

TRABAJO ORIGINAL

Bioequivalencia de una formulación nacional de Ambroxol

IVÁN SAAVEDRA S.*, LEONARDO GAETE G.*, MITZY CARRILLO C.***, MARIO ORTIZ O.***, LUIS ÁVILA C.***, SANTIAGO LEYTON M.*, LILA ROJAS G.***, NICOLÁS GALLARDO M.***, FERNANDO MUÑOZ B.*** y ADIELA SALDAÑA V.***

BIOAVAILABILITY COMPARISON BETWEEN A CHILEAN GENERIC PREPARATION OF AMBROXOL AND THE ORIGINAL PRODUCT

Objectives: To assess the relative bioavailability of two oral formulations of ambroxol commercialized in Chile, a generic syrup and the original product, Mucosolvan^R from Boehringer Ingelheim. **Methods:** A randomized, cross-over and double blind study was performed in twelve healthy volunteers who received a single oral dose of either Mucosolvan (90 mg) or the generic formulation with at least a 14 day washout period between each single dose. Multiple blood samples were collected after each dose, the plasma ambroxol concentrations were determined by a validated High Performance Liquid Chromatography assay. **Results:** The 95% confidence intervals for all parameters were within the accepted range of 80-125% for bioequivalence, suggested by the US FDA. Non statistically significant differences were found in the mean parameters of bioequivalence: mean peak concentration (C_{max}), area under the curve calculated from time zero to a determined time (AUC_{0-t}), and area under the curve calculated from time zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$), or in other parameters like: time to reach C_{max} (t_{max}), rate of absorption (K_a), rate of elimination (K_e), elimination half life ($t_{1/2}$), and clearance (Cl). **Conclusion:** Pharmacokinetic results concluded that both formulations of ambroxol are bioequivalent and consequently the preparations can be considered interchangeable between them.

Key words: Bioavailability; Bioequivalence; Ambroxol syrup.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la biodisponibilidad relativa de un jarabe de ambroxol, genérico, comercializado en Chile, respecto a la de Mucosolvan de Boehringer Ingelheim, producto innovador. **Métodos:** Estudio aleatorio, cruzado, de doble ciego en 12 voluntarios, hombres sanos, que recibieron una dosis oral única de 90 mg de jarabe del fármaco genérico y de Mucosolvan con un periodo de separación de 14 días. La determinación del fármaco se realizó por un método de cromatografía líquida de alta resolución validado. **Resultados:** Los límites de confianza de 95% para todas las variables están dentro de los de bioequivalencia aceptados de 80-125%, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos promedios utilizados en estos estudios: C_{max} (concentración máxima), ABC_{0-t} (área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo post administración entre 0 y un tiempo determinado) y $ABC_{0-\infty}$ (área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo post administración entre 0 e infinito) de cada

* Sección Farmacocinética y Biodisponibilidad, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

** Hospital Clínico Dr. José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile.

*** Estudiantes, * Medicina, ** Tecnología Médica, *** Química y Farmacia. Universidad de Chile.

producto. Tampoco se encontró diferencias para los parámetros: t_{max} (tiempo al cual se alcanza la C_{max}), K_a (constante de velocidad de absorción), K_e (constante de velocidad de eliminación), $t_{1/2}$ (tiempo de vida media de eliminación), y Cl (Clearance) encontrados para cada producto. **Conclusión:** Los resultados farmacocinéticos indican que el jarabe genérico es bioequivalente al innovador, pudiéndose intercambiar como mucolíticos.

INTRODUCCIÓN

Ambroxol o trans-4-(2-amino-3,5-dibromobencilamino)-ciclohexanol es un excelente mucolítico, indicado en las enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias que se presentan con aumento de viscosidad en las secreciones, tales como bronquitis, bronquitis asmática y bronquiectasias. Este fármaco aumenta la cantidad de secreciones de las vías respiratorias, potencia la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar, lo que conduce a potenciar la secreción fluida y al aclaramiento mucociliar, facilitando la expectoración y el alivio de la tos.¹

Vergin et al² estableció para las soluciones de Ambroxol administradas a voluntarios sanos en dosis de 30 mg/5 mL, cinéticas lineales de absorción y eliminación; concentración máxima (C_{max}): 86 ± 25 ng/mL, tiempo al cual se alcanza la C_{max} o tiempo máximo (t_{max}): 2 horas (rango: 0,5 a 3 horas), área bajo la curva de concentraciones plasmáticas vs tiempo post administración ($ABC_{0-\infty}$): 574 ± 144 ng/mL/h y vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de 12 a 20 horas.

La aparición en el mercado de medicamentos similares de múltiples orígenes de fabricación, sin pruebas de biodisponibilidad, sugiere la necesidad de someterlos a estos estudios para comparar la propiedad con la del producto farmacéutico original, el que innovó el mercado internacional y que si fue registrado en USA, Comunidad Europea, Canadá o Japón, se le exigió presentar esta prueba. Para el caso del jarabe de ambroxol, el innovador es Mucosolvan, desarrollado por la compañía alemana Boehringer Ingelheim. Si la biodisponibilidad del producto similar no difiere de la del producto original, demuestra equivalencia terapéutica o bioequivalencia, permite la intercambiabilidad entre ambos y es una prueba de seguridad, eficacia y calidad del medicamento.^{3,4,5} De acuerdo a la Food and Drugs Administration (FDA) "Dos productos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, cuyas velocidades y cantidades de absorción no muestran diferencias significativas cuando son administrados en la misma dosis molar, bajo

similares condiciones experimentales, ya sea en dosis simple o en dosis múltiple⁶."

El presente estudio tuvo como objetivo establecer la bioequivalencia de los jarabes de ambroxol, Milbron®, genérico de marca formulado por Laboratorio Silesia con Mucosolvan®, producto innovador de mercado internacional. Además, se analizó el grado de aceptabilidad de ambos jarabes por parte de voluntarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó administrando los jarabes a un grupo de 16 voluntarios sanos a través de un diseño experimental cruzado, aleatorio y de doble ciego.

Voluntarios. Un médico, integrante del grupo, seleccionó 16 voluntarios, hombres, sanos, con edades que fluctuaron entre los 18 y 25 años (promedio: 21 años), peso promedio de 74,9 kg (rango de 61 a 94 kg), estatura promedio de 174,8 (rango 166 a 184 cm) (Tabla 1).

Tabla 1. Características antropométricas de los voluntarios

Voluntario	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)
1	22	74	166
2	18	88	178
3	25	76	172
4	21	76	173
5	20	66	180
6	20	94	184
7	21	70	168
8	21	78	180
9	20	75	174
10	19	73	178
11	24	74	179
12	22	61	170
13	23	67	169
14	21	76	176

Prom. \pm D.E. 21 \pm 2 74,9 \pm 8,4 174,8 \pm 5,3

Prom.: valor promedio. D.E.: \pm Desviación estándar.

La selección se hizo con un examen médico riguroso y exámenes de laboratorio clínico (orina completa, hemograma y pruebas de función hepática). Luego, cada voluntario certificó con su firma el consentimiento para participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por la Comisión de Ética para Estudios en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Criterios de inclusión de voluntarios en el estudio: Grupo de hombres jóvenes sanos, con apellidos hispanoamericanos y edades entre 18 y 25 años. No fumadores, no consumidores de drogas de abuso ni alcohol. Sin alergias a medicamentos. Sin terapias concomitantes y certeza de no haber consumido medicamentos a lo menos dos meses antes. Con exámenes de laboratorio normales y declarados aptos para el estudio por el médico.

Reclusión. Durante los tratamientos los voluntarios estuvieron recluidos en un recinto con comodidades para sentarse, recostarse, leer, escribir, escuchar música, ver televisión y películas. Sus movimientos y circulación fueron limitados (idas al baño o circulación en la sala) hasta 12 horas después de la administración. La alimentación consistió en una dieta diseñada por una nutricionista (Sra. Lila Rojas, Hospital José Joaquín Aguirre). Dos horas después de administrada la dosis de ambroxol, los voluntarios tomaron desayuno, a las cinco horas almuerzo, a las ocho horas una colación y a las diez horas la comida. Después se retiraron a sus hogares, volviendo el día después a las 8:00 para extraer la muestra de las 24 horas.

Productos farmacéuticos. El innovador fue adquirido en farmacia, en tanto que el producto test lo proporcionó Laboratorios Silesia. Se solicitó a un profesional Químico Farmacéutico, ajeno al grupo de investigación, que en confianza y frente a un notario confeccionara el doble ciego rotulando las muestras como "Producto A" o "B", anotara su decisión junto a los datos de número de serie, lote, fechas de elaboración y expiración de los productos y lo informara, en sobre sellado, que se abrió al final del estudio: **Producto A, Referencia, Mucosolvan** (Clorhidrato de Ambroxol, 30 mg/ 5 mL), Reg. ISP N° 19.402 Serie L 004. Fecha de vencimiento: junio 2005. Procedencia: elaborado por Boehringer Ingelheim S.A., Colombia. Importado por Boehringer Ingelheim Ltda. y distribuido por Bayer SA. por cuenta de Boehringer Ingelheim Ltda., **Producto B, Test, Milbron** (Clorhidrato de Ambroxol, 30 mg/5 mL), Reg. ISP N° F-2673/99. Serie 7021200. Fecha de

vencimiento: diciembre de 2002. Procedencia: Elaborado por Instituto Farmacéutico Labomed S.A. por cuenta de Laboratorio Silesia S.A.

Metodología. Una vez aprobado el proyecto y el consentimiento informado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina, varios jóvenes fueron citados en ayunas para extraerles sangre y solicitarles una muestra de orina, para exámenes de Laboratorio y, para practicarles el examen médico. De este primer grupo el médico eligió 16 que fueron citados a la primera sesión de estudio la segunda semana en ayuno de doce horas. La distribución al azar se hizo mediante números asignados a cada voluntario, generados al azar por un programa computacional *ad hoc*. En la sala los esperaban el médico, un enfermero universitario y el jefe de proyecto. Los profesionales procedieron a pesarlos y a medir temperatura corporal, pulso y presión sanguínea; el médico los interrogó acerca del estado de salud y ayuno y el enfermero procedió a colocarles una bránula para la extracción sanguínea. Se les suministró una dosis oral simple y única de 15 mL de jarabe (90 mg), con 200 mL de agua potable, estando los voluntarios de pie. Ocho jóvenes recibieron el producto A y los otros ocho, el producto B. Luego se procedió a la toma de las muestras de sangre en los siguientes tiempos en horas: 0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0 horas. Se extrajo un total de 12 muestras de 5 mL cada una, las cuales se centrifugaron y el plasma remanente fue rotulado y guardado en *freezer* a -20°C hasta el momento de su análisis cuantitativo. La primera muestra es el tiempo 0 ó blanco.

En la sesión siguiente, separada por 14 días, más de 10 vidas medias del fármaco, los voluntarios se cruzaron y cambiaron de tratamiento. Durante el estudio los voluntarios estuvieron en contacto permanente y telefónico con el médico y el jefe de proyecto. En todos los procedimientos empleados se observaron en forma rigurosa los acuerdos internacionales respecto a investigación en que participen seres humanos⁶. Al finalizar la segunda sesión los voluntarios fueron encuestados acerca de la aceptabilidad por alguna de las formulaciones, utilizando el criterio de sabor como índice fundamental.

Método de análisis cuantitativo del principio activo en plasma. Las concentraciones plasmáticas de ambroxol se midieron con la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase reversa, descrita por Milan Nobilis et al⁷, modificada y validada en el laboratorio. Esta consistió en un método isocrático que usa una

columna de fase reversa, RP 18 (5 μm), 125-4 mm y fase móvil compuesta por acetonitrilo al 5% en una solución amortiguadora del pH de nonilamina a pH 2,4. La droga se detectó en la región de la luz ultravioleta a 242 nm. El equipo empleado posee un cromatógrafo líquido Waters 600 E, implementado con detector de longitud de onda variable en el UV-visible, modelo 484 e integrador Data Module Waters 746.

Los reactivos y solventes fueron obtenidos en Merck Química Chilena y el estándar en Sigma Co. La sensibilidad se ubicó en una concentración mínima de 20 ng y la curva de calibrado se confeccionó entre 20 y 200 ng obteniéndose un coeficiente de correlación r de 0,9927. El método analítico resultó ser de alta precisión, reproducible y sensible. Los valores de las concentraciones obtenidas para los estándares de referencia de 20,0 y 200,0 ng/mL, repetidos día a día ($n = 10$), tuvieron un coeficiente de variación de 4,6 y 5,3%, respectivamente.

Análisis Farmacocinético. De acuerdo a las recomendaciones de la FDA para establecer la bioequivalencia se consideraron los parámetros $C_{\text{máx}}$, y ABC_{0-00} .

$C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ se determinaron a partir de los datos entregados por las curvas de concentraciones plasmáticas de la droga en el tiempo pos administración (Figura 1). Otros parámetros tales como constante de velocidad de absorción (K_a), ABC_{0-24} , tiempo de vida media ($T_{1/2}$), constante de velocidad de eliminación (K_e) y *Clearance* (Cl), se obtuvieron a través del programa computacional AUC-RPP diseñado para un análisis farmacocinético independiente de modelos compartimentales⁸.

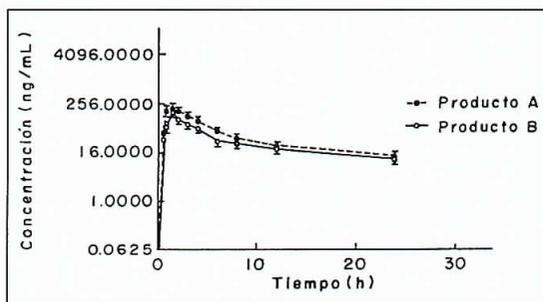


Figura 1. Concentraciones plasmáticas promedio de Ambroxol en 14 voluntarios sanos. Cada uno de los 14 voluntarios recibió una dosis única de 90 mg de ambroxol jarabe en ayunas, de la formulación A o B, cruzándose las formulaciones en el período siguiente. Cada punto representa el promedio para los 14 voluntarios, de concentración plasmáticas y su correspondiente desviación estándar.

Análisis estadístico. Para la comparación de los parámetros se utilizó el test de análisis de varianza multifactorial (ANOVA) estableciendo las posibles diferencias entre los parámetros para cada producto farmacéutico en cada voluntario, estimándose una diferencia estadísticamente significativa para valores de $p = 0,05$. Como posibles fuentes de variación se consideraron el producto administrado y el período de administración. Además, se calcularon los intervalos de confianza (IC) 95% para la diferencia de las medias de los parámetros transformados a logaritmos, obtenidas tanto con el producto A, como con el producto B. Muchos países requieren que los límites de confianza estén entre 80% y 120% para este tipo de principio activo. Para todos estos efectos se utilizó el programa computacional Bioch V 2.0 (Gich & R Obarch) y el método de Schuirman D.J. *One-side Two-tailed*^{9,10}.

En general, en todo el estudio se utilizaron las recomendaciones dadas en la U.S. Pharmacopeia/National Formulary¹¹.

RESULTADOS

No se observaron reacciones adversas al ambroxol. Dos voluntarios abandonaron el estudio argumentando incompatibilidad horaria con la fecha en que se realizó el segundo período. Los 14 voluntarios restantes completaron el estudio. En la Tabla 2, se presentan los valores de las concentraciones plasmáticas evolutivas promedio y sus desviación estándar de ambroxol, para los 14 voluntarios, obtenidas después de administrar una dosis única de 90 mg de ambroxol en jarabe con ambos productos, expresadas en ng/mL. En la Figura 1 se presenta un gráfico con los perfiles de la evolución de los valores logarítmicos promedio de las concentraciones plasmáticas de ambroxol para ambas preparaciones en los 14 voluntarios en el tiempo transcurrido desde el momento de la administración del fármaco hasta las 24 horas. En la Tabla 3 se muestran los valores individuales y promedios con su desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos: $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, ABC_{0-24} y ABC_{0-00} obtenidos después de la administración a cada voluntario de 90 mg de ambroxol en jarabe con ambos productos farmacéuticos. Los valores de estos parámetros fueron transformados a logaritmos¹² y se procedió a calcular la diferencia entre los promedios obtenidos con cada formulación. En la Tabla 4 se registran además otros parámetros farmacocinéticos, in-

Tabla 2. Comparación de concentraciones plasmáticas evolutivas promedio y desviación estándar para 14 voluntarios tras la administración de una dosis única de 90 mg de Ambroxol jarabe

Tiempo (h)	Producto A		Producto B	
	Promedio	DE	Promedio	DE
0,0	0,0	—	0,0	—
0,5	41,4	40,4	25,7	11,8
1,0	126,3	75,8	117,4	51,3
1,5	188,1	73,3	202,3	59,2
2,0	148,4	58,2	153,0	39,0
3,0	94,9	29,8	118,8	33,9
4,0	70,9	19,2	81,9	22,8
6,0	43,9	17,9	48,4	13,5
8,0	28,9	10,3	31,5	5,6
12,0	20,6	6,7	19,9	4,8
24,0	12,2	2,7	12,2	3,9

DE: Desviación estándar

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración a 14 voluntarios de una dosis única de 90 mg Ambroxol jarabe

Voluntario	C _{máx} (ng/mL)		Parámetro farmacocinético				t _{máx} (h)	
	Producto A	Producto B	AUC 0 a 24 (ng/ml x h)	AUC 0 a 24 (ng/ml x h)	AUC 0 a ∞ (ng/mL x h)	AUC 0 a ∞ (ng/mL x h)	Producto A	Producto B
1	169,4	225,4	698,2	1.003,8	851,6	1.124,6	1,5	1,5
2	134,8	225,5	830,8	994,8	946,5	1.075,2	1,5	1,5
3	155,9	164,4	737,8	634,0	806,2	742,0	1,5	1,5
4	204,0	217,8	1.015,1	1.063,6	1.168,8	1.150,1	1,5	1,5
5	195,7	193,5	689,4	816,0	736,9	892,9	1,5	1,5
6	146,8	263,5	780,1	1.040,0	927,3	1.169,0	1,5	1,5
7	226,1	145,7	1.065,0	688,7	1.181,0	833,9	2,0	2,0
8	370,9	232,6	1.501,0	1.192,0	1.608,0	1.272,0	1,5	1,5
9	179,8	203,6	602,6	560,4	688,7	649,6	1,5	1,5
10	129,8	163,7	722,4	831,8	864,8	1.005,0	2,0	2,0
11	198,3	221,9	913,8	1.164,0	1.074,0	1.395,0	1,5	1,5
12	175,1	161,7	794,3	635,9	1.036,0	716,3	2,0	2,0
13	317,0	339,4	1.379,0	1.295,0	1.490,0	1.458,0	1,5	1,5
14	116,2	166,6	383,2	614,4	447,1	703,2	1,5	1,5
Promedio ± D.E.	194,3 ± 71,3	208,9 ± 50,9	865,2 ± 296,5	895,3 ± 243,5	987,7 ± 308,1	1013,3 ± 264,0	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2

C_{máx}: Concentración máxima alcanzada.
AUC 0 a 24: Área bajo la curva concentración plasmática vs tiempo entre 0 y 24 horas.
AUC 0 a ∞: Área bajo la curva concentración plasmática vs tiempo entre 0 e infinito.
t_{máx}: Tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima.
D.E.: Desviación estándar.

dividuales y promedios con su desviación estándar, tales como, t_{1/2}, K_a, K_e y Cl, obtenidos en las mismas condiciones anteriores, los que contribuyen a efectuar una caracterización farmacocinética más completa de los productos farmacéuticos en estudio y aumentar el acervo farmacocinético de ambroxol. Al hacer la comparación estadística de los resultados de los parámetros por el método antes indicado se encontró que las diferencias para cada producto en cada voluntario no eran estadísticamente significativas (p > 0,05). En la Figura 2 se observa la aceptabilidad de los jarabes por parte de los voluntarios hacia ambos productos farmacéuticos.

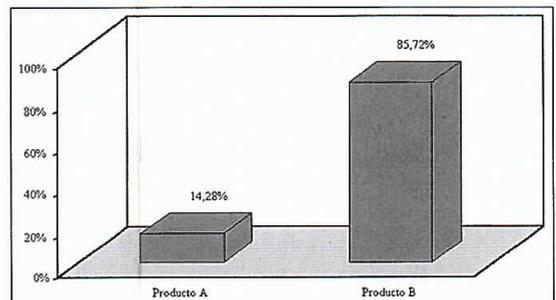


Figura 2. Aceptabilidad de dos productos farmacéuticos que contienen Ambroxol. Los 14 voluntarios indicaron su respuesta en relación al sabor de los jarabes. Los valores están representados en porcentaje. Producto A: Jarabe transparente y Producto B: Jarabe rosado.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración a 14 voluntarios de una dosis única de 90 mg Ambroxol jarabe

Voluntario	Parámetro farmacocinético							
	K _a (1/h)		T _{1/2} (h)		K _e (1/h)		Cl (mL/min)	
	Producto A	Producto B	Producto A	Producto B	Producto A	Producto B	Producto A	Producto B
1	4,6	4,6	8,3	6,1	0,1	0,1	1,8	1,3
2	4,6	4,6	6,9	5,3	0,1	0,1	1,6	1,3
3	4,6	4,6	6,2	7,6	0,1	0,1	1,9	2,0
4	4,6	4,6	7,5	5,6	0,1	0,1	1,3	1,3
5	4,6	4,6	2,8	3	0,2	0,2	2,0	1,6
6	4,6	4,6	7,3	6,6	0,1	0,1	1,6	1,3
7	4,6	4,6	6,1	3,8	0,1	0,2	1,3	1,8
8	4,6	4,6	5,5	5,2	0,1	0,1	0,9	1,2
9	4,6	4,6	6,9	3,9	0,1	0,2	2,2	2,3
10	4,6	4,6	7,3	7,7	0,1	0,1	1,7	1,5
11	4,6	4,6	7,3	7,4	0,1	0,1	1,4	1,1
12	3,1	3,1	5,1	3,4	0,1	0,2	1,4	2,1
13	4,6	4,6	5,8	6,7	0,1	0,1	1	1,0
14	4,6	4,6	3,6	3,8	0,2	0,2	1,4	2,1
Promedio ± D.E.	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,4	6,2 ± 1,5	5,4 ± 1,6	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,1	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,4

K_a: Constante de velocidad de absorción.
T_{1/2}: Tiempo de vida media.
K_e: Constante de velocidad de eliminación.
Cl: Clearance.

DISCUSIÓN

El análisis estadístico indicó inexistencia de diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos usados en bioequivalencia, obtenidos con ambas formulaciones, independientemente del período de administración, por lo que el comportamiento de los dos productos en los 14 voluntarios resultó homogéneo, de baja variabilidad e indicó que el número de voluntarios fue adecuado. Las curvas demuestran una cinética de absorción y de eliminación de primer orden, de ellas se dedujo la C_{máx} y t_{máx} para ambos productos. C_{máx} no presentó diferencia estadísticamente significativa, (p = 0,9624). t_{máx} promedio tampoco, muy por el contrario, con ambos productos en 11 voluntarios, el t_{máx} ocurrió a 1,5 horas después de la administración y también con ambos productos en 3 voluntarios alcanzó a las 2 horas, los valores promedio y desviación estándar fueron idénticos observándose en consecuencia que los productos se absorbieron a la misma velocidad. El ABC₀₋₂₄, resultó ser similar para ambos productos, (p = 0,9871) y también lo fue el ABC_{0-∞}, (p = 0,9898). Los valores de C_{máx}, ABC₀₋₂₄ y ABC_{0-∞}, resultaron ligeramente mayores en el producto B pero t_{máx} resulto igual.

En los datos entregados en la Tabla 4 se pueden apreciar los valores de los otros parámetros farmacocinéticos que usualmente ayu-

dan a explicar la diferencia de los parámetros que determinan bioequivalencia. Al hacer la comparación estadística de los resultados de estos parámetros se encontró que las diferencias para cada producto en cada voluntario tampoco eran estadísticamente significativas (p > 0,05). Los intervalos de confianza resultaron ser muy simétricos alrededor del 95%. En general, los valores obtenidos no difieren de los obtenidos por Vergin et al². con la consideración que la dosis empleada por él es de 30 y la empleada en el presente trabajo es de 90 mg/5 mL.

Respecto de la aceptabilidad, que se basó en conocer la opinión de los voluntarios acerca de ambos productos, mayoritariamente el producto B tuvo mayor aceptación debido a que en la mayoría argumentó que el producto B tenía un sabor más agradable (dulce) que el producto A. No puede descartarse, que la opinión de los voluntarios haya sido influenciada por el color.

Sobre la base de los resultados obtenidos y en consideración que ambos laboratorios presentan jarabes de ambroxol con dosis menor para niños (15 mg/5 mL) pero con iguales ingredientes a la formulación para adultos, de acuerdo a las recomendaciones de los expertos de la OMS en las especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, los jarabes de ambroxol para adultos de ambas compañías son bioequivalentes, como también lo son los jarabes para niños⁵.

CONCLUSIONES

Los dos productos de ambroxol utilizados en este estudio, fueron bien tolerados por los voluntarios sanos sin registrarse reacciones adversas.

Los valores de C_{max} , t_{max} , ABC_{0-24} y $ABC_{0-\infty}$ promedios de los dos productos estudiados, no presentan diferencias estadísticamente significativas y concuerdan con aquellos descritos en las publicaciones consultadas. Tampoco se encontró diferencias en los parámetros $t_{1/2}$, K_a , K_e y Cl .

Sobre la base del diseño del estudio se concluye que los jarabes *Mucosolvan* y *Milbron* son bioequivalentes y por lo tanto, intercambia-

de Santiago, Editorial Mediterráneo 1988; Vol VII: 15-27.

- 5.- Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines On Registration Requirements to Establish Interchangeability, WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty Four Report (WHO Technical Report Series, N° 863), Geneva, 1996.
- 6.- Guidance for Industry. BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations Draft Guidance, US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 1999.
- 7.- Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos, hecha por la Asociación Médica Mundial en la Asamblea del Helsinki, Finlandia, en 1964. En Ética Médica normas y documentos. Colegio Médico de Chile. Graphos Comunicaciones Ltda. 1986; 91-5.
- 8.- NOBILIŠ M, PASTERA J, SVOBODA D, KVENTINA J, MACEK K. High performance liquid chromatographic determination of Ambroxol in human plasma. J Chromatography. 1992; 581: 251-5.
- 9.- Code of Federal Regulations. Title 21, part. 320. Bioavailability and bioequivalence Requirements Washington, 1998.
- 10.- RITSCHER W A. AUC-RPP Basic computer program for compartment model independent pharmacokinetic analysis Meth Find Exptl Clin Pharmacol 1986; 8: 633-40.
- 11.- SCHUIRMANN D J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the bioequivalence of average bioavailability. J Pharmacokinet Biopharm 1987; 15: 657-80.
- 12.- SCHUIRMANN D J. Treatment of bioequivalence data: log transformation in proceedings of bio-international 89-issues in the evaluation of bioavailability data, Toronto, Canada, october 1989: 1-4: 159-61.
- 13.- U S Pharmacopeia/National Formulary, USP 23/NF 18, Fifth Suppl. 1088 *in vitro* and *in vivo* evaluation of dosage forms" 1090 *in vivo* Bioequivalence Guidance" USA, 1995.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- PUSCHMANN S, ENGELHORN R. Pharmacological study on the bromhexine metabolite ambroxol (author's transl) *Arzneim-Forsch* 1978; 28(5a): 889-98.
- 2.- VERGIN H, BISHOP-FREUDLING G B, MICZKA M, NITSCHKE V, STROBEL K, MATZKIES F. Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biequivalenz unterschiedlicher Darreichungsformen von Ambroxol. *Arzneim-Forsch/ Drug Res* 1985; 35: 1591-5.
- 3.- DISANTO R A. Pruebas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. En Remingtons Ciencias Farmacéuticas, 17° Ed., Capítulo 76, 1929-1940. Editorial Médica Panamericana. 1987.
- 4.- SAAVEDRA I. Conceptos de farmacodinamia y farmacocinética en la perspectiva clínica. En, Farmacología Clínica en Medicina Interna. Rosselot, E. & Biagini, L. (eds.) Series Clínicas Sociedad Médica

Agradecimientos. Los autores agradecen a Laboratorio Silesia S.A. por el financiamiento del trabajo y declaran que no tienen conflictos de intereses.