



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, collutori 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

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].

## 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 g/ml di fluoruro di sodio (NaF) e 1,0 g/ml di acetato di sodio. Le soluzioni standard contengono 2,0 g/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

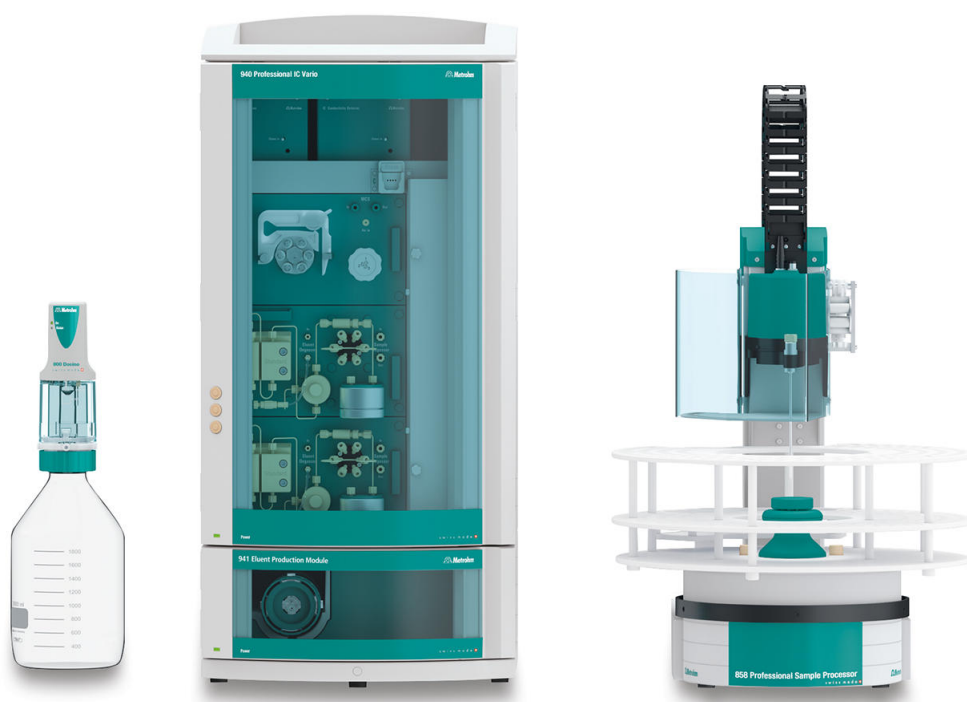
trasferita in un matraccio tarato da 1000 mL. Successivamente il pallone è stato riempito fino alla tacca con UPW.

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 g/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 L
Detection	Suppressed conductivity

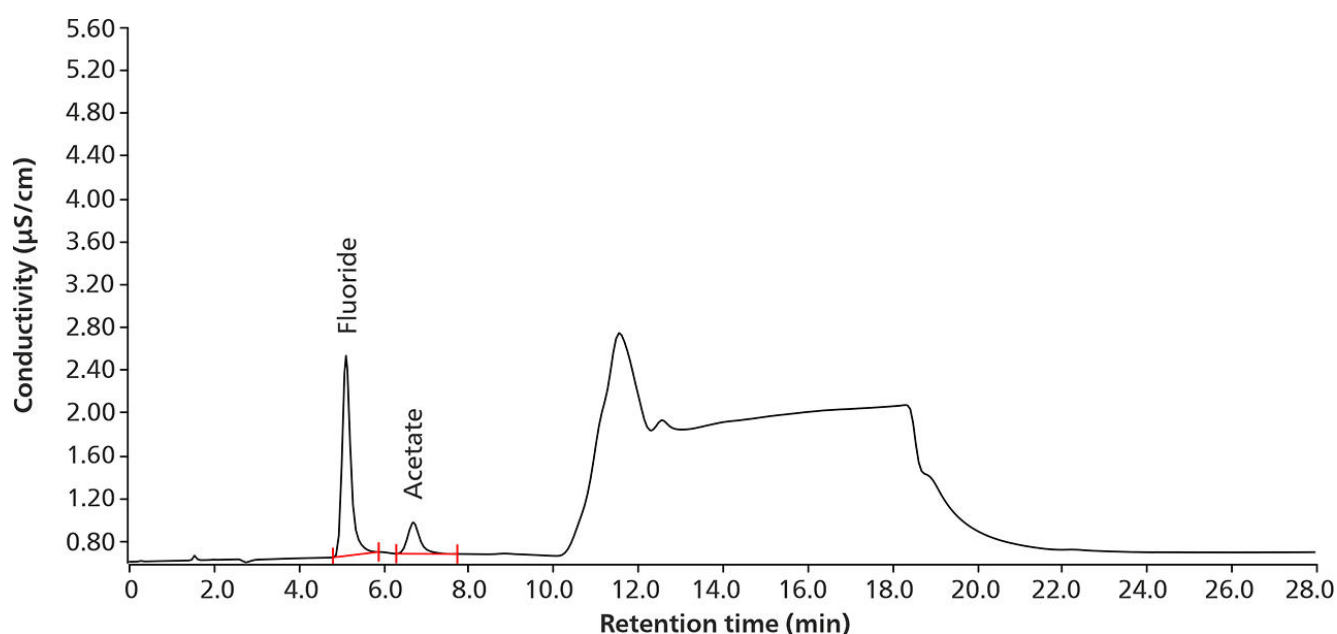
**Tabella 2.** Programma a gradiente binario per la monografia USP «Sodium Fluoruro Tablets» [4].

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 g/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](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](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.



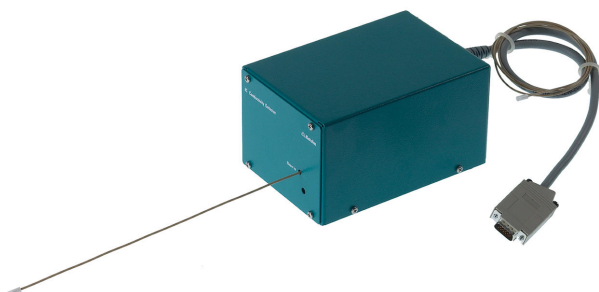


#### 940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/HPG

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 L e 500 mL. Il trasferimento del campione avviene o attraverso la pompa peristaltica bidirezionale a doppio canale integrata o tramite un 800 Dosino.