

DOI: 10.58490/ctump.2025i90.3808

THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐÁNH GIÁ TƯƠNG ĐƯƠNG IN-VITRO CỦA VIÊN BAO PHIM CHỨA TELMISARTAN/AMLODIPIN 80/10 SO VỚI VIÊN TWYNSTA® 80/10

Nguyễn Minh Ý^{1*}, Nguyễn Thị Linh Tuyền², Trần Thanh Duy¹

1. Công ty Cổ phần Dược phẩm Cửu Long

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: y.nm@dcl.vn

Ngày nhận bài: 16/5/2025

Ngày phản biện: 01/8/2025

Ngày duyệt đăng: 25/8/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Liệu pháp kết hợp ban đầu telmisartan và amlodipin kiểm soát huyết áp tốt hơn đơn trị liệu mà không làm gia tăng tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, telmisartan kém tan, gây khó khăn trong đảm bảo sinh khả dụng và chất lượng thuốc. Chính vì lý do trên, nghiên cứu đánh giá tương đương độ hòa tan in vitro của viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg so với viên đối chiếu Twynsta® 80/10 là cần thiết. **Mục tiêu nghiên cứu:** Thẩm định quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin besilat trong ba môi trường pH 1,2; 4,5; 6,8 bằng phương pháp HPLC/PDA và đánh giá tương đương độ hòa tan in vitro của viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg với viên đối chiếu Twynsta® 80/10. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thẩm định quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin besilat trong môi trường hòa tan bằng phương pháp HPLC/PDA bao gồm tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác và độ đúng. Tiến hành thử độ hòa tan của viên nghiên cứu và viên đối chiếu (n=12) trong các môi trường pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8. Xác định hệ số tương đồng f_2 trong mỗi môi trường. **Kết quả:** Kết quả thẩm định cho thấy phương pháp đạt tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, độ chính xác và độ đúng (với giá trị RSD $\leq 5,0\%$ theo AOAC) trong cả 3 môi trường pH khác nhau. Hệ số tương đồng f_2 của telmisartan và amlodipin besilat trong 3 môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 lần lượt là 62,35; 72,72; 52,57 và 51,96; 75,96; 70,09 (đều lớn hơn 50). **Kết luận:** Viên nghiên cứu chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg tương đương độ hòa tan với thuốc đối chiếu Twynsta® 80/10.

Từ khóa: Telmisartan, amlodipin besilat, in vitro, Twynsta® 80/10.

ABSTRACT

METHOD VALIDATION AND IN-VITRO COMPARATIVE ASSESSMENT OF A FILM-COATED TABLET CONTAINING TELMISARTAN/AMLODIPINE 80/10 VERSUS TWYNSTA® 80/10

Nguyen Minh Ý^{1*}, Nguyen Thi Linh Tuyen², Tran Thanh Duy¹

1. Cuu Long Pharmaceutical Joint Stock Company

2. Can Tho UniveOrsity of Medicine and Pharmacy

Background: The initial combination therapy of telmisartan and amlodipine provides superior blood pressure control compared to monotherapy without increasing adverse effects. However, the poor solubility of telmisartan presents challenges in ensuring its bioavailability and overall drug quality. Therefore, evaluating the in vitro dissolution equivalence of film-coated tablets containing telmisartan 80mg and amlodipine 10mg in comparison to the reference product, Twynsta® 80/10, is essential. **Objectives:** Validation of the procedure for determining the content of telmisartan and amlodipine besylate in three pH environments of 1.2; 4.5; 6.8 by HPLC/PDA method and to assess the in vitro dissolution equivalence of film-coated tablets containing

telmisartan 80mg and amlodipine 10mg compared to the reference tablets. **Materials and methods:** Validation of the HPLC/PDA method for the determination of telmisartan and amlodipine besylate in dissolution media was performed, assessing system suitability, specificity, linearity, accuracy, and precision. The dissolution study of the test and reference tablets ($n=12$) was conducted in dissolution media at pH 1.2, pH 4.5, and pH 6.8. The similarity factor (f_2) was calculated for each medium. **Results:** The validation results demonstrated that the method met the criteria for system suitability, specificity, accuracy, and precision, with an RSD value of $\leq 5.0\%$ across all three pH media. The similarity factor (f_2) values for telmisartan and amlodipine besylate in pH 1.2, 4.5, and 6.8 media were 62.35, 72.72, and 52.57, and 51.96, 75.96, and 70.09, respectively, all exceeding the threshold of 50. **Conclusions:** The film-coated tablet containing telmisartan 80mg and amlodipine 10mg exhibited *in vitro* dissolution equivalence to the reference product, Twynsta® 80/10.

Keywords: Telmisartan, amlodipine besylate, *in vitro*, Twynsta® 80/10.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thông tin từ Tổ chức Y tế Thế giới, gần 1,3 tỷ người trên toàn cầu mắc bệnh cao huyết áp, đây được xem là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong [1], Theo hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch châu Âu ESC năm 2021 khuyến cáo “Điều trị ban đầu với sự kết hợp của hai loại thuốc nên được coi là chăm sóc chuẩn cho tăng huyết áp”. Liệu pháp kết hợp ban đầu, ngay cả liệu pháp kết hợp liều thấp, có hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp so với đơn trị liệu và sẽ làm giảm huyết áp nhanh hơn đồng thời không làm tăng nguy cơ tác dụng phụ [2], [3], năm 2019 WHO đã bổ sung thuốc điều trị huyết áp dạng phối hợp telmisartan kết hợp amlodipin vào danh sách thuốc thiết yếu [4]. Ở Việt Nam chưa có sản xuất telmisartan phối hợp amlodipin, chủ yếu là dạng đơn thành phần. Dạng phối hợp chủ yếu là thuốc ngoại nhập, telmisartan là hoạt chất rất kém tan [5], [6] độ tan của dược chất là yếu tố giới hạn độ hấp thu của các dạng bào chế dùng đường uống, để làm cơ sở chứng minh thuốc sản xuất ra đạt chất lượng tương đương với biệt dược gốc cũng như kiểm soát chất lượng thuốc, bên cạnh đó telmisartan và amlodipin là 2 hoạt chất bắt buộc phải thử tương đương sinh học [7]. Chính vì lý do trên nên nghiên cứu đánh giá tương đương độ hòa tan *in vitro* của viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg [8] so với viên đối chiếu Twynsta® 80/10 là rất cần thiết. Nghiên cứu được tiến hành thực hiện với 2 mục tiêu: 1. Thẩm định quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin besilat trong 3 môi trường pH 1,2; 4,5, 6,8 bằng HPLC/PDA; 2. Đánh giá tương đương độ hòa tan *in vitro* của viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg so với viên đối chiếu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg (số lô NC01) được nghiên cứu tại phòng RD của Công ty Cổ phần Dược phẩm Cửu Long. Thuốc đối chiếu Twynsta® 80/10 do công ty Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG sản xuất, có số lô 206345, hạn dùng 28/04/2025.

- **Chuẩn đối chiếu:** Telmisartan (hàm lượng 99,6%, số lô R085R0) và amlodipin besilat (hàm lượng 99,9%, số lô R09060) có nguồn gốc từ USPRS và được cung cấp bởi Phạm Nguyen Co. Ltd.

- **Hóa chất:** Hóa chất và các dung môi dùng trong phân tích đạt tiêu chuẩn phân tích.

- **Thiết bị:** Cân phân tích (Mettler Toledo-XS205), máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC (Shimadzu-2030C) với đầu dò PDA, Máy đo pH (Mettler S210), Máy thử độ hòa tan (Erweka-DT1614).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thẩm định quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin besilat trong ba môi trường pH 1,2; 4,5, 6,8 bằng phương pháp HPLC/PDA

+ Dung dịch chuẩn gốc telmisartan: 0,56 mg/mL telmisartan USPRS được chuẩn bị như sau. Chuyển một lượng chuẩn telmisartan USPRS vào bình định mức thích hợp. Thêm 40% hỗn hợp methanol và dung môi pha mẫu (môi trường hòa tan). Lắc siêu âm để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Dung dịch chuẩn telmisartan: từ dung dịch chuẩn gốc pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ 0,09mg/mL telmisartan.

+ Dung dịch chuẩn gốc amlodipin besilat: 0,35 mg/mL amlodipin besilat USPRS được chuẩn bị như sau. Chuyển một lượng chuẩn amlodipin besilat USPRS vào bình định mức phù hợp. Thêm lượng methanol khoảng 5% thể tích bình. Siêu âm để hòa tan. Thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Dung dịch chuẩn amlodipin besilat: từ dung dịch chuẩn gốc pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ 0,028 mg/mL amlodipin besilat.

+ Dung dịch thử: sau các mốc thời gian thử 10-15-20-30 phút mẫu thử lấy từ môi trường hoà tan, được lọc qua màng lọc millipore 0,45 µm.

+ Mẫu trắng: Môi trường hòa tan pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8.

+ Điều kiện sắc ký: Cột sắc ký pha đảo Hypersil™ BDS C₈ (150mm x 4,6mm; 5µm), đầu dò PDA, bước sóng phát hiện 230nm, thể tích tiêm mẫu 20µL cho telmisartan và 238nm, 40µL đối với amlodipin besilat). Pha động hỗn hợp acetonitril: Dung dịch nước acid pH 6 (40:60), nhiệt độ cột 35°C tốc độ dòng 1,5mL/phút [9]. Quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin besilat trong môi trường hòa tan bằng phương pháp HPLC/PDA được thực hiện theo hướng dẫn và quy định ICH [10].

- Đánh giá tương đương độ hòa tan *in vitro* của viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg so với viên đối chiếu Twynsta® 80/10

+ Tiến hành thử độ hòa tan của viên nghiên cứu và viên đối chiếu (n=12) trong các môi trường pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8 [7], [10], thời điểm lấy mẫu là 10 phút, 15 phút, 20 phút và 30 phút. Xác định phần trăm phóng thích hoạt chất, vẽ biểu đồ phần trăm giải phóng hoạt chất theo thời gian, so sánh tương đương của thuốc thử và thuốc đối chiếu thông qua hệ số tương đồng f_2 trong mỗi môi trường. Hai thuốc tương đương nhau về mặt hòa tan khi f_2 từ 50-100 [11].

$$f_2 = 50 \cdot \log\left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-1/2} \cdot 100 \right\}$$

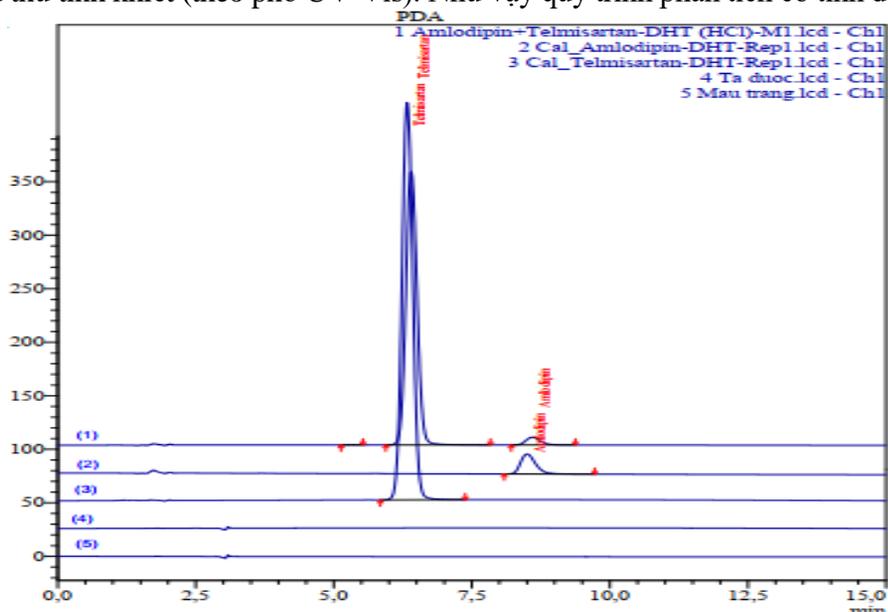
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thẩm định quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin besilat trong ba môi trường pH 1,2; 4,5; 6,8 bằng phương pháp HPLC/PDA

Tính tương thích hệ thống: Kết quả khảo sát tính tương thích hệ thống trên mẫu thử trong các môi trường hòa tan pH 1,2; 4,5; 6,8 cho thấy các thông số sắc ký thời gian lưu, diện tích đỉnh của telmisartan và amlodipin besilat trên mẫu thử trong cả ba môi trường hòa tan đều có RSD < 2,0%, hệ số bất đối đều nằm trong khoảng 0,8-1,5, số đĩa lý thuyết >1500, độ phân giải lớn hơn 1,5. Như vậy quy trình phân tích đạt tính tương thích hệ thống.

Tính đặc hiệu: Sắc ký đồ các mẫu môi trường hòa tan không xuất hiện pic ở trong khoảng thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của chất chuẩn trong sắc ký đồ hỗn hợp chuẩn. Sắc ký đồ mẫu thử xuất hiện pic có thời gian lưu tương tự với pic của chất chuẩn trong sắc ký đồ hỗn hợp chuẩn. Trên sắc ký đồ mẫu thử pic của hoạt chất cần phân tích tách hoàn toàn. Phổ

UV-Vis tại thời gian lưu của pic hoạt chất trong sắc ký đồ mẫu thử giống với phổ UV-Vis tại thời gian lưu của đỉnh hoạt chất trong sắc ký đồ hỗn hợp chuẩn. Pic hoạt chất phân tích trong sắc ký đồ mẫu thử tinh khiết (theo phổ UV-Vis). Như vậy quy trình phân tích có tính đặc hiệu.



Hình 1. Sắc ký đồ tính đặc hiệu của phương pháp trong môi trường pH 6,8

Tính tuyến tính và miền giá trị: Kết quả xử lý thông kê có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích đỉnh của telmisartan và amlodipin besilat. Khoảng tuyến tính lần lượt là 28-180 μ g/mL và 5,6-56,0 μ g/mL cho telmisartan và amlodipin besilat với hệ số tương quan bình phương (R^2) đều lớn hơn 0,995.

Độ chính xác: Kết quả khảo sát độ chính xác của quy trình trong 3 môi trường pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát độ chính xác telmisartan và amlodipin besilat trong môi trường pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8 (n=6)

	Telmisartan			Amlodipin besilat		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
TB (%)	75,09	82,35	95,14	98,09	92,28	61,64
RSD (%)	2,19	1,95	1,58	2,57	1,99	2,41

Nhận xét: % RSD của hàm lượng telmisartan và amlodipin besilat được giải phóng ở các môi trường pH khác nhau và tại các thời điểm khảo sát đều nhỏ hơn 5,0% (AOAC) nên quy trình phân tích có độ chính xác cao.

Độ đúng: Kết quả khảo sát độ đúng của quy trình trong 3 môi trường của telmisartan và amlodipin besilat được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát độ đúng phương pháp với telmisartan và amlodipin besilat trong môi trường pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 (n=9)

Telmisartan	pH 1,2	Tỉ lệ thu hồi (40%)	97,75-101,07%
		%RSD	1,57
	pH 4,5	Tỉ lệ thu hồi (80%)	98,23-100,92%
		%RSD	0,89
	pH 6,8	Tỉ lệ thu hồi (120%)	98,16-100,89%
		%RSD	1,25

Amlodipin besilat	pH 1,2	Tỉ lệ thu hồi (40%)	97,64-101,14%
		%RSD	1,33
	pH 4,5	Tỉ lệ thu hồi (80%)	97,23-100,39%
		%RSD	0,99
	pH 6,8	Tỉ lệ thu hồi (120%)	97,68-101,12%
		%RSD	1,60

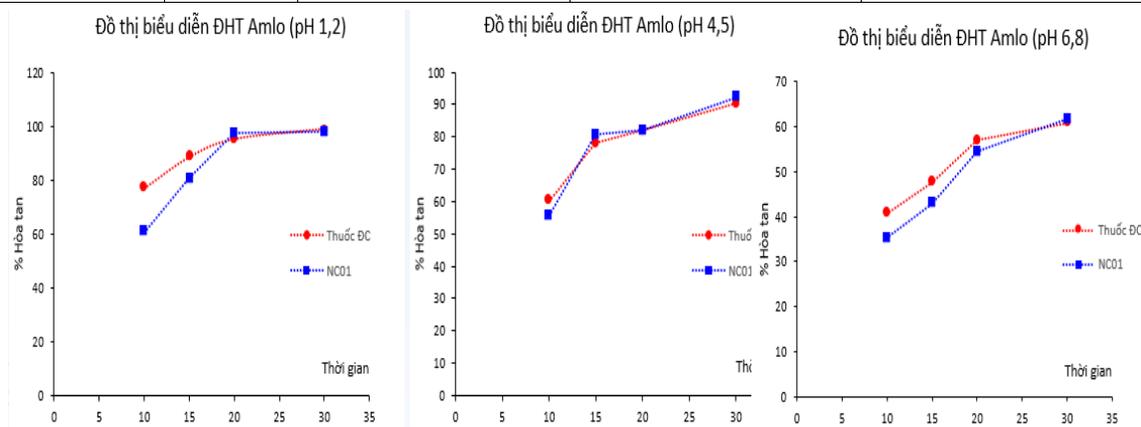
Nhận xét: Tỉ lệ hồi phục thực nghiệm của telmisartan và amlodipin besilat ở cả 3 mức nồng độ trong 3 môi trường khác nhau đều nằm trong khoảng 95-105% với giá trị %RSD không quá 5,0% nên quy trình phân tích có độ đúng cao.

3.2. Đánh giá tương đương độ hòa tan *in vitro* của viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg so với viên đối chiếu Twynsta® 80/10

Kết quả thử tương đương hòa tan *in vitro* của viên nghiên cứu và viên đối chiếu Twynsta® 80/10 ở 3 môi trường pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát độ hòa tan của telmisartan và amlodipin besilat của viên NC01 và viên Twynsta® 80/10 ở 3 môi trường pH khác nhau

Hoạt chất	Thời gian	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
		NC01	Twynsta®	NC01	Twynsta®	NC01	Twynsta®
Telmisartan (%)	10 phút	32,82	29,27	55,24	50,31	68,71	54,24
	15 phút	45,75	42,21	70,10	67,43	81,55	72,82
	20 phút	61,26	55,02	75,51	72,22	93,87	89,11
	30 phút	75,09	67,33	82,35	80,59	95,14	93,28
	f_2	62,35		72,72		52,57	
Amlodipin besilat (%)	10 phút	60,82	77,08	55,60	60,26	35,17	40,54
	15 phút	80,75	88,51	80,54	77,96	42,93	47,71
	20 phút	97,26	95,02	82,11	82,25	54,35	56,85
	30 phút	98,09	98,75	92,28	90,18	61,64	60,68
	f_2	51,96		75,90		70,09	



Hình 2. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan (%) của amlodipin và viên đối chiếu trong ba môi trường

Nhận xét: Sử dụng hệ số tương đồng f_2 để so sánh độ hòa tan của telmisartan và amlodipin besilat trong viên nghiên cứu NC01 và viên đối chiếu Twynsta® 80/10. Kết quả cho thấy ở cả 3 môi trường pH 1,2; pH 4,5 và pH 6,8 các hệ số f_2 đều >50. Chứng tỏ viên nghiên cứu NC01 có độ hòa tan *in vitro* tương đương với viên đối chiếu Twynsta® 80/10, được xác định qua giá trị f_2 nằm trong khoảng 50-100.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thẩm định quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin besilat trong ba môi trường pH 1,2; 4,5; 6,8 bằng phương pháp HPLC/PDA

Phương pháp này đã được áp dụng để nghiên cứu xác định hàm lượng trong ba môi trường thử nghiệm độ hòa tan khác nhau: pH 1,2, 4,5 và 6,8. Kết quả cho thấy cả diện tích đỉnh và thời gian lưu đều không thay đổi đáng kể trong cả ba môi trường này, độ đúng và độ chính xác cao, có sự tương quan tuyến tính cao giữa diện tích đỉnh và nồng độ. Điều này chứng tỏ tính phù hợp cao của quy trình để ứng dụng trong các môi trường thử nghiệm độ hòa tan đa dạng. Cột C8 có chuỗi alkyl ngắn hơn so với C18 (octyl vs octadecyl), dẫn đến tương tác kỵ nước với các phân tử ít hơn. Điều này làm giảm thời gian lưu và có thể rút ngắn thời gian phân tích.

Các kết quả trình bày cũng chứng minh rằng quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin trong chế phẩm đã được thực hiện thành công trong ba môi trường thử hòa tan khác nhau (pH 1,2, 4,5 và 6,8). Phương pháp này đáp ứng các tiêu chuẩn yêu cầu của ICH.

4.2. Đánh giá tương đương độ hòa tan *in vitro* của viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg so với viên đối chiếu Twynsta® 80/10

Sự tương đồng hòa tan *in vitro* cho phép dự đoán rằng mô hình phóng thích hoạt chất của viên NC01 và viên đối chiếu trong đường tiêu hóa sẽ là tương tự nhau, làm cơ sở ban đầu cho sự tương đồng trong quá trình hấp thu thuốc vào máu. Tương đương hòa tan cho thấy hai sản phẩm có thể có sinh khả dụng tương đương, tức là lượng và tốc độ thuốc được hấp thu vào hệ tuần hoàn để đạt được hiệu quả điều trị sẽ tương tự nhau. Đây là bước tiền đề quan trọng, có thể hỗ trợ cho các nghiên cứu sinh khả dụng/tương đương sinh học (BA/BE) *in vivo* tiếp theo.

So với nghiên cứu Huỳnh Thị Mỹ Duyên [12] giá trị f_2 của amlodipin trong môi trường pH 4,5 < f_2 của NC01. Môi trường hòa tan pH 4,5 có ý nghĩa lâm sàng quan trọng, đặc biệt trong lĩnh vực dược học và sinh lý học đường tiêu hóa, vì nó mô phỏng pH của một số phần trong ruột non hoặc các điều kiện đặc biệt khác trong ống tiêu hóa. Các thuốc có tính bazơ yếu như amlodipin thường khó hòa tan ở môi trường axit. Khi di chuyển đến ruột non với pH cao hơn (như pH 4,5), độ hòa tan của chúng sẽ tăng lên đáng kể, tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thu. Do đó, pH 4,5 rất quan trọng để đánh giá sự giải phóng của các thuốc bazơ yếu như amlodipin. Nghiên cứu tiềm năng thay thế biệt dược gốc, giảm chi phí điều trị, nâng cao chăm sóc sức khỏe nhân dân.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã thành công trong việc thẩm định quy trình xác định hàm lượng telmisartan và amlodipin trong ba môi trường pH 1,2; 4,5 và 6,8 bằng phương pháp HPLC/PDA, đánh giá được sự tương đương độ hòa tan *in vitro* của viên nén bao phim chứa telmisartan 80mg và amlodipin 10mg (viên nghiên cứu NC01) so với viên đối chiếu Twynsta® 80/10. Điều này cho phép dự đoán rằng mô hình phóng thích hoạt chất của chế phẩm nghiên cứu và thuốc đối chiếu trong đường tiêu hóa là tương tự nhau, làm cơ sở ban đầu cho sự tương đồng trong quá trình hấp thu thuốc vào máu để đạt hiệu quả trị liệu của thuốc nghiên cứu với thuốc đối chiếu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee E.M. Calcium channel blockers for hypertension: old, but still useful. *Cardiovasc Prev Pharmacother.* 2023. 5(4), 113-125, doi: <https://doi.org/10.36011/cpp.2023.5.e16>.

2. The European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021. 42, 3282, doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
 3. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam. Khuyến cáo của phân Hội Tăng huyết áp - Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam (vsh/vnha) về chẩn đoán & điều trị tăng huyết áp. 2021.
 4. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines. 2019. 21, 37.
 5. Trần Việt Hùng, Huỳnh Thị Mỹ Duyên, Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ. Sinh Dược học. Nhà xuất bản Y học. 2023. 33.
 6. Kumar S.P., Nadh H.H.T.V., Venkata R.M., Ramarao N. Enhancement of dissolution rate of telmisartan by inclusion complexes with β -cyclodextrins. *International journal of research in pharmacy and chemistry*. 2021. 11, (55-63), doi: [https://dx.doi.org/10.33289/IJRPC.11,2.2021.11\(25\)](https://dx.doi.org/10.33289/IJRPC.11,2.2021.11(25)).
 7. Bộ Y tế. Quy định thuốc phải thử tương đương sinh học và các yêu cầu đối với hồ sơ báo cáo số liệu nghiên cứu tương đương sinh học trong đăng ký lưu hành thuốc tại Việt Nam. 2022.
 8. Kim J.E., Park Y.J. QbD Consideration for Developing a Double-Layered Tablet into a Single-Layered Tablet with Telmisartan and Amlodipin besilat. *Pharmaceutics*. 2022. 14(2), 377, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020377>.
 9. United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeia 44/ National Formulary-39.
 10. ICH Harmonised Guideline Q2(R2). Validation of Analytical procedures. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b_en.pdf.
 11. Hướng dẫn thực hiện nghiên cứu sinh khả dụng và tương đương sinh học ASEAN, phụ lục 1, (343).
 12. Duyen Thi My Huynh, Huynh Thien Hai, Tran Huu Loc, Minh-Ngoc T Le, Phuoc-Vinh Nguyen. Formulation Optimization and Preparation of Amlodipin and Telmisartan Double-layer Tablets (5/40Mg) using Wet Granulation Method. *IJDDT*. 2024. 14(2), doi: 10.25258/ijddt.14.2.32.
-