



CHALMERS

Nanocellulosa som bärare för kontrollerad frisättning i kosmetiska formuleringar

Studie av stabilitet, frisättningsprofiler och
alternativ till syntetiska polymerer

Examensarbete inom högskoleingenjörsprogrammet Kemiteknik

JOHANNA FRANDSEN ENGMAN
ESTER LARSSON

INSTITUTIONEN FÖR KEMI OCH KEMITEKNIK
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA

Göteborg, Sverige 2026
www.chalmers.se



CHALMERS

Nanocellulose as a carrier for controlled release in cosmetic formulations

Abstract

Nanocellulose is a fully bio-based and sustainable material derived from paper and pulp and has therefore gained increasing attention as a more sustainable alternative to synthetic polymers in pharmaceutical and cosmetic formulations. This study aimed to investigate the efficiency of nanocellulose as a carrier for controlled release and to evaluate its potential as a more sustainable alternative to synthetic polymer-based carriers, with a focus on stability, surface modification, and the possibility of tailoring the material's properties for cosmetic applications.

The work included three main modification methods: esterification using three different organic acids, TEMPO oxidation, and carboxymethylation to introduce functional groups, as well as drug release studies. In addition, a comprehensive literature review was conducted on the structure and properties of nanocellulose and its function in drug-delivery systems. To analyze the results and evaluate how the chemical modifications affected the materials, FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) was used. Peaks were observed to determine whether the surface modification had resulted in the formation of new functional groups. The results showed that esterification with itaconic anhydride provided clearer indications of ester formation compared to malic acid and itaconic acid. Furthermore, TEMPO oxidation demonstrated potential for introducing carboxyl groups onto the surface of CNCs, which may improve dispersion, stability, and the possibility of controlled release. The material's water content, reaction conditions, and pH were found to be factors influencing the efficiency of the chemical modification.

In conclusion, the study demonstrated that nanocellulose is a sustainable and promising alternative to synthetic carriers in cosmetic formulations. Through surface modification, the material's properties can be tailored for future applications in controlled-release systems for bioactive substances.

Sammandrag

Nanocellulosa är ett helt biobaserat hållbart material som utvinns från papper och pappersmassa och har därför fått ökad uppmärksamhet som ett mer hållbart alternativ till syntetiska polymerer inom läkemedel och kosmetiska formuleringar. Syftet med studien är att undersöka hur effektivt nanocellulosa som bärare är för kontrollerad frisättning samt att utvärdera dess potential som ett mer hållbart alternativ till syntetiska polymerbaserade bärare. Med fokus på stabilitet, ytmodifiering och möjligheten att anpassa materialets egenskaper för kosmetiska tillämpningar.

Arbetet omfattade tre huvudsakliga modifieringsmetoder: esterifiering med tre olika organiska syror, TEMPO-oxidation, karboxymetylering för att introducera funktionella grupper och till sist drug release. Förutom detta gjordes en genomgripande litteraturstudie på nanocellulosans struktur, egenskaper och hur den fungerar i drug-delivery system. För att analysera resultaten och se hur de kemiska förändringarna i materialen har utformat sig användes FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), där toppar observerades för att analysera om ytmodifieringen hade gett upphov till nya funktionella grupper. Det som observerades var att esterifiering med itakonahydrid gav tydligare indikationer på esterbildning jämfört med äppelsyra och itakonsyra. Dessutom visade TEMPO-oxidation potential att introducera karboxylgrupper på CNC:s yta, vilket kan förbättra dispersion, stabilitet och möjligheten till kontrollerad frisättning. Materialets vatteninnehåll, reaktionsförhållanden och pH visade sig vara faktorer som påverkade den kemiska modifieringens effektivitet.

Sammanfattningsvis visade studien att nanocellulosa är ett hållbart och lovande alternativ till syntetiska bärare i kosmetiska formuleringar. Genom ytmodifiering kan materialets egenskaper anpassas för framtida användning i system för kontrollerad frisättning av bioaktiva ämnen.

Innehållsförteckning

Abstract.....	3
1. Inledning	9
1.1 Syfte.....	9
1.2 Problembeskrivning.....	9
1.3 Avgränsningar.....	9
2. Bakgrund	9
2.1 Nanocellulosans struktur och egenskaper.....	9
2.2 Kontrollerad frisättning.....	10
2.3 Kosmetiska formuleringar	11
2.4 FTIR.....	11
2.5 Ytmodifiering av CNC.....	12
2.7 TEMPO-oxidation	14
2.8 Karboxymetylering	14
2.9 UV-VIS.....	15
3 Litteraturstudie.....	16
3.1 Mekanismer för kontrollerad frisättning.....	16
3.2 Nanocellulosa som bärare i drug delivery och kosmetika.....	17
3.3 Jämförelse med syntetiska polymerer (PLGA, PEG)	18
3.4 Interaktioner mellan nanocellulosa och aktiva ämnen.....	18
3.4.1 Vätebindningar	18
3.4.2 Elektrostatiska interaktioner.....	20
3.4.3 Hydrofoba interaktioner	20
3.5 Jämförelse: nanocellulosa vs syntetiska bärare	21
3.5.1 Funktionalitet	21
3.5.2 Hållbarhet och miljöpåverkan	21
3.5.3 Biokompatibilitet och toxicitet.....	22
3.6 Stabilitet i kosmetiska formuleringar	22
3.7 Analysmetoder för karakterisering.....	23
4 Metod	24
4.1 Genomförande.....	24
4.1.1 Försök till ytmodifiering av CNC via esterifiering.....	24
4.1.2 TEMPO oxidation med NaOCl.....	25
4.1.3 Karboxymetylering	25
4.1.4 FTIR-analys.....	25
4.1.5 Läkemedelsfrisättningsstudie och UV-Vis-analys.....	26
4.1.6 Kemikalieförteckning §.....	27
5. Resultat.....	28
Figur 12: FTIR spektra av nanocellulosa [46].	28
5.1 Esterifiering av CNC.....	28
5.1.1 FTIR-resultat för esterifiering	28

5.2 TEMPO-oxiderad CNC	31
5.2.1 FTIR-resultat för TEMPO-oxidation.....	31
5.3 Karboxymetylerad CNC	33
5.3.1 FTIR-resultat för karboxymetylering.....	33
5.4 Läkemedelsfrisättningsstudie och UV-Vis-analys	37
5.4.1 Resultat från läkemedelsfrisättningsstudie och UV-Vis-analys	37
6. Diskussion	38
6.1 Diskussion av esterifiering.....	38
6.2 Diskussion av TEMPO-oxidation.....	38
6.3 Diskussion av karboxymetylering.....	39
6.4 Metoddiskussion	40
7. Framtida studier	41
8. Slutsats	42
9. Referenser	43

Ordlista

Syrahydrolys – nedbrytning av material med hjälp av syra.

Amorfa – oordnad struktur utan kristallform.

Nanokompositer – material som innehåller nanopartiklar för förbättrade egenskaper.

Polysackarider - långa kedjor av sockermolekyler, t.ex. cellulosa.

Agglomerering – när små partiklar klumpar ihop sig.

Emulsioner - en blandning av två vätskor som normalt inte kan blandas, där den ena vätskan är finfördelad i den andra som små droppar.

(In-vivo) – i den levande organismen

(In-situ) – på plats

Förkortningar

(AC-STEM) – Aberrationskorrigerings-scanning-transmissionselektronmikroskopi

ATR – Attenuated Total Reflectance

BC – Bakteriell nanocellulosa

BDDE – (1,4-butandiol diglycidyleter)

CMC – Karboxymetylcellulosa

(CM-CN) – Cellulosananofibriller

CNC – Cellulosananokristaller (Cellulose Nanocrystals)

CNF – Cellulosananofibrer (Cellulose Nanofibrils)

DLS – Dynamisk ljusspridning

EMA – Europeiska läkemedelsmyndigheten

FDA – Federala amerikanska myndigheten

FTIR – Fourier Transform Infrared Spectroscopy

NCC – Nanokristallin cellulosa (Nanocrystalline Cellulose)

NFC – Nanofibrillerad cellulosa

PEG – Polyetylenglykol

PLA – Polylaktid

PLGA – Poly(mjölksyra-ko-glykolsyra) (Poly(lactic-co-glycolic acid))

RES – Retikuloendoteliala systemet

SAED – Selektad areaelektrondiffraktion

SEM – Svepelektronmikroskopi

TEM – Transmissionselektronmikroskopi

TEMPO – 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yloxi

UV-Vis – Ultraviolet-synlig spektroskopi

XRD – Röntgendiffraktion (X-ray Diffraction)

ZP – Zetapotential

1. Inledning

1.1 Syfte

Syftet med studien är att undersöka hur effektivt nanocellulosa som bärare är för kontrollerad frisättning i kosmetiska formuleringar samt att utvärdera dess potential som ett mer hållbart alternativ till syntetiska polymerbaserade bärare. Studien fokuserar på stabilitet, frisättningsprofiler och interaktion med bioaktiva ämnen såsom vitamin C, hyaluronsyra och retinol

1.2 Problembeskrivning

I dagsläget består bärare för att uppnå kontrollerad frisättning av kosmetiska formuleringar innehållande aktiva ingredienser såsom vitamin C, hyaluronsyra, retinol och antioxidanter mestadels utav syntetiska polymerer, lipidsystem eller olika typer av kapslingsmaterial. Då dessa typer av bärare har miljömässiga och regulatoriska utmaningar kopplade till syntetiska polymerer och icke-nedbrytbara kapslingsmaterial finns ett växande intresse för biobaserade alternativ såsom nanocellulosa inom kosmetiska formuleringar.

1.3 Avgränsningar

Studiens omfattning begränsades för att möjliggöra färdigställande inom given tidsram och resurstillgång. Denna begränsning innebär att endast två analysmetoder användes och att paracetamol användes som modellsubstans för frisättningsstudierna istället för vitamin C, retinol och hyaluronsyra.

2. Bakgrund

2.1 Nanocellulosans struktur och egenskaper

Nanocellulosa är ett nanoskaligt cellulosebaserat material med unika fysikaliska och kemiska egenskaper, vilket gör det särskilt intressant för användning som bärare för kontrollerad frisättning, där materialets höga ytareal och interaktionsförmåga spelar en avgörande roll. Nanocellulosa utgörs av de minsta strukturella enheterna i växtcellväggen, så kallade fibriller, och framställs vanligtvis från pappersmassa [1]. Dessa nanofibriller kännetecknas av en mycket stor specifik yta, vilket möjliggör kraftfulla interaktioner med omgivande ämnen såsom organiska föreningar, polymerer, vatten och även levande celler.

Nanocellulosa delas vanligtvis in i två huvudtyper: cellulose nanocrystals (CNC) och cellulose nanofibrils (CNF), vilka skiljer sig åt i både struktur och framställningsmetod. CNF består av långa, flexibla fibriller med både amorfa och kristallina regioner, medan CNC utgörs av kortare, stavformade partiklar med hög kristallinitet [2].

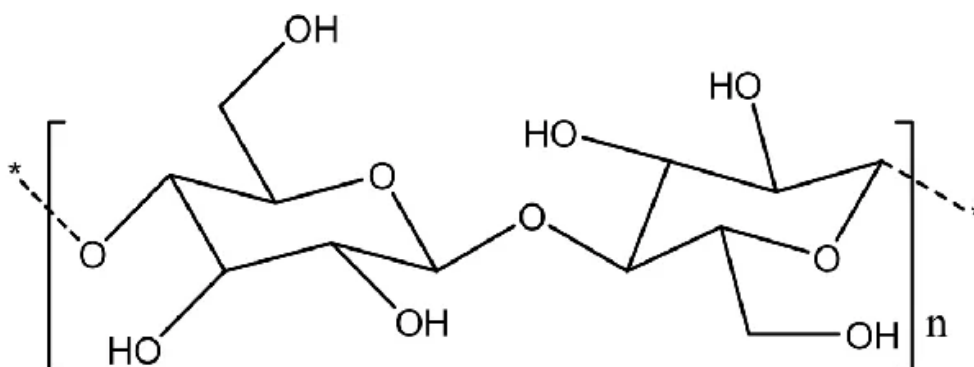
Cellulose nanocrystals (CNC) framställs vanligtvis genom kontrollerad syrahydrolys av cellulosa, där de amorfa delarna avlägsnas och de kristallina segmenten kvarstår. Detta

resulterar i stavformade nanopartiklar med hög kristallinitet. Den höga kristalliniteten bidrar till materialets karakteristiska mekaniska styrka och styvhet. Vidare har CNC ett speciellt optiskt beteende där partiklarna i suspension kan ordna sig själva i kiral-nematiska strukturer. I detta arbete fokuseras på CNC (NCC) på grund av dess definierade struktur och relevanta egenskaper för interaktion med och transport av aktiva ämnen [2].

Den höga specifika ytarean och förekomsten av hydroxylgrupper möjliggör starka interaktioner mellan nanocellulosa och omgivande molekyler, såsom organiska föreningar och polymerer. Dessa interaktioner, som inkluderar vätebindningar och elektrostatiska krafter, spelar en central roll i materialets förmåga att binda och stabilisera aktiva substanser.

Nanocellulosa är därför en lovande kandidat som bärare i system för kontrollerad frisättning, där både interaktioner på molekylär nivå och diffusionsprocesser påverkar transporten av inkapslade ämnen. Frisättningen kan styras genom materialets struktur, nätverksbildning och interaktion med lösningsmedel, vilket möjliggör anpassning av frisättningshastigheten.

Inom exempelvis kosmetiska formuleringar utnyttjas dessa egenskaper för att skapa stabila geler och filmer som kan kontrollera frisättningen av aktiva ingredienser på huden. Det växande intresset för nanocellulosa i sådana tillämpningar, tillsammans med dess förnybara ursprung och låga miljöpåverkan, gör materialet särskilt attraktivt inom utvecklingen av hållbara och funktionella produkter [3].

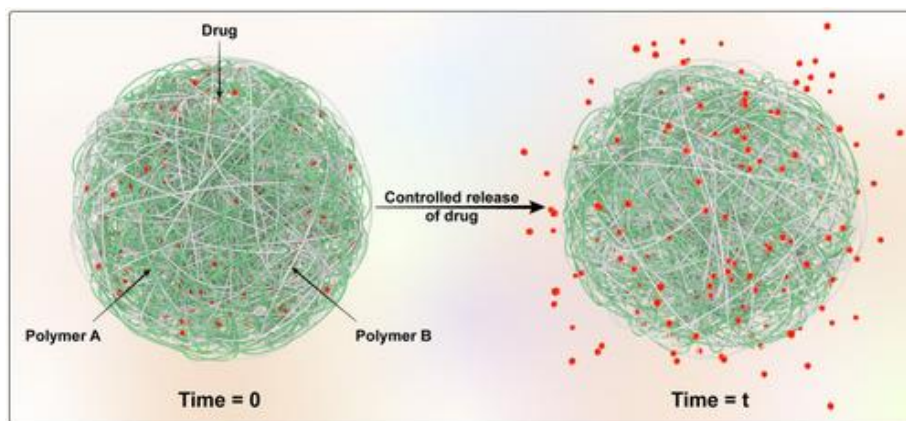


Figur 1: Kemisk struktur av cellulosa, bestående av $\beta(1,4)$ -länkade glukosenheter. [4] Från Research Gate.

2.2 Kontrollerad frisättning

Teknik som används vid bildandet av kosmetiska produkter/läkemedel för att styra hur snabbt en aktiv substans inkapslad i exempelvis en polymerpartikel, också kallad för bärarstruktur, frigörs under en viss period. Långsam frisättning av läkemedel kan exempelvis minska hur ofta en patient behöver ta sin medicin genom att den aktiva substansen frisätts gradvis över tid för att med andra ord låta produkten bidra till en långvarig effekt [5]

I vissa fall kan kontrollerad frisättning även innebära att läkemedlet utformas för att kunna lokaliseras på önskad plats i kroppen [6]



Figur 2: Enkel bild av kontrollerat läkemedelsleveranssystem vid olika tidpunkter [7].

2.3 Kosmetiska formuleringar

Komplex och innovativ process som används för att skapa säkra, effektiva och önskvärda skönhetsprodukter genom att blanda olika ingredienser på specifika sätt. Aktiva ingredienser som hyaluronsyra i fuktighetskrämer och retinol i anti-aging-krämer är kärnan i att produkten får de önskade egenskaperna och behöver därför hanteras varsamt i formuleringarna. För att säkerställa produktens konsistens, stabilitet och övergripande användarupplevelse används hjälpämnen, andra ”huvudingredienser”, som emulgeringsmedel, konserveringsmedel och doftämnen för att stödja de aktiva ingredienserna [8].

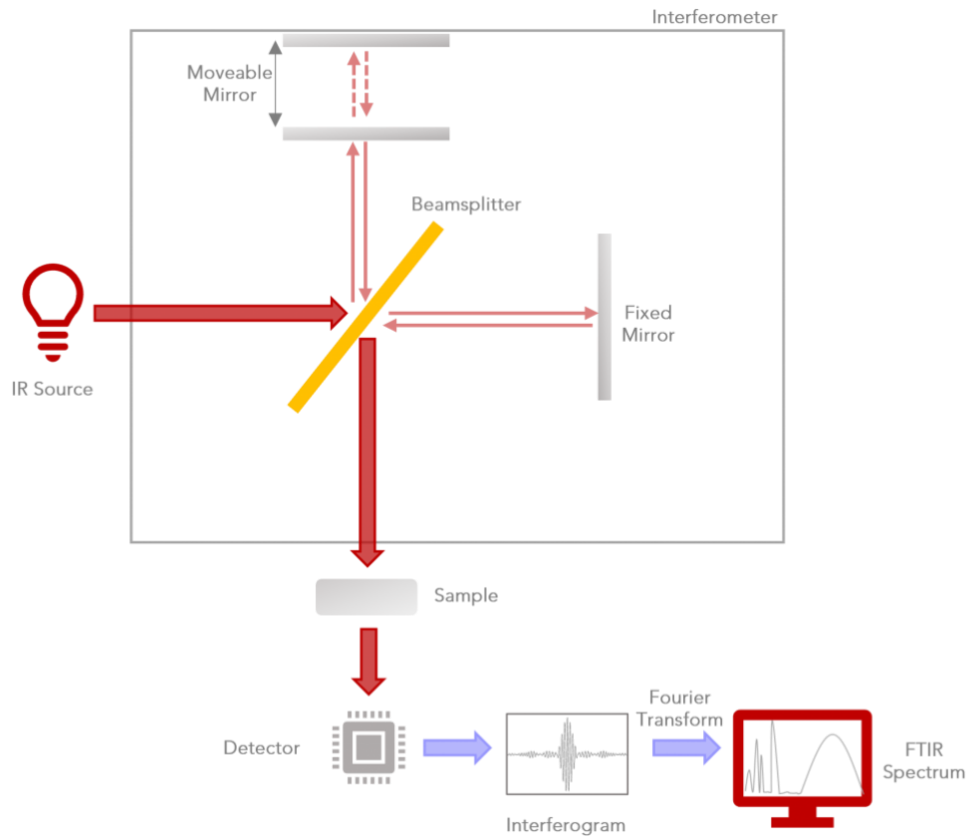
Säkerhet är en central aspekt vid utveckling av kosmetiska formuleringar. Inom EU regleras kosmetiska produkter genom kosmetikaförordningen (EG) nr 1223/2009, vilken ställer krav på ingrediensernas säkerhet, produktens innehåll samt korrekt märkning innan produkten får släppas ut på marknaden. Ansvaret för att produkten uppfyller gällande lagstiftning ligger hos den ansvariga personen eller företaget [9].

2.4 FTIR

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) är en analysmetod då material identifieras med hjälp av absorption av infrarött ljus. Materialet identifieras genom analys av dess molekylära struktur och kemiska sammansättning genom att mäta mängden absorberat infrarött ljus vid specifika frekvenser och våglängder. Detta kan med andra ord kallas för ett unikt fingeravtryck som bildas via ett så kallat spektrum med individuella absorptionsband avseende på position och intensitet [10].

Mer specifikt är det specifika frekvenser av ljus som matchar molekylernas vibrationsbindningsenergier som detekteras. Bindningen i molekylen absorberar dessa energier när energierna matchar det mellaninfraröda ljuset. Med andra ord innebär detta att energierna har samma frekvenser som mellaninfraröda ljuset. Beroende på vilken typ av molekyl med olika bindningar som genomgår FTIR absorberas olika våglängder av IR-strålning på grund av att olika bindningar vibrerar vid olika energier [10].

Det spektrum som slutligen skapas består av en kurva med toppar, varav varje topp motsvarar vilka olika typer av bindningar och funktionella grupper som finns i det material som analyserats. Topparnas position längs x-axeln, angiven i vågtal (cm^{-1}), är karakteristisk för specifika bindningar, vilket gör det möjligt att identifiera vilka funktionella grupper som förekommer. Det analyserade spektrumet jämförs därför med referensspektra från kända ämnen då varje ämne har ett eget karakteristiskt absorptionsmönster [11].

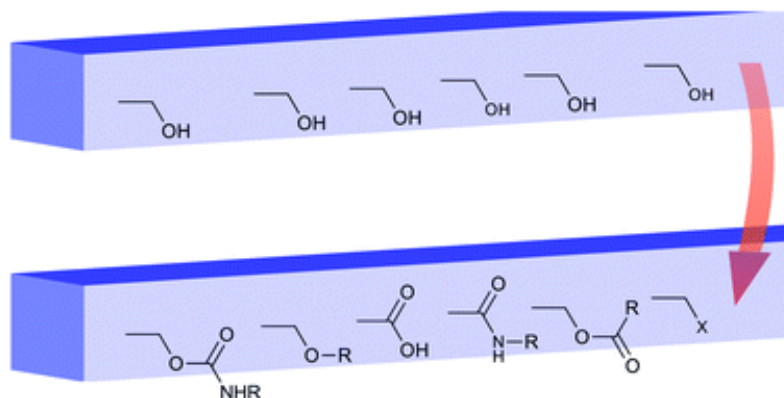


Figur 3: Schematisk bild av interferometer i en FTIR-spektrometer [12].

2.5 Ytmodifiering av CNC

Eftersom cellulosananokristaller (CNC) har en rik yta med hydroxylgrupper möjliggör det kemisk modifiering för att anpassa materialets egenskaper till specifika tillämpningar. Därav kan ytmodifiering tillämpas och egenskaper såsom ytladdning och intermolekylära interaktioner kontrolleras, vilket i sin tur har verkan på materialets funktionella beteende [13].

Förändrade interaktioner med omgivande molekyler är resultatet av omvandling i CNC:s ytkemi. Exempelvis kan modifiering av ytan påverka styrkan hos vätebindningar, elektrostatiske krafter och hydrofoba interaktioner, vilket avgör hur starkt olika ämnen binder till materialet. Interaktionerna blir definitiva i system där CNC används som bärare av aktiva substanser, då de styr både stabilisering och bindning [14].



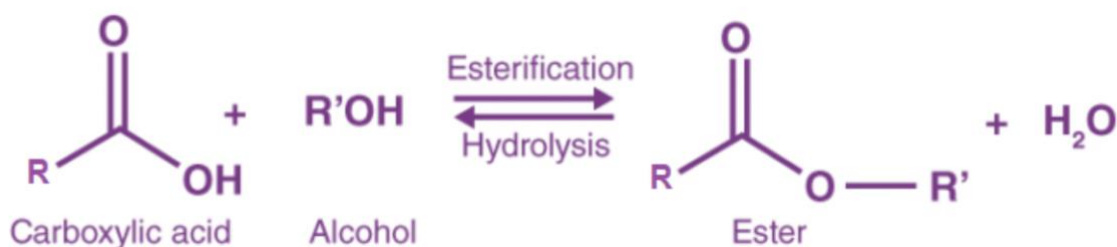
Figur 4: Schematisk bild av ytmodifiering av cellulosenanokristaller (CNC), där hydroxylgrupper funktionaliseras för att ändra materialets egenskaper [14] Från Pubs Research.

Ytmodifiering får därmed en direkt inverkan på frisättningsbeteendet. En aktiv substans starka interaktion med CNC kan leda till en mer kontrollerad och långsammare frisättning, samtidigt som svagare interaktioner ger snabbare avgivning. Det är inte bara bindningsstyrkan som påverkas, utan även diffusionen genom materialet, vilket ytterligare bidrar till att bestämma frisättningskinetiken [15].

Genom att anpassa CNC:s ytegenskaper kan frisättningen av aktiva ämnen därmed styras och optimeras. Ytmodifiering blir på så sätt en central strategi vid utveckling av nanocellulosabaserade system för kontrollerad frisättning, där både interaktioner på transportprocesser och molekylär nivå behöver beaktas. [15]

2.6 Esterifiering

Esterifiering är en kemisk reaktion då en karboxylsyra ($R\text{-COOH}$) reagerar med en alkohol ($R'\text{-OH}$) och bildar en ester ($R\text{-COOR}'$) samt vatten. Reaktionen sker vanligtvis i närvaro av en syrakatalysator, exempelvis svavelsyra, och är en jämviktsreaktion. Estrar är en vanlig ämnesklass som används inom bland annat livsmedels-, kosmetik- och parfymindustrin eftersom många estrar har karakteristiska behagliga dofter [16].



Figur 5: Kemisk reaktion för esterifiering [16].

2.7 TEMPO-oxidation

2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yloxi (TEMPO) är en katalysator som bland annat används i så kallad TEMPO-oxidation. Det är en mycket selektiv metod som används för att oxidera primära alkoholer till aldehyder och primära hydroxylgrupper i polysackarider till karboxylgrupper. TEMPO används som katalysator och använder ett oxidationsmedel som förbrukas i reaktionen, såsom blekningsmedlet natriumhypoklorit (NaClO), som verkar vid rumstemperatur och under basiska förhållanden. Som tidigare nämnt sker reaktionen under basiska förhållanden, vilket innebär att alkoholen delvis förekommer i sin alkoxidform (då en väteatom har avlägsnats från hydroxylgruppen). Detta gör oxidationens selektivitet hög eftersom denna form reagerar med N-oxoammoniumkationen (TEMPO^+) mycket enklare. Detta kan förstås utifrån den redoxcykel som TEMPO genomgår [17].



CNC används då införandet av negativa laddningar, i form av karboxylgrupper, vid gränsytan mellan de kristallina områdena på CNC leder till en bättre separation av kristallinerna. De negativa laddningarna från TEMPO-oxidationen skapar elektrostatiska repulsioner mellan partiklarna som ger bättre stabilitet. En bättre dispersion ger större tillgänglig yta som i sin tur skapar bättre interaktion med aktiva ämnen. Det som stabiliteten ger är en jämn frisättning över tid som sedan alstrar mindre agglomerering. Detta ger mer reproducerbara egenskaper i krämer, geler och emulsioner. Alltså skapar TEMPO-oxidationen CNC till ett funktionellt material som ett alternativ till syntetiska polymerer i kontrollerad frisättning [18].

2.8 Karboxymetylering

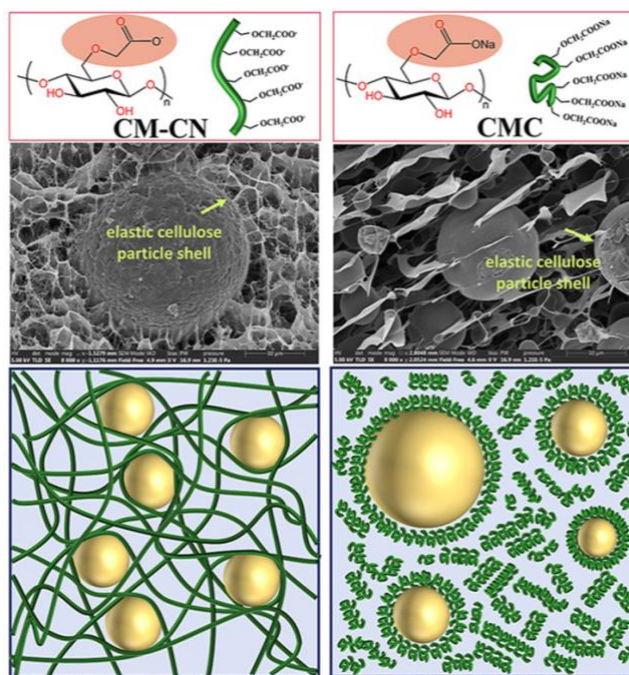
På samma sätt som TEMPO-oxidation modifierar karboxymetylering nanocellulosans yta för att förbättra stabilitet, dispersion och funktion, så att den kan användas som bärare i syntetiska polymerer. Genom karboxymetylering framställs två huvudsakliga material: karboxymetylerade cellulosananofibriller (CM-CN) och karboxymetylcellulosa (CMC) [19].

Mekanismen bakom karboxymetylering innebär introduktion av negativt laddade karboxymetylgrupper (CH_2COO^-) på cellulosaens yta. Processen innefattar två centrala reaktionssteg. Alkalisering är den första delen i metoden, vilket innebär att cellulosa behandlas med en alkalisk lösning, där natriumhydroxid används som reagens. Andra huvudsteget i processen är en så kallad eterifiering där monoklorättiksyra reagerar i den alkaliska miljön med cellulosa. Det som händer är att hydroxylgrupperna eterifieras vilket innebär att karboxymetylgrupper införs på cellulosaens yta. Materialet får en negativ laddning på grund av att reaktionen med monoklorättiksyra i den alkaliska miljön ersätter väteatomer i cellulosaens hydroxylgrupper [19].

Processen resulterar i två material beroende på vilket steg som används. CMC framställs direkt efter de ovanstående kemiska reaktionerna och används ofta som ett vattenlösligt förtjockningsmedel. Detta eftersom materialet är mycket hydrofilt på grund av sina laddade grupper; därav kan det inte stabilisera oljedroppar i emulsioner. CM-CN har en mycket flexibel och lång struktur med anledning av att råmaterialet genomgår först

karboxymetylering (alkalisering och esterifiering) för att sedan exponeras för mekanisk fibrillering som skapar denna struktur [19].

Den fysiska påverkan på fibrerna ser annorlunda ut. I jämförelse med TEMPO-oxidation har karboxymetylering en mycket mildare påverkan på cellulosakedjorna eftersom de amorfa delarna i fibern görs mer böjbara. Följden blir att det skapas veck eller ”kinks” som artikeln beskriver det som, längs nanofibrillerna. Detta gör det lättare för materialet att skapa nätverk eftersom det fungerar som mekaniska fästpunkter [19].



Figur 6: Jämförelse mellan CM-CN och CMC samt deras nätverksstrukturer och stabilisering av emulsionsdroppar [19].

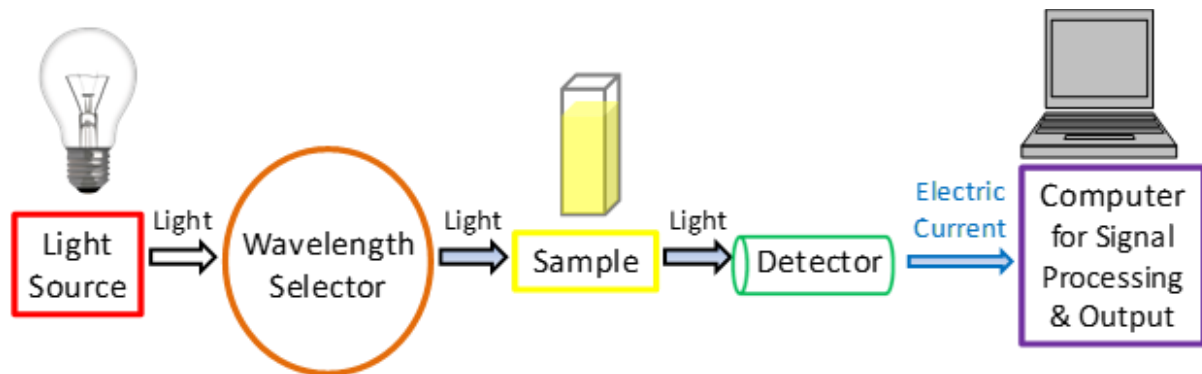
2.9 UV-VIS

Ultraviolett-synlig spektroskopi (UV-Vis) är en vanlig analytisk teknik inom läkemedelsidentifiering, renhetskontroller och kvantifiering av nukleinsyror till kvalitetskontroll inom dryckesindustrin och kemisk forskning. Denna teknik mäter mängden diskreta våglängder av UV- eller annat synligt ljus som absorberas eller transmittas genom provet i jämförelse med ett referensprov. Mängden prov som absorberas påverkas av provets sammansättning vilket ger information om vilka ämnen som finns i provet och vilka koncentrationer de har [20].

UV-VIS kan antingen vara utrustat med 1 lampa och med 2 lampor varav UV-VIS med två lampor är det vanligast instrumentet då exempelvis en volfram- eller halogenlampa används för det synliga ljuset medan en deuteriumlampa används för UV-ljuset. Under mätningen med två lampor växlar ljuskällan i instrumentet och skanningen av detta sker oftast mellan 300 – 350 nm vilket är det område då ljusemissionen är likartad från båda ljuskällorna och övergången sker smidigare [20].

För att få till en bättre analys väljs de våglängder som är mest lämpliga för den aktuella provtypen och analyten från det breda våglängdsområde som emitteras av ljuskällan. För detta ändamål finns flera tillgängliga metoder som monokromator, absorptionsfilter, interferensfilter, avgränsningsfilter och bandpassfilter. Monokromatorer är en väldigt vanlig metod på grund av dess mångsidighet och används ytterligare ofta med filter för att ytterligare begränsa ljusets våglängder för att uppnå mer exakta mätningar [20].

När ljuset har passerat genom provet omvandlar en detektor ljuset till en läsbar elektrisk signal varav signalen därefter identifieras och matas ut till en dator eller skärm i ett steg vilket visas i figur 7 [20].



Figur 7: Förenklat schema över huvudkomponenterna i en UV-Vis-spektrofotometer [20].

3 Litteraturstudie

3.1 Mekanismer för kontrollerad frisättning

Kontrollerad frisättning går att förändra baserat på utveckling av flera områden. För specifikt läkemedelsleveranssystemen finns det i dagsläget ett flertal metoder som använts för att utveckla dem. Exempel på dessa utvecklande metoder är formulering med förändrad densitet, svällningssystem, poröst system, flytande system, jonbytarharts och brusande formulering. Utöver val av metod har formen och materialet på bäraren stor påverkan på systemet, mer specifikt påverkan på frisättningsprofilen, läkemedelsladdningskapaciteten, biotillgängligheten och selektiviteten [21].

Hög specifik yta och tillgängliga porer på bäraren skulle kunna leda till hög laddningskapacitet vilket aerogeler/kryogeler har förmågan att bidra med. Aerogeler/kryogeler bidrar dessutom med ett amorft tillstånd vilket stabiliserar läkemedlet mot omkristallisation, möjligheten att modulera en läkemedelsfrisättningsprofil och sist med kompatibilitet med efterföljande formulering. Därav har aerogeler/kryogeler varit av stort intresse för framförallt denna typ av forskning vilket förklarar tillverkan av aerogeler och kryogelläkemedelsbärare med olika struktur och sammansättning [21].

Substratmaterial som biopolymerer har god biokompatibilitet och nedbrytbarhet och klassas därför som ett av de bättre valen för bärare inom läkemedelsfrisättning. Kitosan, stärkelse, cellulosa och natriumalginat är polysackaridbaserat material och nämns som exempel på biopolymerer. Utöver polysackaridbaserade aerogeler och kryogeler lyfts gelatin fram som ett

lovande bärarmaterial tack vare dess biokompatibilitet, biologiska nedbrytbarhet och möjlighet till kemisk modifiering och tvärbinding, vilket kan användas för att styra frisättningsprofilen [22].

Frisättningen från dessa system styrs huvudsakligen av diffusion genom materialets porösa nätverk, men påverkas även av materialets svällningsförmåga och nedbrytning. Detta möjliggör en långsam och kontrollerad frisättning av läkemedlet över tid. Nanocellulosa, såsom CNC och nanofibrillerad cellulosa (NFC), är särskilt intressanta inom sustained release-system på grund av deras höga specifika yta, hydrofila struktur och goda modifierbarhet [22].

Genom att använda nanocellulosa skapas en bärare med hög specifik yta och tillgängliga porer vilket är avgörande för en hög laddningskapacitet. Denna studie visar att när halten av nanocellulosa ökar så minskar porstorleken samtidigt som den specifika ytan ökar vilket begränsar hastigheten för den aktiva substansens upplösning och hur snabbt den diffundera ut [22].

En annan viktig mekanism som artikeln beskriver är användningen av kemisk tvärbinding via dialdehydstärkelse i detta fall för att skapa ett stabilt nätverk. Dessa bindningar kallade hemiacetal/acetal och Schiff-baser är reversibla genom hydrolys. Att de är reversibla innebär att frisättningen inte bara styrs av att ämnet "läcker ut" ur porerna utan beror även på att bärarens nätverk långsamt bryts ner när det kommer i kontakt med vatten vilket möjliggör en mer utdragen frisättning över tid [22].

Källan betonar att frisättningsbeteendet är starkt beroende av pH-värdet. Nanocellulosans karboxylgrupper har ett pH värde på cirka 4,6. Vid ett neutralt pH runt 7,4 i till exempel fysiologiska miljöer eller specifika kosmetiska formuleringar förekommer karboxylgrupperna i deprotonerad form som negativa karboxylatjoner. Negativa karboxylatjoner i dessa fall ger upphov till en elektrostatisk repulsion inom kryogelens nätverk som får materialet att svälla kraftigt vilket i sin tur påverkar frisättningshastigheten genom att ändra diffusionsvägarna i matrisen. Vid lägre pH-värden konverteras istället dessa joner till oladdade karboxylgrupper som i sin tur minskar repulsionen och ökar vätebindningarna i nätverket. Stabiliteten hos de kemiska tvärbindingarna är en annan kritisk faktor då bindningarna är reversibla och känsliga för vattenkontakt genom hydrolys. I sura miljöer accelereras denna hydrolysprocess markant vilket leder till att nätverksstrukturen bryts ner snabbare. På så sätt uppnås en ökande frisättning och snabbare frisättningstakt jämfört med i neutrala miljöer [22].

Frisättningsmekanismen för dessa system följer Ficks diffusion och det innebär att den dominerande faktorn för hur snabbt ett ämne frisätts är hur lätt det kan röra sig genom det tredimensionella nätverket. Faktorer som matrisens densitet påverkar detta då en högre densitet förlänger diffusionsvägen och därmed sänker frisättningshastigheten [22].

3.2 Nanocellulosa som bärare i drug delivery och kosmetika

Varför nanocellulosa används som bärare, eller "carrier", i till exempel drug delivery och kosmetika beror på dess egenskaper. Materialet har en rik yta av hydroxylgrupper, vilket skapar en mycket hög bindningskapacitet. Det blir enkelt att binda nanopartiklar, proteiner och läkemedel genom kemisk modifiering. Förutom detta har ämnet en utmärkt förmåga att stabilisera ämnena och främja cellbinding, genom att enkelt binda vatten. Till sist har

nanocellulosa en mycket hög specifik ytarea som möjliggör hög laddning av aktiva substanser [23].

3.3 Jämförelse med syntetiska polymerer (PLGA, PEG)

Nanocellulosa ses som ett mer hållbart och miljövänligt alternativ till syntetiska polymerer som poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA) och polyetylenglykol (PEG). PLGA är en sampolymer som är biokompatibel och biologiskt nedbrytbar som består delvis av mjölksyra och glykosyra. Denna polymer är väletablerad och godkänd av FDA (federala amerikanska myndigheten) men också av EMA (European Medicines Agency). Polymeren är mycket populär eftersom den är flexibel genom att bli programmerad på det sätt som efterfrågas. PLGA syntetiseras genom något som kallas ringöppningspolymerisation, en metod som används vid justering av sammansättning. Till skillnad från nanocellulosa som utvinns från växter och träd. En utmaning med PLGA är risken att mjölksyra eller glykosyra skulle ackumuleras och skapa en sur miljö genom bulkerosion. Nanocellulosa erbjuder en mer kemiskt stabil yta som är lättare att anpassa efter olika molekyler [24].

Fortsättningsvis är PEG en annan syntetisk polymer som är välkänd och beprövad. Den bidrar med ”stealth-egenskaper” som inom nanomedicin och kontrollerad läkemedelsfrisättning syftar på att ge nanopartiklar ”osynliga” för kroppens immunförsvar [25]. Detta görs genom att partiklarna modifieras, vilket minskar igenkänningen som leder till att RES i kroppen inte känner igen ämnet. Resultatet är en längre cirkulationstid i blodomloppet. Likt nanocellulosa är det ett ämne som enkelt modifieras. Dessutom är det uppskattat för sin biokompatibilitet och låga giftighet [26].

Sammanfattningsvis har nanocellulosa många fördelar såsom biologisk nedbrytbarhet, hög ytarea och biokompatibilitet, men även nackdelar i form av hög variabilitet och begränsad kontroll över modifiering jämfört med till exempel PEG [27].

3.4 Interaktioner mellan nanocellulosa och aktiva ämnen

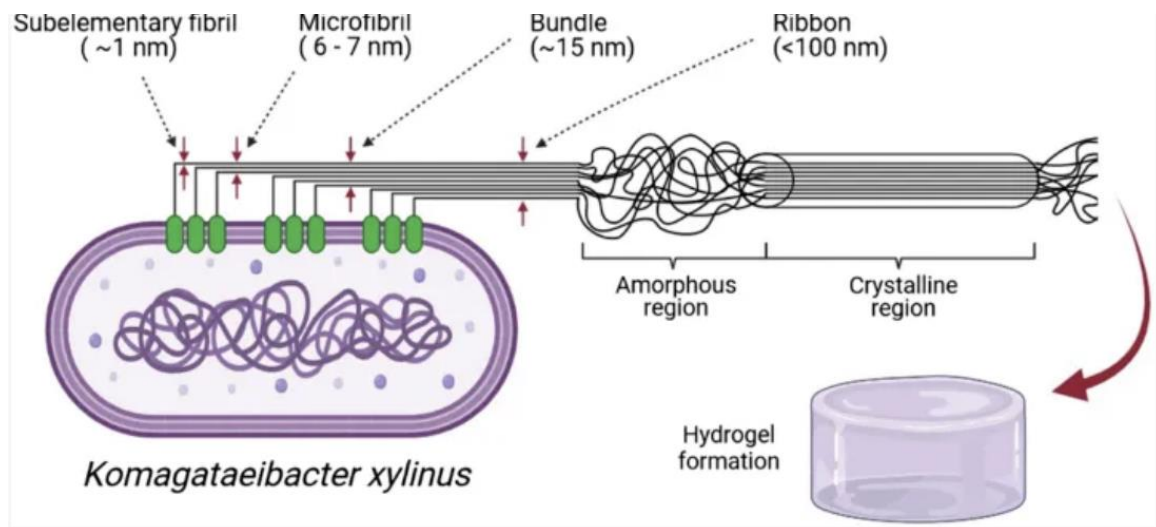
3.4.1 Vätebindningar

Nanocellulosa har, som tidigare nämnts, en fibrillstruktur med ett stort antal hydroxylgrupper på ytan [28]. Dessa grupper är centrala för bildandet av vätebindningar och bidrar tillsammans med materialets höga specifika ytarea till dess hydrofila karaktär [29].

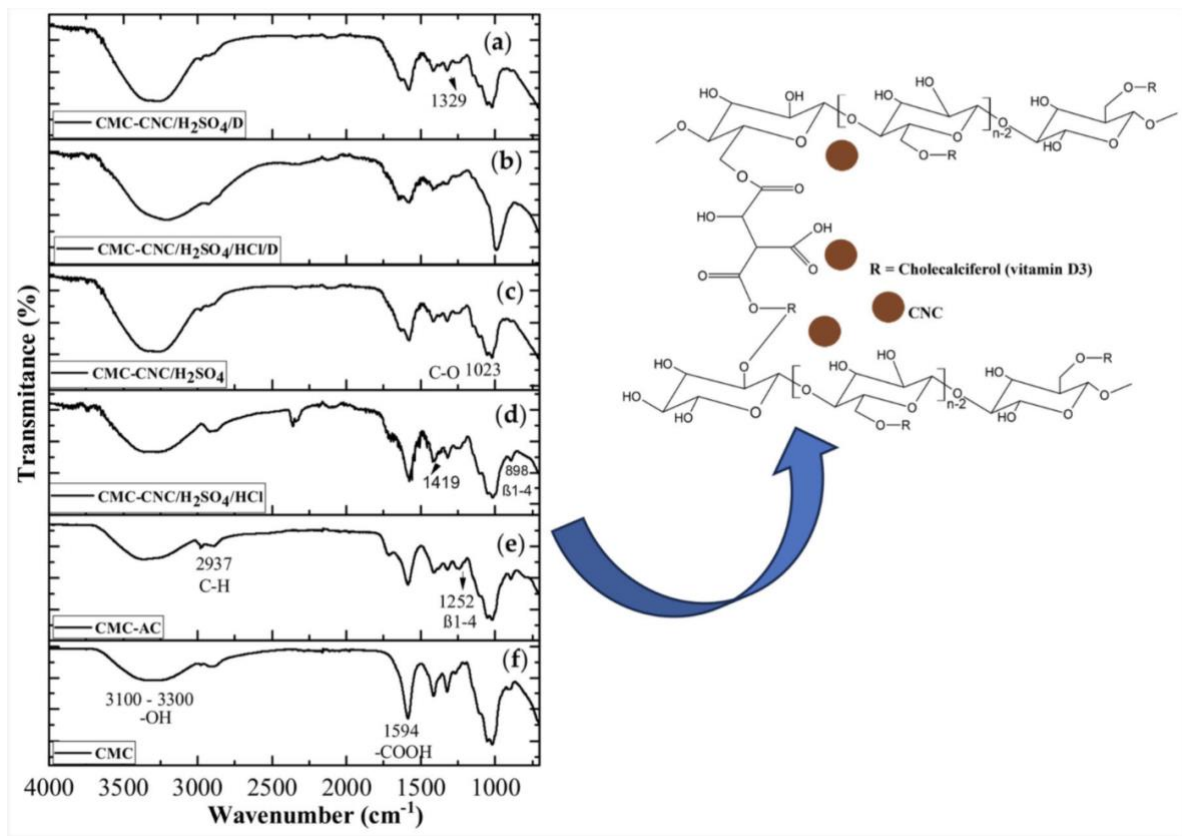
Vätebindningar uppstår när vattenmolekyler och andra hydrofila ämnen interagerar med hydroxylgrupperna på cellulositytan, vilket är avgörande för materialets adsorptionsförmåga och stabilitet [30].

Den hydrofila strukturen möjliggör även transport av vattenlösliga ämnen genom nanocellulosanätverket via diffusion i den vattenhaltiga fasen. Detta innebär att hydrofila aktiva ämnen, såsom vitamin C, effektivt kan distribueras och hållas kvar i materialet. Därför används bakteriell cellulosa i exempelvis biocellulosamasker där vitamin C och andra fuktgivande ingredienser tillsätts för kosmetiska och hudvårdande applikationer.

Nanocellulosa fungerar därmed som en lämplig bärare för hydrofila aktiva ämnen tack vare dess höga vattenbindande förmåga och porösa nätverksstruktur [29].



Figur 8: Struktur och hydrogelbildning hos bakteriell nanocellulosa, vilket bidrar till materialets höga vattenbindande förmåga och lämplighet som bärare för hydrofila aktiva ämnen [31].



Figur 9: Schematisk illustration av ett nanocellulosabaserat hydrogelnätverk med inkorporerat vitamin D, vilket demonstrerar nanocellulosans förmåga att fungera som bärare för aktiva ämnen genom vätebindningar och intermolekylära interaktioner [32].

3.4.2 Elektrostatiska interaktioner

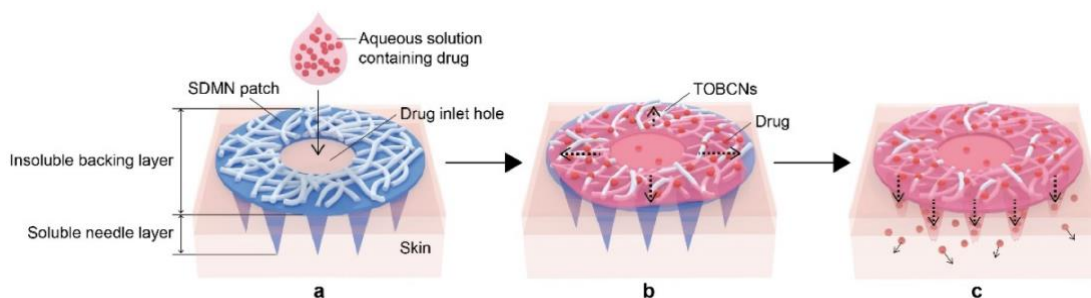
Som tidigare konstaterats kan metoder såsom TEMPO-oxidation introducera laddade grupper, exempelvis karboxylgrupper, på nanocellulosans yta genom kemisk modifiering. Negativt laddad nanocellulosa kan interagera med ett annat material som är positivt laddat. Detta skapar en anjon-katjon-interaktion för att binda specifika polymerer. En hög ytladdning skapar elektrostatisk repulsion mellan fibrillerna på nanocellulosa som gör det enklare för materialet att lösa upp i vatten [28].

Vidare har även hyaluronsyra visat god kompatibilitet med nanocellulosa. Hyaluronsyra är ett aktivt ämne som är en anjonisk polymer, alltså negativt laddad. Detta gör det enkelt för ämnet att binda vatten, men saknar en stark struktur och fast form. Något som har strukturell synergi är nanocellulosa, mer specifikt bakteriell nanocellulosa (BC), som tillsammans med hyaluronsyra bildar en stabil och funktionell struktur [29]. Bindningen sker genom "cross-linking" eller korslänkning där man använder en korslänkare, som BDDE (1,4-butandiol diglycidyleter), för att få en dimensionell stabilitet och skapa starka kemiska bryggor mellan de två ämnena. Resultatet av detta blir ett ämne som kan behålla sin form även med vätska [30].

3.4.3 Hydrofoba interaktioner

Hydrofoba interaktioner är av vikt då nanocellulosans natur är hydrofil, därav sker hydrofoba modifieringar såsom kemisk ympning och fysikalisk adsorption. Detta är nödvändigt för att nanocellulosan ska kunna interagera med lipofila (fettlösliga) aktiva ämnen. Resultatet av kemisk ympning i detta fall är att skapa hydrofoba domäner där de aktiva ämnena ska kunna binda [33].

Retinol är ett exempel på ett hydrofobt aktivt ämne som förekommer i sin lipofila form och därför kan vara svårt att hantera i vattenbaserade miljöer. För att förbättra stabiliteten och möjliggöra användning i sådana system används ofta en metod kallad inkapsling. Nanocellulosa fungerar då som ett skyddande skal eller en matris som kan hålla kvar svårlösliga ämnen [29]. Genom att kapsla in hydrofoba substanser i cellulosaans tredimensionella nätverk kan de aktiva ämnena stabiliseras och skyddas från nedbrytning. Metoden möjliggör även en långsam och kontrollerad frisättning av ämnet till huden. På så sätt kan känsliga ämnen, såsom retinol, skyddas från oxidation eller strukturell nedbrytning innan de når sitt mål [33].



Figur 10: Illustration av ett nanocellulosabaserat leveranssystem där hydrofoba aktiva ämnen, såsom retinol, kan stabiliseras i en skyddande matris och frisätts kontrollerat till huden [34].

3.5 Jämförelse: nanocellulosa vs syntetiska bärare

3.5.1 Funktionalitet

Nanocellulosa besitter en hög porositet och specifik ytareal, vilket främjar celladhesion och effektiv bindning [35]. En hög specifik ytareal med många hydroxylgrupper gör det enkelt att kemiskt modifiera ytan för att anpassa interaktioner för både hydrofila och hydrofoba substanser [36].

Dessutom har nanocellulosa en förmåga att bilda tredimensionella nätverk i form av hydrogeler, nätverk som kan efterlikna naturliga vävnadsstrukturer. Detta är vad som gör nanocellulosa så unik jämfört med syntetiska bärare. 3D-strukturen gör att nanocellulosa kan kapsla in olika substanser såsom hydrofoba och hydrofila läkemedel, men också proteiner. Enligt tidigare beskrivning har materialet en hög porositet som kan justeras i syfte att optimera hydrogelen och anpassa specifika applikationer, exempelvis injicerbara system [37].

Nanocellulosa möjliggör även en förlängd kontrollerad frisättning av läkemedelsdosen, i form av minuter till flera dagar. Detta kallas även ”sustained release” och det kontrolleras av vätebindningarna som hydroxylgrupperna har med de läkemedel som används. Något enastående med nanocellulosa är att den kan modifieras för att reagera på yttre stimuli, såsom elektriska signaler eller pH-förändringar [36]. Vilket leder till att precisionsstyrd frisättning kan äga rum och utnyttjas till exempel i mag- och tarmkanalen. Systemet kan också utformas för att skapa en skyddande barriär, i form av att förhindra att känsliga läkemedel bryts ned i sura miljöer innan de når sin måldestination [38].

3.5.2 Hållbarhet och miljöpåverkan

Drivkraften bakom utvecklingen av nanocellulosabaserade biokompositer är behovet av att vilja ersätta petroleumbaserade syntetiska polymerer med hållbara alternativ. Syntetiska bärare och polymerer har en negativ påverkan på miljön medan cellulosa är den mest förekommande naturliga polymeren varav den är känd för att vara biologiskt nedbrytbar, giftfri och förnybar. Genom att då använda nanocellulosa i biopolymerer som stärkelse,

kitosan eller polylaktid (PLA) är det möjligt att skapa material som inte bara är funktionellt utan även är miljömässigt hållbara [44].

Livscykelanalyser är metoder som är vanliga för objektiv jämförelse av nanocellulosa med syntetiska alternativ, vilka utvärderar miljöpåverkan från råmaterialextraktion till sluthantering. Utifrån tidigare forskning är nanocellulosans miljöprofil varierande beroende på vilken produktionsmetod och vilka råmaterial som används. Enzymatiska vägar är exempelvis en typ av metod med lägre potenuppvärmning jämfört med kembehandlingar som karboxymetylering. För att ytterligare förbättra miljöprofilen visar tidigare forskning även på att användning av restprodukter som biprodukter från livsmedelsindustrin alternativt jordbruksavfall som kokosnötskal eller apelsinskal är ett alternativ då det bidrar till en cirkulär ekonomi [44].

För att sänka koldioxidutsläppen och ligga i linje med de globala målen för hållbar utveckling är en kombination av minskande användning av fossila bränslen i produktionskedjan och fortsatt användning av nanocellulosabaserade kompositer ett bra bidrag.

Nanocellulosabaserade kompositer bidrar med fullständig biologisk nedbrytbarhet vilket studier visat på vid analys av nedbrytning i jord då kompositerna behållit sin förmåga att brytas ned effektivt till skillnad från många syntetiska bärare som bidrar till plastföroreningar och långvarig miljöbelastning [44]

Trots de miljömässiga fördelarna finns det utmaningar kopplade till energiintensiv produktion av nanocellulosa. Detta beror på att optimering av processer som ultraljusbehandling och kemisk modifiering krävs för att nanocellulosa ska bli ett fullgott alternativ till syntetiska bärare då det minimerar energiförbrukningen och användningen av kemikalier [44].

3.5.3 Biokompatibilitet och toxicitet

Studier visar på att nanocellulosa som råvara i sin naturliga form inte uppvisar någon cytotoxicitet *in vivo*. Dessutom har materialet inte visat några uppenbara genotoxiska effekter vid kontakt med celler. Eftersom nanocellulosa har ett naturligt ursprung och därmed är biologiskt nedbrytbar, anses den vara ett idealiskt material för biomedicinska tillämpningar. BC utmärker sig särskilt när det kommer till biokompatibilitet. Det som skiljer vanlig nanocellulosa från bakteriell är att den senare saknar lignin och hemicellulosa, vilket gör den till ännu renare och lämplig för sårvård och vävnadsteknik. Det som gör BC renare är att den produceras av specifika bakterier, såsom *Acetobacter xylinum*, genom en metabolisk process där kolhydrater fermenteras. Cellulosan utsöndras extracellulärt som rena glukankedjor som därefter kristalliseras till nanoband. Det bör poängteras att det finns faktorer som påverkar graden av biokompatibilitet hos nanocellulosa, förhållanden som koncentration och materialets strukturella egenskaper [36].

3.6 Stabilitet i kosmetiska formuleringar

När ett ytaktivt ämne och/eller fasta partiklar används för att stabilisera kolloidala dispersioner av en vätska tillsatt i en annan icke blandbar vätska kallas det för emulsion. Emulsioner har en viktig roll då de används flitigt inom industrier som livsmedel, jordbruk, energi, läkemedel och kosmetika. Inom just kosmetika är emulsioner ett utav de mest

förekommande medierna som består av tvåfassystem varav dessa system är mångsidiga och används som mest mer specifikt inom färgkosmetika, hudvård och personlig vård [40]

Innehållsmässigt består kosmetiska emulsioner av vatten/hydrofilt basmaterial, oljehaltigt (olja) basmaterial/hydrofobt basmaterial, ytaktiva ämnen/amfifila substanser och till sist material som bidrar till eller förbättrar funktionellt värde, doft, sensoriska känslor och kvalitetskontroll. Amfifila substanser, också kallade tensider, bidrar till emulgering, solubilisering och dispergering av olje- eller vattenfas, ökar stabiliteten och förbättrar adsorptionen. Med andra ord hjälper denna typ av substansemulsionen att penetrera in i huden och håret [41].

Kosmetiska formuleringar innehåller ofta blandade surfaktantsystem som ger en synergistisk stabiliserande effekt, men trots deras utbredda användning kan surfaktanter orsaka hudirritation och miljöpåverkan på grund av begränsad biologisk nedbrytbarhet. Detta har lett till ökat intresse för mer hållbara alternativ, såsom partikelstabiliserade emulsioner (Pickering-emulsioner), vilka kan förbättra både stabilitet, sensoriska egenskaper och miljöprofil [41].

Emulsioner är dock termodynamiskt instabila system eftersom olja och vatten naturligt separerar över tid. För att uppnå en stabil formulering krävs därför stabiliseringssystem som minskar gränsytspänningen mellan faserna och motverkar koalescens samt fasseparation. Stabiliteten hos kosmetiska formuleringar omfattar fysisk, kemisk och mikrobiologisk stabilitet och påverkar bland annat produktens hållbarhet, viskositet, textur och sensoriska egenskaper [41].

Stabiliteten hos kosmetiska formuleringar påverkas även av kemisk nedbrytning, såsom oxidation och ljuskänslighet hos aktiva ingredienser. Vitamin C (askorbinsyra) är ett exempel på en ingrediens som lätt oxiderar och därmed förlorar sin funktion över tid. För att förbättra stabiliteten används olika stabiliseringsmedel och antioxidanter, exempelvis citronsyra och tokoferol. Studier har även visat att cellulosebaserade material kan bidra till ökad stabilitet genom att minska nedbrytningen av aktiva ämnen [40].

3.7 Analyismetoder för karakterisering

Karakterisering är ett samlingsbegrepp för flera analyismetoder som används för att identifiera aktiva platser, förstå reaktionsmekanismer och vidare kunna utveckla den elektrokatalytiska prestandan hos material som är kolbaserade. Denna metod utförs med hjälp av ”in situ” och ”operativa karakteriseringstekniker” som har förmågan att övervaka en katalysators ytutveckling och förändring i atomstruktur. Forskare har tidigare kunnat upptäcka förändring i struktur och oxidationstillstånd hos katalysatorytan med hjälp av operando röntgenabsorptionsspektroskopi. Svepelektronmikroskopi (SEM), Transmissionselektronmikroskopi (TEM), aberrationskorrigerings-scanning-transmissionselektronmikroskopi (AC-STEM) och flera liknande är exempel på metoder som används för att ta fram ett materials struktur och elementfördelning. Med de resultat som uppnås vid nyttjande av framför allt SEM, TEM och AC-STEM är det möjligt att i andra hand dra slutsatser om materialets övergripande struktur [43].

SEM är metoden som kan användas för att mäta ytmorfologin hos ett prov visuellt, men på grund av att denna typ av karakteriseringsmetod har en låg upplösning kan det vara en

utmaning att fånga upp signaler på atomär eller molekylär skala. Denna utmaning gör det svårt att läsa av den katalytiska mekanismen hos just kolbaserade katalysatorer på atomnivå, men då SEM direkt läser av just ytmorfologin hos kolstöd är det möjligt att studera förhållandet mellan strukturen och elektrokemisk prestanda hos det kolbaserade nanomaterialet. TEM däremot är en liknande metod som erbjuder högre upplösning än SEM, vilket innebär en högupplöst avbildning av metallpartiklars storlek, morfologi och fördelning på atomnivå vid analys av katalytiska centra hos kolbaserade katalysatorer. AC-TEM är en avancerad variant av TEM som erbjuder ännu bättre upplösning och hårdvara [43].

Selekterad areaelektrondiffraktion (SAED) är en metod som används i samband med TEM för att bestämma kristallstrukturen hos det kolbaserade nanomaterialet. Genom att bestämma materialets atomära ordning och kristallinitet ökar möjligheten att förstå sambandet mellan struktur och elektrokatalytisk prestanda. Mer specifikt är det främst massöverföringen, porstorleken och distributionen som har stor betydelse i sambandet med den elektrokatalytiska prestandan [43].

Dynamisk ljusspridning (DLS) är också känt som fotonkorrelationsspektroskopi eller kvasi-elastisk ljusspridning och är en metod som används för att undersöka storlek samt ytladdning hos nanopartiklar. Zetapotential (ZP) är precis som DLS en annan enkel bordsteknik som används för samma ändamål. I dagsläget är både DLS och ZP två viktiga utvecklade verktyg inom apoteksvärlden då de bidrar med både användarvänliga digitala gränssnitt och omfattande dataanalyser. Teknikerna är dessutom icke-invasiva och kräver minimal provberedning utan behov av förkalibrering före experiment. DLS och ZP utnyttjar egenskaper hos kolloidala dispersioner, såsom Brownsk rörelse och partikelinteraktioner, för att bestämma nanopartiklars hydrodynamiska radie och ytladdning. Trots att metoderna är användarvänliga och kostnadseffektiva kan felaktig hantering och otillräcklig metodkunskap påverka datakvaliteten [42].

IR-spektroskopi, också kallad FTIR, identifierar de kemiska grupper som finns i materialet och markerar även vilka bindningar som befinner sig på ytan av de kolbaserade katalysatorerna. Under just elektrokemiska reaktioner går det att bestämma om funktionella grupper som -OH, -COOH, COO^- och C-N finns på katalysatorytan, följa hur de förändras under olika reaktioner och på så sätt avgöra vad för stabilitet samt reaktionsbeteende materialet har. Vid denna typ av spektroskopi är det vibrationer som mäts och i sin tur ger upphov till dipolmomentförändringar [43].

4 Metod

4.1 Genomförande

4.1.1 Försök till ytmodifiering av CNC via esterifiering

Ett inledande försök genomfördes för att undersöka möjligheten att introducera karboxylgrupper på CNC via direkt reaktion med organiska syror och anhydrider. CNC blandades med respektive reagens (äppelsyra, itakonsyra och itakonanhidrid) i närvaro av en liten mängd acetonitril och behandlades termiskt vid 80 °C under 2–3 timmar. Den erhållna produkten tvättades upprepade gånger med vatten (och vid behov metanol), följt av centrifugering tills neutralt pH uppnåddes. Torkade prover analyserades därefter med FTIR.

Baserat på resultaten från pilotstudien, där graden av funktionalisering visade sig vara beroende av reagensets reaktivitet och där reproducerbarheten var begränsad, valdes en mer kontrollerad och selektiv metod för vidare arbete. TEMPO-medierad oxidation identifierades som en lämplig strategi, då den möjliggör selektiv omvandling av primära hydroxylgrupper till karboxylatgrupper med god kontroll över reaktionsgrad och ytegenskaper [45].

4.1.2 TEMPO oxidation med NaOCl

För att undersöka effektiviteten av en TEMPO-oxidation användes 2 olika typer av CNC, blöt och torr. I 2 g blöt CNC tillsattes 0,016 g TEMPO. 0,1 g NaBr tillsattes droppvis i lösningen (utan omrörning). För att få upp lösningen till ett pH-värde på 10, då den var väldigt sur, tillsattes en pastill av NaOH som därefter mättes med ett pH-papper som visade ett pH-värde mellan 10 och 12. Därefter stod lösningen i ca 1 timma, varpå pH-värdet inte hade minskat när lösningen då mättes med hjälp av en glaselektrod. För att få ner pH-värdet till 10 tillsattes en liten mängd TEMPO och lösningen stod under omrörning under hela helgen, varpå pH-värdet endast hade minskat med några decimaler. Därefter tillsattes ca 40 droppar HCl (5 M) för att få ner pH-värdet till 3,8.

1 g torr CNC tillsattes lika stora mängder av TEMPO, NaBr och NaOH som i 2 g blöt CNC. Även denna lösning hade ett högt pH-värde mellan 10–12 efter ca 1 timma enligt mätningen med glaselektroden. För att få ner pH-värdet till 10 tillsattes en liten mängd TEMPO och lösningen stod under omrörning under hela helgen, varpå pH-värdet endast hade minskat med några decimaler. Därefter tillsattes ca 40 droppar HCl (5 M) för att få ner pH-värdet till 3,8.

4.1.3 Karboxymetylering

Som under TEMPO-oxidation med NaOCl användes även torr CNC och blöt CNC under karboxylmetyleringen. Till denna typ av metylering användes 5 g torr CNC och 15 g blöt CNC, då blöt CNC innehåller större mängd vatten. Till vardera CNC-sort tillsattes 100 ml etanol för att sedan röras om till homogena blandningar. Till blandningarna förbereddes 5 g NaOH i 20 ml destillerat i två bägare som sedan tillsattes i både blandningen med torr CNC och blandningen med blöt för att sedan röras om i 30 minuter. Efter omrörningen tillsattes 6 g monoklorättiksyra i blandningarna för att sedan värmas upp till cirka 65 °C i ungefär 1,5–2 h. Efter ca 1,5 h togs e-kolvarna med blandningarna i bort från värmeplattorna för att svalna och vid rumstemperatur mättes pH-värdet på blandningarna upp till ca 13 på båda lösningarna. För att på FTIR-data kunna se att det bildats karboxylmetylgrupper tvättades båda lösningarna med destillerat i en centrifug för att neutraliseras. Efter att lösningarna centrifugerats 2 gånger hade ett pH-värde på ca 6,9 uppnåtts, vilket indikerade att de var redo att skickas i väg på FTIR.

4.1.4 FTIR-analys

Efter varje genomfört försök togs en liten mängd prover och placerades i ett mätglas. Proverna torkades därefter i ugnen vid 80 °C i cirka 2–3 timmar för att avlägsna fukt. När proverna hade torkat analyserades de med FTIR.

Vid analysen placerades de torra proverna på FTIR-instrumentets provhållare och mätningarna utfördes med hjälp av ATR-tillbehör (Attenuated Total Reflectance). Provet pressades mot kristallen för att få bra kontakt mellan provet och instrumentet, vilket resulterade i tydligare och mer tillförlitliga spektrum. Varje prov analyserades flera gånger och justerades mellan mätningarna för att säkerställa noggranna resultat.

De erhållna FTIR-spektrerna visades och sparades i datorprogrammet kopplat till instrumentet. FTIR-analysen användes för att identifiera funktionella grupper och för att undersöka om karboxymetylgrupper hade bildats i proverna efter modifieringen.

4.1.5 Läkemedelsfrisättningsstudie och UV-Vis-analys

Läkemedelsfrisättningsstudier utfördes med hjälp av USP Apparatus 2 (paddelmetoden). Milli-Q-vatten användes som upplösningsmedium med en total volym på 500 mL per prov. Temperaturen hölls vid cirka 37 °C för att simulera fysiologiska förhållanden, och paddelhastigheten ställdes in på 50 rpm.

Prover innehållande paracetamol och karboxymetylerad nanocellulosa placerades i upplösningsmediet. Delprover på cirka 3 mL togs ut vid förutbestämda tidsintervall (5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 1 h, 3 h, 4 h och 5 h) för analys.

UV-Vis-mätningar utfördes med en Agilent Cary 60 UV-Vis-spektrofotometer. Mätningarna genomfördes i kvartskuvetter över ett våglängdsområde på 200–600 nm. Vatten användes för baslinjekorrigerings. Proverna späddes vid behov för att säkerställa att absorptionsvärdena låg inom det linjära mätområdet.



Figur 11: Bild på USP Apparatus 2 (privat bild).

4.1.6 Kemikalieförteckning §

Acetonitril

Etanol (96 %)

Saltsyra (HCl, 5 M)

Itakonsyra

Itakonanhydrid

Monoklorättiksyra

Natriumbromid (NaBr)

Natriumhydroxid (NaOH, pellets)

Natriumhypoklorit (NaOCl)

TEMPO (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl)

Äppelsyra

Avjoniserat vatten

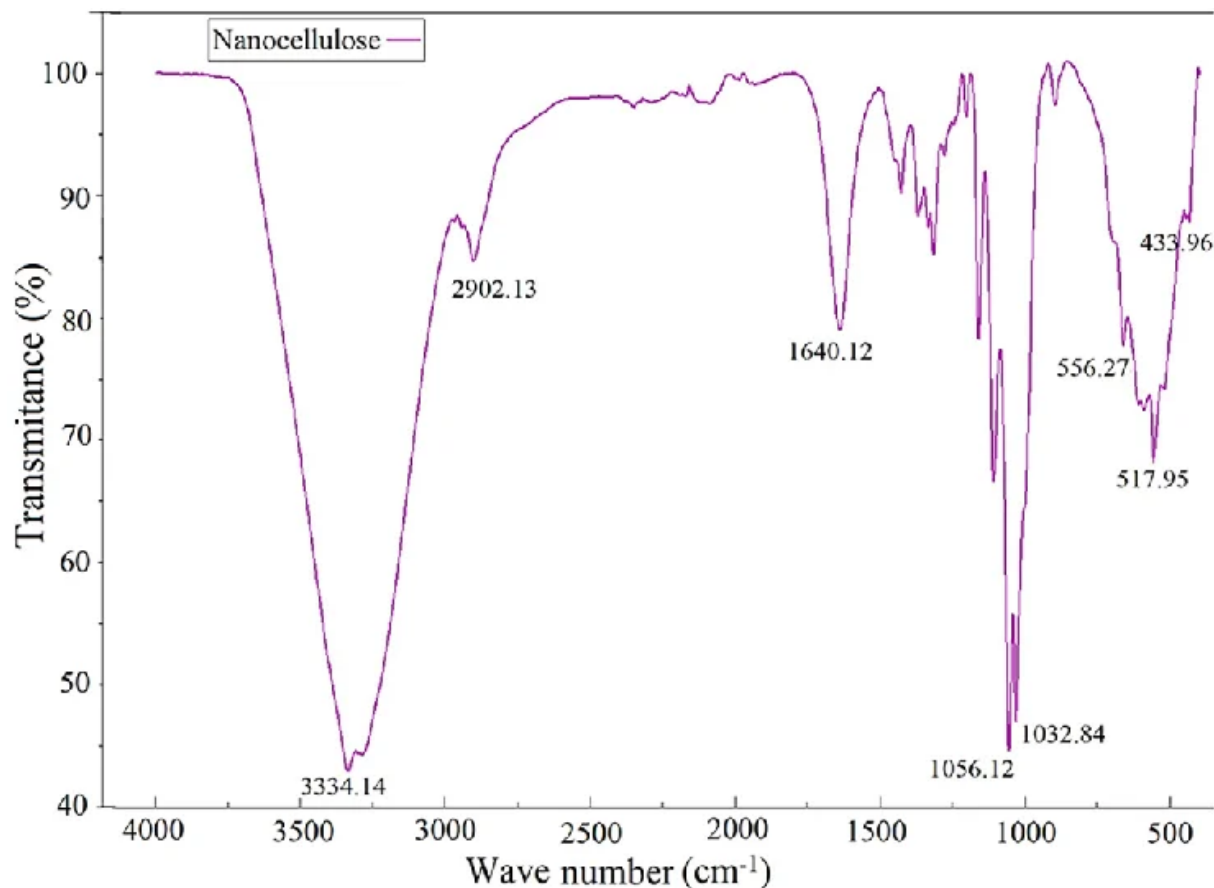
Cellulosananokristaller (CNC), blöt form

Cellulosananokristaller (CNC), torr form

Paracetamol

5. Resultat

Nedan syns ett FTIR-spektrum för vanlig CNC som referens så att eventuella skillnader kan identifieras och jämföras.



Figur 12: FTIR spektra av nanocellulosa [46].

5.1 Esterifiering av CNC

5.1.1 FTIR-resultat för esterifiering

FTIR-analyser genomfördes för att undersöka förekomsten av funktionella grupper efter modifiering av CNC med itakonsyra, itakonanhydrid och äppelsyra. Karakteristiska absorptionsband identifierades och sammanfattades i tabellerna nedan för att utvärdera eventuell kemisk modifiering och förekomst av ester- eller karbonylgrupper.

I FTIR-spektra för CNC behandlad med itakonsyra observerades ett brett absorptionsband kring 3330 cm⁻¹, vilket motsvarar O–H stretching från hydroxylgrupper i cellulosastrukturen. Detta band är karakteristiskt för nanocellulosa och uppkommer genom vibrationer i bindningen mellan väte och syre. Ett absorptionsband kring 2900 cm⁻¹ identifierades även och tillskrevs C–H stretching i cellulosan. Vid området 1050 cm⁻¹ observerades vibrationer associerade med C–O-bindningar i polysackaridstrukturen. Inga tydliga absorptionsband

kopplade till esterbildning kunde identifieras, vilket tyder på att modifieringen med itakonsyra var begränsad under de använda reaktionsbetingelserna.

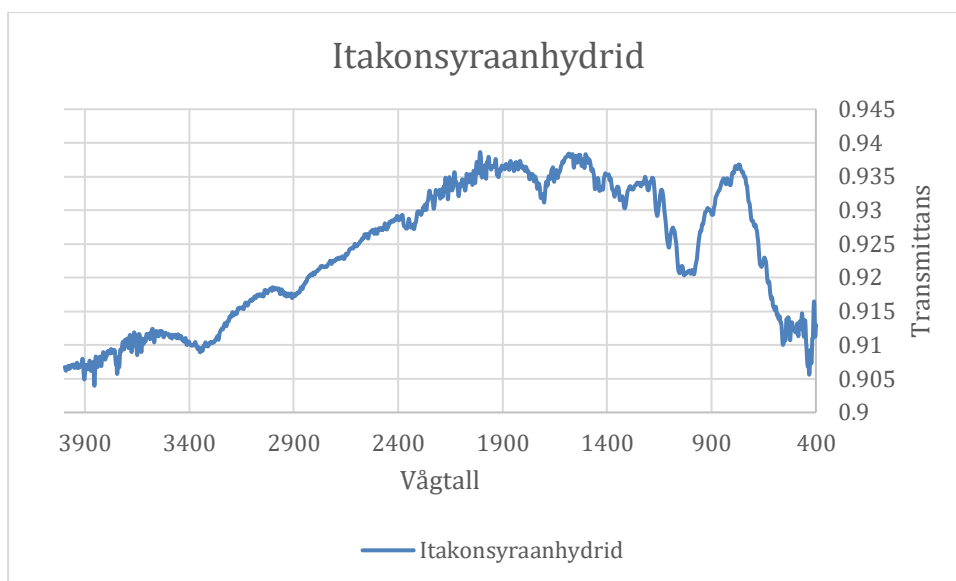


Figur 13: FTIR-spektrum för CNC-behandlad med itakonsyra analyserat inom området 400–3900 cm^{-1} . Spektrumet visar karakteristiska band från cellulosastrukturen men inga tydliga indikationer på esterbildning.

Prov	Vågtalet (cm^{-1})	Tolkning
Itakonsyra–CNC	~3330	O–H stretching
Itakonsyra–CNC	~2900	C–H stretching
Itakonsyra–CNC	~1050	C–O vibrationer
Itakonsyra–CNC	-	Inga tydliga esterband observerades

I FTIR-spektra för CNC behandlad med itakonanhydrid observerades ett brett absorptionsband kring 3330 cm^{-1} , vilket motsvarar O–H stretching från hydroxylgrupper i cellulosan. Ett band kring 1050 cm^{-1} kunde även observeras och associerades med C–O-vibrationer i cellulosastrukturen. Dessutom identifierades tydliga absorptionsband kring 1717 cm^{-1} och 1642 cm^{-1} . Bandet vid 1717 cm^{-1} är karakteristiskt för C=O stretching från ester- eller karbonylgrupper och indikerar möjlig esterbildning efter modifiering. Absorptionsbandet kring 1642 cm^{-1} kan kopplas till karbonylrelaterade vibrationer eller omättade bindningar i

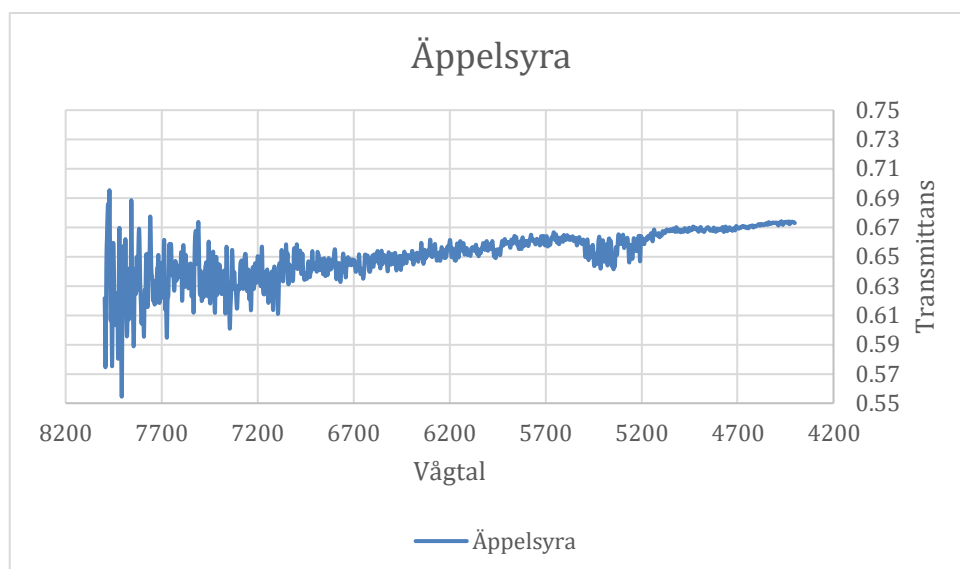
strukturen. Resultaten tyder därmed på att itakonanhidrid var mer reaktivt mot CNC jämfört med itakonsyra.



Figur 14: FTIR-spektrum för CNC behandlad med itakonsyraanhydrid analyserat inom området 400–3900 cm^{-1} . Absorptionsband kring $\sim 1717 \text{ cm}^{-1}$ och $\sim 1642 \text{ cm}^{-1}$ observerades, vilket kan indikera förekomst av ester- och karbonylgrupper efter modifiering.

Prov	Vågta (cm ⁻¹)	Tolkning
Itakonanhidrid–CNC	~ 1717	C=O ester
Itakonanhidrid–CNC	~ 1642	Karbonylrelaterad vibration
Itakonanhidrid–CNC	~ 3330	O–H stretching
Itakonanhidrid–CNC	~ 1050	C–O vibrationer

FTIR-spektrum för CNC-behandlad med äppelsyra. Spektrumet uppvisade betydande brus samt ett begränsat och avvikande vågta (ca 8200–4200 cm^{-1}), vilket försvårade identifieringen av karakteristiska absorptionstoppar för cellulosa och eventuell esterifiering.



Figur 15: FTIR-spektrum för CNC behandlad med äppelsyra. Spektrumet uppvisade stort brus och avvikande mätområde, vilket gjorde resultaten svårtolkade och försvårade identifiering av funktionella grupper.

Prov	Observation	Tolkning
Äppelsyra–CNC	Högt brus i spektrumet	Försvårad analys
Äppelsyra–CNC	Begränsat vågtalsområde	Karaktäristiska FTIR-toppar kunde inte identifieras
Äppelsyra–CNC	Inga tydliga absorptionsband observerades	Esterifiering kunde inte bekräftas

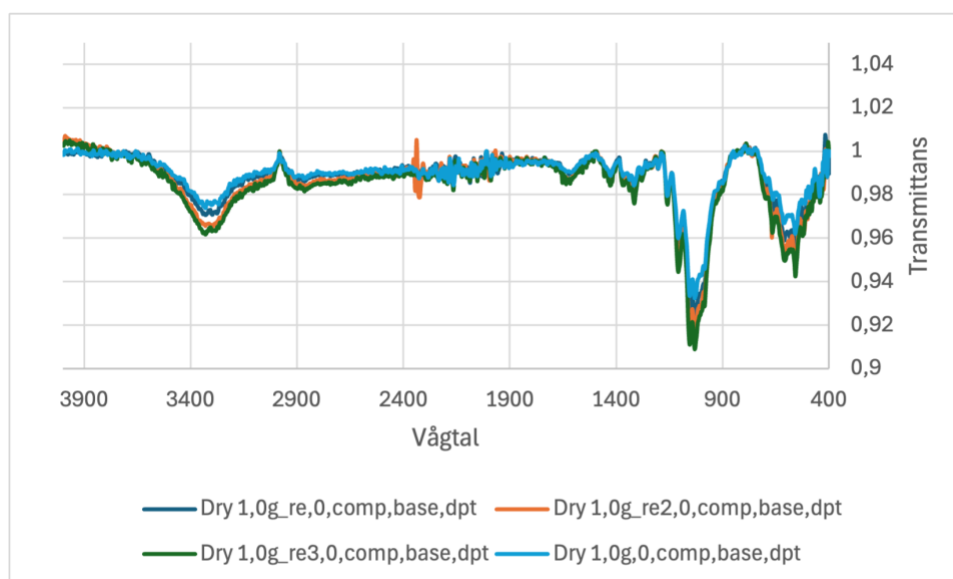
5.2 TEMPO-oxiderad CNC

5.2.1 FTIR-resultat för TEMPO-oxidation

FTIR-analyser genomfördes för att undersöka förekomsten av funktionella grupper efter TEMPO-oxidation och karboxymetylering av CNC. De karakteristiska absorptionsbanden identifierades och sammanfattades i tabellerna nedan.

I spektra för den torra CNC som var TEMPO-oxiderad observerades ett brett absorptionsband kring vågtalet 3330 cm^{-1} och detta motsvarar en O–H stretching från hydroxylgrupper. Detta innebär att bindningen mellan väte och syre vibrerar genom att sträckas och dra ihop. Denna topp kommer från hydroxylgrupperna som förekommer naturligt i nanocellulosa. Toppen vid 2900 cm^{-1} observerades som C–H stretching i cellulosan.

COO⁻-grupper från TEMPO-oxidation identifierades vid 1600 cm⁻¹, vilket betyder att oxidation av hydroxylgrupper till karboxylgrupper har skett. Vid 1050 cm⁻¹ observerades även C–O–C-vibrationer från cellulosastrukturen.

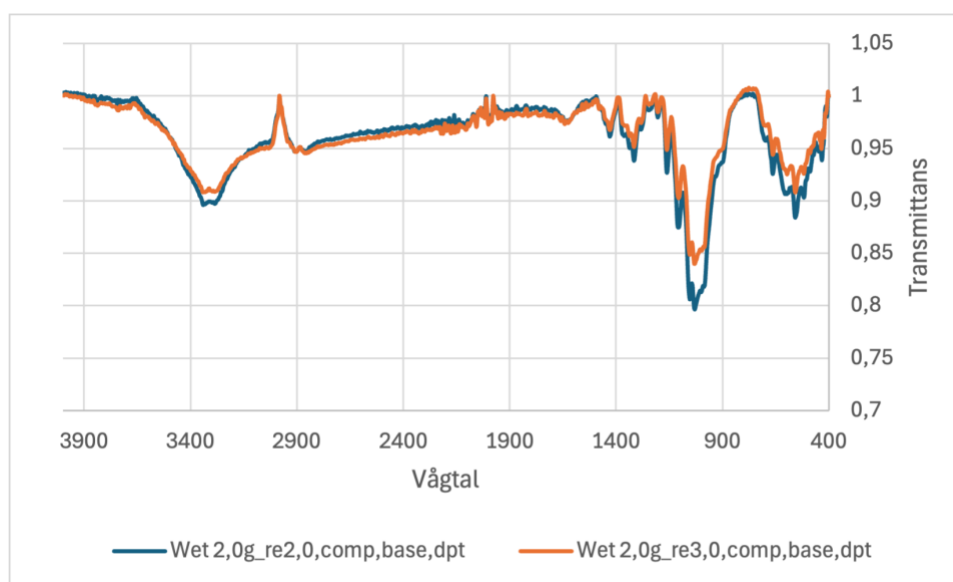


Figur 16: FTIR-spektrum för TEMPO-oxiderad torr CNC analyserad i området 400–3900 cm⁻¹.

Prov	Vågtalet (cm ⁻¹)	Tolkning
TEMPO dry CNC	~3330	O–H stretching från hydroxylgrupper
TEMPO dry CNC	~1600	COO ⁻ -grupper från TEMPO-oxidation
TEMPO dry CNC	~2900	C–H stretching
TEMPO dry CNC	~1050	C–O–C vibrationer i cellulosastrukturen

I spektra för den blöta CNC:n ser det ungefär likadant ut. Det observerades ett liknande brett absorptionsband vid 3330 cm⁻¹ motsvarade O–H-stretching från hydroxylgrupper. På samma sätt kopplades toppen vid 2900 cm⁻¹ till C–H stretching. TEMPO-oxidationen ägde rum även här vid vågtalet 1600 cm⁻¹, och vid 1050 cm⁻¹ observerades även C–O–C-vibrationer från cellulosastrukturen.

Skillnader mellan blöt och torr CNC kunde observeras genom variationer i topparnas intensitet och tydlighet, där den torra CNC:n gav mer definierade absorptionsband. Avsaknaden av en tydlig topp kring $\sim 1730\text{ cm}^{-1}$ kan bero på att karboxylgrupperna främst förekommer i deprotonerad form (COO^-), vilket kan vara relaterat till provets pH efter reaktionen.



Figur 17: FTIR-spektrum för TEMPO-oxiderad våt CNC, analyserad i området $400\text{--}3900\text{ cm}^{-1}$.

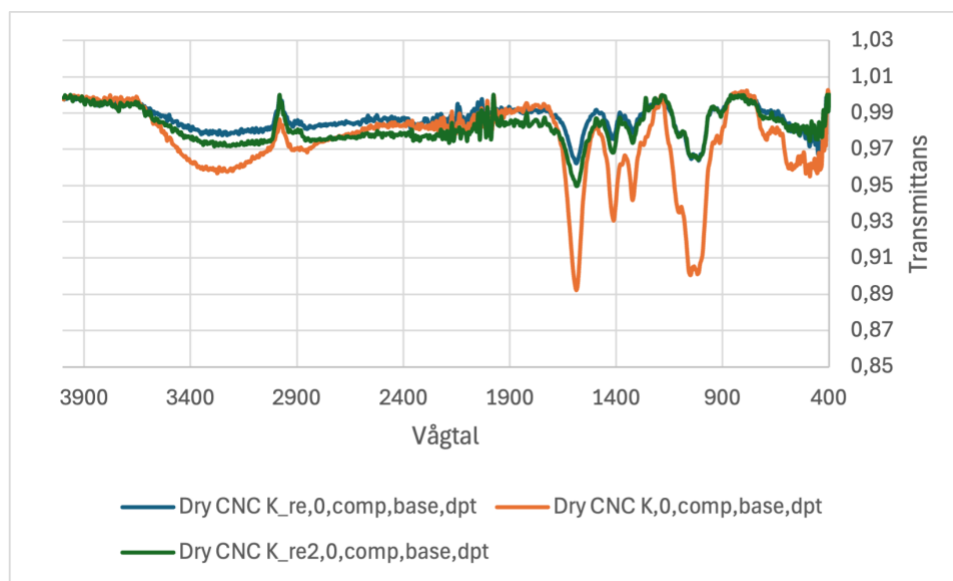
Prov	Vågtalet (cm^{-1})	Tolkning
TEMPO wet CNC	~ 3330	O–H stretching
TEMPO wet CNC	~ 1600	COO^- -grupper
TEMPO wet CNC	~ 2900	C–H stretching
TEMPO wet CNC	~ 1050	C–O vibrationer

5.3 Karboxymetylerad CNC

5.3.1 FTIR-resultat för karboxymetylering

FTIR-analys genomfördes för att undersöka förekomsten av funktionella grupper efter TEMPO-oxidation och karboxymetylering av CNC. De karakteristiska absorptionsbanden identifierades och sammanfattades i tabellerna nedan.

Ett brett absorptionsband kring $\sim 3330\text{ cm}^{-1}$ observerades och motsvarade O–H-stretching från hydroxylgrupper i cellulosan. Bandet vid $\sim 2900\text{ cm}^{-1}$ kopplades till C–H-stretching. Toppar kring $\sim 1600\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$ observerades och kan kopplas till C=O/COO⁻ från karboxymetylgrupper, vilket tyder på att karboxymetylering hade skett. Vid $\sim 1050\text{ cm}^{-1}$ observerades även C–O–C-vibrationer från cellulosastrukturen.



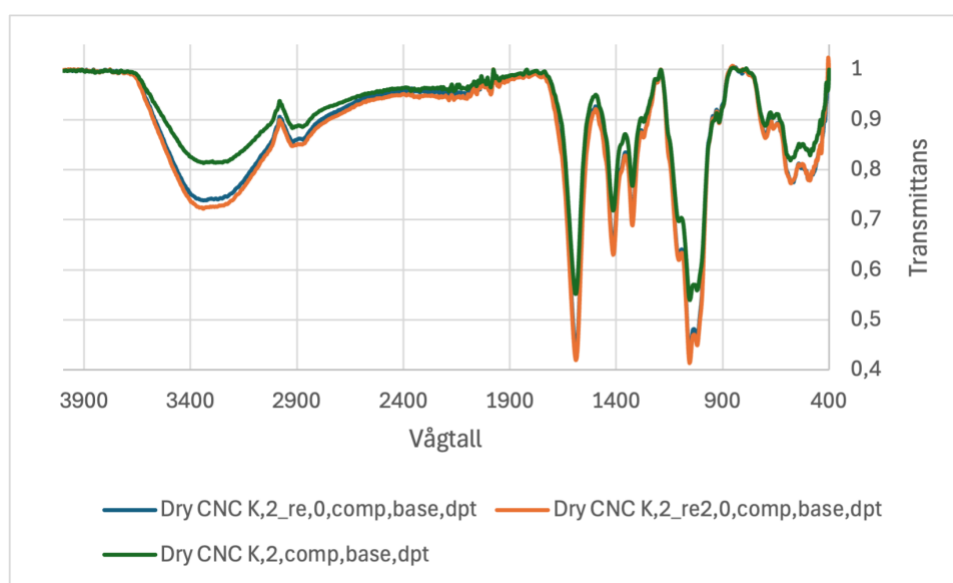
Figur 18: FTIR-spektrum för karboxymetylerad CNC (prov 1) analyserat inom området 400–3900 cm^{-1} .

Prov	Vågta (cm^{-1})	Tolkning
Karboxymetylerad CNC 1	~ 3330	O–H stretching
Karboxymetylerad CNC 1	$\sim 1600\text{--}1715$	C=O/COO ⁻ från karboxymetylgrupper
Karboxymetylerad CNC 1	~ 2900	C–H stretching
Karboxymetylerad CNC 1	~ 1050	C–O–C vibrationer

I spektra för karboxymetylerad CNC (prov 2) observerades ett brett absorptionsband kring $\sim 3330\text{ cm}^{-1}$, vilket motsvarar O–H-stretching från hydroxylgrupper i cellulosan. Bandet vid $\sim 2900\text{ cm}^{-1}$ kopplades till C–H-stretching.

Toppar kring $\sim 1600\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$ identifierades och kan kopplas till karboxyl-/karboxylatgrupper, vilket indikerar att karboxymetylering hade skett. Vid $\sim 1050\text{ cm}^{-1}$ observerades även C–O-vibrationer från cellulosastrukturen.

Spektra visade liknande funktionella grupper som i prov 1, men skillnader kunde observeras i topparnas intensitet och tydlighet mellan proverna.



Figur 19: FTIR-spektrum för karboxymetylerad CNC (prov 2) analyserat inom området $400\text{--}3900\text{ cm}^{-1}$. Tydliga absorptionsband observerades för funktionella grupper relaterade till cellulosa och karboxymetylering.

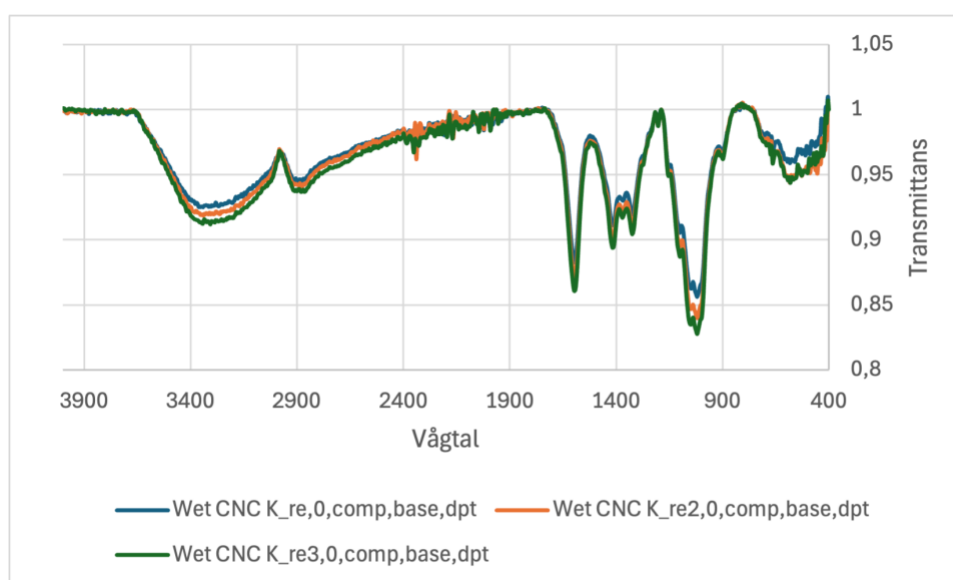
Prov	Vågtalet (cm^{-1})	Tolkning
Karboxymetylerad CNC 2	~ 3330	O–H stretching
Karboxymetylerad CNC 2	$\sim 1600\text{--}1715$	Karboxyl-/karboxylatgrupper
Karboxymetylerad CNC 2	~ 2900	C–H stretching
Karboxymetylerad CNC 2	~ 1050	C–O vibrationer

I spektra för den karboxymetylerade våta CNC:n (prov 3) observerades ett brett absorptionsband kring $\sim 3330\text{ cm}^{-1}$, vilket motsvarar O–H-stretching från hydroxylgrupper i cellulosan. Bandet vid $\sim 2900\text{ cm}^{-1}$ kopplades till C–H-stretching.

Toppar kring $\sim 1600\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$ identifierades och kan kopplas till C=O/COO[−]-grupper från karboxymetyleringen, vilket tyder på att modifiering av CNC hade skett. Vid $\sim 1050\text{ cm}^{-1}$ observerades även C–O–C-vibrationer från cellulosastrukturen.

Spektra för den våta CNC:n visade liknande funktionella grupper som de torra proverna, men vissa skillnader kunde observeras i toppintensitet och bandbredd.

Skillnader mellan blöt och torr CNC kunde observeras genom variationer i topparnas intensitet och tydlighet. Den torra CNC:n gav generellt mer definierade absorptionsband jämfört med den blöta CNC:n.



Figur 20: FTIR-spektrum för karboxymetylerad våt CNC (prov 3) analyserat inom området $400\text{--}3900\text{ cm}^{-1}$. Spektrumet visar band som indikerar förekomst av karboxymetylmodifierade grupper.

Prov	Vågtalet (cm^{-1})	Tolkning
Karboxymetylerad CNC 3	~ 3330	O–H stretching
Karboxymetylerad CNC 3	$\sim 1600\text{--}1715$	C=O/COO [−] grupper
Karboxymetylerad CNC 3	~ 2900	C=O/COO [−] grupper
Karboxymetylerad CNC 3	~ 1050	C–O–C vibrationer

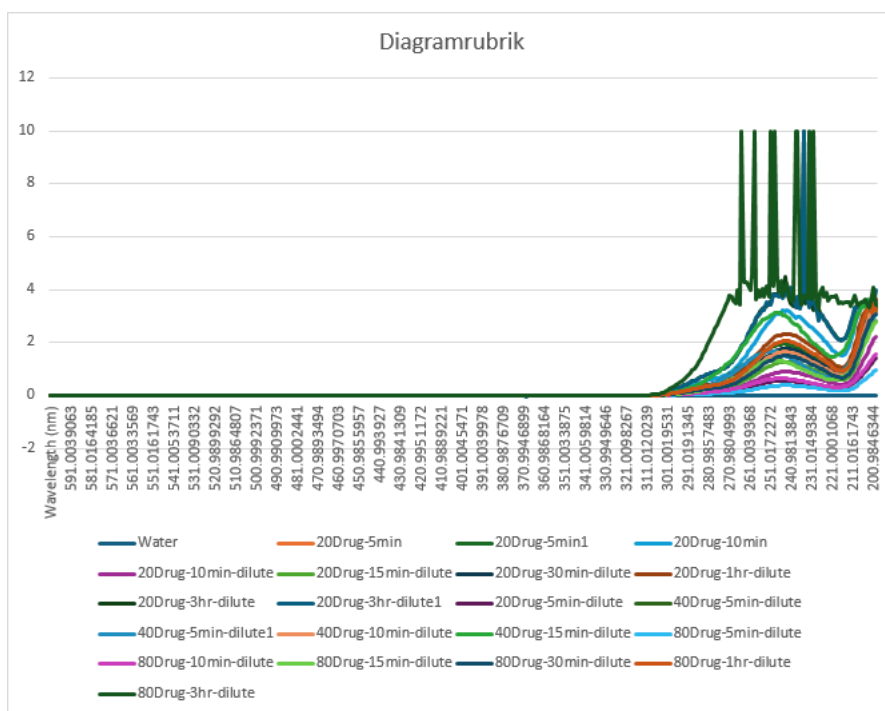
5.4 Läkemedelsfrisättningsstudie och UV-Vis-analys

5.4.1 Resultat från läkemedelsfrisättningsstudie och UV-Vis-analys

UV-Vis-analys användes för att övervaka frisättningen av paracetamol från de karboxymetylerade nanocellulosamatriserna över tid. Prover togs ut vid förutbestämda tidsintervall och analyserades med hjälp av UV-Vis-spektrofotometri.

Upplösningssprofilerna visade en initial snabb frisättning under de första minuterna, följt av en långsammare och mer kontinuerlig frisättningsfas.

Skillnader i frisättningsbeteende observerades mellan våta och torra modifierade cellulosaprover, vilket tyder på att bärramaterialets strukturella egenskaper påverkade diffusionen av paracetamol till upplösningsmediet.



Figur 21: UV-Vis-spektra för prover från läkemedelsfrisättningsstudien. Spektra registrerades vid olika tidsintervall (5 min–3 h) för prover innehållande 20, 40 och 80 mg paracetamol i karboxymetylerad nanocellulosa.

6. Diskussion

6.1 Diskussion av esterifiering

Analysen av itakonanhydrid indikerar en lyckad modifiering där tydliga absorptionsband kring $\sim 1717\text{ cm}^{-1}$ och $\sim 1642\text{ cm}^{-1}$ dyker upp. Dessa toppar är kritiska då de indikerar förekomst av ester- och karbonylgrupper efter modifieringsprocessen. Detta skulle sannolikt kunna betyda att det lyckligtvis har skapats kemiska fästpunkter på nanocellulosans yta, vilket är en förutsättning för att materialet i kosmetiska formuleringar ska kunna fungera som en bärare för kontrollerad frisättning.

Vid analys av CNC-behandlad med itakonsyra ser resultatet annorlunda ut än vid analysen av itakonanhydrid. Trots att spektrumet visar de karakteristiska banden som förväntas från själva cellulosastrukturen så saknas det tydliga indikationer på esterbildning. Detta tyder på att även om nanocellulosans grundläggande struktur är stabil och oförändrad så har den kemiska reaktionen med itakonsyra inte varit tillräckligt effektiv under de givna förhållandena för att skapa nya bindningar som då kan detekteras med FTIR.

Äppelsyra är det behandlingsämne vid modifieringen som är svårast att dra slutsatser ifrån, då spektrumet uppvisar ett stort brus samt avvikande mätområde som i sin tur leder till svårtolkade resultat. Svårtolkade resultat i detta fall försvårar identifieringen av de funktionella grupperna, vilket kan vara en stor osäkerhetsfaktor eftersom det varken går att bekräfta eller utesluta en lyckad modifiering utan att först optimera mätmetoden eller provberedningen för att minska på bruset.

Sammanfattningsvis är det itakonanhydrid som framstår som det mest effektiva modifieringsmedlet vid en esterifiering baserat på de observerade topparna vid 1717 cm^{-1} . Med andra ord är itakonanhydrid den mest lämpliga kandidaten för en kosmetisk bärare. När det kommer till stabilitet är det både itakonanhydrid och itakonsyra som verkar respektera nanocellulosans grundstruktur, vilket är viktigt för bärarens mekaniska egenskaper.

6.2 Diskussion av TEMPO-oxidation

Det viktigaste resultatet i FTIR-spektra är förekomsten av en tydlig absorptionstopp vid vågtalet 1600 cm^{-1} , vilken identifieras som en eller flera karboxylatgrupper (COO^-). Detta resultat är en indikation på att TEMPO-oxidationen har lyckats omvandla cellulosa naturliga hydroxylgrupper till karboxylgrupper. Då dessa negativt laddade grupper bildar elektrostatiska möjligheter för att binda och därefter kontrollera frisättning av aktiva ingredienser, är just detta resultat lyckat för tillämpning inom kosmetika.

Toppar vid 2900 cm^{-1} (C–H stretching) och 1050 cm^{-1} (C–O–C vibrationer) tyder på att nanocellulosans grundläggande struktur är oförändrad trots den kemiska modifieringen i samtliga prov. Denna analys innebär alltså att TEMPO-oxidationen är en skonsam metod som inte bryter ner nanokristallernas kärna, vilket är viktigt för att bibehålla bärarens mekaniska stabilitet i en formulering.

I analysen syns en tydlig topp kring 1600 cm^{-1} (COO^-) istället för vid 1730 cm^{-1} , vilket innebär att grupperna förekommer i deprotonerad form istället för att karboxyogrupperna förekommer i protonerad form (COOH). Detta kan högst troligt kopplas till provets pH-värde

efter reaktionen, då pH-värdet i kosmetiska formuleringar är kritiskt eftersom nanocellulosans laddning varierar beroende på om miljön är sur eller basisk.

Jämförs de blöta och torra CNC-proverna med varandra, visar de torra proverna på mer definierade absorptionsband. Eftersom en bred topp dyker upp vid 3330 cm^{-1} innebär det att en O-H stretching från hydroxylgrupper är närvarande i både produkten med våt CNC och produkten med torr CNC som kan påverkas av kvarvarande fukt i de våta proverna.

Detta innebär att torkningsprocessen kan vara relevant för att karakterisera materialets exakta kemiska sammansättning även om de funktionella grupperna (COO^-) är gård att identifiera i båda tillstånden.

Trots att FTIR bekräftar närvaron av karboxylatgrupper bör reaktionens effektivitet diskuteras. Att pH-värdet krävde konstant tillsats av bas, för att hållas stabilt kring pH 10, är en direkt följd av bildandet av sura grupper under TEMPO-mekanismen, där hydroxylgrupper oxideras till karboxylsyror. Mängden förbrukad bas i detta fall är en praktisk indikation på att reaktionen fortlöper.

Om toppen vid 1600 cm^{-1} upplevs som svag i förhållande till referensbanden (exempelvis C–H-sträckningen vid 2900 cm^{-1}) kan det bero på felkällor såsom otillräcklig mängd oxidant eller för kort reaktionstid. Denna osäkerhet kring reaktionens fullständighet kan jämföras med resultaten för itakonsyra där spektrumet visar cellulosa grundstruktur men saknar tydliga indikationer på esterbildning. Detta visar på hur svårt det kan vara att uppnå en mätbar kemisk modifiering under vissa förhållanden till skillnad från itakonahydrid som visade på tydliga nya band vid $\sim 1717\text{ cm}^{-1}$. Vidare kan tekniska felkällor vid själva mätningen såsom det stora brus och avvikande mätområde som noterades för äppelsyra göra att viktiga funktionella grupper döljs och försvårar en tillförlitlig karakterisering av materialets sammansättning.

6.3 Diskussion av karboxymetylering

FTIR-resultaten visar att karboxymetyleringen av CNC sannolikt var framgångsrik. Samtliga prover visade absorptionsband kring vågtalet $\sim 1600\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$. Detta indikerar C=O- och COO^- -grupper som tillhör karboxylmetylgrupper. Om man kollar på omodifierad nanocellulosa skulle detta inte förkomma. Detta pekar alltså på att en kemisk modifiering har skett. Toppen vid $\sim 2900\text{ cm}^{-1}$ kunde kopplas till C–H-stretching och observerades i både torra och våta prover. Banden kring $\sim 3330\text{ cm}^{-1}$ och $\sim 1050\text{ cm}^{-1}$ överensstämde med cellulosastrukturen och visade att grundstrukturen hos materialet bibehölls efter modifieringen.

Variationer i graden av modifiering eller förekomst av kvarvarande restprodukter från syntesen kunde observeras kring topparnas intensitet och tydlighet. Särskilt proverna med tydligare toppar kring karboxyl-/karboxylatområdet antyder att karboxymetyleringen hade skett i större utsträckning.

Det var viktigt med tvättstegen i denna process eftersom man måste avlägsna rester av reagens, salter och biprodukter. Om dessa ämnen inte avlägsnas kan de påverka FTIR-spektra genom att ge upphov till störningar eller bredare absorptionsband. Tvättning bidrar därför till att spektra blir tydligare och mer representativa för själva CNC-materialet. Detta kan också

förklara varför de torra proverna generellt visade mer definierade absorptionsband jämfört med de våta proverna.

Skillnader kunde även observeras mellan torr och våt CNC. De våta proverna uppvisade bredare och mindre tydliga absorptionsband, särskilt inom området kring $\sim 3330\text{ cm}^{-1}$. Detta kan bero på närvaro av vatten, eftersom vattenmolekyler kan bidra till breda O–H-band genom vätebindningar. De torra proverna gav däremot generellt skarpare och mer väldefinierade toppar, vilket underlättade identifieringen av funktionella grupper. Intensitetsskillnader mellan torr och våt CNC kan också bero på förändringar i partikelstruktur och intermolekylära interaktioner efter torkning.

Sammanfattningsvis tyder resultaten på att karboxymetyleringen av CNC lyckades och att både tvättning och torkning påverkade kvaliteten och tydligheten hos FTIR-spektra.

6.4 Metoddiskussion

FTIR-analysen användes i detta arbete för att undersöka om karboxymetylgrupper hade introducerats på CNC:n efter modifieringen. Metoden är bra för att identifiera funktionella grupper genom karakteristiska absorptionsband, vilket gör det möjligt att observera förändringar kopplade till karboxymetylering. FTIR kan däremot inte ge fullständig information om graden av substitution eller exakt hur många karboxymetylgrupper som bildats på materialets yta. Metoden visar främst kvalitativa förändringar och bör därför kompletteras med andra analystekniker för att ge en mer fullständig bild av modifieringen.

Flera kompletterande analyser hade kunnat stärka resultaten. Zeta-potentialmätningar hade kunnat användas för att undersöka förändringar i CNC-partiklarnas ytladdning efter modifieringen, eftersom införandet av karboxylatgrupper förväntas ge en mer negativ laddning. Titrering hade även kunnat användas för att kvantifiera mängden karboxylgrupper och därmed uppskatta graden av modifiering. Vidare hade SEM kunnat ge information om eventuella morfologiska förändringar hos CNC-partiklarna efter behandling och tvättning. XRD hade kunnat användas för att undersöka om kristalliniteten hos cellulosan påverkades av modifieringen, medan elementaranalys hade kunnat verifiera förändringar i materialets kemiska sammansättning.

Toppen kring $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$ observerades i de modifierade proverna och kopplades till vibrationer från C=O- och COO⁻-grupper. Denna topp tyder på att karboxymetylgrupper hade introducerats på CNC-strukturen. Samtidigt kan området kring 1600 cm^{-1} även påverkas av absorberat vatten, eftersom böjningsvibrationer från H–O–H förekommer i liknande område. Detta kan ha bidragit till att topparna blev bredare eller mer intensiva i de våta proverna.

Variationer i topparnas intensitet och tydlighet observerades mellan proverna. Vissa toppar blev starkare efter modifiering, vilket kan bero på att fler funktionella grupper introducerades eller att provet hade bättre kontakt med ATR-kristallen under FTIR-mätningen. Svagare eller bredare toppar kan bero på kvarvarande vatten, ojämn provfördelning eller restprodukter från syntesen. Skillnader i provberedning och torkning kan därför ha påverkat spektrens kvalitet.

Tydliga skillnader kunde observeras mellan wet och dry CNC. De torra proverna gav generellt skarpare och mer väldefinierade absorptionsband jämfört med de våta proverna.

Detta beror sannolikt på att vatten i de våta proverna bidrog till bredare O–H-band och ökade störningar i spektrat. I de torra proverna minskade vatteninnehållet, vilket gjorde det lättare att identifiera funktionella grupper kopplade till modifieringen. Skillnaderna mellan wet och dry CNC kan även bero på förändringar i partikelaggregation och vätebindningar efter torkning.

UV-Vis-spektrofotometri användes för att undersöka frisättningen av paracetamol från de karboxymetylerade CNC-proverna över tid. Metoden är lämplig för att följa förändringar i koncentration genom absorptionsmätningar vid specifika våglängder och gav därmed information om materialens frisättningsprofil.

Att paracetamol användes som frisättningssubstans berodde på praktiska begränsningar i form av tidsbrist och tillgång till de kosmetiska aktiva ämnena vitamin C, hyaluronsyra och retinol. Denna lösning underlättade däremot metodutvecklingen då paracetamol är mer stabilt för UV-VIS-analys vilket var avgörande för att kunna generera mätbara data under rådande förutsättningar.

Metoden har dock vissa begränsningar. Spädning av prover samt variationer vid provtagning från upplösningsmediet kan ha påverkat absorptionsvärdena och därmed resultatens noggrannhet. Eftersom ingen fullständig kalibreringskurva användes bör resultaten främst tolkas kvalitativt. Trots detta kunde skillnader i frisättningsbeteende observeras mellan wet och dry CNC, vilket tyder på att materialens struktur och vatteninnehåll påverkade diffusionen av paracetamol.

Resultaten tyder överlag på att modifieringen verkar ha varit lyckad, eftersom FTIR-spektra visade toppar som kan kopplas till karboxyl-/karboxylatgrupper efter behandlingen. De observerade banden kring $\sim 1600\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$ överensstämmer med tidigare litteratur om karboxymetylerad eller TEMPO-oxiderad cellulosa, där liknande absorptionsband rapporterats för karboxylfunktioner. Samtidigt bör resultaten tolkas med viss försiktighet eftersom FTIR ensam inte kan bekräfta omfattningen av modifieringen eller utesluta påverkan från vatten och restkemikalier. Kombinationen av FTIR och kompletterande analyser hade därför gett en säkrare bedömning av modifieringens effektivitet.

7. Framtida studier

Framtida studier bör inkludera kalibreringskurvor för kvantitativ bestämning av paracetamolkoncentration samt upprepade mätningar för att förbättra reproducerbarhet och statistisk tillförlitlighet.

Ytterligare studier skulle även kunna undersöka hur graden av karboxymetylering, partikelstorlek och svällningsbeteende påverkar läkemedelsfrisättnings kinetik.

För framtida studier hade mer omfattande analyser kunnat stärka resultaten. Replikatmätningar, standardkurvor för paracetamol och kompletterande kinetiska modeller för läkemedelsfrisättning hade kunnat ge en mer kvantitativ och tillförlitlig utvärdering av materialens frisättningsegenskaper. Det hade även varit värdefullt att undersöka hur grad av karboxymetylering påverkar frisättningshastigheten och materialens svällningsförmåga. Dessutom rekommenderas för framtida arbete att FTIR kompletteras med andra analytiska

tekniker, exempelvis zeta-potential, titrering, SEM, XRD och elementaranalys, för att ge en säkrare bedömning av modifieringens grad och materialets egenskaper.

8. Slutsats

I detta arbete undersöktes olika metoder för ytmodifiering av CNC för att introducera karboxylgrupper. Resultaten visade att karboxymetylering och TEMPO-relaterade modifieringar fungerade bättre än de inledande esterifieringsförsöken, eftersom tydligare FTIR-band för karboxyl-/karboxylatgrupper observerades kring $\sim 1600\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$.

FTIR-analyserna visade att modifiering av CNC sannolikt hade skett samtidigt som cellulösans grundstruktur bibehölls. De torra proverna gav generellt tydligare och mer väldefinierade spektra än de våta proverna.

Esterifieringsförsöken med organiska syror fungerade mindre bra, då resultaten var svårtolkade och reproducerbarheten begränsad. Närvaro av vatten och restkemikalier påverkade också vissa FTIR-spektra.

9. Referenser

- [1] KTH (2021) *Världens starkaste biomaterial*. Tillgänglig på: <https://www.kth.se/sv/fpt/fibre-processes/the-world-s-strongest-biomaterial-1.1127186> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [2] Klemm, D., Kramer, F., Moritz, S., Lindström, T., Ankerfors, M., Gray, D. & Dorris, A. (2011) 'Nanocelluloses: A New Family of Nature-Based Materials', *Angewandte Chemie International Edition*, 50(24), pp. 5438–5466. Tillgänglig på: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201001273> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [3] Moon, R.J., Schueneman, G.T. and Simonsen, J. (2016) 'Overview of Cellulose Nanomaterials, Their Capabilities and Applications', *JOM*, 68(9), pp. 2383–2394 Tillgänglig på: https://www.fpl.fs.usda.gov/documnts/pdf2016/fpl_2016_moon001.pdf (Hämtad 11 Maj 2026)
- [4] Taib, M.N.A.M., Yehye, W.A., Julkapli, N.M. and Hamid, S.B.O.A.A. (2018) *Influence of hydrophobicity of acetylated nanocellulose on the mechanical performance of nitrile butadiene rubber (NBR) composites*. *Fibers and Polymers*, 19(2), pp. 383–392 Tillgänglig på: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-nanocrystalline-cellulose-NCC_fig3_323476437 (Hämtad 11 Maj 2026)
- [5] Gerne, B. (2004) 'Nya partiklar kan förbättra inkapsling av läkemedelssubstanser', *LäkemedelsVärlden*. Tillgänglig på: <https://www.lakemedelsvarlden.se/nya-partiklar-kan-forbatta-inkapsling-av-lakemedelssubstanser/> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [6] Petrusic, S. and Koncar, V. (2016) 'Controlled release of active agents from microcapsules embedded in textile structures', i Koncar, V. (red.) *Smart Textiles and Their Applications*. Woodhead Publishing, pp. 89–114. Tillgänglig på: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/controlled-release> (Hämtad 11 Maj 2026)
- [7] Maghsoudi, S., Taghavi Shahraki, B., Rabiee, N., Fatahi, Y., Dinarvand, R., Tavakolizadeh, M., Ahmadi, S., Rabiee, M., Bagherzadeh, M., Pourjavadi, A., Farhadnejad, H., Tahriri, M., Webster, T.J. and Tayebi, L. (2020) 'Burgeoning Polymer Nano Blends for Improved Controlled Drug Release: A Review', *International Journal of Nanomedicine*, 15, pp. 4363–4392. Tillgänglig på: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IJN.S252237#d1e361> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [8] Brault-Chevalier, C. (2024) 'Understanding Cosmetic Formulation: Crafting Beauty with Precision', *Biorius*. Tillgänglig på: https://biorius-com.translate.google/cosmetic-news/cosmetic-formulation/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=sv&_x_tr_hl=sv&_x_tr_pto=rq (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [9] Läkemedelsverket (2020) 'Innehåll i kosmetika'. Tillgänglig på: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/kosmetika/innehall-i-kosmetika#hmainbody1> (Hämtad: 11 Maj 2026).

- [10] Mettler Toledo. *FTIR-spektroskopi*. Tillgänglig på: https://www.mt.com/se/sv/home/applications/L1_AutoChem_Applications/ftir-spectroscopy.html (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [11] Agilent Technologies (u.å.) ‘What is Fourier Transform Infrared Spectroscopy?’. Tillgänglig på: https://www.agilent.com/en/support/molecular-spectroscopy/ftir-spectroscopy/ftir-spectroscopy-basics-faqs?srsId=AfmBOoqS_WFL0s-6GSG7NrRAyfsxuxHFHGX0Ve55KHf82Kv9VrvYpR9 (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [12] Edinburgh Instruments (2023) ‘What is FTIR Spectroscopy?’. Tillgänglig på: <https://www.edinst.com/resource/what-is-ftir-spectroscopy/> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [13] Habibi, Y., Lucia, L.A. and Rojas, O.J. (2010) ‘Cellulose Nanocrystals: Chemistry, Self-Assembly, and Applications’, *Chemical Reviews*, 110(6), pp. 3479–3500. Tillgänglig på: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr900339w#> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [14] Eyley, S. and Thielemans, W. (2014) ‘Surface modification of cellulose nanocrystals’, *Nanoscale*, 6(14), pp. 7764–7779. Tillgänglig på: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/nr/c4nr01756k> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [15] Lin, N. and Dufresne, A. (2014) ‘Nanocellulose in biomedicine: Current status and future prospect’, *European Polymer Journal*, 59, pp. 302–325. Tillgänglig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305714002493> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [16] BYJU’S (2022) ‘Esterification (Alcohol & Carboxylic acid) - Reactions Mechanism & Uses with Videos’. Tillgänglig på: <https://byjus.com/chemistry/esterification/> (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [17] Organic-Chemistry.org (u.å.) ‘TEMPO, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy’. Tillgänglig på: [https://www.organic-chemistry.org/chemicals/oxidations/tempo-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy.shtm#:~:text=A%20highly%20efficient%20%2C2%2C6%2C6%2Dtetramethylpiperidin%2D1%2Dyloxy%20\(TEMPO\)%20catalyzed%20reaction,which%20is%20an%20environmentally%20friendly%20organic%20solvent](https://www.organic-chemistry.org/chemicals/oxidations/tempo-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy.shtm#:~:text=A%20highly%20efficient%20%2C2%2C6%2C6%2Dtetramethylpiperidin%2D1%2Dyloxy%20(TEMPO)%20catalyzed%20reaction,which%20is%20an%20environmentally%20friendly%20organic%20solvent) (Hämtad: 11 Maj 2026)
- [18] Montanari, S., Roumani, M., Heux, L. and Vignon, M.R. (2005) ‘Topochemistry of Carboxylated Cellulose Nanocrystals Resulting from TEMPO-Mediated Oxidation’, *Macromolecules*, 38(5), pp. 1665–1671. Tillgänglig på: https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ma048396c?ref=article_openPDF (Hämtad: 12 Maj 2026)
- [19] Chen, X., Zhang, F., Yang, Q., Zhou, R., Xu, Y., Gao, P. and Zhao, Y. (2025) *Carboxylated celluloses as effective stabilizers for super-stable Pickering emulsions: Effects of different carboxyl moieties and particle morphologies on performance*. *Food Hydrocolloids*, 160(1), 110735. Tillgänglig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X24010099> (Hämtad: 12 Maj 2026)

- [20] Tom, J. (2023) 'UV-Vis Spectroscopy: Principle, Strengths and Limitations and Applications', *Technology Networks*. Tillgänglig på: <https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/uv-vis-spectroscopy-principle-strengths-and-limitations-and-applications-349865> (Hämtad: 12 Maj 2026)
- [21] Li, J., Wang, Y., Zhang, L., Xu, Z., Dai, H. and Wu, W. (2019) 'Nanocellulose/Gelatin Composite Cryogels for Controlled Drug Release', *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7(6), pp. 6381–6389 Tillgänglig på: https://www.researchgate.net/publication/331052120_NanocelluloseGelatin_Composite_Cryogels_for_Controlled_Drug_Release (Hämtad: 12 Maj 2026)
- [22] Li, J., Wang, Y., Zhang, L., Xu, Z., Dai, H. and Wu, W. (2019) 'Nanocellulose/Gelatin Composite Cryogels for Controlled Drug Release', *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7(6), pp. 6381–6389. Tillgänglig på: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.9b00161> (Hämtad: 12 Maj 2026)
- [23] Sheikhi, A., Hayashi, J., Eichenbaum, J., Gutin, M., Kuntjoro, N., Khorsandi, D. and Khademhosseini, A. (2019) *Recent advances in nanoengineering cellulose for cargo delivery. Journal of Controlled Release*, 294, pp. 53–76. Tillgänglig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365918306850?via%3Dihub> (Hämtad: 12 Maj 2026)
- [24] Wikipedia contributors (2026) 'PLGA', *Wikipedia*. Tillgänglig på: <https://en.wikipedia.org/wiki/PLGA?utm> (Hämtad: 12 Maj 2026)
- [25] Rananaware, P., Narayan, M. and Brahmkhatri, V. (2026) 'Drug Polymer Nanoparticles: An Advancement in Biomedical Solutions and Targeted Drug Delivery', *Drug Design, Development and Therapy*, 20, article 562785. Tillgänglig på: <https://www.dovepress.com/drug-polymer-nanoparticles-an-advancement-in-biomedical-solutions-and-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT?utm> (Hämtad 12 Maj 2026)
- [26] Wikipedia (2026) *PLGA*. Tillgänglig på: <https://en.wikipedia.org/wiki/PLGA?utm> (Hämtad 12 Maj)
- [27] Sheikhi, A., Hayashi, J., Eichenbaum, J., Gutin, M., Kuntjoro, N., Khorsandi, D. and Khademhosseini, A. (2019) *Recent advances in nanoengineering cellulose for cargo delivery. Journal of Controlled Release*, 294, pp. 53–76. Tillgänglig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365918306850?via%3Dihub> (Hämtad 13 Maj)
- [28] Liang, L., Bhagia, S., Li, M., Huang, C. and Ragauskas, A.J. (2019) *Mini review: Cross-linking of nanocellulosics and their applications*. Oak Ridge

National Laboratory. Tillgänglig på:

<https://www.osti.gov/servlets/purl/1606680?utm> (Hämtad 13 Maj 2026)

[29] Pandey, A., Singh, M.K. and Singh, A. (2024) *Bacterial cellulose: A smart biomaterial for biomedical applications*. *Journal of Materials Research*, 39, pp. 2–18. Tillgänglig på: <https://link.springer.com/article/10.1557/s43578-023-01116-4?utm> (Hämtad: 13 Maj 2026)

[30] Liang, C., Zhang, J., Fu, G., Jin, Z., Lu, Q., Li, X. and Yue, D. (2022) *Effect of bonding on the structure and properties of nanocellulose films*. *BioResources*, 17(4), pp. 6761–6774. Tillgänglig på: <https://bioresources.cnr.ncsu.edu/resources/effect-of-bonding-on-the-structure-and-properties-of-nanocellulose-films/?utm> (Hämtad: 13 Maj 2026)

[31] Szustak, M. and Gendaszewska-Darmach, E. (2021) *Nanocellulose-based scaffolds for chondrogenic differentiation and expansion*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 736213. Tillgänglig på: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2021.736213/full?utm> (Hämtad: 13 Maj 2026)

[32] Silva, N.d.C., Silva, C.J.T., Gonçalves, M.P. and Borsagli, F.G.L.M. (2024) *Carboxymethyl-cellulose-based hydrogels incorporated with cellulose nanocrystals loaded with vitamin D for controlled drug delivery*. *Processes*, 12(7), article 1437. Tillgänglig på: <https://www.mdpi.com/2227-9717/12/7/1437?utm> (Hämtad: 13 Maj 2026)

[33] Xie, J. and Liu, S. (2021) *A review of hydrophobic nanocellulose and its applications*. *Paper and Biomaterials*, 6(2), pp. 35–42. Tillgänglig på: <https://www.sciopen.com/article/10.12103/j.issn.2096-2355.2021.02.004?utm> (Hämtad: 13 Maj 2026)

[34] Song, J.E., Jun, S.-H., Park, S.-G. and Kang, N.-G. (2020) *A semi-dissolving microneedle patch incorporating TEMPO-oxidized bacterial cellulose nanofibers for enhanced transdermal delivery*. *Pharmaceutics*, 12(8), article 746. Tillgänglig på: <https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/08/A-Semi-Dissolving-Microneedle-Patch-Incorporating-TEMPO-Oxidized-Bacterial-Cellulose-Nanofibers-for-Enhanced-Transdermal-Delivery.pdf?utm>
<https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/08/A-Semi-Dissolving-Microneedle-Patch-Incorporating-TEMPO-Oxidized-Bacterial-Cellulose-Nanofibers-for-Enhanced-Transdermal-Delivery.pdf?utm> (Hämtad: 14 Maj 2026)

[35] PatSnap Eureka (2022) *Nanocellulose composite regulations in pharmaceutical applications*. Tillgänglig på: <https://eureka.patsnap.com/report-nanocellulose-composite-regulations-in-pharmaceutical-applications?utm> (Hämtad: 14 Maj 2026)

[36] Varghese, R.T., Cherian, R.M., Chirayil, C.J., Antony, T., Kargarzadeh, H. and Thomas, S. (2023) *Nanocellulose as an avenue for drug delivery applications: A mini-review*. *Journal of Composites Science*, 7(6), article 210. Tillgänglig på: <https://www.mdpi.com/2504-477X/7/6/210?utm> (Hämtad 14 Maj 2026)

[37] Das, S., Ghosh, B., Sarkar, K. (2022) *Nanocellulose as sustainable biomaterials for drug delivery*. Tillgänglig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666351121000565?utm> (Hämtad 14 Maj 2026)

[38] Salimi, S., Sotudeh-Gharebagh, S., Zarghami, R., Chan, S., Yuen, K. (2019) *Production of Nanocellulose and Its Applications in Drug Delivery: A Critical Review*. Tillgänglig på: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.9b02744?utm> (Hämtad 14 Maj 2026)

[40] Sheraz, M., Khan, M., Ahmed, S., Kazi S. (2025) *Stability and Stabilization of Ascorbic Acid*. Tillgänglig på: https://www.researchgate.net/publication/321148774_Stability_and_Stabilization_of_Ascorbic_Acid (Hämtad 20 Maj 2026)

[41] Venkataramani, D., Tsulaia, A., Amin, S. (2020) *Fundamentals and applications of particle stabilized emulsions in cosmetic formulation*. Tillgänglig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001868620301585> (Hämtad 14 Maj 2026)

[42] Bhattacharjee, S. (2016) *DLS and zeta potential – What they are and what they are not?* Tillgänglig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916303832> (Hämtad 15 Maj 2026)

[43] Chen, M., Xue, D., Lu, B. (2022) *Characterization*. Tillgänglig på: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-4625-7_3 (Hämtad 25 Maj 2026)

[44] Aigaje, E., Riofrio, A., Baykara, H. (2023) *Processing, Properties, Modifications, and Environmental Impact of Nanocellulose/Biopolymer Composites: A Review*. Tillgänglig på: <https://www.mdpi.com/2073-4360/15/5/1219> (Hämtad 14 Maj 2026)

[45] Saito, T., Isogai, A. (2004) *TEMPO-mediated oxidation of native cellulose. The effect of oxidation conditions on chemical and crystal structures of the water-insoluble fractions*. Tillgänglig på: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15360314/> (Hämtad 20 Maj 2026)

[46] Reis, R., Schackow, A. (2023) *Cellulose nanofibrils on lightweight mortars for improvement of the performance of cement systems*. Tillgänglig på: https://www.researchgate.net/figure/FTIR-spectrum-of-nanocellulose_fig2_368965683 (Hämtad 25 Maj 2026)

[47] Google. (2026). *NotebookLM* (Version använd under projektet) [AI-assisterat forskningsverktyg]. <https://notebooklm.google.com> Google NotebookLM användes som ett stödverktyg för att analysera och sammanfatta innehåll från

omfattande engelskspråkiga vetenskapliga källor. All information som har inkluderats i arbetet har därefter verifierats mot originalkällorna.