

DOI: 10.58490/ctjump.2026i100.5169

XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI AMLODIPIN, TELMISARTAN VÀ INDAPAMID BẰNG PHƯƠNG PHÁP HPLC/PDA

Lê Thị Thương Thương^{1*}, Trần Phước Thuận², Trần Yến Vy²,
Lê Văn Hoài Trần¹, Phan Thanh Dũng^{1,2}

1. Trung Tâm Khoa học Công nghệ UMP, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

2. Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

*Email: lttthuong@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 29/5/2026

Ngày phản biện: 15/7/2026

Ngày duyệt đăng: 25/7/2026

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tháng 6 năm 2025, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã phê duyệt biệt dược gốc WIDAPLIK phối hợp ba thành phần đầu tiên và duy nhất chứa telmisartan, amlodipin và indapamid, được chỉ định để điều trị tăng huyết áp. Việc sử dụng viên phối hợp này không chỉ nâng cao hiệu quả điều trị mà còn cải thiện đáng kể sự tuân thủ của bệnh nhân. Hiện nay, các dược điển tham chiếu có quy trình định lượng riêng lẻ hoặc phối hợp đôi nhưng vẫn chưa có chuyên luận riêng hướng dẫn phương pháp định lượng đồng thời cả ba thành phần này trong cùng một chế phẩm. Trong bối cảnh nhu cầu phát triển các thuốc generic tương ứng tại Việt Nam sẽ tăng cao trong thời gian tới, quy trình phân tích định lượng là một phần không thể thiếu để kiểm soát chất lượng thuốc generic. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời amlodipin, telmisartan và indapamid bằng phương pháp HPLC/PDA đạt yêu cầu thẩm định theo hướng dẫn của ICH. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mẫu giả lập chứa đồng thời ba hoạt chất amlodipin, indapamid và telmisartan. **Kết quả:** Phương pháp HPLC/PDA, cột Reliant C18 (250×4,6 mm; 5 µm), pha động Acetonitril: dung dịch đệm KH₂PO₄ 0,025 N pH 3,0 điều chỉnh bằng acid phosphoric (45:55, tt/tt), tốc độ dòng 1 mL/phút, bước sóng phát hiện 242 nm. Phương pháp đạt độ đặc hiệu, khoảng nồng độ tuyến tính của amlodipin, indapamid và telmisartan lần lượt là 10,17 – 28,48 µg/mL; 5,04 – 14,12 µg/mL và 80,87 – 226,44 µg/mL. Độ thu hồi đạt 98,0% – 102,0%. RSD của độ chính xác trong và liên ngày lần lượt là 1,29% – 1,33%; 1,98% – 1,80% và 1,28% – 0,77% tương ứng với amlodipin, indapamid và telmisartan. Quy trình phân tích đạt yêu cầu về độ thô. **Kết luận:** Quy trình phân tích định lượng đồng thời amlodipin, indapamid và telmisartan bằng phương pháp HPLC/PDA đã được xây dựng và thẩm định đạt yêu cầu theo hướng dẫn của ICH.

Từ khóa: Amlodipin, telmisartan, indapamid, HPLC.

ABSTRACT

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF HPLC/PDA METHOD FOR THE SIMULTANEOUS DETERMINATION OF AMLODIPINE BESYLATE, TELMISARTAN AND INDAPAMIDE

Le Thi Thuong Thuong^{1*}, Tran Phuoc Thuan², Tran Yen Vy²,
Le Van Hoai Tran¹, Phan Thanh Dung^{1,2}

1. UMP Science and Technology Center, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

2. School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Background: In June 2025, the United States Food and Drug Administration approved the original brand-name product WIDAPLIK, the first and only fixed-dose triple combination containing

telmisartan, amlodipine and indapamide for the treatment of hypertension. This combination not only enhances therapeutic efficacy but also significantly improves patient adherence. Currently, pharmacopeial references provide analytical procedures for single or dual combinations; however, no monograph is available for the simultaneous quantification of these three components in a single formulation. In the context of the anticipated increase in the development of corresponding generic products in Vietnam, validated analytical procedures are essential for quality control. **Objectives:** To develop and validate an HPLC/PDA method for the simultaneous quantification of amlodipine, telmisartan and indapamide in accordance with ICH guidelines. **Materials and methods:** Simulated samples containing amlodipine, indapamide and telmisartan were analyzed. **Results:** The optimized HPLC/PDA conditions employed a Reliant C18 column (250 × 4.6 mm; 5 µm) with an isocratic mobile phase consisting of acetonitrile and buffer (0.025 N KH₂PO₄, pH 3.0) in a ratio of 45:55 (v/v), at a flow rate of 1.0 mL/min and detection wavelength of 242 nm. The method demonstrated good specificity. The linear concentration ranges were 10.17 – 28.48 µg/mL for amlodipine, 5.04 – 14.12 µg/mL for indapamide, and 80.87 – 226.44 µg/mL for telmisartan. Recoveries ranged from 98.0% to 102.0%. The intra-day and inter-day precision (RSD) were 1.29% – 1.33%, 1.98% – 1.80%, and 1.28% – 0.77% for amlodipine, indapamide, and telmisartan, respectively. The analytical procedure met the requirements for robustness. **Conclusions:** The developed HPLC/PDA method for the simultaneous quantification of amlodipine, indapamide, and telmisartan meets ICH validation requirements and is suitable for quality control of pharmaceutical formulations.

Keywords: Amlodipine, telmisartan, indapamide, HPLC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp là một trong những bệnh lý phổ biến nhất thế giới. Theo số liệu từ Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ước tính năm 2024 toàn cầu có khoảng 1,4 tỷ người trưởng thành trong độ tuổi từ 30 đến 79 đang sống chung với căn bệnh này [1]. Gần đây, vào tháng 6 năm 2025, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt biệt dược gốc WIDAPLIK phối hợp ba thành phần đầu tiên và duy nhất chứa telmisartan (thuốc chặn thụ thể angiotensin II), amlodipin (thuốc chặn kênh calci dihydropyridin) và indapamid (thuốc lợi tiểu nhóm thiazid) được chỉ định để điều trị tăng huyết áp [2]. Việc sử dụng viên phối hợp này không chỉ nâng cao hiệu quả điều trị mà còn cải thiện đáng kể sự tuân thủ của bệnh nhân. Hiện nay, các dược điển tham chiếu có quy trình định lượng riêng lẻ đối với amlodipin, telmisartan, indapamid hoặc phối hợp đôi giữa telmisartan và amlodipin [3], [4], [5], [6]. Tuy nhiên, vẫn chưa có chuyên luận riêng hướng dẫn phương pháp định lượng đồng thời cả ba thành phần này trong cùng một chế phẩm. Tại Việt Nam, hiện nay chỉ có dạng đơn thành phần hoặc phối hợp đôi, chưa có chế phẩm phối hợp đồng thời cả ba hoạt chất này trong cùng một viên thuốc. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước đã công bố quy trình định lượng các hoạt chất có sự tương đồng về thành phần với nghiên cứu này như: amlodipin – indapamid [7]; perindopril – amlodipin – indapamid [8] và telmisartan – rosuvastatin – amlodipine [9]; telmisartan – amlodipin và một thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, như hydrochlorothiazid [10] và chlorthalidon [11]. Mặc dù vậy, trong nước cũng chưa có công trình nào được công bố về việc xây dựng quy trình định lượng đồng thời bộ ba hoạt chất này bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Trong bối cảnh FDA đã phê duyệt biệt dược gốc WIDAPLIK, nhu cầu phát triển các thuốc generic tương ứng tại Việt Nam sẽ tăng cao trong thời gian tới. Thay vì phải định lượng riêng lẻ từng thành phần theo các quy trình khác nhau, việc áp dụng phương pháp định lượng đồng thời sẽ tiết kiệm thời gian và chi phí hơn. Mục tiêu chính của đề tài là xây

dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời amlodipin besylat, telmisartan và indapamid bằng phương pháp HPLC/PDA đạt yêu cầu thẩm định theo hướng dẫn của ICH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Chất chuẩn:** Amlodipin besylat (số lô QT1450725) do Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp. Indapamid (số lô C0321244) và telmisartan (số lô C0219329.02) do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương cung cấp. Ba biệt dược đơn thành phần gồm: Amlodipine STELLA 10 mg chứa 10 mg amlodipin (dưới dạng amlodipin besylat 13,38 mg, số lô 171025, hạn dùng 08/10/2028) và Telmisartan STELLA 40 mg chứa 40 mg telmisartan (số lô 140925, hạn dùng 22/09/28) do Công ty TNHH LD Stellapharm – Chi nhánh 1 sản xuất, Natrilix SR chứa 1,5 mg indapamid (số lô 6110502, hạn dùng 01/09/2027) do Công ty Les Laboratoires Servier Industrie sản xuất.

- **Dung môi và hóa chất:** Acetonitril (ACN) và methanol (MeOH) đạt tiêu chuẩn sắc ký lỏng. Kali dihydrogen phosphat (KH_2PO_4) đạt tiêu chuẩn theo quy định.

- **Thiết bị:** Hệ thống sắc ký lỏng cao áp Waters 2695 đầu dò PDA Waters 2996, cột Reliant C18 (250×4,6 mm; 5 μm), bể siêu âm, máy đo pH Edge Hanna HI1310, cân phân tích 5 số lẻ Satorius CP225D.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chuẩn bị mẫu

- **Mẫu giả lập:** Các chế phẩm đơn thành phần được nghiền riêng rẽ thành bột mịn, sau đó phối trộn theo đúng tỷ lệ hàm lượng hoạt chất tương ứng trong viên WIDAPLIK (telmisartan/amlodipin/indapamid lần lượt là 10 mg/1,25 mg/0,625 mg).

- **Dung môi pha mẫu:** Nước – MeOH (50:50).

- **Dung dịch chuẩn gốc:** Dung dịch chứa đồng thời amlodipin, indapamid và telmisartan nồng độ tương ứng khoảng 100 $\mu\text{g/mL}$; 50 $\mu\text{g/mL}$; 800 $\mu\text{g/mL}$ trong MeOH.

- **Dung dịch chuẩn:** Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch chứa đồng thời amlodipin, indapamid và telmisartan nồng độ tương ứng khoảng 20 $\mu\text{g/mL}$; 10 $\mu\text{g/mL}$; 160 $\mu\text{g/mL}$ và lọc qua màng lọc 0,45 μm .

- **Dung dịch mẫu thử:** Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 1 mg amlodipin; 0,5 mg indapamid và 8 mg telmisartan, cho vào bình định mức 50 mL, thêm 25 mL methanol, lắc đều, siêu âm trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Thêm nước đến vạch, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 μm .

- **Dung dịch mẫu thử thêm chuẩn:** Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 1 mg amlodipin; 0,5 mg indapamid và 8 mg telmisartan, cho vào bình định mức 50 mL, thêm 2 mL dung dịch chuẩn gốc. Thêm 25 mL methanol, lắc đều, siêu âm trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Thêm nước đến vạch, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 μm .

- **Dung dịch mẫu trắng:** dung môi pha mẫu.

- **Mẫu thử phân hủy bởi nhiệt:** Lấy khoảng 1 g bột thuốc cho vào đĩa petri, đặt trong tủ sấy ở nhiệt độ 60 °C liên tục trong 24 giờ. Sau đó chuẩn bị mẫu tương tự mẫu thử.

- **Mẫu thử phân hủy bởi ánh sáng:** Lấy khoảng 1 g bột thuốc cho vào đĩa petri, đặt dưới ánh sáng mặt trời trong 24 giờ (từ 8 giờ đến 16 giờ mỗi ngày liên tục trong 3 ngày). Sau đó chuẩn bị mẫu tương tự mẫu thử.

- **Mẫu thử phân hủy bởi H_2O_2 :** cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 1 mg amlodipin; 0,5 mg indapamid và 8 mg telmisartan, cho vào bình định mức 50 mL, thêm

25 mL methanol, lắc đều, siêu âm trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm 3 mL dung dịch H_2O_2 3%, rồi thêm nước đến vạch và lắc đều. Dung dịch thu được để ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 μm .

2.2.2. Xây dựng và thẩm định quy trình phân tích

Dựa vào cấu trúc chất phân tích và tham khảo tài liệu, kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo với pha tĩnh C18, đầu dò PDA được lựa chọn. Quy trình đề xuất như sau: cột C18 (250 $\times$ 4,6 mm; 5 μm), pha động acetonitril – dung dịch đệm phosphat pH 3, tốc độ dòng 1 mL/phút, thể tích tiêm 10 μL , nhiệt độ cột 30 $^{\circ}C$, bước sóng phát hiện 242 nm. Tiến hành khảo sát tỷ lệ pha động. Yêu cầu các thông số sắc ký có $RSD \leq 2\%$, số đĩa lý thuyết $N > 2000$, hệ số bất đối $0,8 < A_s < 1,5$ và độ phân giải $R_s > 1,5$.

Sau khi chọn được điều kiện phân tích phù hợp, tiến hành thẩm định quy trình phân tích đã khảo sát theo hướng dẫn của ICH gồm các chỉ tiêu sau: tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng và độ chính xác [12].

+ Tính tương thích hệ thống: Thực hiện phân tích 6 lần liên tiếp mẫu chuẩn, RSD của thời gian lưu và diện tích pic $\leq 2\%$.

+ Tính đặc hiệu: thực hiện với các mẫu chuẩn, mẫu thử, mẫu thử thêm chuẩn, các mẫu phân hủy, mẫu trắng. Sắc ký đồ các mẫu phải đạt tiêu chuẩn theo hướng dẫn của ICH.

+ Tính tuyến tính: xây dựng đường chuẩn với các mức nồng độ trong khoảng 10-28 $\mu g/mL$ với amlodipin; 5 – 14 $\mu g/mL$ với indapamid và 80 – 224 $\mu g/mL$ với telmisartan. Hệ số tương quan tuyến tính (r) phải $\geq 0,999$.

+ Độ chính xác: Thực hiện trên 6 mẫu thử độc lập trong ngày (độc lập lại) và trong 2 ngày khác (độ chính xác trung gian) bởi 2 kiểm nghiệm viên khác nhau. Xác định hàm lượng hoạt chất trong mẫu. RSD của hàm lượng hoạt chất trong ngày và trong các ngày khác nhau phải $\leq 2\%$.

+ Độ đúng: Thực hiện trên các mẫu thử thêm chuẩn ở 3 mức nồng độ 80%, 100%, 120% so với nồng độ từng chất phân tích (lượng mẫu thử bằng 60% nồng độ phân tích, thêm chuẩn tương ứng 20 – 40 – 60% nồng độ phân tích), mỗi nồng độ thực hiện 3 mẫu. Xác định tỷ lệ thu hồi. Yêu cầu tỷ lệ thu hồi trong khoảng 98 – 102% và $RSD \leq 2\%$.

+ Độ thô: Đánh giá tính tương thích hệ thống khi thay đổi pH của pha động.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Khảo sát điều kiện sắc ký

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

	Amlodipin		Indapamid		Telmisartan	
	ĐK 1	ĐK 2	ĐK 1	ĐK 2	ĐK 1	ĐK 2
t_R (phút)	1,72	3,65	7,98	8,15	3,39	9,11
N	3479	5787	6282	11194	2005	9113
A_s	1,59	1,43	1,23	1,36	0,81	1,30
R_s	--	--	13,47	18,44	7,08	2,83

“--” không tính toán; ĐK 1: Acetonitril – dung dịch H_3PO_4 pH 3 (45:55, tt/tt); ĐK 2: Acetonitril – dung dịch đệm KH_2PO_4 pH 3,0 (45:55, tt/tt)

Nhận xét: ĐK 1 pic của amlodipin không đạt yêu cầu về hệ số bất đối; ĐK 2 đều đạt các yêu cầu, hiệu năng cột cao hơn rõ rệt so với hệ dung dịch H_3PO_4 (ĐK 1). Do đó, ĐK 2 được lựa chọn để thực hiện nghiên cứu tiếp theo.

3.2. Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng

3.2.1. Tính tương thích hệ thống

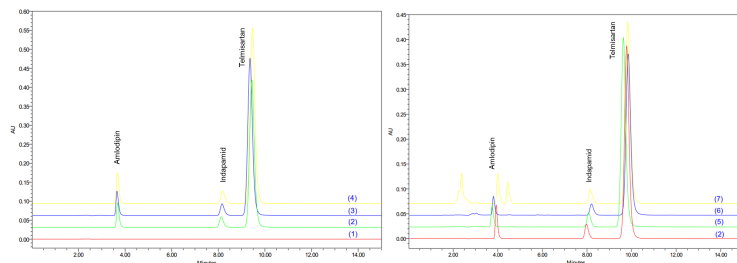
Bảng 2. Kết quả thẩm định tính tương thích hệ thống

Chất phân tích	t_R (phút)	S ($\mu V \cdot s$)	N	A_s	R_s
Amlodipin	Trung bình	3,99	493291	7015	1,38
	RSD %	1,50	0,16	--	--
Indapamid	Trung bình	8,02	338771	11323	1,26
	RSD %	0,43	0,18	--	--
Telmisartan	Trung bình	9,90	5744498	10216	1,15
	RSD %	0,97	0,07	--	--

--" không tính toán; t_R là thời gian lưu, S là diện tích pic, N là số đĩa lý thuyết, A_s là hệ số đối xứng của pic; R_s là độ phân giải đối với pic liền trước

Nhận xét: Các thông số sắc ký đều đạt trong khoảng cho phép với $RSD \leq 2\%$; $N > 2000$; hệ số bất đối $0,8 < A_s < 1,5$ và $R_s > 1,5$. Như vậy, quy trình đạt yêu cầu về tính tương thích hệ thống.

3.2.2. Tính đặc hiệu



Hình 1. Sắc ký đồ thể hiện tính đặc hiệu: (1) Mẫu trắng, (2) Mẫu chuẩn, (3) Mẫu thử, (4) Mẫu thử thêm chuẩn, (5) Mẫu phân hủy bởi nhiệt, (6) Mẫu phân hủy bởi ánh sáng, (7) Mẫu phân hủy bởi H_2O_2

Nhận xét: Sắc ký đồ mẫu trắng không xuất hiện pic có cùng thời gian lưu với pic của các chất phân tích. Mẫu thử xuất hiện pic có cùng thời gian lưu với pic của các chất phân tích và các thông số sắc ký đều đạt yêu cầu. Mẫu thử thêm chuẩn có sự gia tăng về diện tích và chiều cao pic tương ứng. Trong các mẫu phân hủy, pic của các chất phân tích tách nhau hoàn toàn và tách hoàn toàn khỏi các pic tạp và đều đạt độ tinh khiết pic trên sắc ký đồ. Phổ UV tại thời gian lưu của pic chất phân tích trong mẫu thử giống với mẫu chuẩn.

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

Bảng 3. Kết quả thẩm định tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng, độ thô

Chỉ tiêu	Amlodipin	Indapamid	Telmisartan
Phương trình hồi quy	$\hat{y} = 23574x$	$\hat{y} = 32958x$	$\hat{y} = 34704x$
Khoảng tuyến tính ($\mu g/mL$)	10,17 – 28,48	5,04 – 14,12	80,87 – 226,44
Hệ số tương quan (r)	0,9994	0,9995	0,9995
Độ chính xác	+ Độ lặp lại ($n=6$)	HLTB = 1,17 mg; RSD = 1,29%	HLTB = 0,66 mg; RSD = 1,98%
	+ Độ chính xác trung gian ($n=6$)	HLTB = 1,18 mg; RSD = 1,33%	HLTB = 0,66 mg; RSD = 1,80%
	HLTB giữa 2 ngày phân tích không khác nhau có ý nghĩa thống kê		

Chỉ tiêu		Amlodipin	Indapamid	Telmisartan
Độ đúng (n=9)	80%	ĐHTB = 100,26%; RSD = 1,84%	ĐHTB = 100,15%; RSD = 1,15%	ĐHTB = 99,54%; RSD = 1,24%
		ĐHTB = 100,32%; RSD = 1,55%	ĐHTB = 100,24%; RSD = 1,24%	ĐHTB = 99,78%; RSD = 1,12%
	100%	ĐHTB = 99,79%; RSD = 0,87%	ĐHTB = 100,01%; RSD = 1,10%	ĐHTB = 99,29%; RSD = 0,75%
	120%			
Độ thô	pH 2,7	RSD _{tr} = 0,46%; RSD _s = 0,14%	RSD _{tr} = 0,26%; RSD _s = 0,17%	RSD _{tr} = 0,38%; RSD _s = 0,33%
		RSD _{tr} = 0,79%; RSD _s = 0,51%	RSD _{tr} = 0,46%; RSD _s = 0,43%	RSD _{tr} = 0,72%; RSD _s = 0,32%
	pH 3,3			

HLTB: hàm lượng trung bình; ĐHTB: độ thu hồi trung bình; tr: thời gian lưu; S: diện tích pic

Nhận xét: Quy trình đạt độ tuyến tính với khoảng nồng độ của amlodipin, indapamid và telmisartan tương ứng 10,17 – 28,48 µg/mL; 5,04 – 14,12 µg/mL; 80,87 – 226,44 µg/mL với $r > 0,999$. Quy trình đạt độ đúng, độ lặp lại và độ chính xác trung gian với $RSD \leq 2\%$. Đồng thời, quy trình phân tích đạt yêu cầu về độ thô khi thay đổi điều kiện pH pha động (pH 2,7 và pH 3,3). Quy trình phân tích định lượng đồng thời amlodipin, indapamid và telmisartan bằng phương pháp HPLC/PDA đạt yêu cầu thẩm định theo hướng dẫn của ICH.

IV. BÀN LUẬN

Các quy trình định lượng đơn thành phần hoặc phối hợp đôi trong các dược điển tham chiếu thường có điều kiện sắc ký khá phức tạp như hệ pha động đa thành phần (3 – 5 thành phần) với amlodipin và indapamid; hoặc hệ hai thành phần nhưng rửa giải gradient với telmisartan và phối hợp đôi telmisartan – amlodipin [3], [4], [5], [6]. Pha động chúng tôi sử dụng trong quy trình này đã được đơn giản hóa với chương trình rửa giải đẳng dòng nhưng vẫn đảm bảo tách hoàn toàn đồng thời cả ba hoạt chất amlodipin, indapamid và telmisartan.

Việc lựa chọn pH 3,0 cho pha động dựa trên đặc tính lý hóa của các chất phân tích. Telmisartan là hợp chất kém phân cực nhất trong bộ ba chất phân tích, có các giá trị pKa lần lượt là 3,5; 4,1 và 6,0. Ở môi trường pH 3,0 nhóm carboxylic của telmisartan tồn tại chủ yếu ở dạng phân tử không ion hóa (COOH), giúp tăng cường sự lưu giữ và tách tốt trên cột C18 pha đảo. Đồng thời pH 3,0 cũng nằm trong khoảng an toàn để bảo vệ tuổi thọ cột sắc ký và ổn định hình dạng pic cho indapamid và amlodipin (các base có pKa cao, tồn tại dạng ion hóa ở pH này).

Dựa trên các công bố định lượng liên quan, acid phosphoric và dung dịch đệm phosphat được ưu tiên lựa chọn để phát triển phương pháp vì kết quả đáp ứng tốt các yêu cầu về thông số sắc ký [7], [8], [9], [10], [11]. Thực nghiệm cho thấy dung dịch acid phosphoric đơn thuần không đủ khả năng duy trì pH ổn định và lực ion cần thiết, dẫn đến pic amlodipin bị kéo đuôi ($As = 1,59$) do hoạt chất dạng ion hóa (pKa 8,6) tương tác tĩnh điện mạnh với các gốc silanol tự do ($-Si-O^-$) trên bề mặt pha tĩnh. Việc bổ sung muối phosphat giúp tăng lực ion và ổn định pH, từ đó ức chế tương tác phụ, cải thiện hệ số đối xứng của pic amlodipin ($As = 1,43$) và nâng cao hiệu năng cột (số đĩa lý thuyết của indapamid tăng từ 6282 lên 11194).

Kết quả thẩm định quy trình định lượng đồng thời ba thành phần amlodipin, telmisartan và indapamid đã đạt tất cả các yêu cầu về tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ chính xác, độ đúng và độ thô. Việc áp dụng quy trình định lượng đồng thời này không chỉ đảm bảo độ tin cậy mà còn giúp tiết kiệm đáng kể thời gian và chi phí so với việc phân tích riêng lẻ từng thành phần.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời amlodipin besylat, telmisartan và indapamid bằng phương pháp HPLC/PDA. Quy trình đạt các yêu cầu thẩm định theo hướng dẫn của ICH về tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng và độ thô. Quy trình phân tích này phù hợp để ứng dụng trong kiểm soát chất lượng các thuốc generic phối hợp ba thành phần nói trên.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ kinh phí bởi Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo Hợp đồng số 265/2026/HĐ-ĐHYD, ngày 28 tháng 04 năm 2026.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (WHO). Hypertension. 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
 2. United States Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs: WIDAPLIK. 2025. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
 3. Hội đồng Dược điển Việt Nam. Dược điển Việt Nam V. Nhà xuất bản Y học. 2017. Chuyên luận Viên nén Amlodipin, Chuyên luận Viên nén Telmisartan, Chuyên luận Viên nén Indapamid.
 4. The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia. The United States Pharmacopeial Convention. 2025. Monographs: Amlodipine Besylate Tablets, Telmisartan Tablets, Indapamide Tablets, Telmisartan and Amlodipine Tablets.
 5. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. The Stationery Office. 2025. Monographs: Amlodipine Besylate Tablets, Telmisartan Tablets, Indapamide Tablets
 6. Ministry of Health, Labour and Welfare. The Japanese Pharmacopoeia 18th Edition. Ministry of Health, Labour and Welfare. 2021. Monographs: Amlodipine Besylate Tablets, Telmisartan Tablets, Indapamide Tablets, Telmisartan and Amlodipine Tablets.
 7. Huỳnh Thị Mỹ Duyên, Mai Trọng Hoàng Long, Nguyễn Trần Vĩnh Khang, Phạm Võ Đại Tiến, Võ Thành Thông và cộng sự. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời amlodipin besylat và indapamid bằng phương pháp Sắc ký lỏng hiệu năng cao đầu dò PDA. *Tạp Chí Y Dược Học Cần Thơ*. 2024. 71, 1–7, doi: 10.58490/ctump.2024i71.2323.
 8. El-Bagary RI, Elkady EF, Mowaka S, Attallah MA. A Validated HPLC Method for Simultaneous Determination of Perindopril Arginine, Amlodipine, and Indapamide: Application in Bulk and in Different Pharmaceutical Dosage Forms. *J AOAC Int*. 2017. 100(4), 992–999, doi: 10.5740/jaoacint.16-0279.
 9. Mistry RP, Shah C, Jat R. RP-HPLC method development and validation for simultaneous estimation of telmisartan, rosuvastatin calcium, and amlodipine besylate in combination. *Folia Med (Plovdiv)*. 2022. 64(1), 103–109, doi: 10.3897/folmed.64.e64339.
 10. Hien Thi Thu Nguyen, Tho Van Duong, Dung Thanh Phan. Development and validation of HPLC method for simultaneous determination of amlodipine besylate, telmisartan and hydrochlorothiazide in combined tablets. *MedPharmRes*. 2023. 7(4), 67–74.
 11. Kamel MA, Nessim CK, Michael AM, Abbas SS, Marzouk HM. A sustainable HPLC method coupled with diode array detection for versatile quantification of telmisartan, chlorthalidone and amlodipine in a fixed-dose antihypertensive formulation and dissolution studies. *BMC Chem*. 2024. 18(1), 166, doi: 10.1186/s13065-024-01276-2.
 12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guideline on validation of analytical. 2023. Q2(R2), 03-33.
-