



Application Note AN-S-379

製薬に使われるフッ化ナトリウム錠剤中のフッ化物の測定

Method qualification according to the U.S. Pharmacopeia

フッ化物は、歯の脱灰を防ぐ効果があり、歯のエナメル質の再石灰化をサポートすることが示されています[1,2]。飲料水、牛乳、または塩のフッ素化に加えて、フッ化物はフッ化物錠剤、歯磨き粉、マウスウォッシュ、ジェルとしても使用されます[2,3]。しかし、その効果は濃度や用量に大きく依存し、過剰摂取やフルオロシスを避けるためにも重要です[2]。

イオンクロマトグラフィ(IC)などの分析方法が、フッ化物錠剤が米国薬局方および国家規準(USP-NF)で定められた品質基準を満たしていることを保証する

ために使用されています。

抑制導電度検出を備えたICは、USPによってナトリウムフッ化物錠剤のフッ化物含有量を定量化するための検証された方法として承認されています[4]。Metrosep A Supp 16 - 250/4.0 カラムを使用し、水酸化物溶出剤を適用することで、フッ化物とアセテートの必要な分離が提供されます。資格はUSP一般章[5-7]に従って実施され、すべての受容基準がUSPモノグラフ「ナトリウムフッ化物錠剤」[4]から満たされました。

STANDARD AND SAMPLE PREPARATION

The system suitability solution and the standard solutions are prepared from a USP Sodium Fluoride RS certified standard by dilution with ultrapure water (UPW). The system suitability solution contains 2.0 µg/mL sodium fluoride (NaF) and 1.0 µg/mL of sodium acetate. The standard solutions contain 2.0 µg/mL NaF. Samples were prepared from ground sodium fluoride tablets. A 0.215 g portion of the powder was accurately weighed and transferred into a

1000 mL volumetric flask. The flask was subsequently filled up to the mark with UPW. To ensure complete dissolution, the mixture underwent ultrasonic agitation for 10 minutes. The resulting solution was then subjected to filtration using a 0.2 µm pore size membrane filter. The filtered solution was diluted 1:10 with UPW to achieve a final concentration of 2.0 µg/mL NaF.

EXPERIMENTAL

Samples and standard solutions were injected directly into the IC using an 858 Professional

Sample Processor (Figure 1).

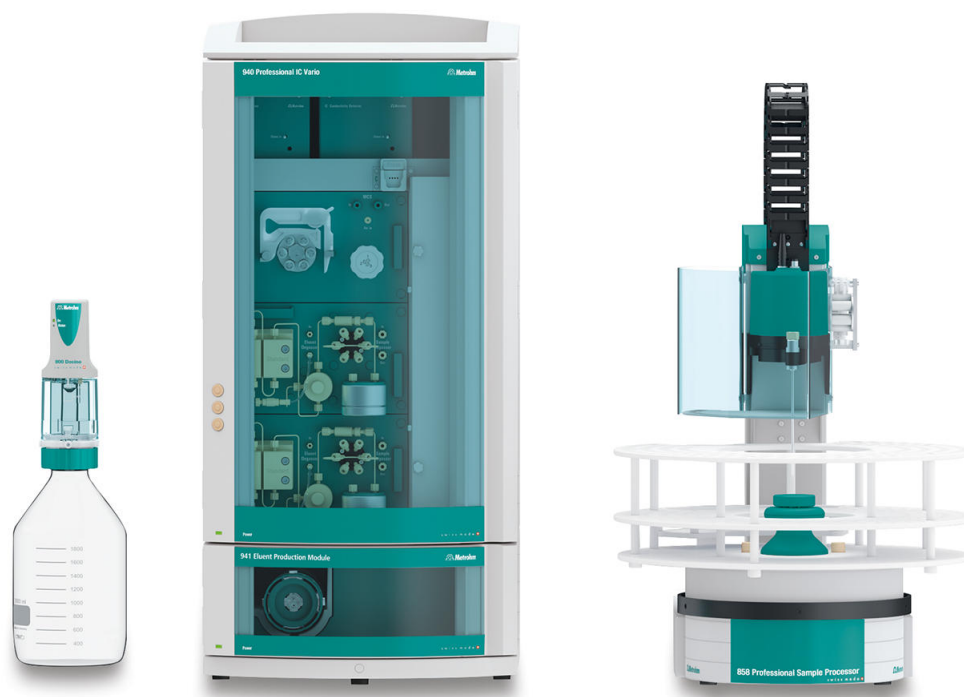


Figure 1. Instrumental setup including a 940 Professional IC Vario ONE SeS/PP/HPG, 858 Professional Sample Processor, and an 800 Dosino for Dosino regeneration of the Metrohm Suppressor Module (Metrohm Dosino Regeneration).

Fluoride was separated from acetate by applying a binary potassium hydroxide gradient (**Tables 1 and 2**) and using the Metrosep A Supp 16

column (L91) followed by chemically suppressed conductivity detection.

Table 1. Requirements for the IC method as per USP Monograph «Sodium Fluoride 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

Table 2. Binary gradient program for USP Monograph «Sodium Fluoride 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

RESULTS

The IC method presented for fluoride determination in sodium fluoride tablets was qualified according to the general requirements of USP and the USP Monograph «Sodium Fluoride Tablets» [4–7].

The appropriate separation of fluoride and acetate on the A Supp 16 column was achieved by applying a hydroxide gradient (**Table 3**). The chromatogram is shown in **Figure 2**.

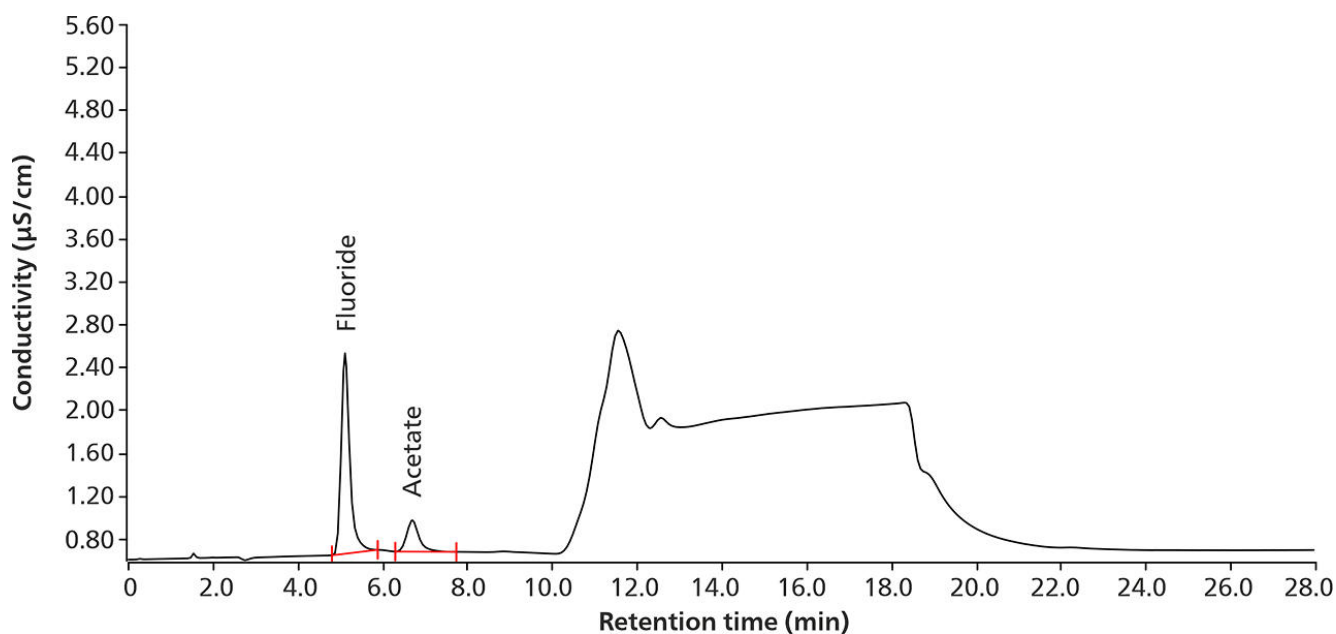


Figure 2. Chromatogram of the system suitability solution. The concentration of sodium fluoride was 2.0 µg/mL. Acetate was not quantified (nominal concentration 1.0 µg/mL).

The relative retention times (r_G , unadjusted) for fluoride and acetate are 1.0 and 1.3, respectively. These unitless values are automatically

calculated with the MagIC Net software by applying the following formula:

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

r_G = relative retention time, unadjusted t_{Ri} = retention time peak of interest t_{Rst} = retention time peak of reference peak (peak corresponding to the substance to be examined, sodium fluoride)

Table 3 shows that the system suitability criteria are met, including resolution, tailing factor, and relative standard error (RSD) of multiple standard injections [4].

Table 3. System suitability test requirements and results from the study.

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

The calibration for the sample analysis was performed using a single standard at 2.0 µg/mL NaF injected six times. The sample was analyzed

in duplicate and fulfilled the respective USP validation criteria as shown in **Table 4**.

Table 4. Sample test showing the calculated percentage of the labeled amount of sodium fluoride (NaF) in the used tablets reached in the analysis.

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

CONCLUSION

Ion chromatography (IC) has successfully passed the qualification tests for quantifying the fluoride content in pharmaceutical tablets, in full compliance with the USP Monograph «Sodium Fluoride Tablets». The qualification was conducted in accordance with the guidelines set by the USP.
Regarding system suitability and sample analysis, the IC method passed all predefined acceptance

criteria including resolution, tailing factor, and the relative standard deviation for repeated standard injections as well as for the sample result. Consequently, ion chromatography has qualified as a reliable and highly automated method for fluoride quantification in pharmaceutical compounds, offering both user-friendliness and accurate results.

REFERENCES

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

メトロームジャパン株式会社
143-0006 東京都大田区平和島6-1-1
null 東京流通センター アネックス9階

metrohm.jp@metrohm.jp

CONFIGURATION



Metrosep A Supp 16 - 250/4.0

Metrosep A Supp 16は、大容量の分離課題に最も適しており、複雑な分離課題においても卓越した分離度が際立っています。分離カラムMetrosep A Supp 16は、表面機能化したポリスチレン・ジビニルベンゼン共重合体をベースとしています。官能基は共有結合しています。これと陰イオン交換体の表面構造により、このような独特の選択性が生じます。大容量のMetrosep A Supp 16は、複雑な課題解決に使用されます。

Metrosep A Supp 16 - 250/4.0は卓越した分離度を備えており、非常に困難な分離課題をも解決することができます。このカラムは、電気めっき槽のモニタリングに非常に適しています。濃縮酸に含まれる微量の陰イオンを測定することが可能です。大規模容量のMetrosep A Supp 16 - 250/4.0には数多くの用途がありますが、マルトース誘導体の測定のための食品分析における使用はその1つに数えられます。



Metrosep A Supp 16 Guard/4.0

Metrosep A Supp 16 Guard/4.0は分析用分離カラムMetrosep A Supp 16を効果的に汚れから守ります。この保護カラムは「On Column Guard System」によって取り扱いが大変容易な点においてすぐれています。保護カラムは簡単に分析用カラムに回して取り付けられます。工具は必要ありません。

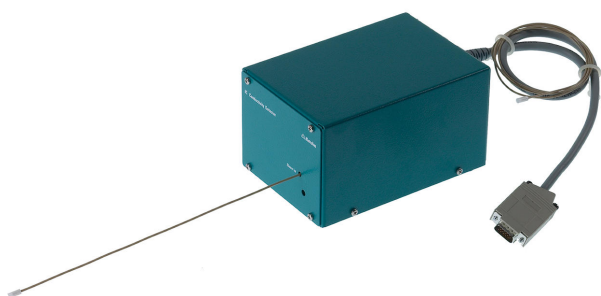


940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/HPG

940 プロフェッショナル IC Vario ONE/SeS/PP/HPG は連続サプレッション、サプレッサー再生のためのペリスタリックポンプ、バイナリー高圧グラジエントを備えたインテリジェントコンパクトIC装置です。942 拡張モジュールを使用することでクォーターグラジエントシステムにまで拡張することができます。この装置は任意の分離メソッドおよび検出メソッドによって使用することができます。

典型的な使用領域:

- 連続サプレッションによる陰イオンの測定のためのグラジエント使用



IC Conductivity Detector

インテリジェントIC装置のためのコンパクトかつインテリジェントな高出力電気伝導度検出器。優れた温度安定性、保護された検出器ブロック内の総合的な信号処理、最新版のDSP (Digital Signal Processing) が高精度の測定を保証します。稼動範囲がダイナミックなので測定範囲の変更は(自動のものも含めて)必要ありません。



858 Professional Sample Processor – Pump

858 プロフェッショナルサンプルプロセッサ - ポンプは、500 μL から500 mLまでのサンプルを処理します。サンプルは内蔵式双方向性の2チャンネルのペリスタリックポンプまたは800 ドジーノ電動ビューレットによって転送されます。