

# Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados de dosis medida

Rodrigo Bustamante V.<sup>(1)</sup>, Leonardo Gaete G.<sup>(2)</sup>

1 Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo

2 Programa de Farmacología Clínica y molecular, ICBM. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

## Resumen

Los inhaladores presurizados de dosis medida (IPDMs) son una de las herramientas terapéuticas de elección en el tratamiento del asma y EPOC. Los IPDMs son un producto farmacéutico complejo ya que la calidad del principio activo, su formulación, los propelentes, la válvula dispensadora y el envase, entre otros, son factores determinantes de su eficacia y seguridad. Con la aparición de distintas formulaciones de IPDMs, una tentación razonable es optar por el producto de menor precio. No obstante, para que esta decisión sea acertada, es indispensable que la calidad de las formulaciones esté asegurada. Este aspecto le compete a la autoridad sanitaria, pese a limitaciones presupuestarias, de infraestructura y de equipamiento disponibles. En este artículo se discuten aspectos que determinan la calidad de los IPDMs, los controles de calidad requeridos y la evidencia que avala la intercambiabilidad entre innovadores y genéricos.

**Palabras Claves:** Inhaladores, bioequivalencia, EPOC, intercambiabilidad.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las enfermedades respiratorias mediante principios activos contenidos en aerosoles, presenta varias ventajas por sobre la terapia sistémica, destacando la respuesta más rápida y la disminución de los efectos adversos<sup>(1,2)</sup>. La efectividad del principio activo inhalado depende no sólo de la formulación, sino también, del dispositivo dispensador y de la habilidad del paciente para usarlo correctamente. Este último aspecto, constituye la mayor limitante para el uso de ésta vía de administración<sup>(3)</sup>. La necesidad de desarrollar nuevas formulaciones y el impedimento de continuar usando clorofluorocarbonos ha impulsado la generación de una amplia variedad de dispositivos, lo que ha provocado diversas discusiones y confusiones al momento de decidir cuál de ellos prescribir y cómo usarlos correctamente.

De acuerdo a su desarrollo histórico, los aerosoles pueden agruparse en tres categorías: el nebulizador y los dispositivos compactos y portátiles posteriormente desarrollados, inhalador presurizado de dosis medida (IPDM) y el inhalador de polvo seco (IPS). El IPDM solucionó el problema del bulbo de presión manual de los nebulizadores y se ha convertido en el más utilizado actualmente<sup>(4)</sup>. Se estima que las drogas broncodilatadoras y antiinflamatorias contenidas en IPDMs (administradas con espaciador), constituyen la práctica estándar para tratar a pacientes adultos con EPOC, produciéndose aproximadamente 500 millones de unidades/año<sup>(5)</sup>. En Chile, 2.703 personas murieron el año 2003 por enfermedades

pulmonares obstructivas, siendo el asma la causa en el 6,1% de éstas<sup>(6)</sup>.

El primer IPDM genérico conteniendo salbutamol no fue aprobado por la FDA hasta 1995. Esta tardanza fue motivada por la carencia de un método aceptable y válido para establecer la bioequivalencia del genérico con el innovador<sup>(7)</sup>. Existe evidencia *in vitro*, que indica que IPDMs producidos por compañías diferentes, difieren en la cantidad de principio activo liberado<sup>(8)</sup>, en el número de dosis emitidas y en la cantidad liberada por dosis<sup>(9)</sup>. Otro factor determinante para la introducción de cualquier sustancia particulada a los pulmones es su tamaño. Si éstas presentan un tamaño mayor a 10  $\mu\text{m}$  se depositarán principalmente en la cavidad oral y en la orofaringe, en tanto que si miden menos de 0,5  $\mu\text{m}$  se espiran sin ser depositadas en los pulmones. En consecuencia, las partículas expelidas por los aerosoles deben presentar un tamaño entre 0,5 y 5  $\mu\text{m}$  para depositarse en los bronquiolos respiratorios<sup>(10)</sup>. De acuerdo con lo anterior, los efectos clínicos dependen de la formulación utilizada. En este artículo se revisan algunos aspectos que determinan la calidad de los IPDMs, así como los controles de calidad requeridos y la evidencia que avala la intercambiabilidad entre innovadores y genéricos.

## COMPONENTES DE UN IPDM

Un IPDM consta de varias partes o componentes (Figura 1), las que en su conjunto determinan la eficacia del dispositivo. Estos componentes son el contenedor, el o los propelentes, la formulación de la droga, la válvula medidora y el disparador. Hace ya muchos años se demostró que el tamaño del aerosol de un IPDM está influenciado por una variedad de factores

Correspondencia: Leonardo Gaete G., Programa de Farmacología Molecular y Clínica. Instituto de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Santiago, Chile. E-mail: lgaete@med.uchile.cl

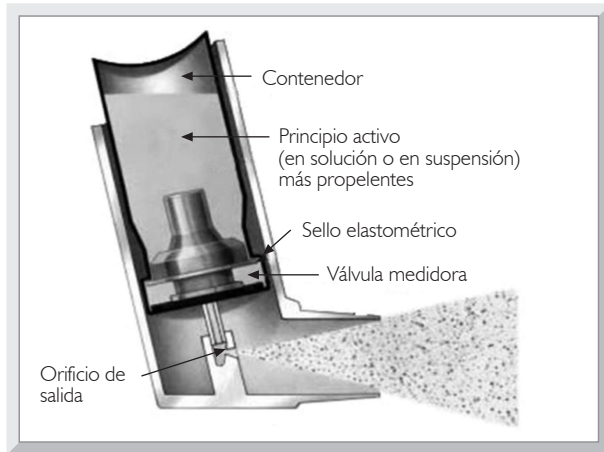


Figura 1.- Componentes de IPDM.

asociados a cada uno de estos componentes<sup>(11)</sup>. En algún momento se denominó a los IPDM, como "la más compleja forma de dosificación usada en medicina"<sup>(12)</sup>. El conocimiento de sus componentes nos permite entender ésta afirmación, aunque con la introducción de los IPS y nebulizadores controlados por microprocesador, también es comprensible que esta afirmación carezca de sentido en un futuro próximo.

#### En un IPDM podemos distinguir: [ ]

a) [ ] **Contenedor:** El primer prototipo de IPDM se formuló en una botella de 10 mL de capacidad, luego se utilizó acero inoxidable y en la actualidad se prefiere el uso de aluminio por ser más liviano, más compacto, menos frágil y proteger al principio activo de la luz. Debe ser fabricado con materiales inertes, capaz de soportar la alta presión generada por el propelente y evitar su fuga. La cobertura interior del puede ser útil para prevenir la adhesión de partículas de la droga y evitar su degradación química<sup>(13)</sup>.

b) [ ] **Propelentes:** Son gases licuados por compresión, que a presión atmosférica pasan a la fase gaseosa. Se requiere que sean no tóxicos, no inflamables, compatibles con la formulación (sea ésta una suspensión o una solución), y que tengan densidad y punto de ebullición adecuados<sup>(14)</sup>. Para asegurar una dosificación reproducible, la presión de vapor del propelente debe ser constante a través de la vida útil del IPDM. Los clorofluorocarbonados (CFC) cumplen estos requisitos, lo que explica porqué los IPDM han sido formulados con el altamente volátil CFC-12 (diclorodifluorometano). Otros propelentes, tales como CFC-11 (triclorofluorometano) y CFC-114 (diclorotetrafluoroetano), tienen puntos de ebullición mayores y se utilizan para modificar la presión de vapor y/o facilitar la preparación de la formulación. Una propiedad clave de los CFCs es que dentro del sellado forman un sistema de dos fases (una líquida y otra saturada de vapor), de manera tal que existe un equilibrio dinámico entre las fases, lo que genera una presión de vapor constante que no es afectada por lo lleno o cercano a terminarse que esté la formulación contenida en el IPDM. Esta presión de vapor alcanza valores entre 3-5 atmósferas, dependiendo de

la mezcla de propelentes, presencia de excipientes (surfactantes y otros componentes inactivos de la formulación) y de la temperatura ambiente. Lamentablemente, los CFCs liberan cloro gaseoso durante su degradación, lo que daña la capa de ozono en la estratósfera<sup>(15)</sup>. El protocolo de Montreal de sustancias que depletan la capa de ozono (1989), estableció un plazo para dejar de utilizar los CFC. Aún cuando hay excepciones para esto (los IPDM entre ellos), el plazo vence el 2008. Por esta razón, han aparecido hidrofluoroalcanos (HFA) tales como el HFA-134a (tetrafluoroetano) y HFA-227 (heptafluoropropano), que tienen propiedades termodinámicas similares a las del CFC-12. Sin embargo, dos grandes dificultades han surgido para el recambio de propelentes. La reformulación con HFA ha presentado problemas de compatibilidad con los surfactantes que se empleaban con los CFC. El segundo problema tiene que ver con la necesidad de desarrollar válvulas que tengan un desempeño igual o superior y materiales que las lubriquen y las limpien, de mejor calidad que los que se usaban en el pasado. Algunos surfactantes tales como ácido oleico y lecitina, no son solubles en HFA, lo que ha llevado al uso de cosolventes para disolverlos y crear una formulación en suspensión o disolverlos para crear una formulación en solución. El cosolvente más utilizado es el etanol, que causa dilatación del material usado en los sellos de las juntas y aumenta la extracción (solubilización) de éstos. Los surfactantes y el etanol no sólo afectan la estabilidad de la suspensión sino la lubricación entre el cuerpo de la válvula y los sellos<sup>(16)</sup>. Se estima que dada la necesidad de estudios de toxicidad, estabilidad de la formulación y de ensayos clínicos, el desarrollo de una nueva formulación de principio activo para inhalación que contenga HFA, no demora menos de 10 años<sup>(17)</sup>. Finalmente, se debe destacar que los HFA son considerados "gases invernaderos", aspecto que podría restringir su uso en el futuro<sup>(14)</sup>, aunque también se reconoce que su aporte al calentamiento global del planeta es muy pequeño<sup>(18)</sup>.

c) [ ] **Formulación de la droga:** En un IPDM la droga puede estar en solución o en suspensión. Una suspensión se logra mediante micronización de la droga<sup>(19)</sup>, en tanto las soluciones han sido más utilizadas debido a que los CFCs son líquidos no polares, en los cuales muchas drogas tienen baja solubilidad y mejor estabilidad química. Las sales polares de las drogas, tales como sulfatos se usan para reducir aún más la solubilidad de la droga. También se usan surfactantes (trioleato de sorbitol, ácido oleico, lecitina de soya, a concentraciones desde 0.1% hasta 2%) para reducir la agregación de las partículas y lubricar el mecanismo de la válvula en los IPDM con CFC. Sin embargo, debido a que estos surfactantes son insolubles en HFA-134a y en HFA-227, se ha masificado el uso de etanol como cosolvente de baja volatilidad en las formulaciones que contienen HFA para solubilizar los surfactantes aprobados en los IPDM que contienen CFC y para solubilizar la droga. Las propiedades físico-químicas de la formulación determinan la distribución del tamaño de partículas en el aerosol del IPDM<sup>(13)</sup>. En un trabajo realizado hace ya 35 años<sup>(20)</sup>, se comprobó que el tamaño del aerosol de una formulación en suspensión podía reducirse si la formulación tenía una presión de vapor mayor, menor tamaño de partícula del principio activo o una

menor concentración de él. Algunas compañías han optado por desarrollar IPDMs con HFA que sean intercambiables con los IPDM de CFC que desean reemplazar<sup>(21)</sup>. Otras han aprovechado la oportunidad para desarrollar soluciones en HFA que tengan mejor disposición pulmonar y que sean clínicamente efectivos a dosis menores<sup>(22,23)</sup>. Diferencias entre la densidad de las partículas de principio activo y de los propelentes determinan que la droga flote en la fase líquida o se hunda por gravedad<sup>(19)</sup>. Por esta razón es fundamental que los pacientes sean instruidos acerca de la necesidad de agitar el IPDM con formulaciones en suspensión inmediatamente antes del uso, asegurando de esta forma una dispersión uniforme de la droga en el propelente y una dosificación reproducible<sup>(24)</sup>. La mayor parte de los IPDM liberan entre 100 a 200 g de principio activo por dosis, en parte para evitar la obstrucción de la válvula, lo que limita la cantidad de principio activo que puede incorporarse en una dosis única de una formulación en suspensión<sup>(25)</sup>. Sin embargo, trabajos recientes sugieren que es posible obtener dosis mayores con formulaciones en solución. Se pueden usar excipientes complejos a fin de aumentar la solubilidad de la droga en el propelente, minimizando la cantidad de etanol en la formulación, lo que permite obtener dosis de 1,0 a 1,5 mg de partículas finas por aplicación con IPDMs que contienen la formulación en solución<sup>(26)</sup>.

**d) Válvula medidora:** Es el componente más crítico de un IPDM, tiene un volumen que fluctúa entre 25 y 100  $\mu\text{L}$ . Aunque existen varios diseños de válvula, todas operan bajo un mismo principio básico<sup>(27)</sup>. Antes del disparo, se abre un canal entre él y la cámara medidora; al dispararse el IPDM este canal se cierra y se abre otro canal que conecta la cámara medidora con la atmósfera. La formulación presurizada es rápidamente expulsada a la base de la válvula y al activarse el dispensador, forma una cámara de expansión en la cual el propelente comienza a ebullición. El contenedor del inhalador se usa en posición invertida con la válvula bajo él, para que se llene por gravedad. Algunas válvulas contienen una copa que lleva las siguientes dosis de principio activo. Se han diseñado varias válvulas tendientes a mejorar la precisión de la dosificación<sup>(28)</sup>. Es de gran importancia asegurar que la dosis emitida sea lo más reproducible que se pueda, independientemente de cuando fue la última vez que el IPDM se usó y de la posición en que éste fue almacenado<sup>(27)</sup>. En la práctica clínica normalmente no se dispara el IPDM al aire cuando se va a usar por primera vez o luego de estar almacenado, lo que sí se hace en los ensayos y controles in vitro. El contenido de principio activo puede ser errático cuando un IPDM con CFC es activado, almacenado con la válvula hacia abajo por tres horas, agitado y luego disparado<sup>(29)</sup>. Otro aspecto de gran importancia es la compatibilidad de la formulación con los componentes de la válvula. Los sellos de elastómero suelen dilatarse debido a su solubilidad en los CFCs, aunque este efecto es menos notorio en los que contienen HFAs. Esto ha motivado el desarrollo de nuevos elastómeros para usarlos con HFAs. Los elastómeros para las válvulas deben presentar el menor contenido posible de componentes extraíbles y lixiviables hacia la formulación por parte del propelente<sup>(16)</sup>. En caso que un IPDM utilice HFA en su formulación y posea válvula de elastómero, es relevante conocer la presencia de etanol en la misma, puesto que éste es capaz de solubilizar al elastómero.

**Tabla 1.- Variables en los dispositivos y las formulaciones que condicionan la liberación de principio activo desde un IPDM**

COMPONENTE	VARIABLE
Contenedor	presencia de cubierta interna
Propelentes	tipo y mezcla; presión de vapor; temperatura ambiente
Formulación	suspensión o solución; presencia de surfactantes; presencia de etanol u otro excipiente; concentración del principio activo tamaño de partícula en las suspensiones
Válvula medidora	volumen de la cámara medidora; diseño de la válvula; presencia de elastómeros; tiempo desde el último uso; posición durante almacenamiento
Dispensador	tamaño y forma de la cámara de expansión; diámetro del orificio de salida; tamaño y forma del dispositivo bucal; coordinación respiración-disparo-respiración; velocidad de formación del spray

**e) Dispensador:** Su diseño condiciona el tamaño de partícula del aerosol, en gran medida por el tamaño del orificio de salida que fluctúa entre 0.14 y 0.6 mm<sup>(15)</sup>. Así por ejemplo, para una formulación en solución que contiene fenoterol e ipatropio, la biodisponibilidad pulmonar media, determinada mediante cintigrafía, aumentó desde 12,8% de la dosis a 15,2% y 18,0% cuando el diámetro del orificio de salida disminuía desde 0,3 mm a 0,25 mm y 0,2 mm; respectivamente<sup>(31)</sup>. El orificio del dispensador también es crítico para la formación del spray<sup>(32,33)</sup>. Cuando la dosis sale por el orificio del dispensador, algunos componentes embebidos en la presión de vapor del propelente son apartados por fuerzas aerodinámicas para formar una dispersión de gotas. Al evaporarse el propelente, las gotas se enfrían y se siente el frío del spray en la faringe ("efecto freón-frío"), aunque este efecto es notoriamente menor con las formulaciones que tienen HFA<sup>(34)</sup>. Para un IPDM con CFC, normalmente el spray dura entre 100 y 200 milisegundos, la velocidad de la pluma es de 30 metros por segundo y el tamaño inicial de las gotas es de 20 a 30 micrones<sup>(35)</sup>.

Los componentes de un IPDM presentan numerosas variaciones, las que en su conjunto condicionan o determinan la salida de principio activo desde la formulación en que está contenido. En la tabla 1 se presenta un resumen de las variables en relación con los distintos componentes de un IPDM.

## VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS IPDM

Los IPDMs han sido preferidos por los pacientes por casi 50 años, en parte porque combinan los beneficios prácticos del

pequeño tamaño, facilidad para portarlos, facilidad de uso y el hecho de no obstruirse o taparse. La capacidad de dispensar múltiples dosis, representa la posibilidad de disponer de otra dosis en forma inmediata al requerirse para tratar un cuadro obstructivo. A diferencia del nebulizador que típicamente toma algunos minutos, los IPDM permiten administrar una nueva dosis en segundos. Otro aspecto no menor, es la disminución en el costo de los insumos relacionados con la administración por vía inhalatoria<sup>(36)</sup>.

Por otra parte, las limitaciones de los IPDM también han sido reconocidas por décadas. La administración es altamente dependiente de la técnica inhalatoria del paciente. En la literatura se encuentran varios reportes del mal uso y de fallas en coordinar la dispensación de la dosis con la inhalación<sup>(37)</sup>. En algunos pacientes el "efecto freón-frío", provoca la detención de la inhalación<sup>(38)</sup>. Por otro lado, el mal uso de corticoides contenidos en IPDM se asocia con inestabilidad del cuadro asmático, en especial por mala coordinación<sup>(39)</sup>.

Otra gran limitante para los IPDM que emplean CFC y para algunos IPDM que emplean HFA es que aún, con la mejor coordinación o técnica inhalatoria, sólo entre un 10 y un 20% de la dosis llega efectivamente a los pulmones, quedando la mayor parte depositada en la orofaringe<sup>(38)</sup>. La deglución no deseada de un corticoide contenido en un IPDM se asocia a reacciones adversas locales tales como disfonía, candidiasis y otros efectos adversos sistémicos.

## CONTROLES DE CALIDAD

Del análisis de los factores citados precedentemente surge la natural interrogante acerca de cuales son los controles a los que deben someterse este tipo de productos farmacéuticos. Un análisis de las normas establecidas por la FDA, permite establecer que este tipo de producto cae bajo la categoría de Producto Farmacéutico Complejo (PFC). Esta categoría incluye además de los IPDMs, a los IPS (inhaladores de polvo seco), dispositivos de liberación transdérmica y mezclas de productos estériles<sup>(40)</sup>.

Dado que el paciente es incapaz de ver el contenido de un IPDM, la FDA ha propuesto que los dispensadores de IPDM deben estar equipados con un contador de dosis que indique el número de dosis remanentes<sup>(41)</sup>. Este mismo organismo recomienda además una serie de controles para los IPDM, entre los cuales se pueden citar<sup>(42)</sup>:

- Determinación de las condiciones de almacenamiento □ adecuadas para uniformidad del contenido del principio □ activo (considera significativas fluctuaciones por sobre □ el 5%) y para la distribución del tamaño de partículas □ (acepta 10% como máximo).
- Estabilidad del producto sin empaque (para establecer □ el tiempo máximo de uso del IPDM después de □ remover el empaque protector)
- Ciclos de temperatura (deben incluir distribución del □ tamaño de partículas, evaluación microscópica, apa- □ riencia física del contenido, integridad de los compo-

- nentes de la válvula, uniformidad del contenido de □ dosis, contenido de agua y velocidad de fuga)
- Efecto del tiempo de reposo (sobre la uniformidad □ del contenido).
- Inicio/reinicio (determinar el tiempo necesario para □ que el IPDM libere la droga y el número de dispe- □ saciones para iniciar y reiniciar su uso)
- Disposición de la(s) droga(s) sobre la aerocámara y/o □ los accesorios
- Instrucciones de limpieza
- Perfil de las dispensaciones cercanas al agotamiento □ del IPDM
- Geometría de la pluma (ayuda a evaluar el desempeño □ de la válvula y del dispensador).
- Desempeño microbiológico (determinar la viabilidad □ de microorganismos, intencionalmente inoculados, □ en la formulación de la droga).
- Proporcionalidad de la dosis in vitro (uniformidad del □ contenido de dosis emitida y distribución del tamaño □ de partículas, para IPDM con dosis de potencia □ múltiple).
- Efecto de la variación de la velocidad de flujo (variabi- □ lidad esperable por diferencias etarias, patológicas y □ de género de los pacientes)

En nuestro país, con fecha 29 de Noviembre de 2005 se publicó en el Diario Oficial un decreto que estableció la necesidad de someter a estudios de bioequivalencia (BE) a 16 principios activos, contenidos en comprimidos, a fin de documentar su equivalencia terapéutica con los respectivos productos innovadores<sup>(43)</sup>. De las drogas broncodilatadoras, en este listado solo se incluyó a la teofilina. En el mismo decreto se incluyó a 27 principios activos que pueden documentar su equivalencia terapéutica mediante estudios in vitro y en este listado se incluyó al salbutamol en comprimidos. Si bien este reglamento es un avance en políticas de calidad de medicamentos, llama la atención la omisión de los denominados Productos Farmacéuticos Complejos.

Por otra parte, es un hecho aceptado que no existe un gold standard que permita documentar la equivalencia terapéutica de los IPDM. Así por ejemplo, se han utilizado estudios de farmacocinética en plasma para comparar la cantidad de albuterol liberada por un genérico y un innovador a los pulmones<sup>(44,46)</sup>. Sin embargo, la FDA no considera confiable este método ya que no refleja la cantidad de principio activo liberada en el sitio de acción<sup>(47)</sup>.

También se ha empleado la cintigrafía gamma, pero el método merece los mismos reparos anteriores. Así, dos inhaladores que produzcan curvas de concentración-tiempo similares, y perfiles cintigráficos similares, pueden de hecho, producir concentraciones diferentes en la biofase y diferente

efecto. Esto puede ocurrir si por ejemplo uno de los IPDM entrega mayor cantidad de principio activo a los alvéolos y, consecuentemente, menor cantidad a las vías respiratorias finas. Las comparaciones in vitro de las características del aerosol producidas por un genérico y un innovador son aspectos básicos y útiles a fin de documentar bioequivalencia. Sin embargo, éstas no son suficientes por sí mismas para predecir la liberación del principio activo in vivo en el sitio de acción y por lo tanto, para asegurar la BE de ambas formulaciones<sup>(48)</sup>.

Para evaluar la BE de formulaciones que contienen beta adrenérgicos inhalados se requieren estudios clínicos que consignen sus efectos en sujetos con asma. En estos estudios, se analizan y comparan factores farmacodinámicos. Una de las respuestas más utilizadas es la broncodilatación inducida por albuterol. La principal dificultad de analizar esta respuesta es la falta de una adecuada relación dosis-respuesta<sup>(49)</sup>. Uno de los métodos más utilizados en la actualidad es la protección inducida por el IPDM luego de administrar histamina<sup>(50)</sup> o metacolina para producir una broncoconstricción<sup>(51)</sup>.

El retraso en autorizar el uso de equivalentes terapéuticos, fue motivado en gran medida por la falta de un método aceptable y validado para establecer la BE in vivo de los IPDM. Como norma, la FDA acepta que la diferencia de promedios, para la cantidad de principio activo entregada a la biofase del receptor 2 debe estar contenida en un intervalo de confianza al 90% con rango de 0.67-1.5. Si se compara con el rango de 0.8-1.25 establecido para los principios activos liberados desde formulaciones sólidas, se aprecia que se acepta una mayor variabilidad respecto del producto de referencia<sup>(52)</sup>. No obstante la variabilidad permitida, cuando se comparan las cantidades de principio activo liberadas desde un IPDM in vitro, la variación aceptada vuelve al rango 80-125%.

En un trabajo de control de la calidad de algunos IPDM existentes en el mercado chileno<sup>(53)</sup>, realizado por la autoridad sanitaria, se analizó la concentración total por dosis (80-120%, rango permitido) y el porcentaje o fracción respirable (por sobre el 35%), presentes en ocho productos que contenían salbutamol y/o beclometasona dipropionato. De ocho productos que contenían solamente salbutamol, se concluyó que tres productos no entregaban la dosis en forma constante y homogénea; dos productos no alcanzaron a entregar el 80% del total por dosis y otros dos productos excedían la dosis.

De los ocho IPDM analizados, sólo uno cumplió satisfactoriamente con los requisitos. Un análisis realizado a otros cuatro productos que contenían ambos principios activos, reveló que sólo en dos de ellos se presentaron desviaciones superiores al 10% de variación permitido. Respecto de beclometasona en estos IPDM, se determinó que uno de ellos entregaba un exceso de beclometasona, que otros dos productos no alcanzaban a entregar el 35% de la fracción respirable en todas las mediciones, puesto que entregaron menos de las doscientas dosis declaradas en el envase.

## CONCLUSIONES

Los inhaladores son y seguirán siendo probablemente la herramienta terapéutica de elección en el tratamiento de la patología pulmonar obstructiva. Los IPDMs son un producto farmacéutico complejo ya que la calidad del principio activo, su formulación, los propelentes, la válvula dispensadora y el envase, entre otros, son factores determinantes de la eficacia y la seguridad de su utilización. Para que una formulación sea intercambiable con otra, sin comprometer la eficacia clínica, es indispensable que la calidad de éstas sea asegurada por la autoridad competente, pese a las limitaciones presupuestarias, de infraestructura y de equipamiento que puedan existir. Sumados a estos esfuerzos, se hace necesario modificar las normas legales y técnicas aplicables a los IPDMs actualmente disponibles en el mercado chileno, recogiendo las exigencias aplicables a estos productos en los países desarrollados.

## REFERENCIAS

- 1.- Dulfano MJ, Glass P. The bronchodilator effects of terbutaline: route of administration and patterns of response. *Ann Allergy* 1976; 37: 357-66.
- 2.- Grimwood K, Johnson-Barret JJ, Taylor B. Salbutamol: tablets, inhalational powder, or nebuliser?. *Br Med J* 1981; 282: 105-6.
- 3.- Hess DR. Metered-dose inhalers and dry powder inhalers in aerosol therapy. *Respir Care* 2005; 50: 1376-83.
- 4.- Labris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 600-12.
- 5.- Brown BAS. Dispelling the myths of MDIs. *Drug Delivery Technology* 2002; 2: 1-7.
- 6.- Anuario de Estadísticas Vitales, Instituto Nacional de Estadísticas (Chile), 2003. revisado marzo 15, 2007.
- 7.- Stewart B, Ahrens R, Carrier S, et al. Demonstration of in vivo bioequivalence of a generic albuterol metered-dose inhaler to ventolin. *Chest* 2000; 117: 714-21.
- 8.- Miller MR, Bright P. Differences in output from corticosteroid inhalers used with a volumetric spacer. *Eur Respir J* 1995; 8: 1637-38.
- 9.- Mallol J, Aguirre V, Simmonds S, Cortez F. Differential characteristics of metered-dose inhalers: Total number of puffs per canister and mass released per actuation. *Rev Chil Enf Respir* 1995; 11: 79-85.
- 10.- Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional Lung Deposition and Bronchodilator Response as a Function of {beta}2-Agonist Particle Size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1497-504.
- 11.- Thiel CG. From Susie's question to CFC free: an inventor's perspective on forty years of MDI development and regulation. In: Dalby RN, Byron PR, Farr SJ, editors. *Respiratory drug delivery V*. Buffalo Grove: Interpharm Press; 1996:115-123.
- 12.- Tansley IP. The challenges in the development of metered-dose inhalation aerosols using ozone-friendly propellants. *Proceedings of the First European Pharm Tech Conference, Dusseldorf*; 1993:182-187.
- 13.- Smyth HD. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered-dose inhalers. *Adv Drug Deliv Revs* 2003; 55: 807-28.
- 14.- Noakes T. Medical aerosol propellants. *J Fluorine Chem* 2002; 11: 35-45.
- 15.- Molina MJ, Rowlands FS. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atomcatalysed destruction of ozone. *Nature* 1974; 249: 1810-12.
- 16.- Cummings RH. Pressurized metered dose inhalers: chlorofluorocarbon to hydrofluoroalkane transition-valve performance. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: s230-s235.
- 17.- Partridge MR, Woodcock AA. Propellants. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaildone GC, editors. *Drug delivery to the lung*. New York: Marcel Dekker; 2002: 371-88.
- 18.- McDonald KJ, Martin GP. Transition to CFC-free metered dose inhalers: into the new millennium. *Int J Pharm* 2000; 201: 89-107.
- 19.- Hallworth GW. The formulation and evaluation of pressurized metered dose inhalers. In: Ganderton D, Jones T, Editors. *Drug delivery to the respiratory tract*. Chichester, United Kingdom: Ellis Horwood; 1987: 87-118.
- 20.- Polli GP, Grim WM, Bacher FA, Yunker MH. Influence of formulation on aerosol particle size. *J Pharm Sci* 1969; 58: 484-86.
- 21.- Cripps A, Riebe M, Schulze M, Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2000; 94:s3-s9.
- 22.- Leach CL., Davidson PJ., Boudreau RJ. Improved airway targeting with CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC- beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346-53.
- 23.- Busse WW, Brazinsky S, Jacobson J et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1215-22.

- 24.- Berg E. In vitro properties of pressurized metered dose inhalers with and without spacer devices. *J Aerosol Med* 1995; 8: s3 –s11.
- 25.- Gupta P, Adjei A. Therapeutic inhalation aerosols. In: Adjei A, Gupta P, editors. *Inhalation delivery of therapeutic peptides and proteins*. New York: Marcel Dekker; 1997:185–229.
- 26.- Stein SW, Forsyth BR, Stefely JS, Christensen JD, Albani TD, Jinks PA. Expanding the dosing range of metered dose inhalers through formulation and hardware optimisation. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, Farr SJ, editors. *Respiratory drug delivery IX*. River Grove, Illinois: Davis Healthcare International; 2004: 125–133.
- 27.- O'Callaghan C, Wright P. The metered-dose inhaler. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, editors. *Drug delivery to the lung*. New York: Marcel Dekker; 2002: 337–370.
- 28.- Schultz RK, Dupont RL, Ledoux KA. Issues surrounding metered dose valve technology: past, present and future perspectives. In: Byron PR, Dalby RN, Farr SJ, editors. *Respiratory drug delivery IV*. Buffalo Grove, Illinois: Interpharm Press; 1994:211–19.
- 29.- Cyr TD., Graham SJ., Lee KY., Lovering EG. Low first-spray drug content in albuterol metered dose inhalers. *Pharm Res* 1991; 8: 658-60.
- 30.- Lewis DA, Ganderton D, Meakin BJ, Brambilla G. Theory and practice with solution systems. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, Farr SJ, editors. *Respiratory drug delivery IX*. River Grove, Illinois: Davis Healthcare International; 2004:109–15.
- 31.- Newman S, Pitcairn G, Steed K, Harrison A, Nagel J. Deposition of fenoterol from pressurized metered dose inhalers containing hydrofluoroalkanes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S253–S257.
- 32.- Clark AR. MDIs: physics of aerosol formation. *J Aerosol Med* 1996; 9 (Suppl 1):S19–S26.
- 33.- Versteeg HK, Hargrave GK, Wigley G. The physics of aerosol formulation by pMDI: an update. *Proceedings of Drug Delivery to the Lungs XIII*. Portishead: The Aerosol Society; 2002:60–66.
- 34.- Gabrio BJ., Stein SW., Velasquez DJ. A new method to evaluate pluma characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm* 1999; 186: 3-12.
- 35.- Clark AR. MDIs: physics of aerosol formation. *J Aerosol Med* 1996; 9: s19-s26.
- 36.- Bowton DL., Goldsmith WM., Haponik EF. Substitution of metered-dose inhalers for hand-held nebulizers. *Chest* 1992; 101: 305-308.
- 37.- Crompton GK. Problems patients have using pressurised aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 63(Supplement 119): 57–65.
- 38.- Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46:712-16.
- 39.- Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;19: 246-51.
- 40.- Food and Drug Administration. US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA Concept Paper: Drug products that present demonstrable difficulties for compounding because of reasons of safety or effectiveness. . Revisado Marzo 17, 2007
- 41.- Food and Drug Administration. Guidance for industry: Integration of dose-counting mechanisms into MDI drug products: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2001. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. revisado Junio 21, 2005.
- 42.- Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products. Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. . revisado Junio 24, 2005.
- 43.- Diario Oficial de la República de Chile. Resolución exenta N° 726/05: Listas de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios in vivo o in Vitro. Publicado el 29 de noviembre de 2005.
- 44.- Hindle M, Newton DA, Chrystyn H. Investigations of an optimal inhaler technique with the use of urinary salbutamol excretion as a measure of relative bioavailability to the lung. *Thorax* 1993; 48: 607-10.
- 45.- Hindle M, Chrystyn H. Relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation using metered dose inhalation methods and spacer devices. *Thorax* 1994; 49: 549-53.
- 46.- Hindle M, Newton DA, Chrystyn H. Dry powder inhalers are bioequivalent to metered-dose inhalers: study using a new urinary albuterol (salbutamol) assay technique. *Chest* 1995; 107: 629-23.
- 47.- Food and Drug Administration. Interim guidance for documentation of in vivo bioequivalence of albuterol aerosols (metered-dose inhalers). Rockville, MD: division of bioequivalence, Office of Generic Drugs, Food and Drug Administration; January 27, 1994; Publication No. 1-27.
- 48.- Chrystyn H. Standards for bioequivalence of inhaled products. *Clin Pharmacokinetics* 1994; 26: 1-6.
- 49.- Dockhorn R, Vanden Burt JA, Ekholm BP, et al. Clinical equivalence of a novel non-chlorofluorocarbon-containing salbutamol sulfate metered-dose inhaler and a conventional chlorofluorocarbon inhaler in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 50-56.
- 50.- Stewart BA, Ahrens RC, Carrier S, et al. Demonstration of in vivo bioequivalence of a generic albuterol metered-dose inhaler to Ventolin®. *Chest* 2000; 117: 714-21.
- 51.- , , , et al. A methacholine challenge dose-response study for development of a pharmacodynamic bioequivalence methodology for albuterol metered-dose inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 713-20.
- 52.- Stewart BA, Ahrens RC, Carrier S et al. Demonstration of In Vivo Bioequivalence of a Generic Albuterol Metered-Dose Inhaler to Ventolin. *Chest* 2000; 117: 714-21.
- 53.- Vásquez R., López F., Cáceres H. Arangua V. (2004). Evaluación de inhaladores de dosis medida para uso oral formulados con salbutamol y/o beclometasona dipropionato. Trabajo realizado en la Sección Química del Subdepartamento Químico-Analítico. Depto. Control Nacional. . revisado Marzo 23, 2006