

Validation of the Spectrophotometric Method for the Determination of Favipiravir for the Quality Control of Tablets

Yu.V. Scrypynets[†], I.I. Chebotarska[†], D.I. Aleksandrova[†], S.N. Kashutsky[‡], A.V. Yegorova^{**}

[†] A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lustdorfska doroga, 86, Odesa, 65080, Ukraine; *e-mail: yegorova@interchem.com.ua

[‡] "INTERCHEM", Lustdorfska doroga, 86, Odesa, 65080, Ukraine

Received: April 20, 2024; Accepted: December 02, 2024

DOI: 10.17721/moca.2024.194-199

Pharmaceutical development is a mandatory component of the technological regulations and the registration dossier for a medicinal product. Establishing the methodological foundations for quality control and the physico-chemical properties of medicines is a crucial task for the introduction and production of high-quality, effective, and safe pharmaceuticals. A reasoned choice of methods for the analysis of dosage forms allows for the optimization of the quality control system at a pharmaceutical enterprise and ensures the economic efficiency of control and measuring equipment usage. The most important characteristic of a medicinal product is its quality. Quality control of medicinal substances and dosage forms is regulated by the relevant monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine or Europe. Therefore, the development and introduction into production of domestic drugs that meet the established quality requirements is a timely task for the fields of medicine and pharmacy.

The spectrophotometric method for the test "Assay" of the drug Favipiravir, film-coated tablets, 200 mg, was validated. A systematic study of its chemical-analytical and metrological parameters was conducted. The method was validated according to the indicators of specificity, accuracy, precision, and linearity in the studied concentration range, in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Keywords: favipiravir, tablets, spectrophotometry, validation

Валідація спектрофотометричної методики визначення фавіпіравіру для контролю якості таблеток

Ю.В. Скрипинець, І.І. Чеботарська, Д.І. Александрова, С.М. Кашуцький, А.В. Єгорова

[†] Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, Україна, 65080; *e-mail: yegorova@interchem.com.ua

[‡] ТДВ «ІНТЕРХІМ», Люстдорфська дорога, 86, Одеса, Україна, 65080

Надійшла: 20 квітня 2024 р.; Прийнята: 02 грудня 2024 р

DOI: 10.17721/moca.2024.194-199

Фармацевтична розробка є обов'язковою складовою технологічного регламенту і реєстраційного дос'є на лікарський препарат. Встановлення методологічних основ контролю якості та фізико-хімічних властивостей лікарських препаратів є важливим завданням для впровадження та виробництва якісних, ефективних і безпечних ліків. Обґрунтований вибір методик аналізу лікарських форм дозволить оптимізувати систему контролю якості фармацевтичного підприємства, досягти економічної ефективності використання контрольно-виміральної апаратури. Найважливішою характеристикою лікарського засобу є його якість. Контроль якості лікарських субстанцій та готових лікарських форм регламентовано відповідними монографіями Державної Фармакопеї України або Європи. Тому розробка і впровадження у виробництво вітчизняних препаратів, які відповідають встановленим вимогам до якості, є своєчасним завданням медицини та фармації.

Валідовано спектрофотометричну методику тесту «Кількісне визначення» для готового лікарського засобу Фавіпіравір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг. Систематично досліджені хіміко-аналітичні та метрологічні параметри. Методику валідовано за показниками специфічність, точність, правильність, лінійність у вивченому діапазоні концентрацій згідно з вимогами Державної Фармакопеї України.

Ключові слова: фавіпіравір, таблетки, спектрофотометрія, валідація

Вступ

Сучасні тенденції фармації пов'язані з поповненням асортименту нових препаратів з поліпшеними властивостями, посиленням вимог щодо їх якості, розширенням арсеналу методів аналізу субстанцій та лікарських форм. Особливий інтерес в останні роки викликає розробка протівірусних препаратів, у зв'язку зі спалахом COVID-19, який досяг масштабів пандемії [1].

Фавіпіравір (ФАВ) – пероральний протівірусний засіб, схвалений для лікування грипу в Японії, Рис. 1.



Рис.1. 3-гідрокси-6-флуоропіразин-2-карбоксамід.

Цей препарат є аналогом пуринових нуклеозидів, який діє як конкурентний інгібітор РНК-полімерази, необхідної для реплікації вірусу [2], та має активність проти грипу А та В, вірусу Ебола та SARS-CoV-2 in vitro [3]. Він зупиняє розмноження вірусу в організмі, руйнує механізм відтворення вірусом собі подібних. Сьогодні він уже введений у протоколи лікування коронавірусу в Україні та в багатьох інших країнах світу.

Відповідно до правил належної виробничої практики при створенні аналітичної документації на нову нефармакопейну субстанцію – Фавіпіравір, нами було встановлено її структуру, вивчено фізико-хімічні характеристики, кількісний вміст основної речовини, профіль супровідних домішок. Для цього було розроблено відповідні аналітичні методики контролю якості субстанції та проведена їх валідація [4].

Показано можливість кількісного визначення ФАВ у фармацевтичних препаратах з використанням спектрофотометричних, флуориметричних, електрохімічних та ВЕРХ методик [5-12]. Наведені методики потребують значної витрати розчинників та тривалого часу проведення аналізу. Тому розробка та валідація методик для тестів «Кількісне визначення», «Розчинення», «Супровідні домішки», які дозволяють отримувати найбільш точний та експресний результат для подальшого застосування у фармацевтичному виробництві, продовжують залишатися актуальними.

Метою даної роботи була валідація нової спектрофотометричної методики визначення фавіпіравіру для контролю якості готового лікарського засобу згідно з вимогами ДФУ.

Матеріали, прилади та методи дослідження

Об'єктом дослідження був препарат Фавіпіравір таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг (виробник – ТДВ

«ІНТЕРХІМ», Україна). Допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, крос-повідон, повідон, кремній діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), поліетиленгліколь (макрогол), тальк; оболонка: титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172).

Як робочий стандартний зразок (РСЗ) використовували субстанцію ФАВ серії FIR0641120 (Honour Lab Ltd, Індія) – білий кристалічний порошок; легко розчинний у диметилформаміді, помірно розчинний у ацетонітрилі, мало розчинний у воді. Вміст основної речовини та води у стандартному зразку: 99.73% ± 0.12% та 0.46 %, відповідно.

У роботі використовували ваги лабораторні електронні AUX220 (SHIMADZU, Японія) і магнітну мішалку ARE (VELP Scientifica, Італія).

Спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі UV-2401 PC (Shimadzu), спектральний діапазон вимірювань від 190 нм до 900 нм, точність: ± 0.003 А (поглинання), відтворюваність: ± 0.001А.

Методика

Розчин для випробування. Наважку 257.5 мг (точна наважка) порошку розтертих таблеток, еквівалентну 200.0 мг фавіпіравіру, поміщують у мірну колбу місткістю 200.0 мл, додають 150 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду, перемішують на магнітній мішалці протягом 20 хв, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр (0.20 мкм; RC).

10.0 мл одержаного розчину поміщують у мірну колбу місткістю 100.0 мл, доводять об'єм розчину 0.1 М розчином натрію гідроксиду до позначки та перемішують.

Розчин порівняння. 100.0 мг РСЗ фавіпіравіру поміщують у мірну колбу місткістю 100.0 мл, додають 70 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду, перемішують на магнітній мішалці протягом 20 хв, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують.

1.0 мл одержаного розчину поміщують у мірну колбу місткістю 100.0 мл, доводять об'єм розчину 0.1 М розчином натрію гідроксиду до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин. 0.1 М розчин натрію гідроксиду.

Вимірюють оптичну густину розчину для випробування та розчину порівняння за довжини хвилі 362 нм в кюветі з товщиною шару 1 см відносно компенсаційного розчину.

Вміст фавіпіравіру (X) в одній таблетці, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X = (A \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 200 \cdot b \cdot P) / (A_0 \cdot m \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100) = (A \cdot m_0 \cdot 2 \cdot b \cdot P) / (A_0 \cdot m \cdot 100)$$
, де: А – оптична густина розчину для випробування; А₀ – оптична густина розчину порівняння; m – маса наважки порошку

розтертих таблеток, у міліграмах; m_0 – маса наважки РСЗ фавіпіравіру, у міліграмах; b – середня маса таблетки, у міліграмах; P – вміст основної речовини в РСЗ фавіпіравіру, у відсотках.

Побудова градувального графіка

Вихідний розчин РСЗ фавіпіравіру. 100.0 мг РСЗ фавіпіравіру поміщують у мірну колбу місткістю 100.0 мл, додають 70 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду, перемішують на магнітній мішалці протягом 20 хв, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують.

Готують розчин для випробування з концентраціями 8,0; 8,5; 9,0; 9,5; 10,0; 10,5; 11,0; 11,5; 12,0 мкг/мл. Вимірюють оптичну густину розчинів як зазначено вище.

Результати дослідження

При валідації тесту «Кількісне визначення» необхідно було досліджувати такі критерії як: специфічність, лінійність та діапазон застосування методики, правильність, внутрішньолатораторна прецизійність відповідно до вимог ДФУ [13].

Валідація методики

Перевірка специфічності методики здійснювана на можливості достовірно визначати речовину, що аналізують, в присутності інших компонентів і досягалась шляхом використання зовнішніх стандартів.

Ультрафіолетовий спектр поглинання розчину, який містить допоміжні речовини без діючої речовини (плацебо), представлено на рисунку 2а. Було встановлено, що плацебо не заважає визначенню фавіпіравіру.

Ультрафіолетові спектри поглинання розчину порівняння (рис., 2б) та розчину для випробування препарату (рис., 2в) на ділянці від 250 нм до 450 нм мають характерний максимум поглинання за

довжини хвилі 362 нм та збігаються за характером і положенням максимуму. Це підтверджує специфічність методики.

Згідно даних літератури [10, 12] положення максимумів смуг у спектрах поглинання водного розчину фавіпіравіру відповідає 227, 324 і 363 нм. Авторами як аналітичну смугу поглинання було обрано смугу 227 нм та 234 нм, відповідно. Відомо, що допоміжні речовини, які входять до складу лікарського препарату, поглинають у діапазоні 210–230 нм, що призводить до зменшення чутливості та селективності визначення активного фармацевтичного інгредієнта. Вибір більш чіткого та селективного довгохвильового максимуму поглинання за довжини хвилі 362 нм у 0.1 М розчині натрію гідроксиду є основною перевагою нашої методики.

Перевірка лінійності та діапазону застосування методики

Підтвердженням лінійності слугує її здатність (в межах зазначеного діапазону) надавати результати, прямо пропорційні вмісту визначуваної речовини. Для підтвердження лінійності використовували 9 концентрацій. Для тесту «Кількісне визначення» вивчений діапазон концентрацій становить 80 – 120 % від номінального вмісту компоненту. Для точки, що відповідає 100 %, було обрано концентрацію 10 мкг/мл.

В нормалізованих координатах вміст фавіпіравіру (X), у відсотках, обчислювали за формулою: $X = C_n \cdot 100\% / C_0$, де: C_n – концентрація фавіпіравіру в n -ому аналітичному розчині; C_0 – концентрація фавіпіравіру в розчині порівняння.

Оптичну густину фавіпіравіру (A), у відсотках, обчислювали за формулою: $A = A_n \cdot 100\% / A_0$, де: A_n – оптична густина n -ого аналітичного розчину; A_0 – оптична густина розчину порівняння.

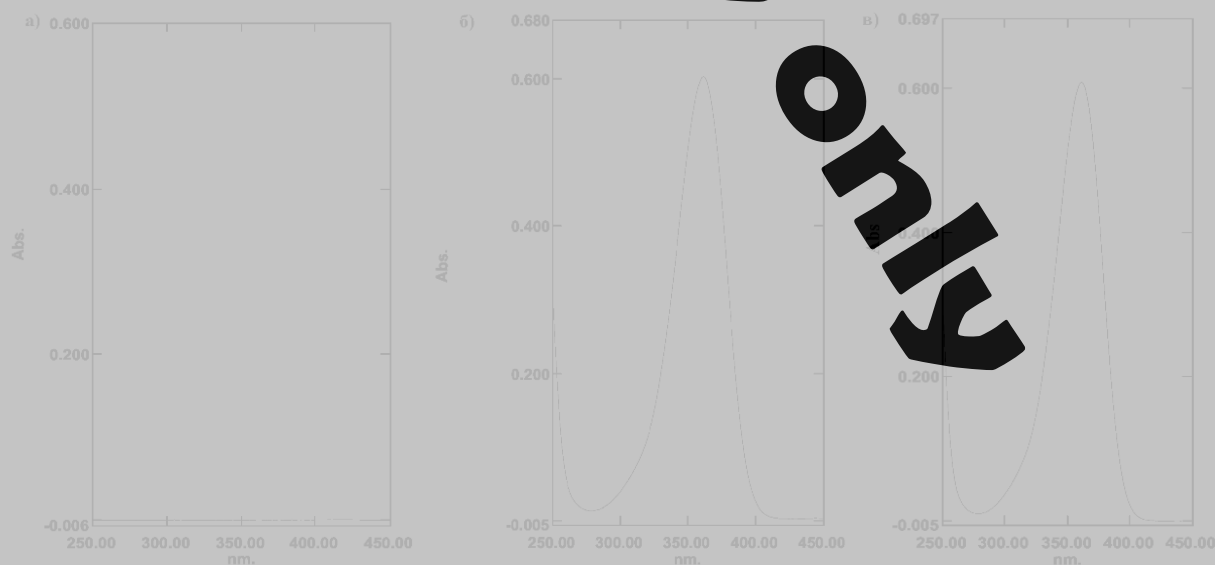


Рис.2. УФ-спектри поглинання: розчину суміші допоміжних речовин (а), розчину порівняння (б), і випробовуваного розчину (в) одержаного в умовах тесту «Кількісне визначення».

Лінійна залежність для визначення фавіпіравіру в нормалізованих координатах описується рівнянням: $A = -1.46222 + 1.01463 \cdot x$, де: x – вміст фавіпіравіру в розчині, у відсотках; A – оптична густина розчина за довжини хвилі 362 нм, у відсотках.

Результати перевірки лінійної залежності наведено у таблиці 1.

Узагальнення отриманих результатів перевірки лінійності (таблиця 1) включають на: - прямолінійну залежність між оптичною густиною фавіпіравіру в широкому інтервалі його вмісту; - відповідність коефіцієнтів a , b та R нормованим значенням; - відсутність статистично значущих систематичних похибок.

Викладене дозволяє констатувати, що за критерієм лінійності запропонована методика придатна для контролю якості лікарського препарату Фавіпіравір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг.

Перевірка правильності

Правильність визначали на модельних сумішах (плацебо з додаванням активного компонента) в межах діапазону використання аналітичної методики із застосуванням методу «знайдено-введено» на модельних розчинах (три навески по три паралельних визначення).

Правильність оцінювали за критерієм статистичної незначущості:

$$\delta\% = |\bar{Z} - 100|,$$

$\delta\% \leq \Delta_z / \sqrt{n}$, де: $\bar{Z}$ – середнє значення для відношення «знайдено/введено»; Δ_z – довірчий інтервал.

$$\Delta_z = S_z \cdot t(95\%, n-1),$$

$S_z = \sqrt{(\sum(Z_i - \bar{Z}))^2 / (n-1)}$, де: S_z – стандартне відхилення, у відсотках, розраховане для відношення «знайдено/введено» для всіх розчинів; $t(95\%, n-1)$ – односторонній критерій Стюдента для імовірності 95 % і числа ступенів свободи $v = (n-1)$; n – обсяг вибірки (число точок прямої).

Якщо наведене співвідношення виконується, то можна зробити висновок щодо правильності методики.

Критерій практичної незначущості

Якщо наведене вище співвідношення не виконується, використовують критерій практичної незначущості систематичної похибки:

$\delta \leq 0.32 \cdot \max \Delta_{As}$, де: $\max \Delta_{As}$ – максимально допустима повна невизначеність методики,

розраховується за формулою: $\max \Delta_{As} = 0.32 \cdot V$; $V = 5\%$ – допуск вмісту активного фармацевтичного інгредієнту у таблетці, у відсотках від номінального вмісту [13].

Результати визначення фавіпіравіру для тесту «Кількісне визначення» в інтервалі вмісту від 160.0 мг до 240.0 мг (80 – 120 % від 200.0 мг) в модельних сумішах, що відповідають складу лікарського препарату Фавіпіравір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг, наведено в таблиці 2.

Як видно з наведених розрахунків, вимоги до статистичної незначущості не виконуються. Вимоги до практичної незначущості систематичної похибки виконуються, що свідчить про правильність методики та задовольняє необхідним вимогам.

Перевірка внутрішньолабораторної прецизійності

Для встановлення валідаційної характеристики «внутрішньолабораторна прецизійність» був проведений аналіз з однаковою кількістю ($n = 6$) паралельних вимірювань, виконаних у різні дні (аналіз проводився на готовій лікарській формі – таблетках; фактори, що змінювались в різні дні – оператор та зразки порівняння). Результати визначень у різні дні повинні належати до однієї генеральної сукупності.

Для перевірки систематичного впливу періоду часу використовується однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, з урахуванням фіксованого фактора «період часу» на двох рівнях: день 1 і день 2. Було обрано лінійну, адитивну, обмежену статистичну модель залежності результату кількісного визначення (x_{ik}), від впливу випадкових та фіксованих ефектів:

$x_{ik} = \mu + \pi_k + e_{ik}$, де: μ – загальний середній рівень генерального параметра; π_k – фіксований ефект k -го періоду часу ($k = 1, 2$); e_{ik} – залишковий випадковий ефект (випадкова похибка) у спостереженні параметра, для якого проводиться i -те вимірювання ($i = 1, \dots, n$) в k -й період часу ($k = 1, 2$).

За справедливості нульової гіпотези про відсутність ефектів систематичного впливу фіксованого фактора ($\pi_k = 0$), відношення факторіальної середньої суми квадратів MS_{π} до залишкової середньої суми квадратів MS_e підпорядковується F-розподілу Фішера [1]. Таким чином, може бути використане для оцінки значущості ступеня

Таблиця 1. Результати перевірки лінійної залежності.

Величина	Значення	Критерії	Висновок
b	1.01463	Близько до 1	відповідає
$ 1 - b $	0.0146	≤ 0.0290	відповідає
$ a $	1.46222	статистичний ≤ 2.92 практичний ≤ 2.56	відповідає
R	0.99921	≥ 0.99810	відповідає

систематичного впливу періоду часу. Перевірка проводиться на рівні значущості 5%. Нульова гіпотеза для фактора «період часу» буде щоразу відхилятися, якщо

$$P \{MS_{\pi}/MS_{\varepsilon} > F_{0.05}(1, 2n-2) | \pi_k = 0\} < 0.05,$$

де: $F_{0.05}(1, 2n-2)$ – квантиль F-розподілу для рівня значущості 5% і ступенів свободи чисельника 1 та знаменника $2n - 2$, відповідно.

Якщо за результатами дисперсійного аналізу ANOVA буде доведена відсутність систематичного впливу періоду часу на результати кількісного визначення ($P > 0.05$), то для всіх даних розраховується об'єднане стандартне відхилення

(SD_{pool}) та відносний 95%-й однобічний довірчий інтервал (Δ_{pool}). Невизначеність результатів (у відносних значеннях) за об'єднаною вибіркою не повинна перевищувати встановленого максимально допустимого значення:

$$\Delta_{pool} = SD_{pool} \cdot t(2n-1) \leq \max \Delta_{As}.$$

Результати визначення та метрологічні характеристики методики кількісного визначення фавіпіравіру наведені в таблицях 3–6 (зроблені в різні дні одним аналітиком), де $\bar{\varepsilon}$, % - відносна невизначеність середнього результату.

Наведені розрахунки свідчать про задовільну внутрішньолабораторну прецизійність.

Таблиця 2. Результати визначення фавіпіравіру в модельних сумішах.

Введено X_i , мг		Знайдено Y_i , мг	$Z_i = Y_i/X_i \cdot 100\%$
161.9		162.52	100.38
167.7		168.42	100.43
164.6		165.47	100.53
199.9		200.92	100.51
199.5		200.92	100.71
199.9		201.58	100.84
240.6		242.62	100.84
243.5		245.57	100.85
244.9		242.95	99.20
середнє $\bar{Z}$, %			100.48
S_z , %			0.51
$\delta\% = \bar{Z} - 100 $			0.48
Величина	Значення	Критерій	Висновок
$\delta\%$	0.48	статистичний	≤ 0.32 Не відповідає
		практичний	≤ 0.51 Відповідає

Таблиця 3. Результати визначення та метрологічні характеристики методики кількісного визначення фавіпіравіру (1-й день).

Номер проби	X_i , %	$\bar{x}$, %	SD	RSD, %	$\Delta\bar{x}$, %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	97.26	97.05	0.33	0.34	0.34	0.35
2	97.30					
3	96.80					
4	97.35					
5	96.53					
6	97.05					

Таблиця 4. Результати визначення та метрологічні характеристики методики кількісного визначення фавіпіравіру (2-й день).

Номер проби	X_i , %	$\bar{x}$, %	SD	RSD, %	$\Delta\bar{x}$, %	$\bar{\varepsilon}$, %
1	97.24	97.09	0.26	0.26	0.27	0.28
2	97.51					
3	96.91					
4	97.09					
5	96.79					
6	97.00					

Таблиця 5. Критерій статистичної прийнятності (перевірка однорідності вибірок).

Процедура ANOVA (однофакторний дисперсійний аналіз), $P > 0.05$						
Джерело варіабельності	df	SS	MS	F-тест	P-знач.	Висновок
Період часу	1	0.00521	0.00521	0.061	0.810	відповідає
Залишок (випадкова похибка)	10	0.85888	0.08589			
Скориговане загальне	11	0.864092	0.07855			

Таблиця 6. Критерій практичної прийнятності.

Об'єднаний довірчий інтервал, Δ_{pool}	0.50
Критерій прийнятності	$\Delta_{\text{pool}} \leq 1.6$
Висновок	відповідає

Висновки

Експериментально виконано наукове завдання, яке полягало у валідації простого та експресного методу контролю якості готового лікарського засобу фавіпіравіру спектрофотометричним методом згідно з вимогами ДФУ, необхідної для фармацевтичного досє та промислового випуску.

Згідно з результатами валідації наведена методика є специфічною та характеризується належною точністю і правильністю, а також лінійною залежністю в досліджуваному діапазоні концентрацій, що дозволяє використовувати для забезпечення якісного випуску даного препарату-генеріку.

Роботу виконано в рамках наукової теми «Розробка методології контролю якості та стандартизація лікарського препарату протівірусної дії фавіпіравіру» (державний реєстраційний номер: 0123U100229).

Література

1. WHO. Novel coronavirus – Thailand (ex-China). Geneva: World Health Organization, Jan 14, 2020. <https://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand/en/> (accessed Jan 23, 2020).
2. Shiraki, K.; Daikoku, T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* 2020, 209, 107512. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>.
3. Martinez, M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020, 21, 64–69. e00399-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00399-20>.
4. Scrypynets, Yu.V.; Fedosenko, G.O.; Maltsev, G.V.; Chebotarska, I.I.; Aleksandrova, D.I.; Kashutskyy, S.N.; Yegorova, A.V. Development and validation of new methods for quality control of the antiviral substance favipiravir. *Methods and objects of chemical analysis.* 2023, 18, (2), 70–80. <https://doi.org/10.17721/moca.2023.70-80>.
5. Sharaf, Y.A.; Abd El-Fattah, M.H.; El-Sayed, H.M. et al. Spectrophotometric determination of favipiravir in presence of its acid hydrolysis product. *BMC*

Chem. 2023, 17, 129. <https://doi.org/10.1186/s13065-023-01046-6>.

6. Ramzy, S.; Abdelazim, A.H.; Osman, A.; Hasan, M.A. Spectrofluorimetric quantitative analysis of favipiravir, remdesivir and hydroxychloroquine in spiked human plasma. *Spectrochim. Acta, Part A.* 2022, 281, 121625. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121625>.

7. Galai, A.; Ahmed, Y.M.; Ahmed, M.H.; Atta, N.F. Electrochemistry and determination of an antiviral drug at ionic liquids crystals-carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. *J. Electrochem. Soc.* 2021, 168, (11), 116512. <https://doi.org/10.1149/1945-7111/ac39d6>.

8. Taskin, D. Development and validation of a rapid HPLC-DAD method for determination of favipiravir in pharmaceutical formulation. *Clin. Exp. Health Sci.* 2022, 12, 648–652. <https://doi.org/10.33808/clin-exp-healthsci.992869>.

9. Sabriye, A.M.; Metin, B. Favipiravir Determination in Pharmaceutical Formulation via HPLC-Chromatographic Approach. *Iran. J. Chem. Chem. Eng.* 2023, 42, (4), 1183–1191. <https://doi.org/10.30492/ijcce.2022.547653.5147>.

10. Bulduk, I. Comparison of HPLC and UV Spectrophotometric Methods for Quantification of Favipiravir in Pharmaceutical Formulations. *Iran. J. Pharm. Res.* 2021, 20, (1), 47–65. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.114195.14733>.

11. IMWP, Monographs on Favipiravir and on Favipiravir tablets. 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/imwp-monographs-on-favipiravir-and-on-favipiravir-tablets>.

12. Jyothi, B.J.; Revy, R.V. Ultraviolet spectrophotometric method development for estimation of new antiviral repurposing drug favipiravir. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2021, 14(7), 67–69. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2021.v14i7.41966>.

13. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopovnennia 4. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2020, 123–236.