



Application Note AN-S-379

Flúor en comprimidos de fluoruro de sodio para uso farmacéutico

Calificación del método según EE. UU. farmacopea

Se ha demostrado que el fluoruro es eficaz para prevenir las caries y favorecer la remineralización del esmalte dental.^{1,2} Además de la fluoración del agua potable, la leche o la sal, el fluoruro también se puede encontrar como suplemento tópico de fluoruro, como tabletas, pastas dentales, enjuagues bucales o geles.^{2,3} Sin embargo, su eficacia depende en gran medida de la concentración y la dosis, lo que también es crucial para evitar la sobredosis y la fluorosis.² Se utilizan métodos analíticos, incluida la cromatografía iónica (IC), para garantizar que las tabletas de fluoruro cumplan con los estándares de

calidad establecidos por la Farmacopea y el Formulario Nacional de los Estados Unidos (USP-NF). La USP ha aprobado el CI con detección de conductividad suprimida como método validado para cuantificar el contenido de fluoruro en tabletas de fluoruro de sodio.⁴ Uso del Metrosep A Supp 16 - 250/4.0 y la aplicación de un eluyente de hidróxido proporciona la separación requerida de fluoruro y acetato. La calificación se realizó según los Capítulos Generales de la USP [5–7] y cumplió con todos los criterios de aceptación de la monografía de la USP «Tabletas de fluoruro de sodio» [4].

ESTÁNDAR Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

La solución de idoneidad del sistema y las soluciones estándar se preparan a partir de un estándar certificado RS de fluoruro de sodio USP mediante dilución con agua ultrapura (UPW). La solución de idoneidad del sistema contiene 2,0 µg/ml de fluoruro de sodio (NaF) y 1,0 µg/ml de acetato de sodio. Las soluciones estándar contienen 2,0 µg/ml de NaF. Se prepararon muestras a partir de tabletas de fluoruro de sodio molidas. Se pesó con precisión una porción de 0,215 g del polvo y se transfirió a un

matraz volumétrico de 1000 ml. A continuación se llenó el matraz con UPW hasta la marca.

Para asegurar la disolución completa, la mezcla se sometió a agitación ultrasónica durante 10 minutos. La solución resultante luego se sometió a filtración usando un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,2 µm. La solución filtrada se diluyó 1:10 con UPW para lograr una concentración final de 2,0 µg/ml de NaF.

EXPERIMENTO

Las muestras y las soluciones estándar se inyectaron directamente en el CI utilizando un procesador de

muestras profesional 858 (Figura 1).



Figure 1. Configuración instrumental que incluye un 940 Professional IC Vario ONE SeS/PP/HPG, un 858 Professional Sample Processor y un 800 Dosino para la regeneración de Dosino del módulo supresor Metrohm (Regeneración Metrohm Dosino).

El fluoruro se separó del acetato aplicando un gradiente binario de hidróxido de potasio (Tablas 1 y 2) y utilizando la columna Metrosep A Supp 16 (L91)

seguido de una detección de conductividad suprimida químicamente.

Tabla 1. Requisitos para el método IC según la monografía de la USP «Tabletas de fluoruro de sodio» [4].

Columna L91 packing	Metrosep A Supp 16 - 250/4.0
Tasa de flujo	1,0 ml/min
Eluyente	A: 100 mmol/L de hidróxido de potasio B: agua ultrapura
Temperatura	40°C
Volumen de inyección	20 µL
Detección	Conductividad suprimida

Tabla 2. Programa de gradiente binario para la monografía USP «Tabletas de fluoruro de sodio» [4].

Tiempo (minutos)	Eluyente A (%)	Eluyente 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

RESULTADOS

El método IC presentado para la determinación de fluoruro en tabletas de fluoruro de sodio se calificó de acuerdo con los requisitos generales de la USP y la monografía de la USP «Tabletas de fluoruro de sodio» [4–7].

La separación adecuada de fluoruro y acetato en la columna A Supp 16 se logró aplicando un gradiente de hidróxido (Tabla 3). El cromatograma se muestra en Figura 2.

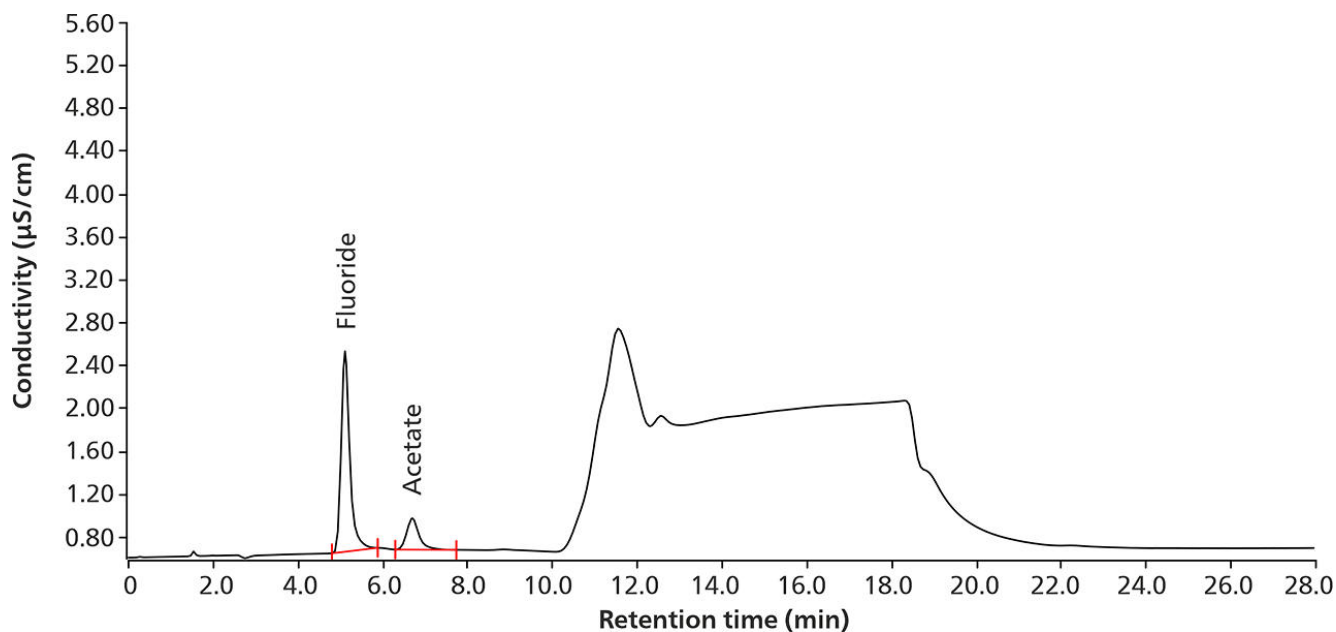


Figure 2. Cromatograma de la solución de idoneidad del sistema. La concentración de fluoruro de sodio fue de 2,0 µg/ml. No se cuantificó el acetato (concentración nominal 1,0 µg/ml).

Los tiempos de retención relativos (r_G , sin ajustar) para fluoruro y acetato son 1,0 y 1,3, respectivamente. Estos valores sin unidades se calculan

automáticamente con el software MagIC Net aplicando la siguiente fórmula:

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

r_G = tiempo de retención relativo, sin ajustar t_{Ri} = tiempo de retención pico de interés t_{Rst} = tiempo de retención pico del pico de referencia (pico correspondiente a la sustancia a examinar, fluoruro de sodio)

Tabla 3 muestra que se cumplen los criterios de idoneidad del sistema, incluida la resolución, el factor de cola y el error estándar relativo (RSD) de múltiples inyecciones estándar [4].

Tabla 3. Requisitos de las pruebas de idoneidad del sistema y resultados del estudio.

Parámetro	Actual	Requisito de la USP	Estado
Resolución fluoruro/acetato	3,7	No menos 1.5	Aprobar
Factor de cola para fluoruro	1,4	NMT 2.0	Aprobar
Fluoruro RSD (% , n=5)	0,4	NMT 2.0	Aprobar

La calibración para el análisis de la muestra se realizó utilizando un estándar único a 2,0 µg/ml de NaF inyectado seis veces. La muestra se analizó por

duplicado y cumplió con los respectivos criterios de validación de la USP como se muestra en **Tabla 4**.

Tabla 4. Muestra de prueba que muestra el porcentaje calculado de la cantidad etiquetada de fluoruro de sodio (NaF) en las tabletas usadas alcanzada en el análisis.

Parámetro	Actual	Requisito de la PVU	Estado
Muestra de fluoruro [%]	99,4	90–110	Aprobar

CONCLUSIÓN

La cromatografía iónica (CI) ha superado con éxito las pruebas de calificación para la cuantificación del contenido de fluoruro en comprimidos farmacéuticos, en pleno cumplimiento de la Monografía de la USP «Tabletas de Fluoruro de Sodio». La calificación se realizó de acuerdo con los lineamientos marcados por la USP.

En cuanto a la idoneidad del sistema y el análisis de muestras, el método IC pasó todos los criterios de

aceptación predefinidos, incluida la resolución, el factor de cola y la desviación estándar relativa para inyecciones estándar repetidas, así como para el resultado de la muestra. En consecuencia, la cromatografía iónica se ha calificado como un método confiable y altamente automatizado para la cuantificación de fluoruro en compuestos farmacéuticos, ofreciendo resultados precisos y fáciles de usar.

REFERENCIAS

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 Hispania
Calle Aguacate 15
28044 Madrid

mh@metrohm.es

CONFIGURACIÓN



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.

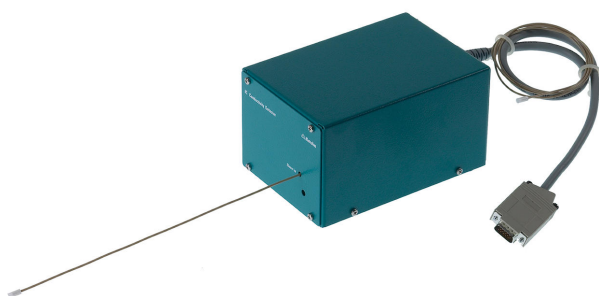


940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/HPG

El 940 Professional IC Vario ONE/SeS/PP/HPG es un aparato inteligente CI con **supresión secuencial**, una **bomba peristáltica** para la regeneración de supresores y **gradiente de alta presión binario**. Con el 942 Extension Module se puede ampliar hasta un sistema de gradiente cuaternario. El aparato se puede emplear con cualquier método de separación o de detección.

Ámbitos típicos de aplicación:

- Aplicaciones de gradiente para la determinación de aniones o cationes con supresión secuencial



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).



858 Professional Sample Processor – Pump

El 858 Professional Sample Processor – Pump procesa muestras de 500 µL a 500 mL. La transferencia de muestras se realiza por medio de la bomba peristáltica de dos canales bidireccional integrada o con un 800 Dosino.