

ПРИЛОЖЕНИЕ К СТАТЬЕ

«Значение оригинальных признаков действующих веществ инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата для внутримышечных инъекций с позиций доказательной медицины», © 2021. С.М. Напалкова, С.В. Оковитый, Д.Ю. Ивкин, А.О. Пятибрат

Приложение 1

## Извлечение из отчета о научно-исследовательской работе 18-12-ОТ-210817/02

ФБУ «ГИЛС и НП»	ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ		
	РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКОЙ ВЯЗКОСТИ	18-12-ОТ-210817/02	
	Дата составления 21.08.2017	Версия	1
		Лист 1	Листов 19

АВТОРЫ: Савельева К.Р., Персанова Л.В., Поляков С.В., Глембоцкий С.В., Маринченко Н.Т.

**СОДЕРЖАНИЕ:**

1. ЦЕЛЬ	4
2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	4
3.1. ОБОРУДОВАНИЕ	4
3.2. РЕАКТИВЫ	5
3.3. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ	5
3.4. ИССЛЕДУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ	5
4. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ	5
5. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ	6
6. РЕЗУЛЬТАТЫ	18
ПРИЛОЖЕНИЕ	19

**1. ЦЕЛЬ**

Настоящий отчет отображает разработку методики определения характеристической вязкости в инъекционном препарате на основе хондроитина сульфата раствора для внутримышечного введения. Разработка методики была проведена на основании ОФС. 1.2.1.0015.15. Определение характеристической вязкости было проведено с использованием капиллярного вискозиметра.

**2. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Вязкость – свойство текучих тел оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой.

Удельная вязкость – вязкость, которая показывает относительное приращение вязкости чистого растворителя при прибавлении к нему полимера.

Приведенная вязкость – удельная вязкость, отнесенная к единице концентрации раствора.

Характеристическая вязкость – величина приведенной вязкости бесконечно разбавленного раствора.

**3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

**3.1. Оборудование**

- Весы аналитические неавтоматического действия «Secura 225D-10RU» (класс точности Специальный – I по ГОСТ OIML R 76-1-2009), Sartorius Германия.

- Титратор автоматический Т 50 в комплекте с фототродом DP5 Mettler Toledo, Швейцария.

- Капиллярный вискозиметр (внутренний диаметр капилляра 0,54 мм).

- Секундомер Агат СОСпр-2б-2-000.

- Колбы мерные класса А, вместимостью 50 мл, 100 мл, 500 мл.

- Пипетки мерные класса А, вместимостью 2 мл, 5 мл, 10 мл.

**3.2. Реактивы**

- Натрия хлорид Рапгеас кат. № 131659.1210.

- Цетилпиридиний хлорид, с содержанием активного вещества не менее 99,0% Sigmaкат. №С9002.

**3.3. Стандартные образцы**

Хондроитина сульфата натрия Стандарт Европейской Фармакопеи код Y0000280, серия 2.0, идентификационный номер 003U61.

**3.4. Исследуемые образцы**

1. «Мукосат» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл ООО «Диамед-Фарма».

2. «Хондрогард» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл серия 170317, годен до 03.2020, ЗАО ФармФирма «Сотекс».

3. «Драстоп» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл, 2 мл серия 1701941, годен до 03.2020, «Уорлд Медицин Лимитед», Великобритания, Производитель К.О. «Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния.

**4. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ**

Растворы для количественного определения хондроитина сульфата

Стандартный раствор хондроитина сульфата натрия

0,025 г (точная навеска) стандартного образца хондроитина сульфата натрия (предварительно высушенного при температуре 105 °С в течение 4 часов) помещают в мерную колбу объемом 25 мл, растворяют в воде, раствор доводят до метки тем же растворителем, фильтруют через мембранный фильтр тира Millex-NA с размером пор 0,45 мкм или аналогичный. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, раствор доводят до метки водой.

**Испытуемый раствор**

1 мл препарата помещают в мерную колбу объемом 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора до метки тем же растворителем. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр тира Millex-NA с размером пор 0,45 мкм или аналогичный. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу объемом 50 мл и доводят объем раствора до метки водой.

**Раствор титранта**

0,5 г цетилпиридиния хлорида моногидрата помещают в мерную колбу объемом 500 мл, растворяют в воде, доводят до метки тем же растворителем.

**Растворы для определения характеристической вязкости**

**0,2 М раствор натрия хлорида**

11,7 г натрия хлорида помещают в мерную колбу объемом 1 л, растворяют в 950 мл воды, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. Перед использованием раствор фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм. Срок годности – 2 недели при хранении в холодильнике.

**Испытуемый раствор 1**

20 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл раствора натрия хлорида, доводят объем до метки тем же растворителем. Раствор перемешивают при комнатной температуре и фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диамет-

ром пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

**Испытуемый раствор 2**

К 15 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

**Испытуемый раствор 3**

К 12,5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 7,5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

**Испытуемый раствор 4**

К 10 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 10 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

**Испытуемый раствора 5**

К 5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 15 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

**5. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ**

**Количественное определение хондроитина сульфата**

Определение количественного содержания хондроитина сульфата натрия в исследуемых препаратах было проведено для точного построения графика зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата.

Определение количественного содержания хондроитина сульфата в испытуемых инъекционных препаратах было проведено методом турбидиметрического титрования раствором цетилпиридиния хлорида. Добавление цетилпиридиния хлорида к раствору хондроитина сульфата приводит к образованию нерастворимой ионной пары с сульфатной группировкой. Получившийся продукт образует преципитаты в растворе, что ведет к возрастанию мутности, которая может быть измерена с помощью фототрода, погруженного в раствор образца.

**Методика испытания**

По 50 мл стандартного и испытуемого растворов были оттитрованы раствором титранта цетилпиридиния хлорида. Для определения конечной точки титрования использовали автотитратор, снабженный фототродом с длиной волны в видимой области 520 нм.

Результаты турбидиметрического титрования представлены в таблице 1. Стандартные и испытуемые растворы были приготовлены в шести повторениях.

Табл. 1.

Результаты турбидиметрического титрования.

№ п/п	Объем титранта, пошедший на титрование СО, мл	Объем титранта, пошедший на титрование препарата «Мукосат», мл	Объем титранта, пошедший на титрование препарата «Хондрогард», мл	Объем титранта, пошедший на титрование препарата «Драстоп», мл
1	3,922	3,993	4,005	3,863
2	3,937	4,016	3,990	3,611
3	3,907	3,992	4,105	3,882
4	4,015	3,975	3,961	3,696
5	3,982	4,105	4,086	3,735
6	4,064	4,061	3,866	3,792
Среднее	3,971	4,024	4,002	3,763
Количественное содержание хондроитина сульфата в препарате, мг/мл		99,5	99,0	93,1

**Методика определения характеристической вязкости**

Водные растворы ионизированных макромолекул хондроитина сульфата имеют аномальную зависимость приведенной вязкости от концентрации раствора: их приведенная вязкость растет с уменьшением концентрации полиэлектролита, что делает невозможным определение характеристической вязкости раствора полиэлектролита. Возрастание приведенной вязкости водного раствора полиэлектролита при разбавлении вызвано так называемым полиэлектролитным набуханием, т.е. увеличением объема и линейных размеров макромолекулярных клубков из-за усиления электростатического отталкивания одновременно заряженных звеньев цепи.

Полиэлектролитное набухание устраняется либо в присутствии избытка нейтрального низкомолекулярного электролита, либо при поддержании постоянной ионной силы в растворе в ходе разбавления. Тогда концентрация компенсирующих противоионов в молекулярных клубках не изменяется при разбавлении и полиэлектролит ведет себя в растворе как незаряженный полимер.

Для получения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации водный раствор полиэлектролита разбавляли растворами соли разных концентраций. Ионная сила раствора в ходе разбавления остается постоянной, а подобранная концентрация низкомолекулярного электролита в точности равняется ионной силе исходного раствора полиэлектролита.

На основании данных определения характеристической вязкости субстанции хондроитина сульфата натрия в качестве низкомолекулярного электролита был использован 0,2 М раствор натрия хлорида.

В колено трубки вискозиметра наливали объем жидкости, равный 20 мл и вискозиметр помещали в вертикальном положении в водяной термостат с температурой 25±0,1 °С, удерживая его в этом положении не менее

30 мин для установления температурного равновесия. Производили повышение уровня жидкости в вискозиметре через отверстие до тех пор, пока жидкость не поднялась выше отметки. Время t, которое требуется, чтобы мениск прошел расстояние между верхней и нижней отметками, измеряли секундомером с точностью до 0,2 с.

Время истечения испытуемой жидкости определяли, как среднее не менее чем трех измерений.

В таблице 2 приведены значения по времени истечения раствора натрия хлорида и отклонения от среднего значения.

Полученные данные являются достоверными, поскольку результат отдельного эксперимента отличается от среднего результата не более чем на 0,35%.

Для доказательства возможности применения 0,2 М раствора натрия хлорида в качестве растворителя для устранения полиэлектролитного набухания были приготовлены серии растворов препарата «Мукосат». В таблице 3 приведены значения времени истечения растворов препарата и их концентрации

Концентрацию испытуемого раствора в мг/мл рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{V \cdot X \cdot a}{100}$$

Значение приведенной вязкости (м<sup>3</sup>/кг) рассчитывали по формуле:

$$\eta_{\text{прив}} = \frac{(\tau - \tau_0) \cdot 100}{\tau_0 \cdot V \cdot X \cdot a}$$

где

τ – время истечения испытуемого раствора, в секундах;

τ<sub>0</sub> – время истечения раствора натрия хлорида, в секундах;

Табл. 2. Время истечения 0,2 М раствора натрия хлорида и отклонение от среднего значения

№ п/п	Время истечения раствора натрия хлорида, с	Отклонение от среднего значения, %
1	76,6	0,349
2	76,1	0,306
3	76,3	0,044
4	76,4	0,087
5	76,4	0,087
6	76,2	0,175
Среднее	76,33	

График зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата

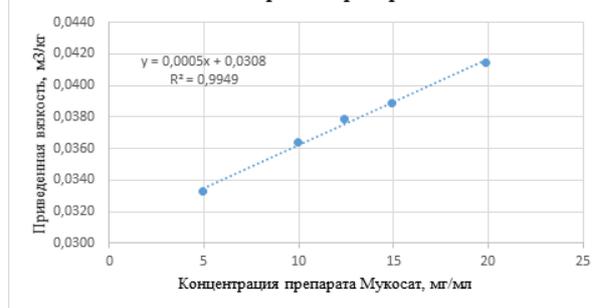


Рис. 1. График зависимости приведенной вязкости (м<sup>3</sup>/кг) от концентрации препарата «Мукосат» (мг/мл).

Табл. 3. Значения времени истечения растворов препарата «Мукосат» и отклонение результата от среднего значения.

Препарата «Мукосат» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл									
Концентрация 19,9 мг/мл		Концентрация 14,925 мг/мл		Концентрация 12,44 мг/мл		Концентрация 9,95 мг/мл		Концентрация 4,975 мг/мл	
т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%
139,3	0,024	120,7	0,028	112,2	0,059	104	0,032	88,9	0,075
139,3	0,024	120,7	0,028	112,4	0,119	103,8	0,160	89,0	0,037
139,4	0,048	120,6	0,055	112,2	0,059	104,1	0,128	89,0	0,037

V – объем препарата, в миллилитрах;  
 a – коэффициент, учитывающий разведение, равный 0,75 – для испытуемого раствора 2; равный 0,625 – для испытуемого раствора 3; равный 0,5 – для испытуемого раствора 4; равный 0,25 – для испытуемого раствора 5;

X – содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате, в миллиграммах/миллилитр.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Муколат» представлены в таблице 4.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Муколат» равна 0,0308 м<sup>3</sup>/кг.

При расчете концентрация испытуемого препарата в процентах:

$$C = \frac{V \cdot X \cdot a \cdot 100}{100 \cdot 1000} = \frac{V \cdot X \cdot a}{1000},$$

значение приведенной вязкости рассчитывали по формуле:

$$\eta_{\text{прив}} = \frac{(\tau - \tau_0) \cdot 1000}{\tau_0 \cdot V \cdot X \cdot a},$$

где

τ – время истечения испытуемого раствора, в секундах;

τ<sub>0</sub> – время истечения раствора натрия хлорида, в секундах;

V – объем препарата, в миллилитрах;

a – коэффициент, учитывающий разведение, равный 0,75 – для испытуемого раствора 2; равный 0,625 – для испытуемого раствора 3; равный 0,5 – для испытуемого раствора 4; равный 0,25 – для испытуемого раствора 5;

X – содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате, в миллиграммах/миллилитр.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Муколат» представлены в таблице 5.

На основании выше приведенных результатов был получен график зависимости приведенной вяз-

кости от концентрации препарата «Муколат», который представлен на рисунке 2.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Муколат» равна 0,3079.

В результате анализа полученных графиков функции приведенной вязкости от концентрации препарата можно сделать вывод, что зависимость носит прямолинейный характер. Прямолинейная зависимость подтверждает оправданность использования

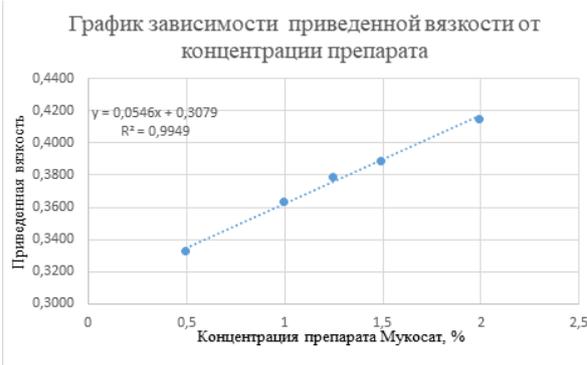


Рис. 2. График зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата «Муколат» (%).

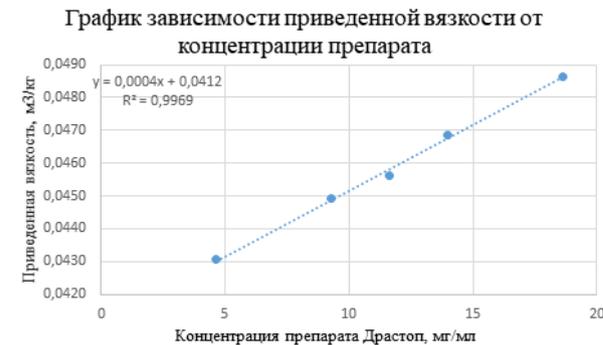


Рис. 3. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (мг/мл) для препарата Драстоп.

Значения времени истечения растворов препарата «Муколат» и отклонение результата от среднего значения.

Табл. 4.

Препарата «Муколат» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация мг/мл	19,9	14,925	12,44	9,95	4,975
Среднее время истечение	139,33	120,67	112,27	103,97	88,97
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,0415	0,0389	0,0378	0,0364	0,0333

Табл. 5.

Результаты расчета приведенной вязкости препарата «Муколат»					
Препарата «Муколат» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Концентрация, %	1,99	1,4925	1,244	0,995	0,4975
Среднее время истечение	139,33	120,67	112,27	103,97	88,97
Вязкость приведенная	0,415	0,389	0,379	0,364	0,333
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,0415	0,0389	0,0378	0,0364	0,0333

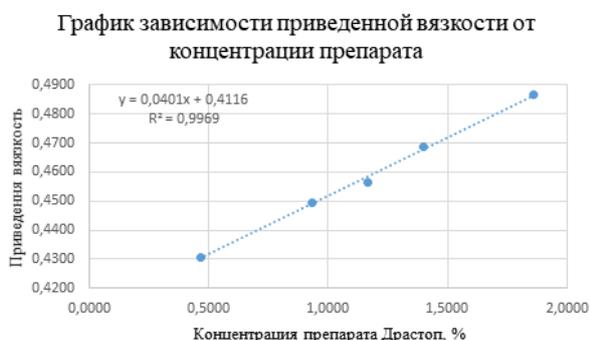


Рис. 4. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (%) для препарата Драстоп.

0,2 М раствора натрия хлорида в качестве низкомолекулярного электролита для устранения полиэлектролитного набухания.

На основании полученных выводов были проанализированы 2 серии препарата на основе хондроитина сульфата натрия. Результаты представлены ниже.

При расчете концентрации препарата в мг/мг согласно формулам, описанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 7.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной

зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Драстоп» равна 0,0412 м<sup>3</sup>/кг.

При расчете концентрации препарата в процентах согласно формулам, описанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 8.

На основании выше приведенных результатов был получен график зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата «Драстоп», который представлен на рисунке 4.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Драстоп» равна 0,4116.

При расчете концентрации препарата в мг/мг согласно формулам, описанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 10.

На основании выше приведенных результатов был получен график зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата «Хондрогард», который представлен на рисунке 5.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Хондрогард» равна 0,0331 м<sup>3</sup>/кг.

Значения времени истечения растворов препарата «Драстоп» и отклонение результата от среднего значения.

Табл. 6.

Препарата «Драстоп» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл									
Концентрация 18,62 мг/мл		Концентрация 13,965 мг/мл		Концентрация 11,638 мг/мл		Концентрация 9,310 мг/мл		Концентрация 4,655 мг/мл	
т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%
145,4	0,046	126,3	0,000	117	0,114	108,4	0,123	91,5	0,146
145,6	0,092	126,2	0,079	116,8	0,057	108,2	0,062	91,8	0,182
145,4	0,046	126,4	0,079	116,8	0,057	108,2	0,062	91,6	0,036

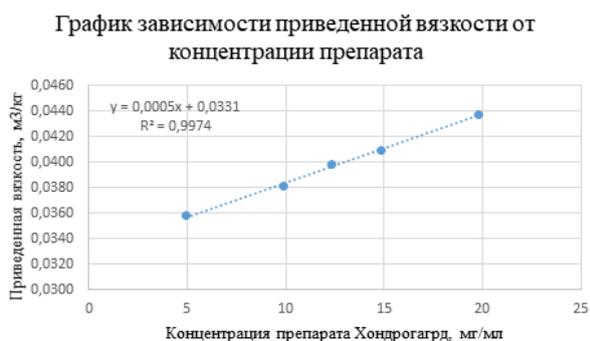


Рис. 5. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (мг/мл) для препарата «Хондрогард».

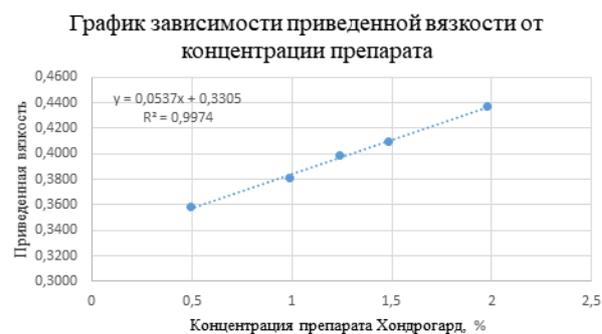


Рис. 6. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (%) для препарата Хондрогард.

Табл. 7.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Драстоп».

Препарата «Драстоп» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация мг/мл	18,62	13,965	11,638	9,310	4,655
Среднее время истечение	145,47	126,30	116,87	108,27	91,63
Вязкость приведенная, м³/кг	0,0486	0,0469	0,0456	0,0449	0,0431

При расчете концентрации препарата в процентах согласно формулам, описанным выше, были получены результаты, представленные в таблице 11.

Характеристической вязкостью является величина свободного коэффициента уравнения прямолинейной зависимости приведенной вязкости от концентрации препарата. Характеристическая вязкость исследуемого препарата «Хондрогард» равна 0,3305.

## 6. РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования была доказана возможность определения характеристической вязкости для инъекционных препаратов на основе хондроитина сульфата для внутримышечного введения.

Было доказано возможность применения 0,2 М раствора натрия хлорида в качестве растворителя для устранения полиэлектролитного набухания, которое исключает

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Драстоп».

Табл. 8.

Препарата «Драстоп» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация, %	1,862	1,3965	1,1638	0,9310	0,4655
Среднее время истечение	145,47	126,30	116,87	108,27	91,63
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,4864	0,4687	0,4563	0,4493	0,4306

Значения времени истечения растворов препарата «Хондрогард» и отклонение результата от среднего значения.

Препарата «Хондрогард» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл									
Концентрация 19,8 мг/мл		Концентрация 14,85 мг/мл		Концентрация 12,375 мг/мл		Концентрация 9,9 мг/мл		Концентрация 4,95 мг/мл	
т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%	т, с	откл.,%
142,60	0,094	122,8	0,054	114,0	0,029	105,3	0,127	89,9	0,037
142,40	0,047	122,7	0,027	113,8	0,146	105,2	0,032	89,9	0,037
142,40	0,047	122,7	0,027	114,1	0,117	105,0	0,158	89,8	0,074

Табл. 9.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Хондрогард».

Препарата «Хондрогард» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация мг/мл	19,8	14,85	12,375	9,9	4,95
Среднее время истечение	142,47	122,73	113,97	105,17	89,87
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,0438	0,0409	0,0398	0,0382	0,0357

Табл. 10.

Результаты расчета приведенной вязкости для препарата «Хондрогард».

Препарата «Хондрогард» раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл					
Испытуемый раствор	1	2	3	4	5
Концентрация, %	1,98	1,485	1,238	0,99	0,495
Среднее время истечение	142,47	122,73	113,97	105,17	89,87
Вязкость приведенная, мЗ/кг	0,438	0,409	0,398	0,382	0,358

Табл. 11.

Характеристическая вязкость исследуемых препаратов.

Характеристическая вязкость	Исследуемые препараты		
	«Мукосат»	«Драстоп»	«Хондрогард»
	0,0308 мЗ/кг	0,0412 мЗ/кг	0,0331 мЗ/кг
	0,3079	0,4116	0,3305

возможность определения характеристической вязкости водных растворов препарата.

Была получена прямолинейная зависимость приведенной вязкости от концентрации препарата в концентрационных диапазонах от 0,5 до 2% с использованием в качестве растворителя раствор натрия хлорида.

Значения характеристической вязкости для исследуемых препаратов приведены в таблице 12.

Согласно данным исследований, описанных в Заявке № 2015144704/15(068849) (22), дата подачи заявки 19.10.2015, Средство для лечения артрологических заболеваний, оптимальный по количеству побочных эффектов диапазон вязкости субстанции инъекционной формы составляет 0,02–0,04 м<sup>3</sup>/кг. Данный интервал по вязкости включен в методику определения характеристической вязкости препарата.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### МЕТОДИКА (Вариант 1)

#### Характеристическая вязкость

**Норма:** от 0,02 м<sup>3</sup>/кг до 0,04 м<sup>3</sup>/кг.

Определение проводят согласно ОФС 1.2.1.0015.15 Вязкость, ГФ XIII.

#### Реактивы

Натрия хлорид Рапгеас 131659.1210

Вода очищенная ФС.2.2.0020.15

#### Приготовление растворов

0,2 М раствор натрия хлорида

11,7 г натрия хлорида помещают в мерную колбу объемом 1 л, растворяют в 950 мл воды, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. Перед использованием раствор фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм. Срок годности – w2 недели при хранении в холодильнике.

#### Испытуемый раствор 1

20 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл раствора натрия хлорида, доводят объем до метки тем же растворителем. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-NA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

#### Испытуемый раствор 2

К 15 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

#### Испытуемый раствор 3

К 12,5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 7,5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

#### Испытуемый раствор 4

К 10 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 10 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

#### Испытуемый раствора 5

К 5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 15 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Все испытуемые растворы должны быть свежеприготовленными.

#### Методика измерения

Измеряют время истечения 0,2 М раствора натрия хлорида и испытуемых растворов при 25±0,1 °С в капиллярном вискозиметре ВПЖ-1 (вну-

тренний диаметр капилляра 0,54 мм). Рассчитывают значение приведенной вязкости по формуле

$$\eta_{\text{прив}} = \frac{(\tau - \tau_0) \cdot 100}{\tau_0 \cdot V \cdot X \cdot a}$$

$\tau$  – время истечения испытуемого раствора, в секундах;

$\tau_0$  – время истечения раствора натрия хлорида, в секундах;

$V$  – объем препарата, в миллилитрах;

$a$  – коэффициент, учитывающий разведение, равный 0,75 – для испытуемого раствора 2; равный 0,625 – для испытуемого раствора 3; равный 0,5 – для испытуемого раствора 4; равный 0,25 – для испытуемого раствора 5;

$X$  – содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате, в миллиграммах/миллилитр.

(Содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате определяется в рамках количественного определения активного вещества в лекарственном препарате согласно фармакопейной статье).

Строят график зависимости приведенной вязкости от концентрации в единицах мг/мл. Точка пересечения полученной прямой с осью ординат (при нулевой концентрации) дает величину характеристической вязкости.

#### Проверка пригодности аналитической системы

Результаты теста считают достоверными, а аналитическая система пригодной, если выполняются следующие условия:

- результат отдельного эксперимента отличается от среднего результата не более чем на 0,35%.

### МЕТОДИКА (Вариант 2)

#### Характеристическая вязкость

**Норма:** от 0,2 до 0,4.

Определение проводят согласно ОФС 1.2.1.0015.15 Вязкость, ГФ XIII.

#### Реактивы

Натрия хлорид Рапгеас 131659.1210

Вода очищенная ФС.2.2.0020.15

#### Приготовление растворов

0,2 М раствор натрия хлорида

11,7 г натрия хлорида помещают в мерную колбу объемом 1 л, растворяют в 950 мл воды, доводят объем раство-

ра водой до метки, перемешивают. Перед использованием раствор фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-HA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм. Срок годности – 2 недели при хранении в холодильнике.

*Испытуемый раствор 1*

20 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл раствора натрия хлорида, доводят объем до метки тем же растворителем. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтруют через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы типа Millex-HA или аналогичного качества с диаметром пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

*Испытуемый раствор 2*

К 15 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

*Испытуемый раствор 3*

К 12,5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 7,5 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

*Испытуемый раствор 4*

К 10 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 10 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

*Испытуемый раствора 5*

К 5 мл испытуемого раствора 1 прибавляют 15 мл раствора натрия хлорида, тщательно перемешивают.

Все испытуемые растворы должны быть свежеприготовленными.

**Методика измерения**

Измеряют время истечения 0,2 М раствора натрия хлорида и испытуемых растворов при  $25 \pm 0,1$  °С в капиллярном вискозиметре ВПЖ-1 (внутренний диаметр ка-

пилляра 0,54 мм). Рассчитывают значение приведенной вязкости по формуле:

$$\eta_{\text{прив}} = \frac{(\tau - \tau_0) \cdot 1000}{\tau_0 \cdot V \cdot X \cdot a},$$

где

$\tau$  – время истечения испытуемого раствора, в секундах;  
 $\tau_0$  – время истечения раствора натрия хлорида, в секундах;

$V$  – объем препарата, в миллилитрах;

$a$  – коэффициент, учитывающий разведение, равный 0,75 – для испытуемого раствора 2; равный 0,625 – для испытуемого раствора 3; равный 0,5 – для испытуемого раствора 4; равный 0,25 – для испытуемого раствора 5;

$X$  – содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате, в миллиграммах/миллилитр.

(Содержание хондроитина сульфата в лекарственном препарате определяется в рамках количественного определения активного вещества в лекарственном препарате согласно фармакопейной статье).

Строят график зависимости приведенной вязкости от концентрации в процентах. Точка пересечения полученной прямой с осью ординат (при нулевой концентрации) дает величину характеристической вязкости.

**Проверка пригодности аналитической системы**

Результаты теста считают достоверными, а аналитическая система пригодной, если выполняются следующие условия:

- результат отдельного эксперимента отличается от среднего результата не более чем на 0,35%.