



**Programa de las
Naciones Unidas
para el Medio
Ambiente**



Distr.
LIMITADA

UNEP/OzL.Pro/ExCom/37/58
21 de junio de 2002

ESPAÑOL
ORIGINAL: INGLÉS

COMITÉ EJECUTIVO DEL FONDO MULTILATERAL
PARA LA APLICACIÓN DEL
PROTOCOLO DE MONTREAL
Trigésima séptima Reunión
Montreal, 17 al 19 de julio de 2002

**PROYECTO DE DIRECTRICES PARA LOS PROYECTOS DE
INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS**

I. INTRODUCCIÓN

1. En su 12ª Reunión (2000), las Partes en Protocolo de Montreal deliberaron acerca de la cuestión relativa a la transición a inhaladores de dosis medidas sin clorofluorocarbonos (CFC) y decidieron, entre otras cosas, alentar a cada una de las Partes que operan al amparo del Artículo 5 a que: a) formule una estrategia de transición nacional o regional que se base en productos alternativos o sustitutivos económica y técnicamente viables que considere aceptables desde el punto de vista del medio ambiente y la salud, e incluya criterios y medidas eficaces para determinar cuándo se pueden reemplazar los inhaladores de dosis medidas con CFC por productos de alternativa sin CFC, b) presente el texto de dicha estrategia a la Secretaría del Ozono antes del 31 de enero 2005 y c) en lo sucesivo, informe a la Secretaría de Ozono, antes del 31 de enero de cada año, sobre los adelantos realizados en su transición a los inhaladores de dosis medidas sin CFC.

2. En esa misma Reunión, las Partes también pidieron al Comité Ejecutivo que estudie la prestación de asistencia técnica, financiera y de otro tipo a las Partes que operan al amparo del Artículo 5 para facilitar la formulación de estrategias de transición para inhaladores de dosis medidas e invitar al Fondo para el Medio Ambiente Mundial a que estudie la prestación de la misma asistencia a los países con economías en transición que reúnan las condiciones de admisibilidad (Decisión XII/2).

3. Posteriormente, en su 13ª Reunión, las Partes decidieron pedir al Comité Ejecutivo que prepare directrices para la presentación de proyectos sobre inhaladores de dosis medidas que incluyan la preparación de estrategias y proyectos de inversión que posibilitarían la transición a la producción de inhaladores de dosis medidas sin CFC en los países que operan al amparo del Artículo 5, y les posibilite cumplir sus obligaciones en el marco del Protocolo de Montreal (Decisión XIII/9).

4. En respuesta a las Decisiones XII/12 y XIII/9, en su 35ª Reunión, el Comité Ejecutivo decidió pedir a la Secretaría que, en cooperación con los organismos de ejecución, prepare una nota de estudio para ser considerada por el Comité Ejecutivo sobre las cuestiones vinculadas con la preparación de proyectos para el subsector de inhaladores de dosis medidas con CFC, con el fin de aplicar la Decisión XIII/9 de la 13ª Reunión de las Partes (Decisión 35/4 c)). En su 36ª Reunión, el Comité Ejecutivo decidió considerar el proyecto de directrices para proyectos de inhaladores de dosis medidas en su 37ª Reunión (Decisión 36/9).

5. Esta nota de estudio se presenta a la consideración del Comité Ejecutivo en respuesta a las decisiones adoptadas por las Partes y el Comité Ejecutivo antes mencionadas.

Términos de referencia

6. A los fines de la preparación de esta nota de estudio, la Secretaría contrató a un experto internacional que ha trabajado activamente en la investigación farmacéutica y de aerosoles y en la tecnología de inhalación y, desde 1996, es miembro del Comité de Opciones Técnicas sobre Aerosoles del PNUMA. La Secretaría del Fondo preparó el proyecto de Términos de referencia para la formulación de directrices para el desarrollo de proyectos para el subsector de inhaladores

de dosis medidas con CFC, y lo envió a los organismos de ejecución para que formularan sus comentarios.

Estructura de la nota de estudio

7. Esta nota de estudio consta de las siguientes tres secciones:
 - a) Sección I: Introducción;
 - b) Sección II: Descripción general resumida del subsector de inhaladores de dosis medidas;
 - c) Sección III: Proyecto de directrices para la preparación de estrategias de transición y el desarrollo de proyectos de inversión para eliminar los CFC en el subsector de inhaladores de dosis medidas.

II. DESCRIPCIÓN GENERAL RESUMIDA DEL SUBSECTOR DE INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS

A. Antecedentes

8. Un inhalador de dosis medidas es un sistema complejo, diseñado para suministrar una fina nube de medicamento, generalmente de un tamaño de partícula aerodinámica de menos de 5 micrones, para la inhalación directa a las vías respiratorias en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma o neumopatías obstructivas crónicas.

9. Los principales componentes de todos los inhaladores de dosis medidas son:
 - a) El ingrediente activo (la droga), que puede estar disuelto en el propulsor o un codisolvente (ej., etanol) o bien suspendido en el propulsor. Se puede incluir un agente tensioactivo a fin de garantizar una buena suspensión de la droga y ayudar a lubricar la válvula dosificadora;
 - b) El propulsor (un gas licuado), usualmente clorofluorocarbonos (CFC-12 y CFC-11, y algunas veces CFC-114) y, más recientemente HFC-134a y HFC-227ea (en el subsector farmacéutico, el HFC se denomina HFA). Además, se han realizado algunos estudios preliminares acerca del uso de hidrocarburos como propulsores;
 - c) La válvula dosificadora resulta clave para medir y suministrar al paciente una dosis uniforme y exacta y consta de diversos componentes plásticos o metálicos de precisión. La válvula está insertada en un contenedor;
 - d) El contenedor, generalmente hecho de aluminio;
 - e) El accionador/boquilla sostiene el contenedor; a través de la boquilla, el paciente inhala la dosis.

Propulsor

10. El HFC-134a y el HFC-227ea son excipientes farmacéuticos nuevos (ingredientes inactivos) desarrollados para el uso difundido y a largo plazo como reemplazos de los CFC en los inhaladores de dosis medidas. Dado que los propulsores de los inhaladores de dosis medidas constituyen la mayor parte de la fórmula (a menudo, más del 98%) y los pacientes que usan estas drogas son especialmente vulnerables a la irritación de las vías respiratorias o la toxicidad, se debieron realizar exhaustivas investigaciones acerca de estos propulsores. Por lo tanto, ambos HFC se han sometido a las mismas pruebas de toxicidad que cualquier sustancia química nueva utilizada como droga. Ambos cuentan ahora con amplia aprobación como propulsores adecuados para el uso en inhaladores de dosis medidas.

11. Todos los inhaladores de dosis medidas con HFA contienen los mismos componentes físicos que los productos de inhaladores de dosis medidas con CFC (es decir, droga, propulsor, contenedor, válvula dosificadora y accionador). Sin embargo, debido a las muy diferentes propiedades físicas de los propulsores de HFC, se han debido realizar importantes cambios en la tecnología utilizada para estos componentes.

Inhaladores de polvo seco

12. Las alternativas “no en especie” sin CFC están ahora disponibles en un nivel más generalizado. El primer inhalador de polvo seco se presentó en 1968. Hasta fines de la década de 1980, todos los inhaladores de polvo seco consistían en dosis únicas premedidas, almacenadas en cápsulas de gelatina (productos de dosis únicas). Éstas aún se utilizan hoy en día. Se han diseñado satisfactoriamente inhaladores de polvo seco para la mayoría de las drogas para el asma, y se dispone de ellos en un nivel generalizado en países que no operan al amparo del Artículo 5 y en algunos países que operan al amparo del Artículo 5.

13. Si bien algunos pacientes prefieren los inhaladores de polvo seco debido a su facilidad de uso, éstos no representan una alternativa terapéutica satisfactoria a los inhaladores de dosis medidas presurizados para todos los pacientes o para todas las drogas. Las fórmulas de los inhaladores de polvo seco contienen únicamente la droga activa o bien contiene un polvo portador (ej. lactosa) mezclado con la droga. Las partículas de la droga deben ser de un diámetro aerodinámico suficientemente pequeño a fin de que lleguen a las vías respiratorias y se depositen en las mismas. Los pacientes con una capacidad respiratoria adecuada pueden inhalar el polvo seco micronizado de los inhaladores de polvo seco, y lograr que se deposite en las vías respiratorias eficazmente, ya que pueden extraer aire suficiente a través del dispositivo. Sin embargo, los niños pequeños, algunos pacientes con asma grave o los pacientes geriátricos que sufren de neumopatías obstructivas crónicas no siempre pueden lograr el flujo inspiratorio adecuado para garantizar un suministro óptimo del medicamento con los inhaladores de polvo seco.

14. Existen dos tipos de inhaladores de polvo seco:

- a) Los inhaladores de polvo de dosis única son dispositivos en los que se coloca una cápsula que contiene el polvo en un soporte. La cápsula se abre dentro del dispositivo y se inhala el polvo. La cápsula se debe desechar después del uso y se

debe insertar una nueva cápsula para la dosis siguiente. En el transcurso de los últimos años, se han presentado diversos inhaladores de polvo seco de dosis única, incluso en algunos países que operan al amparo del Artículo 5, en los que estos dispositivos pueden resultar prácticos, ya que brindan la oportunidad de comprar una pequeña cantidad de dosis a un costo asequible;

- b) Los inhaladores de polvo de dosis múltiples pueden suministrar muchas dosis sin necesidad de recargar el dispositivo después de cada inhalación. Generalmente, tienen la droga en un blíster (como dosis única) o contienen droga que se mide en un depósito de droga. Los productos actuales varían entre cuatro y doscientas dosis. El uso de los inhaladores de polvo seco de dosis múltiples cuenta con cada vez más difusión y es probable que éste se incremente con la disponibilidad generalizada de una variedad de drogas en dispositivos de dosis múltiples.

Disponibilidad de los inhaladores de dosis medidas sin CFC

15. En 1994, se presentó en el Reino Unido el primer inhalador de dosis medidas para el salbutamol, agonista b_2 de acción rápida, ampliamente prescrito en recetas. Actualmente, se ha aprobado y se comercializa al menos un inhalador de dosis medidas con HFA en más de 60 países, entre los que se incluyen 30 países que operan al amparo del Artículo 5.

16. El Comité de Opciones Técnicas sobre Aerosoles calculó que, en 2001, se produjeron más de 100 millones de inhaladores de dosis medidas con HFA en todo el mundo, lo que representa alrededor del 25% de la producción mundial de inhaladores de dosis medidas y más de 70 millones de inhaladores de polvo seco de dosis múltiples. Estos productos de alternativa se usan hoy en día en diversos países de todo el mundo (Informe de 2002 del GETE). Otro agonista b_2 (fenoterol, Boehringer-Ingelheim) también está disponible en diversos países europeos. En Alemania, ya no hay inhaladores de dosis medidas con CFC que contengan salbutamol.

17. Además de los inhaladores de dosis medidas con HFA con agonistas b_2 , existe una cantidad cada vez mayor de medicamentos controladores disponibles en inhaladores de dosis medidas con HFA. Entre éstos, se incluyen (beclometasona, fluticasona, cromoglicato disódico y nedocromil sódico). Se anticipa que se presentarán otros productos en los años venideros; sin embargo, cabe señalar que algunos productos no se podrán reformular o no se reformularán con HFC como inhaladores de dosis medidas y, por lo tanto, se están desarrollando alternativas (tales como inhaladores de polvo seco).

18. Diversas compañías proveen inhaladores de dosis medidas con HFA e inhaladores de polvo seco (3M Pharmaceuticals, EE.UU.; GlaxoSmithKline, Reino Unido; Boehringer Ingelheim, Alemania; Aventis, Francia; Cipla, India; Asta-Medica, Alemania; Ivax-Norton Healthcare, EE.UU./Reino Unido; Chiesi, Italia; AstraZeneca, Reino Unido; y Norvartis, Suiza). Todas estas compañías han desarrollado una nueva tecnología para inhaladores de dosis medidas con HFA o bien ofrecen un inhalador de polvo seco con una droga o más. Muchos de estos productos están sujetos a derechos de propiedad intelectual que cubren ya sea la molécula de la droga, el método de formulación, el dispositivo (en el caso de los inhaladores de polvo seco) o el proceso de carga.

19. La Tabla 1 siguiente presenta un resumen de las formulaciones disponibles para las drogas inhaladas salbutamol, beclometasona y budesonida, ampliamente utilizadas en recetas, que representan más de 60% de todos los inhaladores de dosis medidas utilizados en todo el mundo. Las restantes formulaciones constan de drogas farmacológicas más recientes o menos prescritas en recetas, tales como bromuro de ipratropio, salmeterol, fluticasona, formoterol y budesonida, en forma exclusiva o en combinaciones.

Tabla 1

Presentaciones disponibles de salbutamol, beclometasona y budesonida

Compuesto de droga	Formulación	Compañía
Salbutamol	Etanol/Agente tensioactivo/134a	3M Pharmaceuticals
		Ivax-Norton Healthcare
	134a únicamente	GlaxoSmithKline
		Cipla
Beclometasona	Agente tensioactivo/A31*	SprayTechnica
		3M Pharmaceuticals
	Etanol/134a/Glicerol	Ivax-Norton Healthcare
		Chiesi
Budesonida	Etanol/134a/Glicerol*	Chiesi
		134a únicamente

*sólo formulación experimental

Uso de inhaladores de dosis medidas en los países que operan al amparo del Artículo 5

20. Conforme a la información más reciente disponible, se calcula que las unidades de inhaladores de dosis medidas con CFC utilizadas en los países que operan al amparo del Artículo 5 ascendieron a entre 45 y 60 millones en 2001 (Tabla 2). Esto equivale al uso de entre 1.100 y 1.500 toneladas métricas de CFC por año. Se calcula que una amplia mayoría de este uso está destinado a los inhaladores de dosis medidas con CFC que contienen ya sea salbutamol o beclometasona (como era anteriormente el caso en los países que no operan al amparo del Artículo 5).

Tabla 2**Cálculo de unidades de inhaladores de dosis medidas utilizadas en 2001 en algunos países que operan al amparo del Artículo 5 seleccionados**

País	Total inhaladores de dosis medidas (millones)	Inhaladores de dosis medidas con HFA (millones)	% de producción de compañías multinacionales
Argentina	3,34	0	87
Brasil	6,13	0	99
China	12,89	0	12
Cuba	(*)	(*)	(*)
Filipinas	1,2	0,680	94
India	9,47	0,720	21
Malasia	(*)	(*)	(*)
México	1,88	0	98
Pakistán	1,98	0	85
Sudáfrica	1,95	0,025	53
Tailandia	(*)	(*)	(*)
Turquía	2,47	0	95
Uruguay	1,27	0,047	(*)

*No se dispone actualmente de datos

B. Estrategias de transición

21. Durante los últimos 5 años, varios países que no operan al amparo del Artículo 5 han formulado y publicado diversas estrategias de transición a los inhaladores de dosis medidas sin CFC según las circunstancias de su mercado y la forma en que se trata el asma o la neumopatía obstructiva crónica. Las estrategias iniciales basadas sobre un enfoque terapéutico para la eliminación de los inhaladores de dosis medidas con CFC han dado lugar a la eliminación de sustancias de drogas individuales (en el sitio web del GETE, en www.teap.org, se presenta una lista de las estrategias disponibles).

22. Las estrategias de transición se clasifican, generalmente, en tres categorías principales:

- a) Molécula por molécula (marca por marca); se trata del reemplazo de una marca conocida (ej. Ventolin y un producto con HFA);
- b) Objetivos y calendarios; los países han seleccionado una reducción del volumen de CFC para una fecha determinada (ej., Australia) y
- c) Categoría terapéutica, en la que se determina cuántos productos alternativos sin CFC deben estar disponibles en una clase terapéutica (ej. agonistas b2) antes de que todos los productos de dicha clase que usan CFC se prohíban en el mercado (ej., Unión Europea).

23. El período de transición de los inhaladores de dosis medidas con CFC a los productos sin CFC varía de país en país, según consideraciones de precio, diferencias en la práctica médica y las preferencias de los pacientes. Las tendencias de la reducción del uso de los inhaladores de dosis medidas con CFC han sido reflejadas por el aumento de los inhaladores de dosis medidas con HFA y, en algunos países, por la introducción de los inhaladores de polvo seco. Sin embargo, la presentación de un inhalador de dosis medidas con HFA no necesariamente conduce a una transición satisfactoria. La experiencia de los países que no operan al amparo del Artículo 5 indica que la transición puede lograrse sólo por medio de la eliminación gradual del producto con CFC correspondiente una vez que el producto de alternativa está ampliamente disponible.

24. Dado que el precio de los inhaladores de dosis medidas es un factor importante en el uso de la terapia de inhalación, el precio de las sustancias alternativas al CFC constituirá una importante barrera para la transición, a menos que su precio no sea más costoso que el de productos con CFC comparables. En general, los precios de los inhaladores de polvo seco y los inhaladores de dosis medidas de marca de la misma droga resultan similares si se comparan sobre la base del costo por dosis. Sin embargo, en algunos países existe una marcada diferencia de precio entre los inhaladores de polvo seco y los inhaladores de dosis medidas genéricos de la misma droga. Dado que los Gobiernos favorecerán los medicamentos de precio más bajo, los países deberán buscar los medios para lograr que las autoridades acepten los productos de alternativa sin CFC. En algunos casos, esto podría significar un pedido para volver a los medicamentos orales de menor precio para el tratamiento del asma y la neumopatía obstructiva crónica. Éstas se consideran peligrosas y no justificadas desde el punto de vista médico.

25. A pesar de las amplias iniciativas de instrucción en los países que no operan al amparo del Artículo 5, la transición a los inhaladores de dosis medidas sin CFC no parece tener una alta prioridad entre los prestadores de atención, quienes generalmente constituyen el punto de contacto con los pacientes que utilizan estos medicamentos. Por lo tanto, los esfuerzos de instrucción y mercadeo de las compañías farmacéuticas han sido la fuerza impulsora en el aumento de los productos de alternativa sin CFC y éste será probablemente también el caso en muchos países que operan al amparo del Artículo 5.

26. La gestión más eficaz de la transición a los inhaladores de dosis medidas sin CFC se ha producido mediante la cooperación de la industria y el gobierno en los esfuerzos para alcanzar una meta común, con fechas objetivo para el cese de la venta de determinados productos de inhaladores de dosis medidas con CFC (proceso que parece haberse logrado satisfactoriamente en Australia y Canadá).

Transiciones de los inhaladores de dosis medidas en países que operan al amparo del Artículo 5

27. Pareciera ser que la transición a productos de alternativa sin CFC en muchos países que operan al amparo del Artículo 5 se producirá gradualmente como parte de su eliminación general de los usos de CFC. En muchos casos, las autoridades gubernamentales (los Ministerios de Salud y Medio ambiente en forma conjunta) deberían alentar a las compañías farmacéuticas de los países que no operan al amparo del Artículo 5 que cambien sus operaciones con inhaladores de dosis medidas con CFC tan pronto como resulte posible en la práctica, según las necesidades de los pacientes y junto con los esfuerzos de instrucción apropiados.

28. Dado que en muchos países que operan al amparo del Artículo 5 el suministro de inhaladores de dosis medidas se realiza por medio de importaciones, los enfoques de transición nacional serán pasivos. Las compañías farmacéuticas internacionales cambiarán sus productos con CFC por medio de la presentación de inhaladores de dosis medidas con HFA, evaluando rápidamente su aceptación en el mercado, y luego cesarán el suministro del producto con CFC correspondiente. Ante la falta de leyes impulsadas por el Gobierno, éste resulta un enfoque eficaz para lograr la transición a inhaladores de dosis medidas sin CFC. Esta transición se verá impulsada por el deseo de las compañías farmacéuticas de presentar productos en el nivel mundial una vez que éstos hayan sido desarrollados.

29. A fin de determinar la necesidad de asistencia técnica, los países que operan al amparo del Artículo 5 deberían preparar una evaluación realista de su mercado actual de inhaladores: quién fabrica estos productos y dónde se producen. Se deberían recopilar datos sobre el ingrediente activo del producto, la compañía comercializadora, la propiedad local, el país donde se producen los inhaladores de dosis medidas y cálculos estimativos de las unidades de inhaladores de dosis medidas utilizadas por año.

30. Aquellos países que operan al amparo del Artículo 5 en los que se fabrican inhaladores de dosis medidas con CFC en compañías locales, probablemente requerirán apoyo y guía en el proceso de transición. No sólo requerirán asistencia con el desarrollo de formulaciones de alternativa, sino que también pueden necesitar ayuda para modificar su planta productora y desarrollar políticas de transición eficaces. El nivel de asistencia variará, según si la fabricación local se realiza en forma independiente o no, o por medio de un contrato de licencia con una compañía de un país que no opera al amparo del Artículo 5 que ya ha desarrollado un producto. Tal como ha sido el caso en los países que no operan al amparo del Artículo 5, también puede ser necesaria una evaluación acerca de si la reformulación de una droga específica es viable desde el punto de vista técnico. Esto requerirá la opinión de expertos farmacéuticos y técnicos apropiados a fin de garantizar el uso óptimo de la financiación para el desarrollo.

31. Si bien las expectativas para el diseño de los ensayos clínicos puede variar según las autoridades de reglamentación, ha existido la necesidad de establecer completamente las características del producto reformulado, tanto desde la perspectiva de la eficacia clínica como de la seguridad. Los requisitos específicos de estudios reglamentarios serán diferentes en cada país y algunos países pueden confiar en las aprobaciones de autoridades “competentes” existentes para obtener la autorización para la comercialización (ej. una licencia de producto otorgada en el Reino Unido puede permitir que un producto se venda en algunos países sin pruebas locales con un “certificado de venta libre” o un Certificado de Producto Farmacéutico).

32. Sobre la base de la comprensión de la variedad de inhaladores disponibles en un país, estos datos se pueden utilizar luego para establecer cuál sería la estrategia de transición más eficaz para dicho país. Se anticipa que en muchos casos habrá una cantidad limitada de productos inhalados, y que los productos con salbutamol y beclometasona constituirán la mayoría. Los objetivos con un calendario para la eliminación de estos productos, acorde con los calendarios reglamentarios locales para la autorización de los productos, parecería ser el enfoque más eficaz.

C. Propuestas de proyectos de inversión

33. Considerando que hay actualmente diversas compañías de países que no operan al amparo del Artículo 5 que han desarrollado inhaladores de dosis medidas con HFA de salbutamol y beclometasona adecuados, parece plausible que una empresa de un país que opera al amparo del Artículo 5 pudiera solicitar, a través de los organismos de su gobierno, la oportunidad de obtener acceso a la tecnología para desarrollar y producir estos productos.

34. El primer paso para el desarrollo de dichas propuestas sería determinar las estadísticas del mercado de inhaladores y evaluar dónde existen necesidades más pronunciadas. Tal como antes se señaló, en muchos países que operan al amparo del Artículo 5 no resultará necesario desarrollar proyectos de inversión, ya que las compañías de países que no operan al amparo del Artículo 5 realizarían la transición. En aquellos países del Artículo 5 que producen inhaladores de dosis medidas, las propuestas de proyectos para realizar la conversión a los inhaladores de dosis medidas sin CFC deberían describir claramente:

- a) El producto (molécula de droga) que se reformula;
- b) La tecnología de reemplazo disponible para la molécula de droga específica que se reformulará (cómo y con qué método se realizará la reformulación);
- c) Datos disponibles que demuestren la comparación con el producto con CFC, incluida la estabilidad (ej. suministro de dosis, comparaciones de tamaño de partículas—choque en cascada o aparato de medición de polvo (“*impinger*”) doble);
- d) Medidas reglamentarias y de políticas necesarias para la autorización de la comercialización, incluidos los requisitos de pruebas clínicas adicionales;
- e) También se deberán proporcionar una descripción del nivel básico de los equipos (incluida la capacidad de producción instalada y la producción actual) y el consumo anual de CFC;
- f) Calendario de fechas para el desarrollo del producto reformulado;
- g) Cómo se ajusta la eliminación de CFC en el subsector de inhaladores de dosis medidas en el plan general de eliminación gradual de CFC propuesto por el Gobierno.

Categorías de costos adicionales

35. La producción convencional de un inhalador con HFC conlleva pasos similares a aquellos para los inhaladores de dosis medidas con CFC correspondiente. Básicamente, existen dos maneras de fabricar los inhaladores de dosis medidas.

- a) Llenado a presión, en el que el gas o el gas y la droga se inyectan a presión a través de la válvula dosificadora;

- b) Llenado en frío, en el que la formulación se enfría a una temperatura baja (-40 °C), se carga como líquido y luego se inserta el resultado en el contenedor.

Inversión de capital

36. Los costos adicionales de la conversión varían según el nivel básico del equipo existente, el método de fabricación y el volumen de producción. Por ejemplo, el costo de una línea de llenado de alta velocidad nueva (es decir, 12 millones de recipientes por año) varía entre \$EUA 2 y 3 millones, mientras que el costo de líneas de menor velocidad (es decir, 6 millones de contenedores por año) varía entre \$EUA 1,2 y 1,5 millones.

37. En muchos casos, si el volumen de producción es bajo (es decir, 1,0 millón de unidades o menos) puede ser posible readaptar las líneas de producción para utilizar HFC. Los costos se calculan entre \$EUA 200.000 y \$EUA 400.000, según la configuración de la línea y el producto a cargar. En estos casos, existirá la necesidad de evaluar el equipo básico, el tipo de productos que se cargarán y el volumen de producción anual a fin de establecer qué partes de la línea o las líneas se pueden retroadaptar. La deliberaciones directas con los proveedores de equipos de llenado de inhaladores de dosis medidas podría facilitar las comparaciones de costos de fabricación de producto.

38. Para los inhaladores de polvo seco, el producto de reemplazo más probable (ej., para un inhalador de dosis medidas con CFC de salbutamol) sería un dispositivo de depósito de polvo (ej., ClickHaler, Innovata Biomed, Reino Unido). Este dispositivo también tiene un contador (que informa al paciente cuántas dosis restan), por lo que las comparaciones directas no son verdaderamente representativas. Sin embargo, para los volúmenes de producción de entre 5 y 10 millones por año, la inversión de capital típica es de entre \$EUA 2,8 y 4,0 millones. La inversión para los inhaladores de polvo seco de dosis medidas individuales múltiples sería incluso más alta (se calcula entre \$EUA 8 y 10 millones); sin embargo, no representan una alternativa viable como opción de reemplazo estricta.

Costos de explotación

39. Los costos acumulables de producción de los inhaladores de dosis medidas con HFA dependerán, probablemente, del volumen. Después de la familiarización inicial con el funcionamiento de las líneas (puesta en marcha, ensayos y capacitación), los principios básicos de operación de las tecnologías de los inhaladores de dosis medidas con CFC y HFA son similares y, por lo tanto, los costos acumulables serán similares.

40. Por lo tanto si se supone un volumen de producción de UN millón de UNIDADES por año como mínimo, y que los precios de los CFC y el HFA resultan medianamente comparables, es probable que los costos de la mayor parte de los componentes de los inhaladores de dosis medidas resulte muy similar, a excepción de las válvulas, como se muestra en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3**Cálculo estimativo de los costos de explotación de inhaladores de dosis medidas basados en CFC y HFC**

Descripción	Inhaladores de dosis medidas con CFC (\$EUA/100)	Inhaladores de dosis medidas con HFA (\$EUA/100)	Diferencia (\$EUA/100)
Ingrediente activo (ej. salbutamol)	4	4	0
Contenedor	6	6	0
Válvula	40-45	60-70	20-25
Propulsor: CFC	5		2
HFA		7	
Excipientes	2-3	0-3	-2-0
Activador	10	10	0

41. La principal diferencia se encuentra en los costos de la válvula (tanto como \$EUA 0,25 por bote, suponiendo que todas las necesidades de prueba son similares). Estos costos dependen de las especificaciones del producto de inhalador de dosis medidas y el proceso de llenado (ej. llenado en frío o a presión, compatible con etanol, etc.). Sin embargo, a medida que disminuyan los volúmenes de inhaladores de dosis medidas con CFC, es probable que los costos de las válvulas para CFC aumenten y, por lo tanto, reduzcan aún menos las diferencias. Por el contrario, a medida que aumenten los volúmenes de inhaladores de dosis medidas con HFA, disminuirán los costos de las válvulas. Los costos de los contenedores pueden variar según si éstos requieren revestimiento o no.

42. De todos modos, inicialmente el aumento neto de los costos de explotación anuales de una producción de un millón de contenedores será de alrededor de \$EUA 250.000.

D. Acceso a la tecnología de inhaladores de dosis medidas con HFA y de polvo seco

43. Además de la inversión de capital (ya sea para la creación de una nueva línea de llenado o para retroadaptación de una línea existente) y los costos de explotación (principalmente, costo de las válvulas de reemplazo) se pueden requerir costos relacionados con el desarrollo del producto y estudios de estabilidad y clínicos (de hasta dos años) para obtener el registro. Estos costos podrían ser del orden de entre \$EUA 1 y 3 millones.

44. Una alternativa para los países que operan al amparo del Artículo 5 podrían ser arreglos para una licencia de compañías farmacéuticas que ya han desarrollado los productos y pueden lograr eficiencias en cuanto al suministro de componentes y, por lo tanto, reducir los costos de producción. Por lo tanto, pueden contar con capacidad para obtener acceso en forma más rápida y menos costosa por medio del pago de una regalía.

45. Para la tecnología de HFC, se han realizado arreglos de licencias cruzadas entre grandes compañías farmacéuticas (ej., 3M Pharmaceuticals e Ivax/Norton Healthcare celebraron recientemente un acuerdo para su tecnología de beclometasona, aunque las condiciones no se ha divulgado). Se puede anticipar que se realizarían pequeños pagos de regalías (generalmente, pagos iniciales a la firma del acuerdo (\$EUA 2-4 millones) o pagos de unos pocos centavos por contenedor) en aquellos casos en los que la tecnología está cubierta por patentes.

46. En aquellos países en los que no existe cobertura de patentes o en los que las patentes no se pueden aplicar, es posible que se otorgue el acceso a la tecnología a cambio de una mayor presencia en el mercado (ej. estableciendo una empresa conjunta en el país), lo que proporcionaría a la compañía farmacéutica incentivos suficientes para que dichos arreglos le resulten atractivos.

47. Las deliberaciones específicas acerca de cómo se podría transferir la tecnología deberán realizarse directamente entre el organismo gubernamental del país que opera al amparo del Artículo 5 y las compañías farmacéuticas.

48. La magnitud de los pagos por este tipo de tecnología es generalmente del orden de un escaso porcentaje de las ventas o bien podría tratarse de una participación en las ganancias por las ventas de un producto ya desarrollado.

III. DIRECTRICES PARA LA PREPARACIÓN DE ESTRATEGIAS DE TRANSICIÓN Y EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVERSIÓN PARA ELIMINAR LOS CFC EN EL SUBSECTOR DE INHALADORES DE DOSIS MEDIDAS.

1. El objetivo de estas directrices es prestar asistencia a los organismos de ejecución y bilaterales en la preparación de proyectos de inversión destinados al reemplazo de los CFC utilizados en aplicaciones de inhaladores de dosis medidas.

Estrategias de transición

2. En el desarrollo de las estrategias de transición (plan de acción), los países que operan al amparo del Artículo 5 se pueden clasificar básicamente según la cantidad de unidades de inhaladores de dosis medidas utilizadas por año en el país y si éstos se producen en forma local o se importan. La siguiente resultará útil como clasificación general a los fines de la definición del apoyo de financiación del Fondo Multilateral para las estrategias de transición:

- a) Pequeños consumidores de inhaladores de dosis medidas, con un uso anual de menos de un millón de inhaladores de dosis medidas (equivalentes a menos de 25 toneladas de SAO por año), cuyo suministro depende totalmente de las importaciones, que necesitarán una asistencia mínima. La experiencia en los países desarrollados, en los que la oferta de inhaladores de dosis medidas con CFC proviene fundamentalmente de compañías multinacionales, es que los productos de alternativa sin CFC se pueden incluir rápidamente en el marco

reglamentario del país y se pueden eliminar los inhaladores de dosis medidas con CFC;

- b) Grandes consumidores de inhaladores de dosis medidas, con un uso anual de más de un millón de inhaladores, cuyo suministro proviene totalmente de importaciones. Necesitarán más asistencia para desarrollar la comprensión de la línea de productos actualmente disponible en su país, redactar un plan de acción para la transición y comunicar el mismo a los médicos y pacientes de asma/neumopatía obstructiva crónica, y
- c) Países productores de inhaladores de dosis medidas, en los que la producción puede provenir de empresas de propiedad nacional, empresas conjuntas entre compañías de países que operan al amparo del Artículo 5 y compañías de países que no operan al amparo del Artículo 5, compañías de propiedad parcial (parcialmente de propiedad de una compañía de un país que no opera al amparo del Artículo 5) y/o una empresa de un país que opera al amparo del Artículo 5. Aquí es donde se concentrará la mayor parte del apoyo financiero, que podría cubrir tanto el desarrollo como la divulgación de planes de acción para la transición, así como el acceso a productos de alternativa sin CFC.

Requisitos de información

3. Se debe recopilar información básica sobre el sector de inhaladores de dosis medidas con CFC del país; estos constituirá un requisito previo al desarrollo de una estrategia de transición.

4. Para el desarrollo de una estrategia de transición en cualquier país que opera al amparo del Artículo 5, la información debería incluir:

- a) El volumen de inhaladores de dosis medidas con CFC utilizados, el tipo de molécula y la clase terapéutica y la disponibilidad de productos de alternativa sin CFC (incluidos los inhaladores de polvo seco);
- b) Una lista de las compañías que fabrican y/o comercializan, la proporción de propiedad local y los volúmenes de producción/comercialización (unidades por año), y
- c) Una descripción de las leyes/reglamentos vigentes relativos a los requisitos de pruebas y aprobación de nuevas drogas, específicamente, nuevos inhaladores de dosis medidas o inhaladores de polvo seco.

5. Para los países de mayor uso de inhaladores de dosis medidas (más de un millón de inhaladores de dosis medidas por año), además de la información requerida para todos los países, se deberá proporcionar también lo siguiente:

- a) Una descripción de la disponibilidad anticipada de inhaladores de dosis medidas sin CFC y la viabilidad del reemplazo de los inhaladores de dosis medidas por otros productos de alternativa (ej., inhaladores de polvo seco);

- b) Un resumen de la fuente más probable de productos de alternativa (ej. desarrollo local, licencia de tecnología, creación de empresas conjuntas);
- c) El calendario de fechas propuesto para la presentación de los inhaladores de dosis medidas sin CFC y la duración propuesta del período de transición en el que habrá inhaladores de dosis medidas con CFC y sin CFC en forma simultánea en el mercado;
- d) Una descripción de los programas previstos de sensibilización destinados a los profesionales de la atención sanitaria y pacientes para explicar la necesidad de hacer cambios en sus inhaladores, y
- e) Una descripción de los requisitos de supervisión propuestos durante el período de transición y qué medidas correctivas se adoptarán si no se cumple con los objetivos iniciales de reducción de los volúmenes de CFC.

6. Para los países productores de inhaladores de dosis medidas se requerirá, además de la información solicitada a los principales países usuarios de inhaladores de dosis medidas, información del equipo básico de las instalaciones de producción existentes de inhaladores de dosis medidas con CFC. Esta información debe incluir:

- a) Una breve descripción del proceso de producción, por tipo de droga, incluida la capacidad instalada y la capacidad actual;
- b) Una lista de todos los inhaladores de dosis medidas con CFC producidos por ingrediente activo, volúmenes anuales de CFC, válvulas y contenedores utilizados en los 3 años anteriores;
- c) Una descripción del tipo de equipos utilizados en cada línea de producción y la cantidad de líneas de las instalaciones;
- d) Una descripción de los acuerdos de licencia o los acuerdos de transferencia de tecnología vigentes para el producto de inhaladores de dosis medidas con CFC; y
- e) Una declaración del alcance de la propiedad local.

7. El proceso debe ser consultivo y debe incluir a los principales interesados del subsector de inhaladores de dosis medidas. Probablemente, debería incluir a los Ministerios de Salud y Medio Ambiente, así como a la Aduana, asociaciones de patentes y otros ONG interesados.

8. El costo del desarrollo de las estrategias de transición varía entre \$EUA 30.000 para los pequeños consumidores de inhaladores de dosis medidas hasta \$EUA 50.000 para los grandes consumidores de inhaladores de dosis medidas, incluidos los productores.

Directrices para los proyectos de inversión

9. Aquellos países que usen inhaladores de dosis medidas con CFC fabricados por empresas locales requerirán asistencia para el desarrollo de formulaciones de alternativa, modificaciones de la línea de fabricación y cumplimiento de todas las obligaciones reglamentarias para la licencia del producto. Esta asistencia variará, según si la fabricación local se realiza en forma independiente o mediante un acuerdo de licencia.

10. Las propuestas de proyectos se deben redactar en consonancia con las reglas y políticas pertinentes del Fondo Multilateral, según las decisiones del Comité Ejecutivo.

Descripción del equipo básico

11. A fin de asegurar un uso eficaz de la financiación disponible, se requerirá información exhaustiva sobre los equipos básicos de las instalaciones de producción de inhaladores de dosis medidas con CFC existentes. Esta información debe incluir:

- a) Una descripción del proceso de producción, por tipo de droga, incluida la capacidad instalada y la capacidad actual, así como los volúmenes anuales de CFC, válvulas y contenedores utilizados en los 3 años anteriores;
- b) Una lista de todos los inhaladores de dosis medidas con CFC producidos, por ingrediente activo;
- c) Una descripción del tipo de equipos utilizados en cada línea de producción y la cantidad de líneas de las instalaciones;
- d) Una descripción de los acuerdos de licencia o los acuerdos de transferencia de tecnología vigentes para el producto de inhaladores de dosis medidas con CFC; y
- e) Una declaración del alcance de la propiedad local.

12. Como principio general, todos los proyectos para la fabricación de un producto de alternativa nuevo sin CFC se relacionarán exclusivamente con dicho producto. No cubrirán la retroadaptación para nuevos suministros de válvulas o contenedores, en el caso de que fuera necesaria.

Retroadaptación

13. Puede resultar posible convertir los equipos existentes para la fabricación de productos sin CFC. Esto dependerá del tipo de equipo que se utiliza actualmente y el producto sin CFC que se prevea producir. Generalmente, los equipos de llenado giratorios existentes (de gran volumen) no se pueden actualizar eficazmente y deberán ser reemplazados.

14. La retroadaptación puede resultar una alternativa posible y, generalmente, costaría entre \$EUA 200.000 y 400.000, según la línea de producción y su capacidad. Todo pedido de financiación debe describir los pasos necesarios para retroadaptar la línea y debe incluir:

- a) Un análisis de viabilidad técnica y económica detallado para la retroadaptación de la línea de producción existente;
- b) Una descripción del producto o los productos y los volúmenes que se prevé producir con el equipo modificado, incluidos los detalles de la formulación si resulta viable, el recipiente y las válvulas;
- c) Una descripción de las principales partes de los equipos que se pueden retroadaptar y quién realiza la retroadaptación;
- d) El calendario de fechas propuesto para la conversión al proceso de fabricación de inhaladores de dosis medidas sin CFC;
- e) Una reseña de las pruebas y ensayos y el calendario de fechas necesarios para obtener el registro de un nuevo producto farmacéutico de inhaladores de dosis medidas y
- f) Un cálculo estimativo de los costos de explotación acumulables de la nueva instalación de producción en comparación con la producción actual.

Nueva línea de producción

15. Puede ser necesario instalar una nueva línea de producción para inhaladores de dosis medidas con HFA. En ese caso, se requeriría un análisis similar al antes mencionado. La instalación de una línea nueva puede costar entre \$EUA 1 millón y 4 millones y, por lo tanto, requerirá una sólida justificación. La solicitud de proyecto deberá incluir:

- a) Un análisis de viabilidad técnica y económica detallado para la instalación de una nueva línea de llenado para el producto de alternativa (ya sean inhaladores de dosis medidas con HFA o inhaladores de polvo seco);
- b) Una descripción del producto o los productos y los volúmenes que se prevé producir con el equipo modificado, incluidos los detalles de la formulación, si resulta viable;
- c) Una descripción de las principales partes de equipos esenciales para la instalación y la fabricación del producto de alternativa;
- d) Una propuesta de calendario de fechas para la conversión al producto de alternativa;
- e) Una reseña de las pruebas y ensayos y el calendario de fechas necesarios para obtener el registro de un nuevo producto farmacéutico y nuevas instalaciones;

- f) Un análisis de costos de explotación comparativo entre los inhaladores de dosis medidas con CFC y el producto de alternativa.

Transferencia de tecnología

16. La fuente final para un producto de alternativa podría ser una empresa de un país que opera al amparo del Artículo 5 (o el país) que celebre con las compañías farmacéuticas pertinentes (incluso aquellas de propiedad de algunos países que operan al amparo del Artículo 5) un acuerdo en virtud del cual se obtendría acceso a productos que ya se han desarrollado y producido en países que no operan al amparo del Artículo 5. Los posibles arreglos para el acceso a estos productos podrían incluir:

- a) Suministro del producto terminado;
- b) Transferencia de la tecnología a una empresa de un país que opera al amparo del Artículo 5 para la producción local;
- c) Una empresa conjunta creada para producir los productos de alternativa en forma local.

17. El costo del acceso a la tecnología dependerá de si hay patentes vigentes que cubren el producto en consideración y si éstas se aplican en el país que opera al amparo del Artículo 5.

18. Se han celebrado acuerdos de licencias cruzadas para este campo tecnológico que dependen de los productos y los países en cuestión. Los pagos incluirán generalmente un pago inicial a la firma del acuerdo y luego aranceles por licencia (generalmente, un bajo porcentaje de las ventas o regalías por contenedor) cuando correspondan.

19. Se alientan las deliberaciones con las compañías farmacéuticas internacionales (incluso aquellas de propiedad de algunos países que operan al amparo del Artículo 5) a fin de establecer si existe la voluntad de parte de determinadas compañías de prestar asistencia para aumentar la disponibilidad de sus productos. Éstas se podrían aplicar para establecer propuestas de proyectos, pero requerirán una sólida justificación económica. Pueden ofrecer una alternativa económica más eficiente que la retroadaptación de los equipos existentes o la creación de nuevas líneas de producción.
