



Masteroppgave

Masterstudium i farmasi

Vår 2024

Reformulering av Artisal NAF munnspray

Vyvian Thuy Thi Nguyen
MAFAR5900

Antall ord: 18212
Antall studiepoeng: 50p

Fakultet for helsevitenskap
OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY
STORBYUNIVERSITETET

Reformulering av Artisal NAF munnspray

Vyvian Thuy Thi Nguyen

Masterstudium i Farmasi

Masteroppgave 50 studiepoeng

Fakultet for helsevitenskap

Institutt for naturvitenskap helsefag

Intern veileder

Sanko Hoan Nguyen

Ekstern veileder

Reidun Ree (Serviceproduksjon)

Ørjan Leiknes Apeland (Ås produksjonslab)

OSLOMET

Ås produksjonslab 
PART OF CURIDA



Serviceproduksjon

Forord

Velkommen til min masteroppgave!

Som forfatter av denne oppgaven er det med stor glede jeg presenterer mine funn og refleksjoner som jeg har gjort frem til nå.

Jeg vil først og fremst takke min intern veileder Sanko Hoan Nguyen, og mine eksterne veiledere Reidun Ree fra Serviceproduksjon og Ørjan Leiknes Apeland fra Ås produksjonslab for deres uvurderlige veiledning, og støtte gjennom hele prosessen med å skrive denne oppgaven. Takk til Reidun og Line for deres vedvarende interesse, og deres engasjement og hjelp var til stor støtte. En spesiell takk til Ørjan og de andre hos Ås produksjonslab for deres bidrag med råvarer. Takk til Ahmed for å ha hjulpet meg med tekniske ting under laboratoriearbeidet. Takk for muligheten til å begynne på denne oppgaven, og for lån og bruk av utstyr. Videre ønsker jeg å takke mine venner for deres oppmuntring og støtte underveis. Selvfølgelig, en stor takk til min kjære familie og min trofaste katt som alltid har vært der for meg under skriveprosessen.

Prosesen med å skrive denne masteroppgaven har vært både spennende og lærerikt, men også utfordrende til tider. Jeg er takknemlig for den støtten og oppmuntringen jeg har fått fra dere rundt meg, noe som har bidratt til at jeg har klart å fullføre dette arbeidet.

Takk for at du tar deg tid til å lese denne oppgaven, og jeg håper du vil finne den interessant og informativ.

Abstract

Background: A prolonged state of dry mouth can have negative consequences for oral health. Saliva has a natural defense mechanism and reduced saliva production can create an environment where bacteria thrive, which increases the risk of caries and oral infections. Saliva substitutes are often used to relieve dry mouth. The purpose of this project is to investigate the dissolution time of the current polymer (NaCMC), as well as to assess the possibility of replacing it with an alternative that can speed up the production process. Furthermore, it was investigated how the addition of sodium fluoride affects the viscosity of the formulation.

Method: NaCMC, HPMC, MC, HEC, XG, NH, chitosan HCL, and C940 were tested for dissolution time. Flow time was measured using an Ubbelohde viscometer. The polymers with the highest viscosity at low concentration and fastest dissolution time were selected further for formulation. The formulations were selected to be mixed with NaF. The viscosity was confirmed using a DV-E LV viscometer.

Results: The results indicated that the formulations containing NaCMC 0.9%, where the polymer solution was left overnight, had a higher viscosity than the formulations prepared within a day. Adding NaF to the formulation containing NaCMC, where the polymer solution was allowed to rest overnight, resulted in a slight reduction in viscosity, but remained within the specified range of 100-125 cP. Reduction in viscosity is a result of screening of electrostatic repulsion leading to reduced chain dimension and folding of polymer chains. This folding is caused by interactions between the hydrophobic groups on the polymer chains, which in turn can result in less formation of polymer networks and a coiled conformation. The formulations containing the polymer, XG, were found to have high viscosity at low concentration and a favorable dissolution time.

Conclusion: A possible substitute for NaCMC that can be used to speed up the production process is XG. The addition of NaF in the present formulation containing NaCMC had little effect on its viscosity. It is necessary to carry out further studies, including stability and other necessary assessments linked to the presence of NaF in the formulation.

Sammendrag

Bakgrunn: En langvarig tilstand av munntørrehet kan ha negative konsekvenser for munnhelsen. Spyttet har en naturlig forsvarsmekanisme og ved redusert spyttproduksjon kan det skape et miljø der bakteriene trives, noe som øker risikoen for karies og orale-infeksjoner. Det brukes ofte spyttsubstitutter for å lindre munntørrehet. Hensikten med denne oppgaven er å undersøke oppløsningstiden til den nåværende polymeren (NaCMC), samt å vurdere muligheten for å erstatte den med et alternativ som kan gjøre produksjonsprosessen kortere. Videre ble det undersøkt hvordan tilsetningen av natriumfluorid påvirker formuleringens viskositet.

Metode: NaCMC, HPMC, MC, HEC, XG, NH, kitosan HCL, og C940 ble undersøkt for oppløsningstid. Flytetiden ble målt ved bruk av Ubbelohde viskosimeter. Polymerene med høyest viskositet ved lav konsentrasjon og raskest oppløsningstid ble valgt videre for formulering. Formuleringene ble deretter selektert for å bli blandet med NaF. Viskositeten ble bekreftet ved bruk av DV-E LV viskosimeter.

Resultat: Resultatene indikerte at formuleringene som inneholder NaCMC 0,9%, der polymeroppløsning ligget overnatt, hadde en høyere viskositet enn formuleringene som ble fremstilt innen en dag. Ved tilsetning av NaF i formuleringen som inneholder NaCMC, der polymerløsningen ligget overnatt, førte til en liten reduksjon i viskositeten, men forble innenfor det spesifiserte området på 100-125 cP. Reduksjon i viskositeten er et resultat av skjerming av elektrostatiske frastøtning som fører til redusert kjededimensjon og sammenfolding av polymerkjeder. Denne sammenfolding er et resultat av interaksjoner mellom hydrofobe-gruppene på polymerkjedene, noe som igjen kan resultere til mindre dannelse av polymernetverk og en mer sammenpakket konformasjon. Formuleringene som inneholder polymeren, XG, viste seg å ha høy viskositet ved lav konsentrasjon, en gunstig oppløsningstid og nøytral pH.

Konklusjon: En mulig erstatning for NaCMC som kan benyttes for å fremskynde produksjonsprosessen er XG. Tilsetningen av NaF i den nåværende formuleringen som inneholder NaCMC hadde lite påvirkning på dens viskositet. Det er nødvendig å gjøre ytterligere studier, inkludert stabilitets og andre nødvendige vurderinger tilknyttet tilstedeværelsen av NaF i formuleringen.

Liste over forkortelser

C940 = Carbopol 940

cP = Centipose

cSt = Censitokes

CSN = tiocyanat

EPS = Extracellular polymer substance

Gy = Gray

HEC = Hydroksyetylcellulose

HA = Hydroksyapatitt

HPMC = Hydroksypropylmetylcellulose

LCST = lower critical solution temperature

mPas = millipascal

MFP = Monofluorfosfat

NaCMC = Natrium-karboksymetylcellulose

NH = Natriumhyaluronat

ROAG = Revised oral assessment guide

SDS = sodium-dodecylsulfate

SSRI = Serotoninsreopptakshemmer

SS = Sjögrens syndrome

S.mutans = Streptococcus mutans

SnF₂ = tinn(II)fluorid

XG = xantan gummi

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	III
Liste over forkortelser	IV
1. Innledning	1
1.1 Munntørighet.....	1
1.1.1 Årsaker til xerostomi	1
1.1.2 Prevalens.....	3
1.1.3 Spytts egenskaper og funksjoner.....	4
1.1.4 Kliniske manifestasjoner.....	5
1.1.5 Behandling av xerostomi	5
1.2 Artisal NAF munnspray.....	7
1.2.1 Hensikten med oppgaven.....	9
1.3 Polymerer og deres egenskaper i spyttsubstitutter	9
1.3.1 Hva er en polymer?.....	9
1.3.2 Oppløsning av polymerer.....	10
1.3.3 Reologiske egenskaper til spyttsubstitutter.....	12
1.3.4 Viskositet og viskositetsbestemmelse	13
1.3.4.1 Dynamisk og kinematisk viskositet	14
1.4 Polymer som undersøkes i denne oppgaven	15
1.4.1 Naturlige polymerer	16
1.4.2 Semi-syntetiske polymerer	19
1.4.3 Syntetisk polymer	23
1.5 Fluorid i preparater mot munntørighet.....	24
1.5.1 Hva er tannkaries?	24
1.5.2 Utvikling av tannkaries.....	24
1.5.3 Effekt av fluorid.....	24
1.5.5 Fluoridforbindelser	26
2. Materialer og metoder	27
2.1 Materialer.....	27
2.2 Metoder	28
2.2.1 Fremstilling av polymeroppløsning i rensset vann for å undersøke oppløsnings- og flytetiden.	28
2.2.1.1 Dispergering i 90° C vann.....	29
2.2.1.2 Dispergering i 22° C vann.....	29
2.2.2 Fremstilling av formuleringene som inneholder; NaCMC, XG, Kitosan HCL, NH og C940.....	30
2.2.2.1 Fremstillingsmetoden for formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL, NH og C940.....	30
2.2.3 Fremstilling av optimaliserte formuleringer som inneholder NaF (0,32%)	31
2.2.3.1 Fremstillingsmetoden for formulering som inneholder NaF (0,32%) og polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL og C940	32
2.2.3.2 Fremstillingsmetode for formulering som inneholder XG og NaCMC; overnatt og ikke-overnatt .	34
2.3 Bestemmelse av pH.....	37
2.4 Andre analyser.....	37
2.4.1 Organoleptisk analyse.....	37

2.4.2 Vurdering av spray-egenskap.....	37
2.5 Bestemmelse av flytetid ved hjelp av kapillærviskosimeter	38
.....	38
2.6 Bestemmelse av viskositet ved bruk av DV-E Brookfield viskosimeter	39
3. Resultater.....	40
3.1 Polymeroppløsning i rent destillert vann for å undersøke oppløsnings- og flytetiden.....	40
3.2 Resultat av formuleringene som inneholder; NaCMC, XG, Kitosan HCL, NH og C940	43
3.3 Resultat av optimaliserte formuleringer som inneholder NaF (0,32%).....	45
3.3.1 Resultat av undersøkelsen for formuleringene der polymeroppløsningen ligget overnatt og ikke-overnatt.....	52
3.4 Resultat av organoleptisk analyse og vurdering av spray-egenskap	60
4. Diskusjon	61
4.1 Valg av passende polymerer for bruk i spyttsubstitutter	61
4.2 Fremstilling av polymeroppløsninger i rensset vann.....	63
4.3 Formulering som inneholder polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL, NH og C940.....	64
4.3.1 Interaksjon med salter.....	64
4.3.2 Interaksjon med sorbitol og etanol.....	67
4.4 Tilsetning av NaF (0,32%) og dens effekt på flytetiden på formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL og C940.....	68
4.5 Tilsetningen av NaF (0,32%) og dens effekt på viskositeten til NaCMC (0,9%) (Ås produksjonslab) - og XG (0,25%) formuleringer	69
4.5.1 Viskositetsforskjell mellom NaCMC (fra laboratoriet på OsloMet) og NaCMC (fra Ås produksjonslab)	71
4.5.2 Viskositetsforskjell mellom formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt»	71
4.6 Valg av polymer basert på resultatene.....	72
4.7 Vurdering av bruksfrekvensen av formuleringene som inneholder NaF (0,32%)	72
4.8 Begrensninger ved denne studien	73
4.9 Veien videre	75
5. Konklusjon.....	75
6. Bidrag	76
7. Referanser.....	77
Vedlegg 1: Produktspesifikasjon for Artisal NAF munnspray	85
Vedlegg 2: Preparasjonsforskriften til Artisal NAF munnspray	86
Vedlegg 3: Analyse forskrift for Artisal NAF munnspray	87

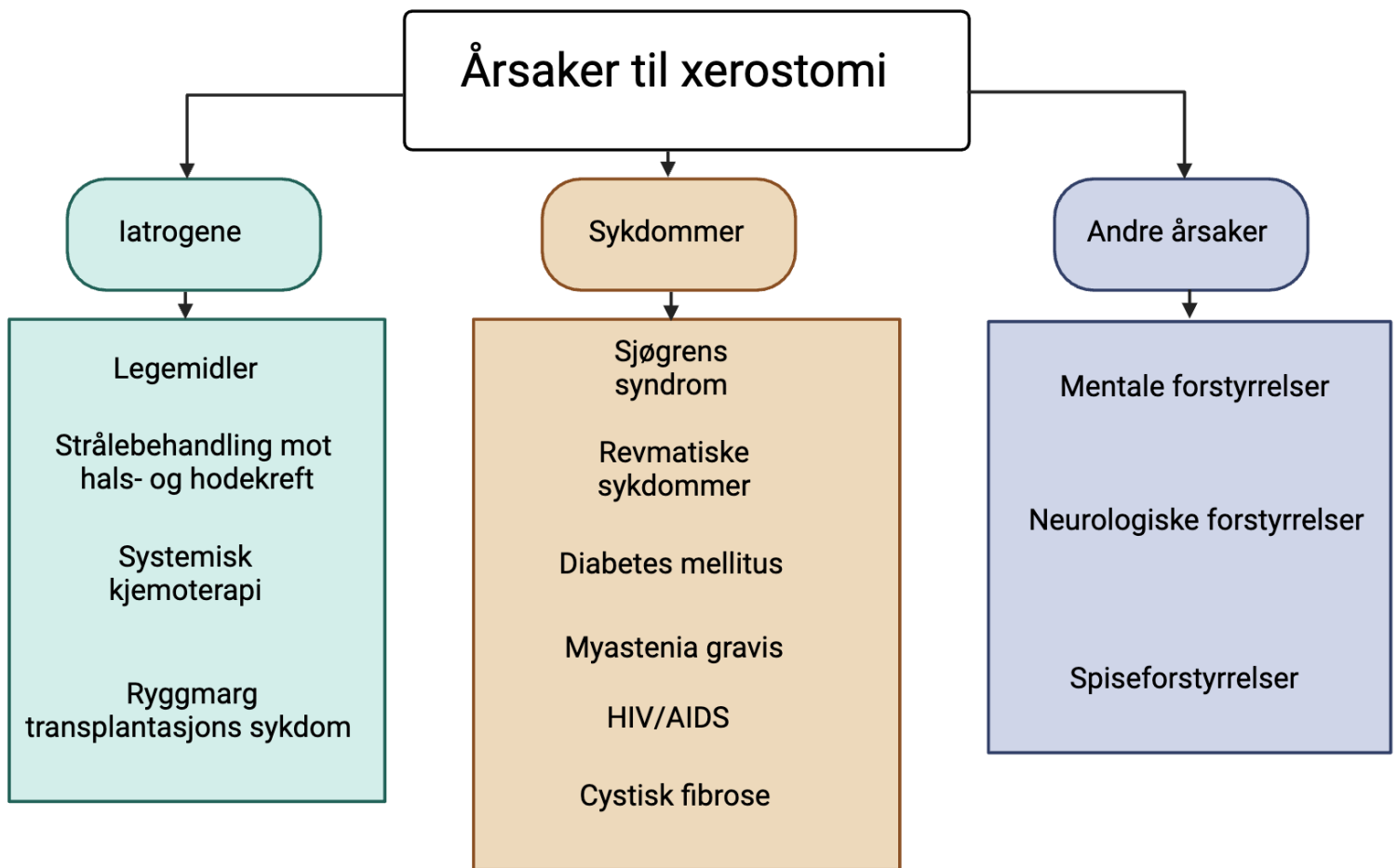
1. Innledning

1.1 Munntørrehet

Munntørrehet er en tilstand som beskriver tørrehet i munnen. Basert på patogenesen er den klassifisert som xerostomi som skyldes dysfunksjon i spyttkjertlene, og pseudo xerostomi, også kalt symptomatisk xerostomi, hvor pasienten har en subjektiv følelse av munntørrehet til tross for normal sekretorisk funksjon av spyttkjertlene (1). Individuer som opplever xerostomi, har ofte en målbar reduksjon i spyttsekresjonen. Denne tilstanden kalles hyposalivasjon. Xerostomi og hyposalivasjon blir ofte brukt om hverandre, siden de fleste pasienter som opplever xerostomi har en reduksjon i spyttproduksjonen (2), men disse begrepene bør ikke brukes om hverandre ettersom hyposalivasjon refererer utelukkende til reduksjon av spytt, mens xerostomi omfatter også den subjektive følelsen av munntørrehet (3). Pasienter med svært lav spyttsekresjon er ikke nødvendigvis ledsaget av xerostomi (4). Kronisk xerostomi har betydelig belastning på livskvaliteten til mange individer, og xerostomi sekundært til hyposalivasjon kan resulterer iblant annet tannkaries, orale soppinfeksjoner, smaksendringer, dårlig ånde og brennende munn (5). I denne oppgaven vil begrepene munntørrehet og xerostomi bli brukt om hverandre, da de ofte blir anvendt synonymt i litteraturen.

1.1.1 Årsaker til xerostomi

Etiologien kan tildeles inn i to brede kategorier; systemiske sykdommer og lokale forhold i spyttkjertlene sammen med idiopatiske årsaker, og mangel av spyttkjertler. Figur 1 viser til ulike årsaker som kan ledsages til xerostomi. For eksempel er det en korrelasjon mellom diabetes mellitus type 1 og risiko for munntørrehet (1, 3, 6). Sjögrens syndrom (SS) er en kronisk autoimmun sykdom som kjennetegnes ved lymfocytt infiltrasjon av spytt- og tårekjertler. Primær SS manifesterer seg som munntørrehet og tørre øyne, hvor betennelsen iblant annet spyttkjertlene fører til redusert spyttproduksjon og resulterer til tørrmunn (7, 8). Xerostomi kan manifestere seg også hos pasienter som er smittet med HIV, og samt pasientens alder og varigheten av HIV-infeksjonen bestemmer forekomsten av plagen. Kjønn og alder er faktorer som kan påvirke spyttkjerteltilstanden (9, 10). Naturlig aldring fører til reduksjon i amylase enzymer, og mucin-produksjon som resulterer til redusert kvalitet til spytt sammensetningen (1). Andre årsaker som mentale forstyrrelser og depresjon kan resultere til munntørrehet. Økt opplevelse av stress er forbundet med redusert ustimulert spyttstrømnings hastighet. Videre bruker mange pasienter som lider av depresjon ofte antidepressiva som er kjent for å kunne forårsake munntørrehet (11, 12).



Figur 1: Viser årsaker til xerostomi som er inndelt 3 kategorier; iatrogene, sykdommer og andre årsaker. Iatrogene årsaker kan være legemiddelbruk, strålebehandling og kjemoterapi. Sykdommer som Sjøgrens syndrom er assosiert med xerostomi. Andre årsaker som kan medføre xerostomi er blant annet spise-, neurologisk- og mentale forstyrrelser. Figuren er modifisert fra Reksten et al. (7)

Iatrogene faktorer som forårsaker xerostomi er blant annet legemiddelbruk og strålebehandling av nakke- og hode (13). Blant antidepressive medikamenter er trisykliske assosiert med høyere forekomst av munntørrehet enn selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI). I en studie av spyttstrømningshastighet i parotiskjertelen hadde pasienter behandlet ved trisykliske antidepressiva en reduksjon på 58 prosent i strømningshastighet, mens pasienter behandlet med SSRI hadde en reduksjon på 32 prosent, og begge gruppene ble sammenlignet med medikamentfrikontroll-gruppe (11).

Permanent munntørrehet er den viktigste langtidsbivirkning av strålebehandling, mens medikamentindusert spyttkjerteldysfunksjon er ofte reversibel. Det er velkjent at strålebehandling mot blant annet kreft i hode- og halsregionen gir orale komplikasjoner både på kort og lang sikt. Dette gjelder for hode- og nakkekreft pasienter som fikk strålebehandling over 60 Gy (gray) (14). En 60 prosent reduksjon i utskillelsen av spytt ble observert umiddelbart etter strålebehandlingen, men det ble observert at en reduksjon i stråledosen til mindre enn 26 Gy reduserer tegn på xerostomi uten å øke risikoen av behandlingssvikt (1). Xerostomi kan assosieres med vekttap hos kreftoverlevde pasienter. Underernæring hos kreftpasientene har stor påvirkning på behandlingen, livskvalitet, sykelighet og dødelighet, og det har blitt foreslått at effektiv behandling av symptomer på xerostomi kan bedre ernæringsstatusen til pasientene (15).

1.1.2 Prevalens

Det er verdt å bemerke seg at de fleste studiene som undersøkte prevalensen av munntørrehet ble utført på eldre befolkningsgrupper, og veldig få populasjonsstudier ble gjennomført på barn eller ungdom. I et populasjonsutvalg viser det seg at prevalensen av xerostomi var fem prosent i aldersgruppen 18-24 år, og 26 prosent i de som var 74 år eller eldre (9). Resultatene indikerer at aldring er en avgjørende faktor, og forekomsten av munntørrehet øker med økende alder. Sammen med det, medisinerer er en signifikant faktor for prevalensen i den normalbefolkningen (16). Xerostomi og polyfarmasi er sterkt positivt korrelert med det totale antall medikamenter pasienten bruker. Inntak av mer enn tre preparater daglig øker risikoen for xerostomi og hyposalivasjon vesentlig (7). Studier har vist forskjeller i prevalensen mellom kjønnene, der kvinner rapporterer en høyere statistisk forekomst av munntørrehet enn menn (10).

Det er signifikante forskjeller i spyttsekresjon mellom unge og eldre, både friske og medisinerende, mennesker. På den andre siden er det kjent at sammensetningen av spytt endrer seg etter alderen, med hensyn til elektrolyttkonsentrasjonen som blant annet natrium, kalium, og prolinrike proteiner, IgA, laktoferrin og lysozym (17). Det ble rapportert at både ustimulerte og stimulerede spyttstrømningshastighet var signifikant lavere hos eldre individer enn yngre, med forskjellen på 66 prosent i stimulert spyttproduksjon (18). Tatt i betraktning alle disse faktorene er problemet med spyttsekresjon hos eldre et faktum. Xerostomi hos eldre er vanligvis mer alvorlig på grunn av deres mindre regenerative evner (17).

1.1.3 Spyttets egenskaper og funksjoner

Mennesker produserer mellom 0,5 til 1,5 liter spytt daglig, og en ustimulert sekresjon av spytt varierer fra 0,25 til 0,35 ml/min, men ved stimulering, som for eksempel ved tygging, kan sekresjonen økes til 1,0 til 3,0 ml/min (19). Spytt har flere viktige roller som er avgjørende for å opprettholde sunt munnhelsen. Vann er hovedkomponenten i spytt, og utgjør 99 prosent av spyttvolumet. De andre komponentene, som omfatter resterende en prosent, inkluderer uorganiske salter av natrium, magnesium, kalium og kalsium og organiske forbindelser som kolesterol, urinsyre og proteiner (1). Med dette har spyttet flere viktige egenskaper som å fjerne partikler og matrester fra munnhulen, regulere pH-verdien i munnhulen, støtte mineraliseringen av tennene, akselerere sårheling, beskytte det orale mikrobiomet, og smøre og fukte slimhinnene i munnen. Effektiviteten av disse egenskapene er avhengig av utskillelsen fra spyttkjertlene. En reduksjon i spyttet vil påvirke negativt tyggeevne, svelging og smaksopfatning (20).

Både pH og viskositet til spyttet kan variere avhengig av ulike faktorer som for eksempel kjønn, alder og miljø. Spyttet har et pH-område som ligger på 6,2 til 7,6 (21). Kvinner har signifikante lavere pH-verdi i spyttet enn menn, og den gjennomsnittlige pH-verdien for ustimulert spyttstrømningshastighet hos kvinner er $6,79 \pm 0,31$ sammenlignet med en pH-verdi på $7,01 \pm 0,26$ for menn (22). En studie utført av Sethuraman G. et. Al undersøkte spyttsegenskaper som pH og viskositet hos kvinner og menn, og viste til en viskositet på 1,05 cP for menn og 1,29 cP for kvinner (23). Stress er en faktor som kan påvirke strømningshastigheten, pH-verdien og viskositeten til spyttet. Under stressende forhold har det blitt observert en økning i viskositeten av spyttet fra 1,05 til 1,30 cP for menn, og 1,29 til 1,5 cP for kvinner. Samtidig har pH-verdien i spyttet blitt observert å synke til rundt 6,5.

Naturlig spytt er en ikke-newtonsk væske som betyr at dens viskositet varierer avhengig av skjærhastigheten (3). Viskositeten til ustimulert spytt er mye høyere enn viskositet til stimulert spytt. Et reologisk kjennetegn ved spytt er viskoelastisiteten som viser indirekte oppførsel mellom en viskøs væske og et elastisk fast stoff. Under forholdene med små deformasjoner oppfører spyttet seg mer elastisk enn i situasjoner der deformasjonene er betydelige, for eksempel under taleprosessen. Spyttet er beskrevet å være en manifestasjon av kompleks struktur snarere enn en svak gel (24, 25).

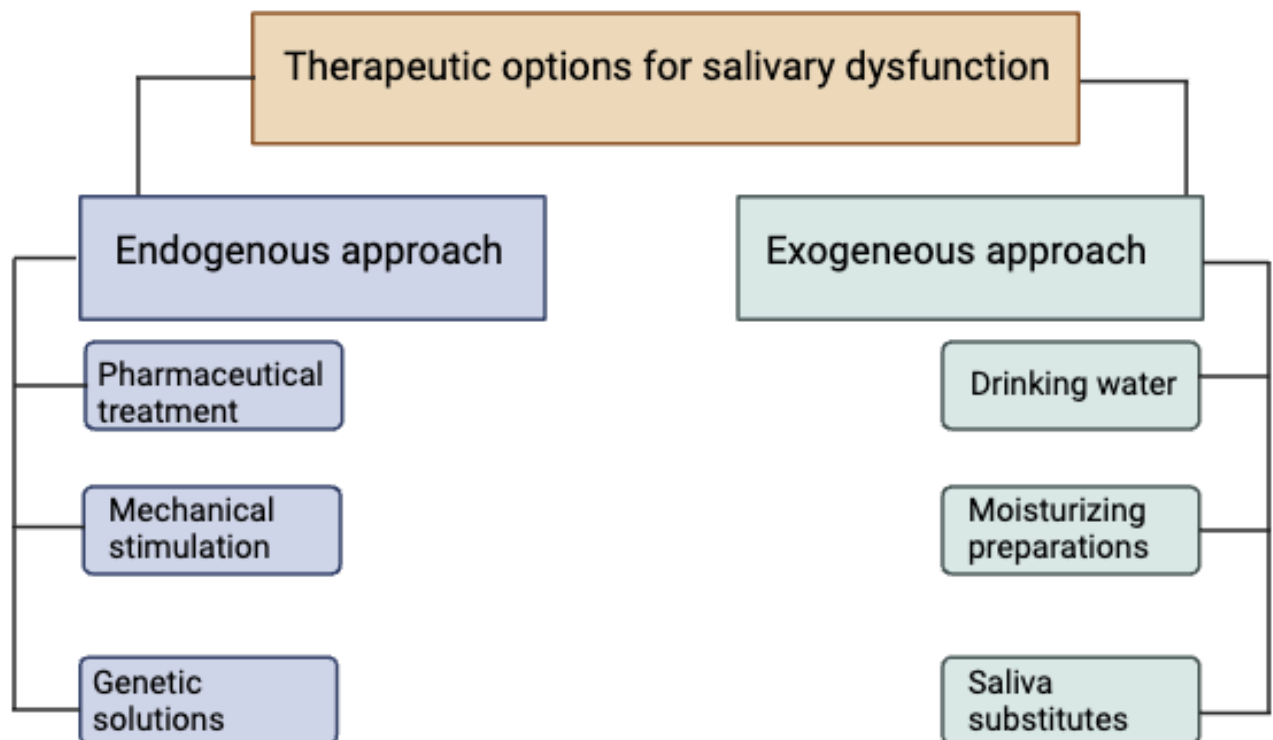
1.1.4 Kliniske manifestasjoner

Ubehag og plager forbundet med munntørrehet er det vanligste symptomet rapportert av pasienter rammet av xerostomi. Det reduserte spyttvolumet svekker både det immunologiske og ikke-immunologiske barriere, og avhengig av alvorlighetsgraden kan dette forårsake følgende manifestasjoner: tale-, spise- og svelgevansker, redusert smakssanse, dårlig ånde og tørste, svie i tungen, tørr og blek slimhinne (1). Redusert spyttsekresjon kan også føre til forandringer i den orale mikroflora som kan resultere i høyere kariesaktivitet og forekomst av infeksjoner. Dette inkluderer økt mengde av *S. mutans*, laktobasiller og totalt antall anaerobe bakterier og sopp. Pasienter med spyttsekresjon under 0,1ml/min har fem ganger større risiko for å få dentale erosjonsskader (7).

1.1.5 Behandling av xerostomi

Implementering av systematisk og riktig munnhygiene er en prioritet i forebygging og behandling av munntørrehet (1). Ulike terapeutiske intervensjoner kan benyttes, og avhengig av graden for munntørrehet og årsaken bak, finnes det ulike terapeutiske metoder for å gjenopprette spyttkjertelfunksjon, lindre symptomer, forebygge og korrigere mulige konsekvenser av mangel på naturlig spytt. Disse tilnærmingene inndeles i endogene og eksogene (figur 2). Den endogene tilnærmingen innebærer erstatning eller forbedring av spyttkjertlenes funksjon ved blant annet legemiddel intervensjon. Et eksempel på dette er bruken av pilokarpin som binder seg til ikke-selektive muskarinerge reseptorer og dermed stimulerer spyttsekresjonen (17). Pilokarpin kan forårsake kardiovaskulære og pulmonale effekter, og på grunn av mulige legemiddelinteraksjoner anbefales ikke pilokarpin til pasienter

med xerostomi induisert av medisiner som betablokkere, antikolinerge, antidepressiva eller antihistaminer (2, 17).



Figur 2: Viser behandlingsalternativer ved hyposalivasjon. Behandlingsmulighetene er inndelt i endogen og eksogene tilnæringer. Den endogene tilnærmingen fokuserer på systemisk behandling som for eksempel legemiddelbehandling for å øke spyttsekresjon. Eksogene tilnærmingene er blant annet å drikke vann eller bruk av spyttsubstitutter. Figuren er modifisert fra Lysik, D. et al. (17)

Behandlingen av xerostomi kan være symptomatisk og ulike former for spytterstatninger som geler, munnspray, sugetabletter, tyggetabletter og munnskylling er tilgjengelig. Denne eksogene tilnærmingen baserer seg på symptomatisk lindring ved å øke fuktigheten i munnen (26). Vann gir ikke tilstrekkelig smøring og har ingen antimikrobielle egenskaper. I slike tilfeller er spytterstatninger en bedre løsning (17). I en studie var det vist at kunstig spytt var en av de mest effektive intervensjonene for lindring av munntørrehet hos blant annet kreftpasienter som hadde gjennomgått strålebehandling (27). I enkelte tilfeller som for eksempel ved strålebehandling, som kan føre til permanent spyttkjerteldysfunksjon, krever det kontinuerlig bruk av spyttsubstitutter (17).

Spytt er altså avgjørende for god helse og funksjon av munnhulen. Redusert kvantitet eller kvalitet er forbundet med økt sannsynlighet for orale sykdommer som igjen medfører redusert

livskvalitet for svært mange pasienter. Til tross for mange terapeutiske alternativer, ser det ut til at bruk av spyttsubstitutter er den mest enkleste og effektive løsningen med minst bivirkning for pasienten. Det blir dermed viktig å utvikle produkter som kan etterligne de komplekse egenskapene til naturlig spytt best mulig (17).

1.2 Artisal NAF munnspray

Artisal NAF munnspray er et NAF-preparat. Artisal NAF klassifiseres i dag som kosmetikk og fremstilles etter det kosmetiske regelverket. Preparatet brukes som spytterstatning ved munntørrhet. Artisal NAF er beskrevet å ha en nøytral smak, og etterligner egenskapene til naturlig spytt (vedlegg 1). Før navnet Artisal NAF, var preparatet kjent som «Kunstig spytt». Videreutviklingen av «Kunstig spytt» ble sist utført i 1996. Den gang var det et ønske å forbedre smak og tilsette fluorid i preparatet. Endringene som ble gjennomført inkludert en reduksjon i konsentrasjon av natrium-karboksymetylcellulose (carmellose sodium/NaCMC) fra 1,0 til 0,9 % for å oppnå bedre sprayegenskaper som gir bedre spredning av produktet. Undersøkelser med fluorid tilsatt formuleringen ble utført og sammenlignet med andre produkter som munnskyllvann og andre kunstig spyttsubstitutter. Delvis på grunn av ufullstendig utvikling av analysemetode, og delvis på grunn av den negative mediedebatten den gang, ble fluoridtilsetningen satt på vent (28). I dag fremstår Artisal NAF munnspray uten innhold av fluorid.

Apotekforeningen er produkteier av NAF-preparatene, og det er Serviceproduksjon som forvalter deres eierskap og ivaretar alle oppgaver knyttet til NAF-preparatene. Serviceproduksjon har sin ordning å gjennomføre småskalaproduksjon av legemidler og kosmetiske produkter for å dekke gapet mellom det legemiddelindustrien produserer og det som produseres etter den enkelte resept. Målet er å bidra til at sluttbruker får tilgang til legemidler og handelsvarer som ikke tilbys av andre produsenter (29). Artisal NAF munnspray produseres i dag hos Ås produksjonslab. Innholdsstoffene til Artisal er beskrevet i tabell 1 (vedlegg 1). Fremstillingsmetoden for Artisal NaF er beskrevet i vedlegg 2.

Tabell 1: Viser oversikten over innholdsstoffer og funksjonen av innholdsstoffene brukt i Artisal NAF munnspray.

Innholdsstoffer	Funksjon
Carmellosum natricum 2000 (NaCMC)	Stoffet har en overflatenedsettende effekt, og viskositetsøkende egenskaper noe som kan føre til bedre smøreevne. Kvalitetskravet til NaCMC følger den europeiske farmakopeen der «kravet til viskositet av en 2% NaCMC-oppløsning ikke er mindre enn 75%, og ikke mer enn 140% av verdien fastsatt» (28).
Renset vann (water, purified, Ph.Eur)	Oppløsningsmidlet
Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende)	Sorbitol er en sukkeralkohol med behagelig søtlig smak. Sorbitol brukes ofte i kosmetiske produkter og har lav toksisitet (30). Fordelene med sukkeralkohol er at det reduserer melkesyreproduksjon og stimulere spyttstrømning som kan føre til økt bufferevne(nøytralisering) av syrer i plakk (31).
Kaliumklorid	Det bidrar til osmolaliteten til kunstig spytt, som er viktig for å opprettholde cellehydrering (32).
Natriumklorid	Bidrar til å opprettholde elektrolyttbalansen i spyttet (32).
Kalsiumkloridheksahydrat	Kalsiumklorid er viktig for remineralisering av tannoverflate (32).
Kaliumtiocyanat	Spytt inneholder høye nivåer av tiocyanat (SCN), og er kjent som mest SCN-rike matriksen i kroppen. Den høye konsentrasjonen understreker dens betydning for hemming av bakterievekst (33).
Dikaliumfosfat	Fosfat bidrar til bufferkapasitet ved lav spyttstrøm. Det er viktig å opprettholde nøytral pH, ettersom som lav pH fremmer vekst av kariogene mikroorganismer (32).
Spiritus conservans	Konserveringsmiddel

1.2.1 Hensikten med oppgaven

Denne oppgaven går ut på å reformulere Artisal NAF munnspray. Prosjektet er sammensatt av to sentrale problemstillinger. I Artisal NAF munnspray vil polymeren påvirke oppholdstiden av preparatet i munnen, og dette går inn på den første problemstillingen. Den nåværende polymeren tar over flere dager for å svulle/oppløse. Det er en tidskrevende prosess, og samtidig er det ingen dokumentasjon som støtter opp den nåværende oppløsningstiden. Hensikten med den første problemstillingen er å undersøke oppløsningstiden til den nåværende polymer (NaCMC), samt å vurdere muligheten for å erstatte den med et alternativ som kan korte ned produksjonsprosessen. Den andre problemstillingen tar for seg tilstedeværelse av fluorid i preparatet. Tannleger har uttrykt et ønske om inkludering av fluorid i munnsprøyen ettersom langvarig fluoridkonsentrasjon i spyttet er viktig for karieskontroll, og bruken av fluorid-inneholdende preparater kan føre til mer omfattende dannelse av kalsiumbaserte fluoravleiringer som virker kariesforebyggende (34). Hensikten til den andre problemstillingen er å utforske hvordan tilsetningen av fluorid påvirker formuleringens viskositet.

1.3 Polymerer og deres egenskaper i spyttsubstitutter

1.3.1 Hva er en polymer?

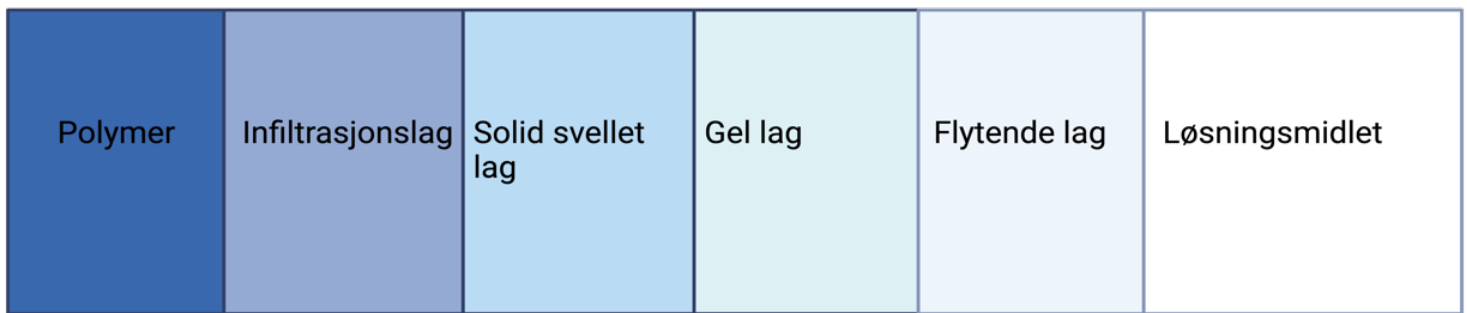
Polymerer er et begrep som betegner makromolekyler bestående av repeterende enheter kalt monomer. Monomeren er et lite molekyl som kombineres med enten identiske eller forskjellige molekyler for å danne polymerstrukturen. Polymerer dannes ved polymerisering av monomer til enten homopolymer som består av en type monomer, eller til kopolymer bestående av flere typer monomerer. Strukturen av en polymer fremvises av den repeterende enheten, sammen med en indikasjon på antall monomerer i strukturen, betegnet som «n». Polymerer varierer betydelig i fysikalsk- og kjemiske egenskaper, og disse egenskapene påvirkes av molekylstørrelse, polymerisasjon, graden av krystallinitet og konformasjon, og disse til sammen påvirker polymerens evne til å interagere med andre forbindelser (35).

I farmasøytiske anvendelser blir polymerer brukt som blant annet bindemidler i tabletter, viskositets- og flytmodifiserende midler i væsker, suspensjoner og emulsjoner. Inkludering av polymer i formuleringen kan forbedre legemiddelstabilitet og modifisere frigjørings egenskaper til for eksempel tabletter, noe som fører til en mer kontrollert frigjøring (36, 37). Fordelen med polymerforbindelser ligger i den betydelige

variasjonen i kjemisk og fysiske egenskaper, som kan manipuleres ved å endre på polymerstruktur, molekylvekt, og/eller å blande med andre polymerer. Et eksempel er cellulosederivater, slik som cellulose-eterer, som med varierende molekylvekter demonstrerer ulike viskositetsnivåer i vandige miljøer. En annen velkjent farmasøytisk anvendelse er bruken av polymer-akrylater som er uløselig i sure miljøer i fremstillingen av drasjeringer til enterotabletter og kapsler (35).

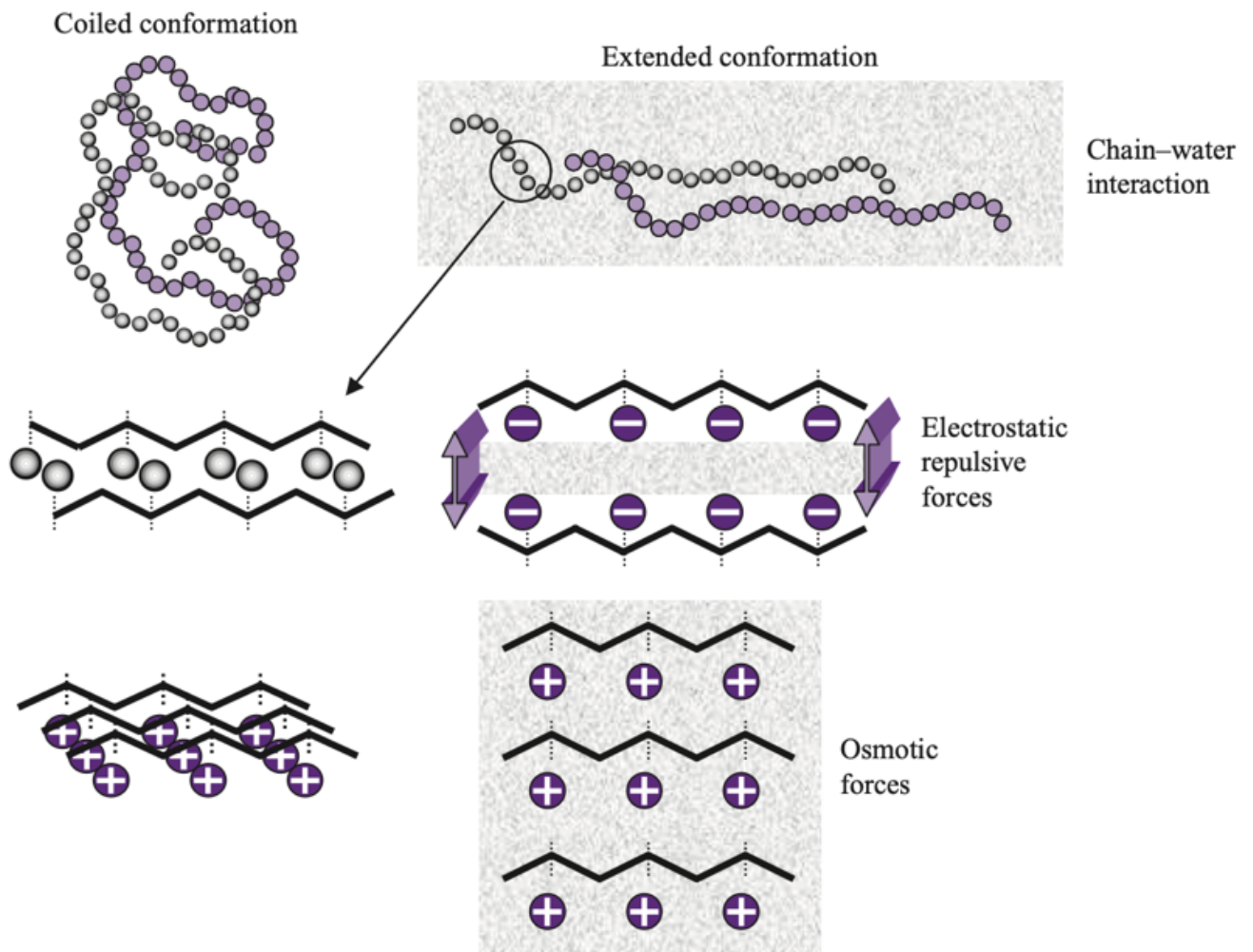
1.3.2 Oppløsning av polymerer

Oppløsningsprosessen av polymerer er mer komplisert enn oppløsning av lavmolekylære stoffer. Oppløsning av en polymer består av to prosesser, løsningsmiddeldiffusjon og kjedeoppløsning. Når en polymer kommer i kontakt med et kompatibelt løsningsmiddel vil løsningsmidlet diffundere inn i polymeren. Denne økningen i volum fører til plastisering av polymeren-, som danner et gel-lignende svullet lag mellom polymeren og løsningsmidlet, noe som kan forhindre videre diffusjon av løsningsmidlet (figur 3). Polymerkjeder, er lange og sammenfiltrede, blir hindret til å oppløse i løsningsmidlet på grunn av den dynamiske friksjonen mellom kjedene. Hastigheten som polymerkjedene løsner fra gel-væskesnitt, er en av faktorene som kontrollerer oppløsningshastigheten i polymersystemer (38). Etter en tid av løsningsmiddelpenetrasjon løses polymeren opp. Oppløsningen skjer når polymerkjedene er fullstendig blandet med løsningsmidlet. Ved å benytte en finfordelt form av polymerpartikler kan oppløsningstiden reduseres på grunn av økt løsningsmiddeldiffusjon (35, 38). Eksterne parametere som agitasjon og temperatur kan påvirke oppløsningsprosessen. Oppløsningstiden til polymer reduseres med økende omrørings- og omrøringsfrekvensen fordi agitasjonen reduserer tykkelsen på gel-overflatelaget, og øker løsningsmiddeldiffusjon (38).



Figur 3: Viser de ulike grensesnittet/lagene som dannes når en polymer løses i et løsningsmiddel. Penetrering av løsningsmidlet inn i den faste polymeren øker det svullede overflatelaget der det flytende lag består av polymerkjedene som er omgitt i løsningsmidlet. Deretter etterfølges det gellaget som består av svellet polymerkjeder som er i en gummilignende tilstand. Det solid svellet laget er der polymer og løsningsmiddel-interaksjon bygges opp. Infiltrasjonslaget er ved siden av polymeren, der de første penetrerende løsningsmiddelmolekylene starter diffusjonsprosessen uten ytterligere løsningsmiddelpenetrering. Polymerlaget er laget som ikke er i kontakt med løsningsmidlet, (modifisert)(38).

Fukting av og oppløselighet til polymeren er avhengig av molekylmassen, polydispersitet, struktur og konformasjon og løsningsmidlet. En polymer med for eksempel høy molekylvekt vil ha sterkere intermolekylære krefter som hindrer penetrering av vann og forlenger hydreringstiden. Dersom hydreringen går sakte, vil polymeren løse seg opp sakte, fordi det dannes raskt gel på overflaten som hemmer inntrenging av vann og øker oppløsningstiden (35, 38). Den vandige løsningen av polymeren dannes til en kolloidalt dispergert løsning, og partikkelstørrelse i løsningen er avhengig av størrelsen til polymermolekylet og dens interaksjon med løsningsmidlet. Generelt vil polymermolekylet antar en relakserende konformasjon i et kompatibelt løsningsmiddel ved oppløsning, mens polymerer som er i mindre gode løsningsmidler, eller ved tilstedeværelse av elektrolytter, vil folde seg sammen slik at dens hydrodynamisk radiusen blir mindre (figur 4) (35, 38, 39).



Figur 4: Polymerkjeder er i en kveilet konformasjon og inntar en utstrakt konformasjon når de hydrolyseres. Ved oppløsning av en polymer og polymersvelling stammer konformasjonsendringen fra forholdet mellom polymeren og løsningsmidlet sammen med konsentrasjonen av ioner i polymerstrukturen og løsningen. Den positive effekten til polymer oppløsning er polymer-løsningsmiddel-, osmotisk- og elektrostatisk interaksjon, og negative effekten er elastiske krefter (39).

1.3.3 Reologiske egenskaper til spyttsubstitutter

Reologiske egenskaper som viskositet og viskoelastisitet er viktige for smøreplassen. Smøring er definert som stoffets evne til å redusere friksjon mellom to bevegelige overflater og er en hovedfunksjon av spytt i munnhulen. Det er en sterk korrelasjon mellom den høye viskositeten til smøremidlet og reduksjon av friksjonen, men i praksis, avviker resultater ofte fra hverandre med liten korrelasjon mellom høy viskositet og smøreevne. Forholdet mellom reologiske egenskaper og smøring svært komplisert, og reologiske egenskaper til naturlig

spytt endres avhengig av graden og hastigheten på deformasjon. Det er nødvendig å skille mellom hydrodynamisk smøring (der friksjonsflatene er fullstendig adskilt av et lag med smøremiddel) fra grensesmøring (der overflatene kan oppstå i direkte kontakt med hverandre). Smøremidlets viskositet er viktig i det hydrodynamiske regimet, men spiller en mindre rolle i grensesmøring der lag adsorbert på de orale overflatene er svært viktig i forbindelse med smøring. Avhengig av forholdene til friksjonssystemet kan det være nødvendig med et smøremiddel med forskjellige egenskaper. Utvikling av kunstig spytt bør strebes etter å etterligne reologiske oppførsel til naturlig spytt (17).

Substitutter som baserer seg på CMC eller glyserol har ofte høyere viskositet sammenlignet med naturlig spytt. Mucin eller mucin kombinert med xantan gummi (XG) eller guar gummi har mer lik reologiske egenskaper til naturlig spytt (17, 24). Preparater basert på polysakkarider alene, som XG, er preget av forskjellige viskoelastiske egenskaper sammenlignet med naturlig spytt. En studie undersøkte forholdet mellom viskøs og elastisk del for en rekke polymerer og spytt viste at verdien for naturlig spytt var 2,4, for XG 3,72, CMC 17 og for hydroksyetylcellulose (HEC) 33,3 (24). Dermed kan formuleringer som inneholder reologiske modifiseringsmidler i form av polysakkarider, som XG, bedre etterligne egenskapene til naturlig spytt (24, 25). I tillegg til viskoelastiske egenskaper er rollen som mukoadhesive egenskaper også avgjørende. Mukoadhesive egenskaper refererer til evnen til et materiale å binde seg til en slimhinneoverflate (17).

Kunstig spyttpreparater er laget for å etterligne naturlig spytt både kjemisk og fysisk. Det brukes viskositetsøkende midler for å gi et viskoelastiske mønster som etterligner spyttets egenskaper. Bruken av viskositetsøkende midler er også gunstig med tanke på lindring av ubehaget av symptomene ved midlertidig fukting av den orale slimhinnen. De ideelle egenskapene til spyttsubstitutter er god smøreevne, overflatefukting, hemming av overvekst av mikroorganismer, behagelig smak, og forlenget effekt samtidig som produksjonskostnaden ikke er altfor høye (41, 42).

1.3.4 Viskositet og viskositetsbestemmelse

Viskositet er et mål på motstand mot strømming til en væske. En væske med høy viskositet motstår strømmingen på grunn av dens molekylære friksjon (43). På grunn av polymerkjedens lange og fleksible egenskaper, pålegger de topologiske begrensninger på hverandre. Dette

fører til en kollektiv effekt av alle omkringliggende kjeder som hindrer dem fra å passere hverandre uhindret. Denne kollektive effekten er kjent som sammenfiltrering, som representerer et essensielt konsept i polymernettdannelse. Polymersammenfiltrering referer til den fysiske tilstanden der kjedene er vevd sammen, og dette fenomenet er avgjørende for dens viskositet og mekanisk styrke. Det kan inndeles i to; topologisk og kohesiv sammenfiltrering. Topologisk sammenfiltrering referer til deformasjon, forskyvning og avspenning av polymerkjeder, altså dens fysiske arrangement, uten å ta hensyn til dens kjede til kjede interaksjoner. Dette oppstår på grunn av den lange og fleksible naturen til polymerkjeder, som tillater dem å krysse hverandre og vikle seg rundt, noe som fører til et intrikat nettverk. På den annen side referer kohesiv sammenfiltrering til de kjemiske intermolekylære interaksjoner mellom polymerkjedene, vanligvis som et resultat av attraksjoner som van der Waals-krefter (44). Viskositet til en polymerløsning er dermed stabilisert av en kombinasjon av elektrostatiske og steriske stabilisering. Derfor er bestemmelse av viskositet til polymerløsningen ikke bare avhengig av egenskapene til enkelte polymerkjede, men også dens interaksjon mellom kjedene, og mellom polymerkjede-løsningsmidlet. Disse inkluderer polymerkonsentrasjon og dens molarmasse, samt polymerløsningens pH, elektrolyttkonsentrasjon og molekylets interaksjon med løsningsmidlet. I tillegg kan eksterne faktorer som trykk og temperatur også ha innvirkning på viskositeten (35).

1.3.4.1 Dynamisk og kinematisk viskositet

Viskositet er en grunnleggende materialegenskap når man studerer væskestrøm. De to vanligste typene av viskositet er dynamisk og kinematisk. Dynamisk viskositet, også kjent som absolutt viskositet, er måling av væskens indre motstand mot strømning. Det gir informasjon om kraften som trengs for væsken å strømme med en viss hastighet. Dynamisk viskositet har sin enhet som centipoise (cP) eller millipascal (mPas). I motsetning til det, referer kinematisk viskositet til forholdet mellom dynamisk viskositet og tetthet. Det forteller hvor raskt væsken beveger seg når en viss kraft påføres, og ofte utføres ved bruk av tyngdekraft. Kinematisk viskositet har sin enhet som $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, eller som centistokes (cSt). På grunn av dette, vil væsker med samme dynamiske viskositet ha svært forskjellige kinematiske viskositet avhengig av tetthet (45).

Polymerløsning oppfører seg som ikke-newtonsk væske ved økende skjærhastighet og viser en viskoelastisk oppførsel under null spenning. Viskositeten til polymerløsninger er typisk delt

inn i newtonsk, ikke-newtonsk og eventuelt mer avanserte viskoelastiske modeller (46). Newtonske væsker har et direkte proporsjonalt forhold mellom skjærspenning og skjærhastigheten, og viskositeten er proporsjonalitetskonstanten ved en gitt temperatur. Et eksempel på en newtonske-væske er vann. De fleste polymerer deformerer under skjærspenning, og oppfører seg som ikke-newtonske væsker i løsning. Slike væsker følger ikke newtonsk-viskositetslov, og har varierende viskositet avhengig av deformasjonen. Disse polymerene kan observeres å ha skjærfortynnete eller skjærfortykningssegenskap (46). Ikke-newtonske væsker viser en viskositet som funksjon av skjærhastigheten, og den kan klassifiseres i grupper: tidsuavhengige-, tidsavhengige- og viskoelastiske væsker. Tidsuavhengige væsker viser en skjærspenning som kun er en funksjon av skjærhastigheten, mens tidsavhengige væsker er skjærspenningen en funksjon av både skjærhastighet og tid (46).

Polymerløsninger har ofte en skjærfortynnete oppførsel, men ved lave og høye skjærhastighetsområder kan det forekomme unntak. I enkelte områder under skjærspenningen kan polymerløsningen oppføre seg som newtonsk-væske. Skjærhastigheten der polymerløsningen endrer fra newtonsk til ikke-newtonsk kalles kritisk skjærhastighet, og den er avhengig av konsentrasjonen av polymeren, løsningsmiddel, og polymerens molar masse. For noen polymerer kan disse molekylene reorganiseres til sin opprinnelige nettverksstruktur når spenningen er fjernet, og denne oppførselen er kategorisert som viskoelastisk (46).

1.4 Polymer som undersøkes i denne oppgaven

De fleste av kommersielle spyttsubstituttene er ofte basert på animalsk mucin, eller på polymerbaserte viskositetsøkende midler slik som cellulosebaserte, CMC, HEC, HPMC, og andre vannløselige polymerer som xantan gummi og karbomer. Studier har vist at viskositeten til mucinbaserte spyttsubstitutter minner mer om naturlig spytt enn formuleringer basert på CMC, men det anbefales at pasienter velge preparater basert på alvorlighetsgraden av xerostomi, deres daglige rutine og preferanse (3). For eksempel ved alvorlig xerostomi bør en gel-lignende preparat brukes om natten, mens en mer tynnflytende brukes i løpet av dagen.

I utviklingen av kunstig spytt står tilpasningen av viskositetsegenskaper til naturlig spytt som en av de sentrale utfordringene. Dette er avgjørende for å oppnå smøreegenskaper som beskytter vev og slimhinner, letter artikulasjon og matinntak. Justeringen bidrar til å minimere

ubehag i munnhulen, som kan oppstå på grunn av tilstedeværelsen av en væske med avvikende egenskaper sammenlignet med naturlig spytt (17). Polymerer har funnet sin anvendelse i slike formuleringer som reologiske modifierende midler, enten i en enkelt eller i blandet form. Farmasøytiske polymerer kan inndeles videre som hydrofile eller hydrofobe. Siden munnspray er vannbasert, er det hensiktsmessig å benytte hydrofile polymerer (35).

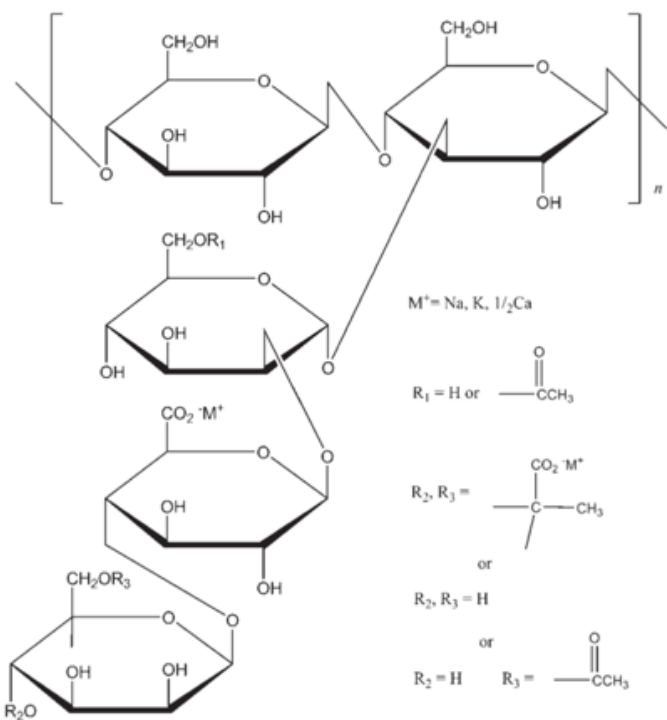
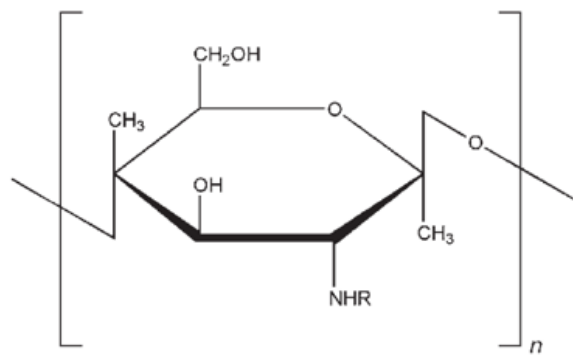
Polymerens klassifisering er avhengig av en rekke faktorer, inkludert deres kjemiske og fysiske egenskaper, mekanisk oppførsel, termiske egenskaper og opprinnelse (35). Alle polymerer som undersøkes i denne oppgaven er ansett som biokompatible (35) og vil være egnet for farmasøytisk/kosmetisk bruk. Disse polymerene er klassifisert basert på deres opprinnelse i denne oppgaven, som enten naturlige, semi-syntetiske eller syntetiske.

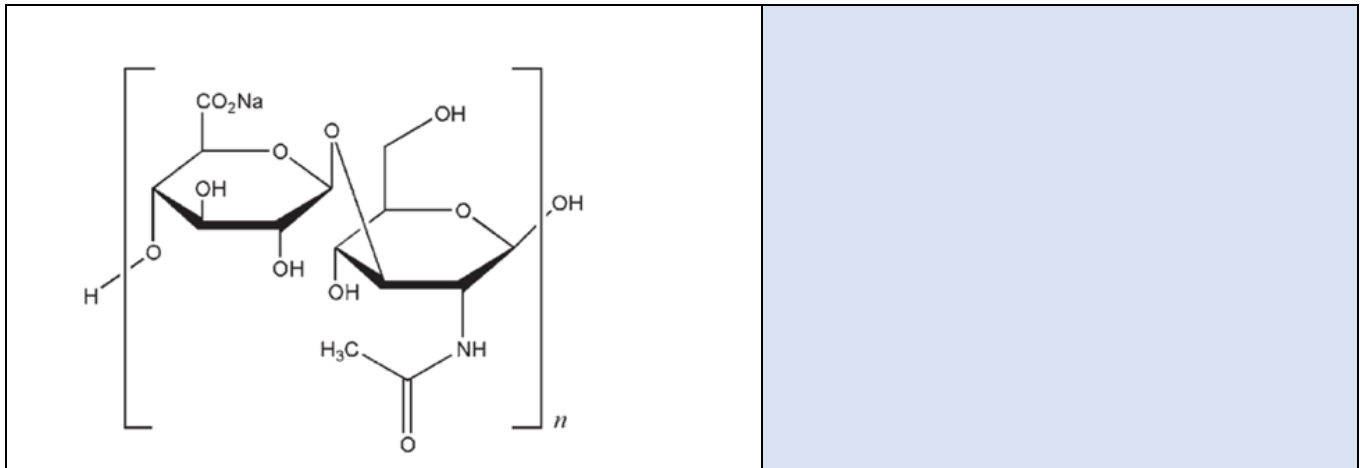
1.4.1 Naturlige polymerer

Denne kategorien inkluderer forbindelser som eksisterer naturlig og utvinnes direkte fra naturen. Dette kan være blant annet stivelse og cellulose. Xantan gummi, er en anionisk polymer med kjeder av cellulosemonosakkarider og oligosakkarider, som brukes på grunn av dens stabiliserende, fortykning, suspenderende og emulgerende egenskaper (24). De fleste gummiene er hydrofile og kan inneholde svært lange polymerkjeder med ulike funksjonelle grupper. Dette gjør dem attraktive i mange farmasøytiske prosesser som blant annet fortykningsmiddel/viskositetsøkendemiddel. Gummiene oppfører seg ulikt i vandige løsninger, og noen kan vise en fortykningsegenskap mens andre viser en geleringsegenskap. Karakterisert har xantan gummi høye lav-skjær viskositet kombinert med dens sterkt skjærfortynnede karakter. Relativ lav viskositet ved høy skjærhastighet betyr at den er lett å blande, helle og svelge, og dens høye viskositet ved lav skjærhastighet gir stabilitet til blant annet kolloidale suspensjoner. Dette fører til synergiske effekter på elastiske og reologiske egenskaper til menneskelig spytt (3, 47). Et eksempel på naturlig polymer som danner gel ved nærvær av ioner er kitosan (39). Kitosan er et kationisk polysakkarid avledes fra kitin ved delvis acetylering av acetamid-gruppen, og som er mye brukt til forskjellige applikasjoner innenfor farmasøytisk industri takket være dens lave toksisitet og slimhinneadhesive egenskaper. Kitosan har vist å være utmerket mukoadhesjon på bukkal slimhinne, noe som gjør det til en lovende kandidat for formuleringen (3, 48). I tillegg har kitosan antibakterielle og soppdrepende egenskaper (49).

Natriumhyaluronat (NH) er et av de mest hygroskopiske molekylene, og når NH inkorporeres i en vandig løsning, oppstår hydrogenbinding mellom karboksyl- og N-acetylgrupper som lar NH opprettholde god fuktighetsretensjon (50). På grunn av dette holder NH ekstremt mye vann og oppfører seg som en hydrert gel. Naturlige polymerer valgt ut til denne oppgaven befinner seg i tabell 4. Naturlige polymerer har flere fordeler, inkludert biologisk nedbrytbare, biokompatibilitet, tilgjengelighet, og iboende bioaktive egenskaper som antimikrobiell og sårhelende effekt. Til tross for dette kan det være ulemper ved naturlige polymerer, som for eksempel store batch-til-batch variasjoner, høyere mikrobiologisk innhold og strukturelt komplekse egenskaper. Ekstraksjons- og produksjonsprosessen for naturlige polymerer kan også være omfattende og kostbar (51).

***Tabell 4:** Viser molekylstruktur og karakteristikk til xantan gummi (XG), kitosan og natriumhyaluronat (NH). Karakteristikk beskriver blant annet pH, løselighet, og oppbevaringsbetingelsen. Ladningen er oppført for XG og kitosan. Molekylstrukturene og karakteristikkbeskrivelsene er hentet fra Handbook of pharmaceutical excipients (52)*

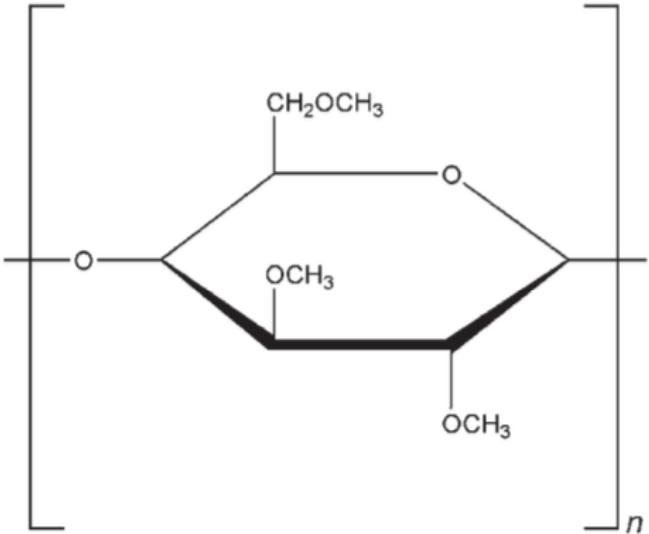
Molekylstruktur	Karakteristikk (52)
<p>Xantan gummi (XG)</p>  <p> $M^+ = \text{Na, K, } 1/2\text{Ca}$ $R_1 = \text{H or } \text{---C(=O)CH}_3$ $R_2, R_3 = \text{---C(CO}_2\text{M}^+\text{)(CH}_3\text{)---}$ or $R_2, R_3 = \text{H}$ or $R_2 = \text{H } R_3 = \text{---C(=O)CH}_3$ </p>	<p>Anionisk; ikke kompatibelt med kationisk overflateaktivestoffer, polymerer, eller konserveringsmidler.</p> <p>pH = 6,0 – 8,0 (1% w/v vandig løsning)</p> <p>Løselighet: Uløselig i etanol (0,95%) og eter, men løselig i både kaldt og varmt vann.</p> <p>Vandig løsning er stabil pH 3-12</p> <p>Oppbevares i romtemperatur</p>
<p>Kitosan</p>  <p>$R = \text{H or COCH}_3$</p>	<p>Kationisk</p> <p>Adhesjon til negativt ladet overflater</p> <p>Chelaterer med metalioner.</p> <p>pH = 4,0 – 6,0 (1% w/v vandig løsning)</p> <p>pK_a = 6,5 (53)</p> <p>Løselighet: Lite løselig i vann. Uløselig i etanol (95%), andre organiske løsningsmidler, og nøytrale eller alkaliske løsninger ved pH over 6,5. Løses lett i organiske syrer.</p> <p>Oppbevares i romtemperatur</p>
<p>Natrium-hyaluronat (NH)</p>	<p>pH = 5,0 – 8,5 (0,5% w/v vandig løsning)</p> <p>Løselighet: Løselig i vann, og lite løselig i av organiske løsemidler blandet med vann.</p> <p>Hygroskopisk pulver</p> <p>Oppbevares kjølig</p>

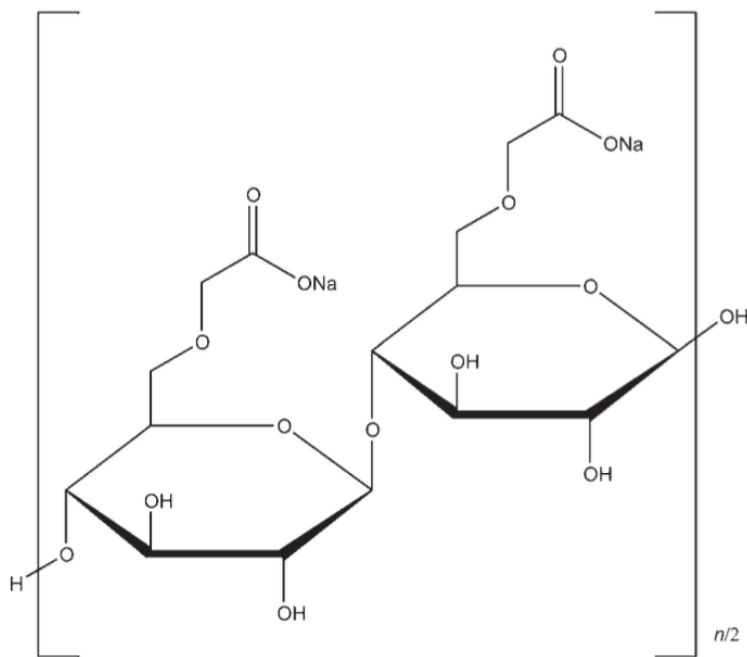


1.4.2 Semi-syntetiske polymerer

Dette omfatter naturlige polymer som er modifisert gjennom syntetiske prosesser. Eksempler på dette er ulike derivater av for eksempel cellulose. Cellulose i seg selv er uløselig i vann, men dens vannløselige derivater har funnet sine anvendelser i farmasøytisk formuleringer. De mest brukte er MC, og HPMC på grunn av deres termogeleringsegenskap. Cellulose-derivatene som brukes i denne oppgaven er av gruppen cellulose-eterer (tabell 5). Disse anvendes i farmasøytiske formuleringer på grunn av deres høye glassovergangstemperatur, høy kjemisk og fotokjemisk stabilitet, løselighet, begrenset krystallinitet, og lav toksisitet (54). Semi-syntetiske polymerer, som stammer opprinnelig fra naturen, men er kjemisk behandlet. Denne tilnærmingen muliggjør en kombinasjon som bevarer de ønskelige egenskapene til syntetiske polymerer samtidig som de drar nytte av de naturlige polymerenes biokompatibilitet og andre unike egenskaper (55).

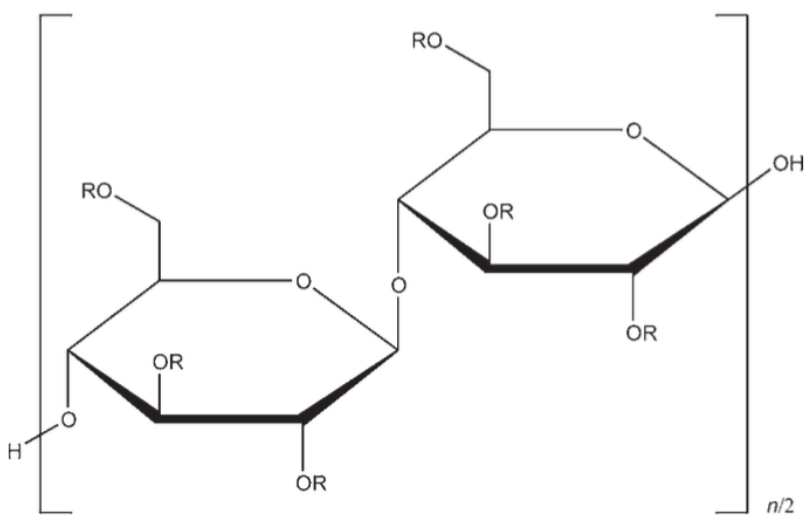
Tabell 5: Viser molekylstrukturen og substitusjonsgrupper for metylcellulose (MC), natrium-karboksymetylcellulose (NaCMC), hydroksyetylcellulose (HEC) og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC). Karakteristikk beskriver blant annet pH, løselighet og oppbevaringsbetingelsen. Molekylstrukturene og karakteristikkbeskrivelsene er hentet fra Handbook of pharmaceutical excipients (52)

Molekylstruktur	Karakteristikk (52)
<p>Metylcellulose (MC)</p>  <p>Metoksy-substitusjon (-O-CH₃) kan forekomme ved enhver kombinasjon av hydroksylgruppene i anhydroglukoseringen av cellulose i posisjonene 2, 3, og 6 (i dette tilfellet alle 3 posisjonene).</p>	<p>Ikke-ionisk</p> <p>pH= 5,0 – 8 (1% w/v i vandig løsning)</p> <p>Løselighet: Uløselig i aceton, metanol, kloroform, etanol (95%), eter, mettede saltløsninger, toluen og varmt vann. I kaldt vann sveller metylcellulose og dispergeres sakte for å danne en klar til opaliserende, viskøs, kolloidal dispersjon.</p> <p>Termogelering skjer ved 50-60 C (54, 56).</p> <p>Oppbevares i romtemperatur</p>
<p>Natrium-karboksymetylcellulose (NaCMC)</p>	<p>pKa = 4,30</p> <p>Løselighet: Uløselig i aceton, etanol (95%), eter, og toluen. Lett dispergert i vann ved alle temperatur, og danner klare, kolloidale løsninger.</p> <p>Vannløseligheten varierer med substitusjonsgraden.</p> <p>Hygroskopisk pulver</p> <p>Vandig løsning av polymeren er stabil ved pH 2 - 10.</p> <p>Oppbevares i romtemperatur</p>



Kun substitusjon ved 6-posisjon er vist i denne figuren, men alle tre hydroksylposisjonene er tilgjengelige for substitusjon.

Hydroksyetylcellulose (HEC)



R kan være H eller $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_m\text{-H}$ der m er et integrert antall for cellulosederivater.

Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC)

Ikke-ionisk

pH = 5,5-8,5 (1% w/v i vandig løsnig)

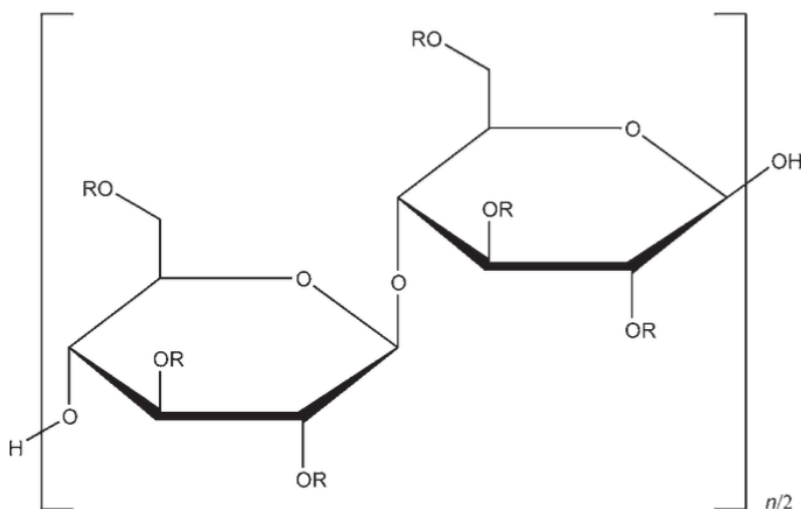
Løselighet: Enten i varmt eller kaldt vann, og danner klare løsninger.

Uløselig i aceton, etanol (95%), eter, og toluen. i noen polare organiske løsningsmidler, som glykolene, sveller HEC, og blir delvis løselig (54, 56).

Hygroskopisk pulver

Oppbevares i romtemperatur

Ikke-ionisk



R kan være substituert med H, CH₃ eller CH₃CH(OH)CH₂.

pH= 5,0-8,0 (2% w/v i vandig løsning)

Løselighet: Løselig i kaldt vann, og danner en viskøs kolloidal løsning. Uløselig i varmt vann (over 60C), kloroform, etanol (95%) og eter. Er løselig i blandinger av etanol og diklormetan, blandinger metanol og diklormetan, og blandinger av vann og alkohol.

Løsningene er stabile ved pH 3-11

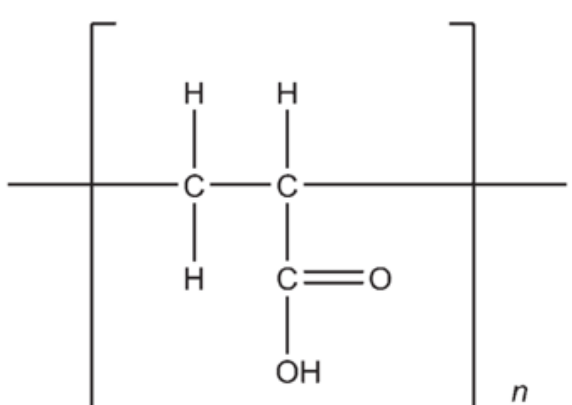
Sol-gel-transformasjon ved henholdsvis oppvarming og avkjøling. Gelingstemperatur er 50-90 C (54, 56).

Oppbevares i romtemperatur

1.4.3 Syntetisk polymer

Syntetisk polymerer består av bredt spekter av fysisk og kjemiske egenskaper som kan oppnås basert på monomerenhetene, polymerisasjonsreaksjon og dannelsen av kopolymerer i justerbare konsentrasjoner. Syntetisk polymer har utmerket mekaniske egenskaper, samt spesifikke funksjonelle egenskaper som for eksempel svelling eller kollaps av polymerstruktur basert på stimuli som pH, temperatur eller andre stimuli (57). C940 ble benyttet i denne oppgaven (tabell 6). Syntetiske polymerer er biologisk inerte og mekanisk sterkere enn naturlige og semi-syntetiske polymerer, samtidig som nedbrytningshastighet kan modifiseres. Det er høy batch-til-batch uniformitet og mer reproducerbare fysiske- og kjemiske egenskaper (58).

Tabell 6: Viser molekylstrukturen og karakteristikk til karbomer/carbopol. Karakteristikk beskriver blant annet pH, løselighet og oppbevaringsbetingelsen. Molekylstrukturene og karakteristikkbeskrivelsene er hentet fra *Handbook of pharmaceutical excipients* (52)

Molekylstruktur	Karakteristikk (52)
<p>Carbomer/Carbopol 940 (C940)</p>  $\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{---C---C---} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{C=O} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{OH} \end{array} \right]_n$	<p>pH = 2,5 – 4,0 (0,2% w/v vandig løsning) Hygroskopisk pulver</p> <p>Løselighet: Sveller i vann og glyserin. Dispergeres i vann og danne sure kolloidale dispersjoner, som resulterer til gel etter nøytralisering. Sveller i etanol (95%) etter nøytralisering. Løses ikke opp, men sveller på grunn av tredimensjonal tverrbundestruktur.</p> <p>Viskositet reduseres ved pH-verdier under 3 eller høyere enn 12, eller i nærvær av elektrolytter.</p> <p>Oppbevares i romtemperatur</p>

1.5 Fluorid i preparater mot munntørhet

1.5.1 Hva er tannkaries?

Tannkaries er ofte kjent som tannråte og er en patologisk prosess med ødeleggelse og demineralisering av emalje og dentin forårsaket av mikroorganismer. Ubehandlet karies er et globalt folkehelseproblem og utgjør en alvorlig økonomisk belastning. Dersom karies er ubehandlet kan det forårsaket til smerter og inflammasjoner som kan spre seg til tannkjøttet og resultere i infeksjoner og i verste tilfellet tap av tenner (59).

1.5.2 Utvikling av tannkaries

Kariesprosessen oppstår når mikroorganismer som normalt befinner seg i munnhulen endres ved blant annet hyppig inntak av sukker. Gram-positive bakterier inkludert Streptococcus-artene regnes som den innledende kolonisor for biofilmen (60). De såkalte kariogene bakteriene er essensielle for sykdomsprosessen, og S.mutans og lactobacilli-artene er i stand til å produsere organiske syrer under metabolisme av fermenterbare karbohydrater. Disse bakteriene trives under lave pH-forhold (60). En av bakteriene viktigste kariogene egenskaper er evnen til å danne biofilm kjent som tannplakk på overflaten av tannen. Biofilm er bygd opp av matriks av EPS (extracellular polymer substance). EPS gir nye bindingssteder for andre syreproduserende mikroorganismer, samt mekanisk beskyttelse mot antimikrobielle stoffer og er vanskelig å fjerne. Mikroorganismer som befinner seg i EPS produserer konstant syrer som er fysisk beskyttet av EPS, og dermed blir ikke syrene nøytralisert av syrenøytraliserende forbindelser i spytt. Syrene som produseres i EPS akselerere demineraliseringen av tannemaljen (60). Syrene som blir produsert av bakteriene inkluderer melkesyre, eddiksyre og maursyre som alle har vist seg å lett løse opp mineralet i emaljen og dentinet. Tannemaljen består hovedsakelig av hydroksyapatitt (HA), som er primært sammensatt av fosfationer og kalsiumioner (61). Når pH synker under 5,5 forårsakes det oppløsning av HA i en prosess kalt demineralisering (61). Demineraliseringen svekker tannens struktur, og hvis prosessen fortsetter lenger nok resulterer det til et hulrom, og endepunktet av sykdomsprosessen er kjent som tannkaries (62).

1.5.3 Effekt av fluorid

Fluorid er en normal komponent av tannemaljen og bein, og er nøkkelement for kariesforebygging. Antikariogen effekten av fluorid er et resultat av akkumulativ effekt av en rekke forskjellige mekanismer (63). Fluorid er effektive som terapeutiske midler i ikke-

restorativ kariesbehandling eller arrestasjon av karieslesjoner (64). Lengre retensjonstid av fluorid i munnhulen fører til høyere adsorpsjon av overflaten av tennene (65). Den kan virke direkte på mineralfasen i emaljen (63). Fluorid forebygge demineralisering ved å absorbere inn i krystallstrukturen og danne fluoroapatitt ved å erstatte OH-ionet i hydroksoapatitt med et fluoridion (61). Fluorid forsterke den kjemiske strukturen til emaljen og gjøre emaljen mer motstandsdyktig mot syreskader (66). I tillegg, kan fluorid, i lav pH, omdannes til hydrogenfluorid som har antibakterielt effekt ved å redusere intracellulære pH til bakteriene og hemmer bakterievekst (67).

Fluor i små mengder forekommer naturlig i vannkilder, og det kan finnes i matvarer som kjøtt, fisk og egg. I enkelte områder tilsettes fluorid til drikkevannet. Mange tannkremer, munnskyllevann og noen spyttsubstitutter inneholder fluorid (63). Den antikaries effekten av fluorid hovedsakelig utøves av dens lokale effekt enn systemiske effekt. Denne lokale effekten kan ha positive synergisk effekt når det kombineres med god munnhygiene, som for eksempel når det praktiseres omfattende tannpuss med en fluoridbasert tannkrem (64). WHO sin munnhelseprogram understreker betydningen av effektiv bruk av fluorider som forebyggende mot tannkaries. Dersom forekomsten og utbredelse av tannkaries er moderat til høy, eller hvor det er klare indikasjon på at forekomsten av karies øker, bør en ekstra kilde til fluorid vurderes (68). Tidligere nevnt-, har pasienter med xerostomi en høyere risiko for karies, og dermed utvikling av en spyttsubstitutt med fluorid kan være nødvendig for å forebygge utvikling av tannkaries. Mangel på spytt utsetter tennene for sure utfordringer fra mat og drikke, samt for syren som produseres av kariogene bakterier. Spytten fungerer som et reservoar for kalsium- og fosfationer som er nødvendig for å remineralisere tannoverflaten og opprettholde pH. Mangel av spytt, eller reduksjon av spyttproduksjon, fører til tap av bufferkapasitet som igjen kan føre til at pH i munnen blir surere. Når pH faller under 5,5 kan det forårsake demineralisering ved å løse opp kalsium- og fosfationer fra emaljen, og fører til slutt til tannkaries (69).

1.5.4 Fluorid i intraorale preparater

Intraorale preparater som inneholder fluorid, kan være klassifisert som et legemiddel eller et kosmetisk produkt avhengig av mengden/konsentrasjonen fluorid til stede i preparatet. Dette definerer også hvilket regelverk man skal følge ved fremstilling av et fluoridholdig preparat. Dersom fluorid-innholdet overstiger 0,15% klassifiseres dette som et legemiddel. Bruken av NaF i munnprodukter er regulert slik at fluor-innholdet skal ikke overstige 0,15%, og

eventuelt blanding med andre fluorforbindelser, som er godkjent i henhold til forskriften, skal samlet konsentrasjon av fluor ikke overstige 0,15% (68). Dette er primært beregnet for pasienter med spesielle behov som blant annet økt risiko for å få hull i tennene eller tannrøttene (56). Pasienter som lider av xerostomi er særlig utsatt for karies, og dette understreker nødvendigheten av tilsetning av fluorid i munnsprayen.

På grunn av inndelingen blir Artisal NAF som et kosmetisk vare, og med tilsetningen av NaF er det nødvendig å revurdere bruksfrekvensen av preparatet. Basert på estimater av den tolererte dosen, som er satt til 5 mg/kg, er det viktig å begrense eksponering/inntak for fluorid for å minimere risikoen av bivirkning. Dental fluorose er den mest kjente bivirkningen som kan skyldes høy eksponering for fluorid under utvikling av emalje (69-71).

1.5.5 Fluoridforbindelser

Den vanligste fluoridforbindelsen er natriumfluorid (NaF), men andre som monofluorfosfat (MFP) og tinn(II)fluorid (SnF_2) er også brukt i kommersielle fluoridpreparater. SnF_2 har ikke vært like mye brukt på grunn av tannoverflatemisfarging og vond smak (67).

Biotilgjengelighet av fluorid i spyttet spiller en stor rolle under dannelse av fluoroapatitt i tannemaljen, men fordi SnF_2 er tungt løselig i vann kan dette reduserer tilgjengeligheten av fluorid-ionet i spyttet. NaF derimot er lett løselig og leverer et mer reaktivt fluorid-ion (70).

Med hensyn til produktets formål og tilgjengelighet har NaF blitt valgt til formuleringen.

Videre har NaF en mer behagelig smak sammenlignet med SnF_2 , noe som kan øker bruketoleransen. Ikke minst, NaF misfarger ikke tennene, en egenskap som er spesielt viktig for et preparat som vil være i kontakt med tennene over lengre tid. På bakgrunn av disse egenskapene fremstår NaF et preferert alternativ for videre utforskning i oppgaven.

2. Materialer og metoder

2.1 Materialer

Denne delen av oppgaven beskriver materialer og apparater (tabell 7 og 8) som er brukt under laboratoriearbeidet. Ås produksjonslab har bidratt med råvarene Carmellosum natricum 2000, sorbitol, kaliumklorid, natriumklorid, kalsiumkloridheksahydrat, kaliumtiocyanat, dikaliumfosfat, spiritus konservans og pumpeflaskene (emballasjen).

Tabell 7: Beskriver materialer som ble brukt for fremstilling av formuleringene under laboratoriearbeidet.

Produsent og batchnummer som er tilgjengelig er oppgitt i tabellen.

Materialer	Produsent	Batchnummer
<i>Viskositetsøkende middel/polymer</i>		
Carmellosum natricum 2000 (hentet fra laboratoriet på OsloMet)	Apotekproduksjon AS	
Hypromellose 4000	Norsk medisinaldepot	
Methylcellulose 1500	Apotekproduksjon AS	
Hydroxyetylcellulose (800-1500 mPas 2% I vann ved 20° C)	Tokyo chemical industry CO.	
Xantan gum	Spectrum chemical MFG.CORP.	
Kitosan hydroklorid		C0J361
Natriumhyaluronat 95%	Thermoscientific	
Carbopol 940	Thermoscientific	A0452151
<i>Andre hjelpestoffer</i>		
Renset vann (water, purified, Ph.Eur.)		
Sorbitol, flytende	Curida AS	300478
Kaliumklorid		
Natriumklorid		
Kalsiumkloridheksahydrat		
Kaliumtiocyanat		
Dikaliumfosfat	Apotekforeningen	310612
Spiritus konservans		
Rektifisert sprit	Antibac	601441

Tabell 8: Beskriver apparater som har blitt brukt under laboratoriearbeidet.

Aparater	Produsent
Ubbelohde viskosimeter (størrelse 1) Part number: UBBEL04UKC – 1EA Lot: 31036-39	Paragon-scientific Sigma Aldrich Intl GmbH Kappelweg 1, 91625 Schnelldorf, Produsert i Tyskland
DV-E LV viskosimeter, versjon 1,10	Brookfield
pH-meter (model:PHM210)	MeterLab/nerliens kjemisk og teknisk A.S
pH-Electrode SenTix 82 (pH 0,14/0,100 C/ 3mol/KCL	WTW
Magnetrører modell: RO10	IKA
Magnetisk varmeplate modell: C-MAG HS7	IKA
Analysevekt modell: BP 301S	SARTORIUS AG GOTTINGEN
Magnet (PFTE Cylindrical Stirrer Bar) 3 og 6 cm	VWR International bv, Researchpark Hassrode 2020 Geldenaaksebaan 464, B-3001 Leuven Produsert i UK
Pumpeflaske 50 ml	
Termometer	

2.2 Metoder

2.2.1 Fremstilling av polymeroppløsning i rensert vann for å undersøke oppløsnings- og flytetiden.

Alle polymerene ble dispergert i 90° C og 22° C vann for å sammenligne oppløsningshastigheten. For hver polymerprøve ble oppløsningstid målt ved bruk av en stoppeklokke. Start-tiden ble målt da polymerene ble drysset over vannet og frem til løsningen ble observert å være klumpefri. Det ble utført 3 målinger for hver polymer (n=3). Polymerløsningene ble fremstilt etter konsentrasjonene oppgitt i tabell 9, oppløst i 100 gram rensert vann (water, purified, Ph.Eur.). Flytetiden og pH til fremstilte polymerløsninger ble målt ved hjelp av henholdsvis Ubbelohde viskosimeter og pH-meter (jfr. 2.5 og 2.3). Det ble utført organoleptisk analyse på ferdigstilte produkter (jfr. 2.4.1).

2.2.1.1 Dispergering i 90° C vann

50 gram vann ble tilsatt i 100 ml glassflaske og oppvarmet til 90° C på en magnetisk varmeplate. En magnet på 3 cm ble tilsatt og flasken og rørt med en omrøringshastighet på 1100 RPM. Oppveide polymer ble drysset sakte og jevnt over vannet for å forebygge store polymeraggregater. Løsningen var under omrøring frem til det ikke lenger var synlige partikler eller klumper. Deretter ble 50 gram 22° C rensset vann tilsatt glassflasken og omrørt videre i 10 minutter. Polymerløsningen ble videre avkjølt i et vannbad på ca. 22° C til den ble 22° C, målt ved bruk av termometer.

2.2.1.2 Dispergering i 22° C vann

100 gram rensset vann ved 22° C ble tilsatt en glassflaske, plassert på en magnetrører og omrørt ved hjelp av en magnet på 3 cm med en omrøringshastighet på 1100 RPM. Oppveide polymerer drysses sakte og jevnt over vannet slik at det ikke dannet store aggregater. Løsningen ble rørt frem til klumperfritt.

Tabell 9: Viser oversikten av ulike konsentrasjoner (%) av NaCMC, HPMC, MC, HEC, XG, kitosan HCL, NH og C940 som ble oppløst i rensset vann ved både 22° C og 90° C.

Prøve	NaCMC	HPMC	MC	HEC	XG	Kitosan HCL	NH	C940
A	0,15%	0,15%	0,15%	0,15%	0,150%	0,15%	0,045%	0,10%
B	0,30%	0,30%	0,30%	0,30%	0,175%	0,30%	0,090%	0,20%
C	0,45%	0,450%	0,45%	0,45%	0,190%	0,60%		0,30%
D	0,60%	0,60%	0,60%	0,60%				0,40%
E	0,75%	0,75%	0,75%	0,75%				0,50%
F	0,90%	0,90%	0,90%	0,90%				

2.2.2 Fremstilling av formuleringene som inneholder; NaCMC, XG, Kitosan HCL, NH og C940

Polymerene; XG, kitosan HCL, NH og C940 sammen med den nåværende (NaCMC), ble fremstilt sammen med andre innholdsstoffer (jfr. 2.2.2.1). Formuleringene F1-F5 på 500 gram ble fremstilt. Mengden av innholdsstoffer i formuleringene ble veid etter tabell 10 med et akseptert avvik på $\pm 1\%$. En glassflaske med en volumkapasitet på 1 liter, 500 ml begerglass, og 2 magneter med en lengde på 6 cm ble anvendt for å utføre prosessen. Løsningen ble rørt ved hjelp av en magnetisk varmeplate ved en innstilling på nivå 2. Flytetiden og pH til fremstilte polymerløsninger ble målt ved hjelp av henholdsvis Ubbelohde viskosimeter og pH-meter (jfr. 2.4 og 2.3). Det ble utført organoleptisk analyse og vurdering på sprayegenskaper på ferdigstilte produkter (jfr. 2.4). Det ble fremstilt 3 prøver av hver formulering.

2.2.2.1 Fremstillingsmetoden for formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL, NH og C940

1. 200 gram rensert vann ble veid opp og tilsatt i et 500 ml begerglass. Begerglasset ble deretter satt på en magnetisk varmeplate med en magnet på 6 cm, og omrøringen ble startet på nivå 2. Polymer ble veid opp og drysset sakte og jevn over vannet i begerglasset mens det ble kontinuerlig rørt. Polymeroppløsningen ble rørt frem til klumpefritt.
2. Samme dag, i et 1 liter glassflaske ble det plassert en magnet på 6 cm, og vekten av glassflasken og magneten ble notert ned. Det ble veid opp 250 gram rensert vann og tilsatt i glassflasken med magneten i. Saltene (kaliumklorid, natriumklorid, kalsiumklorid heksahydrat, kaliumtiocyanat, dikaliumfosfat) ble veid opp og tilsatt i den 1 liter store glassflasken med rensert vann for oppløsning.
3. Sorbitol ble tilsatt i begerglasset (med polymeroppløsningen fra trinn 1) etter polymerløsningen har blitt klumpefri, og ble godt omrørt. Blandingen i begerglasset (polymer, rensert vann og sorbitol) ble deretter tilsatt sakte til saltoppløsningen (fra trinn 2) i den 1 liter store glassflasken under kontinuerlig omrøring.
 - a. Formuleringene som inneholder NaCMC, XG og NH ble ikke pH korrigert.
 - b. Formuleringene som inneholder kitosan HCL og C940 ble pH-korrigert. Det ble først utført pH-måling, og deretter ble NaOH (1 mol/L) tilsatt frem til pH-verdi var rundt 6,5, med litt omrøring underveis. Prøven ble godt omrørt igjen på magnetisk røreplaten.

4. Konserveringsmiddelet ble tilsatt og omrørt godt inn i løsningen. Deretter ble prøven fjernet fra røreplaten og veid på nytt. Vekten ble notert ned. Renset vann ble tilsatt til 500 gram og omrørt godt inn i løsningen.

Tabell 10: Viser innholdsstoffene og mengden for fremstilling av formuleringer som inneholder; XG (F1), NACMC (F2), kitosan HCL (F3), NH (F4), C940 (F5). Det ble fremstilt prøver på 500 gram.

Innholdsstoffer	F1	F2	F3	F4	F5
Sorbitol	21 gram	21 gram	21 gram	21 gram	21 gram
Kaliumklorid	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram
Natriumklorid	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram
Kalsiumklorid heksahydrat	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram
Kaliumtiocyanat	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram
Dikaliumfosfat	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram
Spiritus konservans	5 gram	5 gram	5 gram	5 gram	5 gram
XG	0,95 gram				
NaCMC		4,5 gram			
Kitosan HCL			3 gram		
NH				0,45 gram	
C940					2,5 gram
Renset vann (water, purified, Ph.Eur)	ad 500 gram	ad 500 gram	ad 500 gram	ad 500 gram	ad 500 gram

2.2.3 Fremstilling av optimaliserte formuleringer som inneholder NaF (0,32%)

Formuleringene med polymerene, XG, kitosan HCL, C940 og NaCMC, ble valgt for å fremstille med NaF (jfr. 2.2.3.1). Prøver (F6-F9) på 500 gram ble fremstilt i henhold til tabell 11 og 12. Mengden av innholdsstoffer ble veid etter tabellene med et akseptert avvik på $\pm 1\%$. Flytetiden og pH til fremstilte polymerløsninger ble målt ved hjelp av henholdsvis Ubbelohde viskosimeter og pH-meter (jfr. 2.5 og 2.3). Det ble utført organoleptisk analyse og vurdering på spray-egenskaper på ferdigstilte produkter (jfr. 2.4). Det ble fremstilt 3 prøver av hver formulering.

Videre ble NaCMC og XG selektert med henblikk på å justere konsentrasjonene for å oppnå en viskositet i samsvar med de gitte spesifikasjonene. Det ble undersøkt viskositetsforskjellen mellom formuleringer, med og uten NaF, der polymerløsningen fikk ligget overnatt og ikke-overnatt før tilsetning av sorbitol, kaliumklorid, natriumklorid, kalsiumkloridheksahydrat, dikaliumfosfat, og eventuelt NaF. Prøver (F13-16, og F17-20) ble fremstilt (jfr. 2.2.3.2). Mengden av innholdsstoffene ble veid etter tabell 13 og 14 med et akseptert avvik på $\pm 1\%$. Løsningen ble agitert ved hjelp av en magnetisk varmeplate ved en innstilling på nivå 2. Ferdigstilte prøver ble målt pH og tatt med til Ås for å måle viskositet (jfr. 2.3 og 2.6). Det ble fremstilt 3 prøver av hver formulering.

2.2.3.1 Fremstillingsmetoden for formulering som inneholder NaF (0,32%) og polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL og C940

1. 200 gram rensset vann ble veid opp og tilsatt i et 500 ml begerglass. Begerglasset ble deretter satt på en magnetisk røreplate med en magnet på 6 cm, og omrøringen ble startet på nivå 2. Polymer ble veid opp og drysset sakte og jevn over vannet i begerglasset. Polymerløsningen ble kontinuerlig rørt frem til klumpefritt.
2. Samme dag, i en 1 liter glassflaske ble det plassert en magnet på 6 cm, og vekten av glassflasken og magneten ble notert ned. Det ble veid opp 250 gram rensset vann og tilsatt i glassflasken med magneten i. Saltene (kaliumklorid, natriumklorid, kalsiumklorid heksahydrat, kaliumtiocyanat, dikaliumfosfat og NaF (0,32%)) ble veid opp og tilsatt i den 1 liter store glassflasken med rensset vann for oppløsning.
3. Sorbitol ble tilsatt i begerglasset (med rensset vann og polymer) etter polymerløsningen har blitt klumpefri, og ble godt omrørt. Blandingen i begerglasset (polymer, rensset vann og sorbitol) ble deretter tilsatt sakte til saltoppløsningen i den 1 liter store glassflasken under kontinuerlig omrøring.
 - a. Formuleringene som inneholder NaCMC og XG trengte ikke å korrigere på pH.
 - b. Formuleringene som inneholder kitosan HCL og C940 ble pH-korrigert. Det ble først utført pH-måling, og deretter ble NaOH (1 mol/L) tilsatt frem til pH-verdi rundt 6,5, med litt omrøring underveis. Prøven ble godt omrørt igjen på magnetisk røreplaten.

4. Konserveringsmiddelet ble tilsatt og omrørt godt inn i løsningen. Deretter ble prøven fjernet fra røreplaten og veid på nytt. Vekten ble notert ned. Renset vann ble tilsatt til 500 gram og rørt godt inn i løsningen.

Tabell 11: Viser innholdstoffene og mengden for fremstilling av formuleringer med NaF som inneholder; XG (F6), NaCMC (F7), kitosan HCL (F8) og C940 (F9). Det ble fremstilt prøver på 500 gram.

Innholdstoffene	F6	F7	F8	F9
Sorbitol	21 gram	21 gram	21 gram	21 gram
Kaliumklorid	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram
Natriumklorid	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram
Kalsiumklorid heksahydrat	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram
Kaliumtiocyanat	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram
Dikaliumfosfat	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram
NaF	1,6 gram	1,6 gram	1,6 gram	1,6 gram
Spiritus konservans	5 gram	5 gram	5 gram	5 gram
XG	0,95 gram	-	-	-
NaCMC	-	4,5 gram	-	-
Kitosan HCL	-	-	3 gram	-
C940	-	-	-	2,5 gram
Renset vann (water, purified, Ph.Eur)	ad 500 gram	ad 500 gram	ad 500 gram	ad 500 gram

Tabell 12: Viser innholdsstoffene og mengden for fremstilling av formuleringer med NaF som inneholder; XG (F10-F11) og NaCMC (F12). Det ble fremstilt prøver på 500 gram.

Innholdsstoffer	F10	F11	F12
Sorbitol	21 gram	21 gram	21 gram
Kaliumklorid	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram
Natriumklorid	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram
Kalsiumklorid heksahydrat	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram
Kaliumtiocyanat	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram
Dikaliumfosfat	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram
NaF	1,6 gram	1,6 gram	1,6 gram
Spiritus konservans	5 gram	5 gram	5 gram
XG	1,0 gram	1,25 gram	-
NaCMC	-	-	4,8 gram
Renset vann (water, purified, Ph.Eur)	ad 500 gram	ad 500 gram	ad 500 gram

2.2.3.2 Fremstillingsmetode for formulering som inneholder XG og NaCMC; overnatt og ikke-overnatt

- 200 gram renset vann ble veid opp og tilsatt i et 500 ml begerglass. Begerglasset ble deretter satt på en magnetisk varmeplate med en magnet på 6 cm, og omrøringen ble startet på nivå 2. Polymer ble veid opp og drysset sakte og jevn over vannet i begerglasset. Polymerløsningen ble rørt frem til klumpefritt.
 - Polymerløsningen i begerglasset ligget overnatt før trinn 2.
 - Trinn 2 ble utført i samme dag.
- I en 1 liter glassflaske ble det plassert en magnet på 6 cm, og vekten av glassflasken og magneten ble notert ned. Det ble veid opp 250 gram renset vann og tilsatt i glassflasken med magneten i. Saltene (kaliumklorid, natriumklorid, kalsiumklorid heksahydrat, kaliumtiocyanat, dikaliumfosfat og (pluss/minus NaF (0,32%))) ble veid opp og tilsatt i den 1 liter store glassflasken med renset vann for oppløsning.

3. Sorbitol ble tilsatt i begerglasset (med rensset vann og polymer) etter polymerløsningen har blitt klumpefri, og ble godt omrørt. Blandingen i begerglasset (polymer, rensset vann og sorbitol) ble deretter tilsatt sakte til saltoppløsningen i den 1 liter store glassflasken under kontinuerlig omrøring.
4. Konserveringsmiddelet ble tilsatt og omrørt godt inn i løsningen. Deretter ble prøven fjernet fra røreplaten og veid på nytt. Vekten ble notert ned og rensset vann ble tilsatt til 500 gram og omrørt godt inn i løsningen.

Tabell 13: viser innholdsstoffene og mengden for fremstilling av formuleringene F13-16 som inneholder NaF. For formuleringene F13 (XG) og F14 (NaCMC) ble polymeroppløsningen tilsatt andre innholdsstoffer på samme dag l. Formuleringene F15 (XG) og F16 (NaCMC) ble polymeroppløsningen ligget overnatt før tilsetning av andre innholdsstoffer.

Innholdsstoffer	F13 (Ikke-overnatt)	F14 (ikke-overnatt)	F15 (overnatt)	F16 (overnatt)
Sorbitol	21 gram	21 gram	21 gram	21 gram
Kaliumklorid	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram
Natriumklorid	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram
Kalsiumklorid heksahydrat	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram
Kaliumtiocyanat	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram
Dikaliumfosfat	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram
NaF	1,6 gram	1,6 gram	1,6 gram	1,6 gram
Spiritus konservans	5 gram	5 gram	5 gram	5 gram
XG	1,25 gram	-	1,25 gram	-
NaCMC (fra Ås)	-	4,5 gram	-	4,5 gram
Rensset vann (water, purified, Ph.Eur)	ad 500g	ad 500g	ad 500g	ad 500g

Tabell 14: viser innholdsstoffene og mengden for fremstilling av formuleringene F17-20 som ikke inneholder NaF. For formuleringene F17 (XG) og F18 (NaCMC) ble polymeropløsningen tilsatt andre innholdsstoffer på samme dag I. Formuleringene F19 (XG) og F20 (NaCMC) ble polymeropløsningen ligget overnatt før tilsetning av andre innholdsstoffer.

Innholdsstoffer	F17 (Ikke-overnatt)	F18 (ikke-overnatt)	F19 (overnatt)	F20 (overnatt)
Sorbitol	21 gram	21 gram	21 gram	21 gram
Kaliumklorid	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram
Natriumklorid	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram	0,425 gram
Kalsiumklorid heksahydrat	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram	0,11 gram
Kaliumtiocyanat	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram	0,05 gram
Dikaliumfosfat	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram	0,175 gram
Spiritus konservans	5 gram	5 gram	5 gram	5 gram
XG	1,25 gram	-	1,25 gram	-
NaCMC (fra Ås)	-	4,5 gram	-	4,5 gram
Renset vann (water, purified, Ph.Eur)	ad 500g	ad 500g	ad 500g	ad 500g

2.3 Bestemmelse av pH

- pH i polymerløsningene ble bestemt ved å bruke en pH-meter (PHM210, Standard pH meter, Meterlab). Før målinger av ferdigstilte prøver ble pH-meteret kalibrert. Kalibrering av pH-meter ble utført ved å skylle elektroden grundig med destillert vann for å fjerne alle spor av oppbevaringsløsning. Elektroden ble satt inn i 7,0 pH-bufferløsning slik at det er god kontakt med bufferløsningen. Det ble ventet i minst 30 sekunder eller til det viste «stab» for ekvilibrering før pH-avlesning. Avlesning av pH skal være $7,0 \text{ pH} \pm 0,33 \text{ pH}$ ved 25 grader. Elektroden ble deretter skylt med destillert vann og prosessen ble gjentatt for 4,01 pH bufferløsning. Elektroden ble skylt igjen med destillert vann, tørket forsiktig og er klar for bruk.
- Det ble overført ca. 5 ml av prøvene til en liten beholder. Elektroden ble satt i og sikret god kontakt med prøveløsningen. Det ble ventet til monitoren viser «stab» før pH-avlesning. Elektroden ble grundig skylt med destillert vann mellom hver påfølgende pH-måling. Det ble utført 3 parallelle pH-målinger for hver prøve.

2.4 Andre analyser

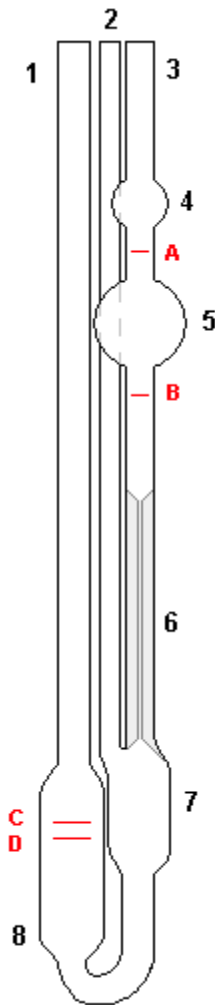
2.4.1 Organoleptisk analyse

- Utseende: Prøvene ble fremstilt i en klar glassflaske. Ferdigfremstilte prøver ble visuelt inspisert for å vurdere farge, klarhet og eventuelle partikler eller urenheter.
- Lukt: Prøvene ble luktet forsiktig på.

2.4.2 Vurdering av spray-egenskap

- Prøvene ble overført til en pumpeflaske, hentet fra Ås produksjonslab. Deretter ble prøven sprayet på et hvit ark for å teste pumpeevne og partikkelfordeling.

2.5 Bestemmelse av flytetid ved hjelp av kapillærviskosimeter

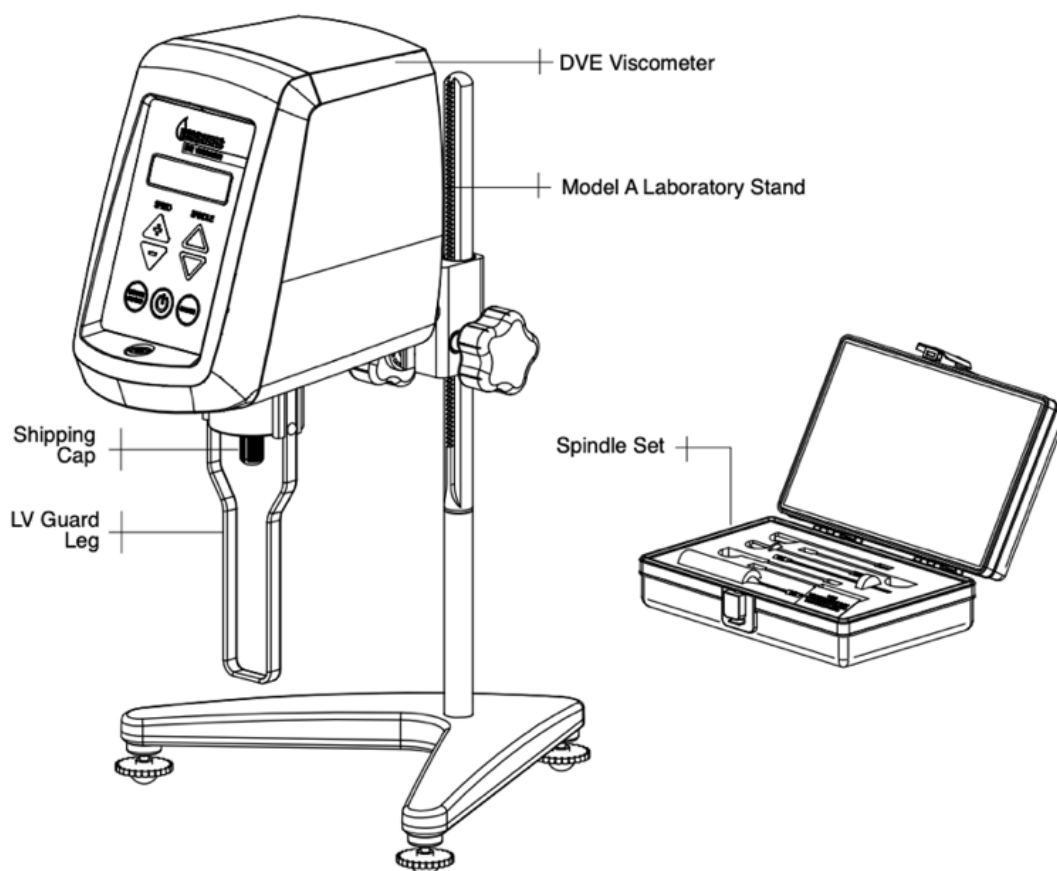


Figur 5: Fremstiller en Ubbelohde viskosimeter

Bestemmelse av flytetid ble utført ved å bruke et suspendert-nivå kapillær viskosimeter (Ubbelohde-type). Flytetiden ble utført etter polymerløsningen ble observert til å være partikkel/klumpefritt, og etter at formuleringen er ferdig fremstilt. Målingene ble gjort innenfor en til tre dager etter ferdig fremstilling/oppløsning. Prøver som har ligget overnatt på grunn av tidsmangel ble omrørt med en omrørings hastighet på 650 RPM før måling. Målingen ble utført i romtemperatur (20-25°C). Viskosimeteret ble montert vertikalt på et stativ ved hjelp av klemmer. Deretter ble 15 ml av prøven forsiktig overført med en pipette til viskosimeteret gjennom rør 1 (figur 6). Rør 2 ble forseglet med en plastikk tupp og en pelleusballong ble satt på rør 3 for vakuumdannelse i systemet. Ved hjelp av vakuuet ble prøven dratt opp til midten av pære 4. Etter ble pelleusballongen fjernet fra rør 3, etterfulgt av åpning av rør 2. Væsken ble deretter tillatt å strømme fritt ned til punkt A. Flytetiden ble målt med stoppeklokke fra tiden det tok for prøven å bevege seg fra punkt A til punkt B. Før hver måling ble det forsikret at ingen luftbobler var til stede i systemet. Ved eventuell tilstedeværelse av luftbobler ble prøven latt stående i ro helt til luftboblen(e) forsvant av seg selv. Det ble utført tre paralleller for hver prøve.

Kalibreringssertifikatet for det anvendte viskosimeteret oppga en usikkerhet på $\pm 0,17\%$ med et konfidensintervall på 95 % for måleresultatene. Resultatet er gyldig dersom standardavviket for de 3 parallelle målingene ikke er mer enn 2,0 prosent (Ph.Eur 2.2.9), dersom målingen ikke er innenfor må det utføres nye målinger slik at 3 påfølgende målinger har et standardavvik innenfor 2,0 prosent. Viskosimeteret ble rengjort grundig mellom hver prøve. Rengjøringsprosedyren involverte uttømming av prøven i viskosimeteret, etterfulgt av grundig skylling med destillert vann. Deretter ble det gjennomført ytterligere skylling med rektifisert sprit, etterfulgt av en avsluttende skylling med destillert vann for å sikre fullstendig fjerning av eventuelle gjenværende forurensninger. Viskosimeteret ble tørket godt før bruk.

2.6 Bestemmelse av viskositet ved bruk av DV-E Brookfield viskosimeter



Figur 6: Fremstiller en DV-E LV Brookfield viskometer, hentet fra Brookfield DVE bruksanvisning M15-356-B0916

Viskosimeter var utstyrt med fire spindler merket fra 61 til 64. I denne oppgaven ble spindel 62 benyttet sammen med en rotasjonshastighet på 100 RPM; i samsvar med spesifikasjonen for viskositetsmåling for Artisal munnspray (vedlegg 3). For hver måling ble prøven fylt i et høy 200 ml begerglass. Beskyttelseshetten (guard leg) ble montert på apparatet, og senket ned i prøven. For riktig montering av spindelen ble den satt skrått ned i prøven for å unngå dannelse av luftbobler under spindelen. Deretter ble spindelen skrudd fast i apparatet, og senket ned i væsken til den nådde spindelmarkøren. Maskinen ble deretter startet for å rotere spindelen, og viskositetsverdien og dreiemomentet ble notert ned etter at verdiene stabiliserte seg. Det ble anbefalt å utføre målingene der dreiemomentet viste nær 100 prosent for å få mest nøyaktig resultater. Målinger som viste under 10 prosent ble ikke tatt med. Viskositetsverdien ble angitt i enheter av Poise (P) eller i Pascal*sekund (Pa*s) på skjermen.

Målingene ble utført i romtemperatur (20-25°C) i henhold til kvalitetskontrollrutinene til Artisal munnspray ved Ås produksjonslab. Det ble utført 3 målinger for hver prøve.

Ved behov for rengjøring, ble apparatet tørket av med en klut som ble fuktet med såpevann. Delene som har vært i kontakt med prøven, inkludert spindelen, og beskyttelseshetten, ble vasket med vann og såpe. Utstyrene ble rengjort mellom hver prøve, og tørket godt før bruk.

3. Resultater

3.1 Polymeroppløsning i rent destillert vann for å undersøke oppløsnings- og flytetiden.

Den kinematiske viskositeten (ν), i mm^2/s , til en newtonsk væske kan beregne fra den gjennomsnittlige målte strømmingstiden/flytetiden (t), (i minutter), og viskosimeterkonstanten (K) ved å bruke følgende ligning (Ph.Eur 2.2.9):

$$\nu = K * t$$

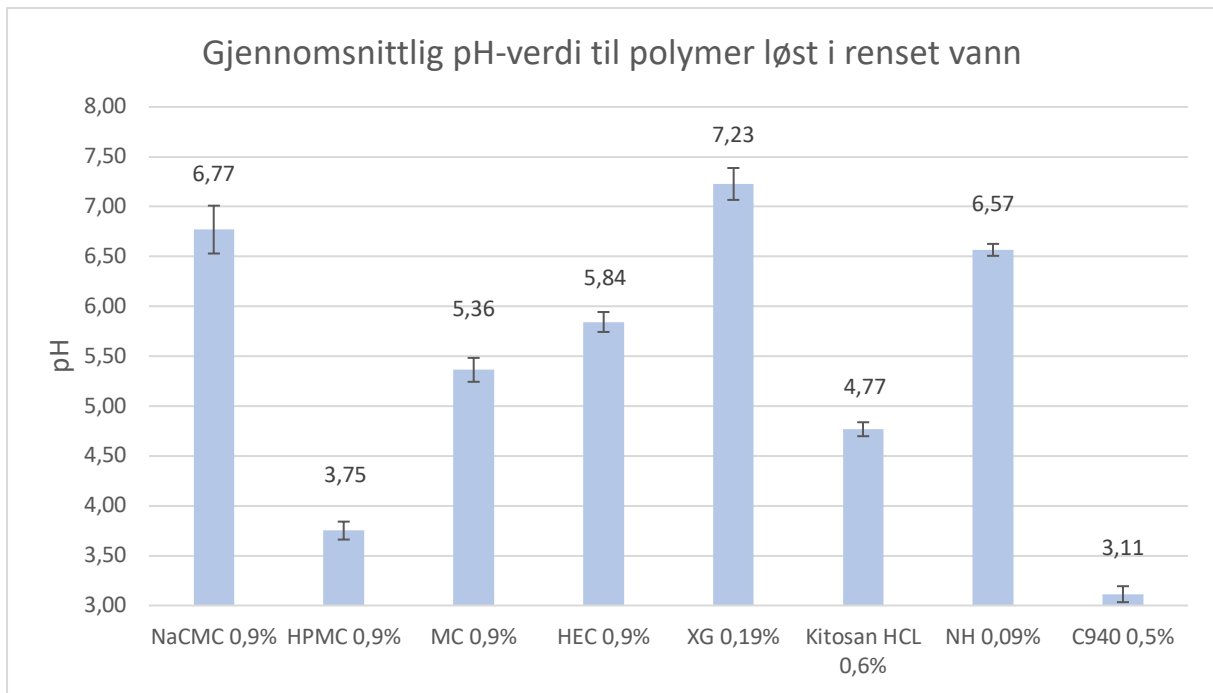
Viskositetskonstanten (K) som ble oppgitt for måling, ble utført ved en temperatur på 40°C av produsenten. Imidlertid, på grunn av at målingene ble utført ved romtemperatur, kunne denne konstanten ikke brukes og dermed ble ikke kinematisk viskositet beregnet. I denne oppgaven ble derfor den målte flytetiden brukt som en parameter for relativ sammenligning av prøvene.

Resultatene indikerte at polymerer dispergert i 90° C renset vann ble løst raskere enn polymerene som ble dispergert i 22° C renset vann (tabell 15). Det ble observert klumpedannelse når polymerene ble drysset i 22° C renset vann, og oppløste mye langsommere enn ved bruk av 90° C renset vann. En av de mest merkbare resultatene er NaCMC (0,9 %) som viste en oppløsningstid på $192,7 \pm 41,6$ minutter ved dispergering i 22° C renset vann, mens ved dispergering i 90° C renset vann viste det en oppløsningstid på $18,7 \pm 8,6$ minutter. Oppløsningstiden for prøvene som inneholder HPMC og MC ble ikke oppløst, i 22° C renset vann, innen en dag. Prøvene ble stått overnatt under kontinuerlig omrøring.

Tabell 15: Viser gjennomsnitt og standardavvik (i minutter) for oppløsningstiden for polymereneløsningene som inneholder; NaCMC, HPMC, MC, HEC, XG, Kitosan HCL, NH og C940. Polymerene ble dispergert i 22 °C og 90 °C rensset vann. Målingene som ble utført for HPMC og MC måtte stå overnatt under kontinuerlig omrøring, og det ble observert klumpefri løsning neste dag. Det ble utført 3 målinger for hver prøve (n = 3, der n er total observasjoner).

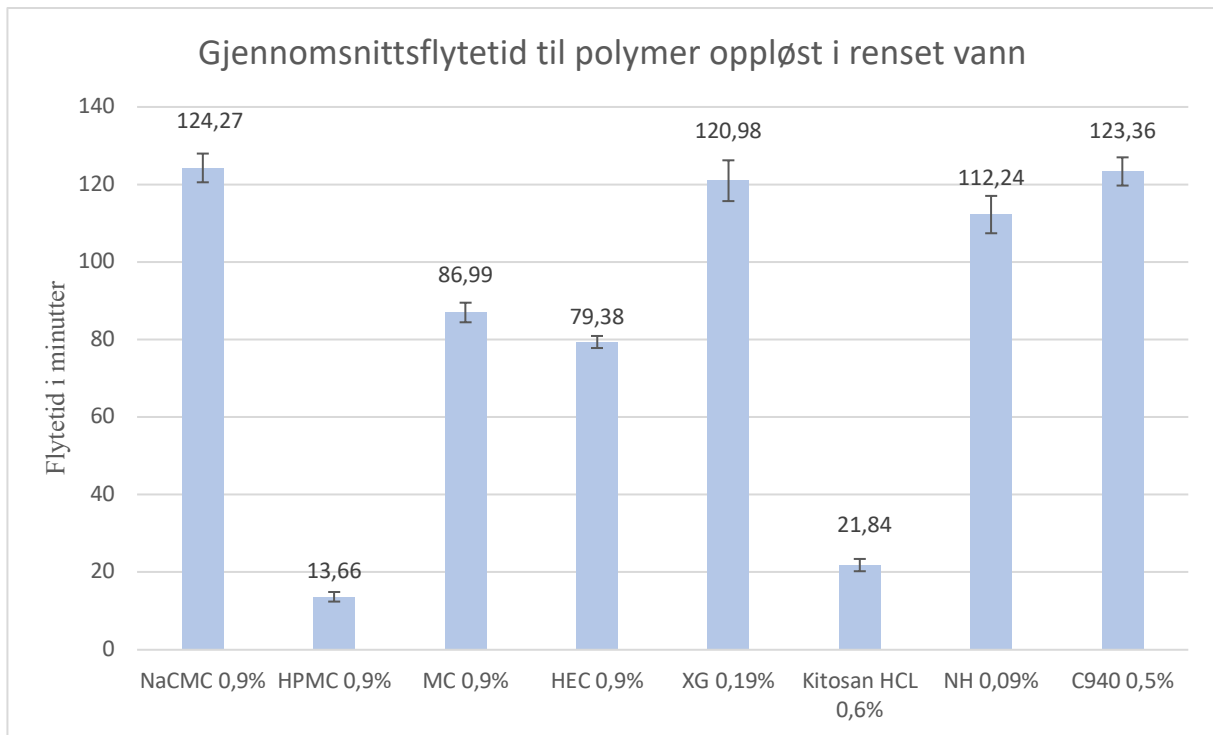
Polymer	Konsentrasjon (%)	Oppløsningstid i 22° C rensset vann (minutter)	Oppløsningtid i 90° C rensset vann (minutter)
NaCMC	0,9	192,7 ± 41,6	18,7 ± 8,6
HPMC	0,9	Overnatt	3,00 ± 0,99
MC	0,9	Overnatt	1,18 ± 0,85
HEC	0,9	145 ± 34,2	13,08 ± 3,00
XG	0,19	64,41 ± 5,68	9,55 ± 1,17
Kitosan HCL	0,6	49,96 ± 11,24	17,48 ± 2,23
NH	0,09	25,14 ± 5,62	9,65 ± 1,76
XC940	0,5	59,26 ± 4,40	17,26 ± 1,69

Figur 7 viste gjennomsnittlig pH-verdien til polymerene oppløst i 22° C rensset vann ved en bestemt konsentrasjon. pH-resultatene viste at cellulosederivatene; NaCMC, HPMC, MC og HEC, ved samme konsentrasjon uttrykket store variasjon i pH-verdien. NaCMC, XG og NH viste en gjennomsnittlig pH-verdi som er over 6,5 noe som er mye høyere sammenlignet med polymerene HPMC, MC, HEC, kitosan HCL og C940. NaCMC ved 0,9% har en pH-verdi på $6,77 \pm 0,24$, mens HPMC hadde en gjennomsnittsverdi på $3,75 \pm 0,09$. Kitosan HCL og C940 viste lave pH-verdier som ligget på $4,77 \pm 0,07$ og $3,11 \pm 0,08$. XG hadde en gjennomsnittlig pH-verdi på $7,23 \pm 0,16$ som ligget litt over det nøytrale pH.



Figur 7: Viser gjennomsnittet og standardavviket for pH av polymerene; NaCMC, HPMC, MC, HEC, XG, Kitosan HCL, NH og C940 som ble oppløst i renset vann. Gjennomsnittet av pH er representert av tre parallelle målinger for 3 prøver prøver ($n=9$ der n er total observasjoner). Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdien.

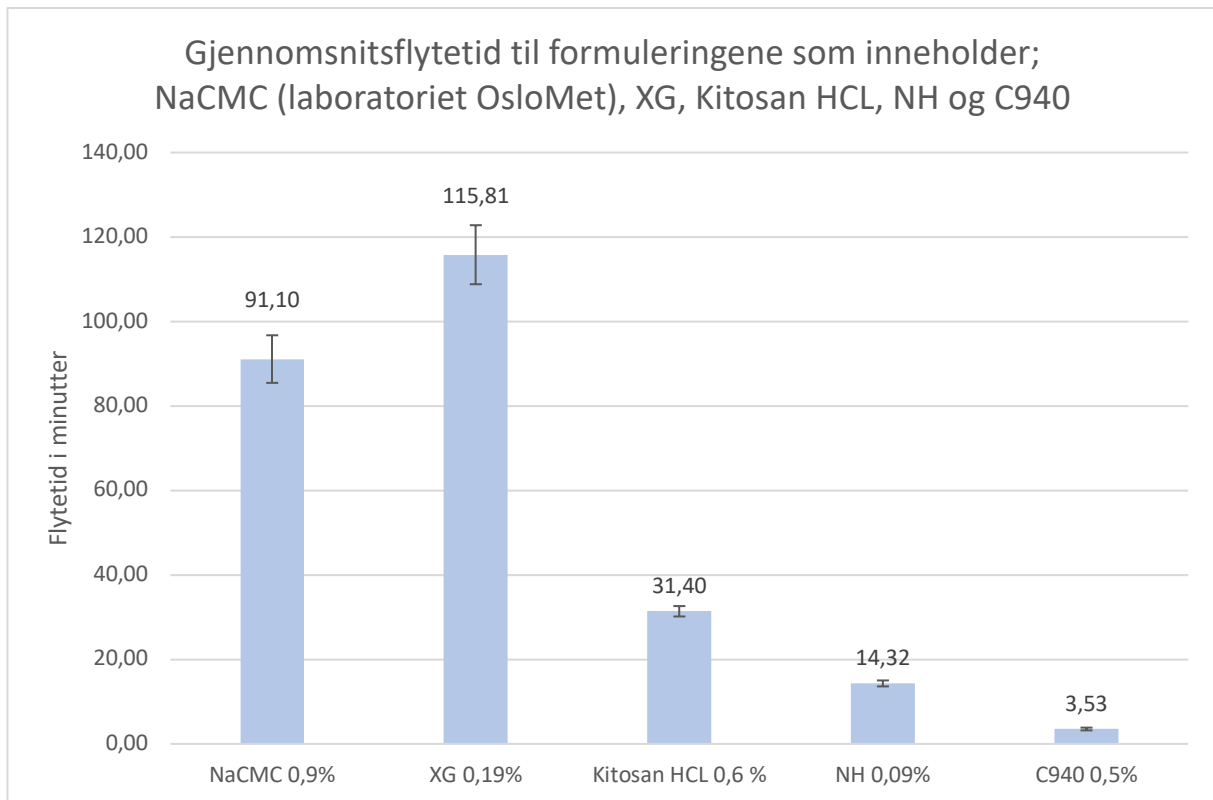
Figur 8 viste gjennomsnittlig flytetid for polymerene; NaCMC, HPMC, MC, HEC, XG, kitosan HCL, NH og C940 oppløst i 22° C renset vann. Det ble observert kortere flytetid for polymerer som HPMC, MC, HEC og kitosan sammenlignet med NaCMC. HPMC viste å ha mye lavere flytetid som ligger på en gjennomsnittsverdi på $13,66 \pm 1,24$ minutter sammenlignet med NaCMC som hadde en gjennomsnittsflytetid på $124,27 \pm 3,70$ minutter. XG hadde en gjennomsnittsflytetid på $120,98 \pm 5,26$ minutter ved en konsentrasjon på 0,19%, og C940 hadde en gjennomsnittsflytetid på $123,36 \pm 3,64$ minutter ved en konsentrasjon på 0,5%. Løsningene med NH hadde en gjennomsnittsflytetid på $112,24 \pm 4,84$ minutter ved 0,09%. Polymerløsninger som inneholder XG, NH, og C940 viste relativt tilnærmet lik flytetid sammenlignet med NaCMC, ved lavere konsentrasjon.



Figur 8: Viser gjennomsnittsflytetid og standardavvik av polymerene; NaCMC, HPMC, MC, HEC, XG, kitosan HCL, NH og C940 oppløst i 22 °C renset vann. Figuren viser at HPMC-, MC-, HEC- og kitosan løsningene hadde mye lavere flytetid i forhold til NaCMC, XG, NH og C940. Gjennomsnittet av flytetiden er representert av gjennomsnittet av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner), og er uttrykt i minutter. Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

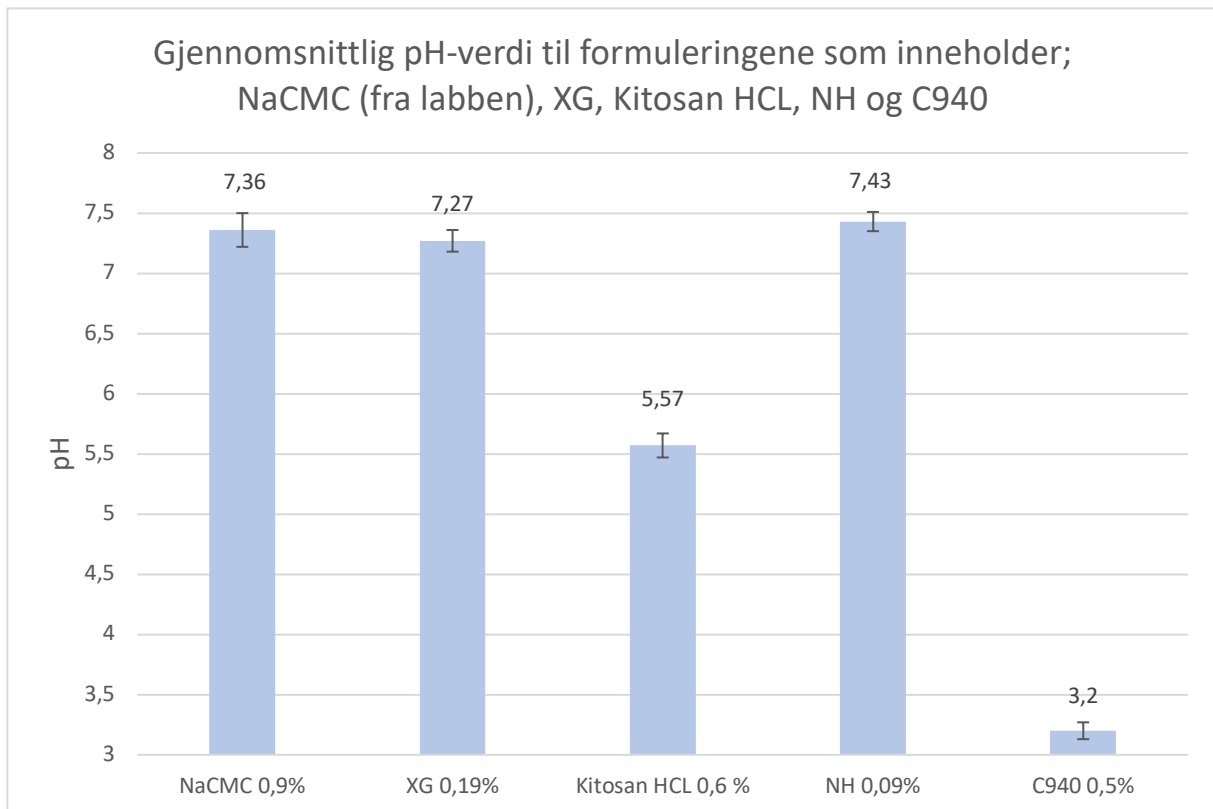
3.2 Resultat av formuleringene som inneholder; NaCMC, XG, Kitosan HCL, NH og C940

Figur 9 viste gjennomsnittet av flytetiden til formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL, NH og C940. Det viste en sterk reduksjon av flytetiden til formuleringene som inneholder NH og C940 sammenlignet med NH og C940 oppløst i renset vann (figur 8). NaCMC viste seg å ha en gjennomsnittsflytetid på $91,10 \pm 5,63$ minutter som er lavere enn NaCMC oppløst i renset vann ($124,27 \pm 3,70$ minutter) (figur 8). XG hadde en gjennomsnittsflytetid på $115,81 \pm 6,99$ minutter. Formuleringene som inneholder C940 hadde en gjennomsnittsflytetid på $3,53 \pm 0,33$ minutter, og viste en kraftig reduksjon i flytetiden sammenlignet med C940 oppløst i kun renset vann ($123,36 \pm 3,64$ minutter). Det samme gjelder formuleringene som inneholder NH. Resultatene indikerte at tilsetningen av andre innholdsstoffene har en negativ påvirkning på flytetiden. I motsetning til det, formuleringene som inneholder kitosan HCL viste en svak økning i flytetiden, der gjennomsnittsflytetid til formuleringen er $31,40 \pm 1,23$ minutter, sammenlignet med kitosan HCL i renset vann ($21,84 \pm 1,58$ minutter).



Figur 9: Viser gjennomsnittsflytetid og standardavvik for formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL, NH og C940. Figuren viser at formuleringene som inneholder polymerene; kitosan HCL, NH, og C940 har mye lavere flytetid enn formuleringene med; NaCMC og XG. Gjennomsnittet av flytetiden er representert av gjennomsnittet av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner), og er uttrykt i minutter. Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

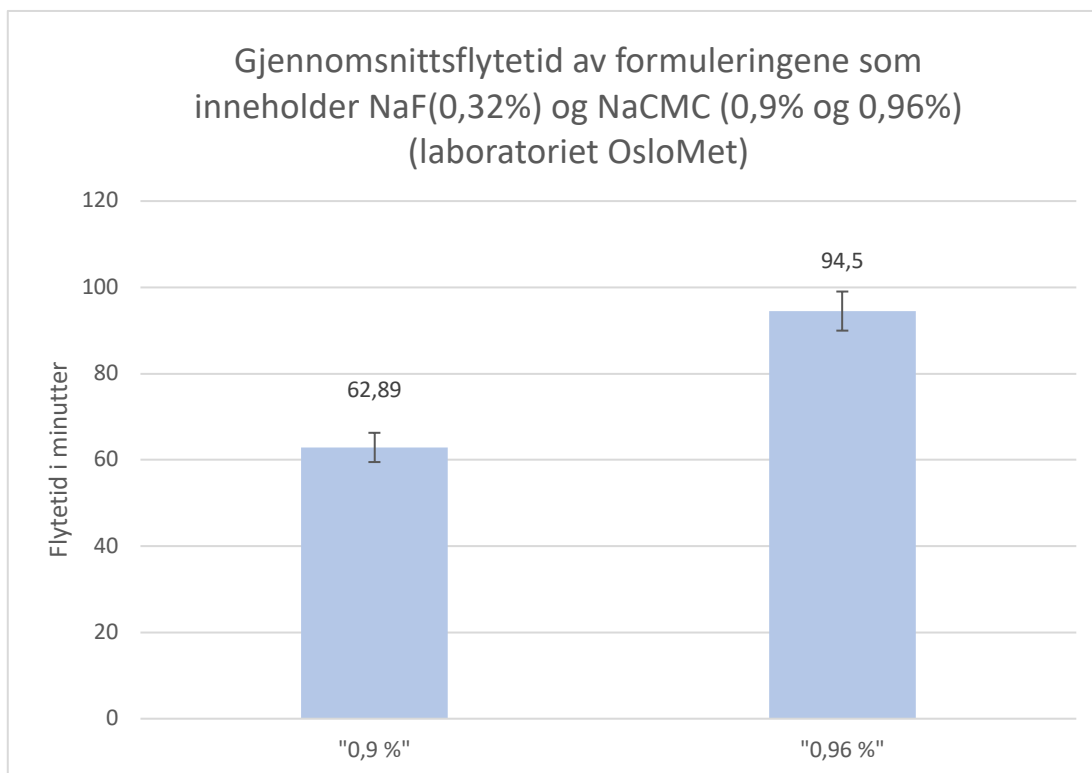
Resultatene, oppgitt i figur 10, til pH som ble målt for formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC (fra labben), XG, Kitosan HCL, NH og C940. Figuren viste at formuleringene som inneholder; NaCMC, XG og NH hadde høyere pH ved tilsetningen av innholdsstoffene sammenlignet med formuleringene som inneholder kitosan HCL og C940. Et unntak var formuleringen for C940 som hadde en gjennomsnittspH-verdi som ligger på $3,2 \pm 0,07$, som hadde en svak reduksjon i pH sammenlignet med gjennomsnittspH-verdi til C940 oppløst i renset vann ($3,11 \pm 0,08$). Det viste seg at pH-gjennomsnittsverdien for formuleringene som inneholder NaCMC ligger på $7,36 \pm 0,14$, noe som viste en økning tilsvarende NaCMC som ble oppløst i renset vann med en gjennomsnittspH-verdi på $6,77 \pm 0,24$. Kitosan HCL hadde en gjennomsnittspH-verdi $5,57 \pm 0,1$, noe som økte sammenlignet med kitosan HCL som ble oppløst i renset vann med en gjennomsnittspH-verdi på $4,77 \pm 0,07$.



Figur 10: Viser gjennomsnittet og standardavviket av pH for formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC (fra labben), XG, Kitosan HCL, NH og C940. Gjennomsnittet av pH er representert av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

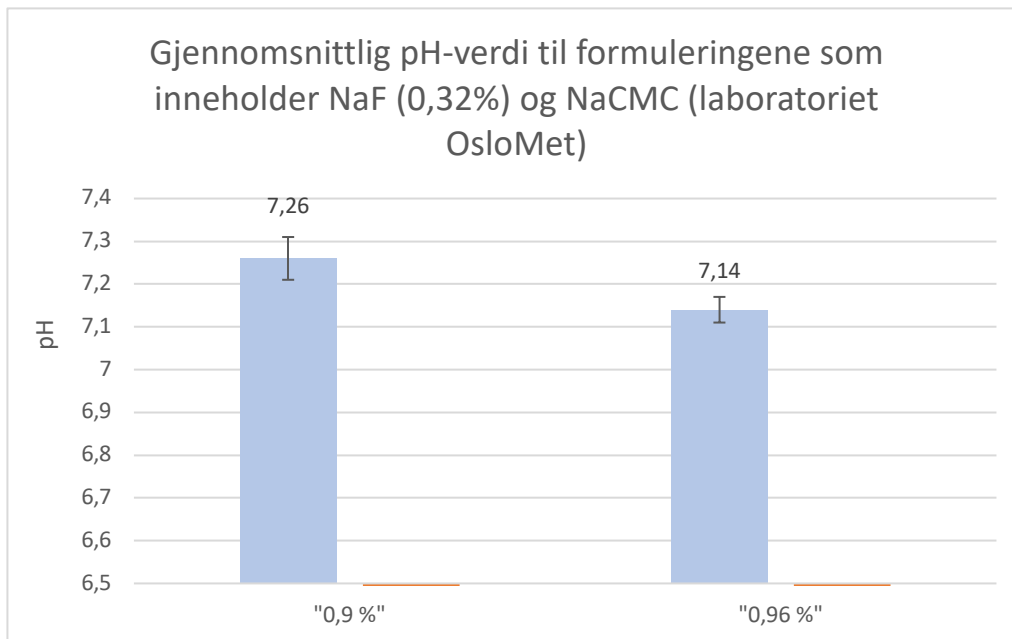
3.3 Resultat av optimaliserte formuleringer som inneholder NaF (0,32%)

Formuleringen som inneholder NaCMC (laboratoriet på OsloMet) ble tilsatt NaF (0,32%). Figur 11 viste gjennomsnittsflytetiden av formuleringene som inneholder NaF og NaCMC. Konsentrasjonen som er oppgitt er 0,9 og 0,96%. Ved tilsetningen av NaF i formuleringen som inneholder NaCMC 0,9 % resulterte det til en gjennomsnittsflytetid på $62,89 \pm 3,39$ minutter. Dette var mye lavere sammenlignet med gjennomsnittsflytetiden til standardformuleringen med NaCMC (figur 9). Konsentrasjonen ble oppjustert for å oppnå tilnærmet lik flytetid til formuleringen som inneholder NaCMC ($91,10 \pm 5,63$ minutter) (figur 9). Oppjustert formulering som inneholder NaF og 0,96% NaCMC hadde en gjennomsnittsflytetid på $94,5 \pm 4,53$ minutter.



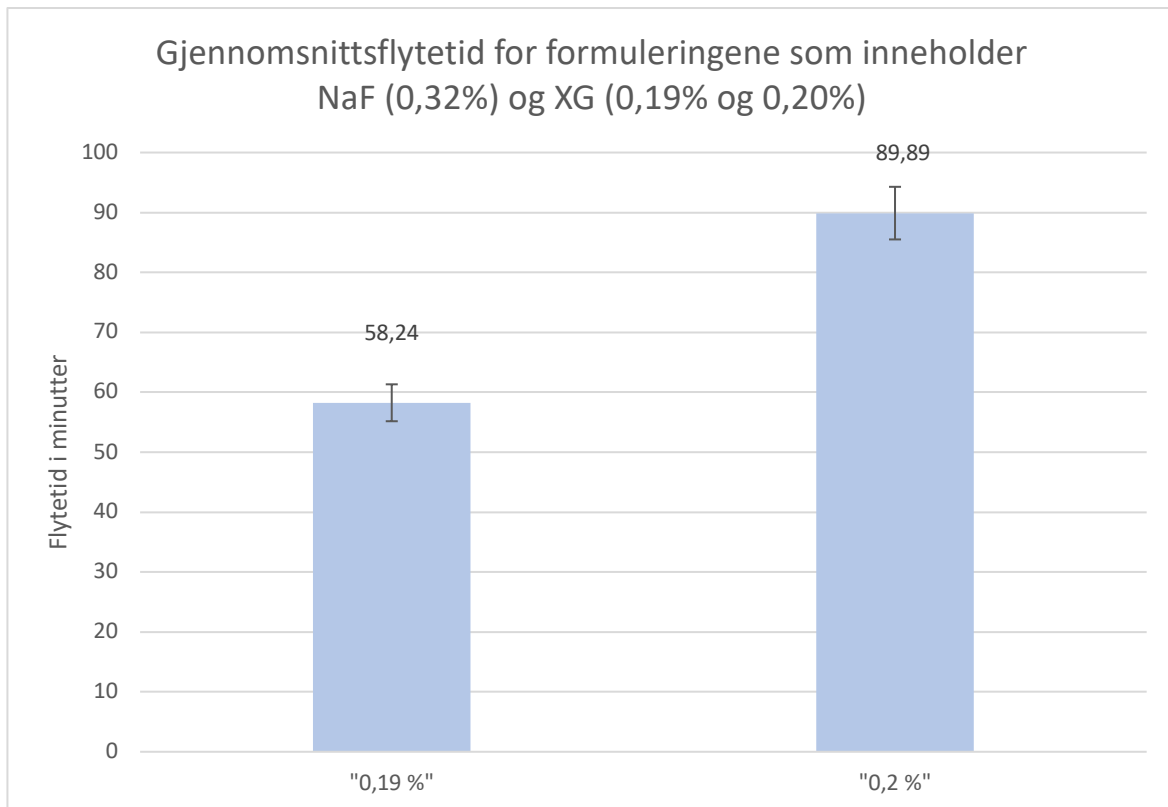
Figur 11: Viser gjennomsnittsflytetid og standardavvik for formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren; NaCMC (0,9% og 0,96%) (hentet fra laboratoriet på OsloMet). Gjennomsnittet av flytetiden er representert av gjennomsnittet av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner), og er uttrykt i minutter. Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

Resultatene i figur 12 viste at formuleringen som inneholder NaF (0,32%) og polymeren, NaCMC (0,9%), hadde en gjennomsnittlig pH-verdi på $7,26 \pm 0,05$. Formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren, NaCMC 0,96%, hadde en gjennomsnittspH-verdi på $7,14 \pm 0,03$.



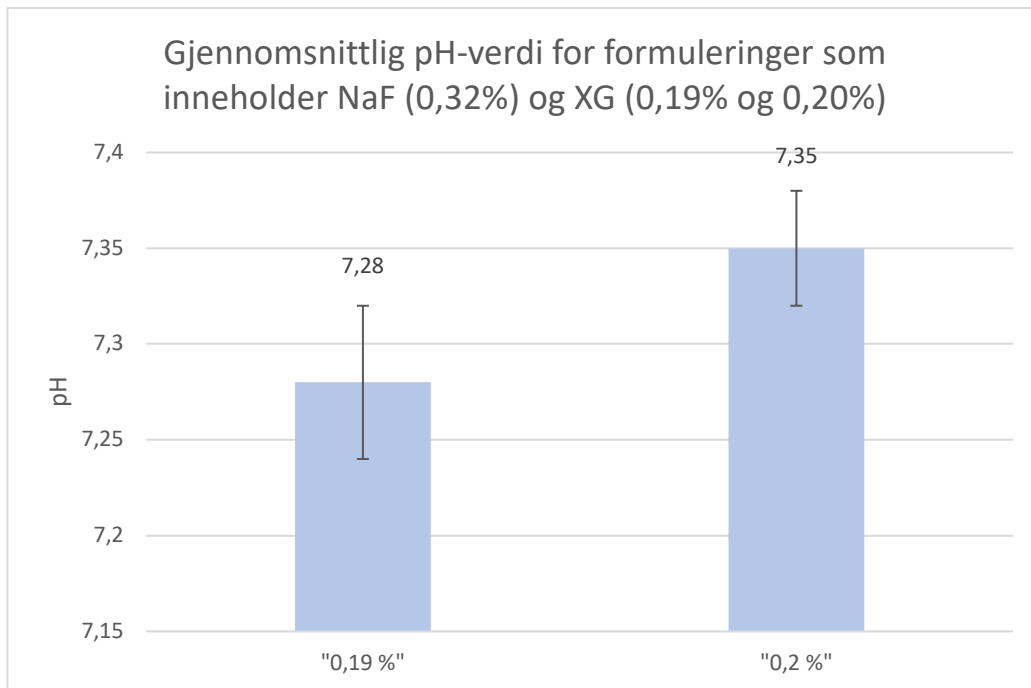
Figur 12: Viser gjennomsnittet og standardavviket til pH for formuleringen som inneholder NaF (0,32%) og polymeren; NaCMC (0,9% og 0,96%) (hentet fra laboratoriet på OsloMet). Gjennomsnittet av pH er representert av tre parallelle målinger for 3 prøver (n=9, der n er antall observasjoner). Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

Formuleringen med XG (0,19%) ble valgt videre for å tilsette NaF (0,32%). Figur 13 viste gjennomsnittsflytetid til formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren, XG (0,19% og 0,2%). Formuleringen som inneholder NaF (0,32%) og polymeren XG (0,19%), hadde en gjennomsnittsflytetid på $58,24 \pm 3,08$ minutter. Flytetiden var for lav i sammenlignet med standardformulering med NaCMC ($91,10 \pm 5,63$ minutter) (figur 9). Konsentrasjonen av XG ble økt til 0,2%. Formuleringen som inneholder NaF (0,32%) og polymeren XG (0,20%), hadde en gjennomsnittsflytetid på $89,89 \pm 4,39$ minutter. Det viste en betydelig forskjell i gjennomsnittsflytetiden med en minimal økning i konsentrasjonen som tilsvarer 0,01%.



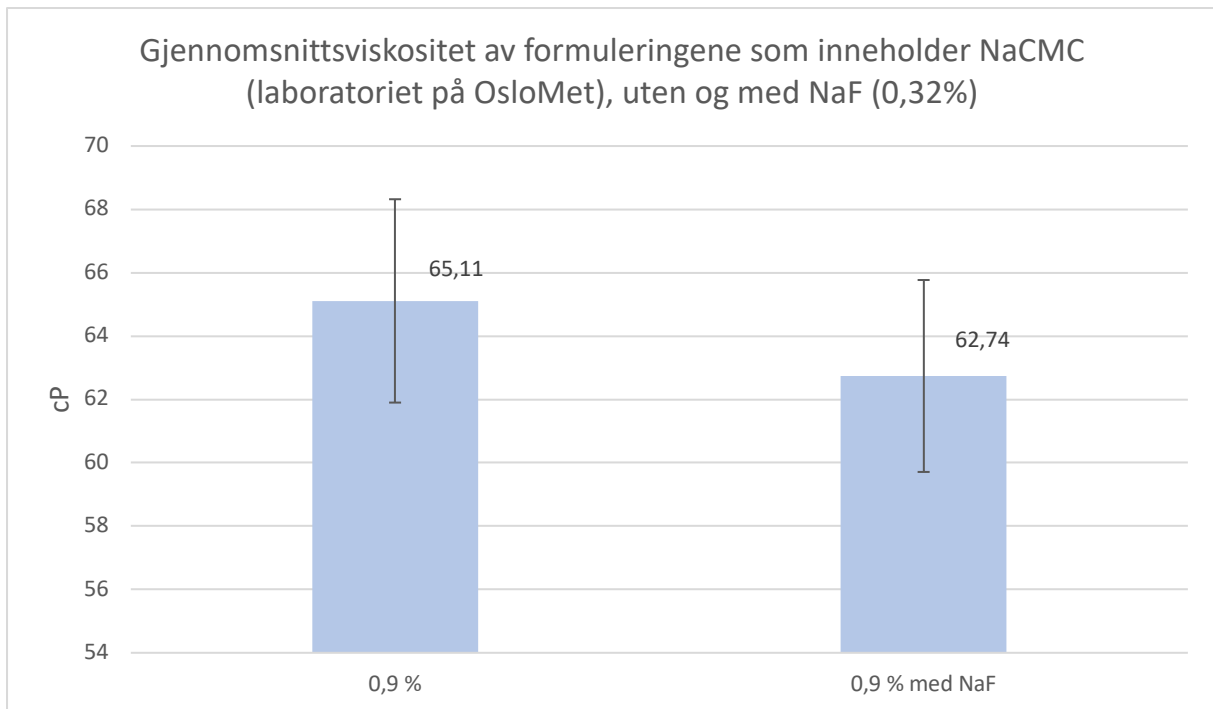
Figur 13: Viser gjennomsnittsflytetid og standardavvik for formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren; XG (0,19% og 0,20%). Gjennomsnittet av flytetiden er representert av gjennomsnittet av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner), og er uttrykt i minutter. Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

Resultatene i figur 14 viste at formuleringen som inneholder NaF og polymeren, XG 0,19% hadde en gjennomsnittspH-verdi på $7,29 \pm 0,04$. Formuleringene som inneholder NaF og polymeren, NaCMC 0,96%, hadde en gjennomsnittspH-verdi på $7,35 \pm 0,03$.



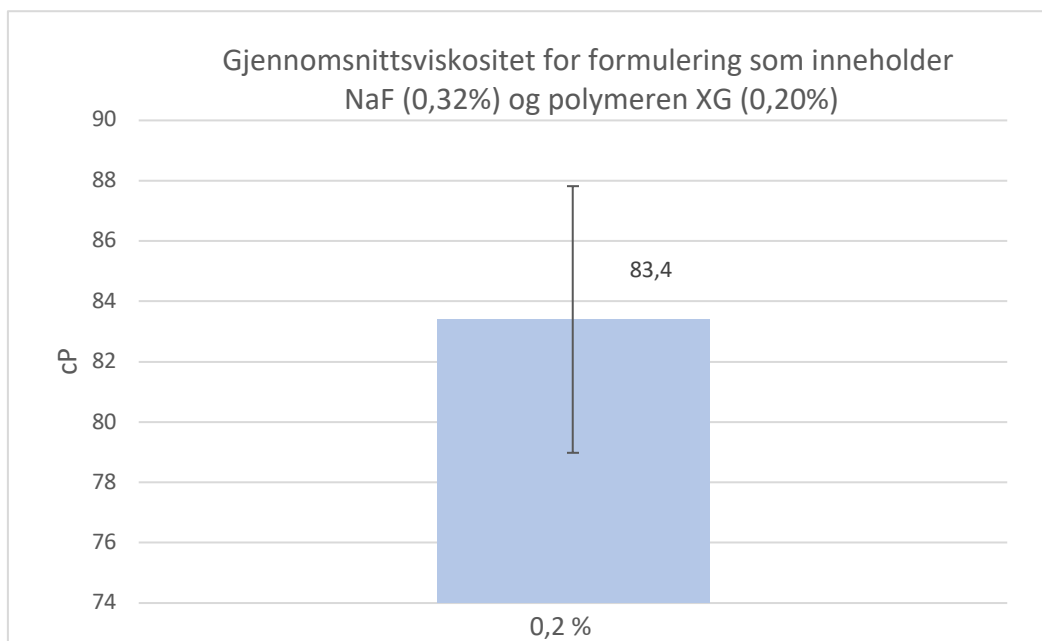
Figur 14: Viser gjennomsnittet og standardavviket til pH for formuleringen som inneholder NaF (0,32%) og polymeren; XG (0,19% og 0,20%). Gjennomsnittet av pH er representert av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

Prøvene ble tatt med til Ås produksjonslab for å bekrefte viskositet. Resultatene for viskositetsmåling, målt i cP, i figur 15 viste at formuleringene med polymeren NaCMC (0,9%), hentet fra laboratoriet på OsloMet, hadde en gjennomsnittsverdi for viskositet på $65,11 \pm 3,21$ cP. For formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og NaCMC (0,9%) ble det vist en gjennomsnittsverdi på $62,74 \pm 3,03$ cP. Resultatene indikerte at tilsetningen av NaF (0,32%) reduserte viskositeten til formuleringene som inneholder NaCMC. Det indikerte også at formuleringene som inneholder NaCMC som er hentet fra laboratoriet på OsloMet ikke oppfylte spesifikasjonen for viskositet som ligger på et område på 100-125 cP.



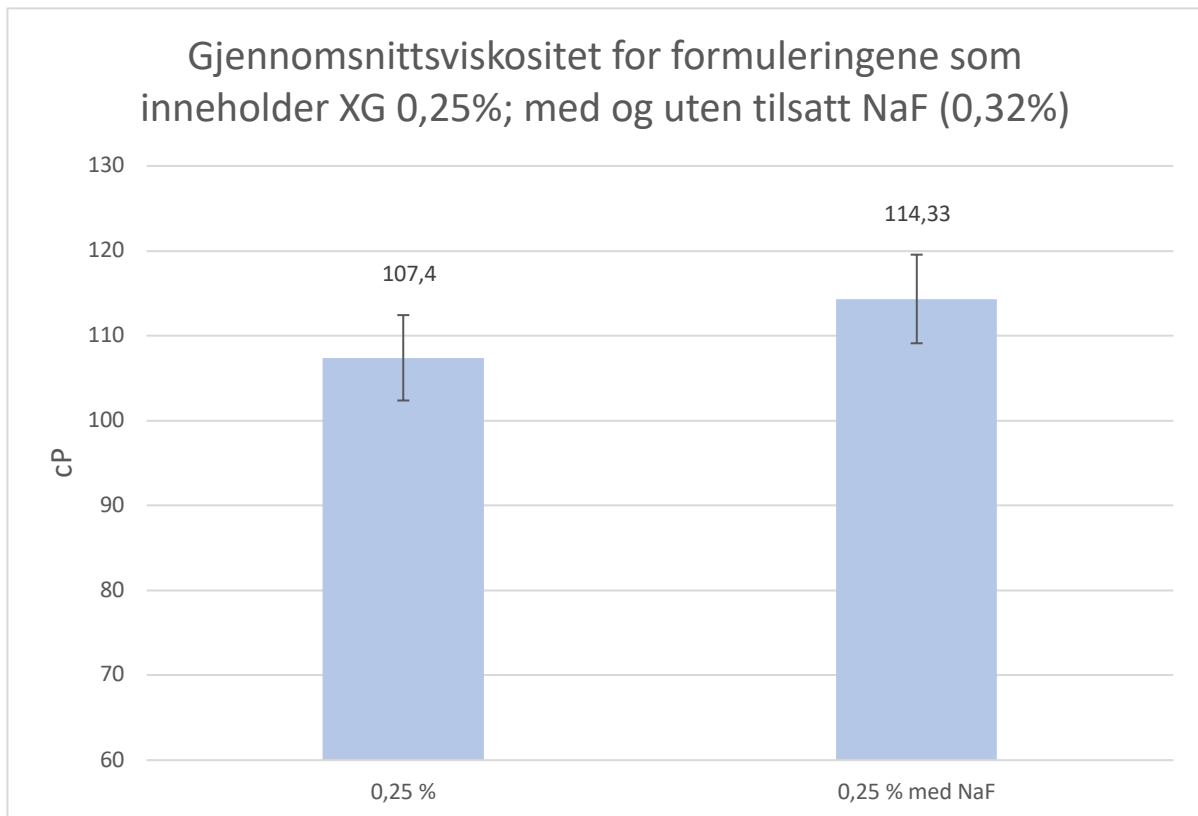
Figur 15: Viser forskjellen i gjennomsnittsviskositet og standardavvik til formuleringene som inneholder polymeren, NaCMC ved 0,9%, og formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren NaCMC (0,9%). Det viser at tilsetning av NaF (0,32%) reduserte viskositeten til original formuleringen (NaCMC 0,9%). Polymeren, NaCMC, er hentet fra laboratoriet på OsloMet. Gjennomsnittet av viskositeten er representert av 3 parallelle målinger for 3 prøver ($n = 9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er oppgitt i figuren er gjennomsnittsverdi.

Figur 16 viste resultatene for viskositetsmåling (cP), utført ved Ås produksjonslab, for formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren, XG (0,20%). Formuleringen hadde en gjennomsnittsverdi for viskositet på $83,4 \pm 4,42$ cP. Resultatene indikerte at konsentrasjonen på 0,20% av XG ikke oppfylte spesifikasjonen for viskositet som ligger på et område mellom 100-125 cP, og at det er nødvendig med en oppjustering av XG konsentrasjon.



Figur 16: Viser gjennomsnittviskositet og standardavvik, målt i cP, til formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren XG (0,2%). Resultatene indikerte at viskositeten ikke oppfylte spesifikasjonskravene som ligger på 100-125 cP. Gjennomsnittet av viskositeten er representert av 3 parallelle målinger for 3 prøver ($n = 9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er oppgitt i figuren er gjennomsnittsverdi.

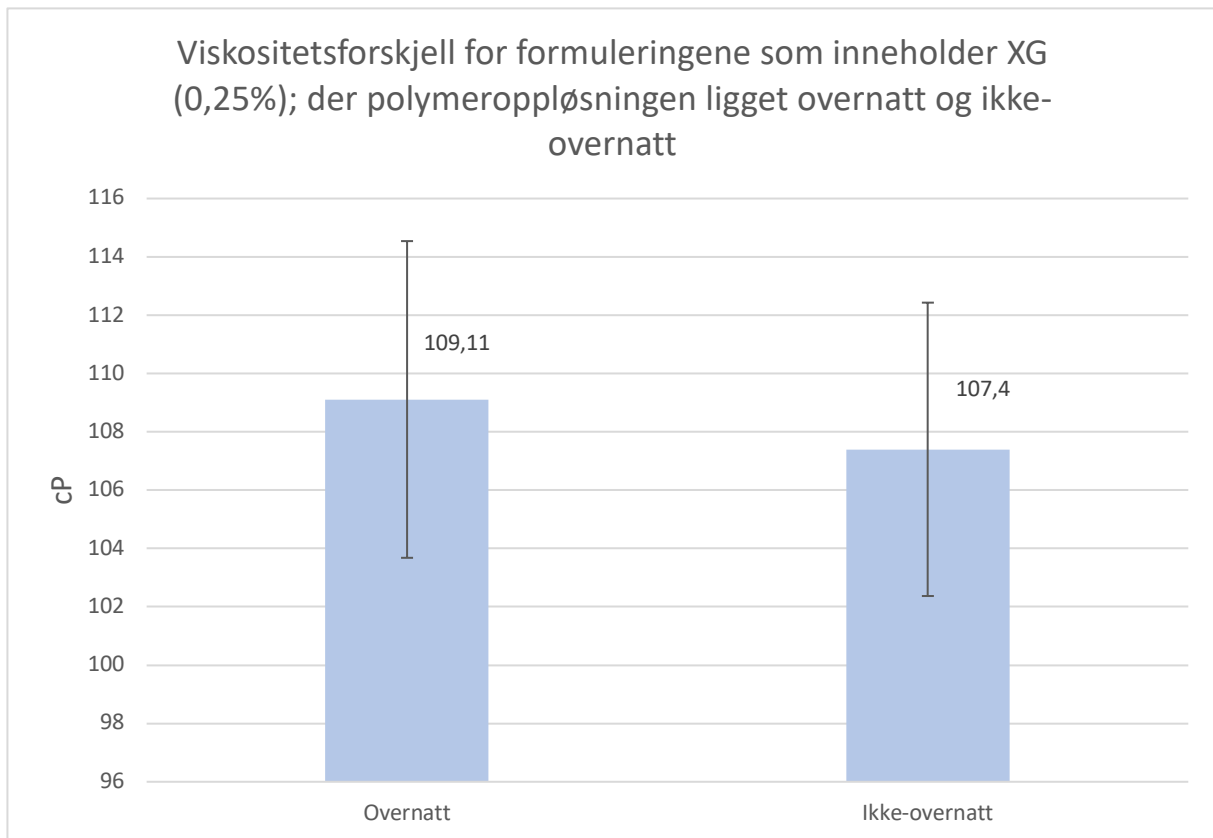
Resultatene fremstilt i figur 17 viste en forskjell i gjennomsnittet for viskositet for formuleringene som inneholder polymeren XG 0,25%, og formuleringene som inneholder NaF og polymeren XG 0,25%. Formuleringene som inneholder XG 0,25% viste en gjennomsnittsverdi på $107,4 \pm 5,03$ cP. Formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og XG (0,25 %) viste en gjennomsnittsverdi for viskositet på $114,33 \pm 5,22$ cP. Resultatene indikerte at oppjustering av XG konsentrasjon fra 0,20 % (figur 16) til 0,25% oppfylte spesifikasjonen for viskositeten (100-125 cP). Tilsetningen av NaF (0,32%) i formuleringen som inneholder XG (0,25%) førte til en liten økning i viskositet sammenlignet med formulering uten NaF.



Figur 17: Viser gjennomsnittviskositet og standardavvik til formuleringene som inneholder XG (0,25%), og formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren XG (0,25%). Figuren viser at tilsetningen av NaF (0,32%) i formuleringen som inneholder XG (0,25%) økte dens viskositet. Gjennomsnittet av viskositeten er representert av 3 parallelle målinger for 3 prøver ($n = 9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er oppgitt i figuren er gjennomsnittsverdi.

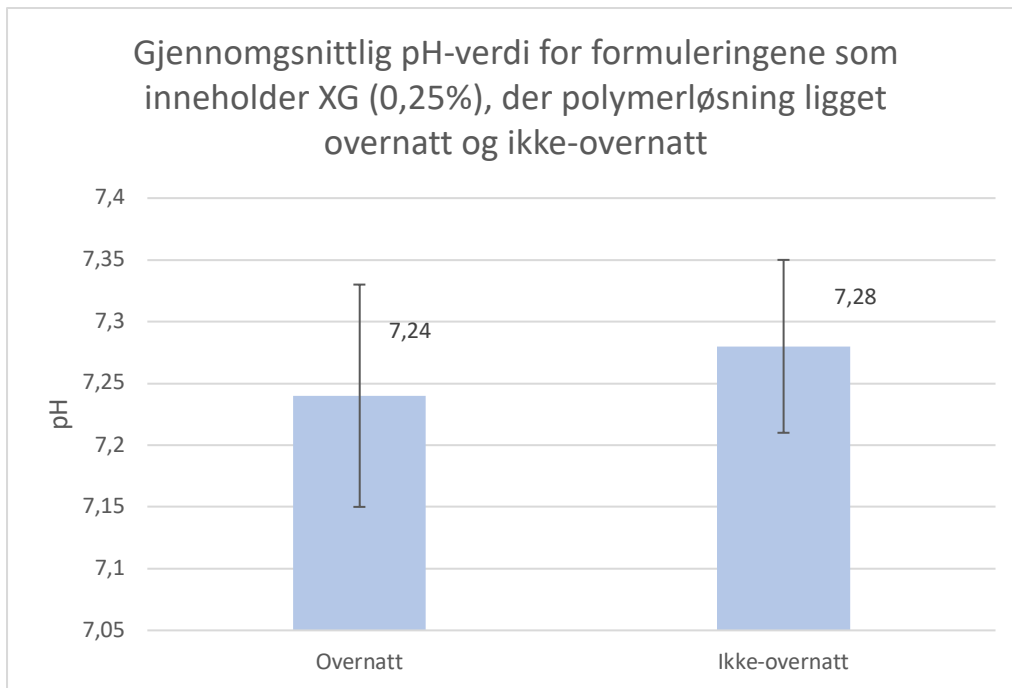
3.3.1 Resultat av undersøkelsen for formuleringene der polymeroppløsningen ligget overnatt og ikke-overnatt

Figur 18 viste viskositetsforskjellen mellom formuleringer som inneholder polymeren XG (0,25%). Forskjellen var i om polymeroppløsningen ligget overnatt, og ikke-overnatt før den ble ferdig formulert. Viskositetsmålingene som ble utført viste at formuleringene «overnatt» har en gjennomsnittverdi som ligger på $109,11 \pm 5,43$ cP. Formuleringene «ikke-overnatt» viste en gjennomsnittviskositetsverdi på $107,4 \pm 5,03$ cP. Resultatene indikerte at det er en liten forskjell i viskositeten mellom «overnatt» og «ikke-overnatt» for formuleringene med XG.



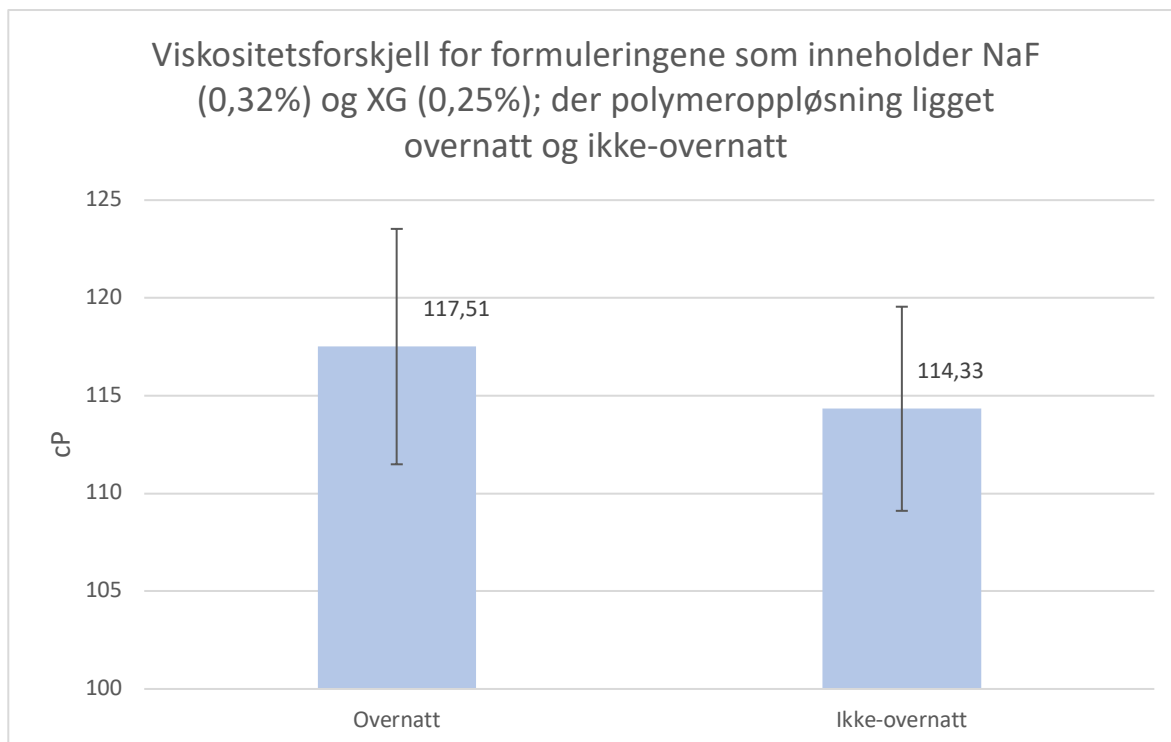
Figur 18: Viser gjennomsnittviskositet og standardavvik for formuleringene som inneholder XG med en konsentrasjon på 0,25%. Figuren viser forskjellen i viskositet for formuleringene som hvilte- (overnatt) og ikke-hvilte overnatt (ikke-overnatt) før tilsetning av andre innholdsstoffer. Gjennomsnittet av viskositeten er representert av 3 parallelle målinger for 3 prøver ($n = 9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er oppgitt i figuren er gjennomsnittsverdi.

Figur 19 viste resultatene til pH målt for formuleringene som inneholder polymeren XG med en konsentrasjon på 0,25%. Figuren viser forskjellen i gjennomsnittlig pH-verdi for formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt». Formuleringene «overnatt» viste seg å ha en pH gjennomsnitt som ligget på $7,24 \pm 0,09$. Formuleringene «ikke-overnatt» hadde en gjennomsnittlig pH-verdi som ligget på $7,28 \pm 0,07$. Resultatene viste at det er liten forskjell i pH mellom «overnatt» og «ikke-overnatt» formuleringene som ble fremstilt med XG (0,25%).



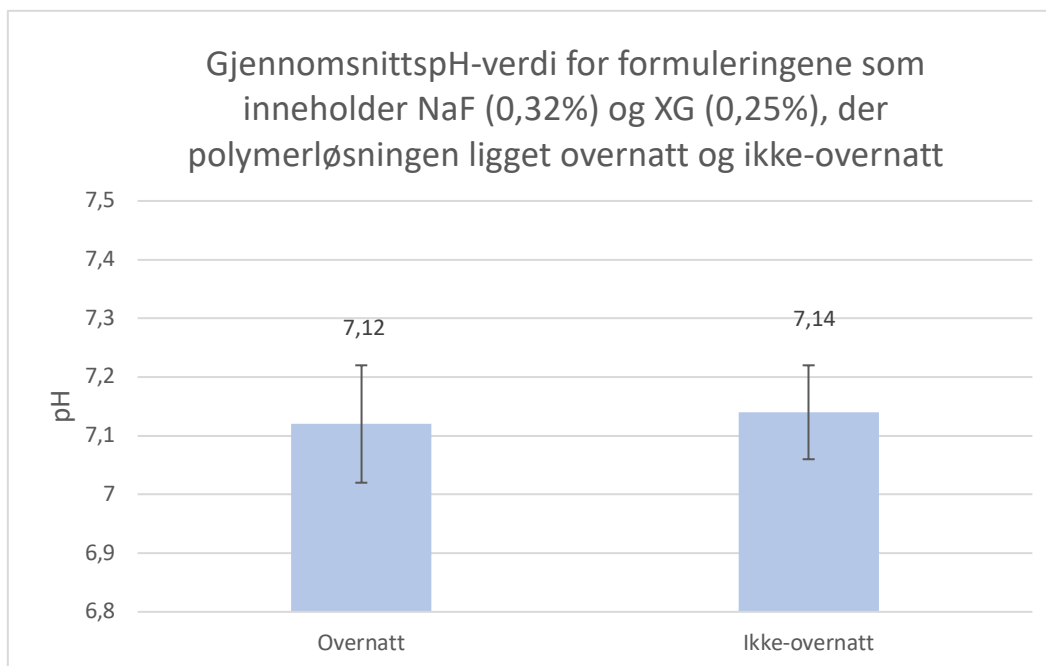
Figur 19: Viser gjennomsnittet og standardavviket til pH for formuleringen som inneholder polymeren; XG, ved konsentrasjon på 0,25 %, der forskjellen i formuleringene ligget i polymerløsningene ligget «overnatt» og «ikke-overnatt» før den er ferdig fremstilt med andre innholdsstoffene. Gjennomsnittet av pH er representert av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

Figur 20 viste viskositetsforskjellen mellom formuleringer som inneholder NaF (0,32%) og polymeren XG (0,25%), der polymeroppløsningen ligget «overnatt» og «ikke-overnatt». Viskositetsmålingene viste at formuleringene «overnatt» har en gjennomsnittverdi for viskositet som ligger på $117,51 \pm 6,02$ cP. Formuleringene «ikke-overnatt» viste en gjennomsnittviskositetsverdi på $114,33 \pm 5,22$ cP. Resultatene indikerte at det er en liten forskjell i gjennomsnittlig viskositetsverdi mellom formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt», men viskositeten til begge formuleringene («overnatt» og «ikke overnatt») var innenfor spesifikasjonen (100-125 cP).



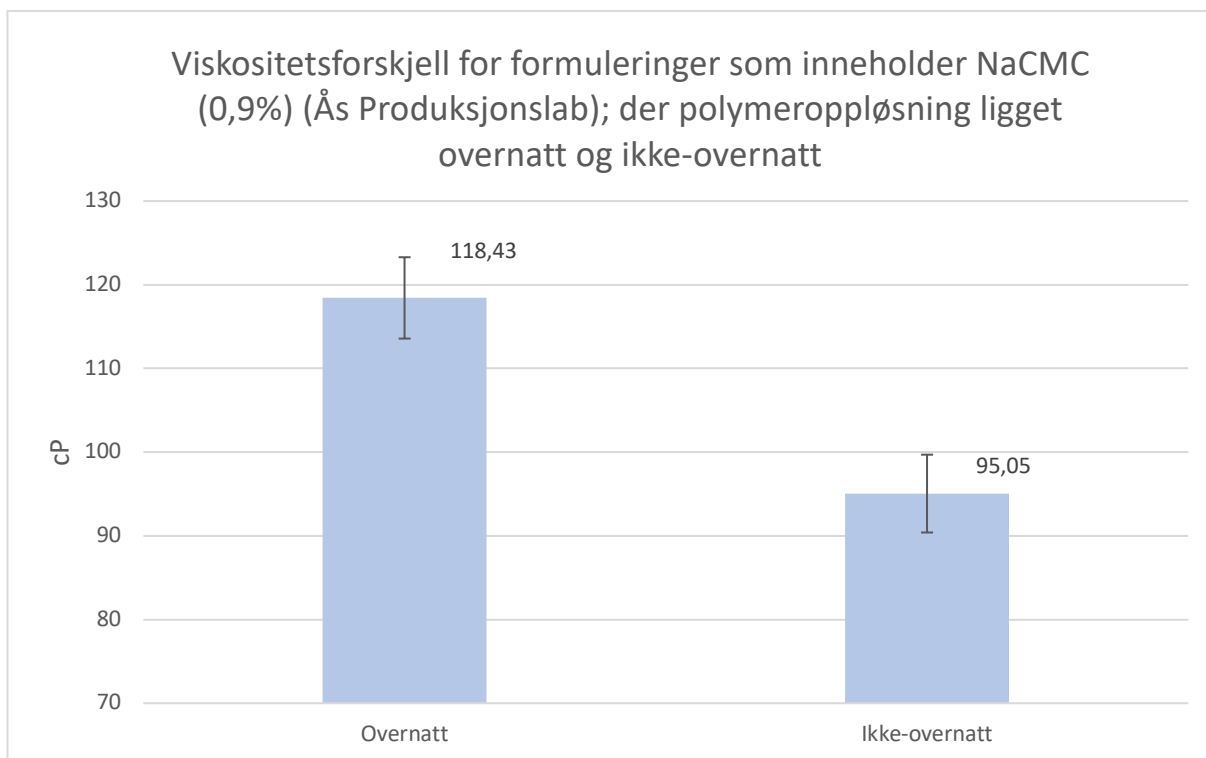
Figur 20: Viser gjennomsnittviskositet og standardavvik for formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og XG (0,25%). Figuren viser forskjellen i gjennomsnittlig viskositets-verdi for formuleringene der XG-oppløsningen ligget «overnatt» og «ikke-overnatt». Gjennomsnittet av viskositeten er representert av 3 parallelle målinger for 3 prøver ($n = 9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er oppgitt i figuren er gjennomsnittsverdi.

Figur 21 viste resultatene til pH målt for formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren XG (0,25%). Figuren viste forskjellen i gjennomsnittlig pH-verdi for formuleringene som inneholder XG (0,25%) der polymerløsningen ligget «overnatt», og «ikke-overnatt». Formuleringene «overnatt» viste seg å ha en pH gjennomsnitt som ligget på $7,12 \pm 0,10$. Formuleringene «ikke-overnatt» hadde en gjennomsnittsverdi av pH som ligget på $7,14 \pm 0,08$. Det viste en liten forskjell i pH mellom formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt».



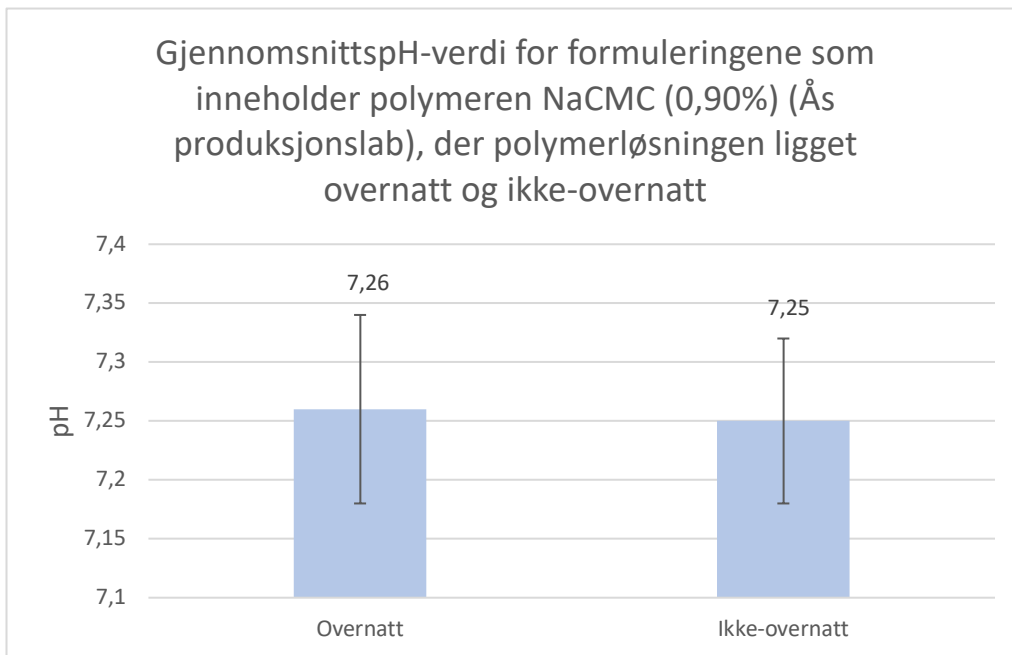
Figur 21: Viser gjennomsnittet og standardavviket til pH for formuleringen som inneholder NaF (0,32%) og polymeren; XG (0,25 %). Figuren viser pH til formuleringene som inneholder XG (0,25%), der polymeroppløsningen ligget «overnatt» og «ikke-overnatt». Gjennomsnittet av pH er representert av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

Resultatene for figur 22 viste viskositetsforskjellen mellom formuleringene som inneholder polymeren NaCMC (0,9%), der polymeroppløsningen ligget «overnatt» eller «ikke-overnatt». Viskositetsmålingene, målt i cP, viste at formuleringene «overnatt» hadde en gjennomsnittverdi for viskositet som ligger på $118,43 \pm 4,86$ cP. Formuleringene «ikke-overnatt» viste en gjennomsnittviskositetsverdi på $95,05 \pm 4,65$ cP. Resultatene indikerte at det er en betydelig forskjell i viskositeten mellom formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt». Formuleringen «ikke-overnatt» oppfylte ikke spesifikasjonen for viskositet som ligger mellom 100-125 cP.



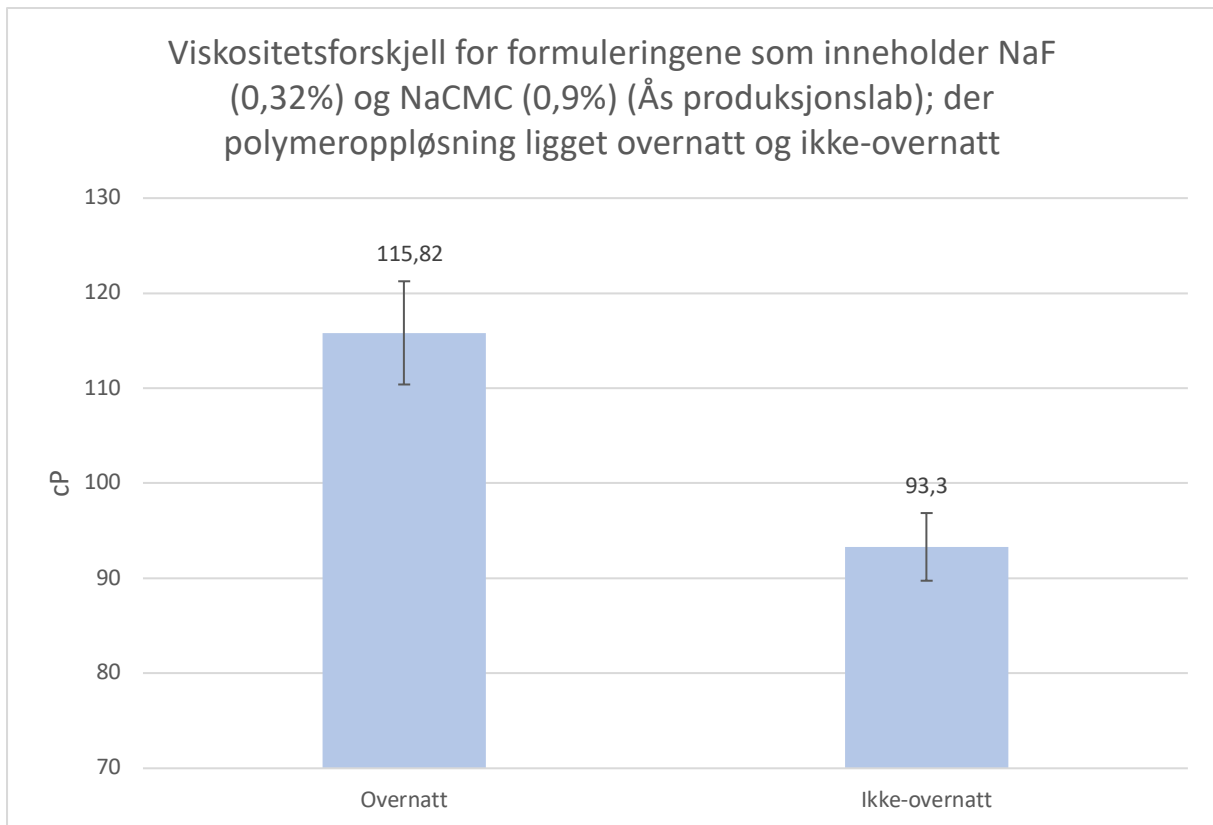
Figur 22: Viser gjennomsnittviskositet og standardavvik, i cP, til for formuleringene som inneholder NaCMC (0,9%), hentet fra Ås Produksjonslab. Figuren viser forskjellen i viskositet for formuleringene der polymeroppløsningen ligget «overnatt» og «ikke-overnatt». Det viser en betydelig forskjell i viskositeten mellom formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt». Formuleringene «ikke-overnatt» oppfylte ikke viskositetspesifikasjonen (100-125 cP). Gjennomsnittet av viskositeten er representert av 3 parallelle målinger for 3 prøver ($n = 9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er oppgitt i figuren er gjennomsnittsverdi.

Figur 23 viste resultatene til pH målt for formuleringene som inneholder polymeren NaCMC med en konsentrasjon på 0,90%. Figuren viste forskjellen i gjennomsnittlig pH-verdi for formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt». Formuleringene «overnatt» viste seg å ha en pH gjennomsnitt som ligget på $7,26 \pm 0,08$. Formuleringene «ikke-overnatt» hadde en gjennomsnittsverdi av pH som ligget på $7,25 \pm 0,07$. Det var ingen signifikant forskjell mellom «overnatt» og «ikke-overnatt» formuleringene.



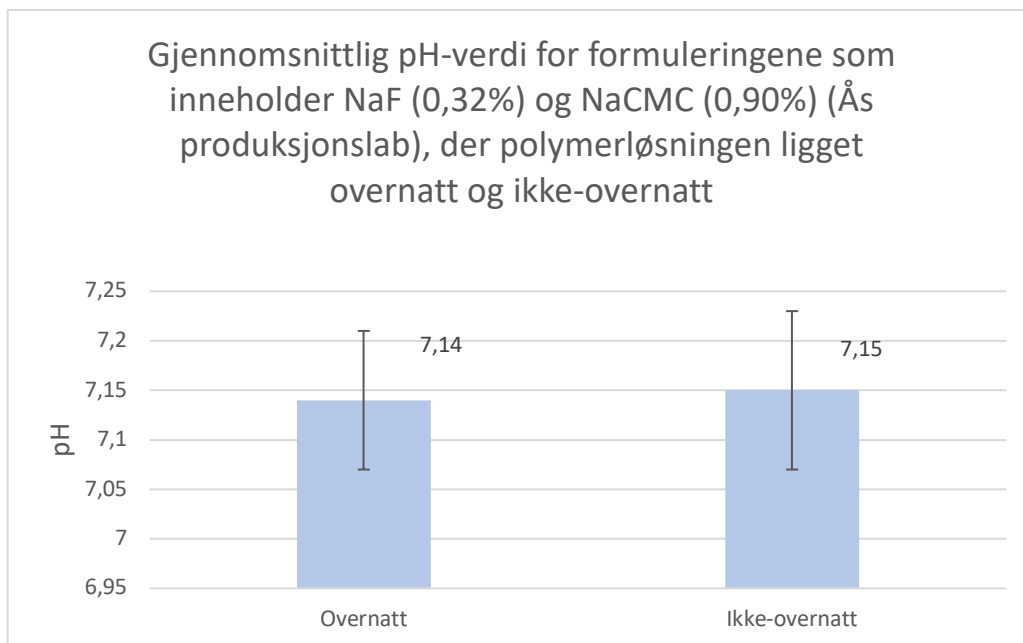
Figur 23: Viser gjennomsnittet og standardavviket til pH for formuleringen som inneholder polymeren; NaCMC, ved konsentrasjon på 0,90 %, der polymerløsningene ligget overnatt og ikke-overnatt før den er ferdig fremstilt. Det viser ingen signifikante pH-forskjeller mellom formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt». Gjennomsnittet av pH er representert av tre parallelle målinger for 3 prøver ($n=9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

Resultatene for figur 24 viste viskositetsforskjellen mellom formuleringer som inneholder NaF (0,32%) og polymeren NaCMC (0,9%), der polymeroppløsningen ligget overnatt, og ikke-overnatt før ferdig fremstilling. Resultatene viste at formuleringene «overnatt» hadde en gjennomsnittverdi for viskositet som ligger på $115,82 \pm 5,43$ cP. Formuleringene «ikke-overnatt» viste en gjennomsnittviskositetsverdi på $93,30 \pm 3,56$ cP. Resultatene indikerte at det er en betydelig forskjell i viskositeten mellom «overnatt» og «ikke-overnatt» formuleringene. «Ikke-overnatt» formuleringene oppfylte ikke spesifikasjonen for viskositeten som ligger mellom 100-125 cP.



Figur 24: Viser gjennomsnittviskositet og standardavvik for formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og polymeren, NaCMC (0,9%) (hentet fra Ås produksjonslab). Figuren viser forskjellen i viskositet for formuleringene, der polymerløsningen ligget overnatt og ikke-overnatt før ferdig fremstilling. Figuren viser at formulering «overnatt» har en signifikant høyere viskositet tilsvarende «ikke-overnatt». Gjennomsnittet av viskositeten er representert av 3 parallelle målinger for 3 prøver ($n = 9$, der n er antall observasjoner). Verdiene som er oppgitt i figuren er gjennomsnittsverdi.

Figur 25 viste resultatene til pH målt for formuleringene som inneholder NaF og polymeren NaCMC med en konsentrasjon på 0,90%. Figuren viser forskjellen i gjennomsnittlig pH-verdi for formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt». Formuleringene «overnatt» viste seg å ha en pH gjennomsnitt som ligget på $7,14 \pm 0,07$. Formuleringene «ikke-overnatt» hadde en gjennomsnittsverdi av pH som ligget på $7,15 \pm 0,08$.



Figur 25: Viser gjennomsnittet og standardavviket til pH for formuleringen som inneholder NaF(0,32%) og polymeren; NaCMC (0,90 %), der polymeroppløsningen ligget overnatt og ikke-overnatt før ferdig fremstilling. Figuren viser ingen signifikant forskjell i pH mellom formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt».. Gjennomsnittet av pH er representert av tre parallelle målinger for 3 prøver (n=9, der n er antall observasjoner). Verdiene som er vist i figuren er gjennomsnittsverdi.

3.4 Resultat av organoleptisk analyse og vurdering av spray-egenskap

Alle polymerløsningene ble vurdert som nøytral i lukten. NaCMC, HEC, HPMC, MC og NH demonstrerte en klar oppløsning, mens C940 og XG hadde en svak grad av opasitet. Kitosan HCL-løsningen viste en gulaktig farge. Tilsetningen av NaF i NaCMC og XG løsninger fremviste en svak grad av opasitet og begge formuleringene er nøytral i lukten.

Formuleringene som inneholder XG, NH og C940 ga mindre motstand ved pumping samtidig også noe jevnere fordeling av dråpene. Formuleringene som inneholder NaCMC (0,9%) ble observert å komme ut som en sprut, og noe mer motstand ved pumping.

4. Diskusjon

4.1 Valg av passende polymerer for bruk i spyttsubstitutter

Polymerene valgt for denne studien ble vurdert basert på litteraturen og deres allsidige egenskaper som har betydelig relevans innen farmasøytisk formulering. XG er en naturlig polymer som ble vurdert for sin egenskap til å øke viskositet ved lav konsentrasjon (3, 47), og den har iboende mukoadhesive egenskap som gjør at den brukes til formulering av ulike legemiddelleveringssystemer (72). Når XG er i en løsning viste det å ha høyere viskositet ved lavere konsentrasjon tilsvarende cellulosederivater som NaCMC, HPMC, MC og HEC (figur 8), og samt mye raskere oppløsningstid ved 22° C vann (tabell 15). Formuleringene med XG sprøytet ut jevnt og hadde god spredning. Det opplevde mindre motstand ved pumping sammenlignet med original formulering med NaCMC.

NH har til nå ikke vært lite brukt innen kunstigspytt formuleringer som for eksempel NaCMC, men den er inkludert med i denne oppgaven på grunn av mulig positive effekt. Dette baserte på en studie utført av Takemura et al. som formulerte munnskyllevann med hyaluronsyre for medikamentindusert xerostomi (73). Dette var et 8 ukers, dobbeltblindsstudie, der pasientene ble evaluert og vurdert før og etter 2 ukers behandling. En poengsum på «revised oral assesment guide» (ROAG) viste at effektiviteten til testproduktene (formulert med hyaluronsyre) var betydelig bedre enn de kontrollproduktene (Biotene® - og Hydral® oral rinse) med å lindre munntørhet. Ved oppløsning av NH i renset vann, viste polymeren god viskositetsøkende egenskap ved veldig lave konsentrasjon, 0,09%, og rask oppløsningstid (figur 8) (tabell 15).

Kitosan, en mukoadhesivt polymer undersøkt i denne studien, har vist seg å ha antifungale og antimikrobielle egenskaper som kan hemme bakterievekst og dannelse av biofilmer på orale slimhinner (3, 48). Den antifungale effekten er takket være kitosan kationiske karakteristikk som kan interagere med negative ladede cellevegger av mikroorganismer, og intervensere med dens dannelse av biofilmer og evnen til å feste seg til orale slimhinner (49). Den kan hemme signifikant bakterievekst ved forskjellige konsentrasjoner, og en nesten fullstendig inhibering kan oppnås ved to prosent oppløsning (48). Kitosan har også blitt undersøkt som tannpasta, og selv om den ikke var like effektivt som konvensjonelle tannkrem eller sølv-inneholdende tannkremer, så viste det fortsatt en signifikant effekt på inhibering av *S.mutans*, som

involveres i karies-dannelsen (74). Ved oppløsning i rensset vann viste kitosan HCL å ha lavere flytetid, men flytetiden økte noe hos formuleringene med kitosan HCL (figur 8 og 9).

Semi-syntetiske polymerer som ble undersøkt i denne oppgaven er NaCMC, MC, HEC og HPMC. Disse polymerene er hydrofile og danner viskøse løsninger i vann. HEC er observert å ha raskere oppløsningstid enn HPMC, MC, og NaCMC i 22° C rensset vann (tabell 15). Ved 90° C rensset vann, ble MC og HPMC observert å dispergere raskt i vannet, og danne viskøse løsninger ved nedkjøling. Dette kan tyde på at de er et godt alternativt dersom det er en mulighet å endre på fremstillingsmetoden. Sammen med det har MC og HPMC termogeleringsegenskaper (75, 76). Denne termogeleringsegenskapen er avhengig av LCST (lower critical solution temperature), og når temperaturen er over LCST begynner polymer-polymer interaksjon å dominere i løsningen og danne hydrogeler (77). Dette kan resultere til en formulering som er lettere å spraye og gi finere partikkelfordeling ved romtemperatur, og deretter danne en mer viskøs løsning ved for eksempel kroppstemperatur. Blant de undersøkte polymerene er NaCMC som er for tiden det viskositetsøkende middelet i Artisal NAF. Den ble inkludert i denne oppgaven fordi oppløsningstiden er ikke godt undersøkt. Samtidig er den inkludert fordi NaCMC er utbredt brukt i spyttsubstitutter på grunn av deres evne til å forbedre formuleringens viskoelastiske- og overflateadsorpsjonsegenskaper som er fordelaktig for å øke retensjonstiden i munnhulen (3, 78). I tillegg til å etterligne naturlig spytt, har NaCMC-baserte spyttsubstitutter vist seg å ha betydelige fuktighetsgivende egenskaper på slimhinnen sammenlignet med naturlig spytt (3, 41). NaCMC ble inkludert i denne oppgaven fordi oppløsningstiden var ikke godt dokumentert for å understøtte den nåværende fremstillingsmetoden.

Syntetiske polymere spiller en betydelig rolle i tannbehandling, spesielt i formuleringer av blekegeler, hvor de ble brukt til å øke viskositet og forbedret applikasjonsegenskapene. C940 har vist seg å ha flere gunstige egenskaper. I sin unøytraliserte tilstand kan den kompleksdanne med kalsiumioner, noe som antas å bidra til den beskyttende effekten mot emaljeerosjon (79). Når C940 i en løsning, er nøytralisert, viste det seg å øke betydelig i viskositet sammenlignet med cellulosebaserte polymerer, selv ved lave konsentrasjoner. Dette resulterer til formuleringer med bedre spray-egenskaper og finere partikkelstørrelse fordeling (80).

4.2 Fremstilling av polymeroppløsninger i rensset vann

Polymerene ble valgt for deres allsidige- og potensielle synergistiske effekter som kan bidra positivt til formuleringens formål. Basert på resultatene av de ulike polymerene indikerte det en variasjon i oppløsningstiden. Denne variasjonen i oppløsningstid er avhengig av faktorer som konsentrasjon, løsningsmiddel, løsningsmiddeltemperatur, agitasjon, og agglomeratdannelse av polymeren. Det ble observert at polymerene aggregerte da den ble drysset i vannet under omrøring. Aggregeringen skyldtes gel-dannelsen og hydrofobe interaksjoner mellom polymerpartiklene (38, 81-83). Dette gel-laget hindret effektiv hydrering av polymeren og resulterte til i en langsommere oppløsningsprosess.

Eksterne parametere som agitasjon og temperatur kan modulere oppløsningsprosessen, spesielt øker oppløsningshastigheten proporsjonalt med både omrøringshastighet og -frekvens (84). Polymeraggregering kan minimeres ved høy omrøringshastighet fordi den sterke agitasjonen kan bidra til å bryte opp klumpene og spre dem jevnt i løsningen. Måten polymeren bli tilsatt i vannet påvirker også oppløsningstiden. Det ble observert under forsøkene at polymerene som ble spredt jevn løste seg raskere på grunn av økt kontakt med vannet. Imidlertid, når en magnetrører brukes til omrøring, er det en begrensning på hvor raskt løsningen kan omrøres effektivt. Det ble observert under forsøkene at polymerklumpene kan bli fanget i rotasjonen av magneten og fører til at den ikke kan rotere effektivt. Derfor kan valg av røremetode og omrøringshastighet være avgjørende for å oppnå jevn dispersjon av polymeren i vannet, og oppnå raskere oppløsningstid.

Det er viktig å bemerke seg at oppløsningstiden er også avhengig av polymertype og dens konsentrasjon. Resultatene indikerte at polymerene med lavere konsentrasjoner (XG, NH, kitosan HCL og C940) hadde raskere oppløsningstid (tabell 5). Faktorer som molekylvekt-, polydispersitet- og aggregering av polymeren i løsningen har stor påvirkning på oppløsningstiden. Oppløsningen er primært regulert av kjedeoppløsning, som er direkte proporsjonal med polymerens molekylvekt. En økning i molekylvekten medfører vanligvis en økning i graden av sammenfiltrering, noe som resulterer i økt svelling før oppløsningen inntreffer. Resultatene indikerte at bruken av 90° C rensset vann forkortet oppløsningstiden til alle polymerene brukt i denne oppgaven (tabell 5). Effekten av temperatur på oppløsningen er av betydning for å vurdere muligheter til å effektivisere produksjonsprosessen.

4.3 Formulering som inneholder polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL, NH og C940

Basert på vurderingen av flytetiden og oppløsningstiden ble polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL, NH og C940 valgt for å formuleres videre (tabell 5 og figur 8). HPMC, MC og HEC ble ikke inkludert videre fordi de viste seg å ha kortere flytetid sammenlignet med NaCMC ved samme konsentrasjon, løst i 22° C renset vann (figur 8). For å gjøre opp til flytetiden må det øke på konsentrasjonen av HPMC, MC og HEC. Det er relevant å peke på at høyere konsentrasjoner av polymerene kan føre til lengre oppløsningstid, da dette kan bidra til økt aggregering og dermed ytterligere forsinkelse av oppløsningen (38). Polymerene som XG, NH og C940 viste seg å ha kortere oppløsningstid og krevde lavere konsentrasjon for å oppnå høy flytetid (figur 8).

Resultatene viste at formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC, XG, NH og C940 hadde en reduksjon i gjennomsnittlig flytetid (figur 9) kontra løst i renset vann (figur 8). Et unntak er formuleringen som inneholder kitosan HCL som viste en svak økning i flytetiden tilsvarende løst i renset vann. Graden av reduksjon i flytetid varierte fra polymer til polymer, men det viste signifikante forskjell mellom formuleringen som inneholder NH ($14,32 \pm 0,71$ minutter) og NH løst i renset vann ($112,24 \pm 4,82$ minutter). Det samme ble observert for formuleringene som inneholder C940, sammenlignet med når den er løst i renset vann (figur 9 og figur 8). Et annet alternativ var å øke konsentrasjonen av C940 og NH for å oppnå passende flytetid, men derimot lengre oppløsningsprosess.

4.3.1 Interaksjon med salter

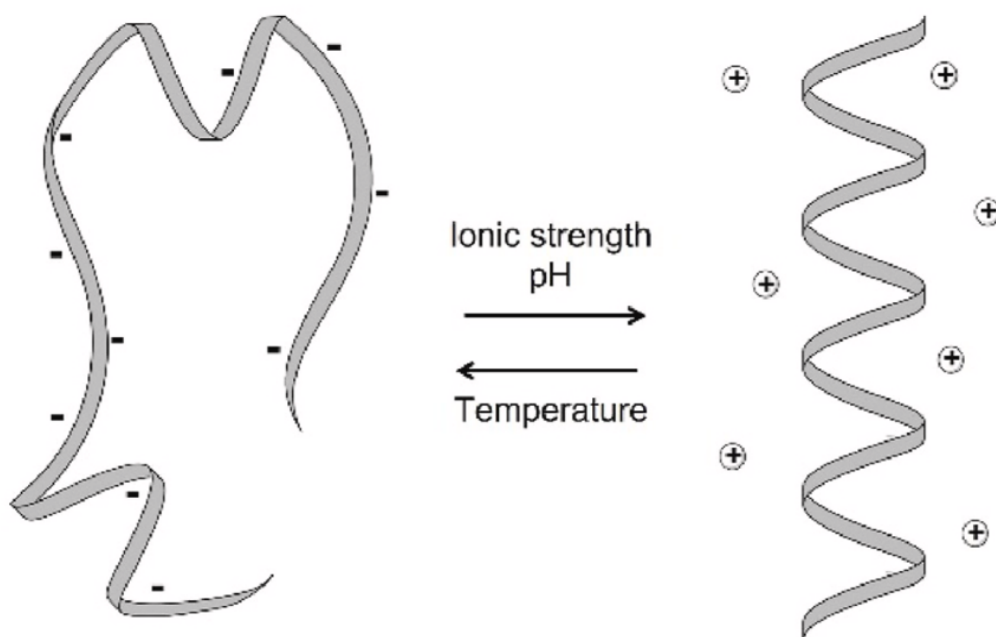
pH kan ha en effekt på flytetiden til formuleringene. NaCMC inneholder karboksylgrupper, og har en $pK_a = 4,4$. En reduksjon av pH kan føre til redusert ladningstetthet til NaCMC-kjeden. Dette som sagt reduserer kjededimensjon og flytetiden (85). Resultatene derimot viste at det er svak økning i pH for formuleringene som inneholder NaCMC, XG, NH, kitosan HCL og C940 kontra pH til polymerene løst i renset vann (figur 7 og 10). Mest merkbare økning i pH er formuleringene som inneholder NH ($7,43 \pm 0,08$) og NaCMC ($7,36 \pm 0,14$) sammenlignet med NH ($6,57 \pm 0,06$) og NaCMC ($6,77 \pm 0,24$) oppløst i renset vann. Økningen i pH for formuleringene som inneholder NaCMC og NH vil føre til deprotonering av karboksylgruppene på polymerkjeden og dermed øke løseligheten og ladningstettheten (85). Dette skal i teorien øke flytetiden, men det ble observert sterk reduksjon i den

gjennomsnittlige flytetiden sammenlignet med NH og NaCMC oppløst i rensset vann (figur 8 og 9).

Den observerte reduksjonen i flytetiden kan være forårsaket av tilstedeværelsen monovalente salter (kaliumklorid, natriumklorid, kaliumtiocyanat og dikaliumfosfat). I applikasjoner der det er ønskelig med høyere viskositet er det viktig å øke kjede-til-kjede-avstand. Økning i kjede-til-kjede-avstanden er forårsaket av elektrostatiske krefter mellom funksjonelle-grupper på polymerkjedene som fører til at polymerkjeden antar en mer ustrakt konformasjon, og dermed øker løsnings viskositet. Mekanismen bak reduksjon av flytetiden ved tilsetning av salter er et resultat av skjerming av frastøtende krefter mellom ladede grupper langs polymerkjeden, som fører til sammenfolding av polymerkjeden og redusert kjededimensjon (83). Denne sammenfoldingen er forårsaket av interaksjoner mellom hydrofobe-gruppene på polymerkjeden. Dette kan også forklare hvorfor formuleringen med C940 viste en signifikant reduksjon i flytetiden sammenlignet med C940 løst i rensset vann (figur 9 og figur 8).

Tilsetningen av salt reduserte viskositeten til polymerløsningene, både høy og liten grad, og dette ser ut til å påvirke mest på løsningene med lav polymerkonsentrasjon som NH og C940. Av den grunn kan graden av reduksjon i viskositet være avhengig av konsentrasjon av både saltet og polymeren (83). Elektrolytter skjermes elektrostatiske frastøtningen mellom polymerkjedene, og disse elektrostatiske frastøtningene påvirker primært viskositeten ved lave konsentrasjoner. Dette fenomenet forekommer ikke ved høy polymerkonsentrasjon. Hydrofobe interaksjoner får gradvis større betydning for løsnings viskositet når polymerkonsentrasjonen øker. Ved høy polymerkonsentrasjon vil tilsetningen av salter ikke bidra til vesentlig skjerming og dermed har lite effekt på viskositeten (83).

Flytetiden til XG-formuleringene kan variere avhengig av ionestyrke. Generelt har XG en uordnet struktur under forhold med lav ionestyrke som et resultat av elektrostatisk frastøtning. Tilsetningen av elektrolytter får molekylet til å anta en ordnet tilstand med spiralformede konformasjoner som er mindre fleksible (figur 26) (86, 87). Dette kan forklare den reduksjonen i XG formuleringene sammenlignet med XG oppløst i rensset vann (figur 8 og 9).



Figur 26: Viser en konformasjonsovergang til xantan gummi i vandig løsning som er påvirket av temperatur, ionestyrke og pH. En økning i temperatur fører til at hydrogenbindingene er svekket og kjeden for en uordnet tilstand som er mer fleksibelt (venstre). Når elektrolytter er til stede forsvinner elektrostatiske frastøtninger mellom karboksylgruppene på XG-kjeden på grunn av skjerming. XG-kjedene antar en ordnet tilstand med spiralformet konformasjon som er mer stiv (høyre). Ordnet tilstand av XG gir lavere viskositet, og uordnet tilstand gir høyere viskositet. Figuren er hentet fra Martins D. Et al (88).

Formulering som inneholder kitosan HCL ble derimot observert å ha en liten økning i flytetiden tilsvarende kitosan løst i rensset vann (figur 8 og 9). Dette skyldes hovedsakelig ioniske interaksjoner som fungerer som en fremtredende tilnærming for å etablere fysisk tverrbinding i kitosanløsningen. Disse interaksjonene påvirker og forsterker tverrbindingen mellom polymerkjedene, noe som resulterer i dannelsen av en mer stabil nettverksstruktur og blant annet forbedret mekanisk styrke (89). I en studie utført av Mitsuhasi et al. ble kitosanbaserte hydrogeler syntetisert ved å kryssbinde med ulike multivalente metallioner som Fe^{3+} , Al^{3+} og Ca^{2+} (90). Dermed kan økningen i flytetiden som ble observert antas å være forårsaket av kryssbinding mellom Ca^{2+} , fra kalsiumklorid heksahydrat, og de negative ladede funksjonellgruppene i kitosankjedene. Tverrbindingen mellom polymerkjedene resulterte til dannelsen av en tredimensjonal nettverksstruktur og førte til økt flytetid. Det er verdt å understreke at denne tverrbindingen er svak på grunn av den utilstrekkelige affiniteten med Ca^{2+} som skyldes hovedsakelig dens relativt store elektroradius og lavere ladning sammenlignet med Fe^{3+} og Al^{3+} . Den relative svakere økningen i flytetiden som ble observert

i oppgaven kan muligens tilskrives lav konsentrasjon av polymeren og eller Ca^{2+} . Dette gir et positivt grunnlag for videre undersøkelse av polymeren.

4.3.2 Interaksjon med sorbitol og etanol

Formuleringen inneholder også sorbitol og etanol. Disse kan påvirke flytetiden til formuleringene. Effekten av sorbitol på den tilsynelatende viskositeten varierte avhengig av polymerkonsentrasjonen. På den negative siden kan tilsetningen av sorbitol redusere viskositeten til visse polymerløsninger. Dette kan tilskrives skjerming av polymer-polymer interaksjon ved å danne interaksjon mellom sorbitolmolekylet og polymerkjedene. Dette skyldes dannelse av fysiske tverrbindinger, hovedsakelig gjennom hydrogenbindingene, mellom hydroksylgruppen i sorbitol og funksjonelle grupper i polymerkjedene og resulterer til svekkelse av polymerens evne til å danne sterke intermolekulære bindinger. Dermed kan høye konsentrasjoner av sorbitol medfører til reduksjon av viskositeten til polymeren (91, 92). Sammenlignet med sorbitol konsentrasjonen som er brukt i litteraturen (40%) (91), er sorbitol som er brukt i denne oppgaven (4,2%) ikke ansett som høy.

Tilsetningen av etanol, som er løsningsmidlet for parabenene i spiritus konservans, til polymerløsningene kan resultere til en reduksjon i viskositet. Ved å tilsette etanol til hydrofile polymer-løsninger kan det fører til en favorisering av polymer-polymer interaksjon og dannelse av kjedesegmenter. Denne organisering av kjeder er ofte knyttet til geleringsprosessen induisert av reduksjon av løsningsmiddelkvalitet. Når etanol tilsettes i høye konsentrasjoner, reduseres løseligheten til de hydrofile polymerene og intermolekulære interaksjoner mellom polymerene blir dominerende, noe som fører til faseseparasjon eller utfelling. Dette kan effektiviseres dersom etanol kombineres med salter. Økning i antall ioner til stede tillater dem å skjerme de frastøtende elektrostatiske interaksjonene mellom ladede grupper, og tillate ytterligere polymer-polymer interaksjon, og mengden alkohol som kreves for å danne utfelling reduseres (93, 94). Imidlertid krever denne effekten vanligvis en høy konsentrasjon av alkohol, og i denne oppgaven blir polymerløsningene tilsatt en marginal mengde, og ingen av prøvene demonstrerte faseskille ved tilsetning av spiritus konservans.

Det bør bemerkes at sorbitol- og etanolkonsentrasjonen som ble brukt i litteraturen er betydelig høyere enn den som ble brukt i denne oppgaven. Det kan argumenteres for at konsentrasjonen av sorbitol og etanol som ble brukt i denne oppgaven ikke var tilstrekkelig

høy nok til å gi en merkbar effekt. Sammen med det må det tas i betraktning polymertypen og polymerkonsentrasjon, og dermed kan ikke sorbitol eller etanol alene gi entydig indikasjon på reduksjon av flytetiden. Til tross for dette kan ikke sorbitol og etanol utelukkes som en potensiell faktor. Dermed er det av stor betydning å vurdere formuleringen som en helhet, med tanke på samspillet mellom alle de anvendte innholdsstoffene. Det er også verdt å bemerke seg at disse innholdsstoffene kan ha synergistiske effekter på hverandre, og samlet sett påvirke viskositeten enten negativt eller positivt.

4.4 Tilsetning av NaF (0,32%) og dens effekt på flytetiden på formuleringene som inneholder polymerene; NaCMC, XG, kitosan HCL og C940

Formuleringene som inneholder polymerene NaCMC og XG hadde minimal reduksjon i flytetiden sammenlignet med NaCMC og XG løst i rensset vann (figur 9 og figur 8). På grunnlag av dette ble formuleringene NaCMC (0,9%) og XG (0,19%) valgt videre for tilsetningen av NaF. Formuleringen med C940 (0,5%) ble valgt videre selv om den hadde signifikant reduksjon i flytetiden sammenlignet med løst i rensset vann, men hadde en potensial for økning i flytetiden ved nøytralisering av pH. Formuleringen som inneholder kitosan HCL hadde et positivt grunnlag ved at flytetiden økte og ble også valgt videre for å undersøke om NaF kan ha en positiv effekt på flytetiden.

Formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og kitosan HCL (0,6%) ble nøytralisert under fremstilling fordi den hadde lav pH. Den optimale pH-verdien for god oral helse ligger rundt nøytral (pH 7), da dette fremmer veksten av mikroorganismer som er gunstig for oralhelse. På den andre siden kan en pH-verdi under det nøytrale stimulerer veksten av mikroorganismer som er assosiert med slimhinneinfeksjoner, mens en pH over det nøytrale kan bidra til vekst av mikroorganismer knyttet til periodontitt (95). Kitosan består av polysakkarid kitin, som er positivt ladet på grunn av tilstedeværelsen av amingruppen (48), med en pK_a -verdi på 6,5 (53). Dette betyr at kitosan har bedre løselighet ved en pH lavere enn pK_a . Det ble forsøkt å nøytralisere den til en pH verdi på ca. 6,5. Det ble observert faseseparasjon av formuleringene som inneholder NaF og kitosan HCL under nøytraliseringen. Dette kan antyde at en pH over pK_a -verdien kan føre til at amin-gruppen deprotoneres noe som fører til dårligere løselighet. Tilsetning av NaF (0,32%) kan ha ført til elektrostatisk tilskjerming noe som kan reduserte løseligheten ytterligere, og til sammen dannet det et faseskille av kitosan HCL.

Formuleringen som inneholder NaF (0,32%) og C940 (0,5%) ble også nøytralisert for å oppnå optimal viskositet. C940 danner sure løsninger i vann (figur 7), og formuleringen har dermed mye lavere pH enn fysiologisk pH noe som understreke nødvendigheten å justere pH til formuleringen (figur 10). Under nøytraliseringen ble karboksylgruppene på polymerkjeden deprotonert. Elektrostatiske ladningene på polymerkjeden frastøter hverandre og danner et mer utstrakt kjede noe som øker hydrodynamisk volum og viskositet (96). Dette førte til at formuleringen ble for tykflytende, og førte til vanskeligheter ved måling av flytetiden og viskositeten ved hjelp av metodene (jfr 2.5 og 2.6). Det antyder på at formuleringen kan oppnå en høyere viskositet ved en lavere konsentrasjon enn 0,5% av C940, og dermed kan redusere oppløsningstiden og korte ned fremstillingsprosessen. Dette utfordret en videre prosess, da en nedjustering av C940 konsentrasjonen var nødvendig.

Imidlertid viste det seg at flytetiden ble betydelig redusert ved tilsetningen av NaF (0,32%) i formuleringene som inneholder NaCMC (0,9%) og XG (0,19%) sammenlignet med NaCMC (0,95)- og XG (0,19%)-formulering uten NaF (figur 9, 11 og 13). Graden av reduksjonen i flytetiden var noe større hos formuleringene som inneholder XG sammenlignet med NaCMC formuleringen. Dette kan skyldes forskjellen i polymerkonsentrasjonen. Det ble diskutert at ved høyere polymerkonsentrasjon, dominerer hydrofobe-interaksjonene noe som er mindre sensitiv mot elektrolytter. Dette dannet grunnlag til en oppjustering av konsentrasjon av begge polymerene.

4.5 Tilsetningen av NaF (0,32%) og dens effekt på viskositeten til NaCMC (0,9%) (Ås produksjonslab) - og XG (0,25%) formuleringer

Formuleringene med oppjusterte konsentrasjonene ble tatt med til Ås for å bekrefte viskositeten. Resultatene viste at formuleringen som inneholder NaCMC (0,9%) (laboratoriet på OsloMet) hadde en betydelig lavere viskositet (65,11 cP) enn det som er spesifisert i analyseforskriften (100-125 cP) (figur 15) (vedlegg 3). Den oppjusterte konsentrasjonen på NaCMC (0,96%)(laboratoriet på OsloMet) med NaF og XG (0,25%) med NaF, viste en høyere viskositet, men var utenfor spesifikasjonsområdet på 100-125 cP. På grunn av avviket i viskositeten til NaCMC fra laboratoriet på OsloMet, ble NaCMC fra Ås produksjonslab benyttet for videre studier. Formuleringene som inneholder XG ble oppjustert til 0,25% ved tilsetning av NaF.

Tilsetningen av NaF (0,32%) i formuleringene som inneholder NaCMC (0,9%) (fra Ås produksjonslab) og XG (0,25%) ga motstridende viskositetsobservasjoner. Ved tilsetningen av NaF til formuleringene som inneholder NaCMC (0,9%) (fra Ås produksjonslab) ble det observert en moderat reduksjon i viskositeten tilsvarende formuleringene uten NaF (figur 22 og 24). Dette avviket i viskositeten baseres på den forventede virkningen av saltet på viskositeten som et resultat av skjerming av frastøtende krefter mellom ladede grupper langs polymerkjeden. Den lave reduksjonen i viskositeten kan tilskrives den høyere konsentrasjonen av NaCMC i formuleringen noe som bidrar med å stabilisere interaksjonene mellom polymer-polymer og polymer-løsningsmidlet, og den skjermende effekten av NaF ikke er dominerende (83). Basert på viskositetsresultatene til «overnatt» formuleringene, selv om tilsetningen av NaF i NaCMC reduserte viskositeten (118,43 til 115,82 cP), forble reduksjonen såpass moderat at den fortsatt lå innenfor spesifikasjonen (figur 22 og 24). Det ble besluttet at endring av den nåværende NaCMC-konsentrasjon og fremstillingsmetoden (vedlegg 2) av NaCMC (0,9%) ved tilsetning av NaF, ikke var nødvendig.

Tilsetningen av NaF (0,32%) i formuleringene som inneholder XG (0,25%) viste en svak økning i viskositeten (figur 18 og 20). Dette kan komme av at responsen av XG varierer fra typer elektrolytt og konsentrasjon til elektrolytten. Generelt vil tilsetningen av salt få molekylet til å kollapse til en kompakt konformasjon, noe som reduserer viskositeten (86, 87). En studie utført av Martins D. Et al som har undersøkt effekt av ionestyrke, pH og temperatur på XG har fått lignende resultat der XG i nærvær av salt (1%) demonstrerte også en høyere viskositet (88). Høy konsentrasjon av ioner kan føre til selvaggregering av XG i ordnet tilstand som er forårsaket gjennom hydrogenbindinger og sammenfiltreringseffekter av polymerkjedene (97). Ved høy konsentrasjon av XG kan viskositeten øke med økende polymerkonsentrasjon på grunn av intermolekulære interaksjon mellom polymerkjedene, og dermed er lite påvirket av elektrolytt-konsentrasjonen (81). Ved konsentrasjon av XG over 1% viste det å danne ordnet tilstand selv i fravær av elektrolytter (97). Dette kan antyde på at tilsetningen av NaF førte til økt viskositet av formuleringene som et resultat av selvaggregering og sammenfiltrering av polymeren. Til tross for en økning i viskositeten for formuleringene som inneholder NaF (0,32%) og XG 0,25% forble den likevel innenfor spesifikasjonen (100-125 cP). Dermed er det ikke nødvendig med ytterligere tiltak på dette området.

4.5.1 Viskositetsforskjell mellom NaCMC (fra laboratoriet på OsloMet) og NaCMC (fra Ås produksjonslab)

Det ble observert lavere viskositet i formuleringene som inneholder NaCMC (fra laboratoriet på OsloMet) i motsetning til formuleringene som inneholder NaCMC (fra Ås produksjonslab) (figur 15 og 22). Denne forskjellen i viskositet kan være forårsaket av flere faktorer. For det første kan alderen på NaCMC (laboratoriet på OsloMet) spille en rolle i nedbrytning eller degradering av polymerstrukturen over tid (98). I tillegg kan betingelsene for lagring av NaCMC (laboratoriet på OsloMet) ha vært suboptimale, noe som kan ha akselerert nedbrytningsprosessen. Polymerer kan være utsatt for gradvis forringelse som følge av eksponering for lys, fuktighet eller andre miljømessige påvirkninger under lagring. Dette kan føre til endringer i molekylære egenskaper, for eksempel redusert kjedelengde eller økt aggresjon, som kan påvirke negativt på viskositeten (98, 99). Det er også verdt å vurdere muligheten for kontaminering eller kvalitetsendring under lagring av den NaCMC hentet fra laboratoriet på OsloMet. Dermed kan den observerte lavere viskositeten i den eldre NaCMC (laboratoriet på OsloMet), skyldes en kombinasjon av aldring, suboptimale lagring og kontaminering, og disse faktorene kan ha påvirket polymerens ytelse og egenskaper.

4.5.2 Viskositetsforskjell mellom formuleringene «overnatt» og «ikke-overnatt»

Resultatene viste at formuleringene som inneholder NaCMC som ikke ligget overnatt hadde en gjennomsnittlig viskositetsverdi (93,3 cP) som var mye lavere enn det som er spesifisert, mens formuleringene som fikk ligget over natten hadde en gjennomsnittlig viskositetsverdi (115,82 cP) som var innenfor (figur 22 og 24). Det samme ble observert for formuleringene «ikke-overnatt» som inneholder XG (0,25%), med og uten NaF, men forskjellen mellom viskositeten var ikke like signifikant (figur 18 og 20). Studiet utført av Lopez G.C et al. har funnet ut at løsningsviskositet til NaCMC, hvor saltet ble oppløst før polymeren, var identisk med de tilfellene der saltet ble tilsatt i den oppløste polymeren (83). Studiet påpekte at forskjellen på viskositet kan tilskrives en mulig ufullstendig oppløsning av polymeren før tilsetning av saltet, der elektrostatiske interaksjoner er svært skjermet av ionene. Dette kan redusere mulige intermolekylære interaksjon mellom polymer-løsningsmidlet hvis polymer partiklene ikke er oppløst. Selv om NaCMC-oppløsningen ble observeret å være klumpefritt, kan dette tyde på at polymeren ikke har blitt fullstendig oppløst før ferdig fremstilling med andre innholdsstoffene (sorbitol, kaliumklorid, natriumklorid etc.). Ved å la oppløsningen

hvile over natten kan det resultere til fullstendig oppløsning av polymeren, og dermed gi en høyere viskositetsverdi.

4.6 Valg av polymer basert på resultatene

Basert på analysen av resultatene fremstår XG som det mest hensiktsmessige valget for å oppnå produksjonstid innen en arbeidsdag. Selv om NaCMC dispergert i 90° C vann viste seg å ha en raskere oppløsningstid enn når den ble dispergert i 22° C vann, må det bli tatt i betraktning den totale tidsbruken, inkludert oppvarming og avkjøling. Varmebehandling, spesielt ved temperatur over 100 grader, kan forårsake irreversibelt reduksjon i viskositeten til NaCMC ved å redusere hydrodynamiske volum og intermolekylære interaksjoner (84). Noe som antyder at dersom det skal benytte metoden dispergering av 90° C rensset vann må konsentrasjonen av polymeren øke, og som igjen vil øke oppløsningstiden. Av den grunn, blir XG konkludert som det mest hensiktsmessige alternativet. Den har raskt oppløsningstid ved 22° C som betyr at metoden ikke krever oppvarming av vannet, og nedkjøling av polymeroppløsningen. I tillegg gir XG høy viskositet ved lav konsentrasjon. Sammen med det hadde formuleringene som inneholder XG (både med og uten NaF) en gjennomsnittlig pH-verdi relativ lik fysiologisk pH, og krevde ingen ekstra trinn for pH-korrigerings (figur 17 og 21). Ulemper med XG som må bli tatt i betraktning er deres naturlige opprinnelse som kan føre til batch-batch variasjoner og mikrobiell kontaminering.

Det er viktig å bemerke seg at denne konklusjonen er basert på laboratoriearbeidet som er utført i en begrenset skala, med begrenset tid og en maksimal volumkapasitet på 1 liter. Ved oppskalering til industriell produksjon kan det oppstå nye utfordringer og avvik med tanke på blant annet egnet utstyr til oppløsningsprosess.

4.7 Vurdering av bruksfrekvensen av formuleringene som inneholder NaF (0,32%)

I henhold til kosmetikkregelverket, er grensen for fluoridinnholdende produkter som skal kategoriseres som kosmetikk satt til 0,15% (100). De fleste tannpleieproduktene, som munnskyllevann og tannkremer, inneholder vanligvis rundt 0,10% fluorid, noe som anses som gullstandarden på grunn av dokumenterte klinisk effekt på kariesforebygging (61). I denne oppgaven, ble det valgt å tilsette 0,145% av fluorid, som tilsvarer 0,32% NaF, for å undersøke effekten av den på formuleringens viskositet. Som tidligere diskutert spiller elektrolyttkonsentrasjonen en signifikant rolle i skjerming av elektrostatiske frastøtninger.

Mens en gradvis økning i tilførsel av NaF kan gi en detaljert innsikt på dets effekt på viskositet, er denne tilnærmingen begrenset av både tids- og ressurs-restriksjoner. Det var tiltenkt å tilsette NaF (0,145%) for å observere effektene på formuleringene, og deretter foreta nødvendig justeringer basert på resultatene. Tidligere nevnt, det ble observert at tilsetningen av NaF hadde ubetydelig innvirkning på viskositeten til formuleringene som inneholder NaCMC (0,9%) (Ås produksjonslab), og derimot økte viskositeten til XG-formuleringene. Disse resultatene ble positivt vurdert og derfor ikke ansett som nødvendig for en ytterligere justering, og samt en fluoridkonsentrasjon som overskrider 0,15% ville medføre en omklassifisering av preparatet noe som ikke var ønskelig.

Tilsetningen av NaF (0,32%) i Artisal NAF kan ha en innvirkning på hvor ofte preparatet kan brukes, og dette kan delvis forklares i bruksmåten til preparatet. Oralt inntak av spyttsubstitutter fører til økt eksponering og dermed en forhøyet risiko for utvikling av dental fluorose ved bruk av produkter som inneholder NaF (71). Av den grunn er det viktig å ta hensyn til bruksfrekvensen. Lignende produkter tilgjengelig på markedet er en munngel (Flux®), som inneholder 0,1% fluorid, og den er anbefalt å brukes 2 ganger daglig. Grunnet kompleksiteten knyttet til ulike faktorer som blant annet alder, vekt og behov er det vanskelig å fastsette en standard bruksfrekvens innenfor rammene av denne studien.

4.8 Begrensninger ved denne studien

Et av problemene i utviklingen av kunstig spytt er en passende justering av reologisk egenskaper til naturlig spytt. I tillegg til å redusere ubehaget i munnen som følge av tilstedeværelse av væske som oppfører seg annerledes enn naturlig spytt, og dermed er reologisk egenskaper som viskositet og viskoelastisitet viktig for smøreprosessen (17). Når vi vurderer viskositeten til en løsning, er det viktig å forstå at viskositeten ikke bare avhenger av egenskapene til polymeren selv, men også av andre faktorer som temperatur, pH, elektrolyttkonsentrasjon og dens interaksjon med løsningsmidlet (45).

I startfasen av denne oppgaven ble flytetiden bruk for å gi en indikasjon på viskositeten. Flytetiden er et mål på hvor lang tid det tar for en gitt mengde løsning å passere fra punkt A til B gjennom et viskosimeter, ved bruk av Ubbelohde viskosimeter. I denne oppgaven ble det benyttet to forskjellige apparater for å bestemme viskositet. Ubbelohde viskosimeter måler kinematisk viskositet, og DV-E LV som måler dynamisk viskositet. Dette tillot oppgaven å få

et bredere perspektiv av kinematisk og dynamisk viskositet. Det er viktig å bemerke seg at flytetiden målt ved hjelp av Ubbelohde ikke kunne omregnes til kinematisk viskositet. Som nevnt tidligere, er kinematisk viskositet et forhold mellom dynamisk viskositet og tetthet. Det forteller hvor raskt væsken beveger seg når en viss kraft påføres, og ofte utføres ved bruk av tyngdekraft. Når flytetiden ble tatt som en indikasjon på viskositet, må det tas hensyn til tetthetsvariasjonene mellom de forskjellige polymerløsningene. Årsaken som skyldes forskjellen i flytetiden er avhengig av tetthet, og andre faktorer som molekylærstruktur, grad av substitusjon, molekylvekt og polymerens interaksjon med vannmolekylene (35, 42, 45, 46). Av den grunn anses flytetiden som et mindre presist mål for viskositet. Til tross for dette fungerte flytetiden som et utgangspunkt for å initiere arbeidet.

Andre begrensninger som var knyttet til denne oppgaven er prosedyren for å måleflytetiden. Prosessen med å måle flytetiden var tidskrevende, og den ble påvirket av ulike faktorer, og en av dem er temperatur. På grunn av mangel av utstyr så ble prøvene målt i romtemperatur, noe som kunne variere fra dag til dag. Ofte ble prøvene tatt i ulike dager, og det var utfordrende å opprettholde konstante betingelser fra dag til dag, noe som kunne påvirke resultatene.

Bruken av magnetrører i dette tilfellet var utfordrende. Det ble diskutert at omrøringshastighet hadde mye å si for å dispergere polymeren i vann, og dermed var en av faktorene som påvirket oppløsningstiden. Observasjonene gjort under forsøkene viste at omrøringshastigheten til magneten avtatt gradvis etter hvert som polymeren gikk i oppløsning og viskositeten økte. Videre har det blitt bemerket at magneten hadde en tendens til å falle av magnetfeltet ved dannelse av aggregater i prøveløsningen, noe som førte til ineffektiv omrøring.

Underveis i forsøkende ble råvaren NH tom. På grunn av lang leveringstid og tidsbegrensninger i denne studien, kunne ikke videre undersøkelser for NH blitt gjennomført. Målingene for flytetiden tok lengre tid enn forventet, og dermed var det begrenset tid til å nedjustere C940 konsentrasjon og undersøke den videre. Dette førte til manglende resultater som kunne ha gitt ytterligere innsikt i denne studien. Denne mangelen kan begrense studiens dybde og dens evne til å trekke en helhetlig konklusjon.

4.9 Veien videre

Stabilitetsstudier ble ikke inkludert i denne oppgaven, noe som representerte et betydelig gap i forståelse av formuleringens holdbarhet og oppbevaring over tid. Dette er et viktig aspekt å vurdere, spesielt med tanke på mulige endringer som kan oppstå under ulike lagringsforhold ved bruk av XG, og/eller ved tilsetning av NaF. Formuleringer som skal inneholde NaF bør også undersøke med hensyn til toksisitet og bruksfrekvensen. Videre bør det vise hensyn til overgangen fra laboratorieforhold til oppskalering, da dette kan introdusere nye utfordringer som ikke ble fullstendig adressert i denne oppgaven.

En interessant retning for videre forskning ville være å utføre studier for å evaluere den effektive kariesforebyggende effekten av formuleringen med NaF. Diskusjonen om at effektiviteten til NaF er ikke direkte proporsjonalt med dosen, men heller av oppholdstiden og fluoridkonsentrasjonen i spyttet, gir et interessant perspektiv. Samlet sett er det tydelig at det er flere spørsmål som må utforskes videre for å få en helhetlig forståelse av den nye formuleringens egenskaper og effekt. Videre forskning vil bidra til å gi et mer nyansert bilde av formuleringens potensial.

5. Konklusjon

Resultatene indikerte at polymer hadde raskere oppløsningstid ved dispergering i 90 C rensert vann. En mulig erstatning som kan benytte for å fremskynde produksjonsprosessen er XG, som gir høy viskositet ved lav konsentrasjon og har en kortere oppløsningstid sammenlignet med NaCMC. Viskositetsmålingene viste at formuleringene «overnatt» som inneholder NaCMC, både med og uten NaF, hadde signifikante høyere viskositet enn tilsvarende «ikke-overnatt» formulering. Resultatene viste at tilsetningen av NaF i formuleringene som inneholder NaCMC ikke påvirker dens viskositet i stor grad, forutsatt at den nåværende fremstillingsmetoden forblir uendret. Formuleringene som inneholder NaF og XG ble observert å ha høyere viskositet tilsvarende formuleringene uten NaF. Dersom reformulering skulle vurderes kan det være nødvendig med ytterligere studier. Det inkluderer blant annet stabilitetsstudier for XG og andre relevante vurderingen tilknyttet tilstedeværelsen av NaF. Det er viktig å understreke at resultatene i denne oppgaven vil ikke nødvendigvis gjenspeile resultatene ved oppskalering med tanke på egnet utstyr til omrøring for oppløsningsprosess, ettersom det kan føre til nye utfordringer og kompleksiteter som ikke nødvendigvis er synlig i et laboratorieforhold.

6. Bidrag

Bidraget mitt til denne oppgaven inkluderer bearbeidelsen av oppgaven, utførelsen av laboratoriearbeidet, samt innsamling og tolkning av resultatene. Jeg har håndtert alle disse stegene og vært ansvarlig for den overordne gjennomføringen av prosjektet. Når det gjelder den skriftlige delen av prosjektet, har jeg jobbet hovedsakelig selvstendig. Jeg har utviklet og strukturert innholdet i innledning, metode, resultat og diskusjon basert på tilbakemeldingene fra min intern veileder.

Utvalg av polymerene som ble brukt i denne oppgaven, samt metodene utført under laboratoriearbeidet ble basert på tilbakemeldingene fra min intern veileder.

Mine eksterne veiledere har vært til hjelp med å dele deres innsikt om oppgaven.

7. Referanser

1. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:199-206.
2. Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21:e355-66.
3. Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Manioudaki AE, Pouloupoulos AK, Tsalikis L, Assimopoulou AN, Barmpalexis P. A Review on xerostomia and its various management strategies: The role of advanced polymeric materials in the treatment approaches. *Polymers (Basel)*. 2022;14(5).
4. Barbe AG. Medication-induced xerostomia and hyposalivation in the elderly: Culprits, complications, and management. *Drugs aging*. 2018;35:877-85.
5. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:45-51.
6. MNK, KNRS, HMT, Kamath G, DD. Prevalence of xerostomia in patients on haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Gerodontology*. 2021;38:235-41.
7. Reksten TR, Jonsson MV, Marthinussen MC. Lokal og systemisk behandling av munntørhet. *Den norske tannlegeforenings Tidende*. 2013.
8. Ngo DYJ, Thomson WM. An update on the lived experience of dry Mouth in Sjögren's syndrome patients. *Front Oral Health*. 2021;2:767568.
9. Agostini BA, Cericato GO, Silveira ERD, Nascimento GG, Costa FDS, Thomson WM, Demarco FF. How common is dry mouth? Systematic review and meta-regression analysis of prevalence estimates. *Braz Dent J*. 2018;29:606-18.
10. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis*. 2003;9:165-76.
11. Daly C. Oral and dental effects of antidepressants. *Aust Prescr*. 2016;39:84.
12. Atif S, Syed SA, Sherazi UR, Rana S. Determining the relationship among stress, xerostomia, salivary flow rate, and the quality of life of undergraduate dental students. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2021;16:9-15.
13. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):468-76.
14. Nuchit S, Lam-Ubol A, Paemuang W, Talungchit S, Chokchaitam O, Mungkung OO, et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020;28:2817-28.

15. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130:S32-s40.
16. Adolfsson A, Lenér F, Marklund B, Mossberg K, Çevik-Aras H. Prevalence of dry mouth in adult patients in primary health care. *Acta Odontol Scand.* 2022;80:605-10.
17. Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial saliva: Challenges and future perspectives for the treatment of xerostomia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13).
18. Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? *J Texture Stud.* 2019;50:27-35.
19. Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life.* 2009;2:303-7.
20. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000.* 2016;70:11-25.
21. Baliga S, Muglikar S, Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(4):461-5.
22. Li-Hui W, Chuan-Quan L, Long Y, Ru-Liu L, Long-Hui C, Wei-Wen C. Gender differences in the saliva of young healthy subjects before and after citric acid stimulation. *Clin Chim Acta.* 2016;460:142-5.
23. Govindaraj S, Daniel MJ, Vasudevan SS, Kumaran JV. Changes in salivary flow rate, pH, and viscosity among working men and women. *Dentistry and Medical Research.* 2019;7(2).
24. Van der Reijden WA, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Rheological properties of commercially available polysaccharides with potential use in saliva substitutes. *Biorheology.* 1994;31:631-42.
25. Mystkowska J, Łysik D, Klekotka M. Effect of saliva and mucin-based saliva substitutes on fretting processes of 316 austenitic stainless steel. *Metals.* 2019;9:178.
26. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, Reyland ME. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *JNCI Monographs.* 2019;2019(53).
27. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive Care in Cancer.* 2010;18:1039-60.
28. Haugland JB. Videreutvikling av preparater framstilt av produksjonsavdelingen ved Ås apotek. 1996.

29. Apotekforeningen. Serviceproduksjonsordningen og NAF-preparatene [cited 2023 15.oktober]. Available from: <https://www.apotek.no/pasientinformasjon/serviceproduksjon>.
30. Swarna Meenakshi P, Jaiganesh R, Eswaramoorthy R. Formulation and evaluation of ocimum sanctum Linn containing carboxymethylcellulose and sorbitol based hydrogel. *Bioinformation*. 2023;19:546-51.
31. Hayes C. The effect of non-cariogenic sweeteners on the prevention of dental caries: a review of the evidence. *J Dent Educ*. 2001;65:1106-9.
32. Almståhl A, Wikström M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Arch Oral Biol*. 2003;48:337-44.
33. Chandler JD, Day BJ. Thiocyanate: a potentially useful therapeutic agent with host defense and antioxidant properties. *Biochem Pharmacol*. 2012;84:1381-7.
34. Larsen LSB, B. Nyvad. Salivary fluoride levels after daily brushing with 5000 ppm fluoride toothpaste: A randomised, controlled clinical trial. 2023.
35. Deb PK, Kokaz SF, Abed SN, Paradkar A, Tekade RK. Chapter 6 - Pharmaceutical and biomedical applications of polymers. In: Tekade RK, editor. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*: Academic Press; 2019. p. 203-67.
36. Liechty WB, Kryscio DR, Slaughter BV, Peppas NA. Polymers for drug delivery systems. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2010;1:149-73.
37. Nyamweya NN. Applications of polymer blends in drug delivery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;7:18.
38. Miller-Chou BA, Koenig JL. A review of polymer dissolution. *Progress in polymer science*. 2003;28:1223-70.
39. Pharmaceutical polymers. In: Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences [Internet]. 6. edition. [492 - 515].
40. Reeh ES, Douglas WH, Levine MJ. Lubrication of saliva substitutes at enamel-to-enamel contacts in an artificial mouth. *J Prosthet Dent*. 1996;75:649-56.
41. Amal ASS, Hussain S, Jalaluddin MA. Preparation of artificial saliva formulation. *Pharmaceutical technology*. 2015.
42. Christersson CE, Lindh L, Arnebrant T. Film-forming properties and viscosities of saliva substitutes and human whole saliva. *Eur J Oral Sci*. 2000;108:418-25.
43. Panwar P, Schweissinger E, Maier S, Hilf S, Sirak S, Martini A. Effect of polymer structure and chemistry on viscosity index, thickening efficiency, and traction coefficient of lubricants. *Journal of Molecular Liquids*. 2022;359:119215.

44. Kong DC, Yang MH, Zhang XS, Du ZC, Fu Q, Gao XQ, Gong JW. Control of polymer properties by entanglement: a review. *Macromolecular Materials and Engineering*. 2021;306:2100536.
45. Sangroniz L, Fernández M, Santamaria A. Polymers and rheology: A tale of give and take. *Polymer*. 2023;271:125811.
46. Kol R, De Somer T, D'Hooge D R, Knappich F, Ragaert K, Achilias DS, De Meester S. State-of-the-art quantification of polymer solution viscosity for plastic waste recycling. *ChemSusChem*. 2021;14:4071-102.
47. Jellema AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, van der Reijden W, Leemans R, Smeele L, Slotman BJ. The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol*. 2001;59:157-60.
48. Rabea EI, Badawy ME, Stevens CV, Smagghe G, Steurbaut W. Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action. *Biomacromolecules*. 2003;4:1457-65.
49. Atai Z, Atai M, Amini J, Salehi N. In vivo study of antifungal effects of low-molecular-weight chitosan against *Candida albicans*. *J Oral Sci*. 2017;59:425-30.
50. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29:572-82.
51. Pires PC, Mascarenhas-Melo F, Pedrosa K, Lopes D, Lopes J, Macário-Soares A, et al. Polymer-based biomaterials for pharmaceutical and biomedical applications: A focus on topical drug administration. *European Polymer Journal*. 2023;187:111868.
52. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 2009. Pharmaceutical Press. Sixth edition. [110, 8, 59, 311, 26, 646, 782].
53. Aranaz I, Alcántara AR, Civera MC, Arias C, Elorza B, Heras Caballero A, Acosta N. Chitosan: An overview of its properties and applications. *Polymers (Basel)*. 2021;13(19).
54. Arca HC, Mosquera-Giraldo LI, Bi V, Xu D, Taylor LS, Edgar KJ. Pharmaceutical Applications of Cellulose Ethers and Cellulose Ether Esters. *Biomacromolecules*. 2018;19:2351-76.
55. Gutierrez Cisneros C, Bloemen V, Mignon A. Synthetic, natural, and semisynthetic polymer carriers for controlled nitric oxide release in dermal applications: A review. *Polymers (Basel)*. 2021;13(5).
56. Kandar CC, Hasnain MS, Nayak AK. Chapter 1 - Natural polymers as useful pharmaceutical excipients. In: Nayak AK, Pal K, Banerjee I, Maji S, Nanda U, editors. *Advances and challenges in pharmaceutical technology*: Academic Press; 2021. p. 1-44.

57. Maitz MF. Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*. 2015;1:161-76.
58. Hussain Z, Katas H, Mohd Amin MC, Kumolosasi E, Buang F, Sahudin S. Self-assembled polymeric nanoparticles for percutaneous co-delivery of hydrocortisone/hydroxytyrosol: an ex vivo and in vivo study using an NC/Nga mouse model. *Int J Pharm*. 2013;444:109-19.
59. Qin X, Zi H, Zeng X. Changes in the global burden of untreated dental caries from 1990 to 2019: A systematic analysis for the global burden of disease study. *Heliyon*. 2022;8:e10714.
60. Chen X, Daliri EB, Kim N, Kim JR, Yoo D, Oh DH. Microbial etiology and prevention of dental Caries: Exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms. *Pathogens*. 2020;9(7).
61. Chow LC, Takagi S, Frukhtbeyn S, Sieck BA, Parry EE, Liao NS, et al. Remineralization effect of a low-concentration fluoride rinse in an intraoral model. *Caries Res*. 2002;36:136-41.
62. Sivapriya E, Sridevi K, Periasamy R, Lakshminarayanan L, Pradeepkumar AR. Remineralization ability of sodium fluoride on the microhardness of enamel, dentin, and dentinoenamel junction: An in vitro study. *J Conserv Dent*. 2017;20:100-4.
63. Medjedovic E, Medjedovic S, Deljo D, Sukalo A. Impact of fluoride on dental health quality. *Mater Sociomed*. 2015;27:395-8.
64. Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, Parnell C, van Loveren C, Lygidakis N. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019;20:507-16.
65. Aspinall SR, Parker JK, Khutoryanskiy VV. Oral care product formulations, properties and challenges. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2021;200:111567.
66. Lata S, Varghese NO, Varughese JM. Remineralization potential of fluoride and amorphous calcium phosphate-casein phospho peptide on enamel lesions: An in vitro comparative evaluation. *J Conserv Dent*. 2010;13:42-6.
67. Vranić E, Lacević A, Mehmedagić A, Uzunović A. Formulation ingredients for toothpastes and mouthwashes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2004;4:51-8.
68. Jones S, Burt AB, Petersen EP, Lennon AM. The effective use of fluorides in public health. 2005.
69. Su N, Marek CL, Ching V, Grushka M. Caries prevention for patients with dry mouth. *J Can Dent Assoc*. 2011;77:b85.

70. Fiorillo L, Cervino G, Herford AS, Laino L, Cicciù M. Stannous fluoride effects on enamel: A systematic review. *Biomimetics (Basel)*. 2020;5(3).
71. Lubojanski A, Piesiak-Panczyszyn D, Zakrzewski W, Dobrzynski W, Szymonowicz M, Rybak Z, et al. The safety of fluoride compounds and their effect on the human body-a narrative review. *Materials (Basel)*. 2023;16(3).
72. Jadav M, Pooja D, Adams DJ, Kulhari H. Advances in xanthan gum-based systems for the delivery of therapeutic agents. *Pharmaceutics*. 2023;15(2).
73. Takemura A, Hashimoto K, Ho A, Bessinger M, Law S, Schifferle RE, Ciancio SG. Efficacy of new oral rinse containing sodium hyaluronate in xerostomia: A randomized crossover study. *Oral Dis*. 2023;29:2747-55.
74. Ahmed F, Prashanth ST, Sindhu K, Nayak A, Chaturvedi S. Antimicrobial efficacy of nanosilver and chitosan against *Streptococcus mutans*, as an ingredient of toothpaste formulation: An in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2019;37:46-54.
75. Kruk K, Szekalska M, Basa A, Winnicka K. The Impact of hypromellose on pharmaceutical properties of alginate microparticles as novel drug carriers for posaconazole. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13).
76. Dewan M, Bhowmick B, Sarkar G, Rana D, Bain MK, Bhowmik M, Chattopadhyay D. Effect of methyl cellulose on gelation behavior and drug release from poloxamer based ophthalmic formulations. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015;72:706-10.
77. Niemczyk-Soczynska B, Sajkiewicz P, Gradys A. Toward a better understanding of the gelation mechanism of methylcellulose via systematic DSC studies. *Polymers (Basel)*. 2022;14(9).
78. Zheng X, Goto T, Ohashi Y. Comparison of in vivo efficacy of different ocular lubricants in dry eye animal models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:3454-60.
79. Ávila DM, Zanatta RF, Scaramucci T, Aoki IV, Torres CR, Borges AB. Influence of bioadhesive polymers on the protective effect of fluoride against erosion. *J Dent*. 2017;56:45-52.
80. Nooshin M, Moghimi H, Mortazavi S. The influence of various mucoadhesive polymers on in vitro performance of the resulting artificial saliva pump spray formulations. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2009;8.
81. Dário AF, Hortêncio LMA, Sierakowski MR, Neto JCQ, Petri DFS. The effect of calcium salts on the viscosity and adsorption behavior of xanthan. *Carbohydrate Polymers*. 2011;84:669-76.

82. Nsengiyumva EM, Heitz MP, Alexandridis P. Salt and temperature effects on xanthan gum polysaccharide in aqueous solutions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25:490.
83. Lopez CG, Colby RH, Cabral JT. Electrostatic and hydrophobic interactions in NaCMC aqueous solutions: Effect of degree of substitution. *Macromolecules*. 2018;51:3165-75.
84. Hiltunen S, Xu C, Willför S, Backfolk K. Thermally induced degradation of NaCMC in water and effects of NaHCO₃ on acid formation and charge. *Food Hydrocolloids*. 2018;74:32-6.
85. Lopez CG, Richtering W. Oscillatory rheology of carboxymethyl cellulose gels: Influence of concentration and pH. *Carbohydrate Polymers*. 2021;267:118117.
86. Zatz JL, Knapp S. Viscosity of xanthan gum solutions at low shear rates. *J Pharm Sci*. 1984;73:468-71.
87. Brunchi C-E, Morariu S, Bercea M. Impact of ethanol addition on the behaviour of xanthan gum in aqueous media. *Food Hydrocolloids*. 2021;120:106928.
88. Martins D, Dourado F, Gama M. Effect of ionic strength, pH and temperature on the behaviour of re-dispersed BC:CMC - A comparative study with xanthan gum. *Food Hydrocolloids*. 2023;135:108163.
89. Hong F, Qiu P, Wang Y, Ren P, Liu J, Zhao J, Gou D. Chitosan-based hydrogels: From preparation to applications, a review. *Food Chemistry: X*. 2024;21:101095.
90. Mitsuhashi K, Qi P, Takahashi A, Ohta S, Ito T. Prevention of postoperative peritoneal adhesions in rats with sidewall defect-bowel abrasions using metal ion-crosslinked N-succinyl chitosan hydrogels. *Reactive and Functional Polymers*. 2019;145:104374.
91. Moser P, Cornelio ML, Nicoletti Telis VR. Influence of the concentration of polyols on the rheological and spectral characteristics of guar gum. *LWT - Food Science and Technology*. 2013;53:29-36.
92. Wagner P, Róžańska S, Warmbier E, Frankiewicz A, Róžański J. Rheological properties of sodium carboxymethylcellulose solutions in dihydroxy alcohol/water mixtures. *Materials (Basel)*. 2023;16(1).
93. Ilyin SO, Kostyuk AV, Anokhina TS, Melekhina VY, Bakhtin DS, Antonov SV, Volkov AV. The effect of non-solvent nature on the rheological properties of cellulose solution in diluted ionic liquid and performance of nanofiltration membranes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9).
94. Shilova SV, Tret'yakova AY, Barabanov VP. Association of chitosan in aqueous-alcohol solutions. *Polymer Science, Series A*. 2018;60:184-9.

95. Almståhl A, Wikström M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Archives of Oral Biology*. 2003;48:337-44.
96. Morariu S, Avadanei M, Nita LE. Effect of pH on the poly(acrylic acid)/poly(vinyl alcohol)/lysozyme complexes formation. *Molecules*. 2024;29:208.
97. Pelletier E, Viebke C, Meadows J, Williams PA. A rheological study of the order-disorder conformational transition of xanthan gum. *Biopolymers*. 2001;59:339-46.
98. Li W, Tan L, Fan Q, Wei W, Zhou Z. Effect of storage time and temperature on dissolved state of cellulose in TBAH-based solvents and mechanical property of regenerated films. *Reviews on advanced materials science*. 2021;60:466-78.
99. Shyr TW, Ko HC, Wu TM, Zhu M. Effect of storage conditions on the thermal stability and crystallization behaviors of poly(L-lactide)/poly(D-lactide). *Polymers (Basel)*. 2021;13(2).
100. Lovdata.no. Forskrift om kosmetikk og kroppspfleieprodukter. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. 2013.

Vedlegg 1: Produktspesifikasjon for Artisal NAF munnspray

Dokument «SPE-SPAS-311 Artisal munnspray», ID 1013 - EQS

SPE-SPAS-311 Artisal munnspray

Dokumentadministrator: Line Nestli

Gyldig fra: 08.09.2022

Revisjon: 2.0

Godkjent av: Reidun Ree

Revisjonsfrist: 07.09.2025

ID: 1013

Produktspesifikasjon

PREPARATNAVN	Artisal munnspray		Klassifisering: HANDELSVARE, kosmetikk
Legemiddelform	Munnspray		
Varenummer	99 34 14		
Pakningsstørrelse	50 ml		
Produksjonshet	Ås produksjonslab AS, Postboks 162, 1431 Ås		
Sammensetning til: 1000 g	Innholdsstoffer:		Mengde
	Sorbitol, liquid (non-crystallising) (Ph. Eur.)		42 g
	Spiritus conservans (FS80)		10 g
	Carmellose sodium 2000 (Ph. Eur.)		9 g
	Potassium chloride (Ph. Eur.)		1,2 g
	Sodium chloride (Ph. Eur.)		850 mg
	Dipotassium phosphate (Ph. Eur.)		350 mg
	Calcium chloride hexahydrate (Ph. Eur.)		220 mg
	Potassium thiocyanate ¹⁾		100 mg
	Water, purified (Ph. Eur.)	til	1000 g
Produksjonsprosess, spesielle merknader	i.a.		
Tetthet	100 ml = 101 g		
Utseende	Klar, fargeløs, viskøs væske; svak aromatisk lukt og smak		
Oppbevaringsbetingelser	Oppbevares ved høyst 25°C		
Transportbetingelser	Oppbevares ved høyst 25°C		
Holdbarhet	2 år		
Kvalitetskontroll	Parametere/krav		Metode
	Organoleptisk: Utseende, lukt, smak Krav: Klar, fargeløs, viskøs væske; svak aromatisk lukt og smak		Ås produksjonslab
	Viskositetsmåling: Normalverdi: 100-125 cP ved 100 rpm (spindel 62)		
	Mikrobiologisk kontroll Ph.Eur, kap 5.1.4: "Aq. prep. for oromucosal use" Testes hver 5. batch eller min.hvert annet år. Krav: 10 ² (TAMC), 10 ¹ (TYMC) og fravær av <i>S.aureus</i> og <i>P.aeruginosa</i>		Curida RTM-0078
Emballasje	Primæremballasje²⁾: 50 ml hvit sprayflaske VINCI med hette/overhatt Spray pumpe M19 SP32A Sekundæremballasje: i.a		
Referanser	¹⁾ Råvare Ph. Eur., reagenskvalitet ²⁾ Produsent: Berry Bramlage Bellignat. Leverandør: HAB Nicolai Johannsen Div. formler på «Kunstig spytt» fra eldre formelsamlinger. Navnet «Artisal» i bruk fra februar 1995.		

Vedlegg 2: Preparasjonsforskriften til Artisal NAF munnspray

Artisal	Versjon:	02
	Batchnr:	

Preparasjonsforskrift

Batchstørrelse:	100 kg	Kontroll av råvarer:
Oppbevaring:	Høyst 25 °C	Preparasjonssone klargjort:
Ekstra merking av bulkprodukt: Omrøres		Klargjøring kontrollert:
Maksimal oppbevaringstid for bulkprodukt: 2 uker		Tidspunkt preparasjon påbegynt:
		Tidspunkt bulkvare ferdig:
		Dokumentasjon kontrollert:

	Innholdsstoffer	Mengde	Knr	Sign	Sign	Anmerkninger
I	Carmellose sodium 2000	900,0 gram				
II	Water, purified	30,0 kg				
III	Sorbitol, liquid (non-crystallising)	4200,0 gram				
IV	Potassium chloride (til kosmetikk)	120,0 gram				
	Sodium chloride	85,0 gram				
	Calcium chloride hexahydrate (til kosmetikk)	22,0 gram				
	Potassium thiocyanate (til kosmetikk)	10,0 gram				
	Dipotassium phosphate (til kosmetikk)	35,0 gram				
V	Water, purified	60,0 kg				
VI	Spiritus conservans	1000,0 gram				
VII	Water, purified	q.s.AD 100,0 kg				

Produksjonsutstyr: Liten plastdunk, visp, 150 l rustfritt stålkår, stor plastdunk, kort Flux røreverk (70 cm)

Fremstillingsmetode:

II veies opp i liten plastdunk. I drysses over II (temperatur ca. 20 °C) under kraftig visping og settes til svelling over natten. Det omrøres noen ganger under henstand.

Dagen etter tilsettes III og det omrøres godt.

Ta utskrift av vekta på et 150 l rustfritt stålkår. V (temperatur ca. 20 °C) veies opp i stålkåret. IV oppløses enkeltvis i V under god omrøring.

I + II + III settes langsomt til oppløsningen av IV + V og det omrøres godt.

Deretter tilsettes VI meget langsomt i tynn stråle under sterk omrøring med Flux røreverk.

Til slutt tilsettes VII (temperatur ca. 20 °C) og det blandes godt.

Preparatet siles gjennom 6 lag gas (17 tråders) over i et plastkår **samme dag**.

Preparatet omrøres godt før fylling. Det omrøres av og til under fylling. Bulkbeholder merkes med teksten på side 4.

Vedlegg 3: Analyse forskrift for Artisal NAF munnspray

Artisal	Versjon:	02
	Batchnr:	

Analyseforskrift

Analysesertifikat* utstedt:



Ås produksjonslab AS

Kontrollfarmasøyt

Sluttkontroll				
Prøve		Metode	Krav	Resultat
A	Organoleptisk	Se analysemonografi	Klar, fargeløs, viskøs væske; svak aromatisk lukt og smak	
C	Mikrobiologisk kontroll - hver 5. batch eller - minst 1 batch hvert 2. år	Ph.Eur. 5.1.4 – Aqueous preparations for oromucosal, gingival or cutaneous use Curida: RTM 0078	TAMC: $\leq 10^2$ (200) cfu/ml TYMC: $\leq 10^1$ (20) cfu/ml Fravær i 1 ml av: <i>Staph.aureus</i> <i>Pseud.aerugin</i> Intern aksjonsgrense: TAMC > 5000 cfu/ml	TAMC: cfu/ml TYMC: cfu/ml Staph.aureus: Pseud.aerugin:
D	Annen kontroll	Viskositetsmåling ihht. dok.ID 09-425-S	Spindel 62, RPM 100 Normalverdier: 100-125 cP	

Følgende av sluttkontrollprøvene er utkontraktert til Curida AS:

C - 1 x 50 ml

Prøve sendt (dato og sign):

Analysesertifikat fra Curida AS vedlegges batchdokumentasjonen.

* Når preparatet er frigitt for salg, endrer dette dokumentet navn fra analyseordre til analysesertifikat.