{i}(1),'HandleVisibility','off');
171         hold on
172         plot(x,y_valv,ColorsToChoose{i},'MarkerFaceColor',ColorsToChoose{i}
            }(1),'MarkerSize',4,'DisplayName',CS_batch_sheets(i));

```

F. MATLAB-kod

```

173     axis([0 ub 0 max(func)*1.5]) %Adjust axis for relevant radius and
174         probability density.
175     xlabel('Radie (µm)', 'FontSize',14, 'FontName', 'Century')
176     ylabel('Sannolikhetstäthet', 'FontSize',14, 'FontName', 'Century')
177     axis([0 6 0 1.15])
178     %     h1= legend('Location', 'northeast');
179     %     set(h1, 'Interpreter', 'latex');
180     %     set(h1, 'FontSize',10);
181     end
182
183 end
184
185
186 %-----
187
188
189 %%% Plot av frisättningsdata för respektive studie!
190
191
192 % Spara data: (mikrosfärer) D och K
193 D_MS_values = zeros(1,length(MS_batch_sheets));
194 K_MS_values = zeros(1,length(MS_batch_sheets));
195
196 % Spara data: (Core-shells) D och K
197 D_CS_values = zeros(1,length(CS_batch_sheets));
198 K_CS_values = zeros(1,length(CS_batch_sheets));
199
200 % Mikrosfärer:
201
202 % Spara data: Volymer
203 V_frisbad_MS_calc = zeros(1,length(MS_batch_sheets));
204 Vsphere_MS_calc = zeros(1,length(MS_batch_sheets));
205
206 % Spara data: Fördelning (en viss osäkerhet kring beräknat D och K värde
207     )
208 D_MS_plusmin = zeros(1,length(MS_batch_sheets));
209 K_MS_plusmin = zeros(1,length(MS_batch_sheets));
210
211 figure
212 for i=1:length(MS_batch_sheets)
213
214     % Hämtar data ur tabell och sheet som betecknats i första stycket i
215         koden! (Line 12)
216     [t_MS,fracq_MS,Abs_MS,V_frisbad_MS,V_susp_MS,W_proc] =
217         Frisattningsplot(table_37,MS_batch_sheets(i));
218
219     %     t_datapunkt_MS(i,:) = t_MS;
220     %     y_datapunkt_MS(i,:) = fracq_MS;
221
222     % Om några värden överstiger 1 (fysikaliskt orimligt!), ska allt
223         normaliseras!!
224     if max(fracq_MS) > 1
225         fracq_MS = fracq_MS/max(fracq_MS);
226     end

```

F. MATLAB-kod

```

224
225 % Sink: (Det omgivande medium, i detta fall frisättningsbadet)
226 V_frisbad_MS_calc(i) = V_frisbad_MS;
227 Vsink_MS = V_frisbad_MS/1000;
228
229 % Sphere: (Förstås mikrosfärerna i det omgivande medium)
230 % Observera att siffran 5 i Vsphere_MS kommer ifrån att vi antar att
      vattenfasen som tillsats alltid varit 5 ml!!
231
232 % Hämta nu data från Aktivsubstans_DATA_GEN för den aktiva
      substansen som det gäller för!!
233 Vsphere_MS = (V_susp_MS/5)*Aktivsubstans_DATA_GEN(MS_batch_sheets(i)
      ,W_proc);
234 Vsphere_MS_calc(i) = Vsphere_MS;
235
236
237
238 %%% Hitta D och K!
239
240 % Metoden kräver första gissning på D och K:
241 D = 1e-3; % Oftast en bra första gissning
242 K_s = (1/mean(fraq_MS(end-1:end))-1)*Vsink_MS/Vsphere_MS;
243
244 y0 = 0;
245 tol = 1e-3;
246
247 Storlek_MS = MS_batch_storlekvalues(i,:);
248 M_MS = Storlek_MS(1);
249 S_MS = Storlek_MS(2);
250 x1_MS = Storlek_MS(3);
251 x2_MS = Storlek_MS(4);
252
253
254 %%% Definiera funktion frisättning burst + diffusion:
255
256 %A(1): fraktion burstfrisättning
257 %A(2): diffusionskoeff.
258 %A(3): fördelningskoeff.
259
260 fun_MS =@(A)A(1)*Crank_partition_logn_weight_r3(t_MS(end)+1e4,y0,
      M_MS,A(2),tol,S_MS,x1_MS,x2_MS,Vsphere_MS,Vsink_MS,A(3))+(1-A(1))
      .*Crank_partition_logn_weight_r3(t_MS,y0,M_MS,A(2),tol,S_MS,x1_MS
      ,x2_MS,Vsphere_MS,Vsink_MS,A(3))-fracq_MS;
261
262
263 x01_MS = [0.4 D K_s];
264
265 lb1 = [0 1e-7 1];
266
267 ub1 = [0.9 1e-1 20000];
268
269 [xsol1_MS,~,residual1,~,~,~,jacobian1] = lsqnonlin(fun_MS,x01_MS,lb1
      ,ub1);
270
271 D_MS_values(i) = xsol1_MS(2);
272 K_MS_values(i) = xsol1_MS(3);

```

```

273
274 CI1_MS=nlparci(xsol1_MS,residual1,'jacobian',jacobian1);
275
276 D_MS_plusmin(i) = CI1_MS(2,2)-xsol1_MS(2);
277 K_MS_plusmin(i) = CI1_MS(3,2)-xsol1_MS(3);
278
279 tmod1 = logspace(log10(t_MS(1)),log10(t_MS(end)),100)';
280 tmod2 = logspace(log10(t_MS(1)/10),log10(t_MS(1)),100)';
281 tmod3 = logspace(log10(t_MS(end)),log10(t_MS(end)*100),100)';
282
283 K =@(A)Crank_partition_logn_weight_r3(t_MS(end)+1e4,y0,M_MS,A(2),tol
    ,S_MS,x1_MS,x2_MS,Vsphere_MS,Vsink_MS,A(3))./t_MS(1);
284 ysol=@(tmod,A)A(1).*(1-heaviside(tmod-t_MS(1))).*K(A).*tmod+A(1).*
    heaviside(tmod-t_MS(1)).*t_MS(1).*K(A)+(1-A(1)).*
    Crank_partition_logn_weight_r3(tmod,y0,M_MS,A(2),tol,S_MS,x1_MS,
    x2_MS,Vsphere_MS,Vsink_MS,A(3));
285
286 % t = logspace(-2,4,100);
287 % frac_c_MS = Crank_partition_logn_weight_r3(t,y0,M_MS,D_MS,tol,S_MS
    ,x1_MS,x2_MS,Vsphere_MS,Vsink_MS,K_MS);
288
289 % Mikrosfärer
290 semilogx(t_MS/3600,fracq_MS,ColorsToChoose{i},'MarkerFaceColor',
    ColorsToChoose{i}(1),'MarkerSize',4,'DisplayName',MS_batch_sheets
    (i))
291 hold on
292 %semilogx(t,frac_c_MS,ColorsToChoose{i}(1),'HandleVisibility','off')
293 semilogx(tmod1/3600,ysol(tmod1,xsol1_MS),ColorsToChoose{i}(1),'
    HandleVisibility','off');
294 semilogx(tmod2/3600,ysol(tmod2,xsol1_MS),ColorsToChoose{i}(1),'
    HandleVisibility','off','LineStyle','--');
295 semilogx(tmod3/3600,ysol(tmod3,xsol1_MS),ColorsToChoose{i}(1),'
    HandleVisibility','off','LineStyle','--');
296
297 box on
298 grid on
299 xlabel('Tid [h]','FontSize',14,'FontName','Century')
300 ylabel('Frisatt fraktion','FontSize',14,'FontName','Century')
301 axis([10^-4 10^4 0 1])
302 % h1= legend('Location','NorthWest');
303 % set(h1,'Interpreter','latex');
304 % set(h1,'FontSize',10);
305
306 RSS_MS(i) = residualsquare(ysol(tmod1,xsol1_MS),tmod1,t_MS,fracq_MS);
307
308 end
309
310 hold off
311
312 figure
313
314 % Core-shell:
315
316
317 % Spara data: Volymer
318 V_frisbad_CS_calc = zeros(1,length(CS_batch_sheets));

```

F. MATLAB-kod

```

319 Vsphere_CS_calc = zeros(1,length(CS_batch_sheets));
320
321 % Spara data: Fördelning (en viss osäkerhet kring beräknat D och K värde
    )
322 D_CS_plusmin = zeros(1,length(CS_batch_sheets));
323 K_CS_plusmin = zeros(1,length(CS_batch_sheets));
324
325 for i=1:length(CS_batch_sheets)
326
327     % Hämtar data ur tabell och sheet som betecknats i första stycket i
        koden! (Line 12)
328     [t_CS,frac_CS,Abs_CS,V_frisbad_CS,V_susp_CS,W_proc] =
        Frisättningsplot(table_37,CS_batch_sheets(i));
329
330     % Om några värden överstiger 1 (fysikaliskt orimligt!), ska allt
        normaliseras!!
331     if max(frac_CS) > 1
332         frac_CS = frac_CS/max(frac_CS);
333     end
334
335
336     V_frisbad_CS_calc(i) = V_frisbad_CS;
337
338     % Sink: (Det omgivande medium, i detta fall frisättningsbadet)
339     Vsink_CS = V_frisbad_CS/1000;
340
341     % Sphere: (Förstås Core-shells i det omgivande medium)
342     % Observera att siffran 5 i Vsphere_CS kommer ifrån att vi antar att
        vattenfasen som tillsats alltid varit 5 ml!!
343
344     % Hämta nu data från Aktivsubstans_DATA_GEN för den aktiva
        substansen som det gäller för!!
345     Vsphere_CS = (V_susp_CS/5)*Aktivsubstans_DATA_GEN(CS_batch_sheets(i)
        ,W_proc); %%% Ändra till i sen!
346     Vsphere_CS_calc(i) = Vsphere_CS;
347
348     %%% Hitta D och K!
349
350     % Metoden kräver första gissning på D och K:
351     D = 1e-3; % Oftast en bra första gissning
352     K_s = (1/mean(frac_CS(end-1:end))-1)*Vsink_CS/Vsphere_CS;
353     y0 = 0;
354     tol = 1e-3;
355
356     Storlek_CS = CS_batch_storlekvalues(i,:); %%% Ändra till i sen!
357     M_CS = Storlek_CS(1);
358     S_CS = Storlek_CS(2);
359     x1_CS = Storlek_CS(3);
360     x2_CS = Storlek_CS(4);
361
362     %%% Definiera funktion frisättning burst + diffusion:
363
364     %A(1): fraktion burstfrisättning
365     %A(2): diffusionskoeff.
366     %A(3): fördelningskoeff.
367

```

```

368 fun_CS =@(A)A(1)*Crank_partition_logn_weight_r3(t_CS(end)+1e4,y0,
      M_CS,A(2),tol,S_CS,x1_CS,x2_CS,Vsphere_CS,Vsink_CS,A(3))+(1-A(1))
      .*Crank_partition_logn_weight_r3(t_CS,y0,M_CS,A(2),tol,S_CS,x1_CS
      ,x2_CS,Vsphere_CS,Vsink_CS,A(3))-frac_CS;
369
370
371 x01_CS = [0.4 D K_s];
372
373 lb1 = [0 1e-7 1];
374
375 ub1 = [0.9 1e-1 20000];
376
377 [xsol1_CS,~,residual1,~,~,~,jacobian1] = lsqnonlin(fun_CS,x01_CS,lb1
      ,ub1);
378
379 D_CS_values(i) = xsol1_CS(2);
380 K_CS_values(i) = xsol1_CS(3);
381
382 CI1_CS=nlparci(xsol1_CS,residual1,'jacobian',jacobian1);
383
384
385 D_CS_plusmin(i) = CI1_CS(2,2)-xsol1_CS(2);
386 K_CS_plusmin(i) = CI1_CS(3,2)-xsol1_CS(3);
387
388 tmod1 = logspace(log10(t_CS(1)),log10(t_CS(end)),100)';
389 tmod2 = logspace(log10(t_CS(1)/10),log10(t_CS(1)),100)';
390 tmod3 = logspace(log10(t_CS(end)),log10(t_CS(end)*100),100)';
391
392 K =@(A)Crank_partition_logn_weight_r3(t_CS(end)+1e4,y0,M_CS,A(2),tol
      ,S_CS,x1_CS,x2_CS,Vsphere_CS,Vsink_CS,A(3))./t_CS(1);
393 ysol=@(tmod,A)A(1).*(1-heaviside(tmod-t_CS(1))).*K(A).*tmod+A(1).*
      heaviside(tmod-t_CS(1)).*t_CS(1).*K(A)+(1-A(1)).*
      Crank_partition_logn_weight_r3(tmod,y0,M_CS,A(2),tol,S_CS,x1_CS,
      x2_CS,Vsphere_CS,Vsink_CS,A(3));
394
395
396 % fun_CS =@(A)Crank_partition_logn_weight_r3(t_CS,y0,M_CS,A(1),tol,
      S_CS,x1_CS,x2_CS,Vsphere_CS,Vsink_CS,A(2))-frac_CS;
397 %
398 % x01_CS = [D K_CS];
399 %
400 % lb1 = [1e-10 1e-5];
401 %
402 % ub1 = [1e10 1e10];
403
404 % [xsol1,~,residual1,~,~,~,jacobian1] = lsqnonlin(fun,x01,lb1,ub1);
405
406
407 % D_CS = xsol1_CS(1);
408 % K_CS = xsol1_CS(2);
409
410 % t = logspace(-2,4,100);
411 % frac_c_CS = Crank_partition_logn_weight_r3(t,y0,M_CS,D_CS,tol,S_CS
      ,x1_CS,x2_CS,Vsphere_CS,Vsink_CS,K_CS);
412
413 semilogx(t_CS/3600,frac_CS,ColorsToChoose{i},'MarkerFaceColor',

```

F. MATLAB-kod

```

        ColorsToChoose{i}(1), 'DisplayName', CS_batch_sheets(i))
414 hold on
415 %semilogx(t,frac_c_CS,ColorsToChoose{i}(1),'HandleVisibility','off')
416 semilogx(tmod1/3600,ysol(tmod1,xsol1_CS),ColorsToChoose{i}(1),'
        HandleVisibility','off');
417 semilogx(tmod2/3600,ysol(tmod2,xsol1_CS),ColorsToChoose{i}(1),'
        HandleVisibility','off','LineStyle','--');
418 semilogx(tmod3/3600,ysol(tmod3,xsol1_CS),ColorsToChoose{i}(1),'
        HandleVisibility','off','LineStyle','--');
419
420 box on
421 grid on
422 xlabel('Tid [h]','FontSize',14,'FontName','Century')
423 ylabel('Frisatt fraktion','FontSize',14,'FontName','Century')
424 axis([10^-4 10^4 0 1])
425 % h1= legend('Location','NorthWest');
426 % set(h1,'Interpreter','latex');
427 % set(h1,'FontSize',10);
428
429 RSS_CS(i) = residualsquare(ysol(tmod1,xsol1_CS),tmod1,t_CS,frac_CS);
430 end
431
432
433 %%% Illustrera data i tabell ...
434
435 %-----
436
437 % Fixa variabelnamn i tabeller: Går i ordning från mikrosfärer till core
    -shells i ordningen pyren, ditert och TIPS!
438 Variablenames={};
439 J = 0;
440 for v=1:length(MS_batch_sheets)+length(CS_batch_sheets)
441
442     if v<=length(MS_batch_sheets)
443         Variablenames{v} = MS_batch_sheets{v};
444     else
445         J = J+1;
446         Variablenames{v} = CS_batch_sheets{J};
447     end
448 end
449
450
451 % Frisättningsdata D och K:
452 Tabell_fridata = array2table([D_MS_values*10^-12 D_CS_values*10^-12;
    D_MS_plusmin*10^-12 D_CS_plusmin*10^-12; K_MS_values K_CS_values;
    K_MS_plusmin K_CS_plusmin],'Variablenames',Variablenames, 'RowNames'
    ,{'D-values in m^2/s','D_plusmin','K-values','K_plusmin'})
453
454 %-----
455
456 % Storleksfördelning:
457 mu_value = [MS_batch_storlekvalues(:,1)' CS_batch_storlekvalues(:,1)'];
458 sigma_value = [MS_batch_storlekvalues(:,2)' CS_batch_storlekvalues(:,2)
    '];
459 dmu = [MS_batch_storlekvalues(:,5)' CS_batch_storlekvalues(:,5)'];
460 dsigma = [MS_batch_storlekvalues(:,6)' CS_batch_storlekvalues(:,6)'];

```

```
461 Storlek_values = [mu_value; sigma_value; dm; dsigma];
462
463 Tabell_storlek = array2table(Storlek_values, 'Variablenames',
    Variablenames, 'RowNames', {'mu [ $\mu$ ]', 'sigma [ $\mu$ ]', 'dm [ $\mu$ ]', 'dsigma
    [ $\mu$ ]'})
464
465
466 %-----
467
468
469 end
470
471 toc
```

Aktivsubstans_DATA_GEN.m

Koden beräknar fysikalisk data för de samtliga modellsubstanser pyren, di-tert-butylpyren och TIPS-antracenen. I koden behöver man endast ange vilken batch som använts och hur mycket vikts % den motsvarar. Denna data används sedan i Main_CODE.m för att plotta frisättningsdata.

```

1 function DATA = Aktivsubstans_DATA_GEN(BATCH,W_proc)
2
3 W = W_proc/100; % Få i decimal
4
5 %%% PLGA VOLYM: (skal)
6 PLGA_density = 1.53; % g/ml
7
8 MS_PLGA_mass_tot = 0.1; % g
9
10 MS_PLGA_volume_tot = MS_PLGA_mass_tot/PLGA_density; % ml
11
12 CS_PLGA_mass_tot = 0.075; % g
13
14 CS_PLGA_volume_tot = CS_PLGA_mass_tot/PLGA_density; % ml
15
16 %%% n-hexadekan volym (i kärnan)
17 nhexa_density = 0.77; % g/ml
18 CS_nhexa_mass_tot = 0.025; % g
19 CS_nhexa_volume_tot = CS_nhexa_mass_tot/nhexa_density; % ml
20
21 %%% Aktiva substanser densitet:
22 Pyren_density = 1.27; % g/ml
23 Ditert_density = 1.1; % g/ml
24 TIPS_density = 1.15; % g/ml
25
26 %%% Givet olika vikts % av samtliga substanser:
27
28 %%% Mikrosfär: (utgår ifrån vikts % av polymeren):
29 MS_pyren_mass = MS_PLGA_mass_tot*W;
30 MS_ditert_mass = MS_PLGA_mass_tot*W;
31 MS_TIPS_mass = MS_PLGA_mass_tot*W;
32
33 MS_pyren_volume = MS_pyren_mass / Pyren_density; % ml
34 MS_ditert_volume = MS_ditert_mass / Ditert_density; % ml
35 MS_TIPS_volume = MS_TIPS_mass / TIPS_density; % ml
36
37 %%% Core-shell: (utgår ifrån vikts % av oljan n-hexadekan):
38 CS_pyren_mass = CS_nhexa_mass_tot*W;
39 CS_ditert_mass = CS_nhexa_mass_tot*W;
40 CS_TIPS_mass = CS_nhexa_mass_tot*W;
41
42 CS_pyren_volume = CS_pyren_mass / Pyren_density; % ml
43 CS_ditert_volume = CS_ditert_mass / Ditert_density; % ml
44 CS_TIPS_volume = CS_TIPS_mass / TIPS_density;
45
46
47 %%% Volymerna på Mikrosfärer ges av:
48 MS_pyren_volume_tot = (MS_PLGA_volume_tot + MS_pyren_volume)/1000; % l

```

```

49 MS_ditert_volume_tot = (MS_PLGA_volume_tot + MS_ditert_volume)/1000; % 1
50 MS_tips_volume_tot = (MS_PLGA_volume_tot + MS_TIPS_volume)/1000; % 1
51
52 %%% Volymerna på Core-shell ges av:
53 CS_pyren_volume_tot = (CS_PLGA_volume_tot + CS_pyren_volume +
54   CS_nhexa_volume_tot)/1000; % 1
54 CS_ditert_volume_tot = (CS_PLGA_volume_tot + CS_ditert_volume +
55   CS_nhexa_volume_tot)/1000; % 1
55 CS_tips_volume_tot = (CS_PLGA_volume_tot + CS_TIPS_volume +
56   CS_nhexa_volume_tot)/1000; % 1
56
57 % Mikrosfärer:
58 if BATCH == "MS Pyren 1,2"
59     DATA = MS_pyren_volume_tot;
60
61 elseif BATCH == "MS Di-tert-butylpyren 1,2"
62     DATA = MS_ditert_volume_tot;
63
64 elseif BATCH == "MS TIPS-antracen 1,2" || BATCH == "MS TIPS-antracen
65   0,05"
66     DATA = MS_tips_volume_tot;
67
68 %Core-shell:
69 elseif BATCH == "CS Pyren 1,0"
70     DATA = CS_pyren_volume_tot;
71
72 elseif BATCH == "CS Di-tert-butylpyren 1,0"
73     DATA = CS_ditert_volume_tot;
74
75 elseif BATCH == "CS TIPS-antracen 0,58"
76     DATA = CS_tips_volume_tot;
77
78 end

```

Frisättningsplot.m

Koden används för att läsa in frisättningsdata i Main_CODE.m från en Excel-fil som innehåller samlad data från alla frisättningsstudier. Denna data är i specifika kolumner i Excel-filen som förvalts till att innehålla en specifik variabel. Exempelvis ligger samtliga tider i kolumn A och beräknad fraktion i kolumn D.

```

1 function [t, fraq,Abs,V_sink,V_sphere,W_proc] = Frisättningsplot(table,
2   sheet)
3 %%% Frisättningsplot - Byt ut Excel-filen för relevant frisättningsdata!
4 % Döp filerna enligt: Frisättningsdata_MS/CS_modellsubstans_temperatur
5 % MS = mikrosfär, CS = core-shell
6 % Modellsubstansen skrivs med gemener
7 % Temperaturen är antingen RT (rumstemperatur) eller 37 (37 grader
8   celcius)
9 % OBS: Viktprocenten Brij specificeras vid behov!
10
11 % frisattning = 'Frisättningsdata_MS_.....'; % Namn på filen som läses

```

```

    in
10
11
12 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Hämta data och definiera %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
13 frisattning = table;
14
15 t = rmmissing(readmatrix(frisattning,"Sheet",sheet,"Range",'A2:A16')
    *3600);          % Tidpunkter (s)
16 Abs = rmmissing(readmatrix(frisattning,"Sheet",sheet,"Range",'B2:B16'));
    % Absorbans vid en vald våglängd
17 C = rmmissing(readmatrix(frisattning,"Sheet",sheet,"Range",'C2:C16'));
    % Koncentration beräknad med kalibreringskurva (mg/L)
18 fraq = rmmissing(readmatrix(frisattning,"Sheet",sheet,"Range",'D2:D16'))
    ;          % m/mtot beräknad med kalibreringskurvor
19 V_sink = rmmissing(readmatrix(frisattning,"Sheet",sheet,"Range",'N2:N2')
    );
20 V_sphere = rmmissing(readmatrix(frisattning,"Sheet",sheet,"Range",'N3:N3
    '));
21 W_proc = rmmissing(readmatrix(frisattning,"Sheet",sheet,"Range",'N4:N4')
    );

```

Residualsquare.m

Koden beräknar ett värde på RSS enligt ekvation 3.2 och 3.3.

```

1 function RSS=residualsquare(y1,t1,t_datapunkt,y_datapunkt)
2
3 % Beräknar residuals sum of squares, RSS
4 % y1:          Comsols/Cranks frisatta fraktioner
5 % t1:          Tidsvektorn som hör till y1
6 % y_datapunkt  Experimentella datapunkter
7 % t_datapunkt:  Tiderna vid experimentella datapunkterna
8
9 RSS = 0;
10 for n = 1:length(y_datapunkt)
11     [~, ix] = min(abs(t1-t_datapunkt(n)));
12
13     if n==1
14         y_interpol = (t_datapunkt(n)-t1(ix))/(t1(ix+1)-t1(ix)) * (y1
            (ix+1)-y1(ix))+y1(ix);
15         sum = (y_interpol-y_datapunkt(n)).^2;
16         RSS = RSS + sum;
17     elseif n==length(y_datapunkt)
18         y_interpol = (t_datapunkt(n)-t1(ix))/(t1(ix)-t1(ix-1)) * (y1
            (ix)-y1(ix-1))+y1(ix-1);
19         sum = (y_interpol-y_datapunkt(n)).^2;
20         RSS = RSS + sum;
21     else
22         y_interpol = (t_datapunkt(n)-t1(ix-1))/(t1(ix+1)-t1(ix-1)) *
            (y1(ix+1)-y1(ix-1))+y1(ix-1);
23         sum = (y_interpol-y_datapunkt(n)).^2;
24         RSS = RSS + sum;
25     end

```

```

26     end
27 end

```

Size_distribution.m

Koden är skriven av Viktor Eriksson men kompletterats med kod mellan rad 9 och 14 samt 49 och 54. Koden används för att beräkna medelvärden och standardavvikelser till en log-normalfördelning, som används till Main_CODE.m.

```

1 function[mu, sigma, x1_x2, dm, dsigma, r, func, x,y_valv, ub] =
    Size_distribution(table, sheet, Minarea, Maxarea)
2
3 %clf
4 %Import ImageJ capsule areas as variable "area".
5
6 % Areor är i kolumn 2:
7 % Table är i form: table = readtable(Namexlsx);
8
9 area = rmmissing(readmatrix(table, "Sheet", sheet, "Range", 'B:B'));
10
11 % Endast areor inom ett rimligt intervall!
12 TooSmallArea = find(area<Minarea);
13 ToobigArea = find(area>Maxarea);
14 area([ToobigArea;TooSmallArea ]) = [];
15
16 radius=sqrt(area/pi); %Calculate radius from imported "area" variable
17 [parmhat,pCI]=lognfit(radius); %Lognormal fitting of the radii
18 step = 0.55; %Step size for the points in the histogram
19 lb = 0.1; %Lower boundary for the histogram. >0 to avoid noise
20 ub = 20; %Upper boundary for the histogram
21 [y,edges]=histcounts(radius,lb:step:ub); %Creating points for histogram
22 x=lb+step/2:step:ub-step/2; %Calculate the x-value for each data point
    in the histogram
23
24 r=linspace(0,ub,1000);
25 func=lognpdf(r,parmhat(1),parmhat(2));
26 y_valv = y/trapz(x,y);
27
28 % log_func=plot(r,func,'red'); hold on %Plot the fitted lognormal
    function
29 %
30 % data_points = plot(x,y/trapz(x,y),'redd'); %Plot the data points in
    the histogram
31
32 %Calculate mu and sigma parameters in the lognormal distribution
    function
33 %along with error.
34 mu = parmhat(1);
35 sigma = parmhat(2);
36 muCI = pCI(1,1);
37 sigmaCI = pCI(1,2);
38 dm = mu-muCI;
39 dsigma = sigma-sigmaCI;

```

F. MATLAB-kod

```
40
41 % disp(['mu = ', num2str(mu), ' +- ', num2str(dmu)])
42 % disp(['sigma = ', num2str(sigma) ' +- ', num2str(dsigma)])
43 %
44 % axis([0 ub 0 max(func)*1.5]) %Adjust axis for relevant radius and
    probability density.
45 % xlabel('Radius (µm)')
46 % ylabel('Probability density')
47
48 % Bestämmer integrationsgränserna:
49 Cutrule = 0.05;
50 Indx_cutrule = find(max(func)*Cutrule>func); % Om denna är under 5 %
    storleksfördelningens maxvärde, så erhålls index för denna
51 func_x1 = find(diff(Indx_cutrule)~=1); % Index upp till denna är under 5
    % av max
52 func_x2 = Indx_cutrule(func_x1+1); % Detta är detta index och över som
    har värden under 5 % av max
53
54 x1_x2 = [r(func_x1), r(func_x2)]; % x1 och x2 i koden!
55
56 % parmhat
```

Crank_partition_logn_weight_r3.m

Koden är skriven av Viktor Eriksson. Den returnerar en vektor som beskriver den frisatta fraktionen enligt ekvation 2.7 utifrån angivna parametrar som beskrivs mellan rad 5 och 12.

```
1 function y = Crank_partition_logn_weight_r3(x,y0,M,D,tol,S,x1,x2,Vsphere
    ,Vsink,K)
2
3 % By Crank + size distr. Corresponds to diffusion from sphere
4
5 t = x; % time vector
6 %y0 = baseline offset (0)
7 %M = sphere radius (from size distribution)
8 %D = diffusion coefficient µm2/s
9 %tol = truncation tolerance (1e-4)
10 %S = radius deviation (from size distribution)
11 %x1 = lower limit (size distribution) (µm)
12 %x2 = upper limit (size distribution) (µm)
13
14
15 alpha = Vsink/(Vsphere*K);
16
17 x0=pi;
18 fun=@(qn) 3*qn./(3+qn.^2.*alpha)-tan(qn);
19 q=zeros(5,1);
20
21 q(1)=fzero(fun,x0);
22 x0=2*pi;
23
24 k=2;
```

```

25 i=1;
26 while q(end)<500
27     qtemp=fzero(fun,x0);
28     if round(qtemp,3) > round(q(k-1),3) && qtemp>0 && abs(fun(qtemp))
        <0.1
29         q(k)=qtemp;
30         k=k+1;
31     end
32     x0=x0+0.1;
33     i=i+1;
34 end
35
36 n = 1;
37 yred = 0;
38 yrel = 1;
39
40 while yrel > tol
41     qtemp=fzero(fun,x0);
42     if round(qtemp,3) > round(q(k-1),3) && qtemp>0 && abs(fun(qtemp))
        <0.1
43         q(k)=qtemp;
44         k=k+1;
45     end
46     x0=x0+0.1;
47     i=i+1;
48     %-----
49     nt = length(t);
50     fRp2at = [];
51     for i=1:nt
52         ti = t(i);
53         fRp2ati = integral(@(Rp) 1./(9+9*alpha+(q(n).*alpha).^2).*exp((-D
            .*q(n)^2.*ti)./(Rp.^2)).*lognpdf(Rp,M,S).*Rp.^3,x1,x2,'AbsTol'
            ',tol/2)./integral(@(Rp)lognpdf(Rp,M,S).*Rp.^3,x1,x2,'AbsTol'
            ',tol/2));
54         fRp2at = [fRp2at fRp2ati];
55     end
56     fRp2a = fRp2at';
57     %-----
58     yn = fRp2a;
59     yred = yred + yn;
60     yrel = max(abs(yn./yred));
61
62     n = n + 1;
63 end
64
65 y = alpha./(1+alpha).*(1-6*alpha.*(alpha+1)*yred)+y0;

```

Example_variations_K_and_D.m

Koden producerar figur 2.4.

```

1 clear
2 clc

```

```
3
4 x=logspace(-2,4,100)';
5 y0 = 0;
6 M = 1;
7 tol = 1e-4;
8 S = 0.8;
9 x1 = 0.1;
10 x2 = 12;
11 Vsphere=9.1728e-06;
12 Vsink = 0.06;
13
14 %% Variation på K
15
16 D = 0.05;
17 K = [10^3 10^3.5 10^4 10^4.5 10^5];
18
19 figure(1)
20 for i=1:length(K)
21     y(i,:) = Crank_partition_logn_weight_r3(x,y0,M,D,tol,S,x1,x2,Vsphere
22         ,Vsink,K(i));
23
24     semilogx(x,y(i,:), 'black')
25     hold on
26 end
27 xlabel('Tid [h]', 'interpreter', 'latex', 'fontsize', 14)
28 ylabel('Frisatt fraktion', 'interpreter', 'latex', 'fontsize', 14)
29 axis([1e-2 1e4 0 1])
30
31 text(1000, 0.1, '\bf H"ogt K', 'Interpreter', 'latex', 'fontsize', 12)
32 text(60, 0.85, '\bf L\aa gt K', 'Interpreter', 'latex', 'fontsize', 12)
33
34 %% Variation på D
35
36 K = 1000;
37 D = [0.005 0.05 0.5 5 50];
38
39 figure(1)
40 for i=1:length(D)
41     y(i,:) = Crank_partition_logn_weight_r3(x,y0,M,D(i),tol,S,x1,x2,
42         Vsphere,Vsink,K);
43
44     semilogx(x,y(i,:), 'black')
45     hold on
46 end
47 xlabel('Tid [h]', 'interpreter', 'latex', 'fontsize', 14)
48 ylabel('Frisatt fraktion', 'interpreter', 'latex', 'fontsize', 14)
49 axis([1e-2 1e4 0 1])
50
51 text(500, 0.4, '\bf L\aa gt D', 'Interpreter', 'latex', 'fontsize', 12)
52 text(0.02, 0.8, '\bf H"ogt D', 'Interpreter', 'latex', 'fontsize', 12)
```

Example_burst_release.m

Koden producerar figur 2.5.

```

1  % Illustration av burst release
2
3  clear
4  clc
5
6  x=logspace(-3,4,100)';
7  y0 = 0;
8  M = 1;
9  tol = 1e-4;
10 S = 0.8;
11 x1 = 0.1;
12 x2 = 12;
13 Vsphere=9.1728e-06;
14 Vsink = 0.06;
15
16 D = 0.05;
17 K = 10^3.5;
18
19 a = 28;
20
21 f_diff = Crank_partition_logn_weight_r3(x(a:end),y0,M,D,tol,S,x1,x2,
22     Vsphere,Vsink,K);
23
24 k = f_diff(1)/0.01;
25
26 f_burst = k*x(1:a);
27
28 f_diff = f_diff - f_diff(1) + f_burst(a);
29
30 semilogx(x(1:a),f_burst,'black')
31 hold on
32 semilogx(x(a:end),ones(length(x(a:end)))*f_burst(end),'--black')
33 semilogx(x(a:end),f_diff,'black')
34
35 axis([0 10^4 0 1])
36
37 text(0.003, 0.08, '\bf Burst', 'Interpreter', 'latex', 'fontsize', 12)
38 text(1.2, 0.6, '\bf Diffusion', 'Interpreter', 'latex', 'fontsize', 12)
39
40 xlabel('Tid [h]', 'interpreter', 'latex', 'fontsize', 14)
41 ylabel('Frisatt fraktion', 'interpreter', 'latex', 'fontsize', 14)
42
43 set(gca, 'XTick', sort([x(a), get(gca, 'XTick')]), 'xticklabel', {'
44     10^{-2}', 't_b', '10^0', '10^2', '10^4'});

```

COMSOL_kand23.m

Koden är skriven av Viktor Eriksson med några modifikationer. Denna är kopplad till beräkningsprogrammet COMSOL som tar fram iterativa lösningar till diffusion ur en core-

shell-mikrokapsel.

```
1 %% Volymer
2 clear
3 clc
4 V_frisbad_MS = [46 46 46 16]; % Pyren ditert tips 1.2 tips 0.05
5 V_frisbad_CS = [35 78 25]; % Pyren ditert tips
6
7 Vsphere_MS = [0.007426 0.02658 0.01527 0.04578]; %ml
8 Vsphere_CS = [0.07842 0.06537 0.06203];
9
10
11 %% Parametrar pyren c/s
12 clc
13
14 substans = 'Pyren';
15 t_datapunkt = [0.015555556
16               0.075
17               0.111111111
18               0.254166667
19               0.436111111
20               0.816666667
21               2.016666667
22               4.016666667
23               7.633333333
24               30.36666667
25               53.000000
26               98.000000
27               243.083333
28               317.0833333]*3600;
29 y_datapunkt = [0.156459724
30               0.2240593
31               0.193590968
32               0.243494096
33               0.303795965
34               0.406133564
35               0.565059004
36               0.679143818
37               0.75592968
38               0.845142067
39               0.901106183
40               0.938159746
41               0.939138959
42               0.950492097];
43
44 D = 8.1658e-5; % Skal
45 K1 = 1/4.33; % Skal/kärna
46 K2 = 1/1; % Vattenfas/skal
47 %K2 = 1/18; %Justering av plåtå
48
49 mu=0.26143;
50 sigma=0.53731;
51
52 vol_sink = V_frisbad_CS(1); % ml
53 vol_sphere = Vsphere_CS(1);
54
```

```
55 fburst=0.1395;
56
57 %% Paramtrar ditert c/s
58 clc
59
60 substans = 'Di-tert-butylpyren';
61
62 % Core-shell
63 t_datapunkt = [0.015833333
64               0.047222222
65               0.121944444
66               0.206388889
67               0.410555556
68               0.795
69               2.081944444
70               4
71               7.732777778
72               22.55
73               53.83333333
74               95.9
75               190.65
76               238.6666667
77               311.8666667]*3600;
78
79 y_datapunkt = [0.029974619
80               0.066199645
81               0.144706499
82               0.190869918
83               0.277109585
84               0.334832365
85               0.417412517
86               0.482613768
87               0.519491736
88               0.562007029
89               0.683940257
90               0.728533957
91               0.787799883
92               0.76983637
93               0.772835351];
94
95 % Mikrosfär
96 % t_datapunkt = [0.017222
97 % 0.0444
98 % 0.122777
99 % 0.244166
100 % 0.42222
101 % 0.87222
102 % 2.0541
103 % 4.0430555
104 % 8.034166
105 % 26.25
106 % 47.88333
107 % 95.91666667
108 % 169.1
109 % 415.6833333]*3600;
110 %
```

```
111 % y_datapunkt = [0.01590795
112 % 0.02693656
113 % 0.06220328
114 % 0.091256802
115 % 0.138881072
116 % 0.209385007
117 % 0.299042408
118 % 0.384741262
119 % 0.497719668
120 % 0.662454232
121 % 0.712366346
122 % 0.784984784
123 % 0.774444546
124 % 0.776588239];
125
126 D=1.0395e-5;          % Skal
127 K1 = 1/5.32;         % Skal/kärna
128 %K1 = 1;             %För mikrosfär
129 K2 = 1/480.7;       % Vattenfas/skal
130 %K2 = 1/175;        %Justering av plåtå
131
132 %Mikrosfär (logaritmerade värden)
133 %mu=0.47115;
134 %sigma=0.55988;
135
136 %Core-shell
137 mu = 0.028584;
138 sigma = 0.47034;
139
140 %Core-shell
141 vol_sink = V_frisbad_CS(2); % ml
142 vol_sphere = Vsphere_CS(2);
143
144 %Mikrosfär
145 %vol_sink = V_frisbad_MS(2);
146 %vol_sphere = Vsphere_MS(2);
147
148
149
150 fburst = 0.09049;
151
152
153
154 %% Parametrar c/s TIPS 0.58
155 clc
156
157 substans = 'TIPS-antracen';
158
159 t_datapunkt = [0.024166667
160                0.1875
161                0.502777778
162                2.151388889
163                4.658333333
164                11.63333333
165                23.81666667
166                47.33333333
```

```
167         119.5666667]*3600;
168
169 y_datapunkt = [0.442779
170               0.554856
171               0.564658
172               0.607500
173               0.575714
174               0.572950
175               0.579600
176               0.565167
177               0.623897];
178
179 D = 3.4033e-7; % Skal
180 %D = 3.4033e-3; % Justering plåtå
181 K1 = 1/11.7; % Skal/kärna
182 K2 = 1/169.13; % Vattenfas/skal
183 %K2 = 1/80; % Justering plåtå
184
185 mu = -0.063246;
186 sigma = 0.44878;
187
188 vol_sink = V_frisbad_CS(3); % ml
189 vol_sphere = Vsphere_CS(3);
190
191 fburst = 0.4428;
192
193
194 %% Plot
195 tic
196 % -----Offset core-shell 2D-data
197 % ----- %%
198 model=mphload('C:\Program Files\COMSOL61\Viktor\core-shell offset.mph');
199
200 %Tidssteg i lösningen (s)
201 T1=t_datapunkt(1);
202 T2=1e8;
203 nstep=60;
204
205 model.study('std1').feature('time').set('tlist', logspace(log10(T1),
206 log10(T2),nstep));
207
208 %Diffusionskoefficient m^2/s
209 D2=1; %Kärna
210 D3=10000; %Vattenfas
211 model.physics('tds').feature('cdm1').set('D_c', {[num2str(D) ' [m^2/s]'
212 ]});
213 model.physics('tds').feature('cdm2').set('D_c', {[num2str(D2) ' [m^2/s]'
214 ]});
215 model.physics('tds').feature('cdm3').set('D_c', {[num2str(D3) ' [m^2/s]'
216 ]});
217
218 %Fördelningskoefficient
219 model.physics('tds').feature('pac1').set('K', num2str(K1));
220 model.physics('tds').feature('pac2').set('K', num2str(K2));
221 model.physics('tds').feature('init2').set('initc', num2str(K1));
222
```

F. MATLAB-kod

```

218 %Parametrar till storleksfördelning
219 rmod=linspace(0,20,1000);
220 Pmod=lognpdf(rmod,mu,sigma);
221 ll=fzero(@(x)lognpdf(x,mu,sigma)-0.05,[0 rmod(Pmod==max(Pmod))]); %lower
    limit
222 ul=fzero(@(x)lognpdf(x,mu,sigma)-0.05,[rmod(Pmod==max(Pmod)) rmod(end)])
    ; %upper limit
223
224 radius=linspace(ll,ul,25); %Ändra till antal kapslar som ger bra
    resultat
225 j=1;
226
227 volfrac = (vol_sink/vol_sphere)^(1/3); % Radieförhållande mellan
    omgivning och sfär, antar omgivning som en halvsfär
228
229 for radius_temp = radius
230 model.geom('geom1').feature('c1').set('r', num2str(radius_temp));
231 model.geom('geom1').feature('c2').set('r', num2str(radius_temp*0.7));
    %Skaltjocklek
232 model.geom('geom1').feature('c2').set('y', num2str(radius_temp*0));
    %Centrera kärna med *0
233 model.geom('geom1').feature('c3').set('r', num2str(radius_temp*volfrac))
    ; %Volymförhållande, ändra
234 model.study('std1').run
235
236 data3=mpheval(model,'c','selection',3);
237 data2=mpheval(model,'c','selection',2);
238
239 x2=data2.p(1,:);
240 y2=data2.p(2,:);
241 z2=data2.d1(4,:);
242
243 x3=data3.p(1,:);
244 y3=data3.p(2,:);
245 z3=data3.d1(6,:);
246
247 x=[x2 x3];
248 y=[y2 y3];
249 z=[z2 z3];
250
251 %n=length(z);
252 n=50;
253
254 %Create regular grid across data space
255 [X,Y] = meshgrid(linspace(min(x),max(x),n), linspace(min(y),max(y),n));
256 Z=griddata(x,y,z,X,Y);
257
258 timedata=mpheval(model,'t');
259 t=timedata.d1(:,1)';
260 M = zeros(1,length(t));
261
262 [X,Y] = meshgrid(linspace(min(x),max(x),n), linspace(min(y),max(y),n));
263 Xfiltered=X(2:end-1,2:end-1);
264 Yfiltered=X(2:end-1,2:end-1);
265
266 for i=1:length(t)

```

```
267     z2=data2.d1(i,:);
268     z3=data3.d1(i,:);
269     z=[z2 z3];
270     Z=griddata(x,y,z,X,Y);
271     c=Z(2:end-1,2:end-1);
272     c(isnan(c))=0;
273     M(i) = trapz(Yfiltered(1,:),trapz(Xfiltered(1,:),c*4*pi.*Xfiltered
        (1,:))); % This calculates the amount of concentration still in
        the sphere.
274 end
275
276 Mcs2d = 1-M/M(1); % This gives the released amount.
277 Msphereradius(j,:)=Mcs2d;
278 j=j+1;
279 end
280
281 P=lognpdf(radius,mu,sigma);
282
283 for k=1:length(t)
284 Msphereint(k)=trapz(radius,P'.*Msphereradius(:,k).*radius'.^3)./trapz(
        radius,P'.*radius'.^3);
285 end
286
287 y_comsol=fburst+(1-fburst)*Msphereint;
288
289 figure(20)
290 semilogx(t/3600,y_comsol,'magenta'), hold on %med burst
291 xlabel('Tid [h]', 'FontSize',14, 'Fontname', 'Century')
292 ylabel('Frisatt fraktion', 'FontSize',14, 'Fontname', 'Century')
293
294 %Burst-linje
295 a=fburst/T1;
296 tburst=0:0.01:T1;
297 semilogx(tburst/3600,a*tburst,'magenta','HandleVisibility','off')
298 grid on
299
300 axis([10^-4 10^4 0 1])
301
302 RSS = residualsquare(y_comsol,t,t_datapunkt,y_datapunkt)
303
304 toc
```



CHALMERS