

## The Pharmacokinetic Interaction of Amlodipine and Losartan After Single-Dose of its Compound Tablets in Healthy Chinese Subjects

Chan-mei LV<sup>1</sup>, Jun-li ZHANG<sup>1</sup>, Xue-qin LI<sup>1</sup>, Zhao-yan GONG<sup>1</sup>, Yun ZHAO<sup>1</sup> & Fang-yuan SHI<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, PR China

<sup>2</sup> Pharmacy Intravenous Admixture Services, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, PR China

**SUMMARY.** Objective of this study was to investigate the interaction on the pharmacokinetics of amlodipine, losartan and E3174 after oral administration of the compound amlodipine tablets, amlodipine besylate tablets and losartan potassium tablets with single dose in healthy Chinese subjects. Twelve healthy Chinese subjects (6 males and 6 females), were randomly assigned to three groups and received a single oral dose of compound amlodipine tablets (amlodipine/losartan, 10 mg/100 mg), amlodipine besylate tablets (10 mg), and losartan potassium tablets (100 mg), respectively. The concentrations of amlodipine, losartan and EXP 3174 in human plasma were determined at specified time points by HPLC-MS/MS and HPLC-MS method, respectively; the pharmacokinetic parameters were calculated subsequently. The 90% CI of  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$  for amlodipine and losartan entirely fall within the no-effect range of 80%~125%.  $T_{max}$  was evaluated by non-parametric tests. All of those were statistically insignificant ( $p > 0.05$ ). The 90% CI of  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$  for EXP 3174 didn't fall in the no-effect range of 80%~125%. The result of variance analysis showed that the difference comes from the individuals ( $p < 0.02$ ), while there was no significant difference between the two preparations and during the week ( $p > 0.05$ ).  $T_{max}$  was evaluated by non-parametric tests, and it was statistically insignificant ( $p > 0.05$ ). So, there was no significant change on the pharmacokinetic characteristics of amlodipine, losartan and EXP 3174 after taking the compound amlodipine tablets compared to single preparations of amlodipine besylate tablets and losartan potassium tablets. Healthy subjects administered compound amlodipine tablets, the exposure of amlodipine and losartan *in vivo* did not change significantly. There was no significant competitive or inhibitive effect in the process of absorption, distribution and hepatic drug metabolizing enzyme metabolism when amlodipine and losartan were combined together.

**RESUMEN.** El objetivo de este estudio fue investigar la interacción en la farmacocinética de amlodipina, losartán y E3174 después de la administración oral del compuesto de comprimidos de amlodipina, comprimidos de amlodipina besilato y comprimidos de losartán potasio con una dosis única en sujetos chinos. Doce sujetos chinos sanos (6 hombres y 6 mujeres) fueron asignados aleatoriamente a tres grupos y recibieron una dosis oral única de comprimidos de amlodipina compuesta (amlodipina/losartán, 10 mg/100 mg), amlodipina besilato (10 mg) y losartán pastillas de potasio (100 mg), respectivamente. Las concentraciones de amlodipina, losartán y EXP 3174 en plasma humano se determinaron en puntos de tiempo específicos mediante el método HPLC-MS/MS y HPLC-MS, respectivamente; Los parámetros farmacocinéticos se calcularon posteriormente. El 90% de IC de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$  para amlodipina y losartán se encuentran completamente dentro del rango sin efecto de 80~125%.  $T_{max}$  fue evaluado por pruebas no paramétricas. Todos ellos fueron estadísticamente insignificantes ( $p > 0.05$ ). El IC del 90% de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , and  $C_{max}$  para EXP 3174 no se ubicó en el rango de no efecto de 80~125%. El resultado del análisis de varianza mostró que la diferencia proviene de los individuos ( $p < 0.02$ ), mientras que no hubo diferencias significativas entre las dos preparaciones y durante la semana ( $p > 0.05$ ). La  $T_{max}$  se evaluó mediante pruebas no paramétricas y fue estadísticamente insignificante ( $p > 0.05$ ). Por lo tanto, no hubo cambios significativos en las características farmacocinéticas de amlodipina, losartán y EXP 3174 después de tomar los comprimidos de amlodipina compuestos en comparación con preparaciones individuales de comprimidos de amlodipina y comprimidos de losartán potásico. Los sujetos sanos a los que se les administraron comprimidos de amlodipina compuestos, la exposición de amlodipina y losartán *in vivo* no cambiaron significativamente. No hubo un efecto competitivo o inhibidor significativo en el proceso de absorción, distribución y metabolismo de la enzima metabolizadora del fármaco hepático cuando se combinaron amlodipina y losartán.

**KEY WORDS:** Amlodipine; Losartan; EXP 3174; Drug-drug interaction; Pharmacokinetics

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 18615679085@163.com