



Application Note AN-S-379

Fluorid in Natriumfluoridtabletten zur pharmazeutischen Verwendung

Methodenqualifikation gemäß der U.S. Pharmacopeia

EINFÜHRUNG

Fluorid beugt nachweislich Karies vor und unterstützt die Remineralisierung des Zahnschmelzes [1,2]. Neben der Fluorierung von Trinkwasser, Milch oder Salz kann Fluorid auch als topisches Fluoridpräparat in Form von Fluoridtabletten, Zahnpasten, Mundspülungen oder Gelen aufgenommen werden [2,3]. Jedoch ist die Wirksamkeit stark von der Konzentration und Dosierung abhängig. Um eine

Überdosierung und Fluorose zu vermeiden sind diese Parameter ebenso entscheidend [2].

Mit Hilfe analytischer Methoden, einschließlich der Ionenchromatographie (IC), wird sichergestellt, dass Fluoridtabletten den Qualitätsstandards der United States Pharmacopeia und National Formulary (USP-NF) entsprechen.

Die IC mit suppressierter Leitfähigkeitsdetektion

wurde von der USP als validierte Methode zur Quantifizierung des Fluoridgehalts in Natriumfluoridtabletten zugelassen [4]. Die Verwendung der Metrosep A Supp 16 - 250/4.0 Säule (L91) und der Einsatz eines Hydroxid-Eluenten liefert

die erforderliche Trennung von Fluorid und Acetat. Die Qualifizierung erfolgte gemäß der General USP-Chapter [5-7] und erfüllte alle Akzeptanzkriterien der USP-Monographie „Sodium Fluoride Tablets“ [4].

PROBE UND PROBENVORBEREITUNG

Die Systemeignungslösung und die Standardlösungen werden aus einem zertifizierten USP-Natriumfluorid-RS-Standard durch Verdünnung mit Reinstwasser (UPW) hergestellt. Die Systemeignungslösung enthält 2,0 g/mL Natriumfluorid (NaF) und 1,0 g/mL Natriumacetat. Die Standardlösungen enthalten 2,0 g/ml NaF. Die Proben wurden aus gemahlenen Natriumfluorid-Tabletten hergestellt. Es wurden 0,215 g des Pulvers genau eingewogen und in einen 1000-mL-Messkolben überführt. Der Kolben wurde

anschließend bis zur Markierung mit Reinstwasser aufgefüllt.

Um sicherzustellen, dass das Pulver vollständig in Lösung geht, wurde die Mischung für 10 Minuten ins Ultraschallbad gestellt. Die resultierende Lösung wurde dann mit einem Membranfilter mit einer Porengröße von 0,2 μm filtriert. Um eine Endkonzentration von 2,0 g/ml NaF zu erreichen, wurde die filtrierte Lösung 1:10 mit Reinstwasser verdünnt

VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Proben und Standardlösungen wurden mit einem 858 Professional Sample Processor (**Abbildung 1**)

direkt in den IC injiziert.



Abbildung 1. Systemaufbau mit einem 940 Professional IC Vario ONE SeS/PP/HPG, einem 858 Professional Sample Processor und einem 800 Dosino für die Dosino-Regeneration des Metrohm Suppressor Moduls (Metrohm Dosino Regeneration).

Die Trennung von Fluorid und Acetat erfolgte mit einem binären Kaliumhydroxid-Gradienten (**Tabellen 1 und 2**) auf einer Metrosep A Supp 16-Säule (L91).

Die Analyten wurden mittels chemisch suppressierter Leitfähigkeit detektiert.

Tabelle 1. Anforderungen an die IC-Methode gemäß der USP-Monographie „Sodium Fluoride Tablets“ [4].

Säule mit L91-Packung	Metrosep A Supp 16 - 250/4,0
Fluss	1,0 ml/min
Eluet	A: 100 mmol/L Kaliumhydroxid B: Reinstwasser
Temperatur	40 °C
Injektionsvolumen	20 L
Detektion	Suppressierte Leitfähigkeit

Tabelle 2. Binäres Gradientenprofil gemäß der USP-Monographie «Sodium Fluoride Tablets» [4].

Zeit (Minuten)	Eluent A (%)	Eluent B (%)
0.0	15	85
7.0	15	85
8.0	80	20
15.0	80	20
15.1	15	85
25.0	15	85

ERGEBNISSE

Die vorgestellte IC-Methode zur Fluoridbestimmung in Natriumfluorid-Tabletten wurde gemäß den allgemeinen Anforderungen der USP und der USP-Monographie „Sodium Fluoride Tablets“ qualifiziert [4–7].

Die erforderliche Trennung von Fluorid und Acetat auf der A Supp 16 Säule wurde durch Anwendung eines Hydroxidgradienten erreicht (**Tabelle 3**). Das Chromatogramm ist in **Abbildung 2** dargestellt.

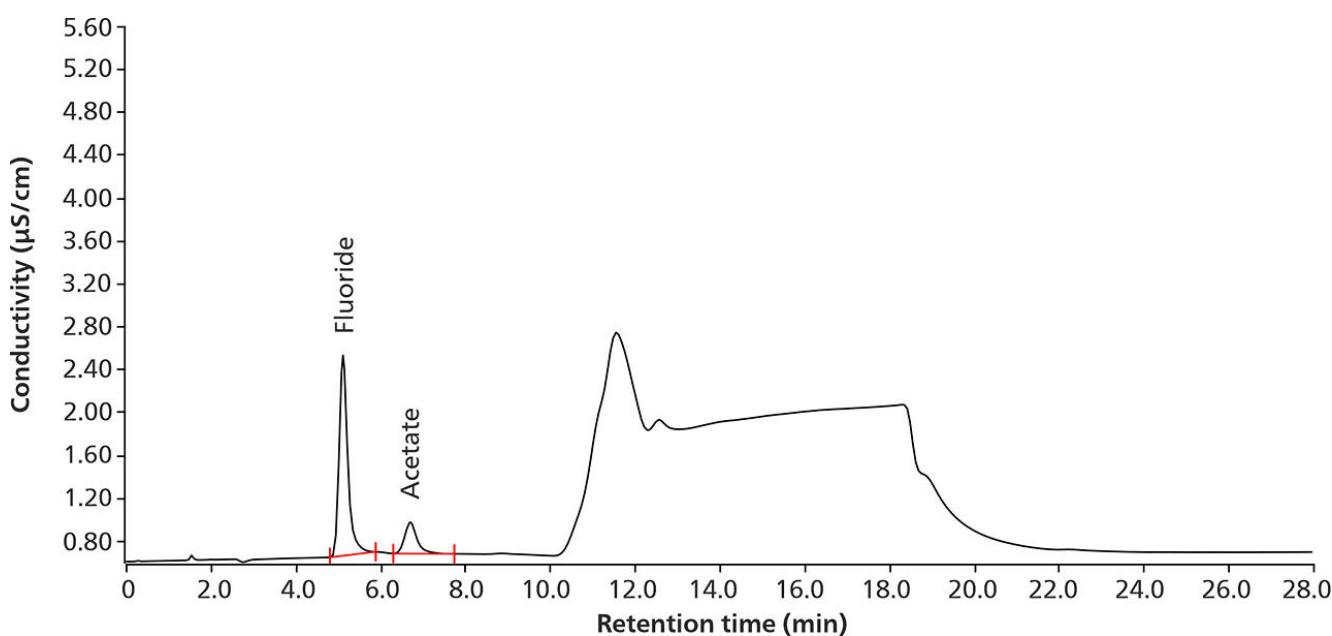


Abbildung 2. Chromatogramm der Systemeignungslösung. Die Konzentration von Natriumfluorid betrug 2,0 µg/mL. Acetat wurde nicht quantifiziert (Nennkonzentration 1,0 µg/mL).

Die relativen Retentionszeiten (r_G , nicht angepasst) für Fluorid und Acetat betragen 1,0 bzw. 1,3. Diese einheitenlosen Werte werden automatisch mit der

Magic-Net-Software unter Anwendung der folgenden Formel berechnet:

$$r_G = \frac{t_{Ri}}{t_{Rst}}$$

r_G = relative Retentionszeit, nicht angepasst t_{Ri} = Retentionszeit Peak von Interesse t_{Rst} = Retentionszeit des Referenzpeaks (Peak entsprechend der zu untersuchenden Substanz, Natriumfluorid)

Tabelle 3 zeigt, dass die Kriterien der Systemeignung erfüllt sind, einschließlich der Auflösung, des Tailing-Faktors und der relativen Standardabweichung (RSD) bei Mehrfachstandardinjektionen [4].

Tabelle 3. Anforderungen an die Systemeignungsprüfung und Ergebnisse der Studie.

Parameter	Tatsächlich	USP-Anforderung	Status
Auflösung Fluorid/Aacetat	3,7	>1,5	Bestanden
Tailing-Faktor für Fluorid	1,4	<2,0	Bestanden
RSD Fluorid (%), n=5	0,4	<2,0	Bestanden

Die Kalibrierung für die Probenanalyse wurde mit einem einzigen Standard von 2,0 µg/ml NaF durchgeführt, der sechsmal injiziert wurde. Die Probe

wurde in doppelter Ausführung analysiert und erfüllte die entsprechenden USP-Validierungskriterien, wie in **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4. Berechneter Prozentsatz bezogen auf die angegebene Menge an Natriumfluorid (NaF) in den verwendeten Tabletten, der bei der Analyse erreicht wurde.

Parameter	Tatsächlich	USP-Anforderung	Status
Fluoridprobe [%]	99,4	90–110	Bestanden

FAZIT

Die Ionenchromatographie (IC) hat die Qualifikationstests für die Quantifizierung des Fluoridgehalts in pharmazeutischen Tabletten in voller Übereinstimmung mit der USP-Monographie „Sodium Fluoride Tablets“ erfolgreich bestanden. Die Qualifizierung wurde gemäß den Richtlinien der USP durchgeführt. Hinsichtlich der Systemeignung und der Probenanalyse hat die IC-Methode alle vordefinierten Akzeptanzkriterien bestanden, einschließlich

Auflösung, Tailing-Faktor und relative Standardabweichung für wiederholte Standardinjektionen sowie für das Probenergebnis. Folglich hat sich die Ionenchromatographie als zuverlässige und hochgradig automatisierte Methode für die Quantifizierung von Fluorid in pharmazeutischen Präparaten qualifiziert, die sowohl benutzerfreundlich ist als auch genaue Ergebnisse liefert.

REFERENZEN

1. Pollick, H. The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. *Pediatric Clinics of North America* **2018**, 65 (5), 923–940.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.05.014>.
2. 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>.
3. ADA Science & Research Institute, LLC. Fluoride: Topical and Systemic Supplements. *Department of Scientific Information, Evidence Synthesis & Translation Research, ADA Science & Research Institute, LLC*. **2023**.
4. U. S. Pharmacopeia/National Formulary. *USP Monographs, Sodium Fluoride Tablets*; USP/NF, Rockville, MD, USA.
5. U. S. Pharmacopeia/National Formulary. <621> Chromatography. In *General Chapter*; USP/NF, Rockville, MD, USA.
6. U. S. Pharmacopeia/National Formulary. *General Chapter, <1065> Ion Chromatography*; USP-NF: Rockville, MD, USA, 2023.
https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M897_01_01.html.
7. U. S. Pharmacopeia/National Formulary. *General Chapter, <1225> Validation of Compendial Procedures*; USP-NF: Rockville, MD, USA, 2023.
https://doi.org/10.31003/USPNF_M99945_04_01.

CONTACT

Metrohm Deutschland
In den Birken 3
70794 Filderstadt

info@metrohm.de

GERÄTEKONFIGURATION



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.



940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/HPG

Der 940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/HPG ist das intelligente IC-Gerät mit **sequenzieller Suppression**, **Peristaltikpumpe** zur Suppressorregeneration und **binärem Hochdruckgradient**. Es kann mit 942 Extension Modulen bis zu einem quaternären Gradientensystem ausgebaut werden. Das Gerät kann mit beliebigen Trenn- und Detektionsmethoden eingesetzt werden.

Typische Anwendungsgebiete:

- Gradientenanwendungen zur Anionen- oder Kationenbestimmungen mit sequenzieller Suppression



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.



858 Professional Sample Processor – Pump

Der 858 Professional Sample Processor – Pump verarbeitet Proben von 500 µL bis 500 mL. Der Probentransfer erfolgt entweder mit der eingebauten bidirektionalen Zweikanal-Peristaltikpumpe oder mittels eines 800 Dosino.