



Application Note AN-S-379

Fluoruro nelle compresse a base di fluoruro di sodio per uso farmaceutico

Qualificazione del metodo secondo la Farmacopea statunitense

Il fluoro ha dimostrato di essere efficace nel prevenire la carie e nel favorire la rimineralizzazione dello smalto dei denti [1,2]. A parte la fluorurazione dell'acqua potabile, del latte o del sale, il fluoro può anche essere trovato come integratore topico di fluoro come compresse di fluoro, dentifrici, colluttori o gel [2,3]. Tuttavia, la sua efficacia dipende fortemente dalla concentrazione e dal dosaggio, che sono

fondamentali anche per evitare sovradosaggio e fluorosi [2].

I metodi analitici, inclusa la cromatografia ionica (IC), vengono utilizzati per garantire che le compresse di fluoro soddisfino gli standard di qualità stabiliti dalla Farmacopea e dal Formulario nazionale degli Stati Uniti (USP-NF).

IC con rilevamento della conduttività soppressa è

stato approvato dall'USP come metodo convalidato per quantificare il contenuto di fluoruro nelle compresse di fluoruro di sodio [4]. Utilizzando la colonna Metrosep A Supp 16 - 250/4.0 ([L91](#)) e l'applicazione di un eluente idrossido fornisce la necessaria separazione di fluoruro e acetato. La

STANDARD E PREPARAZIONE CAMPIONI

La soluzione di idoneità del sistema e le soluzioni standard vengono preparate da uno standard certificato USP Sodium Fluoruro RS mediante diluizione con acqua ultrapura (UPW). La soluzione di idoneità del sistema contiene 2,0 µg/ml di fluoruro di sodio (NaF) e 1,0 µg/ml di acetato di sodio. Le soluzioni standard contengono 2,0 µg/mL di NaF.

I campioni sono stati preparati da compresse di fluoruro di sodio macinato. Una porzione di 0,215 g della polvere è stata pesata accuratamente e trasferita

qualificazione è stata eseguita secondo i capitoli generali dell'USP [5–7] e ha soddisfatto tutti i criteri di accettazione della monografia USP «Sodium Fluoruro Tablets» [4].

in un matraccio tarato da 1000 mL. Successivamente il pallone è stato riempito fino alla tacca con UPW.

Per garantire la completa dissoluzione, la miscela è stata sottoposta ad agitazione ad ultrasuoni per 10 minuti. La soluzione risultante è stata quindi sottoposta a filtrazione utilizzando un filtro a membrana con dimensioni dei pori di 0,2 µm. La soluzione filtrata è stata diluita 1:10 con UPW per ottenere una concentrazione finale di 2,0 µg/mL NaF.

ESECUZIONE

I campioni e le soluzioni standard sono stati iniettati direttamente nell'IC utilizzando un processore di

campioni professionale 858 ([Figura 1](#)).

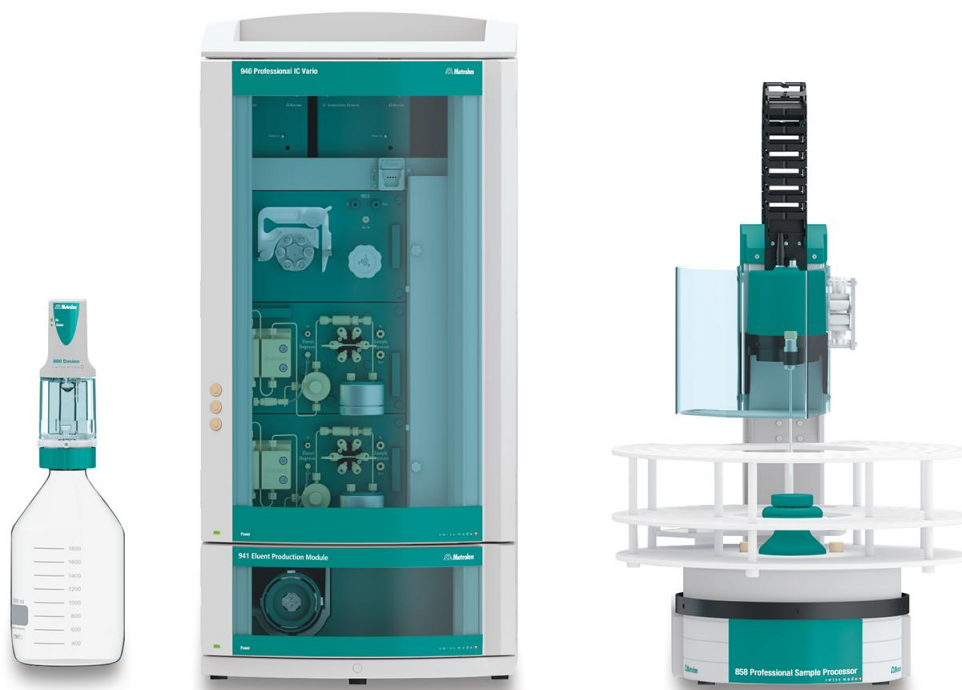


Figura 1. Configurazione strumentale che include un 940 Professional IC Vario ONE SeS/PP/HPG, un 858 Professional Sample Processor e un 800 Dosino per la rigenerazione Dosino del modulo soppressore Metrohm (rigenerazione Metrohm Dosino).

Il fluoruro è stato separato dall'acetato applicando un gradiente binario di idrossido di potassio (Tabelle 1 e 2) e utilizzando la colonna Metrosep A Supp 16 (L91)

seguito dal rilevamento della conduttività soppressa chimicamente.

Tabella 1. Requisiti per il metodo IC secondo la monografia USP «Sodium Fluoruro Tablets» [4].

Column with L91 packing	Metrosep A Supp 16 - 250/4.0
Flow rate	1.0 mL/min
Eluent	A: 100 mmol/L Potassium hydroxide B: Ultrapure water
Temperature	40 °C
Injection volume	20 µL
Detection	Suppressed conductivity

Tabella 2. Programma a gradiente binario per la monografia USP «Sodium Fluoruro Tablets» [4].

Time (minutes)	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

RISULTATI

Il metodo IC presentato per la determinazione del fluoro nelle compresse di fluoruro di sodio è stato qualificato secondo i requisiti generali dell'USP e della monografia USP «Sodium Fluoruro Tablets» [4–7].

La separazione appropriata di fluoruro e acetato sulla

colonna A Supp 16 è stata ottenuta applicando un gradiente di idrossido (Tabella 3). Il cromatogramma è mostrato nella Figura 2.

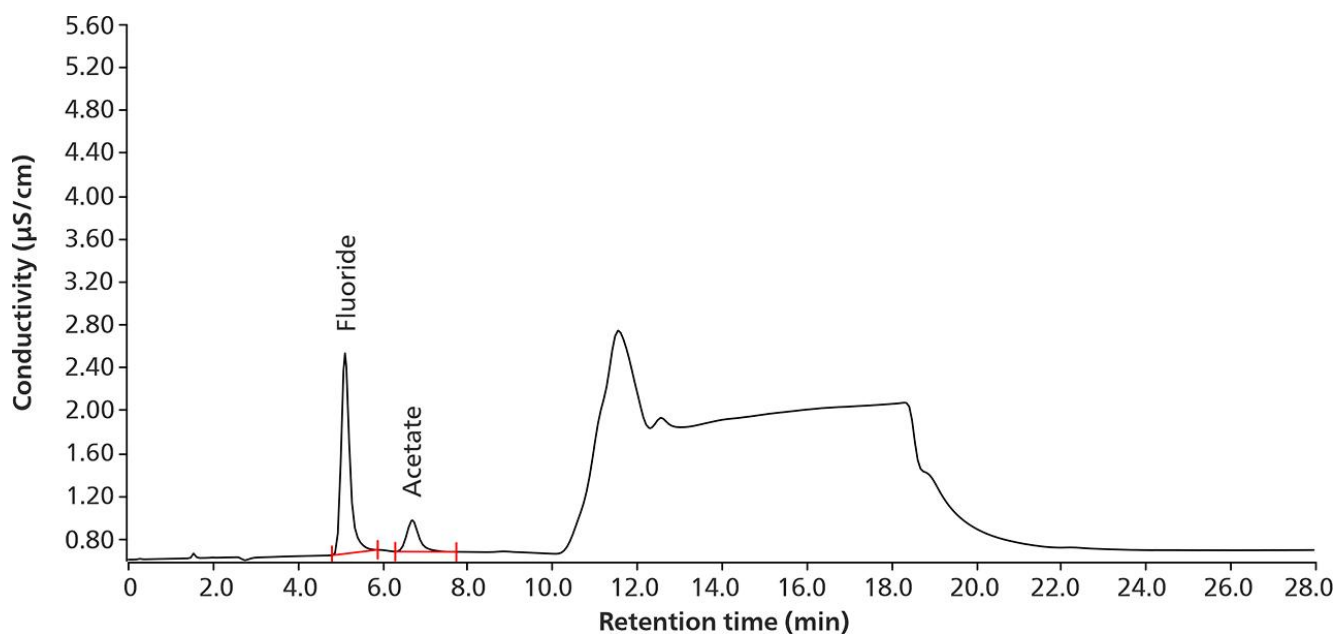


Figure 2. Chromatogram of the system suitability solution. The concentration of sodium fluoride was 2.0 µg/mL. Acetate was not quantified (nominal concentration 1.0 µg/mL).

I tempi di ritenzione relativi (r_G , unadjusted) per il fluoro e l'acetato sono rispettivamente 1,0 e 1,3. Questi valori senza unità vengono calcolati

automaticamente con il software MagIC Net applicando la seguente formula:

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

r_G = tempo di ritenzione relativo, non aggiustato t_{Ri} = picco di interesse del tempo di ritenzione t_{Rst} = tempo di ritenzione picco del picco di riferimento (picco corrispondente alla sostanza da esaminare, fluoruro di sodio)

Tabella 3 mostra che i criteri di idoneità del sistema sono soddisfatti, inclusi risoluzione, fattore di scodamento ed errore standard relativo (RSD) di più iniezioni di standard [4].

Tabella 3. Requisiti del test di idoneità del sistema e risultati dello studio.

Parameter	Actual	USP requirement	Status
Resolution fluoride/acetate	3.7	NLT 1.5	Pass
Tailing factor for fluoride	1.4	NMT 2.0	Pass
RSD fluoride (% , n=5)	0.4	NMT 2.0	Pass

La calibrazione per l'analisi del campione è stata eseguita utilizzando un singolo standard a 2,0 µg/mL di NaF iniettato sei volte. Il campione è stato

analizzato in duplicato e ha soddisfatto i rispettivi criteri di validazione USP come mostrato nella **Tabella 4**.

Tabella 4. Test campione che mostra la percentuale calcolata della quantità etichettata di fluoruro di sodio (NaF) nelle compresse usate raggiunta nell'analisi.

Parameter	Actual	USP requirement	Status
Fluoride sample [%]	99.4	90–110	Pass

CONCLUSIONE

La cromatografia ionica (IC) ha superato con successo i test di qualificazione per la quantificazione del contenuto di fluoro nelle compresse farmaceutiche, nel pieno rispetto della monografia USP «Sodium Fluoride Tablets». La qualificazione è stata condotta secondo le linee guida stabilite dall'USP.

Per quanto riguarda l'idoneità del sistema e l'analisi del campione, il metodo IC ha superato tutti i criteri di

accettazione predefiniti, tra cui risoluzione, fattore di scodamento e deviazione standard relativa per iniezioni standard ripetute, nonché per il risultato del campione. Di conseguenza, la cromatografia ionica si è qualificata come un metodo affidabile e altamente automatizzato per la quantificazione del fluoro nei composti farmaceutici, offrendo sia facilità d'uso che risultati accurati.

RIFERIMENTI

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 Italiana Srl
Via G. Di Vittorio, 5
21040 Origgio (VA)

info@metrohm.it

CONFIGURAZIONE



Metrosep A Supp 16 - 250/4,0

La Metrosep A Supp 16 è particolarmente adatta per problemi di separazione ad alta capacità e si contraddistingue per l'eccellente risoluzione anche nel caso di problemi di separazione complessi. La colonna di separazione Metrosep A Supp 16 è basata su un copolimero di polistirene/divinilbenzene a superficie funzionalizzata. I gruppi funzionali sono collegati in modo covalente. Questo fatto e la struttura superficiale dello scambiatore di anioni permettono una selettività unica. La Metrosep A Supp 16 ad alta capacità viene impiegata per la soluzione di problemi complessi.

La Metrosep A Supp 16 - 250/4,0 possiede una risoluzione eccellente e risolve i più complessi problemi di separazione. La colonna è particolarmente adatta per il monitoraggio di bagni galvanici. Tracce di anioni sono rilevabili in acidi concentrati. L'impiego nell'analisi degli alimenti per la determinazione di derivati di maltosio è solo una tra le numerose applicazioni della Metrosep A Supp 16 - 250/4,0.



Metrosep A Supp 16 Guard/4,0

La Metrosep A Supp 16 Guard/4,0 protegge efficacemente le colonne di separazione Metrosep A Supp 16 dai contaminanti. Grazie all'«On Column Guard System», la precolonna si contraddistingue per l'estrema facilità d'uso. La precolonna viene semplicemente avvitata sulla colonna analitica. L'operazione non richiede utensili.

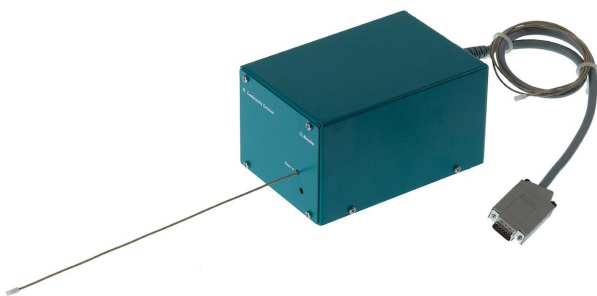


940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/HPG

Il 940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/HPG è l'intelligente strumento IC con **soppressione sequenziale**, **pompa peristaltica** per la rigenerazione del soppressore e **gradiente binario di alta pressione**. Con i 942 Extension Module può essere espanso fino a un sistema gradiente quaternario. Lo strumento può essere impiegato con qualsiasi metodo di separazione e di rilevamento.

Campi d'impiego tipici:

- Applicazioni di gradienti per la determinazione di anioni o cationi con soppressione sequenziale



IC Conductivity Detector

Rilevatore della conducibilità ad alte prestazioni compatto e intelligente per gli strumenti IC intelligenti. Eccellente stabilità di temperatura, la completa elaborazione del segnale all'interno del blocco del rivelatore protetto e DSP – Digital Signal Processing – di ultima generazione garantiscono la massima precisione della misura. Grazie al range dinamico di lavoro non sono necessari cambiamenti (anche non automatici) del range di misura.



858 Professional Sample Processor – Pump

L'858 Professional Sample Processor – Pump per il trattamento di campioni con volumi compresi tra 500 μ L e 500 mL. Il trasferimento del campione avviene attraverso la pompa peristaltica bidirezionale a doppio canale integrata o tramite un 800 Dosino.