

УДК 615.276:615.453.21:615.072:543.061:543.062

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.4.13>

## ДОСЛІДЖЕННЯ СУМІСНОСТІ КОМПОНЕНТІВ ТА СТАБІЛЬНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

**Коптелов Андрій Сергійович**,  
аспірант кафедри фармацевтичної хімії  
Національного фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0001-7512-7426

**Бевз Наталія Юріївна**,  
кандидат фармацевтичних наук, доцент,  
доцент ЗВО кафедри фармацевтичної хімії  
Національного фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0002-7259-8908

**Штримайтіс Оксана Вікторівна**,  
кандидат фармацевтичних наук, доцент,  
професор кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0002-1305-2251

*У статті представлено результати етапів фармацевтичної розробки, а саме експериментального дослідження сумісності компонентів і стабільності комбінованого лікарського засобу хондропротекторної дії, призначеного для симптоматичного та патогенетичного лікування остеоартрозу. Актуальність дослідження обумовлена високою поширеністю остеоартрозу, прогресуючим характером захворювання, зниженням якості життя пацієнтів та потребою у створенні ефективних багатокомпонентних лікарських засобів з доведеною стабільністю та фармацевтичною сумісністю інгредієнтів.*

*Об'єктом дослідження є комбінований лікарський засіб у формі порошку для перорального застосування в саше, до складу якого входять глюкозаміну сульфат натрію та хондроїтину натрію сульфат як основні активні фармацевтичні інгредієнти хондропротекторної дії, а також метилсульфонілметан, аскорбінова кислота, натрію гіалуронат і допоміжні речовини – сорбітол та лимонна кислота. Обґрунтування вибору складу базується на необхідності комплексного впливу на метаболізм хрящової тканини, зменшення запального процесу, поліпшення в'язкоеластичних властивостей синовіальної рідини та підвищення біодоступності активних компонентів.*

*Метою роботи було вивчення фізичної, фізико-хімічної та хімічної сумісності активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин, а також встановлення стабільності лікарського засобу в процесі довготривалого зберігання. Для досягнення поставленої мети застосовано комплекс фармакопейних методів аналізу відповідно до вимог Державної фармакопеї України та міжнародних настанов, зокрема визначення гігроскопічності, потенціометричне вимірювання рН, абсорбційну спектрофотометрію в ультрафіолетовому діапазоні, рідинну хроматографію та титриметричні методи кількісного визначення.*

*Спектрофотометричні дослідження підтвердили відсутність хімічної взаємодії між компонентами лікарського засобу. Дослідження стабільності в умовах довготривалого зберігання ( $25 \pm 2$  °C та  $60 \pm 5$  % відносної вологості) протягом 24 місяців показало збереження кількісного вмісту глюкозаміну сульфату натрію, хондроїтину натрію сульфату, метилсульфонілметану, натрію гіалуронату та аскорбінової кислоти в межах допустимих фармакопейних норм.*

*Розроблений підхід є перспективним для подальшого впровадження у фармацевтичну практику та може бути використаний при обґрунтуванні складу комбінованого лікарського засобу для лікування остеоартрозу.*

**Ключові слова:** *глюкозаміну сульфат натрію; хондроїтину натрію сульфат; аскорбінова кислота; остеоартроз; фармацевтична розробка, сумісність інгредієнтів; стабільність лікарських засобів; абсорбційна спектрофотометрія.*

### **Andrii Koptielov, Nataliia Bevz, Shtrimaitis Oksana. Study of component compatibility and stability of a combined chondroprotective medicine**

*The article presents the results of pharmaceutical development stages, specifically an experimental study of component compatibility and stability of a combined chondroprotective medicinal product intended for the symptomatic and pathogenetic treatment of osteoarthritis. The relevance of the study is determined by the high prevalence of osteoarthritis, the progressive nature of the disease, the decline in patients' quality of life, and the need to develop effective multicomponent medicinal products with proven stability and pharmaceutical compatibility of ingredients.*

*The object of the study is a combined medicinal product in the form of a powder for oral administration in sachets, containing sodium glucosamine sulfate and sodium chondroitin sulfate as the main active pharmaceutical ingredients with chondroprotective activity, as well as methylsulfonylmethane, ascorbic acid, sodium hyaluronate, and excipients—sorbitol and citric acid. The rationale for the selection of the formulation is based on the need for a comprehensive effect on cartilage tissue metabolism, reduction of inflammatory processes, improvement of the viscoelastic properties of synovial fluid, and enhancement of the bioavailability of active components.*

*The aim of the study was to investigate the physical, physicochemical, and chemical compatibility of active pharmaceutical ingredients and excipients, as well as to establish the stability of the medicinal product during long-term storage. To achieve this aim, a set of pharmacopoeial analytical methods was applied in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine and international guidelines, including hygrosopicity determination, potentiometric pH measurement, ultraviolet absorption spectrophotometry, liquid chromatography, and titrimetric methods for quantitative analysis.*

*Spectrophotometric studies confirmed the absence of spectrophotometrically detectable chemical interactions of the medicinal product. Stability studies conducted under long-term storage conditions ( $25 \pm 2$  °C and  $60 \pm 5\%$  relative humidity) for 24 months demonstrated that the quantitative content of sodium glucosamine sulfate, sodium chondroitin sulfate, methylsulfonylmethane, sodium hyaluronate and ascorbic acid remained within acceptable pharmacopoeial limits.*

*The developed approach is promising for further implementation in pharmaceutical practice and may be used to substantiate the formulation of a combined medicine for the treatment of osteoarthritis.*

**Key words:** *glucosamine sulfate sodium; chondroitin sulfate sodium; ascorbic acid; osteoarthritis; pharmaceutical development; ingredient compatibility; medicinal product stability; absorption spectrophotometry.*

**Вступ.** Одним із ключових етапів створення нових лікарських засобів (ЛЗ) є дослідження сумісності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин у багатокомпонентних системах. Фізико-хімічні взаємодії між компонентами можуть виникати як на стадії технологічного процесу, так і під час зберігання препарату, що призводить до зміни сипучості, пресуваності, розчинності, зовнішнього вигляду, появи продуктів деградації та зниження стабільності АФІ. Виявлення потенційної несумісності дає змогу на етапі фармацевтичної розробки модифікувати склад або технологію з метою уникнення небажаних реакцій і забезпечення належної ефективності та безпеки майбутнього лікарського засобу [1, 2].

Значну увагу сьогодні привертає розробка комбінованих препаратів для лікування однієї з найпоширеніших патологій опорно-рухового апарату – остеоартрозу (ОА) [3]. Так як сучасні методи лікування даної патології залишаються недостатньо ефективними, а зростання поширеності ОА та зменшення тривалості життя населення створює додаткове навантаження на систему охорони здоров'я, вимагаючи пошуку нових терапевтичних та технологічних рішень [4, 5].

Запропоновано пероральний лікарський засіб у формі порошку в складі саше з багатокомпонентною комбінацією на основі глюкозаміну сульфату натрію та хондроїтину сульфату натрію – речовин, здатних впливати на метаболізм хрящової тканини, процеси деградації матриксу та зменшення запалення. Для посилення протибольового ефекту запропоновано введення до складу метилсульфонілметану, який має протизапальні та анагетичні властивості [6, 7] аскорбінової

кислоти, що виступає антиоксидантом і кофактором синтезу колагену [8] та натрію гіалуронату для відновлення в'язкоеластичних властивостей синовіальної рідини й захист хондроцитів [9].

Допоміжні компоненти, такі як сорбітол та лимонна кислота, забезпечують корекцію органолептичних і технологічних властивостей, але можуть потенційно взаємодіяти з АФІ, впливаючи на їх стабільність, рН-середовище, гігроскопічність або швидкість деградації. Оскільки всі перелічені речовини мають різну хімічну природу – від глюкозаміногліканів до органічних кислот та поліолів – їх поєднання в одній лікарській формі потребує ретельної оцінки сумісності.

Таким чином, дослідження комплексної сумісності глюкозаміну сульфату натрію, хондроїтину сульфату натрію, метилсульфонілметану, аскорбінової кислоти, натрію гіалуронату, сорбітолу та лимонної кислоти є обов'язковим етапом фармацевтичної розробки лікарського засобу, орієнтованого на лікування остеоартрозу. Проведення таких досліджень дозволить своєчасно визначити можливі ризики взаємодій між компонентами, оптимізувати склад і забезпечити необхідні показники стабільності, ефективності та безпеки ЛЗ.

**Мета та завдання.** Вивчити сумісність компонентів та встановити стабільність ЛЗ, що знаходиться в розробці. Для оцінки сумісності компонентів багатокомпонентного ЛЗ необхідно визначити ключові фізичні та фізико-хімічні характеристики окремих речовин і їхніх сумішей, включаючи сипучість, гігроскопічність, розчинність та можливі зміни зовнішнього вигляду. Вивчити хімічну стабільність лікарського засобу для встановлення умов зберігання та терміну придатності.

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження став новий лікарський засіб, до складу якого входять: глюкозаміну сульфат натрію (Shandong Xiwang Sugar Industry, Китай, серія XWAC003), хондрітину натрію сульфат (Bioiberica, s.a.u. R.M. Barcelona, Іспанія, серія F0932), кислота аскорбінова (SD LUWEI Pharmaceutical, Co. Ltd, Китай, серія 201404197), метилсульфонілметан (Shijiazhuang Jirong Pharmaceutical, Китай, серія 101-1303006), натрію гіалуронат (Nippon Rika, Японія, серія 5992-143), сорбітол (Evonic Industries, Німеччина, серія 2111240201), кислота лимонна моногідрат (Shandong Ensing Industry Co., Ltd Китай, серія 3MT2504023).

Під час виконання наукових досліджень застосовували фізичні та фізико-хімічні методи аналізу відповідно до рекомендацій Державної фармакопеї України (ДФУ) [10]. У дослідженні використовували атестоване обладнання, реактиви фармакопейної якості та мірний посуд класу А.

У ході досліджень була вивчена гігроскопічність вихідних субстанцій згідно з рекомендаціями ДФУ 5.11 «Властивості».

Зміну рН розчину лікарського засобу визначали потенціометричним методом (ДФУ 2.2.3) протягом усього терміну дослідження стабільності [11].

Для основних компонентів були розроблені специфічні методики кількісного визначення, які попередньо апробували на субстанціях, а згодом застосували під час дослідження сумісності компонентів у попарних комбінаціях і в суміші лікарського засобу при закладенні на стабільність протягом 24 місяців.

**Методика кількісного визначення аскорбінової кислоти.** Наважку досліджуваного порошку, еквівалентну 50 мг аскорбінової кислоти, розчиняють у 50 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, Р. Додають 1 мл крохмалю розчину Р і титрують 0.05 М розчином йоду до одержання стійкого фіолетово-синього забарвлення.

1 мл 0.05 М розчину йоду відповідає 8.81 мг  $C_6H_8O_6$ .

Кількісний вміст аскорбінової кислоти має бути від 76 мг до 84 мг ( $\pm 5\%$ ) на період випуску і впродовж терміну зберігання.

**Методика кількісного визначення хондрітин натрію сульфату.** Масу наважки досліджуваного порошку, еквівалентну 0.100 г хондрітину натрію сульфату вміщують в мірну колбу на 100,0 мл, розчиняють у воді і доводять об'єм розчину водою до мітки. 2,0 мл отриманого розчину, доведеного до 20,0 мл водою титрують 0,001 М розчином цетилпіридинію хлориду при темпера-

турі 20–25°C у присутності індикаторного іонселективного електроду (полівінілхлоридна мембрана, що містить ~1% іонного асоціату, отриманого шляхом взаємодії катіону цетилпіридинію з аніоном додецилсульфатом) у парі з хлорид-срібним електродом порівняння при реєстрації потенціалу за допомогою іонометру та АЦП-перетворювача при постійному перемішуванні реакційної суміші магнітною мішалкою. Електродна система, використана для вимірювання е.р.с. містила: Ag/AgCl |  $1 \cdot 10^{-4}$  ЦПХ –  $1 \cdot 10^{-2}$  КСІ (внутрішній розчин) || мембрана || досліджуваний розчин || КСІ (3М), AgCl/Ag. Контроль рН розчинів здійснювали за допомогою скляного рН-електроду. Стандартний 0,001 М розчин цетилпіридинію хлориду вводять порціями по 0,5 мл і реєструють зміну потенціалу (Е, мВ) за допомогою потенціометра Radelkis OP208/1 (Угорщина).

Об'єм титранту у точці еквівалентності знаходили шляхом обробки інтегральної кривої титрування, враховуючи графічні залежності  $\Delta E/\Delta V = f(V)$  та  $\Delta^2 E/\Delta V^2 = f(V)$ .

1 мл 0,001 М розчину цетилпіридинію хлориду відповідає 2,577 мг  $H_2O(C_{14}H_{19}NNa_2O_{14}S)_x$  (хондрітину натрію сульфату).

Кількісний вміст хондрітин натрію сульфату має бути від 475 мг до 525 мг ( $\pm 5\%$ ) на період випуску і впродовж терміну зберігання.

**Методика кількісного визначення глюкозаміну сульфату натрію.**

**Випробовуваний розчин.** Наважку препарату, еквівалентну 0,100 г глюкозаміну сульфату натрію, поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють у 10 мл води для хроматографії Р, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки та перемішують.

**Розчин порівняння.** Наважку 0,100 г глюкозаміну сульфату натрію (СЗ або РСЗ) поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 10 мл води для хроматографії Р, обережно перемішують до розчинення наважки, доводять об'єм до позначки тим самим розчинником та знову перемішують.

**Розчин порівняння (b).** 2,5 мл розчину порівняння поміщають в мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм водою для хроматографії Р до позначки та перемішують.

Перед хроматографуванням розчини фільтрують крізь мембранний фільтр з розміром пор не більше 0.45 мкм.

Хроматографують розчини порівняння, одержуючи від 2 до 4 хроматограм. Для площ піків глюкозаміну сульфату натрію з одержаних хроматограм розраховують відносне стандартне відхилення (RSD).

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з ультрафіолетовим детектором за таких умов:

- хроматографічна колонка Zorbax SB-CN, розміром 150 × 4,6 мм з розміром частинок сорбенту 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються вимоги до придатності хроматографічної системи;

- швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв;
- температура термостата колонки – 23°C;
- об'єм інжекції – 20 мкл;
- довжина хвилі детектування – 195 нм;

- рухома фаза: *ацетонітрил для хроматографії Р – вода Р* у співвідношенні (37 : 63), доведена фосфорною кислотою до рН 2,5;

- режим елюювання – ізократичний.

Кількісний вміст глюкозаміну сульфату натрію має бути від 1425 мг до 1575 мг ( $\pm 5\%$ ) на період випуску і впродовж терміну зберігання.

**Кількісне визначення метилсульфонілметану** проводили за методикою монографії фармакопеї USA [12] методом газової хроматографії методом газової хроматографії з полум'яно-іонізаційним детектуванням із застосуванням внутрішнього стандарту метилового ефіру діетиленгліколю. Дослідження проводили з використанням капілярної колонки 30 м × 0,53 мм, з товщиною плівки 5 мкм, фазою G2. Об'єм інжекції становить 1 мкл досліджуваного розчину 0,4 мг/мл метилсульфометану, приготовленого шляхом розчинення зразку в метанолі з додаванням внутрішнього стандарту. Газ-носії – гелій, температура колонки – 120 °С, температура детектора та інжекції – 250 °С. Швидкість потоку – 5 мл/хв та режимом введення Split 2:1.

Кількісний вміст метилсульфонілметану має бути від 380 мг до 420 мг ( $\pm 5\%$ ) на період випуску і впродовж терміну зберігання.

Для **кількісного визначення натрію гіалуронату** використовували валідовану методику абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці, яка ґрунтується на реакції з карбазолом і описана в літературі [13, 14].

Кількісний вміст натрію гіалуронату має бути від 28,50 мг до 31,50 мг ( $\pm 5\%$ ) на період випуску і впродовж терміну зберігання.

Статистичну обробку даних проводили відповідно до вимог ДФУ 5.3.N.1. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» із використанням програмного забезпечення Microsoft Excel. Для обробки отриманих результатів використовували розрахунок середнього значення трьох визначень, стандартного відхилення середнього результату та відносного стандартного відхилення. Додаткових методів математичної статистики не застосовували, оскільки дослідження мало аналітичний характер.

**Результати дослідження.** Для оцінювання сумісності компонентів на першому етапі дослідження було проведено експериментальне визначення гігроскопічності [10]. Результати і висновки щодо гігроскопічності АФІ та допоміжних речовин наведено в табл. 1.

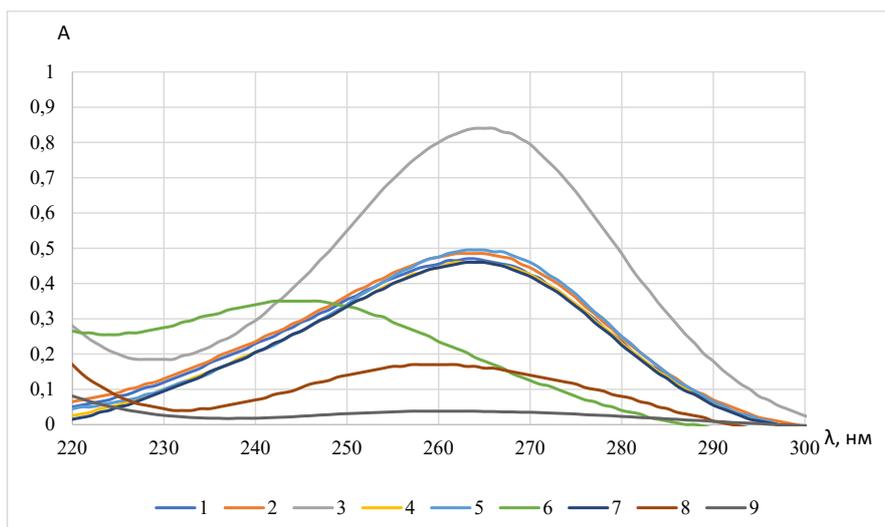
Отримані результати гігроскопічності свідчать про наявність у складі лікарського засобу компонентів з різним ступенем здатності до поглинання вологи. Хондроїтину сульфат натрію, натрію гіалуронат, сорбітол та лимонна кислота є гігроскопічними речовинами; глюкозаміну сульфат натрію, метилсульфонілметан та аскорбінова кислота є негігроскопічними. Значний ступінь гігроскопічності деяких складових та здатність вступати у хімічні реакції в присутності надлишкової кількості вологи (лимонна кислота) обґрунтовує необхідність використання вологонепроникної первинної упаковки та підтверджує доцільність вибору лікарської форми у вигляді порошку, фасованого в герметичні саше.

Відповідно до рекомендацій СТ-Н МОЗ України 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)» наступним етапом було проведення оцінки сумісності компонентів між собою. На початковій стадії здійснювали візуальне оцінювання сумішей компонентів у попарних комбінаціях. У ході досліджень не було виявлено змін сипучості, агломерації частинок або

Таблиця 1

Визначення гігроскопічності АФІ

АФІ	Середнє значення збільшення маси, %	Висновок
Глюкозаміну сульфат натрію	0,0267%	Негігроскопічна
Хондроїтину сульфат натрію	7,7404%	Гігроскопічна
Метилсульфонілметан	0,0850%	Негігроскопічна
Аскорбінова кислота	0,0287%	Негігроскопічна
Натрію гіалуронат	9,3649%	Гігроскопічна
Сорбітол	2,6111%	Гігроскопічна
Лимонна кислота	2,3862%	Гігроскопічна
Суміш компонентів	2,0237%	Гігроскопічна



**Рис. 1.** Абсорбційні спектри водних розчинів аскорбінової кислоти (1) та сумішей з глюкозаміну сульфат натрію (2), хондрітину сульфат натрію (3), метилсульфонілметан (4), натрію гіалуронат (5), кислота лимонна (6), сорбітол (7); розчин хондрітину сульфату (8) та плацебо (9)

Таблиця 2

### Результати вивчення стабільності лікарського засобу за кількісним вмістом АФІ

Кількісний вміст	Вихідне випробування, 0 міс.	Термін зберігання, міс.					
		3	6	9	12	18	24
Аскорбінова кислота, мг	80,22	80,11	80,05	78,73	78,10	77,85	77,82
Хондрітину сульфату натрію, мг	511,04	510,98	510,40	506,56	504,27	502,81	500,90
Глюкозаміну сульфату натрію, мг	1541,60	1541,46	1540,90	1540,47	1539,96	1538,05	1537,62
Метилсульфонілметан	401,55	401,27	400,72	400,49	400,18	399,53	399,23
Натрію гіалуронат	29,46	30,07	29,05	28,74	28,72	28,63	28,59

змін зовнішнього вигляду сумішей, що свідчить про відсутність фізичної несумісності між досліджуваними компонентами [15].

Хімічну сумісність компонентів, зокрема у присутності аскорбінової кислоти як потенційно реакційноздатної відновлювальної сполуки, досліджували методом абсорбційної спектrophотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях відповідно до вимог ДФУ 2.2.25 «Абсорбційна спектrophотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянках». Абсорбційні спектри водних розчинів аскорбінової кислоти (0,8 мкг/мл) та її сумішей з компонентами, взяті у пропорції, згідно рецептури, також розчин плацебо (компонентів засобу, без додавання аскорбінової кислоти) наведено на рисунку 1.

Дані рисунку 1 свідчать, що виявлені зміни інтенсивності поглинання не супроводжувалися появою нових максимумів або батохромних/гіпсхромних зсувів, характерних для утворення продуктів хімічної взаємодії, що свідчить про відсутність деградації аскорбінової кислоти у присутності інших компонентів. Абсорбційний

спектр поглинання 0,8 мкг/мл розчину аскорбінової кислоти (1) характеризується наявністю максимуму поглинання за довжини хвилі 263 нм. На характер абсорбційного спектру аскорбінової кислоти практично не впливають глюкозаміну сульфат натрію (2), метилсульфонілметан (4), натрію гіалуронат (5) і сорбітол (7). Для суміші аскорбінової кислоти з хондрітину сульфатом натрію (3) було зафіксовано підвищення інтенсивності поглинання без зміщення максимуму, що свідчить про спектральний синергізм компонентів, який не супроводжується утворенням продуктів хімічної деградації. Кисле середовище, обумовлене додаванням лимонної кислоти до аскорбінової кислоти, приводе до зсуву максимуму поглинання майже на 20 нм – максимум спостерігається за довжини хвилі 244 нм. Вплив хондрітин натрію сульфату спостерігався у спектрі поглинання водного розчину суміші усіх компонентів без додавання аскорбінової кислоти (9).

Остаточним підтвердженням сумісності компонентів стало дослідження стабільності лікарського засобу в процесі довготривалого зберігання.

Стабільність зразків, упакованих у саше, вивчали протягом 24 місяців за температури  $25 \pm 2$  °C та відносної вологості  $60 \pm 5$  %. Контроль якості проводили з інтервалом кожні 3 місяці протягом першого року та кожні 6 місяців протягом другого року зберігання. Основним контрольованим показником було кількісне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (таблиця 2).

Аналіз динаміки кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів протягом 24 місяців не виявив статистично значущих тенденцій до деградації. Усі значення залишалися в межах допусків, що підтверджує хімічну стабільність та сумісність компонентів у складі комбінованого лікарського засобу.

На підставі отриманих результатів рекомендованими умовами зберігання лікарського засобу є температура не вище 25 °C із терміном придатності 24 місяці.

#### Висновки.

1. У результаті експериментальних досліджень встановлено, що компоненти комбінова-

ного лікарського засобу характеризуються різним ступенем гігроскопічності, що було враховано при виборі лікарської форми та типу первинної упаковки.

2. Фізична сумісність компонентів підтверджена відсутністю змін сипучості та зовнішнього вигляду сумішей у попарних комбінаціях.

3. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій ділянках не виявила ознак хімічної взаємодії між аскорбіновою кислотою та іншими компонентами лікарського засобу.

4. Дослідження довготривалої стабільності протягом 24 місяців підтвердило збереження кількісного вмісту глюкозаміну сульфату натрію, хондроїтину натрію сульфату, метилсульфонілметану, натрію гіалуронату та аскорбінової кислоти в межах фармакопейних вимог.

5. Отримані результати обґрунтовують фармацевтичну сумісність компонентів та перспективність розробленого комбінованого лікарського засобу для подальшого впровадження у фармацевтичну практику.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Jain S., Shah R. P. Drug-excipient compatibility study through a novel vial-in-vial experimental setup: a benchmark study. *AAPS PharmSciTech*. 2023. Vol. 24, № 5. Article 117. DOI: 10.1208/s12249-023-02573-0.
- Saatkamp R. H., Dos Santos B. M., Sanches M. P., Conte J., Rauber G. S., Caon T., Parize A. L. Drug-excipient compatibility studies in formulation development: a case study with benzimidazole and monoglycerides. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2023. Vol. 235. Article 115634. DOI: 10.1016/j.jpba.2023.115634.
- Vo N. X., Le N. N. H., Chu T. D. P., Pham H. L., Dinh K. X. A., Che U. T. T., Ngo T. T. T., Bui T. T. Effectiveness and safety of glucosamine in osteoarthritis: a systematic review. *Pharmacy*. 2023. Vol. 11, № 4. Article 117. DOI: 10.3390/pharmacy11040117.
- Dell'Isola A., Recenti F., Giardulli B., Lawford B. J., Kiyaliri A. Osteoarthritis year in review 2025: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2025. Vol. 33, № 11. P. 1300–1306. DOI: 10.1016/j.joca.2025.08.015.
- Осадчук Т. І., Калашніков А. В., Костогриз О. А., Проценко В. В. Оперативне лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Клінічна та профілактична медицина*. 2023. № 7. С. 13–20. DOI: 10.31612/2616-4868.7.2023.02.
- Lubis A. M. T., Siagian C., Wonggokusuma E., Marsetyo A. F., Setyohadi B. Comparison of glucosamine-chondroitin sulfate with and without methylsulfonylmethane in grade I–II knee osteoarthritis: a double blind randomized controlled trial. *Acta Medica Indonesiana*. 2017. Vol. 49, № 2. P. 105–111.
- Ayhan F. F., Demirci Çoban A., Utkan Karasu A., Karaoğlan B., Çınar E., Eyigör S. та ін. The effect of combined hydrolyzed type II collagen, methylsulfonylmethane, glucosamine sulfate and chondroitin sulfate supplementation on knee osteoarthritis symptoms. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2024. Vol. 70, № 2. P. 259–268. DOI: 10.5606/tftrd.2024.13735.
- Li H., Zeng C., Wei J., Yang T., Gao S. G., Li Y. S., Lei G. H. Associations between dietary antioxidants intake and radiographic knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*. 2016. Vol. 35, № 6. P. 1585–1592. DOI: 10.1007/s10067-016-3177-1.
- Настанова 00466. Дослідження синовільної рідини [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3308> (дата звернення: 20.10.2025).
- Державна фармакопея України. Вид. 2. Т. 1. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 1128 с.
- Державна фармакопея України. Вид. 2. Т. 2. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2014. 724 с.
- Methylsulfonylmethane. Available from: [https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-4AE47032-E2AB-4186-9340-A1A56CBA9EC1\\_4\\_en-US](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-4AE47032-E2AB-4186-9340-A1A56CBA9EC1_4_en-US) DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M53000\\_04\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M53000_04_01)
- European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>. (Date of access: 23.04.2025).
- Бондарець І. Р., Георгіянц В. А. Оцінювання придатності методики кількісного визначення гіалуронату натрію в медичних виробках – імплантатах ін'єкційних. *Health & Education*. 2024. № 2. С. 117–124. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.15>

15. СТ-Н МОЗ України 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)». Міністерство охорони здоров'я України. Київ, 2011. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>

#### REFERENCES

- Jain, S., & Shah, R. P. (2023). Drug-excipient compatibility study through a novel vial-in-vial experimental setup: A benchmark study. *AAPS PharmSciTech*, 24(5), 117. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02573-0>
- Saatkamp, R. H., Dos Santos, B. M., Sanches, M. P., Conte, J., Rauber, G. S., Caon, T., & Parize, A. L. (2023). Drug-excipient compatibility studies in formulation development: A case study with benzimidazole and monoglycerides. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 235, 115634. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115634>
- Vo, N. X., Le, N. N. H., Chu, T. D. P., Pham, H. L., Dinh, K. X. A., Che, U. T. T., Ngo, T. T. T., & Bui, T. T. (2023). Effectiveness and safety of glucosamine in osteoarthritis: A systematic review. *Pharmacy*, 11(4), 117. <https://doi.org/10.3390/pharmacy11040117>
- Dell'Isola, A., Recenti, F., Giardulli, B., Lawford, B. J., & Kiadaliri, A. (2025). Osteoarthritis year in review 2025: Epidemiology and therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*, 33(11), 1300–1306. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2025.08.015>
- Osadchuk, T. I., Kalashnikov, A. V., Kostohryz, O. A., & Protsenko, V. V. (2023). Operatyvne likuvannia khvorykh na osteoartroz kolynnykh suhlobiv [Surgical treatment of patients with knee osteoarthritis]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*, (7), 13–20. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2023.02>
- Lubis, A. M. T., Siagian, C., Wonggokusuma, E., Marsetyo, A. F., & Setyohadi, B. (2017). Comparison of glucosamine-chondroitin sulfate with and without methylsulfonylmethane in grade I–II knee osteoarthritis: A double blind randomized controlled trial. *Acta Medica Indonesiana*, 49(2), 105–111.
- Ayhan, F. F., Demirci Çoban, A., Utkan Karasu, A., Karaođlan, B., Çınar, E., Eyigör, S., et al. (2024). The effect of combined hydrolyzed type II collagen, methylsulfonylmethane, glucosamine sulfate and chondroitin sulfate supplementation on knee osteoarthritis symptoms. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 70(2), 259–268. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2024.13735>
- Li, H., Zeng, C., Wei, J., Yang, T., Gao, S. G., Li, Y. S., & Lei, G. H. (2016). Associations between dietary antioxidants intake and radiographic knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, 35(6), 1585–1592. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3177-1>
- Ministry of Health of Ukraine. (2025). *Nastanova 00466. Doslidzhennia synovialnoi ridyny* [Guideline 00466. Study of synovial fluid]. Retrieved October 20, 2025, from <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3308>
- State Pharmacopoeia of Ukraine. (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* (2nd ed., Vol. 1). Kharkiv, Ukraine: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.
- State Pharmacopoeia of Ukraine. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* (2nd ed., Vol. 2). Kharkiv, Ukraine: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.
- Methylsulfonylmethane. Available from: [https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-4AE47032-E2AB-4186-9340-A1A56CBA9EC1\\_4\\_en-US](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-4AE47032-E2AB-4186-9340-A1A56CBA9EC1_4_en-US) DOI: [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M53000\\_04\\_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M53000_04_01)
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2024). *European Pharmacopoeia* (11th ed.). Strasbourg: EDQM. Retrieved April 23, 2025, from <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
- Bondarets, I. R., & Heorhiiants, V. A. (2024). Evaluation of the suitability of the method for quantitative determination of sodium hyaluronate in injectable implant medical devices. *Health & Education*, (2), 117–124. <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.15>
- Ministry of Health of Ukraine. (2011). ST-N MOH of Ukraine 42-3.0:2011. Standardization of pharmaceutical products. Pharmaceutical development (Q8). Kyiv, Ukraine. Retrieved November 30, 2025, from <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>

Дата першого надходження статті до видання: 20.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 17.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 31.12.2025