

## **A QUIEN CORRESPONDA**

Por este medio le estoy compartiendo información referente a nuestros inhaladores con relación a la presencia o no de alcohol.

Todos los inhaladores comercializados por ETEX Farmacéutica, no tienen alcohol en sus formulaciones como tampoco surfactantes y contienen Norfluorano como propelente, que no daña la capa de ozono

Los productos considerados en esta evaluación son:

BREXOVENT LF AEROSOL PARA INHALACIÓN ORAL 50 mcg/dosis Reg. ISP N°F-7164/20  
BREXOVENT LF AEROSOL PARA INHALACIÓN ORAL 125 mcg/dosis Reg. ISP N°F-7161/20  
BREXOTIDE 50/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN Reg. ISP N°F-11832/22  
BREXOTIDE 125/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN Reg. ISP N°F-11831/22  
BREXOTIDE 250/25 AEROSOL PARA INHALACIÓN Reg. ISP N°F-11833/22  
FESEMA LF AEROSOL PARA INHALACIÓN 100 mcg/dosis Reg. ISP N°F-2714/19

A continuación se explica porque nuestros inhaladores no requieren contener alcohol ni surfactantes, mediante el desarrollo de los productos, que se resume a continuación:

En primer lugar nuestra compañía ha desarrollado un grado de Norfluorano que es compatible para ser utilizado en aerosoles para inhalación. En virtud del Protocolo de Montreal (1987) nuestra compañía presentó ante el CPMP (actual CHMP, The Committee for Medicinal Products for Human Use de la Agencia Europea de Medicamentos, Anexo 3) en 1994 la solicitud de un propelente sin CFC, el HFA-134a (Norfluorano) para su utilización como un propelente alternativo de los inhaladores de dosis medidas para uso primariamente en el manejo del asma y EPOC. Este propelente hidrofluorocarbono sería el reemplazo de los CFCs utilizados en GlaxoSmithKline (Compañía a la que pertenece ETEX Farmacéutica Chile), en un rango de presurización para ser utilizado en inhaladores de dosis medida (Triclorofluorometano,

propelente 11 y Diclorodifluormetano, propelente 12). Las conclusiones de Glaxo Wellcome Inhalation Grade en el sometimiento ante el CPMP para justificar su uso en humanos y que finalmente fueron aceptadas por el CPMP son las siguientes:

- 1) Estudios con HFA-134a en animales han demostrado que no existen efectos farmacológicos relevantes a altas concentraciones cuando se observa narcosis y un efecto de sensibilización cardíaco relativamente débil. El potencial de sensibilización cardíaco es menor al reportado para CFC 11 y CFC 12.
- 2) En estudios realizados en hombres se detectó que la biotransformación de HFA-134a no es significativa. El HFA-134a es eliminado rápidamente en la exhalación después de la administración y no se acumula en el cuerpo humano.
- 3) En estudios para detectar la toxicidad, repetidas dosis con altos niveles de HFA-134a indicaron que los márgenes de seguridad, basados en la exposición, serían del orden de 2880, 3429, 167 y 1380 para ratas, ratones, conejos y perros con respecto a humanos.
- 4) Estudios de HFA-134a no revelaron efectos en el comportamiento reproductivo y en la lactancia de ratas adultas o 2 generaciones sucesivas o en el desarrollo fetal de ratas y conejos.
- 5) No existen razones para considerar al HFA-134a como un potencial mutagénico, clastogénico y carcinogénico de acuerdo a lo señalado por estudios in vitro e in vivo que incluyen la administración prolongada en roedores.

Luego, de haber recibido la aprobación del HFA-134a como propelente, la reformulación de los productos y desarrollo de los productos indicados en la referencia han implicado una serie de desafíos tecnológicos, que hicieron aún más compleja la transición de propelentes CFC a propelentes que contienen HFA-134a:

- 1) HFA-134a posee un poder de solubilidad limitado. Esto ha conducido al estudio de los agentes utilizados con los propelentes 11/12, los que no se disuelven en un grado importante en HFA-134a o no exhiben una actividad surfactante adecuada con HFA-134a.
- 2) HFA-134a es incompatible con sellos de caucho de las válvulas utilizadas anteriormente en los inhaladores con CFC.
- 3) Los principios activos se dispersan a presión en HFA-134a líquido durante el proceso de fabricación, cuando se utiliza un propelente de baja presión de vapor como el CFC 11, en cambio para el HFA-134aa que tiene una presión de vapor similar al CFC12 se hace necesario la utilización de equipos capaces de trabajar con fluidos de alta presión. Cambios que se resolvieron con cambios en la válvula y el proceso de fabricación.
- 4) En el caso de los productos que contienen bajas dosis de Fluticasona propionato, se observó deposición de esta sustancia en las paredes del tubo convencionales de aleación de aluminio. Lo que conduce a una disminución del contenido medio de propionato de Fluticasona por actuación con respecto a lo indicado en el rotulado del producto y en la fase de agotamiento. Este problema se ha resuelto con el recubrimiento de las paredes del tubo con un fluoropolímero que reduce la adición de sustancias.

Dentro de los desafíos tecnológicos detallados anteriormente, el tema de la baja solubilidad del HFA-134a fue de vital importancia para el programa de formulación de todos los productos de la compañía que contienen HFA-134a, por ello en primer lugar se investigó la viabilidad del uso de 3 surfactantes convencionales (ácido oleico, lecitina y sorbitan trioleato) comúnmente utilizados en formulaciones que contienen propelentes 11/12. El pobre poder de solubilidad del HFA-134a permitió observar que estos surfactantes no se disuelven en una alta proporción y a su vez no exhiben una adecuada actividad superficial en HFA-134a. A su vez, se estudió otros tensoactivos que no habían sido incluidos previamente en formulaciones en aerosol para inhalación (como por ejemplo Pluronic, Tweens y Spans), los que demostraron ser insolubles o inefectivos como surfactantes. Por esta razón, la combinación de surfactantes y HFA-134a no progresó.

No obstante lo anterior, también se consideró el uso de etanol como un co-solvente para obtener una formulación en solución, investigación que se realizó para los productos que contienen Fluticasona propionato y Salbutamol sulfato, con las siguientes consideraciones, que obligaron al desestimiento de estas formulaciones:

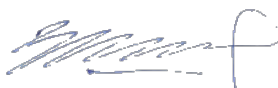
- 1) Debido a la baja solubilidad de la Fluticasona propionato en mezclas de etanol y HFA-134a, se requiere un exceso de etanol de un 16%, necesario para disolver la Fluticasona propionato (para la potencia de 50 mcg/dosis) usando una válvula diseñada para liberar nominalmente 75 mg de la suspensión con p.a./propelente por actuación. Esta gran cantidad de alcohol fue considerada como inaceptable debido al sabor y otras consideraciones de seguridad, las que se recogen también en la Res. 3102/1985 del Instituto de Salud Pública de Chile, que prohíbe el uso del alcohol etílico en la formulación de productos farmacéuticos. Paralelamente, se evaluaron pequeñas cantidades de etanol y otros co-solventes, como una manera de mejorar la solubilidad de los surfactantes convencionales en la suspensión. Sin embargo, la evaluación de estas formulaciones, con etanol y surfactantes, por microscopía electrónica de barrido, mostró un aumento en el tamaño de partículas de Fluticasona propionato micronizadas. Esto resultados evidencian que el contenido de alcohol aumenta el tamaño de partícula, lo que es contrario a una mayor eficacia del producto.
- 2) En un screening previo a la formulación Salbutamol/HFA-134a se pudo observar que formulaciones que contienen co-solventes y surfactantes (formulaciones de un 2 %P/P), aparentemente no ofrecen un mejoramiento en la calidad de la suspensión. Es poco probable que la cantidad de etanol utilizada en estos estudios sea suficiente para solubilizar el surfactante. Además, estudios pre-clínicos de la formulación que contiene Salbutamol/HFA-134a con alcohol y ácido oleico, mostraron irritación en el tracto respiratorio alto en ratas y perros.

Esta última experiencia obligó a nuestra compañía descartar el alcohol de los aerosoles para inhalación oral que contienen HFA-134a y desarrollar formulaciones que contienen los principios activos y HFA-134a como único excipiente, mediante la micronización de las sustancias activas, cambios en el tubo (sello y esmaltado especial para evitar la deposición en

las paredes del tubo y a su vez disminuir el exceso), cambios en la válvula y del proceso de llenado.

Es importante considerar que en la reformulación y en el desarrollo farmacéutico de las formulaciones sin surfactantes ni co-solventes, se realizaron innumerables pruebas tendientes a establecer la eficacia y seguridad de los productos mediante estudios clínicos y la verificación in vitro del comportamiento de la masa de partículas finas de los productos de la referencia mediante la evaluación periódica en el Impactador de Cascada de Andersen.

GlaxoSmithKline, preocupado por los pacientes y especialmente los niños, desarrolló estos productos, asumiendo su elevado costo en innovación (HFA-134a, Fórmulas sin surfactantes ni alcohol, esmaltado del tubo, cambios en el proceso y cambios en sellos y válvulas), por las implicancias que este tipo de productos tienen en la calidad de vida de las personas. Sin otro particular y quedando a su disposición por si requiere información adicional, le saluda atentamente



Electronically  
signed by: Elisa  
Carvajal G.  
Reason: I am  
signing for the  
reasons as stated in  
the document.  
Date: Apr 6, 2022  
16:02 EDT

**Elisa M. Carvajal García**  
**Asesor Técnico**  
**Etex Farmacéutica Ltda.**