



Application Note AN-S-375

Fluoruro en fluoruro de sodio para uso farmacéutico

Validación del método según EE.UU. farmacopea

Los productos para el cuidado dental, como la pasta de dientes, a menudo contienen fluoruro de sodio para favorecer la remineralización del esmalte dental y prevenir las caries dentales (caries).¹ La OMS recomienda 1000-1500 mg/L de fluoruro en la pasta de dientes para adultos para prevenir las caries.² Los fabricantes utilizan la monografía «Fluoruro de sodio» de la Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional (USP-NF) para cuantificar el fluoruro de sodio y sus contaminantes aniónicos cloruro y acetato en productos para el cuidado dental [3].

El método validado por la USP propone cromatografía

iónica (IC) con detección de conductividad suprimida para realizar el ensayo de fluoruro así como la determinación de impurezas en un solo cromatograma [3]. El método IC demostrado utiliza el Metrosep A Supp 16 - 250/4.0 columna y un eluyente de hidróxido, cumpliendo con todos los parámetros indicados en la Monografía de la USP «Fluoruro de Sodio» [3]. Proporciona una excelente separación de fluoruro, acetato y cloruro y cumple con todos los criterios de aceptación de la monografía. El método IC ha sido validado según los Capítulos Generales de la USP <621> Cromatografía [4] y <1225> Validación de Procedimientos Compendiales [5].

ESTÁNDAR Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Las soluciones estándar y las soluciones de idoneidad del sistema se preparan a partir de los 1000 respectivos Estándares certificados $\mu\text{g/mL}$ por dilución con agua ultrapura (UPW).

Para el ensayo de fluoruro, la solución estándar se obtiene diluyendo una solución de fluoruro de sodio a $2 \mu\text{g/mL}$. La solución de idoneidad del sistema contiene $2 \mu\text{g/mL}$ de fluoruro de sodio y $1 \mu\text{g/mL}$ de acetato de sodio. Para la prueba de impureza, la solución estándar consta de $0,2 \mu\text{g/mL}$ de cloruro de sodio en UPW. La solución de idoneidad del sistema para la prueba de impurezas contiene 1 mg/mL de

fluoruro de sodio y $1 \mu\text{g/mL}$ de cloruro de sodio en UPW.

Los análisis de muestras se realizan con una solución preparada a partir de sal de fluoruro de sodio disponible comercialmente. La solución de muestra se prepara disolviendo y diluyendo la sal de fluoruro de sodio con UPW hasta una concentración nominal de $2 \mu\text{g/mL}$ que corresponde a $0,9 \mu\text{g/mL}$ de fluoruro (para el ensayo). Para la prueba de impureza, las muestras se diluyeron a una concentración nominal de $1 \mu\text{g/mL}$ de fluoruro de sodio.

No se requiere preparación adicional de la muestra.

EXPERIMENTO

Las muestras y las soluciones estándar se inyectaron directamente en el IC utilizando un 919 IC

Autosampler plus (Figura 1).



Figure 1. Configuración instrumental que incluye un 930 Compact IC Flex, un 919 IC Autosampler plus y un 800 Dosino para la regeneración automática del Metrohm Suppressor Module (MSM).

El fluoruro se separó del acetato y el cloruro usando un eluyente de hidróxido de potasio y la columna Metrosep A Supp 16 con material de columna L91 (tabla 1). Los analitos se cuantificaron evaluando su señal de conductividad después de la supresión

química.
La calibración se realizó utilizando un único estándar de 2,0 µg/ml inyectado seis veces. La muestra fue analizada por duplicado.

Tabla 1. Requisitos para el método IC según la monografía USP «Fluoruro de sodio» [3].

Columna con L91 packing	Metrosep A Supp 16 - 250/4.0
Eluyente	15 mmol/L de hidróxido de potasio
Tasa de flujo	1,0 ml/min
Temperatura	40°C
Volumen de inyección	20 µL
Detección	Conductividad con supresión

RESULTS

El ensayo de Cl para el contenido de fluoruro se validó de acuerdo con la monografía de la USP «Sodium Fluoride» [3]. Se cumplieron los requisitos de

idoneidad para la resolución, el factor de cola y la desviación estándar relativa. (Tabla 2).

Tabla 2. Requisitos de idoneidad para el ensayo.

Parámetro (ensayo)	Actual	Requisito de la PVU	Estado
Resolución F ⁻ /acetato	5,9	No menos 1.5	Aprobar
Factor de coleo	1,1	NMT 2.0	Aprobar
Fluoruro RSD (% , n=5)	0,52	No más de 0,73	Aprobar

La resolución cromatográfica entre fluoruro y acetato se muestra en Figura 2. La recuperación de fluoruro

para el análisis de la muestra (99,7%) estuvo dentro de los criterios de aceptación de la USP (98-102%).

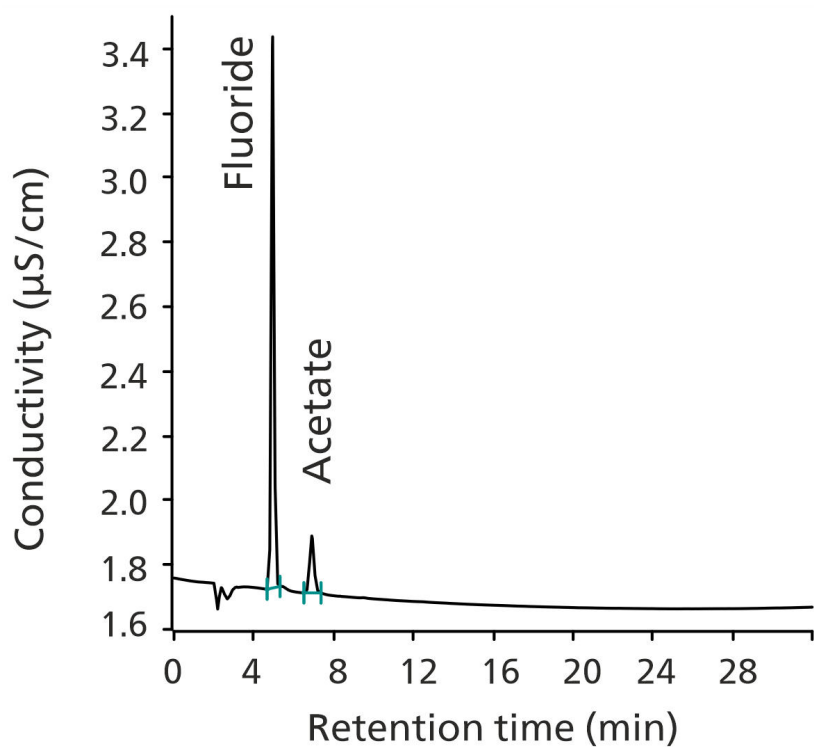


Figure 2. Cromatograma de la solución de idoneidad del sistema para el ensayo con 2,0 µg/ml de fluoruro de sodio y 1,0 µg/ml de acetato de sodio.

En cuanto a las pruebas de impurezas para detectar una posible contaminación con cloruro, el método IC

mostró un excelente cumplimiento de los requisitos de la USP (**Tabla 3**).

Tabla 3. Requisitos de idoneidad para las impurezas del fluoruro de sodio.

Parámetro (impureza)	Actual	Requisito de la PVU	Estado
Resolución F ⁻ /Cl ⁻	7,7	NTV 4	Aprobar
Fluoruro RSD (% , n=5)	4,2	No más de 5	Aprobar
Relación S/N Cl ⁻	>740	NTV 20	Aprobar

figura 3 Muestra la resolución cromatográfica entre

fluoruro y cloruro.

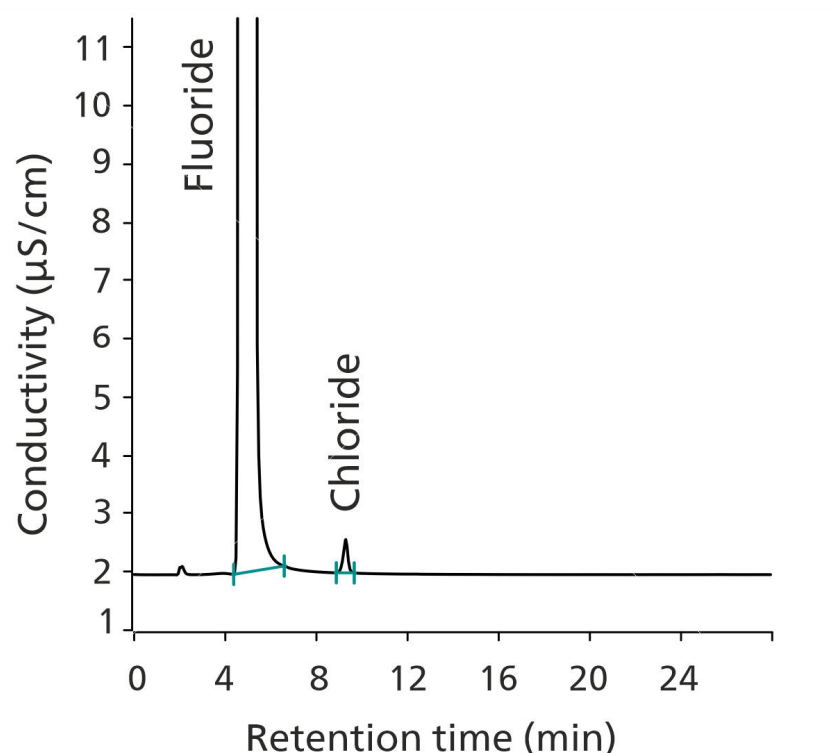


Figure 3. Cromatograma de la solución de idoneidad del sistema para la impureza cloruro. La solución contenía 1 mg/ml de fluoruro de sodio y 1 μg/ml de cloruro de sodio. Los picos están bien resueltos y la relación señal-ruido para el cloruro fue >740 (se requiere un valor superior a 20).

En todas las muestras analizadas, el contenido de cloruro estuvo muy por debajo del criterio de

aceptación del 0,012% (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de los cromatogramas mostrados en Figuras 2 y 3.

Anión	Muestra ID	Resultado [%]	Límite de USP [%]
1 Fluoruro	Ensayo	99,7	98–102
2 Cloruro	Impureza	0,0016	$\leq 0,012$

RESUMEN

El método IC presentado es adecuado para determinar el fluoruro de sodio y sus impurezas de acuerdo con la monografía de la USP «Sodium Fluoride». El método ayuda a los fabricantes de

productos para el cuidado dental a determinar más fácilmente el contenido de fluoruro y las impurezas en la pasta de dientes.

REFERENCIAS

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 Hispania
Calle Aguacate 15
28044 Madrid

mh@metrohm.es

CONFIGURACIÓN

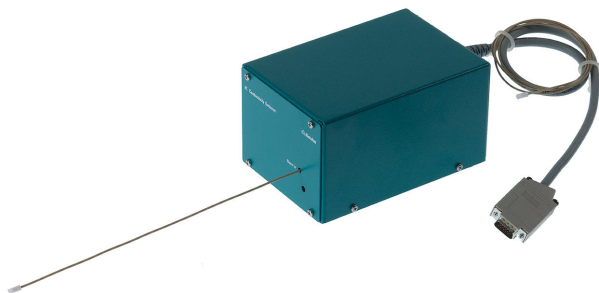


930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg

El 930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg es un aparato inteligente Compact IC con **horno para columnas**, **supresión secuencial** y una **bomba peristáltica** para la regeneración de supresores, así como un **desgasificador** incorporado. El aparato se puede emplear con cualquier método de separación o de detección.

Ámbitos típicos de aplicación:

- Determinaciones de cationes o aniones con supresión secuencial y detección de conductividad



IC Conductivity Detector

Detector de conductividad de alto rendimiento, inteligente y compacto para los aparatos CI inteligentes. La extraordinaria constancia de temperatura, el tratamiento completo de la señal dentro del bloque detector protegido y DSP (tratamiento digital de la señal controlado por microprocesador) de última generación garantizan la máxima precisión de la medida. Gracias a la zona de trabajo dinámica no es necesario el cambio de la zona (ni siquiera automático).



Metrosep A Supp 16 - 250/4,0

La columna Metrosep A Supp 16 es ideal para problemas de separación de alta capacidad y se caracteriza por su excelente resolución, incluso con problemas de separación complejos. La columna de separación Metrosep A Supp 16 está basada en un copolímero de divinilbenceno-poliestireno con superficie funcionalizada. Los grupos funcionales están ligados de forma covalente. Esto, combinado con la estructura de la superficie del intercambiador de aniones, da como resultado una selectividad extraordinaria. La columna Metrosep A Supp 16 de alta capacidad se utiliza para solucionar problemas complejos.

La Metrosep A Supp 16 - 250/4,0 posee una resolución excelente y soluciona problemas de separación muy difíciles. Esta columna es ideal para monitorizar banos galvánicos. También permite determinar trazas de aniones en ácidos concentrados. El uso en el análisis de alimentos para la determinación de derivados de maltosa es solo una más de las muchas aplicaciones de la columna de alta capacidad Metrosep A Supp 16 - 250/4,0.



Metrosep A Supp 16 Guard/4,0

La Metrosep A Supp 16 Guard/4,0 protege eficazmente las columnas de separación analíticas Metrosep A Supp 16 contra las contaminaciones. Esta columna de protección se caracteriza por un manejo muy sencillo gracias al "On Column Guard System". La columna de protección se enrosca directamente en la columna analítica. No es necesario utilizar herramientas para unirlos.



Rotor MSM A

Rotor de supresor para todos los aparatos CI con MSM (Módulo Supresor Metrohm)



919 IC Autosampler plus

El 919 IC Autosampler plus satisface los requisitos de laboratorios con un número medio de muestras. Con él se pueden automatizar los diferentes instrumentos de cromatografía iónica de Metrohm.