

# МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Фармацевтичний факультет

Спеціальність – 226 «Фармація, промислова фармація»

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

Допущено до захисту  
Протокол засідання  
кафедри  
№ \_\_\_\_\_ від  
“ \_\_\_\_\_ ” 2023р.

Завідувачка кафедри  
Аналітичної, фізичної та  
колоїдної хімії

## ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**Кількісне визначення тербінафіну у твердих лікарських формах  
спектрофотометричним методом.**

**Виконала:** студентка 5-го курсу, групи  
М1Б фармацевтичного факультету

**Гомонець Тетяна Вікторівна**

**Науковий керівник:**

Доцент кафедри аналітичної,  
фізичної та колоїдної хімії, кандидат  
хімічних наук,

**Гождзінський Сергій Мартинович**

**Київ – 2024**

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
Основна частина. Розділ 1. Тербінафін, методи визначення.	7
1.1. Застосування тербінафіну.	7
1.2. Фізико-хімічні властивості тербінафіну.	7
1.3. Механізм дії та метаболізм тербінафіну.	8
1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування.	8
1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення тербінафіну.	10
1.6. Фізико-хімічні методи дослідження. Спектрофотометрія.	11
Розділ 2. Експериментальна частина.	13
2.1. Матеріали та методи.	13
2.1.1. Мета дослідження.	13
2.1.2. Об'єкти дослідження.	13
2.1.3. Посуд та обладнання.	15
2.1.4. Реактиви.	15
2.2. Приготування розчинів.	15
2.2.1. Приготування 1% розчину бромкрезолового зеленого в ацетоні.	15
2.2.2. Приготування стандартного розчину тербінафіну.	15
2.2.3. Приготування аналізованого розчину тербінафіну.	16
2.3. Методика спектрофотометричного визначення тербінафіну у ТЛФ.	16
2.4. Розрахунок вмісту тербінафіну в аналізованому розчині.	16
Розділ 3. Результати та обговорення.	17
3.1. Аналіз залежності оптичної густини А від довжини хвилі у видимій ділянці спектра (побудова спектра поглинання).	17
3.2. Перевірка лінійності методики.	20
3.3. Визначення стабільності розчинів тербінафіну у часі.	22

3.4. Кількісне визначення тербінафіну в аналізованих зразках (ТЛФ).	24
3.5. Часткова валідація методики.	24
3.5.1. Перевірка специфічності запропонованої методики.	24
3.5.2. Перевірка робастності запропонованої методики.	25
3.6. Аналіз методик кількісного визначення тербінафіну субстанції та лікарських засобах.	27
Висновки.	28
Список використаних джерел.	29
Додатки.	32
Анотація (Summary).	

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія

РХ – рідинна хроматографія

ДФУ - державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

P 450 – цитохром P450

НМУ – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ТЛФ – тверда лікарська форма

ЛЗ – лікарський засіб

г – грам

ІЧ, УФ спектр – інфрачервоний, ультрафіолетовий спектр поглинання

мкг – мікрограм

мл – мілілітр

нм – нанометр

Т. кип. – температура кипіння

Т. пл. – температура плавлення

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія

## ВСТУП

Упродовж останніх 25 років у світі реєструється істотне збільшення різноманітних інфекційних захворювань, збудниками яких є гриби. Найпоширенішими інфекційними грибковими захворюваннями вважають кандидоз та оніхомікоз (до 25 % населення планети Земля страждають на це захворювання)Рис.1. [1]:



Рис.1. Оніхомікоз

За захворювання оніхомікоз є інфекційним захворюванням, яке уражає нігтьову пластину, виникає в випадку ураження органів та тканин грибами *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium Trichophyton* тощо[2].

За захворювання кандидоз виникає у випадку ураження органів та тканин мікроскопічними грибами *Candida* або *Candida albicans*[2].

Для профілактики та лікування грибкових інфекційних захворювань часто призначають лікарські засоби, до складу яких входить тербінафін [3].

Тербінафін за власним хімічним складом відносять до аліламінів, які володіють широкою протигрибковою активністю. Тербінафін є синтетичним

протигрибковим препаратом, який застосовують при лікуванні оніхомікозів та різного виду кандидозів, активний *in vitro* проти ряду деяких різновидів трипанасом та інших найпростіших[3-4].

**Актуальність теми:** Розробка нових методик кількісного визначення тербінафіну у твердих лікарських формах.

**Мета:** розробити та апробувати нову методику кількісного спектрофотометричного визначення діючої речовини тербінафін у твердих лікарських формах.

**Завдання:**

1. Проаналізувати фізико-хімічні властивості тербінафіну. Визначити його терапевтичну та фармакологічну дію, метаболізм та побічну дію.

2. Провести бібліосемантичний аналіз щодо кількісного визначення тербінафіну у лікарських формах та субстанції.

3. Розробити нову спектрофотометричну методику кількісного визначення тербінафіну у твердих лікарських формах.

4. Провести часткову валідацію запропонованої спектрофотометричної методики згідно з вимогами ДФУ.

**Методи дослідження:** Бібліосемантичний, спектрофотометрія.

**Новизна та значення одержаних результатів:** розробка нової методики кількісного визначення тербінафіну у твердих лікарських формах.

**Апробація результатів дослідження.** Результати роботи були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету, 19-20.12.2023.

**Структура роботи.** Робота представлена на 40 сторінках, додатків -4, рисунків- 5, таблиць- 4.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

### Розділ 1. Тербінафін, методи визначення.

#### 1.1 Застосування тербінафіну.

Діюча речовина тербінафін (Рис.2) проявляє фунгіцидну дію, яка полягає в гальмуванні синтезу ергостеролу у грибах і інгібує дію ферменту скваленоксидаза. Це призводить до пригнічення росту або загибелі гриба[2].

#### 1.2. Фізико-хімічні властивості тербінафіну.

Тербінафін був синтезований у 1990 році співробітниками компанії «Novartis».

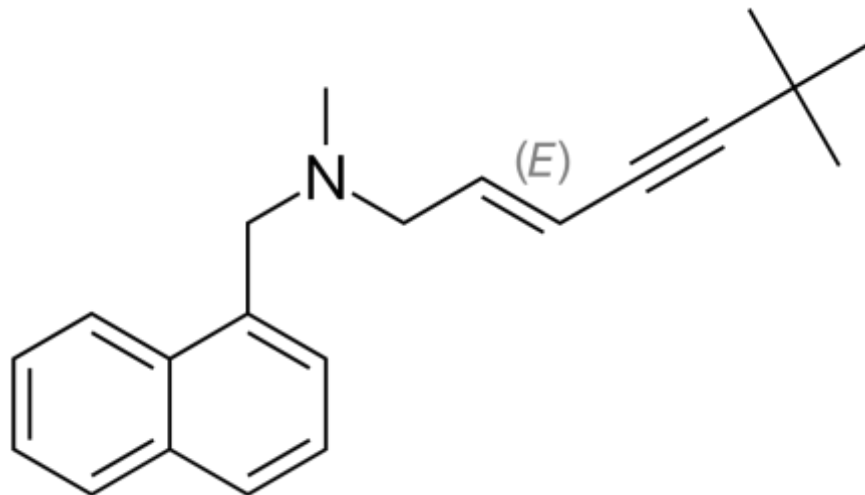


Рис. 2. Формула тербінафіну[4].

За IUPAC хімічна сполука має наступну назву: [(2E)-6,6-dimethylhept-2-en-4yn-1-yl](methyl)(naphthalen-1-ylmethyl)amine].

Міжнародна назва Terbinafin.

Молекулярна формула: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N

Молекулярна маса становить 291,43г/моль[4].

### **1.3. Механізм дії та метаболізм тербінафіну.**

Тербінафін добре всмоктується і абсолютна біодоступність цієї речовини становить 50%. Разова доза у 0,25 г показала середнє значення максимальних концентрацій у плазмі - 1,3 мкг/мл через 90 хвилин після перорального прийому. Показано, що період напіввиведення становить приблизно 30 годин і прийом їжі не впливає на біодоступність препарату[5-12].

Після перших днів прийому тербінафін вже розподіляється у нігтьових пластинах, виділяється у шкірному салі і досягає високих концентрацій у волоссі. Препарат швидко проходить через дерму і майже на 100% зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм препарату відбувається за участі 7 ферментів цитохрому P450, причому у пацієнтів похилого віку або з порушенням функції печінки та нирок швидкість виведення препарату зменшується, що призводить до накопичення тербінафіну у плазмі крові. Зазначено, що метаболіти тербінафіну не мають протигрибкової дії та виводяться з сечею[5-12].

### **1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування.**

Кліренс тербінафіну залежить від препаратів, які інгібують цитохром P 450, рифампіцин збільшує кліренс тербінафіну удвічі, на відміну від циметидину, який у такій же самій пропорції знижує кліренс препарату[5-12].

Одночасний прийом тербінафіну та флуконазолу призводить до зростання  $C_{max}$  першого на 50 відсотків оскільки флуконазол гальмує дію певних ферментів (CYP3A4, CYP2C9). Подібне відбувається із одночасним прийомом препарату з азольними фунгіцидами (наприклад, з ітраконазолом).

Тербінафін пригнічує CYP2D6-опосередкований метаболізм, тому одночасний прийом препарату з трициклічними депресантами,  $\beta$ -блокаторами, антиаритмічними препаратами не рекомендується.

Одночасний прийом тербінафіну з дезипраміном та циклоспорином зменшує кліренс дезипраміну на 80 відсотків, а кліренс останнього, навпаки,



збільшує на 10 відсотків. Треба зазначити, що тербінафін не впливає на кліренс антипірину та дигоксину.

Таблетовані форми тербінафіну протипоказані пацієнтам з хронічними захворюваннями печінки або нирок оскільки прийом цього препарату може призводити до гепатоксичності органів[5-12].

Побічними ефектами при терапії тербінафіном можуть бути прояви нудоти, анорексії, жовтяниці, свербожу, больові симптоми у шлунково-кишковому тракті, порушення смаку та нюху, депресії.

Але, як правило, лікарські засоби, до складу яких входить тербінафін, добре переносяться[5-12].

## 1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення тербінафіну.

Тербінафін є кристалічною сполукою білого кольору, малорозчинний у воді, сполука вільно розчиняється у етиловому та метиловому спирті, ацетоні.

У літературі описані різноманітні способи кількісного визначення тербінафіну у рідких та твердих лікарських формах, у біологічних рідинах[13-24].

Також Тербінафін ідентифікують фізико-хімічними методами (за спектром ІЧ -поглинання). Згідно з Європейською фармакопеею проводять тести методом рідинної хроматографії[24, Додаток 1]:

Готують розчин А: суміш ацетонітрилу та води (50:50).

Готують розчин В: суміш ацетонітрилу та метанолу (40:60).

Готують буферний розчин. Розчиняють 2 мл триетиламіну у 950 мл води.

Коректують рН розчину до значення 7,5 сумішшю льодяної етанової кислоти та води (5мл:95мл) і доводять суміш водою до 1 л.

Стандартний розчин порівняння. Розчиняють 25 мг субстанції у 50 мл розчину А.

Стаціонарна нерухома фаза знаходиться у хроматографічній колонці діаметром 3 мм, довжина колонки 0,15 м. Нерухомою фазою обирають октадекільний силікагель для хроматографії. Хроматографування проводять при температурі 40<sup>0</sup>С. Рухомою фазою обирають суміш буферного розчину та розчину А (30:70) або суміш буферного розчину та розчину В (5:95). Швидкість потоку 0,8 мл/хв, інжекція 20 мкл. Детектування проводять при 280 нм.

Кількісно тербінафін можна визначити безводним кислотно-основним титруванням, точку еквівалентності встановлюють потенціометрично[24].

### **1.6. Фізико-хімічні методи дослідження. Спектрофотометрія.**

Фізико-хімічні методи дослідження широко розповсюджені в фармацевтичній та аналітичній практиці і класифікуються на оптичні, електрохімічні та хроматографічні[25-27].

Найбільш розповсюдженими у фармацевтичній практиці є оптичні абсорбційні методи дослідження (колориметрія, фотоколориметрія, спектрофотометрія, атомна абсорбція), які ґрунтуються на об'єднаному законі світлопоглинання (Законі Бугера-Ламберта-Бера). Аналітичним сигналом в інструментальних методах (фотоколориметрія, спектрофотометрія та атомна абсорбція) є зміна світлових потоків, яка має назву «оптична густина розчину». Оптичну густину розчину вимірюють фотоколориметрами або спектрофотометрами і, в залежності від мети дослідження, вирішують задачі якісного або кількісного аналізу. Метод фотоколориметрії використовують лише для забарвлених розчинів, тому, якщо аналізований розчин є безбарвним, передусє визначенню фотоколориметрична реакція. Спектрофотометрія відрізняється від фотоколориметрії лише тим, що вимірювання оптичної густини можна проводити не тільки у забарвлених, а і у безбарвних розчинах, оскільки вимірювання можна проводити в ультрафіолетовій та інфрачервоній областях. Але все ж такі відмінності не тільки у цьому. Метод спектрофотометрії має низку переваг, а саме:

- Одночасне визначення компонентів у багатокомпонентних розчинах;
- Можливість визначення певних фізико-хімічних констант для подальших наукових розвідок.

Є відмінності у принциповій схемі приладу. До складу спектрофотометру входить спеціальний пристрій – монохроматор.

Монохроматор дозволяє змінювати довжину хвилі випромінювання безперестанно. Для мінімізації похибки методу підбирають таким чином, щоб оптична густина розчину знаходилася у межах 0,3 - 0,8, відповідно, поріг чутливості методу достатньо високий. Кількісний аналіз проводять або за допомогою калібрувального графіка, або за методикою методу стандарту (визначення концентрації досліджуваної речовини шляхом порівняння величин оптичних густин досліджуваного розчину зі стандартним розчином)[25-27].

Фотоколориметрична реакція є однією з найважливіших етапів підготовки до спектрофотометричного визначення. Індикаторами у цієї реакції нерідко виступають сульффталеїнові барвники.

## **Розділ 2. Експериментальна частина.**

Випускна кваліфікаційна робота була виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця.

### **2.1. Матеріали та методи.**

#### **2.1.1. Мета дослідження.**

Метою нашого дослідження була розробка та апробація альтернативної, чутливої та експресної методики кількісного визначення тербінафіну у таблетованих лікарських формах спектрофотометричним методом.

#### **2.1.2. Об'єкти дослідження.**

У нашому дослідженні об'єктами були обрані тверді лікарські форми (таблетки), діючою речовиною яких є тербінафін (Рис.3):

Зразок 1. Тербінафін -КВ (АТ «Київський вітамінний завод»). 1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду у перерахуванні на тербінафін 250 мг.

Допоміжні речовини:

- Целюлоза мікрокристалічна;
- Крохмаль;
- Натрій крохмальгліколят;
- Кремній діоксид колоїдний безводний;
- Магній стеарат;
- Гіпромелоза[3].

## Зразок 2. Тербінафін (АО «Лубнифарм»).

1 таблетка містить тербінафіну гідрохлориду (у перерахунку на тербінафін) 250 мг.

Допоміжні речовини:

- Лактоза;
- Магній стеарат;
- Целюлоза безводна;
- Поліетиленгліколь;
- Кремній діоксид колоїдний безводний;
- Натрій кроскармелоза[3].

Тверді лікарські форми реалізуються у аптечних мережах, склад діючої речовини і побічних речовин зазначено в інструкціях для медичного застосування:

Зразок1



Зразок 2



Рис.3 Тверді лікарські форми, до складу яких входить тербінафін[3].

### **2.1.3. Посуд та обладнання.**

1. Мірний лабораторний посуд і піпетки класу точності А (Додаток 2).
2. Ваги лабораторні Mettler Toledo XS204 (Додаток 3).
3. Спектрофотометр Jenway 6305 (Додаток 4).
4. Порцелянова ступка.

### **2.1.4. Реактиви.**

1. Фармакопейний стандартний зразок ДФУ Тербінафіну гідрохлорид (Terbinafine hydrochloride) каталожний номер T0397 реєстраційний номер 78628-80-5.
2. Барвник бромкрезоловий зелений ч.д.а.
2. Вода дистильована.
3. Ацетон ч.д.а.
4. Хлороформ ч.д.а.

## **2.2. Приготування розчинів.**

### **2.2.1. Приготування 1,0 % розчину бромкрезолового зеленого в ацетоні.**

Молярна маса бромкрезолового зеленого 698,01 г/моль. На аналітичних терезах зважують 0,01 г бромкрезолового зеленого. Поміщають наважку у мірну колбу на 1 л, розчиняють наважку в ацетоні.

### **2.2.2. Приготування стандартного розчину тербінафіну.**

Готують розчин, концентрація якого 0,5 мг/мл. Зважують 250 мг фармакопейного стандартного зразку, переносять у мірну колбу на 50 мл. Розчиняють в ацетоні. Відбірають 1 мл приготованого розчину і переносять у мірну колбу на 10 мл. Перемішують розчин.

### **2.2.3. Приготування аналізованого розчину тербінафіну.**

1 таблетку (кожного зразка окремо) розтирають у ступці, потім розчиняють у 50 мл ацетону, фільтрують. Відбирають 1 мл приготованого розчину і переносять у мірну колбу на 10 мл. Концентрація діючої речовини тербінафін у приготованому розчині 0,5 мг/мл.

### **2.3. Методика спектрофотометричного визначення тербінафіну у ТЛФ.**

Точну наважку тербінафіну переносять у мірну колбу на 10 мл, додають 2 мл приготованого розчину барвника бромкрезолового зеленого (п. 2.2.1.), перемішують. Вимірюють оптичну густину розчину на фоні компенсаційного розчину при довжині хвилі 410 нм. В якості розчину порівняння використовують розчин фармакопейного стандартного зразка (п. 2.2.2.).

### **2.4. Розрахунок вмісту тербінафіну в аналізованому розчині.**

Концентрацію тербінафіну в аналізованому зразку згідно ДФУ здійснювали за стандартними формулами спектрофотометричного визначення:

$$\% = A_x \cdot C_c / A_c$$

$A_x$ ,  $A_c$  – оптична густина аналізованого розчину та стандартного розчину;

$C_c$  - концентрація стандарту.



### **Розділ 3. Результати та їх обговорення.**

Результатом проведеного бібліосемантичного аналізу методик кількісного визначення тербінафіну та спираючись на висновки авторів роботи [13] нами було сформульовано попереднє припущення про те, що найбільш експресним, сучасним та оптимальним методом кількісного визначення цієї хімічної сполуки є спектрофотометрія у видимій ділянці спектра.

#### **3.1. Аналіз залежності оптичної густини $A$ від довжини хвилі у видимій ділянці спектра (побудова спектра поглинання).**

Ми вирішили проаналізувати залежність оптичної густини розчину  $A$  від концентрації тербінафіну у розчині для того, щоб обрати найбільш оптимальну довжину для подальших вимірювань (побудувати спектр поглинання продукту реакції тербінафіну з бромкрезоловим зеленим у нормалізованій системі координат). Для цього дослідження і для подальшої перевірки лінійності методики ми приготували серію стандартних розчинів з концентраціями 1,50; 1,75; 2,0; 2,25; 2,5; 2,75; 3,0 мг/мл.

Готували вищезазначені розчини розведенням стандартного розчину концентрації 5мг/мл (п.2.2.2.) загальноприйнятими методиками, використовуючи формулу розведення  $C_1V_1 = C_2V_2$ :

Розчини, концентрації 1,50; 1,75; 2,00; 2,25; 2,50, 2,75; 3,00 мг/100 мл готували розведенням стандартного за нижчезазначеними схемами розведення:

- 1,50 мг/мл. Відбирали 3,0 мл аліквоти стандартного розчину концентрації 0,5мг/ мл ( або 50 г/100 мл, п. 2.2.2.) і доводили ацетоном до 100 мл;

- 1,75 мг/мл. Відбирали 3,5 мл аліквоти стандартного розчину концентрації 0,5мг/ мл ( або 50 г/100 мл, п. 2.2.2.) і доводили ацетоном до 100 мл;
- 2,00 мг/мл. Відбирали 4,0 мл аліквоти стандартного розчину концентрації 0,5мг/ мл ( або 50 г/100 мл, п. 2.2.2.) і доводили ацетоном до 100 мл;
- 2,25 мг/мл. Відбирали 4,5 мл аліквоти стандартного розчину концентрації 0,5мг/ мл ( або 50 г/100 мл, п. 2.2.2.) і доводили ацетоном до 100 мл;
- 2,50 мг/мл. Відбирали 5,0 мл аліквоти стандартного розчину концентрації 0,5мг/ мл ( або 50 г/100 мл, п. 2.2.2.) і доводили ацетоном до 100 мл;
- 2,75 мг/мл. Відбирали 5,5 мл аліквоти стандартного розчину концентрації 0,5мг/ мл ( або 50 г/100 мл, п. 2.2.2.) і доводили ацетоном до 100 мл;
- 3,00 мг/мл. Відбирали 6,0 мл аліквоти стандартного розчину концентрації 0,5мг/ мл ( або 50 г/100 мл, п. 2.2.2.) і доводили ацетоном до 100 мл.

Для побудови спектру використовували розчин тербінафіну з концентрацією 3 мг/мл. Для наочності залежність оптичної густини  $A$  від довжини хвилі представлено на Рис.4:

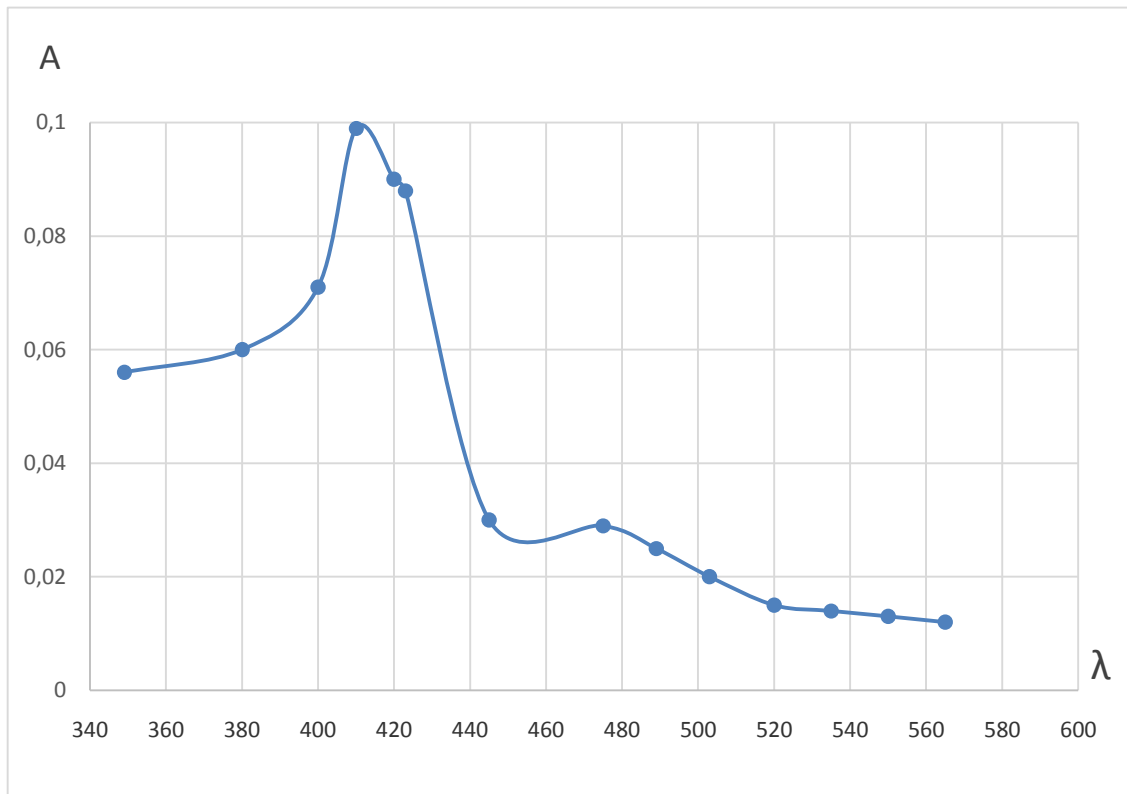


Рис. 4. Спектр поглинання продукту фотометричної реакції.

Як можна побачити на Рисунку 4, максимум спектра поглинання комплексу тербінафін - барвник спостерігається при довжині хвилі 410 нм, отже спектрофотометричні визначення доцільно проводити саме при цієї довжині хвилі.

### 3.2. Перевірка лінійності методики.

Залежність оптичної густини  $A$  від концентрації розведених стандартних розчинів у нормалізованій системі координат (калібрувальний графік) представлено на Рис. 5.:

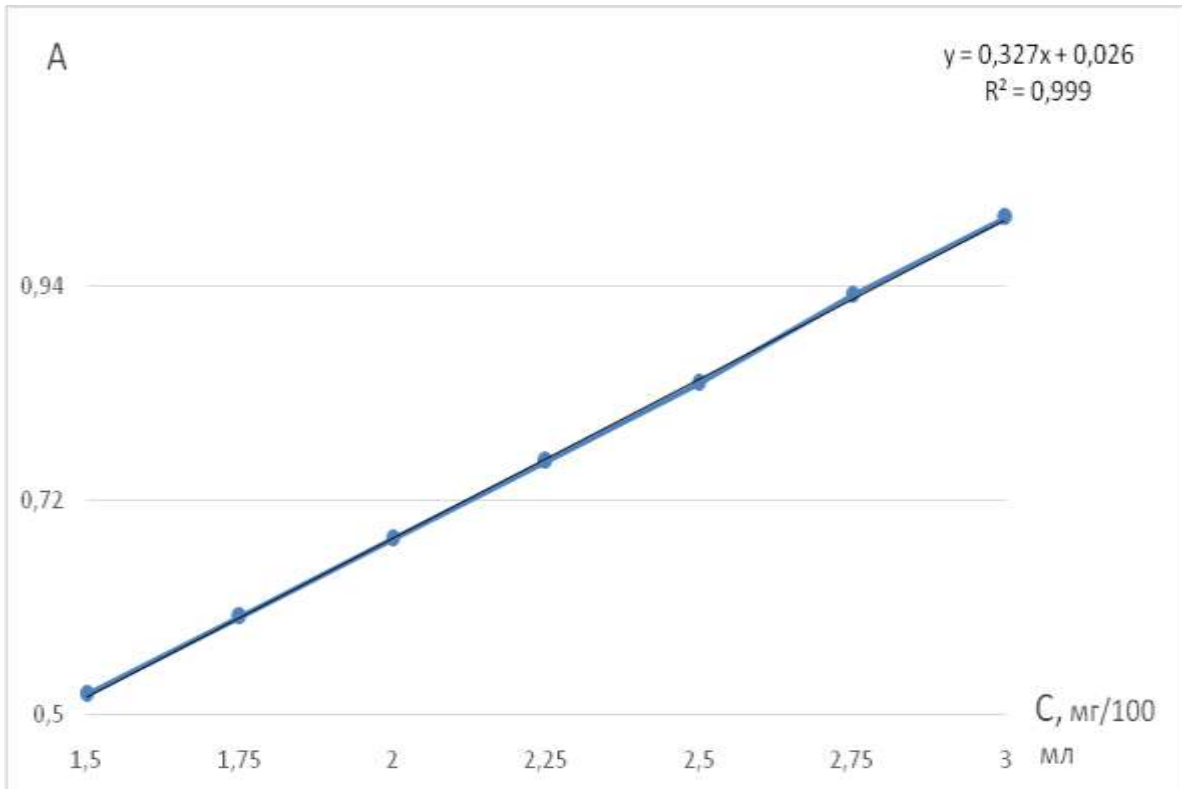


Рис. 5. Калібрувальний графік тербінафіну.

Визначення залишкової дисперсії  $s_0^2$  здійснювали за формулою:

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i^2 - a \cdot \sum_{i=1}^n y_i - b \cdot \sum_{i=1}^n x_i y_i}{v}, v = n - 2.$$

$$s_0^2 = 5,3622 \cdot 10^{-5}$$

Дисперсії констант у лінійному рівнянні здійснювали за формулою:

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2}$$

$$s_b^2 = 3,0641 \cdot 10^{-5}$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2.$$

$$s_a^2 = 4,9878 \cdot 10^{-9}$$

Стандартні відхилення і напівширини довірчих інтервалів розраховували за рівняннями:

$$s_b = \sqrt{s_b^2},$$

$$s_b = 0,005535$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2},$$

$$s_a = 7,062 \cdot 10^{-5}$$

$$\Delta_b = t(P, v) \cdot s_b, v = n - 2,$$

$$t(0.95, 5) = 2.5706$$

$$\Delta_b = 0,01423$$

$$\Delta_a = t(P, v) \cdot s_a, v = n - 2.$$

$$\Delta_a = 0,0001815$$

Довірчі інтервали для констант у лінійному рівнянні здійснювали за рівняннями:

$$a \pm s_a \cdot t(P, v),$$

$$b \pm s_b \cdot t(P, v),$$

Довірчий інтервал для коефіцієнта  $b$ :  $0,3271 \pm 0,01423$ ;

Довірчий інтервал для коефіцієнта  $a$ :  $0,0268 \pm 0,000182$ .

Визначення статистичних величин підтверджує лінійність методики згідно вимогам ДФУ[28] та іншим нормативним документам [29-30].

### 3.3. Визначення стабільності розчинів тербінафіну у часі.

Одним із найважливіших питань у фармацевтичному аналізі є питання стабільності розчинів, які аналізують, у часі. Для визначення стабільності проводять визначення оптичної густини одного розчину через певні проміжки часу. Стабільність тербінафіну вивчали для розведеного стандартного розчину з концентрацією 2,5 г/мл. Визначення оптичної густини А проводили через кожні 10 хвилин на протязі 40 хвилин. Результати вивчення величини оптичної густини як функції часу наведено у Таблиці 1:

Оптична густина А					RSD,%	$\Delta_{\bar{x}}$
0 хв.	10хв.	20хв.	30хв.	40хв.		
0,8412	0,8463	0,8445	0,8454	0,8472	0,27	0,002868

Визначення статистичних величин:

1) розрахунок середнього значення:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n},$$

$$\bar{x} = 0,8449$$

2) розрахунок відносного стандартного відхилення RSD:

$$RSD = s_r \cdot 100\%,$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}}, \text{ s – стандартне відхилення}$$

$$s = 0,00231$$

$$s_r = 0,002734$$

$$RSD \approx 0,27\%$$

3) розрахунок дисперсії:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{v},$$

або

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{v},$$

де  $v$  – число ступенів свободи,  $n$  – обсяг вибірки,  $\bar{x}$  – середнє значення,  $x_i$  – усі значення вибірки.

$$s^2 = 5,337 \cdot 10^{-5}$$

4) розрахунок довірчого інтервалу:

$$\bar{x} \pm t_{p,v} \frac{s}{\sqrt{n}} = \bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}},$$

де  $\bar{x}$  – середнє значення вибірки,  $s$  – стандартне відхилення,  $n$  – обсяг вибірки,  $t_{p,v}$  – коефіцієнт Стюдента або  $t$ -критерій,  $\Delta_{\bar{x}}$  – напівширина довірчого інтервалу;

коефіцієнт Стюдента при  $P=0,95$  та числі ступенів свободи 4 – 2,7764

$$\Delta_{\bar{x}} = 0,002868$$

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 0,8449 \pm 0,002868$$

5) розрахунок відносної похибки середнього значення:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

$$\bar{\varepsilon} = 0,34\%$$

Враховуючи вищезазначені результати можна зробити висновок про те, що аналізовані розчини є стабільними у часі.

### 3.4. Кількісне визначення тербінафіну в аналізованих зразках.

Після приготування аналізованих та стандартних розчинів, побудування спектру поглинання для з'ясування найбільш оптимальної довжини хвилі визначення, аналізу лінійності методики та стійкості розчинів у часі ми проводили кількісне визначення діючої речовини тербінафін у ТЛФ (об'єктах дослідження). Результати представлено у Таблиці 2:

Таблиця 2. Кількісне визначення тербінафіну в об'єктах дослідження.

№ проби	Вміст діючої речовини у ТЛФ (враховуючи розведення), мг	
	Зразок 1	Зразок 2
1	246,6	250,3
2	250,3	250,4
3	250,1	248,5
4	248,8	248,4
5	249,1	249,6

Кількість визначень  $n=5$ , концентрація діючої речовини тербінафін згідно з інструкціями для медичного застосування 250 мг.

### 3.5. Часткова валідація методики.

#### 3.5.1. Перевірка специфічності запропонованої методики.

Специфічність методики визначається її спроможністю визначати діючу речовину у присутності інших функціональних груп, іонів, молекул, допоміжних речовин, які входять до складу ТЛФ тощо[29-30]. Апробація методики щодо визначення діючої речовини була проведена нами



безпосередньо на твердих лікарських формах, тому, враховуючи результати Таблиці 1, можна стверджувати, що методика має специфічність.

### **3.5.2. Перевірка робасності запропонованої методики.**

Робасністю методики називають її спроможність працювати у різних лабораторних умовах (різні температурні режими лабораторій, реактиви різних хімічних партій, різні лаборанти тощо)[29-30].

Для визначення ступеня робасності методики ми використовували результати, які були отримані у різні дати при визначенні кількісного вмісту діючої речовини. Результати наведено у Таблицях 2 та 3:

Таблиця 3. Перевірка робасності методики у Зразку 1.

№ проби	Вміст діючої речовини у ТЛФ (враховуючи розведення), мг	
	Дата 1	Дата 2
1	246,6	250,4
2	250,3	250,1
3	250,1	250,5
4	248,8	250,3
5	249,1	250,5

Таблиця 4. Перевірка робастності методики у Зразку 2.

№ проби	Вміст діючої речовини у ТЛФ (враховуючи розведення), мг	
	Дата 1	Дата 2
1	250,3	250,5
2	250,4	250,7
3	248,5	250,2
4	248,4	250,3
5	249,6	250,3

Результати, які представлені у Таблицях 3 та 4 відрізняються між собою не більш ніж на 2%. Це дає можливість стверджувати, що запропонована альтернативна методика кількісного визначення діючої речовини тербінафін у Зразках є робасною.

Таким чином, альтернативну методику кількісного спектрофотометричного визначення діючої речовини тербінафін у твердих лікарських формах можна вважати правильною оскільки результати, які ми одержали в результаті роботи, корелюють з концентрацією речовини, яка зазначена в інструкціях для медичного застосування.

### **3.6. Аналіз методик кількісного визначення тербінафіну у субстанції та лікарських засобах.**

Після проведення систематичного аналізу методик кількісного визначення тербінафіну у Європейській фармакопеї (Додаток 1), наукових статтях та нормативних документах [13-23] ми солідарні з висновком авторів роботи [13] про те, що спектрофотометрія є одним з найоптимальніших методів визначення концентрації тербінафіну у ЛЗ.

Не можна не погодитися із тим, що методи ВЕРХ та РХ, які широко використовують у міжнародних практиках, є високоточними, сучасними та експресними. Але, нажаль, аналіз при проведенні подібних досліджень, з нашої точки зору, є високовартісним, проводити аналіз має право тільки компетентний інженер. Метод неводного кислотного-основного титрування має низку недоліків, які у першу чергу пов'язані з токсичністю реактивів, екологічною загрозою та поступається за точністю спектрофотометричним методам дослідження.

Враховуючи вищезазначене, можна стверджувати, що спектрофотометричні методи кількісного визначення діючих речовин у різноманітних лікарських засобах можуть бути (завдяки майже відсутності недоліків та простоти виконання) використані більш частіше і є перспективними при роботі над новими експресними та сучасними методиками визначення діючих речовин у різноманітних лікарських засобах.

## ВИСНОВКИ

1. В результаті проведення бібліосемантичного аналізу визначено фізико-хімічні, фармакологічні властивості тербінафіну, його механізм дії та метаболізм.
2. Проаналізовано методики ідентифікації та кількісного визначення тербінафіну у твердих лікарських формах, розроблено та апробовано спектрофотометричне визначення тербінафіну у твердій лікарській формі з барвником бромкрезоловим зеленим.
3. Проведено часткову валідацію методики згідно з умовами ДФУ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коляденко В.Г., Степаненко В.І. Плісєневі гриби — етіопатогенетичне значення у виникненні та розвитку мі□ козів. Міф чи реальність? Еволюція наукових досліджень // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2001.— № 1.— С. 41—48.
2. Ширококов В. П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. закл. / Видання 3-є.перероблене і доповнене / [Ширококов В.П. Климнюк С.І., Понятовський В.А. та ін,]. – Вінниця: Нова Книга, 2021. – 920 с.
3. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Коваленко,.– К., 2015.
4. <https://uk.wikipedia.org/Тербінафін/>
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М., 2000. — Т.2; От субстанции к лекарству / Под ред. В.П. Черных. — Х., 2005.
6. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак Кюон, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.-К.ВСВ ”Медицина“, 2021-588 с.
7. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М.,Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
8. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
9. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман,

- В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.Островська Т.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.
10. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rx index Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
  11. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
  12. [www.pharma-center.com.ua](http://www.pharma-center.com.ua). веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL
  13. Burlaka, J., Tarkhanova, O., Korzhova, A., Vasjuk, S., & Keytlin, I. (2019). Спектрофотометричне визначення тербінафіну в таблетках за реакцією з бромкрезоловим зеленим. *Фармацевтичний журнал*, (2), 66-69.
  14. Mashkovsky M.D. Medicines: In 2 tons / M.D. Mashkovsky. - М .: New wave, 2002. - Т 2. - S. 358-359.
  15. 2. Abdel-Moety E.M., Kelani K.O., Abou al-Alamein A.M. // *Boll. Chim. Farm.* - 2002. - Vol. 141, No. 4. - R. 267-273.
  16. 3. Dotsikas Y., Apostolou C., Kousoulos C. [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* - 2007. - Vol. 21, No.2. - R. 201-208.
  17. Cardoso S.G., leggli C.V., Pomblum S.C. // *Pham.* - 2007. - Vol. 62, No. 1. - P. 34-37.
  18. Cardoso S.G., Schapoval E.E. // *J. AOAC Int.* - 1999. - Vol. 82, No. 4. - R. 830-833.
  19. El-Saharty Y.S., Hassan N.Y., Metwally F.H. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2002. - Vol. 15, No. 28. - R. 569-580.
  20. Erk N. // *Pham.* - 2007. - Vol. 59, No. 3. - P. 183-186.
  21. Florea M., Monciu C.-M. // *Farmacia.* - 2008. - Vol. 36, No. 4. - R. 393-401.
  22. Brignol N., Bakhtiar R., Dou L. [et al.] // *Rapid Commun Mass Spectrom.* - 2000. - Vol. 14, No. 3. - R. 141-149.

23. 10. Rahman N., Hejaz-Azmi S.N. // J. of Pharm. and Biom.l Anal. - 2000.- No. 24. - R. 33-41.
24. European Pharmacopoeia. 7.0.– P. 2297 – 2299.
25. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
26. Аналітична хімія / В.В. Болотов, О.М. Свечнікова, С.В. Колісник та ін. — Х., 2004; ДФУ. — Х., 2001.
27. Дей, Р., Андервуд, А. (1989). *Кількісна аналітична хімія*. (п'яте видання). PEARSON Prentice Hall.
28. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. в 3 т. Т.1. 1128 с.
29. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.
30. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.

# ДОДАТКИ

## Додаток 1. Витяг з Європейської фармакопеї

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

Terbinafine hydrochloride

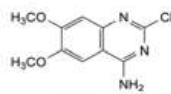
### STORAGE

Protected from light.

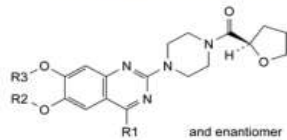
### IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, E, J, K, L, M, N, O.

Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use* (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): D, F, G, H, I.



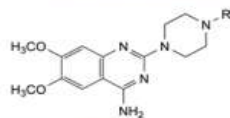
A. 2-chloro-6,7-dimethoxyquinazolin-4-amine,



B. R1 = OH, R2 = R3 = CH<sub>3</sub>: 1-(4-hydroxy-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]carbonylpiperazine,

G. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = H, R3 = CH<sub>3</sub>: 1-(4-amino-6-hydroxy-7-methoxyquinazolin-2-yl)-4-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]carbonylpiperazine,

H. R1 = NH<sub>2</sub>, R2 = CH<sub>3</sub>, R3 = H: 1-(4-amino-7-hydroxy-6-methoxyquinazolin-2-yl)-4-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]carbonylpiperazine,

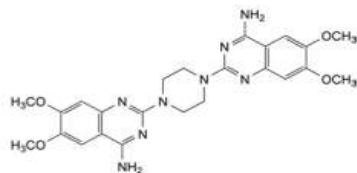


C. R = H: 6,7-dimethoxy-2-(piperazin-1-yl)quinazolin-4-amine,

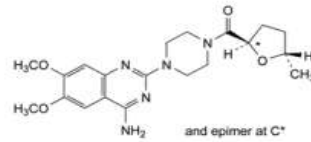
D. R = CHO: 1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-formylpiperazine,

F. R = CO-[CH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>-OH: 1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-(5-hydroxypentanoyl)piperazine,

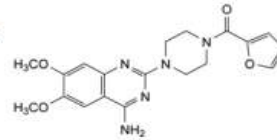
J. R = CO-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>: 1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-[(2RS)-2-hydroxypentanoyl]piperazine,



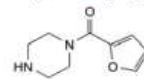
E. 2,2'-(piperazine-1,4-diyl)bis(6,7-dimethoxyquinazolin-4-amine),



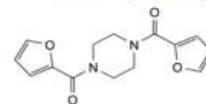
I. 1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-[(2RS,5S)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl]carbonylpiperazine,



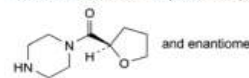
K. 1-(4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-(furan-2-ylcarbonyl)piperazine (prazosin),



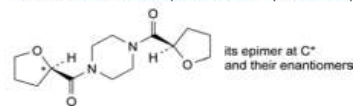
L. 1-(furan-2-ylcarbonyl)piperazine,



M. 1,4-bis(furan-2-ylcarbonyl)piperazine,



N. 1-[(2RS)-tetrahydrofuran-2-yl]carbonylpiperazine,

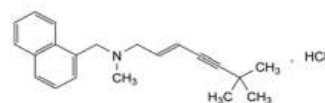


O. 1,4-bis[(tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]piperazine.

01/2010:1734

### TERBINAFINE HYDROCHLORIDE

#### Terbinafini hydrochloridum



C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN  
[78628-80-5]

M<sub>r</sub> 327.9

#### DEFINITION

(2*E*)-*N*,6,6-Trimethyl-*N*-(naphthalen-1-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amine hydrochloride.

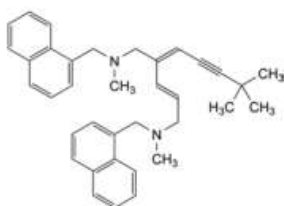
Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

#### CHARACTERS

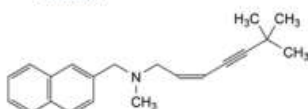
Appearance: white or almost white powder.

Solubility: very slightly or slightly soluble in water, freely soluble in anhydrous ethanol and in methanol, slightly soluble in acetone.





E. (2*E*,4*E*)-4-(4,4-dimethylpent-2-yn-1-ylidene)-*N,N'*-dimethyl-*N,N'*-bis(naphthalen-1-ylmethyl)pent-2-ene-1,5-diamine,

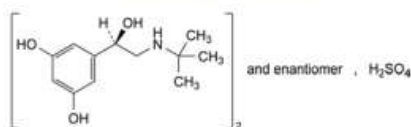


F. (2*Z*)-*N*,6,6-trimethyl-*N*-(naphthalen-2-ylmethyl)hept-2-en-4-yn-1-amine (*cis*-isoterbinafine).

01/2008:0690  
corrected 6.0

## TERBUTALINE SULFATE

### Terbutalini sulfas



$C_{24}H_{40}N_2O_5S$   
[23031-32-5]

$M_r$  548.7

#### DEFINITION

Bis[(1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol] sulfate.

*Content*: 98.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

#### CHARACTERS

*Appearance*: white or almost white, crystalline powder.

*Solubility*: freely soluble in water, slightly soluble in ethanol (96 per cent).

It shows polymorphism (5.9).

#### IDENTIFICATION

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

*Comparison*: terbutaline sulfate CRS.

If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in *aldehyde-free methanol R*, evaporate to dryness and record new spectra using the residues.

B. 5 mL of solution S (see Tests) gives reaction (a) of sulfates (2.3.1).

#### TESTS

**Solution S.** Dissolve 1.0 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 50 mL with the same solvent.

**Appearance of solution.** Solution S is clear (2.2.1) and its absorbance (2.2.25) at 400 nm in a 2 cm cell is not greater than 0.11.

**Acidity.** To 10 mL of solution S add 0.05 mL of *methyl red solution R*. Not more than 1.2 mL of 0.01 M *sodium hydroxide* is required to change the colour of the indicator to yellow.

**Optical rotation** (2.2.7):  $-0.10^\circ$  to  $+0.10^\circ$ , determined on solution S.

**Related substances.** Liquid chromatography (2.2.29).

**Test solution.** Dissolve 75.0 mg of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 50.0 mL with the mobile phase.

**Reference solution (a).** Dissolve 7.5 mg of *terbutaline impurity C CRS* and 22.5 mg of *terbutaline sulfate CRS* in the mobile phase and dilute to 50.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of this solution to 100.0 mL with the mobile phase.

**Reference solution (b).** Dilute 1.0 mL of the test solution to 50.0 mL with the mobile phase. Dilute 2.0 mL of this solution to 20.0 mL with the mobile phase.

**Column:**

– *size*:  $l = 0.15$  m,  $\varnothing = 4.6$  mm;

– *stationary phase*: base-deactivated octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5  $\mu$ m).

**Mobile phase:** dissolve 4.23 g of *sodium hexanesulfonate R* in 770 mL of 0.050 M *ammonium formate solution* prepared as follows: dissolve 3.15 g of *ammonium formate R* in about 980 mL of *water R*; adjust to pH 3.0 by adding about 8 mL of *anhydrous formic acid R* and dilute to 1000 mL with *water R*; then add 230 mL of *methanol R*.

**Flow rate:** 1.0 mL/min.

**Detection:** spectrophotometer at 276 nm.

**Injection:** 20  $\mu$ L.

**Run time:** 6 times the retention time of terbutaline.

**Retention time:** impurity C = about 9 min; terbutaline = about 11 min.

**System suitability:** reference solution (a):

– *resolution*: minimum 2.0 between the peaks due to impurity C and terbutaline; if necessary adjust the composition of the mobile phase, decrease the content of methanol to increase the retention time.

**Limits:**

– *impurity C*: not more than twice the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);

– *impurities A, B, D*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent);

– *sum of impurities other than C*: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.4 per cent);

– *disregard limit*: 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.02 per cent).

**Loss on drying** (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C for 3 h.

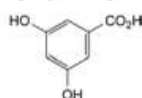
#### ASSAY

Dissolve 0.400 g in 70 mL of *anhydrous acetic acid R* with heating. Titrate with 0.1 M *perchloric acid*, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 mL of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 54.87 mg of  $C_{24}H_{40}N_2O_5S$ .

#### IMPURITIES

*Specified impurities*: A, B, C, D.



A. 3,5-dihydroxybenzoic acid ( $\alpha$ -resorcylic acid),

Додаток 2  
Мірний посуд класу А.



### Додаток 3.

Ваги лабораторні MettlerToledo XS204, допустиме навантаження становить 220 г, дискретність – 0,1 мг.



Додаток 4.  
Спектрофотометр Jenway 6305 (Велика Британія).



Діапазон довжин хвиль	від 198 до 1000 нм
Дозвіл довжини хвилі	1 нм
Точність довжини хвилі	$\pm 2$ нм
Спектральна смуга пропускання	8 нм, 6 нм в діапазоні УФ
Коефіцієнт пропускання	від 0 до 199,9%
Поглинання	-0,300 до 1,999А
Точність	$\pm 1\%$ Т, $\pm 0,01$ Abs при 1000 поглинання
Роздільна здатність	0,1% Т, 0,001А
Стабільність	1% / год після 20-хвилинного нагрівання
Діапазон концентрацій	-300 до 1999
Дозвіл концентрації	1 / 0,1
Одиниці вимірювання	мг/м3, мг/л, г/л, моль/л, ед.
Потужність	<50 Вт
Розмір (Ш x Д x В)	365 x 272 x 160 мм
Вага	6 кг

## АНОТАЦІЯ (Summary).

Introduction. In recent years, the world has registered a significant increase in various infectious diseases caused by fungi.

Terbinafine is a synthetic antifungal drug, which chemically belongs to N-methylnaphthalene derivatives. According to the DFU, the terbinafine substance is quantitatively determined by non-aqueous acid-base titration potentiometrically. In the literature, there are data on the quantitative determination of terbinafine by high-performance liquid chromatography (HPLC), which is, of course, the most sensitive and modern method of analysis.

But, unfortunately, HPLC is a high-cost method, so the search for alternative instrumental methods for the quantitative determination of terbinafine in solid dosage forms is relevant today.

The aim of the study. To develop and test a new technique for quantitative spectrophotometric determination of terbinafine in tablets with bromocresol green. The objects of the study were solid dosage forms, the concentration of the active substance (250 mg) is indicated in the instructions for medical use.

Research methods. Spectrophotometry.

The results. The result of the experimental studies was the development and approval of the quantitative determination of terbinafine with bromocresol green. A standard solution with a concentration of 0.5 mg/ml was prepared by a well-known method of preparation of solutions, for this purpose a pharmacopoeial standard sample of DFU terbinafine hydrochloride was used. To check the linearity of the method, the standard solution was diluted to the required concentrations. The analyzed solution with a concentration of 0.5 mg/ml was prepared directly

from the tablet form. To do this, the tablet was ground in a mortar, dissolved in 50 ml of acetone, and filtered. For further studies, the solution was diluted 10 times. Methodology of spectrophotometric determination. Dye was added to a certain aliquot and mixed. The optical density was determined against the background of the compensating solution at a wavelength of 410 nm. The comparison solution was a pharmacopoeial sample of DFU. The content of terbinafine was determined according to standard formulas used in spectrophotometric determinations. The obtained results correlate with the content of the active substance, which is specified in the instructions for medical use, the error in the determinations does not exceed 2%.

Conclusions. The method of spectrophotometric determination of terbinafine in tablets with bromocresol green was developed and tested. Partial validation of the methodology was carried out.