

Estudio de la biodisponibilidad en magnitud y en velocidad de comprimidos de ibuprofeno

M. Farré^{a,b}, P.N. Roset^{a,b,c}, J.A. Pascual^{a,d}, S. Abanades^{a,b}, E. Menoyo^a, Y. Álvarez^a y A. Baena^c

^aUnitat de Farmacologia. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

^bFacultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

^cLaboratorios Gelos, SL. Barcelona. España.

^dFacultat de Ciències de la Salut i de la Vida. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. España.

Se estudió la biodisponibilidad en magnitud y en velocidad de ibuprofeno en comprimidos en un ensayo clínico cruzado en 18 sujetos sanos de ambos sexos. El estudio se aprobó por el comité ético del centro y se autorizó por la Agencia Española del Medicamento. Los voluntarios firmaron el consentimiento informado y se incluyeron siguiendo los procedimientos habituales de este tipo de estudios. Los participantes recibieron en 2 sesiones distintas una dosis única de 600 mg de ibuprofeno en Gelofeno[®] 600 mg comprimidos, Laboratorios Gelos SL, o en la formulación de referencia, Neobrufen[®] 600 mg comprimidos. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno inmediatamente antes (0 h) y 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 h después de la administración del fármaco, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos derivados de éstas. En todos los sujetos, Gelofeno[®] 600 mg comprimidos produjo concentraciones plasmáticas de ibuprofeno por encima del límite de cuantificación entre 15 y 30 min tras su administración, y en 9 (50%) de ellos en 1 h ya se alcanzaron las concentraciones máximas. La mediana del tiempo al que se alcanzó la concentración máxima ($t_{\text{máx}}$) fue de 1,25 h y la concentración máxima promedio fue de 40,7 mg/l. Gelofeno[®] 600 mg comprimidos resultó bioequivalente, tanto en la magnitud como en la velocidad de su biodisponibilidad comparado con el fármaco de referencia. El preparado presentó una buena tolerabilidad y no se observaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco administrado.

Palabras clave: Ibuprofeno. Biodisponibilidad. Farmacocinética. Absorción. Voluntarios sanos.

Study of the extent and rate of bioavailability of ibuprofen tablets

The extent and rate of bioavailability of ibuprofen tablets were determined in a crossover clinical trial in 18 healthy subjects of both sexes. The study was approved by the local ethical committee and was authorized by the Spanish Medicines Agency. Volunteers signed an informed consent form and were included in accordance with the standard procedures for this type of study. In two distinct sessions participants received a single 600 mg ibuprofen dose as Gelofeno[®] 600 mg tablets (Laboratorios Gelos S.L.), or as the reference formulation, Neobrufen[®] 600 mg tablets. Ibuprofen concentrations in plasma were determined immediately before (0 h) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 h after drug administration. The pharmacokinetic parameters were then calculated. In all subjects, Gelofeno[®] 600 mg tablets produced plasma concentrations above the quantification limit between 15 and 30 minutes after administration, and in 9 (50%) of these subjects maximal plasma concentrations were reached at 1 h. The median t_{max} was 1.25 h, and the average maximal plasma concentration was 40.7 mg/l. Gelofeno[®] 600 mg tablets were bioequivalent both in extent and in rate of bioavailability compared with the reference drug. The formulation showed good tolerability and no medication-related adverse effects were observed.

Key words: Ibuprofen. Bioavailability. Pharmacokinetics. Absorption. Healthy volunteers.

Introducción

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) del grupo de los derivados del ácido propiónico (código ATC: M01AE01). Se le considera uno de los antiinflamatorios-analgésicos-antipiréticos de primera

Correspondencia: Dr. M. Farré.

Unitat de Farmacologia.

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).

Doctor Aiguader, 80. 08003 Barcelona. España.

Correo electrónico: mfarre@imim.es

Manuscrito recibido el 3-3-2005 y aceptado el 16-5-2005.

elección, especialmente en sus indicaciones de dolor leve a moderado postoperatorio, traumático o reumático, y en cuadros febriles, tanto en adultos como en niños, y es uno de los AINE con mejor tolerabilidad gastrointestinal¹⁻⁴.

El ibuprofeno es un ácido débil, poco soluble en agua. Presenta una cinética lineal de hasta 600 mg. El tiempo al que se alcanza la concentración máxima ($t_{\text{máx}}$) tras la administración de una formulación oral oscila entre 1-2 h. La semivida de eliminación es de 2-3 h. Se puede favorecer la solubilidad del ibuprofeno en agua al aumentar el pH de la solución o al añadir arginina o lisina, lo que permite una absorción más rápida^{2,5}.

En adultos, el ibuprofeno presenta una relación dosis-respuesta creciente en modelos clínicos de dolor agudo, como el dolor dental postoperatorio, en el intervalo de dosis entre 50 y 600 mg. La dosis analgésica mínima eficaz es 200 mg y la dosis de 400 mg es más efectiva que ésta y comparable a 50 mg de diclofenaco. Con la dosis de 400 mg se obtiene el pico de alivio del dolor máximo, que aparece entre 2-3 h tras la administración, y el alivio significativo del dolor se mantiene entre 4-6 h. Aumentar la dosis hasta 600 mg permite prolongar el tiempo de analgesia. La eficacia analgésica de ibuprofeno a dosis de 200 a 600 mg en dosis únicas o a dosis repetidas cada 4-8 h se ha confirmado clínicamente en estudios en dolor agudo y subagudo⁶⁻¹¹.

En niños, el ibuprofeno administrado a dosis de 5-10 mg/kg ha demostrado ser eficaz en el alivio del dolor agudo y de la fiebre¹²⁻¹⁶.

El ibuprofeno administrado a dosis analgésicas presenta un perfil de seguridad comparable al del paracetamol, y se asocia al riesgo de efectos adversos gastrointestinales más bajo de todos los antiinflamatorios-analgésicos-antipiréticos, tanto en adultos como en niños. Además, la toxicidad del ibuprofeno en sobredosis generalmente no reviste gravedad y es fácilmente tratable¹⁷⁻²⁶.

Las características farmacéuticas de la formulación tienen gran influencia en la eficacia terapéutica del ibuprofeno. Laboratorios Gelos, SL, ha desarrollado comprimidos de 200, 400 y 600 mg de ibuprofeno de rápida disgregación. La formulación galénica en desarrollo presenta una rápida liberación, para conseguir una absorción del fármaco veloz, un alivio precoz e intenso del dolor, y una eficaz y temprana acción antipirética. El desarrollo clínico del producto debe demostrar la similitud esencial con el medicamento de referencia, para lo que se requiere un estudio farmacocinético adecuado²⁷.

El objetivo de este proyecto fue determinar la biodisponibilidad en magnitud y en velocidad de Gelofeno® 600 mg comprimidos, y establecer su bioequivalencia con la formulación de referencia, Neobrufen® 600 mg comprimidos.

Sujetos y métodos

Sujetos

Se seleccionaron 18 voluntarios sanos de ambos sexos según los criterios de inclusión y exclusión habituales para estudios con este tipo de población. Las edades debían estar entre 18 y 45 años, con pesos entre 50 y 100 kg e índices de masa corporal entre 19 y 27 kg/m². Se requería una representación de cada sexo en el total de la muestra de al menos un 40%. A todos ellos se les realizó historia clínica, exploración física, analítica de sangre y orina, y electrocardiograma. Se realizó la prueba del embarazo a todas las voluntarias al inicio y al final del estudio, así como antes de administrar el fármaco.

Los voluntarios fueron informados de palabra y por escrito acerca de los objetivos, procedimientos, requerimientos y riesgos del estudio, y firmaron un documento de consentimiento informado cuando aceptaron participar en el estudio.

Para poder determinar la bioequivalencia se calculó que se requerirían datos de 14 sujetos, por lo que se debían incluir 18 voluntarios sanos en el estudio, en previsión de posibles pérdidas y de una mayor variabilidad debida a la nueva formulación. El tamaño de la muestra se calculó tomando un riesgo alfa de 0,05, un poder del 80%, un error residual del 12,5% y una razón promedio esperada entre las áreas bajo la curva (AUC) de 0,9²⁸⁻³¹.

Diseño del estudio

El protocolo del estudio se aprobó por el Comité Ético de Investigación Clínica del IMAS (2001/1268) y se autorizó mediante procedimiento abreviado por la Agencia Española del Medicamento (01-0378). El ensayo clínico se realizó en octubre de 2001 y respetó las declaraciones internacionales éticas de Helsinki, el código deontológico y las derivadas de la legislación española sobre ensayos clínicos.

El estudio consistió en un ensayo clínico de fase I de bioequivalencia en voluntarios sanos, con diseño aleatorizado, abierto, cruzado y balanceado, de 2 períodos y 2 formulaciones. Los voluntarios participaron en 2 sesiones experimentales separadas entre ellas al menos una semana. En cada sesión, los voluntarios acudieron a las 8.00 h de la mañana, en ayunas de 10 h y de al menos 1 h para agua, se les administró la medicación correspondiente alrededor de las 9.00 h de la mañana y permanecieron ingresados durante las 12 h siguientes a la administración del fármaco. Los voluntarios tomaron la comida y la merienda 4 y 8 h tras la administración del fármaco, respectivamente, y no se les permitió fumar hasta después de comer.

Mediante un catéter intravenoso, por el que se perfundía suero fisiológico al mínimo flujo que asegurase el mante-

TABLA 1. Concentración plasmática de ibuprofeno y parámetros farmacocinéticos promedio (n = 18), desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV) tras la administración de Gelofeno® 600 mg comprimidos (Laboratorios Gelos, SL)

Tiempo (h)	Media*	DE*	CV*
0	NC	—	—
0,25	11,9	14,2	1,19
0,5	18,3	13,8	0,76
0,75	27,3	15,1	0,55
1	32,1	16,1	0,50
1,5	34,3	13,2	0,39
2	33,4	8,9	0,27
2,5	29,2	7,9	0,27
3	24,8	6,6	0,26
4	18,5	4,4	0,24
6	9,1	4,7	0,51
8	4,5	1,7	0,37
10	1,9	0,7	0,38
12	1,1	0,3	0,28
24	NC	—	—
$C_{m\acute{a}x}$	40,7	7,4	0,18
$t_{m\acute{a}x}$	1,25	0,75	6,00
AUC_{0-t}	152,4	25,9	0,17
$AUC_{0-\infty}$	155,4	26,4	0,17
$C_{m\acute{a}x}/AUC_{0-t}$	0,269	0,036	0,13
K_e	0,3761	0,0469	0,12
$t_{1/2}$	1,87	0,24	0,13

NC: no cuantificable (< 0,4 mg/l)

*Mediana, mínimo y máximo para $t_{m\acute{a}x}$.

nimiento de la permeabilidad del vaso, se realizaron extracciones de 10 ml de sangre inmediatamente antes (0 h) y 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 h después de la administración del fármaco. La sangre se recogió en tubos de polipropileno heparinizados (2 gotas de heparina para 10 ml de sangre), se mezcló por inversión y se centrifugó a 3.000 rpm y a 0 °C durante 10 min. El plasma resultante se separó en 2 alícuotas similares y se almacenó congelado a -20 °C hasta su análisis.

Las concentraciones de ibuprofeno se determinaron mediante un método analítico desarrollado y validado, que utiliza cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector ultravioleta de serie de diodos (*diode array*). El método utilizó el fenoprofeno como patrón interno y la cuantificación se realizó con la monitorización de la señal a 220 nm. La curva de calibra-

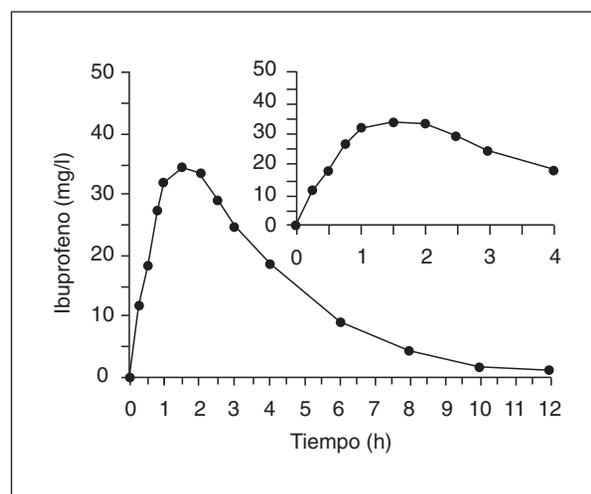


Figura 1. Concentración plasmática promedio (n = 18) de ibuprofeno para cada tiempo de muestreo, tras la administración de Gelofeno® 600 mg comprimidos (Laboratorios Gelos, SL). Las primeras 4 h se muestran ampliadas para poder observar con detalle la fase de absorción.

ción cubrió el rango de 0,4 a 50 mg/l de ibuprofeno, con un coeficiente de variación (CV) de la precisión < 5% y un CV de la exactitud < 15%. El límite de cuantificación se estableció en 0,4 mg/l. El rendimiento de extracción fue > 90%, tanto para el ibuprofeno como para el fenoprofeno.

También se determinaron las constantes vitales en sedestación (presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y temperatura) mediante un monitor automático Dinamap 8100T (Critikon; Tampa, Florida) a las 0 h (inmediatamente antes de la administración del fármaco), y 2, 4, 8 y 12 h después de administrar el tratamiento. Los episodios adversos se registraron cuando el sujeto lo verbalizó espontáneamente o fueron evidentes a los investigadores.

Fármacos

Cada voluntario recibió un comprimido de 600 mg de ibuprofeno junto con 240 ml de agua en cada una de las 2 sesiones experimentales. La medicación utilizada fue Gelofeno® 600 mg comprimidos (lote R-001; fecha de caducidad 05-2004; Laboratorios Gelos, SL; tiempo de disgregación < 1 min), comparada con la formulación de referencia Neobrufen® 600 mg comprimidos (lote R-106; fecha de caducidad 04-2004; Laboratorios Knoll, S.A.; tiempo de disgregación: 8 min).

Análisis farmacocinético y estadístico

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos estándar para cada voluntario mediante un aproximación no

Tabla 2. Resultados del análisis de bioequivalencia para cada parámetro tras la administración de Gelofeno® 600 mg comprimidos (Laboratorios Gelos, SL) y Neobrufen® 600 mg comprimidos

Parámetro	Test Gelofeno®	Referencia Neobrufen®	Razón test/referencia estimada (valores transformados logarítmicamente)		Límites de tolerancia	Resultado de la bioequivalencia	
			Media	Intervalo de confianza del 90%			
AUC _{0-t}	(mg.h/l)	152,4	152,0	1,004	0,965-1,045	0,8-1,25	Cumple
AUC _{0-∞}	(mg.h/l)	155,4	154,8	1,006	0,967-1,046	0,8-1,25	Cumple
C _{máx}	(mg/l)	40,7	41,8	0,987	0,911-1,070	0,7-1,43	Cumple
C _{máx} /AUC _{0-t}	(h ⁻¹)	0,269	0,277	0,983	0,897-1,078	0,7-1,43	Cumple
t _{máx}	(h)	1,25*	1,5*	1,155*	0,816-1,41*	0,7-1,43	Cumple

*Medianas e intervalo de confianza del 90,6% no paramétrico para t_{máx}.

compartimental, y se utilizó una hoja de cálculo (MS-Excel 97). El área bajo la curva (AUC_{0-t}) de la concentración respecto al tiempo hasta el último punto con concentración cuantificable (C_t) se calculó mediante el método de los trapecios. La constante de eliminación (k_e) se calculó mediante regresión logarítmica lineal de las concentraciones en la fase de eliminación terminal, y se ajustó la recta que minimizó la varianza residual. El cálculo del AUC hasta infinito (AUC_{0-∞}) se realizó mediante la adición de la razón C_t/k_e al AUC_{0-t}. La concentración máxima (C_{máx}) y el t_{máx} se derivaron de los datos experimentales. El tiempo de semivida de eliminación (t_{1/2}) se derivó del cálculo ln(2)/k_e.

Se compararon las 2 formulaciones de acuerdo con las recomendaciones sobre estudios de bioequivalencia²⁷. Para AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, C_{máx} y C_{máx}/AUC_{0-t} se realizó un ANOVA de medidas repetidas (sujeto) de 3 factores (secuencia, período y tratamiento) con transformación logarítmica. El error residual del ANOVA se usó para calcular los intervalos de confianza (IC) "clásicos" del 90% y el doble test de t unilateral de Schuirmann. La comparación del t_{máx} se realizó mediante un test no paramétrico (Wilcoxon) tras transformación logarítmica. El análisis estadístico se realizó con el programa PKEQ® (versión 20/1/96), diseñado y validado específicamente para este tipo de análisis³². Los intervalos de referencia considerados para determinar la bioequivalencia fueron 0,8-1,25 para los AUC tras transformación logarítmica, y 0,70-1,43 para la C_{máx}, C_{máx}/AUC y el t_{máx} tras transformación logarítmica.

Resultados

Se contactaron e informaron 26 sujetos, de los que 1 se excluyó, 5 decidieron no participar y 2 se seleccionaron como reserva y finalmente no participaron en el estudio. Los 18 sujetos que finalizaron el estudio fueron 8

(44%) mujeres y 10 (56%) varones, con edades comprendidas entre 19 y 35 años (media, 24,5), tallas entre 156,5 y 182,5 cm (media, 170), pesos entre 51,5 y 76,5 kg (media, 65,2) e índices de masa corporal dentro de los límites establecidos en el protocolo. Ocho (44%) voluntarios eran fumadores.

Las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno para cada tiempo de extracción y los parámetros farmacocinéticos derivados de éstas se presentan en la tabla 1, y la curva de concentración plasmática frente al tiempo se muestra en la figura 1.

La administración de Gelofeno® 600 mg comprimidos produjo concentraciones plasmáticas elevadas de forma rápida. Quince minutos tras la administración aparecieron concentraciones plasmáticas cuantificables de ibuprofeno en 15 (83%) sujetos, y a los 30 min todos tenían concentraciones de ibuprofeno por encima del límite de cuantificación. Las concentraciones máximas se alcanzaron en 45 min en 2 (11%) voluntarios, en 1 h en 7 (39%), en 1,5 h en 3 (16%), en 2 h en 4 (22%) y pasadas las 2 h en 2 (11%). Tras la administración de Gelofeno® 600 mg comprimidos se alcanzaron unas concentraciones plasmáticas máximas de entre 24,4 y 54,0 mg/l. Dos sujetos presentaron concentraciones por debajo del límite de cuantificación 12 h después de la administración y todos estuvieron por debajo a las 24 h. La estimación de la constante de eliminación incluyó entre 3 y 6 puntos de la recta de eliminación terminal. En todas las curvas cinéticas el área estimada con el AUC_{0-t} fue superior al 80% del área estimada con el AUC_{0-∞}.

Los resultados del análisis de la bioequivalencia se muestran en la tabla 2. La comparación de las AUC resultó bioequivalente, tanto para el AUC_{0-t} como para el AUC_{0-∞}, al igual que la comparación de la C_{máx} y la C_{máx}/AUC_{0-t}. El IC no paramétrico del 90,6% de la mediana de la razón test/referencia de los t_{máx} tras transformación logarítmica, resultó bioequivalente,

mientras que en la aproximación directa la diferencia relativa entre $t_{\text{máx}}$ resultó del 0% de mediana, con un IC del 90,6% entre -15,8% y 31,6%. Los valores de todos los sujetos quedaron comprendidos entre 0,75 y 2,5 h para Gelofeno[®], y entre 0,5 y 3 h para Neobrufen[®], a excepción de un voluntario que presentó un $t_{\text{máx}}$ de 6 h con Gelofeno[®] (2,5 h con Neobrufen[®]) y otro que presentó un $t_{\text{máx}}$ de 4 h con Neobrufen[®] (1 h con Gelofeno[®]). Al excluir del análisis los 2 sujetos que habían presentado valores extremos de $t_{\text{máx}}$, la diferencia relativa mediana resultó del 0%, y su IC del 91,7% entre -18,2 y 27,3%, y la variabilidad disminuyó considerablemente (CV residual: 44 frente a 62%).

Tras la administración del fármaco no se apreciaron cambios clínicamente destacables en las constantes vitales, ni efectos indeseables en la analítica de final de estudio en sangre y orina. El preparado presentó una buena tolerabilidad y no se observaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco administrado.

Discusión

El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y se obtuvieron los datos precisos para el análisis de bioequivalencia de 18 sujetos, tal como estaba previsto. El diseño del esquema de muestreo farmacocinético y el procedimiento experimental se mostraron correctos para los objetivos del estudio.

Tras la administración de Gelofeno[®] 600 mg comprimidos se obtuvieron concentraciones plasmáticas de ibuprofeno elevadas de forma rápida, lo que se consiguió gracias a su rápida disgregación y absorción.

Los resultados del análisis de bioequivalencia resultaron concordantes con las 2 aproximaciones al cálculo del AUC (AUC_{0-t} y AUC_{0-00}), lo que añade consistencia a la conclusión de bioequivalencia en magnitud de absorción. Por otro lado, las 2 formulaciones resultaron bioequivalentes en velocidad de absorción, teniendo en cuenta el $C_{\text{máx}}$ y el $C_{\text{máx}}/AUC_{0-t}$. Para el $t_{\text{máx}}$, el análisis de los datos transformados logarítmicamente concluyó la bioequivalencia en velocidad, mientras que el análisis de los valores directos superó muy ligeramente el límite superior de aceptación. La guía europea sobre bioequivalencia recomienda valorar el $t_{\text{máx}}$ en caso que la rapidez de liberación o de inicio de acción del fármaco sea relevante en términos de eficacia clínica o de aparición de efectos adversos²⁷. La diferencia observada en la aproximación directa excedió en un 1,6% el intervalo de aceptación del 30%, y el $t_{\text{máx}}$ de Gelofeno[®] 600 mg comprimidos fue 15 min más temprano al comparar las medianas entre grupos, y con un estimado central de la diferencia relativa del 0%. Esta pequeña desviación se debió al exceso de variabilidad provocado por la inclusión de 2 valores extremos, y no afectó a la aproximación transformada logarítmicamente puesto que la

transformación logarítmica reduce la influencia de los valores extremos. Al excluir estos valores extremos, el intervalo estimado del $t_{\text{máx}}$ cumplió los márgenes de aceptación establecidos, debido exclusivamente a la disminución de la variabilidad, puesto que el valor de la diferencia mediana en ambos cálculos resultó completamente centrado (0%). Por tanto, la formulación Gelofeno[®] 600 mg comprimidos demostró ser bioequivalente tanto en magnitud como en velocidad de biodisponibilidad comparada con la formulación de referencia Neobrufen[®] 600 mg comprimidos.

Las otras 2 especialidades de la gama de Gelofeno[®] comprimidos (Gelofeno[®] 200 mg comprimidos y Gelofeno[®] 400 mg comprimidos) también se producen en Laboratorios SL Gelos, como el ibuprofeno, que presenta una farmacocinética lineal en este intervalo de dosis, la fórmula galénica de las 3 dosificaciones es cualitativamente idéntica y en las 3 se mantiene la misma proporción entre el principio activo y los excipientes, y presentan las mismas características farmacéuticas *in vitro*, por lo que los criterios exigidos por la guía europea para la extensión de las conclusiones farmacocinéticas y de bioequivalencia del presente estudio se cumplen en las 3 dosificaciones en comprimidos de ibuprofeno de Laboratorios Gelos, SL²⁷.

En cuanto a los resultados de seguridad, no se apreciaron alteraciones analíticas ni en las constantes vitales debidas a la administración de la medicación del estudio, y no se registraron acontecimientos adversos relacionados con la medicación del estudio.

En conclusión, los resultados del presente estudio permiten asegurar una adecuada biodisponibilidad de Gelofeno[®] comprimidos, con una rápida velocidad de absorción del ibuprofeno y su bioequivalencia con la especialidad de referencia, así como la buena tolerabilidad de la nueva especialidad.

Bibliografía

- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 2003.
- Rainsford KD. Ibuprofen. A critical bibliographic review. London: Taylor & Francis; 1999.
- Rainsford KD. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int J Clin Pract.* 2003;Suppl 135:3-8.
- Sweetman SC. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1.ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2003.
- Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34:101-54.
- Beaver WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract.* 2003;Suppl 135:13-7.
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ. Oral ibuprofen and diclofenac in post-operative pain: a quantitative systematic review. *Eur J Pain.* 1998;2:285-91.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth.* 2002;88:199-214.
- Kaniecki R. Headache assessment and management. *JAMA.* 2003;289:1430-3.
- Schou S, Nielsen H, Nattestad A, Hillerup S, Ritzau M, Branebjerg PE, et al. Analgesic dose-response relationship of ibuprofen 50, 100, 200, and 400 mg after surgical removal of third molars: a single-dose, randomized,

- placebo-controlled, and double-blind study of 304 patients. *J Clin Pharmacol.* 1998;38:447-54.
11. Wenzel RG, Sarvis CA, Krause ML. Over-the-counter-drugs for acute migraine attacks: literature review and recommendations. *Pharmacotherapy.* 2003;23:494-505.
 12. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *New Engl J Med.* 2002;347:1094-103.
 13. Clark EA, Plint A, Correl R, Gaboury I, Passi B. Analgesia for musculoskeletal injuries in children: a randomized, blinded, controlled trial comparing acetaminophen, ibuprofen and codeine. *Acad Emerg Med.* 2003;10:469.
 14. Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children. *Paediatr Drugs.* 2001;3:817-58.
 15. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al; Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40:313-24.
 16. Canadian Paediatric Society. Acetaminophen and ibuprofen in the management of fever and mild to moderate pain in children. Position Statements, Practice Point: Prepared by the Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Reaffirmed January 2002. Reference No. DT98-01 (Formerly DTP98-01). Former versions published in: *Paediatrics & Child Health* 1998;3(4). (Consultado 04/06/2003) Disponible en: <http://www.cps.ca/english/statements/DT/dt98-01.htm>
 17. Freie HMP. Antipyretic analgesics. En: Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs.* 14th ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2000.
 18. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verriere F. Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: Results in 4291 patients. *Clin Rheumatol.* 2002;21:28-31.
 19. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995;273:929-33.
 20. Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics.* 1997;100:954-7.
 21. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics.* 1999;104:e39.
 22. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics.* 2002;109:e20.
 23. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:320-6.
 24. Moore N, Noblet C, Bremeersch C. Mise au point sur la sécurité de l'ibuprofène à dose antalgique-antipyrétique. *Thérapie.* 1996;51:458-63.
 25. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, Farhan M, et al. The PAIN Study: Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New tolerability study. *Clin Drug Invest.* 1999;18:89-98.
 26. Rampal P, Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res.* 2002;30:301-8.
 27. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products-Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 2001.
 28. Bolton S. *Pharmaceutical statistics. Preclinical and clinical applications.* 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1997.
 29. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Toxicol.* 1992;30:S51-S8.
 30. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination: Extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43. *Int J Clin Pharmacol Toxicol.* 1992;30:S59-S62.
 31. Liu J-P, Chow S-C. Sample size determination for the two one-sided test procedure in bioequivalence. *J Pharmacokin Biopharm.* 1992;20:101-4.
 32. Roset PN, Farré M, Pascual JA, Mas M, Segura J. PKEQ²: a program for statistical analysis in bioequivalence studies. *Thérapie.* 1995;Suppl:494.