



Application Note AN-S-375

Fluorid in Natriumfluoridgel zur pharmazeutischen Verwendung

Methodenvalidierung gemäß der U.S. Pharmacopeia

Zahnpflegeprodukte wie Zahnpasta enthalten häufig Natriumfluorid, um die Remineralisierung des Zahnschmelzes zu unterstützen und hilft so Karies vorzubeugen [1]. Die WHO empfiehlt 1000–1500 mg/L Fluorid in Zahnpasta für Erwachsene, um effektiv Karies zu verhindern [2]. Die Hersteller verwenden die Monographie "Sodium Fluoride" der United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF) zur Quantifizierung von Natriumfluorid und seinen anionischen Verunreinigungen Chlorid und Acetat in Zahnpflegeprodukten [3].

Die validierte USP-Methode sieht die Ionenchromatographie (IC) mit suppressierter Leitfähigkeitsdetektion vor, um die

Fluoridbestimmung sowie die Bestimmung der Verunreinigungen in einem einzigen Chromatogramm durchzuführen [3]. In der vorgestellten IC-Methode wird die Metrosep A Supp 16 - 250/4.0 Säule und ein Hydroxid-Eluent verwendet, um alle in der USP-Monographie "Natriumfluorid" [3] angegebenen Parameter zu erfüllen. Die Säule bietet eine hervorragende Trennung von Fluorid, Acetat und Chlorid und erfüllt alle Akzeptanzkriterien der Monographie. Die IC-Methode wurde gemäß den USP General Chapters <621> Chromatography [4] und <1225> Validation of Compendial Procedures [5] validiert.

PROBE UND PROBENVORBEREITUNG

Die Standardlösungen und die Systemeignungslösungen werden aus den jeweiligen zertifizierten 1000 µg/ml-Standards durch Verdünnung mit Reinstwasser (UPW) hergestellt. Für den Fluorid-Assay wird die Standardlösung durch Verdünnen einer Natriumfluoridlösung auf 2 µg/mL hergestellt. Die Systemeignungslösung enthält 2 µg/ml Natriumfluorid und 1 µg/ml Natriumacetat. Für den Verunreinigungstest besteht die Standardlösung aus 0,2 µg/mL Natriumchlorid in Reinstwasser. Die Systemeignungslösung für den Verunreinigungstest enthält 1 mg/ml Natriumfluorid und 1 µg/ml

Natriumchlorid in Reinstwasser. Die Probenanalysen werden mit einer aus handelsüblichem Natriumfluoridsalz hergestellten Lösung durchgeführt. Die Probenlösung wird durch Auflösen und Verdünnen des Natriumfluoridsalzes mit Reinstwasser auf eine Nennkonzentration von 2 µg/mL hergestellt, was 0,9 µg/mL Fluorid (für den Assay) entspricht. Für den Verunreinigungstest wurden die Proben auf eine Nennkonzentration von 1 µg/ml Natriumfluorid verdünnt. Eine zusätzliche Probenvorbereitung ist nicht erforderlich.

VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Proben und Standardlösungen wurden mit einem 919 IC Autosampler plus direkt in den IC injiziert

(Abbildung 1).



Abbildung 1. Systemaufbau mit einem 930 Compact IC Flex, einem 919 IC Autosampler plus und einem 800 Dosino zur automatischen Regeneration des Metrohm-Suppressor-Moduls (MSM).

Fluorid wurde von Acetat und Chlorid mit einem Kaliumhydroxid-Eluent und der Säule Metrosep A Supp 16 mit dem Säulenmaterial L91 (**Tabelle 1**) getrennt. Die Quantifizierung der Analyten erfolgte durch Auswertung ihres Leitfähigkeitssignals nach

chemischer Suppression.

Ein einzelner Standard von 2,0 µg/ml wurde zur Kalibrierung verwendet und sechsmal injiziert. Die Probe wurde in doppelter Ausführung analysiert.

Tabelle 1. Anforderungen an die IC-Methode gemäß USP-Monographie „Sodium Fluoride“ [3].

Säule mit L91-Packung	Metrosep A Supp 16 - 250/4,0
Eluent	15 mmol/L Kaliumhydroxid
Fluss	1,0 ml/min
Temperatur	40 °C
Injektionsvolumen	20 µL
Detektion	Leitfähigkeit mit Suppression

ERGEBNISSE

Der IC-Assay für den Fluoridgehalt wurde gemäß der USP-Monographie „Sodium Fluoride“ validiert [3]. Die Anforderungen an die Auflösung, den Tailing-Faktor

und die relative Standardabweichung wurden erfüllt (**Tabelle 2**).

Tabelle 2. Eignungsanforderungen für den Test.

Parameter (Test)	Tatsächlich	USP-Anforderung	Status
Auflösung F ⁻ /Acetat	5,9	>1,5	Bestanden
Tailing-Faktor	1,1	<2,0	Bestanden
RSD Fluorid (% , n=5)	0,52	<0,73	Bestanden

Die chromatographische Auflösung zwischen Fluorid und Acetat ist in **Abbildung 2** dargestellt. Die Wiederfindung von Fluorid für die Probenanalyse

(99,7 %) lag innerhalb der USP-Akzeptanzkriterien (98-102 %).

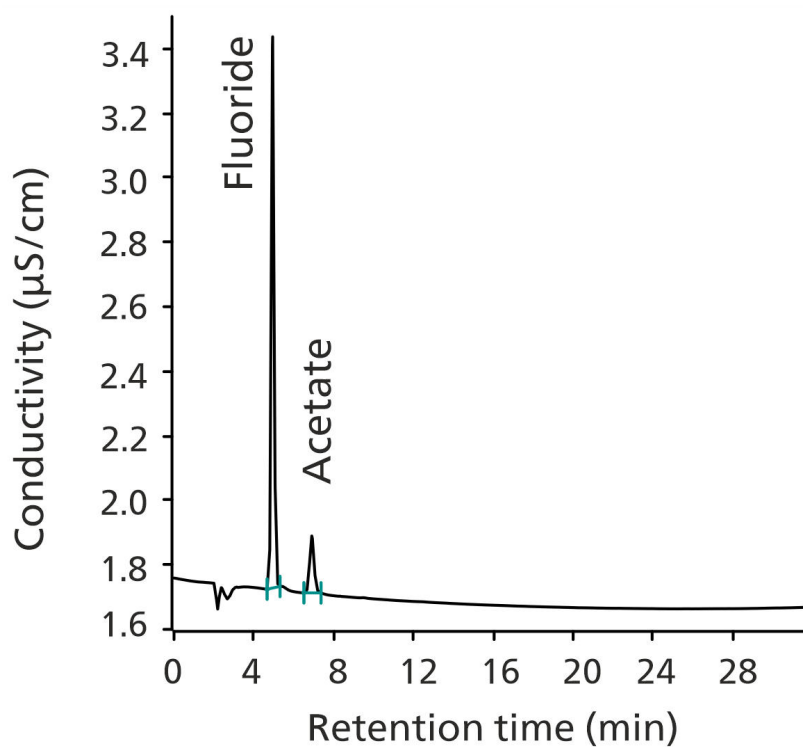


Abbildung 2. Chromatogramm der Systemeignungslösung für die Analyse von 2,0 µg/ml Natriumfluorid und 1,0 µg/ml Natriumacetat.

Bei den Verunreinigungstests auf eine mögliche Kontamination mit Chlorid zeigte die IC-Methode

eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den USP-Anforderungen (**Tabelle 3**).

Tabelle 3. Eignungsanforderungen für die Verunreinigungen in Natriumfluorid.

Parameter (Verunreinigung)	Tatsächlich	USP-Anforderung	Status
Auflösung F^-/Cl^-	7,7	>4	Bestanden
RSD Fluorid (% , n=5)	4,2	<5	Bestanden
S/N-Verhältnis Cl^-	>740	<20	Bestanden

Abbildung 3 zeigt die chromatographische Trennung

zwischen Fluorid und Chlorid.

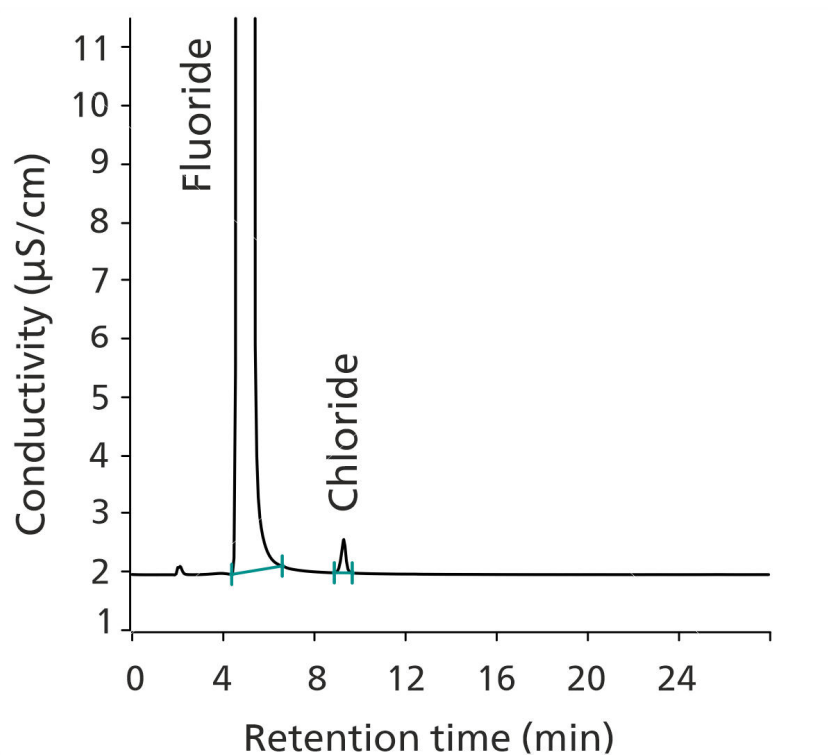


Abbildung 3. Chromatogramm der Systemeignungslösung für die Chlorid-Verunreinigung. Die Lösung enthielt 1 mg/ml Natriumfluorid und 1 µg/ml Natriumchlorid. Die Peaks sind gut aufgelöst, und das Signal-Rausch-Verhältnis für Chlorid war >740 (ein Wert von mehr als 20 ist erforderlich).

Bei allen untersuchten Proben lag der Chloridgehalt (Tabelle 4).
deutlich unter dem Akzeptanzkriterium von 0,012 %

Tabelle 4. Ergebnisse der in den Abbildungen 2 und 3 dargestellten Chromatogramme.

Anion	Proben-ID	Ergebnis [%]	USP-Limit [%]
1 Fluorid	Test	99,7	98–102
2 Chlorid	Verunreinigung	0,0016	≤0,012

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorgestellte IC-Methode eignet sich zur Bestimmung von Natriumfluorid und dessen Verunreinigungen gemäß der USP-Monographie "Sodium Fluoride". Die Methode hilft Herstellern von

Zahnpflegeprodukten, den Fluoridgehalt sowie Verunreinigungen in Zahnpasta einfacher zu bestimmen.

REFERENZEN

1. Yeung, C. A. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Fluoridation. *Evid Based Dent* **2008**, 9 (2), 39–43.
<https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400578>.
2. WHO. *A.14 Fluoride Toothpaste – Dental Caries*; Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines Application review; WHO, 2021.
3. *Sodium Fluoride*; Monograph; U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD.
https://doi.org/10.31003/USPNF_M76470_04_01.
4. *621 Chromatography*, General Chapter; U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD.
https://doi.org/10.31003/USPNF_M99380_01_01.
5. *1225 Validation of Compendial Procedures*; General Chapter; U.S. Pharmacopeia/National Formulary: Rockville, MD.
https://doi.org/10.31003/USPNF_M99945_04_01.

CONTACT

Metrohm Deutschland
In den Birken 3
70794 Filderstadt

info@metrohm.de

GERÄTEKONFIGURATION

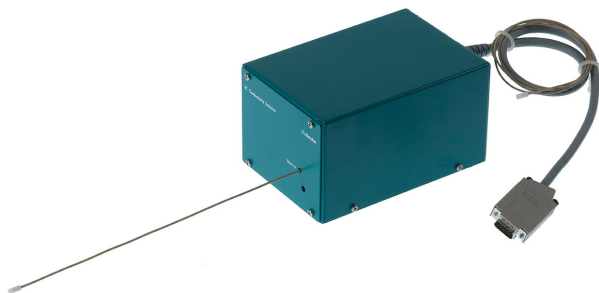


930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg

Der 930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg ist das intelligente Compact-IC-Gerät mit **Säulenofen**, **sequenzieller Suppression** und **Peristaltikpumpe** zur Suppressorregeneration, sowie eingebautem **Degasser**. Das Gerät kann mit beliebigen Trenn- und Detektionsmethoden eingesetzt werden.

Typische Anwendungsgebiete:

- Anionen- oder Kationenbestimmungen mit sequenzieller Suppression und Leitfähigkeitsdetektion



IC Conductivity Detector

Kompakter und intelligenter Hochleistungs-Leitfähigkeits-Detektor zu den intelligenten IC Geräten. Hervorragende Temperaturkonstanz, die gesamte Signalverarbeitung innerhalb des geschützten Detektorblocks und DSP – Digital Signal Processing – der letzten Generation garantieren höchste Präzision der Messung. Dank dem dynamischen Arbeitsbereich sind keine (auch nicht automatische) Bereichswechsel notwendig.



Metrosep A Supp 16 - 250/4.0

Die Metrosep A Supp 16 ist für hochkapazitive Trennprobleme bestens geeignet und zeichnet sich selbst bei komplexen Trennproblemen durch eine ausgezeichnete Auflösung aus. Die Trennsäule Metrosep A Supp 16 basiert auf einem oberflächenfunktionalisierten Polystyrol/Divinylbenzol-Copolymer. Die funktionellen Gruppen sind kovalent gebunden. Dies und die Oberflächenstruktur des Anionenaustauschers ergibt so eine einzigartige Selektivität. Die hochkapazitive Metrosep A Supp 16 kommt bei komplexen Problemlösungen zum Einsatz.

Die Metrosep A Supp 16 - 250/4.0 besitzt eine ausgezeichnete Auflösung und löst schwierigste Trennprobleme. Sehr gut geeignet ist die Säule für die Überwachung von Galvanikbädern. Spuren von Anionen sind in konzentrierten Säuren bestimmbar. Der Einsatz in der Lebensmittelanalytik zur Bestimmung von Maltosederivaten ist nur eine weitere von zahlreichen Anwendungen der hochkapazitiven Metrosep A Supp 16 - 250/4.0.



Metrosep A Supp 16 Guard/4.0

Die Metrosep A Supp 16 Guard/4.0 schützt die analytischen Trennsäulen Metrosep A Supp 16 wirkungsvoll vor Verunreinigungen. Die Guard-Säule zeichnet sich dank «On Column Guard System» durch sehr einfache Handhabung aus. Die Guardsäule wird einfach auf die analytische Säule geschraubt. Werkzeug wird hierfür nicht benötigt.



MSM Rotor A

Suppressor-Rotor für alle IC-Geräte mit MSM (Metrohm Suppressor Modul)



919 IC Autosampler plus

Der 919 IC Autosampler plus erfüllt die Anforderungen von Laboren mit mittlerem Probenaufkommen. Mit ihm lassen sich die verschiedensten Ionenchromatographen des Metrohm-Sortiments automatisieren.