

Onzuiverheid in misoprostolcapsule blijkt component uit verpakkingsmateriaal van grondstof cellulose

D. Kwekel*, R. Langebroek, K. Schimmel en J. den Hartigh

Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

* Correspondentie: d.m.kwekel@lumc.nl.

Kernpunten

- In capsules is een verbinding aangetroffen uit de primaire verpakking van cellulose.
- Deze verbinding wordt in grotere mate aangetroffen bij oudere verpakkingen.
- De kwaliteit van verpakkingsmaterialen van grondstoffen verdient meer aandacht van de Europese Farmacopee en van de grondstofleveranciers.

De afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie van het Leids Universitair Medisch Centrum maakt sinds enkele jaren misoprostolcapsules voor vaginale toepassing. De capsules (25, 100 en 400 µg) dienen om afstoting van een (niet-levensvatbare) zwangerschap of baring in te leiden. De misoprostolcapsules worden op voorraad bereid en gekeurd voor vrijgifte. De analyse vindt plaats met HPLC bij een detectiegolflengte van 210 nm. Bij deze analyse viel regelmatig een onbekende bijpiek op, die soms groter was dan de piek van de werkzame component. Dit fenomeen trad vooral op bij capsules met 25 µg misoprostol en heeft tot menige afkeuring geleid.

Hoewel we nooit hebben kunnen aantonen dat de bijpiek afkomstig was van een eerdere bereiding met dezelfde utensiliën, hebben wij maatregelen genomen om elke vorm van mogelijke kruiscontaminatie met andere producten uit te sluiten. Voor de bereiding van de misoprostolcapsules reserveerden we een speciale mortier en stamper. Dit had echter geen enkele invloed op voorkomen of grootte van de bijpiek. We hebben het onderzoek daarom geïntensifieerd en dit leidde tot de bevindingen die we in dit artikel beschrijven. Tevens gaan we in op de oorsprong van deze onzuiverheid.

Methoden

De vaginale capsules misoprostol 25 µg worden bereid uit de commercieel verkrijgbare tablet van 200 µg (Cytotec) door fijnwrijven in een ruwe mortier en tot gewenst volume aanvullen met microkristallijne cellulose (Bufa). Door het geringe gehalte aan werkzame component bestaan de capsules voor circa 90% uit vulmiddel.

De analyse bij inkeuring bestaat naast de uiteenvaltest voor vaginale toedieningsvormen (PhEur 2.9.2) uit een HPLC-analyse op identiteit en gehalte. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een Inertsil C8 kolom 5 µm (100 × 3 mm) (Varian) en de volgende mobiele fase: 560 ml van

Abstract

Impurity in misoprostol capsules identified as component of cellulose packaging material

Objective

To characterize the origin of an unknown component of misoprostol vaginal capsules that was observed in the HPLC chromatograms during quality control analysis. This unknown substance was the reason of frequent rejection of large amounts of capsules.

Design and methods

Vaginal capsules consisting of 25 µg misoprostol and microcrystalline cellulose were analysed using RP-HPLC, as were cellulose suspensions and solutions of the primary packaging of cellulose.

Results

In all solutions, except reference solutions, an unknown component was found. The amount of this compound was not related to the content of misoprostol in the capsules, but it seemed related to the time elapsed since packaging of the cellulose by the commercial vendor.

Conclusion

A substance derived from the LDPE primary packaging material of cellulose seems to be the unknown component that is regularly found in misoprostol vaginal capsules. In our opinion there is a need for a PhEur monograph dedicated to the packaging of raw materials for pharmaceutical use.

PW Wetenschappelijk Platform 2008;3(2):37-38

een oplossing van fosforzuur 20 mmol/l (Merck) op pH 3 gebracht met kaliumhydroxide 40% + 440 ml acetonitril (Promochem). Referentie (Cytotec) en monster worden met behulp van een ultrasoonbad opgelost in de mobiele fase tot een concentratie van 10 µg/ml, en hiervan wordt na centrifugeren 20 µl geïnjecteerd bij een flow van 0,4 ml/min en een detectiegolflengte van 210 nm. De relatieve standaarddeviatie van het signaal van een driemaal geïnjecteerde referentieoplossing mag voor aanvang van de analyse ten hoogste 1,5% bedragen.

Resultaten

Een representatief chromatogram van een capsule met 25 µg misoprostol en van een referentieoplossing is weergegeven in figuur 1. Er zijn diverse stooriepijken waargenomen in verschillende charges misoprostolcapsules, waarbij de bijpiek met een kortere retentietijd dan misoprostol het meest voorkwam. De bijpiek is niet in elke charge aanwezig, maar wanneer hij aangetroffen wordt, is het

oppervlak van de bijpiek typisch zo'n 5-100% van het oppervlak van de misoprostol hoofdpijk. Opvallend is dat het misoprostolgehalte in (nagenoeg) alle gevallen aan de gehalte-eisen conform PhEur (2.9.40) voldoet, ook wanneer een zeer grote bijpiek wordt aangetroffen.

Verkennd onderzoek met LC-MS en GC-NPD wees in de richting van een weekmaker als mogelijke onzuiverheid in de capsules, maar de identiteit vaststellen bleek niet mogelijk. Dit vermoeden was aanleiding om het primaire verpakkingsmateriaal van de samenstellende bestanddelen aan een nader onderzoek te onderwerpen. Hiertoe is een deel van de primaire verpakking van de gebruikte microkristallijne cellulose enkele minuten in een laagje mobiele fase te weken gezet en het chromatogram van de bovenstaande oplossing is vergeleken met de monsteroplossing en met een suspensie van cellulose in de mobiele fase (figuur 1).

De bijpiek die te zien is in 'oplossingen' van de capsules, is ook te zien in de suspensie van cellulose in mobiele fase en komt overeen met de bijpiek die afkomstig is van de primaire (binnen)verpakking van de vulstof. Opvallend is dat deze component meer aanwezig is in oudere (uitvul)charges van de grondstoffenleverancier dan in recenter uitgevulde charges, en dat de bijpiek het grootst is in misoprostolcapsules met een lage sterkte. Ook is de onzuiverheid niet homogeen verdeeld over de inhoud van de zak. We troffen de component ook (maar in mindere mate) aan in natriumchloride van dezelfde grondstoffenleverancier, die eveneens met binnenzak verpakt was in een grotere pot (secundaire verpakking). Bovenstaande bevindingen duiden erop dat hier sprake is van een component die afkomstig is uit de primaire (binnen)verpakking van grondstoffen die gemaakt is van *low-density* polyetheen (LDPE).

Beschouwing

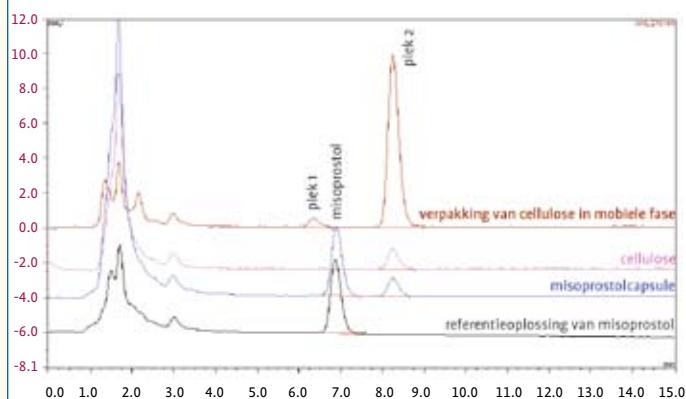
Uit ons onderzoek is naar voren gekomen dat in capsules een onzuiverheid kan worden aangetroffen die afkomstig is van de LDPE binnenzak van de potverpakking van de vulstof microkristallijne cellulose. De onzuiverheid wordt vooral aangetroffen in producten die een relatief grote hoeveelheid cellulose bevatten, maar kan ook voorkomen in andere producten als deze zijn bereid uit grondstoffen die zijn verpakt in potten met een binnenzak.

Hierbij moeten we een aantal kanttekeningen maken. Ten eerste hebben we niet getracht alle mogelijke verbindingen afkomstig uit het plastic op te sporen, ook hebben we geen andere producten aan dit onderzoek onderworpen. De structuur van de aangetroffen component hebben we niet kunnen ophelderen. Ten slotte geeft de signaalgrootte van de HPLC-piek van de aangetroffen onzuiverheid geen informatie over de hoeveelheid; het is dus niet mogelijk het percentage onzuiverheid ten opzichte van de farmaceutische bestanddelen (misoprostol of cellulose) uit te drukken, of om een schatting te geven van de absolute hoeveelheid.

Navraag bij de leverancier wees uit dat, bij gebrek aan specifieke regelgeving, de binnenzakken qua afgifteprofiel voldoen aan de Warenwet (zie bijvoorbeeld het wetsonderdeel 'controle van kunststof verpakkingen en gebruiksartikelen voor levensmiddelen') [1]. Afhankelijk van de aangetroffen verbinding kent de Warenwet specifieke migratielimieten voor weekmakers (0,04-18 mg/kg voedsel). Uiteraard hebben deze limieten betrekking op de orale inname van voedingsmiddelen, niet op parenterale routes.

Figuur 1

HPLC van misoprostolcapsules, cellulosegrondstof en verpakkingsmateriaal



De oplossing van de verpakking laat twee pieken zien, waarvan de kleinste (piek 1) niet in de capsules zichtbaar is.

De Europese Farmacopee zelf kent geen eisen voor de afgifte van bestanddelen door de verpakking bij (langdurige) bewaring van grondstoffen. Wel bestaan er eisen voor het 'materiaal voor containers, en containers' voor farmaceutische toepassingen zoals infusen. Daarom hebben wij de vergelijking gemaakt met de eisen zoals gesteld voor 'polyethyleen (PE) with additives for containers for parenteral preparations' (PhEur 3.1.5). De meeste tests in deze monografie hebben betrekking op zware metalen, die niet door ons zijn uitgevoerd omdat zij de piek in het chromatogram niet kunnen verklaren. De test 'Absorbance' geeft onder andere informatie over weekmakers, omdat deze doorgaans uit fenolische structuren bestaan (ftalaten). Ftalaten zijn verdacht carcinogeen, teratogeen en/of hormoonverstorend [1]. Bij de absorptietest wordt een gedeelte van het verpakkingsmateriaal in water voor injecties gedurende 5 uur gekookt, onder reflux, en vervolgens wordt het UV-spectrum opgenomen tussen 220-340 nm (eis: absorptie is over de gehele linie $\leq 0,2$). Uit de test kwam naar voren dat de LDPE binnenvpakking van cellulose op dit punt voldoet aan de eis die is gesteld aan polyetheen voor gebruik in een infuuszak.

Het is opmerkelijk dat de Europese Farmacopee geen eisen stelt aan (het materiaal van) de verpakking van grondstoffen, terwijl componenten uit deze verpakkingen kunnen migreren naar de grondstof en zo kunnen worden aangetoond in één afzonderlijke toedieningsvorm. Wij pleiten er dan ook sterk voor dat dit onderwerp meer aandacht krijgt van de wetgever en niet in de laatste plaats van de grondstoffenleveranciers. Tot die tijd moeten wij als ziekenhuisapothekers erop alert blijven dat de afgifte van bestanddelen uit de primaire verpakkingsmaterialen van grondstoffen de oorzaak kan zijn van onverwachte bevindingen bij de inkeuring van een preparaat.

LITERATUUR

- 1 Controle van kunststof verpakkingen en gebruiksartikelen voor levensmiddelen. Voedsel en Waren Autoriteit. http://www.vwa.nl/cdlpub/servlet/CDLServlet?p_file_id=10408.