



Application Note AN-S-375

Fluor dans le fluorure de sodium à usage pharmaceutique

Validation de la méthode selon la pharmacopée américaine

INTRODUCTION

Les produits de soins dentaires comme le dentifrice contiennent souvent du fluorure de sodium pour favoriser la reminéralisation de l'émail des dents et prévenir les caries dentaires. [1]. L'OMS recommande une teneur en fluor de 1000 à 1500 mg/L dans le dentifrice pour les adultes afin de prévenir les caries dentaires. [2]. Les fabricants utilisent la monographie "Sodium Fluoride" de l'United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF) pour quantifier le fluorure de sodium et ses contaminants anioniques, le chlorure et l'acétate, dans les produits de soins dentaires. [3].

La méthode USP validée propose la chromatographie ionique (IC) avec détection de conductivité supprimée

pour effectuer le dosage du fluorure ainsi que la détermination des impuretés en un seul chromatogramme [3]. La méthode IC démontrée utilise la méthode Metrosep A Supp 16 - 250/4.0 (L91) et d'un éluant hydroxyde, en respectant tous les paramètres indiqués dans la monographie USP "Sodium Fluoride" [3]. Elle permet une excellente séparation du fluorure, de l'acétate et du chlorure et répond à tous les critères d'acceptation de la monographie. La méthode IC a été validée conformément aux chapitres généraux de l'USP <621> Chromatographie [4] et <1225> Validation des procédures officinales [5].

STANDARD AND SAMPLE PREPARATION

The standard solutions and the system suitability solutions are prepared from the respective 1000 µg/mL certified standards by dilution with ultrapure water (UPW).

For the fluoride assay, the standard solution is obtained by diluting a sodium fluoride solution to 2 µg/mL. The system suitability solution contains 2 µg/mL sodium fluoride and 1 µg/mL sodium acetate. For the impurity test, the standard solution consists of 0.2 µg/mL sodium chloride in UPW. The system suitability solution for the impurity test contains 1

mg/mL sodium fluoride and 1 µg/mL sodium chloride in UPW.

Sample analyses are performed with a solution prepared from commercially available sodium fluoride salt. The sample solution is prepared by dissolving and diluting sodium fluoride salt with UPW to a nominal concentration of 2 µg/mL which corresponds to 0.9 µg/mL fluoride (for the assay). For the impurity test, samples were diluted to a nominal concentration of 1 µg/mL sodium fluoride.

No additional sample preparation is required.

EXPERIMENTAL

Samples and standard solutions were directly injected

into the IC using a 919 IC Autosampler plus (Figure 1).



Figure 1. Instrumental setup including a 930 Compact IC Flex, 919 IC Autosampler plus, and an 800 Dosino for automatic regeneration of the Metrohm Suppressor Module (MSM).

Fluoride was separated from acetate and chloride using a potassium hydroxide eluent and the column Metrosep A Supp 16 with column material L91 (Table 1). The analytes were quantified by evaluating their

conductivity signal after chemical suppression. The calibration was performed using a single 2.0 µg/mL standard injected six times. The sample was analyzed in duplicate.

Table 1. Requirements for the IC method as per USP Monograph «Sodium Fluoride» [3].

Column with L91 packing	Metrosep A Supp 16 - 250/4.0
Eluent	15 mmol/L potassium hydroxide
Flow rate	1.0 mL/min
Temperature	40 °C
Injection volume	20 µL
Detection	Conductivity with suppression

The IC assay for fluoride content was validated according to USP Monograph «Sodium Fluoride» [3]. Suitability requirements for resolution, tailing factor,

and relative standard deviation were fulfilled (Table 2).

Table 2. Suitability requirements for the assay.

Parameter (assay)	Actual	USP requirement	Status
Resolution F ⁻ /acetate	5.9	NLT 1.5	Pass
Tailing factor	1.1	NMT 2.0	Pass
RSD fluoride (% , n=5)	0.52	NMT 0.73	Pass

The chromatographic resolution between fluoride and acetate is shown in Figure 2. The recovery of

fluoride for the sample analysis (99.7%) was within the USP acceptance criteria (98–102%).

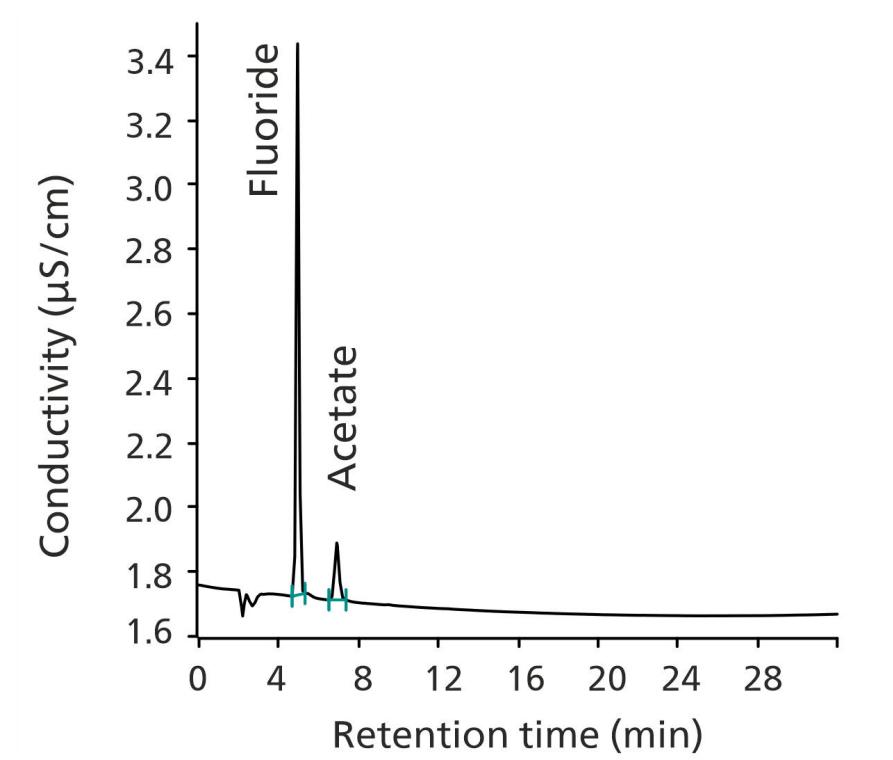


Figure 2. Chromatogram of the system suitability solution for the assay with 2.0 µg/mL sodium fluoride and 1.0 µg/mL sodium acetate.

Regarding the impurity tests for potential contamination with chloride, the IC method showed

excellent compliance with the USP requirements (Table 3).

Table 3. Suitability requirements for the impurities in sodium fluoride.

Parameter (impurity)	Actual	USP requirement	Status
Resolution F ⁻ /Cl ⁻	7.7	NLT 4	Pass
RSD fluoride (% , n=5)	4.2	NMT 5	Pass
S/N ratio Cl ⁻	>740	NLT 20	Pass

Figure 3 shows the chromatographic resolution between fluoride and chloride.

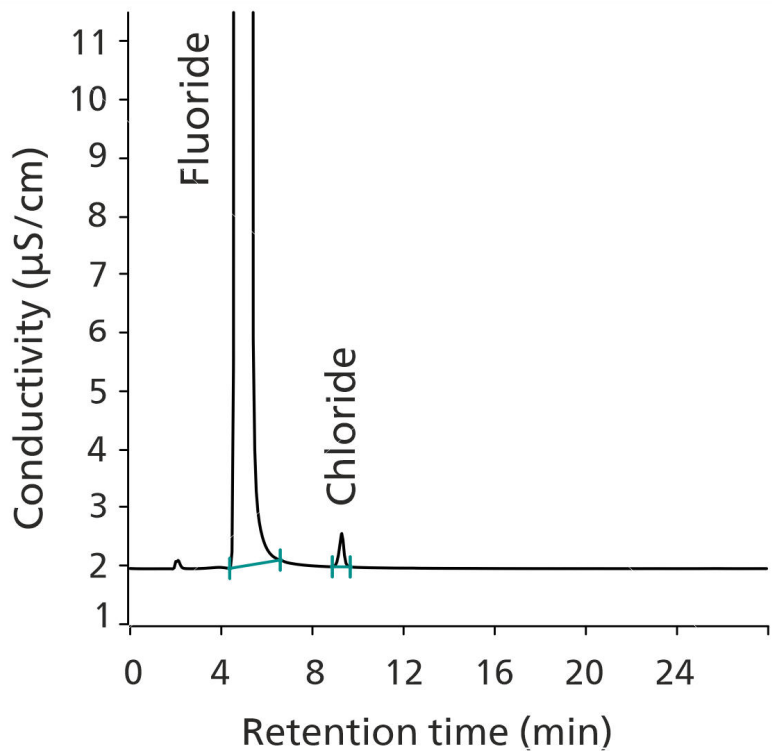


Figure 3. Chromatogram of the system suitability solution for the impurity chloride. The solution contained 1 mg/mL sodium fluoride and 1 µg/mL sodium chloride. The peaks are well resolved, and the signal-to-noise ratio for chloride was >740 (a value of more than 20 is required).

In all tested samples, the chloride content was well below the acceptance criteria of 0.012% (Table 4).

Table 4. Results of the chromatograms shown in Figures 2 and 3.

Anion	Sample ID	Result [%]	USP Limit [%]
1 Fluoride	Assay	99.7	98–102
2 Chloride	Impurity	0.0016	≤0.012

RÉSUMÉ

The presented IC method is suitable to determine sodium fluoride and its impurities according to the USP Monograph «Sodium Fluoride». The method

helps manufacturers of dental care products to determine fluoride content as well as impurities more easily in toothpaste.

REFERENCES

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 Suisse SA
Industriestrasse 13
4800 Zofingen

info@metrohm.ch

CONFIGURATION

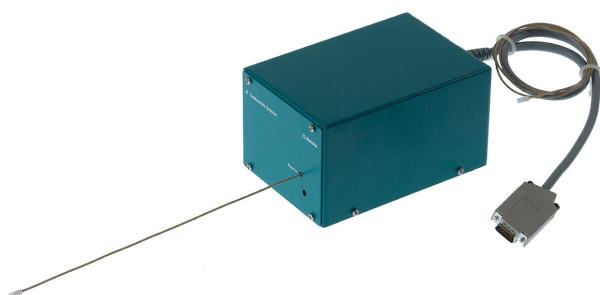


930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg

Le 930 Compact IC Flex Oven/SeS/PP/Deg est un appareil CI compact intelligent avec un **four à colonne**, **suppression séquentielle**, une **pompe péristaltique** pour la régénération du supprimeur et un **dégazeur** intégré. L'appareil peut être utilisé avec n'importe quelles méthodes de séparation et de détection.

Domaines d'application typiques :

- Déterminations d'anions ou de cations avec suppression séquentielle et détection de conductivité



IC Conductivity Detector

Détecteur de conductivité haute performance compact et intelligent destiné aux appareils CI intelligents. Excellente constance de la température, tout le traitement du signal au sein du bloc de détecteur protégé et DSP – Digital Signal Processing – de la dernière génération garantissent une précision de mesure optimale. Grâce à la plage de travail dynamique, aucun changement de plage n'est nécessaire (même automatique).



Metrosep A Supp 16 - 250/4,0

La Metrosep A Supp 16 est idéale pour les problèmes de séparation à haute capacité et se caractérise par une excellente résolution, même pour les problèmes de séparation complexes. La colonne de séparation Metrosep A Supp 16 est basée sur un copolymère de polystyrène/divinylbenzène à surface fonctionnalisée. Les groupes fonctionnels sont liés par covalence. Une sélectivité hors pair est obtenue grâce à cette caractéristique et à la structure superficielle de l'échangeur d'anions. La Metrosep A Supp 16 de haute capacité est utilisée lorsqu'il s'agit de résoudre des problèmes complexes.

La Metrosep A Supp 16 - 250/4,0 possède une excellente résolution et résout les problèmes de séparation les plus complexes. Cette colonne convient parfaitement au contrôle des bains galvaniques. Il est possible de déterminer des anions à l'état de traces dans des acides concentrés. Son utilisation pour l'analyse des produits alimentaires pour la détermination des dérivés du maltose est une autre des nombreuses applications de cette Metrosep A Supp 16 - 250/4,0 haute capacité.



Metrosep A Supp 16 Guard/4,0

La Metrosep A Supp 16 Guard/4,0 protège efficacement les colonnes de séparation analytiques Metrosep A Supp 16 contre les contaminations. La manipulation de la colonne Guard est fort simple grâce au système « On Column Guard ». La colonne Guard est simplement vissée sur la colonne analytique. Aucun outil n'est requis pour ce faire.



Rotor MSM A

Rotor pour suppresseur pour tous les appareils CI avec MSM (Module Suppresseur Metrohm)



919 IC Autosampler plus

Le 919 IC Autosampler plus satisfait les exigences des laboratoires ayant un nombre moyen d'échantillons à traiter. Il permet l'automatisation de tous les systèmes de chromatographie ionique de Metrohm.