

# Efecto del hidróxido de aluminio y magnesio en la farmacocinética de irbesartán

A. López de Ocáriz Sáez de Adana\*, M. Simón Vázquez\*, M. Escolar Jurado\*, W. Gielsdorf\*\*, B. Mangold\*\* y J Honorato Pérez\*

\* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

\*\* Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute. Waterloo (Belgium)

## Effect of aluminum magnesium hydroxide in pharmacokinetics of irbesartan

**Objetivo.** Determinar si la farmacocinética de irbesartán en dosis única se altera significativamente tras la administración de hidróxido de aluminio y magnesio (Unimaalox®).

**Métodos.** Estudio abierto, randomizado, de 3 vías de tratamiento, en el que se incluyeron 18 voluntarios sanos. Los días 1, 8 y 15 de tratamiento los voluntarios recibieron por vía oral y en ayunas uno de los siguientes tratamientos: irbesartán 300 mg, irbesartán 300 mg + 10 ml de Unimaalox® suspensión concomitantemente, o irbesartán 300 mg + 10 ml de Unimaalox® suspensión 2 horas antes de la administración de irbesartán. Las muestras sanguíneas se recogieron en los tiempos especificados en el protocolo y hasta 48 horas, tomando como tiempo 0 la administración de irbesartán. Las concentraciones plasmáticas de irbesartán se determinaron mediante HPLC utilizando una técnica validada con extracción en fase sólida.

**Resultados.** No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) o área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas hasta las 48 horas (AUC<sub>0-48</sub>) postadministración entre los distintos tratamientos administrados. En el caso del AUC extrapolada al infinito (AUC<sub>0-∞</sub>), las diferencias halladas entre los distintos grupos de tratamientos fueron estadísticamente significativas (p = 0,038) cuando se comparó la administración de irbesartán sólo frente a irbesartán más Unimaalox® administrado en las 2 horas previas (p = 0,021). Sin embargo, el intervalo de confianza al 90% para AUC<sub>0-∞</sub> se situó entre 0,67 y 1,5. La mediana para el tiempo en alcanzar la C<sub>máx</sub> (t<sub>max</sub>) fue de 2,5 horas en todos los grupos de tratamiento.

**Conclusiones.** Estos resultados sugieren que no hay interacción entre el hidróxido de aluminio y magnesio e irbesartán. Por tanto, no es necesario realizar un ajuste de la dosificación cuando se administran concomitantemente.

**Palabras clave:** irbesartán, antagonista de los receptores de angiotensina II, antiácidos, farmacocinética, interacciones.

**Objective.** To determine whether Unimaalox® alters the single-dose pharmacokinetics of irbesartan in a significant manner.

**Methods.** It was an open-label, randomized, 3-way crossover trial in 18 healthy volunteers. On days 1, 8 and 15, volunteers received one of the following orally administered under fasted conditions: irbesartan 300 mg, irbesartan 300 mg + 10 ml Unimaalox® suspension concomitantly, or irbesartan 300 mg + Unimaalox® suspension 2 hours before irbesartan dosing. On days 1-3, 8-10, 15-17, serial blood samples were collected before and up to 48 hours after irbesartan dosing. Plasma irbesartan concentrations were determined using a validated high-performance liquid chromatography method with solid-phase extraction.

**Results.** No statistically significant difference was found in C<sub>max</sub> or AUC<sub>0-48</sub> values between irbesartan administered alone or in combination with Unimaalox® administered both concomitantly or 2 hours before irbesartan dosing. The AUC<sub>0-∞</sub> values showed significant differences among the treatment groups (p = 0,038) and were significantly greater when irbesartan was administered alone versus when Unimaalox® was given 2 hours before irbesartan (p = 0.021). However, the 90% confidence intervals for AUC<sub>0-∞</sub> fell between 0.67 and 1.50 for both combinations when compared with that of irbesartan alone. The median time to maximum concentration (t<sub>max</sub>) was 2.5 hours for all treatment groups.

**Conclusions.** These results suggest that there is no interaction between aluminum and magnesium hydroxydes and irbesartan. Therefore, no dose adjustment is necessary when aluminum and magnesium hydroxydes are administered concomitantly with irbesartan.

**Key words:** Irbesartan, angiotensin II receptor antagonist, antacid, pharmacokinetics, drug interaction.

### Correspondencia:

J Honorato Pérez.

Servicio de Farmacología Clínica.

Clínica Universitaria de Navarra.

31008 Pamplona.

Correo electrónico: jhonorato@unav.es

## Introducción

Entre los antiácidos se incluye un grupo de compuestos orgánicos cuya característica común es la de neutralizar el ácido clorhídrico tras reaccionar con él en la luz gástrica. El an-

tiácido más utilizado es el hidróxido de aluminio, por su efecto neutralizador, porque posee cierto efecto citoprotector y por su acción astringente sobre las proteínas del bolo alimenticio<sup>1</sup>. Sin embargo, al relajar la musculatura del tracto gastrointestinal se produce estreñimiento, por lo que frecuentemente se administra asociado al hidróxido de magnesio, que aunque posee cierta capacidad neutralizante y su velocidad de reacción es mucho más lenta, muestra una acción laxante que contrarresta la acción del aluminio<sup>1-4</sup>.

Son múltiples los estudios en los que se ha demostrado la capacidad del hidróxido de aluminio y magnesio de interferir en la farmacocinética de fármacos que se administren concomitantemente. Tras la administración de antiácidos se acelera el vaciamiento y se altera el pH gástrico<sup>1-4</sup>. Las moléculas que contienen cationes divalentes o trivalentes, como aluminio y magnesio, forman complejos insolubles y, por tanto, incapaces de ser absorbidos. De esta forma pueden alterar la absorción por vía oral de otros fármacos que se administren simultáneamente y, por tanto, modificar su efecto terapéutico. Varios estudios han demostrado que la mayoría de las interacciones de este tipo pueden ser evitadas separando la administración de ambos fármacos al menos en 2 horas.

Esta interacción con antiácidos se ha puesto de manifiesto en numerosos fármacos antihipertensivos, como betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)<sup>4, 5</sup>. Irbesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, con alta afinidad por el subtipo AT<sub>1</sub>, de vida media larga<sup>6</sup>, que presenta un efecto antihipertensivo dosis-dependiente<sup>7, 8</sup>. Son numerosos los estudios que han demostrado la eficacia y tolerancia de este fármaco en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), administrado en una única dosis diaria. Irbesartán ofrece ventajas en cuanto a seguridad y tolerancia en pacientes con nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca.

En la clínica diaria son frecuentes las situaciones en las que es necesaria la administración concomitante de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio junto con otros fármacos, entre los que se incluyen los antihipertensivos<sup>2</sup>, fármacos ambos de uso muy extendido, sobre todo en la población de más edad. Ésta es la razón que ha llevado a plantear un estudio de interacción entre irbesartán y Unimaalox®, un antiácido que contiene hidróxido de aluminio y magnesio. Por tanto, el objetivo de este estudio era determinar si se altera de forma significativa la farmacocinética de irbesartán en dosis única cuando se administra concomitantemente con Unimaalox® o en las 2 horas previas.

## Voluntarios. Material y métodos

### Selección de voluntarios

Dieciocho voluntarios sanos de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 20 y 45 años, fueron incluidos en el estudio tras comprobar que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Previamente al inicio del estudio y antes de iniciar cualquier procedimiento específico del mismo, los voluntarios fueron informados de los objetivos, requisitos y riesgos, así como de la naturaleza del fármaco en estudio. Todos los voluntarios dieron su consentimiento a participar en el estudio por escrito.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Gobierno de Navarra y por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

### Diseño del estudio

Ensayo clínico en fase I, abierto, controlado, cruzado y aleatorizado, de 3 vías de tratamiento en voluntarios sanos. De acuerdo al esquema de aleatorización, reflejado en la [tabla 1](#), los días 1, 8 y 15 los voluntarios recibieron uno de los siguientes tratamientos por vía oral: irbesartán 300 mg (4×75 mg); irbesartán 300 mg (4×75 mg) + 10 ml Unimaalox® suspensión, concomitantemente, o irbesartán 300 mg

TABLA 1  
Aleatorización

GRUPO	PERÍODO 1 DÍA 1	PERÍODO 2 DÍA 8	PERÍODO 3 DÍA 15
1	Irbesartán	Irbesartán + Unimaalox® concomitante- mente	Irbesartán + Unimaalox® 2 horas antes
2	Irbesartán + Unimaalox® concomitante- mente	Irbesartán + Unimaalox® 2 horas antes	Irbesartán
3	Irbesartán + Unimaalox® 2 horas antes	Irbesartán	Irbesartán + Unimaalox® concomitan- temente
4	Irbesartán	Irbesartán + Unimaalox® 2 horas antes	Irbesartán + Unimaalox® concomitan- temente
5	Irbesartán + Unimaalox® concomitante- mente	Irbesartán	Irbesartán + Unimaalox® 2 horas antes
6	Irbesartán + Unimaalox® 2 horas antes	Irbesartán + Unimaalox® concomitante- mente	Irbesartán

(4×75 mg)+10 ml Unimaalox® suspensión, 2 horas antes de la administración de irbesartán<sup>4</sup>. El período de lavado entre las 3 fases de tratamiento se estableció en 7 días. La administración de los tratamientos, supervisada en todos los casos por algunos de los investigadores, tuvo lugar después de, al menos, 10 horas de ayuno. La de irbesartán se hizo acompañada de 200 ml de agua mineral; tras ésta los voluntarios permanecieron sentados durante 2 horas. La administración de Unimaalox® se realizó siguiendo las instrucciones especificadas en el prospecto. Dos y 5 horas después de la administración del tratamiento se sirvieron un desayuno y una comida estándar, respectivamente. La cena se sirvió transcurridas 11 horas desde la administración de irbesartán.

Los voluntarios no pudieron consumir cafeína o bebidas alcohólicas, realizar ejercicio físico intenso<sup>1</sup> o tomar el sol desde 48 horas previas a la administración de los tratamientos hasta la última extracción sanguínea, que tuvo lugar 48 horas postadministración<sup>2</sup>. No se permitió fumar durante los días que se realizaron extracciones sanguíneas y tuvieron limitado el consumo de cigarrillos a un máximo de 10 por día durante el tiempo que duró el estudio.

### Muestras sanguíneas y análisis

Durante los días 1-3, 8-10 y 15-17 se extrajeron las muestras sanguíneas a los siguientes tiempos: preadministración, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 y 48 horas postadministración de irbesartán. Las muestras sanguíneas contenían aproximadamente 5 ml de sangre, que se extrajeron siguiendo el sistema Vacutainer® en tubos que contenían EDTA potásico como anticoagulante. Las muestras se centrifugaron inmediatamente después de la extracción y el plasma resultante fue congelado a -20° C hasta que fueron transportadas en adecuadas condiciones de temperatura para su posterior análisis a *BASAnalytics West Lafayette INC*, USA. Las concentraciones plasmáticas de irbesartán fueron determinadas mediante HPLC utilizando un método validado de extracción en fase sólida<sup>9</sup>. El límite inferior de cuantificación se estableció en 10 ng/ml.

### Seguridad y tolerancia

Los acontecimientos adversos fueron debidamente recogidos a lo largo de todo el estudio. La monitorización de los signos vitales, incluyendo presión arterial y frecuencia cardíaca en sedestación, se realizó durante la visita de selección, revisión final y durante el período de administración de medicación (días 1, 8 y 15), previamente a la administración y a las 12 horas postadministración. Durante la visita de se-

lección y revisión final (día 17) se realizó una exploración física completa, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y una batería analítica según estaba especificado en el protocolo del estudio.

### Análisis estadístico

El modelo estadístico utilizado contenía términos para la secuencia, sujeto dentro de la secuencia como factores aleatorios y período, tratamiento y efecto *carryover* como factores fijos. Mediante este modelo se analizaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (AUC) extrapolada a infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ) de irbesartán, AUC trapezoidal hasta las 48 horas ( $AUC_{0-48}$ ), concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>), tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima (t<sub>max</sub>) y semivida de eliminación (t<sub>1/2</sub>). Previamente a la realización de la prueba estadística se realizó una transformación logarítmica de los datos del  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-48}$  y C<sub>max</sub>. Los datos de la t<sub>max</sub> fueron transformados en rangos previamente al análisis. Para el estudio de la bioequivalencia se utilizaron los intervalos de confianza al 90 % para las *ratios* del  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-48}$  y C<sub>max</sub>. Se estableció que la interacción era estadísticamente significativa si los intervalos de confianza al 90 % para la *ratio* de las medias de la formulación test frente a la de referencia, considerando así a la administración de irbesartán solo, no se encontraban entre 0,67 y 1,5. Para el cálculo del intervalo de confianza al 90 % en todas las comparaciones se utilizó el procedimiento de Dunnett<sup>10</sup>. Los *ratios* de las medias del  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-48}$  y C<sub>max</sub> se obtuvieron aplicando una transformación exponencial a la diferencia entre las medias de los datos transformados. En el caso de la semivida de eliminación, el método utilizado para calcular el intervalo de confianza exacto al 90 % fue el método de Fieller<sup>11</sup>.

## Resultados

### Voluntarios

Se incluyeron un total de 18 voluntarios sanos, de raza caucasiana, de ambos sexos (14 varones y 4 mujeres), que completaron el estudio tal como estaba especificado en el protocolo. A lo largo del estudio no se produjo la retirada de ningún voluntario. La media de edad, peso y altura de los voluntarios fue: 23±2,2 años, 69,6±10,1 kg y 174,8±7,6 cm, respectivamente.

### Farmacocinética

Como objetivo principal del estudio se incluye el cálculo  $AUC_{0-\infty}$  y  $AUC_{0-48}$  de irbesartán en

**TABLA 2**  
**Media y desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos**

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	IRBESARTÁN	IRBESARTÁN + UNIMAALOX® CONCOMITANTEMENTE	IRBESARTÁN + UNIMAALOX® 2 HORAS ANTES
AUC <sub>(0-48)</sub> (ng·h/ml)	20,143 (8,577)	19,410 (8,720)	18,866 (8,261)
AUC <sub>(0-∞)</sub> (ng·h/ml)	23,430 (10,261)	22,664 (13,422) <sup>2</sup>	21,004 (10,461) <sup>3</sup>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3,052 (1,015)	2,982 (937)	2,971 (874)
t <sub>max</sub> (h) <sup>1</sup>	2,5 (1,5-3,5)	2,5 (1,5-6,0)	2,5 (1,0-3,5)
t <sub>1/2</sub> (h)	22,4 (13,9)	18,1 (8,9)	16,1 (6,2)

<sup>1</sup> Mediana (mínimo-máximo). <sup>2</sup> p = 0,038. <sup>3</sup> p = 0,021 frente a irbesartán solo. AUC<sub>(0-48)</sub>: área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas trapezoidal hasta las 48 horas; AUC<sub>(0-∞)</sub>: área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas extrapolada a infinito; C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima; t<sub>max</sub>: tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima; t<sub>1/2</sub>: semivida de eliminación.

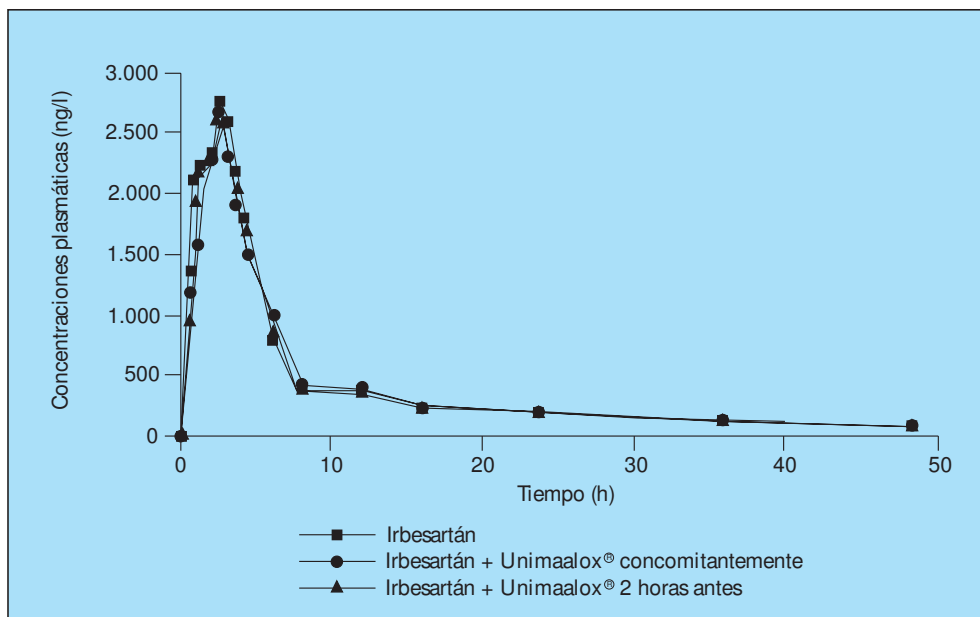
presencia o ausencia de Unimaalox®. Como objetivo secundario se incluyó la determinación de la C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> y t<sub>1/2</sub> de irbesartán en presencia o ausencia de Unimaalox®. Los parámetros farmacocinéticos de irbesartán se encuentran representados en la tabla 2 y la representación gráfica de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo están representadas en la figura 1. El efecto secuencia, período y *carryover* no fueron estadísticamente significativos para ninguno de los parámetros estudiados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del AUC trapezoidal o C<sub>max</sub> de irbesartán administrado solo o en combinación con Unimaalox® concomitantemente o 2 ho-

**TABLA 3**  
**Intervalos de confianza y puntos de estimación**

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	INTERVALOS DE CONFIANZA 90%	PUNTOS DE ESTIMACIÓN
<b>AUC<sub>(0-48)</sub></b>		
A frente a B	0,868-1,038	0,949
A frente a C	0,852-1,019	0,932
<b>AUC<sub>(0-∞)</sub></b>		
A frente a B	0,847-1,030	0,934
A frente a C	0,793-0,965	0,875
<b>C<sub>max</sub></b>		
A frente a B	0,906-1,134	1,014
A frente a C	0,915-1,145	1,023
<b>t<sub>1/2</sub></b>		
A frente a B	0,598-1,082	0,811
A frente a C	0,509-0,970	0,714

A: irbesartán; B: irbesartán + Unimaalox® concomitantemente; C: irbesartán + Unimaalox® 2 horas antes; AUC<sub>(0-48)</sub>: área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas hasta las 48 horas; AUC<sub>(0-∞)</sub>: área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas extrapolada a infinito; C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima; t<sub>1/2</sub>: semivida de eliminación.

ras previas a la administración del primero. El intervalo de confianza al 90 % se encontró dentro del rango teórico establecido (0,8 y 1,25) tanto para el AUC trapezoidal como para la C<sub>max</sub> (tabla 3). Tampoco fueron estadísticamente significativas las diferencias observadas en la t<sub>1/2</sub> de irbesartán entre los grupos de tratamiento. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (p = 0,038) para el AUC<sub>0-∞</sub>. En este sentido, las concentraciones obtenidas fueron



**Fig. 1. Concentraciones plasmáticas medias de irbesartán.**



mayores cuando irbesartán se administró solo frente a la administración de irbesartán + Unimaalox<sup>®</sup> administrado 2 horas previas a las de irbesartán ( $p = 0,021$ ). Este resultado no es de extrañar, ya que la parte extrapolada del AUC es determinada en parte por la  $t_{1/2}$ . De todas formas el intervalo de confianza al 90 % para la  $AUC_{0-\infty}$  se situó entre 0,67 y 1,5 cuando se compararon ambas combinaciones de tratamiento con la administración de irbesartán solo. La mediana de la  $t_{max}$  fue de 2,5 horas para todos los grupos de tratamiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

### Seguridad y tolerancia

A lo largo del estudio no se produjo la retirada de ningún voluntario y tampoco se produjo ningún acontecimiento adverso de carácter grave. Solamente cabe destacar la aparición de 3 cuadros presincoales y un caso de diarrea, los cuales fueron considerados por el investigador como posiblemente relacionados con el fármaco en estudio, aunque la severidad fue en todos los casos de carácter leve y se resolvieron sin tratamiento alguno. El resto de acontecimientos adversos que tuvieron lugar a lo largo del estudio fueron considerados por los investigadores como poco probables o no relacionados con los fármacos en estudio. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los signos vitales, parámetros electrocardiográficos, exploración física o pruebas de laboratorio realizados a lo largo del estudio.

### Discusión y conclusiones

En la práctica clínica habitual es frecuente la administración simultánea de hidróxido de aluminio y magnesio con otros fármacos<sup>2</sup>. Un gran número de interacciones, algunas de ellas amenazantes para la vida, están descritas en la literatura<sup>3, 12</sup>. El potencial de interacción entre un antiácido y un fármaco depende de las propiedades físicas y químicas del antiácido y del fármaco que se administran concomitantemente<sup>2</sup>. Los antiácidos interfieren en la absorción a nivel gastrointestinal de varios fármacos al formar con éstos complejos insolubles por alterar el pH gástrico o por acelerar el vaciado gástrico<sup>1-4</sup>. El presente estudio fue diseñado para determinar si la administración concomitante de Unimaalox<sup>®</sup> o su administración en las 2 horas previas a la administración de irbesartán alteraba los parámetros farmacocinéticos de este antagonista de los receptores de angiotensina II. Los resultados obtenidos demuestran que los parámetros farmacocinéticos de irbesartán ( $AUC_{0-48}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  y  $t_{1/2}$ ) no se alteraron significativa-

mente con la administración de Unimaalox<sup>®</sup> de forma simultánea o en las 2 horas previas a la administración de irbesartán. De hecho, los parámetros farmacocinéticos obtenidos para irbesartán en el presente estudio han sido similares a los obtenidos en otros ensayos clínicos en los que se administró solamente irbesartán a voluntarios sanos<sup>13</sup>. Aunque se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento, respecto al  $AUC_{0-\infty}$  el intervalo de confianza obtenido se encontraba dentro del rango teórico de 0,67 y 1,5.

Los resultados obtenidos en este estudio diferencia el irbesartán de otros fármacos antihipertensivos. Varios estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de betabloqueantes, como atenolol y propanolol, son significativamente más bajos cuando se administran concomitantemente con antiácidos<sup>4</sup>. En el presente estudio se demuestra que la biodisponibilidad de un antagonista de los receptores de la angiotensina II no se ve afectada por la administración simultánea de antiácidos<sup>5</sup>.

Podemos afirmar que los parámetros farmacocinéticos de irbesartán no se afectan significativamente por la administración de Unimaalox<sup>®</sup> concomitantemente o 2 horas previas a la administración de irbesartán en voluntarios sanos. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos sugieren que no hay interacción entre el hidróxido de aluminio y magnesio e irbesartán. Por tanto, es lógico concluir que cuando se administra irbesartán de forma simultánea con hidróxido de aluminio y magnesio no es necesario realizar un ajuste de la dosificación.

Por último, es de destacar que la administración simultánea de irbesartán y antiácidos fue bien tolerada.

### Bibliografía

1. Brunton LL. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AB, eds. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996; 901-915.
2. Sadowski DC. Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance. Drug Saf 1994; 11:395-407.
3. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. Clin Pharmacokinet 1990; 18:210-219.
4. D'Arcy PF, McEnay JC. Drug-antacid interactions: assessment of clinical importance. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21:607-617.
5. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. Clin Pharmacokinet 1993; 25:20-58.
6. Cazaubon C, Gougat J, Bousquet F, Guiraudou P, Gayraud R, Lacour C, et al. Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT<sub>1</sub> subtype angiotensin II receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther 1993; 265:826-834.
7. Reeves RA, Lin C-S, Kassler-Taub K, Pouleur H. Dose-related efficacy of irbesartan for hypertension: an integrated analysis. Hypertension 1998; 31:1.311-1.316.

8. Pool JL, Guthrie RM, Littlejohn TW III, Raskin P, Shepherd A, Weber MA, et al. Dose-related antihypertensive effects of irbesartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:462-470.
9. Chang SY, Whigan DB, Vachharajani NN, Patel R. High-performance liquid chromatographic assay for the quantitation of irbesartan (SR 47436/BMS-186295) in human plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 702:149-155.
10. Dunnett CW, Gent M. An alternative to use of two side tests in clinical trials. *Stat Med* 1996; 15 (16):1.729-1.738.
11. William AR, O'Brien BJ. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. *Health Econ* 1999; 5 (4):197-305.
12. Peck CC, Temple R, Collins JM. Understanding consequences of concurrent therapies. *JAMA* 1993; 269:1.550-1.552.
13. Marino MR, Langenbacher K, Ford NF, Uderman HD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:246-255.