

NGHIÊN CỨU ĐỊNH LƯỢNG NGUYÊN LIỆU PAZOPANIB HYDROCLORID BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÍ LỎNG HIỆU NĂNG CAO

**Bùi Thị Thanh Châm^{1,2*}, Nguyễn Khắc Tùng², Lê Việt Đức³, Nguyễn Thị Ngọc²,
Bùi Thị Luyến², Nguyễn Thị Hồng Hạnh², Nguyễn Thu Quỳnh²,
Nguyễn Đình Luyến¹, Nguyễn Văn Hải¹**

1. Trường Đại học Dược Hà Nội

2. Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

3. Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội

*Email: muathinamxua@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/11/2024

Ngày phản biện: 04/01/2025

Ngày duyệt đăng: 25/01/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Pazopanib hydroclorid là thuốc điều trị ung thư biểu mô tế bào thận và sarcoma mô mềm tiến triển, nhưng chưa có chuyên luận riêng trong các Dược điển tham chiếu. Tại Việt Nam, đã có nghiên cứu tổng hợp nhưng chưa có nghiên cứu về định lượng pazopanib hydroclorid. Vì vậy, cần xây dựng phương pháp định lượng pazopanib hydroclorid bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) làm cơ sở xây dựng tiêu chuẩn chất lượng và đánh giá độ ổn định của sản phẩm sau tổng hợp. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng pazopanib hydroclorid bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chất thử là Pazopanib hydroclorid tổng hợp tại Trường Đại học Dược Hà Nội. Chất chuẩn: Pazopanib hydroclorid chuẩn của TRC, Canada. Thiết bị, dụng cụ: Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Waters Acquity Arc (Mỹ), cân phân tích và các thiết bị khác đạt tiêu chuẩn phân tích. Phương pháp: Khảo sát điều kiện sắc ký đã công bố để xây dựng phương pháp phân tích phù hợp. Mẫu trắng là hỗn hợp acetonitril - nước (50:50), mẫu chuẩn và thử có nồng độ 500 µg/mL, lọc qua màng lọc 0,45 µL. Thẩm định phương pháp theo yêu cầu của ICH về các chỉ tiêu tính thích hợp hệ thống, độ đặc hiệu, độ chính xác, độ tuyến tính, độ đúng, độ lặp lại. **Kết quả:** Điều kiện sắc ký là cột C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm), pha động pH 8 - acetonitril (55:45), tốc độ dòng 1,0 mL/phút, nhiệt độ cột 30 °C, detector DAD, bước sóng 269 nm, thể tích tiêm 10 µL. Phương pháp có độ đúng đạt yêu cầu (độ thu hồi từ 98,09 % đến 98,95 %), độ lặp lại tốt (RSD = 0,09 %), tương quan tuyến tính cao ($r = 0,998$) trong khoảng nồng độ 250-750 µg/mL. **Kết luận:** Phương pháp định lượng pazopanib hydroclorid bằng HPLC đã được xây dựng và thẩm định đạt.

Từ khóa: pazopanib, HPLC, định lượng.

ABSTRACT

STUDY ON THE QUANTIFICATION OF PAZOPANIB HYDROCHLORIDE RAW MATERIAL USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

**Bui Thi Thanh Cham^{1,2*}, Nguyen Khac Tung², Le Viet Duc³, Nguyen Thi Ngoc²,
Bui Thi Luyen², Nguyen Thi Hong Hanh², Nguyen Thu Quynh²,
Nguyen Dinh Luyen¹, Nguyen Van Hai¹**

1. Hanoi University of Pharmacy,

2. Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

3. Military institute of drug, medical equipment quality control and research

Background: Pazopanib hydrochloride is a widely used drug in the treatment of renal cell carcinoma and soft tissue sarcoma, but it lacks a dedicated monograph in reputable

pharmacopoeias. In Vietnam, some studies have been conducted on the synthesis of pazopanib hydrochloride, but no research has been carried out on the quantitative analysis. Therefore, there is a need to develop a reliable quantification method for pazopanib hydrochloride using high-performance liquid chromatography (HPLC) to establish quality standards and evaluate the stability of the synthesized product. **Objectives:** To develop and validate a quantitative method for pazopanib hydrochloride using high-performance liquid chromatography. **Materials and Methods:** The sample used was pazopanib hydrochloride synthesized at Hanoi University of Pharmacy. The reference standard was pazopanib hydrochloride from TRC, Canada. Equipment used included a Waters Acquity Arc HPLC system (USA), analytical balance, and other standard laboratory apparatus. **Method:** The chromatographic conditions were selected based on previously published methods. The blank sample was a mixture of acetonitrile and water (50:50), with the test and reference samples prepared at a concentration of 500 µg/mL and filtered through a 0.45 µm membrane filter. Method validation was performed according to ICH guidelines, evaluating system suitability, specificity, accuracy, linearity, precision, and robustness. **Results:** The chosen chromatographic conditions included a C18 column (250 mm x 4.6 mm, 5 µm), mobile phase of pH 8 buffer and acetonitrile (55:45), flow rate of 1.0 mL/min, column temperature at 30 °C, DAD detector at 269 nm, and an injection volume of 10 µL. The method showed satisfactory accuracy (recovery from 98.09 % to 98.95 %), good precision (RSD = 0.09 %), and a strong linear correlation ($r = 0.998$) within the concentration range of 250-750 µg/mL. **Conclusion:** A reliable HPLC method for the quantification of pazopanib hydrochloride has been successfully developed and validated.

Keywords: Pazopanib, HPLC, Quantification.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) là loại ung thư phổ biến thứ 3 trong ung thư hệ tiết niệu. Theo Globocan 2022, thế giới có hơn 434.419 ca mắc bệnh và 155.702 ca tử vong [1]. Có nhiều phương pháp điều trị RCC, trong đó hướng điều trị nhắm tới đích phân tử (đặc biệt là nhóm enzym tyrosin kinase) đang là con đường triển vọng [2].

Pazopanib hydroclorid là thuốc được sử dụng phổ biến trong điều trị RCC và sarcoma mô mềm tiến triển nhưng chưa có chuyên luận riêng trong các Dược điển tham chiếu. Ở Việt Nam, hiện nay có 4 số đăng ký lưu hành thuốc này (dưới dạng viên nén bao phim, biệt Dược Votrient với hàm lượng 200, 300, 400 và 600 mg) và đã có một vài nghiên cứu tổng hợp pazopanib hydroclorid ở quy mô phòng thí nghiệm nhưng chưa có nghiên cứu về phương pháp định lượng cũng như tiêu chuẩn hóa chất lượng sản phẩm [3]. Vì vậy, việc xây dựng phương pháp định lượng pazopanib hydroclorid, bao gồm phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), là rất cần thiết làm cơ sở cho việc xây dựng tiêu chuẩn chất lượng và đánh giá độ ổn định của sản phẩm pazopanib hydroclorid sau tổng hợp. Dựa theo công bố của một số tác giả về điều kiện sắc ký pazopanib hydroclorid [4-7], và Hướng dẫn của ICH (International Conference on Harmonisation) Q2 (R1) về thẩm định phương pháp phân tích hoạt chất hóa dược dạng nguyên liệu hoặc trong thành phẩm [8], nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Xây dựng và thẩm định phương pháp định lượng pazopanib hydroclorid bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao phù hợp ở điều kiện Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu, thiết bị nghiên cứu

Chất thử: Pazopanib hydroclorid được tổng hợp tại Trường Đại học Dược Hà Nội (Độ tinh khiết 96,41 %, hàm ẩm: 0,2 %). Chất chuẩn: Pazopanib hydroclorid chuẩn của TRC, Canada (Số lô 1-KJK-151-1, hàm lượng chuẩn 100,00 %). Acetonitril, acid phosphoric, nước loại ion đạt tiêu chuẩn HPLC. Các hóa chất dung môi khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích (PA).

Thiết bị, dụng cụ: Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Waters Acquity Arc (Mỹ), cân phân tích và các thiết bị khác đạt tiêu chuẩn dùng trong phân tích.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Chuẩn bị mẫu:** Mẫu trắng (Dung môi pha mẫu): Hỗn hợp acetonitril - nước (50:50). Mẫu chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg chuẩn pazopanib hydroclorid vào bình định mức 50,0 mL, thêm 20 mL dung môi pha mẫu, lắc siêu âm đến tan hoàn toàn, để nguội, bổ sung vừa đủ bằng dung môi pha mẫu, lọc qua màng lọc 0,45 μ m. Mẫu thử: Cân chính xác khoảng 25 mg nguyên liệu pazopanib hydroclorid vào bình định mức 50,0 mL, thêm 20 mL dung môi pha mẫu, lắc siêu âm đến tan hoàn toàn, để nguội, bổ sung vừa đủ bằng dung môi pha mẫu, lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

- **Khảo sát lựa chọn điều kiện sắc ký:** Tham khảo các điều kiện sắc ký đã được công bố để lựa chọn xây dựng phương pháp phân tích phù hợp.

- **Thẩm định phương pháp phân tích:** Phương pháp phân tích được thẩm định theo yêu cầu chung của ICH (International Conference on Harmonisation) về thẩm định phương pháp phân tích hoạt chất hóa dược với các chỉ tiêu tính thích hợp hệ thống, độ đặc hiệu, độ chính xác, độ tuyến tính, độ đúng, độ lặp lại, khoảng xác định.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả khảo sát điều kiện sắc ký

Dựa theo một số điều kiện sắc ký được công bố trong các tài liệu tham khảo [4-7], chúng tôi đã tiến hành thực nghiệm trên thiết bị Waters Acquity Arc (Mỹ) và lựa chọn được một số điều kiện sắc ký như sau: Cột C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 μ m), được sản xuất bởi hãng Water (Mỹ); nhiệt độ cột 30 °C; pha động là dung dịch đệm pH8 - Acetonitril (55:45); detector DAD, bước sóng phát hiện 269 nm; tốc độ dòng là 1,0 mL/phút; thể tích tiêm 10 μ L; dung môi pha mẫu là hỗn hợp acetonitril-nước (50:50). Dung dịch đệm pH8: Hòa tan 1mL acid phosphoric trong 1000 ml nước, điều chỉnh về pH8 bằng NaOH 1M.

Kết quả phân tích trên sắc ký đồ (Hình 1b,c) cho thấy pic pazopanib hydroclorid cân đối, tách hoàn toàn khỏi các tạp chất, thời gian lưu khoảng 7,0 phút; đảm bảo độ đặc hiệu. Phương pháp phù hợp với các yêu cầu phân tích và tương thích với các phương pháp đã được công bố. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn điều kiện này để thẩm định phương pháp sắc ký với nguyên liệu pazopanib hydroclorid.

3.2. Kết quả thẩm định phương pháp

3.2.1. Tính thích hợp của hệ thống và độ đặc hiệu

Chuẩn bị dung dịch chuẩn 1 (chuẩn làm việc) và dung dịch chuẩn 2 (chuẩn kiểm tra) theo quy trình ghi ở mục 3.1. Kết quả về tính thích hợp của hệ thống với dung dịch chuẩn làm việc và dung dịch chuẩn kiểm tra được thể hiện trên Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1. Tính thích hợp của hệ thống với dung dịch chuẩn 1

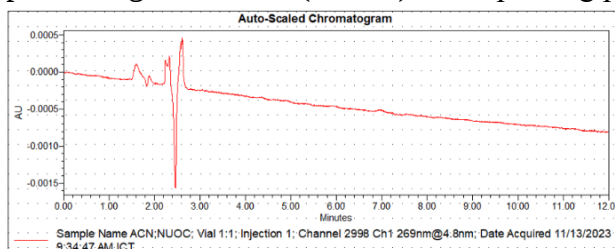
STT	t_R (phút)	S ($\mu V \cdot sec$)	T_f	N
1	7,010	21749032	1,11	11440
2	6,978	21712328	1,11	11014
3	6,981	21752258	1,11	11184
4	6,973	21720334	1,11	11218
5	6,971	21705592	1,11	11101
6	6,982	21758121	1,11	11219
Trung bình (TB)	6,9825	21732944	1,11	11196
RSD	0.20	0.10		

Bảng 2. Tính thích hợp của hệ thống với dung dịch chuẩn 2

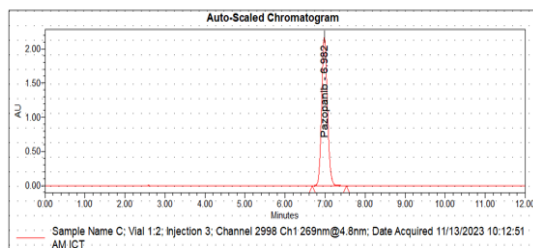
STT	t_R (phút)	S ($\mu V \cdot sec$)	RF
1	6,981	21848420	1,008
2	6,971	21840117	
3	6,968	21761235	
TB		21816591	
RSD		0,22	

Nhận xét: Hệ số tương đồng RF = 1,008 đạt yêu cầu nằm trong [0,980 - 1,020]. Hệ số đối xứng của pic pazopanib hydroclorid $\sim 1,11$ ($< 2,0$). Số đĩa lý thuyết của pic pazopanib hydroclorid ~ 11196 (> 2000). Giá trị RSD của thời gian lưu = 0,20 ($\leq 1,0$ %). Kết luận: Quy trình thử đạt yêu cầu về tính thích hợp hệ thống.

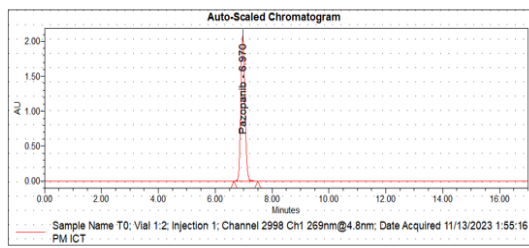
Sắc kí dung dịch mẫu trắng, dung dịch chuẩn và thử chuẩn bị theo quy trình phân tích. Thời gian lưu pic chính trên SKĐ dung dịch thử trùng với thời gian lưu pic chính trên SKĐ dung dịch chuẩn (t_R chuẩn = 6,982 phút, t_R thử = 6,970 phút) và không xuất hiện trên SKĐ dung dịch trắng (Hình 1). Phổ UV của pic pazopanib hydroclorid trong sắc kí đồ của dung dịch thử phù hợp với dung dịch chuẩn (Hình 2) do đó phương pháp có tính đặc hiệu.



(a)

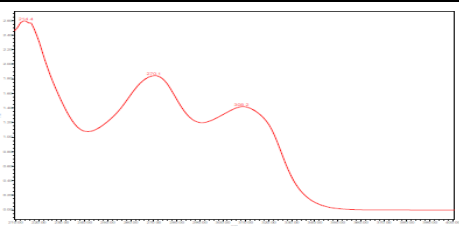


(b)

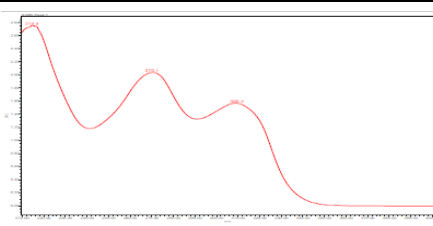


(c)

Hình 1. Sắc kí đồ mẫu trắng (a), mẫu chuẩn (b), mẫu thử (c)



(a)



(b)

Hình 2. Phổ UV của dung dịch chuẩn (a) và dung dịch thử (b)

3.2.2. Độ chính xác**Độ lặp lại**

Tiến hành định lượng 6 mẫu thử độc lập. Độ lặp lại của phương pháp được xác định bằng giá trị RSD (%) hàm lượng pazopanib hydroclorid được trình bày trên Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả định lượng các mẫu thử của người 1

STT	m (mg)	S ($\mu\text{V}.\text{sec}$)	KQ định lượng (%)
1	24,9	20953615	99,71
2	25,2	21199882	99,68
3	25,1	21084329	99,53
4	24,6	20703507	99,72
5	24,9	20921896	99,56
6	24,8	20833728	99,54
TB			99,62
RSD			0,09

Nhận xét: $\text{RSD} = 0,09 < 2 \%$, do đó quy trình thử đạt yêu cầu về độ lặp lại.

Độ chính xác trung gian

Tiến hành ở ngày khác, người thực hiện khác so với phần thử tính thích hợp của hệ thống. Điều kiện sắc ký và cách xử lý mẫu tương tự như phần xác định tính thích hợp của hệ thống.

Kết quả thu được từ các lần tiêm lặp lại của dung dịch chuẩn 1 (Ch1) và 2 (Ch2) được trình bày ở Bảng 4. Kết quả định lượng các mẫu thử được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 4. Tính thích hợp của hệ thống với dung dịch Ch1, Ch2

STT	Ch1	Ch2
	S ($\mu\text{V}.\text{sec}$)	S ($\mu\text{V}.\text{sec}$)
1	21826321	21839688
2	21894385	21833024
3	21847776	21822791
4	21835687	
5	21838116	
6	21827745	
TB	21845005	21831834
RSD (%)	0,12	0,04
RF = 1,003		

Bảng 5. Kết quả định lượng các mẫu thử của người 2

STT	m (mg)	S pic ($\mu\text{V}.\text{sec}$)	KQ định lượng (%)
1	24,7	20794380	99,63
2	24,7	20764338	99,49
3	24,4	20551877	99,68
4	24,6	20733126	99,74

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ – SỐ 83/2025

STT	m (mg)	S pic ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	KQ định lượng (%)
5	24,7	20756652	99,45
6	24,4	20510009	99,47
TB			99,58
RSD			0,12

Nhận xét: Kết quả của người thực hiện 2 với dung dịch chuẩn Ch1, Ch2: Hệ số tương đồng RF = 1,003 đạt yêu cầu [0,980 - 1,020]. Hệ số đối xứng của pic pazopanib hydroclorid $\sim 1,11$ ($< 2,0$). Số đĩa lý thuyết của pic pazopanib hydroclorid ~ 11088 (> 2000 và hệ sắc kí đạt yêu cầu để tiến hành định lượng. Trung bình kết quả định lượng của 2 người thực hiện ($n = 12$) là 99,60 %. RSD của các kết quả định lượng của 2 người thực hiện ($n = 12$) là 0,105 ($< 2\%$) do đó quy trình đạt yêu cầu về độ chính xác trung gian.

3.2.3. Độ đúng

Chuẩn bị các dung dịch chuẩn chứa 80 %, 100 % và 120 % pazopanib hydroclorid so với nồng độ định lượng, sử dụng dung dịch chuẩn 1 ở mục 3.2.1. Kết quả độ đúng (hay tỷ lệ thu hồi) được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Kết quả khảo sát độ đúng

STT	Dung dịch	m _{cân} (mg)	m _{thực} (mg)	S pic ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	m tìm lại (mg)	% thu hồi
1	80%	20,4	20,4	17025388	20,13	98,69
2	80%	20,5	20,5	17043021	20,15	98,31
3	80%	20,6	20,6	17080205	20,20	98,05
TB						98,35
RSD						0,33%
4	100%	25,8	25,8	21608678	25,55	99,04
5	100%	25,9	25,9	21632649	25,58	98,77
6	100%	25,8	25,8	21607641	25,55	99,04
TB						98,95
RSD						0,16
7	120%	30,2	30,2	25025989	29,59	97,99
8	120%	30,1	30,1	24965048	29,52	98,08
9	120%	30,1	30,1	24997718	29,56	98,21
TB						98,09
RSD						0,11

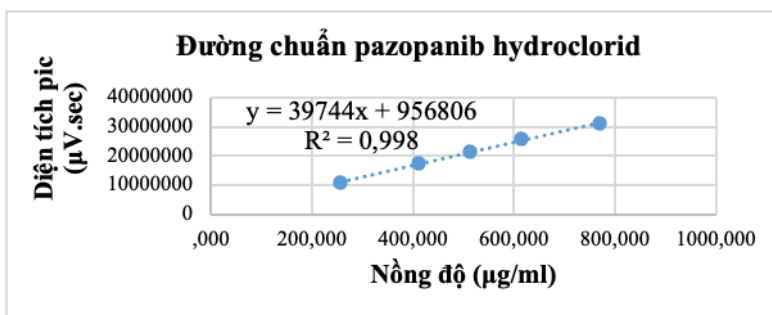
Nhận xét: Độ thu hồi từ 98,09 đến 98,95 nằm trong [98,0 % - 102 %]. RSD tỷ lệ thu hồi ở 3 mức nồng độ: 0,11 đến 0,33 % ($< 2\%$) vậy quy trình thử đạt yêu cầu về độ đúng.

3.2.4. Độ tuyến tính

Từ dung dịch chuẩn gốc, chuẩn bị 05 dung dịch có nồng độ 50 %, 80 %, 100 %, 120 %, 150 % so với nồng độ định lượng (250, 400, 500, 600 và 750 $\mu\text{g/mL}$). Kết quả khảo sát độ tuyến tính được thể hiện trên Bảng 7, Hình 3.

Bảng 7. Kết quả khảo sát Độ tuyến tính

Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	256,20	409,92	512,40	614,88	768,60
Diện tích pic ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$)	10787788	17412124	21614474	25697235	31097064
Phương trình hồi quy	$y = 39744x + 956806$				
Hệ số tương quan r	0,998				
Hệ số chặn (%)	0,0044				



Hình 3. Đồ thị biểu diễn tính tuyến tính dung dịch chuẩn pazopanib hydroclorid

Nhận xét: Hệ số tương quan $r \geq 0,998$, % hệ số chắn < 2 , do đó chúng tôi kết luận quy trình thử đạt yêu cầu về độ tuyến tính.

3.2.5. Khoảng xác định

Khoảng xác định được suy ra từ kết quả thẩm định độ tuyến tính và độ đúng. Giới hạn chấp nhận tối thiểu là 90 % - 110 % nồng độ dung dịch định lượng. Khoảng xác định là 80 % - 120 % nồng độ dung dịch định lượng.

IV. BÀN LUẬN

Phương pháp định lượng pazopanib hydroclorid bằng HPLC đã được tối ưu hóa điều kiện sắc ký để đảm bảo tính đặc hiệu và độ tuyến tính, cho các pic đối xứng và độ phân giải cao. Các pha động gồm nước, acetonitril và methanol ở các tỷ lệ khác nhau không cho pic đối xứng như khi sử dụng pha động chứa hỗn hợp acid orthophosphoric 0,1 % (điều chỉnh về pH 8 bằng NaOH 1M) và acetonitril (55:45). Kết quả này phù hợp với TLTK [4,5]. Cột C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm) là thích hợp để phân tích, đã được chỉ ra trong các TLTK [5,6,7]. Nhiệt độ cột 30 °C, tốc độ dòng 1,0 mL/phút và detector DAD tại bước sóng 269 nm giúp tăng độ nhạy và khả năng phát hiện pazopanib hydroclorid. Điều kiện này cũng phù hợp với công bố của TLTK [5,7]. Dung môi pha mẫu là hỗn hợp acetonitril - nước (50:50) hòa tan tốt pazopanib hydroclorid, được khuyến nghị trong TLTK [5]. Tốc độ dòng và thể tích tiêm được tối ưu hóa để bảo vệ hiệu suất phân tách dựa theo TLTK [4,5].

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã xây dựng được phương pháp định lượng pazopanib hydroclorid bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, trong đó đã khảo sát được các điều kiện phù hợp, bao gồm: sử dụng cột sắc ký C18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm); nhiệt độ cột 30 °C; pha động là dung dịch đệm pH8 - acetonitril (55:45); tốc độ dòng 1,0 mL/phút; detector DAD ở bước sóng 269 nm; thể tích tiêm mẫu 10 µL. Phương pháp có độ đúng đạt yêu cầu (độ thu hồi từ 98,09 % đến 98,95 %), độ lặp lại tốt (RSD = 0,09 %), có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa diện tích pic và nồng độ chất phân tích trong khoảng nồng độ từ 250 - 750 µg/mL với hệ số tương quan $r = 0,998$. Từ các kết quả nghiên cứu cho thấy phương pháp HPLC đã xây dựng đáp ứng các yêu cầu phân tích đối với nguyên liệu pazopanib hydroclorid và phù hợp với các công bố quốc tế. Các điều kiện sắc ký là tối ưu, có thể áp dụng định lượng và đánh giá độ ổn định của nguyên liệu pazopanib hydroclorid trong các nghiên cứu tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024. 74(3), 229-263, <https://doi.org/10.3322/caac.22566>.

2. Singh D. Current updates and future perspectives on the management of renal cell carcinoma. *Life Sciences*. 2021. 264, 118632, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118632>.
 3. Nguyễn Văn Giang, Nguyễn Gia Anh Tuấn, Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Đình Luyện. Nghiên cứu tổng hợp thuốc chống ung thư pazopanib hydroclorid. Phần II: Tổng hợp pazopanib hydroclorid từ dimethyl-1H-indazol-6-amin ở quy mô phòng thí nghiệm. *Tạp chí Dược học*. 2018. 10(510), 56-58.
 4. Sankar, P.R., Latha, K.S., Sailu, A.B., Taheera, S.K., Madhuri, B.. Development and validation of RP-HPLC method for the determination of pazopanib hydrochloride (a tyrosine kinase inhibitor) in pharmaceutical dosage form. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021. 14(3), 1549-1554. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2021.00273.0>.
 5. Ashok G., Mondal S., Ganapaty S., Bandla J.. Development and validation of stability indicating method for the estimation of pazopanib hydrochloride in pharmaceutical dosage forms by RP-HPLC. *Gorja Ashok*. 2015. 7(12), 234-241. <https://www.researchgate.net/publication/304697212>.
 6. Buralla K.K., Parthasarathy V.. Validated RP-HPLC Method Development of Pazopanib in Bulk and its Pharmaceutical Dosage Form. *Pharmaceutical Methods*. 2020. 11(1), 21-24. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14586103>.
 7. Chaitanya D., Prasanna K., Harini U., Lingam M., Pawar K.. Development and validation of rapid RP HPLC-PDA method for the analysis of Pazopanib hydrochloride in bulk, dosage forms and in in vitro dissolution samples. *Journal of Chemical Pharmaceutical Research*. 2015. 7(12), 950-960.
 8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures, text and methodology, Q2(R1). 2005. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5-first-version_en.pdf.
-