

## **Bioequivalência de duas formulações de Valsartana 320mg comprimido revestido em participantes saudáveis de ambos os sexos em condição de jejum**

### **Relative Bioavailability/Bioequivalence of two formulations containing Valsartan 320mg coated tablet in healthy male and female participants under fasting conditions**

DOI:10.34119/bjhrv6n3-024

Recebimento dos originais: 04/04/2023

Aceitação para publicação: 05/05/2023

#### **Paulo Alexandre Rebelo Galvinas**

Bacharel em Química

Instituição: Eurofarma Laboratórios S.A Clinical Research Dpt

Endereço: Rua Pascoal Pais, 525, Vila Cordeiro, São Paulo – SP, CEP: 04581-060

E-mail: pargalvinas@yahoo.com.br

#### **Carlos Sverdloff**

Mestre em Farmacologia Clínica

Instituição: ATCGen Clinical Trials

Endereço: Rua Francisco Glicério, 1326 conj. 64, Centro, Campinas – SP, CEP: 13012-905

E-mail: carsver@atcgen.com.br

#### **Vinicius Marcondes Rezende**

PhD em Ciências Médicas

Instituição: ATCGen Clinical Trials

Endereço: Rua Francisco Glicério, 1326 conj. 64, Centro, Campinas – SP, CEP: 13012-905

E-mail: vinicius@atcgen.com.br

#### **Fernando Bastos Canton Pacheco**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Instituição: CAEP/SYNVIA

Endereço: R. José Geraldo Cerebino Christófar, 245, Fazenda Santa Cândida, Campinas - SP, CEP: 13087-567

E-mail: fernando.bastos.pacheco@synvia.com

#### **Camila Kaori Aihara**

Pós-Graduada em Pesquisa Clínica e Medical Affairs

Instituição: Eurofarma Laboratórios S.A Clinical Research Dpt

Endereço: Rua Pascoal Pais, 525, Vila Cordeiro, São Paulo – SP, CEP: 04581-060

E-mail: camila.aihara@eurofarma.com

#### **Klaus Nunes Ficher**

Mestre em Nefrologia

Instituição: Eurofarma Laboratórios S.A Clinical Research Dpt

Endereço: Rua Pascoal Pais, 525, Vila Cordeiro, São Paulo – SP, CEP: 04581-060

E-mail: Klaus.ficher@eurofarma.com

## RESUMO

Este estudo de bioequivalência foi realizado submetendo-se o medicamento teste valsartana comprimido revestido de 320 mg, produzido pela Eurofarma, e o medicamento referência, Diovan®, comprimido revestido de 320 mg, fabricado pela Novartis Biociências SA, a estudo de bioequivalência com a finalidade de comprovar a intercambiabilidade entre ambos. OBJETIVO: Estabelecer a bioequivalência e conseqüentemente a intercambiabilidade entre duas formulações de valsartana 320mg a partir de análise ANOVA. MÉTODOS: Foi realizado um estudo aleatorizado, aberto, cruzado, 2x2, com formulações contendo 320mg de valsartana em comprimido revestido, em participantes de ambos os gêneros, adultos, saudáveis, em condições de jejum. Foram selecionados e incluídos 60 participantes de pesquisa. Os participantes receberam, em cada um dos períodos de internação, 01 (um) comprimido revestido contendo 320 mg de valsartana, administrado por via oral em esquema de dose única, com 200 mL de água a temperatura ambiente. Foram coletadas amostras de sangue até 48h para determinação plasmática da valsartana. Para quantificação da droga, foi utilizada técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (LC-MS/MS). RESULTADOS: Foram obtidos os parâmetros farmacocinéticos concentração máxima ( $C_{max}$ ), área sob a curva de zero a 48h ( $ASC_{0-t}$ ) e área sob a curva de zero ao infinito ( $ASC_{0-inf}$ ). A média geométrica entre as formulações teste e referência foram de 100,88%, (91,47% - 111,26%) para  $C_{max}$ , 99,75% (91,95% - 108,21%) para  $ASC_{0-t}$ , e 99,33% (91,78% - 107,50%) para  $ASC_{0-inf}$ . CONCLUSÃO: A partir dos resultados obtidos e em conformidade com a legislação vigente, pode-se afirmar que as formulações são bioequivalentes, e, portanto, intercambiáveis tendo sido a bioequivalência média alcançada com o intervalo de confiança compreendido entre 80 e 125% (IC 90%).

**Palavras-chave:** Valsartana, antagonista de receptores de angiotensina, Hipertensão, bioequivalência.

## ABSTRACT

OBJECTIVE: The study was carried out by submitting the test drug valsartan, a 320 mg coated tablet, manufactured by Eurofarma, and the reference drug, Diovan®, a 320 mg coated tablet, manufactured by Novartis Biociências SA, to a bioequivalence study with the purpose of proving the interchangeability between the two. METHODS: A randomized, open-label, crossover, 2x2 study with formulations containing 320mg of valsartan in a coated tablet was performed in healthy adult male and female participants under fasting conditions. Sixty volunteers were selected and included. Participants received, in each of the hospitalization periods, 01 (one) coated tablet containing 320 mg of valsartan, administered orally in a single dose regimen, with 200 mL of water at room temperature. Blood samples were collected up to 48 hours for plasma determination of valsartan. For quantification of the drug, a technique of High-Performance Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) was used. RESULTS: The pharmacokinetic parameters maximum concentration ( $C_{max}$ ), area under the curve from zero to 48h ( $AUC_{0-48h}$ ) and area under the curve from zero to infinity ( $AUC_{0-inf}$ ) were obtained. The geometric mean between the test and reference formulations was 100.88%, (91.47% - 111.27%) for  $C_{max}$ , 99.75% (91.95% - 108.21%) for  $AUC_{0-t}$ , and 99.33% (91.79% - 107.50%) for  $ASC_{0-inf}$ . CONCLUSION: Based on the results obtained and in accordance with current legislation, it can be stated that the formulations are bioequivalent, and therefore interchangeable, with the average bioequivalence reached with a confidence interval between 80 and 125% (CI 90%).

**Keywords:** Valsartan, angiotensin receptor antagonists, Hypertension, bioequivalence.

## 1 INTRODUÇÃO

A prevalência da hipertensão é diferente em vários países e regiões e entre raças distintas. A taxa de prevalência de hipertensão em países industrializados e desenvolvidos é maior em comparação com países em desenvolvimento <sup>1</sup>. Estudos clínicos em larga escala revelaram que a taxa de prevalência de hipertensão indica uma notável tendência de aumento em geral <sup>2</sup>. A hipertensão é um dos fatores de risco mais importantes associados às doenças cardiovasculares, causando altos índices de incapacitação e mortalidade <sup>3,4</sup>.

A valsartana é um bloqueador dos receptores da angiotensina II tipo 1 ativo por via oral para o tratamento da hipertensão utilizado isoladamente ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) são recomendados tanto para o tratamento da hipertensão quanto para a prevenção cardiovascular em diferentes contextos <sup>1</sup>.

A valsartana administrada por via oral é excretada principalmente nas fezes (em torno de 83%) e porção menor na urina (cerca de 13%). A valsartana liga-se fortemente às proteínas séricas (95%), principalmente à albumina sérica.<sup>1,5</sup>

Ensaio controlado por placebo mostram que a valsartana é segura e eficaz para o tratamento da hipertensão com dosagem de 80 a 320 mg uma vez ao dia. A redução média da pressão arterial sistólica é de 6 a 9 mmHg, e a redução média da pressão diastólica é de 3 a 6 mmHg <sup>2</sup>.

Na maioria dos pacientes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre dentro de duas horas e o pico de redução da pressão arterial é atingido em 4 – 6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste por 24 horas após a administração. Durante administrações repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente atingida em 2 – 4 semanas e se mantém durante a terapêutica de longo prazo. Em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial <sup>6</sup>.

O objetivo do presente estudo foi demonstrar a bioequivalência entre duas formulações de valsartana 320 mg comprimidos revestidos.

## 2 MÉTODOS

Foram selecionados 60 participantes saudáveis, sendo 30 homens e 30 mulheres com idades entre 18 e 50 anos e com índices de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 30 Kg/m<sup>2</sup>.

Foram excluídas mulheres grávidas ou em período de lactação. Também não puderam participar do estudo sujeitos com histórico de abuso de álcool, drogas ilícitas ou fumantes,

histórico conhecido de alergia à valsartana ou excipientes do medicamento ou uso de terapia de manutenção com qualquer droga que interaja com o medicamento estudado, excetuando-se anticoncepcionais; histórico de doença hepática, renal, pulmonar, gastrintestinal, epiléptica, hematológica ou psiquiátrica; hipertensão de qualquer etiologia; história de infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca, e neoplasias malignas. Os sujeitos de pesquisa também não foram incluídos no estudo caso tivessem feito uso de qualquer medicação nos 14 dias que antecederam o início do protocolo, ou internado por qualquer motivo até oito semanas antes do início do primeiro período de tratamento, ou tratamento dentro dos três meses prévios ao estudo com qualquer droga conhecida por ter potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos ou alguma alteração clinicamente significativa nos exames laboratoriais realizados.

Todos os participantes da pesquisa assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e o Estudo foi conduzido segundo as Boas Práticas Clínicas<sup>7</sup>. O protocolo só foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP / Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo/SP, sob o número 405/2011, CAAE 0348.0.146.000-11.

O estudo foi aberto, aleatorizado, cruzado, em 2 períodos, com 2 tratamentos (T e R) sendo balanceado pelas duas sequências de tratamentos (RT e TR), comparando duas preparações contendo 320 mg de valsartana, comprimido revestido. As formulações foram administradas em dose única por via oral acompanhadas de 200 mL de água mineral após período de jejum de no mínimo oito horas. Os sujeitos de pesquisa foram internados por períodos de aproximadamente 37 horas cada, e permaneceram em jejum pelo menos oito horas antes da administração e até quatro horas após a ingestão da medicação. Foram coletadas amostras de sangue de 7,5mL por meio de um cateter heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do participante. Um total de 22 amostras de sangue foram coletadas em tubo com heparina de lítio. Os tempos de coleta foram (hh:mm): (basal -01:00h) 00:20; 00:40; 01:00; 01:20; 01:40; 02:00; 02:20; 02:40; 03:00; 03:30; 04:00; 04:30; 05:00; 06:00; 08:00; 10:00; 12:00; 16:00; 24:00; 36:00 e 48:00 após a administração do medicamento. As amostras foram centrifugadas a 3.200 RPM por 10 minutos a 4°C e o plasma obtido foi separado em dois tubos criogênicos e armazenados a -20°C até o momento de sua análise. As determinações das concentrações plasmáticas de valsartana foram conduzidas em um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (LC-MS/MS) (Agilent 1200 Series RRLC System, Alemanha) acoplado a um espectrômetro de massas (API5000, Sciex, Canadá). O padrão interno utilizado foi losartana. A **Tabela 1** apresenta as condições cromatográficas e de extração.

Tabela 1 Condições cromatográficas e de extração

Coluna Analítica	ACE, ACE 5, C8, 5 µm (50 x 4,6 mm i.d.)
Pré-coluna	Gemini, Phenomenex, C18, 5 µm (30 x 4 mm i.d.)
Temperatura da coluna	40°C
Temperatura do amostrador	6°C
Volume de injeção	10 µL
Tempo de corrida	2,0 min
Tempos de retenção	1,13 min (Valsartana) 0,98 min (Losartana)
Fase Móvel	Metanol/Água (70/30; v/v) + 40 mM formiato de amônio + 7 mM ácido fórmico
Fluxo Fase Móvel	1,0 mL/min
Tipo de extração	Precipitação com metanol

A metodologia foi validada para os seguintes parâmetros: seletividade, linearidade, precisão e exatidão (LIQ), precisão e exatidão (CQ), precisão e exatidão para controle de diluição (CQD), recuperação e ensaio da supressão iônica. Foi comprovada a estabilidade nas seguintes condições em matriz: de pós-processamento por 93 horas, de curta duração por 6 horas, estabilidade após 3 ciclos de congelamento e descongelamento, e longa duração por 624 dias, além de estabilidade de solução-estoque para analito por 42 dias, estabilidade de solução de trabalho refrigerada por 42 dias e estabilidade de solução de trabalho em bancada por 6 horas para o analito. O espectrômetro de massas operou no modo de ionização tipo Electrospray negativo (ESP-), sendo que os ajustes para ionização e fragmentação são apresentados na **Tabela 2** abaixo:

Tabela 2 Parâmetros instrumentais para quantificação do analito por espectrometria de massas

	Precursor ion	Product ion	Dwell time (msec)	CE (volts)	CXP (volts)
<b>Valsartana</b>	434,2	179,1	200	-36	-15
<b>Losartana</b>	421,2	127,0	200	-44	-7

**Parâmetros da Fonte de Ionização**

Collision Gas: 5
Curtain Gas: 15
Ion Source Gas 1: 40
Ion source Gas 2: 40
Ion Spray Voltage: -4500
Temperature: 600 °C

Foram usados como padrão de referência a Valsartana (lote: H0G139) e a losartana (lote: G0G169), ambas da U.S. Pharmacopeia. O cálculo das concentrações foi realizado pelo *software* Analyst v1.4.2 (Sciex, Canadá).

O cálculo da concentração das amostras desconhecidas foi com base na construção de uma curva de calibração para cada analito. A função regressão utilizada foi linear ponderada  $1/x$  utilizando a relação área do analito e área do padrão interno (resposta) proveniente dos respectivos cromatogramas. As amostras de branco, zero ou rejeitadas pelos critérios de aceitação/rejeição não foram utilizadas para a construção da curva de calibração. As respostas provenientes de cada amostra desconhecida foram, então, interpoladas pelo próprio *software* Analyst v1.4.2 na curva de calibração a fim de proporcionar a concentração do composto de interesse. A análise estatística dos dados foi realizada por meio dos programas *WinNonlin*<sup>TM</sup>, versão 5.3; Microsoft Excel, versão 2007;

### 3 RESULTADOS

Finalizaram o estudo 59 participantes, após um ter sido retirado do estudo por término prematuro no primeiro período, devido a razões pessoais, não sendo considerado para análise estatística. Foram relatados um total de 52 eventos adversos, sendo que 40,38% não foram relacionados com a droga, e nenhum evento adverso grave. O evento mais comum foi cefaleia. Todos os eventos adversos foram resolvidos sem sequelas.

A **Tabela 3** apresenta os resultados finais para os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$ , obtidos a partir dos resultados das análises das amostras de plasma dos 59 participantes submetidos à análise estatística comparando o medicamento referência (Diovan) e o medicamento teste (valsartana 320mg comprimido revestido). Na **Tabela 4**, são apresentadas as médias geométricas dos parâmetros farmacocinéticos obtidos.

Tabela 3: Média geométrica, IC (90%), CV e poder do teste para a médias de  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$ , com dados transformados em logaritmos naturais.

Razão (teste/referência)	Média Geométrica (%)	IC 90%	CV (%) Intra	Poder do Teste (%)	Bio
$C_{max}$	100,88	(91,47 - 111,27)	32,63	98,15	Sim
$ASC_{0-t}$	99,75	(91,95 - 108,21)	26,91	99,74	Sim
$ASC_{0-inf}$	99,33	(91,79 - 107,50)	26,09	99,83	Sim

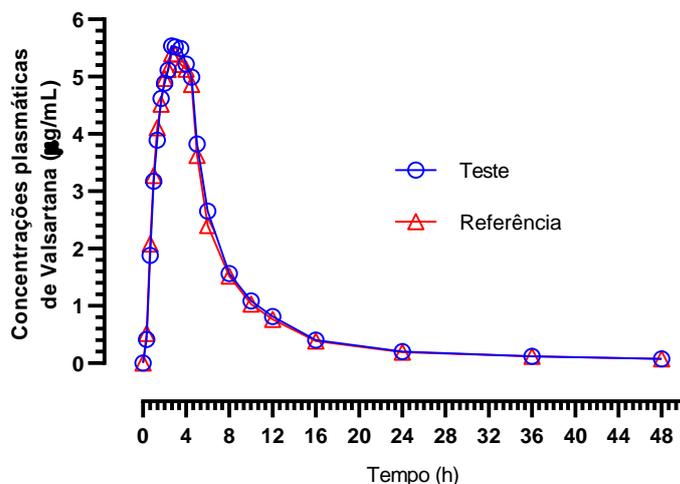
Tabela 4: Médias geométricas dos parâmetros farmacocinéticos obtidos no estudo.

Formulação	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	ASC <sub>0-t</sub> (µg/ml *h)	ASC <sub>0-inf</sub> (µg/ml *h)	ASC <sub>0-t</sub> /ASC <sub>0-inf</sub> (%)	Kel (1/h)
Teste	12,20	2,81	6,08	36,10	37,85	95,5	0,0568
Referência	13,33	2,76	6,02	36,18	38,11	94,95	0,0520

Observa-se que os intervalos para 90%, para C<sub>max</sub> e para ASC<sub>0-t</sub>, estão contidos no intervalo de 80 a 125%. Nota-se também que o efeito de período não é significativo para C<sub>max</sub> (valor-p = 0,880), e nem para ASC<sub>0-t</sub> (valor-p = 0,846), assim como para efeito de período que também não se apresentou significativo para C<sub>max</sub> (valor-p = 0,1612), e nem para ASC<sub>0-t</sub> (valor-p = 0,2073).

A **Figura 1** apresenta as curvas médias das concentrações plasmáticas de valsartana de cada coleta (medicamentos referência e teste) versus tempo, considerando as amostras dos 59 voluntários que finalizaram o estudo.

Figura 1: Concentrações médias obtidas para cada coleta considerando as amostras dos 59 participantes.



#### 4 DISCUSSÃO

O estudo foi adequadamente planejado e executado de acordo com os princípios de Boas Práticas Clínicas e em conformidade com as legislações vigentes.

Ambas formulações foram bem toleradas durante o estudo, com poucos eventos adversos relatados. Nenhum evento adverso grave foi reportado, sendo cefaleia o evento mais frequente.

O método bioanalítico validado e utilizado para quantificar valsartana nas amostras deste estudo utilizou a técnica LC-MS/MS, técnica selecionada também por outros autores

anteriormente em diversos estudos publicados, tendo atingido os mesmos objetivos em relação ao desempenho <sup>1, 5, 8-16</sup>.

Em comparação com outro estudo anteriormente publicado, com formulações de 320 mg <sup>17</sup>, os resultados obtidos foram equivalentes para o  $C_{max}$  e  $ASC_{0-inf}$ , porém houve grande divergência no valor obtido para a constante de eliminação e conseqüentemente  $T_{1/2}$ . No estudo relatado, foram feitas 12 coletas pós administração e apenas até 24 horas, o que pode ter interferido no cálculo do  $T_{1/2}$ , ao invés de 20 e até 48h como no presente, o que contribuiu para descrever melhor a cinética, sobretudo na fase de eliminação. Os dados são apresentados na **Tabela 5**. Fatores demográficos também podem estar relacionados com as diferenças encontradas, porém, pelos dados apresentados não se pode fazer inferências.

Tabela 5: Médias aritméticas dos parâmetros farmacocinéticos no presente estudo (Atual) e de outro já relatado na literatura por Abdallah e Zeid <sup>17</sup>.

Estudo	Formulação	$T_{1/2}$	$T_{max}$	$C_{max}$	$ASC_{0-24h}$	$ASC_{0-t}$	$ASC_{0-inf}$	$ASC_{0-t}/ASC_{0-inf}$	$Kel$
		(h)	(h)	( $\mu g$ /ml)	( $\mu g$ /ml *h)	( $\mu g$ /ml *h)	( $\mu g$ /ml *h)	(%)	(1/h)
Atual	Teste	14,00	3,00	6,89	-	40,79	42,57	95,48	0,050
	Referência	15,92	2,99	6,55	-	39,55	41,34	95,09	0,044
Literatura	Teste	7,60	2,25	6,80	37,81	-	42,55	88,36	0,100
	Referência	7,52	2,25	6,77	39,78	-	43,63	91,28	0,120

## 5 CONCLUSÃO

A comparação da biodisponibilidade de formulações distintas em relação a um mesmo princípio ativo e na mesma concentração garante sua intercambialidade. Partindo-se do princípio de que as duas formulações atingem os mesmos níveis plasmáticos, espera-se que o efeito farmacológico seja semelhante, obtendo-se a mesma eficácia e mesmo com perfil de segurança. Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando o IC de 90% para a razão entre as médias dos dados transformados em logaritmo natural de  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$  estão entre 80 e 125%, conforme legislação vigente. De acordo com a análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos, pode-se afirmar que a formulação de Valsartana 320 mg comprimido revestido produzida pela Eurofarma (teste) e Diovan® fabricado pela Novartis Biociências S.A., (referência), são bioequivalentes e, portanto, equivalentes terapêuticos na prática médica ou intercambiáveis-

## REFERÊNCIAS

1. Wu Q, Wang X, Chen Q, Zou Y, Xu X, et al. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Formulations of Valsartan 80 mg Capsules: A Randomized, Single Dose, 4-Period Crossover Study in Healthy Chinese Volunteers Under Fasting and Fed Conditions. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4221-30.
2. Zaid AN, Cortesi R, Qaddomi A, Khammash S. Formulation and bioequivalence of two valsartan tablets after a single oral administration. *Sci Pharm.* 2011;79(1):123-35.
3. Yan J, Li D, Liu Q, Xie Y. Effect of Yiqi Huayu Pinggan Zishen Formula Combined with Valsartan in the Treatment of Hypertension and Its Effect on MMP-9, Ang II, and MCP-1. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:7982023.
4. Liu S, Yin B, Wu B, Fan Z. Protective effect of sacubitril/valsartan in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2022;23(6):406.
5. Markham A, Goa KL. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs.* 1997;54(2):299-311.
6. Anvisa. Bulário eletrônico. Diovan® (valsartana) Novartis Biociências SA comprimidos revestidos 2021 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=DIOVAN>].
7. Guideline for Good Clinical Practice E6, (2002).
8. Kim JE, Ki MH, Yoon IS, Cho HJ, Kim RS, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of 2 formulations of valsartan 160-mg tablets: A randomized, single-dose, 2-period crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther.* 2014;36(2):273-9.
9. Salvadori MC, Moreira RF, Borges BC, Andraus MH, Azevedo CP, et al. Simultaneous determination of losartan and hydrochlorothiazide in human plasma by LC/MS/MS with electrospray ionization and its application to pharmacokinetics. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31(5):415-27.
10. Sechaud R, Graf P, Bigler H, Gruendl E, Letzkus M, et al. Bioequivalence study of a valsartan tablet and a capsule formulation after single dosing in healthy volunteers using a replicated crossover design. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40(1):35-40.
11. Spinola AC, Almeida S, Filipe A, Neves R, Trabelsi F, et al. Results of a single-center, single-dose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover bioequivalence study of two formulations of valsartan 160-mg tablets in healthy volunteers under fasting conditions. *Clin Ther.* 2009;31(9):1992-2001.
12. Zakeri-Milani P, Valizadeh H, Islambulchilar Z, Nemati M. Pharmacokinetic and bioequivalence study of two brands of valsartan tablets in healthy male volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(2):76-80.
13. Iqbal M, Khuroo A, Batolar LS, Tandon M, Monif T, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of three oral formulations of valsartan 160 mg: a single-dose, randomized,

open-label, three-period crossover comparison in healthy Indian male volunteers. *Clin Ther.* 2010;32(3):588-96.

14. Kim S, Ko JW, Kim JR. Pharmacokinetic and Safety Profiles of a Fixed-Dose Combination of Amlodipine, Valsartan, and Atorvastatin: A 3-Period Replicate Crossover Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(3):386-94.

15. Kim Y, Son M, Lee D, Roh H, Son H, et al. Pharmacokinetic comparison of 2 fixed-dose combination tablets of amlodipine and valsartan in healthy male Korean volunteers: a randomized, open-label, 2-period, single-dose, crossover study. *Clin Ther.* 2013;35(7):934-40.

16. Sivasubramanian R, Sunkara G, Karan R, Zhou W, Zhang Y, et al. The Bioequivalence Between Valsartan Oral Solution and Suspension Formulations Developed for Pediatric Use. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022.

17. Abdallah OM, Zeid KA. HPLC-fluorescence determination of valsartan in human volunteers and its application in bioequivalence study of two valsartan tablets. *Life Science Journal.* 2013;10(2):1097-8135.