

DOI: 10.58490/ctump.2025i88.3818

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI AMLODIPIN CAMSYLAT VÀ LOSARTAN KALI BẰNG PHƯƠNG PHÁP HPLC-UV/VIS

Trần Phương Thúy¹, Võ Kim Tuyền¹, Trần Việt Hùng², Huỳnh Thị Mỹ Duyên^{3}*

1. Công ty cổ phần Dược Minh Hải

2. Viện kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh

3. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: htmduyen@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 24/3/2025

Ngày phản biện: 14/6/2025

Ngày duyệt đăng: 25/6/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ chính của biến chứng tim mạch. Phối hợp amlodipin và losartan kali trong điều trị giúp kiểm soát huyết áp hiệu quả hơn. Có nhiều phương pháp sắc ký đã được phát triển để định lượng amlodipin dạng besylat và losartan kali, nhưng amlodipin dạng camsylat chưa được nghiên cứu. Hiện chưa có quy trình phân tích trong dược điển để định lượng đồng thời amlodipin dạng camsylat và losartan kali. Do đó, việc xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng là cần thiết để đánh giá hàm lượng dược chất trong chế phẩm. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát điều kiện sắc ký, xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời amlodipin camsylat và losartan kali bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với đầu dò UV/VIS. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm trên thành phẩm viên nén bao phim chứa đồng thời hoạt chất amlodipin camsylat và losartan kali. **Kết quả:** Phương pháp HPLC với đầu dò UV/VIS, cột Pursuit XRS 5 C18 (250 x 4,6 mm, 5 μ m), pha động thích hợp là đệm phosphat 0,12% pH 2,2; Acetonitril (67:33, tt/tt). Hệ thống sắc ký có tính tương thích cao, thông số thời gian lưu và diện tích pic ổn định với RSD < 2%. Phương pháp đạt độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính với $R^2 > 0,998$ trong khoảng nồng độ 12,52 - 43,82 μ g/mL với amlodipin camsylat và 160 - 560 μ g/mL losartan kali. Độ thu hồi đạt 98,0% - 102,0% với RSD < 2,0%, chứng minh độ đúng cao. Độ chính xác được đánh giá qua độ lặp lại và độ chính xác trung gian với RSD < 2,0%. **Kết luận:** Phương pháp HPLC với điều kiện sắc ký trên có thể áp dụng để định lượng đồng thời thuốc chứa amlodipin camsylat và losartan kali.

Từ khóa: Amlodipin camsylat, Losartan kali, HPLC, định lượng đồng thời.

ABSTRACT

DEVELOPMENT AND VALIDATION FOR THE SIMULTANEOUS QUANTIFICATION OF AMLODIPINE CAMSYLATE AND LOSARTAN POTASSIUM BY HPLC-UV/VIS

Tran Phuong Thuy¹, Vo Kim Tuyen¹, Tran Viet Hung², Huynh Thi My Duyen^{3}*

1. Minh Hai Pharmaceutical Joint Stock Company

2. Institute of Drug Quality Control-Ho Chi Minh City

3. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Hypertension is a major risk factor for cardiovascular complications. The combination of amlodipine and losartan potassium in treatment provides more effective blood pressure control. Several chromatographic methods have been developed for the quantitative

determination of amlodipine (as besylate) and losartan potassium; however, amlodipine camsylate has not been studied. There is currently no pharmacopoeia analytical procedure for the simultaneous determination of amlodipine (camsylate) and losartan potassium, which makes testing difficult. Therefore, the development and validation of a quantitative method is necessary to assess the drug content in the preparation. **Objectives:** Analyze chromatographic conditions, develop, and validate a method to simultaneously quantify amlodipine camsylate and losartan potassium using high-performance liquid chromatography. **Materials and methods:** Experimental research method on finished film-coated tablets containing active ingredients amlodipine camsylate and losartan potassium at the same time. **Results:** HPLC method with UV/VIS detector, reversed phase Pursuit XRS 5 C18 (250 x 4.6 mm, 5 μ m) column, the optimal mobile phase for the simultaneous analysis of amlodipine and losartan potassium was phosphate buffer at pH 2.2 and acetonitrile (ACN) in a 67:33 (v/v) ratio. The chromatographic system demonstrated system suitability requirements, with stable retention time and peak area parameters, maintaining an RSD of less than 2%. The method achieved specificity, linearity with $R^2 > 0.998$ in the concentration range of 12.52 – 43.82 μ g/mL for amlodipine camsylate and 160 - 560 μ g/mL for losartan potassium. Recovery was 98,0% - 102.0% with RSD < 2.0%, demonstrating high accuracy. Precision was assessed by repeatability and intermediate precision with RSD < 2.0%. **Conclusion:** The HPLC method with the above chromatographic conditions can be applied to simultaneously quantify drugs containing amlodipine camsylate and losartan potassium.

Keywords: Amlodipine camsylate, Losartan potassium, HPLC, simultaneous quantification.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh tim mạch ngày càng gia tăng, trong đó tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ chính gây biến chứng nghiêm trọng như đột quỵ, nhồi máu cơ tim và suy tim. Việc phối hợp amlodipin và losartan kali giúp kiểm soát huyết áp hiệu quả hơn so với đơn trị liệu nhờ tác dụng hiệp đồng trên cơ chế giãn mạch và điều hòa hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS). Amlodipin là một thuốc chẹn kênh calci nhóm dihydropyridine [1], làm giãn mạch và giảm sức cản ngoại biên nhưng có thể gây phù ngoại biên [2]. Trong khi đó, losartan kali, một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II [1], không chỉ giãn mạch mà còn tăng thải natri và nước, giúp hạn chế phù do amlodipin gây ra [3]. Sự kết hợp này tối ưu hóa hiệu quả, đồng thời cải thiện tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Các nghiên cứu trước đây đã phát triển phương pháp sắc ký để định lượng đồng thời amlodipin besylate và losartan kali trong chế phẩm dược phẩm. Ashok P.K và cộng sự (2024) đã định lượng amlodipin besylat và losartan kali bằng phương pháp RP-HPLC sử dụng cột C₈ (250 × 4.6 mm, 5 μ m), pha động gồm đệm phosphat pH 5,0:acetonitrile:methanol (55:22:18), tốc độ dòng 1,5 mL/phút, bước sóng 237 nm [4]. Nai và cộng sự (2020) phát triển phương pháp LC-MS/MS để định lượng amlodipin besylate, losartan kali và chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan trong huyết tương người, với độ nhạy cao và phù hợp cho nghiên cứu tương đương sinh học [5].

Các nghiên cứu trước đây chủ yếu tập trung vào amlodipin besylate, trong khi amlodipin camsylat chưa được khảo sát để định lượng đồng thời với losartan kali. Mặc dù cùng hoạt chất, sự khác biệt về cấu trúc muối có thể dẫn đến thay đổi về tính chất hóa lý, đặc biệt là độ tan và khả năng tương tác với pha tĩnh trong sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Do đó, việc tối ưu hóa điều kiện sắc ký, bao gồm pha động, cột sắc ký và nhiệt độ là cần thiết để đạt được sự phân tách và định lượng chính xác amlodipin camsylat. Hiện chưa có quy trình phân tích trong dược điển như USP, BP, EP hay Dược điển Việt Nam cho hai hoạt chất này, gây khó khăn trong kiểm nghiệm chất lượng chế phẩm kết hợp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Chất chuẩn:** Amlodipin camsylat số lô AMC/WRS/011 (hàm lượng 99,33% tính trên nguyên trạng) do nhà sản xuất Prudence Pharma Chem cung cấp, losartan kali số lô QT166 0724 (hàm lượng 99,6% tính trên nguyên trạng) do Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp. Thuốc mẫu Am-Losar 5 mg/100 mg chứa 5 mg amlodipin (dưới dạng amlodipin camsylat 7,84 mg), 100 mg losartan kali và tá dược vừa đủ do Công ty cổ phần Dược Minh Hải sản xuất.

- **Dung môi và hóa chất:** Acetonitril (ACN) và methanol (MeOH) đạt tiêu chuẩn sắc ký lỏng. Natri dihydrogen phosphat (NaH_2PO_4) và các dung môi dùng trong phân tích đạt tiêu chuẩn theo quy định.

- **Thiết bị:** Máy HPLC Agilent 1260 Infinity II LC - Đầu dò UV/VIS, cột sắc ký Pursuit XRS 5 C18 (250 x 4,6 mm, 5 μm), máy đo pH Horiba PC1100, cân phân tích (5 số lẻ) AND GH - 202.

Nghiên cứu được tiến hành tại công ty cổ phần Dược Minh Hải, Cà Mau từ tháng 6 năm 2024 đến tháng 12 năm 2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chuẩn bị mẫu

Dung dịch chuẩn gốc amlodipin camsylat: dung dịch có nồng độ khoảng 313 $\mu\text{g/mL}$ trong dung môi pha mẫu gồm hỗn hợp nước:ACN (45:55, tt/tt).

Dung dịch chuẩn gốc losartan kali: dung dịch có nồng độ khoảng 2000 $\mu\text{g/mL}$ trong dung môi pha mẫu gồm hỗn hợp nước:ACN (45:55, tt/tt).

Dung dịch hỗn hợp chuẩn amlodipin camsylat và losartan kali: pha loãng trong dung môi pha mẫu đạt được nồng độ amlodipin camsylat trong dung dịch hỗn hợp chuẩn là 31,36 $\mu\text{g/mL}$ và nồng độ losartan kali là 400 $\mu\text{g/mL}$, lắc đều, lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Dung dịch thử: cân 20 viên thuốc Am-Losar 5 mg/100 mg, xác định khối lượng trung bình của 1 viên, nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng chứa khoảng 7,84 mg amlodipin camsylat (tương đương 5 mg amlodipin) và 100 mg losartan kali, cho vào bình định mức 25 mL. Thêm 10-15 mL dung môi pha mẫu gồm hỗn hợp nước:ACN (45:55, tt/tt), siêu âm trong 15 phút. Sau đó, bổ sung dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc qua giấy lọc, bỏ khoảng 10 mL dịch lọc đầu. Hút chính xác 1 mL dịch lọc cho vào bình định mức 10 mL, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch và lắc đều, thu được dung dịch có nồng độ khoảng 31,36 $\mu\text{g/mL}$ amlodipin camsylat (tương đương 20 $\mu\text{g/mL}$ amlodipin) và 400 $\mu\text{g/mL}$ losartan kali. Lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Dung dịch mẫu trắng: bao gồm pha động và dung môi pha mẫu. Pha động là hỗn hợp đệm phosphat 0,12% pH 2,2:CAN (67:33, tt/tt) Dung môi pha mẫu là hỗn hợp nước:ACN (45:55, tt/tt).

Dung dịch giả dược (placebo): cân chính xác hỗn hợp bột giả dược tương ứng 01 viên (thành phần nguyên liệu giả dược dựa theo thuốc thử gồm: sodium starch glycolate 15 mg, cellulose vi tinh thể 462,16 mg, D – mannitol 40 mg, crospovidon 20mg, magnesi stearate 5 mg, hypromellose 3 mg, hydroxypropylcellucose 12 mg, titan oxyd 3 mg, bột talc 0,5 mg, oxyd sắt đỏ 0,1 mg và oxyd sắt vàng 0,1 mg), cho vào bình định mức 25 mL. Thêm 10-15 mL dung môi pha mẫu, thực hiện các bước sau tương tự như chuẩn bị mẫu thử.

2.2.2 Khảo sát điều kiện sắc ký thích hợp

Dựa trên các nghiên cứu [4], [5], điều kiện sắc ký được thiết lập nhằm tối ưu hóa khả năng phân tách đồng thời amlodipin camsylat và losartan kali. Pha tĩnh sử dụng cột Pursuit XRS 5 C₁₈ (250 x 4,6 mm, 5 µm), thể tích tiêm mẫu 10 µL, nhiệt độ cột duy trì ở 50°C, tốc độ dòng 1,0 mL/phút, và bước sóng phân tích tại 238 nm và 270 nm. Quá trình rửa giải được thực hiện theo chế độ đẳng dòng.

Khảo sát pha động được tiến hành theo trình tự: (1) khảo sát loại pha động và tỷ lệ pha động với các hệ dung môi; (2) khảo sát pH pha động bằng cách thử nghiệm đệm phosphat 0,12%:ACN (67:33, tt/tt) tại pH 2,2; 3,5 và 4,0 để đảm bảo các tiêu chí sắc ký $RSD \leq 2\%$, số đĩa lý thuyết $N > 2000$, hệ số bất đối $0,8 < A_s < 1,2$, hệ số phân giải $R_s > 1,5$ và hệ số dung lượng $1 < k' < 8$.

2.2.3. Thẩm định phương pháp

Tiến hành thẩm định phương pháp phân tích theo hướng dẫn ICH Q2(R2) [6] với các chỉ tiêu tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, độ tuyến tính, độ đúng thực hiện bằng cách thêm chuẩn vào placebo và độ chính xác. Độ tuyến tính với 6 mức nồng độ từ 40% đến 140% so với nồng độ định lượng của amlodipin camsylat và losartan kali, bằng cách pha loãng dung dịch chuẩn với các hệ số khác nhau. Kết quả tính toán dựa trên phương pháp so sánh với chuẩn theo công thức sau:

$$X(\%) = \frac{S_t \times m_c \times C\% \times V_t}{S_c \times HL \times V_c}$$

+ S_T, S_C: Lần lượt là diện tích pic đáp ứng của dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

+ m_C: lượng cân mẫu chuẩn (mg).

+ C%: Hàm lượng amlodipin camsylat/losartan kali chuẩn (%).

+ HL: Hàm lượng nhãn amlodipin camsylat/losartan kali (mg).

+ V_t, V_c: độ pha loãng của mẫu thử và mẫu chuẩn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Khảo sát điều kiện sắc ký thích hợp

3.1.1. Khảo sát loại pha động

Bảng 1. Khảo sát loại pha động và tỷ lệ pha động

Stt	Hệ pha động	Tỷ lệ pha động (tt/tt)	Thời gian lưu (tR)		Hệ số phân giải (R _s)		Hệ số bất đối (A _s)		Diện tích đỉnh (mAu)	
			AML	LOS	AML	LOS	AML	LOS	AML	LOS
1	Đệm amoni acetat 0,01M:ACN	60:40	-	2,9	-	-	-	1,09		1634,231
2	Đệm phosphat 0,12%: MeOH:ACN	60:20:20	3,5	3,7	-	1,02	2,44	2,38	365,751	1932,353
3	Đệm phosphat 0,12%:ACN	80:20	5,2	11,3	-	17,25	2,57	1,35	455,312	2751,056
4	Đệm phosphat 0,12%:ACN	70:30	4,5	9,6		17,02	2,54	1,11	485,025	2783,365
5	Đệm phosphat 0,12%:ACN	67:33	2,9	5,9	-	15,04	2,49	0,92	522,546	2960,049

(-): không có dữ liệu pic; AML (amlodipin camsylat), LOS (losartan kali)

Nhận xét: Hệ pha động (1) không ghi nhận tín hiệu pic của AML; hệ pha động (2) thu được tín hiệu 2 pic không tách rời nhau không đạt hệ số phân giải; hệ pha động (3) đạt hệ số phân giải $> 1,5$ nhưng không đạt hệ số bất đối AML, hệ (4) (5) đạt các chỉ tiêu, hệ (5) cho thời gian lưu ngắn hơn, diện tích đỉnh lớn hơn. Tuy nhiên, hệ (5) pic AML vẫn chưa đạt

hệ số bất đối (0,8-1,2). Do đó, tỷ lệ dung môi pha động hệ (5) được chọn để thực hiện nghiên cứu tiếp theo.

3.1.2. Khảo sát pH pha động

Bảng 2. Khảo sát pH pha động

STT	Hệ pha động (67:33)	Thời gian lưu (tR)		Hệ số phân giải (Rs)		Hệ số bất đối (As)	
		AML	LOS	AML	LOS	AML	LOS
1	Đệm phosphat 0,12%:ACN pH 4,0	3,01	5,93	-	15,062	2,48	1,25
2	Đệm phosphat 0,12%:ACN pH 3,5	2,95	5,90	-	15,425	2,32	1,15
3	Đệm phosphat 0,12%:ACN pH 2,2	2,92	5,91	-	15,054	0,95	1,10

Nhận xét: Hệ (1) và hệ (2) AML không đạt về hệ số bất đối, hệ (3) AML đạt hệ số bất đối, hệ pH 2.2 được chọn.

3.2. Thẩm định phương pháp

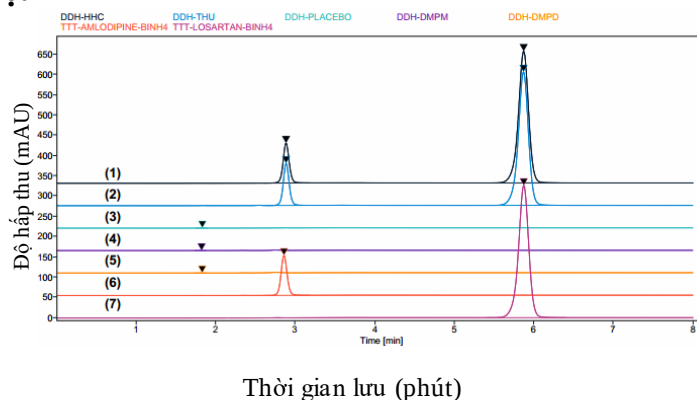
3.2.1. Tính tương thích hệ thống

Bảng 3. Tính tương thích hệ thống

		tR (phút)	S (mAU)	N	As	Rs	k'
Amlodipin camsylat	Trung bình	2,895	522,981	28003	1,030	-	2,62
	RSD %	0,32	0,21	0,56	1,26	-	0,31
Losartan kali	Trung bình	5,868	2948,228	40304	0,909	15,47	6,25
	RSD %	0,02	0,10	0,34	0,81	0,26	0,05

Nhận xét: Các thông số sắc ký đều đạt trong khoảng cho phép $RSD \leq 2\%$; $0,8 < As < 1,2$; $Rs > 1,5$; $N \geq 2000$, $1 < k' < 8$. Như vậy, quy trình đạt tính tương thích hệ thống.

3.2.2. Độ đặc hiệu



Hình 1. Overlay của độ đặc hiệu (1) Dung môi pha động, (2) Dung môi pha mẫu, (3) Mẫu placebo, (4) Chuẩn losartan kali, (5) Chuẩn amlodipin camsylat, (6) Mẫu thử, (7) Mẫu hỗn hợp chuẩn, (8) Mẫu thử thêm chuẩn.

Nhận xét: Mẫu trắng và placebo không xuất hiện pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic AML và LOS. Dung dịch thử có 2 pic trùng khớp với chuẩn, xác nhận đúng hai chất phân tích. Không có pic lạ, chứng tỏ khả năng phân biệt tốt, không bị ảnh hưởng bởi nền hoặc sản phẩm phân hủy. Vì vậy, phương pháp đảm bảo độ đặc hiệu để định lượng chính xác AML và LOS.

3.2.3. Tính tuyến tính, độ đúng, độ chính xác

Bảng 4. Kết quả khảo sát tính tuyến tính, độ chính xác và độ đúng

		Amlodipin camsylat				Losartan kali			
Phương trình hồi quy		$\hat{y} = 16,853x$				$\hat{y} = 7,3163x$			
Khoảng tuyến tính ($\mu\text{g/mL}$)		12,52 - 43,82				160 – 560			
Hệ số tương quan (R^2)		0,9999				0,9987			
Độ chính xác		Độ lặp lại (n=6)		Độ chính xác trung gian (n=12)		Độ lặp lại (n=6)		Độ chính xác trung gian (n=12)	
		% so với nhãn	RSD (%)	% so với nhãn	RSD (%)	% so với nhãn	RSD (%)	% so với nhãn	RSD (%)
		101,58	1,56	101,70	1,57	99,53	1,72	99,69	1,75
Độ đúng (n=9)	Mức nồng độ	Tỷ lệ thu hồi TB (%)		RSD (%)		Tỷ lệ thu hồi TB (%)		RSD (%)	
	80%	100,27		0,29		99,82		0,31	
	100%	100,21		0,16		100,18		0,57	
	120%	100,17		0,14		99,15		0,08	

Nhận xét: Với điều kiện sắc ký đã chọn, AML trong khoảng nồng độ khảo sát từ 12,52 - 43,82 $\mu\text{g/mL}$ ($R^2 = 0,9999$). LOS trong khoảng nồng độ khảo sát từ 160 - 560 $\mu\text{g/mL}$ ($R^2 = 0,9987$). Tỷ lệ thu hồi của AML và LOS đều nằm trong giới hạn từ 98,0% đến 102,0% và RSD đều nhỏ hơn 2,0%. Như vậy phương pháp có độ thu hồi tốt. Phương pháp định lượng đồng thời AML và LOS bằng phương pháp HPLC có độ chính xác phù hợp theo yêu cầu của phương pháp phân tích.

IV. BÀN LUẬN

Dựa trên các tính chất lý hóa, amlodipin camsylat có logP dao động từ 1,64 - 2,22, trong khi losartan kali có logP từ 4,48 - 5,37, cho thấy sự khác biệt rõ rệt về độ phân cực giữa hai hoạt chất. Với losartan kali có tính ưa lipid cao hơn, nhóm nghiên cứu lựa chọn sắc ký pha đảo (RPC) để phân tích đồng thời hai hoạt chất này nhằm đảm bảo khả năng tương tác phù hợp với pha động hữu cơ và nâng cao hiệu quả tách. Trong quá trình khảo sát hệ dung dịch pha động, đệm amoni không đem lại khả năng phân tách pic mong muốn, có thể do độ ion hóa của hoạt chất trong môi trường này không tối ưu. Trong khi đó, hệ dung dịch đệm phosphat kết hợp ACN với tỷ lệ 67:33 (tt/ tt) đã cho thấy hiệu quả phân tách rõ ràng, phù hợp với các nghiên cứu trước đó [4], [5]. Tuy nhiên, hệ số bất đối của amlodipin camsylat ($A_s = 2,49$) chưa đáp ứng tiêu chuẩn yêu cầu, cho thấy cần tiếp tục tối ưu hóa điều kiện sắc ký. Nhằm cải thiện độ đối xứng pic và tối ưu khả năng phân tách, nhóm nghiên cứu tiến hành khảo sát pha động đệm phosphat 0,12% tại các mức pH 2,2; 3,5 và 4,0 – là khoảng phù hợp với pKa của hai dược chất. Amlodipin có pKa bazơ khoảng 9,45, nên ở vùng pH acid sẽ tồn tại chủ yếu ở dạng ion hóa, giúp giảm tương tác với pha tĩnh C_{18} . Trong khi đó, losartan có tính lưỡng tính với pKa acid khoảng 5,85 và bazơ khoảng 3,85, nên vùng pH khảo sát đảm bảo trạng thái ion hóa ổn định của cả hai hoạt chất. Kết quả cho thấy pH 2,2 cho hiệu quả phân tách tốt nhất với độ phân giải và độ đối xứng pic đạt yêu cầu. Không khảo sát thêm ở pH thấp hơn do nguy cơ ảnh hưởng đến độ bền pha tĩnh silica, từ đó rút

ngắn tuổi thọ cột sắc ký. Do đó, pH 2,2 được lựa chọn là điều kiện tối ưu, cân bằng giữa hiệu quả phân tích và độ bền thiết bị.

Phương pháp HPLC-UV/Vis đã được phát triển và chứng minh tính tương thích hệ thống ổn định. Các thông số như hệ số bất đối, số đĩa lý thuyết và độ lệch chuẩn tương đối (%RSD) của diện tích pic đều nằm trong giới hạn tiêu chuẩn, đảm bảo hệ thống hoạt động ổn định và có khả năng tái lập cao. Độ đặc hiệu được đảm bảo nhờ việc loại bỏ tín hiệu nhiễu từ dung môi, tá dược hoặc sản phẩm phân hủy. Tính tuyến tính được chứng minh qua hệ số tương quan (R^2) cao ($\geq 0,998$), đảm bảo khả năng dự đoán chính xác hàm lượng hoạt chất. Độ đúng và độ chính xác được thể hiện qua tỷ lệ thu hồi đạt tiêu chuẩn (98% đến 102%) và %RSD nhỏ, chứng tỏ phương pháp có độ ổn định cao.

Phương pháp nghiên cứu này có nhiều ưu điểm trong kiểm soát chất lượng dược phẩm. Cụ thể, quy trình phân tích đã được xây dựng và thẩm định để định lượng đồng thời amlodipin dạng camsylat và losartan kali, trong khi các phương pháp trước đây chủ yếu tập trung vào amlodipin besylat [4], [7], [8]. Việc mở rộng nghiên cứu sang amlodipin camsylat là cần thiết, do dạng muối này có hiệu quả điều trị tương đương amlodipin besylat - dạng muối phổ biến trên thị trường nhưng có ưu điểm về độ an toàn và ổn định dược lý [9], [10].

Sự khác biệt về đặc tính dược lý giữa các muối của amlodipin có thể ảnh hưởng đến các thông số dược động học và chất lượng sản phẩm, do đó việc phát triển và thẩm định phương pháp phân tích phù hợp với amlodipin camsylat là cần thiết để đảm bảo tính chính xác và độ tin cậy trong kiểm nghiệm.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công quy trình định lượng đồng thời amlodipin dạng camsylat và losartan kali trong viên nén bao phim Am-Losar 5 mg/100 mg bằng phương pháp HPLC - UV/VIS đáp ứng yêu cầu về độ đặc hiệu, tính tương thích hệ thống, tính tuyến tính, độ đúng và độ chính xác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược Thư Quốc Gia Việt Nam. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật. 2022. 1
2. Liang, L., Kung, J.-Y., & *et al.* Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blocker treatment: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2022. 24(5), 536–554, <https://doi.org/10.1111/jch.14436>
3. Ohta, H., Satomi, T., Suzuki, J., Ikemoto, F., & Nishikibe, M. Pharmacological characteristics and clinical application of losartan, an orally active AT1 angiotensin II receptor antagonist. *Folia Pharmacologica Japonica*. 1999. 113(6), 331–338, <https://doi.org/10.1254/FPJ.113.331>
4. Ashok P.K., Arya M.A., and Mikrani M. A RP-HPLC method development and validation of S-amlodipine and losartan potassium in combined dosage forms. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2024. 13(18), 983–998, <https://doi.org/10.20959/wjpr202418-33914>
5. Nai, C. N. *et al.* Simultaneous Determination of Amlodipine, Losartan, and the Losartan Carboxylic Acid Active Metabolite in Human Plasma by LC-MS/MS. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020. 12(4), <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.282>
6. ICH Harmonised Guideline – Q2(R2): Validation of Analytical Procedures. 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf
7. Yenduri, S., Sulthana, H., & Koppuravuri, N. P. Sustainability evaluation of existed HPLC based analytical methods for quantification of amlodipine besylate and telmisartan using RGB model: A whiteness approach. *Green Analytical Chemistry*, 2023. 6, 100074, <https://doi.org/10.1016/j.greeac.2023.100074>.

8. Jeelani, S., & Kouznetsova, N. A new stability-indicating HPLC-UV method for determination of amlodipine besylate and its impurities in drug substance. *Heliyon*. 2023. 9(9), <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19993>
 9. Kim, N. D., Lee, G. S., Lee, K. I., Ho, M. Y., & Woo, J. S. A novel amlodipine camsylat and a preparing method thereof. 2002.
 10. Song, Y. K., Lee, C. H., & Kim, M. S. Development of stable amlodipine camsylate tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016. 42(8), 1306–1313, <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1120730>
-