

말레인산 암로디핀 정 5 mg과 베실산 암로디핀 정 5 mg의 약동학 특성 및 안전성 비교

¹서울아산병원 임상약리학과, ²울산대학교 의과대학, ³국군 의무학교, ⁴인제대학교 부산백병원 임상약리학과,
⁵부산대학교병원 임상시험센터 임상약리실, ⁶삼성서울병원 임상시험센터 임상약리학과, ⁷종근당 효종연구소

최희연^{1,2}, 김재우^{1,2}, 임형석^{1,2}, 조상현³, 김종률⁴, 최상민⁵, 정진아⁶, 임종래⁷, 배균섭^{1,2}

=Abstract=

Comparison of Pharmacokinetic Characteristics and the Safety between Amlodipine Maleate Tablet 5 mg and Amlodipine Besylate Tablet 5 mg

Hee Youn Choi^{1,2}, Jae Woo Kim^{1,2}, Hyeong-Seok Lim^{1,2}, Sang-Heon Cho³, Jong-Lyul Ghim⁴,
Sangmin Choe⁵, Jin Ah Jung⁶, Jonglae Lim⁷, and Kyun-Seop Bae^{1,2}

¹Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Asan Medical Center, Seoul, Korea,

²University of Ulsan College of Medicine, ³School of Military Medicine, The First Republic of Korea Army,

⁴Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Inje University Pusan Paik Hospital, Pusan, Korea,

⁵Division of Clinical Pharmacology, Clinical Trials Center, Pusan National University Hospital,

⁶Division of Clinical Pharmacology, Clinical Trial Center, Samsung Medical Center,

⁷Technical research center, CKD research institute, Chong Kun Dang Pharmaceutical Co, Ltd

Background: Amlodipine is a third-generation dihydropyridine calcium channel blocker for treating hypertension. Though marketed primarily as a besylate salt, there have been some efforts to find other comparable salts. Among them, maleate is the salt that has been considered favorable for many drugs. The aim of this study was to compare the pharmacokinetics, as well as safety and tolerability of amlodipine maleate with amlodipine besylate.

Methods: This study was open, randomized, two-period crossover design investigated in twelve healthy male volunteers over a 144 h period after administrating two forms of amlodipine 5 mg, respectively. Each period was separated with 2 weeks. Plasma concentrations of amlodipine were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Safety profiles were assessed by vital signs, physical examinations, electrocardiograms, laboratory testing and adverse events monitoring.

Results: All subjects were completed this study. Geometric mean ratios (GMRs) of amlodipine maleate/amlodipine besylate of C_{max} and AUC_{last} for amlodipine were 0.92 (90 % confidence interval, 0.81 ~ 1.05) and 1.05 (0.96 ~ 1.16), respectively. No serious adverse events were reported, and no clinically relevant changes were observed in safety profiles during this trial.

Conclusion: Pharmacokinetics, tolerability and the safety were comparable between amlodipine maleate and amlodipine besylate in healthy individuals.

Key words: Amlodipine maleate, Amlodipine besylate, Pharmacokinetics

본 연구는 종근당㈜의 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 배균섭

소 속: 서울아산병원 임상약리학과 및 울산대학교 의과대학

주 소: 서울시 송파구 올림픽로 43길 서울아산병원 임상약리학과

전화번호: 02-3010-4611, 팩스: 02-3010-4623, E-mail: ksbae@amc.seoul.kr

접수일자: 2011. 12. 01. 수정일: 2012. 05. 07. 게재확정일: 2012. 05. 12.

서론

고혈압은 대표적인 심혈관계질환이자, 관상동맥 질환, 뇌혈관질환 등을 포함한 다른 심혈관계질환의 가장 중요한 위험 인자 중 하나이다.¹⁾ 매년 고혈압으로 진단받는 환자군은 증가 추세를 보이고 있고, 향후 2025년까지 고혈압의 유병률은 세계적으로 15억이 넘을 것으로 예상하고 있다.²⁾ 이러한 고혈압의 치료가 적절히 이루어지지 않으면 기대 수명을 5년 감소시킨다는 연구 결과가 발표된 바 있어, 고혈압의 치료는 매우 중요하다고 할 수 있다.³⁾

JNC 7 (the seventh Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure) 보고서에서는 특히 관상동맥질환의 위험 인자를 가지고 있거나 당뇨가 동반된 고혈압 환자의 경우 1차 치료제로서 칼슘채널 길항제를 권장하고 있다.⁴⁾ 칼슘채널 길항제는, L-type 칼슘 채널에 결합하여, 칼슘 이온이 심근조직과 혈관 평활근 등의 세포막을 통과해 유입되는 것을 억제함으로써 혈관의 이완을 돕는다.^{4,5)} 아로디핀은 3세대 디히드로피리딘(dihydropyridine) 계열의 대표적인 칼슘채널 길항제로서, 경구 투여시 낮은 간 추출률로 인한 높은 생체이용률과, 약 36시간 가량의 상대적으로 긴 반감기를 보이는 약동학 특징으로 인해 장시간 동안 완만한 혈압강하 효과를 나타내면서 기립성 저혈압, 빈맥 등의 부작용이 비교적 적다고 보고된 바 있다.⁶⁻⁹⁾

베실산 아로디핀이 국내에 처음 소개되었으며, 이후 다른 염(salt)을 사용하여 유사한 효과와 안전성을 가진 제형을 개발하려는 노력이 국내뿐 아니라 세계 각국에서 있었다.¹⁰⁻¹²⁾ 이 중, 말레이트(maleate)는 용해성, 흡수성, 물리적, 화학적 안

정성과 생체이용률이 높아 텍스클로페니라민(dexchlorpheniramine), 플루복사민(flvoxamine), 메피라민(mepiramine)등 많은 약물에서 사용해 온 염으로, 국내에서는 말레인산 아로디핀을 개발, 전임상시험과 1상, 3상 임상시험을 거쳐 시판 허가를 받았으며, 최근의 개량 신약 개발에 있어 성공적인 사례로 꼽힌다.¹³⁾

본 연구는 건강한 성인 남성에서 말레인산 아로디핀과 베실산 아로디핀의 주성분인 아로디핀의 약동학 특성과 안전성을 비교하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 만 19세 이상 55세 이하의 건강한 성인 남성을 대상으로 하였다. 문진, 활력징후, 심전도 검사, 진단검사실 검사 등을 실시해 적합하다고 판단한 18명의 자원자 중 12명이 선정, 무작위 배정되어 임상시험용의약품을 투여 받았으며, 중도 탈락자 없이 모두 임상시험을 완료하였다. 임상연구의 목적과 내용 등에 대한 자세한 설명을 듣고, 자의로 참여를 결정하여 동의서에 서명하였다. 본 임상연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회(IRB)의 승인을 받았으며 의약품임상시험관리기준(KGCP) 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 시험설계 및 방법

본 임상연구는 무작위배정, 단회 투여, 공개 설계로서 두 치료군, 두 순서, 두 시기의 교차 시험법으로 진행되었다. 각 순서군에 6명씩 무작위 배정되어, 한 군은 1기에 베실산 아로디핀, 2기에

말레인산 암로디핀을, 다른 한 군은 1기에 말레인산 암로디핀, 2기에 베실산 암로디핀을 각각 5 mg씩 투여 받았다. 암로디핀의 반감기가 평균 36 시간 정도임을 감안하여, 2주일의 휴약기를 가진 후 2기 일정을 진행하였다. 피험자들은 투약 전일 밤부터 10시간 이상 금식 후 공복 상태에서 상온의 물 200 mL와 함께 임상시험용 의약품을 투약 받았으며, 투약 직전, 투약 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 48, 72, 96, 120, 144 시간에 채혈하였다. 헤파린이 포함된 채혈용기에 전혈 약 6 mL을 취한 후 원심분리과정(1000 g for 10 minutes at 4 °C)을 거쳐 혈장을 분리하고, 1 mL씩 2개의 eppendorf tube에 분주하여 -20 °C에 냉동 보관하였으며, 이후 -70 °C로 옮겨 농도 측정시까지 보관하였다.

2) 암로디핀 농도 측정 방법

혈장 중 암로디핀의 농도 분석은 별도의 분석기관에서 시행되었다. 표준혈장으로부터 암로디핀의 농도 분석은 액체크로마토그래피-직렬질량분석법(LC-MS/MS, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry)을 이용하였다. 암로디핀 표준품을 50 % 메탄올에 녹여 농도를 1.0 mg/mL로 만들어 냉장 보관하고, 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 순차적으로 희석하여 암로디핀의 혈장 중 농도가 각각 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 ng/mL 농도가 되도록 표준 혈장을 만들었다. 각각의 표준 혈장 0.5 mL에 내부표준물질인 니페디핀(nifedipine) 20 L와 1M NaOH 100 L, tert-butylmethylether 4mL를 순차적으로 가하여 처리 후 이중 20 L을 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 각 내부표준물질의 피크 면적에 대한 암로디핀의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내(intraday) 재현성을 구하

고 5일간 실험을 행하여 일간(interday) 재현성을 구했다. -70 °C에 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 0.5분간 진탕한 다음 0.5 mL을 취하여 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리 한 후 LC-MS/MS에 주입하였다. 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 암로디핀의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 암로디핀의 농도를 구하였다. 암로디핀의 정량 범위는 0.05 ~ 20 ng/mL이었고, 최소 정량 한계는 0.05 ng/mL이었다. 일내 및 일간 분석의 정확도와 정밀도는 최소 정량 한계 및 그 외 모든 농도에서 각각 15 % 이내였다.

3) 약동학 특성 및 통계분석

약동학 특성 평가를 위해 실제 채혈된 시각을 기준으로 약동학 파라미터를 비구획 방법을 가정하여 산출하였다. 약동학적 파라미터는 WinNonlin® version 6.1 (Pharsight, CA, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 최고혈중농도(C_{max}), 측정 가능한 마지막 채혈 시점까지의 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC_{last}), 측정 가능한 마지막 채혈시점에서 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC_{inf}), 최고혈중농도 도달시간(t_{max}), 반감기($t_{1/2}$), 평균체류시간(mean residency time, MRT)을 구하였다. C_{max} 와 t_{max} 는 관측된 값을 사용하였고, AUC_{last} 산출시에는 사다리꼴 공식을 사용하였다.

주요 약동학 파라미터는 산술 또는 기하 평균, 표준편차, 변이계수 등의 기술통계학 분석을 시행하였으며, t_{max} 의 경우는 중앙값과 최소, 최대값으로 기술하였다. C_{max} , AUC_{last} 의 비교는 유의수준 0.05에서 제형(formulation), 순서군(sequence), 시기(period)를 고정효과로, 순서군을 중첩항으로 한 피험자를 임의 효과로 하여 혼합모형을 이용한

Table 1. Characteristics of Enrolled Subjects

Group	Age (yr)	Weight (kg)	Height (cm)
RT (n=6)	26.2 ± 3.92	65.9 ± 4.73	170.7 ± 6.44
TR (n=6)	29.3 ± 6.38	70.2 ± 6.14	171.8 ± 2.56
Total	27.8 ± 5.31	68.0 ± 5.67	171.3 ± 4.71
P-value*	0.52	0.34	0.81

* Mann-Whitney U test.

분산분석을 시행하였다. 계산된 C_{max} , AUC_{last} 의 기하평균값은 로그 변환하여 베실산 암로디핀에 대한 말레인산 암로디핀 투여시의 암로디핀의 파라미터 비율에 대한 점 추정치를 구하고 90 % 신뢰구간을 추정하였다.

4) 안전성 평가

임상연구 기간 동안 수시로 관찰 및 문진 하는 것 외에, 활력징후, 심전도, 진단검사실 검사, 이상반응 모니터링 등을 실시하였다. 특히, 임상시험용의약품의 효과를 고려하여, 약동학 채혈과 함께 혈압 및 맥박수를 지속적으로 측정하였다. 이상반응은 문진뿐 아니라 피험자의 자발적인 보고를 통해 증상, 징후 및 지속시간을 기록하였고, 그 중증도를 판단하여 기록하였다. 연구 종료 후, 기록한 중증도와 임상시험용의약품과의 인과관계를 종합적으로 고려하여 안전성을 평가하였다.

결과

임상시험용의약품을 투여 받은 12명의 자원자 모두 임상시험을 완료하였으며, 약동학 및 안전성 평가는 모든 자원자를 대상으로 하였다. 순서군 간 무작위 배정의 적절성 여부 평가를 위해 인구학 정보(키, 나이, 몸무게)에 대해 비모수 검정을 시행하였고, 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

1) 약동학 평가

두 임상시험용의약품은 단회 투여 후 유사한 약동학적 특성을 보였다. 두 약제 모두 투약 후 5 ~ 12 시간 경과 후에 최고혈장농도에 도달하였고, 최종 반감기는 30 ~ 60 시간이었다. 시간에 따른 혈중 약물 농도 추이 역시 두 치료군 간에 유사한 양상을 보였다(Figure 1).

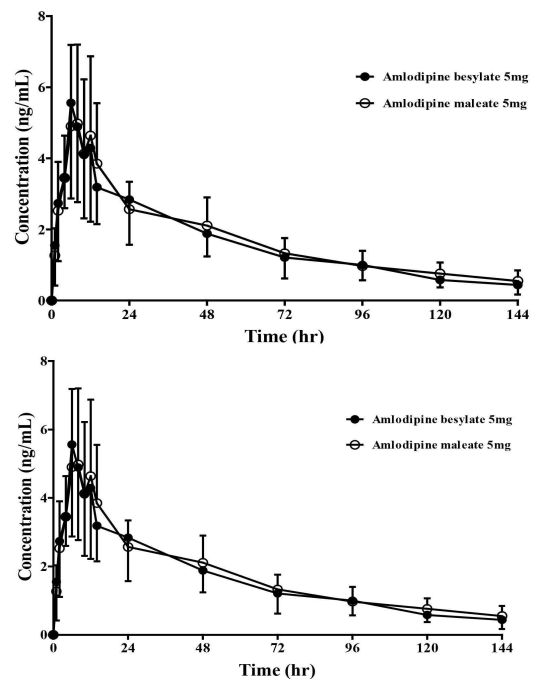


Figure 1. Mean plasma amlodipine concentration-time curves.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of amlodipine

PK parameters	Summary Statistics	Amlodipine maleate	Amlodipine besylate
C_{max} (ng/mL)	Arithmetic mean	6.09	6.61
	SD	2.29	2.43
	CV (%)	37.65	36.76
AUC_{last} (ng/mL)	Arithmetic mean	246.74	235.13
	SD	71.01	73.63
	CV (%)	28.89	31.32
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	Arithmetic mean	287.54	262.64
	SD	88.55	88.15
	CV (%)	30.80	33.56
t_{max} (hr)	Median	7.94	6.99
	Minimum	5.93	5.95
	Maximum	12.00	12.00
$t_{1/2\beta}$ (hr)	Arithmetic mean	48.70	42.44
	SD	11.35	5.46
	CV (%)	23.31	12.86
MRT_{last} (/hr)	Arithmetic mean	47.98	45.55
	SD	5.11	4.03
	CV (%)	10.65	8.84

C_{max} 는 말레인산 암로디핀 투여시 6.1 ± 2.3 ng/mL(평균 \pm 표준편차), 베실산 암로디핀 투여시 6.6 ± 2.4 ng/mL였고, t_{max} 는 7.9(5.9, 12.0) hr(중간값(최소값, 최대값)), 7.0(6.0, 12.0) hr로 관찰되었다. AUC_{last} 는 각각 246.7 ± 71.0 ng·hr/mL, 235.1 ± 73.6 ng·hr/mL, AUC_{inf} 는 287.5 ± 88.6 ng·hr/mL, 262.6 ± 88.2 ng·hr/mL였다. $t_{1/2}$ 는 말

레인산 암로디핀 투여 군에서 48.7 ± 11.4 hr, 베실산 암로디핀 투여군에서 42.4 ± 5.5 hr였다 (Table 2).

베실산 암로디핀과 말레인산 암로디핀 투여시의 로그 변환한 C_{max} , AUC_{last} 파라미터를 유의수준 0.05에서 분산분석을 시행한 결과, 순서, 시기, 제형 효과는 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 3. Geometric mean and ratios of primary amlodipine pharmacokinetic parameters for amlodipine maleate and amlodipine besylate and 90 % confidence interval limits

PK parameter	Treatment	Geometric Mean (n = 12)	Geometric Mean Ratio	90 % Confidence Interval*
AUC_{last}	Amlodipine maleate	237.81	1.06	0.96 - 1.16
	Amlodipine besylate	24.98		
C_{max}	Amlodipine maleate	5.75	0.92	0.81 - 1.05
	Amlodipine besylate	6.22		
AUC_{inf}	Amlodipine maleate	275.47	1.10	1.00 - 1.21
	Amlodipine besylate	250.59		

* Geometric mean ratio of amlodipine maleate 5 mg to amlodipine besylate 5 mg; exponentiation of difference between means after log-transformation.

C_{max} 와 AUC_{last} 의 베실산 암로디핀 대비 말레인산 암로디핀의 기하 평균비는 각각 0.92, 1.06였고, 그에 해당하는 90 % 신뢰구간은 각각 0.81 ~ 1.05, 0.96 ~ 1.16으로 모두 0.80 ~ 1.25 범위에 속하였다(Table 3). 다른 파라미터로서 AUC_{inf} 의 경우에 기하 평균비는 1.10이었으며 90 % 신뢰구간이 1.00 ~ 1.21로써 0.80 ~ 1.25 범위를 만족하였다(Table 3).

2) 안전성 평가

5명의 자원자에서 총 8건의 이상반응이 보고되었다. 콧물 2건, 코막힘 1건, 인후통 1건, 기침 1건 등 5건의 이상반응은 임상시험용의약품과의 인과 관계가 적을 것으로 판단하였으며, 관련 가능성을 배제할 수 없는 3건으로는 3명의 피험자에서 발생한 두통 2건, 현기증 1건이 있었다. 이상반응은 대부분 경증이었으나, 1건의 현기증은 중등도에 해당하였다. 모든 이상 반응은 특별한 치료 및 중재 없이 소실되었으며, 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 현기증 1건과 두통 1건을 포함한 4건이 베실산 암로디핀 투약 후 발생하였고, 나머지 4건은 말레인산 암로디핀 투약 후 발생한 증상이었다.

혈압 및 맥박수의 변화를 시간에 따라 관찰한 결과, 두 군 모두에서 4 ~ 12 hr 사이 수축기, 이완기 혈압이 감소하는 경향을 보였으나 호소하는 동반 증상은 없었다(Figure 2). 두 군간 혈압 감소의 경향에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 진단 검사실 검사를 통한 관찰에서도 임상시험용의약품 투약 전후 임상적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다.

고찰

본 연구는 건강한 성인 남성을 대상으로 베실산

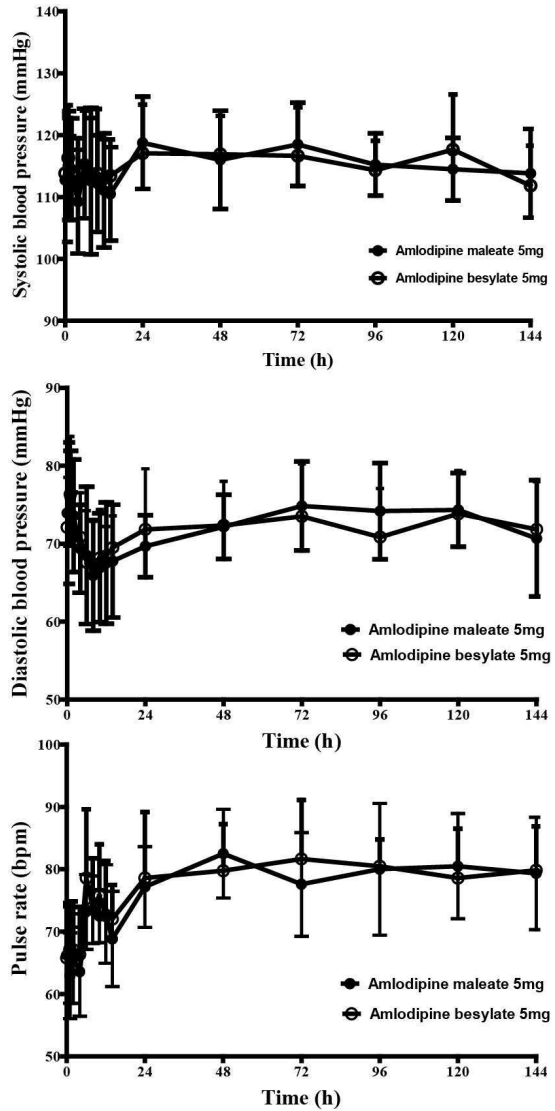


Figure 2. Systolic blood pressure (upper), diastolic blood pressure (middle), pulse rate (low). Data are presented as mean \pm SD.

암로디핀과 말레인산 암로디핀을 투여했을 때 염 사이의 약동학 특성 및 안전성을 비교, 탐색하기 위한 시험이었다. 각 순서군에 해당하는 자원자의 인구학적 특징은 순서군 별로 유의한 차이가 없었다. 암로디핀의 약동학 파라미터 값은 말레인산 암로디

핀, 베실산 암로디핀 두 약물 모두 기존의 연구와 유사하였다.^{10,14,15} 베실산 암로디핀 대비 말레인산 암로디핀의 C_{max} 및 AUC_{last} 값의 기하 평균비는 신뢰 구간 0.81 ~ 1.05, 0.96 ~ 1.16이었고, 이 결과로 미루어 볼 때 두 약물의 약동학 특성이 통계적으로 유사할 것으로 예측되었다. 채혈 시각이 암로디핀의 약동학적 특성에 따라 적절하게 설정되었는지 평가하기 위해 AUC_{extra} (%), 즉 AUC_{inf} 와 AUC_{last} 의 차이를 AUC_{inf} 에 대한 백분율로 계산한 결과, 베실산 암로디핀의 경우 9.9 % (5.5 ~ 14.5 %), 말레인산 암로디핀의 경우 13.6 % (3.2 ~ 19.5 %)로 최종 채혈 시각의 설정이 적절하였음을 확인할 수 있었다.

안전성 측면에서 두 약물 간의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 약물과 관련 가능성을 배제할 수 없는 이상반응은 두통(2건)과 현기증(1건)이 있었다. 2건의 두통은 모두 투약 후 7.5 hr경, 현기증은 3.5 hr경 발생한 증상이었으며 세 명의 자원자 모두 증상 발생 시기에 혈압이 감소된 경향을 보였다. 현기증 이외의 이상반응은 모두 경증에 해당하였고, 모든 이상반응은 특별한 처치 없이 회복되었다. 기존의 임상 시험에 따르면 암로디핀과 인과 관계 가능성이 있을 것으로 생각되는 이상 반응으로는 두통, 말초부종, 현기증 등이 흔한 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서 발견된 이상반응은 모두 예측 가능한 반응이었다.^{10,15,16}

본 연구는 완전히 새로운 화학물질을 위한 1상 임상 시험과 몇 가지 다른 점이 있었다. 첫째, 약동학 특성 파악을 위한 약물 농도 측정은 말레인산 암로디핀 또는 베실산 암로디핀이 아니라, 암로디핀으로 통일하였다. 둘째, 서로 다른 염을 사용하는 경우 약물의 제거보다는 흡수에 영향을 미치는 것으로, 전신 청소율에서 신 청소율의 비율을 보기 위한 채뇨의 과정은 필요하지 않다고 판단되었다.

셋째, 최대 내약 용량(maximum tolerable dose)은 주요 약효 성분인 암로디핀의 농도에 의존적이므로, 기존 시판 제제의 개발시 시행했던 용량 증량 시험 역시 필요하지 않다고 판단되었다. 따라서, 시판중인 제형중 최대 용량으로 약동학적 특성 비교 시험을 실시하도록 하였다.

이러한 임상시험은 새로운 제형의 약제 개발에 있어 매우 중요하며 의약품 허가의 필수적인 과정이나, 대부분의 경우 연구 논문으로는 게재되지 않는 경우가 많아 과학계에서 연구 결과를 평가하는 것을 어렵게 하는 요인이 되어 왔다.^{17,18}

현재까지 말레인산 암로디핀과 베실산 암로디핀의 생물학적 동등성을 평가하여 발표한 연구 논문 또한 적은 수에 불과하며, 미국에서 시행한 시험에서는 동등성을 입증하지 못했고, 10 mg의 용량 약물을 사용하여 24명의 피험자를 대상으로 이탈리아에서 시행한 임상 시험에서 동등성을 입증한 바 있으나 이의 C_{max} 신뢰 구간 범위는 0.76 ~ 1.06으로, EMEA (European Medicines Agency)에서 개체간 변이(within-subject variability)가 큰 약물의 경우의 신뢰 구간 허용 범위를 0.75 ~ 1.33으로 한 근거를 사용하였다는 점에서 본 시험과는 차이가 있었다.^{17,18} 국내에서는 아디핀산 암로디핀과 베실산 암로디핀 간의 약동학 특성을 비교한 연구가 발표된 바 있으며, 5 mg 용량군에서 C_{max} 의 신뢰 구간 범위가 0.78 ~ 0.97로 약동학적 동등성의 범위를 벗어났으나 선행적 약동학 특성을 고려하여 10 mg 용량군을 포함한 후 계산한 C_{max} 의 신뢰 구간을 통해 두 약제간의 약동학 파라미터가 유사함을 보였다.¹⁹

본 연구에서는 건강한 성인에서 말레인산 암로디핀과 베실산 암로디핀의 약동학 특성이 유사함을 보였으며, 말레인산 암로디핀의 용량 설정 근거를 제시하였다.

참고문헌

1. Benetos A, Consoli S, Safavian A, Dubanchet A, Safar M. Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. *Am Heart J*, 2000;140(4):623-629.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005;365(9455):217-223.
3. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension*, 2005;46(2):280-286.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003;289(19):2560-2572.
5. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003;23(12):2155-2163.
6. Beresford AP, McGibney D, Humphrey MJ, Macrae PV, Stopher DA. Metabolism and kinetics of amlodipine in man. *Xenobiotica*, 1988;18(2):245-254.
7. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*, 1999;354(9192):1751-1756.
8. Burges R, Moisey D. Unique pharmacologic properties of amlodipine. *Am J Cardiol*, 1994; 73(3):2A-9A.
9. van Zwieten PA. Amlodipine: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Clin Cardiol*, 1994;17(9 Suppl 3):III3-III6.
10. Park JY, Kim KA, Lee GS, Park PW, Kim SL, Lee YS, Lee YW, Shin EK. Randomized, open-label, two-period crossover comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two amlodipine formulations in healthy adult male Korean subjects. *Clin Ther*, 2004;26(5):715-723.
11. New amlodipine (Amloc) product available in South Africa. *Cardiovasc J S Afr*, 2005;16(1):61-61.
12. Lee HY, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Heung-Sun K, Kim KS, Seo HS, RO YM, Kang JH, Woong CJ, Joo SJ, Kim MH, Joon-Han S, Yoon J, Park SH, Jin-Ok J, Ju AK, Chong-Yun R, Yeon KJ, Park KM, Lim DK, Park SY. Clinic blood pressure responses to two amlodipine salt formulations, adipate and besylate, in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 8-week comparison. *Clin Ther*, 2005;27(6):728-739.
13. Park S, Chung N, Kwon J, Yoon JH, Kim YJ, Han DS, Kim HS. Results of a multicenter, 8-week, parallel-group, randomized, double-blind, double-dummy, Phase III clinical trial to evaluate the efficacy and tolerability of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in Korean patients with mild to moderate hypertension. *Clin Ther*, 2005;27(4):441-450.
14. Carvalho M, Oliveira CH, Mendes GD, Sucupira M, Moraes ME, De Nucci G. Amlodipine bioequivalence study: quantification by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Biopharm Drug Dispos*, 2001; 22(9):383-390.
15. Hong SJ, Ahn TH, Baek SH, Cho WH, Jeon HK, Kwan J, Yoon MH, Lee KJ, Lim DS. Comparison of efficacy and tolerability of amlodipine orotate versus amlodipine besylate in adult patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-

- blind, placebo-controlled, parallel-group, 8-week follow-up, noninferiority trial. *Clin Ther*, 2006;28(4):537-551.
16. Kes S, Caglar N, Canberk A, Deger N, Demirtas M, Dortlemez H, Kiliccioglu B, Kozan O, Ovunc K, Turkoglu, C. Treatment of mild-to-moderate hypertension with calcium channel blockers: a multicentre comparison of once-daily nifedipine GITS with once-daily amlodipine. *Curr Med Res Opin*, 2003;19(3):226-237.
17. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin*, 2009;25(9):2179-2189.
18. Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Single-dose, randomized, crossover bioequivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens*, 2007;29(8):539-552.
19. Jeon JY, Kim JR, Chung JY, Oh DS, Cho JY, Yu KS, Jang IJ, Shin SG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparative study of amlodipine adipate and amlodipine besylate. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther*, 2006;14(2):106-115.