

УДК 543.544.5.068.7:615.07: 543.426

**А. В. Егорова<sup>1</sup>, Ю. В. Скрипинец<sup>1</sup>, И. И. Леоненко<sup>1</sup>, И. В. Умецкая<sup>2</sup>,  
О. Д. Войтюк<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины  
Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина<sup>2</sup>ОДО «ИНТЕРХИМ», Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ФАВИПИРАВИРА НА ПОВЕРХНОСТЯХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ МЕТОДАМИ ВЭЖХ, ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ И СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ**

Определение активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в смывах с поверхности фармооборудования необходимо для предотвращения перекрестного загрязнения следующей партии продукции.

Разработаны высокочувствительные методики хроматографического (ВЭЖХ), люминесцентного (Люм) и спектрофотометрического (СФ) определения следовых количеств противовирусного препарата фавипиравира (ФАВ) в смывах при очистке фармацевтического оборудования. Предложенные методики валидированы по следующим показателям: специфичность, линейность, точность, предел обнаружения и предел количественного определения. Градуировочные графики представлены в интервалах концентраций 0,02–2,0 мкг/мл (ВЭЖХ), 0,3–3,5 мкг/мл (Люм) и 1,0–20,0 мкг/мл (СФ), пределы обнаружения равны 0,023 мкг/мл, 0,12 мкг/мл и 0,12 мкг/мл, соответственно. Степень извлечения фавипиравира с аппликаторов и поверхностей фармооборудования составляет более 85 %.

Люминесцентная и СФ методики по сравнению с ВЭЖХ обладают рядом преимуществ: меньшая трудоемкость, экспрессность и меньший расход реагентов, в то время как ВЭЖХ-методика обладает большей чувствительностью.

Разработанные методики могут быть рекомендованы для определения остаточных количеств фавипиравира при контроле качества очистки фармооборудования.

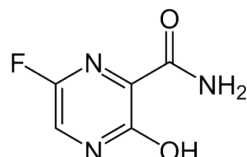
**Ключевые слова:** высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, люминесценция, очистка фармацевтического оборудования, фавипиравир.

Для предотвращения контаминации последующего препарата предыдущим на фармацевтическом предприятии необходимо проведение эффективной очистки оборудования и создание высокочувствительных методик определения остаточных количеств препаратов [1, 2]. К таким методам относятся высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), люминесценция и УФ-спектроскопия.

На основании установленных критериев приемлемости чистоты [3,4] разрабатывают методики аналитического контроля очистки оборудования и проводят их валидацию.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 появился в декабре 2019 года в Ухане, Китай. Поскольку масштабы продолжающейся вспышки COVID-19 достигли масштабов пандемии, существует значительный интерес к перепрофилированию существующих противовирусных агентов для использования против COVID-19 [5]. Фавипиравир (FAV) – пероральный противовирусный препарат, одобренный для лечения гриппа в Японии. Этот препарат представляет собой аналог пуринового

нуклеозида, который действует как конкурентный ингибитор РНК-полимеразы, необходимой для репликации вируса [6]. Производство субстанции фавипиравира и лекарственных форм, содержащих данный АФИ, является актуальной задачей. Поэтому нужны методики, контролирующие его отмывку на производстве.



3-гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид (фавипиравир, ФАВ)

Для определения ФАВ в фармацевтических препаратах используют ВЭЖХ [7, 8]. Эти методики обладают недостаточной чувствительностью для определения остаточных количеств ФАВ при контроле очистки фармоборудования.

Целью данной статьи была разработка и валидация простых и селективных методик определения остаточных количеств фавипиравира (ФАВ) в смывах с поверхностей фармоборудования. В работе использовали методы ВЭЖХ, спектрофотометрию (СФ) и люминесценцию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для приготовления подвижных фаз, растворов сравнения исследуемого АФИ и смывов применяли метанол (МЕРСК), ацетонитрил (Sigma-Aldrich), воду для хроматографии и бидистиллированную воду.

В качестве рабочего стандартного образца (РСО) использовали фармацевтическую субстанцию фавипиравира, соответствующую требованиям Европейской фармакопеи (Cangzhou Wisdom Pharma Co., Ltd, Китай).

Стандартный раствор ФАВ (2000 мкг/мл) готовили растворением его точной навески в воде с перемешиванием в течение 20 мин на магнитной мешалке при температуре 60°C, раствор охлаждали, доводили объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивали. Рабочие растворы ФАВ готовили разбавлением водой. Растворы использовали свежеприготовленными.

Смывы с поверхности фармоборудования отбирали хлопковыми аппликаторами (свабами) Alpha® Sampling Swab марки TX 715, смоченными водой.

Хроматографирование проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 2D LC System с УФ-детектором в изократическом режиме, используя колонку из нержавеющей стали размером 0,15 м x 4,6 мм, заполненную силикагелем для хроматографии октадецилсилильным типа Zorbax Eclipse XDB-C<sub>18</sub> с размером частиц 5 мкм.

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре UV-2401 PC «Shimadzu» (Япония), а спектры возбуждения люминесценции и люминесценции на спектрофлуориметре Cary Eclipse «Varian» (Австралия) с ксеноновой лампой 150 W. Все спектральные измерения проводили в стандартных 1-см кварцевых кюветах.

В работе использовали весы лабораторные электронные AX 124 (Sartorius, Германия), систему очистки воды arium® pro UV/UF фирмы (Sartorius, Германия) и магнитную мешалку ARE (VELP Scientifica, Италия).

Все измерения проводили при комнатной температуре (21–23°C).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание ФАВ в смывах (мкг/смыв) определяют по градуировочному графику.

Коэффициенты линейных зависимостей в исследуемых диапазонах содержаний соответствуют допустимым значениям [9] для методик определения веществ, концентрация которых в пробе выше предела количественного определения.

### Хроматографическое определение ФАВ

Определение следовых количеств ФАВ основано на изменении площади пика фавипиравира на хроматограммах в зависимости от его концентрации.

Хроматографирование проводят при следующих условиях: подвижная фаза А: 1,15 г амония дигидрофосфата растворяют в 1000 мл воды для хроматографии, доводят рН раствора до 3,2 трифторуксусной кислотой (70 %); подвижная фаза В: метанол : ацетонитрил (50:50) (30 %); скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин; температура колонки: 30 °С; объём инъекции: 100,0 мкл; детектирование при длине волны: 225 нм; время хроматографирования: 6 мин.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 40,0 мг РСО фавипиравира помещают в мерную колбу вместимостью 20,0 мл, добавляют 15 мл воды для хроматографии, перемешивают на магнитной мешалке в течение 20 мин при температуре 60°C, охлаждают, доводят объём раствора до метки тем же растворителем и перемешивают (2000 мкг/мл).

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объём раствора до метки водой для хроматографии и перемешивают (20,0 мкг/мл). Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр (0,20 мкм RC).

0,1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объём раствора до метки водой для хроматографии и перемешивают (0,02 мкг/мл).

Хроматографическая система считается пригодной, если соотношение сигнал/шум для пика фавипиравира из хроматограммы раствора для проверки пригодности составляет менее 2 (при расчете не учитывают системные пики с временем удерживания до 2,3 мин).

### Градуировочный график

*Раствор РСО фавипиравира.* 40,0 мг РСО фавипиравира помещают в мерную колбу вместимостью 20,0 мл, добавляют 15 мл воды для хроматографии, перемешивают на магнитной мешалке в течение 20 мин при температуре 60°C, охлаждают, доводят объём раствора до метки тем же растворителем и перемешивают (2000 мкг/мл) (раствор А).

1,0 мл полученного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объём раствора до метки водой для хроматографии и перемешивают (20 мкг/мл) (раствор Б). Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр (0,20 мкм RC).

В мерные колбы вместимостью 100,0 мл помещают по 0,1; 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 5,0; 7,5 и 10,0 мл раствора Б РСО фавипиравира и доводят до метки подвижной фазой, получая растворы с содержанием фавипиравира 0,02; 0,04; 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 1,0; 1,5 и 2,0 мкг/мл, соответственно.

Хроматографируют полученные растворы при условиях, указанных выше. По полученным результатам строят градуировочный график (рис. 1), откладывая на оси абсцисс значения концентрации ФАВ ( $C_{\text{ФАВ}}$ , мкг/мл), а по оси ординат – значения соответствующих площадей пиков фавипиравира ( $S_{\text{ФАВ}}$ ), который описывается уравнением  $S_{\text{ФАВ}} = 2,39311 + 234,87236 \cdot C_{\text{ФАВ}}$  ( $R = 0,9998$ ) и линеен в интервале концентраций ФАВ 0,02–2,0 мкг/мл. Предел обнаружения (ПО) составляет:

$$\text{ПО} = 3,3 \cdot \sigma / S = 3,3 \cdot 1,64875 / 234,87236 = 0,023 \text{ мкг/мл};$$

где:  $\sigma$  – стандартное отклонение свободного члена;  
 $S$  – тангенс угла наклона градуировочного графика.

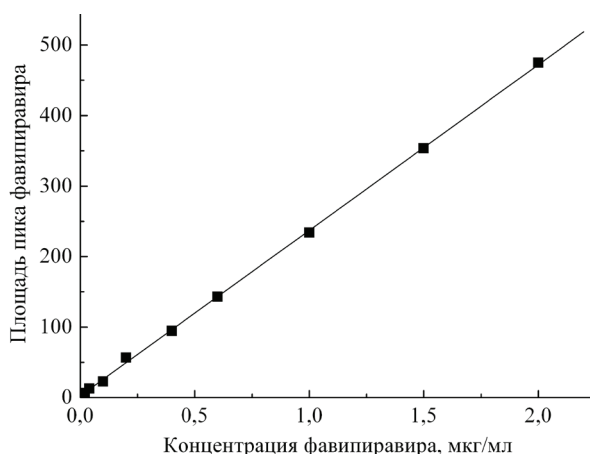


Рис. 1. Градуировочный график для определения ФАВ.

Fig. 1. Calibration curve for determination of FAV.

Специфичность метода основана на возможности избирательного разделения хроматографической зоны основного вещества (ФАВ) от других возможных зон на хроматограмме и устойчивости положения хроматографической зоны ФАВ на хроматограмме испытуемого раствора в сравнении с хроматограммой внешнего стандарта (РСО фавипиравира).

Для проверки специфичности методики были получены хроматограммы промывного раствора с чистого аппликатора (рис. 2, а) и модельных растворов РСО фавипиравира (рис. 2, б). На хроматограмме промывного раствора с чистого аппликатора отсутствуют пики, мешающие определению фавипиравира.

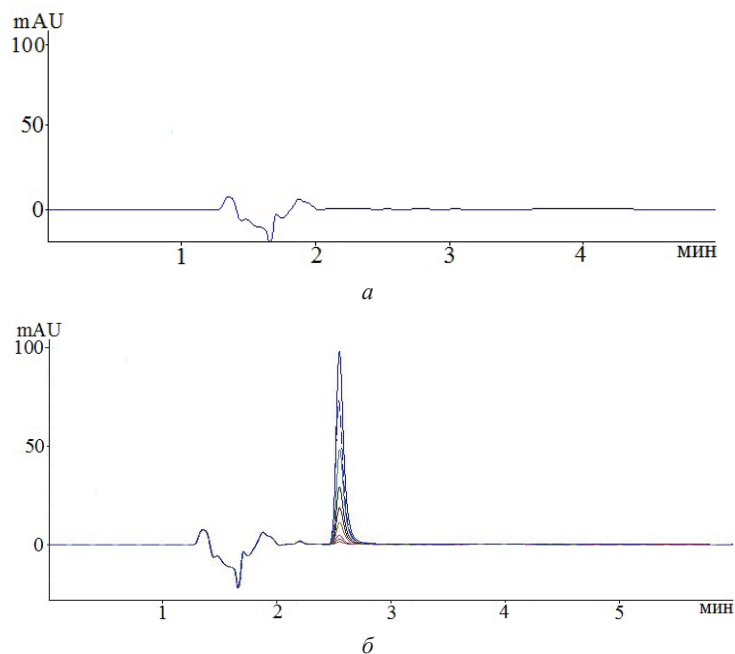


Рис. 2. Хроматограммы: промывного раствора с чистого аппликатора (а); модельных растворов РСО фавипиравира для построения градуировочного графика (б) (0,02 – 2,0 мкг/мл).

Fig. 2. Chromatograms: wash solution from a clean applicator (a); model solutions of RS favipiravir for plotting a calibration curve (b) (0,02 – 2,0 µg/ml).

#### Люминесцентное определение ФАВ

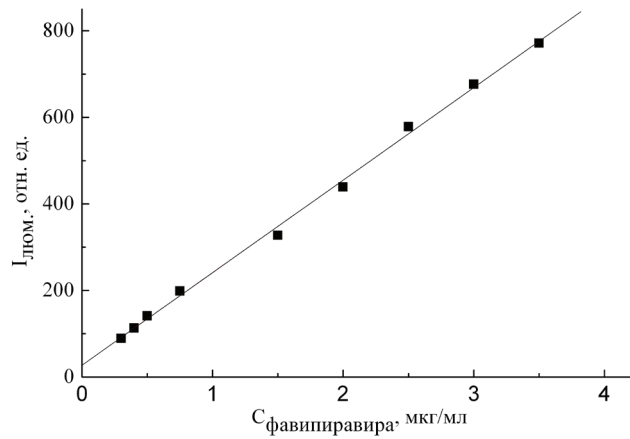
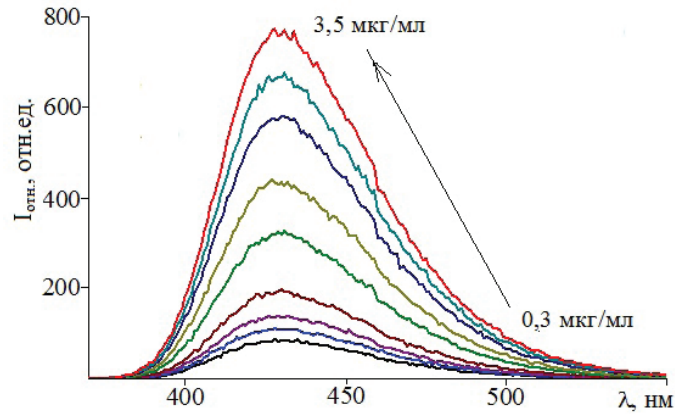
Определение следовых количеств фавипиравира основано на изменении интенсивности люминесценции его водных растворов в зависимости от концентрации ФАВ. Спектр возбуждения люминесценции ФАВ подобен спектру его поглощения ( $\lambda_{\text{возб}} = 360$  нм). Обнаружено, что с увеличением концентрации водного раствора ФАВ наблюдается увеличение его собственной люминесценции (рис. 3а).

#### Градуировочный график

Для построения градуировочного графика в ряд мерных колб объемом 10,0 мл вносят по 0,3; 0,4; 0,5; 0,75; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5 мл рабочего раствора ФАВ (10,0 мкг/мл). Растворы доводят до 10,0 мл водой. Через 5 минут измеряют  $I_{\text{люм}}$  при  $\lambda_{\text{эмис}} = 430$  нм ( $\lambda_{\text{возб}} = 360$  нм). По полученным данным строят градуировочный график (рис. 3б), который описывается уравнением  $I_{\text{люм}} = 27,239819 + 213,809109 \cdot C_{\text{ФАВ}}$  ( $R = 0,998879$ ) в интервале концентраций ФАВ 0,3–3,5 мкг/мл.

Предел обнаружения составляет:

$$\text{ПО} = 3,3 \cdot \sigma/S = 3,3 \cdot 7,53111/213,809109 = 0,12 \text{ мкг/мл.}$$



б

Рис. 3. Спектры собственной люминесценции ФАВ (а); градуировочный график для люминесцентного определения ФАВ (б) ( $\lambda_{\text{возб}} = 360$  нм; щели 2.5-2.5)

Fig. 3. Spectra of intrinsic luminescence of FAV (a); calibration curve for luminescent determination of FAV (b) ( $\lambda_{\text{ex}} = 360$  nm; slits 2.5-2.5)

#### Спектрофотометрическое определение ФАВ

Определение следовых количеств фавипиравира основано на изменении оптической плотности фавипиравира в зависимости от его концентрации (рис. 4, а). Ультрафиолетовый спектр поглощения ФАВ в воде характеризуется наличием трех полос в области от 200 нм до 450 нм с максимумами поглощения при длинах волн 225 нм, 322 нм и 366 нм.

### Градуировочный график

Для построения градуировочного графика (рис. 4, б) в ряд мерных колб объемом 100,0 мл вносили по 0,5; 1,0; 1,5; 2,5 мл рабочего раствора ФАВ (200,0 мкг/мл) и 0,5; 0,75; 1,0 мл стандартного раствора ФАВ (2000,0 мкг/мл). Растворы доводили до метки водой, перемешивали и измеряли оптическую плотность ( $A$ ) при  $\lambda = 322$  нм. Зависимость оптической плотности от  $C_{\text{ФАВ}}$  описывается уравнением  $A = -0,0172 + 0,04053 C_{\text{ФАВ}}$  ( $R = 0,99997$ ) и линейна в интервале концентраций ФАВ 1,0–20,0 мкг/мл. Предел обнаружения составляет:  $\text{ПО} = 3,3 \cdot \sigma/S = 3,3 \cdot 0,00151/0,04053 = 0,12$  мкг/мл.

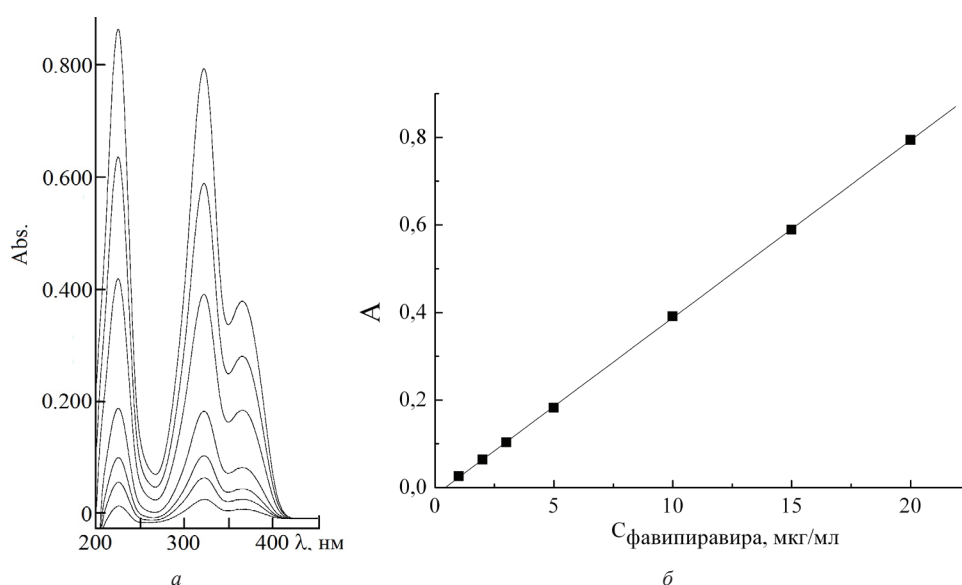


Рис. 4. Спектры поглощения растворов ФАВ различной концентрации (а) и градуировочный график для его определения (б)

Fig. 4. Absorption spectra of FAV solutions of various concentrations (a) and a calibration curve for its determination (b)

### МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Исследуемый раствор.** Аппликатор со смывом с поверхности фармооборудования (площадь смыва – 100 см<sup>2</sup>) помещают в химический стакан вместимостью 25 мл, прибавляют 5,0 мл воды и проводят десорбцию в течение 10 мин. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр (0,20 мкм; Minisart RC 15, «Sartorius», Германия).

При необходимости раствор пробы разбавляют до концентрации, лежащей в интервале линейности градуировочного графика.

Содержание ФАВ ( $X$ ), в микрограммах в смыве, рассчитывают по формуле:

$$X = C \cdot 5,$$

где:  $C$  – концентрация фавипиравира, полученная по соответствующему градуировочному графику, в мкг/мл.

5 – объем растворителя в мл, которым проводили десорбцию со сваба.

*Определение степени извлечения фавипиравира*

В модельных опытах в ходе валидации методики делали смывы свабом, смоченным водой для хроматографии, с поверхности (100,0 см<sup>2</sup>), на которую искусственно наносили 8,0 мкг АФИ фавипиравира (0,4 мл раствора РСО фавипиравира с концентрацией 20,0 мкг/мл фавипиравира) и высушивали, далее проводили извлечение 5,0 мл воды для хроматографии, получая растворы с содержанием 1,6 мкг/мл фавипиравира.

Далее концентрацию ФАВ определяли по условиям, указанным в соответствующих методиках (таблица).

Таблица

**Степень извлечения фавипиравира с модельной поверхности**

Table

**Recovery of favipiravir from the model surface**

№ смыва	Степень извлечения фавипиравира, %								
	ВЭЖХ			Люминесценция			СФ		
	Найдено	$X_{cp} \pm \Delta X$	$S_r, \%$	Найдено	$X_{cp} \pm \Delta X$	$S_r, \%$	Найдено	$X_{cp} \pm \Delta X$	$S_r, \%$
1	85,72			87,32			92,56		
2	87,44			94,58			95,42		
3	91,56	90,60±5,11	4,54	92,33	92,18±4,73	4,13	87,45	91,95±4,19	3,66
4	96,12			96,93			89,64		
5	92,17			89,75			94,67		

Было установлено, что количественное извлечение фавипиравира в конечный раствор составляет 85,72 % – 96,93 %.

**ВЫВОДЫ**

Разработаны высокочувствительные методики ВЭЖХ, люминесцентного и спектрофотометрического определения фавипиравира. Предложенные методики простые, экспресные, воспроизводимые обладают удовлетворительными метрологическими характеристиками и могут быть рекомендованы для определения остаточных количеств фавипиравира при контроле качества очистки фармоборудования. Степень извлечения фавипиравира с аппликаторов и поверхностей фармоборудования составляет более 85 %.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. PIC/S document PI006-2. Recommendations on Validation Master Plan, Installation und Operational Qualification. Non Sterile Process Validation, Cleaning Validation; July 2004.
2. Nassani M. Cleaning validation in the pharmaceutical industry // J. Validation Technol. – 2005. – P. 11 -14.
3. Fourman G.L., Mullen M.V. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations // Pharm. Technol. – 1993. – Vol. 17. – P. 54-60.



4. Егорова А.В., Федосенко А.А., Мальцев Г.В., Антонович В.П. Валидация методик контроля качества очистки фармацевтического оборудования // Аналитика и контроль – 2015. – Т. 19, № 4. – С. 387–395. <http://dx.doi.org/10.15826/analitika.2015.19.4.002>
5. 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)
6. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* – 2013. – Vol. 100. – P. 446-454. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>
7. Bulduk I. HPLC-UV method for quantification of favipiravir in pharmaceutical formulations // *Acta Chromatographica.* – 2020. – Accepted Manuscript / <https://doi.org/10.1556/1326.2020.00828>
8. Cuiyan L., Yuanyuan Z., Lichao B., Yongjin L., Lei L. Content Determination of Favipiravir Tablets by HPLC // *China Pharmacist* – 2015. – Vol. 18, N 7. [http://en.cnki.com.cn/Article\\_en/CJFDTotal-ZYSG201507057.htm](http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-ZYSG201507057.htm)
9. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – С. 123 -236.

Стаття надійшла до редакції 07.10.2020

**А. В. Єгорова<sup>1</sup>, Ю. В. Скрипинець<sup>1</sup>, І. І. Леоненко<sup>1</sup>, І. В. Умецька<sup>2</sup>,  
О. Д. Войтюк<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України,  
Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна

<sup>2</sup>ТДВ «ІНТЕРХІМ», Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна

## **ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ФАВІПІРАВИРУ НА ПОВЕРХНЯХ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ МЕТОДАМИ ВЕРХ, ЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ ТА СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ**

Визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в змивах з поверхні фармацевтичного обладнання необхідно для запобігання перехресного забруднення наступної партії продукції. Обґрунтований вибір методик аналізу дозволить оптимізувати систему контролю якості фармацевтичного підприємства, досягти економічної ефективності використання контрольно-виміральної апаратури.

Розроблено високочутливі методики хроматографічного (ВЕРХ), люмінесцентного (Люм) і спектрофотометричного (СФ) визначення залишків противірусного препарату фавіпіравіру (ФАВ) в змивах при очищенні фармацевтичного обладнання.

Оптимізовано хроматографічні умови та умови ресстрації власної люмінесценції фавіпіравіру.

Вміст ФАВ в змивах (мкг/змив) визначають за градувальним графіком.

Запропоновані методики валідовані за наступними показниками: специфічність, лінійність, точність, межа виявлення і межа кількісного визначення. Коефіцієнти лінійних залежностей в досліджуваних концентраційних діапазонах відповідають допустимим значенням для методик визначення речовин, концентрація яких у пробі вище межі кількісного визначення.

Градувальні графіки представлені в інтервалах концентрацій 0,02-2,0 мкг/мл (ВЕРХ), 0,3-3,5 мкг/мл (Люм) і 1,0-20,0 мкг/мл (СФ), межі виявлення рівні 0,023 мкг/мл, 0,12 мкг/мл і 0,11 мкг/мл, відповідно. Ступінь вилучення фавіпіравіру з аплікаторів і поверхонь фармацевтичного обладнання становить більше 85 %.

Люмінесцентна і СФ методики в порівнянні з ВЕРХ мають ряд переваг: менша трудомісткість, експресність та менша витрата реагентів, в той час як ВЕРХ-методика має більшу чутливість.

Розроблені методики можуть бути рекомендовані для визначення залишкових кількостей фавіпіравіру при контролі якості очищення фармацевтичного обладнання.

**Ключові слова:** високоефективна рідинна хроматографія, спектрофотометрія, люмінесценція, очищення фармацевтичного обладнання, фавіпіравір.

**A. V. Yegorova<sup>1</sup>, Yu. V. Scrypynets<sup>1</sup>, I. I. Leonenko<sup>1</sup>, I. V. Umetskaya<sup>2</sup>,  
O. D. Voitiuk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lustdorskaya doroga, 86, Odessa, 65080, Ukraine

<sup>2</sup>"INTERCHEM", Lustdorskaya doroga, 86, Odessa, 65080, Ukraine

## **DETERMINATION OF FAVIPIRAVIR RESIDUES ON THE SURFACES OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING EQUIPMENT BY HPLC, LUMINESCENCE AND SPECTROPHOTOMETRY**

Determination of active pharmaceutical ingredients (APIs) in washes from the surface of pharmaceutical equipment is necessary to prevent cross-contamination of the next batch of products. Обґрунтований вибір методик аналізу дозволить оптимізувати систему контролю якості фармацевтичного підприємства, досягти економічної ефективності використання контрольно-вимірювальної апаратури.

Highly sensitive methods of chromatographic (HPLC), luminescent (Lum) and spectrophotometric (SF) determination of antiviral drug favipiravir (FAV) residues in washes during cleaning of pharmaceutical equipment have been developed.

Chromatographic and luminescence recording conditions of favipiravir were optimized.

The content of FAV in the washes ( $\mu\text{g}/\text{wash}$ ) is determined according to the calibration curve. The proposed methods are validated by the following parameters: specificity, linearity, accuracy, limit of detection and limit of quantification. The coefficients of linear dependences in the studied concentration ranges correspond to the permissible values for the methods of determination of substances whose concentration in the sample is above the limit of quantitative determination.

Calibration graphs are presented in concentration ranges 0.02-2.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (HPLC), 0.3-3.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (Lum) and 1.0-20.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (SP), the detection limits are 0.023  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 0.11  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively. The degree of extraction of favipiravir from applicators and surfaces of pharmaceutical equipment is more than 85 %.

Luminescent and SP techniques have a number of advantages over HPLC: less complexity, expressiveness and lower consumption of reagents, while the HPLC method has a greater sensitivity.

The developed methods can be recommended for determination of residual amounts of favipiravir at quality control of cleaning of the pharmaceutical equipment.

**Keywords:** high performance liquid chromatography, spectrophotometry, luminescence, cleaning of pharmaceutical equipment, favipiravir.

## REFERENCES

1. PIC/S document PI006-2. Recommendations on Validation Master Plan, Installation und Operational Qualification. Non Sterile Process Validation, Cleaning Validation 6 July 2004.
2. Nassani M. *Cleaning validation in the pharmaceutical industry* J. Validation Technol., 2005, pp. 11 -14.
3. Fourman G.L., Mullen M.V. *Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations* Pharm. Technol., 1993, vol. 17, pp. 54–60.
4. Egorova A.V., Fedosenko A.A., Mal'cev G.V., Antonovich V.P. *Validacija metodik kontrolja kachestva ochistki farmaceuticheskogo oborudovanija* Analitika i kontrol', 2015, vol. 19, no 4, pp. 387–395. <http://dx.doi.org/10.15826/analitika.2015.19.4.002> (in Russian)
5. 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)
6. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L. *Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor* Antiviral Res., 2013, vol. 100, pp. 446-454. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015>
7. Bulduk I. *HPLC-UV method for quantification of favipiravir in pharmaceutical formulations* Acta Chromatographica, 2020, Accepted Manuscript. <https://doi.org/10.1556/1326.2020.00828>
8. Cuiyan L., Yuanyuan Z., Lichao B., Yongjin L., Lei L. *Content Determination of Favipiravir Tablets by HPLC* China Pharmacist, 2015, vol. 07, pp. 28–35.
9. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy: v 3 t. Derzhavne pidpry'emstvo «Ukrayins'ky'j naukovy'j farmakopejny'j centr yakosti likars'ky'x zasobiv». 2-e vy'd. Dopovnennya 4. Kharkiv, Derzhavne pidpry'emstvo «Ukrayins'ky'j naukovy'j farmakopejny'j centr yakosti likars'ky'x zasobiv», 2020, pp. 123 -236. (in Ukrainian)