

HOW TO:

COLIRIO DE INSULINA Y M-CRESOL

Pregunta

Nos solicitan desde el Servicio de Oftalmología la preparación de colirio de insulina, tema que ya ha sido reiteradamente consultado en este correo.

La duda que me surge es acerca de la especialidad de insulina empleada para su elaboración. Tanto el vial de Actrapid® como el de Humulina® Regular contienen m-cresol como excipiente. Para otras elaboraciones oftálmicas, como sucedía con el colirio de Interferon alfa 2 b, teníamos que adquirir a través de la aplicación de medicamentos extranjeros una especialidad de INTRON® A exenta de esta excipiente por atribuirle toxicidad a nivel ocular.

¿Qué especialidad estáis empleando para la elaboración del colirio de insulina?
¿Disponéis de estudios sobre la toxicidad atribuida al m-cresol y si es dependiente de la concentración?

15/02/2021

Respuesta

El cresol es un excipiente que se utiliza a una concentración del 0,15-0,3% como conservante antimicrobiano en formas farmacéuticas parenterales. Tiene un peso molecular de 108.14 g/mol y está disponible en forma de 3 isómeros: o-cresol, p-cresol y m-cresol.

Las reacciones de hipersensibilidad descritas en este excipiente son concentración y tiempo de exposición dependientes, si bien el m-cresol es el que menor toxicidad posee. En el caso concreto de toxicidad ocular, ensayos con animales describieron que al 5% el m cresol produjo toxicidad ocular grave, sin embargo, al disminuir a un 1%, no se produjeron daños oculares.

El uso de m-cresol en medicamentos como la insulina y análogos, no sólo se debe a sus propiedades conservantes sino también

como estabilizante de la propia molécula de insulina. De hecho, parece que la ausencia de este conservante aumenta la degradación de insulina, al menos en los análogos de insulina.

A la hora de elaborar fórmulas magistrales a partir de especialidades farmacéuticas ya comercializadas (por ausencia de principio activo), es importante analizar la totalidad de los excipientes que contienen y evitar, siempre que sea posible, aquellas que contengan excipientes con toxicidad descrita para la vía de administración a la que se va a administrar.

En el caso de no existir alternativas, hay que solicitar al laboratorio fabricante la composición cuantitativa de ese excipiente y finalmente evaluar y consensuar con el clínico el balance beneficio-riesgo de la eficacia de tratamiento con el posible riesgo de toxicidad por la exposición indirecta a estos excipientes.

Una vez hecho esto, si existen diferentes concentraciones dentro de una misma presentación, es preferible usar la de mayor concentración disponible, ya que el contenido de ese excipiente, a la hora de coger una fracción, por lo general será menor.

En la elaboración del colirio de insulina, se utiliza insulina regular. La especialidad Actrapid® 100 UI/mL en forma de viales, tiene una concentración de m-cresol de 3 mg/mL (0,3%), por lo que, al elaborar el colirio de insulina a una concentración 1 UI/mL, la concentración de m-cresol se reduce a 0,03 mg/mL (0,003%). Al dosificar en gotas, la cantidad de m-cresol en contacto con el ojo es muy pequeña.

La experiencia de nuestro servicio en la elaboración de este colirio empieza en octubre de 2019 y hasta enero de 2021, se han tratado a 105 pacientes con el colirio de Insulina 1 UI/mL. La duración de tratamiento media es alrededor de dos meses y el colirio ha sido bien tolerado por todos los pacientes. A pesar de haber informado a los



HOW TO:

COLIRIO DE INSULINA Y M-CRESOL

oftalmólogos/pacientes de la presencia de este excipiente en la composición del colirio, ningún paciente ha mostrado reacción de hipersensibilidad y a nivel tisular, no ha habido daño. A nivel clínico, en el caso de úlceras neurotróficas, se ha producido una resolución completa.

Estamos a la espera de aprobación de un estudio de estabilidad de colirio de insulina al 1 UI/mL, pero a nivel clínico, los resultados publicados por nuestro centro con este colirio en el defecto epitelial corneal son prometedores.

Bibliografía

1. Handbook of pharmaceutical excipients.- 5th ed. / edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siaⁿ C. Owen.

2. Pubchem.

3. ECHA.

4. Modi, K., Gadge, P., Jain, P., Pawar, S., Shah, R., Ingole, S., & Jain, R. (2019). Clinical challenges with excipients in insulin formulations and role of concentrated insulin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 8(4), 821-826. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20191125>

5. Teska BM, Alarcón J, Pettis RJ, Randolph TW, Carpenter JF. Effects of phenol and meta-cresol depletion on insulin analog stability at physiological temperature. *J Pharm Sci*. 2014 Aug;103(8):2255-67. doi:10.1002/jps.24039. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24909933.

6. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int J Toxicol*. 2006;25 Suppl 1:29-127. doi:10.1080/10915810600716653. PMID: 16835130.

7. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, Struck MC. Use of Topical Insulin to Treat Refractory Neurotrophic Corneal Ulcers. *Cornea*. 2017 Nov;36(11):1426-1428. doi:10.1097/ICO.0000000000001297. PMID: 28742619; PMCID: PMC5633504.

8. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, Garcia-Caride S, Puebla-Garcia V, Peña-Urbina P, Benitez-Del-Castillo JM. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Sep 21:1120672120958307. doi:10.1177/1120672120958307. Epub ahead of print. PMID: 32951459.

Virginia Puebla García
22/02/2021

