



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 043 118** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 38/22**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 4356379/14, 05.09.1988
(30) Приоритет: 05.09.1987 DE P 3729863.1
(46) Дата публикации: 10.09.1995
(56) Ссылки: Патент EP N 178665, кл. A 61K 37/24, 1986.

(71) Заявитель:
Берингер Маннхайм ГмбХ (DE)
(72) Изобретатель: Хайнрих Боор[DE],
Вернер Грубер[DE], Ханс-Йерг
Маркль[DE], Фритц Деммер[DE]
(73) Патентообладатель:
Берингер Маннхайм ГмбХ (DE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ЭРИТРОПОЭТИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к химико-фармацевтической промышленности, и касается способа получения инъекционной формы эритропоэтина. Сущность способа заключается в смешивании эритропоэтина с мочевиной и смесью аминокислот с

добавлением полиэтиленсорбитанлаурата, взятых в определенных количествах, при этом доза эритропоэтина составляет 100 5000 ед. далее проводят стерилизующую фильтрацию и лиофилизацию. Технический результат заключается в повышении стабильности лекарственной формы. 1 з. п. ф-лы, 3 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 043 118** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 38/22**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4356379/14, 05.09.1988

(30) Priority: 05.09.1987 DE P 3729863.1

(46) Date of publication: 10.09.1995

(71) Applicant:
Beringer Mannkhajm GmbH (DE)

(72) Inventor: Khajnrkh Voog[DE],
Verner Gruber[DE], Khans-Jerg
Markl[DE], Fritts Demmer[DE]

(73) Proprietor:
Beringer Mannkhajm GmbH (DE)

(54) **METHOD FOR PRODUCING ERYTHROPOIETIN FORMS USEABLE FOR INJECTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves mixing erythropoietin with urea and a mixture of aminoacids with added polyethylene sorbitane laurate taken in

definite quantities. Erythropoietin dose is 100-50000 units. The end phase involves sterilizing filtration and lyophilization. EFFECT: improved stability of the medicinal preparation. 2 cl, 3 tbl

RU 2 043 118 C1

RU 2 043 118 C1

Изобретение относится к способу получения стабильных, неиммуногенных, физиологически хорошо совместимых, растворенных или сублимационно высушенных галеновых композиций из человеческих протеинов (белков), в особенности эритропоэтина.

Человеческие протеины (белки) представляют собой аутогенные, имеющиеся только в незначительных количествах, протеины, как, например, тканевый плазмогенный активатор (t-PA), стрептокиназа, урокиназа, интерферон, стимулирующие различные колонии факторы (CSF) или эритропоэтин (ЕРО). На примере ЕРО, который предпочтительно используется в составе, изобретение поясняется подробнее.

Эритропоэтин (ЕРО) представляет собой гликопротеин, который стимулирует образование гемоглобина, соответственно, эритроцитов в костном мозгу. Этот липопротеин образуется главным образом в почках, в очень незначительных количествах находится в сыворотке и при физиологических условиях частично выделяется в моче.

Отсутствие ЕРО при почечной недостаточности обусловлено ренальной анемией. Благодаря введению ЕРО в физиологических количествах, т.е. несколько микрограмм, за одну или несколько дозировок, можно снова возбуждать в таких случаях образование эритроцитов. Так как организм чувствительно реагирует на незначительные изменения дозы, то дозировка должна быть точно воспроизводима. Обычно ЕРО инъецируют или внутримышечно или внутривенно в виде водного раствора или вводят в виде распыляемого раствора через слизистую оболочку носа.

Однако известно, что ЕРО, и именно как прежде всего полученный из человеческой мочи продукт M уакe и др. Biol. Chem. т.25, 5558-5564, 1977), как также получаемые между тем путем генной инженерии продукты (ВОИС 85-02610), в водном растворе нестабильны и даже при хранении при -80°C наступают большие потери активности. Эти оба вида продуктов отличаются несколько по образу гликозилирования и по активности, прямое сравнение содержащимся в сыворотке ЕРО до сих пор не известно.

Эти потери активности сводятся, с одной стороны, к разрушению (разложению) ЕРО за счет каталитических эффектов поверхности служащих для хранения ампул благодаря следам тяжелых металлов, кислороду воздуха и т.д. с другой стороны, однако также за счет отложения ЕРО-молекул на стенках сосуда, причем также может происходить частично денатурация. Так как, как сказано выше, в каждой дозирочной единице должны содержаться только несколько микрограммов, потери за счет адсорбции уже спустя короткое время хранения могут быть значительными.

Было описано ингибирование этого отложения на стенках сосуда благодаря добавке полимерных соединений, как альбумин сыворотки человека или крупного рогатого скота, лецитин, декстран, целлюлоза, полиэтиленгликоль и т.д. и таким образом достижение спустя примерно 2 ч

хранения при 20°C ЕРО в количестве 75-98% в противоположность чему обнаруживают только 16% без такой добавки. При этом, впрочем, измерялось только обнаружение радиоактивной маркировки (^{14}C), так что эти опыты ничего не говорят о стабилизации ЕРО от разложения.

Согласно найденному, стабилизации в течение длительного времени с помощью таких средств, однако, нельзя достигать, т.е. ЕРО-активность в тесте на мышах сильно падает, к тому же эти средства при инфекции вызывают иммуногенные реакции. Далее описаны "стабилизаторы", в особенности для сублимационно высушенных ЕРО-препаратов. Наряду с полимерными веществами ПЭГ 4000, желатиной и декстраном 40, названы различные сахара и многоатомные спирты, дающие при окислении моносахариды, аминокислоты, неорганические соли и тиольные соединения. Комбинации этих веществ с человеческим сывороточным альбумином, желатиной и декстраном также указаны. Также было определено только обнаружение радиоактивностей спустя 2 месяца хранения сублимационно высушенных продуктов. Оно указывается равным 87-99% в противоположность 60% без добавок. Так как лиофилизированный материал используется непосредственно после получения в качестве стандарта, но не указано, какие еще потери активности при приготовлении препаратов. Также эти препараты обладают высокой потерей активности в тесте на мышах.

Поэтому была поставлена задача создания хорошо совместимого ЕРО-препарате который стабилен при хранении, так как сохраняет ин vivo активность, не приводит к адсорбциям на стенках ампул или шприцов и легко может переводиться в инъецируемую форму.

Эта задача решается благодаря комбинации различных компонентов. Как показали опыты, индивидуальные вещества этими свойствами не обладают, или обладают только в незначительной мере.

Решающей для стабилизации является добавка мочевины и различных аминокислот. Мочевина используется в количестве 5-50 г/л, предпочтительно 10-15 г/л. В качестве аминокислот следует назвать, например, глицин, L-аланин, L-аргинин, L-лейцин, L-изолейцин, L-2-фенилаланин, L-глутаминовая кислота или L-треонин. Смеси различных аминокислот, по-видимому, имеют особенно предпочтительный эффект. Их используют в количествах 0,5-50 г/л, предпочтительно 1-20 г/л, причем общее количество должно составлять предпочтительно 5-25 г/л.

Далее, необходим физиологически совместимый буфер, который в необходимых для инъекционных растворов незначительных концентрациях (примерно 20-100 ммоль/л) устанавливает необходимую для ЕРО рН-область 6,5-7,4, в особенности 7,0-7,2. Кроме фосфатных буферов применимы также глицинат, карбонат, цитрат и другие, причем в качестве противоионов могут служить, кроме ионов натрия и калия, также ионы аммония. Буферирование дополнительно вызывается содержащимися аминокислотами.

Прилипание ЕРО к стенкам ампул и шприцам существенно снижается за счет

добавки незначительных количеств детергента. Так как препарат должен предпочтительно вводиться путем инъекции, это вещество должно быть физиологически, в особенности внутривенно, совместимо, оказываются пригодными концентрации 0,05-5 г/л, в особенности 0,1-0,5 г. Неионные смачиватели, как различные виды полимакроголов, в особенности полиэтиленсорбитанлаурат (Твин 20 или 80) или сорбитантриолеат (Span 35 или 80) или полиглицоловый эфир глицеринолеиловой кислоты (Lab-rafil[®]) оказываются пригодными для этой цели, однако в равной мере могут использоваться другие совместимые вещества.

Для уменьшения влияния на ЕРО ионов тяжелых металлов, которые почти неизбежно увлекаются при обработке, например из используемых металлических инструментов, далее оказывается пригодным добавление раствора 0,01-5 г/л растворимой кальциевой соли, предпочтительно примерно 0,02-0,2 г/л, хлорида кальция. Также могут использоваться другие физиологически совместимые комплексообразователи, например цитрат, EDTA, NTA, пантотенат.

В качестве растворителя используют чистую воду для инъекционных целей, к которой для установления изотонии добавляются еще 0,5-10 г/л хлорида натрия или соответствующих веществ, как маннит, сорбит и т.д.

Для получения предлагаемых препаратов все вспомогательные вещества растворяют в необходимом количестве воды, примешивают ЕРО-препарат, который должен иметь активность примерно 100000-20000 ед./мг протеина, стерильно фильтруют в соответствующие ампулы, замораживают и осторожно лиофилизируют при низких температурах. Полученные препараты устойчивы в атмосфере азота в течение 2-х лет при 0°C и в течение 1 года при комнатной температуре. При реконструировании с помощью воды они растворяются за несколько секунд без помутнения и таким образом могут прямо вводиться путем внутривенной или внутримышечной инъекции или после разбавления изотоническими растворами, например раствором хлорида натрия.

Процессу замораживания придают особое значение. Вспомогательные вещества по ряду и количеству выбираются так, чтобы эвтектическая точка замораживаемого раствора находилась между -50 и -30°C. С помощью управляемой компьютером программы оптимизации определялись следующие оптимальные условия для 3-х фаз лиофилизации:

Время замораживания: 12-14 ч при -40°C

Основная сушка: температура рассола 10°C, давление 10^{-1} мбар, время 48-60 ч.

Дополнительная сушка: температура рассола 20°C, давление 10^{-3} мбар, время 4-6 ч.

При этом существенным является распознавание с помощью измерительного устройства $\Delta\rho$, а также измерение электропроводности, когда закончится основная сушка, чтобы лиофилизируемый продукт слишком быстро не нагревался и чтобы избегать оттаивания замороженного

раствора и связанной с этим потери активности.

Используемые вспомогательные вещества выбираются так, чтобы осуществлялось образование равномерно структурированного лиофилизируемого замерзшего тела и во время лиофилизации получался пористый скелет (осадок на фильтре), из которого возможна оптимальная сублимация льда, прежде всего также к концу основной сушки. Дополнительная сушка осуществляется, как указано выше, только при 20°C в течение 4-6 ч. Эта осторожная обработка является важной, так как иначе приводит к потере активности в случае слишком лиофилированного материала.

Как правило, таким образом лиофилированные продукты имеют содержание воды по К. Фишеру примерно 2-5%. Это остаточное содержание воды зависит от рода и количества вспомогательных веществ, которые используются в соответствующей рецептуре.

Водные растворы стабилизированного ЕРО можно также непосредственно заливать в ампулы и без лиофилизации в виде готовой к употреблению формы использовать. Устойчивость, однако, благодаря этому по сравнению с лиофилизатом сокращается примерно до 1 года при 0°C и нескольких месяцев при комнатной температуре.

Пример 1. Сухое вещество для инъекции с 2000 ед. эритропозтина (состав для 35000 ампул).

В стерильном, снабженном мешалкой, емкостью 100 л У2А резервуаре с двойной рубашкой растворяют вспомогательные вещества: Мочевина 700,0 г (10,0 г/л) Хлорид натрия 70,0 г (1,0 г/л) Твин 20 7,0 г (0,1 г/л) Дигидрофосфат натрия $\times 1 \text{ H}_2\text{O}$ 38,4 г (0,55 г/л)

Динатрийгидрофосфат $\times 2\text{H}_2\text{O}$ 350,0 г (5,0 г/л)

Хлорид кальция $\times 2\text{H}_2\text{O}$ 8,4 г (0,12 г/л) Глицин 105,0 г (1,5 г/л) L-Лейцин 140,0 г (2,0 г/л) L-Изолейцин 140,0 г (2,0 г/л) L-Треонин 35,0 г (0,5 г/л)

L-Глутаминовая кислота 35,0 г (0,5 г/л) L-Фенилаланин 70,0 г (1,0 г/л)

Вода для инъекционных целей До 70,0 л

К 30 л этого вспомогательного раствора добавляют 214,3 мл сырьевой загрузки эритропозтина с титром ЕРО 140000 ед./мл и доливают до конечного объема 35 л и перемешивают. С помощью остального раствора вспомогательных веществ споласкивают систему фильтрации. Раствор состава стерильно фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Стерильно профильтрованный раствор в асептических условиях заливают в склянки для инъекции емкостью 1 мл и сублимационно высушивают в установке для лиофилизации при следующих критериях:

Время замораживания 12-14 ч при -40°C. Основная сушка: температура рассола 10°C, давление 10^{-1} мбар, время 48-60 ч. Дополнительная сушка: температура рассола 20°C, давление 10^{-3} мбар, время 4-6 ч.

Получают таким образом объемистое, с открытыми порами сухое вещество для инъекций, которое стабильно по крайней мере 2 года в холодильнике и 1 год при комнатной

температуре и в течение нескольких часов растворяется в 2 мл воды для инъекционных целей без помутнения и лишнее частиц.

П р и м е р 2. Лиофилизат с 200 ед. эритропоэтина (состав для 35000 ампул) Эритропоэтин 46,7=7 Mio ед.

100000 ед/л Хлорид натрия 100,0 г (1,43 г/л) Твин 20 10,0 г (0,14 г/л)

Дигидрофосфат натрия х 1 Н₂О 155,0 г (2,21 г/л)

Динатрийгид- рофосфат х 2 Н₂О 500,0 г (7,14 г/л)

Хлорид кальция х х 2Н₂О 10,0 г (0,14 г/л) Мочевина 1000,0 г (14,29 г) L-Лейцин 150,0 г (2,14 г/л) L-Треонин 120,0 г (1,71 г/л) L-Фенилаланин 165,0 г (2,36 г/л) Вода для инъек- ционных целей До 70,0 л

Вспомогательные вещества растворяют в 70 л воды для инъекционных целей и затем разделяют на 2 порции по 35 л. Первые 35 л смешивают с необходимым количеством ЕРО-биологически активного вещества. Вторые 35 л используют для споласкивания системы фильтрации. Раствор состава стерильно фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Стерильно профильтрованный раствор при асептических условиях разливают в склянки для инъекции емкостью 1 мл и лиофилизируют при тех же критериях, как указано в примере 1. Получают таким образом белого цвета, пористый, хорошо растворимый в 2 мл воды лиофилизат, который может храниться без больших потерь активности 2 года в холодильнике или 1 год при комнатной температуре.

П р и м е р 3. Лиофилизат с 1000 ед. эритропоэтина (состав для 35000 ампул) Эритропоэтин 233,33 мл 35 Mio ед.

500000 ед/л Хлорид натрия 100,0 г (1,43 г/л) Твин 20 12,0 г (0,17 г/л)

Дигидрофосфат натрия х Н₂О 140,0 г (2,0 г/л)

Динатрийгид- рофосфат х 2 Н₂О 450,0 г (6,43 г/л) Хлорид кальция х 2 Н₂О 10,0 г (0,14 г/л) Мочевина 700,0 г (10,0 г/л) Глицин 1050,0 г (15,0 г/л) L-Лейцин 92,0 г (1,31 г/л)

L-Глутаминовая кислота 103,0 г (1,47 г/л) L-Фенилаланин 115,5 г (1,64 г/л)

Вода для инъек- ционных целей До 70,0 л

Вспомогательные вещества растворяют в 70 л воды для инъекционных целей и затем разделяют на 2 порции по 35 л. Первые 35 л смешивают с необходимым количеством ЕРО-биологически активного вещества. Вторые 35 л используют для споласкивания системы для фильтрации. Раствор состава стерильно фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Стерильно профильтрованный раствор при асептических условиях заливают в склянки для инъекции емкостью по 1 мл и лиофилизируют при тех же критериях, как описано в примере 1. Получают таким образом белого цвета, пористый, хорошо растворимый в 2 мл воды лиофилизат, который может храниться 2 года в холодильнике или 1 год при комнатной температуре, без больших потерь активности.

П р и м е р 4. Лиофилизат с 500 ед. эритропоэтина (состав для 35000 ампул) Эритропоэтин 116,67 мл= 17,5 Mio

единиц

250000 ед/л Хлорид натрия 70,0 г (1,0

г/л) Твин 20 7,0 г (0,01 г/л)

Дигидрофосфат натрия х Н₂О 38,5 г (0,55 г/л)

Динатрийгид- рофосфат х 2Н₂О 490,0 г (7,0 г/л)

Хлорид кальция х х 2Н₂О 5,6 г (0,08 г/л)

Мочевина 840,0 г (12,0 г/л) L-Лейцин 92,4 г (1,32 г/л) L-Глутаминовая кислота 105,0 г (1,5 г/л) L-Фенилаланин 119,0 г (1,7 г/л)

Вода для инъек- ционных целей До 70,0 л

Вспомогательные вещества растворяют в 70 л воды для инъекционных целей и затем разделяют на 2 порции по 35 л. Первые 35 л смешивают с необходимым количеством ЕРО-биологически активного вещества. Вторые 35 л используют для споласкивания системы для фильтрации. Раствор состава стерильно фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Стерильно профильтрованный раствор разливают при асептических условиях в склянки для инъекций емкостью по 1 мл и лиофилизируют при тех же критериях, как указано в примере 1. Получают таким образом белого цвета, пористый, хорошо растворимый в 2 мл воды лиофилизат, который может храниться без больших потерь активности 2 года в холодильнике или 1 год при комнатной температуре.

П р и м е р 5. Лиофилизат с 750 ед. эритропоэтина (состав для 35000 ампул) Эритропоэтин 175,0 мл= 26,25 Mio ед

37500 ед/л Хлорид натрия 100,0 г (1,43 г/л) Дигидрофосфат натрия х Н₂О 140,0 г (2,0 г/л)

Динатрийгид- рофосфат х 2Н₂О 450,0 г (6,43 г/л)

Хлорид кальция х х 2Н₂О 10,0 г (0,14 г/л) Мочевина 840,0 г (12,0 г/л) Глицин 1250,0 г

(17,86 г/л) L-Изолейцин 98,0 г (1,4 г/л)

L-Глутаминовая кислота 130,0 г (1,86 г/л) L-Фенилаланин 145,0 г (2,07 г/л)

Вода для инъек- ционных целей До 70,0 л

Вспомогательные вещества растворяют в 70 л воды для инъекционных целей и затем разделяют на 2 порции по 35 л. Первые 35 л смешивают с необходимым количеством ЕРО-биологически активного вещества. Вторые 35 л используют для споласкивания системы для фильтрации. Раствор состава стерильно фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм. Стерильно профильтрованный раствор разливают при асептических условиях в склянки для инъекций емкостью до 1 мл и лиофилизируют при тех же критериях, как указано в примере 1. Получают таким образом белого цвета, пористый, хорошо растворимый в 2 мл воды лиофилизат, который может храниться без больших потерь активности 2 года в холодильнике или 1 год при комнатной температуре.

П р и м е р 6. Для того, чтобы испытать эффективность (активность) различных стабилизаторов, стандартную рецептуру с 1000 ед. ЕРО/мл, которая содержит в качестве основного стабилизатора мочевину, смешивают со смесью поливинилпирролидона с белком, соответственно, различными аминокислотами и продукты лиофилизируют. Результаты представлены в табл.1.

Стабильность ЕРО после 6 недель

хранения лиофилизата при 35 °С, соответственно 0°С, в тесте на селезенке мыши согласно методике G.Krystal Exp. Nematol. 11, 649-660. 1983, определяется следующим образом: самкам $B_6C_3F_1$ -мышей массой примерно по 20 г в два последовательных дня вводили путем инъекции интраперитонеально 60 мг/кг фенилгидразингидрохлорида. Спустя следующие 3 дня извлекали селезенку, клетки селезенки суспендировали в стерильной Komplet-среде (модифицированная Eagle среда Dulbecco + 584,0 мг/л L-глутамин + 0,1 ммоль/л 2-меркаптоэтанол + 20% зародышевой телячьей сыворотки) и разбавляли до 4×10^6 ядродержащих клеток/мл. Суспензию, к которой прежде добавляют тест-вещество, соответственно ЕРО-стандарт, смотря по обстоятельствам, в пригодных концентрациях, растворенные в BSA-буфере, распределяют на пластинках для микротитра (0,2 мл/углубление). После инкубации (22 ч, 37°С, воздух +15% CO_2) на углубление добавляют 20 мкл 3H -метил-тимидинового раствора с 1 μCi и снова инкубируют 2 ч при 37°. После этого содержимое переводят с помощью клеточного Harvesters и промывают дистиллированной водой. Встроение 3H -тимидина определяют с помощью β -сцинтилляционного счетчика и оценивают по отношению к стандартным препаратам.

В качестве рабочего стандарта используют "P009-ЕРО-стандарт" Института Генетики (Кембридж. Массачусетс. США), который содержит 112 ед. ЕРО мл (и 503 нг протеина (мл) уравненный по отношению к ЕРО-стандарту WПО "International Reference Preparational of Erythropoietin. Human, Urinary for Bioassay, (2 по I.P.O. established". 1971) Стандартные концентрации находятся в области 10-100 mV/мл.

Испытываемые на ЕРО-активность лиофилизаты сначала растворяли в 2 мл воды для инъекционных целей, осуществляли

дальнейшие разбавления так же как в случае рабочего стандарта с помощью BSA-буфера (8,75 г NaCl, 1,95 г $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 1,00 г BSA) бычий сывороточный альбумин фирмы Calbiochem (вода для инъекционных целей до 1 л). 3H -Метил-тимидин (удельная активность 2 Ci/моль) получали от Neu England Nuclear.

Пример 7. Таким же образом, как и в примере 6, несколько измененную штамм/рецептуру смешивали с мочевиной и различными аминокислотами, соответственно смесями. Для сравнения исследовали две содержащие маннит рецептуры, которые соответствуют европейскому патенту 178665. Результаты представлены в табл.2,3.

Формула изобретения:

1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ

ЭРИТРОПОЭТИНА путем смешивания физиологически пригодного буфера, стабилизирующих веществ, хлористого кальция в качестве комплексообразователя, веществ для изотонии, а также вспомогательных веществ, применяемых для инъекционных целей и добавления к смеси эритропоэтина с последующей стерилизующей фильтрацией, отличающийся тем, что в качестве стабилизирующих веществ используют мочевины в количестве 10 - 15 г/л и смеси аминокислот в количестве 4 - 24 г/л, содержащей одну или несколько аминокислот группы глицин, аланин, аргинин, I-лейцин, I-изолейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота и I-треонин в количестве 0,5 - 18 г/л с добавлением 0,1 - 0,2 г/л полиэтиленсорбитанлаурата и после добавления вспомогательных веществ к смеси добавляют эритропоэтин в количестве 100 000 - 5 000 000 ед. на 1 л или 1000 - 5 000 ед. на инъекционную дозу.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что после стерилизующей фильтрации целевой продукт подвергают лиофилизации посредством замораживания его при - 40°С и основной сушке при 10°С и 10^{-1} мбар и дополнительной сушке при 20°С и 10^{-3} мбар.

Т а б л и ц а 1

Состав, мг/ампула	1 819892G	а 819893H	б 819894I	аб 819935K
Эритропозтин	1000 ед	1000 ед	1000 ед	1000 ед
Мочевина	10,0	10,0	10,0	10,0
Хлорид натрия	9,0	4,0	9,0	1,0
Твин 20	0,1	0,1	0,1	0,1
Дигидрофосфат натрия x 2 H ₂ O	0,55	0,55	0,55	0,55
Ди-Na-гидрофосфат x x 2 H ₂ O	5,0	5,0	5,0	5,0
CaCl ₂ x 2 H ₂ O	0,08	0,08	0,08	0,08
Коллидон 12 PF	5,0	–	5,0	–
Галафундин	1,0	1,0	–	–
Глицин	–	15,0	–	15,0
L-Лейцин	–	–	2,0	2,0
L-Изолейцин	–	–	2,0	2,0
L-Треонин	–	–	0,5	0,5
L-Глутаминовая кислота	–	–	0,5	0,5

Продолжение табл. 1

Состав, мг/ампула	1 819892G	а 819893H	б 819894I	аб 819935K
L-Фенилаланин	–	–	1,0	1,0
Вода	До 1,0 мл	До 1,0 мл	До 1,0 мл	До 1,0 мл
Стабильность при 25°C	493	869	934	1128
Стабильность при 0°C	985	1114	1144	1205

Таблица 2

Опыт №	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908
Состав, мг/мл														
ЕРО, нагрузка: Р007	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.	250 ед.
Хлорид натрия	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Твин 20	0,1	0,1	0,1	0,12	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Дигидрофосфат Na x H ₂ O	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
ди-На-гидрофос- фат x 2 H ₂ O	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Хлорид кальция CaCl ₂ x 2 H ₂ O	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Маннит	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Мочевина	–	10	–	10	–	10	–	10	–	10	–	10	–	10
Глицин	15	–	15	–	15	–	15	–	15	–	15	–	15	–
L-лейцин	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
/1/100 моль/ L-Изолейцин	1,32	1,32	–	1,32	1,32	–	1,32	1,32	–	–	1,32	1,32	1,32	–
L-Треонин	–	–	–	–	1,2	1,2	1,2	1,2	–	–	–	–	1,2	1,2
L-Глутаминовая кислота	1,47	1,47	1,47	1,47	–	–	–	–	1,47	1,47	1,47	1,47	–	–
L-Фенилаланин	–	–	–	–	–	–	–	–	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65
L-Аргинин	1,74	1,74	1,74	1,74	1,74	1,74	1,74	1,74	–	–	–	–	–	–
NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	1,0	1,0	–	1,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Продолжение табл. 2

Опыт №	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908
Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5	7	5	-	-
Вода для инъекций, до. мл	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Стабильность 25°C	164	185	150	234	170	229	226	226	229	205	221	258	205	216
Стабильность 0°C	182	203	203	242	208	234	232	230	230	167	220	291	188	210

Таблица 3

Опыт, №	909	910	911	912	982	576	575
Состав, мг/мл							
ЕРО, загрузка:							
Р007	250 ед	250 ед	250 ед	250 ед	250 ед	250 ед	250 ед
Хлорид натрия	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	4	4
Твин 20	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5
Дигидрофосфат							
Na x H ₂ O	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
Ди-На-гидрофос-							
фат x 2 H ₂ O	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Хлорид кальция							
x 2H ₂ O	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Маннит	–	–	–	–	–	20	30
Мочевина	–	10	10	–	10	–	–
Глицин	15	X	15	15	–	10	–
L-Лейцин							
/1/100 моль/	1,32	1,32	2	–	–	–	–
L-Изолейцин	–	–	2	–	–	–	–
L-Треонин	1,2	1,2	0,5	–	–	–	–
L-Глутаминовая							
кислота	–	–	0,5	–	–	–	–
L-Фенилаланин	1,65	1,65	1,0	–	–	–	–
L-Аргинин	–	–	–	–	–	–	–
NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	–	1	–	1	1	–	–
Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	–	–	–	–	–	–	–
Вода для инъек-							
ции, до, мл	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Стабильность							
25°C	171	–	256	175	120	134	97
Стабильность							
0°C	197	240	234	218	195	172	178