

ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Artículo original

Acetónido de triamcinolona sin conservantes

M. Martínez Rubio^{a,*}, M. Moya Moya^a, J. Selva Otaola-Urruchi^b,
T. Martínez Lazcano^b y J. Belmonte Martínez^a

^a Servicio de Oftalmología, Hospital General Universitario Alicante, Alicante, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Alicante, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2010

Aceptado el 8 de abril de 2012

On-line el 30 de mayo de 2012

Palabras clave:

Alcohol bencílico

Toxicidad ocular

Triamcinolona intravítrea

Triamcinolona sin disolventes

R E S U M E N

Objetivo: La purificación del preparado comercial de triamcinolona acetónido disponible es importante para evitar el efecto potencialmente tóxico del disolvente alcohol bencílico. Presentamos una nueva técnica de preparación de triamcinolona en polvo, a partir de su forma pura, sin disolventes y diluida con agua destilada estéril. Dada su escasa solubilidad en agua se describe cómo preparar y controlar dicha suspensión.

Material y método: El acetónido de triamcinolona es preparado por el Servicio de Farmacia del Hospital, en condiciones de máxima esterilidad, bajo campana de flujo laminar. La suspensión de triamcinolona es envasada en un vial primario, capsulado y posteriormente esterilizado en autoclave a 121 °C. Del vial primario se obtienen dosis individualizadas de 4 mg/0,1 ml.

Resultados: Se obtiene la dosis real administrada (3,77 mg/0,1 ml) mediante cuantificación de triamcinolona por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La estabilidad física, química y microbiológica conservando el vial entre 2-8° se mantiene a los 6 meses.

Conclusión: Se presenta un método de preparación de triamcinolona en estado puro, obteniendo una concentración muy próxima a la dosis óptima, evitando el uso de disolventes y con máxima garantía de esterilidad.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Triamcinolone acetonide without solvents

A B S T R A C T

Objective: The purification of commercially prepared triamcinolone acetonide is important in order to avoid the potential toxic side-effects of the solvent benzyl alcohol. We present a new technique for preparation of pure triamcinolone acetonide by dissolving the powder in sterile distilled water with no additional solvents. As the triamcinolone powder is relatively insoluble in water, we describe the sterile method used for the preparation and control of this suspension.

Materials and methods: The triamcinolone acetonide is prepared in our hospital pharmacy, under optimum sterile conditions, and then packaged in a primary vial, sealed and sterilized in an autoclave at 121 °C. This vial contains an individual dose of 4 mg/0.1 ml.

Keywords:

Benzyl alcohol

Ocular toxicity

Intravitreal triamcinolone

Triamcinolone without solvents

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martinez_magrub@gva.es (M. Martínez Rubio).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ofthal.2012.04.005>

Results: A final dose for an intravitreal administration of 3.77 mg/0.1 ml triamcinolone acetate was obtained using high pressure liquid chromatography (HPLC). The chemical, physical and microbiological stability allows the solution to be kept at a temperature of 2-8 °C for 6 months.

Conclusions: A rapid method is presented for preparing triamcinolone acetate in pure state without preservatives in a concentration near the standard dose and under optimum sterile conditions.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Numerosos estudios clínicos demuestran la utilidad de la triamcinolona intravítrea en neovascularización coroidea¹⁻³, retinopatía diabética proliferativa⁴, edema macular diabético^{5,6}, oclusión de vena central de retina⁷, edema macular pseudofáquico⁸, edema macular en uveítis⁹ y para visualización intraoperatoria de la hialoides posterior¹⁰.

El acetónido de triamcinolona no está disponible específicamente para uso intraocular, debiendo utilizar el preparado comercial (Trigon Depot 40 mg/ml, Bristol-Myers Squibb SL), el cual contiene alcohol bencílico como excipiente y carboximetilcelulosa y polisorbato 80 como agentes suspensoros. Varios trabajos de investigación relacionan el alcohol bencílico, y no los cristales del corticoide, con fenómenos de toxicidad en tejidos oculares¹¹⁻¹⁶.

Diferentes técnicas de purificación de triamcinolona han sido descritas con el objetivo de reducir el alcohol bencílico presente en el preparado comercial^{4,17-19}.

Se describe un nuevo método de preparación de triamcinolona acetónido en estado puro, formulado como una suspensión estéril para aplicación intravítrea libre de disolventes. Dada su poca solubilidad en agua describimos cómo preparar y controlar la calidad de una suspensión de triamcinolona al 4% envasada en un vial primario del cual se obtienen dosis individualizadas para cada administración mediante técnica aséptica a dosis de 4 mg/0,1 ml.

Material y métodos

El Servicio de Farmacia de nuestro Hospital dispone de triamcinolona acetónido pura (C24H21F06 Roig Farma lote 04K16FO). El método utilizado exige que todo el material que entra en contacto con la triamcinolona esté previamente limpio y estéril. En primer lugar se pesan 400 mg de triamcinolona polvo en balanza de precisión electrónica (Sartorius), y es pulverizado durante 5 minutos en mortero. A continuación se deposita en vaso de precipitados con 10 ml de agua destilada apirógena, es calentado a 40 °C durante 10 minutos en agitador magnético favoreciendo el máximo grado de solubilidad. En cabina de flujo laminar horizontal (Gelaire) es decapsulado un vial estéril cerrado de vidrio topacio de 15 ml Guinama, y se adiciona la suspensión preparada anteriormente, sin que quede residuo alguno en el vaso de precipitados; se cierra con un tapón estéril de goma el vial, y es capsulado con la correspondiente máquina cerradora de viales (S. Doménech), para ser posteriormente esterilizado con la suspensión en

autoclave a 121 °C. Al vial obtenido se le realiza el correspondiente control de calidad y se identifica adecuadamente. Para ello se realiza el control de calidad físico, químico y biológico respectivamente mediante determinación de pH, estado de la suspensión, comprobación de ausencia de gérmenes por cultivo y determinación de la riqueza y estabilidad de triamcinolona mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC Hitachi); todas estas pruebas se llevan a cabo sobre una misma muestra a las 24 h y a los 6 meses de la preparación. De esta forma se obtiene una fuente primaria estéril de triamcinolona (fig. 1), a partir de la cual extraemos la dosis a administrar de 0,1 ml/4 mg que se precisa, obtenida en condiciones de máxima asepsia (cabina de flujo laminar horizontal), envasada en jeringa de 1 ml de tuberculina, tapando el cono luer con un tapón de goma estéril; el tiempo máximo de uso y conservación cuantificado del vial de triamcinolona es de 6 meses y el de la jeringa unitaria de 24 h (fig. 2).

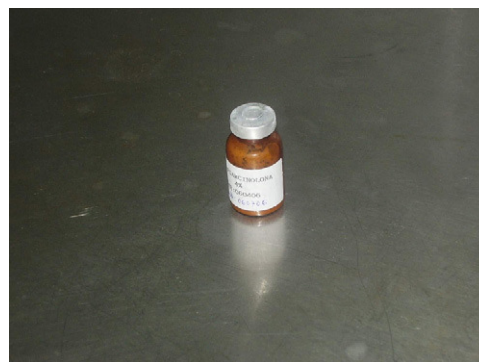


Figura 1 – Vial primario capsulado.



Figura 2 – Obtención de dosis individualizada de triamcinolona.

Resultados

Los resultados obtenidos en los controles físicos, químicos y biológicos en el proceso de esterilización al vapor han sido favorables garantizando el proceso de esterilización del vial.

Los controles de calidad realizados sobre el contenido del vial de tipo físico demuestran la inexistencia del fenómeno «caking» redispersándose adecuadamente la suspensión hasta el límite de 6 meses; el pH obtenido no varía del valor 6.

Los cultivos microbiológicos realizados confirman la ausencia de gérmenes aerobios, anaerobios y hongos por tinción y cultivo durante el periodo del ensayo.

La determinación cuantitativa de la riqueza en triamcinolona contenida en el vial primario, determinada mediante HPLC, refleja un valor de 3,77 mg/0,1 ml correspondiente a un 94,5% a las 24 h de la preparación y de un 3,66 mg/0,1 ml a los 6 meses de la preparación correspondientes a un 91,5% de riqueza, comparativamente al valor de 4 mg/0,1 ml de concentración teórica correspondiente a 100% de riqueza.

Se ha utilizado la inyección de triamcinolona intravítrea durante 12 meses, en diversas enfermedades retinianas (edema macular diabético, degeneración macular exudativa, edema macular secundario a oclusión venosa central y edema macular pseudofáquico) con resultados en cuanto a eficacia similares a los publicados en otras series.

No se ha producido ningún caso de endoftalmitis infecciosa ni endoftalmitis estéril, siendo la hipertensión ocular la complicación más frecuente, habiendo respondido en todos los casos con tratamiento tópico hipotensor.

Discusión

La toxicidad del vehículo de la triamcinolona intravítrea ha sido evaluado en diversos trabajos clínicos y experimentales¹¹⁻¹⁶. Fue implicado en un síndrome de toxicidad en recién nacidos prematuros al ser utilizado en soluciones intravenosas¹¹ motivo por el que fue prohibido por la FDA en 1982.

Morrison et al. en un trabajo experimental demuestran que el alcohol bencílico a concentración 3,3 veces superior a la inyectada en la inyección de 4 mg/0,1 ml de triamcinolona acetónido intravítrea obtenida del preparado comercial es tóxico en ojos de conejos: cambios en fotorreceptores y células del epitelio pigmentario fueron vistos por microscopía electrónica, así como vitritis localizada. Recomendamos aclarar al máximo el vehículo de inyección dado que la concentración tóxica está muy cercana a la administrada habitualmente de manera intravítrea¹⁶, sobre todo si el volumen inyectado es superior a 0,1 ml.

Diferentes métodos de purificación de la triamcinolona acetónido han sido publicados con el objetivo de reducir o eliminar la concentración de alcohol bencílico presente en el preparado comercial. Jonas et al. describen un método de separación por decantación en varios pasos que requiere aproximadamente 25 min⁴. Hernaéz-Ortega et al. describen un método mediante centrifugación por gradientes que consiste en centrifugar el preparado a 3.000 rpm durante 5 min y extraer

el sobrenadante sustituyéndolo por 0,9 ml de BSS¹⁸. Los Dres. García-Arumí et al.¹⁹ realizan un estudio comparativo de las diferentes técnicas de preparación: técnicas de filtrado usando filtros de 5 μ y 0,22 μ , y técnicas de no filtrado (sedimentación y centrifugación), y demuestran que con todas las técnicas se produce un descenso estadísticamente significativo de la concentración de alcohol bencílico a la décima parte al comparar con la suspensión original, resultados opuestos a los obtenidos por Rodríguez-Coleman et al.²⁰ que encuentran que las técnicas de filtrado concentran el alcohol bencílico. Sin embargo la concentración de triamcinolona puede ser imprecisa, siendo más baja con las técnicas de filtrado, motivo por el que recomiendan utilizar el método de la centrifugación, dado que se consiguen concentraciones similares a las esperadas.

El método de preparación de triamcinolona acetónido para inyección intravítrea que describimos en este trabajo, a partir del principio activo puro, evita los problemas asociados con el alcohol bencílico. La preparación se realiza en condiciones de máxima esterilidad por el Servicio de Farmacia Hospitalaria, disminuyendo la probabilidad de contaminación de las muestras por exceso de manipulación.

Las concentraciones finales de triamcinolona obtenidas son muy próximas a las concentraciones esperadas (94,5%), evitando pérdidas que se producen con otros métodos descritos.

El método de preparación es fiable y seguro para utilización intravítrea. Se comprueba la estabilidad física, química y microbiológica en el vial conservado entre 2-8 °C durante 6 meses.

El estudio farmacoeconómico derivado de las materias primas y la manipulación tecnológica de estas es el siguiente:

- 42,12 euros el vial multidosis: incluye 400 mg de triamcinolona acetónido en polvo, un vial de vidrio topacio con tapón de goma y cápsula metálica, tira de determinación de pH, disolvente (ampolla API 10 ml), esterilización, cultivo microbiológico y mano de obra.
- El coste de la dosis unitaria (dispuesta en jeringa de 1 ml) correspondiente a la parte de materia prima obtenida del vial multidosis (0,1 ml) más los costes de la jeringa de 1 ml y el tapón de polímero estéril suma 0,63 euros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Danis RP, Cuilla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetate in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2000;20:244-50.
2. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetate for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:462-8.
3. Jonas JB, Akkoyun I, Budde WM, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:218-22.

4. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:468-71.
5. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:425-7.
6. Chieh JJ, Roth DB, Liu M, Belmont J, Nelson H, Regillo C, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Retina.* 2005;25:828-34.
7. Ip MS, Kumar KS. Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1217-9.
8. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:384-6.
9. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, Ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology.* 2001;108:765-72.
10. Doi N, Uemura A, Nakao K, Sakamoto T. Vitreomacular adhesion and the defect in posterior vitreous cortex visualized by triamcinolone assisted vitrectomy. *Retina.* 2005;25:742-5.
11. Brown WJ, Buist NR, Gipson HT, Huston RK, Kennaway NG. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet.* 1982;1:1250.
12. Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:190-5.
13. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1279-82.
14. Sutter FK, Gillies MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:972-4.
15. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont JB, Martidis A. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina.* 2003;23:686-91.
16. Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, Bessho K, Davidson MC, Freeman WR. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. *Retina.* 2006;26:339-44.
17. Hernaez-Ortega MC. Corticosteroides intraoculares. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2003;78:523-4.
18. Garcia-Arumi J, Boixadera A, Gitalt J, Martinez-Castillo V, Gomez-Ulla F, Corcostegui B, et al. Comparison of different techniques for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal use. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1112-4.
19. Soto-Pedre E. Purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal injection. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:123-4.
20. Rodriguez-Coleman H, Yuan P, Kim H, Grarlin L, Srivastava S, Csaky KG, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:1085-6.