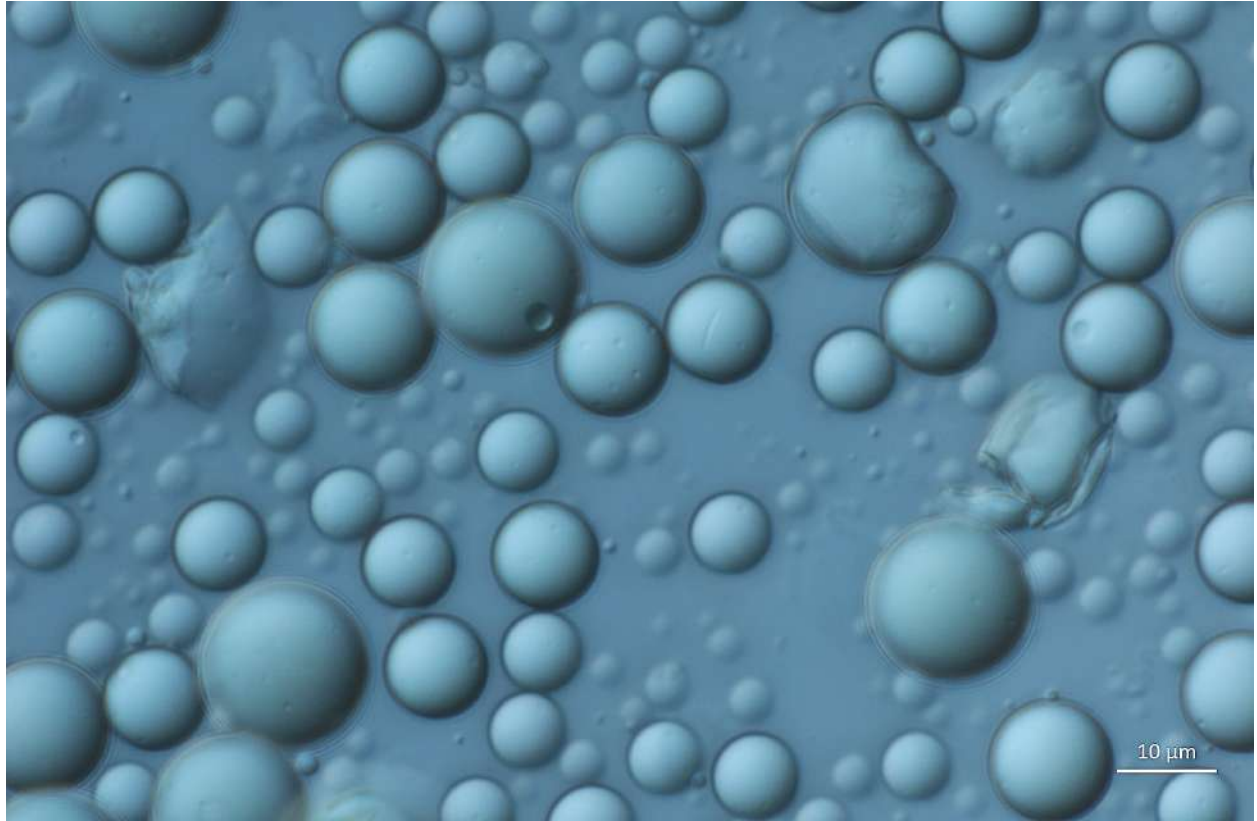




CHALMERS



Frisättning från mikrokapslar

Experimentell validering av en diffusionsmodell

Kandidatarbete KBTX10-22-03

WILMA BJÖRKMAN
MALIN FUHRMAN
ANDERS KÄLLBERG
EMELIE NERO
SOFIE OHLSSON
THERES SAAD

INSTITUTIONEN FÖR KEMI OCH KEMITEKNIK

CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA

Göteborg, Sverige 2022

www.chalmers.se

KANDIDATARBETE 2022

Frisättning från mikrokapslar

Experimentell validering av en diffusionsmodell

Wilma Björkman
Malin Fuhrman
Anders Källberg
Emelie Nero
Sofie Ohlsson
Theres Saad



CHALMERS

Institutionen för kemi och kemiteknik
Avdelningen för tillämpad kemi
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg, Sverige 2022

Frisättning från mikrokapslar
Experimentell validering av en diffusionsmodell

Wilma Björkman
Malin Fuhrman
Anders Källberg
Emelie Nero
Sofie Ohlsson
Theres Saad

© Wilma Björkman
Malin Fuhrman
Anders Källberg
Emelie Nero
Sofie Ohlsson
Theres Saad, 2022.

Handledare: Sofia Edegran, Viktor Eriksson, Lars Evenäs och Markus Andersson Trojer
Examinator: Nikola Markovic

Kandidatarbete 2022
Institutionen för kemi och kemiteknik
Avdelningen för tillämpad kemi
Chalmers tekniska högskola
SE-412 96 Göteborg
Telefon: +46 31 772 1000

Omslag: Mikrokapslar bestående av PMMA under mikroskop.

Typsatt i L^AT_EX
Tryckt av Chalmers Digital Printing
Göteborg, Sverige 2022

Förord

Gruppmedlemmarna i projektet skulle vilja tacka våra handledare biträdande professor Lars Evenäs och doktor Markus Andersson Trojer som med hjälp av sina innovativa idéer drivit projektet framåt och gett oss i gruppen den vägledning som behövts.

Vidare vill vi även rikta ett särskilt tack till doktorand Viktor Eriksson och masterstudent Sofia Edegran som varit till stor hjälp vid allt laborativt arbete, samt stöttat oss vid motgångar som uppstått under arbetets gång. Deras kunskap, engagemang och lyhördhet har varit mycket uppskattat.

Slutligen tackar vi avdelningen, Tillämpad kemi, som tagit emot oss med välkomnande armar och ställt upp när vi behövt.

Författarna, Göteborg, maj 2022.



Frisättning från mikrokapslar
Experimentell validering av en diffusionsmodell

Wilma Björkman
Malin Fuhrman
Anders Källberg
Emelie Nero
Sofie Ohlsson
Theres Saad
Institutionen för kemi och kemiteknik
Chalmers tekniska högskola

Sammandrag

Ett problem i dagsläget är att antimikrobiella substanser frisätts för snabbt och okontrollerat från produkter. Antimikrobiella substanser har för avsikt att skydda mot oönskad mikrobiell tillväxt på exempelvis färgbeklädda husfasader och i sårvård. För att fördröja frisättningen och därmed minska mängden antimikrobiella substanser som används i produkter, är en lovande lösning att kapsla in ämnena i så kallade mikrokapslar.

I det här projektet studerades frisättning från två typer av polymerbaserade mikrokapslar bestående av polymetylmetakrylat (PMMA) respektive *poly(lactic-co-glycolic acid)* (PLGA), i vilka modellsubstansen pyren inkapslades. Mikrokapslarna tillsattes ett frisättningsmedium, bestående av vatten och den nonjoniska tensiden Brij® L23. Den frisatta andelen pyren mättes sedan under tid. Syftet med projektet var att undersöka hur väl en diffusionsmodell beskriver experimentell frisättningsdata från mikrokapslar vid olika betingelser. De tre betingelser som studerades var varierad löslighet av pyren i omgivande frisättningsmedium, varierad mängd inkapslad pyren i mikrokapslarna och varierad temperatur.

Resultaten visade att den fysikaliska modellen baserad på Ficks diffusionslagar beskriver frisättningsdatan väl för de mätningar som uppnått jämvikt av frisatt fraktion pyren. Slutsatser är att modellen anpassar experimentell frisättningsdata väl för mikrokapslar av PMMA innehållande upp till 10 vikt% pyren, samt frisättningsdata för mikrokapslar av en polymer över och under dess glastemperatur. Ytterligare en slutsats är att fördelningskonstanten påverkas av varierad löslighet av pyren i frisättningsmediumet, medan diffusionskonstanten är konstant. Sammanfattningsvis är den valda diffusionsmodellen lovande för att modellera frisättningar från mikrokapslar.

Nyckelord: mikrokapslar, frisättning, diffusion, diffusionsmodell, pyren, PMMA, PLGA.



Release from microcapsules
Experimental validation of a diffusion model

Wilma Björkman

Malin Fuhrman

Anders Källberg

Emelie Nero

Sofie Ohlsson

Theres Saad

Department of Chemistry and Chemical Engineering

Chalmers University of Technology

Abstract

A current problem is that antimicrobial substances are released too quickly and uncontrolled from products. Antimicrobial substances are intended to protect *e.g.* paint coated facades, ship hulls and wounds from undesirable microbial growth. To delay the release and consequently reduce the amount of substances used in products, a promising solution is to encapsulate the substances in so called microcapsules.

The project studied release from microcapsules consisting of two polymers, polymethylmethacrylate (PMMA) and poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), in which the model substance pyrene was encapsulated. The microcapsules were added to a release medium, consisting of water and the nonionic surfactant Brij® L23. The released fraction of pyrene was then measured over time. The purpose of the project was to investigate how well a diffusion model describes experimental release data from microcapsules at different conditions. The conditions studied were varied solubility of pyrene in the release medium, varied amount of encapsulated pyrene and varied temperature.

The results showed that the physical model based on Fick's laws of diffusion describes the release data well for completed studies, where the released fraction of pyrene reached equilibrium. Conclusions are that the model fits experimental release data well for microcapsules consisting of PMMA containing up to 10 wt% pyrene. Furthermore, the model fits experimental release data well for microcapsules consisting of a polymer above and below its glass temperature. Another conclusion is that the equilibrium constant is affected by varied solubility of pyrene in the release medium, whilst the diffusion coefficient is constant. To sum up, the selected diffusion model is promising when modeling the release from microcapsules.

Keywords: microcapsules, release, diffusion, diffusion model, pyrene, PMMA, PLGA.

Innehåll

1	Inledning	1
1.1	Syfte och mål	2
1.2	Avgränsningar	2
2	Teori	3
2.1	Mikrokapslar	3
2.2	Substanser för formulering av mikrokapslar	3
2.3	Frisättning	5
2.4	Diffusionsmodell	6
2.5	Analys	8
3	Metod	9
3.1	Material	9
3.2	Konstruktion av kalibreringskurvor	9
3.3	Formulering av mikrokapslar	10
3.4	Frisättning	11
3.5	Modellering	14
3.6	Studie av omrörningsutrustning	14
4	Resultat och diskussion	15
4.1	Mikrokapslar	15
4.2	Frisättning	18
4.3	Metodik och avvikelser	27
5	Slutsatser	28
A	Samhälleliga och etiska aspekter	A-1
B	Kalibreringskurvor och beräkningar	B-1
C	Frisättningsexperiment och tillverkningsatser	C-1
D	Mikroskopibilder	D-1
E	Modellering	E-1

1. Inledning

Tillväxt av oönskade mikroorganismer, såsom bakterier, svampar och alger, är idag ett problem inom flera olika områden. Oönskad tillväxt kan förekomma exempelvis på båtskrov där det kan leda till ökad friktion mot vattnet, samt på husfasader där det kan orsaka missfärgningar och materialskada [1]. Det kan också förekomma i kroniska sår där det kan leda till hälsorisker [2]. En vanlig förebyggande åtgärd är att tillsätta antimikrobiella substanser, som i denna rapport övergripande kommer benämnas biocider¹, i ytbeläggningar och sårvårdsprodukter [1, 2].

Biocider diffunderar genom material, exempelvis en färgfilm, till ytan av produkten där de förhindrar tillväxten av oönskade mikroorganismer. Idag tillsätts biocider vanligen direkt i produkten under tillverkning, vilket oftast innebär en molekylärt fritt fördelad substans. Detta resulterar i att biociderna alltför snabbt diffunderar till ytan och att produkten därmed för snabbt förlorar sitt antimikrobiella skydd, eftersom det krävs en viss biocidkoncentration i ytskiktet av produkten för att biociden ska vara verksam. För att bibehålla den så kallade effektiva koncentrationen under längre tid är en tänkbar justering att tillsätta en högre koncentration biocid i produkten. Detta är dock inte alltid möjligt eftersom halten biocid i produkter regleras enligt EU:s förordning om tillhandahållande på marknaden och användning av biocidprodukter [3]. Det kan dessutom vara ekonomiskt ohållbart [1]. En sådan åtgärd ökar också risken för biocidläckage, vilket kan resultera i miljöproblem. För vidare information kring konsekvenser av användning av biocider, se bilaga A. Utöver tidigare nämnda problem kan biocider vara mjukgörande. En överflödigt tillsatt biocid, exempelvis i färg, kan ändra de termomekaniska egenskaperna hos produkten. Detta innebär att produkten eventuellt inte uppfyller sitt syfte [4].

En alternativ lösning på ovanstående problem med för snabb och okontrollerad frisättning är att kapsla in biocider i mikrokapslar [2]. Mikrokapslar är mikrometerstora partiklar som i detta projekt består av en modellsubstans upplöst i en polymersfär, så kallad mikrosfär. Polymererna som studeras i projektet är polymetylmetakrylat (PMMA) respektive *poly(lactic-co-glycolic acid)* (PLGA). PLGA är en sampolymer som bryts ner via hydrolys över tid, vilket PMMA inte gör [5]. Pyren används i projektet som modellsubstans för ett aktivt ämne, exempelvis biocider.

Matematiska diffusionsmodeller kan användas för att beskriva hur frisättning av aktivt ämne från mikrokapslar förändras över tid. Genom att anpassa och modellera mot experimentell frisättningsdata, går det exempelvis att förutsäga hur länge en produkt

¹I rapporten definieras en biocid som en antimikrobiell substans som förhindrar tillväxt av oönskade mikroorganismer. Definitionen kan skilja sig från hur ordet biocid används konventionellt.

under olika betingelser kommer att frisätta en tillräckligt hög mängd av en aktiv substans för att bibehålla en effektiv koncentration. Det finns flera diffusionsmodeller med olika begränsningar och som utgår från olika parametrar. Exempel på parametrar är temperatur, storlek på mikrokapslar och omgivningens sammansättning. I projektet studeras en diffusionsmodell beskriven av Crank och baserad på Ficks lagar [6]. En begränsning för denna modell är att den inte tar hänsyn till hur diffusionen förändras med ökande volymsandel aktiv substans eller med nedbrytning av den bärande polymeren.

Arbetet utgör en del av ett större forskningsprojekt – Syncap, som bedrivs av Chalmers tekniska högskola, RISE och Göteborgs universitet. Målsättningen med forskningen är att hindra ogynnsamt biocidläckage till miljön från antimikrobiella och påväxthindrande produkter och vidareutveckla ett antimikrobiellt fibermaterial.

1.1 Syfte och mål

Syftet med arbetet är att jämföra hur väl en frisättningsbaserad diffusionsmodell stämmer överens med experimentella observationer av frisättning från mikrokapslar i ett frisättningsmedium. Målet är att undersöka hur väl modellen valideras av experimentell frisättning utifrån ett antal olika kemiska och fysikaliska egenskaper med avseende på mikrokapselns uppbyggnad, polymerernas egenskaper och omgivningens natur. Ytterligare ett mål är att jämföra hur väl frisättning från en polymer som bryts ned över tid stämmer överens med diffusionsmodellen, relativt från en polymer som är icke-nedbrytbar.

1.2 Avgränsningar

För att genomföra ett projekt med tydligt syfte under den begränsade tidsperioden som kandidatarbetet sträckt sig över, gjordes ett antal avgränsningar. Parametrar som undersöktes begränsades till varierad tensidkoncentration i frisättningsmediumet, varierad mängd inkapslad pyren samt varierad temperatur. Enbart första ordningens effekter av dessa undersöktes, exempelvis hur en temperaturförändring påverkar frisättningen. Effekter av andra ordningens eller korrelerade effekter, som hur en interaktion mellan varierad inkapslingsgrad och varierade temperaturer påverkar frisättningen, studerades inte i detta arbete.

I projektet studerades endast mikrosfärer. Andra typer av morfologier av mikrokapslar undersöktes ej. Metoden för framställning av mikrokapslarna baserades på den beskriven av Loxely och Vincent [6]. Valet av tensid och komponenter i frisättningsmediumet hölls oförändrat och polymererna i mikrokapslarna begränsades till PMMA och PLGA. Inget kommersiellt brukbart antimikrobiellt ämne inneslöts i mikrokapslarna, utan pyren agerade modellsubstans för ett aktivt ämne. Projektet undersökte inte heller olika applikationer för frisättningen från mikrokapslar, utan ämnar enbart till att bidra med information inom grundforskningen i området.

2. Teori

2.1 Mikrokapslar

Mikrokapslar är ett samlingsnamn för 1-1000 μm stora, fasta partiklar, vätskedroppar eller gasbubblor som täcks av ett yttre material. Det finns flera metoder för formulering av mikrokapslar och den metod som användes i projektet är intern fassparation genom avdunstning av ett lösningsmedel [4].

Mikrokapslar formuleras genom att bereda en olja-i-vatten-emulsion, där oljefasen består av ett lösningsmedel i vilket en aktiv substans eller modellsubstans, en polymer och en olja är upplöst. För att formuleringen ska vara möjlig behöver lösningsmedlet vara flyktigt och kunna lösa upp polymeren, oljan och aktiva substansen, samtidigt som det till viss del ska vara vattenlösligt. Vidare ska oljan vara icke-flyktig och olöslig i polymeren. Dessutom behöver både oljan och polymeren ha låg löslighet i vatten för att de ska kapslas in i emulsionsdropparna och inte fördela sig i vattenfasen [7].

Efter att emulsionen är formulerad avdunstar det flyktiga lösningsmedlet genom vattenfasen. Vid en viss punkt kommer det att vara tillräckligt lite lösningsmedel i emulsionsdropparna för att polymeren och oljan inte ska vara lösliga i samma fas, och de kommer därmed att internt fasseparera. Hur den slutgiltiga formen på mikrokapselformen ser ut beror på vilken morfologi som är mest energimässigt gynnsam [7]. Vanliga morfologier är *core-shell*-morfologin, som består av en kärna av den hydrofoba oljan innesluten i ett skal av polymer, ekollon-morfologin (*acorn*) där två droppar av olja respektive polymer sitter ihop, eller morfologin med två helt separerade droppar. I detta projekt studerades den morfologi som kallas mikrosfär, där mikrokapselformen endast består av en polymer och förekomsten av en kärna av olja har uteslutits. Den aktiva substansen är då helt upplöst och fördelad i polymeren [4]. Denna morfologi är den mest fördelaktiga för detta projekt, eftersom diffusionsmodellen som används utgår från frisättning från homogena sfärer, se avsnitt 2.4 nedan. I litteraturen är mikrosfärer också den vanligaste morfologin.

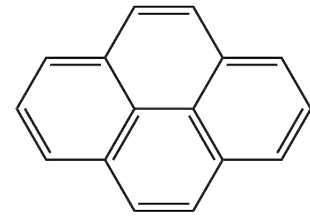
2.2 Substanser för formulering av mikrokapslar

Följande substanser användes vid formulering av mikrokapslar i detta projekt.

Pyren

Pyren består av fyra sammanfogande bensenringar, vilket resulterar i ett plant aromatiskt system, se figur 2.1. Molekylen klassificeras som ett polycykliskt aromatiskt kolväte [8] och fluorescerar kring 400 nm, vilket motsvarar blått ljus i det synliga

spektrumet. Under lång tid har pyren varit det mest använda färgämnet för fluorescensspektroskopiska analyser av mikroheterogena system som exempelvis miceller, polymerer och proteiner [9]. De fluorescerande egenskaperna möjliggör identifiering av pyren med hjälp av mikroskopiska analyser. I vatten uppvisar pyren hög molär absorptivitet vid 242, 274 och 337 nm [10], vilket kan vara användbart vid UV-vis-spektroskopiska analyser. Pyren är ett starkt hydrofobt ämne och uppvisar mycket låga mättnadskoncentrationer i vatten [10], vilket är en förutsättning för att pyren effektivt ska kunna kapslas in i mikrokapslar.



Figur 2.1:
Molekylstruktur för pyren.

Polyvinylalkohol

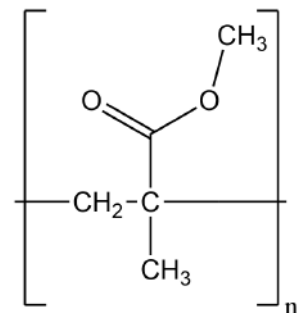
Polyvinylalkohol (PVA) är en syntetisk polymer som har hög löslighet i vatten och är resistent mot många organiska lösningsmedel [11]. PVA är en ytaktiv polymer som används som emulgeringsmedel vid formuleringen av mikrokapslar. Molekylen möjliggör en emulsion av olja i vatten och stabiliserar de slutgiltiga mikrokapslarna [6].

Diklorometan

Diklorometan (DCM) är en flyktig vätska, någorlunda vattenlösligt och vanlig i industriella sammanhang, exempelvis för färgborttagning och inom läkemedelsindustrin. DCM anses vara cancerogent för människor samt irriterande för ögon och hud [12]. I projektet användes DCM som lösningsmedel vid formuleringen av mikrokapslarna, eftersom det är ett lämpligt lösningsmedel för såväl polymer som pyren [7].

PMMA

PMMA är en vanligt förekommande syntetisk polymer som i vardagligt sammanhang utgör huvudkomponenten i plexiglas. Polymeren lämpar sig bra vid formulering av mikrokapslar då den är kompatibel med många biocider tack vare deras liknande hydrofobicitet. Fördelar med PMMA är att det är ett billigt material, har låg känslighet för UV-ljus och har gynnsamma optiska egenskaper för att studeras med mikroskop. PMMA har en glastemperatur (T_g) på upp till 122 °C [4]. Glastemperaturen är den temperatur vid vilken en polymers konformation är låst [13]. PMMA, med dess kemiskt inerta egenskaper [14], användes som referenspolymer då frisättning från mikrokapslar av PMMA förväntades följa matematiska modeller väl. Molekylstrukturen för PMMA illustreras i figur 2.2.

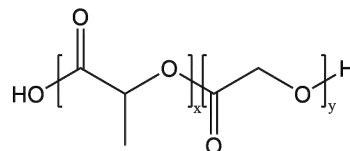


Figur 2.2:
Molekylstruktur för PMMA.

PLGA

PLGA är en alifatisk polyester och en sampolymer bestående av repeterande enheter av mjölksyra och glykolsyra. Egenskaperna hos PLGA bestäms av förhållandet mellan de ingående monomererna samt den konstitutionella ordningen av enheterna. Fördelar med polymeren är att den är bionedbrytbar, kan göras biobaserad samt är biokompatibel, vilket gör den till en lämplig kandidat att använda inom applikationer i sjukvården [2].

PLGA har en glasstemperatur inom intervallet 40 till 65 °C som beror på proportionen mellan monomererna samt molmassan. Glasstemperaturen sjunker däremot med omkring 10 °C i vatten [15], vilket resulterar i att PLGA får en glasstemperatur på runt 30 °C [16]. Polymeren bryts ned med tiden genom hydrolytisk klyvning av esterbindningarna som finns mellan mjölk- och glykolsyramolekylerna [5], vilket begränsar tiden som en vattendisersion av mikrokapslar bestående av PLGA kan förvaras. Molekylstrukturen för PLGA illustreras i figur 2.3.



Figur 2.3:
Molekylstruktur för
PLGA.

2.3 Frisättning

Att kapsla in en aktiv substans i mikrokapslar är ett sätt att kontrollera frisättningen, exempelvis genom så kallad fördröjd frisättning. Frisättningen sker då via diffusion genom mikrokapseln ut i frisättningsmediumet, där frisättningshastigheten är beroende av både kinetiska och termodynamiska parametrar. Den effektiva diffusionen begränsas av permeabiliteten i polymeren, vilken bland annat beror på den aktiva substansens volym och den fria volymen hos polymeren. Den aktiva substansen måste ha en volym mindre än den för hålrummen mellan polymerkedjorna för att kunna diffundera genom mikrokapseln och ut till frisättningsmediumet [4].

Den aktiva substansens löslighet i frisättningsmediumet har också betydelse för mängden frisatt substans. En fördelningskonstant, K , beskriver koncentrationsförhållandet av den aktiva substansen mellan mikrokapseln och frisättningsmediumet (oftast en vattenlösning) vid jämvikt och definieras enligt nedan. Koncentrationen av pyren i mikrokapslarna beskrivs av $c_{\text{mikrokapsel}}$ och $c_{\text{frisättningsmedium}}$ är koncentrationen av pyren i frisättningsmediumet.

$$K = \frac{c_{\text{mikrokapsel}}}{c_{\text{frisättningsmedium}}} \quad (2.1)$$

Jämviktskoncentrationen är låg i frisättningsmediumet om lösligheten av den aktiva substansen i det är låg, och *vice versa*. Lösligheten av aktiv substans i frisättningsmediumet kan ökas genom till exempel tillsats av tensid. När lösligheten ökar kommer även jämviktskoncentrationen att öka, vilket leder till ett minskat värde på fördelningskonstanten K . För att jämvikten av den aktiva substansen ska vara starkt förskjuten ut till frisättningsmediumet bör koncentrationen av den aktiva substansen i frisättningsmediumet vara mindre än 10% av dess mättnadskoncentration [4]. Vid förändrade förutsättningar, som exempelvis ökad volym frisättningsmedium,

kommer frisättningen att regleras för att ställa in en ny jämvikt i enlighet med fördelningskonstanten [1].

Brij® L23

Brij® L23 är en nonjonisk tensid som används för att öka lösligheten av pyren i frisättningsmediumet under frisättningen. Tensiden är en alkoholetoxylat bestående av 12-14 kolatomer i alkylkedjan samt 9 stycken enheter av etylenoxid [17] och har en kritisk micellkoncentration (CMC) på 91 μM [18], vilket motsvarar cirka 0,011 vikt% Brij® L23 i vatten.

2.4 Diffusionsmodell

Det finns flera matematiska modeller för att beskriva diffusion från mikrokapslar. En del modeller är enkla och empiriska och dessa används främst inom medicinska applikationer, men är däremot inte lämpliga för fördröjda frisättningar. Det beror på modellernas begränsade antal parametrar, samt att de ofta är giltiga endast i det initiala skedet av frisättningen. Tidpunkter vid senare skede för fördröjd frisättning kan vara viktiga i analysen av mätdata, varför en annan modell behöver användas [1].

Modellen som i det här projektet beskriver diffusion av aktiv substans från mikrokapslar till ett frisättningsmedium härstammar från lösningen av Ficks diffusionsekvation och är beskriven av Crank [19]. Modellen förutsätter att diffusiviteten är konstant med avseende på tid, och att frisättningen från mikrokapseln är homogen [1]. Frisättningen från mikrokapseln skrivs då enligt ekvation 2.2 [20].

$$\frac{m(t)}{m_{\text{tot}}} = f(r, D, K, t) = \frac{a}{1+a} \left(1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{6a(a+1)}{9+9a+q_n^2 a^2} \exp\left(-\frac{Dq_n^2 t}{r^2}\right) \right) \quad (2.2)$$

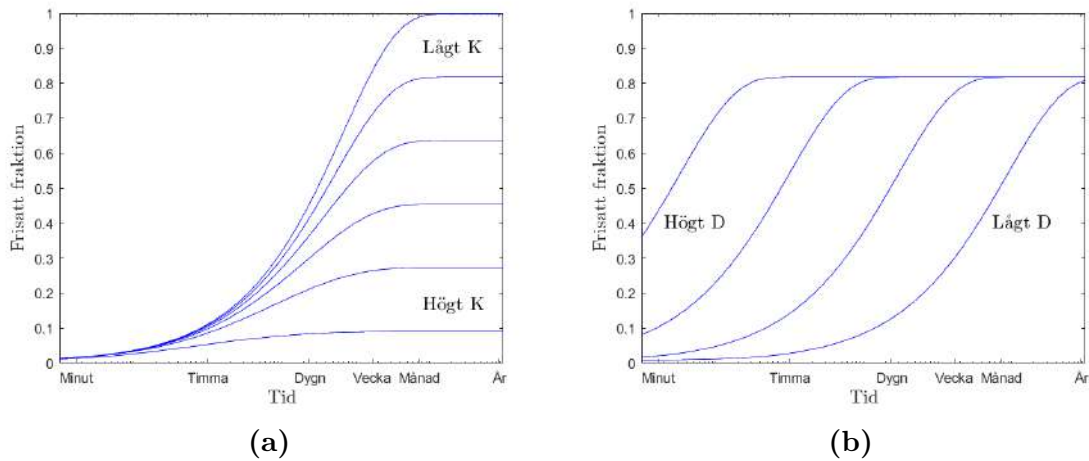
Massfraktionen frisatt substans till frisättningsmediumet är $\frac{m(t)}{m_{\text{tot}}}$, r är radien på en mikrokapsel, D är diffusionskonstanten, K är fördelningskonstanten enligt ekvation 2.1, t är tiden som frisättningsstudien pågår och a är beskriven enligt nedanstående ekvation.

$$a = \frac{V_{\text{frisättningsmedium}}}{V_{\text{mikrokapsel}} K} \quad (2.3)$$

Volymen av frisättningsmediumet är $V_{\text{frisättningsmedium}}$ och $V_{\text{mikrokapsel}}$ är volymen av mikrokapslarna. Parametern q_n är den n :te positiva roten till nedanstående ekvation.

$$\tan q_n = \frac{3q_n}{3 + aq_n^2} \quad (2.4)$$

Figur 2.4 visar hur ett förändrat värde på D och K påverkar modellens frisättningsprofil. Ett lågt värde på K innebär ett högt värde på frisatt fraktion aktiv substans vid jämvikt, vilket genererar en hög jämviktsplatå. D påverkar förskjutning i x-led, där ett högt D -värde innebär en större parallellförskjutning till vänster och därmed högre frisättningshastighet. En högre frisättningshastighet medför att frisättningen uppnår sin jämviktsplatå snabbare.



Figur 2.4: Modellerade karaktäristiska frisättningsprofiler där y-axeln är fraktion frisatt aktiv substans och x-axeln är tid över en logaritmisk skala. (a) variation av parametern K . (b) variation av parametern D med faktorn 10^n .

Frisättningen påverkas av storleken på mikrokapslarna och deras polydispersitet, vilket behöver tas hänsyn till vid modellering av data [21]. I tidigare studier har emulsionsdroppar visat sig följa en log-normalfördelad storleksfördelning och det antas därför att de färdiga mikrokapslarna också följer en sådan fördelning [7]. Den slutgiltiga ekvationen för andel frisatt substans blir

$$\frac{m(t)}{m_{\text{tot}}} = \frac{\int f(r, D, K, t) p(r) r^3 dr}{\int p(r) r^3 dr} \quad (2.5)$$

där $p(r)$ representerar mikrokapslarnas storleksfördelning [20].

Temperaturberoende diffusion

Temperatur påverkar diffusionen enligt Arrhenius-sambandet som visas i ekvation 2.6 nedan.

$$D = D_0 e^{-\frac{E_{a,\text{diff}}}{RT}} \quad (2.6)$$

$E_{a,\text{diff}}$ motsvarar aktiveringsenergin för diffusionen [22] och D_0 är en pre-exponentiell faktor. D är den effektiva diffusionskoefficienten som kan påverkas av yttre betingelser som exempelvis steriska faktorer, molekylvikt och interaktioner mellan ingående molekyler [4]. Vid logaritmering av ekvation 2.6 fås ett linjärt samband mellan logaritmen av diffusionskoefficienten och inversen av temperaturen, $1/T$. Sambandet kan utnyttjas för att undersöka hur andra egenskaper, exempelvis glastemperaturen (T_g), inverkar på diffusionsmodellen. Det linjära sambandet presenteras i ekvation 2.7.

$$\ln D = \ln D_0 - \frac{E_{a,\text{diff}}}{RT} \quad (2.7)$$

2.5 Analys

Storleksfördelning

Ekvationen nedan beskriver den log-normalfördelade storleksfördelningen som mikrokapslar antas följa.

$$p(r) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}Sr} e^{-\frac{(\ln r - M)^2}{2S^2}}, \quad r > 0 \quad (2.8)$$

M är medelvärdet och S är standardavvikelsen för $\ln r$, där r är radien på en mikrokapsel. Medelvärdet och standardavvikelsen för den icke logaritmerade r kan uttryckas i μ och σ enligt ekvationerna 2.9-2.10.

$$\mu = e^{M + \frac{S^2}{2}} \quad (2.9)$$

$$\sigma^2 = (e^{S^2} - 1)e^{2M + S^2} \quad (2.10)$$

Inkapslingsgrad

Inkapslingsgrad är den koncentration av aktiv substans som innesluts i mikrokapseln, där maximal inkapslingsgrad hänvisar till den maximala koncentration av substansen som kan kapslas in i mikrokapseln. Då den maximala inkapslingsgraden överskrids fälls överflödigt substans ut i frisättningsmediumet.

UV-vis-spektrofotometri

I UV-vis-spektrofotometri utnyttjas molekylers förmåga att absorbera ljus för kvantitativa och kvalitativa mätningar. Vid analys bestrålas en kyvett, innehållande ett prov, med våglängder från det ultravioletta till det synliga spektrumet och transmittansen detekteras. För att erhålla transmittansen, T , används en blank som referens där eventuell reflektion och absorption från kyvett samt matris utan analyt av intresse tas bort. Absorptionen följer uttrycket i ekvation 2.11 [23].

$$A = \log_{10} \frac{P_0}{P} = -\log_{10} T \quad (2.11)$$

Transmittansen kan beräknas med hjälp av kvoten av ljusintensiteten före respektive efter provet, P_0 och P . Absorbansen, A , kan relateras till en koncentration, c , genom Beers lag

$$A = \epsilon bc \quad (2.12)$$

där b är längden som ljuset färdas genom provet och ϵ är den molära absorptiviteten [23]. Beers lag är additiv. För ett prov med flera komponenter, vilka inte antas interagera med varandra, kommer absorbansen att vara summan av varje individuell analyts absorbans enligt ekvation 2.13 [24].

$$A_{\text{mix}} = \sum_{i=1}^n A_i = \sum_{i=1}^n \epsilon_i bc_i \quad (2.13)$$

Beers lag har begränsningar, bland annat att linjäritet endast kan antas vid låga koncentrationer av analyt. Detta följer på grund av att brytningsindex kan antas vara konstant vid låga koncentrationer [24].

3. Metod

I projektet genomfördes tre kategorier av frisättningsstudier: (i) variation av komposition av frisättningsmedium, (ii) variation av inkapslad mängd modellsubstans i mikrokapslarna och (iii) variation av temperatur. Storleksbestämning av mikrokapslarna utfördes med hjälp av mikroskopibilder. Därtill anpassades en log-normalfördelning för att framställa en storleksfördelning. Den användes tillsammans med frisättningsdata för anpassning av diffusionskoefficienten, D , och fördelningskoefficienten, K .

3.1 Material

Kemikalier som användes var pyren (99,0%, Sigma Aldrich), Brij[®] L23 (Sigma Aldrich), diklormetan (99,9%, Sigma Aldrich), polyvinylalkohol (99+%, 95% hydrolyserad, Mv 95 kDa, Sigma Aldrich), polymetylmetakrylat (Mv 25 kDa, Polysciences Inc.), *poly(lactico-glycolic acid)* (70:30 L:G, Mv 10 kDa, Polysciences Inc.), etanol (99,5%, Solveco), aceton (99,8%, Fisher Scientific) och Milli-Q vatten (18,2 M Ω), i fortsättningen benämnt vatten.

Använda instrument var mikroskop (Axio Imager.Z2m utrustad med HBO 100 fluorescenslampa (Zeiss, Germany)), spektrofotometer (Agilent 8453 UV-Visible (Agilent, USA)), homogenisator (Polytron PT 3100D homogenizer (Kinematica, Schweiz)), analytisk våg (Analytical Balance ABT 120-5DM (KERN SOHN, Germany)) och värmeskåp (Stuart S160D (Stuart, UK)).

Programvaror som användes var MATLAB[®] R2021b (Mathworks, USA), ImageJ 1.53k (National Institutes of Health, USA) och Excel 2019.

3.2 Konstruktion av kalibreringskurvor

Tre kalibreringskurvor konstruerades för pyren i lösning med 0,04; 0,5 respektive 6,0 vikt% Brij[®] L23, i fortsättningen förkortat Brij. En stamlösning med koncentrationen 6 vikt% Brij bereddes genom att tillsätta Brij till vatten. Den späddes därefter med vatten för att erhålla de övriga Brij-lösningarna. Pyren adderades till respektive Brij-lösning för att få en koncentration av 7,0 mg pyren/l Brij-lösning. Dessa späddes sedan för att erhålla lösningar med koncentrationer i ett intervall av 0-7,0 mg pyren/l Brij-lösning. Proverna analyserades med UV-vis-spektrofotometri, där våglängderna 242, 274 och 337 nm valdes ut eftersom de uppvisade maximum i spektrumet. Med erhållna absorbanser vid våglängden 337 nm skapades ett diagram för respektive Brij-koncentration. En linjär regression anpassades enligt Beers lag från

origo utefter punkter med en absorbans under ett.

Det utformades också en kalibreringskurva för pyren i lösning med 0,5 vikt% Brij, spädd 1:3 med etanol. En stamlösning bestående av pyren och etanol bereddes med koncentrationen 1190 mg pyren/l etanol. Stamlösningen späddes med etanol för att erhålla koncentrationer mellan 0-10 mg pyren/l etanol. Även Brij-lösning adderades för att få ett 1:3 förhållande mellan Brij-lösning och etanol. Proverna analyserades med UV-vis-spektrofotometri vid maxima 240, 272 och 335 nm i spektrumet och kalibreringskurvan konstruerades enligt ovanstående stycke för 335 nm.

3.3 Formulering av mikrokapslar

Mikrokapslar formulerades enligt metoden beskriven av Loxley och Vincent [6] med vissa modifikationer. En stamlösning bestående av pyren och aceton tillreddes med en koncentration av 8 mg pyren/ml aceton. Närvaro av aceton medför att emulsionen blir mer monodispers [6]. För att formulera mikrokapslar med 1,2 vikt% pyren bereddes oljefasen genom att 150 µl av stamlösningen överfördes till en 40 ml vial. Vid formulering av mikrokapslar med högre koncentration av pyren överfördes en större volym av stamlösningen till vialen, varvid acetonet avdunstades med kvävgas och 150 µl aceton tillsattes. Vialen innehöll 0,0988 g polymer, antingen PLGA eller PMMA. För att färdigställa oljefasen adderades även 2,4 ml av det lättflyktiga lösningsmedlet DCM med en Hamiltonspruta. Vialen förslöts med lock och omskakades tills all pyren och polymer var upplöst.

Vattenfasen bestod av 1,0 vikt% PVA i vatten, varav 2,5 ml tillsattes en 5,0 ml rundkolv. Rundkolven monterades under en homogenisator där änden vidrörde botten på kolven. Homogenisatorn, inställd på 4000 rpm, startades och oljefasen adderades därefter med en Hamiltonspruta under homogenisatorn för att direkt få en omblandning mellan vatten- och oljefasen. För att förhindra att det lättflyktiga lösningsmedlet avdunstade förslöts rundkolvens sidoöppning med ett lock och toppöppningen med aluminiumfolie. Rundkolven placerades i ett rumstempererat vattenbad för att kontrollera eventuell värmebildning. Blandningen homogeniserades under en timme och var 20:e minut blandades toppenskiktet med bottenskiktet i rundkolven med hjälp av en Hamiltonspruta.

Efter homogeniseringen överfördes emulsionen till den tidigare använda vialen, till vilken en magnetloppa adderats. Rundkolven sköljdes ur med ytterligare 2,5 ml vattenfas som överfördes till vialen. Vialen kläddes in i aluminiumfolie och placerades på en magnetomrörare över natten utan lock för avdunstning av lösningsmedlet. Vid tillfällen då mikrokapslarna inte användes inom ett dygn, frystes suspensionen ned för att bibehålla mikrokapslarnas karaktär och undvika nedbrytning av polymeren.

Inkapslingsgrad

Den maximala inkapslingsgraden av pyren, $m_{\text{tot,max}}$, bestämdes genom formulering av mikrokapslar med olika viktandelar pyren. De andelar av pyren i mikrokapslar av PMMA som undersöktes i projektet var 1,2; 5,0; 10; 17 och 25 vikt%. För mikrokapslar av PLGA undersöktes koncentrationerna 1,2; 5,0 och 10 vikt% pyren. Studien av inkapslingsgraden användes för bestämning av ett intervall inom vilket den maximala inkapslingsgraden befinner sig. Med hjälp av denna studie kunde relevanta koncentrationer av pyren i mikrokapslarna, för respektive polymer, väljas ut för att studeras i frisättningsstudier.

Ljus- och fluorescensmikroskopi

Emulsioner och färdigbildade mikrokapslar studerades i mikroskop med olika tekniker. För att studera emulsionsdropparnas och mikrokapslarnas karaktär och storlek, användes optiskt ljus i mikroskop med tekniken *brightfield*. Med fluorescensmikroskopi och filterset 49 säkerställdes det att pyren befunnit sig inuti emulsionsdropparna och mikrokapslarna. För den kategori av studier där inkapslingsgraden av pyren varierades studerades mikrokapslarna med polariserat ljus för att kunna urskilja eventuella utfällda kristaller av pyren. Även tekniken *differential interference contrast (DIC)* användes för karaktärisering av mikrokapslarna samt utfällda kristaller.

Storleksfördelning

För alla suspensioner fotograferades mikrokapslar med mikroskop i 100 gångers förstoring, för att kunna bilda en storleksfördelning som diffusionsmodellen behöver. För varje suspension fotograferades runt 500 mikrokapslar. Genom manuell bildbehandling och identifiering av mikrokapslar med ImageJ kvantifierades arean av varje mikrokapsel. Datan importerades till Matlab och radien av en teoretisk cirkel med samma area beräknades. Därefter anpassades en log-normerad storleksfördelning till de beräknade radierna. För Matlab-kod se bilaga E.

3.4 Frisättning

I frisättningsstudierna adderades mikrokapselsuspension till ett frisättningsmedium, bestående av Brij-lösning, för att undersöka mängden pyren som frisatts från mikrokapslarna ut i frisättningsmediumet under tid. Totalt utfördes 17 frisättningsstudier där koncentrationen av pyren i mikrokapslarna, koncentrationen av Brij i frisättningsmediumet och temperaturen varierades enligt tabell 3.1. I tabellen är det även noterat vilken sats av mikrokapslar som användes till respektive frisättningsstudie. I bilaga C är satserna presenterade med avseende på polymer och koncentration pyren i mikrokapslarna, datum som de formulerades och vilken frisättningsstudie de användes till.

3. Metod

Tabell 3.1: Frisättningsstudier som studerades i projektet där val av polymer och koncentration av pyren i mikrokapslarna är givna, samt koncentration av Brij i frisättningsmediumet och temperatur. Även vilken sats av mikrokapslar som användes till respektive frisättningsstudie är noterat.

Frisättningsstudie	Polymer	Konc. pyren (vikt%)	Konc. Brij (vikt%)	Temperatur (°C)	Sats
A	PMMA	1,2	6	26	1
B	PLGA	1,2	6	26	2
C	PMMA	1,2	0,5	26	1
F	PLGA	1,2	0,5	26	2
G	PMMA	1,2	0,04	26	7
H	PLGA	1,2	0,04	26	8
I	PMMA	5	0,5	26	5
J	PMMA	10	0,5	26	9
K	PMMA	1,2	0,5	7	10
L	PLGA	1,2	0,5	7	11
M	PMMA	1,2	0,5	37	10
N	PLGA	1,2	0,5	37	11
O	PMMA	1,2	0,5	55	10
P	PLGA	1,2	0,5	55	11
Q	PLGA	1,2	0,5	26	11
R	PMMA	1,2	0,5	26	10
S	PLGA	1,2	0,04	37	13
T	PLGA	1,2	0,015	37	13

Frisättningsmediumet bereddes genom att önskad volym Brij-lösning mättes upp med ett 100 ml mätglas och överfördes till en glasflaska med ett tätförslutande skruvlock. Glasflaskan innehöll en magnetloppa som täckte en majoritet av flaskans botten för fullständig omblandning. Volymen på frisättningsmediumet varierade mellan 40-80 ml beroende på tillgänglig mängd pyren och mikrokapselsuspension. Frisättningsmediumet ställdes på en magnetorrörare. Volymen av kapselsuspensionen som överfördes till frisättningsmediumet beräknades med hjälp av en kalibreringskurva för koncentration av pyren i Brij-lösning mot absorbans. Kalibreringskurvan återfinns i bilaga B. Koncentration av pyren vid frisättningsens slut bestämdes vid absorbansen ett och därefter beräknades volymen av kapselsuspensionen som överfördes till frisättningsmediumet. Hela beräkningen presenteras i bilaga B.

Mikrokapselsuspensionen adderades till frisättningsmediumet och tidtagningen startades. Efter cirka 20 sekunder ansågs kapselsuspensionen vara dispergerad i frisättningsmediumet och första provet togs. Cirka 1,5 ml av frisättningsmediumet pipetterades till ett eppendorfrör. Provet centrifugerades i två minuter under 17 000 g-krafter. Därefter överfördes supernatanten till en 4 ml vial och tiden noterades. Vialen förslöts och täcktes med aluminiumfolie. Frisättningsprover togs utefter en log-normerad tidsskala, där det eftersträvades att tiden skulle fördubblas mellan varje mätning. Provernas absorbans mättes sedan med UV-vis-spektrofotometri för våglängder mellan 190 och 1100 nm.

Varierad komposition av frisättningsmedium

I frisättningsstudien där koncentration av Brij i frisättningsmediumet varierades användes mikrokapslar med 1,2 vikt% pyren. De koncentrationer av Brij som användes varierade mellan 0,04 och 6,0 vikt% vid 26 °C enligt tabell 3.1. Även en studie där temperaturen var 37 °C utfördes för Brij-koncentrationerna 0,015 och 0,5 vikt% i frisättningsmediumet. De utfördes för att undersöka påverkan av varierade Brij-koncentrationer i frisättningsmediumet nära CMC. För studien vid 37 °C användes enbart mikrokapslar av PLGA, eftersom de frisättningsstudierna tidigare visat sig ge tillräckligt omfattande datapunkter under projektets tidsram.

Varierad inkapslingsgrad av aktiv substans

Vid variation av inkapslingsgrad av pyren i mikrokapslar användes enbart mikrokapslar av PMMA med de koncentrationer av pyren givna i tabell 3.1. Koncentrationen av Brij i frisättningsmediumet var konstant 0,5 vikt% och temperaturen var konstant vid 26 °C.

Varierad temperatur

Frisättningsstudierna vid varierad temperatur utfördes vid temperaturerna enligt tabell 3.1 för att få spridning av mätdata enligt Arrhenius ekvation, samt för att temperaturerna skulle variera över och under glastemperaturen för PLGA. Koncentrationen av Brij i frisättningsmediumet som användes var 0,5 vikt% och inkapslad mängd pyren i mikrokapslarna var 1,2 vikt%. Frisättningsstudierna vid 7, 26, 37 och 55 °C utfördes enligt ovan, med skillnaden att de tre första frisättningsproverna filterades istället för att centrifugeras. Sprutfiltreringen genomfördes för att minimera tiden för provtagningen. Cirka 2 ml av frisättningsmediumet innehållande mikrokapslar överfördes med en glaspipett till en HENKE-JECT 5 ml spruta. Därefter sprutades vätskan genom ett filter med 0,2 µm PTFE-membran till en 4 ml vial och tiden noterades.

För studien vid 7 °C placerades frisättningsmediumet på en magnetorrörare i ett kylskåp. Ett frisättningsmedium placerades i rumstemperatur på en magnetorrörare, där uppmätt temperatur i frisättningsmediumet var 26 °C. Frisättningsmediumet vid 37 °C placerades på en magnetorrörare i ett värmeskåp. För studien vid 55 °C användes ett oljebad. Till en 120 ml E-kolv med slipad flaskhals och glaspropp överfördes önskad volym frisättningsmedium. E-kolven monterades i en 250 ml bägare placerad på en magnetorrörare med värmeplatta. Bägaren fylldes med silikonolja över nivån för frisättningsmediumet. Till både bägaren och E-kolven adderades magnetloppor. Slutligen adderades mikrokapselsuspensionen och därefter togs prover likt de andra temperaturstudierna.

Samtliga tensidlösningar förbereddes dagen innan frisättningsstudien start för att uppnå önskad temperatur.

Bestämning av frisatt fraktion aktiv substans

Kvoten mellan frisatt massa pyren och total massa pyren i frisättningsmediumet uttrycks $m(t)/m_{\text{tot}}$. Den totala massan pyren bestämdes experimentellt för respektive frisättning, eftersom den verkliga mängden pyren kan avvika från beräknad mängd tillsatt pyren vid formuleringen. Från pågående frisättningsmedium pipetterades 0,5 ml och blandades med 1,5 ml etanol för att extrahera pyren från mikrokapslarna. Provet placerades på skakbord i minst 12 timmar för att säkerställa fullständig extraktion av pyren. Provet centrifugerades och supernatanten analyserades med UV-vis-spektrofotometri för att bestämma koncentrationen pyren i provet utifrån motsvarande kalibreringskurva, på spektrumets absorptionsmaximum vid 335 nm. Pyrenkoncentrationen i frisättningsmediumet beräknades genom att multiplicera provets koncentration med spädningfaktorn. Eftersom volymen av frisättningsmediumet är känd kan den totala massan pyren som tillsattes i mikrokapslarna bestämmas. Med m_{tot} och mängd frisatt pyren över tid bestäms den frisatta fraktionen pyren, $m(t)/m_{\text{tot}}$, vilket användes i modelleringen. Beräkningar presenteras i bilaga B.

3.5 Modellering

Modelleringen utfördes i Matlab och utgår från ekvation 2.2-2.5. Matlab-kod finns i bilaga E. Ekvation 2.3 använder sig av $V_{\text{frisättningsmedium}}$ och $V_{\text{mikrokapsel}}$. $V_{\text{mikrokapsel}}$ beräknades från uppmätt massa av pyren och polymer i mikrokapslarna, samt volym av mikrokapselsuspension som tillsattes frisättningsmediumet. Ekvation 2.2 använder sig av q_n , vilken löses numeriskt från ekvation 2.4. Den frisatta fraktionen beräknades utifrån kalibreringskurvor för våglängderna 337 och 335 nm för $m(t)$ respektive m_{tot} . Med den frisatta fraktionen, storleksfördelningen på mikrokapslarna och tidpunkt vid respektive mätning, optimeras de okända variablerna D och K samtidigt i ekvation 2.5 med Matlabfunktionen `lsqnonlin()`. Diffusions- och fördelningskonstanten användes för att beräkna modellens frisatta fraktion av pyren över tid.

3.6 Studie av omrörningsutrustning

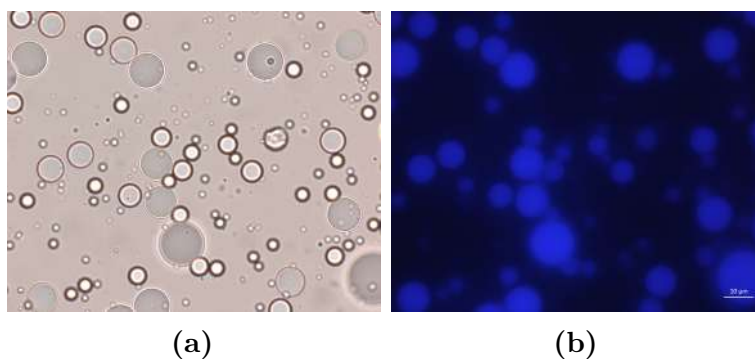
Omrörningsutrustningen studerades utifrån observationen att mikrokapslarna tenderade att fragmenteras över tid och under omrörning. Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren överfördes till två frisättningsmedium. Frisättningsmediumerna bestod av 0,5 vikt% Brij i vatten och hade en temperatur på 26 °C. Efter tillsatt av mikrokapselsuspensionen placerades ena frisättningsmediumet på en magnetomrörare med magnetloppa och det andra frisättningsmediumet på ett skakbord. Ett prov från frisättningsmediumet togs och studerades med mikroskop enligt avsnitt 3.3 för att fastställa mikrokapslarnas karaktär vid start av frisättningsstudien. Frisättningsstudierna pågick i två veckor och därefter studerades frisättningsmediumerna med mikroskop för att avgöra om mikrokapslarna behållit sin karaktär eller fragmenterats. Samma procedur upprepades för mikrokapslar av PLGA. I bilaga D presenteras hur mikrokapslar i en vial utan frisättningsmedium påverkas av omrörningsutrustningen.

4. Resultat och diskussion

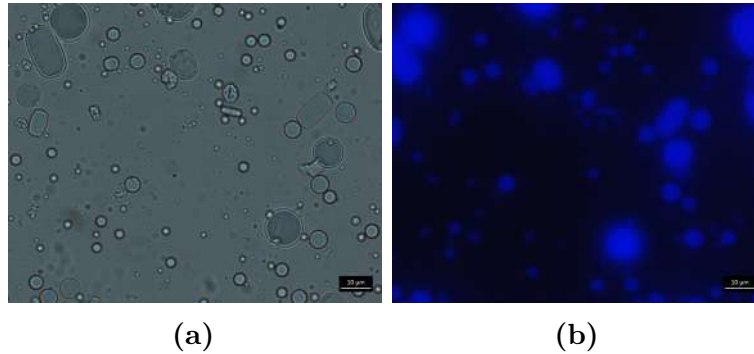
Följande avsnitt beskriver och diskuterar resultaten som erhöles i projektet. Först beskrivs de formulerade mikrokapslarnas karaktär, stabilitet och storleksfördelning. Därefter presenteras frisättningsstudierna, studerade under olika betingelser, samt varje frisättningsstudies anpassade diffusions- och fördelningskoefficient.

4.1 Mikrokapslar

Figurerna som presenteras nedan visar representativa mikroskopibilder på mikrokapslarna som studerades under projektets gång. Figur 4.1 visar mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren och figur 4.2 visar mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren. Mikrokapslarna är cirka 10 μm i diameter och det observerades att mikrokapslar av PLGA tenderade att till viss del bli avlånga, vilket kan bero på avdunstning av lösningsmedel i samband med koagulering av emulsionsdroppar. Mikrokapslar av PMMA observerades vara sfäriska i de flesta fall, vilket skulle kunna innebära att emulsionen av PMMA är bättre stabiliserad av PVA. För komplett mikroskopisammanställning av mikrokapslar, se bilaga D.



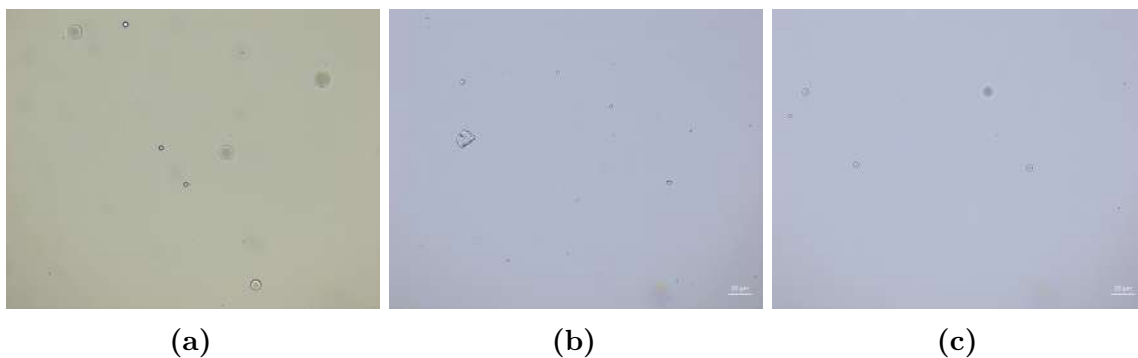
Figur 4.1: Mikrokapslar bestående av PMMA med 1,2 vikt% pyren under mikroskop i (a) optiskt och (b) fluorescerande ljus i 100 gångers förstoring där referenslängden är 10 μm .



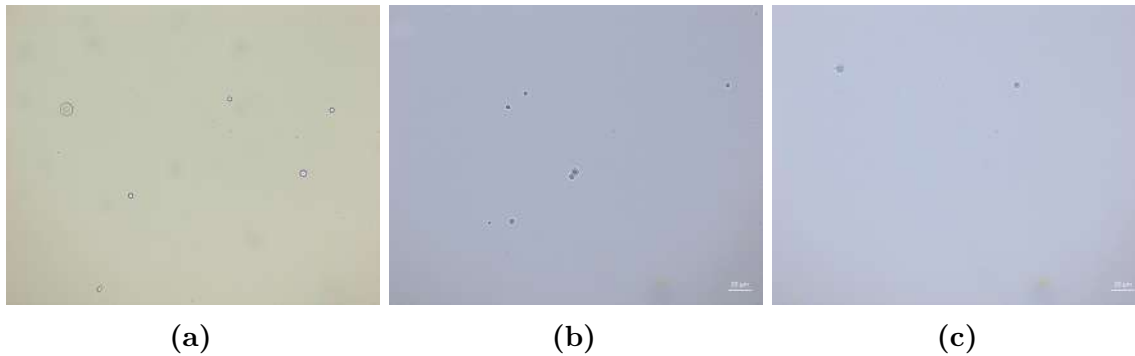
Figur 4.2: Mikrokapslar bestående av PLGA med 1,2 vikt% pyren under mikroskop i (a) optiskt och (b) fluorescerande ljus i 100 gångers förstoring där referenslängden är 10 μm .

Påverkan av omrörningsutrustning

Mikrokapslar, av PMMA respektive PLGA, påverkade av omrörningsutrustningen visas i figurerna 4.3 och 4.4. Mikrokapslarnas karaktär studerades vid start av studien, samt efter omrörning med magnetloppa respektive på skakbord i två veckor.



Figur 4.3: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren där frisättningsmediumet består av 0,5 vikt% Brij i vatten vid temperaturen 26 °C vid (a) frisättningsstart, (b) två veckor efter omrörning med magnetloppa och (c) efter två veckor på skakbord. Mikroskopbilderna visas i optiskt ljus med 40 gångers förstoring där referenslängden är 20 μm .

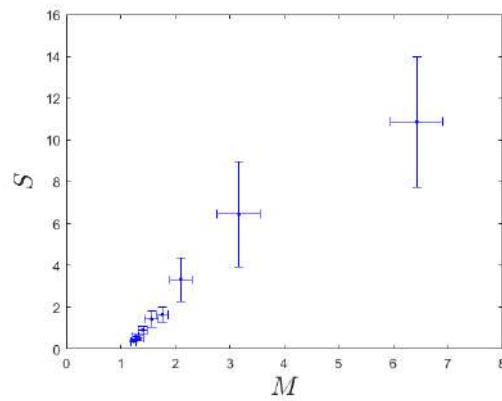


Figur 4.4: Mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren där frisättningsmediumet består av 0,5 vikt% Brij i vatten vid 26 °C vid (a) frisättningsstart, (b) två veckor efter omrörning med magnetloppa och (c) efter två veckor på skakbord. Mikroskopibilderna visas i optiskt ljus med 40 gångers förstoring där referenslängden är 20 µm.

Figur 4.3 visar hur mikrokapslar bestående av PMMA fragmenteras i frisättningsmediumet när de står på omrörning med magnetloppa. Mikrokapslar av PMMA i frisättningsmedium på skakbord har samma karaktär efter två veckor som i inledningsfasen av studien och tenderar inte att fragmenteras. Däremot behåller mikrokapslar av PLGA i frisättningsmedium sin karaktär vid omrörning med både magnetloppa och på skakbord vid 26 °C, vilket presenteras i figur 4.4. En förklaring till att mikrokapslar av PMMA i frisättningsmedium bryts ned vid omrörning med magnetloppa kan vara att de vid 26 °C befinner sig långt under PMMAs glastemperatur. Det innebär att polymeren är relativt spröd, vilket gör att den lättare kan krackelera vid mekanisk påverkan. PLGA däremot befinner sig vid 26 °C nära sin glastemperatur och bör därmed inte vara lika spröd som PMMA. Det gör att PLGA inte påverkas lika mycket av mekaniska yttre krafter, exempelvis en magnetloppa.

Storleksfördelning

De flesta storleksfördelningar har ett medelvärde, M , på omkring 1,4 och standardavvikelse, S , på omkring 1, gentemot $\ln r$. Tre storleksfördelningar har avvikande värden på M och S , vilket visas i figur 4.5. Datan i figuren presenteras i bilaga C. De tre mest avvikande storleksfördelningarna är för, i ökande ordning, frisättningsstudien med mikrokapslar av PLGA i frisättningsmedium med 0,015 och 0,04 vikt% Brij vid 37 °C, frisättningsstudien med mikrokapslar av PLGA i frisättningsmedium med 0,04 vikt% Brij vid 26 °C och frisättningsstudien med mikrokapslar av PMMA i frisättningsmedium med 0,5% Brij vid 7, 26, 37 och 55 °C. Den mekaniska nedbrytningen av mikrokapslar av PMMA har påverkat storleksfördelningen genom minskad storlek och förändrad form över tid. Hur detta kan ha påverkat modellen har inte studerats. Förändringen av storleksfördelningen bör ha en påverkan på frisättningen, eftersom frisättningshastigheten ökar vid fragmentering av mikrokapslar. En annan orsak till avvikande storleksfördelningar kan vara slumpmässig variation av de formulerade mikrokapslarnas kvalitet.



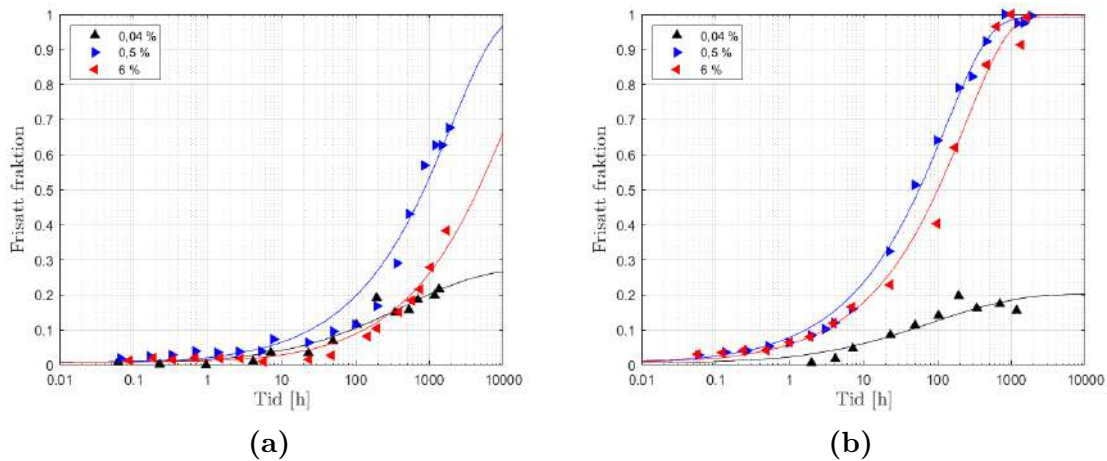
Figur 4.5: Standardavvikelsen gentemot medelvärdet med konfidensintervall, för samtliga storleksfördelningar.

4.2 Frisättning

De frisättningsstudier som studerades i projektet presenteras i tabell 3.1. Projektet är uppdelat i tre kategorier av frisättningsstudier vars resultat visas nedan.

Varierad komposition av frisättningsmedium

Frisättningsstudierna där koncentrationen av Brij i frisättningsmediumet varierades presenteras i figur 4.6.



Figur 4.6: Frisättning från mikrokapslar av (a) PMMA respektive (b) PLGA med 1,2 vikt% pyren, där frisättningsmediumet består av (▲) 0,04; (►) 0,5 respektive (◄) 6 vikt% Brij vid 26 °C. Frisättningsdatan visas med respektive symbol och de heldragna linjerna motsvarar modelleringens anpassningar.

Tabell 4.1: Anpassade diffusion- och fördelningskonstanter med 95% konfidensintervall för frisättningar i figur 4.6, vid varierad komposition av frisättningsmedium.

Polymer	Brij-konc. [vikt%]	D [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	K
PMMA	0,04	$(2,0 \pm 1,5) \cdot 10^{-4}$	-
PMMA	0,5	$(2,7 \pm 1,4) \cdot 10^{-4}$	-
PMMA	6	$(5,1 \pm 2,9) \cdot 10^{-5}$	-
PLGA	0,04	$(1,8 \pm 1,9) \cdot 10^{-3}$	$(2,65 \pm 0,89) \cdot 10^4$
PLGA	0,5	$(3 \pm 40) \cdot 10^{-3}$	$(5 \pm 12) \cdot 10^2$
PLGA	6	$(1,88 \pm 0,48) \cdot 10^{-3}$	$3,4 \cdot 10^{-4} \pm 2,9 \cdot 10^2$

Tabell 4.1 presenterar D - och K -värden från anpassningen. K -värden för frisättningsstudierna med mikrokapslar av PMMA är inte inkluderade på grund av att de inte har hunnit nå sina plåtår inom projektets tidsram. Att frisättningsstudierna är ofullständiga innebär en minimal påverkan på D -värdena eftersom de kan anpassas väl om kurvan har en uppåtgående del. Anpassningen utefter diffusionsmodellen stämmer väl för frisättningar från mikrokapslar av PLGA och avviker något mer för frisättningar från mikrokapslar av PMMA, som vid fullständiga frisättningsstudier hade kunnat anpassas bättre utefter modellen.

Diffusionskonstanten för pyren i PLGA vid 26 °C är i storleksordningen $10^{-3} \mu\text{m}^2/\text{s}$, vilket visas i tabell 4.1. Diffusionskonstanten för pyren i PMMA varierar mellan 10^{-5} och $10^{-4} \mu\text{m}^2/\text{s}$. Diffusionskonstanten och därmed hastigheten för frisättningen påverkas inte av varierad Brij-koncentration, däremot är diffusionskonstanten för pyren högre i PLGA än i PMMA.

Fördelningskoefficienten för frisättning från mikrokapslar av PLGA vid 0,04 vikt% Brij i frisättningsmediumet är högre än vid de andra koncentrationerna, se tabell 4.1. Det höga K -värdet innebär att grafens plåtå hamnar vid en låg fraktion av frisatt substans. Jämvikten mellan pyren i mikrokapslarna och frisättningsmediumet uppnås med andra ord när en lägre fraktion pyren frisatts från mikrokapslarna. Detta kan bero på att koncentrationen 0,04 vikt% ligger nära CMC för Brij som är 91 μM . Eftersom miceller först bildas vid CMC finns en relativt låg koncentration av miceller i frisättningsmediumet med 0,04 vikt% Brij jämfört med högre koncentrationer Brij i frisättningsmediumet. Detta medför att mindre pyren kan lösa sig i frisättningsmediumet och att jämvikten ställer in sig vid en lägre fraktion frisatt substans.

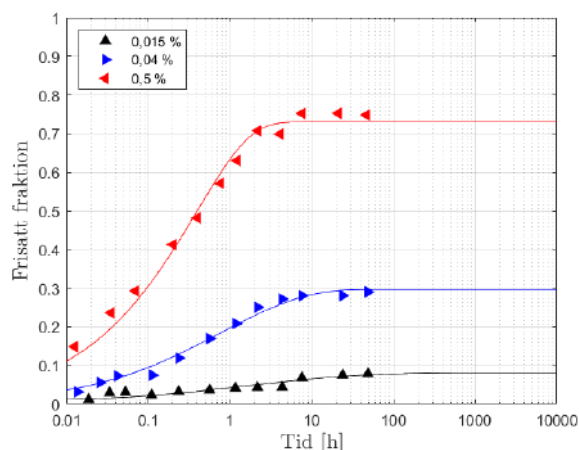
För frisättning från mikrokapslar av PLGA i frisättningsmedium med 0,5 och 6 vikt% Brij befinner sig plåtån vid ett, det vill säga fullständig frisättning, vilket medför låga K -värden. Att K -värdena för frisättningsstudier vid dessa koncentrationer av Brij i frisättningsmediumet har olika storleksordningar beror rimligen på att anpassningen av K är känslig för mätfel vid värden av $m(t)/m_{\text{tot}}$ nära ett. Frisättningsstudierna med mikrokapslar av PMMA har inte uppnått plåtår inom projektets tidsram och är därmed ofullständiga, vilket gör att K -värdena inte är anpassningsbara vid modellering. Frisättningsstudien i frisättningsmedium med 0,04 vikt% Brij tenderar att närma sig en

låg plåtå, vilket stämmer överens med observationen för motsvarande frisättningsstudie med mikrokapslar av PLGA. Plåtåerna för frisättningsstudier i frisättningsmedium med 0,5 och 6 vikt% Brij ser ut att gå mot ett högre värde och följer därmed samma trend som motsvarande frisättningsstudier med mikrokapslar av PLGA uppvisar. Påverkan på fördelningskonstanten av koncentrationer över 0,5 vikt% Brij i frisättningsmediet var minimal.

Sammanfattningsvis påverkas inte diffusionskonstanten och därmed frisättningshastigheten av pyren från mikrokapslar av PLGA vid variation av komposition av frisättningsmediet. Den frisatta fraktionen av pyren är relativt konstant för Brij-koncentrationer över 0,5 vikt% i frisättningsmediet och sjunker därunder. Frisättningsstudier med mikrokapslar av PMMA tenderar att följa samma trender, däremot är frisättningsstudierna ofullständiga och några slutsatser går inte att dra. Modellens anpassning till datapunkterna stämmer väl, däremot finns osäkerheter vid låga K -värden som medför relativt stor variation av det absoluta värdet.

Varierad komposition av frisättningsmedium vid 37 °C

Figur 4.7 visar frisättningsstudien vid 37 °C för 1,2 vikt% pyren i mikrokapslar av PLGA. Frisättningsmediet bestod av 0,015; 0,04 respektive 0,5 vikt% Brij i vatten.



Figur 4.7: Frisättning från mikrokapslar av PLGA i (▲) 0,015; (►) 0,04 respektive (◄) 0,5 vikt% Brij i vatten vid 37 °C. Frisättningsdatan visas med respektive symbol och de heldragna linjerna motsvarar modelleringens anpassningar.

Tabell 4.2: Anpassade diffusions- och fördelningskonstanter med 95% konfidensintervall för frisättningsstudier i figur 4.7, vid varierad komposition av frisättningsmedium vid 37 °C.

Brij-konc. [vikt%]	D [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	K
0,015	$(6,5 \pm 6,4) \cdot 10^{-3}$	$(5,7 \pm 1,4) \cdot 10^5$
0,04	$(2,02 \pm 0,59) \cdot 10^{-1}$	$(11,92 \pm 0,98) \cdot 10^3$
0,5	$(8,1 \pm 1,7) \cdot 10^{-1}$	$(2,42 \pm 0,34) \cdot 10^3$

Modelleringen anpassar frisättningsdatan väl för de tre studierna med varierad koncentration av Brij, vilket visas i figur 4.7. Avvikelsen mellan modellen och frisättningsdatan har ingen tydlig trend och avvikelserna verkar vara slumpartade. Mätdata visar uppgången av grafen och den slutgiltiga jämvikten som uppnåddes mellan 10 till 50 timmar efter start, beroende på koncentration av Brij i frisättningsmediumet. Detta gör att D och K kunde anpassas med relativt låga felmarginaler, vilka visas i tabell 4.2.

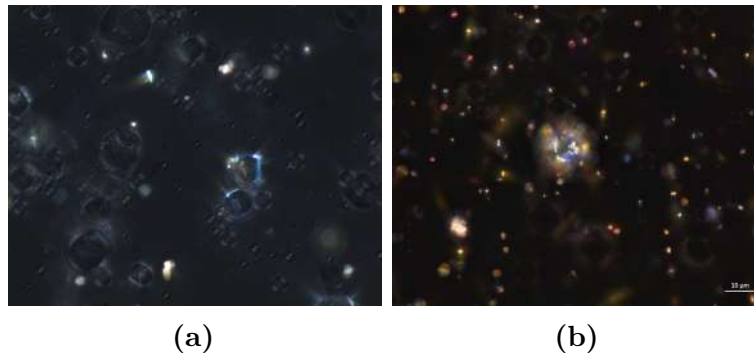
Modelleringen anpassar en diffusionskonstant för det aktiva ämnet genom mikrokapseln. Det observeras att frisättningsstudierna i frisättningsmedium med 0,04 och 0,5 vikt% Brij har värden på D i samma storleksordning, medan frisättningsstudien i frisättningsmedium med 0,015 vikt% Brij har ett lägre värde på diffusionskonstanten. Orsaken ligger inte hos storleksfördelningen då den är lika för frisättningsstudierna i frisättningsmedium med 0,015 och 0,04 vikt% Brij. Vid lägre koncentrationer av Brij i frisättningsmediumet anpassar modellen ett lägre värde på D . En möjlig förklaring till de olika värdena på diffusionskonstanten är att D motsvarar den praktiska diffusionen, som innefattar den inre diffusionen av pyren genom mikrokapseln och diffusion av pyren från mikrokapselns gränssyta ut i frisättningsmediumet. Vid Brij-koncentrationer i frisättningsmediumet mellan 0,015 och 0,04 vikt%, som är nära CMC, skulle diffusionen vid gränssytan kunna utgöra en diffusiv resistens. Däremot blir modellen känsligare för mätfel vid högre värden av K och dessutom är spektrofotometern mer osäker vid låga absorbanser, vilket kan vara en annan orsak till skillnaden i D -värden.

Frisättningsstudierna uppnår olika plattåer, se figur 4.7. Modellen anpassade olika K -värden som skiljer sig signifikant, vilka presenteras i tabell 4.2. Inom intervallet 0,015 till 0,5 vikt% Brij i frisättningsmediumet syns en trend där högre tensidkoncentration leder till lägre K -värde och högre frisatt fraktion pyren. Detta överensstämmer med teorin i avsnitt 2.3 eftersom ökad löslighet i frisättningsmediumet förskjuter jämvikten ut ur mikrokapslarna, vilket leder till ett lägre K -värde.

Sammanfattningsvis påverkas K signifikant av variation mellan 0,04 och 0,5 vikt% Brij i frisättningsmediumet. Diffusionskoefficienten påverkas av varierad Brij-koncentration i frisättningsmediumet mellan 0,015 och 0,04 vikt% Brij.

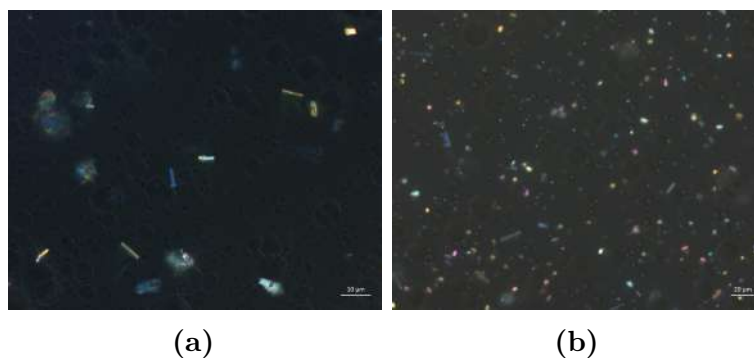
Varierad inkapslingsgrad av pyren

Mikrokapslar av PMMA med 10, 17 och 25 vikt% pyren studerades under mikroskop med polariserat ljus. Figur 4.8 visar att mikrokapslarna med 17 och 25 vikt% pyren gav utfällda pyrenkristaller, vilket innebär att en avsevärd mängd pyren inte är inkapslad. Mikrokapslar med 10 vikt% pyren uppvisade inga utfällda kristaller och den maximala inkapslingsgraden av pyren ligger därför mellan 10 och 17 vikt%.



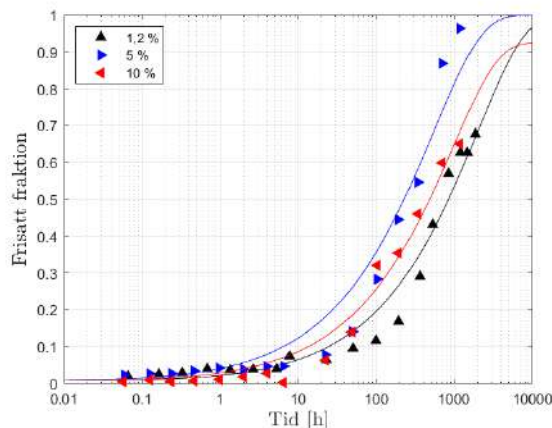
Figur 4.8: Utfällda pyrenkristaller från mikrokapslar av PMMA under mikroskop i polariserat ljus med (a) 17 och (b) 25 vikt% pyren. Mikroskopibilden visas med 100 gångers förstoring. Referenslängden är 10 μm .

För mikrokapslar av PLGA noterades en betydligt lägre maximal inkapslingsgrad där mikrokapslar med 5 och 10 vikt% pyren uppvisade utfällda pyrenkristaller. De visas i figur 4.9. Den maximala mängden inkapslad pyren ligger därmed mellan 1,2 och 5 vikt%. Det resulterade i att inga frisättningsstudier med varierad mängd inkapslad pyren i mikrokapslar av PLGA startades, eftersom små skillnader i inkapslingsgrad av pyren inte antogs påvisa skillnader i frisättningsdata.



Figur 4.9: Utfällda pyrenkristaller från mikrokapslar av PLGA under mikroskop i polariserat ljus med (a) 5 och (b) 10 vikt% pyren. Mikroskopibilden (a) visas med 100 gångers förstoring. Referenslängden är 10 μm . (b) visas med 40 gångers förstoring. Referenslängden är 20 μm .

Frisättningsstudien med varierad inkapslingsgrad utfördes med 1,2; 5 och 10 vikt% pyren i mikrokapslar av PMMA. Frisättningsgraferna för dessa presenteras i figur 4.10.



Figur 4.10: Frisättning från mikrokapslar av PMMA med (▲) 1,2; (►) 5 respektive (◄) 10 vikt% inkapslad pyren i frisättningsmedium med 0,5 vikt% Brij vid 26 °C. Frisättningsdatan visas med respektive symbol och de heldragna linjerna motsvarar modelleringens anpassningar.

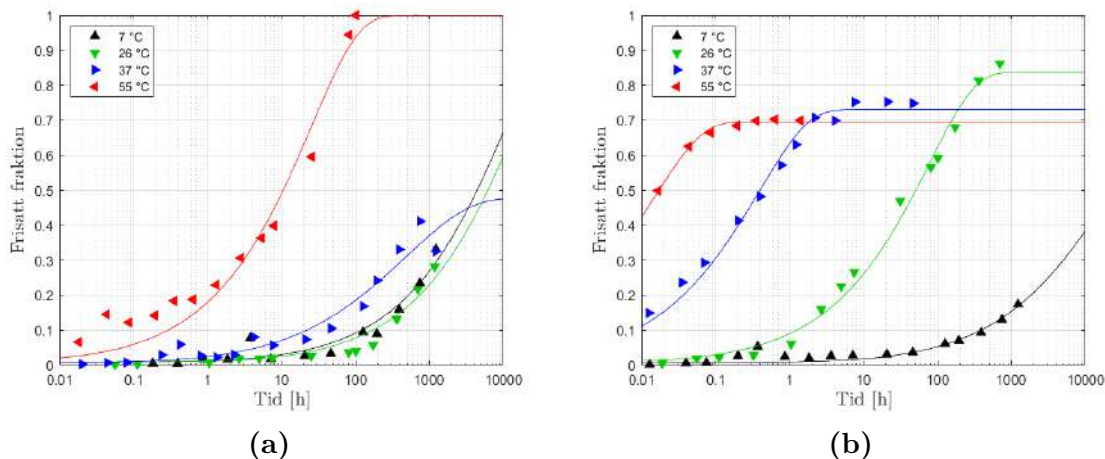
Tabell 4.3: Anpassade diffusions- och fördelningskonstanter med 95% konfidensintervall för frisättningar i figur 4.10, vid varierad inkapslingsgrad av pyren.

Inkapslad mängd pyren [vikt%]	D [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	K
1,2	$(2,7 \pm 1,4) \cdot 10^{-4}$	-
5	$(1,23 \pm 0,82) \cdot 10^{-3}$	-
10	$(3,9 \pm 1,8) \cdot 10^{-4}$	-

Anpassade D -värden samt deras konfidensintervall för respektive frisättningsstudie med varierad inkapslingsgrad av pyren visas i tabell 4.3. D -värdena skiljer sig inte signifikant, vilket tyder på att diffusionen inte påverkas av varierad mängd inkapslad pyren. Från grafen syns det även att det inte är någon skillnad i frisättningshastighet vid variation av inkapslingsgrad av pyren. I dagsläget är det svårt att dra några slutsatser om hur K förändras med varierande inkapslingsgrad av pyren på grund av ofullständiga frisättningsstudier inom projektets tidsram, därav presenteras inga K -värden i tabell 4.3. Modellens anpassning ser i dagsläget lovande ut men inga vidare slutsatser kan dras förrän frisättningsstudierna är fullständiga.

Varierad temperatur

Frisättningsstudier vid temperaturerna 7, 26, 37 och 55 °C för mikrokapslar av PMMA och PLGA återfinns i figur 4.11. Diffusions- och fördelningskonstanter för frisättningsstudierna presenteras i tabell 4.4.



Figur 4.11: Frisättning från mikrokapslar bestående av (a) PMMA och (b) PLGA vid temperaturerna (▲) 7, (▼) 26, (▶) 37 respektive (◄) 55 °C, med 1,2 vikt% pyren och 0,5 vikt% Brij i frisättningsmediet. Frisättningsdatan visas med respektive symbol och de heldragna linjerna motsvarar modelleringens anpassningar.

Tabell 4.4: Anpassade diffusions- och fördelningskonstanter med 95% konfidensintervall för frisättningsstudier i figur 4.11, vid varierad temperatur. För ofullständiga frisättningsstudier har ingen fördelningskonstant presenterats.

Polymer	Temperatur [°C]	D [$\mu\text{m}^2/\text{s}$]	K
PMMA	7	$(5,1 \pm 4,1) \cdot 10^{-4}$	-
PMMA	26	$(3,6 \pm 3,1) \cdot 10^{-4}$	-
PMMA	37	$(3,5 \pm 4,4) \cdot 10^{-3}$	-
PMMA	55	$(2,1 \pm 1,0) \cdot 10^{-1}$	-
PLGA	7	$(1,7 \pm 1,5) \cdot 10^{-5}$	-
PLGA	26	$(5,0 \pm 1,1) \cdot 10^{-3}$	$(1,27 \pm 0,49) \cdot 10^3$
PLGA	37	$(8,1 \pm 1,7) \cdot 10^{-1}$	$(2,42 \pm 0,34) \cdot 10^3$
PLGA	55	$(2,07 \pm 0,27) \cdot 10$	$(2,86 \pm 0,14) \cdot 10^3$

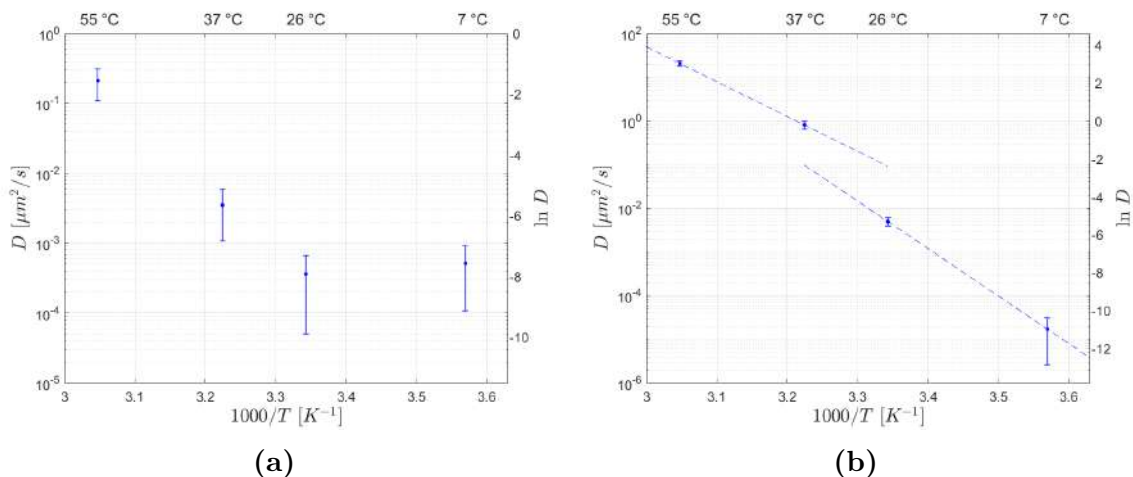
Överlag anpassar diffusionsmodellen frisättningsdata väl för frisättningsstudier vid olika temperaturer. Differensen mellan mätdata och den anpassade diffusionsmodellen är liten i figur 4.11 för alla frisättningsstudier förutom en. För frisättningsstudien med mikrokapslar av PMMA vid 55 °C avviker modellen från mätdata under studiens första timma. Dessutom observerades det att vita partiklar fälldes ut i frisättningsmediumet efter cirka 100 timmar. UV-vis-mätningar på prover tagna efter att vita partiklarna hade bildats gav avvikande resultat och exkluderades vid modellering, och studien avslutades därmed i förtid.

I avsnitt 4.1 presenterades avvikande storleksfördelningar för frisättningsstudier vid olika temperaturer med mikrokapslar av PMMA. Eftersom samma sats mikrokapslar användes till alla frisättningsstudier vid varierad temperatur med mikrokapslar av PMMA bör den avvikande storleksfördelningen inte påverka de observerade trenderna. Gemensamt för frisättningsstudier med mikrokapslar av PMMA är att ingen frisättningsstudie har uppnått en plåtå under tiden som studien har pågått. Därav går det inte att korrekt beräkna och jämföra K -värdena. En variation i frisättningshastighet har dock observerats. I figur 4.11 syns en skillnad på frisättningshastigheten mellan frisättningsstudierna vid 37 och 55 °C som går snabbare jämfört med frisättningsstudierna vid 7 och 26 °C. Graferna för frisättningsstudierna vid 7 och 26 °C överlappar till stor del.

När diffusionskonstanterna för frisättningsstudierna jämförs syns en trend att högre temperatur leder till högre D -värden, se tabell 4.4. I figur 4.12 syns $\ln D$ mot inversen av temperaturen. Ett Arrhenius-samband observeras för de tre första punkterna för frisättningsstudier med mikrokapslar av PMMA medan den fjärde avviker. Enligt teorin följer $\ln D$ ett Arrhenius-samband och avvikelser antas bero på ofullständig frisättningsstudie.

Glastemperaturen för PLGA i vatten är cirka 30 °C och två av frisättningsstudierna från mikrokapslar av PLGA genomfördes över respektive under T_g för PLGA. I figur 4.12 presenteras den $\ln D$ som en funktion av inversen av temperaturen i ett Arrhenius-samband. I figuren skiljer sig lutningen mellan D -värdena för temperaturer över och under T_g . Det tyder på att aktiveringsenergin är lägre för temperaturer över T_g .

4. Resultat och diskussion



Figur 4.12: Arrhenius-samband för frisättningsstudier med mikrokapslar bestående av (a) PMMA och (b) PLGA. På högra y-axeln visas $\ln D$, på vänstra y-axeln visas D och x-axeln visar invers temperatur, $1000/T$. För respektive punkt illustreras konfidensintervall. För PLGA visas linjärregressioner över och under T_g .

För frisättningsstudier med mikrokapslar av PLGA syns en skillnad i frisättningshastighet, vilket visas i figur 4.11. En märkbar ökning av hastigheten syns för respektive temperaturökning. Det reflekteras även i D -värdena, som återfinns i tabell 4.4. D -värdena ökar ungefär med en faktor 200 mellan frisättningsstudierna vid temperaturerna 7 och 26 °C, respektive mellan 26 och 37 °C. Mellan frisättningsstudierna vid 27 och 55 °C observerades en ökning av D med en faktor 25. Att högre diffusionskonstanter observerades vid högre temperaturer är i linje med teorin eftersom diffusionskonstanten ökar vid högre temperaturer, vilket leder till snabbare frisättningshastighet.

Frisättningsstudierna med mikrokapslar av PLGA vid 26, 37 och 55 °C uppnådde en plåtå och K -värdena presenteras i tabell 4.4. Frisättningsstudierna vid 37 och 55 °C har liknande K -värden som är drygt två gånger större än fördelningskonstanten för frisättningsstudien vid 26 °C. Detta illustreras i olika plåtåer för frisättningsstudierna över och under T_g .

Sammanfattningsvis indikerar resultaten att diffusionskonstanten och frisättningshastigheten påverkas av frisättning från de båda polymererna vid förändrad temperatur. Som syns i figur 4.11 är avståndet från diffusionsmodellen och mätpunkterna litet och diffusionsmodellen anpassar frisättningsdata väl. Däremot är frisättningsstudier med mikrokapslar av PMMA ofullständiga och slutsatser om hur väl modellen följer den experimentella datan bör göras först när frisättningsstudierna har nått en plåtå. En skillnad i lutningen mellan linjärregressionerna i figur 4.12 observerades. Det tyder på en möjlig skillnad i aktiveringsenergi för frisättningsstudier över och under T_g .

4.3 Metodik och avvikelser

Under arbetets gång uppstod avvikelser som är viktiga att ta i beaktning eftersom de kan ha påverkat resultatets utfall. Den teoretiskt beräknade tillsatta mängden pyren kan avvika från den faktiska mängden pyren i frisättningsmediumet, exempelvis på grund av pipettering och avdunstning från frisättningsmediumet. Felkällan har eliminerats genom att direkt mäta m_{tot} från frisättningsmediumet. En avvikelse är att mätningar av den totala mängden inkapslad pyren, m_{tot} , inte genomförts på samma sätt. Mätningarna har tagits vid olika tidpunkter efter start av respektive frisättningsstudie och detta tros ha påverkat fraktionen $m(t)/m_{\text{tot}}$. m_{tot} -mätningarna bör tas konsekvent och helst under frisättningsstudiens första dag. Anledningen till detta antas vara polymerernas nedbrytning och fragmentering under tid, vilket kan påverka spektrumet i UV-vis-mätningen.

Osäkerheter i den beräknade fraktionen kan dels bero på osäkerheter i de instrument som användes vid konstruktion av kalibreringskurvor. Dessutom tillkommer osäkerheter vid en icke-linjär anpassning av frisättningsdata från modelleringen. Vid storleksfördelningen gjordes antagandet att alla mikrokapslar var sfäriska, som är ett krav i modellen. I verkligheten kan mikrokapslarna anta olika former, vilket kan leda till missvisande resultat. Vid formuleringen varierades homogenisatorns placering från att vara på botten av rundkolven under hela homogeniseringen till att centreras i rundkolven efter 20 minuter. Detta kan ha påverkat storleken på emulsionsdropparna och därmed mikrokapslarna.

5. Slutsatser

Projektets syfte och mål var att undersöka hur väl den valda diffusionsmodellen anpassas efter experimentell frisättningsdata utifrån tre varierande parametrar. Från resultaten kan slutsatsen dras att diffusionsmodellen anpassar experimentella data väl för de frisättningsstudier som uppnått en jämviktsplatå. Modellen kan därmed förutsäga liknande experimentella frisättningsstudier framöver vid kända värden på diffusionskonstanten, D , och fördelningskonstanten, K . För ofullständiga frisättningsstudier, med avseende på tid, kan inga tydliga slutsatser dras gällande modellens anpassning och värdet på fördelningskonstanten. Ytterligare en slutsats om modellen är att den fungerar väl för en icke-nedbrytbar såväl som för en nedbrytbar polymer.

Resultaten visade även att mellan 0,5 och 6 vikt% Brij i frisättningsmediumet vid 26 °C, uppnår den frisatta fraktionen pyren samma jämviktsplatå. Ökande koncentrationer i frisättningsmediumet från 0,015 till 0,5 vikt% Brij leder till successivt ökande frisatta fraktioner pyren. En slutsats från detta är att 0,5 vikt% Brij är den lägsta koncentrationen, av de som undersöktes, som kan användas i liknande frisättningsstudier framöver för att generera en hög andel frisatt substans. En ytterligare slutsats är att vid Brij-koncentrationer under 0,5 vikt% i frisättningsmediumet är diffusionskonstanten konstant, medan fördelningskonstanten varierar.

Vidare har en varierad inkapslingsgrad inte visat sig påverka diffusionskonstanten för frisättningsstudier med mikrokapslar av PMMA. En slutsats från detta är att frisättning från mikrokapslar fortfarande går att modellera väl trots högre andel inkapslad pyren, upp till 10 vikt%. Några slutsatser om huruvida fördelningskonstanten påverkas av varierad inkapslingsgrad av pyren kunde inte observeras med anledning av ofullständiga frisättningsstudier.

För frisättningsstudier vid högre temperaturer har högre diffusionskonstanter genererats, vilket överensstämmer med teorin. Det går däremot inte att dra några slutsatser kring hur fördelningskonstanterna påverkas av frisättningsstudier vid varierad temperatur. Ytterligare en slutsats är att modellen fungerar väl för frisättningar från mikrokapslar av en polymer vid temperaturer över och under polymerens glastemperatur.

Förslag på fortsatta studier

Det har observerats att mikrokapslarna fragmenteras under tiden experimenten pågår. Omrörning med magnetloppa har troligen påverkat denna mekanism och det skulle därför vara av intresse att studera fragmenteringen ytterligare. Genom att utveckla hur mikrokapslarna förvaras kan nedbrytning förhindras och mikrokapslarnas sfäriska karaktär bevaras. Det är viktigt eftersom modellen utgår från frisättning från homogena sfäriska partiklar.

För att utesluta eventuell inverkan av fragmenterade partiklar i UV-vis-spektrumet skulle mikrokapslar utan pyren kunna formuleras och användas som referens under experimentets gång. Dessa skulle användas under samma betingelser som motsvarande frisättningsstudie och kunna fungera som ett blankprov i UV-vis-spektrofotometrin.

Ytterligare studier av intresse är kombinerad variation av två variabler. Exempelvis kan frisättning från mikrokapslar med olika inkapslingsgrad av pyren undersökas vid en högre temperatur. Det skulle vara intressant att undersöka om diffusionskoefficienten påverkas då glastemperaturen överskrids, för mikrokapslar med varierad inkapslingsgrad av pyren. Vid fortsatta studier är det fördelaktigt att undersöka frisättningar vid en högre temperatur, som exempelvis 37 °C, eftersom detta har påvisats ge resultat efter en kortare tid.

I projektet bestämdes ett intervall inom vilket den maximala inkapslingsgraden ligger. Framtida studier skulle kunna bestämma den exakta mängden pyren som kan kapslas in. Detta görs förslagsvis genom att starta en frisättningsstudie av en mikrokapselsuspension med utfällda kristaller av pyren. En sådan frisättningsstudie kommer initialt att visa en kraftigt ökande absorbans i och med upplösningen av de utfällda kristallerna i frisättningsmediumet. Utifrån frisättningsdata och kalibreringskurvor kan den exakta mängden pyren som kapslats in därmed beräknas. Den maximala inkapslingsgraden är intressant att undersöka ur ett produktperspektiv, eftersom det är ekonomiskt fördelaktigt att kapsla in maximal mängd substans i varje mikrokapsel för att minska volymen mikrokapslar.

Det har visat sig att frisättningsstudierna tagit längre tid än beräknat och därav är många frisättningsstudier ofullständiga. Det skulle därför vara värdefullt att vidare följa frisättningsstudierna tills de uppnått en plåtå, för att kunna avläsa resultat med mindre felmarginal. Frisättningsstudierna kommer vidare att studeras av forskargruppen efter kandidatprojektets avslut.

I avsnitt 2.3 beskrivs det att den aktiva substansens koncentration bör understiga 10% av Brij-lösningens mättnadskoncentration för att jämvikten ska vara förskjuten ut till frisättningsmediumet. Detta var något som påbörjades genom en löslighetsstudie varvid mättnadskoncentrationer uppmättes för de Brij-lösningar som användes, men vidare beräkningar genomfördes inte till följd av prioriteringsbeslut. Det kan vara intressant att ytterligare studera detta ifall denna gräns har överstigits, samt om det har någon inverkan på D och K .

Litteratur

- [1] M. Andersson Trojer m. fl. "Use of microcapsules as controlled release devices for coatings". en. I: *Advances in Colloid and Interface Science* 222 (aug. 2015), s. 18–43. DOI: 10.1016/j.cis.2014.06.003.
- [2] G. Eriksson. *Microencapsulation of actives for the healthcare of tomorrow*. Tekn. rapport. Göteborg: Tillämpad Kemi, 2018.
- [3] Europaparlamentet. *Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 528/2012 av den 22 maj 2012 om tillhandahållande på marknaden och användning av biocidprodukter*. sv. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:167:0001:0123:sv:PDF> (hämtad 2022-01-27).
- [4] J. Bergeck. *Evaluation of Biocide Release from Modified Microcapsules*. eng. Tekn. rapport. Gothenburg, Sweden: Chalmers University of Technology, 2017.
- [5] Crystal E. Rapiet, Kenneth J. Shea och Abraham P. Lee. "Investigating PLGA microparticle swelling behavior reveals an interplay of expansive intermolecular forces". en. I: *Scientific Reports* 11.1 (dec. 2021), s. 14512. DOI: 10.1038/s41598-021-93785-6.
- [6] A. Loxley och B. Vincent. "Preparation of Poly(methylmethacrylate) Microcapsules with Liquid Cores". en. I: *Journal of Colloid and Interface Science* 208.1 (dec. 1998), s. 49–62. DOI: 10.1006/jcis.1998.5698.
- [7] V. Eriksson. *Core-shell particles based on biopolymers and bioactive fatty acids, Encapsulation, characterization and release*. Engelska. Tekn. rapport. Göteborg: Kemi och kemiteknik, 2019. URL: <https://hdl.handle.net/20.500.12380/257267> (hämtad 2022-02-25).
- [8] PubChem. *Pyrene*. en. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31423> (hämtad 2022-02-17).
- [9] L. Piñeiro, M. Novo och W. Al-Soufi. "Fluorescence emission of pyrene in surfactant solutions". en. I: *Advances in Colloid and Interface Science* 215 (jan. 2015), s. 1–12. DOI: 10.1016/j.cis.2014.10.010.
- [10] F. P. Schwarz och S. P. Wasik. "Fluorescence measurements of benzene, naphthalene, anthracene, pyrene, fluoranthene, and benzo[e]pyrene in water". en. I: *Analytical Chemistry* 48.3 (mars 1976), s. 524–528. DOI: 10.1021/ac60367a046.
- [11] M. I. Baker m. fl. "A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications". en. I: *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 100B.5 (juli 2012), s. 1451–1457. DOI: 10.1002/jbm.b.32694.

- [12] AICIS. *Dichloromethane (Methane, dichloro-)*. en. Tekn. rapport. Sydney: AICIS, maj 2021. URL: <https://www.20%5C%5C%20industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/2021-05/Dichloromethane%5C%20-%5C%20Draft%5C%20Evaluation%5C%20Statement%5C%20-%5C%2028%5C%20May%5C%202021%5C%20%5C%5B1035KB%5C%5D.pdf> (hämtad 2022-02-25).
- [13] T. Hjertberg och H. Andersson. *Inledande polymervetenskap*. Göteborg: Chalmers.
- [14] M. N'Diaye m. fl. "Water Absorption of Poly(methyl methacrylate) Measured by Vertical Interference Microscopy". en. I: *Langmuir* 28.31 (aug. 2012), s. 11609–11614. DOI: 10.1021/1a302260a.
- [15] K. Park m. fl. "Potential Roles of the Glass Transition Temperature of PLGA Microparticles in Drug Release Kinetics". en. I: *Molecular Pharmaceutics* 18.1 (jan. 2021), s. 18–32. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01089.
- [16] P. Blasi m. fl. "Plasticizing effect of water on poly(lactide-co-glycolide)". en. I: *Journal of Controlled Release* 108.1 (nov. 2005), s. 1–9. DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.07.009.
- [17] National Library of Medicine. *Dodecyl alcohol, ethoxylated*. Rockville Pike. URL: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9002-92-0> (hämtad 2022-02-03).
- [18] sigmaaldrich. *Brij® L23*. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/SE/en/product/sigma/16005> (hämtad 2022-03-30).
- [19] J. Crank. *The mathematics of diffusion*. eng. 2nd ed. Oxford science publications. Oxford Oxford New York: Clarendon press Oxford university press, 1975. ISBN: 978-0-19-853411-2.
- [20] V. Eriksson. *Sustained and triggered release by microencapsulation*. en. Tekn. rapport. Göteborg: Tillämpad Kemi, 2021, s. 23–25.
- [21] M. Andersson Trojer m. fl. "Encapsulation of actives for sustained release". en. I: *Physical Chemistry Chemical Physics* 15.41 (2013), s. 17727. DOI: 10.1039/c3cp52686k.
- [22] P. W. Atkins, Julio De Paula och Ronald Friedman. *Physical chemistry: quanta, matter, and change*. en. Second edition. OCLC: ocn870161002. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2014. ISBN: 978-0-19-969740-3.
- [23] L. Harris och C.A. DC. *Fundamentals of Spectrophotometry*. Vol. 10. 10. New York: Springer Nature, 2020.
- [24] D. Harvey. *Modern analytical chemistry*. en. Boston: McGraw-Hill, 2000. ISBN: 0-07-237547-7.
- [25] E. Ytreberg m. fl. "Environmental risk assessment of using antifouling paints on pleasure crafts in European Union waters". en. I: *Journal of Environmental Management* 281 (mars 2021), s. 111846. DOI: 10.1016/j.jenvman.2020.111846.
- [26] World Health Organization. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. en. Section: xxii, 232 p. Geneva: World Health Organization, 2014. ISBN: 978-92-4-156474-8.

- [27] European Chemical Industry Council. *Poly methyl methacrylate (PMMA) Eco-profiles and Environmental Product Declarations of the European Plastics Manufacturers*. en. Tekn. rapport. Bryssel: Cefic, 2015. URL: <https://www.petrochemistry.eu/wp-content/uploads/2018/01/PMMA-Eco-profile-EPD-1-15-1.pdf> (hämtad 2022-01-25).
- [28] Naturvårdsverket. URL: <https://www.naturvardsverket.se/amnesomraden/plast/om-plast2/mikroplast/> (hämtad 2022-02-03).
- [29] E. Andronescu och A. M. Grumezescu, utg. *Nanostructures for drug delivery*. 1. utg. Nanostructures in therapeutic medicine series. Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2017. ISBN: 978-0-323-46143-6.
- [30] ECHA. *Dichloromethane; Methylene chloride*. Helsingfors, nov. 2021. URL: <https://echa.europa.eu/sv/brief-profile/-/briefprofile/100.000.763> (hämtad 2022-01-25).
- [31] L. Nordstierna, A. Movahedi och M. Nydén. "New Route for Microcapsule Synthesis". en. I: *Journal of Dispersion Science and Technology* 32.3 (febr. 2011), s. 310–311. DOI: 10.1080/01932691003659387.
- [32] S.M. Mirabedini, I. Dutil och R.R. Farnood. "Preparation and characterization of ethyl cellulose-based core-shell microcapsules containing plant oils". en. I: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 394 (jan. 2012), s. 74–84. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2011.11.028.

A. Samhälleliga och etiska aspekter

Mikrokapslar är formulerade för att kontrollerat frisätta antimikrobiella ämnen, vars syfte är att ge en produkt en längre livstid och hållbarhet. Dessa ämnen kallas biocider och är skadliga för miljön om de inte används på rätt sätt.

Utsläpp av biocid till luft, vatten och mark kan leda till negativa konsekvenser för miljö och hälsa [3, 4]. Ett exempel på problem som kan uppstå är försämrad vattenkvalité på grund av utsläpp av biocid från målarfärgen på båtskrov [25]. Det finns också risk för uppkomst av mikrobiell multiresistens, som kan uppstå när koncentrationen av biocid sjunker under den effektiva koncentrationen samtidigt som den mikrobiella tillväxten fortlöper [2]. Detta medför att multiresistensen ytterligare kan öka, vilket exempelvis kan leda till att flera sjukdomar i framtiden kan bli svårare att bota [26]. Därför är det önskvärt att utveckla metoder där frisättningen av biocider kan kontrolleras och frisättas med en effektiv koncentration under en längre tid.

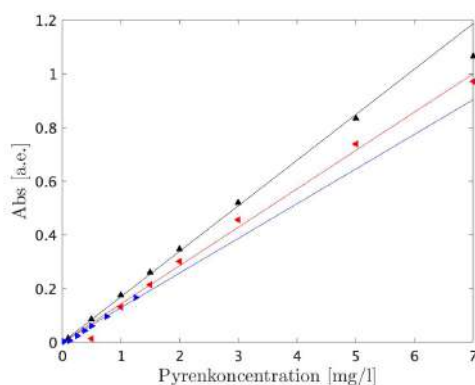
Vid val av polymer i mikrokapslar behöver hänsyn till dess egenskaper tas. I projektet används PMMA respektive PLGA som polymer i formuleringen av mikrosfärer. Polymeren PMMA är en billig, vanlig, syntetisk och petroleumbaserad termoplast som inte är biologiskt nedbrytbar. Utsläpp av PMMA i naturen anses inte vara toxisk i de koncentrationer som används i produkter [27]. Däremot kan PMMA ge upphov till mikroplaster. Idag är kunskapen om hur mikroplaster påverkar människor och miljön bristfällig, dock finns det studier som visar att de är skadliga för marina organismer [28]. PLGA är en biologiskt nedbrytbar polymer som kan göras biobaserad [29]. Ur miljösynpunkt är det oftast önskvärt med en biologisk nedbrytbar molekyl om mikrokapslarna ska användas utanför en kontrollerad miljö, eftersom mikroplaster helst ska undvikas. Sett ur ett ekonomiskt perspektiv är PLGA en relativt dyr polymer i jämförelse med PMMA.

Vid formuleringen av mikrokapslar används diklormetan som lösningsmedel. DCM är ett lättflyktigt och tungt ämne som är klassat som cancerogent och hormonstörande. Det kan dessutom skapa irritation vid kontakt med ögon och hud, samt dåsighet vid inhalation [30]. Ämnet bidrar även till utarmning av ozon i stratosfären trots dess korta livstid [12]. Eftersom denna kemikalie används i dragskåp vid ytterst små volymer och dessutom enbart vid formuleringen av mikrokapslar utgör den inte en större hälsofara vid rätt hantering. Däremot hade alternativa ämnen, som exempelvis etylacetat, kunnat ersätta DCM vid industriell uppskalning och tillverkning [31]. Etylacetat har låg toxicitet men skapar mindre enhetliga mikrokapslar vid formulering [32], vilket påverkar slutproduktens utfall.

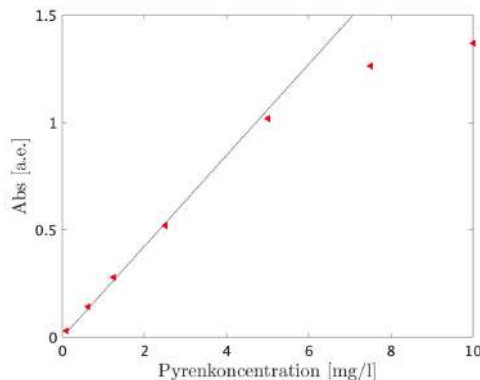
B. Kalibreringskurvor och beräkningar

Kalibreringskurvor

Figur B.1 och B.2 visar de kalibreringskurvor som konstruerades i projektet. Kalibreringskurvorna i figur B.1 visar koncentration pyren i Brij-lösning mot absorbans i UV-vis-spektrumet. De Brij-lösningar som användes bestod av 0,04; 0,5 och 6 vikt% Brij i vatten. I figur B.2 presenteras koncentration pyren i Brij-etanol-lösning (1:3) mot absorbans i UV-vis-spektrumet, där koncentrationen av Brij var 0,5 vikt%. Kalibreringskurvorna antas följa Beers lag och ger därav en linjär ekvation med start i origo. I tabell B.1 finns ekvationerna för respektive regression.



Figur B.1: Kalibreringskurvor för pyren i vattenlösningar med olika Brij-koncentrationer. Linjerna representerar linjära regressioner till mätdatan från respektive frisättningsmedium med Brij-koncentration: (▶) 0,04 ; (◄) 0,5 och (▲) 6 vikt%. Regressionerna antas följa Beers lag och har därav en skärning i origo samt regression för mätpunkter mellan 0 och 1. Mätningarna gjordes vid 337 nm.



Figur B.2: Kalibreringskurva för pyren i vattenlösning med 0.5 vikt% Brij och etanol (1:3) där svarta linjen representerar regressionen av mätdata (◀) för absorptioner under 1. Mätningarna gjordes vid 335 nm.

Tabell B.1: Ekvationer för regressioner till respektive kalibreringskurva ovan. Brij-koncentration avser koncentrationen Brij i frisättningsmediumet.

Brij-koncentration [vikt%]	Ekvation
0,04	$y = 0,1290x$
0,5	$y = 0,1428x$
6	$y = 0,1695x$
0,5 (i etanol (1:3))	$y = 0,2119x$

Beräkning av överförd volym mikrokapselsuspension

Nedan presenteras de beräkningar som gjordes för att erhålla hur stor volym av mikrokapselsuspensionen som skulle överföras till respektive frisättningsmedium. Lösningsgången presenteras utan värden eftersom olika beräkningar behövde göras för olika frisättningsstudier. Kalibreringskurvornas respektive ekvation härstammar från tabell B.1 och en mall presenteras i ekvation B.1, där a är lutningen, y är absorbansen och x är koncentrationen pyren i Brij-lösningen (mg/l).

$$y = ax \tag{B.1}$$

Absorbansen sattes till 1 och koncentrationen pyren vid det värdet beräknades för att erhålla hur stor koncentration pyren som skulle finnas i frisättningsmediumet vid frisättnings slut.

Koncentrationen pyren i stamlösningen, bestående av pyren upplöst i aceton, beräknades enligt ekvation B.2 nedan. V betecknar volym och m betecknar massa i l och g, respektive.

$$c_{\text{pyren i stamlösning}} = \frac{m_{\text{pyren i stamlösning}}}{V_{\text{aceton}}} \tag{B.2}$$

Beräkning av koncentrationen pyren i mikrokapselsuspensionen presenteras nedan. Suspensionen utgörs av mikrokapslar i vatten- och PVA-lösning, där mängden pyren i

mikrokapslarna kommer från stamlösningen.

$$C_{\text{pyren i mikrokapselsuspension}} = \frac{V_{\text{stamlösning}} \cdot C_{\text{pyren i stamlösning}}}{V_{\text{mikrokapselsuspension}}} \quad (\text{B.3})$$

Volymen av mikrokapselsuspensionen som överförs till frisättningsmediumet beräknades enligt nedan. x härstammar från ekvation B.1.

$$V_{\text{mikrokapselsuspension till frisättningsmedium}} = \frac{V_{\text{frisättningsmedium}} \cdot x}{C_{\text{pyren i mikrokapselsuspension}}} \quad (\text{B.4})$$

Tabell B.2 nedan presenterar de värden som erhöles från samtliga beräkningar, samt volymen av respektive frisättningsmedium. Överförd volym betecknar den volym av mikrokapselsuspensionen som överfördes till respektive frisättningsmedium.

Tabell B.2: Volym av respektive frisättningsmedium samt överförd volym av mikrokapselsuspension till dessa.

Frisättning	Volym frisättningsmedium (ml)	Överförd volym (ml)
A	80	1,28
B	80	1,28
C	40	0,61
D	40	0,438
E	40	0,438
F	40	0,61
G	80	1,215
H	80	0,911
I	80	0,236
J	80	0,146
K	60	0,7
L	60	0,7
M	60	0,7
N	60	0,7
O	60	0,7
P	60	0,7
Q	60	0,7
R	60	0,7
S	40	0,608
T	40	0,608

Beräkning av maximal mängd inkapslad och frisatt fraktion pyren

För att beräkna m_{tot} utnyttjades kalibreringskurvan för pyren i Brij-etanol-lösning som härstammar från figur B.2. En mall för ekvationen presenteras nedan, där y är absorbansen, a är lutningen på kalibreringskurvan och x är koncentrationen pyren i Brij-etanol-lösningen.

$$y = ax \tag{B.5}$$

Den uppmätta absorbansen dividerades med lutningen på kalibreringskurvan. Värdet multiplicerades sedan med spädningsfaktorn för att erhålla den maximala koncentrationen pyren i frisättningsmediumet.

Beräkningen för att erhålla den frisatta mängden pyren i frisättningsmediumet utfördes på samma sätt som ovan, med skillnaden att ekvationen för kalibreringskurvan härstammar från figur B.1 för respektive frisättningsmedium. Ingen multiplikation med spädningsfaktor behövde därmed göras.

För att beräkna den frisatta fraktionen divideras den frisatta mängden pyren med den maximala koncentrationen pyren i frisättningsmediumet enligt ekvation B.6 nedan.

$$\frac{c(t)}{c_{tot}} = \frac{\text{frisatt mängd pyren i frisättningsmedium}}{\text{maximal koncentration pyren i frisättningsmedium}} \tag{B.6}$$

Den frisatta fraktionen baserat på massa är samma som den baserat på koncentration, eftersom volymfaktorn i täljare och nämnare vid omvandlingen mellan dessa fraktioner är samma. Det leder således till nedanstående likhet.

$$\frac{c(t)}{c_{tot}} = \frac{m(t)}{m_{tot}} \tag{B.7}$$

C. Frisättningsexperiment och tillverkningsatser

Frisättningsexperiment

De frisättningsstudier som studerades i projektet presenteras i tabell C.1 nedan. Polymer beskriver den polymer som mikrokapslarna består av, Brij-koncentration refererar till det omgivande frisättningsmediumets koncentration av Brij[®] L23, vikt% pyren refererar till den andel pyren som kapslades in i mikrokapslarna och temperatur anger den temperatur vid vilken frisättningsstudien studerades.

Tabell C.1: Frisättningar som studerades i projektet.

Frisättningsstudie	Polymer	Brij-konc. [vikt%]	Andel pyren [vikt%]	Temperatur [°C]
A	PMMA	6	1,2	26
B	PLGA	6	1,2	26
C	PMMA	0,5	1,2	26
D	PMMA	3	1,2	26
E	PLGA	3	1,2	26
F	PLGA	0,5	1,2	26
G	PMMA	0,04	1,2	26
H	PLGA	0,04	1,2	26
I	PMMA	0,5	5	26
J	PMMA	0,5	10	26
K	PMMA	0,5	1,2	7
L	PLGA	0,5	1,2	7
M	PMMA	0,5	1,2	37
N	PLGA	0,5	1,2	37
O	PMMA	0,5	1,2	55
P	PLGA	0,5	1,2	55
Q	PLGA	0,5	1,2	26
R	PMMA	0,5	1,2	26
S	PLGA	0,04	1,2	37
T	PLGA	0,015	1,2	37

Tillverkningsatser

De satser med mikrokapslar som formulerades i projektet presenteras i tabell C.2 nedan. Datum refererar till datumet då satsen formulerades, vikt% pyren refererar till andel pyren som mikrokapslarna innehåller och frisättningsstudie hänvisar till vilka frisättningsstudier som satsen användes till.

Tabell C.2: Satser av mikrokapslar som formulerades i projektet.

Sats	Polymer	Datum	Andel pyren [vikt%]	Frisättningsstudie
1	PMMA	2022-01-18	1,2	A, C, D
2	PLGA	2022-02-02	1,2	B, E, F
3	PMMA	2022-02-17	25	-
4	PMMA	2022-02-18	17	-
5	PMMA	2022-02-24	5	I
6	PLGA	2022-02-24	5	-
7	PMMA	2022-02-24	1,2	G
8	PLGA	2022-03-01	1,2	H
9	PMMA	2022-03-01	10	J
10	PMMA	2022-03-03	1,2	K, M, O, R
11	PLGA	2022-03-03	1,2	L, N, P, Q
12	PMMA	2022-03-30	1,2	Omrörning
13	PLGA	2022-04-04	1,2	S, T, Omrörning
14	PLGA	2022-04-04	0	Omrörning

Storleksfördelning

Data från modelleringen i anpassningen av log-normerad storleksfördelning för respektive sats av mikrokapslar.

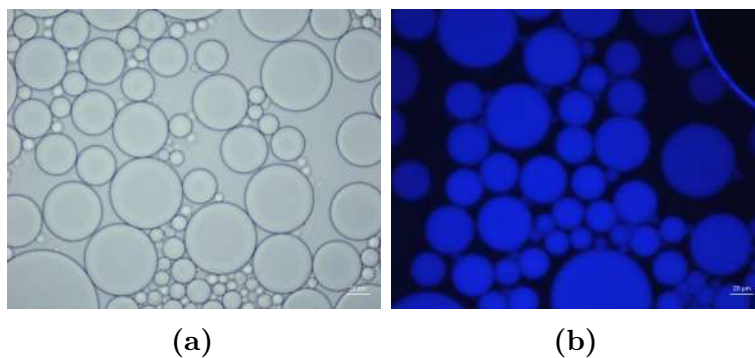
Tabell C.3: Medelvärde M och standardavvikelse S , och konfidensintervall, för de anpassade log-normala storleksfördelningarna.

Frisättning	M	Felmarginal	S	Felmarginal	Sats
A	1,40	0,08	0,92	0,19	1
B	1,27	0,06	0,60	0,11	2
C	1,40	0,08	0,92	0,19	1
F	1,27	0,06	0,60	0,11	2
G	1,76	0,12	1,65	0,37	7
H	3,17	0,40	6,45	2,50	8
I	1,56	0,13	1,44	0,39	5
J	1,23	0,05	0,37	0,06	9
K	6,42	0,48	10,86	3,11	10
L	1,35	0,07	0,51	0,11	11
M	6,42	0,48	10,86	3,11	10
N	1,35	0,07	0,51	0,11	11
O	6,42	0,48	10,86	3,11	10
P	1,35	0,07	0,51	0,11	11
Q	1,35	0,07	0,51	0,11	11
R	6,42	0,48	10,86	3,11	10
S	2,10	0,21	3,33	1,04	13
T	2,10	0,21	3,33	1,04	13

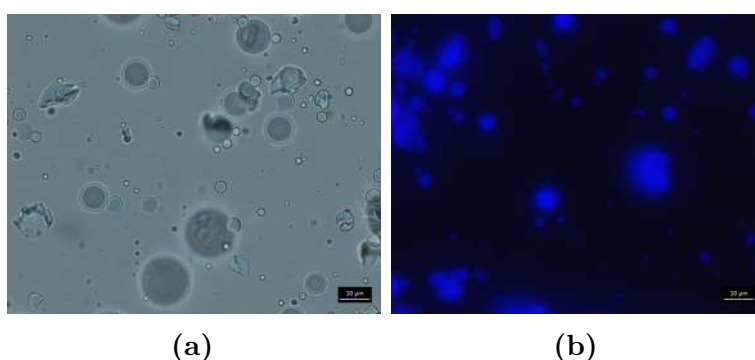
D. Mikroskopbilder

Nedan presenteras ett urval av de mikroskopbilder som togs på respektive sats. Bilderna är representativa för respektive sats och visar såväl emulsionen som de färdiga mikrokapslarna i optiskt och i fluorescerande ljus. I de fall det ansågs nödvändigt studerades mikrokapslarna även i filtret *DIC* och i polariserat ljus. Mikroskopbilder på mikrokapslar efter frysning och efter en tid är presenterade i de fall de finns tillgängliga.

Sats 1

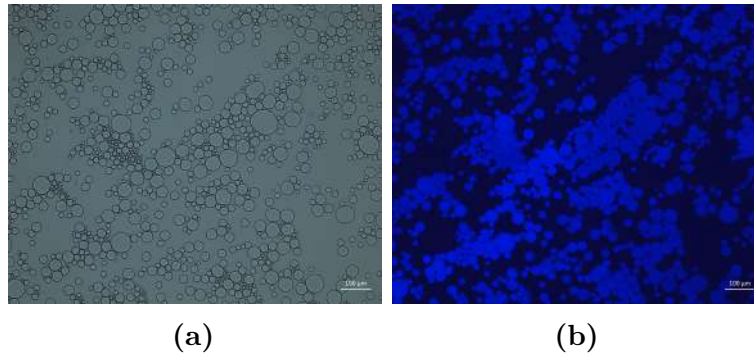


Figur D.1: Emulsion för mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren i (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

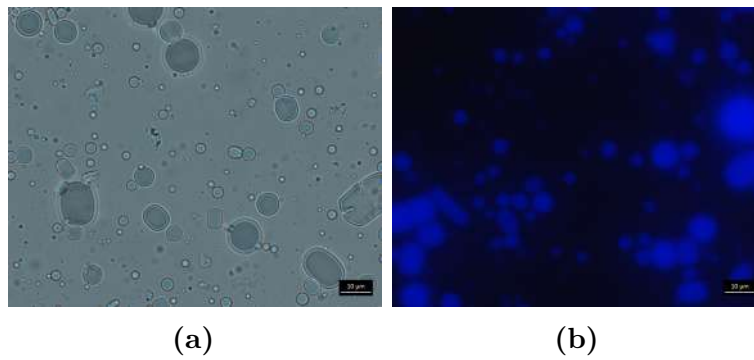


Figur D.2: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

Sats 2

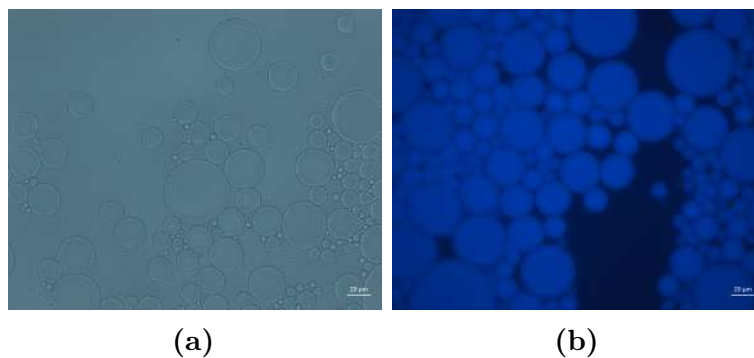


Figur D.3: Emulsion för mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

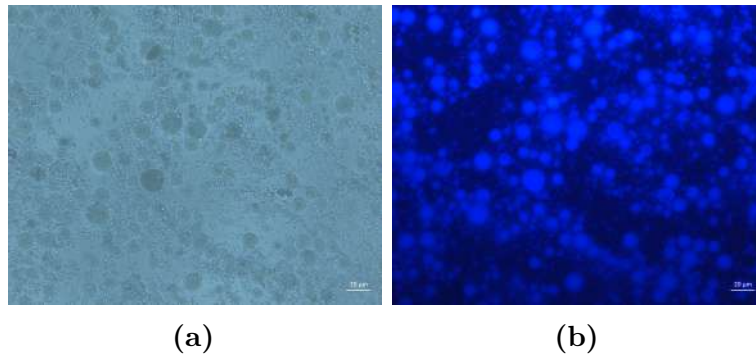


Figur D.4: Mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

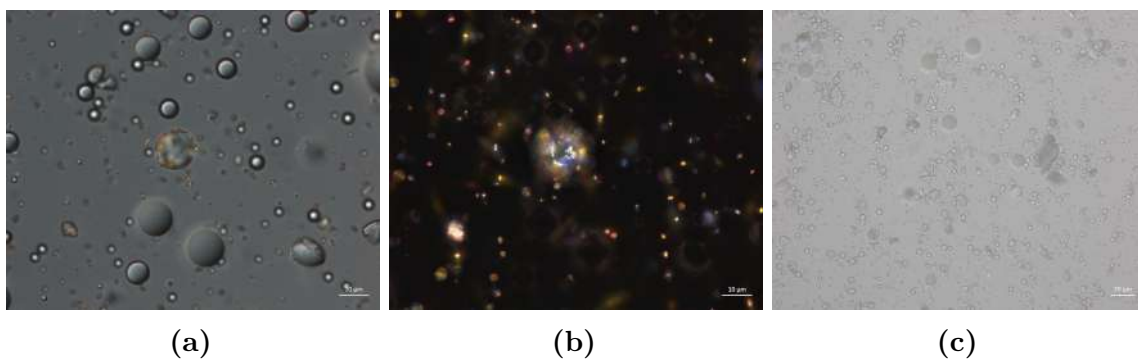
Sats 3



Figur D.5: Emulsion för mikrokapslar av PMMA med 25 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

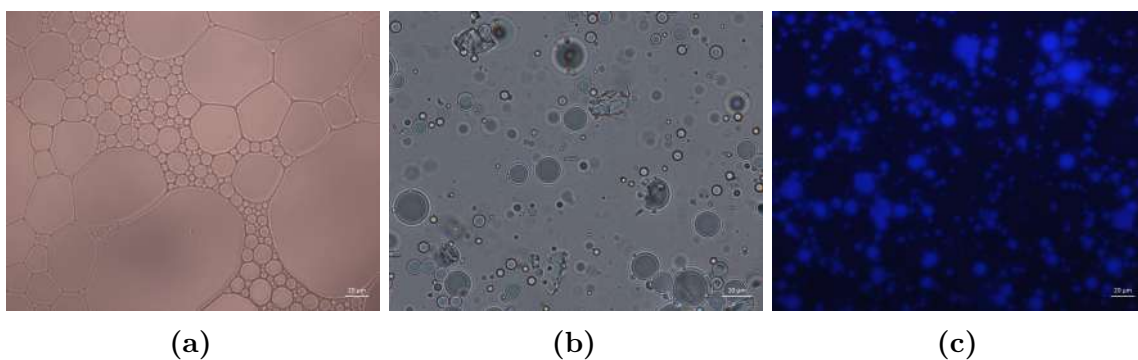


Figur D.6: Mikrokapslar av PMMA med 25 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

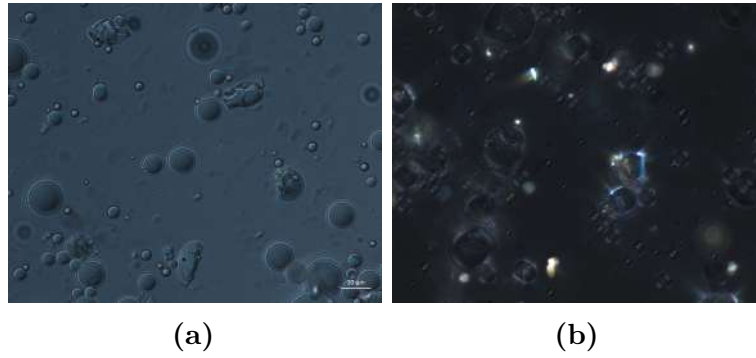


Figur D.7: Mikrokapslar av PMMA med 25 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i filtret *DIC*, (b) mikrokapslarna under polariserat ljus och (c) mikrokapslarna efter 5 dygn.

Sats 4

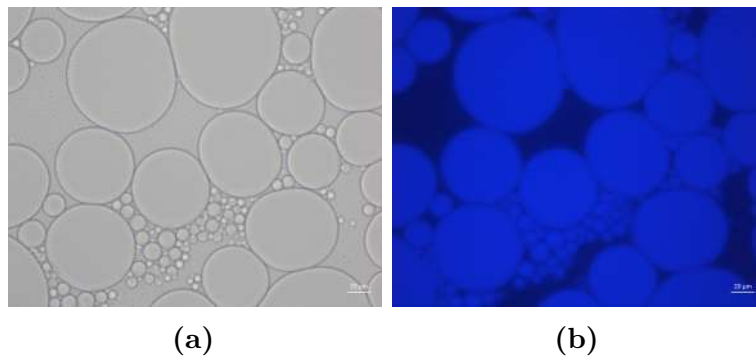


Figur D.8: Mikrokapslar av PMMA med 17 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt, (b) mikrokapslarna i optiskt och (c) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

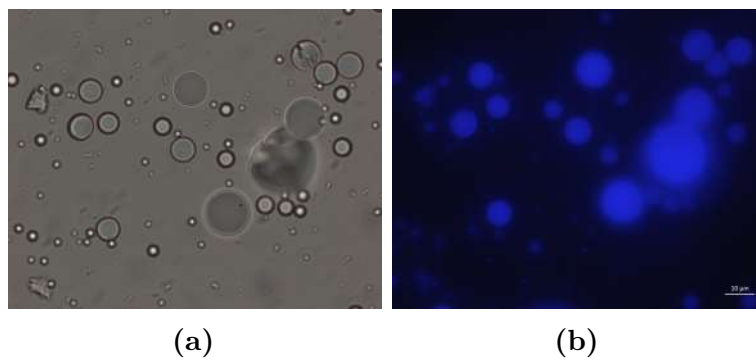


Figur D.9: Mikrokapslar av PMMA med 17 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i filtret *DIC* och (b) mikrokapslarna under polariserat ljus.

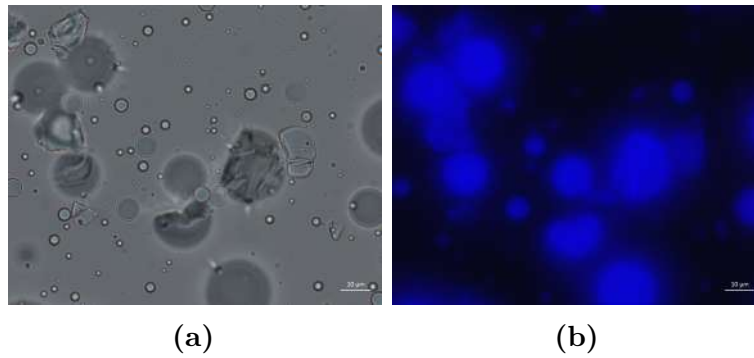
Sats 5



Figur D.10: Emulsion för mikrokapslar av PMMA med 5 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

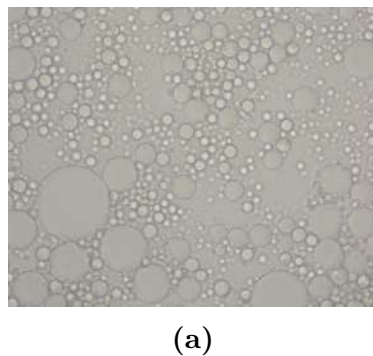


Figur D.11: Mikrokapslar av PMMA med 5 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

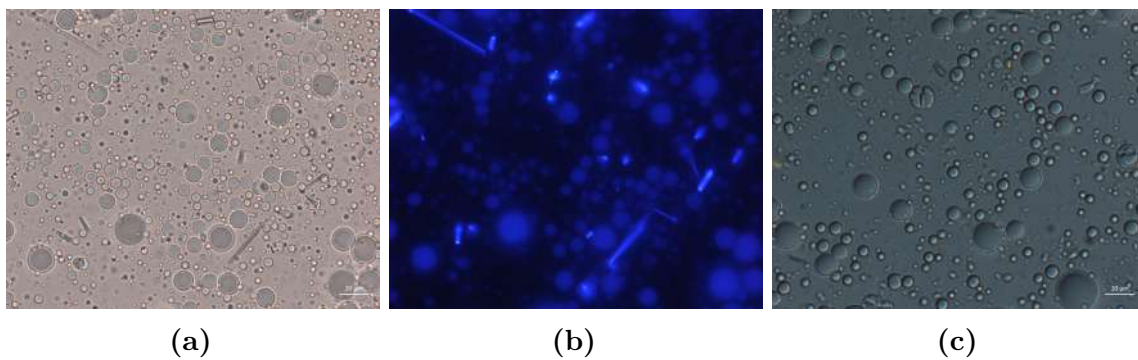


Figur D.12: Mikrokapslar av PMMA med 5 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus, båda efter frysning.

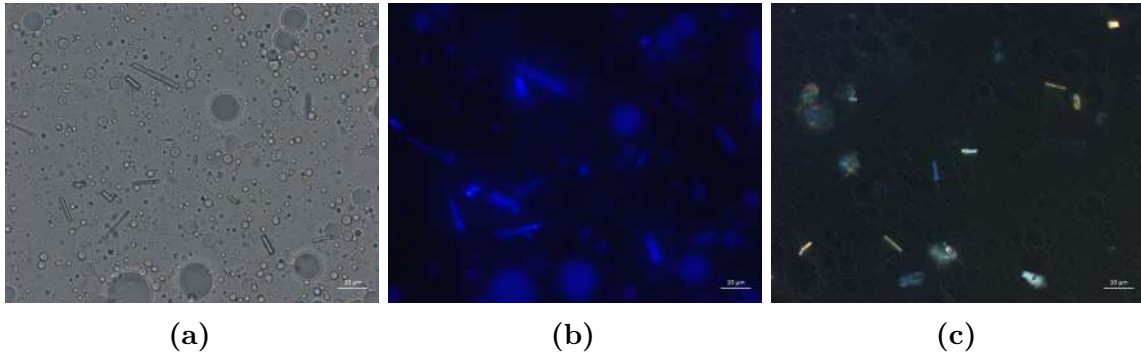
Sats 6



Figur D.13: Emulsion för mikrokapslar av PLGA med 5 vikt% pyren i optiskt ljus.

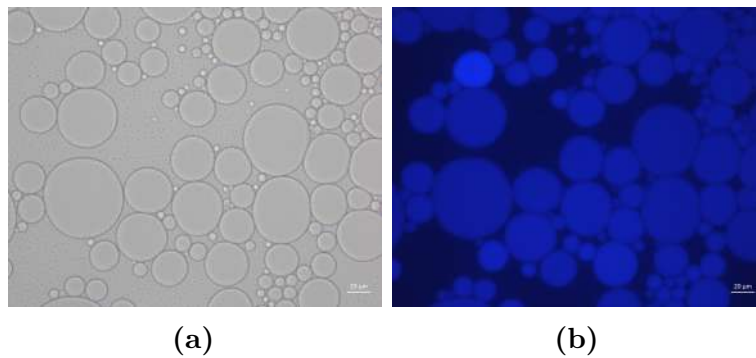


Figur D.14: Mikrokapslar av PLGA med 5 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt ljus, (b) mikrokapslarna i i fluorescerande ljus och (c) mikrokapslarna i filtret *DIC*.

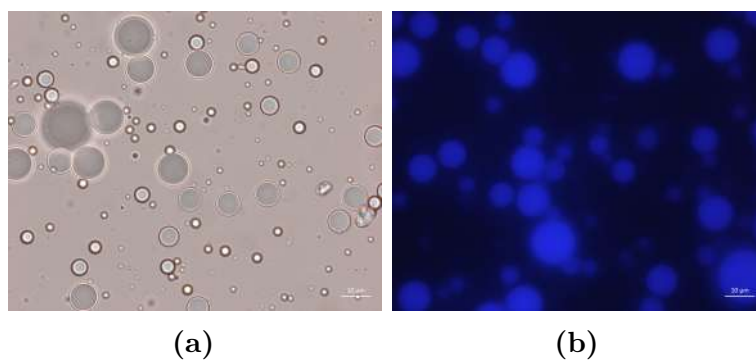


Figur D.15: Mikrokapslar av PLGA med 5 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt ljus, (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus och (c) mikrokapslarna i polariserat ljus, samtliga efter frysning.

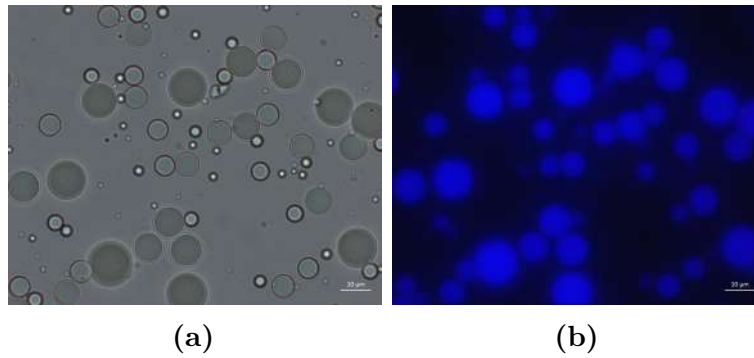
Sats 7



Figur D.16: Emulsion för mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

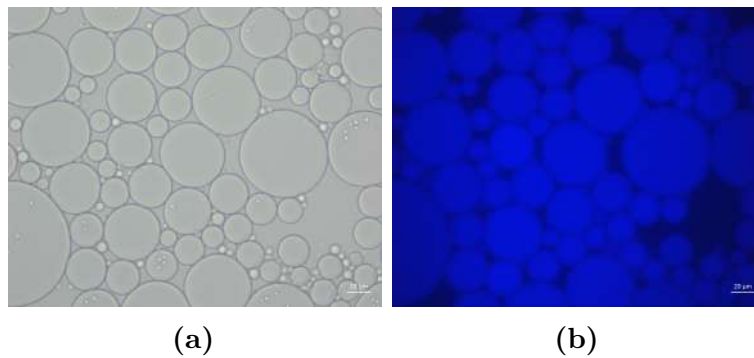


Figur D.17: Emulsion för mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

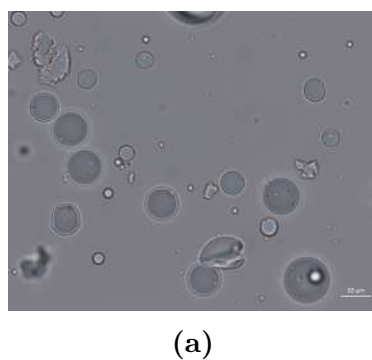


Figur D.18: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus, båda efter frysning.

Sats 8

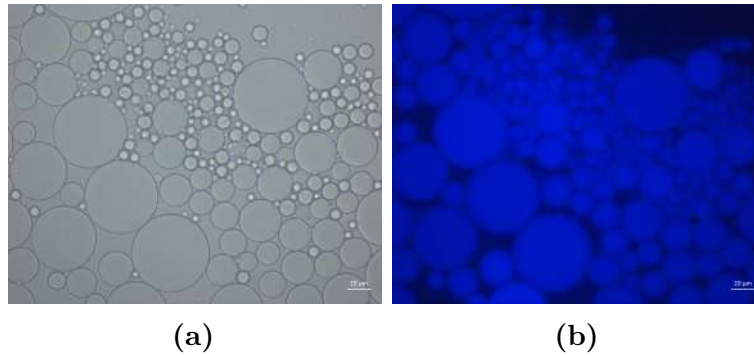


Figur D.19: Emulsion för mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

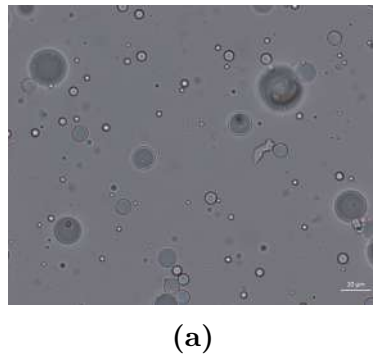


Figur D.20: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren i optiskt ljus.

Sats 9

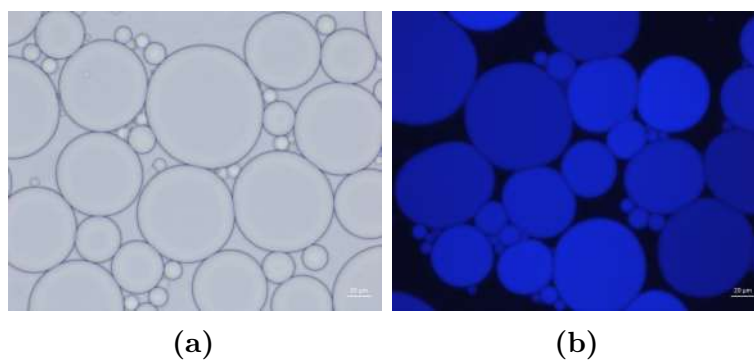


Figur D.21: Emulsion för mikrokapslar av PMMA med 10 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

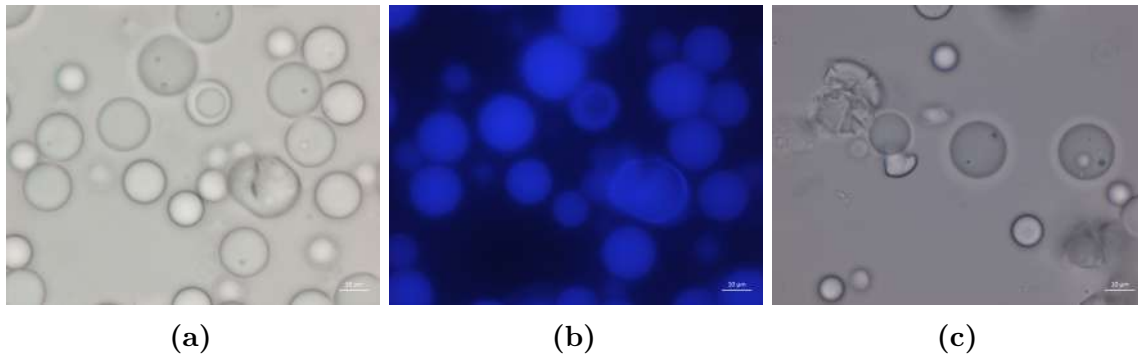


Figur D.22: Mikrokapslar av PMMA med 10 vikt% pyren i optiskt ljus.

Sats 10

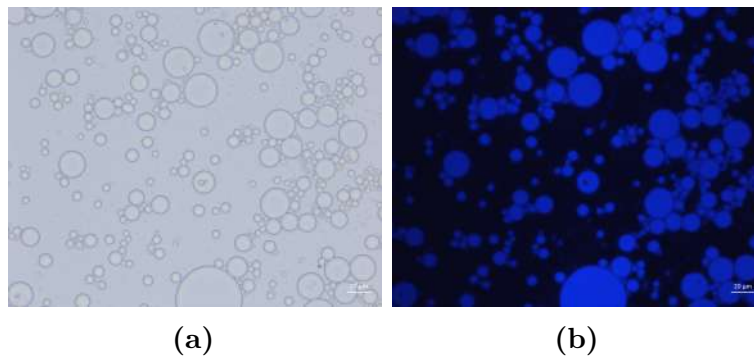


Figur D.23: Emulsion för mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

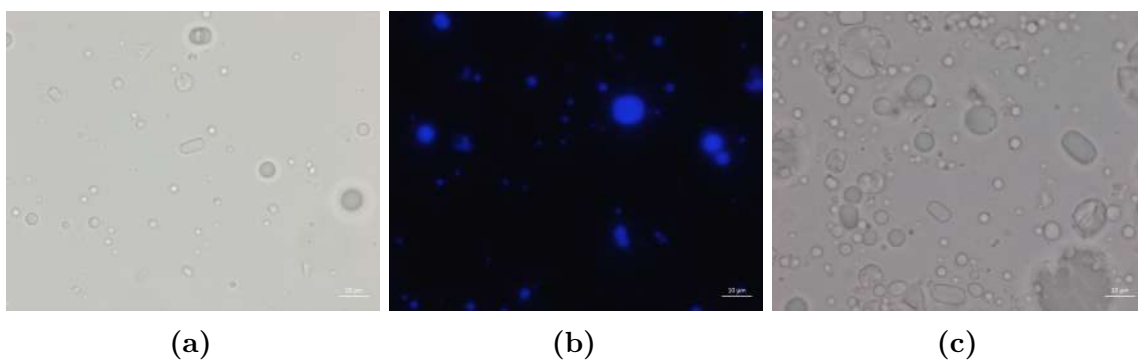


Figur D.24: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt ljus, (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus och (c) mikrokapslarna i optiskt ljus efter 5 dygn.

Sats 11

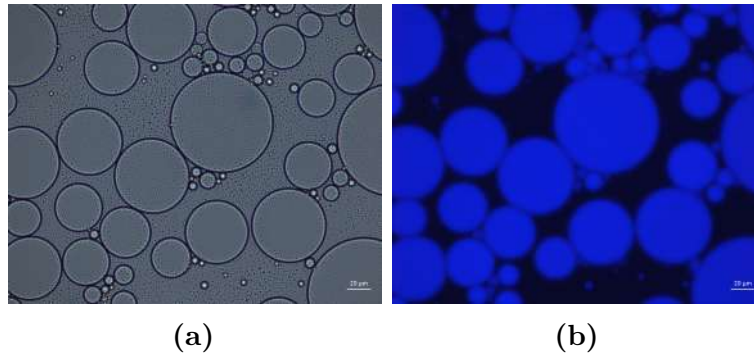


Figur D.25: Emulsion för mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

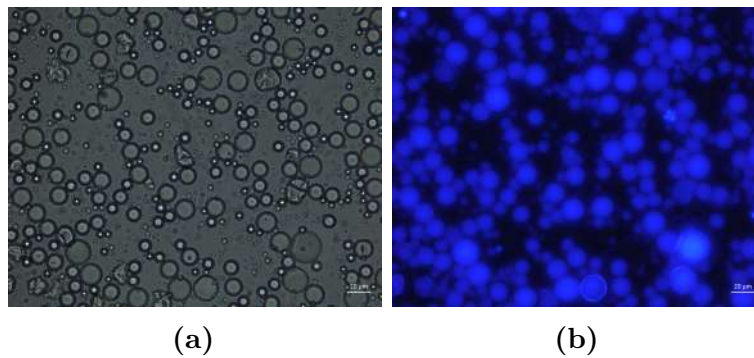


Figur D.26: Mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt ljus, (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus och (c) mikrokapslarna i optiskt ljus efter 5 dygn.

Sats 12

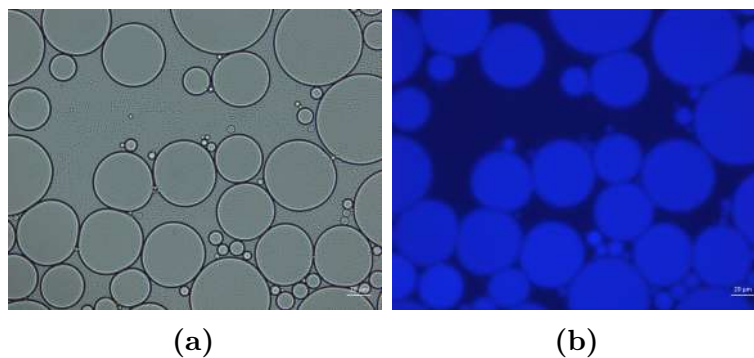


Figur D.27: Emulsion för mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.

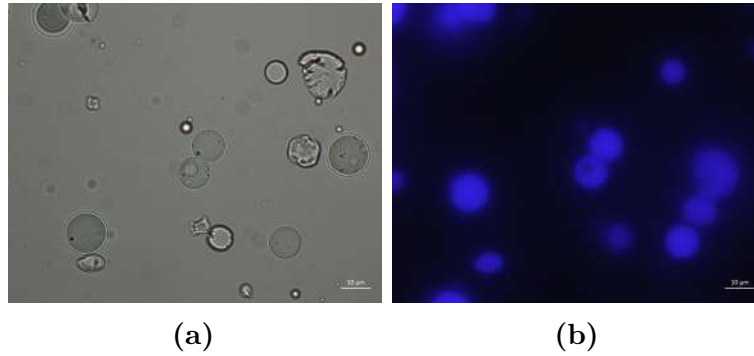


Figur D.28: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

Sats 13

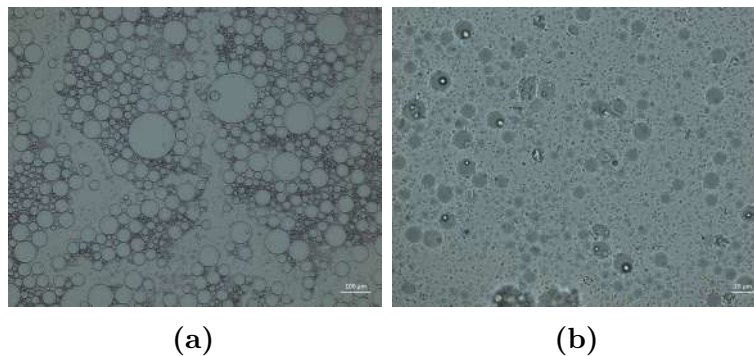


Figur D.29: Emulsion för mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren. (a) emulsionen i optiskt och (b) emulsionen i fluorescerande ljus.



Figur D.30: Mikrokapslar av PLGA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus.

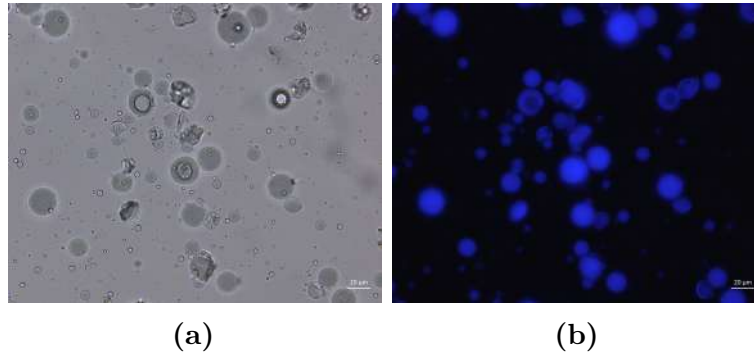
Sats 14



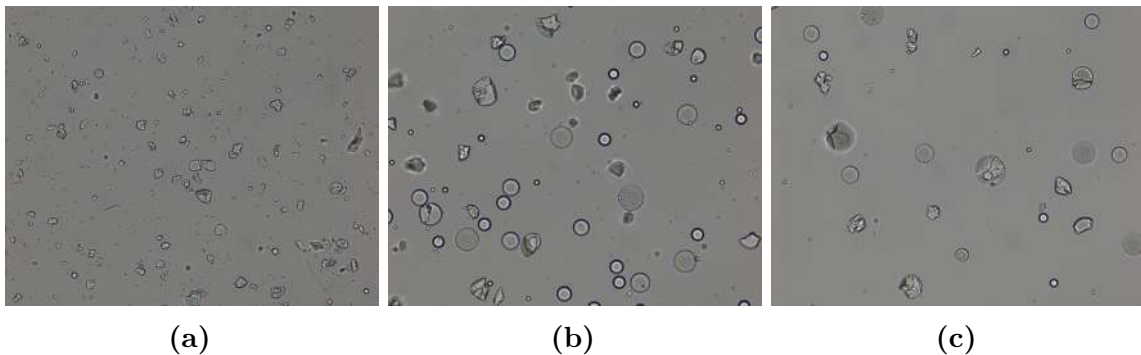
Figur D.31: Mikrokapslar av PLGA utan pyren. (a) emulsionen i optiskt ljus och (b) mikrokapslarna i optiskt ljus.

Påverkan av omröringsutrustning

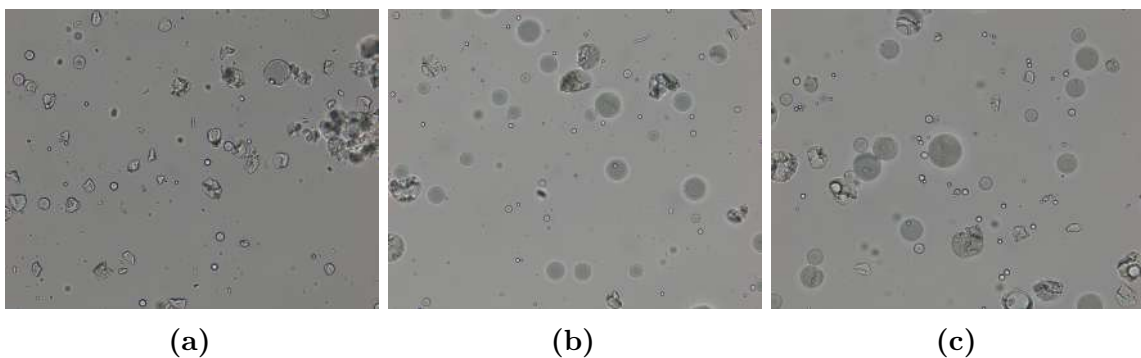
En studie av omröringsutrustning utfördes på en mikrokapfelsuspension av PMMA med 1,2 vikt% pyren. Kapselsuspensionen stod under tre olika betingelser i två veckor och det undersöktes sedan med hjälp av mikroskop hur mikrokapslarnas karaktär förändrats. Kapselsuspensionen stod under magnetomrörning, på skakbord och under sedimentering, både med aluminiumfolie och utan. Bilder på suspensionen innan studien startade presenteras först som referens i figur D.32. I figur D.33 - D.34 nedan presenteras mikroskopibilder på respektive kapselsuspension efter två veckor.



Figur D.32: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren. (a) mikrokapslarna i optiskt och (b) mikrokapslarna i fluorescerande ljus, båda direkt efter formuleringen.



Figur D.33: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren efter två veckor i aluminiumfolie. (a) mikrokapslarna efter magnetomrörning, (b) mikrokapslarna efter skakbord och (c) mikrokapslarna efter sedimentering, alla i optiskt ljus.



Figur D.34: Mikrokapslar av PMMA med 1,2 vikt% pyren efter två veckor utan aluminiumfolie. (a) mikrokapslarna efter magnetomrörning, (b) mikrokapslarna efter skakbord och (c) mikrokapslarna efter sedimentering, alla i optiskt ljus.

Från mikroskopibilderna kan det avläsas att mikrokapslar som har stått under omrörning på magnetomrörare med magnetloppa är betydligt mer fragmenterade än mikrokapslar

som stått under omrörning på skakbord eller som inte stått under omrörning. Alla mikrokapslar har någon form av förändring av karaktär men det kan inte antas finnas en skillnad mellan omrörning på skakbord och ingen omrörning. Utifrån bilderna finns ingen skillnad i karaktär mellan de mikrokapslar som stod skyddade i aluminiumfolie och de som inte gjorde det.

E. Modellering

Model_main.m

Den centrala koden som kör hela modelleringen. Syftet är dels att ta fram variabeln F , efter all beräkning. Koden är skraddarsydd att importera data från excel-filerna *Frisättning-220428.xlsx* och *Storleksfördelningar.xlsx*, vilket gör dessa nödvändiga för att beräkna en variabel F som innehåller bland annat D , K och beräknad frisatt fraktion. Beräkningen kan ta flera minuter, använd därför `load('ModelVariables_05-May-2022 18-46-38.mat')` för att hämta nödvändiga variabler. Detta görs automatiskt för scripts i 'Plotting'.

```
1 %Syfte med koden – Importera och strukturera datan, utför
   modellanpassningen och plotta den. Går att välja frisättning, våglä
   ngd, vilka punkter som ska exkluderas, om normalisering ska ske.
   Vidare i andra scripts används F för specifika plottar för var
   studie, och andra plottar.
2
3 %Definera plats av data som ska importeras
4 Name_xlsx='Frisättning-220428.xlsx'; %Namn på excel fil med frisä
   ttningsdata som ska importeras
5 Location_TimeVsFrac='N6:U40'; %Plats i varje blad i excel-filen där
   datapunkter för frisättningen finns. Inkluderar alla våglängder. Tid
   (h) + Frisatt fraktion
6 Location_Volumes='D1:D2';
7 Location_Polymer_Brij_Temp='B2:B5';
8
9 %Välj frisättningar att anpassa
10 Frisattningar=["A" "B" "C" "D" "E" "F" "G" "H" "I" "J" "K" "L" "M" "N"
   "O" "P" "Q" "R" "S" "T"]; %Bokstavsordning
11 Frisattningar_att_anpassa=Frisattningar;
12 Frisattningar_att_plotta=Frisattningar;
13 Normalise_frac_above_1=true; %true / false – Om värden ska
   normaliseras, om de är över 1
14 WavelengthIndex=[3]; %Vilka våglängder som ska modellanpassas. 1=242,
   2=273, 3=337. Ta en i taget
15
16 %Exkluderade datapunkter och datapunkter därefter för olika frisä
   ttningar
17 ExcludedAtAndAbove={'P' 8 17;
18                     'N' 13 16;
```

```

19         'T' 13 14;
20         'S' 13 14
21         'O' 14 15});
22
23 %Beräkna beräkningstid – bör ta ca 300–900 sekunder
24 StartTime=clock';
25
26 %Kärnan i koden: Importera – Anpassa – Plotta
27 F=Model_import(Frisattningar,Name_xlsx,Location_TimeVsFrac,
    Location_Volumes, Location_Polymer_Brij_Temp,ExcludedAtAndAbove);
28 [F, D, K, t]=Model_fit(F, Frisattningar, Frisattningar_att_anpassa,
    WavelengthIndex,Normalise_frac_above_1);
29 Model_plot(F, t, Frisattningar_att_plotta,WavelengthIndex,
    ExcludedAtAndAbove);
30
31 StopTime=clock';
32 TimeToCalculate=[3600 60 1]*(StopTime(4:6)–StartTime(4:6)) %Tid det tar
    att utföra beräkningen i sekunder
33
34 %% Spara / Hämta variabler
35 load('ModelVariables_05-May-2022_18-46-38.mat')
36 % eval(sprintf("save('ModelVariables_%s.mat')",replace(datestr(now)
    ,":","-")))
37
38 %% Spara D, K, etc. i tabell
39 x=Frisattningar_att_anpassa;
40 Properties_cell=cell(length(x),3);
41 for i=1:length(x)
42     eval(sprintf('Dtemp=F.%s.ModelParameters.D_subarray%d;',x(i),
    WavelengthIndex))
43     eval(sprintf('Ktemp=F.%s.ModelParameters.K_subarray%d;',x(i),
    WavelengthIndex))
44     eval(sprintf('Mutemp=F.%s.ModelParameters.mu;',x(i)))
45     eval(sprintf('Sigmatemp=F.%s.ModelParameters.sigma;',x(i)))
46     eval(sprintf('CItemp=F.%s.ModelParameters.ConfidenceIntervals;',x(i)
    ))
47     eval(sprintf('R2temp=F.%s.result.R2;',x(i)))
48     eval(sprintf('dmu_temp=F.%s.ModelParameters.dmu;',x(i)))
49     eval(sprintf('dsigma_temp=F.%s.ModelParameters.dsigma;',x(i)))
50     %Jag älskar funktionen eval(sprintf()) :)
51     Properties_cell(i,1:10)={x(i), Dtemp, Ktemp, Mutemp, Sigmatemp,
    CItemp(1,2)–Dtemp,CItemp(2,2)–Ktemp,R2temp,dmu_temp,dsigma_temp
    };
52 end
53
54 Properties_Table=cell2table(Properties_cell);
55 Properties_Table.Properties.VariableNames={'Frisättning', 'D', 'K', 'mu

```

```

    ', 'sigma','D_Delta(2sigma)','K_Delta(2sigma)','R2_nonlin','K_mu(2
    sigma)','K_sigma(2sigma)'};
56 writetable(Properties_Table,'Properties_Table.xlsx','Sheet',1)
57
58 %% Spara figurer
59
60 for i=1:length(Frisattningar_att_plotta)
61     x=get(gca,'title').String{1}(end); %Hämtar ut vilken frisättning ur
        titeln
62
63     Chosen_Frisattning=x; %Välj vilken frisättning som ska plottas
64     eval(sprintf('Volumes=table2array(F.%s.ModelParameters.Volumes);',
        Chosen_Frisattning))
65     eval(sprintf('PhysicalParameters=table2array(F.%s.ModelParameters.
        PhysicalParameters);',Chosen_Frisattning))
66     eval(sprintf('PolymerStr=F.%s.ModelParameters.PhysicalParameters.
        Properties.VariableNames{1};',Chosen_Frisattning))
67     eval(sprintf('D=F.%s.ModelParameters.D_subarray%d;',
        Chosen_Frisattning,WavelengthIndex))
68     eval(sprintf('K=F.%s.ModelParameters.K_subarray%d;',
        Chosen_Frisattning,WavelengthIndex))
69     egenskaper=['D=' num2str(D) ' K=' num2str(K) ' — ' num2str(
        PhysicalParameters(2)) ' wt pyren i ' PolymerStr ' — '
        num2str(PhysicalParameters(1)) ' wt Brij i ' num2str(Volumes(1)
        ) ' ml — ' num2str(PhysicalParameters(3)) 'C'];
70 %     title([])
71
72     %Skapar detaljerat namn baserat på frisättningens betingelser för
        alla figurer och sparar dem
73     fig_name_char=char(sprintf('%s%s — %s — %s','Frisattning ',char(x)
        ),egenskaper,date));
74     fig_name_char_simple=char(sprintf('%s%s','Frisattning ',char(x)));
75     saveas(gcf,[fig_name_char_simple '.fig'])
76     saveas(gcf,[fig_name_char_simple '.png'])
77     saveas(gcf,[fig_name_char '.fig'])
78     saveas(gcf,[fig_name_char '.png'])
79     close(gcf)
80 end

```

Stödande funktioner

Crank_partition_logn_weight_r3.m

Kod baserad på den given av Viktor Eriksson, vilken har kompletterats med kod mellan rad 34 till 42.

```

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) my : medelvärde
8 %D = diffusion coefficient  $\mu m^2/s$ 
9 %tol = truncation tolerance (1e-4)
10 %S = radius deviation (from size distribution) : varians eller
11 %standardavvikelse
12 %x1 = lower limit (size distribution)
13 %x2 = upper limit (size distribution)
14
15
16 alpha = Vsink/(Vsphere*K);
17
18 x0=pi;
19 fun=@(qn)3*qn./(3+qn.^2.*alpha)-tan(qn);
20 q=zeros(200,1);
21
22 q(1)=fzero(fun,x0);
23 x0=2*pi;
24
25
26 k = 2;
27 j = 1;
28 n = 1;
29 yred = 0;
30 yrel = 1;
31
32 while yrel > tol
33
34     while n>sum(q>0)
35         qtemp=fzero(fun,x0);
36         if round(qtemp,3) > round(q(k-1),3) && qtemp>0 && abs(fun(qtemp
37             )<0.1
38                 q(k)=qtemp;
39                 k=k+1;
40             end

```

```

40     x0=x0+0.1;
41     j=j+1;
42 end
43
44 %-----
45 nt     = length(t);
46 fRp2at = [];
47 for i=1:nt
48     ti     = t(i);
49     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);
50     fRp2at = [fRp2at fRp2ati];
51 end
52 fRp2a = fRp2at';
53 %-----
54 yn     = fRp2a;
55 yred   = yred + yn;
56 yrel   = max(abs(yn./yred));
57
58     n     = n + 1;
59
60 end
61
62 y = alpha./(1+alpha).*(1-6*alpha.*(alpha+1)*yred)+y0;

```

Size_distribution.m

Kod baserad på den given av Viktor Eriksson, vilken har kompletterats med kod mellan rad 7 till 9.

```

1 function [mu, sigma, IntegrationLimits, dmu, dsigma]=Size_distribution(
    table,MinLim,MaxLim)
2
3 % table=readtable(Namexlsx);
4 area=table2array(table(1:end,2));
5
6 %Ta bort areor med "för stora" och "för små" värden – Anpassningen bör
    gå ändå
7 TooBigIndex=find(area>MaxLim);
8 TooSmallIndex=find(area<MinLim);
9 area([TooBigIndex;TooSmallIndex])=[];
10
11
12 radius=sqrt(area/pi); %Calculate radius from imported "area" variable
13 [parmhat,pCI]=lognfit(radius); %Lognormal fitting of the radii

```

```
14 step = 0.4; %Step size for the points in the histogram
15 lb = 0; %Lower boundary for the histogram. >0 to avoid noise
16 ub =20; %Upper boundary for the histogram
17 [y,edges]=histcounts(radius,lb:step:ub); %Creating points for histogram
18 x=lb+step/2:step:ub-step/2; %Calculate the x-value for each data point
    in the histogram
19
20 r=linspace(0,ub,1000);
21 func=lognpdf(r,parmhat(1),parmhat(2));
22
23 %Plots
24 % l4=plot(r,func,'blue'), hold on %Plot the fitted lognormal function
25 % plot(x,y/trapz(x,y),'blueo') %Plot the data points in the histogram
26
27
28 %Bestäm integreringsgränser i Model_fit baserat på storleksfördelningen
29 Cutoff=0.05;
30 Index_funcbelow=find(max(func)*Cutoff>func); %om under 5% storleksfö
    rdelningens maxvärde, ta index
31 func_firstindex_below=find(diff(Index_funcbelow)~=1); %Index upp till
    denna är under 5% av max
32 func_secondindex_below=Index_funcbelow(func_firstindex_below+1); %Detta
    index och de över har värden under 5% av max
33 IntegrationLimits=[r(func_firstindex_below), r(func_secondindex_below)
    ]; %x-värden för dessa index
34 if length(IntegrationLimits)<2
35     IntegrationLimits=[0.2 12];
36 end
37 if r(func_secondindex_below)>12
38     IntegrationLimits(2)=12;
39 end
40
41
42 %Calculate mu and sigma parameters in the lognormal distribution
    function
43 %along with error.
44 [mu,sigma] = lognstat(parmhat(1),parmhat(2));
45 [muCI, sigmaCI] = lognstat(pCI(1,1), pCI(1,2));
46 dmU = mu-muCI;
47 dsigma = sigma-sigmaCI;
48
49 % disp(['mu = ', num2str(mu), ' +- ', num2str(dmU)])
50 % disp(['sigma = ', num2str(sigma) ' +- ', num2str(dsigma)])
51 % xlabel('Radius (mum)')
52 % ylabel('Probability density')
53 end
```

Model_import.m

Importerar data från *Frisättning-220428.xlsx* och *Storleksfördelningar.xlsx*, samt strukturerar upp datan i variabeln *F*.

```

1 function F=Model_import(Frisattningar,Name_xlsx,Location_TimeVsFrac,
2   Location_Volumes, Location_Polymer_Brij_Temp,ExcludedAtAndAbove)
3
4   % Frisattningar – Sträng med alla bokstäver i CAPS motsvarande de
5   % Name_xlsx – Namn på fil med frisättningsdata som ska importeras
6   % Location_TimeVsFrac – Plats i varje blad i excel-filen där
7   % datapunkter för frisättningen finns. Inkluderar alla våglängder.
8   % Tid (h) + Frisatt fraktion
9
10  %Importerar data för storleksfördelningarna från xlsx-filen '
11  % Storleksfördelningar', från sheet 'Indexes' i området A1:B21 och
12  % sparar i separata delar
13  BatchIndexes_table=readtable('Storleksfördelningar','Sheet','
14  % Indexes','Range','A1:B21'); % Hämta index av en batch
15  BatchIndexes_cell=table2cell(BatchIndexes_table); %Gör datan
16  % bearbetbar
17  F.Batch.Index=BatchIndexes_cell; %Relation mellan frisättning och
18  % batch – Hur de hör ihop
19  F.Batch.Unique=unique([ F.Batch.Index{1:end,2} ]'); %Vilka batches
20  % som finns med i listan
21  for i=F.Batch.Unique'
22  % eval(sprintf("F.Batch.SizeData.Batch_%d=readtable('Storleksfö
23  % rdelningar','Sheet','Batch %d');",i,i)) %Läs varje blad som
24  % heter "Frisättning X", och endast datan i N6:U40
25  end
26
27  %For-loopen extraherar data från Excel för var frisättning
28  % specificerad
29  %ovanför. Slutdatan som ska användas består av tiden i timmar för
30  % en
31  %datapunkt samt frisatt fraktion (M/Mtot), för var våglängd och för
32  % var
33  %frisättning.
34  for i=1:length(Frisattningar)
35
36  % X=Frisattningar(i) %Nuvarande frisättning
37  %Hämtar datan N6:U40 från ett blad i excel och bearbetar den.
38  %eval(sprintf("F.%s.table_raw=readtable('%s','Sheet','Frisä
39  % ttning %s','Range','%s');",X,Name_xlsx,X,Location_TimeVsFrac
40  % )) %Läs varje blad som heter "Frisättning X", och endast

```

```

27     datan i N6:U40
28     eval(sprintf("F.%s.table= removevars(F.%s.table_raw,{'Var3','
29         Var6'});",X,X)) %Ta bort kolumner som inte har värden
30
31     %Ta inte med data som är markerad för att exkluderas ur
32     anpassningen
33     if any(any(strcmp(ExcludedAtAndAbove,char(X))))
34         ExcludedAtAndAbove_T=ExcludedAtAndAbove';
35         Index_Exclusion=find(strcmp(ExcludedAtAndAbove_T,char(X)));
36         DataToExclude=ExcludedAtAndAbove_T{Index_Exclusion+1};
37         eval(sprintf('F.%s.array_raw= table2array(F.%s.table);',X,X
38             ))
39         eval(sprintf('F.%s.array_raw= F.%s.array_raw(1:(
40             DataToExclude-1),:);',X,X))
41     else
42         eval(sprintf('F.%s.array_raw= table2array(F.%s.table);',X,X
43             )) %Omvandla datan från datatypen Table till Array
44     end
45
46     %Väljer ut en data för våglängden 242 nm och tar bort NaN och
47     nollor.
48     eval(sprintf('F.%s.subarray1.array_raw=F.%s.array_raw(1:end
49         ,1:2);',X,X)) %Fördela in array_raw in till 3 subarrays
50     eval(sprintf('F.%s.subarray1.DataIndex=all(any(F.%s.subarray1.
51         array_raw,3),2);',X,X)) %Identifierar om alla värden i en
52         rad är ej noll eller NaN : 0=Är NaN eller Noll, 1=Är ett
53         nummer
54     eval(sprintf('F.%s.subarray1.CountDataPoints=sum(F.%s.subarray1
55         .DataIndex);',X,X)) %Bestäm antal korrekta datapunkter /
56         Summera DataIndex
57     eval(sprintf('F.%s.subarray1.array=F.%s.subarray1.array_raw(1:F
58         .%s.subarray1.CountDataPoints,1:end);',X,X,X)) %Plocka fram
59         de rader med korrekt data ur en subarray_raw
60
61     %För 273 nm
62     eval(sprintf('F.%s.subarray2.array_raw=F.%s.array_raw(1:end
63         ,3:4);',X,X)) %Fördela in array_raw in till 3 subarrays
64     eval(sprintf('F.%s.subarray2.DataIndex=all(any(F.%s.subarray2.
65         array_raw,3),2);',X,X)) %Identifierar om alla värden i en
66         rad är ej noll eller NaN : 0=Är NaN eller Noll, 1=Är ett
67         nummer
68     eval(sprintf('F.%s.subarray2.CountDataPoints=sum(F.%s.subarray2
69         .DataIndex);',X,X)) %Bestäm antal korrekta datapunkter /
70         Summera DataIndex
71     eval(sprintf('F.%s.subarray2.array=F.%s.subarray2.array_raw(1:F
72         .%s.subarray2.CountDataPoints,1:end);',X,X,X)) %Plocka fram

```

```
        de rader med korrekt data ur en subarray_raw
52
53     %För 337 nm
54     eval(sprintf('F.%s.subarray3.array_raw=F.%s.array_raw(1:end
55     ,5:6);',X,X)) %Fördela in array_raw in till 3 subarrays
56     eval(sprintf('F.%s.subarray3.DataIndex=all(any(F.%s.subarray3.
57     array_raw,3),2);',X,X)) %Identifierar om alla värden i en
58     rad är ej noll eller NaN : 0=Är NaN eller Noll, 1=Är ett
59     nummer
60     eval(sprintf('F.%s.subarray3.CountDataPoints=sum(F.%s.subarray3
61     .DataIndex);',X,X)) %Bestäm antal korrekta datapunkter /
62     Summera DataIndex
63     eval(sprintf('F.%s.subarray3.array=F.%s.subarray3.array_raw(1:F
64     .%s.subarray3.CountDataPoints,1:end);',X,X,X)) %Plocka fram
65     de rader med korrekt data ur en subarray_raw

    %Importerera Volym av FB och suspension till FB
    eval(sprintf("F.%s.ModelParameters.Volumes=readtable('%s','
    Sheet','Frisättning %s','Range','%s');",X,Name_xlsx,X,
    Location_Volumes)) %Importerera [V_frisättningsbad;
    V_suspensionTillFrisättningsbad]

    %Importerera Polymer, Brij, Temp
    eval(sprintf("F.%s.ModelParameters.PhysicalParameters=readtable
    ('%s','Sheet','Frisättning %s','Range','%s');",X,Name_xlsx,X
    ,Location_Polymer_Brij_Temp))
end
end %eval(sprintf()) Är min favoritfunktion :)
```

Model_fit.m

Koden läser av frisättningsdatan i F och anpassar D & K . Koden beräknar följaktligen frisättningsprofilen.

```

1 function [F, D, K, t]=Model_fit(F, Frisattningar,
2   Frisattningar_att_anpassa, WavelengthIndex,Normalise_frac_above_1)
3
4   %Ta fram index på de frisättningar som ska anpassas
5   Index_Frisattningar_att_anpassa=find(sum(Frisattningar ==
6     Frisattningar_att_anpassa',1)==1);
7
8   %Inhämtning av modellparametrar, anpassning av D och K och berä
9     kning av frisatt fraktion
10
11   %Beräkna M och S:
12
13   %Hämta rätt storleksdata för vald frisättning
14   X=char(Frisattningar(i)); %Namn på nuvarande frisättning
15   Index_Absolute=find(([F.Batch.Index{:},1] ]==X)==1); %I princip
16     , A=1 B=2 C=3 ... osv. – detta är absolut / oberoende av vad
17     man väljer att anpassa eller plotta
18   BatchNum=F.Batch.Index{Index_Absolute,2};
19   %använd nummer för att hämta storleksdata och mata in i
20     size_dist
21   eval(sprintf('Table_SizeData=F.Batch.SizeData.Batch_%d;',
22     BatchNum))
23
24   %Sätt in storleksdata i funktion som anpassar log-normal
25     storleksfördelning
26   MinLim=0.5^2*pi; %ignorera tal mindre än denna
27   MaxLim=12^2*pi; %ignorera areor större än denna i anpassningen
28     av storleksfördelningsdatan
29   [mu, sigma, IntegrationLimits, dmu, dsigma]=Size_distribution(
30     Table_SizeData,MinLim,MaxLim);
31   eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.dmu=dmu;',X))
32   eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.dsigma=dsigma;',X))
33   M=mu;
34   S=sigma;
35
36   %Anpassningens beräkningsgränser:
37
38   y0=0; %Startvärde modell-kuvan ska anpassas med, gentemot datan
39   tol=1e-4; %Hur noggrant var term i den oändliga summan ska berä
40     knas
41   x1=IntegrationLimits(1);

```

```

33     x2=IntegrationLimits(2); %Antar att ingen sfär hade radie över
        20 mikrometer – magkänslan
34
35
36     %Vsphere och Vsink:
37
38     eval(sprintf('Volumes=table2array(F.%s.ModelParameters.Volumes)
        ;',Frisattningar(i)))
39     eval(sprintf('PhysicalParameters_table=F.%s.ModelParameters.
        PhysicalParameters;',Frisattningar(i)))
40     PolymerStr=PhysicalParameters_table.Properties.VariableNames
        {1};
41     PhysicalParameters=table2array(PhysicalParameters_table);
42     if upper(PolymerStr) == 'PMMA'
43         PolymerDensity=1.18; %g/ml
44     elseif upper(PolymerStr) == 'PLGA'
45         PolymerDensity=1.53; %g/ml
46     else
47         disp("Namn är ej 'PMMA' eller 'PLGA'!")
48         PolymerDensity=1.355; % %g/ml Genomsnitt
49     end
50     PyreneDensity=1.27; %g/ml
51
52     MassTotal=0.1; %g %Total massa av sfärer – Antar 0.1 g
53     MassPolymer=MassTotal*(1-PhysicalParameters(2)/100); %g
54     MassPyrene=MassTotal*(PhysicalParameters(2)/100); %g
55     Vpolymer=MassPolymer/PolymerDensity; %ml
56     Vpyren=MassPyrene/PyreneDensity; %ml
57     Vsphere_tot=Vpolymer+Vpyren; %ml %Total volym av alla
        formulerade sfärer
58
59     Vsphere=Vsphere_tot*(Volumes(2)/5)/1000; %L %Volym av sfärer
        i FB
60     if isnan(Vsphere)
61         disp("Det saknas 'batchvolym'/Volym av suspension till FB!
        Antar 1 ml")
62         Vsphere=Vsphere_tot*(1/5)/1000; %L
63     end
64
65     Vsink=Volumes(1)/1000; %L
66
67
68     %Är även möjligt att skriva in dessa i GoogleSheets som sedan
        kan
69     %importeras och hämtas fram automatiskt här, istället för att
70     %designera exakt samma Vsphere till alla frisättningar.
71     eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.mu=mu;',Frisattningar(i))) %

```

```

    Förvarar egenskaper hos var frisättning bland resten av dess
    data
72 eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.sigma=sigma;',Frisattningar(
    i)))
73 eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.Vsphere=Vsphere;',
    Frisattningar(i)))
74 eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.Vsink=Vsink;',Frisattningar(
    i)))
75
76
77 %Anpassa D och K:
78
79 for j=WavelengthIndex %Vilka våglängder som ska undersökas för
    var frisättning
80
81     eval(sprintf('TimeVector=F.%s.subarray%d.array(1:end,1);',
        Frisattningar(i),j)) %Hämta ut tiden
82     eval(sprintf('frac=F.%s.subarray%d.array(1:end,2);',
        Frisattningar(i),j)) %Hämta ut M/Mtot
83
84     %Ihopplappning av "dålig" data – Skala ned värden så högsta
        värdet är 1
85     eval(sprintf('F.%s.NormalizedFrac=false;',Frisattningar(i))
        )
86
87     if max(frac)>1 && Normalise_frac_above_1==true
88         frac=frac/max(frac);
89         eval(sprintf('F.%s.subarray%d.array(1:end,2)=frac;',
            Frisattningar(i),j)) %Hämta ut M/Mtot
90         eval(sprintf('F.%s.NormalizedFrac=true;',Frisattningar(
            i)))
91         disp("OBS!! Fraktionen är nedskalad då högsta värdet
            var över 1!!")
92     elseif max(frac)>1
93         disp("OBS!! Fraktionen är större än 1!!")
94     end
95
96
97 %Hitta D K:
98
99     D=50; %Gissning på D och K – Påverkar beräkningstiden,
        ytterst liten påverkan på resultat (beror på var
        algoritmen stannar beroende på startpunkt)
100    K=(1/mean(frac(end-1:end))-1)*Vsink/Vsphere; %innitial
        gissning på K
101    fun=@(A)Crank_partition_logn_weight_r3(TimeVector,y0,M,A(1)
        ,tol,S,x1,x2,Vsphere,Vsink,A(2))-frac; %Funktion som

```

```

    Matlab kommer försöka minimera för alla datapunkter
102
103     x01=[D K];           %Startgissning på D och K
104     lb1=[1e-10 1e-5]; %Undre begränsning på vilka D och K som
    tillåts att anpassas
105     ub1=[1e10 1e10]; %Övre begränsning på vilka D och K som
    tillåts att anpassas
106
107     disp('Estimating D and K for Frisättning ' + Frisattningar(
    i) + ' at wavelength "' + j + '" ...')
108     [xsol1,~,residual1,~,~,~,jacobian1] = lsqnonlin(fun,x01,lb1
    ,ub1);
109     % [xsol1] = lsqnonlin(fun,x01,lb1,ub1); %Första kärnan i
    anpassningen – Får fram D och K
110     disp('D and K estimated!')
111
112     D=xsol1(1);
113     K=xsol1(2);
114     eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.D_subarray%d=D;',
    Frisattningar(i),j)) %Spara parametrar
115     eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.K_subarray%d=K;',
    Frisattningar(i),j))
116
117
118     CI1=nlparci(xsol1,residual1,'jacobian',jacobian1);
119     eval(sprintf('F.%s.ModelParameters.ConfidenceIntervals=CI1;
    ',Frisattningar(i)))
120
121
122     %Beräkna frisatt fraktion (frac_c):
123     disp("Calculating frac_c ...")
124     t=logspace(-2,4,100)'; %Ca samma tidsspann, fast lite
    bredare i logskala
125     frac_c=Crank_partition_logn_weight_r3(t,y0,M,D,tol,S,x1,x2,
    Vsphere,Vsink,K); %Andra kärnan i anpassningen – Får
    fram frisatt fraktion
126     eval(sprintf('F.%s.result.calc_subarray_%d=[t frac_c];',
    Frisattningar(i),j))
127     disp("frac_c Calculated!")
128
129     eval(sprintf('F.%s.result.R2=1-sum(residual1.^2)/sum((frac-
    mean(frac)).^2);',Frisattningar(i)))
130     end
131 end
132 end

```

Model_plot.m

Plottar enskilda frisättningar. Inga enskilda frisättningar från Model_plot.m i presenteras rapporten, dock bidrar funktionen till analys och förståelse av varje frisättning.

```

1 function Model_plot(F, t, Frisattningar_att_plotta,WavelengthIndex,
2   ExcludedAtAndAbove)
3
4   %Plotting
5   if ~isempty(Frisattningar_att_plotta) %om inte tom = om innehåller
6     värden, då gå vidare
7     for i=1:length(Frisattningar_att_plotta) %Välj en i taget
8       figure(i) %En plot per frisättning
9       Chosen_Frisattning=Frisattningar_att_plotta(i); %Välj
10      vilken frisättning som ska plottas
11
12      %Hämta variabler
13      eval(sprintf('t=F.%s.result.calc_subarray_%d(1:end,1);',
14        Chosen_Frisattning,WavelengthIndex)) %Hämta ut tid för
15      frac_c (lite större intervall än experimentet)
16      eval(sprintf('frac_c=F.%s.result.calc_subarray_%d(1:end,2);',
17        ',Chosen_Frisattning,WavelengthIndex)) %Hämta frac_c
18      eval(sprintf('TimeVector=F.%s.subarray%d.array(1:end,1);',
19        Chosen_Frisattning,WavelengthIndex)) %Hämta tidsdata fö
20      r experimentet
21      eval(sprintf('frac=F.%s.subarray%d.array(1:end,2);',
22        Chosen_Frisattning,WavelengthIndex)) %Hämta
23      experimentell frisatt fraktion
24      eval(sprintf('Volumes=table2array(F.%s.ModelParameters.
25        Volumes);',Chosen_Frisattning))
26      eval(sprintf('PhysicalParameters=table2array(F.%s.
27        ModelParameters.PhysicalParameters);',
28        Chosen_Frisattning))
29      eval(sprintf('PolymerStr=F.%s.ModelParameters.
30        PhysicalParameters.Properties.VariableNames{1};',
31        Chosen_Frisattning))
32      eval(sprintf('D=F.%s.ModelParameters.D_subarray%d;',
33        Chosen_Frisattning,WavelengthIndex))
34      eval(sprintf('K=F.%s.ModelParameters.K_subarray%d;',
35        Chosen_Frisattning,WavelengthIndex))
36      eval(sprintf('R2=F.%s.result.R2;',Chosen_Frisattning))
37      eval(sprintf('CI=F.%s.ModelParameters.ConfidenceIntervals;',
38        ',Chosen_Frisattning))
39      Delta2Sigma=CI(:,2)-[D;K];
40
41      %Plotting
42      semilogx(TimeVector,frac,'b.','MarkerSize',18) %Plotta

```

```

    experimentell data mot logarimerad tidsskala
25 hold on
26 semilogx(t,frac_c,'b') %Plotta modellenpassningens output
27 hold off
28 title({'Frisättning ' + Choosen_Frisattning, [ 'R^2='
    num2str(R2) ' — ' num2str(PhysicalParameters(2)) ' wt%
    pyren i ' PolymerStr ' — ' num2str(
    PhysicalParameters(1)) ' wt% Brij i ' num2str(Volumes
    (1)) ' ml — ' num2str(PhysicalParameters(3)) 'C']})
29 xlabel('Tid [h]','FontSize',14,'Interpreter','latex')
30 eval(sprintf('StateNormalized=F.%s.NormalizedFrac;',
    Choosen_Frisattning))
31 if StateNormalized == false
32     ylabel('Frisatt fraktion','FontSize',14,'Interpreter','
        latex')
33 elseif StateNormalized == true
34     ylabel('Frisatt fraktion — Normalized','FontSize',14,'
        Interpreter','latex')
35 else
36     ylabel('Frisatt fraktion — error StateNormalized','
        FontSize',14,'Interpreter','latex')
37 end
38 grid
39 box on
40 PlotAxis=axis; %Hämta nuvarande skala på plot
41 PlotAxis([3 4])=[0 1]; %Sätt ymin=0, ymax=1 på plotten
42 axis(PlotAxis)
43
44 %Skapa ruta med D och K i grafen
45 a_dimen = [.15 .385 .5 .5];
46 a_text = ['D = ', num2str(round(D, 3,'significant')), ' '
    char(177) ' ' num2str(round(Delta2Sigma(1), 3,'
    significant')) ]; %'K = ', num2str(K)
47 a = annotation('textbox',a_dimen,'String',a_text,'
    FitBoxToText','on');
48 a.FontName = 'Arial';
49 a.FontSize = 12;
50 a.BackgroundColor = 'w';
51 b_dimen = [.15 .3 .5 .5];
52 b_text = ['K = ', num2str(round(K, 3,'significant')), ' '
    char(177) ' ' num2str(round(Delta2Sigma(2), 3,'
    significant')) ]; %'K = ', num2str(K)
53 b = annotation('textbox',b_dimen,'String',b_text,'
    FitBoxToText','on');
54 b.FontName = 'Arial';
55 b.FontSize = 12;
56 b.BackgroundColor = 'w';

```

```
57
58     %Fixa x-axeln
59     xticks([0.01 0.1 1 10 100 1000 10000])
60     xticklabels({'0.01','0.1','1','10','100','1000','10000'})
61     yline(1)
62     yline(0)
63
64
65     %Plotta tidigare exkluderade datapunkter
66     if any(any(strcmp(ExcludedAtAndAbove,char(
67         Chosen_Frisattning))))
68         ExcludedAtAndAbove_T=ExcludedAtAndAbove';
69         Index_Exclusion=find(strcmp(ExcludedAtAndAbove_T,char(
70             Chosen_Frisattning)));
71         DataToInclude=[ExcludedAtAndAbove_T{Index_Exclusion+1}
72             ExcludedAtAndAbove_T{Index_Exclusion+2}];
73         eval(sprintf('F.%s.array_raw= table2array(F.%s.table);',
74             ,Chosen_Frisattning,Chosen_Frisattning))
75         eval(sprintf('IncludedData_array= F.%s.array_raw(
76             DataToInclude(1):DataToInclude(2),:);',
77             Chosen_Frisattning,Chosen_Frisattning))
78
79         subarray_WavelengthIndex=IncludedData_array(:,2*
80             WavelengthIndex-1:2*WavelengthIndex);
81         hold on
82         semilogx(subarray_WavelengthIndex(:,1),
83             subarray_WavelengthIndex(:,2),'bo','MarkerSize'
84             ,5.25)
85         hold off
86     end
87 end
88 end
89 end
90 end
```

Plotting

AbstractPlots_Var_D_K.m

Skapar figur 2.4.

```
1 %Plot abstrakt frisättning i log-tidsskala
2
3 %skapa plotten manuellt genom att skriva in olika D eller K och köra
  skriptet igen
4
5 t=logspace(-2,4,100)'; %Ca samma tidsspann, fast lite bredare i
  logskala
6 y0=0;
7 M=1;
8 D=0.05; %D =[5 0.5 0.05 0.005] där 0.05 är utgångspunkt i Var K
9 tol=1e-4;
10 S=0.8;
11 x1=0.1; %IntegrationLimits(1) %0.06 och 10 ~ 0.5 100 ~ 0.4 50
12 x2=12; %IntegrationLimits(2)
13 Vsphere=9.1728e-06; %L
14 Vsink=0.0600; %L
15 fmax=0.818; %linspace(9,100,6)
16 K=Vsink/Vsphere*(1/fmax-1); %81.8 som utgångspunkt i Var D
17 frac_c=Crank_partition_logn_weight_r3(t,y0,M,D,tol,S,x1,x2,Vsphere,
  Vsink,K); %Andra kärnan i anpassningen – Får fram frisatt fraktion
18 semilogx(t,frac_c,'b')
19
20
21 xticks([1/60 1 24 168 732 365.2425*24])
22 xticklabels({'Minut','Timma','Dygn','Vecka','Månad','År'})
23 xlabel("Tid",'FontSize',14,'Interpreter','latex')
24 ylabel("Frisatt fraktion",'FontSize',14,'Interpreter','latex')
25 hold on
26 box on
27 PlotAxis=axis; %Hämta nuvarande skala på plot
28 PlotAxis([3 4])=[0 1]; %Sätt ymin=0, ymax=1 på plotten
29 axis(PlotAxis)
```

GroupPlots_Var_26CBrij_37CBrij_Temp_mtot.m

Skapar figurer 4.6, 4.7, 4.10 och 4.11.

```

1 %% plotta flera frisättningar i samma graf
2
3 load('ModelVariables_05-May-2022_18-46-38.mat')
4
5 %Välj studie att plotta ...
6 PMMA_mtot=["C" "I" "J"];
7 PMMA_brij=["G" "C" "A"];
8 PLGA_brij=["H" "F" "B"];
9 PLGA_brij_37C=["T" "S" "N"];
10 PMMA_temperatur=["K" "R" "M" "O" ];
11 PLGA_temperatur=["L" "Q" "N" "P" ];
12
13 %Vald studie att plotta:
14 Frisattningar=PLGA_brij;
15
16
17
18 Antal=length(Frisattningar);
19 if Antal == 3
20     ColorMarker={'k^', 'b>', 'r<'};
21 elseif Antal ==4
22     ColorMarker={'k^', 'gv', 'b>', 'r<'};
23 end
24
25
26
27 for i = 1:length(Frisattningar)
28     eval(sprintf('xy_temp=F.%s.subarray3.array;',Frisattningar(i)))
29     eval(sprintf('frac_c_temp=F.%s.result.calc_subarray_3(1:end,2);',
30                 Frisattningar(i)))
31
32     if ColorMarker{i}(1)=='g'
33         colorcode=[0 0.8 0];
34         semilogx(xy_temp(1:end,1),xy_temp(1:end,2),ColorMarker{i}(2), '
35                 color',colorcode,'MarkerFaceColor',colorcode)
36         hold on
37         semilogx(t,frac_c_temp,'color',colorcode)
38
39     else
40         semilogx(xy_temp(1:end,1),xy_temp(1:end,2),ColorMarker{i}, '
41                 MarkerFaceColor',ColorMarker{i}(1))
42         hold on
43         t=logspace(-2,4,100);
44         semilogx(t,frac_c_temp,ColorMarker{i}(1))

```

```

42     end
43 end
44 hold off
45
46 grid
47 box on
48 PlotAxis=axis; %Hämta nuvarande skala på plot
49 PlotAxis([3 4])=[0 1]; %Sätt ymin=0, ymax=1 på plotten
50 axis(PlotAxis)
51
52 xticks([0.01 0.1 1 10 100 1000 10000])
53 xticklabels({'0.01','0.1','1','10','100','1000','10000'})
54
55
56 % Välj rätt Legend till rätt frisättning manuellt
57 % legend('7C','','26C','','37C','','55C','','Location','NorthWest') %
    tempstudie
58 legend('0,04 %','','0,5 %','','6 %','','Location','NorthWest') %26Cbrij
59 % legend('0,015 %','','0,04 %','','0,5 %','','Location','NorthWest')
    %37Cbrij
60 % legend('1,2 %','','5 %','','10 %','','Location','NorthWest') %mtot
61
62
63 xlabel('Tid [h]','FontSize',14,'Interpreter','latex')
64 ylabel('Frisatt fraktion','FontSize',14,'Interpreter','latex')

```

ArrheniusPlots.m

Skapar figur 4.12.

```

1 %% Ahrenius plot: ln(D) v 1000/T
2 load('ModelVariables_05-May-2022_18-46-38.mat')
3 clear axes
4
5
6 PMMA=[ "K" "R" "M" "O" ]; %Tempstudie PMMA
7 PLGA=[ "L" "Q" "N" "P" ]; %Tempstudie PLGA
8
9 %Välj studie
10 Ahrenius_Frisattningar=PMMA;
11
12 %Hämta data
13 D_list=[];
14 T_list=[];
15 CI_D_list=[];
16 for x=Ahrenius_Frisattningar
17     eval(sprintf('D_list=[D_list; F.%s.ModelParameters.D_subarray%d];',

```

```

    x,WavelengthIndex))
18 eval(sprintf('T_list=[T_list; table2array(F.%s.ModelParameters.
    PhysicalParameters(3,1))];',x))
19 eval(sprintf('CI_D_list=[CI_D_list; F.%s.ModelParameters.
    ConfidenceIntervals(1,:)];',x))
20 end
21
22 %Plotting
23 t=tilayout(1,1);
24 semilogy(1000./(T_list+273.15),D_list,'b.') %Plotta experimentell data
    mot logarimerad tidsskala
25 xlabel('1000/$T$ [K^{-1}]','FontSize',14,'Interpreter','latex')
26 ylabel('D [$\mu m^2/s$'],'FontSize',14,'Interpreter','latex')
27 grid on
28 box on
29 hold on
30 DeltaError=CI_D_list(:,2)-D_list;
31 errorbar(1000./(T_list+273.15),D_list,DeltaError,'b.')
32
33
34 %Skapa linjärregressioner, över och under Tg, och plotta dem
35 if Ahrenius_Frisattningar==PLGA
36     fun1=@(a,x)a(1)-a(2)*x; %a(1) är log(A), a(2) är c, i A*exp(-c*x
    )
37     for i=1:2
38         index=[2*i-1,2*i];
39         x=1000./(T_list(index)+273.15);
40         y=log(D_list(index));
41         a0 = [7.3088;1.3074];
42         [ahat,r,J,cov,mse] = nlinfit(x,y,fun1,a0);
43
44         if i==1
45             x_func=linspace(3.2242,3.65,2);
46         elseif i==2
47             x_func=linspace(3,3.3428,2);
48         end
49         semilogy(x_func,exp(fun1(ahat,x_func)),'b—')
50     end
51 end
52 hold off
53
54 %Fixa axlarnas gränser & Text över figuren med temperaturen i celcius
55 ax1=axis;
56 ax1(2)=3.63;
57 if Ahrenius_Frisattningar == PMMA
58     ax1(3)=10^-5; %min(min(CI_D_list))/3
59     ax1(4)=1; %max(max(CI_D_list))*5.4

```

```

60 elseif Ahrenius_Frisattningar == PLGA
61     ax1(3)=10^-6; %min(min(CI_D_list))/3
62     ax1(4)=10^2; %max(max(CI_D_list))*5.4
63 end
64 axis(ax1)
65 ax1_XLim=ax1([1 2]);
66 ax2 = axes(t,'FontSize', 12);
67 set(gca,'ytick',[])
68 ax2.XAxisLocation = 'top';
69 ax2.XLim=ax1_XLim;
70 x_InvTemp=sort(1000./(T_list+273.15));
71 xticks([x_InvTemp])
72 xticklabels({'55 C', '37 C','26 C','7 C'})

```

Plot_MS_SizeDistribution.m

Skapar figur 4.5.

```

1 %Storleksfördelningar — Plott M mot S, med konfidensintervall
2
3 load('ModelVariables_05-May-2022_18-46-38.mat')
4
5 %Hämta M S och konfidensintervall
6 x=Frisattningar_att_anpassa;
7 Properties_cell=cell(length(x),3);
8 for i=1:length(x)
9     eval(sprintf('Mutemp=F.%s.ModelParameters.mu;',x(i)))
10    eval(sprintf('Sigmatemp=F.%s.ModelParameters.sigma;',x(i)))
11    eval(sprintf('dmu_temp=F.%s.ModelParameters.dmu;',x(i)))
12    eval(sprintf('dsigma_temp=F.%s.ModelParameters.dsigma;',x(i)))
13
14    Properties_cell(i,1:4)={Mutemp, Sigmatemp,dmu_temp,dsigma_temp};
15 end
16
17 %Sammanställ data
18 mu_sigma=cell2mat(Properties_cell(:,1:2));
19 d_mu_sigma=cell2mat(Properties_cell(:,3:4));
20
21 %Plotting
22 plot(mu_sigma(:,1),mu_sigma(:,2),'b.','MarkerSize',15)
23 errorbar(mu_sigma(:,1),mu_sigma(:,2),d_mu_sigma(:,2),d_mu_sigma(:,2),
24         d_mu_sigma(:,1),d_mu_sigma(:,1),'b.') %i yled — dvs för S
25 xlabel('$M$', 'FontSize',20,'Interpreter','latex')
26 ylabel('$S$', 'FontSize',20,'Interpreter','latex')
27 axis([0 8 0 16])

```