(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 035241 (13) B1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
**2020.05.20**

(21) Номер заявки
**201800110**

(22) Дата подачи заявки
**2018.02.20**

(51) Int. Cl. ***A61K 9/08*** (2006.01)
***A61K 33/14*** (2006.01)
***A61K 31/194*** (2006.01)
***A61P 39/06*** (2006.01)

## (54) ПОЛИИОННЫЙ ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР

(31) **RU2017135900**
(32) **2017.10.09**
(33) **RU**
(43) **2019.04.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА "ПОЛИСАН" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Коваленко Алексей Леонидович, Петров Андрей Юрьевич (RU)**

(74) Представитель:
**Карпушенко Л.В. (RU)**

(56) EA-B1-000879
RU-C1-2549448
RU-C1-2240116

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине, в частности к сложным полиионным инфузионным растворам, обладающим детоксицирующим действием за счет проявления антигипоксических, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств. Препарат может быть использован для лечения интоксикаций различной этиологии. Задачей изобретения является создание полиионного инфузионного раствора, содержащего в качестве активного компонента натрия меглюмина сукцинат, обладающего повышенной безопасностью за счет снижения содержания токсичных примесей и стабильностью при длительном хранении. Решение поставленной задачи достигается тем, что полиионный инфузионный раствор, содержащий хлориды натрия, калия и магния, меглюмина натрия сукцинат в качестве биологически активного компонента и воду для инъекций, согласно изобретению дополнительно содержит стабилизирующий агент, который представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или неорганическую кислоту или их комбинацию при pH раствора от 7,0 до 5,5 при следующем соотношении компонентов, мас.%: хлорид натрия - 0,500-0,700; хлорид магния - 0,010-0,014; хлорид калия - 0,025-0,035; меглюмина натрия сукцинат - 1,350-1,650; стабилизирующий агент - 0,0014-0,1827; вода для инъекций - остальное. Согласно изобретению стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: этилендиаминтетрауксусная, этановая, 2-гидроксибутандиовая, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бутандиовая, транс-бутендиовая, 2,3-дигидроксибутандиовая, 2-гидроксипропановая, угольная. Кроме того, стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую неорганическую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: хлористоводородная, фосфорная, серная.

035241 B1

035241 B1

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине, в частности к сложным полиионным инфузионным растворам, обладающим детоксицирующим действием за счет проявления антигипоксических, антиоксидантных и гепатопротекторных свойств. Препарат может быть использован для лечения интоксикаций различной этиологии.

При оказании экстренной помощи при интоксикациях в комплексе терапевтических мероприятий широко используются кристаллоидные (солевые) и коллоидные препараты (плазмозамещающие), предназначенные для внутривенного введения, обладающие следующими преимуществами: быстрота достижения фармакологического эффекта; возможность введения больным, находящимся в бессознательном состоянии, и невозможность перорального введения; полная биодоступность компонентов. Однако в критических ситуациях только нормализации водно-электролитного баланса и волюмического эффекта недостаточно. Важной составляющей является нормализация гомеостаза клетки, и с этой целью часто используется метаболическая цитопротекторная терапия лекарственными препаратами, обладающими антигипоксическим и антиоксидантным действием, направленным на восстановление гомеостаза клетки и окислительно-восстановительных процессов в дыхательной цепи митохондрий. В частности, с этой целью используют лекарственные препараты, содержащие естественные метаболиты организма человека, например сукцинаты.

Известно большое количество комбинированных лекарственных средств для парентерального введения, содержащих янтарную кислоту и/или ее соли - сукцинаты и обладающих широким спектром цитопротекторного действия.

Так, известен инфузионный полифункциональный инфузионный раствор Сукцинасол (патент UZ 4106 B), содержащий янтарную кислоту, который широко применяется при гипоксии, интоксикации, обезвоживании, метаболических и других нарушениях гомеостаза организма, а также созданный на его основе кровезаменитель Сукцивил, дополнительно содержащий в своем составе 1,40-нафтахинон (заявка UZ04659 от 13.04.2000)

Известен полиионный раствор на основе натрия сукцината - Реогемин (O.A. Kudelich Comparative evaluation of the influence of energotropic and antioxidant preparations of endogenous intoxication in acute experimental pancreatitis // Military medicine (Minsk), 2014. - No. 4. - P. 45-50), применяемый в качестве антигипоксического и дезинтоксикационного средства при острых эндогенных и экзогенных интоксикациях различной этиологии и для коррекции водно-солевого баланса в организме.

Известен сбалансированный инфузионный раствор "Унифузол" (патент EA 024426), содержащий, мас.%: хлорид натрия - 0,540-0,600; хлорид калия - 0,025-0,040; хлорид магния гексагидрат - 0,015-0,030 и натрия L-аргинина сукцинат - 1,400-1,700 и применяемый в качестве средства регулирования микроциркуляции в органах и тканях.

Кроме того, известен способ потенцирования фармакологических свойств сукцината путем введения в состав инфузионного препарата метионина, инозина и никотинамида (патент EA 007865). Препарат обладает высокой эффективностью за счет желчегонного действия и позволяет эффективно лечить пациентов с заболеваниями, сопровождающимися тяжелыми поражениями печени. Также описаны способы лечения стеатогепатита (RU 2595815) и профилактики острой декомпрессионной болезни (RU 2538655), описано применение препарата для повышения неспецифической резистентности организма в условиях холодового воздействия (RU 2560678),

Известен инфузионный препарат Реаниман (RU 2339371), содержащий глюкозу, янтарную и аскорбиновую кислоты, натрия и кальция хлорид, предназначенный для комплексной терапии интоксикаций.

Также известны составы, содержащие сукцинат и применяемые для консервации изолированных донорских почек (SU 938873, UA 2140152), изолированного кишечника (SU 1061782) и артерий (SU 500231), бикарбонатного диализа, при острой и хронической почечной недостаточности (патент RU 2521361, WO 2013/058674) и безацетатного диализа (JP 2010-042124).

Наиболее близким по составу и терапевтическому действию к заявляемому изобретению является инфузионный лекарственный препарат по патенту EA 000879, который выбран в качестве прототипа. Он содержит ионы натрия, калия, магния и производное янтарной кислоты в виде натрия глюкамина сукцината (меглюмина натрия сукцинат), обладающего высокой биодоступностью и выраженными антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, при следующем соотношении компонентов, мас.%:

| | |
|---|---|
| **Хлорид натрия** | **0,4-0,6** |
| **Хлорид магния** | **0,011-0,013** |
| **Хлорид калия** | **0,027-0,033** |
| **Натрия глюкамина сукцинат** | **1,4-1,6** |
| **Вода для инъекций** | **Остальное** |

Данный препарат используют для лечения метаболического ацидоза при тяжелой сочетанной травме (RU 2538655), профилактики тяжелых осложнений при кровопотерях (RU 2475234), стабилизации гемодинамики (RU 2350347), лечения хронической обструктивной болезни легких (RU 2386438), устранения тканевой гипоксии при переломах трубчатых костей (BY 19900), повышения работоспособности (RU 2335021), коррекции психических состояний (RU 2504367), поддерживающей терапии при болезни Паркинсона (RU 2422161), для предотвращения развития осложнений в послеродовом периоде у женщин

с тяжелым гестозом (RU 2292880).

Однако известный препарат имеет существенные недостатки. Так, было установлено, что раствор не выдерживает длительного хранения при температуре 25±2°С. При этом происходит постепенное изменение окраски раствора от бесцветного к светло-жёлтому, а затем до коричневого цвета и существенный рост оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра, превышающий допустимое значение - не выше 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American Journal of Hospital Pharmacy, 34:2, 1977 Feb. P. 205-6)

Для установления причин малого срока хранения препарата был проведен ряд экспериментальных исследований, в результате которых установлено, что в процессе изготовления раствора на стадии термической стерилизации под воздействием высокой температуры его активный компонент меглюмина натрия сукцинат подвергается частичной деструкции с дальнейшим образованием большого количества производных фурфурола - токсичных веществ и продуктов их последующего взаимодействия с исходным меглюмином.

Несомненно, применение такого препарата представляет опасность, особенно в педиатрической практике и при критических состояниях, так как производные фурфурола обладают доказанным мутагенным и канцерогенным действием [Sachse B., Meinl W., Glatt H. Conversion of Suspected Food Carcinogen 5-Hydroxymethylfurfural by Sul-fotransferases and Aldehyde Dehydrogenases in Postmitoehondrial Tissue Preparations of Humans, Mice, and Rats. // Toxicol Sci. 2016. V. 149(1). P. 192-201.; Monien B., Engst W., Barknowitz G., Seidel A., Glatt H. Mutagenicity of 5-hydroxymemylfurfural in V79 cells expressing human SULT1A1: identification and mass spectrometric quantification of DNA ad-ducts formed. // Chem. Res. Toxicol. 2012. V. 16. No. 25(7). P. 1484-92].

Кроме того, образовавшиеся при стерилизации прототипа производные фурфурола могут подавлять активность целого ряда жизненно важных внутриклеточных ферментов [Ulbricht R., Northup S., Thomas J. A review of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in parenteral solutions, // Fundam. Appl. Toxicol. 1984, No. 4(5). P. 843-853.], включая тирозиназу [Sharma V., Choi J., Sharma N., Choi M., Seo S. In vitro anti-tyrosinase activity of 5-(hydroxymethyl)-2-furfural isolated from Dictyophora indusiata. // Phytother Res. 2004. V. 18(10). P. 841-844.] и приводить к снижению скорости роста и деления клеток организма. (General and local toxicity of 5-hydroxymethyl-2-furfural in rabbits. Rasmussen A. Hessov I., Bojsen-Moller M. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh). 1982 Feb; 50(2):81-4).

Таким образом, выявленная проблема безопасности и стабильности растворов, содержащих меглюмина натрия сукцинат, касающаяся деструкции меглюмина, накопления токсичных примесей (производных фурфурола) и большого количества различных окрашенных продуктов неустановленной структуры, влияющих на физико-химические свойства раствора и его стабильность при длительном хранении, ранее не описана и способы ее решения не известны.

Задачей настоящего изобретения является создание полиионнго инфузионного раствора, содержащего в качестве активного компонента натрия меглюмина сукцинат, обладающего повышенной безопасностью за счет снижения содержания токсичных примесей и стабильностью при длительном хранении.

Решение поставленной задачи достигается тем, что полиионный инфузионный раствор, содержащий хлориды натрия, калия и магния, меглюмина натрия сукцинат в качестве биологически активного компонента и воду для инъекций, согласно изобретению дополнительно содержит стабилизирующий агент, который представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или неорганическую кислоту, или их комбинацию при pH раствора от 7,0 до 5,5 при следующем соотношении компонентов, мас.%:

| | |
|---|---|
| **Хлорид натрия** | **0,500-0,700** |
| **Хлорид магния** | **0,010-0,014** |
| **Хлорид калия** | **0,025-0,035** |
| **Меглюмина натрия сукцинат** | **1,350-1,650** |
| **Стабилизирующий агент** | **0,0014 - 0,1827** |
| **Вода для инъекций** | **Остальное** |

Согласно изобретению стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: этилендиаминтетрауксусная, этановая, 2-гидроксибутандиовая, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бутандиовая, транс-бутендиовая, 2,3-дигидроксибутандиовая, 2-гидроксипропановая, угольная.

Кроме того, согласно изобретению стабилизирующий агент представляет собой фармацевтически приемлемую неорганическую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: хлористоводородная, фосфорная, серная.

Оптимальное содержание перечисленных кислот или их комбинаций в композиции ограничено их количественным содержанием, обеспечивающим pH раствора в диапазоне значений от 7,0 до 5,5, поскольку при значениях pH выше 7,0 не обнаруживается существенного стабилизирующего действия, а при pH ниже 5,5 является крайне нежелательными для препарата, предназначенного для внутривенного

введения в больших объемах,

В частном случае поставленная задача решается тем, что полиионный инфузионный раствор обладает стабильностью при хранении не менее 3 лет, где содержание выбранной карбоновой кислоты или комбинации кислот составляет 0,0023-0,0200 мас.% при pH раствора от 7,0 до 6,5.

Также в частном случае поставленная задача решается тем, что полиионный инфузионный раствор по п.2 обладает стабильностью при хранении не менее 5 лет, где содержание выбранной карбоновой кислоты или комбинации кислот составляет 0,0200-0,1827 мас.% при pH раствора от 6,5 до 5,5.

В другом частном случае поставленная задача решается тем, что полиионный инфузионный раствор обладает стабильностью при хранении не менее 2 лет, где содержание выбранной неорганической кислоты или комбинации кислот составляет 0,0014-0,0144 мас.% при pH раствора от 7,0 до 6,5.

Также в другом частном случае поставленная задача решается тем, что полиионный инфузионный раствор обладает стабильностью при хранении не менее 3 лет, где содержание выбранной неорганической кислоты или комбинации кислот составляет 0,0144-0,165 мас.% при pH раствора от 6,5 до 5,5.

Соотношение компонентов в заявленном растворе было найдено экспериментальным путем в ходе проведения серии опытов 1-4 (примеры 1-15), в результате которых в качестве стабилизирующего агента подобран ряд фармацевтически приемлемых карбоновых и неорганических кислот, обеспечивающих как стабильность, так и безопасность известной композиции, содержащей меглюмина натрия сукцинат.

В примерах 16-91 представлены различные составы заявляемого полиионного инфузионного раствора.

Таким образом, получен состав стабильного полиионного инфузионного раствора, обладающего повышенной безопасностью за счет снижения содержания производных фурфурола и других токсичный примесей в растворе на этапе термической стерилизации. При этом достигнуто существенное снижение образования окрашенных неидентифицированных примесей при длительном хранении, что позволяет существенно увеличить срок годности препарата и, следовательно, улучшить его потребительские свойства.

На первом этапе исследований в связи с выявленной проблемой безопасности и стабильности растворов, содержащих меглюмина натрия сукцинат, были применены различные технологические приемы стабилизации растворов и стабилизаторы.

Опыт 1. Стабилизация раствора за счет снижения температуры стерилизации.

Известно, что для образования производных фурфурола из сахаров наиболее значимым фактором является воздействие высоких температур, однако данный процесс также достаточно интенсивно протекает при хранении растворов сахаров в течение длительного времени. Так как меглюмин, входящий в состав активного компонента прототипа является линейным производным глюкозы, то для него справедливы те же закономерности (A chromatographic quality control procedure based on HPLC for 5-hydroxymethylfurfural in autoclaved D-glucose infusion fluids. Hung C.T., Selkirk A.B., Taylor R.B., J. Clin. Hosp. Pharm. 1982 Mar; 7(1):17-23)

Для снижения уровня производных фурфурола, образующихся при стерилизации и последующем хранении прототипа, проведено исследование влияния различных режимов стерилизации препарата (табл. 1), приготовленного согласно прототипу в примере, описанном в EA 000879.

Полученные образцы анализировали на наличие производных фурфурола сразу после стерилизации и в течение длительного хранения в климатическом оборудовании (BINDER) при температуре 25±2°C. Анализ образцов проводили путем измерения оптической плотности растворов на спектрофотометре в диапазоне длин волн 190-340 нм и детектирования специфических максимумов поглощения, характерных для фурфуролов и их производных. Препарат считался безопасным к применению, если оптическая плотность растворов при длине волны 284 нм не превышала 0,25 (USP Monographs; Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American Journal of Hospital Pharmacy, 34:2, 1977 Feb. P. 205-6).

Таблица 1

Влияние режима стерилизации на стабильность прототипа в течение длительного хранения при температуре 25±2°С

| Режим стерилизации | Срок наблюдения | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Исходный раствор | | 3 мес | | 6 мес | | 12 мес | | 18 мес | | 24 мес | |
| | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет |
| Без стерилизации | + | б/ц | + | б/ц | + | б/ц | + | б/ц | - | с/ж | - | с/ж |
| 121°С 30 мин | - | б/ц | - | с/ж | - | с/ж | - | с/к | - | т/к | - | т/к |
| 121°С 20 мин | - | б/ц | + | б/ц | + | с/ж | - | с/к | - | т/к | - | т/к |
| 121°С 15 мин | - | б/ц | + | б/ц | - | с/ж | - | с/ж | - | с/к | - | т/к |
| 121°С 8 мин | + | б/ц | + | б/ц | + | с/ж | + | с/ж | - | с/к | - | т/к |
| 110°С 30 мин | + | б/ц | + | б/ц | + | с/ж | + | с/ж | - | с/к | - | т/к |
| 110°С 15 мин | + | б/ц | + | б/ц | + | с/ж | + | с/ж | - | с/к | - | с/к |
| 105°С 45 мин | + | б/ц | + | б/ц | + | с/ж | + | с/ж | - | с/к | - | с/к |
| 105°С 30 мин | + | б/ц | + | б/ц | + | с/ж | + | с/ж | + | с/к | - | с/к |

б/ц - бесцветный раствор,
с/ж - светло-жёлтый раствор,
с/к - светло-коричневый раствор,
т/к - тёмно-коричневый раствор,
+ - оптическая плотность растворов не превышала 0,25,
- - оптическая плотность растворов превышала 0,25.

При анализе полученных спектров после термической стерилизации раствора, приготовленного по прототипу при 121°С в течение 20 мин, авторами обнаружены нежелательные примеси - производные фурфурола и деоксиглюкона, характерные для термического разложения низших сахаров - гексоз и пентоз и продуктов их взаимодействия с исходным меглюмином [Chen K., Prabel J. Trans-3,4-dideoxyglucone-3-ene (trans-3,4-DGE), a most reactive glucose degradation product in freshly heat sterilized glucose solutions // Carbohydr Res. 2015. V. 418. P. 57-64.].

Кроме того, установлено, что даже существенное снижение времени и температуры стерилизации (табл. 1) не позволяет получить стабильные растворы при длительном хранении, несмотря на получение исходных растворов с низким уровнем фурфуролов (в пределах установленной нормы). При длительном хранении этих растворов происходит нарастание оптической плотности и существенное изменение окраски от бесцветной до светло-жёлтой и коричневой.

Образование побочных соединений при стерилизации состава прототипа происходит через стадии термической деградации меглюмина с образованием линейной гексозы с последующим формированием производных фурфурола и дидеоксиглюкона. Дальнейшее изменение окраски растворов при хранении связано с взаимодействием высоко реакционноспособных производных дидеоксиглюкона с аминогруппой меглюмина с дальнейшим образованием окрашенных линейных высокомолекулярных полиамиоспиртов с потенциальной аллергенной активностью.

Как следует из табл. 1, при применении асептического приготовления раствора (без термической стерилизации) уровень производных фурфурола и других неидентифицированных примесей сохраняется в пределах нормы на протяжении всего около 12 месяцев, что недостаточно для обеспечения потребительских свойств - возможности длительного хранения. Кроме того, при применении технологии асептического розлива существует достаточно высокая вероятность контаминации микроорганизмами в процессе приготовлении препарата, так как стерилизующая фильтрация с использованием стандартного фильтра с размером пор 0,22 мкм хотя и создает надежный барьер для бактерий, но часто не удерживает споры, вирусы и микоплазмы. Более того, содержащийся в составе прототипа сукцинат ион является субстратом и фактором роста микроорганизмов, что дополнительно повышает возможность микробной контаминации, и, следовательно, риск развития побочных реакций.

Опыт 2. Стабилизация раствора за счет деоксигенации (барботирование азотом).

Так как один из механизмов образования примесей в составе прототипа обусловлен окислительными процессами, то для получения стабильного раствора проводят деоксигенацию - барботирование инертными газами.

Для исследования эффективности этого способа готовили растворы согласно описанию прототипа, затем барботировали их азотом и разливали в первичную упаковку также в потоке азота. Эксперимент проводили в трех повторностях по примеру 1.

Для получения заданного количества магния хлорида в пересчете на сухое вещество в данном примере и всех последующих примерах изобретения использовали субстанцию магния хлорида гексагидрата фармакопейного качества. Полученные растворы стерилизовали в режиме, описанном в прототипе.

Пример 1.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата и 0,300 кг калия хлорида, перемешивают до полного растворения компонентов и доводят объем полученного раствора до 100 л водой для инъекций. Полученный раствор барботируют азотом в течение 30 мин, затем фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в токе азота в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1500 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%) воду для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,32.

Для исследования стабильности полученных образцов препаратов их выдерживали в климатическом оборудовании в условиях ускоренного старения при температуре 40±2°С в течение 6 месяцев и условиях естественного хранения при температуре 25±2°С течение 3 лет. Композиции анализировали сразу после приготовления и стерилизации и в процессе хранения, контролировали цветность растворов и содержание примесей. Качество образцов препарата считались приемлемыми для безопасного применения лекарственного препарата для внутривенного введения, если оптическая плотность растворов в процессе хранения не превышала 0,25. Результаты исследования стабильности полученных образцов представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2

Цветность растворов и уровень оптической плотности в прототипе с барботированием азотом и без него в условиях ускоренного старения при температуре 40±2°С

| Образец | Срок наблюдения | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Исходный раствор | | 3 мес | | 6 мес | |
| | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет |
| Прототип | + | б/ц | - | с/ж | - | т/к |
| Прототип с барботированием азотом | | | | | | |
| Опыт 1 | + | б/ц | + | с/ж | - | с/к |
| Опыт 2 | + | б/ц | - | с/к | - | с/к |
| Опыт 3 | + | б/ц | + | с/ж | + | с/к |

т/к - тёмно-коричневый раствор,
с/к - светло-коричневый раствор,
с/ж - светло-жёлтый раствор,
б/ц - бесцветный раствор,
+ - оптическая плотность растворов не превышала 0,25,
- - оптическая плотность растворов превышала 0,25.

Таблица 3

Цветность растворов и уровень оптической плотности в прототипе с барботированием азотом и без него в условиях естественного хранения при температуре 25±2°С.

| Образец | Срок наблюдения | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Исходный раствор | | 6 мес | | 12 мес | | 24 мес | | 36 мес | |
| | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет | опт. пл. | цвет |
| Прототип | + | с/ж | + | с/ж | - | с/к | - | с/к | - | т/к |
| Прототип с барботированием азотом | | | | | | | | | | |
| Опыт 1 | + | б/ц | + | б/ц | - | с/ж | - | с/ж | - | с/к |
| Опыт 2 | + | б/ц | + | б/ц | + | б/ц | + | б/ц | - | с/к |
| Опыт 3 | + | б/ц | + | б/ц | + | б/ц | - | б/ц | - | т/к |

т/к - тёмно-коричневый раствор,
с/к - светло-коричневый раствор,
с/ж - светло-жёлтый раствор,
б/ц - бесцветный раствор,
+ - оптическая плотность растворов не превышала 0,25,
- - оптическая плотность растворов превышала 0,25.

Полученные данные свидетельствуют о влиянии не только температуры хранения, но и содержания кислорода в исходном растворе - в образцах, подвергнутых барботированию азотом, наблюдается существенное уменьшение оптической плотности в области, соответствующей присутствию фурфуролов.

Однако при длительном хранении при температуре 25±2°С в течение 36 месяцев и 40±2°С в течение 6 месяцев происходит изменение окраски раствора (появление коричневой окраски), при этом спектр поглощения сдвигается в более длинноволновую область), что свидетельствует о более глубоких процессах деструкции препарата и возможном взаимодействии продуктов разложения (фурфуролов) с активным компонентом и образованием потенциально токсичных соединений.

Кроме того, полученные результаты в параллельных опытах не имели воспроизводимых результатов (табл. 3). Таким образом, применение инертных газов не позволяет получить препарат с длительным сроком хранения и низким содержанием токсичных примесей.

Опыт 3. Стабилизация раствора за счет антиоксидантов.

Исходя из одного из предполагаемых механизмов деструкции компонентов препарата, проходящего путем окисления, авторы предприняли попытку введения в его состав антиоксидантов, в качестве которых для водных растворов использованы натрия сульфит, натрия гидросульфит, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат. При этом антиоксиданты вводили в состав композиции в максимально разрешенном количестве - 0,2% (ГФ XIII, ОФС. 1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6$^{th}$ edition) и уменьшенном в 10 раз - 0,02% (примеры 2-9).

Полученные по примерам 2-9 образцы препаратов выдерживали в климатическом оборудовании в условиях естественного хранения при температуре 25±2°С в течение 3 лет. Композиции анализировали сразу после приготовления и стерилизации и в процессе хранения, контролировали цветность растворов и содержание примесей. Качество образцов препарата считалось приемлемым для безопасного применения лекарственного препарата для внутривенного введения, если оптическая плотность растворов в процессе хранения не превышала 0,25, не происходило изменения окраски и выпадения осадка.

Пример 2.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 2,0 кг натрия тиосульфата перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 2000 мг натрия тиосульфата (0,2 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,27.

Пример 3.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,2 кг натрия тиосульфата перемешивают

до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 200 мг натрия тиосульфата (0,02 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,32.

Пример 4.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 2,0 кг натрия сульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 2000 мг натрия сульфита (0,2 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,84.

Пример 5.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,2 кг натрия сульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 200 мг натрия сульфита (0,02 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,41.

Пример 6.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 2,0 кг натрия гидросульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 2000 мг натрия гидросульфита (0,2 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,12.

Пример 7.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,2 кг натрия гидросульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 200 мг натрия гидросульфита (0,02 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,02.

Пример 8.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 2,0 кг натрия метабисульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем по-

лученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 2000 мг натрия метабисульфита (0,2 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,29.

Пример 9.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,2 кг натрия метабисульфита перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 200 мг натрия метабисульфита (0,02 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,26.

Проведенные исследования показали, что при использовании в качестве антиоксиданта натрия тиосульфата не удалось достигнуть положительного результата. В приготовленных образцах прототипа с добавлением этого компонента в количестве 0,02-0,2% (примеры 2 и 3) обнаружено образование осадка при хранении в течение 6 месяцев.

Применение антиоксидантов: натрия сульфита и натрия метабисульфита в количестве 0,02-0,2% (примеры 4, 5 и 8, 9) не позволяет увеличить срок хранения композиции без существенного изменения оптической плотности и окраски раствора. На сроках хранения более 6 месяцев обнаруживалось пожелтение раствора с дальнейшим приобретением коричневой окраски, при этом оптическая плотность растворов существенно превышала критерий приемлемости - 0,25.

Применение гидросульфита натрия (примеры 6 и 7) улучшает стабильность раствора, который остается бесцветным в течение 12 месяцев при температуре 25±2°С, но затем также появляется желтое окрашивание растворов. Такой результат связан с тем, что при хранении растворов с антиоксидантами происходит их взаимодействие с меглюмином и продуктами его разложения на более отдаленных сроках хранения.

Обнаруженный эффект незначительного стабилизирующего действия гидросульфита связан с тем, что при его добавлении в состав композиции происходит смещение pH в кислую сторону, что приводит к снижению скорости процессов деструкции компонентов композиции.

В связи с этим было изучено влияние различных кислот на стабильность композиции при длительном хранении.

Опыт 4. Стабилизация раствора за счет применения различных кислот.

Применение мягких режимов стерилизации, деоксигенация раствора, введение антиоксидантов не позволило существенно увеличить срок хранения композиции. С учетом полученных данных в опыте 3 неожиданным фактом оказалось, что потенциальным стабилизирующим действием обладают соединения, влияющие на pH полученного раствора (например, натрия гидросульфит).

Таким образом, для получения композиции, стабильной при термической стерилизации и дальнейшем длительном хранении, была предпринята попытка эмпирически повысить стабильность прототипа путем введения в состав фармацевтически приемлемых компонентов, обладающих протонирующим эффектом.

Кроме того, авторы предполагали, при смещении pH раствора композиции в кислую область, получить уменьшение риска потенциального роста бактерий при хранении, что дополнительно повысит безопасность препарата.

Опираясь на собственные данные изучения стабильности раствора прототипа при стерилизации и длительном хранении (табл.ь1) и учитывая возможность ускорения образования фурфуролов в растворе натрия меглюмина сукцината (имеющего pH около 7,3-7,4) при термической стерилизации, авторы предложили в качестве стабилизирующего агента использовать фармацевтически приемлемые карбоновые кислоты или неорганические кислоты.

Из уровня техники известно, что для стабилизации производных 3-оксипиридина (циклических полиазотистых соединений) используют органические кислоты, в частности янтарную, для предотвращения деструкции пиридинового кольца в результате гидролиза RU 2205640.

Однако исследования, проведенные в отношении указанного патента, показали, что достигнуть положительного результата при длительном хранении данной группы соединений не удается и требуется введение антиоксидантов и комплексообразователей.

Исследования влияния pH и химической природы стабилизирующего агента на стабильность меглюмина натрия сукцината не описаны в доступных источниках информации.

В связи с этим в качестве стабилизаторов авторы использовали разрешенные к применению в инфузионных растворах неорганическую хлористоводородную кислоту и органическую - этилендиаминтетрауксусную кислоту (ГФ XIII, ОФС. 1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition) и готовили составы, описанные в прототипе, с добавлением указанных кислот до pH раствора в диапазоне от 7,0 до 5,0.

Полученные образцы (примеры 22-24 и 25-27) закладывали в климатическое оборудование для изучения стабильности в ускоренных условиях при температуре 40±2°C.

Пример 10.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,017 кг кислоты хлористоводородной перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 17 мг кислоты хлористоводородной (0,0017 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,05.

Пример 11.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,207 кг кислоты хлористоводородной перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 207 мг кислоты хлористоводородной (0,0207 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,05.

Пример 12.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,537 кг кислоты хлористоводородной перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 537 мг кислоты хлористоводородной (0,0537 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,15.

Пример 13.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,047 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 47 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0047 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,95.

Пример 14.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида,

0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,596 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 596 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0596 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,15.

Пример 15.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 3,849 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 3849 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,3849 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,10.

Таблица 4

Уровень примесей в прототипе и композициях с хлористоводородной и этилендиаминтетрауксусной кислотами в условиях ускоренного старения при температуре 40±2°C

| Образец | Пример, № | Срок наблюдения | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Исходный раствор | | | 3 мес | | | 6 мес | | |
| | | pH | опт. пл. | цвет | pH | опт. пл. | цвет | pH | опт. пл. | цвет |
| Прототип | | 7,35 | + | с/ж | 7,15 | - | т/к | 6,95 | - | т/к |
| Композиции | 10 | 7,05 | + | б/ц | 6,90 | + | с/ж | 6,85 | + | с/к |
| с хлористоводородной кислотой | 11 | 6,05 | + | б/ц | 6,05 | + | б/ц | 5,95 | + | б/ц |
| | 12 | 5,15 | + | б/ц | 5,10 | + | б/ц | 5,10 | + | б/ц |
| Композиции с этилендиаминтетрауксусной кислотой | 13 | 6,95 | + | б/ц | 7,00 | + | б/ц | 6,90 | + | с/ж |
| | 14 | 6,15 | + | б/ц | 6,15 | + | б/ц | 6,10 | + | б/ц |
| | 15 | 5,10 | + | б/ц | 5,15 | + | б/ц | 5,10 | + | б/ц |

т/к - тёмно-коричневый раствор,
с/к - светло-коричневый раствор,
с/ж - светло-жёлтый раствор,
б/ц - бесцветный раствор,
+ - оптическая плотность растворов не превышала 0,25,
- - оптическая плотность растворов превышала 0,25.

Результаты ускоренного исследования стабильности прототипа при температуре 40±2°C в течение 6 месяцев приведены в табл. 4 и показали снижение pH состава прототипа при хранении, что свидетельствует о процессах разложения активных компонентов наряду с изменением окраски раствора.

Влияние этилендиаминтетрауксусной и хлористоводородной кислот на стабильность композиции было положительным. Однако динамика снижения pH раствора при значениях около 7,0 с использованием неорганической хлористоводородной кислоты была более выражена, чем в случае использования этилендиаминтетрауксусной кислоты, а при значениях pH от 5,0 до 6,0 при применении кислот динамики снижения pH раствора не наблюдается, что оказалось неожиданной закономерностью.

В связи с этим были проведены дальнейшие исследования влияния различных органических и неорганических кислот на стабильность композиции при длительном хранении при температуре 25±2°C (табл. 5).

В качестве стабилизирующих агентов авторами предложены карбоновые кислоты из ряда: этилендиаминтетрауксусная, этановая, 2-гидроксибутандиовая, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бутандиовая, транс-бутендиовая, 2,3-дигидроксибутандиовая, 2-гидроксипропановая, угольная и неорганиче-

ские из ряда: хлористоводородная, фосфорная и серная.

Все кислоты и их комбинации добавляли до получения pH раствора в интервале значений от 7,0 до 5,5, так как значения ниже 5,5 не физиологичные при внутривенном введении.

При изготовлении заявляемого инфузионного раствора его активный компонент - меглюмина натрия сукцинат получают непосредственно в процессе приготовления раствора путем растворения расчетных количеств янтарной кислоты, натрия гидроксида и меглюмина в воде для инъекций.

Изобретение может быть проиллюстрировано примерами 16-91.

Пример 16.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,026 кг этановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 26 мг этановой кислоты (0,0026 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 17.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,117 кг этановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 117 мг этановой кислоты (0,0117 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,49.

Пример 18.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,375 кг этановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 375 мг этановой кислоты (0,0375 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,00.

Пример 19.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 1,032 кг этановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 1032 мг этановой кислоты (0,1032 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,51.

Пример 20.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,029 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через сте-

рилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 29 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0029 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 21.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,124 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 124 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0124 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 22.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,419 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 419 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0419 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,00.

Пример 23.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,048 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1048 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,1048 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 24.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,028 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 28 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0028 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 25.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,122 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 122 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0122 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,51.

Пример 26.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,450 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 450 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0450 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 27.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,201 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1201 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,1201 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 28.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,026 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 26 мг бутандиовой кислоты (0,0026 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 29.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,115 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида

(0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 115 мг бутандиовой кислоты (0,0115 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,49.

Пример 30.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,392 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 392 мг бутандиовой кислоты (0,0392 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 31.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,015 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1015 мг бутандиовой кислоты (0,1015 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,51.

Пример 32.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,023 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 23 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0023 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 33.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,108 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 108 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0108 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 34.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,363 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят

объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 363 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0363 мас.%) – стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 35.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,861 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 861 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0861 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 36.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,043 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 43 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0043 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 37.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,186 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 186 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0186 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 38.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,628 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 628 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0628 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,01.

Пример 39.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,712 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1712 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,1712 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,49.

Пример 40.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,029 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 29 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0029 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 41.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,139 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 139 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0139 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 42.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,469 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 469 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0469 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 43.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,114 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия

хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1114 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,1114 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 44.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,035 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 35 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0035 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 45.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,167 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 167 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0167 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 46.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,563 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 563 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0563 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 47.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,337 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1337 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,1337 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 48.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида до полного растворения компонентов, барботируют углекислым газом до установления заданного значения pH и доводят объем полученного рас-

твора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 21 мг угольной кислоты (0,0021 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 49.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида до полного растворения компонентов, барботируют углекислым газом до установления заданного значения pH и доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 112 мг угольной кислоты (0,0112 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,51.

Пример 50.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида до полного растворения компонентов, барботируют углекислым газом до установления заданного значения pH и доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 619 мг угольной кислоты (0,0619 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 51.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида до полного растворения компонентов, барботируют углекислым газом до установления заданного значения pH и доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1650 мг угольной кислоты (0,1650 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,69.

Пример 52.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,014 кг хлористоводородной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 14 мг хлористоводородной кислоты (0,0014 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 53.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,068 кг хлористоводородной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят

объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 68 мг хлористоводородной кислоты (0,0068 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 54.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,228 кг хлористоводородной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121 ±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 228 мг хлористоводородной кислоты (0,0228 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 55.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,541 кг хлористоводородной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 541 мг хлористоводородной кислоты (0,0541 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 56.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,024 кг фосфорной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 24 мг фосфорной кислоты (0,0024 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 57.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,134 кг фосфорной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 134 мг фосфорной кислоты (0,0134 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 58.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,517 кг фосфорной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 517 мг фосфорной кислоты (0,0517 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,00.

Пример 59.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 1,378 кг фосфорной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 1378 мг фосфорной кислоты (0,1378 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 60.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,019 кг серной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), 19 мг серной кислоты (0,0019 мас.%) - стабилизирующий агент, 13500 мг меглюмина натрия сукцината (1,350 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,01.

Пример 61.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,091 кг серной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 91 мг серной кислоты (0,0091 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,50.

Пример 62.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,307 кг серной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), 307 мг серной кислоты (0,0307 мас.%) - стабилизирующий агент, 16500 мг меглюмина натрия сукцината (1,650 мас.%), воды для

инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,99.

Пример 63.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,728 кг серной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), 728 мг серной кислоты (0,0728 мас.%) - стабилизирующий агент, 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,49.

Пример 64.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,134 кг этановой кислоты, 0,298 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 134 мг этановой кислоты (0,0134 мас.%) и 298 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0298 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0432 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,90.

Пример 65.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,007 кг этановой кислоты, 0,022 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 7 мг этановой кислоты (0,0007 мас.%) и 22 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0022 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0029 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,00.

Пример 66.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,104 кг этановой кислоты, 0,205 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 104 мг этановой кислоты (0,0104 мас.%) и 205 мг бутандиовой кислоты (0,0205 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0309 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,09.

Пример 67.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,284 кг этановой кислоты, 0,549 кг трансбутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по

500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 284 мг этановой кислоты (0,0284 мас.%) и 549 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0549 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0833 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 68.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,073 кг этановой кислоты, 0,356 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 73 мг этановой кислоты (0,0073 мас.%) и 356 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0356 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0429 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,10.

Пример 69.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,014 кг этановой кислоты, 0,034 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 14 мг этановой кислоты (0,0014 мас.%) и 34 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0034 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0048 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,90.

Пример 70.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,032 кг этановой кислоты, 0,048 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 32 мг этановой кислоты (0,0032 мас.%) и 48 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0048 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,008 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,70.

Пример 71.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,012 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты, 0,017 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 12 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0012 мас.%) и 17 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0017 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0029 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъ-

екций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,00.

Пример 72.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,601 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты, 0,529 кг бу-тандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 601 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0601 мас.%) и 529 мг бутандиовой кислоты (0,0529 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,113 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 73.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,027 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты, 0,024 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 27 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0027 мас.%) и 24 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0024 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0051 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,79.

Пример 74.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,018 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты, 0,038 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 18 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0018 мас.%) и 38 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0038 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0056 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,89.

Пример 75.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,054 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты, 0,060 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 54 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0054 мас.%) и 60 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0060 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0114 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,59.

Пример 76.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,019 кг 2-гидроксибутандиовой кислоты,

0,013 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 19 мг 2-гидроксибутандиовой кислоты (0,0019 мас.%) и 13 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0013 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0032 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 77.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,045 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,028 кг бутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 45 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0045 мас.%) и 28 мг бутандиовой кислоты (0,0028 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0073 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,70.

Пример 78.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,202 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,122 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 202 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0202 мас.%) и 122 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0122 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0324 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,10.

Пример 79.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,073 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,111 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 масс,%), комбинацию 73 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0073 мас.%) и 111 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0111 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0184 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,40.

Пример 80.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,017 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,013 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и

подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 17 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0017 мас.%) и 13 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0013 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,003 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 7,00.

Пример 81.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,918 кг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты, 0,430 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 918 мг 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты (0,0918 мас.%) и 430 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0430 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,1348 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 82.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,104 кг бутандиовой кислоты, 0,102 кг транс-бутендиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 104 мг бутандиовой кислоты (0,0104 мас.%) и 102 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0102 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0206 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,20.

Пример 83.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,015 кг бутандиовой кислоты, 0,038 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 15 мг бутандиовой кислоты (0,0015 мас.%) и 38 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0038 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0053 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,89.

Пример 84.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,428 кг бутандиовой кислоты, 0,545 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°С в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 428 мг бутандиовой кислоты (0,0428 мас.%) и 545 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0545 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0973 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до

100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,60.

Пример 85.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,017 кг бутандиовой кислоты, 0,013 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 17 мг бутандиовой кислоты (0,0017 мас.%) и 13 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0013 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,003 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,99.

Пример 86.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,020 кг транс-бутендиовой кислоты, 0,051 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 20 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0020 мас.%) и 51 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0051 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0071 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,80.

Пример 87.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,471 кг транс-бутендиовой кислоты, 0,609 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 471 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0471 мас.%) и 609 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0609 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,108 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 5,50.

Пример 88.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,032 кг транс-бутендиовой кислоты, 0,024 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 32 мг транс-бутендиовой кислоты (0,0032 мас.%) и 24 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0024 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0056 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,79.

Пример 89.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,280 кг янтарной кислоты, 8,725 кг меглюмина, 1,788 кг натрия гидроксида, 6,000 кг натрия хлорида, 0,256 кг магния хлорида гексагидрата, 0,300 кг калия хлорида, 0,281 кг этилендиаминтетрауксусной ки-

слоты, 0,144 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6000 мг натрия хлорида (0,600 мас.%), 256 мг магния хлорида гексагидрата (0,0256 мас.%), 300 мг калия хлорида (0,030 мас.%), комбинацию 281 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0281 мас.%) и 144 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0144 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0425 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,10.

Пример 90.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 5,808 кг янтарной кислоты, 9,598 кг меглюмина, 1,967 кг натрия гидроксида, 6,600 кг натрия хлорида, 0,282 кг магния хлорида гексагидрата, 0,330 кг калия хлорида, 0,092 кг этилендиаминтетрауксусной кислоты, 0,028 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 6600 мг натрия хлорида (0,660 мас.%), 282 мг магния хлорида гексагидрата (0,0282 мас.%), 330 мг калия хлорида (0,033 мас.%), комбинацию 92 мг этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,0092 мас.%) и 28 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0028 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,012 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,69.

Пример 91.

В емкостной аппарат с мешалкой вместимостью 1000 л загружают 900 л воды для инъекций, 4,752 кг янтарной кислоты, 7,853 кг меглюмина, 1,609 кг натрия гидроксида, 5,400 кг натрия хлорида, 0,230 кг магния хлорида гексагидрата, 0,270 кг калия хлорида, 0,041 кг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты, 0,024 кг 2-гидроксипропановой кислоты перемешивают до полного растворения компонентов и установления постоянного значения pH, доводят объем полученного раствора до 1000 л водой для инъекций. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в стеклянные флаконы по 500 мл, герметично укупоривают пробками и подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением при температуре 121±1°C в течение 20 мин. 1 л полученного раствора содержит 5400 мг натрия хлорида (0,540 мас.%), 230 мг магния хлорида гексагидрата (0,0230 мас.%), 270 мг калия хлорида (0,027 мас.%), комбинацию 41 мг 2,3-дигидроксибутандиовой кислоты (0,0041 мас.%) и 24 мг 2-гидроксипропановой кислоты (0,0024 мас.%) - стабилизирующий агент (суммарно 0,0065 мас.%), 15000 мг меглюмина натрия сукцината (1,500 мас.%), воды для инъекций до 100,0 мас.%, фактический pH раствора после стерилизации 6,79.

Полученные по каждому из примеров флаконы с заявленными композициями были подвергнуты термической стерилизации при стандартном фармакопейном режиме 121±1°C в течение 20 мин.

Для исследования стабильности полученных образцов препарата по Примерам 16-91 их выдерживали в климатическом оборудовании при температуре 25±2°C течение 5 лет. Композиции анализировали сразу после приготовления и стерилизации и в процессе хранения в течение 5 лет с периодичностью 1 раз в год (табл. 5).

Таблица 5

| Пример, № | 1-я кислота | 2-я кислота | pH | Срок хранения, стабильность | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Пример 16. | уксусная | - | 7,0 | + | + | + | + | - |
| Пример 17. | уксусная | - | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 18. | уксусная | - | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 19. | уксусная | | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 20. | яблочная | - | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 21. | яблочная | - | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 22. | яблочная | - | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 23. | яблочная | | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 24. | лимонная | - | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 25. | лимонная | - | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 26. | лимонная | - | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 27. | лимонная | | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 28. | янтарная | - | 7,0 | + | + | + | + | - |
| Пример 29. | янтарная | - | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 30. | янтарная | - | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 31. | янтарная | | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 32. | фумаровая | - | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 33. | фумаровая | - | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 34. | фумаровая | - | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 35. | фумаровая | | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 36. | ЭДТА | | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 37. | ЭДТА | | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 38. | ЭДТА | | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 39. | ЭДТА | | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 40. | винная | - | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 41. | винная | - | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 42. | винная | - | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 43. | винная | | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 44. | молочная | - | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 45. | молочная | - | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 46. | молочная | - | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 47. | молочная | | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 48. | угольная | - | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 49. | угольная | - | 6,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 50. | угольная | - | 6,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 51. | угольная | | 5,7 | + | + | + | + | + |
| Пример 52. | хлористоводородная | - | 7,0 | + | + | - | - | - |
| Пример 53. | хлористоводородная | - | 6,5 | + | + | - | - | - |
| Пример 54. | хлористоводородная | - | 6,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 55. | хлористоводородная | | 5,5 | + | + | + | + | - |
| Пример 56. | фосфорная | - | 7,0 | + | + | - | - | - |
| Пример 57. | фосфорная | - | 6,5 | + | + | - | - | - |
| Пример 58. | фосфорная | - | 6,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 59. | фосфорная | | 5,5 | + | + | + | - | - |
| Пример 60. | серная | - | 7,0 | + | + | - | - | - |
| Пример 61. | серная | - | 6,5 | + | + | - | - | - |
| Пример 62. | серная | - | 6,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 63. | серная | | 5,5 | + | + | + | - | - |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Пример 64. | уксусная | яблочная | 5,9 | + | + | + | + | + |
| Пример 65. | уксусная | лимонная | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 66. | уксусная | янтарная | 6,1 | + | + | + | + | + |
| Пример 67. | уксусная | фумаровая | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 68. | уксусная | ЭДТА | 6,1 | + | + | + | + | + |
| Пример 69. | уксусная | винная | 6,9 | + | + | + | + | - |
| Пример 70. | уксусная | молочная | 6,7 | + | + | + | + | - |
| Пример 71. | яблочная | лимонная | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 72. | яблочная | янтарная | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 73. | яблочная | фумаровая | 6,8 | + | + | + | + | + |
| Пример 74. | яблочная | ЭДТА | 6,9 | + | + | + | + | - |
| Пример 75. | яблочная | винная | 6,6 | + | + | + | + | + |
| Пример 76. | яблочная | молочная | 7,0 | + | + | + | + | - |
| Пример 77. | лимонная | янтарная | 6,7 | + | + | + | + | + |
| Пример 78. | лимонная | фумаровая | 6,1 | + | + | + | + | + |
| Пример 79. | лимонная | ЭДТА | 6,4 | + | + | + | + | + |
| Пример 80. | лимонная | винная | 7,0 | + | + | + | - | - |
| Пример 81. | лимонная | молочная | 5,5 | + | + | + | + | - |
| Пример 82. | янтарная | фумаровая | 6,2 | + | + | + | + | + |
| Пример 83. | янтарная | ЭДТА | 6,9 | + | + | + | - | - |
| Пример 84. | янтарная | винная | 5,6 | + | + | + | + | + |
| Пример 85. | янтарная | молочная | 7,0 | + | + | + | + | + |
| Пример 86. | фумаровая | ЭДТА | 6,8 | + | + | + | + | - |
| Пример 87. | фумаровая | винная | 5,5 | + | + | + | + | + |
| Пример 88. | фумаровая | молочная | 6,8 | + | + | + | - | - |
| Пример 89. | ЭДТА | винная | 6,1 | + | + | + | + | - |
| Пример 90. | ЭДТА | молочная | 6,7 | + | + | + | - | - |
| Пример 91. | винная | молочная | 6,8 | + | + | + | + | - |

+ оптическая плотность растворов не превышала 0,25, цветность раствора не изменялась,
- оптическая плотность растворов превышала 0,25, изменение окраски раствора.

При длительном хранении изученные кислоты оказывают значительное влияние на стабильность известного состава, содержащего меглюмина натрия сукцинат. При этом установлено, что карбоновые кислоты в диапазоне pH 7,0-6,5 обеспечивают стабильность композиции не менее 3 лет, а неорганические кислоты не менее 2 лет. В то же время содержание кислот обеспечивающее значение pH от 5,5 до 6,5, позволяет получить стабильные композиции не менее 3 лет при использовании неорганических кислот и не менее 5 лет при использовании карбоновых кислот (табл. 5). При этом не происходит изменения окраски раствора от бесцветного к светло-жёлтому, и рост оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра не превышает допустимого значения 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levelsof 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American Journal of Hospital Pharmacy, 34:2, 1977 Feb. P. 205-6), что подтверждает существенное снижение содержания токсичных примесей в заявленном растворе по сравнению с прототипом.

Таким образом, заявленный состав полиионного инфузинонного раствора, содержащий меглюмина натрия сукцинат, обладает повышенной безопасностью и стабильностью при длительном хранении.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиионный инфузионный раствор с детоксицирующим действием, содержащий хлориды натрия, калия и магния, меглюмина натрия сукцинат в качестве биологически активного компонента и воду для инъекций, отличающийся тем, что он дополнительно содержит стабилизирующий агент, который представляет собой фармацевтически приемлемую карбоновую кислоту или комбинацию таких кислот из ряда: этилендиаминтетрауксусная, этановая, 2-гидроксибутандиовая, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, бутандиовая, транс-бутендиовая, 2,3-дигидроксибутандиовая, 2-гидроксипропановая, угольная, либо фармацевтически приемлемую неорганическую кислоту из ряда: хлористоводородная, фосфорная, серная, при pH раствора от 7,0 до 5,5 при следующем соотношении компонентов, мас.%: хлорид натрия - 0,500-0,700; хлорид магния - 0,010-0,014; хлорид калия - 0,025-0,035; меглюмина натрия сукцинат - 1,350-1,650; стабилизирующий агент - 0,0014-0,1827; вода для инъекций - остальное.

2. Полиионный инфузионный раствор по п.1, отличающийся тем, что в качестве стабилизирующего агента содержит карбоновую кислоту или комбинацию таких кислот в количестве 0,0023-0,0200 мас.% при pH раствора от 7,0 до 6,5 и обладает стабильностью при хранении в течение не менее 3 лет при температуре 25±2°C.

3. Полиионный инфузионный раствор по п.1, отличающийся тем, что в качестве стабилизирующего агента содержит карбоновую кислоту или комбинацию таких кислот в количестве 0,0200-0,1827 мас.%

при pH раствора от 6,5 до 5,5 и обладает стабильностью при хранении в течение не менее 5и лет при температуре 25±2°C.

4. Полиионный инфузионный раствор по п.1, отличающийся тем, что в качестве стабилизирующего агента содержит неорганическую кислоту в количестве 0,0014-0,0144 мас.% при pH раствора от 7,0 до 6,5 и обладает стабильностью при хранении в течение не менее 2 лет при температуре 25±2°C.

5. Полиионный инфузионный раствор по п.1, отличающийся тем, что в качестве стабилизирующего агента содержит неорганическую кислоту в количестве 0,0144-0,165 мас.% при pH раствора от 6,5 до 5,5 и обладает стабильностью при хранении течение не менее 3 лет при температуре 25±2°C.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2