

CHALMERS



Syntes och karakterisering av modifierad nanokristallin cellulosa

- Mot framtida läkemedelsformuleringar

Anna Lindecrantz • Kajsa Lundberg • Alexandra Peric
Elin Pernevik • Anna Stenberg • Hanna Svensson

Institutionen för Kemi- och Bioteknik
Avdelningen för organisk kemi
Avdelningen för farmaceutisk teknologi
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg, Sverige 2012

Kandidatarbete KBTX01-12-14
Handledare: Gunnar Westman,
Anette Larsson, Carina Olsson,
Anders Johnsson
Examinator: Britt Marie Steenari

Tack kära handledare,

För att ni väglett oss genom livet på våning 8 och 9.

För att ni engagerat er i vårt arbete med en entusiasm som är svårslagen.

*För att ni trott på oss genom projektets gång och låtit oss
pröva våra vingar med blandade resultat.*

Och,

*För att ni har tvingat våning 8 stå ut med ljudet från ultraljudsbadet i veckor samtidigt som våning
9 har fått höra ett ständigt kackel från det där lilla rummet i slutet av korridoren.*

Speciellt uppskattar vi,

Anette, för dina sprudlande idéer och svar på våra frågor alla tider på dygnet.

Anders, för visat tålamod när en grupp tjejer försöker komma fram till något konkret beslut.

Carina, för ett exemplariskt arbete vad gäller vallandet av dina små kandidatarbetare.

Gunnar, som extrapappa, för omedelbar respons och som bollplank till stora och små problem.

Slutligen önskar vi Gunnar all lycka till med sin iPad i sitt fortsatta arbete.

Sammanfattning

Cellulosa är världens vanligaste organiska material och har en rad olika applikationer inom till exempel pappers- och läkemedelsindustrin. Inom läkemedelsindustrin framställs idag nya tabletter i vilka det ställs höga krav på membranmaterial. I syfte att styra frisättningen av aktiv substans bör membranmaterial inneha följande egenskaper; låg viskositet, styrka, flexibilitet samt låg eller ingen löslighet i vattenlösningar. Då det ligger i industrins intresse att finna nya formuleringar som kan användas för att förlänga eller förnya patent söker läkemedelsindustrin ständigt efter nya förbättrade material. En kandidat till dessa material är nanokristallin cellulosa, NCC, ett material som kan framställas ur cellulosa-fibrer via syrahydrolys. Modifiering av NCC kan ske genom att substituera hydroxylgrupper som ligger i ytskiktet på kristallen

Syftet med projektet var att modifiera NCC genom att substituera den primära hydroxylgruppen mot hydrofoba grupper. Målet med detta var att skapa ett mer hydrofobt material som kan användas som huvudkomponent i membran i membrandragerade tabletter. Modifiering av NCC utfördes med 1,2-epoxybutan och 1,2-epoxyoktan. En första modifieringsväg där aceton användes som lösningsmedel togs fram och genomfördes. De modifierade proverna analyserades med IR och resultaten indikerade att endast modifiering med 1,2-epoxybutan hade skett. I syfte att förbättra modifieringsreaktionen byttes lösningsmedel till DMSO, temperaturen höjdes, reaktionstiden förlängdes samt koncentrationen NaOH och NCC i reaktionskärlet ökades. Nya analyser utförda med AFM, ESCA, kontaktvinkel och IR indikerade att båda substitueringarna hade lyckats i olika utsträckning

Abstract

Cellulose is a naturally accessible material with many applications in areas such as in the pharmaceutical and paper industries. New drugs are constantly being developed and have high demands on the materials used as membranes in drug formulations. In order to control the release of drugs the material of the membrane should have the following properties: low viscosity, strength, flexibility and low or no solubility in aqueous solutions. As it is in the industry's interest to find new formulations that may be used to extend or renew patents the pharmaceutical industry is constantly searching for new improved materials to be used in formulations. A candidate for these materials is nano-crystalline cellulose, NCC, a cellulosic material that may be prepared from cellulosic fibers by acid hydrolysis. Modification of NCC can be performed by substitution of the hydroxyl groups located on the surface of the NCC crystals.

The aim of this project was to modify NCC by substituting the primary hydroxyl group with hydrophobic groups. The purpose was to create a more hydrophobic material that can be used as the main component in membranes in membrane-coated tablets. Modifications were performed with 1,2-epoxybutane and 1,2-epoxyoctane. A first modification reaction, where acetone was used as solvent, was developed and carried out. The modified samples were analyzed by IR and the results indicated that only the modification with 1,2-epoxybutane had succeeded. In order to improve the modification reaction the solvent was exchanged to DMSO, the temperature was increased, the reaction time was prolonged and the concentration of NaOH and NCC in the reaction vessel was increased. New analyzes were performed by the means of AFM, ESCA, IR and contact angle measurements which indicates that both substitutions had succeeded, to different extents.

Innehållsförteckning

Beteckningar.....	1
1. Inledning.....	2
1.1. Syfte.....	3
1.2. Delmål.....	3
1.3. Avgränsningar.....	3
2. Teoretisk bakgrund.....	3
2.1. Farmaceutisk teori.....	3
2.2. Cellulosa	5
2.2.1. Kemisk struktur för cellulosa.....	5
2.2.2. NCC.....	6
2.2.3. Modifiering av NCC för tillämpning i ER-system	6
2.3. Analysetoder	6
2.3.1. AFM	7
2.3.2. ESCA.....	7
2.3.3. IR-spektroskopi.....	8
2.3.4. Kontaktvinkelmätning	8
3. Material	9
4. Metod	9
4.1. Framställning och karakterisering av NCC.....	10
4.2. Framställning och karakterisering av modifierad NCC	10
4.2.1. Modifieringsreaktioner med aceton som lösningsmedel	11
4.2.2. Modifieringsreaktioner med DMSO som lösningsmedel	11
4.2.3. Tillverkning av filmer för kontaktvinkelmätning	11
5. Resultat.....	12
5.1. Framställning av NCC.....	12
5.2. Modifieringsreaktion i DMSO	12
5.3. IR.....	13
5.4. AFM	15
5.5. ESCA.....	16
5.6. Kontaktvinkel.....	18
6. Diskussion.....	20
6.1. NCC tillverkning	20

6.2. Modifiering av NCC i aceton	20
6.3. Modifiering av NCC i DMSO.....	21
6.4. Vidare studier	24
7. Slutsatser	24
Referenser	25
Bilaga 1: Beräknad mängd epoxid och NaOH.....	I
Bilaga 2: Beräkning av utbyte vid NCC-framställning.....	III
Bilaga 3: IR-spektrum för reaktion i Aceton och DMSO	IV
Bilaga 4: ESCA resultat från modifieringsreaktioner i DMSO	V
Bilaga 5: Permeabilitet	X

Beteckningar

AFM	Atomic Force Microscopy
AGU	Anhydroglukosenhet (Anhydro-Glucose Unit)
DMSO	Dimetylsulfoxid
ESCA	Electron Spectroscopy for Chemical Analysis
IR	Infraröd
KBr	Kaliumbromid
NaOH	Natriumhydroxid
NCC	Nanokristallin cellulosa (Nano-Crystallin Cellulose)
Prov a	Modifieringsreaktion med NCC och 1,2-epoxybutan i aceton
Prov b	Modifieringsreaktion med NCC och 1,2-epoxyoktan i aceton
Prov c	Modifieringsreaktion med NCC och 1,2-epoxydodekan i aceton
Prov 01	Nollprov, icke-modifierad NCC
Prov 02	Uppskalat Nollprov, icke-modifierad NCC
Prov A1	Modifieringsreaktion med NCC och 1,2-epoxybutan i DMSO
Prov A2	Uppskalad modifieringsreaktion med NCC och 1,2-epoxybutan i DMSO
Prov B1	Modifieringsreaktion med NCC och 1,2-epoxyoktan i DMSO
Prov B2	Uppskalad modifieringsreaktion med NCC och 1,2-epoxyoktan i DMSO

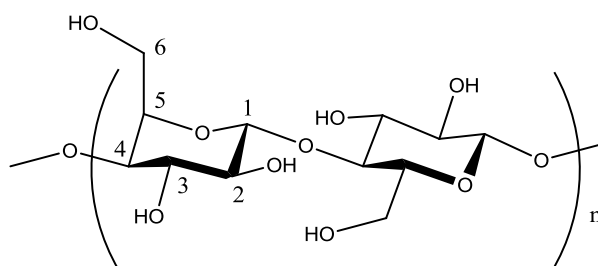
1. Inledning

Cellulosa är ett naturligt förekommande material med många applikationer inom till exempel pappers- och läkemedelsindustrin. Då cellulosa är återanvändningsbart och biologiskt nedbrytbart utgör det en hållbar källa till både material och energi. Dessa egenskaper i kombination med en stor naturlig tillgång på cellulosa gör det till en ekonomisk och miljövänlig råvara. Det ligger därmed i samhällets intresse att utöka dess användningsområden. (1)

Cellulosa och andra biopolymerer har länge använts inom läkemedelsindustrin som råvara i olika läkemedelsformuleringar. Då cellulosa är ofarligt och icke-nedbrytbart i människokroppen är den lämplig som komponent i t.ex. tabletter. (2) Cellulosa är icke-reaktiv och kan därför blandas med aktiv substans utan att den degraderas och ger upphov till farliga biprodukter. I läkemedelstabletter kan frisättningen av den aktiva substansen styras med hjälp av ett membran, vilket fungerar som en kapsel och innesluter den aktiva substansen. Membranets permeabilitet styr frisättningshastigheten och därmed hur mycket läkemedel som frisätts som funktion av tiden. (3)

Ett cellulosamaterial som kan framställas ur cellulosafibrer via syrahydrolys är kristallin cellulosa i nano-mikrodimensioner, vilket är ett aktuellt område inom cellulosaforskning. (4) Kristallin cellulosa har många fördelar då materialet har en stor ytearea lämplig för modifiering som kan ge önskade egenskaper. Storleken på de kristallina partiklarna kan varieras beroende på vilken råvara som väljs vid framställningen. (1) Ett av dessa kristallina cellulosamaterial är nanokristallin cellulosa, NCC. Egenskaper hos NCC såsom låga råvarukostnader, god tillgång och att det är kemiskt stabilt gör det till ett användbart material samt ett grönt alternativ i jämförelse med andra nanomaterial. (2)

Tillämpningar av NCC och modifierad NCC inom läkemedelsindustrin har under de senaste åren blivit allt mer aktuellt och forskning kring detta har ökat. Det största och mest undersökta användningsområdet för NCC inom läkemedelsindustrin är som frisättningsstyrande material. (1) Modifiering av NCC sker vanligtvis genom att substituera hydroxylgrupper på cellulosapolymerer, se figur 1, som ligger i ytskiktet på kristallen. Läkemedelsindustrin har mycket att vinna på att hitta nya former av cellulosa, till exempel i form av NCC, som kan användas i nya formuleringar genom vilka patent kan förlängas eller förnyas.



Figur 1. Molekylär uppbyggnad av en cellulosapolymer.

1.1. Syfte

Syftet med projektet är att modifiera NCC genom att substituera den primära hydroxylgruppen mot olika hydrofoba grupper. Målet med modifieringen är att skapa ett mer hydrofobt material som skulle kunna användas inom läkemedelsindustrin, som huvudkomponent i membranen hos membrandragerade tabletter.

1.2. Delmål

Projektet är uppdelat i ett antal delmål som bör genomföras för att uppnå syftet:

1. NCC ska tillverkas utifrån filterpapper.
2. En lämplig substitutionsväg ska utvecklas under projektets gång med hjälp av litteraturstudier och laborativt arbete.
3. NCC ska modifieras med lämplig metod.
4. För att verifiera en lyckad substitution ska lämpliga karakteriseringsmetoder tas fram.

1.3. Avgränsningar

Det hade varit önskvärt att undersöka flera typer av modifieringskemi för att göra NCC mer hydrofobt och jämföra bland annat substitutionsgrader och kvalitet. Då detta projekt är tidsbegränsat har endast en typ av substitutionsreaktion valts ut, i detta fall alkylering av hydroxylgrupper med hjälp av epoxidreagens. Inom en modifieringsmetod kommer de olika substituenterna att behandlas på samma sätt för att en relevant jämförelse ska kunna genomföras.

Vid hydrolysen används enbart en koncentration på svavelsyra. Ingen undersökning mellan NCC tillverkad med olika koncentrationer av svavelsyra, under olika temperaturer samt olika råmaterial görs. Detta på grund av att fokus är att studera effekten av modifieringar, med olika substituent, av ett och samma utgångsmaterial.

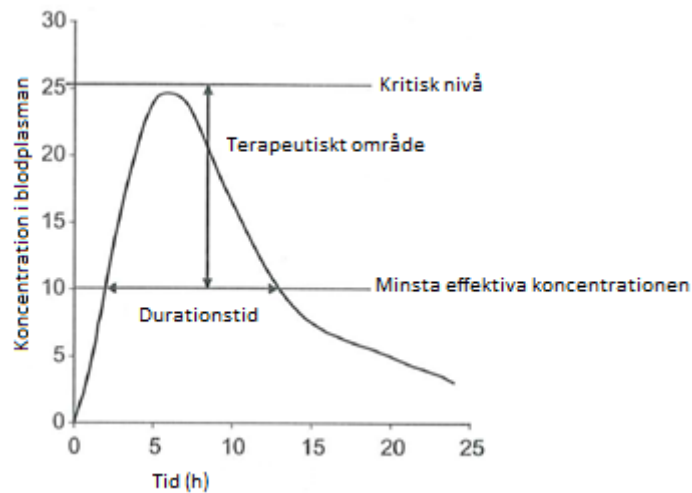
2. Teoretisk bakgrund

I detta kapitel förklaras kraven för användning av cellulosa som membranpolymer samt hur cellulosa är uppbyggt och teorin om hur nanokristallin cellulosa framställs och modifieras. Här presenteras även karakterisering av såväl NCC som modifierad NCC.

2.1. Farmaceutisk teori

I inledningen nämns att ytterligare tillämpningar av modifierad cellulosa är önskvärt. Ett potentiellt utvecklingsområde är inom läkemedelsindustrin som kräver ständig förnyelse och förbättring av sina läkemedelsformuleringar i strävan efter nya och förlängda patent.

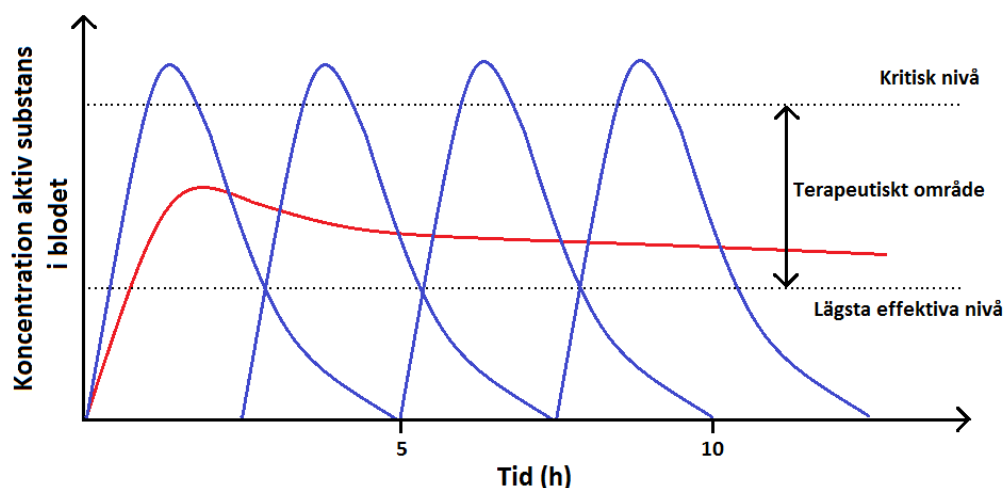
I ett läkemedel beror verkningsgraden av den aktiva substansen på dess koncentration i blodplasman. Denna bör hållas tillräckligt hög för att ge önskad effekt men samtidigt under en kritisk nivå för att undvika en för hög risk för bieffekter. Detta koncentrationsintervall kallas för terapeutiskt område och den tid substansen håller sig inom detta intervall kallas för durationstid, se figur 2.



Figur 2. I diagrammet över frisättningen av läkemedel visas det terapeutiska området. Koncentrationen av aktiv substans är här tillräckligt hög för att behandla men inte så hög att risken för biverkningar ökas.

Tabletter är idag det vanligaste sättet att administrera läkemedel. Den traditionella typen av tabletter löses upp i kroppen och leder till omedelbar frisättning av den aktiva substansen. Den höga koncentrationen aktiv substans som utsöndras vid snabb frisättning kan öka risken för biverkningar hos patienten. För att uppnå en effektiv koncentration under längre tid krävs därmed högfrekvent dosering, se blå graf i figur 3. Genom att använda så kallade Modified Release System, MR-system, kan frisättningen styras och på så sätt minskas risken för biverkningar, vilket leder till en lägre doseringsfrekvens och ökar bekvämligheten för patienten. (3)

Målet med MR-system är att hålla koncentrationen av den aktiva substansen i blodplasman på en konstant eller långsamt avtagande nivå inom det terapeutiska området, enligt röd graf i figur 3. (3) I en undergrupp av MR-system, vilka kallas Extended Release system, ER-system, önskas durationstiden förlängas. (5)



Figur 3. Frisättningsprofiler för Extended Release (röd graf) där koncentrationen aktiv substans i blodet ligger inom det terapeutiska området, relativt direkt frisättning (blå graf) där koncentrationen stundtals överstiger en kritisk nivå. Tabletter med omedelbar frisättning kräver mer frekvent dosering för att uppnå effektiv koncentration under samma tid som vid ER.

ER-system klassas generellt som matrissystem, membrankontrollerade system eller osmotiska pumpsystem. Det finns flera kombinationer och typer av nämnda system. (3) I membrankontrollerade system påbörjas frisättningen genom att den omgivande vätskan, magvätska, tränger in och löser upp den aktiva substansen samtidigt som membranet hydreras och blir semipermeabelt. En koncentrationsgradient bildas mellan membranets in- och utsida, vilket leder till diffusion över det ca 30 μm tjocka membranet. Frisättningshastigheten bestäms av diffusionen genom membranet vilken avgörs av membranets permeabilitet. (3) (6)

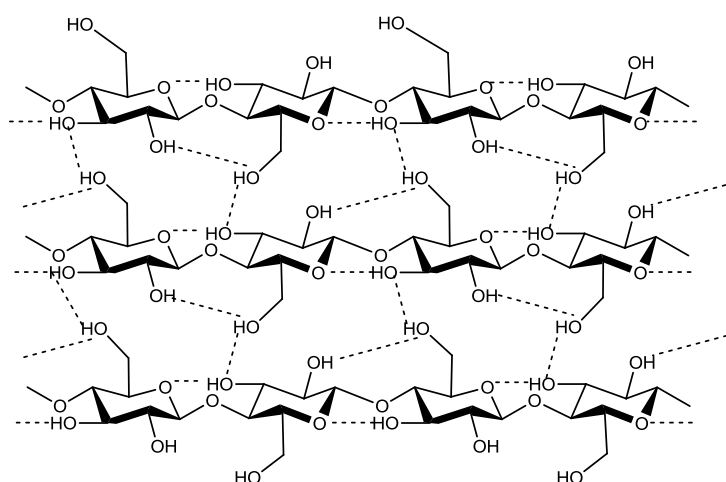
Utöver önskan om förlängd frisättningstid ställs även krav på att membranmaterialet har följande egenskaper: tillräckligt låg viskositet för att appliceras på tabletten, styrka och flexibilitet samt låg eller ingen löslighet i vattenlösningar. Kraven möts genom att filmerna sätts samman av membranpolymerer och mjukgörare. (3) Icke-vattenlösliga cellulosaederivat är vanliga som membranpolymerer i MR-system eftersom membranet inte ska lösa upp sig i kroppen. Tabletten kan på så sätt verka under en längre tid. Polymererna förekommer ofta i form av substituerade cellulosaetrar eller cellulosaestrar, exempelvis etylcellulosa som används i många ER-system. (3) (6)

2.2. Cellulosa

För att framställa och modifiera NCC krävs kunskap om cellulosas kemiska struktur. Detta samt hur NCC skulle kunna modifieras för att ett hydrofobt material ska skapas presenteras nedan.

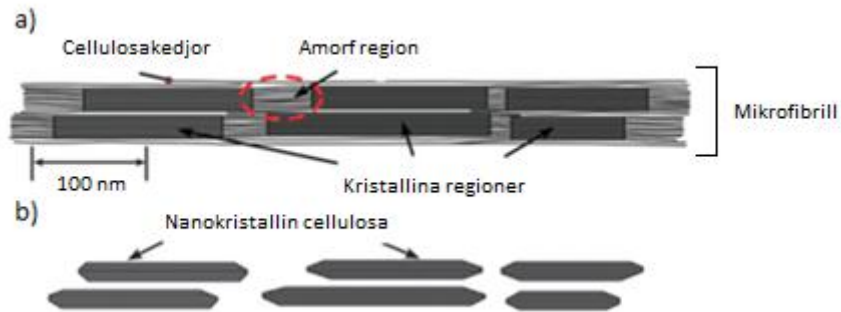
2.2.1. Kemisk struktur för cellulosa

Cellulosa är en polymer uppbyggd av glukosmolekyler. Dessa befinner sig i stolkonformation och är kovalent bundna via 1,4- β -glykosidbindningar vars bildning medför spjälkning av vatten. De benämns därför anhydroglukosenheter, AGU, i kedjan. Varje enhet har två sekundära hydroxylgrupper på C-2 och C-3 och en primär hydroxylgrupp på C-6, alla i ekvatoriell position vilket visas i figur 1. AGU är även ordnade i kedjorna så att varannan enhet är roterad ca 180° . Denna struktur möjliggör vätebindningar mellan cellulosakedjorna till ordnade strukturer som kan liknas vid flak, se figur 4. Flaken interagerar med varandra, främst via van der Waals-bindningar som uppkommer från de axiellt placerade C-H-bindningarna. (7)



Figur 4. Interaktioner mellan glukoskedjor.

Cellulosakedjorna kan utöver det ordnade kristallina sättet, med mikro- till nanodimensioner, aggregera på ett oordnat amorft sätt enligt figur 5a. Långa kombinationer av kristallina och amorfa regioner bildar mikrofibriller som sedan packas ytterligare och bildar cellulosa fibrer. (7) I figur 5b visas nanokristallin cellulosa.



Figur 5. a) Cellulosakedjor innehållande amorfa och kristallina delar. b) NCC. (8)

2.2.2. NCC

Nanokristallin cellulosa, NCC, framställs genom att med hjälp av syrahydrolys avlägsna AGUs i de amorfa delarna av cellulosa enligt figur 5b. Beroende på cellulosans ursprung och förhållandena under hydrolysen kan storleken på de kristallina delarna variera. Det vanligaste är att de stavliknande kristallerna har en diameter på 10-20 nm och en längd på några hundra nanometer. Då hydrolys sker med svavelsyra bildas sulfatergrupper, Cellulosa-O-SO₃, på ytan av NCC kristallerna på en del av de platser där hydroxylgrupper tidigare satt. Detta bidrar till en negativ ytladdning och ökar dispersionsmöjligheten i hydrofila miljöer. (1)

2.2.3. Modifiering av NCC för tillämpning i ER-system

I syfte att använda NCC som komponent i membranmaterial i ER-system bör kristallerna modifieras för ökade hydrofoba egenskaper. (3) Då den primära hydroxylgruppen sitter ekvatoriellt grenad ut från glukosringen, enligt figur 1, kan det antas att den är mindre steriskt hindrad och därför mer tillgänglig för substitution än de sekundära hydroxylgrupperna. Substitution antas ske på cellulosakedjorna i ytskiktet av kristallerna, parallellt med flaken. Vid modifiering med en hydrofob substituent går stora delar av möjligheten till vätebindningar mellan kristaller och vatten förlorade, vilket leder till att NCC blir mer hydrofob. Det i sin tur innebär att vattenlösligheten för NCC minskar och istället förväntas fler möjligheter uppstå för NCC-kristaller att interagera med varandra via van der Waals-bindningar. (9) Detta tros kunna utnyttjas för att tillverka membran som inte löses upp i kroppen på grund av den hydrofoba effekten som uppstår då omgivningen i kroppen är hydrofil. Därmed skulle detta membranmaterial, tillsammans med mjukgörare, kunna uppfylla kraven för att användas i ett ER-system. (3)

2.3. Analyismetoder

I syfte att verifiera att NCC framställts och modifiering av NCC skett används AFM, ESCA, IR samt kontaktvinkelmätningar, vilka presenteras i följande avsnitt.

2.3.1. AFM

Atomic Force Microscopy, AFM, är en viktig teknik inom nanoteknologin. Den utför högupplösta mätningar vilket ger tredimensionella bilder av nanostrukturer (10). I en AFM-analys kan dimensionerna av olika partiklar urskiljas, ordningen på enskilda atomer samt strukturer av enstaka molekyler. (11)

Det finns olika varianter av AFM. En typ av AFM går ut på att en spets i nanostorlek oscillerar över provet med en bestämd frekvens. Förändringar i frekvensen på grund av höjdskillnader i provet detekteras och en tredimensionell bild av provets yta kan skapas. (12) I och med att metoden noterar partikelns dimensioner underlättar det för en jämförelse av små förändringar mellan strukturer. (3)(9) Denna typ av AFM kallas för Tapping Mode och används bland annat för att inte förstöra känsliga prov, som polymerer och proteiner.

Resultat av AFM-analyser presenteras i form av tvådimensionella bilder, där x-, y- och z-skalan kan varieras. I bilden beskriver x-skalan bredden och y-skalan höjden. Z-skalan motsvarar nanospetsens avstånd till provet och ställs in utifrån provets tjocklek. (13)

Det tvådimensionella resultatet består av två bilder, en höjdbild och en fasbild. Höjdbilden är en topografisk representation av ytan, ljusa nyanser anger höga partier av ytan och mörka anger lägre partier. Ur höjdbilden kan storleken av partiklarna i provet mätas, såväl höjd som längd. Denna bild kan även fås i 3D. Fasbilden är en tvådimensionell bild där man kan se om ytan innehåller två material med olika viskoelastiska egenskaper, till exempel kristallina delar i ett amorft material. (13)

2.3.2. ESCA

Electron Spectroscopy for Chemical Analysis, ESCA, är en ytkänslig analysmetod som lämpar sig väl till att analysera polymermaterial och ger både kvantitativ och kvalitativ information av provet. Metoden benämns även som X-ray Photoelectron Spectroscopy, XPS. Metoden går ut på att ett prov bestrålas med monokromatiskt röntgenljus. Fotonerna i ljuset kolliderar med provet och elektroner från provets yta emitteras. Dessa elektroner detekteras sedan och informationen redovisas i spektrum där antalet emitterade elektroner är plottade mot bindningsenergin. (14)

Två olika typer av spektrum skapas via en ESCA-analys, ett översiktsspektrum och ett högupplöst spektrum. Översiktsspektrumet skapas genom att plotta antalet emitterade elektroner mot deras bindningsenergier och används för att identifiera vilka grundämnen som provet innehåller. Vidare kan det högupplösta spektrumet användas för att undersöka de kemiska skift som existerar för funna grundämnen. Strukturen och sammansättningen av provet kan tas fram genom att analysera det kemiska skiftet och de olika bindningsenergierna. Intensiteten hos topparna i båda spektrumen ger en kvantitativ analys av provet. (14)

Det högupplösta spektrumet för kol utgår ifrån $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningen, som ligger vid ca 284 eV. Detta skift används som utgångspunkt för att relatera till andra bindningar. Bindningen mellan kol och syre i C-OH skiftar ca 1,5 eV ifrån $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningen medan bindningen mellan kol och två syre, O-C-O, skiftar ca 2,93 eV ifrån $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningen. (14)

2.3.3. IR-spektroskopi

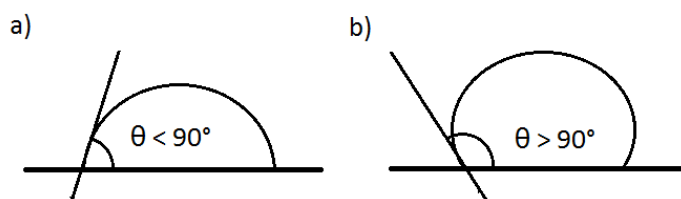
Infraröd spektroskopi, IR-spektroskopi, används för att identifiera funktionella grupper på kolskelett. Provet bestrålas med IR-strålning som absorberas av de olika bindningarna i molekylerna. I dessa bindningar uppstår vibrationsfrekvenser som varierar olika beroende på vilken typ av bindning det är samt massan hos de angränsande atomerna. Den våglängd som sedan sänds ut ger upphov till en svagare signal jämfört med om ingen absorption skett. Skillnader mellan vibrationsfrekvenser detekteras och sammanställs i ett IR-spektrum. I detta spektrum används en enkelbindning mellan kolatomer som bas och utifrån denna kan funktionella grupper identifieras. (15) (9)

För vanliga alkaner sker absorptions i C-H-bindningen inom frekvenser $3000-2840\text{ cm}^{-1}$. Specifikt har metylgrupper absorptionsstoppar nära 2960 cm^{-1} samt 2870 cm^{-1} och metylengrupper nära 2930 cm^{-1} samt 2850 cm^{-1} . Intermolekylärt vätebindande hydroxylgruppers O-H-bindning bidrar med ett starkt brett band vid $3550-3200\text{ cm}^{-1}$ i IR-spektrumet. (16)

2.3.4. Kontaktvinkelmätning

Kontaktvinkel, θ , kallas den vinkel som uppkommer i gränsskiktet mellan vätska/fast material och gränsskiktet mellan vätska/gas då en vätskedroppe placeras på en fast yta. Med hjälp av ett mikroskopobjektiv kan vinkeln direkt detekteras, men mätningarna är vanligen automatiserade och datoriserade. Detta gör det möjligt att få en högre grad av reproducerbarhet jämfört med manuella mätningar. (17)

En hydrofob yta har låg ytenergi och en hydrofil yta har hög ytenergi. En yta karakteriseras som hydrofob om $\theta > 90^\circ$ och hydrofil om $\theta < 90^\circ$, se figur 6. Kontaktvinkeln kan ändras med hjälp av tillsatser av olika ämnen till provet. (17)



Figur 6. a) Hydrofil yta där $\theta < 90^\circ$. b) Hydrofob yta där $\theta > 90^\circ$.

För att genomföra kontaktvinkelmätningar tillverkas polymera filmer genom att låta lösningsmedlet evaporera bort. Filmformationen styrs av kohesionskrafter mellan glukoskedjorna och adhesionskrafter mellan kedjorna och olika additiv, till exempel mjukgörare. Kvalitén på filmen bestäms utav egenskaper hos polymeren, så som molekylvikt, kemisk sammansättning och förgrening hos kedjorna. Även interaktioner mellan additiv och polymer har stor betydelse för kvalitén. (18)

3. Material

Följande material användes för framställning av NCC, modifiering av NCC och karakterisering av modifierad NCC.

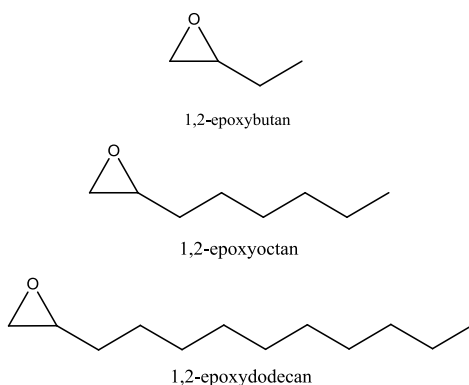
Till NCC framställning användes filterpapper från Munktell. Detta maldes i maskin och siktades genom en sil, med hålstorlek 1 mm. Svavelsyra från Sigma-Aldrich, 95-98 %, spädde till 64 % (w/w) och användes för hydrolys av filterpapper. För dialys användes membran från Spectrum Laboratoric Inc, MWCO 12 000-14 000. Viraduk av polyesterväv från Derma, med en porstorlek på 5 µm, användes för filtrering av dialyserad och sonikerad NCC. Vid titrering av filtrerad NCC användes NaOH (Sigma-Aldrich, 96-98 %) spädd till 5 M.

Till alla modifieringsreaktioner användes 1,2-epoxybutan (Sigma-Aldrich, 99 %), 1,2-epoxyoktan (Sigma-Aldrich, 96 %) och fast NaOH vilken löstes i minsta möjliga volym destillerat vatten. I en modifieringsreaktion användes aceton (Solveco AB, 99,5 %) som spädde till 90 % (v/v) och 1,2-epoxydodekan (Sigma-Aldrich, 95 %). Till övriga modifieringsreaktioner användes DMSO (Lab-scan analytical sciences, 99,9 %).

Vid tillverkningen av filmer användes glycerol (Sigma-Aldrich, 99 %), som spädde till 0,8 % (w/w).

4. Metod

NCC framställdes och modifierades i syfte att öka dess hydrofoba egenskaper. Modifieringsreaktionen utfördes med tre olika epoxider vilka skiljde sig åt i antalet kol i kolkedjan, se figur 7.



Figur 7. De tre olika typerna av epoxider som användes för substitutionsreaktion med NCC.

Framställd samt modifierad NCC karakteriserades via AFM. Vidare verifierades modifieringar även med ESCA, kontaktvinkelmätningar och IR.

4.1. Framställning och karakterisering av NCC

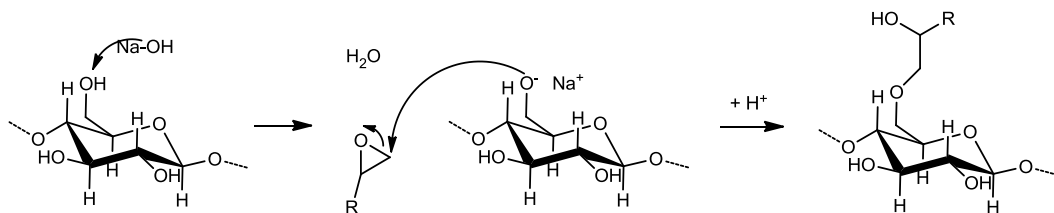
Framställningen av NCC utgick från ett recept erhållet av Kloser, E. m.fl. (19). I syfte att avlägsna de amorfa regionerna utsattes malt filterpapper (40 g) för syrahydrolys med svavelsyra 64 % (w/w) (700 ml). Hydrolysen avbröts genom att suspensionen späddes med destillerat vatten (3-4 l).

NCC-aggregaten centrifugerades och resuspenderades i destillerat vatten, varefter suspensionen dialyserades i membran för att avlägsna kvarvarande joner. Dialysvattnet byttes kontinuerligt tills konduktiviteten i vattnet uppmättes till 5 μS eller lägre. Därefter sonikerades suspensionen, vilket dissocierade NCC-aggregat till enskilda NCC-enheter. Vidare filtrerades suspensionen genom viraduk. I sista steget titrerades suspensionen med NaOH för att neutralisera lösningen och avlägsna eventuella sulfatrester.

Den framställda NCC karakteriserades via AFM. Det primära i detta steg var att verifiera att de amorfa regionerna hade avlägsnats under hydrolysen och att de kvarvarande kristallina delarna hade rätt storlek.

4.2. Framställning och karakterisering av modifierad NCC

Modifieringarna antas ske på de primära hydroxylgrupperna i glukosenheterna. Reagensen bestod av tre epoxider med kolkedjor av längderna 4, 8 respektive 12 kol, se figur 7. Reaktionen ses i figur 8 där R representerar respektive kolkedjor.



Figur 8. Reaktion mellan cellulösans AGU och en epoxidgrupp, som har en hydrofob R-grupp.

Inför modifieringsreaktionerna undersöktes vilket lösningsmedel som var lämpligt att använda för att få NCC att reagera med de icke-vattenlösliga epoxiderna samt om frystorkad NCC eller NCC dispergerad i vatten skulle användas. De lösningsmedel som undersöktes var aceton och DMSO. 1,2-epoxydodekan löste sig inte i DMSO, därför undersöktes bara 1,2-epoxybutan och 1,2-epoxyoktan i reaktioner med DMSO. Frystorkad NCC dispergerade lika bra i båda lösningsmedel, medan NCC i vattenlösning dispergerade bäst i aceton. NCC i vattenlösning dispergerade generellt bättre än frystorkad NCC, även efter en tid i ultraljudsbad. I reaktioner med aceton användes vattenlöst NCC och i reaktioner med DMSO valdes frystorkad NCC, då vattenhalten ville hållas minimal för att öka epoxidernas löslighet i DMSO samt undvika sidoreaktioner mellan epoxider och vatten.

För att karakterisera modifierad NCC användes återigen AFM. De modifierade kristallerna förväntas interagera på ett annat sätt eftersom ytan antas ha substituerats och gjorts mer hydrofob. Fler verifieringsmetoder krävdes för att avgöra om substitutionen lyckats. ESCA och IR användes till detta, då det med dessa metoder går att se om mängden CH₂-CH₂- och C-H-bindningar har ökat. En ökning

var önskvärd då detta betyder att epoxiderna har bundit in till ytan av NCC. För undersöka om de hydrofoba egenskaperna ökat utfördes kontaktvinkelmätningar.

4.2.1. Modifieringsreaktioner med aceton som lösningsmedel

Samtliga modifieringsreaktioner utgick ifrån en blandning av olika recept erhållna av Hasani, M. et al. (20) och Hasani, M. et al. (21). Alla reaktioner utfördes i ultraljudsbad i syfte att dels förhindra att aggregat bildades under reaktionens gång och dels kunna hålla en konstant temperatur. Innan reaktionen startades dispergerades NCC i lösningsmedlet i ultraljudsbadet under ca 30 min. Vid samtliga reaktioner kördes även ett nollprov som referens. Nollprovet behandlades på samma sätt som övriga prover med skillnaden att inga epoxider tillsattes.

Reaktionen med aceton som lösningsmedel, 97 % (v/v), utfördes i ett 42 °C ultraljudsbad under ca 5 timmar. Innan epoxiderna tillsattes, aktiverades NCC, 0,6 % (w/w), i ca 30 min med NaOH, 0,3 % (w/w). Efter aktiveringen tillsattes 1,2-epoxybutan, 1,6 % (w/w), 1,2-epoxyoktan, 2,8 % (w/w) samt 1,2-epoxydodekan, 4,1 % (w/w). För uträkningar av epoxidmängd, se bilaga 1.

Reaktionen avslutades genom att reaktionskärnen centrifugerades i 4000 rpm i 5 min varefter supernatanten ersattes med lika stor mängd ren aceton. Detta utförande upprepades tre gånger för att avlägsna eventuella biprodukter och icke-reagerade epoxider. Efter sista centrifugeringen tillsattes ingen ny aceton utan proverna ställdes att lufttorka under aluminiumfolie, varefter de frystorkades.

4.2.2. Modifieringsreaktioner med DMSO som lösningsmedel

Modifieringsreaktionen med DMSO som lösningsmedel skedde på liknande sätt som reaktionerna som utfördes i aceton. Reaktionerna utfördes i ett 65 °C ultraljudsbad, då epoxidernas reaktivitet är högre vid en högre temperatur (19), under ca 6 h. NCC, 4,5 % (w/w) aktiveras med NaOH, 3,6 % (w/w). Detta gav ett gel-likande material som blandades innan epoxiderna tillsattes, 1,2-epoxybutan, 12 % (w/w), samt 1,2-epoxyoktan, 22 % (w/w). Reaktionsvätskan omrördes 4 gånger under reaktionens gång.

För att avlägsna joner och icke-reagerade epoxider centrifugerades proverna i 3000 rpm i ca 8 min två gånger. Supernatanten byttes mot destillerat vatten mellan varje gång. En spädning av proverna, med DMSO, skedde innan centrifugeringen för att avstanna reaktionen. För att ytterligare avlägsna joner utfördes en sexgångersspädning med vatten innan proven sattes på dialys tills konduktiviteten uppmättes till under 3 μ s. Slutligen sonikerades proverna under ca 5 min för att dispergera eventuella aggregat.

4.2.3. Tillverkning av filmer för kontaktvinkelmätning

Två filmer av icke-modifierad NCC framställdes genom att två vågskepp innehållande 2,58 % (w/w) NCC-lösning placerades i en ugn vid 40°C respektive under filterpapper i ett dragskåp.

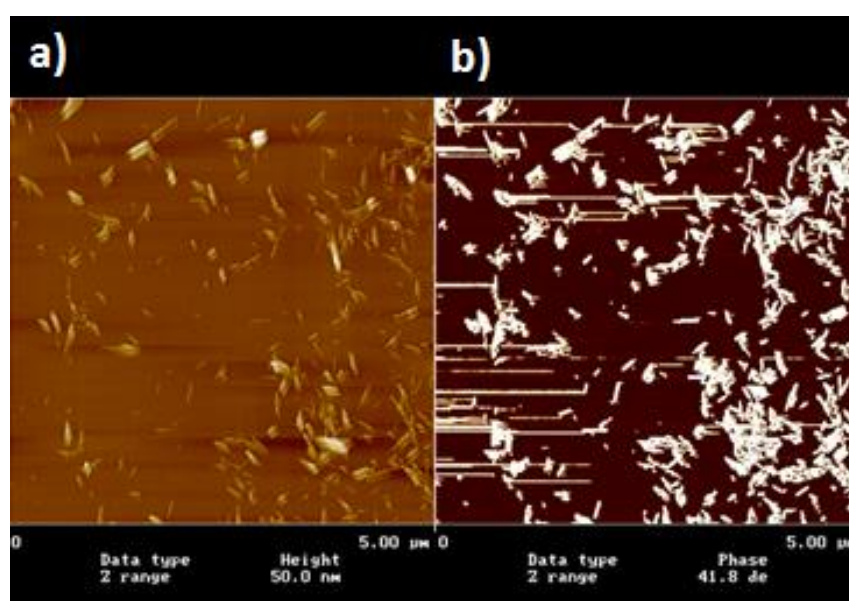
Tre vågskepp innehållandes NCC, 2,58 % (w/w), och tre olika koncentrationer av glycerol, 7,7 % (w/w), 11,5 % (w/w) och 23,5 % (w/w), förbereddes och placerades i ett dragskåp under dubbla filterpapper. Dessa läts stå i 48 h och torka till filmer. En glycerolkoncentration på 23,5 % (w/w) visade sig bilda bäst filmer. Filmer av NCC modifierad i reaktioner med DMSO som lösningsmedel och 0-prov från samma reaktion gjordes även.

5. Resultat

Verifiering av framställning och modifiering av NCC genomfördes med AFM, IR, ESCA och kontaktvinkelmätningar. Prover som betecknas 0 är nollprov. Prov A motsvarar reaktion med 1,2-epoxybutan, prov B reaktion med 1,2-epoxyoktan och prov C reaktion med 1,2-epoxydodekan. För reaktioner i DMSO presenteras resultat från två separata försök, märkta 1 och 2.

5.1. Framställning av NCC

Efter framställning av NCC användes AFM för att verifiera att NCC-kristallernas storlek låg inom det önskade intervallet. I figur 9 visas resultatet av AFM-undersökningen och med hjälp av denna kan bland annat NCC-kristallernas förhållande till varandra studeras. Figur 9a är höjdbilden och ur denna bestämdes storleken på NCC-kristallerna till ca 10 x 200 nm. I figur 9b visas provets fasbild.

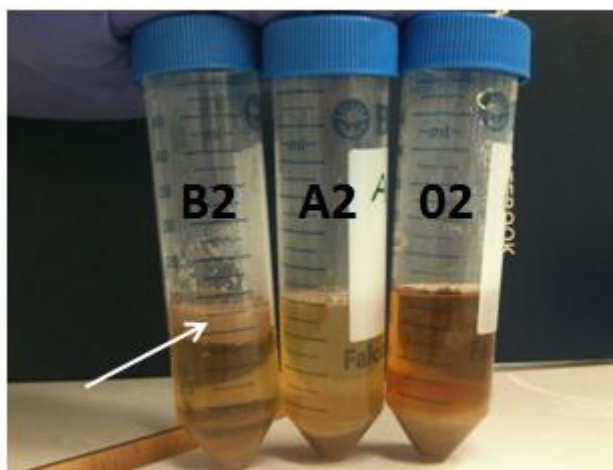


Figur 9. AFM-bild på framställd NCC, 10 × 200 nm, från en x-skala på 5 µm och en z-skala på 50 µm. a) höjdbild över provet; ju ljusare kristallerna är desto högre är de. b) visar fasbilden.

Utbytet vid framställning av NCC beräknades till 62 % (w/w), se bilaga 2.

5.2. Modifieringsreaktion i DMSO

Vid modifieringen i DMSO observerades att proverna gulnade vid aktivering med NaOH och slutligen blev nästan bruna, se figur 10. Efter modifieringen av A2- och B2-proven centrifugerades proverna för att byta lösningsmedel. Syftet var att minska mängden DMSO och ersätta den med vatten för att avbryta reaktionen. Efter tillsats av vatten började B-provet att skikta sig. Ett lager av NCC lade sig över vätskan vilket kan ses i figur 10. Detta lager av NCC bildades under centrifugeringen och återdispergerades inte i vattnet, ens efter omskakning.

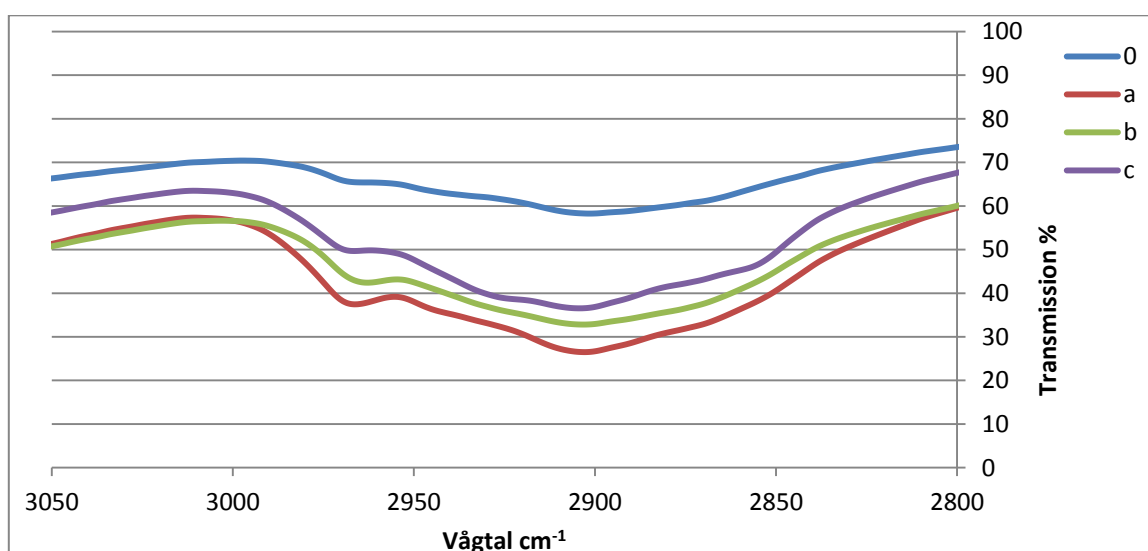


Figur 10. Efter centrifugeringen av modifieringsproverna och bytet av DMSO mot vatten bildades ett lager av NCC över vätskeytan. Detta syns tydligt i B2-provet och markeras av pilen. I figuren syns även den bruna färgen som bildades då proverna aktiverades med NaOH.

5.3. IR

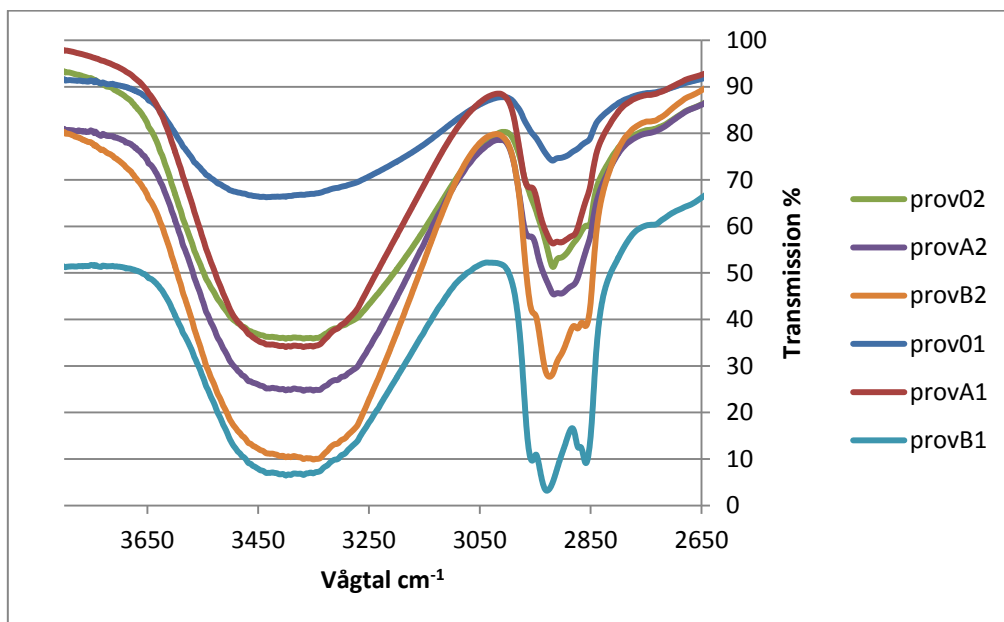
IR-analys genomfördes med KBr-tabletter i spektrofotometer. Resultat från modifieringsreaktioner i aceton och i DMSO redovisas som transmissionspektrum, för kompletta spektrum se bilaga 3. De frekvensområden som studeras i detalj är de frekvenser som motsvarar C-H-bindningar samt C-O-bindningar. Följande spektrum har normerats genom att samtliga transmissionsvärden har dividerats med högsta värdet i mätserien för att uppnå ett mer jämförbart resultat.

I figur 11 redovisas mätning av modifieringsreaktion i aceton i intervallet $2800-3000\text{ cm}^{-1}$, i vilket C-H-bindningar absorberar. Vid 2960 cm^{-1} noteras en absorptionstopp hos a, b och c och dessa har även starkare absorption i intervallet än i nollprovet.



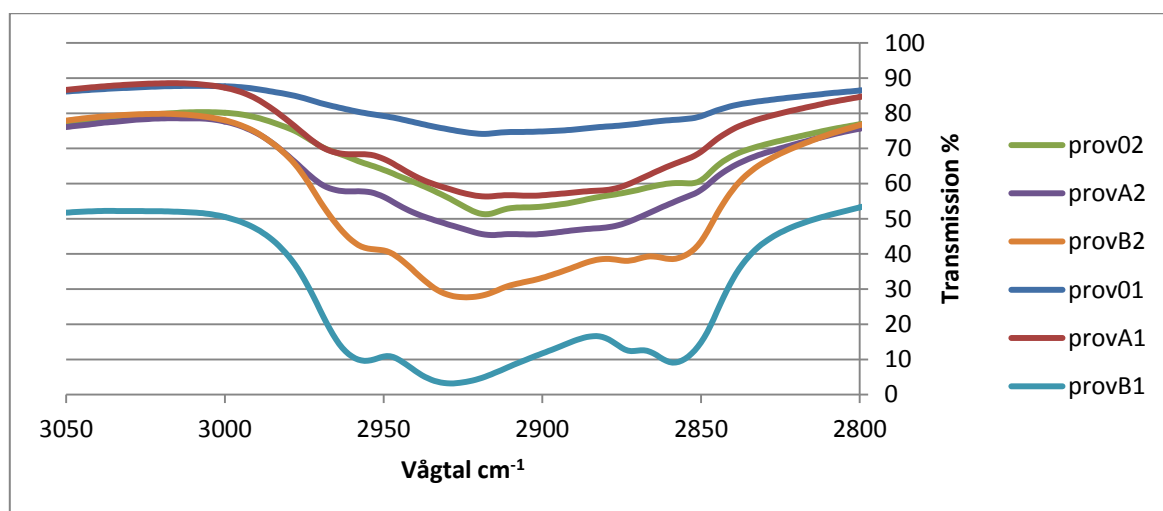
Figur 11. IR-spektrum från modifieringsreaktion i aceton för intervallet $3050-2800\text{ cm}^{-1}$. Samtliga serier har normerats, dessutom redovisas prov 0 och a i per mg. En absorptionstopp syns för prov a, b och c vid 2960 cm^{-1} .

Figur 12 och 13 presenterar IR-spektrum från två modifieringsreaktioner i DMSO. Ett större intervall mellan 3800-2650 cm^{-1} visas för att inkludera absorptionsfrekvenserna för både C-H-bindningar och O-H-bindningar. Kvoten mellan absorptionstopparna för nämnda bindningar noteras vara större hos B1 jämfört med O2, se figur 12.



Figur 12. IR-Spektrum av modifieringsreaktioner utförda i DMSO för intervallet 3800-2650 cm^{-1} . Samtliga serier är normerade mot högsta transmissionsvärdet i respektive serie. Notera de relativa storlekarna på absorptionstopparna för C-H och O-O runt 2900 cm^{-1} respektive 3400 cm^{-1} . I B1 är intensiteten på de båda topparna lika stor.

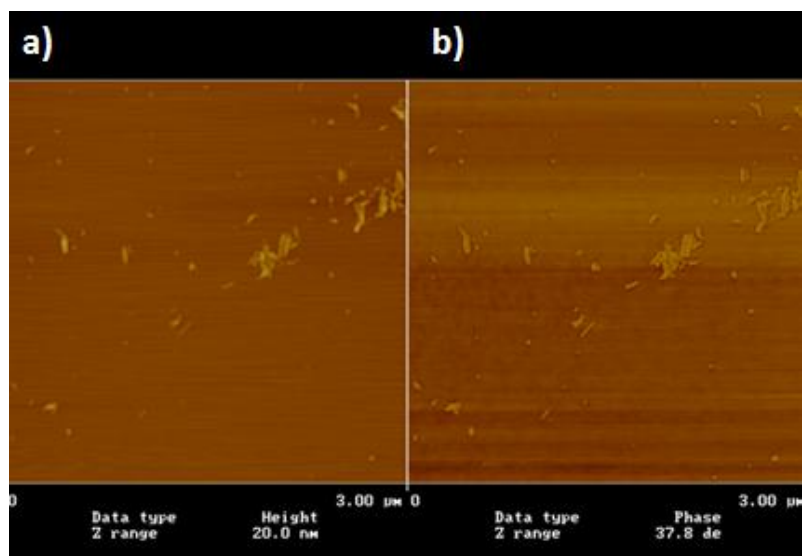
I syfte att studera C-H-bindningarnas absorptions i mer detalj väljs ett mindre intervall, se figur 13. Vid frekvenserna 2980-2830 cm^{-1} syns markanta toppar hos båda B-proverna och dessutom en absorptionstopp vid 2870 cm^{-1} hos båda B-proverna vilken inte syns i A- eller O-prover. Vid frekvensen 2960 cm^{-1} syns en topp för prov A och B, som inte syns i nollproven.



Figur 13. IR-Spektrum från modifieringsreaktion i DMSO för intervallet 3050-2800 cm^{-1} . Samtliga serier är normerade mot högsta transmissionsvärdet i respektive serie. Markanta toppar uppfattas vid frekvensen 2960 cm^{-1} för samtliga A och B prover jämfört med nollproven. Starkare absorptions för båda B-proverna vid 2980-2830 cm^{-1} och 2870 cm^{-1} syns.

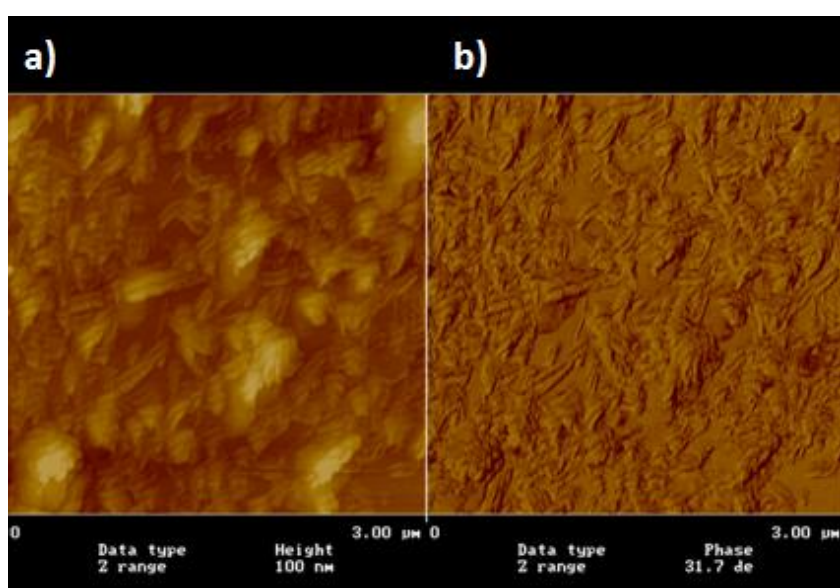
5.4. AFM

Efter modifiering med epoxider i DMSO utfördes nya AFM undersökningar och resultaten av dessa presenteras i figur 14-16. Vid analys av följande AFM bilder studeras framförallt storlek på NCC-kristallerna samt interaktioner mellan dem, då dessa borde ha ändrats på grund av modifieringen. I figur 14 visas resultatet av modifiering med 1,2-epoxybutan. Längden på NCC-kristallerna i denna figur ligger inom intervallet 150-200 nm och har en höjd på 7-10 nm.



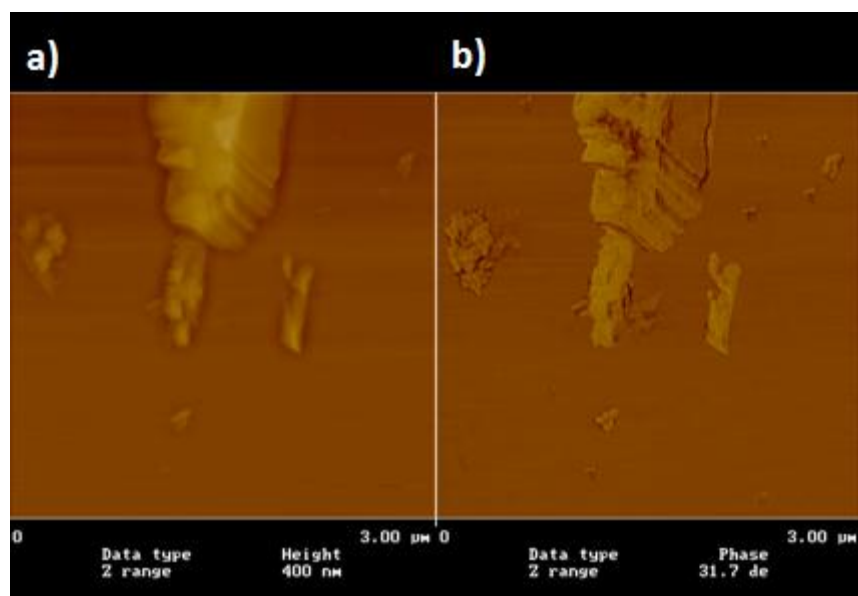
Figur 14. AFM-bild av NCC modifierad med 1,2-epoxybutan med en x-skala på 3 μm och med en z-skala på 20 nm. NCC-kristallerna har en längd på 150-200 nm. a) visar höjdbilden och b) visar fasbilden

AFM-resultaten från den första modifieringen av NCC i DMSO med 1,2-epoxyoktan, B1, visas i figur 15. Provet innehöll ett flertal stora aggregat av NCC och få enstaka kristaller. AFM-bilden, se figur 15, har en x-skala på 3 mikrometer och visar ytan av ett stort NCC-aggregat vilket har en höjd på nästan 100 nm. I figur 15a visas aggregatets yta vilken ser relativt jämn ut. Fasbilden i figur 15b visar hur NCC-kristallerna är packade i aggregatets ytskikt.



Figur 15. AFM-bilden från den första modifieringen med 1,2-epoxyoktan, B1. Bilden har en x-skala på 3 μm och en z-skala på 100 nm. I a) visas höjdbilden vilken indikerar en relativt jämn yta. I b) visas NCC-kristallerna i ytskiktet av aggregatet.

AFM -resultatet från den andra modifieringsreaktionen, B2, med 1,2-epoxyoktan visade att NCC-kristallerna interagerat och bildat aggregat. Höjdbilden, se figur 16a, visar ett stort aggregat med en uppmätt höjd på 384 nm och fasbilden, se figur 16b, visar att NCC-kristallerna ligger tätpackat i flakliknande konformationer.



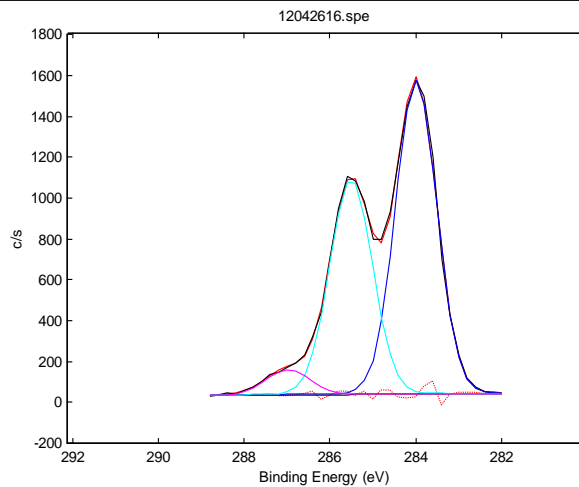
Figur 16. AFM-bild av ett aggregat i B2, som är NCC modifierad med 1,2-epoxyoktan. Bilden har en x-skala på 3 μm och en z-skala på 400 nm. Ur a) höjdbilden bestämdes aggregatets höjd till 384 nm och i b) syns det tydligt att NCC-kristallerna har bildat strukturerade aggregat.

5.5. ESCA

ESCA-mätningar utfördes på modifieringsreaktioner genomförda i DMSO. Resultaten redovisas i form av högupplösta spektrum över kol, för resterande spektrum och tabeller se bilaga 4.

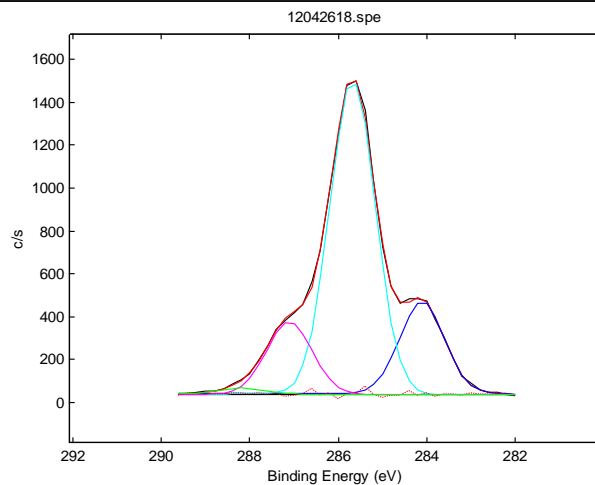
I prov B1 syns en markant ökning av $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar jämfört med prov 01, denna topp noteras vid 284 eV i figur 17 för B1 och i figur 18 för 01. En minskning av C-OH och O-C-O-bindningar syns även för prov B1 gentemot 01. Dessa toppar ses vid ca 285 eV respektive ca 287 eV. Bortsett från dessa tydliga förändringar kunde inga andra stora skillnader mellan nollprov och modifierad NCC upptäckas i mätningarna, då inga av de resterande proven visade någon skillnad i antal $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, C-OH eller O-C-O-bindningar jämfört med nollprovet.

12042616.spe: none
2012 Apr 26 Al mono 17.9 W 100.0 μ 45.0° 23.50 eV 1.5762e+003 max Company Name
C1s/Area6: B1/1 3.74 min



Figur 17. Högupplöst spektrum över kol för prov B1.

12042618.spe: none
2012 Apr 26 Al mono 17.9 W 100.0 μ 45.0° 1.4989e+003 max Company Name
C1s/Area8: 01/1 3.68 min



Figur 18. Högupplöst spektrum över kol för prov 01.

För att tydligare se resultatet av figur 17 och figur 18 bifogas tabell 1a och b. Tabell 1a och b visar positioner av toppar i högupplösta spektrum över kol samt kantiteten av olika bindningar i form av en area. Genom att jämföra arean för $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar, position 284 eV, syns att i prov B1 är arean som motsvarar $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar 55,65 % jämfört med 19,73 % för prov 01. I tabell 1 syns även den procentuella minskningen av C-OH- och O-C-O-bindningar från prov 01 till prov B1.

Tabell 1a och b. Värderna för översikts Spektrum för kol a) prov 01 b) prov B1

Prov	Band	Position (eV)	Skift	Area (%)
a. 01	1 C-C	284.11	0.00	19.73
	2 C-OH	285.68	1.57	64.36
	3 O-C-O	287.10	3.00	14.74
b. B1	1 C-C	283.99	0.00	55.65
	2 C-OH	285.51	1.52	39.68
	3 O-C-O	286.99	3.00	4.67

Tabell 2 visar en sammanställning av atomviktskoncentrationerna för samtliga prov. Resultatet visar att proverna är rena från svavelrester. Prov B2 innehåller dock 0,59 % natrium. Det går dessvärre inte att se huruvida det finns epoxider kvar i provet då dessa endast består av kol, väte och syre.

Tabell 2. Sammanställning av atomviktskoncentrationer för samtliga prover.

Prov	C1s	O1s	Na1s
01	58.74	41.26	
A1	57.63	42.37	
A2	58.03	41.97	
B1	75.61	24.39	
B2	59.96	39.45	0.59

5.6. Kontaktvinkel

Vid framställningen av filmer för kontaktvinkelmätning användes tre olika metoder: torkning i ugn, lufttorkning under filterpapper samt torkning med varmluftsfläkt. De bästa filmerna framställdes via lufttorkning då de andra två metoderna resulterade i ojämna och spröda filmer som sprack vid beröring. På grund av detta användes lufttorkning vid tillverkning av filmer. Generellt sett blev rena NCC filmer slätare än filmer av modifierad NCC, men filmer för båda B-proven och A2-provet framställdes som kunde användas för kontaktvinkelmätningar.

Rena NCC-filmer, filmer av prov 02 och modifierad NCC-filmer, alla innehållandes glycerol, framställdes i ett försök att öka filmernas flexibilitet och på så sätt minska risken för att spänningar uppstår mellan kristallerna. Filmer med glycerol lyckades framställas för prov med ren NCC, prov 02 samt prov A2. Resultatet av kontaktvinkelmätningar, där en vattendroppe placeras på filmer utav NCC och NCC modifierad i DMSO, presenteras i tabell 3.

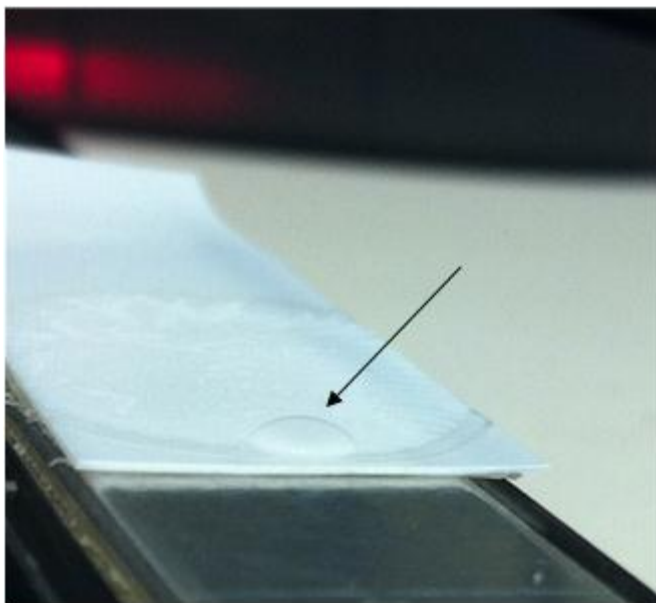
Tabell 3. Resultat från kontaktvinkelmätning med vatten på filmer.

Prov	Tid i sekunder	Kontaktvinkel i grader (medel)
NCC (ren)	1	28
NCC + glycerol	1	35
O2 +glycerol	0,1*	27
A2	1	46
A2 + glycerol	1	41
B1	1	68
B2	1	60

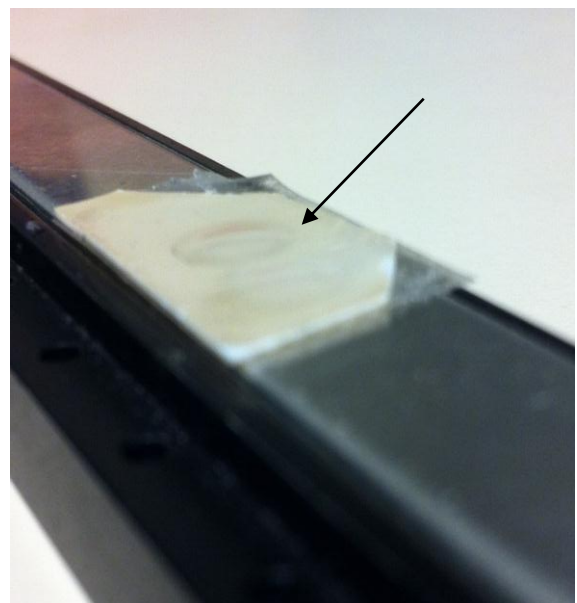
*mätning under längre tid var inte möjligt för prov O2, då vattendroppen absorberades till provet.

Provet med ren NCC absorberade vattendroppen snabbare än provet med ren NCC med glycerol. Även prov O2 med glycerol absorberade vattendroppen snabbt. En ökning av kontaktvinkeln syns för modifierade prov jämfört med 0-provet och provet med ren NCC, i högre grad för B-proven. Tillsatsen av glycerol gav en ökning av kontaktvinkeln för ren NCC, men motsatt effekt för prov A2.

Figur 19a visar en kontaktvinkelmätning. Bilden visar hur det såg ut då en vattendroppe lagt sig på ytan av filmen från prov B1. Bilden är tagen efter mätningen, observera att droppen inte har absorberats av filmen. Jämför denna med figur 19b som visar kontaktvinkelmätning av prov O2 där vattendroppen fullständigt absorberats av provet.



Figur 19a. Prov B1 efter kontaktvinkelmätning Pilen visar en droppe vatten, observera att droppen inte har absorberats av provet.



Figur 19b. Prov O2, efter kontaktvinkelmätning. Pilen visar en vattendroppe som blivit absorberad av provet.

6. Diskussion

I följande avsnitt behandlas framställningen och modifieringen av NCC samt verifiering av dessa. Framtagna resultat diskuteras och projektets genomförande utvärderas. Aspekter av framställningen och modifieringen som hade varit intressant att undersöka men inte hunnits med i detta projekt, presenteras närmare.

6.1. NCC tillverkning

I tillverkningen av NCC gjordes ett antal förändringar från utgångsreceptet, Kloser m.fl. (19). Vissa steg utelämnades och andra lades till, allt för att effektivisera tillverkningsprocessen.

I ett av de inledande stegen sker en syrahydrolys. Då en förlängning av tiden eller ökning av temperaturen skulle innebära att även de kristallina regionerna bröts ner varierades inte dessa parametrar. Hydrolysen avslutades genom att lösningen späddes med destillerat vatten. Det ansågs fördelaktigt att minimera mängden vatten som tillsattes då detta måste avlägsnas i ett senare tidskrävande steg. En spädning med totalt 3-4 l ansågs därför räcka för att avbryta reaktionen. Syrakoncentrationen efter spädningen var dock för hög för dialysmembranen och behövde därför minskas ytterligare. Centrifugering av lösningen var ett effektivt sätt att sänka koncentrationen syra utan en stor ökning av vattenmängd. För att påskynda dialysen användes dessutom flera mindre membran i syfte att ge en större kontaktyta. Dialysvattnet byttes ofta, 3-4 gånger per dag under de första två dyggen, av samma anledning som ovan. För att ytterligare påskynda dialysen skakades och vändes membranen i samband med byte av dialysvatten.

Efter dialysprocessen sonikerades lösningen för att sönderdela större aggregat. Detta är ett sätt att minska förluster av NCC, då större NCC-aggregat kan fastna under efterföljande filtrering. I syfte att effektivisera avdrivningen av vatten efter dialysen prövades centrifugering. Detta fungerade bra då halten NCC är låg, men i takt med att koncentrationen NCC ökar försvåras processen att avlägsna vatten utan att en stor mängd NCC går förlorad.

Verifiering av NCC framställningen gjordes med AFM, se figur 9. Kristallerna i figur 9 har en storlek på ca 10×200 nm, vilket överensstämmer med storleken på NCC. Då ett utbyte på 62 % erhöles, se bilaga 2, kan det fastställas att metoden för framställning av NCC är rimlig då vissa förluster är oundvikliga.

6.2. Modifiering av NCC i aceton

Generellt sett, vid både modifieringsreaktionen i aceton och i DMSO, se avsnitt 4.2.1 och 4.2.2, finns det parametrar som visade sig vara avgörande för en lyckad modifiering. Dessa parametrar är temperatur, tid samt koncentration av så väl NaOH, NCC och epoxider.

En förlängd tid i ultraljudsbadet i första skedet när endast NCC finns i lösningen ledde till att NCC, vilken fastnar på så väl glasväggarna på reaktionskärn som på plastväggarna hos falkonrör, återgick till lösningen. I nästa skede i ultraljudsbadet, efter tillsatts av epoxider, ger en längre tid i badet epoxiderna en större chans att reagera med NCC. Här har även en hög koncentration av NaOH, NCC samt epoxider en avgörande roll. Ett överskott av NaOH och epoxider gör att en större del av NCC blir aktiverad och dessutom ökar sannolikheten att epoxider och NCC reagerar. I både reaktionen med

acetone och den med DMSO som lösningsmedel tillsattes epoxider med två molekvivalenters överskott med avseende på totalt antal hydroxylgrupper i glukosenheten. (7)

I reaktionen som utfördes i acetone var koncentrationen NaOH för låg, då hälften så stor mängd NaOH som NCC tillsattes, och därmed var även aktiveringsgraden låg. Den totala mängden NCC i reaktionskärlet var även den för låg för att uppnå en tillräckligt hög reaktionshastighet. Detta justerades till reaktionen med DMSO.

Modifieringsreaktionerna i acetone undersöktes med IR, se figur 11. Vid frekvensen 2960 cm^{-1} , som motsvarar C-H-bindningar, noterades att intensiteten i prov a, b och c är något högre än nollprovet. Denna skillnad är dock för liten i både b och c för att anta att utslaget visar att epoxiderna fäst in till ytan av NCC. En större skillnad märks mellan a och 0 vilket skulle kunna indikera att NCC till en viss grad substituerats med 1,2-epoxybutan. Att reaktionen kan ha gått bättre i a än i b och c beror troligtvis på att 1,2-epoxybutan till viss del är löslig i vatten och eftersom acetone är polärt löser sig 1,2-epoxybutan bättre än 1,2-epoxyoktan eller 1,2-epoxydodekan. Lyckad substitutionen kan dock inte verifieras på grund av bristande IR-resultat.

Det som begränsar reaktionseffektiviteten var framförallt temperaturen, då acetons kokpunkt är 56°C medan rekommenderad temperatur för modifiering av NCC ligger på 65°C (7). Acetons låga kokpunkt var den primära anledningen till att ett nytt lösningsmedel testades i en ny modifieringsreaktion, se avsnitt 4.2.2.

6.3. Modifiering av NCC i DMSO

Målet med modifieringen i DMSO var att öka substitutionsgraden i prov A samt att genomföra substitutionen för prov B. Parametrar som justerades från modifieringsreaktionen i acetone var, som nämnts tidigare, halten NCC och NaOH i reaktionskärlet, temperaturen höjdes och reaktionstiden förlängdes.

Då reaktionen utfördes observerades att NCC inte fastnade på väggar i reaktionskärlet. Temperaturen 65°C och koncentrationen NaOH gjorde att eventuella sulfatgrupper som inte avlägsnats under titreringen försvann. Detta konstaterades då reaktionslösningen blev gul under reaktionens gång, se figur 10, och det verifierades av ESCA-analysen, se tabell 2, då inget svavelinnehåll återfanns i något av proven. ESCA visade endast spår av natriumjoner i ett av proven, B1. Detta tyder på att dialysen efter modifieringen gått bra.

Vid undersökning av IR-spektrumet syns en tydlig förändring i kvoten mellan C-H-bindningar och O-H-bindningar, runt 2900 cm^{-1} respektive 3400 cm^{-1} , framför allt i prov B1 och prov 01, se figur 12. Att det skett en ökning av C-H-bindningar i B1 jämfört med 01-provet stämmer överens med det resultat som skulle uppvisats om 1,2-epoxybutan bundit till ytan av NCC.

Vid närmare analys av området för C-H-absorbans, figur 13, syns en starkare topp i båda B-proven vid frekvenserna $2980\text{--}2830\text{ cm}^{-1}$. Detta indikerar att det finns fler C-H-bindningar i B-proverna jämfört med i A- och 0-proverna. Detta är rimligt då alkankedjan i 1,2-epoxyoktan är dubbelt så lång som i 1,2-epoxybutan. Ytterligare en topp som finns i båda B-proverna men saknas i A- och 0-prover finns vid 2870 cm^{-1} , vilken Thielemans, W. et al. (22) har funnit vid inbindning av kolkedjor till stärkelses hydroxylgrupper och som antas motsvara $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar i närheten av etrar. Denna

absorptionstopp kan därför motsvara $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningarna i epoxiderna närmast eterbindningen mellan alkankedjor och cellulosapolymeren. Att denna topp inte återfinns i A-proverna kan bero på att substitutionsgraden i A-proverna är så pass låg att det inte ger något utslag i IR-analysen. Dock kräver denna slutsats fler undersökningar och analyser som inte gjordes i detta projekt.

Ytterligare en indikation på att modifiering skett kommer från toppen vid frekvensen 2960 cm^{-1} i figur 12. I samtliga A- och B-prover finns en absorptionstopp vid denna frekvens som inte återfinns i nollproven vilken kan svara mot en ny typ av C-H-bindning i dessa prover från alkankedjor i före detta 1,2-epoxybutan och 1,2-epoxyoktan.

Ett annat sätt att tolka de starkare topparna vid 2960 cm^{-1} och 2870 cm^{-1} hos B-proven, är att de svarar mot de specifika absorptionerna hos C-H-bindningar i metylgrupper. Då båda epoxiderna endast har en metylgrupp var indikerar detta att substitution har skett i högre grad för B-proven.

Ovanstående observationer pekar sammanfattningsvis på att modifieringsreaktionen i DMSO har lett till en ny typ av C-H-bindning i samtliga A- och B-prover vilket stämmer överens med att epoxiderna substituerats till ytan på NCC. Underlaget för denna slutsats är extra tydligt i B-proverna där vi ser en ökning av C-H-bindningar och indikationer på $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar nära etrar. Särskilt i B1 ser vi att halten C-H-bindningar ökat i förhållande till C-O-bindningar, vilket stöds av ESCA resultaten, se tabell 1a och b, där en procentuell minskning av C-O-bindningar syns. I ESCA resultatet syns även att antal $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar ökat markant i B1 jämfört med O1.

En ökning av C-H-bindningar och $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar kan även uppkomma på grund av att icke-reagerade epoxider finns kvar i provlösningen. Med epoxidernas höga reaktivitet i åtanke, samt reningsstegen efter avslutad reaktion, är detta mindre troligt.

Vid genomförandet av modifieringsreaktionen observerades att vid byte av lösningsmedel, från DMSO till vatten, uppvisade B2 hydrofoba egenskaper. Under centrifugering separerades innehållet i falkonröret och en del av materialet lade sig i en fas ovanför vatten-DMSO lösningen, se figur 10. Detta tyder på att materialet blivit hydrofobt och har så pass starka hydrofoba interaktioner att det inte blandas med vatten-DMSO lösningen under centrifugeringen vilket stärker slutsatsen att en substitution av 1,2-epoxyoktan till ytan av NCC har genomförts.

Vidare undersöktes samtliga prover med AFM i syfte att undersöka hur modifieringen av ytstrukturen påverkar hur NCC-kristallerna förhåller sig till varandra. Resultatet från analysen visar att samtliga prover, se figur 14, 15 och 16, innehöll aggregat som inte återfanns i ren NCC, se figur 9. Prov B1, figur 15, visade enbart större aggregat och inga enskilda NCC kristaller. Även B2 innehöll stora aggregat och få enskilda kristaller, se figur 16b.

Modifierad NCC dispergerade sämre i vatten vilket styrks av närvaron av aggregat som indikerar att krafterna mellan NCC-kristallerna förändrats till följd av att ytstrukturen modifierats. Närvaron av aggregat kan förklaras av att de antingen bildades under tiden från det att proverna sonikerades tills det att de torkade; eller så interagerade aggregaten så pass starkt att de inte dispergerade under sonikeringen. Båda förklaringarna tyder på att modifieringarna lyckats och att ytan ger upphov till starka hydrofoba krafter och att NCC därför inte dispergerar i en hydrofil miljö.

För att utesluta att de iakttagna förändringarna beror på att NCC-kristallerna brutits ned eller förstörts under modifieringsreaktionen studerades storleken på kristallerna, se figur 14a. Längden uppmättes till 150-200 nm och höjden 7-10 nm. Denna storlek stämmer bra överrens med storleken på icke-modifierad NCC, se figur 9. Detta tyder på att modifieringsreaktionen inte har brutit ner NCC-kristallerna under reaktionen, utan att förändringen i interaktioner mellan NCC beror på att ytan substituerats med 1,2-epoxybutan och 1,2-epoxyoktan.

Ytterligare en indikation på att modifieringarna lyckats är aggregatens storlek. Enskilda NCC-kristaller har en höjd på 12 nm eller mindre och det stora aggregatet i figur 16a har en uppmätt höjd på 384 nm, vilket är betydligt högre. Ytterligare en indikation på att aggregatet är stort är att z-skalan i figur 16 är inställd på 400 nm, jämfört med ren NCC då z-skalan är inställd på 50 nm. Mängden NCC-kristaller som krävs för att uppnå denna storlek på aggregat tyder på en stark attraktionskraft mellan kristallerna.

Vid närmare undersökningar av aggregatet i figur 16b syns indikationer på att NCC ligger i ordnade strukturer. Substitutionen sker på den primära hydroxylgruppen i glukosenheten, vilken sitter grenad ut från NCC-kristallerna. Om NCC illustreras som ett rätblock antas substitutionen ske på rätblockets motstående långsidor. Om modifieringen lyckats borde dessa sidor attraheras av varandra i polära lösningsmedel och NCC packas strukturerat till aggregat i tydliga mönster. I både figur 15b och 16b urskiljs mönster av detta slag.

Då det inte fanns några enskilda kristaller i B1 och i B2 gick inte storleken att mäta men det är tydligt från AFM-bilderna att aggregaten är uppbyggda av kristaller och att de inte blivit förstörda under reaktionen. Att A-proverna inte ger upphov till lika tydliga aggregat som B-proverna överensstämmer med längden på epoxidernas alkankedjor. NCC substituerad med 1,2-epoxybutan borde inte ge upphov till lika starka hydrofoba krafter som NCC substituerad med 1,2-epoxyoktan.

Undersökningen visar med andra ord att interaktionen mellan NCC förändras i samtliga A- och B-prov. Krafterna mellan aggregaten har förstärkts så pass mycket att sonikering inte längre kan dispergera bildade aggregat i hydrofil miljö. Detta tyder på att det är hydrofoba krafter som verkar mellan NCC kristallerna i samtliga A- och B-prov, vilket överensstämmer med att substitution av 1,2-epoxybutan respektive 1,2-epoxyoktan har substituerats till ytan av NCC.

Att ESCA-analysen, se tabell 1a och b, inte visade någon ökning av $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar, annat än för prov B1, kan bero på att ESCA undersöker en väldigt liten yta av provet och att ingen modifierad NCC fanns på just denna yta. Proverna består troligtvis inte endast av modifierad NCC utan även icke-modifierad NCC som blivit kvar trots reningssteg. Därmed finns det en möjlighet att den icke-modifierad NCC skapade en jämn film över ytan, medan modifierad NCC återfanns som klumpar i filmen. Aggregation av modifierad NCC är något som de tidigare AFM-analyserna påvisat vilket kan vara ett argument för att ESCA-analysen undersökt ett område med icke-modifierad NCC och därför inte visade någon ökning av $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -bindningar.

Vid kontaktvinkelmätning på modifierad och icke-modifierad NCC användes ett kort mätintervall, på grund av att det var endast under detta intervall som ett stabilt värde på vinkeln kunde erhållas.

Förklaring till detta kan vara att filmerna hydrerades och proverna absorberades, därför är mätningarna inte tillförlitliga under en längre tid.

Prov 02 absorberade vattendroppen extremt snabbt, varav det väldigt korta tidsintervallet. Proven bestående av ren NCC, NCC med glycerol och prov 02 absorberade vattendroppen betydligt snabbare än de modifierade proverna. Även om denna snabba absorption tyder på att mätningen inte är tillförlitlig indikerar det att materialet är hydrofilt.

Det syns i tabell 3 att kontaktvinklarna för 02, ren NCC och NCC med glycerol är lägre än för samtliga mätningar med modifierad NCC. Detta tyder på att de modifierade proverna blivit mer hydrofoba, vilket stödjer att den framtagna modifieringsmetoden inte förändrar egenskaper hos NCC annat än genom reaktion med epoxiderna.

Resultat efter mätningen på prov A2 är osäkert då filmen var tunn och det är troligt att droppen gått igenom och mätt på det hydrofoba underlaget. Detta kan förklara att vinkeln var högre än för prov A2 med glycerol. Vid mätning av B1 observerades att droppen inte absorberades av provet, se figur 19. Detta tyder på att mätningen för B1 är tillförlitlig.

Då kontaktvinkeln för de modifierade proverna inte överstiger 90°, kan materialet inte klassas som hydrofob. Dock kan vi se en ökning av kontaktvinkeln mellan modifierat och icke-modifierat prov vilket indikerar att ett mer hydrofob material skapats. Båda B-proven visar på en större ökning av kontaktvinkeln än A-provet, vilket tyder på att B-proven har modifierats med mer hydrofoba grupper än A-proven. Detta överensstämmer med övriga resultat från IR, ESCA och AFM.

6.4. Vidare studier

Ett nästa steg i denna undersökning vore att skapa filmer av modifierad NCC, där permeabiliteten kan mätas. Permeabilitetsmätning för icke-modifierad NCC har genomförts, se bilaga 5. Mätningar på modifierad NCC behövs dock för att kunna avgöra om modifieringen ger en förbättrad frisättning.

I den framställda NCC-filmen användes glycerol som mjukgörare. Glycerol är förhållandevis polärt och borde inte växelverka väl med modifierad NCC. Fler tester med andra mjukgörare, till exempel trietylцитrat (3), vore önskvärt då trietylцитrat är betydligt mer hydrofob och bör interagera bättre med den modifierade filmen.

För att förbättra metoden hade det varit relevant att studera om en ökad reaktionstid, ytterligare höjning av temperaturen och ökad mängd epoxid höjer substitueringsgraden.

7. Slutsatser

I detta projekt genomfördes en lyckad framställning av NCC. En metod för att göra NCC mer hydrofob utarbetades, i vilken det skedde en reaktion mellan hydrofoba kolkedjor och icke-hydrofob NCC. Då både epoxider och NCC visade sig lösligt i DMSO användes detta som lösningsmedel. Själva reaktionen genomförs med fördel i ett ultraljudsbad eller liknande då NCC på så sätt tvingas vara dispergerad under en längre tid och möjliggör därmed reaktion mellan NCC och epoxider.

Referenser

1. *Chemistry and Applications of Nanocrystalline Cellulose*. **Peng, B L, et al.** 2011, The Canadian Journal of Chemical Engineering, Vols. 9999, ss. 1-16.
2. *The use of Nanocrystalline Cellulose for the Binding and Controlled Release of Drugs*. **Jackson, J K, et al.** Vancouver : International Journal of Nanomedicine, 2011, Vols. 2011:6, ss.321-330.
3. **Aulton, M E.** *The Design and Manufacture of Medicines*. 3:e upplagan. s.l. : Churchill Livingstone, 2009.
4. *Surface Grafting of Cellulose Nanocrystals with Poly(ethylene oxide) in Aqueous Media*. **Kloser, Elisabeth and Grey, Derek G.** 13450-6, Montreal : Langmuir, 2010, Vol. 17.
5. **Gad, S C.** *Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and Processes*. New Jersey : John Wiley & Sons inc., ss. 1192-1193, 2008.
6. **Wen, H and Park, K.** *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery*. Hoboken New Jersey : John Wiley & Sons Inc., 2010.
7. **Hasani, M.** *Chemical Modification of Cellulose. New Possibilities of Some Classical Routes*. Göteborg : Chalmers Universitet, 2010.
8. *Cellulose Nanomaterials Review: Structure, Properties and Nanocomposites*. **Moon, R J, et al.** s.l. : Chemical Society Reviews, 2011, Chemical Society Reviews, Vols. 40, nr. 7, ss. 3941-3994.
9. **Atkins, P and Jones, L.** *Chemical Principles, The Quest for Insight, 3:e upplagan*. New York : W.H.Freeman and Company, 2005.
10. **Eaton, P and West, P.** *Atomic Force Microscopy*. New York : Oxford University Press Inc., s. 151, 2011.
11. *Atomic Force Microscopy*. **Rugar, D and Hansma, P.** 1990, Physics Today.
12. **Smart, L and Moore, E.** *Solid State Chemistry*. s.l. : Taylor & Francis Group LLC, 2005.
13. **Magonov, S N and Whangbo, M-H.** *Surface Analysis with STM and AFM: Experimental and Theoretical Aspects of Image Analysis*. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH, 1996.
14. **Istone, W K.** *Polymer Surfaces, from Physics to Technology*, ss. 235-268. New York : John Wiley & Sons inc, 1995.
15. **Clayden, et al.** *Organic Chemistry*. New York : Oxford University Press, 2001.
16. **Lambert, J, et al.** *Organic Structural Spectroscopy*. Upper Saddle River, New Jersey : Prentice-Hall, Inc., 1998. ss. 203-220.
17. **Holmberg, K, et al.** *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd, 2007. ss. 399-401.

18. *Characterization of Colon-Specific Azo Polymers: A study of the Swelling Properties and the Permeability of Isolated Polymer Films.* **Van den Mooter, G, Samyn, C and Kinget, R.** Leuven : International journal of pharmaceutics, 1994, Vol. 111.
19. *Surface Grafting of Cellulose Nanocrystals with Poly(ethylene oxide) in Aqueous Media.* **Kloser, E and Grey, D G.** 13450-6, Montreal : Langmuir, 2010, Vol. 17.
20. *Cationic Surface Functionalization of Cellulose Nanocrystals.* **Hasani, M, et al.** 4, Göteborg : The Royal Society of Chemistry, 2008.
21. **Hasani, M and Westman, G.** *Cationization of Cellulose Nanocrystals through Introduction of Beatine Esters.* Göteborg : s.n.
22. *Starch Nanocrystals with Large Chain Surface Modifications.* **Thielemans, W, Belgacem, M N and Dufresne, A.** 22, Saint Martin d'Hères C'edex : Langmuir, 2006, ss. 4804-4810.
23. **Amiji, M and Sandmann, B.** *Applied Physical Pharmacy.* USA : The McGraw-Hill Companies, Inc, 2003.

Bilaga 1: Beräknad mängd epoxid och NaOH

Mängd epoxid

Mängden epoxid utgår ifrån mängden tillsatt NCC. Då NCC adderas som vattenlösning, beräknas den faktiska massan ren NCC genom formeln nedan.

$$[\text{masshalt NCC}] \cdot [\text{massan för volymen NCC}] = m_{NCC}$$

För att erhålla substansmängden används molmassan för en glukosenhet.

$$n_{NCC} = \frac{m_{NCC}}{M_{glukos}}$$

$$\text{där } M_{glukos} = 162 \text{ g/mol}$$

Genom att multiplicera substansmängden NCC först med antalet OH-grupper på varje glukosenhet, tre stycken och sedan dubbla den mängden, på grund av att två mol ekvivalenter överskott av epoxid används, fås substansmängden epoxid.

$$n_{NCC} \cdot 3 \cdot 2 = n_{epoxid}$$

Volymen epoxid fås sedan genom:

$$V_{epoxid} = \frac{n_{epoxid} \cdot M_{epoxid}}{\rho_{epoxid}}$$

Där densiteten och molmassan varierar för de tre olika epoxiderna.

$$\rho_{1,2\text{-epoxybutan}} = 0,837 \text{ g/ml}$$

$$M_{1,2\text{-epoxybutan}} = 72,1 \text{ g/mol}$$

$$\rho_{1,2\text{-epoxyoktan}} = 0,831 \text{ g/ml}$$

$$M_{1,2\text{-epoxyoktan}} = 128,2 \text{ g/mol}$$

$$\rho_{1,2\text{-epoxydodecan}} = 0,844 \text{ g/ml}$$

$$M_{1,2\text{-epoxydodecan}} = 184,3 \text{ g/mol}$$

Mängd NaOH till aktiveringen

Vid modifieringsreaktionerna med aceton som lösningsmedel användes hälften så stor mängd NaOH som NCC. Här användes även NaOH i lösning.

$$m_{NCC} \cdot \frac{1}{2} = m_{NaOH}$$

Då koncentrationen är känd kan volymen bas beräknas.

$$n_{\text{NaOH}} = \frac{m_{\text{NaOH}}}{M_{\text{NaOH}}}$$

där $M_{\text{NaOH}} = 40 \text{ g/mol}$

$$V_{\text{NaOH}} = \frac{n_{\text{NaOH}}}{c_{\text{NaOH}}}$$

Vid modifieringsreaktionerna med DMSO som lösningsmedel användes 0,8 gånger så lite NaOH som NCC, vilket överensstämmer med en molekvivalent överskott med avseende på OH-grupperna.

$$\frac{m_{\text{NaOH}}}{m_{\text{NCC}}} = 0,8$$

Bilaga 2: Beräkning av utbyte vid NCC-framställning

Utbytet av mängden tillsatt filterpapper till mängden genererad NCC beräknades genom att torka en bestämd volym framställd NCC-lösning i ugn och mäta vikten före och efter.

$$m_{\text{filterpapper}} = 40g$$

$$V_{\text{NCC-lösning}} = 1,5ml$$

$$m_{\text{NCC-lösning,innan}} = 1,43g$$

$$m_{\text{NCC,efter}} = 0,0154g$$

$$V_{\text{NCC-lösning,totalt}} = 2410ml$$

Densiteten för NCC beräknas.

$$\rho_{\text{NCC}} = \frac{m_{\text{NCC,efter}}}{V_{\text{NCC-lösning}}} = 0,0103 \text{ g/ml}$$

Därefter kan utbytet beräknas.

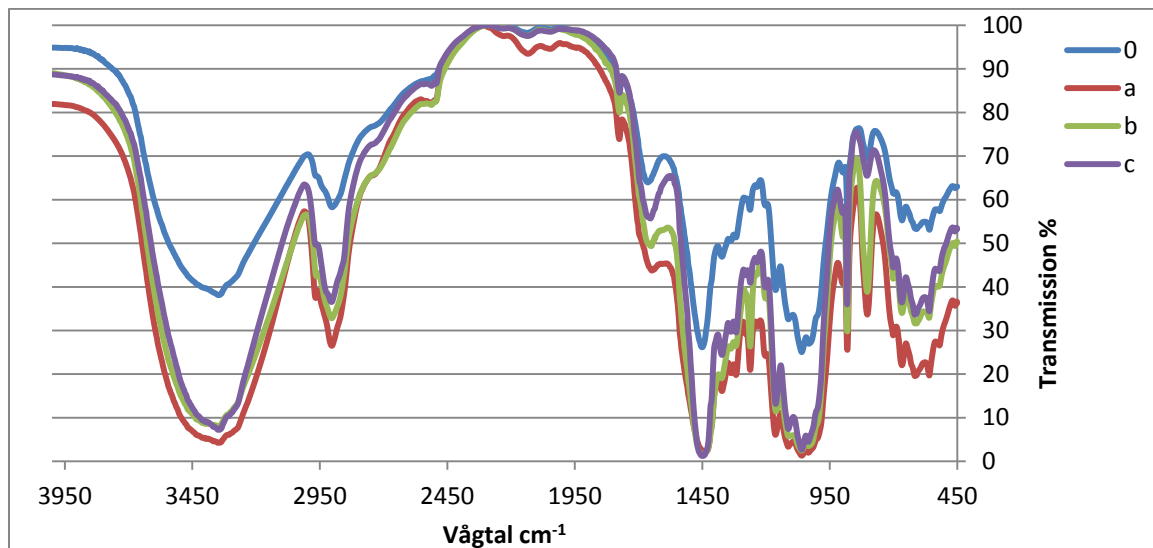
$$\rho_{\text{NCC}} \cdot V_{\text{NCC-lösning,totalt}} = 24,74$$

$$[\text{utbytet}] = \frac{24,74}{m_{\text{filterpaper}}} = 0,62$$

Utbytet från cellulosa till NCC blev 62 %.

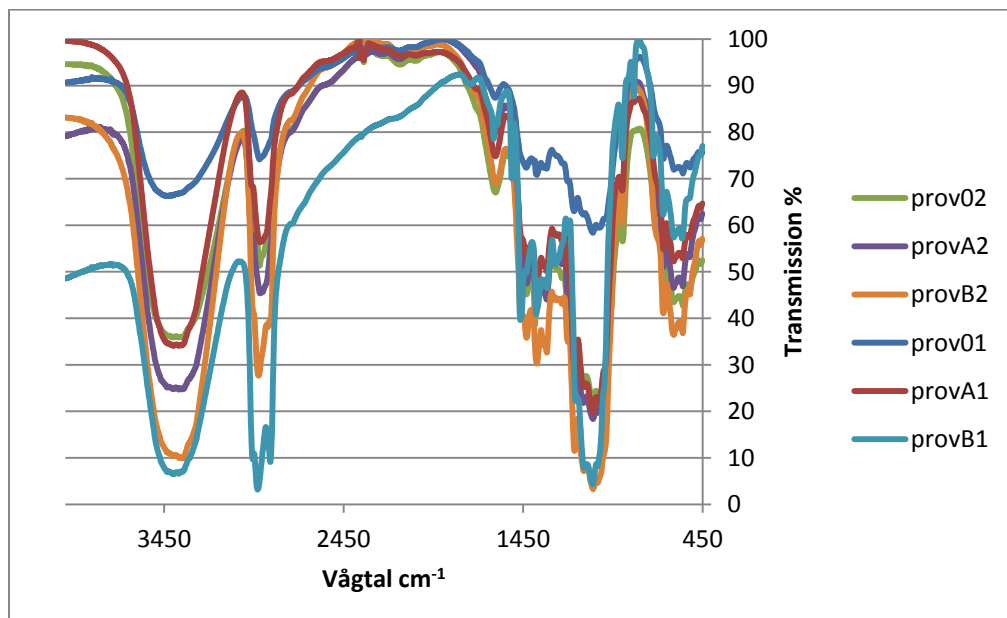
Bilaga 3: IR-spektrum för reaktion i Aceton och DMSO

Komplett IR-spektrum för modifieringsreaktion med aceton som lösningsmedel.



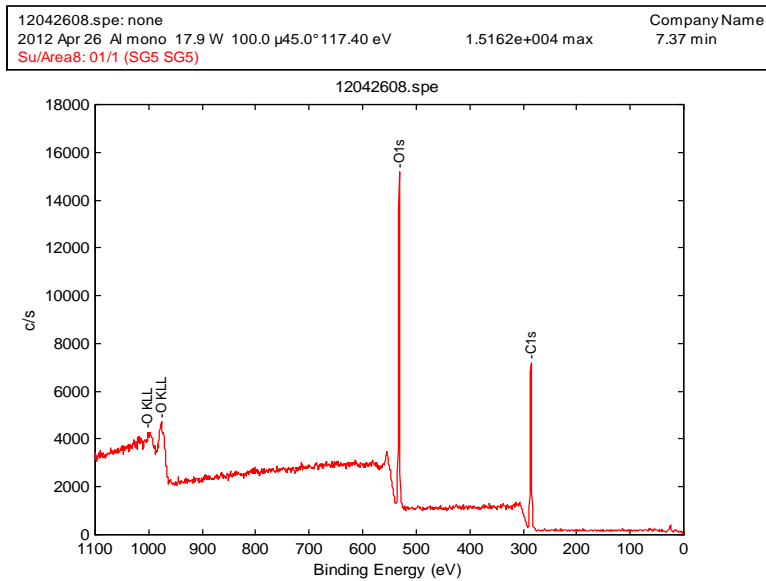
Figur 1. Komplett IR-spektrum för reaktion med aceton. Följande spektrum har normerats genom att samtliga transmissionsvärden har dividerats med högsta värdet i mätserien.

Komplett IR-spektrum för modifieringsreaktion med DMSO som lösningsmedel.

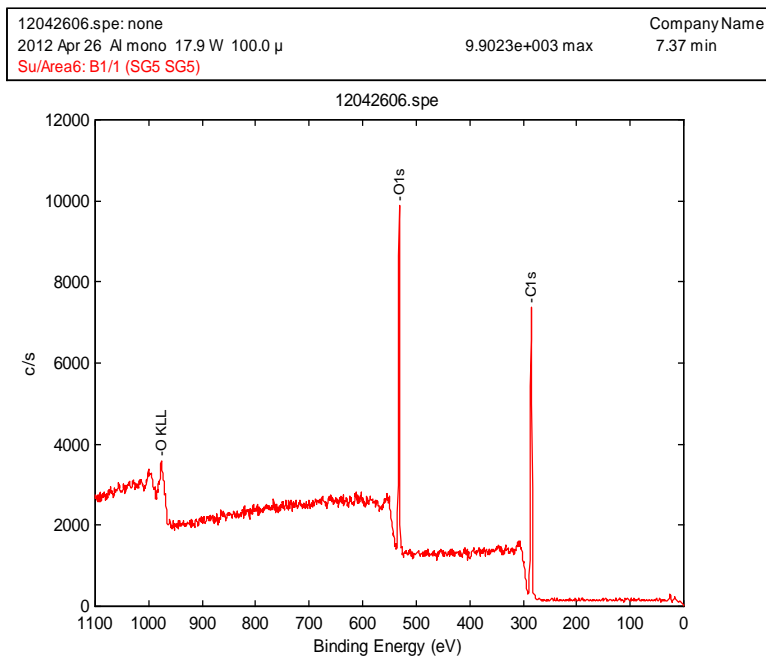


Figur 2. Komplett IR-spektrum för reaktion med DMSO. Följande spektrum har normerats genom att samtliga transmissionsvärden har dividerats med högsta värdet i mätserien.

Bilaga 4: ESCA resultat från modifieringsreaktioner i DMSO.

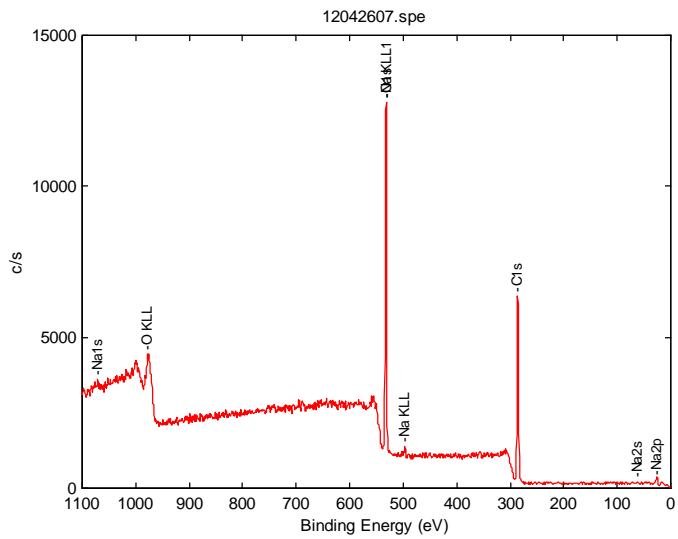


Figur 1. Översiktsspektrum för prov 01.



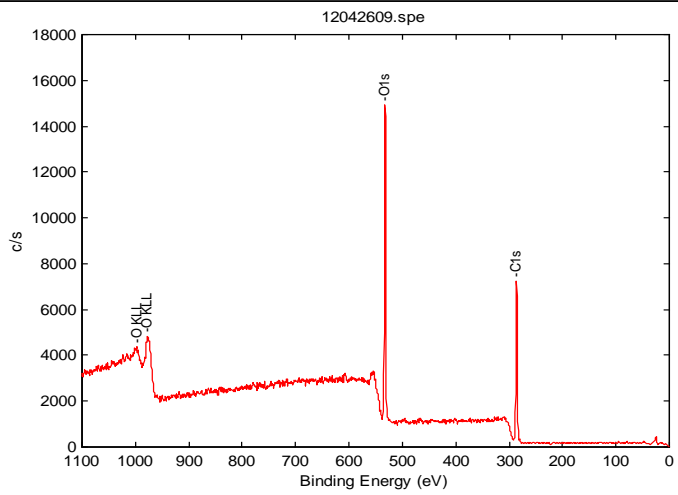
Figur 2. Översiktsspektrum för prov B1.

12042607.spe: none
2012 Apr 26 Al mono 17.9 W 100.0 μ 45.0°
Su/Area7: B2/1 (SG5 SG5)
1.2775e+004 max
Company Name
7.38 min



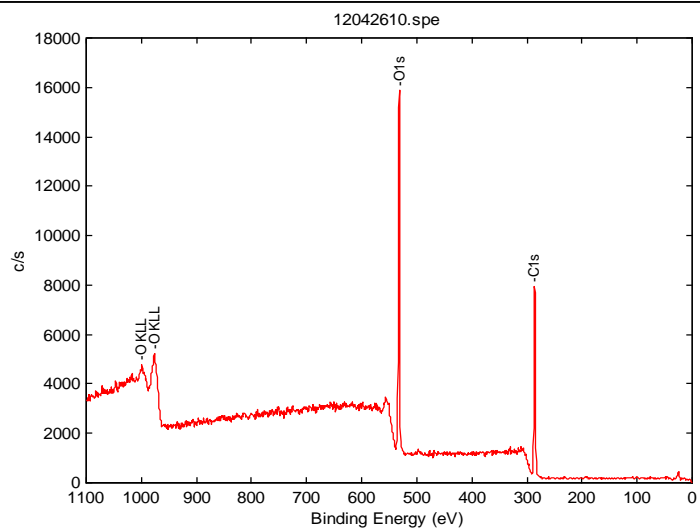
Figur 3. Översiktsspektrum för prov B2.

12042609.spe: none
2012 Apr 26 Al mono 17.9 W 100.0 μ 45.0°
Su/Area9: A1/1 (SG5 SG5)
1.4918e+004 max
Company Name
7.30 min



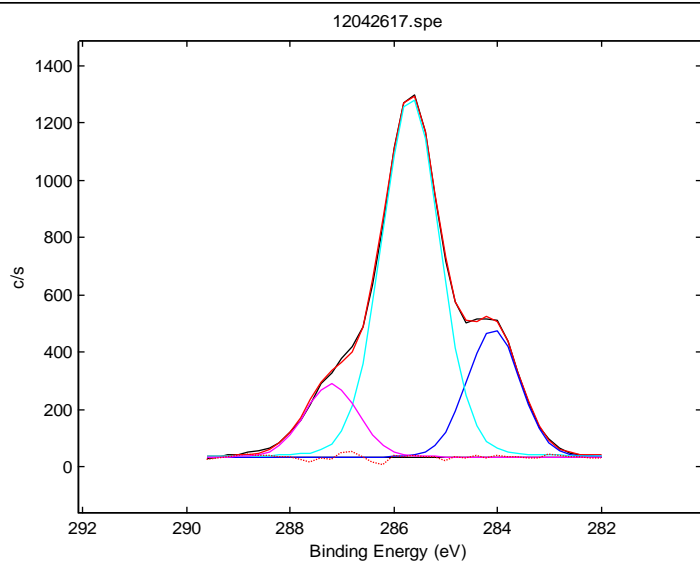
Figur 4. Översiktsspektrum för prov A1.

12042610.spe: none
2012 Apr 26 Al mono 17.9 W 100.0 μ 45.0° 117.40 eV 1.5865e+004 max 7.29 min
Su/Area10: A2/1 (SG5 SG5) Company Name



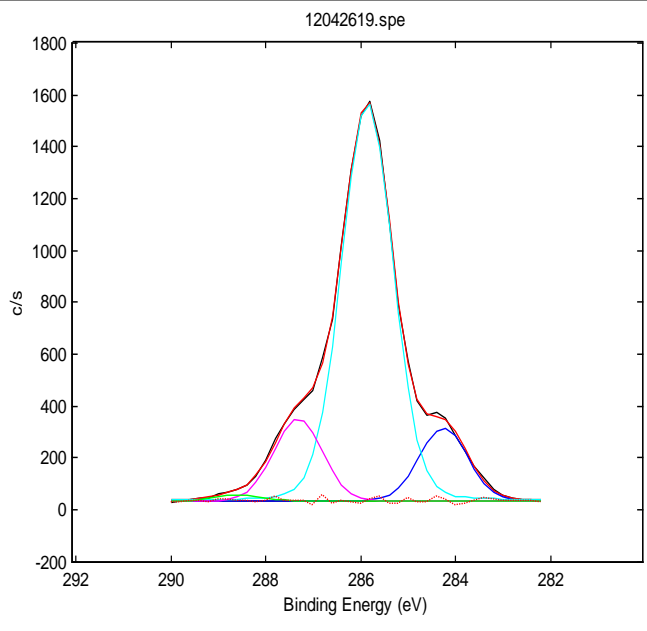
Figur 5. Översikts spektrum för prov A2.

12042617.spe: none
2012 Apr 26 Al mono 17.9 W 100.0 μ 45.0° 1.2966e+003 max 4.91 min
C1s/Area7: B2/1 Company Name



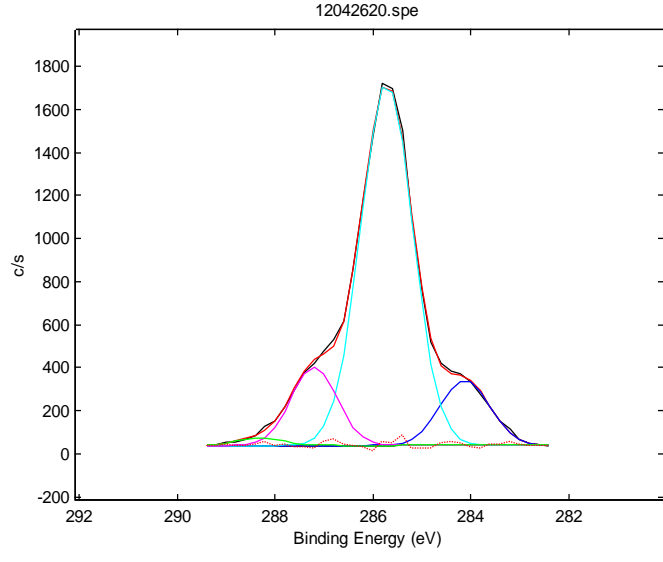
Figur 6. Högupplöst spektrum för kol för prov B2.

12042619.spe: none
2012 Apr 26 Al mono 17.9 W 100.0 μ 45.0°
1.5747e+003 max
Company Name
3.64 min
C1s/Area9: A1/1



Figur 7. Högupplöst spektrum för kol för prov A1.

12042620.spe: none
2012 Apr 26 Al mono 17.9 W 100.0 μ
1.7202e+003 max
Company Name
3.64 min
C1s/Area10: A2/1



Figur 8. Högupplöst spektrum för kol för prov A2.

Tabell för högupplösta Spektrum.

Tabell 1. Sammanställning för prov B2 högupplösta spektrum.

	Band	Pos	PosSep	FWHM	Height	%Gauss	%Area
B2	1	284.07	0.00	1.19	448	95	20.98
	2	285.67	1.60	1.32	1258	90	66.64
	3	287.20	3.12	1.21	255	90	12.38

Tabell 2. Sammanställning för prov A1 högupplösta spektrum.

	Band	Pos	PosSep	FWHM	Height	%Gauss	%Area
A1	1	284.25	0.00	1.19	282	98	12.21
	2	285.86	1.61	1.26	1539	90	73.20
	3	287.32	3.07	1.21	316	100	13.71
	4	288.58	4.33	1.11	22	100	0.89

Tabell 3. Sammanställning för prov A2 högupplösta spektrum.

	Band	Pos	PosSep	FWHM	Height	%Gauss	%Area
A2	1	284.11	0.00	1.19	302	100	12.41
	2	285.72	1.60	1.25	1682	100	72.46
	3	287.20	3.08	1.10	364	100	13.84
	4	288.30	4.18	1.11	34	100	1.28

Tabell 4. Sammanställning för prov O1 högupplösta spektrum.

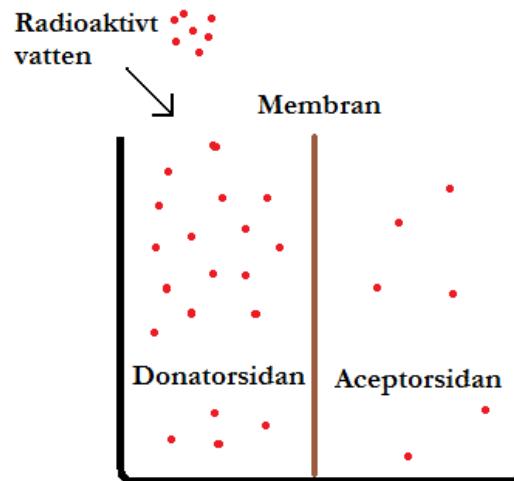
	Band	Pos	PosSep	FWHM	Height	%Gauss	%Area
O1	1	284.11	0.00	1.19	436	90	19.73
	2	285.68	1.57	1.21	1467	99	64.36
	3	287.10	3.00	1.21	337	100	14.74
	4	288.23	4.12	1.11	28	92	1.17

Tabell 5. Sammanställning för prov B1 högupplösta spektrum.

	Band	Pos	PosSep	FWHM	Height	%Gauss	%Area
B1	1	283.99	0.00	1.12	1539	96	55.65
	2	285.51	1.52	1.15	1058	96	39.68
	3	286.99	3.00	1.21	122	100	4.67

Bilaga 5: Permeabilitet

Permeabilitet kan mätas i en diffusionscell. I diffusionscellen tillsätts radioaktivt vatten till ena sidan om membranet, donatorsidan, se figur 1. Sedan mäts halten radioaktivt vatten som diffunderat igenom till andra sidan av membranet, acceptorsidan.



Figur 2. En schematisk bild av en diffusionscell.

Genom att mäta diffusionen över ett membran kan permeabiliteten beräknas. Diffusionshastigheten genom ett membran kan uttryckas av Ficks första lag, ekv.1. Där förändringen i massa över tiden, dM/dt , är diffusionshastigheten.

$$dM/dt = -DS(dC/dx) \quad (1)$$

Där D är diffusionskoefficienten, S är ytan över vilket diffusion sker och dC/dx är koncentrationsgradienten. Vid antagandet att koncentrationsfallet är linjärt kan koncentrationsgradienten uttryckas enligt ekv. 2.

$$-dC/dx = (C_{m0} - C_{mh})/h \quad (2)$$

C_{m0} och C_{mh} representerar koncentrationen vid membranets yta vid $x = 0$ och $x = h$, där h står för membranets tjocklek. För att härleda parametrarna C_{m0} och C_{mh} till donator- och acceptorsidorna införs partitioskoefficient, K , se ekv.3.

$$K = C_{m0}/C_d = C_{mh}/C_a \quad (3)$$

Där C_a och C_d är koncentrationen i lösningen på respektive sida, acceptor och donator. Mängden substans som diffunderar är, jämfört med volymen på donator och acceptorsidan, liten. Koncentrationerna på de olika sidorna definieras därför enligt ekv. 4 och 5.

$$C_a = (M_a - M)/V_a \quad (4)$$

$$C_d = (M_d - M)/V_d \quad (5)$$

Där M_a och M_d är halten diffusionssubstans vid respektive sida vid tiden $t = 0$, V_a och V_d är volmen av de olika sidorna och M är masskillanden. Insättning av ekv. 2,3,4 och 5 i ekv. 1 ger ekv.6.

$$dM/dt = \frac{DKS}{h} \left(\frac{M_d - M}{V_d} - \frac{M_a - M}{V_a} \right) \quad (6)$$

Integration av ekv. 6 samt insättning av att $V_a = V_d = V$ och $M_a = 0$ fås ekv. 7.

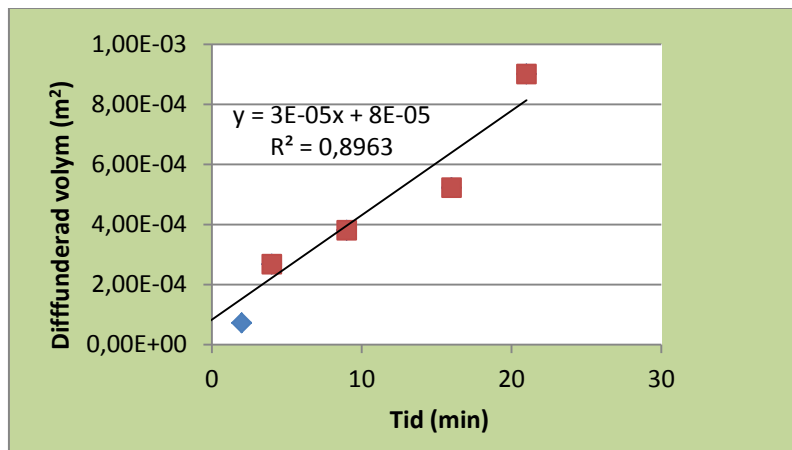
$$\frac{2DKS}{hV} t = -\ln(M_d - 2M)/M_d \quad (7)$$

Då M_d/V är koncentrationen i lösningen i donator sidan vid tiden $t = 0$ och M/V är koncentrationen i acceptorsidan omvandlas ekv. 7, se ekv. 8. I ekv. 8 införs även att $P = DK/h$, där P är permeabilitetskoefficient.

$$\frac{2PS}{V} t = -\ln \frac{C_0 - 2C_a}{C_0} \quad (8)$$

Permeabilitetskoefficienten kan erhållas genom en graf av $-\ln[(C_0 - 2C_a)/C_0]$ mot tiden. (18)

Figur 2 visar en graf av $-\ln[(C_0 - 2C_a)/C_0]$ mot tiden för en film av NCC med glycerol (23 %). Permeabilitet blev $2,24 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$, vilket är ett rimligt värde för att cellulosamembran. (23) Det faktum att mätningen endast genomförs under ca 20 min, eftersom filmen sedan löstes upp av vattnet, visar på att ren NCC är olämpligt som membranmaterial i läkemedelsformuleringar. En annan orsak till osäkerhet i resultaten av permeabilitetsundersökningen är den tveksamma linjärregressionen, då $r^2 = 0,89$.



Figur 2. Linjärregression över permeabilitetsmätning på film av NCC.