



Estrategias para evaluar la intercambiabilidad de fármacos inhalados

Héctor León-Molina,¹ Francisco Javier Flores-Murrieta^{1,2}

RESUMEN. La vía inhalada es la forma más efectiva para el tratamiento del asma, EPOC y otras enfermedades respiratorias. Dado que el fármaco se administra dirigido a su sitio de acción, las concentraciones plasmáticas no son un buen reflejo de su biodisponibilidad. Debido a ello, no es posible demostrar la intercambiabilidad de este tipo de formulaciones mediante la medición de las concentraciones séricas. Con el fin de establecer la intercambiabilidad de broncodilatadores inhalados, se han propuesto varios métodos para demostrar intercambiabilidad, como medición de tamaño de partícula, gammagrafía pulmonar, medición de concentraciones plasmáticas y urinarias. Sin embargo ninguno de éstos, mide el efecto del medicamento. En el caso de estos medicamentos que actúan en la vía aérea las concentraciones plasmáticas no reflejan el efecto del medicamento y sí se puede relacionar con efectos secundarios sistémicos. Por todo lo anterior la mejor forma de evaluar estos medicamentos es a través de estudios de eficacia clínica para determinar la bioequivalencia. Estos estudios pueden ser de broncodilatación o broncoprotección, sin embargo sólo en los estudios de broncodilatación se evalúa el efecto y la duración de éste en forma directa y no se necesita administrar un agente broncoconstrictor. En el caso de los corticosteroides inhalados también se propone hacer estudios de eficacia clínica para determinar su intercambiabilidad.

Palabras clave: Bioequivalencia, broncodilatadores, corticosteroides inhalados, intercambiabilidad, medicamentos genéricos, medicamentos inhalados.

ABSTRACT. The inhaled route is the most effective way to treat asthma, COPD and other respiratory diseases. Since target directed administration is employed, plasma levels are not a good marker of bioavailability. That is why; it is not possible to demonstrate interchangeability of this kind of formulations using drug serum concentrations. In order to establish the interchangeability of inhaled bronchodilators, several methods have been proposed to demonstrate interchangeability, such as measurement of particle size, lung gamma scintigraphy, measurement of plasma and urinary concentrations. However none of these studies measure the effect of the drug. In the case of these drugs acting on airway, plasma concentrations do not reflect the effect of the drug and can be associated with systemic side effects. For all these reasons the best way to evaluate these products through clinical efficacy studies to determine bioequivalence. These studies may be bronchodilation or bronchoprotection but only bronchodilation studies evaluate directly the effect of and the duration of it, and it's not necessary to administer a bronchoconstrictor agent. In the case of inhaled corticosteroids it's also recommended clinical efficacy studies to determine interchangeability.

Key words: Bioequivalence, bronchodilators, inhaled corticosteroids, interchangeability, generic medicines, inhaled medicines.

INTRODUCCIÓN

La vía inhalada es la forma más efectiva para el tratamiento del asma, EPOC y otras enfermedades respiratorias. El sitio de acción de los broncodilatadores y los esteroides inhalados es en las paredes de la vía aérea, por lo que esta vía es la más adecuada para depositar medicamento en esta zona, obteniendo altas concentraciones locales con muy pocos o nulos efectos sistémicos.¹

Cuando la patente de ventolin expiró en 1989, diferentes laboratorios empezaron a desarrollar salbutamol genérico en inhalador de dosis medida presurizado (IDMp), sin embargo, debido a que no existían criterios bien establecidos para demostrar la intercambiabilidad, fueron bastantes años los que transcurrieron para que existiera en

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas». Unidad de Investigación en Farmacología.

² Instituto Politécnico Nacional. Escuela Superior de Medicina

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Francisco Javier Flores-Murrieta

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
«Ismael Cosío Villegas»

Unidad de Investigación en Farmacología
Calzada de Tlalpan Núm. 4502, Sección XVI
14080 México, D.F.

Correo electrónico: fjfloresmurrieta@yahoo.com.mx

el mercado el primer salbutamol genérico en los Estados Unidos de América.

Actualmente, en el marco del Programa de Genéricos de la Secretaría de Salud de México, para determinar intercambiabilidad de medicamentos se solicitan diferentes pruebas, dependiendo de la clasificación de éstos: a los medicamentos C se les solicita prueba de bioequivalencia; a los medicamentos B, se les solicita prueba de disolución; y a los medicamentos A, no se les solicitan requisitos especiales diferentes a los estudios farmacopeicos. El salbutamol se clasifica como medicamento A y sólo se le pide como requisito especial que demuestre tamaño de partícula equivalente con el medicamento de referencia.²

La intercambiabilidad de los medicamentos inhalados debe determinarse a través de estudios de bioequivalencia, ya que hay muchos factores que influyen para que se produzca el efecto (sistema generador del aerosol, excipientes, tamaño de partícula, uso de espaciadores y aerocámaras, técnica de inhalación, etc.). En la actualidad existen diferentes sistemas generadores de aerosoles, los cuales tienen diferentes características y mecanismos para depositar el medicamento en la vía aérea, por lo que es importante conocerlos para saber en qué casos usarlos.

INHALADORES DE DOSIS MEDIDA PRESURIZADOS (IDMP)

Los IDMPs son dispositivos comúnmente usados para administrar medicamentos inhalados, sus componentes son el frasco de aluminio, fármaco, propelente, válvula dosificadora y el accionador. El propelente que se ha usado comúnmente es el clorofluorocarbono (CFC), el cual daña la capa de ozono, por lo que pronto todos los IDMPs deberán usar hidrofluoroalcano (HFA) como propelente para evitar el daño. Cuando son nuevos deben dispararse al aire, lejos de la cara los primeros 2 disparos, ya que éstos no tienen la dosis adecuada, también es importante agitarlos antes de usarlos por que si no se hace puede salir más propelente y menos fármaco, Everard et al. Demostraron que al no agitar el IDM antes de usarlo reducía el depósito de medicamento en un 26% y la dosis respirable en un 36%.³

Entre sus ventajas están: que son pequeños, portátiles, costo relativamente bajo, el fármaco está protegido de contaminación por patógenos. Sin embargo, cuando se dispara en la boca la mayoría se deposita en la orofaringe y puede provocar efectos adversos, se debe coordinar el disparo con la inhalación para lograr un depósito pulmonar adecuado. Se recomienda hacer enjuagues bucales después de la inhalación para evitar eventos adversos, o usar una aerocámara con lo cual se evita el

depósito en orofaringe y no se requiere de coordinación entre el disparo y la inhalación.³⁻⁵

INHALADORES DE DOSIS MEDIDA PRESURIZADOS HFA

El protocolo de Montreal sobre las sustancias que afectan a la capa de ozono es un tratado que se realizó en 1987, en el cual se contemplan las medidas necesarias para detener el daño sobre la capa de ozono y que ésta se recupere. Dentro de las medidas está el no usar los IDMPs con CFCs, por lo que se desarrollaron los IDMPs con HFA para evitar el daño a la capa de ozono por CFC. Al rediseñar las formulaciones, válvulas, accionadores, el tamaño de la partícula disminuyó importantemente a un promedio de 1.2 µm, con lo cual el depósito pulmonar se ha incrementado al doble, depositando medicamento en la zona periférica, la formulación tiene una temperatura mayor y menor fuerza de impacto en la orofaringe, logrando mejores resultados.⁶⁻⁸

INHALADORES DE DOSIS MEDIDA PRESURIZADOS ACTIVADOS POR LA INHALACIÓN

Estos IDMPs realizan el disparo cuando censan la inhalación del paciente, por lo que la coordinación entre el disparo y la inhalación no es necesaria; para que el dispositivo se dispare se requiere de un flujo de 27 L/m, tiene los mismos inconvenientes y ventajas de los IDMPs excepto por la coordinación.^{3,9}

INHALADOR DE DOSIS MEDIDA RESPIMAT

Es un nuevo inhalador de dosis medida que no contiene propelente, consiste en un dispositivo que en su base tiene un resorte, el cual se comprime al girar la base y cuando se libera hace que dos chorros del fármaco líquido choquen en un ángulo determinado para generar el aerosol, la velocidad de éste es mucho menor comparada con la de los IDMPs. Se ha demostrado que el depósito pulmonar se incrementa hasta el doble en comparación con los IDMPs CFC, reduciendo el depósito de medicamento en orofaringe.^{7,10}

INHALADORES DE POLVO SECO (IPS)

Hay varios sistemas de IPS como el turbuhaler, diskus, rotahaler, twisthaler, handi haler, certihaler, etc. éstos pueden ser de una dosis o de dosis múltiples, en los de una dosis es necesario colocar la cápsula en el dispositivo y desecharla después de cada aplicación, dependiendo del dispositivo se perfora la dosis de diferente forma y el paciente hace una inspiración profunda y rápida para

inhalar el polvo, separando el fármaco del excipiente cuando lo tiene, para lo cual se requiere aproximadamente de 60 L/m, estos flujos en ocasiones no se pueden lograr por niños o paciente con obstrucción bronquial grave. La humedad puede afectar el polvo, formando grumos y disminuyendo la capacidad de dispersión del polvo, lo que puede disminuir el depósito pulmonar del medicamento, la mayoría de la dosis se impacta en orofaringe, por lo que es recomendable hacer enjuagues bucales después de aplicar el medicamento.¹¹⁻¹⁴

NEBULIZADORES DE TIPO JET

Permiten nebulizar tanto suspensiones como soluciones, hay muchos nebulizadores diferentes, la característica más importante es saber el tamaño de partícula que genera, ya que la masa respirable es de 1-5 μm , otras variables importantes son el tiempo de nebulización, estos nebulizadores deben usarse idealmente con un volumen de 4-5 mL; los medicamentos se pueden mezclar con solución salina. El flujo de aire debe ser de 6-8 L/m, sin embargo algunos compresores generan flujos muy bajos, lo que disminuye la eficacia del equipo.^{1,15-17}

NEBULIZADORES DE MEMBRANA

Recientemente se han desarrollado nebulizadores que tienen una membrana con múltiples orificios de 1,000–6,000 dependiendo el modelo, esta membrana vibra y hace que la solución o suspensión pase a través de los orificios generando así el aerosol, el tamaño de la partícula depende del tamaño de salida de los orificios. Estos nebulizadores tienen la ventaja de ser muy silenciosos y de nebulizar mucho más rápido que los nebulizadores de tipo jet. Sin embargo la desventaja es que los orificios de la membrana se van tapando con el tiempo, lo cual alarga el tiempo de nebulización y son equipos de mayor precio que los nebulizadores tipo jet.^{18,19}

NEBULIZADORES ULTRASÓNICOS

El modo de funcionar es transformando energía eléctrica a ondas ultrasónicas de alta frecuencia, estos equipos tienden a tener fallas, son útiles para nebulizar broncodilatadores, pero no son buenos para nebulizar suspensiones, además de que puede llegar a inactivar algunos medicamentos.⁷

AEROCÁMARAS

Las aerocámaras incrementan el depósito pulmonar de la mayoría de los IDMps, evita por completo o casi por completo el depósito orofaríngeo de medicamento, con lo que

disminuyen importantemente los efectos secundarios locales. Al usar aerocámaras no se requiere coordinar el disparo con la inhalación. Al usarlas la biodisponibilidad sistémica disminuye y por lo tanto también los efectos secundarios sistémicos.^{1,7}

BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS INHALADOS

Para demostrar bioequivalencia entre dos formulaciones orales de un fármaco se miden concentraciones séricas durante un periodo de tiempo determinado después de la administración y se comparan con las obtenidas con el medicamento de referencia. Si las concentraciones son equivalentes se determina que la formulación de prueba tiene la misma eficacia y seguridad que la de referencia.

Posterior a la inhalación de un medicamento, una fracción llega a la vía aérea y otra fracción se deposita en orofaringe, la cual es deglutida, absorbiéndose por vía gastrointestinal. La fracción que llega a pulmón (Dosis pulmonar total) depende de muchos factores (enfermedad del paciente, tipo de inhalador, uso de espaciadores o aerocámaras, técnica de inhalación), ésta puede absorberse a nivel pulmonar (dosis pulmonar efectiva) o salir por el aclaramiento mucociliar y después deglutirse absorbiéndose por vía gastrointestinal. Por lo anterior, la concentración sistémica del medicamento inhalado es muy baja y no correlaciona con el efecto del medicamento.^{20,21}

ALTERNATIVAS PARA COMPARAR BRONCODILADORES INHALADOS

Estudios farmacocinéticos de concentración plasmática

Las concentraciones plasmáticas de salbutamol posterior a su inhalación son muy bajas y en muchas ocasiones no se pueden detectar con la administración de dosis terapéuticas.²² Clark et al.²³ condujeron un estudio para determinar la biodisponibilidad pulmonar de dos formulaciones de salbutamol, después de la aplicación de 12 disparos y midieron las concentraciones plasmáticas a los 5, 10 y 20 minutos de la administración del medicamento. Para la realización de este estudio se tuvo que usar 6 veces la dosis terapéutica para poder detectar las concentraciones, sin embargo se sabe que las concentraciones plasmáticas no reflejan el efecto ni su duración.^{22,23}

Estudios farmacocinéticos de concentración urinaria

El salbutamol es excretado principalmente por vía renal en dos fases; la primera en la cual se elimina el salbuta-

mol sin cambios, el cual representa la dosis de medicamento que llegó a pulmones y que se absorbió rápidamente en los alvéolos y se eliminó por vía renal; y la segunda que es la mayoría de la dosis que se impacta en la orofaringe, posteriormente se deglute y se elimina sin cambios o como metabolito inactivo. Por lo que algunos investigadores proponen este método para comparar estos medicamentos. Sin embargo no nos da información de a qué nivel se absorbió el medicamento, y no necesariamente refleja el efecto ni la duración de éste.^{20,22,24}

Estudios de tamaño de partícula

El tamaño de la partícula de medicamentos inhalados puede usarse para estimar el depósito de medicamento a nivel pulmonar a través de un impactador de cascada, sin embargo casi siempre se sobreestima el depósito pulmonar.^{7,25}

Estudios de imagen

Por medio de la gammagrafía se puede cuantificar el depósito de medicamento a nivel pulmonar en zona central, intermedia o periférica. El depósito pulmonar en muchas ocasiones se sobreestima, ya que una fracción de la dosis se elimina por aclaramiento mucociliar y otra por circulación sistémica.^{7,20}

Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos publicó la Guía de los Requisitos para demostrar equivalencia terapéutica entre los medicamentos inhalados, incluyendo los que se usan para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En esta Guía se acepta comparar medicamentos inhalados *in vitro* con un impactador de cascada si cumplen con todos los siguientes criterios:

- El producto contiene la misma sustancia activa.
- La forma farmacéutica es idéntica.
- No debe haber diferencias cualitativas o cuantitativas en los excipientes que interfieran con el comportamiento del aerosol o que afecte la inhalación por el paciente.
- No debe haber diferencias cualitativas o cuantitativas en los excipientes que afecten la seguridad del medicamento.
- El depósito pulmonar tras la inhalación a través del dispositivo debe ser similar al del producto de referencia $\pm 15\%$.
- Volumen inhalado a través del inhalador suficiente para depositar la sustancia activa en los pulmones, similar al medicamento de referencia $\pm 15\%$.
- Debe liberar la misma cantidad de sustancia activa.
- Debe tener una resistencia al flujo similar $\pm 15\%$.
- Dosis depositada similar $\pm 15\%$.

Si el producto no cumple con todos los puntos anteriores es necesario hacer estudios *in vivo* para determinar bioequivalencia.²⁶

Estudios clínicos de eficacia

En 1994 se publicó un consenso para la evaluación de medicamentos inhalados en el Instituto Nacional de Corazón y Pulmón en Londres. En este consenso se habla de las diferentes formas de evaluación y se concluye que los estudios de Eficacia Clínica son los más confiables para establecer bioequivalencia.²⁴

En 1999 se publicó una guía canadiense para establecer equivalencia de eficacia y seguridad de los agonistas β_2 en IDMps. Esta guía establece que para determinar bioequivalencia de estos medicamentos se requiere hacer estudios de Eficacia Clínica, ya sean de broncodilatación o broncoprotección.

El primer salbutamol genérico fue aprobado en 1989. Se le realizaron estudios *in vitro* y estudios de eficacia clínica con un diseño cruzado, comparando las dos formulaciones de salbutamol a una misma dosis. Del diseño de este estudio se criticó que con una sola dosis no se puede saber si el sujeto está cerca o ha llegado a la meseta de respuesta. En este caso la sensibilidad de la prueba sería baja y la variabilidad de la duración del efecto sería alta. Por lo que se ha recomendado usar 2 dosis diferentes para cada medicamento de estudio.²⁷

Estudios de eficacia clínica

Hay dos tipos de estudios de eficacia clínica, los de broncodilatación y los de broncoprotección. El efecto de los broncodilatadores es la de abrir los bronquios; es por esto que el estudio ideal es el que evalúa qué tan abiertos están éstos, sin embargo se acepta también hacer estudios de broncoprotección.

ESTUDIOS DE BRONCODILATACIÓN PARA β_2 AGONISTAS DE ACCIÓN RÁPIDA

Se recomienda hacer con 4 secuencias, 4 periodos, 4 tratamientos, con un diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado, en el cual idealmente la misma cantidad de sujetos recibe el mismo orden de tratamiento (diseño balanceado).

La selección de los sujetos es muy importante en estos estudios. Se deben hacer con pacientes asmáticos estables, que demuestren respuesta a broncodilatador del 12% o más y 200 mL después de 15 min de inhalar un β_2 agonista de acción rápida (SABA) por sus siglas en inglés. El FEV1 debe estar entre 60 y 80% del predicho.

El tamaño de la muestra se basa en el coeficiente de variación (CV) intra-sujeto y la potencia que se espera (mínimo del 80%), se calcula con la siguiente fórmula $n = 0.04 (CV)^2$, más los abandonos esperados.

Cada sujeto recibe 1 y 2 disparos (100 y 200 µg) de cada uno de los medicamentos referencia y prueba en días separados, se debe dar un tiempo apropiado de lavado entre los periodos de estudio para asegurarse de no tener efecto residual del medicamento.

Los IDMs deben ser disparados 2 veces lejos de la cara, dentro de una bolsa y agitarse durante 10 segundos antes de su uso.

La técnica de inhalación, tiempo de pausa inspiratoria posterior a la inhalación, tiempo entre las inhalaciones, uso de espaciadores o aerocámaras, debe especificarse y regularse.

La espirometría se debe hacer basal, antes de la aplicación del medicamento, y a diferentes tiempos seleccionados después de la administración del medicamento ej. 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 480 minutos. La realización de este estudio debe ser de acuerdo con la guía de la ATS.

Una condición importante para poder tener poder estadístico de conclusión es que idealmente los valores basales de FEV1 no deben variar más de 10% entre las sesiones de estudio.

Nosotros recomendamos usar el índice de porcentaje de respuesta que publicó Blake et al. para hacer el análisis estadístico:

$$\frac{[(FEV1_{\text{post salbutamol}}) - FEV1_{\text{(basal)}}]}{[FEV1_{\text{(máximo)}} - FEV1_{\text{(basal)}}]} * 100$$

El FEV1 basal es independiente para cada sesión, el FEV1 postsalbutamol es el que se midió en los diferentes intervalos y el FEV1 máximo es el valor más alto de las 2 sesiones. Este índice nos permite conocer el máximo valor de broncodilatación atribuido al medicamento, a la dosis administrada, para cada sujeto. Iguala el valor basal de las 2 sesiones a 0 y cada medición se relaciona con la máxima respuesta del sujeto.

Cuando la obstrucción no es muy importante, el utilizar este índice nos permite distinguir mejor las diferencias. En el asma, cambios pequeños en la magnitud numérica del FEV1 pueden ser de mucha importancia en cuanto a su manifestación clínica.²⁸

Para cada sujeto y cada formulación se construyen curvas de IPR de VEF1 contra tiempo. Se determinan los parámetros farmacodinámicos básicos, el Emax se determinará directamente de la gráfica y el ABC se obtiene por la regla de los trapecoides.

El curso temporal del efecto broncodilatador, medido como el área bajo la curva del IPR del FEV1 vs tiempo y

el Emax alcanzado, se comparan por análisis de varianza de acuerdo a un diseño cruzado.

Se obtienen las relaciones de Emax y ABC del medicamento de prueba sobre el de referencia, se determinan los IC al 90% y posteriormente se realiza una prueba de Schuirmann (una prueba de t para cada cola de la curva).

El criterio para determinar bioequivalencia será que el IC de Emax y ABC estén dentro del 80 a 125%, aunque podría ser un poco más laxo en este criterio y abrirlo hasta un 75 a 133%.

El medicamento de prueba no debe producir estimulación cardiovascular significativamente mayor en relación al medicamento de referencia.

Los eventos adversos con el medicamento de prueba no deben ser significativamente más frecuentes que los del medicamento de referencia.

La broncodilatación es la variable más adecuada para evaluar el efecto de los broncodilatadores, sin embargo al parecer no hay evidencia de que los receptores que controlan la dilatación o protección estén en diferentes lugares del pulmón, por lo que se asume que el medir cualquiera de estos dos efectos refleja el depósito del medicamento en el sitio de acción en los pulmones.

Agonistas β2 de acción larga (laba) por sus siglas en inglés

Para evaluar equivalencia terapéutica de los LABAs se pueden hacer estudios de eficacia clínica, ya sean de broncodilatación o de broncoprotección, siguiendo el diseño especificado para los SABAs; pero tomando en consideración para el diseño del estudio el tiempo de inicio del efecto y la duración de éste.

Medicamentos broncodilatadores anticolinérgicos

Para evaluar equivalencia terapéutica de los broncodilatadores anticolinérgicos de acción corta y larga se usan estudios de eficacia clínica similares a los de los SABAs, pero se debe tomar en cuenta, para el diseño del estudio, el tiempo de inicio del efecto y la duración de éste. Se puede hacer con estudios de broncodilatación o broncoprotección, en este último caso el agente broncoconstrictor debe ser un agonista colinérgico.²⁶

Nosotros realizamos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias un estudio «Comparación de la biodisponibilidad de dos formulaciones inhaladas de salbutamol en pacientes con asma moderada, por medio de la medición del efecto broncodilatador».

Se comparó la biodisponibilidad de dos formulaciones inhaladas de salbutamol, el producto de referencia Ventoлин® laboratorios Glaxowellcome, S.A. de C.V. y el produc-

to de prueba Assal®, Laboratorio Salus, S.A. de C.V.

El estudio fue prospectivo, comparativo, experimental, aleatorizado, doble ciego, cruzado.

Se tomaron mediciones de espirometría, oximetría, síntomas de disnea y opresión torácica basales (30 minutos antes del tiempo 0), a los 0, 5, 15, 30 y 45 minutos y a las 1, 1.5, 2, 4, 6 y 8 horas. El tiempo 0 se definió como el momento inmediato después de la aplicación de dos disparos de salbutamol (200 µg) en sujetos que demostraron no llegar a la meseta del efecto con esta dosis.

Se determinaron los signos vitales (presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria), y efectos colaterales en los tiempos: basal, 30 minutos, 1, 2 y 8 horas postdosis. Al siguiente día se repitió este proceso pero con la otra formulación.

El efecto broncodilatador se evaluó mediante los datos espirométricos a tiempos seleccionados durante 8 horas. La bioequivalencia de las dos formulaciones se determinó comparando el área bajo la curva (ABC) del efecto broncodilatador contra tiempo, así como la del efecto máximo alcanzado (Emax). Si no existieran diferencias estadísticamente significativas en ABC y en Emax, las formulaciones se considerarían como bioequivalentes. Si existieran diferencias estadísticamente significativas en ABC o en Emax, las formulaciones se considerarían como no bioequivalentes.

Para medir este efecto broncodilatador se utilizó el índice de porcentaje de respuesta (IPR) del VEF1:

$$\% \text{Respuesta} = \frac{[\text{VEF1 (postsalbutamol)} - \text{VEF1 (basal)}]}{[\text{VEF1(máximo)} - \text{VEF1(basal)}]} \times 100$$

Para cada sujeto y cada formulación se construyeron curvas de índice de porcentaje de respuesta (basado en el FEV1) contra tiempo.

Se determinaron los parámetros farmacodinámicos básicos: el Emax se determinó directamente de la gráfica. El ABC se obtuvo por la regla de los trapezoides. Los datos fueron analizados con el programa Winnonlin Professional®.

La biodisponibilidad, medida como el área bajo la curva del IPR del VEF1/tiempo y el Emax alcanzado, obtenidos con ambas formulaciones fueron comparados por análisis de varianza de acuerdo a un diseño cruzado y posteriormente se realizó una prueba de Schuirmann para establecer si las formulaciones probadas fueron bioequivalentes.

Participaron 25 sujetos, de los cuales se eliminaron 4 por presentar diferencias en los valores basales del FEV1 superiores a 20%, y uno por presentar crisis asmática entre las sesiones de estudio. Se analizaron 20 individuos (11 mujeres y 9 hombres) entre los 23 y los 72 años,

con una edad promedio \pm e.e. de 41.35 ± 3.30 años. El promedio \pm e.e. de VEF1 basal para Ventolin® fue 61.54 ± 3.99 y para Assal® 62.09 ± 4.01 .

En la figura 1 se muestra el curso temporal de efecto broncodilatador. Al analizar los datos, se encontraron diferencias significativas entre las formulaciones en Emax y ABC, no habiendo diferencia en relación a la secuencia, secuencia (sujeto) y periodo. El promedio \pm e.e. del Emax después de administrar Ventolin® fue de $94.81\% \pm 2.19$, comparado con el promedio \pm e.e. del Emax para Assal® de $84.44\% \pm 3.44$, lo que representa un 10.9% más de efecto máximo. El ABC para Ventolin® fue $25,278.2 \pm 1,872.54\% \cdot h$, y para Assal® $18,155.38 \pm 1,806.25\% \cdot h$, una diferencia del 28.1%. Al realizar el análisis estadístico, se pudo observar que el intervalo de confianza al 90% para el Emax estuvo entre 79.64-98.49%, el intervalo de confianza para el ABC estuvo entre 53.89 - 89.74% (Cuadro 1).

Resultados obtenidos para el ABC y Emax, para el medicamento de prueba (Assal). Vemos que en ABC el intervalo de confianza se sale del 80-125 y que hay una probabilidad de que esté por abajo del límite inferior (80) de 0.78, lo cual es significativo. En Emax también se sale del límite inferior (80) con una probabilidad de que esté por abajo de 0.056, lo cual es significativo estadísticamente. Tomando en cuenta que sólo se puede concluir que las formulaciones son bioequivalentes si los resultados muestran un intervalo de confianza entre el 80 y 125, podemos concluir que las formulaciones evaluadas no son bioequivalentes.²⁹

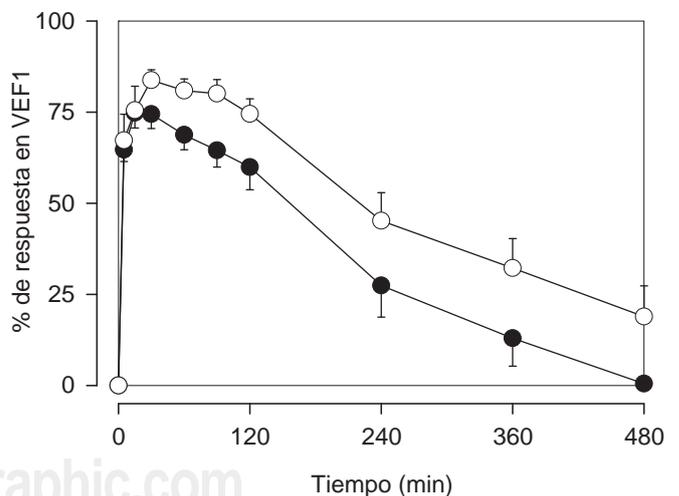


Figura 1. Promedio \pm e.e. de efecto máximo alcanzado en índice de porcentaje de respuesta (IPR) de volumen espiratorio forzado del 1er segundo (VEF 1) como porcentaje de respuesta contra tiempo, después de dos disparos de salbutamol (200 µg) Assal (○) y Ventolin (●) con IDM y cámara espaciadora en 20 pacientes asmáticos.

Cuadro 1. Análisis estadístico del estudio de la comparación entre dos formulaciones de salbutamol mediante la medición del curso temporal del efecto broncodilatador.

Parámetro	Relación A/B	I.C. 90%	P < 80%	P > 125%
ABC	71.8221	53.898-89.7462	0.7805	0
Emax	89.0663	79.6413-98.4913	0.0562	0

Se han propuesto varios métodos para demostrar intercambiabilidad de broncodilatadores inhalados, como medición de tamaño de partícula, cuantificación de depósito pulmonar por gammagrafía, medición de concentraciones plasmáticas, medición de concentraciones urinarias. Sin embargo, ninguno de estos estudios mide el efecto del medicamento. El salbutamol como otros medicamentos inhalados actúa en los bronquios, por lo tanto, la concentración de medicamento en éstos es más importante que la concentración del medicamento en la sangre, donde puede causar efectos secundarios sistémicos. Por todo lo anterior, la mejor forma de evaluar estos medicamentos es a través de estudios de eficacia clínica para determinar la bioequivalencia, porque es la única forma de estar seguros de que el medicamento de prueba producirá un efecto como el del medicamento de referencia. Estos estudios pueden ser de broncodilatación o broncoprotección, sin embargo, sólo en los estudios de broncodilatación se evalúa el efecto y la duración de éste en forma directa y no se necesita administrar un agente broncoconstrictor que en algunas ocasiones puede desencadenar una crisis de asma.

INTERCAMBIABILIDAD DE CORTICOSTEROIDES INHALADOS (CEIs)

Es difícil establecer la bioequivalencia de los CEIs. En septiembre de 2007 se publicó una Guía canadiense que establece los requisitos para introducir nuevos CEIs al mercado en versión de borrador. En esta Guía se considera que se deben usar 2 variables primarias: eosinófilos en expectoración y FEV1 prebroncodilatador, y para determinar equivalencia se requiere cumplir con los dos criterios.

Se debe hacer bajo un diseño doble ciego, aleatorizado, paralelo, controlado con placebo.

Se recomienda que se realice en asmáticos leves con eosinófilos en expectoración de 3% o más y que no hayan usado CEIs en las 6 semanas previas. El periodo de estudio es de tres semanas.

En la Guía de los requisitos para demostrar equivalencia terapéutica entre los medicamentos inhalados incluyendo los que se usan para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) publicada por la Agencia Europea de Medicamentos se con-

templa hacer estudios analizando la dosis-respuesta de 2 dosis del medicamento de prueba con 2 dosis del medicamento de referencia.

El estudio más usado en la actualidad es con diseño doble ciego, aleatorizado, con grupos paralelos comparando el medicamento de prueba con el de referencia.

Estudios de broncodilatación

Se debe realizar en pacientes asmáticos sintomáticos que hayan demostrado previamente la capacidad de respuesta a los CEIs en dos dosis diferentes.

La variable primaria de eficacia clínica debe ser idealmente el VEF1, de ser posible medirlo diariamente en casa, el flujo espiratorio máximo (PEF) por sus siglas en inglés debe medirse también diario en casa y usarse como una variable secundaria. Si no es posible medir el VEF1 diariamente en casa se puede usar el PEF medido diario por las mañanas como variable primaria y medir el VEF1 cada 2 semanas y usarlo como variable secundaria.

Otras variables secundarias que se pueden considerar son óxido nítrico exhalado, eosinófilos en expectoración, cuestionarios de calidad de vida, diario de síntomas, días libres de síntomas, uso de medicamento de rescate y exacerbaciones.²⁶

Estudios de broncoprotección

Se debe realizar en pacientes asmáticos leves con hipereactividad bronquial, quienes deben recibir tratamiento por 4 semanas, comparando dos dosis del medicamento de prueba con el de referencia, la variable primaria es el cambio en la concentración o dosis necesaria del agente broncoconstrictor para producir la caída del 20%.

Otro diseño de estudio fue publicado por Ahrens, et al. El cual consiste en un estudio de broncoprotección, pero con diseño cruzado, es decir, cada sujeto es su propio control, lo realizaron en 2 periodos de estudio, uno para cada medicamento. Antes de cada periodo de estudio se le dio prednisona 40 mg dos veces al día vía oral de 4-7 días a los sujetos y después se continuó con el medicamento de estudio por 21 días, al terminar se volvió a dar un ciclo de 4-7 días de prednisona 40 mg dos veces al día vía oral y posteriormente el otro medicamento de es-

tudio por 21 días. Comparando una serie de 21 variables al inicio y al final de cada periodo de estudio.³⁰

Cuando se compara esteroides inhalados el problema de hacer un diseño cruzado es el efecto acumulado del esteroide entre un periodo de estudio y otro, sin embargo el dar esteroide oral antes de cada periodo iguala el estado inicial teniendo el efecto máximo del esteroide, y posteriormente el mantenimiento lo da el medicamento de estudio a la dosis establecida. El objetivo del tratamiento con CEIs es desinflamar la vía respiratoria, no producir broncodilatación, por lo cual consideramos que ésta es una forma adecuada para evaluar el efecto de los CEIs, lo cual permite usar tamaños de muestra de 23–37 sujetos comparado con el tamaño de muestra que se puede requerir en un estudio paralelo que puede ser de 657–2,261 sujetos. Este diseño de estudio es una alternativa para evaluar la bioequivalencia de CEIs de una forma más práctica que el diseño paralelo.

CONCLUSIÓN

Como puede verse, es indispensable llevar a cabo la evaluación de los medicamentos genéricos inhalados (suspensiones y soluciones) para depósito en la vía aérea, para poder garantizar la eficacia y seguridad de los mismos. Esto se logra mediante la evaluación del curso temporal del efecto broncodilatador o anti-inflamatorio, estudios que pueden llevarse a cabo en nuestro país. Sólo así podremos tener en el mercado nacional productos genéricos realmente intercambiables.

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication 2005.
2. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 11 de Febrero de 2005.
3. Fergusson RJ, Lenney J, McHardy GJ, Crompton GK. The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction. *Eur Respir J* 1991; 4(2): 172-174.
4. Blake KV, et al. Evaluation of a generic albuterol metered dose inhaler: Importance of Priming the MDI. *Ann Allergy* 1992; 68: 169-74.
5. Fink JB. Metered-dose inhalers, dry powder inhalers, and transitions. *Respir Care* 2000; 45(6): 623-635.
6. Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, 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(6): 1215-1222.
7. Hess, D. Aerosol Delivery Devices in the Treatment of Asthma. *Respiratory Care* 2008; 53(6): 699-725.
8. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122(2): 510-516.
9. Chapman KR, Love L, Brubaker H. A comparison of breath-actuated and conventional metered-dose inhaler inhalation techniques in elderly subjects. *Chest* 1993; 104(5): 1332-1337.
10. Newman SP, Steed KP, Reader SJ, Pavia D, Sohal AK. An *in vitro* study to assess facial and ocular deposition from Respimat Soft Mist inhaler. *J Aerosol Med* 2007; 20(1): 7-12.
11. Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care* 2005; 50(10): 1304-1312.
12. Maggi L, Bruni R, Conte U. Influence of the moisture on the performance of a new dry powder inhaler. *Int J Pharm* 1999; 177(1): 83-91.
13. Meakin BJ, Ganderton D, Panza I, Ventura P. The effect of flow rate on drug delivery from the Pulvinal, a high resistance dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 1998; 11(3): 143-152.
14. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Canessa PA, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(5): 439-446.
15. McLean F. Comparison of nebulizer/compressor combinations for domestic use. *Eur Respir J* 1995; 8(11): 1985.
16. Reisner C, Katial RK, Bartelson BB, Buchmeir A, Rosenwasser LJ, Nelson HS. Characterization of aerosol output from various nebulizer/ compressor combinations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(5): 566-574.
17. Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty-three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995; 8(7): 1214-1221.
18. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care* 2002; 47(12): 1406-1416.
19. Lass JS, Sant A, Knoch M. New advances in aerosolized drug delivery: vibrating membrane nebulizer technology. *Expert Opin Drug Deliv* 2006; 3(5): 693-702.
20. Chrystyn H. Methods to determine lung distribution of inhaled drugs-could gamma scintigraphy be the gold standard? *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 525-528.
21. Derom E, Pauwels R. Bioequivalence of inhaled drugs. *Eur Respir J* 1995; 8: 1634–1636.
22. Boyes RN. Bioequivalence of inhaled medications. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 309.
23. Clark DJ, Gordon-Smith J, McPhate G, Clark G, Lipworth BJ. Lung bioavailability of generic and innovator salbutamol metered dose inhalers. *Thorax* 1996; 51: 325-326.
24. Rogers DF, Ganderton D. Determining equivalence of inhaled medications: Consensus statement from a workshop of the British Association for Lung Research, held at Royal

- Brompton National Heart & Lung Institute, London 24 June 1994. *Respiratory Medicine* 1995; 89(4): 253-261.
25. Aswania OA, Corlett SA, Chrystyn H. Relative bioavailability of sodium cromoglycate to the lung following inhalation, using urinary excretion. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 613-618.
 26. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. European Medicines Agency, London 2009.
 27. Guidance to Establish Equivalence or Relative Potency of Safety and Efficacy of a Second Entry Short-Acting Beta2-Agonist Metered Dose Inhaler. Endocrinology, Metabolism and Allergy Unit Bureau of Pharmaceutical Assessment Therapeutic Products Programme Health Canada, 1999.
 28. Blake KV et al. Evaluation of a generic albuterol metered dose inhaler: Importance of Priming the MDI. *Ann Allergy* 1992; 68: 169-74.
 29. Leon-Molina, H, Flores-Murrieta, FJ, Chapela R. Assessment of comparative bioequivalence of two metered-dose inhaler formulations of salbutamol: Measuring Bronchodilatory effect in patients with asthma. *Clinical Drug Investigation* 2002; 22(7): 435-441.
 30. Ahrens RC, Teresi ME, Han SH, Donnell D, Vanden Burgt JA, Lux CR. Asthma stability after oral prednisone: a clinical model for comparing inhaled steroid potency. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(7): 1138-45.