

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 146728 (13) U****(51) МПК (2021.01)****A61K 31/00****A61K 9/08 (2006.01)****A61K 31/19 (2006.01)****A61K 33/14 (2006.01)****A61P 39/00**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: а 2018 10017	(72) Винахідник(и): Коваленко Алексей Леонідовіч (RU), Петров Андрей Юрьевич (RU)
(22) Дата подання заявки: 08.10.2018	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 18.03.2021	(73) Володілець (володільці): ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО- ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФИРМА "ПОЛИСАН", ул. Салова, д. 72, кор. 2, лит. А, г. Санкт- Петербург, 192102, Россия (RU)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2017135900	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.10.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: RU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2019, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 17.03.2021, Бюл.№ 11	

(54) ПОЛІІОННИЙ ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН**(57) Реферат:**

Полііонний інфузійний розчин, який містить хлориди натрію, калію і магнію, меглюміну натрію сукцинат як біологічно активний компонент і воду для ін'єкцій, згідно з корисною моделлю він додатково містить стабілізуючий агент, який являє собою фармацевтично прийнятну карбонову кислоту або неорганічну кислоту або їх комбінацію при рН розчину від 7,0 до 5,5, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

хлорид натрію	0,500-0,700
хлорид магнію	0,010-0,014
хлорид калію	0,025-0,035
меглюміну натрію сукцинат	1,350-1,650
стабілізуючий агент	0,0014-0,1827
вода для ін'єкцій	решта.

UA 146728 U

Корисна модель належить до фармацевтичної промисловості і медицини, зокрема стосується складних полііонних інфузійних розчинів, які мають детоксикуючу дію за рахунок прояву антигіпоксичних, антиоксидантних і гепатопротекторних властивостей. Препарат може бути використаний для лікування інтоксикацій різної етіології.

При наданні екстреної допомоги при інтоксикаціях в комплексі терапевтичних заходів широко використовуються кристалоїдні (сольові) і колоїдні препарати (плазмозамісні), призначені для внутрішньовенного введення, які мають наступні переваги: швидкість досягнення фармакологічного ефекту; можливість введення хворим, які знаходяться в несвідомому стані і при неможливості перорального введення; повна біодоступність компонентів. Однак, в критичних ситуаціях тільки нормалізації водно-електролітного балансу і волюмічного ефекту недостатньо. Важливою складовою є нормалізація гомеостазу клітини і з цією метою часто використовується метаболічна цитопротекторна терапія лікарськими препаратами, які мають антигіпоксичну і антиоксидантну дію, спрямовану на відновлення гомеостазу клітини і окисно-відновних процесів в дихальному ланцюгу мітохондрій. Зокрема, з цією метою використовують лікарські препарати, що містять природні метаболіти організму людини, наприклад, сукцинати.

Відома велика кількість комбінованих лікарських засобів для парентерального введення, що містять бурштинову кислоту і/або її солі - сукцинати, і мають широкий спектр цитопротекторної дії.

Так, відомий інфузійний поліфункціональний розчин Сукцинасол (патент UZ4106 B), що містить бурштинову кислоту, який широко застосовується при гіпоксії, інтоксикації, зневодненні, метаболічних і інших порушеннях гомеостазу організму, а також створений на його основі кровозамінник Сукцивіл, що додатково містить в своєму складі 1,40 - нафтахінону (заявка UZ04659 від 13.04.2000)

Відомий полііонний розчин на основі натрію сукцинату - Реогемін (O.A. Kudelich Comparative evaluation of the influence of energotropic and antioxidant preparations of endogenous intoxication in acute experimental pancreatitis // Military medicine (Minsk), 2014. - N 4. - С. 45-50), що застосовується як антигіпоксичний і дезінтоксикаційний засіб при гострих ендогенних і екзогенних інтоксикаціях різної етіології і для корекції водно-сольового балансу в організмі.

Відомий збалансований інфузійний розчин "Уніфузол" (патент EA024426), що містить хлорид натрію 0,540-0,600 мас. %; хлорид калію 0,025-0,040 мас. %, хлорид магнію гексагідрат 0,015-0,030 мас. % і натрію L-аргініну сукцинат 1,400-1,700 мас. %, і застосовується як засіб регулювання мікроциркуляції в органах і тканинах.

Крім того, відомий спосіб потенціювання фармакологічних властивостей сукцинату шляхом введення до складу інфузійного препарату метіоніну, інозину і нікотинаміді (патент EA007865). Препарат має високу ефективність за рахунок жовчогінної дії і дозволяє ефективно лікувати пацієнтів із захворюваннями, які супроводжуються тяжкими ураженнями печінки. Також описані способи лікування стеатогепатиту (RU2595815) і профілактики гострої декомпресійної хвороби (RU2538655), описане застосування препарату для підвищення неспецифічної резистентності організму в умовах холодового впливу (RU2560678).

Відомий інфузійний препарат Реаніман (RU2339371), що містить глюкозу, бурштинову і аскорбінову кислоти, натрію і кальцію хлорид, призначений для комплексної терапії інтоксикацій.

Також відомі склади, що містять сукцинат і застосовуються для консервації ізолюваних донорських нирок (SU938873, UA2140152), ізолюваного кишечника (SU1061782) і артерій (SU500231), бікарбонатного діалізу, при гострій і хронічній нирковій недостатності (патент RU2521361, WO2013058674) і безацетатного діалізу (JP 2010-042124).

Як найближчий аналог вибрано інфузійний лікарський препарат по патенту EA000879. Він містить іони натрію, калію, магнію і похідне бурштинової кислоти у вигляді натрію глюкаміну сукцинату (меглюміну натрію сукцинат), що має високу біодоступність і виражені антигіпоксичні і антиоксидантні властивості, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

хлорид натрію	0,4-0,6
хлорид магнію	0,011-0,013
хлорид калію	0,027-0,033
натрію глюкаміну сукцинат	1,4-1,6
вода для ін'єкцій	решта.

Даний препарат використовують для лікування метаболічного ацидозу при тяжкій сумісній травмі (RU2538655), профілактики тяжких ускладнень при крововтратах (RU2475234), стабілізації гемодинаміки (RU2350347), лікування хронічної обструктивної хвороби легень (RU2386438), усунення тканинної гіпоксії при переломах трубчастих кісток (BY19900),

підвищення працездатності (RU2335021), корекції психічних станів (RU2504367), підтримуючої терапії при хворобі Паркінсона (RU2422161), для запобігання розвитку ускладнень в післяпологовому періоді у жінок з тяжким гестозом (RU2292880).

Однак відомий препарат має істотні недоліки. Так, було встановлено, що розчин не витримує тривалого зберігання при температурі 25 ± 2 °C. При цьому відбувається поступова зміна забарвлення розчину від безбарвного до світло-жовтого, а потім до коричневого кольору і істотний ріст оптичної густини в ультрафіолетовій області спектра, що перевищує допустиме значення - не вище 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 встановлення причин малого терміну зберігання препарату був проведений ряд експериментальних досліджень, в результаті яких встановлено, що в процесі виготовлення розчину на стадії термічної стерилізації під впливом високої температури його активний компонент меглюміну натрію сукцинат піддається частковій деструкції з подальшим утворенням великої кількості похідних фурфуролу - токсичних речовин і продуктів їх подальшої взаємодії з вихідним меглюміном.

Безсумнівно, застосування такого препарату представляє небезпеку, особливо в педіатричній практиці і при критичних станах, оскільки похідні фурфуролу мають доведену мутагенну і канцерогенну дію [Sachse B, Meinel W, Glatt H. Conversion of Suspected Food Carcinogen 5-Hydroxymethylfurfural by Sulfotransferases and Aldehyde Dehydrogenases in Postmitochondrial 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-hydroxymethylfurfural in V79 cells expressing human SULT1A1: identification and mass spectrometric quantification of DNA adducts formed. // Chem. Res. Toxicol. 2012. V.16. N25(7). P.1484-92].

Крім того, похідні фурфуролу, які утворилися при стерилізації аналогу, можуть пригнічувати активність цілого ряду життєво важливих внутрішньоклітинних ферментів [Ulbricht R, Northup S, Thomas J. A review of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in parenteral solutions. // Fundam. Appl. Toxicol. 1984. N4(5). P.843-853], включаючи 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] і приводити до зниження швидкості росту і ділення клітин організму (General and local toxicity of 5-hydroxymethyl-2-furfural in rabbits. Rasmussen A, Hesselov I, Bojsen-Moller M. Acta Pharmacol. Toxicol (Copenh). 1982 Feb; 50(2):81-4).

Таким чином, виявлена проблема безпеки і стабільності розчинів, що містять меглюміну натрію сукцинат, що стосується деструкції меглюміну, накопичення токсичних домішок (похідних фурфуролу) і великої кількості різних забарвлених продуктів невстановленої структури, що впливають на фізико-хімічні властивості розчину і його стабільність при тривалому зберіганні, раніше не описана і способи її рішення не відомі.

В основу корисної моделі поставлена задача створення полііонного інфузійного розчину, що містить як активний компонент натрію меглюміну сукцинат, який має підвищену безпеку за рахунок зниження вмісту токсичних домішок і стабільність при тривалому зберіганні.

Поставлена задача вирішується тим, що полііонний інфузійний розчин, що містить хлориди натрію, калію і магнію, меглюміну натрію сукцинат як біологічно активний компонент і воду для ін'єкцій, згідно з корисною моделлю, додатково містить стабілізуючий агент, який являє собою фармацевтично прийнятну карбонову кислоту або неорганічну кислоту або їх комбінацію при pH розчину від 7,0 до 5,5 при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

хлорид натрію	0,500-0,700
хлорид магнію	0,010-0,014
хлорид калію	0,025-0,035
меглюміну натрію сукцинат	1,350-1,650
стабілізуючий агент	0,0014-0,1827
вода для ін'єкцій	решта.

Згідно з корисною моделлю, стабілізуючий агент являє собою фармацевтично прийнятну карбонову кислоту або комбінацію таких кислот з ряду: етилендіамінтетраоцтова, етанова, 2-гідроксибутандіова, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова, бутандіова, транс-бутендіова, 2,3-дигідроксибутандіова, 2-гідроксипропанова, вугільна.

Крім того, згідно з корисною моделлю, стабілізуючий агент являє собою фармацевтично прийнятну неорганічну кислоту або комбінацію таких кислот з ряду: хлористоводнева, фосфорна, сірчана.

Оптимальний вміст перерахованих кислот або їх комбінацій в композиції обмежений їх кількісним вмістом, що забезпечує pH розчину в діапазоні значень від 7,0 до 5,5, оскільки при

значеннях pH вище 7,0 не виявляється суттєвої стабілізуючої дії, а при pH нижче 5,5 є надто небажаними для препарату, призначеного для внутрішньовенного введення у великих об'ємах.

У окремому випадку, поставлена задача вирішується тим, що полііонний інфузійний розчин, який має стабільність при зберіганні не менше за 3-х років, де вміст вибраної карбонової кислоти або комбінації кислот становить 0,0023-0,0200 мас. % при pH розчину від 7,0 до 6,5.

Також в окремому випадку, поставлена задача вирішується тим, що полііонний інфузійний розчин за п. 2, який має стабільність при зберіганні не менше 5 років, де вміст вибраної карбонової кислоти або комбінації кислот становить 0,0200-0,1827 мас. % при pH розчину від 6,5 до 5,5.

У іншому окремому випадку, поставлена задача вирішується тим, що полііонний інфузійний розчин, який має стабільність при зберіганні не менше 2-х років, де вміст вибраної неорганічної кислоти або комбінації кислот становить 0,0014-0,0144 мас. % при pH розчину від 7,0 до 6,5.

Також в іншому окремому випадку, поставлена задача вирішується тим, що полііонний інфузійний розчин, який має стабільність при зберіганні не менше 3-х років, де вміст вибраної неорганічної кислоти або комбінації кислот становить 0,0144-0,165 мас. % при pH розчину від 6,5 до 5,5.

Співвідношення компонентів в заявленому розчині було знайдене експериментальним шляхом в ході проведення серії дослідів 1-4 (приклади 1-15), в результаті яких як стабілізуючий агент підібраний ряд фармацевтично прийнятних карбонових і неорганічних кислот, що забезпечують як стабільність, так і безпеку відомої композиції, що містить меглюміну натрію сукцинат.

У прикладах 16-91 представлені різні склади полііонного інфузійного розчину, що заявляється.

Таким чином, отриманий склад стабільного полііонного інфузійного розчину, який має підвищену безпеку за рахунок зниження вмісту похідних фурфуролу і інших токсичних домішок в розчині на етапі термічної стерилізації. При цьому досягнуте суттєве зниження утворення забарвлених неідентифікованих домішок при тривалому зберіганні, що дозволяє істотно збільшити термін придатності препарату і, отже, поліпшити його споживчі властивості.

На першому етапі досліджень в зв'язку з виявленою проблемою безпеки і стабільності розчинів, які містять меглюміну натрію сукцинат, були застосовані різні технологічні прийоми стабілізації розчинів і стабілізатори.

Дослід 1. Стабілізація розчину за рахунок зниження температури стерилізації

Відомо, що для утворення похідних фурфуролу з цукрів найбільш значущим чинником є вплив високих температур, однак даний процес також досить інтенсивно протікає при зберіганні розчинів цукрів протягом тривалого часу. Оскільки меглюмін, який входить до складу активного компонента аналогу є лінійним похідним глюкози, то для нього справедливі ті ж закономірності (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 зниження рівня похідних фурфуролу, що утворюються при стерилізації і подальшому зберіганні аналогом, проведено дослідження впливу різних режимів стерилізації препарату (табл. 1), приготованого згідно з аналогом в прикладі, описаному в (EA000879).

Отримані зразки аналізували на наявність похідних фурфуролу відразу після стерилізації і протягом тривалого зберігання в кліматичному обладнанні (BINDER) при температурі 25 ± 2 °C. Аналіз зразків проводили шляхом вимірювання оптичної густини розчинів на спектрофотометрі в діапазоні довжин хвиль 190-340 нм і детектування специфічних максимумів поглинання, характерних для фурфуролів і їх похідних. Препарат вважався безпечним до застосування, якщо оптична густина розчинів при довжині хвилі 284 нм не перевищувала 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)

Таблиця 1

Вплив режиму стерилізації на стабільність аналогу протягом тривалого зберігання при температурі 25 ± 2 °C

Режим стерилізації	Термін спостереження											
	Вихідний розчин		3 міс.		6 міс.		12 міс.		18 міс.		24 міс.	
	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір
Без стерилізації	+	б/б	+	б/б	+	б/б	+	б/б	-	с/ж	-	с/ж
121 °C 30 хв.	-	б/б	-	с/ж	-	с/ж	-	с/к	-	т/к	-	т/к
121 °C 20 хв.	-	б/б	+	б/б	+	с/ж	-	с/к	-	т/к	-	т/к
121 °C 15 хв.	-	б/б	+	б/б	-	с/ж	-	с/ж	-	с/к	-	т/к
121 °C 8 хв.	+	б/б	+	б/б	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	т/к
110 °C 30 хв.	+	б/б	+	б/б	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	т/к
110 °C 15 хв.	+	б/б	+	б/б	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	с/к
105 °C 45 хв.	+	б/б	+	б/б	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	с/к
105 °C 30 хв.	+	б/б	+	б/б	+	с/ж	+	с/ж	+	с/к	-	с/к

б/б - безбарвний розчин с/ж - світло-жовтий розчин

с/к - світло-коричневий розчин

т/к - темно-коричневий розчин

+

 - оптична густина розчинів не перевищувала 0,25

- оптична густина розчинів перевищувала 0,25

При аналізі отриманих спектрів після термічної стерилізації розчину, приготованого по аналогу при 121 °C протягом 20 хвилин, авторами виявлені небажані домішки - похідні фурфуролу і деоксиглюкону, характерні для термічного розкладання нижчих цукрів - гексоз і пентоз і продуктів їх взаємодії з вихідним меглюміном [Chen K., Prabel J. Trans-3,4-dideoxyglucose-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.].

Крім того, встановлено, що навіть істотне зниження часу і температури стерилізації (табл. 1) не дозволяє отримати стабільні розчини при тривалому зберіганні, незважаючи на отримання вихідних розчинів з низьким рівнем фурфуролів (в межах встановленої норми). При тривалому зберіганні цих розчинів відбувається наростання оптичної густини і істотна зміна забарвлення від безбарвної до світло-жовтої і коричневої.

Утворення побічних сполук при стерилізації складу аналогу відбувається через стадії термічної деградації меглюміну з утворенням лінійної гексози з подальшим формуванням похідних фурфуролу і дидеоксиглюкону. Подальша зміна забарвлення розчинів при зберіганні пов'язана з взаємодією високо реакційноздатних похідних дидеоксиглюкону з аміногрупою меглюміну і виділенням вільного метиламіну з подальшим утворенням забарвлених лінійних високомолекулярних поліаміоспиртів з потенційною алергенною активністю.

Як впливає з таблиці 1, при застосуванні асептичного приготування розчину (без термічної стерилізації) рівень похідних фурфуролу і інших неідентифікованих домішок зберігається в межах норми протягом всього близько 12 місяців, що недостатньо для забезпечення споживчих властивостей - можливості тривалого зберігання. Крім того, при застосуванні технології асептичного розливання існує досить висока імовірність контамінації мікроорганізмами в процесі приготуванні препарату, оскільки стерилізуюча фільтрація з використанням стандартного фільтра з розміром пор 0,22 мкм хоча і створює надійний бар'єр для бактерій, але часто не втримує спори, віруси і мікоплазми. Більше того, сукцинат іон, що міститься в складі аналогу, є субстратом і фактором росту мікроорганізмів, що додатково підвищує можливість мікробної контамінації, і, отже, ризик розвитку побічних реакцій.

Дослід 2. Стабілізація розчину за рахунок деоксигенації (барботування азотом)

Оскільки один з механізмів утворення домішок в складі аналогу зумовлений окисними процесами, то для отримання стабільного розчину проводять деоксигенацію - барботування інертними газами.

Для дослідження ефективності цього способу готували розчини згідно з описом аналогу, потім барботували їх азотом і розливали в первинну упаковку також в потоці азоту. Експеримент проводили в трьох повторностях за прикладом 1.

Для отримання заданої кількості магнію хлориду в перерахунку на суху речовину в даному прикладі і всіх подальших прикладах використовували субстанцію магнію хлориду гексагідрату фармакопейної якості. Отримані розчини стерилізували в режимі, описаному в аналогу.

Приклад 1. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату і 0,300 кг калію хлориду, перемішують до повного розчинення компонентів і доводять об'єм отриманого розчину до 100 л водою для ін'єкцій. Отриманий розчин барботують азотом протягом 30 хвилин, потім фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в потоці азоту в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 1500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %) воду для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,32.

Для дослідження стабільності отриманих зразків препаратів їх витримували в кліматичному обладнанні в умовах прискореного старіння при температурі 40 ± 2 °C протягом 6 місяців і умовах природного зберігання при температурі 25 ± 2 °C протягом 3-х років. Композиції аналізували відразу після приготування і стерилізації і в процесі зберігання, контролювали колірність розчинів і вміст домішок. Якість зразків препарату вважалася прийнятною для безпечного застосування лікарського препарату для внутрішньовенного введення, якщо оптична густина розчинів в процесі зберігання не перевищувала 0,25. Результати дослідження стабільності отриманих зразків представлені в таблицях 2-3.

Таблиця 2

Колірність розчинів і рівень оптичної густини в аналогу з барботуванням азотом і без нього в умовах прискореного старіння при температурі 40 ± 2 °C

Зразок	Термін спостереження					
	Вихідний розчин		3 міс.		6 міс.	
	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір
Аналог	+	б/б	-	с/ж	-	т/к
Аналог з барботуванням азотом						
Дослід 1	+	б/б	+	с/ж	-	с/к
Дослід 2	+	б/б	-	с/к	-	с/к
Дослід 3	+	б/б	+	с/ж	+	с/к

т/к - темно-коричневий розчин

с/к - світло-коричневий розчин

с/ж - світло-жовтий розчин

б/б - безбарвний розчин

+

- оптична густина розчинів перевищувала 0,25

Таблиця 3

Колірність розчинів та рівень оптичної густини в аналогу з барботуванням азотом та без нього в умовах природного зберігання при температурі 25 ± 2 °C

Зразок	Термін спостереження									
	Вихідний розчин		6 міс.		12 міс.		24 міс.		36 міс.	
	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір	опт. густ.	колір
Аналог	+	с/ж	+	с/ж	-	с/к	-	с/к	-	т/к
Аналог з барботуванням азотом										
Дослід 1	+	б/б	+	б/б	-	с/ж	-	с/ж	-	с/к
Дослід 2	+	б/б	+	б/б	+	б/б	+	б/б		с/к
Дослід 3	+	б/б	+	б/б	+	б/б		б/б		т/к

т/к - темно-коричневий розчин

с/к - світло-коричневий розчин

с/ж - світло-жовтий розчин

б/б - безбарвний розчин

+

 - оптична густина розчинів не перевищувала 0,25

- оптична густина розчинів перевищувала 0,25

Отримані дані свідчать про вплив не тільки температури зберігання, але і вмісту кисню у вихідному розчині - в зразках, підданих барботуванню азотом спостерігається істотне зменшення оптичної густини, в ділянці, яка відповідає присутності фурфуролів.

Однак, при тривалому зберіганні при температурі 25 ± 2 °C протягом 36 місяців і 40 ± 2 °C протягом 6 місяців відбувається зміна забарвлення розчину (поява коричневого забарвлення), при цьому спектр поглинання зсувається в більш довгохвильову область, що свідчить про більш глибокі процеси деструкції препарату і можливу взаємодію продуктів розкладання (фурфуролів) з активним компонентом і утворенням потенційно токсичних сполук.

Крім того, отримані результати в паралельних дослідах не мали відтворюваних результатів (табл. 3). Таким чином, застосування інертних газів не дозволяє отримати препарат з тривалим терміном зберігання і низьким вмістом токсичних домішок.

Дослід 3. Стабілізація розчину за рахунок антиоксидантів

Виходячи з одного з передбачуваних механізмів деструкції компонентів препарату, що проходить шляхом окислення, автори зробили спробу введення в його склад антиоксидантів, як які для водних розчинів використані натрію сульфід, натрію гідросульфід, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат. При цьому антиоксиданти вводили в склад композиції в максимально дозволений кількості - 0,2 % (ГФ ХНІ, ОФС. 1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition) і зменшеній в 10 раз - 0,02 % (приклади 2-9).

Отримані по прикладах 2-9 зразки препаратів витримували в кліматичному обладнанні в умовах природного зберігання при температурі 25 ± 2 °C протягом 3-х років. Композиції аналізували відразу після приготування і стерилізації і в процесі зберігання, контролювали колірність розчинів і вміст домішок. Якість зразків препарату вважалися прийнятними для безпечного застосування лікарського препарату для внутрішньовенного введення, якщо оптична густина розчинів в процесі зберігання не перевищувала 0,25, не відбувалося зміни забарвлення і випадання осаду.

Приклад 2. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 2,0 кг натрію тіосульфату перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %),

1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 2000 мг натрію тіосульфату (0,2 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,27.

5 Приклад 3. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,2 кг натрію тіосульфату перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 200 мг натрію тіосульфату (0,02 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,32.

10 Приклад 4. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 2,0 кг натрію сульфату перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 2000 мг натрію сульфату (0,2 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,84.

15 Приклад 5. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,2 кг натрію сульфату перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 200 мг натрію сульфату (0,02 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,41.

20 Приклад 6. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 2,0 кг натрію гідросульфату перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 2000 мг натрію гідросульфату (0,2 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,12.

25 Приклад 7. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,2 кг натрію гідросульфату перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного

значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 200 мг натрію гідросульфату (0,02 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 7,02.

Приклад 8. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 2,0 кг натрію метабісульфату перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 2000 мг натрію метабісульфату (0,2 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 7,29.

Приклад 9. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,2 кг натрію метабісульфату перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 200 мг натрію метабісульфату (0,02 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 7,26.

Проведені дослідження показали, що при використанні як антиоксиданту натрію тіосульфату не вдалося досягнути позитивного результату. У приготованих зразках аналогу з додаванням цього компонента в кількості 0,02-0,2 % (приклади 2 і 3) виявлене утворення осаду при зберіганні протягом 6 місяців.

Застосування антиоксидантів: натрію сульфату і натрію метабісульфату в кількості 0,02-0,2 % (приклади 4, 5 і 8, 9) не дозволяє збільшити термін зберігання композиції без істотної зміни оптичної густини і забарвлення розчину. На термінах зберігання більше 6 місяців виявлялося пожовтіння розчину з подальшим набуттям коричневого забарвлення, при цьому оптична густина розчинів істотно перевищувала критерій прийнятності - 0,25.

Застосування гідросульфату натрію (приклади 6 і 7) поліпшує стабільність розчину, який залишається безбарвним протягом 12 місяців при температурі 25 ± 2 °C, але потім також з'являється жовте фарбування розчинів. Такий результат пов'язаний з тим, що при зберіганні розчинів з антиоксидантами відбувається їх взаємодія з меглюміном і продуктами його розкладання на більш віддалених термінах зберігання.

Виявлений ефект незначної стабілізуючої дії гідросульфату пов'язаний з тим, що при його додаванні до складу композиції відбувається зміщення рН в кислу сторону, що приводить до зниження швидкості процесів деструкції компонентів композиції.

У зв'язку з цим був вивчений вплив різних кислот на стабільність композиції при тривалому зберіганні.

Дослід 4. Стабілізація розчину за рахунок застосування різних кислот

Застосування м'яких режимів стерилізації, деоксигенація розчину, введення антиоксидантів не дозволило істотно збільшити термін зберігання композиції. З урахуванням отриманих даних в досліді 3 несподіваним фактом виявилось те, що потенційну стабілізуючу дію мають сполуки, що впливають на рН отриманого розчину (наприклад, натрію гідросульфат).

Таким чином, для отримання композиції стабільної при термічній стерилізації і подальшому тривалому зберіганні була зроблена спроба емпірично підвищити стабільність паналогу шляхом введення до складу фармацевтично прийнятних компонентів, які мають протонуючий ефект.

Крім того, автори припускали, при зміщенні рН розчину композиції в кислу область, отримати зменшення ризику потенційного росту бактерій при зберіганні, що додатково підвищить безпеку препарату.

Спираючись на власні дані вивчення стабільності розчину аналогу при стерилізації і тривалому зберіганні (табл. 1) і враховуючи можливість прискорення утворення фурфуролів в розчині натрію меглюміну сукцинату (який має рН близько 7,3-7,4) при термічній стерилізації, автори запропонували як стабілізуючий агент використовувати фармацевтично прийнятні карбонові кислоти або неорганічні кислоти.

З рівня техніки відомо, що для стабілізації похідних 3-оксипіридину (циклічних поліазотистих сполук) використовують органічні кислоти, зокрема бурштинову, для запобігання деструкції піридинового кільця в результаті гідролізу (RU2205640).

Однак дослідження, проведені відносно вказаного патенту, показали, що досягнути позитивного результату при тривалому зберіганні даної групи сполук не вдається і потрібне введення антиоксидантів і комплексоутворювачів.

Дослідження впливу рН і хімічної природи стабілізуючого агента на стабільність меглюміну натрію сукцинату не описані в доступних джерелах інформації.

У зв'язку з цим як стабілізатори автори використали дозволені до застосування в інфузійних розчинах неорганічну хлористоводневу кислоту і органічну - етилендіамінтетраоцтову кислоту (ГФ ХІП, ОФС. 1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition) і готували склади, описані в аналогу, з додаванням вказаних кислот до рН розчину в діапазоні від 7,0 до 5,0.

Отримані зразки (приклади 22-24 і приклади 25-27) вміщували в кліматичне обладнання для вивчення стабільності в прискорених умовах при температурі 40 ± 2 °C.

Приклад 10. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,017 кг кислоти хлористоводневої перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 17 мг кислоти хлористоводневої (0,0017 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 7,05.

Приклад 11. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,207 кг кислоти хлористоводневої перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 207 мг кислоти хлористоводневої (0,0207 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 6,05.

Приклад 12. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,537 кг кислоти хлористоводневої перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають

термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 537 мг кислоти хлористоводневої (0,0537 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,15.

Приклад 13. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,047 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 47 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0047 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,95.

Приклад 14. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,596 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 596 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0596 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,15.

Приклад 15. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 3,849 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,528 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,872 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 3849 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,3849 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,10.

Таблиця 4

Рівень домішок в аналогу і композиціях з хлористоводневою і етилендіамінтетраоцтовою кислотами в умовах прискореного старіння при температурі 40 ± 2 °C

Зразок	Приклад, №	Термін спостереження								
		Вихідний розчин			3 міс.			6 міс.		
		pH	опт. густ.	колір	pH	опт. густ.	колір	pH	опт. густ.	колір
Аналог		7,35	+	с/ж	7,15	-	т/к	6,95	-	т/к
Композиції з хлористоводневою кислотою	10	7,05	+	б/б	6,90	+	с/ж	6,85	+	с/к
	11	6,05	+	б/б	6,05	+	б/б	5,95	+	б/б
	12	5,15	+	б/б	5,10	+	б/б	5,10	+	б/б
Композиції з етилендіамінтетраоцтовою кислотою	13	6,95	+	б/б	7,00	+	б/б	6,90	+	с/ж
	14	6,15	+	б/б	6,15	+	б/б	6,10	+	б/б
	15	5,10	+	б/б	5,15	+	б/б	5,10	+	б/б

т/к - темно-коричневий розчин

с/к - світло-коричневий розчин

с/ж - світло-жовтий розчин

б/б - безбарвний розчин

+ - оптична густина розчинів не перевищувала 0,25

- оптична густина розчинів перевищувала 0,25

Результати прискореного дослідження стабільності аналога при температурі 40 ± 2 °C протягом 6 місяців приведені в табл. 4 і показали зниження pH складу аналога при зберіганні, що свідчить про процеси розкладання активних компонентів нарівні із зміною забарвлення розчину.

Вплив етилендіамінтетраоцтової і хлористоводневої кислот на стабільність композиції був позитивним. Однак, динаміка зниження pH розчину при значеннях близько 7,0 з використанням неорганічної хлористоводневої кислоти була більш виражена, ніж у разі використання етилендіамінтетраоцтової кислоти, а при значеннях pH від 5,0 до 6,0 при застосуванні кислот динаміки зниження pH розчину не спостерігається, що виявилось несподіваною закономірністю.

У зв'язку з цим були проведені подальші дослідження впливу різних органічних і неорганічних кислот на стабільність композиції при тривалому зберіганні при температурі 25 ± 2 °C (табл. 5).

Як стабілізуючі агенти авторами запропоновані карбонові кислоти з ряду: етилендіамінтетраоцтова, етанова, 2-гідроксибутандіова, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова, бутандіова, транс-бутендіова, 2,3-дигідроксибутандіова, 2-гідроксипропанова, вугільна і неорганічні з ряду: хлористоводнева, фосфорна і сірчана.

Всі кислоти і їх комбінації додавали до отримання pH розчину в інтервалі значень від 7,0 до 5,5, оскільки значення нижчі 5,5 не фізіологічні при внутрішньовенному введенні.

При виготовленні інфузійного розчину, що заявляється, його активний компонент - меглюміну натрію сукцинат отримують безпосередньо в процесі приготування розчину шляхом розчинення розрахункових кількостей бурштинової кислоти, натрію гідроксиду і меглюміну у воді для ін'єкцій.

Корисна модель може бути проілюстрована прикладами 16-91.

Приклад 16. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,026 кг етанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 26 мг

етанової кислоти (0,0026 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,99.

Приклад 17. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,117 кг етанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 117 мг етанової кислоти (0,0117 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,49.

Приклад 18. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,375 кг етанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 375 мг етанової кислоти (0,0375 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,00.

Приклад 19. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 1,032 кг етанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 1032 мг етанової кислоти (0,1032 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,51.

Приклад 20. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,029 кг 2-гідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 29 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0029 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,99.

Приклад 21. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,124 кг 2-гідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій.

Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг

5 меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 124 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0124 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,50.

10 Приклад 22. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,419 кг 2-

15 Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду

20 (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 419 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0419 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,00.

25 Приклад 23. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 1,048 кг 2-

30 Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду

35 (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 1048 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,1048 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,50.

40 Приклад 24. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,028 кг 2-

45 Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду

50 (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 28 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0028 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,99.

55 Приклад 25. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,122 кг 2-

60 Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг

меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 122 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0122 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,51.

Приклад 26. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,450 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 450 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0450 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,99.

Приклад 27. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 1,201 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 1201 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,1201 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 28. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,026 кг бутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 26 мг бутандіової кислоти (0,0026 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,99.

Приклад 29. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,115 кг бутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 115 мг бутандіової кислоти (0,0115 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,49.

Приклад 30. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,392 кг бутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 392 мг бутандіової кислоти (0,0392 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,99.

Приклад 31. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 1,015 кг бутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 1015 мг бутандіової кислоти (0,1015 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,51.

Приклад 32. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,023 кг транс-бутендіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 23 мг транс-бутендіової кислоти (0,0023 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,01.

Приклад 33. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,108 кг транс-бутендіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 108 мг транс-бутендіової кислоти (0,0108 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,50.

Приклад 34. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,363 кг транс-бутендіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм,

розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 363 мг транс-бутендіової кислоти (0,0363 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,99.

Приклад 35. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,861 кг транс-бутендіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 861 мг транс-бутендіової кислоти (0,0861 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 36. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,043 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 43 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0043 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,99.

Приклад 37. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,186 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 186 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0186 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,50.

Приклад 38. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,628 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду

(0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 628 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0628 мас. %) - стабілізує агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,01.

5 Приклад 39. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів
води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду,
6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 1,712 кг
10 етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і
встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою
для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22
мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають
термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин.
Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг
15 меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду
(0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030
мас. %), 1712 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,1712 мас. %) - стабілізує агент, 15000
мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH
розчину після стерилізації 5,49.

20 Приклад 40. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів
води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду,
5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,029 кг
2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і
встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою
25 для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22
мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають
термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин.
Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг
меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду
(0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027
30 мас. %), 29 мг 2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти (0,0029 мас. %) - стабілізує агент, 13500 мг
меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH
розчину після стерилізації 7,01.

Приклад 41. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів
води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду,
35 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,139 кг
2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і
встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою
для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22
40 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають
термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин.
Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг
меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду
(0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030
мас. %), 139 мг 2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти (0,0139 мас. %) - стабілізує агент, 15000
45 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH
розчину після стерилізації 6,50.

Приклад 42. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів
води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду,
6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,469 кг
50 2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і
встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою
для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22
мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають
термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин.
55 Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг
меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду
(0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033
мас. %), 469 мг 2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти (0,0469 мас. %) - стабілізує агент, 16500
мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH
60 розчину після стерилізації 5,99.

Приклад 43. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 1,114 кг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 1114 мг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти (0,1114 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 44. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,035 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 35 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0035 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,01.

Приклад 45. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,167 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 167 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0167 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,50.

Приклад 46. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,563 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 563 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0563 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,99.

Приклад 47. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 1,337 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення

постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин.

5 Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 1337 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,1337 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,50.

10 Приклад 48. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду до повного розчинення компонентів, барботують вуглекислим газом до встановлення заданого значення рН і доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 21 мг вугільних кислоти (0,0021 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 6,99.

20 Приклад 49. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду до повного розчинення компонентів, барботують вуглекислим газом до встановлення заданого значення рН і доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 112 мг вугільних кислоти (0,0112 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 6,51.

30 Приклад 50. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду до повного розчинення компонентів, барботують вуглекислим газом до встановлення заданого значення рН і доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 619 мг вугільних кислоти (0,0619 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,99.

45 Приклад 51. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду до повного розчинення компонентів, барботують вуглекислим газом до встановлення заданого значення рН і доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 1650 мг

вугільних кислоти (0,1650 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,69.

Приклад 52. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,014 кг хлористоводневої кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі $121 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 14 мг хлористоводневої кислоти (0,0014 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 7,01.

Приклад 53. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,068 кг хлористоводневої кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі $121 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 68 мг хлористоводневої кислоти (0,0068 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 6,50.

Приклад 54. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,228 кг хлористоводневої кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі $121 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 228 мг хлористоводневої кислоти (0,0228 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,99.

Приклад 55. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,541 кг хлористоводневої кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі $121 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 541 мг хлористоводневої кислоти (0,0541 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 56. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду,

5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,024 кг фосфорної кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 24 мг фосфорної кислоти (0,0024 мас. %) - стабілізуючий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,01.

Приклад 57. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,134 кг фосфорної кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 134 мг фосфорної кислоти (0,0134 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,50.

Приклад 58. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,517 кг фосфорної кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 517 мг фосфорної кислоти (0,0517 мас. %) - стабілізуючий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,00.

Приклад 59. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 1,378 кг фосфорної кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 1378 мг фосфорної кислоти (0,1378 мас. %) - стабілізуючий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 60. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,019 кг сірчаної кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230

мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), 19 мг сірчаної кислоти (0,0019 мас. %) - стабілізуєчий агент, 13500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,350 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 7,01.

Приклад 61. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,091 кг сірчаної кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 91 мг сірчаної кислоти (0,0091 мас. %) - стабілізуєчий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 6,50.

Приклад 62. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,307 кг сірчаної кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), 307 мг сірчаної кислоти (0,0307 мас. %) - стабілізуєчий агент, 16500 мг меглюміну натрію сукцинату (1,650 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,99.

Приклад 63. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,728 кг сірчаної кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), 728 мг сірчаної кислоти (0,0728 мас. %) - стабілізуєчий агент, 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,49.

Приклад 64. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,134 кг етанової кислоти, 0,298 кг 2-гідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 134 мг етанової кислоти (0,0134 мас. %) і 298 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0298 мас. %) - стабілізуєчий агент (сумарно 0,0432 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,90.

Приклад 65. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,007 кг

етанової кислоти, 0,022 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 7 мг етанової кислоти (0,0007 мас. %) і 22 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0022 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0029 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 7,00.

Приклад 66. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,104 кг етанової кислоти, 0,205 кг бутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 104 мг етанової кислоти (0,0104 мас. %) і 205 мг бутандіової кислоти (0,0205 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0309 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 6,09.

Приклад 67. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,284 кг етанової кислоти, 0,549 кг транс-бутендіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 284 мг етанової кислоти (0,0284 мас. %) і 549 мг транс-бутендіової кислоти (0,0549 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0833 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 68. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,073 кг етанової кислоти, 0,356 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення рН, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 73 мг етанової кислоти (0,0073 мас. %) і 356 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0356 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0429 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного рН розчину після стерилізації 6,10.

Приклад 69. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,014 кг

етанової кислоти, 0,034 кг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 14 мг етанової кислоти (0,0014 мас. %) і 34 мг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти (0,0034 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0048 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,90.

Приклад 70. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,032 кг етанової кислоти, 0,048 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 32 мг етанової кислоти (0,0032 мас. %) і 48 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0048 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,008 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,70.

Приклад 71. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,012 кг 2-гідроксибутандіової кислоти, 0,017 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 12 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0012 мас. %) і 17 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0017 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0029 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,00.

Приклад 72. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,601 кг 2-гідроксибутандіової кислоти, 0,529 кг бутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 601 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0601 мас. %) і 529 мг бутандіової кислоти (0,0529 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,113 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 73. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду,

5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,027 кг 2-гідроксибутандіової кислоти, 0,024 кг транс-бутендіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий

5 фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду

10 гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 27 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0027 мас. %) і 24 мг транс-бутендіової кислоти (0,0024 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0051 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,79.

Приклад 74. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів

15 води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,018 кг 2-гідроксибутандіової кислоти, 0,038 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через

20 стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду

25 гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 18 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0018 мас. %) і 38 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0038 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0056 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,89.

Приклад 75. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів

30 води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,054 кг 2-гідроксибутандіової кислоти, 0,060 кг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через

35 стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду

40 гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 54 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0054 мас. %) і 60 мг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти (0,0060 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0114 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,59.

Приклад 76. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів

45 води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,019 кг 2-гідроксибутандіової кислоти, 0,013 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий

50 фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду

55 гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 19 мг 2-гідроксибутандіової кислоти (0,0019 мас. %) і 13 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0013 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0032 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,99.

Приклад 77. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів

60 води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду,

6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,045 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти, 0,028 кг бутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 45 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0045 мас. %) і 28 мг бутандіової кислоти (0,0028 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0073 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,70.

Приклад 78. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,202 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти, 0,122 кг транс-бутендіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 202 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0202 мас. %) і 122 мг транс-бутендіової кислоти (0,0122 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0324 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,10.

Приклад 79. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,073 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти, 0,111 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 73 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0073 мас. %) і 111 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0111 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0184 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,40.

Приклад 80. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,017 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти, 0,013 кг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 17 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0017 мас. %) і 13 мг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти (0,0013 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,003 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 7,00.

Приклад 81. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,918 кг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти, 0,430 кг 2-гідроксипропанової кислоти

5 перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого

10 розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 918 мг 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонової кислоти (0,0918 мас. %) і 430 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0430 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,1348 мас. %),

15 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 82. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,104 кг

20 бутандіової кислоти, 0,102 кг транс-бутендіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C

25 протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 104 мг бутандіової кислоти (0,0104 мас. %) і 102 мг транс-бутендіової кислоти (0,0102 мас. %) - стабілізуючий агент (сумарно 0,0206 мас. %), 15000

30 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,20.

Приклад 83. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,015 кг

35 бутандіової кислоти, 0,038 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при

40 температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 15 мг бутандіової кислоти (0,0015 мас. %) і 38 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0038 мас. %) -

45 стабілізуючий агент (сумарно 0,0053 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,89.

Приклад 84. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,428 кг

50 бутандіової кислоти, 0,545 кг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при

55 температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 428 мг бутандіової кислоти (0,0428 мас. %) і 545 мг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти (0,0545 мас. %) -

стабілізує агент (сумарно 0,0973 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,60.

Приклад 85. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,017 кг бутандіової кислоти, 0,013 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 17 мг бутандіової кислоти (0,0017 мас. %) і 13 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0013 мас. %) - стабілізує агент (сумарно 0,003 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,99.

Приклад 86. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,020 кг транс-бутендіової кислоти, 0,051 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 20 мг транс-бутендіової кислоти (0,0020 мас. %) і 51 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0051 мас. %) - стабілізує агент (сумарно 0,0071 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,80.

Приклад 87. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,471 кг транс-бутендіової кислоти, 0,609 кг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 471 мг транс-бутендіової кислоти (0,0471 мас. %) і 609 мг 2,3-дигідроксибутандіової кислоти (0,0609 мас. %) - стабілізує агент (сумарно 0,108 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 5,50.

Приклад 88. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,032 кг транс-бутендіової кислоти, 0,024 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 32 мг транс-бутендіової кислоти (0,0032 мас. %) і 24 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0024 мас. %) -

стабілізує агент (сумарно 0,0056 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,79.

Приклад 89. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,280 кг бурштинової кислоти, 8,725 кг меглюміну, 1,788 кг натрію гідроксиду, 6,000 кг натрію хлориду, 0,256 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,300 кг калію хлориду, 0,281 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти, 0,144 кг 2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5280 мг бурштинової кислоти (0,5280 мас. %), 8725 мг меглюміну (0,8725 мас. %), 1788 мг натрію гідроксиду (0,1788 мас. %), 6000 мг натрію хлориду (0,600 мас. %), 256 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0256 мас. %), 300 мг калію хлориду (0,030 мас. %), комбінацію 281 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0281 мас. %) і 144 мг 2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти (0,0144 мас. %) - стабілізує агент (сумарно 0,0425 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,10.

Приклад 90. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 5,808 кг бурштинової кислоти, 9,598 кг меглюміну, 1,967 кг натрію гідроксиду, 6,600 кг натрію хлориду, 0,282 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,330 кг калію хлориду, 0,092 кг етилендіамінтетраоцтової кислоти, 0,028 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 5808 мг бурштинової кислоти (0,5808 мас. %), 9598 мг меглюміну (0,9598 мас. %), 1967 мг натрію гідроксиду (0,1967 мас. %), 6600 мг натрію хлориду (0,660 мас. %), 282 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0282 мас. %), 330 мг калію хлориду (0,033 мас. %), комбінацію 92 мг етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,0092 мас. %) і 28 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0028 мас. %) - стабілізує агент (сумарно 0,012 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,69.

Приклад 91. У ємнісний апарат з мішалкою ємністю 1000 літрів завантажують 900 літрів води для ін'єкцій, 4,752 кг бурштинової кислоти, 7,853 кг меглюміну, 1,609 кг натрію гідроксиду, 5,400 кг натрію хлориду, 0,230 кг магнію хлориду гексагідрату, 0,270 кг калію хлориду, 0,041 кг 2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти, 0,024 кг 2-гідроксипропанової кислоти перемішують до повного розчинення компонентів і встановлення постійного значення pH, доводять об'єм отриманого розчину до 1000 літрів водою для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в скляні флакони по 500 мл, герметично закупорюють пробками і піддають термічній стерилізації водяною парою під тиском при температурі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин. Один літр отриманого розчину містить 4752 мг бурштинової кислоти (0,4752 мас. %), 7853 мг меглюміну (0,7853 мас. %), 1609 мг натрію гідроксиду (0,1609 мас. %), 5400 мг натрію хлориду (0,540 мас. %), 230 мг магнію хлориду гексагідрату (0,0230 мас. %), 270 мг калію хлориду (0,027 мас. %), комбінацію 41 мг 2,3-дигідроксибутандіоївої кислоти (0,0041 мас. %) і 24 мг 2-гідроксипропанової кислоти (0,0024 мас. %) - стабілізує агент (сумарно 0,0065 мас. %), 15000 мг меглюміну натрію сукцинату (1,500 мас. %), води для ін'єкцій до 100,0 мас. %, фактичного pH розчину після стерилізації 6,79.

Отримані по кожному з прикладів флакони із заявленими композиціями були піддані термічній стерилізації при стандартному фармакопейному режимі 121 ± 1 °C протягом 20 хвилин.

Для дослідження стабільності отриманих зразків препарату їх витримували в кліматичному обладнанні при температурі 25 ± 2 °C протягом 5 років. Композиції аналізували відразу після приготування і стерилізації і в процесі зберігання протягом 5 років з періодичністю 1 разів в рік (табл. 5).

Таблиця 5

Для дослідження стабільності отриманих зразків препарату по прикладах 16-91 при температурі 25±2 °С протягом 5 років

Приклад, №	1-а кислота	2-а кислота	pH	Термін зберігання, стабільність				
				1	2	3	4	5
Приклад 16	оцтова	-	7,0	+	+	+	+	
Приклад 17	оцтова	-	6,5	+	+	+	+	+
Приклад 18	оцтова	-	6,0	+	+	+	+	+
Приклад 19	оцтова		5,5	+	+	+	+	+
Приклад 20	яблучна	-	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 21	яблучна	-	6,5	+	+	+	+	+
Приклад 22	яблучна	-	6,0	+	+	+	+	+
Приклад 23	яблучна		5,5	+	+	+	+	+
Приклад 24	лимонна	-	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 25	лимонна	-	6,5	+	+	+	+	+
Приклад 26	лимонна	-	6,0	+	+	+	+	+
Приклад 27	лимонна		5,5	+	+	+	+	+
Приклад 28	бурштинова	-	7,0	+	+	+	+	-
Приклад 29	бурштинова	-	6,5	+	+	+	+	+
Приклад 30	бурштинова	-	6,0	+	+	+	+	+
Приклад 31	бурштинова		5,5	+	+	+	+	+
Приклад 32	фумарова	-	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 33	фумарова	-	6,5	+	+	+	+	+
Приклад 34	фумарова	-	6,0	+	+	+	+	+
Приклад 35	фумарова		5,5	+	+	+	+	+
Приклад 36	ЕДТА		7,0	+	+	+	-	-
Приклад 37	ЕДТА		6,5	+	+	+	+	+
Приклад 38	ЕДТА		6,0	+	+	+	+	+
Приклад 39	ЕДТА		5,5	+	+	+	+	+
Приклад 40	винна	-	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 41	винна	-	6,5	+	+	+	+	+
Приклад 42	винна	-	6,0	+	+	+	+	+
Приклад 43	винна		5,5	+	+	+	+	+
Приклад 44	молочна	-	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 45	молочна	-	6,5	+	+	+	+	+
Приклад 46	молочна	-	6,0	+	+	+	+	+
Приклад 47	молочна		5,5	+	+	+	+	+
Приклад 48	вугільна	-	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 49	вугільна	-	6,5	+	+	+	+	+
Приклад 50	вугільна	-	6,0	+	+	+	+	+
Приклад 51	вугільна		5,7	+	+	+	+	+
Приклад 52	хлористоводнева	-	7,0	+	+	-	-	-
Приклад 53	хлористоводнева	-	6,5	+	+	-	-	-
Приклад 54	хлористоводнева	-	6,0	+	+	+	-	-
Приклад 55	хлористоводнева		5,5	+	+	+	+	-
Приклад 56	фосфорна	-	7,0	+	+	-	-	-
Приклад 57	фосфорна	-	6,5	+	+	-	-	-
Приклад 58	фосфорна	-	6,0	+	+	+	-	-
Приклад 59	фосфорна		5,5	+	+	+	-	-
Приклад 60	сірчана	-	7,0	+	+	-	-	-
Приклад 61	сірчана	-	6,5	+	+	-	-	-
Приклад 62	сірчана	-	6,0	+	+	+	-	-
Приклад 63	сірчана		5,5	+	+	+	-	-
Приклад 64	оцтова	яблучна	5,9	+	+	+	+	+

Таблиця 5

Для дослідження стабільності отриманих зразків препарату по прикладах 16-91 при температурі 25 ± 2 °C протягом 5 років

Приклад, №	1-а кислота	2-а кислота	pH	Термін зберігання, стабільність				
				1	2	3	4	5
Приклад 65	оцтова	лимонна	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 66	оцтова	бурштинова	6,1	+	+	+	+	+
Приклад 67	оцтова	фумарова	5,5	+	+	+	+	+
Приклад 68	оцтова	ЕДТА	6,1	+	+	+	+	+
Приклад 69	оцтова	винна	6,9	+	+	+	+	-
Приклад 70	оцтова	молочна	6,7	+	+	+	+	-
Приклад 71	яблучна	лимонна	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 72	яблучна	бурштинова	5,5	+	+	+	+	+
Приклад 73	яблучна	фумарова	6,8	+	+	+	+	+
Приклад 74	яблучна	ЕДТА	6,9	+	+	+	+	-
Приклад 75	яблучна	винна	6,6	+	+	+	+	+
Приклад 76	яблучна	молочна	7,0	+	+	+	+	-
Приклад 77	лимонна	бурштинова	6,7	+	+	+	+	+
Приклад 78	лимонна	фумарова	6,1	+	+	+	+	+
Приклад 79	лимонна	ЕДТА	6,4	+	+	+	+	+
Приклад 80	лимонна	винна	7,0	+	+	+	-	-
Приклад 81	лимонна	молочна	5,5	+	+	+	+	-
Приклад 82	бурштинова	фумарова	6,2	+	+	+	+	+
Приклад 83	бурштинова	ЕДТА	6,9	+	+	+	-	-
Приклад 84	бурштинова	винна	5,6	+	+	+	+	+
Приклад 85	бурштинова	молочна	7,0	+	+	+	+	+
Приклад 86	фумарова	ЕДТА	6,8	+	+	+	+	-
Приклад 87	фумарова	винна	5,5	+	+	+	+	+
Приклад 88	фумарова	молочна	6,8	+	+	+	-	-
Приклад 89	ЕДТА	винна	6,1	+	+	+	+	-
Приклад 90	ЕДТА	молочна	6,7	+	+	+	-	-
Приклад 91	винна	молочна	6,8	+	+	+	+	-

+ оптична густина розчинів не перевищувала 0,25, колірність розчину не змінювалася

- оптична густина розчинів перевищувала 0,25, зміна забарвлення розчину

При тривалому зберіганні вивчені кислоти впливають значним чином на стабільність відомого складу, що містить меглюміну натрію сукцинат. При цьому встановлено, що карбонові кислоти в діапазоні pH 7,0-6,5 забезпечують стабільність композиції не менше 3-х років, а неорганічні кислоти не менше 2-х років. У той же час, вміст кислот, який забезпечує значення pH від 5,5 до 6,5, дозволяє отримати стабільні композиції не менше 3-х років при використанні неорганічних кислот і не менше 5-ти років при використанні карбонових кислот (табл. 5). При цьому не відбувається зміни забарвлення розчину від безбарвного до світло-жовтого і ріст оптичної густини в ультрафіолетовій області спектра не перевищує допустимого значення 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levelsof 5-hydroxy methyl furfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205-6), що підтверджує істотне зниження вмісту токсичних домішок в заявленому розчині порівняно з аналогом.

Таким чином, заявлений склад полііонного інфузійного розчину, який містить меглюміну натрію сукцинат, має підвищену безпеку і стабільність при тривалому зберіганні.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Полііонний інфузійний розчин, який містить хлориди натрію, калію і магнію, меглюміну натрію сукцинат як біологічно активний компонент і воду для ін'єкцій, який **відрізняється** тим, що він
- 5 додатково містить стабілізуючий агент, який являє собою фармацевтично прийнятну карбонову кислоту або неорганічну кислоту або їх комбінацію при рН розчину від 7,0 до 5,5, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

хлорид натрію	0,500-0,700
хлорид магнію	0,010-0,014
хлорид калію	0,025-0,035
меглюміну натрію сукцинат	1,350-1,650
стабілізуючий агент	0,0014-0,1827
вода для ін'єкцій	решта.

2. Полііонний інфузійний розчин за п. 1, який **відрізняється** тим, що стабілізуючий агент являє собою фармацевтично прийнятну карбонову кислоту або комбінацію таких кислот з ряду:
- 10 етилендіамінтетраоцтова, етанова, 2-гідроксибутандіова, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова, бутандіова, транс-бутендіова, 2,3-дигідроксибутандіова, 2-гідроксипропанова, вугільна.
3. Полііонний інфузійний розчин за п. 1, який **відрізняється** тим, що стабілізуючий агент являє собою фармацевтично прийнятну неорганічну кислоту або комбінацію таких кислот з ряду:
- 15 хлористоводнева, фосфорна, сірчана.
4. Полііонний інфузійний розчин за п. 2, який **відрізняється** тим, що має стабільність при зберіганні не менше 3-х років, де вміст стабілізуючого агента становить 0,0023-0,0200 мас. % при рН розчину від 7,0 до 6,5.
5. Полііонний інфузійний розчин за п. 2, який **відрізняється** тим, що має стабільність при зберіганні не менше 5-ти років, де вміст стабілізуючого агента становить 0,0200-0,1827 мас. %
- 20 при рН розчину від 6,5 до 5,5.
6. Полііонний інфузійний розчин за п. 3, який **відрізняється** тим, що має стабільність при зберіганні не менше 2-х років, де вміст стабілізуючого агента становить 0,0014-0,0144 мас. % при рН розчину від 7,0 до 6,5.
7. Полііонний інфузійний розчин за п. 3, який **відрізняється** тим, що має стабільність при зберіганні не менше 3-х років, де вміст стабілізуючого агента становить 0,0144-0,165 мас. % при
- 25 рН розчину від 6,5 до 5,5.