

**XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG MOLNUPIRAVIR
TRONG VIÊN NANG CỨNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP
SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO**

Võ Sỹ Nhật^{1}, Bùi Thế Vinh¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng molnupiravir bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography - HPLC), ứng dụng trong kiểm nghiệm molnupiravir trong thuốc thành phẩm.

Phương pháp nghiên cứu: Khảo sát và lựa chọn điều kiện sắc ký thích hợp để định lượng molnupiravir trong thuốc thành phẩm. Tiến hành thẩm định quy trình định lượng: Tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng và độ chính xác. **Kết quả:** Quá trình sắc ký được thực hiện trên cột Shimadzu C18 (250 x 4,6mm; 5 μ m), phát hiện bằng đầu dò dây diod quang ở bước sóng 235nm. Rửa giải đẳng dòng với pha động gồm methanol: Nước theo tỷ lệ 40:60, tốc độ dòng là 1,0 mL/phút. Tính tuyến tính của phương pháp đạt trong khoảng nồng độ 0,05 - 0,25 mg/mL. Giới hạn phát hiện (LOD) là 0,42 μ g/mL, giới hạn định lượng (LOQ) là 1,27 μ g/mL. Độ đúng của phương pháp được xác định bằng % tỷ lệ phục hồi trong khoảng 98,3 - 100,4%. Độ chính xác có RSD% = 0,48%.

Kết luận: Các kết quả khảo sát đều đạt yêu cầu về các chỉ tiêu tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng, độ chính xác. Phương pháp này có thể áp dụng để xác định hàm lượng molnupiravir trong thuốc thành phẩm.

Từ khóa: Molnupiravir; Sắc ký lỏng hiệu năng cao; Thẩm định quy trình định lượng.

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE PROCEDURE
TO QUANTIFY MOLNUPIRAVIR IN HARD CAPSULES
USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

Abstract

Objectives: To develop and validate the molnupiravir quantification process using high-performance liquid chromatography, applied to test molnupiravir in

¹Đại học Quốc tế Hồng Bàng

*Tác giả liên hệ: Võ Sỹ Nhật (nhatvs@hiu.vn)

Ngày nhận bài: 04/11/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.561>

pharmaceutical dosage forms. **Methods:** Survey and select appropriate chromatography conditions to quantify molnupiravir in pharmaceutical dosage forms. Conduct quantitative process validation: System compatibility, specificity, linearity, accuracy, and precision. **Results:** The chromatography process was performed on a Shimadzu C18 column (250 x 4.6mm; 5 μ m), detected with a photodiode array detector at a wavelength of 235nm. Elute isocratically with a mobile phase consisting of methanol: Water in the ratio 40:60, the flow rate was 1.0 mL/min. The linearity of the method was achieved in the concentration range of 0.05 - 0.25 mg/mL. The limit of detection (LOD) was 0.42 μ g/mL, and the limit of quantification (LOQ) was 1.27 μ g/mL. The accuracy of the method was determined by the % recovery rate in the range of 98.3 - 100.4%. The accuracy had RSD% = 0.48%. **Conclusion:** The survey results all met the requirements in terms of system compatibility, specificity, linearity, accuracy, and precision. This method can be applied to determine the molnupiravir content in pharmaceutical dosage forms.

Keywords: Molnupiravir; High performance liquid chromatography; Validation of quantitative procedures

ĐẶT VẤN ĐỀ

Molnupiravir (còn gọi là uridine, 4Z-oxime, 5'-(2-methylpropanoate)) là chất rắn kết tinh, có độ ổn định cao (trên 4 năm), công thức phân tử là C₁₃H₁₉N₃O₇, khối lượng phân tử là 329,3 g/mol, cực đại hấp thụ ở bước sóng 235nm. Độ tan trong DMF: 30 mg/mL, DMSO: 30 mg/mL và đệm PBS (pH 7,2): 1 mg/mL [1]. Molnupiravir được cấp phép để điều trị COVID-19 ở mức độ nhẹ đến trung bình ở người lớn có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nặng, dẫn đến nhập viện hoặc tử vong.

Tuy nhiên, các tiêu chuẩn Dược điển hiện nay trên thế giới chưa có quy định về tiêu chuẩn chất lượng của thuốc molnupiravir, đặc biệt là chỉ tiêu định lượng, nhằm xác định hàm lượng

được chất có mặt trong thuốc thành phẩm. Đồng thời, chỉ có một số bài báo khoa học nước ngoài được công bố năm 2022 - 2023 sử dụng sắc ký lỏng pha đảo để định lượng molnupiravir. Năm 2022, Tuba Reçber và CS đã nghiên cứu phương pháp HPLC-RP để định lượng molnupiravir [2]. Năm 2022, AK Jayantibhai và F Patel phát triển một phương pháp HPLC-RP đơn giản, chính xác và tiết kiệm chi phí để định lượng molnupiravir trong dạng bào chế [3]. Năm 2022, M Bindu và CS đã phát triển phương pháp định lượng molnupiravir bằng kỹ thuật HPLC-RP. Phương pháp đã được áp dụng thành công để định tính, định lượng molnupiravir trong viên nén [4]. Năm 2022, AM Annadi và CS đã xây dựng phương pháp RP-HPLC-UV có

độ đúng, độ nhạy cao và chọn lọc để định lượng molnupiravir ở dạng bột nguyên liệu và thuốc thành phẩm. Không có nhiều đáng kể nào được phát hiện khi có mặt các tá dược thông thường trong thuốc thành phẩm [5]. Năm 2023, Ch V Suresh và CS đã xây dựng một phương pháp sắc ký lỏng pha đảo nhanh chóng và chính xác để định lượng molnupiravir, ở dạng nguyên chất cũng như ở dạng bào chế dược phẩm [6]. Năm 2022, tại Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Trần Thụy Ánh Ly đã thực hiện đề tài “Xây dựng quy trình định lượng molnupiravir trong chế phẩm bằng phương pháp quang phổ UV-VIS và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)” [7].

Các nghiên cứu trước đây sử dụng hệ pha động giá thành cao như acetonitril và bước sóng phát hiện chưa phù hợp, không phải là cực đại hấp thụ. Nghiên cứu của tác giả sử dụng dung môi pha động là hỗn hợp methanol và nước có đặc điểm: Rẻ tiền, dễ kiếm, phù hợp để xây dựng quy trình định lượng. Vì vậy, nghiên cứu của nhóm tác giả được thực hiện nhằm: *Xây dựng một quy trình phân tích hoàn chỉnh, giúp định lượng nhanh chóng molnupiravir trong thuốc thành phẩm, có độ tin cậy, độ chính xác và độ đúng cao.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* molnupiravir trong thuốc nang (viên nang cứng).

* *Nguyên liệu:* Viên nang Molnupiravir 400mg (Stellapharm), viên nang molravir 400mg (Boston), viên nang movinavir 200mg (Mekophar).

* *Chất đối chiếu:* Molnupiravir, số lô: QT366 0322, độ tinh khiết 99,9% do Viện kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp.

* *Dung môi hóa chất:* Đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích. Dung môi dùng cho sắc ký lỏng hiệu năng cao đạt tiêu chuẩn dùng cho HPLC: Methanol (Merck - Đức, số lô: I1196807 209), nước cất được lọc qua màng lọc 0,45 μ m. Tất cả các dung môi được siêu âm khử khí trước khi phân tích trên hệ thống HPLC.

* *Thiết bị nghiên cứu:* Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Prominence-i LC-2030, đầu dò PDA, Shimadzu - Nhật. Máy quang phổ UV-Vis Shimadzu UV1800. Cột sắc ký C18 (250 x 4,6mm; 5 μ m), Shimadzu - Nhật. Cân phân tích Mettler Toledo MS205 - Thụy Sĩ, độ chính xác 0,01mg. Bể siêu âm Elma S10H - Đức. Vial, đầu lọc mẫu, xi lanh và các dụng cụ thủy tinh thông thường.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Khảo sát và lựa chọn điều kiện sắc ký:* Bằng cách thay đổi các điều kiện sắc ký nhằm đảm bảo quy trình phân tích được thực hiện nhanh chóng, có hệ số đối xứng và số đĩa lý thuyết phù hợp. Các điều kiện sắc ký được khảo sát: Tốc độ dòng, pha động, nhiệt độ cột.

* *Thẩm định quy trình định lượng molnupiravir:* Theo hướng dẫn của ASEAN [8].

* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm Microsoft Excel và SPSS 27.

* *Sử dụng quy trình đã thẩm định:* Định lượng molnupiravir trong một số chế phẩm điều trị COVID-19 sản xuất tại Việt Nam.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Khảo sát và lựa chọn điều kiện sắc ký

* *Tiến hành:*

Cân chính xác 50,0mg molnupiravir cho vào bình định mức 50mL, thêm khoảng 30mL dung môi pha động, siêu âm 10 phút. Thêm pha động đến vạch,

đậy nút, lắc đều. Hút chính xác 5,0mL dung dịch trên cho vào bình định mức 50mL, thêm pha động đến vạch, đậy nút, lắc đều. Hút chính xác 5,0mL dung dịch trên cho vào bình định mức 50mL, thêm pha động đến vạch, đậy nút, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m. Dung dịch sau cùng có nồng độ 10 μ g/mL. Tiến hành quét phổ dung dịch này bằng máy quang phổ UV-Vis để lựa chọn bước sóng phát hiện phù hợp.

Kết quả quét phổ UV-Vis cho thấy molnupiravir có hai cực đại hấp thụ ở 272nm và 235nm. Tuy nhiên, độ hấp thụ ở bước sóng 235nm lớn hơn, cho độ nhạy cao hơn. Vì vậy, bước sóng 235nm được lựa chọn để tiến hành phân tích HPLC.

Bảng 1. Các điều kiện sắc ký được khảo sát và thông số sắc ký tương ứng.

Điều kiện	Tỷ lệ CH ₃ OH:H ₂ O	Nhiệt độ cột	Tốc độ dòng	Thời gian lưu	Hệ số đối xứng	Số đĩa lý thuyết
1	35:65	25	1,0	10,145	0,966	7703
2	35:65	35	1,0	8,535	0,977	8673
3	35:65	30	1,0	9,288	0,986	8586
4	40:60	30	0,8	8,409	1,054	7657
5	40:60	30	1,2	5,744	1,003	6600
6	40:60	25	1,0	7,389	1,002	7059
7	40:60	35	1,0	6,478	1,011	8001
8	40:60	30	1,0	6,864	1,008	7581
9	45:55	25	1,0	5,703	1,005	6166
10	45:55	35	1,0	5,148	1,031	6869
11	45:55	30	1,0	5,406	1,034	6845

* *Tiêu chí lựa chọn điều kiện sắc ký:*

- Pic hẹp và có hệ số đối xứng (A_s) gần bằng 1,00.

- Thời gian lưu (t_R) ngắn, dưới 10 phút.

- Số đĩa lý thuyết (N) cao.

- Nhận xét: Các điều kiện sắc ký 5, 6, 8 và 9 đồng thời có hệ số đối xứng và thời gian lưu đạt yêu cầu. Tuy nhiên, ở điều kiện sắc ký số 8 có số đĩa lý thuyết cao nhất.

- Kết luận: Chọn điều kiện sắc ký số 8.

* *Điều kiện sắc ký hoàn chỉnh:* Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Shimadzu Prominence-i LC-2030, đầu dò PDA. Cột sắc ký Shimadzu C18 (250 x 4,6mm; 5 μ m). Pha động: CH₃OH:H₂O (40:60). Bước sóng phát hiện: 235nm. Tốc độ dòng: F = 1,0 mL/min. Nhiệt độ cột: 30°C. Thể tích tiêm mẫu: 10 μ L. Thời gian phân tích: 10 phút.

* *Quy trình xử lý mẫu:*

- Pha dung dịch chuẩn: Cân chính xác 50,0mg molnupiravir cho vào bình

định mức 50mL, thêm khoảng 30mL dung môi pha động, siêu âm 10 phút. Thêm pha động đến vạch, đậy nút, lắc đều. Hút chính xác 5,0mL dung dịch trên cho vào bình định mức 50mL, thêm pha động đến vạch, đậy nút, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

- Pha dung dịch thử: Cân 20 nang. Tháo rời hai nửa vỏ nang, dùng bông lau sạch vỏ và cân khối lượng của vỏ. Khối lượng thuốc trong nang là hiệu số giữa khối lượng nang thuốc và khối lượng vỏ nang. Tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 50mg molnupiravir cho vào bình định mức 50mL, thêm khoảng 30mL dung môi pha động, siêu âm 10 phút. Thêm pha động đến vạch, đậy nút, lắc đều. Hút chính xác 5,0mL dung dịch trên cho vào bình định mức 50mL, thêm pha động đến vạch, đậy nút, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

- Hàm lượng molnupiravir có trong mẫu thử được tính theo công thức sau:

$$X\% = \frac{S_t}{S_c} \times m_c \times \frac{HLNT}{100} \times \frac{ĐPL_t}{ĐPL_c} \times \frac{m_{TB}}{m_t} \times \frac{100}{HLN}$$

Trong đó:

X%: Hàm lượng molnupiravir thực có trong mẫu so với hàm lượng nhãn;

S_t; S_c: Diện tích pic molnupiravir trên sắc ký đồ của mẫu thử và mẫu chuẩn;

m_c; m_t: Khối lượng cân của mẫu chuẩn và mẫu thử (mg);

HLNT: Hàm lượng nguyên trạng của chuẩn molnupiravir là 99,9%;

ĐPL_t; ĐPL_c: Độ pha loãng của mẫu thử và mẫu chuẩn;

m_{TB}: Khối lượng trung bình của bột thuốc trong 1 viên (mg);

HLN: Hàm lượng của molnupiravir ghi trên nhãn (mg).

2. Thẩm định quy trình định lượng

** Tính tương thích hệ thống:*

Thực hiện tiêm mẫu 6 lần liên tiếp đối với mẫu chuẩn và mẫu thử. Ghi nhận sắc ký đồ và các thông số sắc ký. Tính toán RSD% để đánh giá.

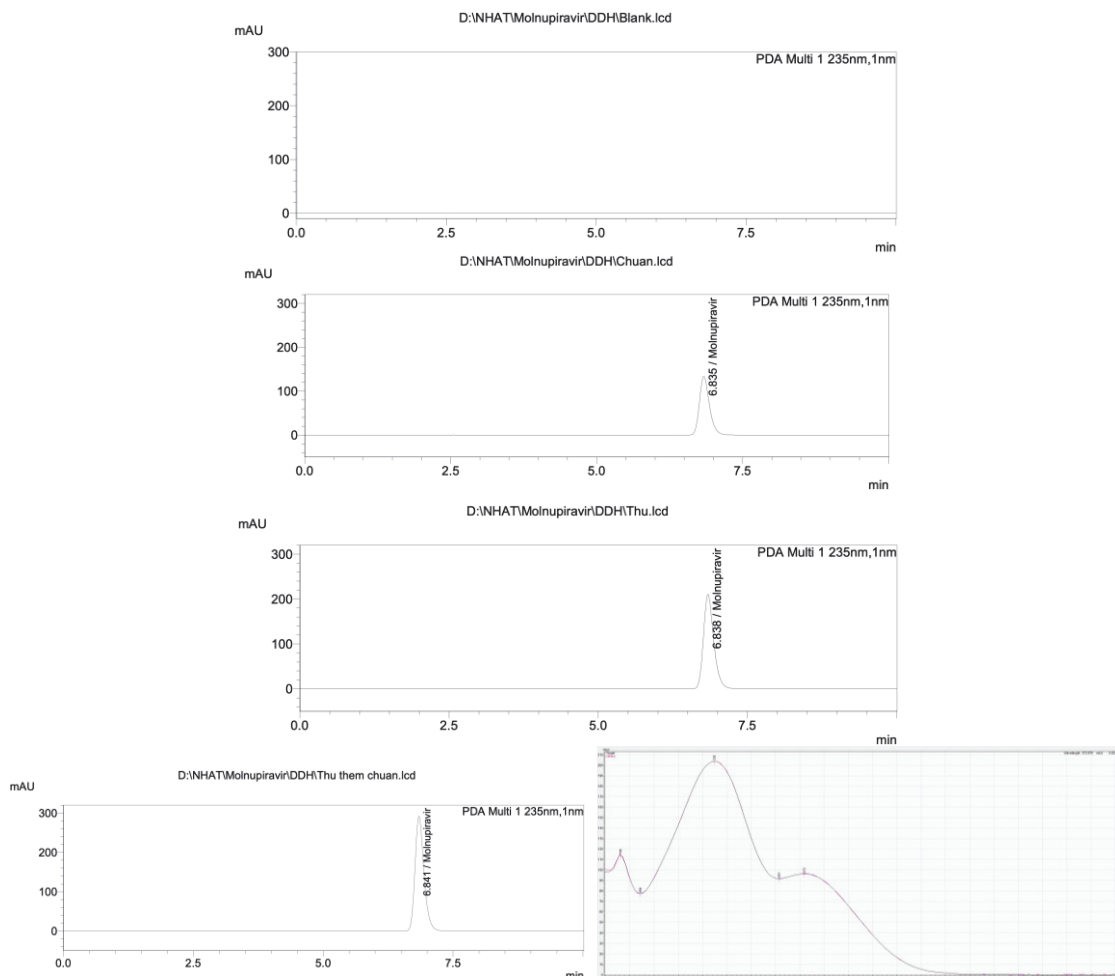
Bảng 1. Kết quả thẩm định tính tương thích hệ thống mẫu chuẩn và mẫu thử.

STT	t_R (phút)		S (μV)		A_s		N	
	Chuẩn	Thử	Chuẩn	Thử	Chuẩn	Thử	Chuẩn	Thử
1	6,866	6,858	2459343	2437902	1,006	0,998	6392	6409
2	6,866	6,863	2462833	2434795	1,007	1,000	6410	6435
3	6,868	6,861	2460616	2435337	1,008	1,003	6360	6430
4	6,872	6,864	2461922	2436941	1,008	1,002	6356	6440
5	6,877	6,863	2460214	2434365	1,009	1,003	6343	6422
6	6,877	6,859	2461223	2435723	1,008	1,005	6349	6414
TB	6,871	6,862	2461025	2435844	1,008	1,002	6368	6425
RSD (%)	0,07	0,03	0,05	0,06	0,10	0,25	0,42	0,19

Độ lệch chuẩn tương đối của các thông số đều nhỏ hơn 2,0%, cho thấy hệ thống sắc ký lỏng có tính tương thích cao với phương pháp phân tích. Phương pháp phân tích có tính tương thích hệ thống cao.

* *Tính đặc hiệu:*

Tiêm mẫu đối với mẫu trắng, mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu thử thêm chuẩn.



Hình 1. Sắc ký đồ mẫu trắng, mẫu chuẩn, mẫu thử, mẫu thử thêm chuẩn và chồng phổ UV của pic chính trên sắc ký đồ mẫu chuẩn và mẫu thử.

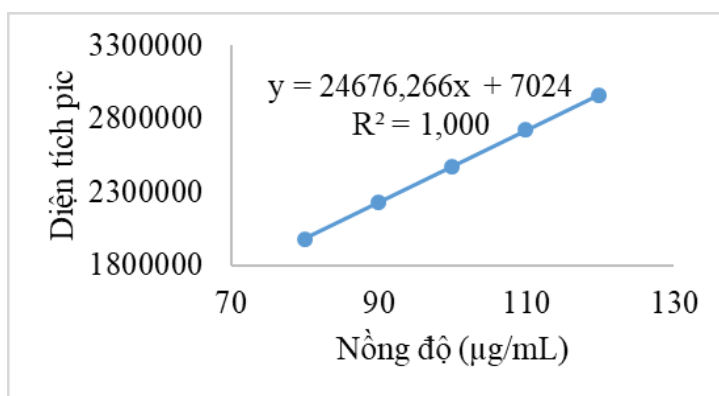
Sắc ký đồ mẫu trắng không xuất hiện pic nào có thời gian lưu trùng với pic của molnupiravir. Sắc ký đồ của mẫu thử xuất hiện pic có thời gian lưu tương đương với thời gian lưu của molnupiravir trong mẫu chuẩn. Diện tích pic của molnupiravir trên sắc ký đồ mẫu thử tăng lên rõ rệt khi thêm chuẩn. Phổ UV tại thời gian lưu của pic molnupiravir trong mẫu thử và mẫu chuẩn giống nhau. Hệ số chồng phổ (Similarity index) = 1,000000. Phương pháp phân tích có tính đặc hiệu cao.

* *Tính tuyến tính:*

Pha mẫu chuẩn có nồng độ tương ứng như bảng dưới (quy đổi theo HLNT). Thực hiện tiêm mẫu đối với 6 dung dịch chuẩn. Ghi nhận sắc ký đồ và các thông số sắc ký.

Bảng 2. Nồng độ và dung tích pic tương ứng của các dung dịch chuẩn.

Nồng độ (µg/mL)	Diện tích pic
79,92	1977738
89,91	2224955
099,90	2474469
109,89	2721916
119,88	2961837



Hình 2. Mối tương quan tuyến tính giữa diện tích pic và nồng độ.

Trong MS Excel, chọn Data Analysis/Regression để phân tích, cho kết quả sau:

Độ lệch chuẩn của diện tích pic (Standard Error): $\sigma = 3135,244908$.

Độ dốc của đường chuẩn (X Variable 1): $S = 24676,26627$.

Giới hạn phát hiện: $LOD = 3,3 \times \frac{\sigma}{S} = 0,42 \mu\text{g/mL}$.

Giới hạn định lượng: $LOQ = 10 \times \frac{\sigma}{S} = 1,27 \mu\text{g/mL}$.

Quy trình định lượng có sự phụ thuộc tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic molnupiravir trong khoảng nồng độ từ 79,92 - 119,88 µg/mL.

** Độ lặp lại:*

Thực hiện tiêm mẫu đối với 6 dung dịch thử. Ghi nhận sắc ký đồ và các thông số sắc ký. Nồng độ molnupiravir được tính theo phương trình hồi quy.

$$\text{Hàm lượng molnupiravir (\%)} = C_t \times DPL_t \times \frac{m_{TB}}{m_t} \times \frac{100\%}{HLN}$$

Tính toán RSD% để đánh giá kết quả.

Kết quả thẩm định độ lặp lại cho hàm lượng molnupiravir là 99,3% với RSD là 0,48%.

Phương pháp phân tích có độ lặp lại cao.

** Độ chính xác trung gian:*

Thực hiện tiêm mẫu đối với 6 dung dịch thử bởi kiểm nghiệm viên thứ hai. Ghi nhận sắc ký đồ và các thông số sắc ký. Nồng độ molnupiravir được tính theo phương trình hồi quy.

$$\text{Hàm lượng molnupiravir (\%)} = C_t \times DPL_t \times \frac{m_{TB}}{m_t} \times \frac{100\%}{HLN}$$

Tính toán RSD% để đánh giá kết quả.

Kết quả thẩm định độ chính xác trung gian được thực hiện bởi 2 kiểm nghiệm viên cho hàm lượng molnupiravir là 99,5% với RSD là 0,58%.

Phương pháp phân tích có độ chính xác trung gian cao.

** Độ đúng:*

Dùng phương pháp thêm chuẩn vào mẫu thử trước khi xử lý mẫu. Nồng độ mẫu chuẩn thêm vào lần lượt là 80%, 100%, 120%. Thực hiện 9 lần tiêm mẫu trên các mẫu đã chuẩn bị (mỗi nồng độ 3 mẫu). Tính toán % tỷ lệ phục hồi và đánh giá kết quả.

$$\text{Hàm lượng lý thuyết} = m_t \times \frac{HLN}{m_{TB}} \times 99,1\% + m_c \times HLNT$$

Trong đó: HLN = 400 mg, m_{TB} = 441,11 mg, HLNT = 99,9%.

Hàm lượng thực tế được tính dựa vào phương trình hồi quy.

Kết quả thẩm định độ đúng đối với molnupiravir cho tỷ lệ phục hồi trong khoảng: 98,7 - 100,8%. Tỷ lệ phục hồi trung bình là 99,5%

Phương pháp phân tích có độ đúng cao.

3. Định lượng molnupiravir trong một số chế phẩm

Kết quả định lượng: Hàm lượng % molnupiravir so với nhãn của 3 mẫu thử nghiệm từ 3 công ty khác nhau (Stella, Mekophar và Boston) lần lượt là 99,4%, 101,5% và 99,8%.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được phương pháp phân tích hoàn chỉnh, giúp định lượng molnupiravir trong các thuốc thành phẩm có trên thị trường, đáp ứng tính tuyến tính khi đạt giá trị $R^2 = 1,000$ trong khoảng nồng độ khảo sát từ 0,05 - 0,25 mg/mL, độ chính xác có RSD% là 0,48% (đạt yêu cầu $\leq 2,0\%$), độ đúng có % tỷ lệ phục hồi trong khoảng 98,3 - 100,4% (đạt yêu cầu 98,0 - 102,0%).

Tóm lại, phương pháp phân tích đã xây dựng có nhiều ưu điểm:

- Phương pháp có độ đúng và độ chính xác cao (RSD đạt yêu cầu).
- Dung môi pha động rẻ tiền, dễ kiếm (Methanol).
- Thời gian phân tích nhanh (10 phút).

Từ đó cho thấy, quy trình phân tích hoàn toàn phù hợp để ứng dụng định lượng dược chất molnupiravir trong chế phẩm viên nang cứng.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC16.14. Nhóm nghiên cứu cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://www.caymanchem.com/product/29586/molnupiravir>.
2. T Reçber, SS Timur, SE Kablan, F Yalçın, TC Karabulut, RN Gürsoy, H Eroğlu, S Kır, E Nemitlu. A stability indicating RP-HPLC method for determination of the COVID-19 drug molnupiravir applied using nanoformulations in permeability studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022; 214.
3. AK Jayantibhai, F Patel. Development and validation of molnupiravir in pharmaceutical dosage form. *International Journal of Creative Research Thoughts - Ijcr*. 2022; 10(5).
4. M Bindu, K Gandla, S Vemireddy, S Samuel, Y Praharsa. A validated stability indicating RP-HPLC method for the determination of molnupiravir in pharmaceutical dosage form. *World Journal of Advanced Research and Reviews*. 2022; 15(01):580-590.

5. AM Annadia, NM El Zaharbc, NEA Abdel-Sattara, EH Mohamed, SA Mahmoud, MS Attia. Development and validation of molnupiravir assessment in bulk powder and pharmaceutical formulation by the RP-HPLC-UV method. *The Royal Society of Chemistry*. 2022; 12.
6. ChV Suresh, T Mamatha, S Illendula, KNV Rao. An analytical new RP-HPLC method for the quantitative determination of molnupiravir in bulk and tablet dosage form. *International Journal of Advanced Research in Medical & Pharmaceutical Sciences*. 2023; 8(1).
7. Trần Thụy Ánh Ly. Xây dựng quy trình định lượng molnupiravir trong chế phẩm bằng phương pháp quang phổ UV-VIS và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ đại học*. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. 2022.
8. Hướng dẫn của ASEAN về thẩm định quy trình phân tích.