



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0036034

(51)⁷ A61K 9/08; A61K 31/455; A61K 31/675; A61K 47/02; A61K 47/18; A61K 31/194; A61K 31/708 (13) B

(21) 1-2019-02246

(22) 07/09/2017

(86) PCT/RU2017/000658 07/09/2017

(87) WO2018/063028 05/04/2018

(30) 2016138632 29/09/2016 RU

(45) 26/06/2023 423

(43) 26/08/2019 377A

(73) OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTYU "NAUCHNO-TEKHNOLOGICHESKAYA FARMACEVTICHESKAYA FIRMA "POLYSAN" (RU)

ul Salova, 72, korp. 2, lit. A, St. Petersburg, 192102, Russian Federation

(72) KOVAIJENKO, Alexey Leonidovich (RU); PETROV, Andrey Yurievich (RU).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM ỔN ĐỊNH DẠNG DUNG DỊCH NƯỚC

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định dạng dung dịch nước, phương pháp này có thể được sử dụng để sản xuất thuốc dùng trong tĩnh mạch chứa các hoạt chất là axit succinic, nicotinamit, inosin và riboflavin mononucleotit và có đặc tính bảo vệ tế bào.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến ngành công nghiệp hóa chất và dược phẩm, cụ thể là đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định dạng dung dịch nước có thể được sử dụng để sản xuất thuốc dùng trong tĩnh mạch chứa các hoạt chất là axit succinic, nicotinamit, inosin và riboflavin mononucleotit và có đặc tính bảo vệ tế bào.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc phát triển các thuốc kết hợp hiệu quả dùng để dùng trong tĩnh mạch là một nhiệm vụ quan trọng về mặt công nghệ, do các thành phần phản ứng mạnh được sử dụng trong các dược phẩm này thường rất hay tương tác hóa học với các hoạt chất tạo ra các tạp chất không mong muốn và thường có độc tính và các sản phẩm phân hủy trong tất cả các giai đoạn sản xuất thuốc.

Liên quan đến quy trình sản xuất dung dịch thuốc vô trùng, một trong số các quy trình phức tạp nhất tạo ra các tạp chất không mong muốn và làm giảm độ an toàn của thuốc là quy trình khử trùng thành phẩm mà làm tiêu diệt hoàn toàn tất cả các vi sinh vật và bào tử của chúng.

Hiện nay, phương pháp khử trùng thành phẩm phổ biến nhất trong công nghiệp dược là phương pháp khử trùng nhiệt bằng hơi nước bão hòa trong điều kiện áp suất (khử trùng bằng nồi hấp). Các thông số quy trình được chỉ rõ trong các dược điển quốc tế (Dược điển quốc gia Nga XIII, EP 9.0, USP 39). Phương pháp khử trùng chuẩn đối với dược phẩm dạng dung dịch bằng hơi nước bão hòa được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 122°C trong điều kiện áp suất, trong khoảng thời gian từ 8 đến 15 phút, tùy thuộc vào các đặc tính vật lý, hóa học và các thông số khác của dược phẩm cần khử trùng bằng nhiệt.

Tuy nhiên, có nhiều dược phẩm chứa các dược chất không bền nhiệt không thích hợp cho các kiểu khử trùng tiêu chuẩn, và các quy trình công nghiệp được kết hợp với phương pháp khác (chiếu xạ gama, siêu âm, v.v), bao gồm phương pháp khử trùng hóa học hiện đang được áp dụng thay thế.

Đơn yêu cầu cấp Patent Nga số 2001117337 đề cập đến phương pháp khử trùng dung dịch bằng cách chiếu xạ, và patent Nga số 2519841 đề cập đến phương pháp khử trùng bằng bức xạ tần số siêu cao (super high frequency - SHF). Đơn yêu cầu cấp Patent Nga số 2006142783 đề cập đến phương pháp khử trùng bằng cách phát ra xung điện cao áp tạo ra bức xạ UV khử trùng, và đơn yêu cầu cấp Patent Nga số 2000130091 đề cập đến phương pháp khử trùng điện hóa các chất lỏng chứa các hạt phản ứng.

Hiện nay, các kết hợp chế độ khử trùng vật lý và chế độ khử trùng bằng nhiệt cũng được sử dụng để khử trùng các dung dịch nước không ổn định. Patent Nga số 2238108 đề cập đến phương pháp làm nóng bằng trường điện từ tần số siêu cao và khử trùng bằng trường điện từ EHF.

Đơn yêu cầu cấp Patent Nga số 2003115619 đề cập đến phương pháp khử trùng kết hợp nguyên bản bằng cách tiếp xúc với điện trường và dao động âm thanh.

Tuy nhiên, do nhiều phương pháp khử trùng kết hợp không tiêu chuẩn không thể đảm bảo chắc chắn không có sự nhiễm vi sinh vật trong dược phẩm, các chất bảo quản kháng vi sinh vật hòa tan trong nước khác nhau được chấp thuận theo các dược điển quốc tế thường được bổ sung vào dược phẩm dạng dung dịch: rượu benzylic (Patent Nga số 2209070, patent Nga số 210550, patent Nga số 2326669, patent Nga số 2192855, patent Mỹ số 20150126466, patent AU số 26343), benzalkonium clorua (patent Nga số 2419417, patent UA số 26343), clobutanol (patent UA số 26343), metacresol (patent Nga số 2093144), cresol (patent Nga số 2020954), phenol (patent Nga số 2111012). Phương pháp kết hợp này có thể khử trùng dược phẩm không bền nhiệt bằng cách sử dụng các điều kiện khử trùng không tiêu chuẩn, tuy nhiên phương pháp này có nhược điểm rất đáng kể, tức là hạn chế sử dụng trong lĩnh vực y tế, đặc biệt là trong nhi khoa, (Dược điển quốc gia Nga XIII, GM.1.1.0016.15 Sterilization).

Lưu ý rằng các dược phẩm dùng qua đường tiêm dựa trên axit succinic được biết đến rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Hầu hết các ví dụ đề cập đến việc sử dụng điều kiện khử trùng tiêu chuẩn theo dược điển, tức là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 122°C, trong 8 đến 15 phút, để khử trùng thuốc phức hợp trên cơ sở dung dịch nước axit succinic (patent EA số 000879, patent EA số 007865, patent Nga số 2536994 và patent Nga số 2549448).

Như đã biết, khi các dược phẩm chứa các thành phần không bền nhiệt, thì các điều kiện khử trùng tiêu chuẩn sẽ dẫn đến việc phân hủy các thành phần với lượng sản phẩm phân hủy không thể chấp nhận.

Do đó, việc xác định chế độ nhiệt tối ưu để khử trùng dược phẩm phức hợp trên cơ sở axit succinic chứa các thành phần không bền nhiệt bổ sung là một nhiệm vụ rất quan trọng cần được thực hiện khi phát triển loại dược phẩm mới.

Đã biết đến phương pháp sản xuất dược phẩm kết hợp chứa axit succinic, inosin, nicotinamit và riboflavin mononucleotit; và nó được mô tả trong patent EA số 001099 và được chọn là phương pháp của giải pháp kỹ thuật đã biết. Phương pháp này bao gồm bước hòa tan các thành phần này vào nước, lọc dung dịch thu được qua màng lọc khử trùng, nạp dịch lọc thu được vào các ống tiêm vô trùng ở nhiệt độ phòng và bịt kín các ống tiêm, với thành phẩm không được khử trùng bằng nhiệt sau đó.

Phương pháp sản xuất dược phẩm chứa inosin và nicotinamit không ổn định thủy phân và riboflavin mononucleotit không bền nhiệt có nhược điểm đáng kể vốn có trong phương pháp khử trùng bằng cách lọc vô trùng, tức là khả năng nhiễm vi sinh vật cao trong quá trình bào chế dược phẩm, mặc dù quá trình lọc khử trùng bằng màng lọc tiêu chuẩn có kích cỡ lỗ lọc bằng $0,22\mu\text{m}$ tạo ra hàng rào hữu hiệu chống lại vi sinh vật, nhưng phương pháp này không loại bỏ được bào tử, virus và mycoplasma, điều này làm giảm độ an toàn của dung dịch này khi sử dụng.

Hơn nữa, rõ ràng là việc không sử dụng bước khử trùng bằng nhiệt với thời gian nằm trong khoảng từ 8 đến 15 phút và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 122°C ở phương pháp đã biết là do độ không ổn định thủy phân và nhiệt của các thành phần dược phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là phát triển phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định đã biết dưới dạng dung dịch nước mà có thể tăng cường độ an toàn của dược phẩm khi sử dụng bằng cách khử trùng bằng nhiệt.

Mục đích này đạt được bằng phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định dạng dung dịch nước chứa các hoạt chất là axit succinic, inosin, nicotinamit, natri riboflavin mononucleotit, bao gồm bước hòa tan các hoạt chất này vào nước, sau đó lọc vô trùng,

trong đó dược phẩm này được bổ sung một hoặc nhiều chất làm ổn định là một hoặc một vài thành phần được dùng được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, dietanolamin, natri cacbonat, meglumin, để thu được dung dịch ổn định có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0, tỷ lệ của các thành phần này theo % khối lượng là như sau:

axit succinic	5,00-12,50
inosin	1,00-2,40
nicotinamit	0,50-1,20
natri riboflavin mononucleotit	0,10-0,24
chất làm ổn định	3,21-51,30
nước	vừa đủ 100,0%,

và dung dịch nước này được khử trùng bằng nhiệt bổ sung ở nhiệt độ 100°C với thời gian khử trùng bằng 8 phút đến nhiệt độ 116°C với thời gian khử trùng là 2 phút.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án cụ thể, mục đích này đạt được bằng cách bổ sung natri hydrocacbonat làm chất làm ổn định vào dược phẩm nêu trên, để thu được dung dịch ổn định có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0, tỷ lệ của các thành phần này % khối lượng là như sau:

axit succinic	5,00-12,50
inosin	1,00-2,40
nicotinamit	0,50-1,20
natri riboflavin mononucleotit	0,10-0,24
natri hydrocacbonat	13,70-17,20
nước	vừa đủ 100,0%.

Theo phương án cụ thể khác, mục đích này đạt được bằng cách bổ sung natri hydrocacbonat làm chất làm ổn định vào dược phẩm nêu trên, để thu được dung dịch ổn định có độ pH nằm trong khoảng từ 6,4 đến 7,4, tỷ lệ % khối lượng của các thành phần này là như sau:

axit succinic	5,00-12,50
inosin	1,00-2,40
nicotinamit	0,50-1,20

natri riboflavin mononucleotit	0,10-0,24
chất làm ổn định	3,21-33,06
natri hydrocacbonat	0,10-2,90
nước	vừa đủ 100,0%.

Theo phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định của sáng chế, dược phẩm này được bổ sung một hoặc một vài thành phần được dùng làm chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, dietanolamin, natri cacbonat, meglumin.

Nhóm này bao gồm các chất được dùng đối với dược phẩm chứa các hoạt chất là axit succinic, inosin, nicotinamit, và natri riboflavin mononucleotit và có thể bảo vệ phổ hoạt tính sinh học của dược phẩm.

Hàm lượng của chất làm ổn định dưới dạng các thành phần riêng biệt nêu trên hoặc tổ hợp khác nhau của chúng đã được chọn lọc thử nghiệm theo cách thức nêu trên để thu được các dung dịch ổn định có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0.

Hơn nữa, các kết quả thử nghiệm theo sáng chế đã cho thấy việc đưa natri hydrocacbonat vào dược phẩm của giải pháp đã biết dưới dạng chất làm ổn định hoặc dưới dạng bổ sung vào đó, tạo ra dung dịch ổn định có khoảng độ pH hẹp nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0 và nằm trong khoảng từ 6,4 đến 7,4, là độ pH được chấp nhận về mặt sinh lý để dùng qua đường tĩnh mạch.

Các tác giả sáng chế lần đầu tiên phát hiện ra ảnh hưởng tạo ra bởi một hoặc nhiều thành phần được dùng được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, dietanolamin, natri cacbonat, meglumin và natri hydrocacbonat đến độ ổn định của dung dịch chứa các thành phần không ổn định thủy phân là nicotinamit và inosin và riboflavin mononucleotit không bền nhiệt, trong các điều kiện tác động nhiệt. Dung dịch thu được được đặc trưng bởi khoảng độ pH được chấp nhận về mặt sinh lý và ổn định trong quá trình bảo quản kéo dài.

Do đó, chất làm ổn định ngăn ngừa các hoạt chất nêu trên khỏi bị phân hủy bởi nhiệt, và điều này giúp có thể thực hiện việc khử trùng bằng nhiệt bổ sung đối với dung dịch, do đó tăng cường độ an toàn của dung dịch này khi sử dụng trong y học dưới dạng dung dịch dùng trong tĩnh mạch.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định dạng dung dịch nước theo sáng chế có thể được minh họa chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau.

Trước tiên, để nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến độ ổn định của dược phẩm mới, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu dung dịch nước chứa các hoạt chất được sản xuất theo phương pháp đã biết: axit succinic 10,0% khối lượng, inosin 2,0% khối lượng, nicotinamit 1,0% khối lượng, riboflavin mononucleotit 0,2% khối lượng, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng, theo Ví dụ 1.

Ví dụ 1

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), inosin (2,0kg), nicotinamit (1,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, trộn cho đến khi hòa tan hoàn toàn trong khi làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 60°C, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín.

Kết quả thử nghiệm theo sáng chế cho thấy dược phẩm theo Ví dụ 1 là không ổn định: sau khi dược phẩm dạng dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, xuất hiện kết tủa inosin là thành phần ít hòa tan nhất trong nước trong các ống tiêm.

Để xác định giới hạn độ hòa tan của các hoạt chất của sản phẩm đã biết này, các tác giả sáng chế đã bào chế ba dược phẩm mẫu có hàm lượng hoạt chất khác nhau, tỷ lệ mol của các hoạt chất vẫn không thay đổi (Ví dụ 2, 3, 4).

Ví dụ 2

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (7,5kg), inosin (1,5kg), nicotinamit (0,75kg), riboflavin mononucleotit (0,15kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L và điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 750mg (7,5% khối lượng) axit succinic, 150mg (1,5% khối lượng) inosin, 75mg (0,75% khối lượng) nicotinamit, 15mg (0,15% khối lượng) natri riboflavin mononucleotit, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 3

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (5,0kg), inosin (1,0kg), nicotinamit (0,5kg), riboflavin mononucleotit (0,1kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L và điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 500mg (5,0% khối lượng) axit succinic, 100mg (1,0% khối lượng) inosin, 50mg (0,5% khối lượng) nicotinamit, 10mg (0,1% khối lượng) natri riboflavin mononucleotit, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 4

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (2,5kg), inosin (0,5kg), nicotinamit (0,25kg), riboflavin mononucleotit (0,05kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L và điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 250mg (2,5% khối lượng) axit succinic, 50mg (0,5% khối lượng) inosin, 25mg (0,25% khối lượng) nicotinamit, 5mg (0,05% khối lượng) natri riboflavin mononucleotit, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Kết quả quan sát các mẫu được phẩm này cho thấy kết tủa inosin cũng xuất hiện từ từ trong dung dịch theo Ví dụ 2, tuy nhiên, không có kết tủa inosin trong các được phẩm theo Ví dụ 3 và 4, các được phẩm này thích hợp để đánh giá tiếp.

Các kết quả đối với dung dịch theo Ví dụ 3 có các hàm lượng tối đa của các hoạt chất được xử lý khử trùng bằng nhiệt bổ sung ở các nhiệt độ khác nhau nằm trong khoảng từ 100°C đến 120°C với thời gian khử trùng tiêu chuẩn bằng 8 phút được thể hiện trong Ví dụ 5.

Ví dụ 5

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (5,0kg), inosin (1,0kg), nicotinamit (0,5kg), riboflavin mononucleotit (0,1kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L và điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Sau đó, các ống tiêm này được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 $\pm$ 1°C đến 121 $\pm$ 1°C, trong 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 500mg (5,0% khối lượng) axit succinic, 100mg (1,0% khối lượng) inosin, 50mg (0,5% khối lượng) nicotinamit, 10mg (0,1% khối lượng) riboflavin mononucleotit, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Trước và sau khi khử trùng, phương pháp HPLC được sử dụng để xác định hàm lượng thử nghiệm của các hoạt chất và hàm lượng của các tạp chất được tạo ra trong quá trình khử trùng (Bảng 1). Hàm lượng thử nghiệm của các hoạt chất và tạp chất được xác định bằng phương pháp HPLC ở các điều kiện sau: bộ dò quang phổ, bước sóng bằng 254nm, bộ dò chỉ số khúc xạ, cột sắc ký Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl có chiều dài bằng 250mm và đường kính trong bằng 4,6mm được nạp chất hấp thụ có kích cỡ hạt bằng 5 μ m, hoặc tương đương; tốc độ dòng rửa giải bằng 0,7mL/phút, nhiệt độ cột 25°C; thời gian chạy mẫu 30 phút.

Bảng 1: Quá trình khử trùng bằng nhiệt được phẩm

Hoạt chất và tạp chất	Điều kiện khử trùng/hàm lượng hoạt chất, % giá trị ban đầu, và hàm lượng tạp chất (%)			
	Không khử trùng	121 $\pm$ 1°C	110 $\pm$ 1°C	100 $\pm$ 1°C
Axit succinic	100,0	99,5 $\pm$ 0,47	100,9 $\pm$ 0,50	99,6 $\pm$ 0,49
Nicotinamit	100,0	90,3 $\pm$ 0,51	94,2 $\pm$ 0,57	99,5 $\pm$ 0,54
Inosin	100,0	68,5 $\pm$ 0,54	80,1 $\pm$ 0,61	95,6 $\pm$ 0,37
Riboflavin mononucleotit	100,0	92,1 $\pm$ 1,45	95,4 $\pm$ 0,86	98,2 $\pm$ 0,54
Hypoxanthin	0,64 $\pm$ 0,03	16,4 $\pm$ 0,4	7,2 $\pm$ 0,1	5,1 $\pm$ 0,1
Axit nicotinic	0,1 $\pm$ 0,02	11,4 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,2	0,18 $\pm$ 0,03
Tạp chất không xác định	0,1 $\pm$ 0,03	6,9 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1

Dược phẩm theo Ví dụ 5 không đáp ứng chế độ khử trùng bằng nhiệt tiêu chuẩn (121 $\pm$ 1°C, 8 phút): sự phân hủy các hoạt chất xuất hiện với việc hình thành các sản phẩm phân hủy, tức là axit nicotinic, hypoxanthin và tạp chất không xác định. Chế độ 100 $\pm$ 1°C, 8 phút cũng không đảm bảo hàm lượng tạp chất chấp nhận được trong dung dịch.

Do đó, như được thể hiện bởi nghiên cứu trong giai đoạn thứ nhất, dược phẩm theo Ví dụ 5 là dung dịch nước chứa các thành phần phản ứng, có thể thủy phân và không bền nhiệt có xu hướng phân hủy khi được khử trùng bằng nhiệt và bảo quản, tạo ra nhiều tạp chất không xác định và gây ra nguy cơ tiềm ẩn khi sử dụng y tế. Hơn nữa, dung dịch thu được thể hiện độ pH không chấp nhận về mặt sinh lý (độ pH bằng 3,15), do đó không thể sử dụng dung dịch này làm thuốc dùng trong tĩnh mạch.

Nỗ lực làm giảm nguy cơ nhiễm vi sinh vật thông qua quá trình nạp vô trùng và bằng cách bổ sung các tá dược là chất bảo quản hóa học vào dược phẩm như rượu benzylic, benzalkoni clorua, cresol, propylen glycol ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5,0% cũng được chứng minh là không có hiệu quả do dẫn đến sự kết tinh hỗn hợp

hoạt chất từ dung dịch và sự thay đổi màu của chúng, điều này cho thấy tương tác hóa học giữa các hoạt chất và các tá dược.

Nỗ lực khử trùng các dược phẩm của giải pháp kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng phương pháp khử trùng vật lý và hóa học thay thế (chiếu xạ, SHF) cũng thất bại do quá trình phân hủy nhanh của natri riboflavin mononucleotit kèm theo sự hình thành các sản phẩm phân hủy có màu và kết tủa.

Trong giai đoạn tiếp theo, các tác giả sáng chế nghiên cứu dược phẩm mẫu có độ pH được chấp nhận về mặt sinh lý tối ưu nằm trong khoảng từ 7,3 đến 7,4, tương đương với độ pH máu của người thích hợp để khử trùng bằng nhiệt bổ sung, và các tác giả sáng chế đã bổ sung chất làm ổn định là natri hydroxit vào dược phẩm (Ví dụ 6-11).

Ví dụ 6

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (5kg), inosin (1,0kg), nicotinamit (0,5kg), riboflavin mononucleotit (0,1kg) và natri hydroxit (3,40kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,3 đến 7,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín.

Ví dụ 7

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (7,5kg), inosin (1,5kg), nicotinamit (0,75kg), riboflavin mononucleotit (0,15kg) và natri hydroxit (8,51kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,3 đến 7,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín.

Ví dụ 8

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10kg), inosin (2,0kg), nicotinamit (1,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và natri hydroxit (6,81kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,3 đến 7,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín.

Ví dụ 9

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (12,5kg), inosin (2,5kg), nicotinamit (1,25kg), riboflavin mononucleotit (0,25kg) và natri hydroxit (8,52kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,3 đến 7,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín.

Ví dụ 10

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (15kg), inosin (3,0kg), nicotinamit (1,5kg), riboflavin mononucleotit (0,3kg) và natri hydroxit (10,22kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,3 đến 7,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín.

Ví dụ 11

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (20kg), inosin (4,0kg), nicotinamit (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,4kg) và natri hydroxit (13,62kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,3 đến 7,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Quá trình hòa tan hoàn toàn các thành phần không đạt được trong dược phẩm: dung dịch xuất hiện dưới dạng hỗn dịch đồng nhất màu vàng.

Hiệu lực của việc sử dụng natri hydroxit làm chất hòa tan đối với dung dịch thu được được đánh giá trong 10 ngày sau khi nạp vào các ống tiêm (Bảng 2), bằng cách kiểm tra bằng mắt 100 ống tiêm về sự thay đổi trạng thái vật lý (kết tủa) và hiện tượng đổi màu của dung dịch. Các mẫu được bảo quản trong buồng khí hậu không đổi Binder KBF 240 ở nhiệt độ 25°C.

Bảng 2: Kết quả quan sát các dược phẩm chứa natri hydroxit làm chất hòa tan theo các Ví dụ 6-11

Nồng độ trong dược phẩm của hàm lượng của axit succinic (g/L)	Trạng thái dung dịch ở thời điểm bào chế	Kết quả phân tích bằng mắt các ống tiêm trong 10 ngày ở nhiệt độ 25°C
5,0 (ví dụ 6)	Dung dịch màu vàng trong suốt	Không thấy có sự kết tủa và sự thay đổi màu sắc
7,5 (ví dụ 7)	Dung dịch màu vàng trong suốt	Không thấy có sự kết tủa và sự thay đổi màu sắc
10,0 (ví dụ 8)	Dung dịch màu vàng trong suốt	Không thấy có sự kết tủa và sự thay đổi màu sắc
12,5 (ví dụ 9)	Dung dịch màu vàng trong suốt	Không thấy có sự kết tủa và sự thay đổi màu sắc
15,0 (ví dụ 10)	Dung dịch màu vàng trong suốt	Kết tủa ở hàm lượng bằng 12% khối lượng ống tiêm và quan sát được sự thay đổi màu sắc không đáng kể trong quá trình bảo quản
20,0 (Ví dụ 11)	Không hòa tan	Không xác định

Các kết quả thử nghiệm cho thấy rằng natri hydroxit được bổ sung vào dược phẩm được sản xuất theo phương pháp đã biết (axit succinic 10,0% khối lượng, inosin 1,0% khối lượng, nicotinamit 0,5% khối lượng, riboflavin mononucleotit 0,2% khối lượng, và nước dùng để tiêm lên đến 100% khối lượng) cho phép hòa tan hoàn toàn các hoạt chất (Ví dụ 8). Các dược phẩm dạng dung dịch nước có nồng độ của các hoạt chất cao gấp 1,25 lần và 1,5 lần (Ví dụ 9 và 10) và thấp hơn 2 lần (Ví dụ 6) cũng được hòa tan hoàn toàn. Dược phẩm chứa hàm lượng hoạt chất cao gấp hai lần hàm lượng hoạt chất của dược phẩm của giải pháp đã biết (Ví dụ 11) không thể hòa tan được bằng natri hydroxit thành dung dịch thực.

Do ảnh hưởng của độ axit và nhiệt độ khử trùng của các dung dịch nước phức tạp chủ yếu được xác định bởi tập hợp các yếu tố thực nghiệm, nên để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo, các tác giả sáng chế đã xác định giới hạn hàm lượng của các hoạt chất tương đương với dược phẩm của giải pháp đã biết: axit succinic 5,0-12,5% khối lượng, inosin 1,0-2,5% khối lượng, nicotinamit 0,5-1,25% khối lượng, riboflavin mononucleotit 0,1-0,25% khối lượng, mà sau khi bổ sung chất làm ổn định natri hydroxit, tạo ra dung dịch thực sự ổn định trong 10 ngày sau khi nạp vào các ống tiêm, trước khi khử trùng bằng nhiệt.

Sau đó, để xác định khoảng pH tạo ra các dung dịch ổn định thích hợp để khử trùng bằng nhiệt bổ sung, các tác giả sáng chế đã bào chế các dung dịch mẫu số 1, 2 và 3 chứa hàm lượng natri hydroxit khác nhau để thu được các độ pH được dụng mẫu nằm trong khoảng từ 5,4 đến 8,4 (Ví dụ 12, 13, 14). Các dung dịch trong các ống tiêm được đặt trong 3 ngày vào buồng khí hậu không đổi Binder, ở nhiệt độ $60\pm 2^{\circ}\text{C}$, để thử nghiệm tăng tốc, sau đó trạng thái của các dung dịch này được đánh giá bằng mắt. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Ví dụ 12

Dung dịch mẫu số 1

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (5,0kg), nicotinamit (0,5kg), inosin (1,0kg), riboflavin mononucleotit (0,1kg) và natri hydroxit được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 5,4 đến 8,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng $0,22\mu\text{m}$, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 500mg (5,0% khối lượng) axit succinic, 100mg (1,0% khối lượng) inosin, 50mg (0,5% khối lượng) nicotinamit, 10mg (0,1% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 2,80-3,49% khối lượng natri hydroxit và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 13

Dung dịch mẫu số 2

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (0,5kg), inosin (1,0kg), riboflavin mononucleotit (0,1kg) và natri hydroxit được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 5,4 đến 8,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng $0,22\mu\text{m}$, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 5,60-6,98% khối lượng natri hydroxit và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 14

Dung dịch mẫu số 3

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (12,5kg), nicotinamit (1,25kg), inosin (2,5kg), riboflavin mononucleotit (0,25kg) và natri hydroxit được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, để thu được độ pH nằm trong khoảng từ 5,4 đến 8,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1250mg (12,5% khối lượng) axit succinic, 250mg (1,25% khối lượng) inosin, 125mg (1,25% khối lượng) nicotinamit, 25mg (0,25% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 7,01-8,72% khối lượng natri hydroxit và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Các thử nghiệm đã chứng minh ảnh hưởng của độ pH đến độ ổn định của các dung dịch mẫu (model solution - MS) trong các điều kiện thử nghiệm tăng tốc. Các dung dịch có độ pH nhỏ hơn 6,0 có kết tủa trong các ống tiêm trong ba ngày đầu quan sát, điều này cho thấy tính không ổn định hóa học và sự hình thành các tạp chất không hòa tan trong nước. Các dung dịch có độ pH bằng 8,0 và cao hơn có sự đổi màu trong các ống tiêm từ màu vàng sang màu nâu sẫm, điều này cho thấy quá trình phân hủy các hoạt chất và tương tác hóa học bổ sung tạo ra nguy cơ tiềm ẩn về tạp chất không xác định trong dược phẩm.

Bảng 3: Ảnh hưởng của độ pH của dược phẩm đến độ ổn định ở nhiệt độ 60 $\pm$ 2°C (thử nghiệm tăng tốc)

Dược phẩm số	Hàm lượng natri hydroxit (g/L)	Độ pH	Độ ổn định dung dịch
MS1	34,89	8,4	Không ổn định
MS2	69,72	8,4	Không ổn định
MS3	87,23	8,4	Không ổn định
MS1	34,72	8,2	Không ổn định
MS2	69,45	8,2	Không ổn định
MS3	86,81	8,2	Không ổn định
MS1	34,54	8,0	Ổn định
MS2	69,09	8,0	Ổn định
MS3	86,36	8,0	Ổn định
MS1	34,09	7,4	Ổn định
MS2	68,18	7,4	Ổn định
MS3	85,22	7,4	Ổn định
MS1	33,84	7,0	Ổn định
MS2	67,67	7,0	Ổn định
MS3	84,59	7,0	Ổn định
MS1	33,46	6,6	Ổn định

MS2	66,94	6,6	Ổn định
MS3	83,67	6,6	Ổn định
MS1	32,06	6,0	Ổn định
MS2	64,13	6,0	Ổn định
MS3	80,17	6,0	Ổn định
MS1	31,11	5,8	Không ổn định
MS2	62,23	5,8	Không ổn định
MS3	77,78	5,8	Không ổn định
MS1	28,02	5,4	Không ổn định
MS2	56,03	5,4	Không ổn định
MS3	70,08	5,4	Không ổn định

Do đó, dữ liệu cho thấy ảnh hưởng chủ yếu của độ pH đến độ ổn định của dung dịch mẫu và không phụ thuộc vào nồng độ của các hoạt chất trong các khoảng được nghiên cứu, điều này cho thấy rằng độ ổn định của dược phẩm chủ yếu được xác định bởi các quá trình thủy phân chứ không phải bởi các tương tác giữa các thành phần ở độ pH nghiên cứu nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0.

Để tiếp tục nghiên cứu độ ổn định của dược phẩm sau thử nghiệm tăng tốc, các tác giả sáng chế đã chọn lọc dung dịch mẫu số 2 (ví dụ 13) chứa axit succinic (10,0% khối lượng), inosin (2,0% khối lượng), nicotinamit (1,0% khối lượng), natri riboflavin mononucleotit (0,2% khối lượng) và natri hydroxit nằm trong khoảng từ 6,41 đến 6,91% khối lượng, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0.

Các mẻ ống tiêm thu được theo Ví dụ 13 được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $100\pm 2^{\circ}\text{C}$ đến $121\pm 1^{\circ}\text{C}$, với thời gian khử trùng khác nhau nằm trong khoảng từ 2 đến 8 phút (Bảng 4). Độ ổn định của các dược phẩm sau khi khử trùng bằng nhiệt được đánh giá trong các điều kiện ổn định tăng tốc, trong buồng khí hậu không đổi Binder KBF 240, trong 6 tháng, ở nhiệt độ $40\pm 1^{\circ}\text{C}$.

Hàm lượng của các thành phần và tạp chất được xác định bằng phương pháp HPLC ở các điều kiện sau: bộ dò quang phổ, bước sóng bằng 254nm, bộ dò chỉ số khúc xạ, cột sắc ký Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl có chiều dài bằng 250mm và đường kính trong bằng 4,6mm được nạp chất hấp thụ có kích cỡ hạt bằng $5\mu\text{m}$, hoặc tương đương; tốc độ dòng rửa giải bằng 0,7mL/phút, nhiệt độ cột 25°C ; thời gian chạy mẫu 30 phút.

Các điều kiện khử trùng mẫu dược phẩm được xem là chấp nhận được (các tạp chất ICHQ3B trong dược phẩm mới) về độ an toàn của dược phẩm dùng qua đường tĩnh

mạch nếu sau 6 tháng nồng độ của các hoạt chất chiếm ít nhất 95,0% khối lượng so với nồng độ ban đầu, và hàm lượng tạp chất không xác định không vượt quá 2,0% khối lượng

Dữ liệu thử nghiệm chọn lọc các thông số khử trùng bằng nhiệt tối ưu đối với dung dịch mẫu số 2 được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4: Các kết quả thử nghiệm chọn lọc các thông số khử trùng bằng nhiệt tối ưu đối với dung dịch mẫu số 2

Thử nghiệm số	Độ pH	Nhiệt độ và thời gian khử trùng dung dịch mẫu số 3 (°C/phút)						
		121±1/8	121±1/2	116±2/2	112±2/4	108±2/6	104±2/8	100±2/8
1	8,0	-	-	+	+	+	+	+
2	7,8	-	-	+	+	+	+	+
3	7,6	-	-	+	+	+	+	+
4	7,4	-	+	+	+	+	+	+
5	7,2	-	+	+	+	+	+	+
6	7,0	-	-	+	+	+	+	+
7	6,8	-	-	+	+	+	+	+
8	6,6	-	-	+	+	+	+	+
9	6,4	-	-	+	+	+	+	+
10	6,2	-	-	+	+	+	+	+
11	6,0	-	-	+	+	+	+	+

Ghi chú:

- + được phẩm ổn định trong quá trình bảo quản trong 6 tháng,
- được phẩm không ổn định trong quá trình bảo quản trong 6 tháng

Theo các kết quả phân tích (Bảng 4), sự kết tủa, hình thành chất lơ lửng hơi xanh và gia tăng đáng kể hàm lượng hypoxanthin được quan sát thấy trong quá trình bảo quản với hầu hết các điều kiện nhiệt độ khử trùng cao hơn 116±2°C. Chế độ khử trùng ở nhiệt độ 121±1°C trong 2 phút cho phép thu được các dược phẩm ổn định nhưng chỉ ở khoảng độ pH hẹp nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,4, điều này là hoàn toàn không khả thi về mặt công nghệ, do rất khó thu được các dung dịch có độ pH gần tương đương với độ pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,4 trong các điều kiện sản xuất công nghiệp. Chế độ khử trùng ở nhiệt độ 116°C cho phép thu được các dược phẩm ổn định trong 6 tháng, ở khoảng độ pH rộng nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0.

Do đó, các tác giả sáng chế đã xác định được hàm lượng tối ưu của chất làm ổn định và các thông số khử trùng bằng nhiệt đối với dung dịch mẫu số 2, tức là: axit succinic (10,0% khối lượng), inosin (2,0% khối lượng), nicotinamit (1,0% khối lượng),

natri riboflavin mononucleotit (0,2% khối lượng) và natri hydroxit nằm trong khoảng từ 6,41 đến 69,1% khối lượng, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0, và khử trùng bằng nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $100\pm 2^{\circ}\text{C}$ đến $116\pm 2^{\circ}\text{C}$, trong 8 đến 2 phút.

Xem xét các thông số quy trình khử trùng được xác định, các tác giả sáng chế đã đánh giá khả năng sử dụng các thành phần được dụng khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm: natri hydrocacbonat (EP 9.0, 01/2017:0195, p. 3585), natri cacbonat (EP 9.0, 01/2017:0773, p.3570), natri hydroxit (EP 9.0, 01/2017:0677, p.3836), tris(hydroxymetyl)aminometan (EP 9.0, 01/2017:1053, p.3851), etanolamin (Handbook of pharmaceutical excipients 2010, p. 450; USP39-NF), dietanolamin (Handbook of pharmaceutical excipients 2010, p.228; USP39-NF), meglumin (EP 9.0, 01/2017:2055, p.2992), L-arginin (EP 9.0, 01/2017:0806, p.1753) và hỗn hợp khác nhau của chúng làm các chất ổn định được phẩm.

Để đạt được mục đích này, các tác giả sáng chế đã bào chế các dung dịch (Ví dụ 15-20) chứa hàm lượng chất hòa tan khác nhau trong khoảng pH xác định trước, nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0, thực hiện khử trùng bằng nhiệt ở các trị số nhiệt độ đầu mút và trung gian nằm trong khoảng từ 100°C đến 116°C với thời gian khử trùng tối ưu tương ứng nằm trong khoảng từ 8 đến 2 phút, sau đó nghiên cứu độ ổn định của các dược phẩm trong quá trình bảo quản kéo dài ở nhiệt độ 30°C , trong buồng khí hậu không đổi Binder KBF 240, trong hai năm.

Thời hạn sử dụng của dược phẩm được xác định bằng phương pháp HPLC: nồng độ của các hoạt chất phải ít nhất bằng 95,0% khối lượng so với nồng độ ban đầu, hàm lượng của tạp chất không xác định không vượt quá 2,0% khối lượng và dược phẩm vẫn vô trùng như ở thời điểm quan sát tạm thời.

Do inosin dễ bị thủy phân thành hypoxanthin kém hòa tan, trước hết các tác giả sáng chế đề xuất sử dụng natri hydrocacbonat làm chất làm ổn định vừa phải (Ví dụ 15 và 16).

Ví dụ 15

Natri hydrocacbonat: các mẻ 15-100, 15-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (0,5kg), inosin (1,0kg), riboflavin mononucleotit (0,1kg) và natri hydrocacbonat (13,76kg) được bổ sung

vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1376mg (13,76% khối lượng) natri hydrocacbonat và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 16

Natri hydrocacbonat: các mẻ 16-100, 16-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (0,5kg), inosin (1,0kg), riboflavin mononucleotit (0,1kg) và natri hydrocacbonat (17,15kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1715mg (17,15% khối lượng) natri hydrocacbonat và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Tuy nhiên, quy trình bào chế được phẩm theo Ví dụ 15 và 16 tạo ra dung dịch có nhiều bọt sau khi bổ sung natri hydrocacbonat, đặc biệt ở giai đoạn đầu của quá trình hòa tan, do giải phóng cacbon đioxit. Điều này làm tăng đáng kể thời gian bào chế được phẩm và không thu được độ pH được chấp nhận về mặt sinh lý nằm trong khoảng từ 7,3 đến 7,4 trong dung dịch. Nỗ lực làm tăng hàm lượng natri hydrocacbonat cao hơn 17,1% khối lượng (ví dụ 16) không làm tăng độ pH cao hơn 7,0, hơn nữa kết tủa của các thành phần được phẩm xuất hiện do vượt quá giới hạn hòa tan của chúng.

Các dung dịch có độ kiềm cao hơn được ưu tiên sử dụng trên lâm sàng, do một trong số các hội chứng chủ yếu ở các bệnh được điều trị bằng chế phẩm được phát triển là độ pH máu thấp (axit máu). Phương pháp sản xuất được phẩm theo sáng chế bao gồm

bước bổ sung vào dược phẩm này một trong số các thành phần được dùng làm chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, dietanolamin, natri cacbonat, meglumin được thể hiện trong các Ví dụ 17-30.

Do việc sử dụng natri cacbonat làm chất ổn định thay cho natri hydrocacbonat, nên thu được các độ pH được chấp nhận về mặt sinh lý (ví dụ 17 và 18), tuy nhiên quy trình bào chế này vẫn đi kèm với việc giải phóng nhiều cacbon đioxit và tạo nhiều bọt.

Ví dụ 17

Natri cacbonat: các mẻ 17-100, 17-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và natri cacbonat (11,22kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi mẻ ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 11,66% khối lượng natri cacbonat và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 18

Natri cacbonat: các mẻ 18-100, 18-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và natri cacbonat (18,46kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi mẻ ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 18,46% khối lượng natri cacbonat và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 19

Natri hydroxit: các mẻ 19-100, 19-116

Nước dùng để tiêm (50,0L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (6,41kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, khuấy trộn cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi mẻ ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 641mg (6,41% khối lượng) natri hydroxit và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 20

Natri hydroxit: các mẻ 20-100, 20-116

Nước dùng để tiêm (50,0L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (6,91kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 691mg (6,91% khối lượng) natri hydroxit và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 21

Tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 21-100, 21-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và tris(hydroxymetyl)aminometan (19,61kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được

lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1961mg (19,61% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 22

Tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 22-100, 22-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và tris(hydroxymetyl)aminometan (41,23kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 4123mg (41,23% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 23

Etanolamin: các mẻ 23-100, 23-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và etanolamin (9,8kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin

mononucleotit, 980mg (9,80% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 24

Etanolamin: các mẻ 24-100, 24-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và etanolamin (11,0kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1100mg (11,0% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 25

Meglumin: các mẻ 25-100, 25-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và meglumin (34,91kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 3491mg (34,91% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 26

Meglumin: các mẻ 26-100, 26-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và meglumin (31,32kg) được bổ sung vào

thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 3132mg (31,32% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 27

Dietanolamin: các mẻ 27-100, 27-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và dietanolamin (20,83kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 2083mg (20,83% khối lượng) dietanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 28

Dietanolamin: các mẻ 28-100, 28-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) natri và dietanolamin (16,89kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg

(2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1689mg (16,89% khối lượng) dietanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 29

L-arginin: các mẻ 29-100, 29-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và L-arginin (28,0kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 2830mg (28,3% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 30

L-arginin: các mẻ 30-100, 30-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg) và L-arginin (33,5kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 3350mg (33,50% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Phương pháp sản xuất được phẩm theo sáng chế bao gồm bước bổ sung vào được phẩm này một số thành phần được dụng làm các chất làm ổn định được chọn từ nhóm

bao gồm natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, dietanolamin, natri cacbonat, meglumin được thể hiện trong các Ví dụ 31-91.

Việc bổ sung đồng thời hai thành phần được mô tả trong ví dụ 31-60, ba thành phần được mô tả trong ví dụ 61-84, bốn thành phần được mô tả trong ví dụ 85-91.

Ví dụ 31

Natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 31-100, 31-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (5,98kg) và tris(hydroxymetyl)aminometan (5,54kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 598mg (5,98% khối lượng) natri hydroxit, 554mg (5,54% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 32

Natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 32-100, 32-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,81kg) và tris(hydroxymetyl)aminometan (14,07kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 181mg (1,81% khối lượng) natri hydroxit, 1477mg (14,77% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 33

Natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 33-100, 33-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,38kg) và tris(hydroxymetyl)aminometan (12,93kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 883mg (3,38% khối lượng) natri hydroxit, 1293mg (12,93% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 34

Natri hydroxit, meglumin: các mẻ 34-100, 34-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (5,48kg) và meglumin (7,19kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 548mg (5,48% khối lượng) natri hydroxit, 719mg (7,19% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 35

Natri hydroxit, meglumin: các mẻ 35-100, 35-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,39kg) và meglumin (16,54kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,0,

sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 339mg (3,39% khối lượng) natri hydroxit, 1654mg (16,54% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 36

Natri hydroxit, meglumin: các mẻ 36-100, 36-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,85kg) và meglumin (22,28kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 185mg (1,85% khối lượng) natri hydroxit, 2228mg (22,28% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 37

Natri hydroxit, etanolamin: các mẻ 37-100, 37-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (5,07kg) và etanolamin (2,93kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2

phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 507mg (5,07% khối lượng) natri hydroxit, 293mg (2,93% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 38

Natri hydroxit, etanolamin: các mẻ 38-100, 38-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,35kg) và etanolamin (5,22kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,9, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 335mg (3,35% khối lượng) natri hydroxit, 522mg (5,22% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 39

Natri hydroxit, etanolamin: các mẻ 39-100, 39-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,68kg) và etanolamin (7,23kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 168mg (1,68% khối lượng) natri hydroxit, 723mg (7,23% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 40

Natri hydroxit, L-arginin: các mẻ 40-100, 40-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (4,93kg) và L-arginin (9,59kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 493mg (4,93% khối lượng) natri hydroxit, 959mg (9,59% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 41

Natri hydroxit, L-arginin: các mẻ 41-100, 41-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,57kg) và L-arginin (14,27kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,2, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 357mg (3,57% khối lượng) natri hydroxit, 1427mg (14,27% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 42

Natri hydroxit, L-arginin: các mẻ 42-100, 42-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,9kg) và L-arginin (19,68kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung

tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 190mg (1,9% khối lượng) natri hydroxit, 1968mg (19,68% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 43

Natri hydroxit, dietanolamin: các mẻ 43-100, 43-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (2,50kg) và dietanolamin (13,29kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 250mg (2,50% khối lượng) natri hydroxit, 1329mg (13,29% khối lượng) dietanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 44

Natri hydroxit, dietanolamin: các mẻ 44-100, 44-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,66kg) và dietanolamin (8,21kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,9, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit,

20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 366mg (3,66% khối lượng) natri hydroxit, 821mg (8,21% khối lượng) dietanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 45

Natri hydroxit, dietanolamin: các mẻ 45-100, 45-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,64kg) và dietanolamin (12,56kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 164mg (1,64% khối lượng) natri hydroxit, 1256mg (12,56% khối lượng) dietanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 46

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin: các mẻ 46-100, 46-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (16,40kg), và meglumin (21,03kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1640mg (16,4% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 2103mg (21,03% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 47

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin: các mẻ 47-100, 47-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (10,0kg), và meglumin (17,72kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,8, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1000mg (10,0% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 1772mg (17,72% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 48

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin: các mẻ 48-100, 48-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (5,02kg), và meglumin (23,29kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 502mg (5,02% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 2329mg (23,29% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 49

Meglumin, L-arginin: các mẻ 49-100, 49-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (23,53kg), và L-arginin (10,92kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0,

sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 2353mg (23,53% khối lượng) meglumin, 1092mg (10,92% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 50

Meglumin, L-arginin: các mẻ 50-100, 50-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), 15,04kg meglumin, và 17,07kg L-arginin được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,5, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1504mg (15,04% khối lượng) meglumin, 1707mg (17,07% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 51

Meglumin, L-arginin: các mẻ 51-100, 51-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (8,71kg), và L-arginin (20,18kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit

succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 871mg (8,71% khối lượng) meglumin, 2018mg (20,18% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 52

Meglumin, etanolamin: các mẻ 52-100, 52-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (20,36kg), và etanolamin (4,59kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 2036mg (20,36% khối lượng) meglumin, 459mg (4,59% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 53

Meglumin, etanolamin: các mẻ 53-100, 53-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (15,72kg), và etanolamin (5,46kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1572mg (15,72% khối lượng) meglumin, 546mg (5,46% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 54

Meglumin, etanolamin: các mẻ 54-100, 54-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (6,33kg), và etanolamin (7,82kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẩu ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 633mg (6,33% khối lượng) meglumin, 782mg (7,82% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 55

Natri cacbonat, natri hydroxit: các mẩu 55-100, 55a-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri cacbonat (4,11kg) và natri hydroxit (4,04kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẩu ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 411mg (4,11% khối lượng) natri cacbonat, 404mg (4,04% khối lượng) natri hydroxit, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 56

Natri cacbonat, natri hydroxit: các mẩu 56-100, 56-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri cacbonat (8,82kg) và natri hydroxit (3,25kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,2, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống

tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 882mg (8,82% khối lượng) natri cacbonat, 325mg (3,25% khối lượng) natri hydroxit, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 57

Natri cacbonat, natri hydroxit: các mẻ 57-100, 57-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri cacbonat (14,14kg) và natri hydroxit (1,62kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1414mg (14,14% khối lượng) natri cacbonat, 162mg (1,62% khối lượng) natri hydroxit, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 58

Natri cacbonat, meglumin: các mẻ 58-100, 58-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri cacbonat (4,86kg) và meglumin (17,59kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit,

20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 486mg (4,86% khối lượng) natri cacbonat, 1759mg (17,59% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 59

Natri cacbonat, meglumin: các mẻ 59-100, 59-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri cacbonat (8,71kg) và meglumin (15,74kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,1, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 874 mg (8,71% khối lượng) natri cacbonat, 1574mg (15,74% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 60

Natri cacbonat, meglumin: các mẻ 60-100, 60-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri cacbonat (14,70kg) và meglumin (7,11kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1470mg (14,70% khối lượng) natri cacbonat, 711mg (7,11% khối lượng) meglumin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 61

Natri hydroxit, meglumin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 61-100, 61-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (2,60kg), meglumin (11,08kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (12,59kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 260mg (2,6% khối lượng) natri hydroxit, 1108mg (11,08% khối lượng) meglumin, 1259 (12,59% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 62

Natri hydroxit, meglumin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 62-100, 62-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,62kg), meglumin (11,76kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (2,60kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,1, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 362mg (3,62% khối lượng) natri hydroxit, 1176mg (11,76% khối lượng) meglumin, 260mg (2,6% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 63

Natri hydroxit, meglumin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 63-100, 63-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,3kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (11,3kg), và meglumin (8,47kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 130mg (1,3% khối lượng) natri hydroxit, 1130mg (11,3% khối lượng) meglumin, 847 (8,47% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 64

Natri hydroxit, etanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 64-100, 64-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,98kg), etanolamin (4,19kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (1,80kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 398mg (3,98% khối lượng) natri hydroxit, 419mg (4,19% khối lượng) etanolamin, 180mg (1,80% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 65

Natri hydroxit, etanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 65-100, 65-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,08kg), etanolamin (3,48kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (4,88kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,1, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 308mg (3,08% khối lượng) natri hydroxit, 348mg (3,48% khối lượng) etanolamin, 488mg (4,88% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 66

Natri hydroxit, etanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 66-100, 66-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,54kg), etanolamin (6,88kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (1,13kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 154mg (1,54% khối lượng) natri hydroxit, 688mg (6,88% khối lượng) etanolamin, 113mg (1,13% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 67

Natri hydroxit, meglumin, L-arginin: các mẻ 67-100, 67-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (4,37kg), meglumin (7,63kg), và L-arginin (4,90kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 437mg (4,37% khối lượng) natri hydroxit, 763mg (7,63% khối lượng) meglumin, 490mg (4,90% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 68

Natri hydroxit, meglumin, L-arginin: các mẻ 68-100, 68-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,28kg), meglumin (6,16kg), và L-arginin (9,82kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 328mg (3,28% khối lượng) natri hydroxit, 616mg (6,16% khối lượng) meglumin, 982mg (9,82% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 69

Natri hydroxit, meglumin, L-arginin: các mẻ 69-100, 69-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (2,20kg), meglumin (10,0kg), và L-arginin (9,44kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung

dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 220mg (2,20% khối lượng) natri hydroxit, 1000mg (10,0% khối lượng) meglumin, 944mg (9,44% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100% khối lượng.

Ví dụ 70

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin, L-arginin: các mẻ 70-100, 70-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (15,8kg), meglumin (6,33kg), và L-arginin (14,60kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1580mg (15,8% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 633mg (6,33% khối lượng) meglumin, 1460mg (14,60% khối lượng) L-arginin, và lên đến 100,00% khối lượng nước dùng để tiêm.

Ví dụ 71

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin, L-arginin: các mẻ 71-100, 71-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (11,08kg), meglumin (10,40kg), và L-arginin (5,76kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C,

với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1108mg (11,08% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 1040mg (10,40% khối lượng) meglumin, 576mg (5,76% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 72

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin, L-arginin: các mẻ 72-100, 72-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (6,11kg), meglumin (10,20kg), và L-arginin (10,20kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 611mg (6,11% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 1020mg (10,20% khối lượng) meglumin, 1020mg (10,20% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 73

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin, etanolamin: các mẻ 73-100, 73-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (13,4kg), meglumin (4,98kg), và etanolamin (5,87kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg

(1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 134mg (13,4% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 498mg (4,98% khối lượng) meglumin, 587mg (5,87% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 74

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin, etanolamin: các mẻ 74-100, 74-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (10,42kg), meglumin (8,90kg), và etanolamin (2,65kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,9, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1042mg (10,42% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 890mg (8,90% khối lượng) meglumin, 265mg (2,65% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 75

Tris(hydroxymetyl)aminometan, meglumin, etanolamin: các mẻ 75-100, 75-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (3,96kg), meglumin (11,68kg), và etanolamin (4,16kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 396mg (3,96% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 1168mg (11,68% khối

lượng) meglumin, 416mg (4,16% khối lượng) etanolamin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 76

Tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, L-arginin: các mẻ 76-100, 76-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (19,26kg), etanolamin (2,99kg), và L-arginin (8,78kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1926mg (19,26% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 299mg (2,99% khối lượng) etanolamin, 878mg (8,78% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 77

Tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, L-arginin: các mẻ 77-100, 77-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (11,23kg), etanolamin (1,90kg) và L-arginin (9,10kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,9, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1123mg (11,23% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 190mg (1,90% khối lượng) etanolamin, 910mg (9,10% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 78

Tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, L-arginin: các mẻ 78-100, 78-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (5,62kg), etanolamin (6,26kg), và L-arginin (2,08kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 562mg (5,62% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 626mg (6,26% khối lượng) etanolamin, 208mg (2,08% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 79

Meglumin, etanolamin, L-arginin: các mẻ 79-100, 79-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (19,93kg), etanolamin (3,98kg), và L-arginin (2,27kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1993mg (19,93% khối lượng) meglumin, 398mg (3,98% khối lượng) etanolamin, 227mg (2,27% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 80

Meglumin, etanolamin, L-arginin: các mẻ 80-100, 80-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (16,53kg), etanolamin (2,58kg), và L-arginin (7,24kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,7, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1653mg (16,53% khối lượng) meglumin, 258mg (2,58% khối lượng) etanolamin, 427mg (7,24% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 81

Meglumin, etanolamin, L-arginin: các mẻ 81-100, 81-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (7,88kg), etanolamin (4,28kg), và L-arginin (8,71kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 788mg (7,88% khối lượng) meglumin, 428mg (4,28% khối lượng) etanolamin, 871mg (8,71% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 82

Meglumin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 82-100, 82-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (19,4kg), dietanolamin (3,17kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (12,03kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước

dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 194mg (19,4% khối lượng) meglumin, 317mg (3,17% khối lượng) dietanolamin, 1203mg (12,03% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 83

Meglumin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 83-100, 83-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (16,3kg), dietanolamin (6,97kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (2,89kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,1, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 163mg (16,3% khối lượng) meglumin, 697mg (6,97% khối lượng) dietanolamin, 289mg (2,89% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 84

Meglumin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 84-100, 84-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (6,07kg), dietanolamin (7,18kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (7,47kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được

khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 607mg (6,07% khối lượng) meglumin, 718mg (7,18% khối lượng) dietanolamin, 747mg (7,47% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 85

Natri hydroxit, meglumin, etanolamin, L-arginin: các mẻ 85-100, 85-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (3,39kg), meglumin (10,57kg), etanolamin (1,18kg), và L-arginin (3,35kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 339mg (3,39% khối lượng) natri hydroxit, 1057mg (10,57% khối lượng) meglumin, 118mg (1,18% khối lượng) etanolamin, 335 (3,35% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 86

Natri hydroxit, meglumin, etanolamin, L-arginin: các mẻ 86-100, 86-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,54kg), meglumin (7,62kg), etanolamin (2,62kg), và L-arginin (6,97kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL

chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 154mg (1,54% khối lượng) natri hydroxit, 762mg (7,62% khối lượng) meglumin, 262mg (2,62% khối lượng) etanolamin, 697 (6,97% khối lượng) L-arginin, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 87

Natri hydroxit, meglumin, etanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 87-100, 87-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (2,62kg), meglumin (5,70kg), etanolamin (4,18kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (3,17kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 262mg (2,62% khối lượng) natri hydroxit, 570mg (5,70% khối lượng) meglumin, 418mg (4,18% khối lượng) etanolamin, 317mg (3,17% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 88

Natri hydroxit, meglumin, etanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 88-100, 88-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (1,54kg), meglumin (7,61kg), etanolamin (2,36kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (5,45kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống

tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 154mg (1,54% khối lượng) natri hydroxit, 761mg (7,61% khối lượng) meglumin, 236mg (2,36% khối lượng) etanolamin, 545mg (5,45% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 89

Meglumin, etanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 89-100, 89-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (7,45kg), etanolamin (3,80kg), dietanolamin (3,98kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (9,96kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 745mg (7,45% khối lượng) meglumin, 380mg (3,80% khối lượng) etanolamin, 398mg (3,98% khối lượng) dietanolamin, 996mg (9,96% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 90

Meglumin, etanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 90-100, 90-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (10,00kg), etanolamin (2,50kg), dietanolamin (2,50kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (15,1kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 8,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống

tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1000mg (10,0% khối lượng) meglumin, 250mg (2,50% khối lượng) etanolamin, 250mg (2,50% khối lượng) dietanolamin, 151mg (15,1% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 91

Meglumin, etanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan: các mẻ 91-100, 91-116

Nước dùng để tiêm (50L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (16,53kg), etanolamin (1,55kg), dietanolamin (2,67kg), và tris(hydroxymetyl)aminometan (3,07kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,0, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22 μ m, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1653mg (16,53% khối lượng) meglumin, 155mg (1,55% khối lượng) etanolamin, 267mg (2,67% khối lượng) dietanolamin, 307mg (3,07% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Các phương án cụ thể của phương pháp theo sáng chế được mô tả trong ví dụ 92-96. Trong quá trình nghiên cứu các dược phẩm chứa natri hydrocacbonat theo quy định của dược điển, chỉ có thể đạt được các độ pH được chấp nhận về mặt sinh lý kết hợp với các chất ổn định khác được bổ sung ở các lượng đẳng mol với axit succinic, và các độ pH tối đa có thể đạt được không vượt quá độ pH nằm trong khoảng từ 7,3 đến 7,5 (Ví dụ 92-96). Việc bổ sung natri hydrocacbonat dẫn đến kết tủa của các thành phần kết hợp.

Ví dụ 92

Natri hydroxit, natri hydrocacbonat: các mẻ 92-100, 92-116

Nước dùng để tiêm (50,0L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), natri hydroxit (6,77kg) và natri hydrocacbonat (2,05kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH

bằng 7,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 598mg (5,98% khối lượng) natri hydroxit, 205mg (2,05% khối lượng) natri hydrocacbonat, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 93

Meglumin, natri hydrocacbonat: các mẻ 93-100, 93-116

Nước dùng để tiêm (50,0L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (33,06kg) và natri hydrocacbonat (2,49kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,3, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 3306mg (33,06% khối lượng) meglumin, 249mg (2,49% khối lượng) natri hydrocacbonat, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 94

Tris(hydroxymetyl)aminometan, natri hydrocacbonat: các mẻ 94-100, 94-116

Nước dùng để tiêm (50,0L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (20,52kg) và natri hydrocacbonat (2,90kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,7, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với

thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 2052mg (20,52% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 290mg (2,90% khối lượng) natri hydrocacbonat, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 95

Tris(hydroxymetyl)aminometan, natri hydrocacbonat: các mẻ 95-100, 95-116

Nước dùng để tiêm (50,0L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), tris(hydroxymetyl)aminometan (20,52kg) và natri hydrocacbonat (0,10kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 6,4, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 2052mg (20,52% khối lượng) tris(hydroxymetyl)aminometan, 10mg (0,10% khối lượng) natri hydrocacbonat, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Ví dụ 96

Meglumin, natri hydroxit, natri hydrocacbonat: các mẻ 96-100, 96-116

Nước dùng để tiêm (50,0L), axit succinic (10,0kg), nicotinamit (1,0kg), inosin (2,0kg), riboflavin mononucleotit (0,2kg), meglumin (16,53kg), natri hydroxit (3,39kg) và natri hydrocacbonat (2,37kg) được bổ sung vào thùng khuấy 100 L, cho đến khi hòa tan hoàn toàn và độ pH bằng 7,3, sau đó điều chỉnh đến thể tích 100L bằng nước dùng để tiêm. Dung dịch thu được được lọc qua màng lọc khử trùng có kích cỡ lỗ lọc bằng 0,22µm, rót vào các ống tiêm dung tích 10mL và bịt kín. Các mẻ ống tiêm được khử trùng nhiệt bằng hơi nước và trong điều kiện áp suất, ở nhiệt độ 100°C hoặc 116°C, với thời gian khử trùng tương ứng bằng 2 phút và 8 phút. Mỗi ống tiêm dung tích 10mL chứa 1000mg (10,0% khối lượng) axit succinic, 200mg (2,0% khối lượng) inosin, 100mg (1,0% khối lượng) nicotinamit, 20mg (0,2% khối lượng) riboflavin mononucleotit, 1653mg (16,53% khối lượng) meglumin, 339mg (3,39% khối lượng) natri hydroxit,

237mg (2,37% khối lượng) natri hydrocacbonat, và nước dùng để tiêm vừa đủ 100,0% khối lượng.

Bảng 5: Ảnh hưởng của độ pH dung dịch và điều kiện khử trùng đến độ ổn định của dược phẩm chứa các chất ổn định khác nhau

Ví dụ	Mã	Độ pH dung dịch	Thời gian quan sát (tháng)					
			0	3	6	12	18	24
15	15-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	15-116	6,0	+	+	+	+	+	+
16	16-100	7,0	+	+	+	+	+	+
	16-116	7,0	+	+	+	+	+	+
17	17-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	17-116	6,0	+	+	+	+	+	+
18	18-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	18-116	8,0	+	+	+	+	+	+
19	19-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	19-116	6,0	+	+	+	+	+	+
20	20-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	20-116	8,0	+	+	+	+	+	+
21	21-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	21-116	6,0	+	+	+	+	+	+
22	22-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	22-116	8,0	+	+	+	+	+	+
23	23-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	23-116	6,0	+	+	+	+	+	+
24	24-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	24-116	8,0	+	+	+	+	+	+
25	25-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	25-116	8,0	+	+	+	+	+	+
26	26-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	26-116	6,0	+	+	+	+	+	+
27	27-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	27-116	8,0	+	+	+	+	+	+
28	28-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	28-116	6,0	+	+	+	+	+	+
29	29-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	29-116	6,0	+	+	-	-	-	-
30	30-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	30-116	8,0	+	+	+	+	+	+
31	31-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	31-116	8,0	+	+	+	+	+	+
32	32-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	32-116	6,0	+	+	+	+	+	+
33	33-100	7,4	+	+	+	+	+	+
	33-116	7,4	+	+	+	+	+	+

34	34-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	34-116	8,0	+	+	+	+	+	+
35	35-100	7,0	+	+	+	+	+	+
	35-116	7,0	+	+	+	+	+	+
36	36-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	36-116	6,0	+	+	+	+	+	+
37	37-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	37-116	8,0	+	+	+	+	+	+
38	38-100	6,9	+	+	+	+	+	+
	38-116	6,9	+	+	+	+	+	+
39	39-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	39-116	6,0	+	+	+	+	+	+
40	40-100	8,0	+	+	+	+	-	-
	40-116	8,0	+	+	-	-	-	-
41	41-100	7,2	+	+	+	+	+	-
	41-116	7,2	+	+	+	+	+	-
42	42-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	42-116	6,0	+	+	+	+	-	-
43	43-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	43-116	8,0	+	+	+	+	+	+
44	44-100	6,9	+	+	+	+	+	+
	44-116	6,9	+	+	+	+	+	+
45	45-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	45-116	6,0	+	+	+	+	+	+
46	46-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	46-116	8,0	+	+	+	+	+	+
47	47-100	6,8	+	+	+	+	+	+
	47-116	6,8	+	+	+	+	+	+
48	48-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	48-116	6,0	+	+	+	+	+	+
49	49-100	8,0	+	+	+	+	-	-
	49-116	8,0	+	+	+	-	-	-
50	50-100	7,5	+	+	+	+	-	-
	50-116	7,5	+	+	+	+	-	-
51	51-100	6,0	+	+	+	+	+	-
	51-116	6,0	+	+	+	+	-	-
52	52-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	52-116	8,0	+	+	+	+	+	+
53	53-100	7,0	+	+	+	+	+	+
	53-116	7,0	+	+	+	+	+	+
54	54-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	54-116	6,0	+	+	+	+	+	+
55	55-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	55-116	6,0	+	+	+	+	+	+
56	56-100	7,2	+	+	+	+	+	+
	56-116	7,2	+	+	+	+	+	+
57	57-100	8,0	+	+	+	+	+	+

	57-116	8,0	+	+	+	+	+	+
58	58-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	58-116	6,0	+	+	+	+	+	+
59	59-100	7,1	+	+	+	+	+	+
	59-116	7,1	+	+	+	+	+	+
60	60-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	60-116	8,0	+	+	+	+	+	+
61	61-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	61-116	8,0	+	+	+	+	+	+
62	62-100	7,1	+	+	+	+	+	+
	62-116	7,1	+	+	+	+	+	+
63	63-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	63-116	6,0	+	+	+	+	+	+
64	64-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	64-116	8,0	+	+	+	+	+	+
65	65-100	7,1	+	+	+	+	+	+
	65-116	7,1	+	+	+	+	+	+
66	66-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	66-116	6,0	+	+	+	+	+	+
67	67-100	8,0	+	+	+	+	-	-
	67-116	8,0	+	+	+	-	-	-
68	68-100	7,0	+	+	+	+	-	-
	68-116	7,0	+	+	+	-	-	-
69	69-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	69-116	6,0	+	+	+	+	-	-
70	70-100	8,0	+	+	+	+	-	-
	70-116	8,0	+	+	+	-	-	-
71	71-100	7,0	+	+	+	+	-	-
	71-116	7,0	+	+	+	-	-	-
72	72-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	72-116	6,0	+	+	+	-	-	-
73	73-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	73-116	8,0	+	+	+	+	+	+
74	74-100	6,9	+	+	+	+	+	+
	74-116	6,9	+	+	+	+	+	+
75	75-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	75-116	6,0	+	+	+	+	+	+
76	76-100	8,0	+	+	+	-	-	-
	76-116	8,0	+	+	-	-	-	-
77	77-100	6,9	+	+	+	+	-	-
	77-116	6,9	+	+	+	-	-	-
78	78-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	78-116	6,0	+	+	+	-	-	-
79	79-100	8,0	+	+	+	-	-	-
	79-116	8,0	+	+	-	-	-	-
80	80-100	6,7	+	+	+	-	-	-
	80-116	6,7	+	+	-	-	-	-

81	81-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	81-116	6,0	+	+	+	-	-	-
82	82-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	82-116	8,0	+	+	+	+	+	+
83	83-100	7,1	+	+	+	+	+	+
	83-116	7,1	+	+	+	+	+	+
84	84-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	84-116	6,0	+	+	+	+	+	+
85	85-100	8,0	+	+	+	+	-	-
	85-116	8,0	+	+	+	-	-	-
86	86-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	86-116	6,0	+	+	+	-	-	-
87	87-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	87-116	8,0	+	+	+	+	+	+
88	88-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	88-116	6,0	+	+	+	+	+	+
89	89-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	89-116	8,0	+	+	+	+	+	+
90	90-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	90-116	8,0	+	+	+	+	+	+
91	91-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	91-116	6,0	+	+	+	+	+	+
92	92-100	7,4	+	+	+	+	+	+
	92-116	7,4	+	+	+	+	+	+
93	93-100	7,3	+	+	+	+	+	+
	93-116	7,3	+	+	+	+	+	+
94	94-100	6,7	+	+	+	+	+	+
	94-116	6,7	+	+	+	+	+	+
95	95-100	6,4	+	+	+	+	+	+
	95-116	6,4	+	+	+	+	+	+
96	96-100	7,3	+	+	+	+	+	+
	96-116	7,3	+	+	+	+	+	+

Kết quả nghiên cứu độ ổn định của dược phẩm chứa các chất làm ổn định khác nhau (Bảng 5) cho thấy rằng:

1) Các dược phẩm theo Ví dụ 29, 40-42, 49-51, 67-72, 76-81, 85-86 chứa L-arginin không chịu được sự bảo quản kéo dài trong 2 năm ở nhiệt độ 30°C. Lượng đáng kể của tạp chất không xác định ảnh hưởng đến độ an toàn của dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được tạo ra trong các mẫu chứa arginin làm chất làm ổn định trong quá trình bảo quản, do đó các dược phẩm này có thể không được sử dụng trên điều trị trên thực tế.

2) Có khả năng sử dụng natri hydroxit, natri cacbonat, meglumin, TRIS, etanolamin, dietanolamin, natri hydrocacbonat và tổ hợp khác nhau của chúng làm các chất làm ổn định để sản xuất được phẩm dùng qua đường tĩnh mạch có độ pH được chấp nhận về mặt sinh lý mà ổn định trong quá trình bảo quản trong hơn 2 năm.

Do đó, phương pháp theo sáng chế có thể sản xuất được dược phẩm ổn định dạng dung dịch nước, ngăn ngừa được sự phân hủy các hoạt chất và làm giảm đáng kể khả năng nhiễm vi sinh vật trong quá trình bào chế dược phẩm để tăng cường độ an toàn của nó mà không làm giảm hiệu lực điều trị của dược phẩm này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định dạng dung dịch nước chứa axit succinic, inosin, nicotinamit, natri riboflavin mononucleotit làm các hoạt chất, bao gồm bước hòa tan các hoạt chất này vào nước và sau đó lọc vô trùng, đặc trưng ở chỗ dược phẩm này được bổ sung một hoặc một số thành phần được dùng làm chất làm ổn định được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, tris(hydroxymetyl)aminometan, etanolamin, dietanolamin, natri cacbonat, meglumin, để thu được dung dịch ổn định có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0, tỷ lệ của các thành phần này tính theo % khối lượng là như sau:

axit succinic	5,00-12,50
inosin	1,00-2,40
nicotinamit	0,50-1,20
natri riboflavin mononucleotit	0,10-0,24
chất làm ổn định	3,21-51,30
nước	vừa đủ 100,0%,

và dung dịch này được khử trùng bằng nhiệt bổ sung ở điều kiện sau: ở nhiệt độ 100°C đến 104°C với thời gian khử trùng từ 8 phút đến 2 phút; ở 108°C với thời gian khử trùng từ 6 phút đến 2 phút; ở 112°C với thời gian khử trùng từ 4 phút đến 2 phút; hoặc ở nhiệt độ 116°C với thời gian khử trùng là 2 phút.

2. Phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định dạng dung dịch nước theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ natri hydrocacbonat được bổ sung vào dược phẩm này làm chất làm ổn định, để thu được dung dịch ổn định có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0, tỷ lệ của các thành phần này tính theo % khối lượng là như sau:

axit succinic	5,00-12,5
inosin	1,00-2,40
nicotinamit	0,50-1,20
natri riboflavin mononucleotit	0,10-0,24
natri hydrocacbonat	13,7-17,2
nước	vừa đủ 100,0%.

3. Phương pháp sản xuất dược phẩm ổn định dạng dung dịch nước theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ natri hydrocacbonat được bổ sung vào dược phẩm này, để thu được dung dịch ổn định có độ pH nằm trong khoảng từ 6,4 đến 7,4, tỷ lệ của các thành phần này tính theo % khối lượng là như sau:

axit succinic	5,00-12,50
inosin	1,00-2,40
nicotinamit	0,50-1,20
natri riboflavin mononucleotit	0,10-0,24
chất làm ổn định	3,21-33,06
natri hydrocacbonat	0,10-2,90
nước	vừa đủ 100,0%.