



(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)



1-0038021

(51)^{2020.01} A61K 9/08; A61K 47/02; A61P 39/00; (13) B
A61K 31/205; A61K 47/12

(21) 1-2020-01985

(22) 04/10/2018

(86) PCT/RU2018/050119 04/10/2018

(87) WO2019/074404 18/04/2019

(30) 2017135900 09/10/2017 RU

(45) 25/12/2023 429

(43) 27/07/2020 388

(73) SCIENTIFIC TECHNOLOGICAL PHARMACEUTICAL FIRM "POLYSAN" LTD.
(RU)

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

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

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DUNG DỊCH TRUYỀN ĐA ION

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực công nghiệp dược phẩm và thuốc, và cụ thể hơn là đề cập đến dung dịch truyền đa ion phức hợp có tác dụng giải độc nhờ các đặc tính chống giảm oxy, chống oxy hóa và bảo vệ gan. Sản phẩm có thể được sử dụng để điều trị các trường hợp ngộ độc có nguồn gốc khác nhau. Dung dịch truyền đa ion theo sáng chế bao gồm các clorua của natri, kali và magie, meglumin natri succinat làm thành phần có hoạt tính sinh học, và nước cất để tiêm, và cả chất làm ổn định mà nó là axit carboxylic hoặc axit vô cơ được dùng hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó dung dịch có độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 5,5.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực công nghiệp dược phẩm và thuốc, cụ thể là đề cập đến dung dịch truyền đa ion phức hợp có tác dụng giải độc nhờ các đặc tính chống giảm oxy, chống oxy hóa và bảo vệ gan của chúng. Sản phẩm có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng ngộ độc do các nguyên nhân khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dịch truyền tĩnh mạch, như dịch tinh thể (dung dịch muối) và dịch keo (dung dịch tăng thể tích huyết tương) được sử dụng rộng rãi trong điều trị khẩn cấp các trường hợp ngộ độc. Các dung dịch nêu trên có các lợi thế sau: tác dụng dược lý ngay lập tức; có khả năng dùng được cho bệnh nhân mất ý thức hoặc khi không thể dùng được theo đường uống; sinh khả dụng đầy đủ của các thành phần của chúng. Tuy nhiên, trong các tình huống khẩn cấp, nó không đủ chỉ để chuẩn hóa chính xác sự cân bằng nước - điện giải và đạt được sự gia tăng thể tích. Việc chuẩn hóa sự cân bằng nội môi tế bào là một yếu tố điều trị quan trọng; do đó, liệu pháp điều trị bảo vệ tế bào chuyển hóa được sử dụng bằng cách dùng các thuốc chống giảm oxy và chống oxy hóa nhằm phục hồi sự cân bằng nội môi tế bào và các quá trình oxy hóa - khử trong chuỗi hô hấp ty lạp thể. Cụ thể, thuốc chứa các chất chuyển hóa tự nhiên của con người, ví dụ, các succinat, được sử dụng cho mục đích này.

Có nhiều sản phẩm kết hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa chứa axit succinic và / hoặc muối, succinat của nó, và có phổ tác dụng bảo vệ tế bào rộng.

Do đó, đã được biết đến là dung dịch truyền đa chức năng Succinasol (patent UZ số 4106 B), chứa axit succinic, được sử dụng rộng rãi trong điều trị giảm oxy huyết, ngộ độc, mất nước, các rối loạn chuyển hóa và rối loạn nội cân bằng khác, cũng như được tạo ra trên cơ sở sản phẩm thay thế máu của nó, chứa thêm 1,4-naphthoquinon (đơn số UZ04659 từ 13/04/2000).

Đã được biết đến là dung dịch truyền đa ion dựa vào natri succinat Reogemin (O. A. Kudelich Comparative evaluation of the influence of energotropic and

antioxidant preparations of endogenous intoxication in acute experimental pancreatitis // Military medicine (Minsk), 2014. – N 4. – P. 45–50), được sử dụng làm chất chống giảm oxy và chất giải độc trong trường hợp các tình trạng ngộ độc nội sinh và ngoại sinh cấp do các nguyên nhân khác nhau và các tình trạng mất cân bằng nước - điện giải.

Đã được biết đến là dung dịch truyền cân bằng “Unifuzol” (patent số EA024426), chứa 0,54–0,6% khối lượng natri clorua, 0,025–0,04% khối lượng kali clorua, 0,015–0,03% khối lượng magie clorua hexahydrat, và 1,4–1,7% khối lượng natri L-arginin succinat, được sử dụng làm chất kiểm soát vi tuần hoàn trong các cơ quan và mô.

Ngoài ra, đã được biết đến là phương pháp làm tăng hiệu quả của các đặc tính dược lý của succinat bằng cách bổ sung methionin, inosin, và nicotinamit vào dung dịch truyền (patent EA007865). Sản phẩm có hiệu quả cao do bởi tác dụng lợi mật và có thể điều trị hiệu quả cho các bệnh nhân bị các bệnh có kèm theo tổn thương gan nặng. Ngoài ra, đã được mô tả là các phương pháp điều trị viêm gan nhiễm mỡ (RU2595815), phòng ngừa bệnh khí ép cấp tính (RU2538655) và việc sử dụng sản phẩm này để gia tăng tính kháng không đặc hiệu của cơ thể con người trong các môi trường lạnh (RU2560678).

Đã được biết đến là dung dịch thuốc truyền Reaniman (RU2339371), chứa glucoza, các axit succinic và ascorbic, các natri và kali clorua và được sử dụng trong liệu pháp phức hợp điều trị ngộ độc.

Cũng đã biết đến là các chế phẩm chứa succinat được sử dụng trong bảo quản thận hiến tặng (SU938873, UA2140152), ruột non cô lập (SU1061782) và động mạch cô lập (SU500231), phương pháp thẩm tách bicarbonat ở các bệnh nhân đang bị suy thận cấp tính hoặc mãn tính (patent số RU2521361, WO2013058674) và thẩm tách không cần axetat (JP 2010-042124).

Dung dịch thuốc truyền được cấp patent số EA000879, nó được chọn làm nguyên mẫu, là gần nhất về tác dụng điều trị và thành phần của nó với sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Dung dịch này chứa các ion natri, kali và magie, và dẫn xuất của axit succinic ở dạng natri glucamin succinat (meglumin natri succinat), dung dịch này có sinh khả

dụng cao và có các đặc tính chống giảm oxy và chống oxy hóa rõ rệt, với tỷ lệ các thành phần sau theo % khối lượng:

Natri clorua	0,4–0,6
Magie clorua	0,011–0,013
Kali clorua	0,027–0,033
Natri glucamin succinat	1,4–1,6
Nước cất để tiêm	phần còn lại.

Dung dịch này được sử dụng trong điều trị nhiễm toan chuyển hóa trong đa chấn thương nặng (RU2538655), phòng ngừa các biến chứng nặng của mất máu (RU2475234), ổn định huyết động học (RU2350347), điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (RU2386438), ngăn chặn tình trạng giảm oxy huyết mô trong gãy xương ống (BY19900), cải thiện các khả năng thực hiện (RU2335021), hiệu chỉnh trạng thái tinh thần (RU2504367), liệu pháp điều trị hỗ trợ trong bệnh Parkinson (RU2422161), phòng ngừa các biến chứng của giai đoạn hậu sản ở phụ nữ có nhiễm độc thai nghén nặng (RU2292880).

Tuy nhiên, thuốc này có có những bất lợi đáng kể. Ví dụ, đã được khẳng định rằng, dung dịch này không thể bảo quản được trong thời gian dài ở các nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Có sự thay đổi dần dần về màu sắc dung dịch từ không màu sang màu vàng nhạt và sau đó thành màu nâu, cũng như gia tăng đáng kể về hệ số hấp thụ trong khoảng phổ cực tím vượt trên giá trị có thể chấp nhận được không lớn hơn 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205–6)

Một loạt thử nghiệm được tiến hành để xác định nguyên nhân của thời hạn sử dụng ngắn như vậy. Kết quả đã cho thấy rằng, trong quá trình thu được dung dịch, thành phần hoạt tính của nó, cụ thể là, meglumin natri succinat, trải qua sự phá hủy một phần trong các điều kiện nhiệt độ cao ở giai đoạn vô khuẩn bằng nhiệt với sự hình thành thêm lượng lớn các dẫn xuất furfural được tạo ra – các chất và các sản phẩm độc tính của sự tương tác sau đó của chúng với meglumin ban đầu.

Vì các dẫn xuất furfural được chứng minh là có các tác dụng gây ung thư và gây đột biến, rõ ràng việc sử dụng dung dịch như vậy là nguy hiểm, nhất là trong chăm sóc nhi khoa và trong điều trị các tình trạng nguy kịch. [Sachse B, Meinel W, Glatt H. Conversion of Suspected Food Carcinogen 5-Hydroxymethylfurfural by Sulfotransferases and Aldehyde Dehydrogenases in Postmitochondrial Tissue Preparations of Humans, Mice, and Rats. // *Toxicol Sci.* 2016.V,149(1). P192–201.; Monien B, Engst W, Barknowitz G, Seidel A, Glatt H. Mutagenicity of 5-hydroxymethylfurfural in V79 cells expressing human SULT1A1: identification and mass spectrometric quantification of DNA adducts formed. // *Chem. Res. Toxicol.* 2012.V,16.N25(7). P,1484-92].

Ngoài ra, các dẫn xuất furfural tạo ra trong quá trình vô khuẩn nguyên mẫu cũng có thể ngăn chặn hoạt tính của nhiều enzym liên bào sống, [Ulbricht R, Northup S, Thomas J. A review of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in parenteral solutions. // *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984.N4(5). P,843–853.], including tyrosinase, [Sharma V, Choi J, Sharma N, Choi M, Seo S. In vitro anti-tyrosinase activity of 5-(hydroxymethyl)-2-furfural isolated from *Dictyophora indusiata*. // *Phytother Res.* 2004.V.18(10). P. 841–844.] và dẫn tới tốc độ sinh trưởng và phân chia tế bào giảm. (General and local toxicity of 5-hydroxymethyl-2-furfural in rabbits. Rasmussen A, Hessov I, Bojsen-Moller M. *Acta Pharmacol. Toxicol (Copenh)*. 1982 Feb;50(2):81–4.).

Do đó, vấn đề nhận diện về độ an toàn và độ ổn định của dung dịch chứa meglumin natri succinat liên quan đến sự phân hủy meglumin, tích lũy các tạp chất độc hại (các dẫn xuất furfural) và lượng lớn các chất tạo màu khác nhau với cấu trúc không xác định ảnh hưởng tới các đặc tính hóa lý của dung dịch và độ ổn định của nó trong bảo quản lâu dài chưa bao giờ được mô tả trước đây và cho đến hiện nay vẫn không có cách đã biết nào để giải quyết vấn đề này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dung dịch truyền đa ion, bao gồm meglumin natri succinat làm thành phần hoạt tính, dung dịch này có độ an toàn cao bằng cách làm giảm lượng tạp chất độc hại và gia tăng độ ổn định trong bảo quản lâu dài.

Dung dịch giải quyết vấn đề này đạt được bằng dung dịch truyền đa ion bao gồm natri clorua, kali clorua và magie clorua, meglumin natri succinat làm thành phần có hoạt tính sinh học và nước cất để tiêm, và ngoài ra còn bao gồm chất làm ổn định ở dạng axit carboxylic hoặc axit vô cơ được dụng, hoặc hỗn hợp của cả hai ở độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0, với tỷ lệ các thành phần sau theo % khối lượng:

Natri clorua	0,5-0,7
Magie clorua	0,01-0,014
Kali clorua	0,025-0,035
Meglumin natri succinat	1,35–1,65
Chất làm ổn định	0,0014–0,1827
Nước cất để tiêm	phần còn lại.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, chất làm ổn định là axit carboxylic được dụng hoặc hỗn hợp của các axit như vậy được chọn từ nhóm gồm: axit etylendiamintetraaxetic, axit etanoic, axit 2-hydroxybutandioic, axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, axit butandioic, axit trans-butendioic, axit 2,3-dihydroxybutandioic, axit 2-hydroxypropanoic, axit cacbonic.

Ngoài ra, theo sáng chế, chất làm ổn định là axit vô cơ được dụng hoặc hỗn hợp của các axit như vậy được chọn từ nhóm gồm: axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric.

Nồng độ tối ưu của các axit nêu trên hoặc hỗn hợp của chúng được giới hạn bởi hàm lượng của chúng mà bảo đảm rằng, các giá trị pH của dung dịch được duy trì trong khoảng từ 5,5 đến 7,0, vì các mức pH cao hơn 7,0 không thể hiện tác dụng làm ổn định đáng kể và các mức pH thấp hơn 5,5 được xem là rất không phù hợp để dùng theo đường tĩnh mạch với thể tích lớn.

Trong một trường hợp cụ thể, vấn đề được giải quyết bởi dung dịch truyền đa ion có độ ổn định bảo quản trong thời gian không dưới 3 năm, trong đó hàm lượng của axit carboxylic lựa chọn hoặc hỗn hợp của các axit nằm trong khoảng từ 0,0023 đến 0,02% khối lượng với độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,0.

Ngoài ra, trong một trường hợp cụ thể khác, vấn đề được giải quyết bởi dung dịch truyền đa ion theo điểm 2 có độ ổn định bảo quản trong thời gian không dưới 5 năm, trong đó hàm lượng của axit carboxylic lựa chọn hoặc hỗn hợp của các axit là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1827% khối lượng với độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5.

Trong trường hợp cụ thể khác, vấn đề được giải quyết bởi dung dịch truyền đa ion có độ ổn định bảo quản trong thời gian không dưới 2 năm, trong đó hàm lượng của axit vô cơ lựa chọn hoặc hỗn hợp của các axit là nằm trong khoảng từ 0,0014 đến 0,0144% khối lượng với độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,0.

Trong trường hợp cụ thể khác, vấn đề được giải quyết bởi dung dịch truyền đa ion có độ ổn định bảo quản trong thời gian không dưới 3 năm, trong đó hàm lượng của axit vô cơ lựa chọn hoặc hỗn hợp của các axit nằm trong khoảng từ 0,0144 đến 0,165% khối lượng với độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tỷ lệ của các thành phần của dung dịch yêu cầu bảo hộ được phát hiện bằng thực nghiệm trong một loạt thực nghiệm từ 1 đến 4 (các ví dụ từ 1 đến 15), kết quả của các thực nghiệm này, nhiều axit carboxylic và axit vô cơ được dùng được chọn làm chất làm ổn định tạo ra cả độ ổn định và độ an toàn của chế phẩm chứa meglumin natri succinat đã biết.

Các ví dụ từ 16 đến 91 thể hiện các chế phẩm dung dịch truyền đa ion được yêu cầu bảo hộ khác nhau.

Do đó, chế phẩm dung dịch truyền đa ion ổn định với độ an toàn cao do nồng độ giảm của các dẫn xuất furfural và tạp chất độc hại khác trong dung dịch ở giai đoạn vô trùng bằng nhiệt thu được. Ngoài ra, sự giảm đáng kể về việc hình thành các tạp chất tạo màu không xác định trong quá trình bảo quản lâu dài đạt được, điều này làm gia tăng rõ rệt thời hạn sử dụng của sản phẩm, và do đó, tăng hiệu suất người dùng nó.

Theo quan điểm về vấn đề bộc lộ liên quan với độ an toàn và độ ổn định của dung dịch chứa meglumin natri succinat, các chất làm ổn định khác nhau và các kỹ thuật công nghệ làm ổn định được sử dụng ở bước nghiên cứu đầu tiên.

Thử nghiệm 1: Làm ổn định dung dịch bằng cách giảm nhiệt độ vô trùng

Đã biết rằng, để hình thành các dẫn xuất furfural từ đường, yếu tố quan trọng nhất là sự tác động của nhiệt độ cao. Tuy nhiên, quá trình này diễn ra khá mạnh trong quá trình bảo quản các dung dịch đường mía trong thời gian dài. Tương tự cũng áp dụng đối với một phần của thành phần hoạt tính của nguyên mẫu – meglumin, vì nó là dẫn xuất mạch thẳng của glucoza (A chromatographic quality control procedure based on HPLC for 5-hydroxymethylfurfural in autoclaved D-glucose infusion fluids. Hung CT, Selkirk AB, Taylor R.B., J Clin Hosp. Pharm. 1982 Mar; 7(1):17–23.)

Để làm giảm mức của các dẫn xuất furfural được tạo ra trong quá trình vô trùng và bảo quản sau đó của nguyên mẫu, một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá tác dụng của các phác đồ vô trùng khác nhau của sản phẩm (bảng 1) được điều chế theo nguyên mẫu trong ví dụ được mô tả trong (EA000879).

Các mẫu thu được được phân tích về sự có mặt của các dẫn xuất furfural ngay sau khi vô trùng và trong quá trình bảo quản lâu dài trong thiết bị kiểm soát khí hậu (BINDER) ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Các mẫu được phân tích bằng cách đo hệ số hấp thụ của các dung dịch sử dụng quang phổ kế trong khoảng bước sóng từ 190 đến 340 nm và bằng cách phát hiện các giá trị hệ số hấp thụ đặc trưng cực đại đặc trưng của furfural và các dẫn xuất của nó. Dung dịch được xem là an toàn để sử dụng nếu như hệ số hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 284 nm không vượt trên 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205–6).

Bảng 1

Ảnh hưởng của các phác đồ vô trùng đối với độ ổn định của nguyên mẫu trong bảo quản lâu dài ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$

Phác đồ vô trùng	Khoảng thời gian quan sát					
	Dung dịch gốc	3 tháng	6 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng

	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc
Không vô trùng	+	c/l	+	c/l	+	c/l	+	c/l	-	l/y	-	l/y
121°C 30 phút	-	c/l	-	l/y	-	l/y	-	l/b	-	d/b	-	d/b
121°C 20 phút	-	c/l	+	c/l	+	l/y	-	l/b	-	d/b	-	d/b
121°C 15 phút	-	c/l	+	c/l	-	l/y	-	l/y	-	l/b	-	d/b
121°C 8 phút	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	d/b
110°C 30 phút	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	d/b
110°C 15 phút	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	l/b
105°C 45 phút	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	l/b
105°C 30 phút	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	+	l/b	-	l/b

c/l – dung dịch không màu

l/y – dung dịch màu vàng nhạt

l/b – dung dịch màu nâu nhạt

d/b – dung dịch màu nâu đậm

+

– hệ số hấp thụ không cao hơn 0,25

-

– hệ số hấp thụ cao hơn 0,25.

Khi phân tích phổ thu được sau khi vô trùng bằng nhiệt của dung dịch, được điều chế theo nguyên mẫu, trong 20 phút ở nhiệt độ 121°C, các tạp chất không mong muốn: các dẫn xuất của furfural và deoxyglucon, chúng là đặc trưng của sự phân hủy bởi nhiệt của các đường thấp (hexoza và pentoza) và các sản phẩm của sự tương tác của chúng với meglumin ban đầu [Chen K, Prabel J. Trans-3,4-dideoxyglucone-3-ene (trans-3,4-DGE), a most reactive glucose degradation product in freshly heat sterilized glucoza solutions // Carbohydr Res. 2015.V.418.P.57–64.] được bộc lộ.

Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng, thậm chí việc giảm đáng kể về thời gian và nhiệt độ vô trùng (bảng 1) không cho phép thu được các dung dịch mà sẽ ổn định trong bảo quản lâu dài mặc dù đạt được các mức furfural thấp hơn (trong các giới hạn bình thường) ở các dung dịch gốc. Trong quá trình bảo quản lâu dài các dung dịch này, có sự gia tăng về hệ số hấp thụ và sự thay đổi đáng kể về màu sắc từ không màu sang màu vàng nhạt và sau đó sang màu nâu.

Sự hình thành các sản phẩm phụ trong quá trình vô trùng dung dịch nguyên mẫu trải qua nhiều giai đoạn: sự phân hủy bởi nhiệt của meglumin tạo ra hexoza mạch thẳng, sau đó tạo ra furfural và các dẫn xuất dideoxyglucon. Những sự thay đổi khác về màu sắc trong quá trình bảo quản lâu dài các dung dịch là kết quả của sự tương tác giữa các dẫn xuất có tính phản ứng cao của dideoxyglucon và nhóm amino của meglumin. Quá trình này giải phóng ra metylamin tự do với việc tạo ra thêm các rượu polyamin cao phân tử mạch thẳng có màu tiềm tàng gây dị ứng.

Theo bảng 1, khi dung dịch được điều chế vô trùng (không có quá trình vô trùng bằng nhiệt), các mức dẫn xuất furfural và các tạp chất không xác định khác vẫn nằm trong các giới hạn bình thường trong thời gian chỉ khoảng 12 tháng, thời gian này không đủ để đạt được hiệu suất tiêu dùng đầy đủ, vì không có khả năng bảo quản lâu dài. Ngoài ra, khi áp dụng công nghệ nạp đầy vô trùng, có xác suất nhiễm khuẩn khá cao trong quá trình sản xuất sản phẩm, vì bước lọc vô trùng được tiến hành sử dụng màng lọc chuẩn cỡ 0,22 µm. Màng lọc này tạo ra hàng rào chắn tin cậy với hầu hết mọi vi khuẩn nhưng thường không bảo vệ được đối với các bào tử, virus và mycoplasma. Hơn thế nữa, nguyên mẫu chứa ion succinat, đây là yếu tố sinh trưởng

và là nền sinh trưởng cho sự sinh trưởng của vi khuẩn – điều này làm tăng thêm khả năng nhiễm khuẩn và do đó, nguy cơ gây tác dụng phụ.

Thử nghiệm 2: Làm ổn định dung dịch bằng cách khử oxy (sục nitơ)

Một trong các cơ chế mà tạo ra tạp chất trong nguyên mẫu được gây ra bởi các quá trình oxy hóa, đó là tại sao việc khử oxy bằng cách sục khí trơ được sử dụng để đạt được dung dịch ổn định.

Để đánh giá tính hiệu quả của phương pháp này, các dung dịch được điều chế theo mô tả nguyên mẫu, được sục bằng nitơ và sau đó được đóng chai vào dạng bao gói cấp 1 dưới dòng nitơ liên tục. Thử nghiệm được lặp lại ba lần như trong ví dụ 1.

Để đạt được lượng thiết đặt của magie clorua trên cơ sở sấy khô, magie clorua hexahydrat loại dùng trong dược phẩm được sử dụng trong thử nghiệm này và tất cả các ví dụ sau theo sáng chế. Các dung dịch thu được được vô trùng như được mô tả đối với nguyên mẫu.

Ví dụ 1. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, và 0,3 kg kali clorua, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần của nó được hòa tan hoàn toàn và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Dung dịch thu được được sục bằng nitơ trong 30 phút, được lọc qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai dưới dòng nitơ. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,32.

Để đánh giá độ ổn định của các mẫu sản phẩm thu được, các mẫu này được giữ trong thiết bị kiểm soát khí hậu trong điều kiện độ ổn định gia tăng ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$

trong 6 tháng và trong các điều kiện bảo quản thường xuyên ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 3 năm. Các dung dịch được đánh giá ngay sau khi được điều chế và vô trùng, và cả trong quá trình bảo quản. Màu sắc và hàm lượng tạp chất của chúng được phân tích. Chất lượng của các mẫu sản phẩm được xem là chấp nhận được để dùng theo đường tĩnh mạch an toàn nếu hệ số hấp thụ của các dung dịch trong quá trình bảo quản không cao hơn 0,25. Kết quả của thử nghiệm về độ ổn định của các mẫu được trình bày trong các bảng 2 đến 3.

Bảng 2

Màu sắc và hệ số hấp thụ của các dung dịch nguyên mẫu có và không sử dụng sục nito trong điều kiện độ ổn định gia tăng ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$

Mẫu	Khoảng thời gian quan sát					
	Dung dịch gốc		3 tháng		6 tháng	
	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc
Nguyên mẫu	+	c/l	-	l/y	-	d/b
Nguyên mẫu Sục nito						
Thử nghiệm 1	+	c/l	+	l/y	-	l/b
Thử nghiệm 2	+	c/l	-	l/b	-	l/b
Thử nghiệm 3	+	c/l	+	l/y	+	l/b

d/b – dung dịch màu nâu đậm

l/b – dung dịch màu nâu nhạt

l/y – dung dịch màu vàng nhạt

c/l – dung dịch không màu

+

– hệ số hấp thụ không cao hơn 0,25

-

– hệ số hấp thụ cao hơn 0,25.

Bảng 3

Màu sắc và hệ số hấp thụ của các dung dịch nguyên mẫu có và không sử dụng sục nito trong các điều kiện bảo quản thường xuyên ở nhiệt độ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$

Mẫu	Khoảng thời gian quan sát									
	Dung dịch gốc		6 tháng		12 tháng		24 tháng		36 tháng	
	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc	hệ số hấp thụ	màu sắc
Nguyên mẫu	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	l/b	-	d/b
Nguyên mẫu Sục nito Thử nghiệm 1										
Thử nghiệm 2	+	c/l	+	c/l	-	l/y	-	l/y	-	l/b
Thử nghiệm 3	+	c/l	+	c/l	+	c/l	+	c/l	-	l/b
	+	c/l	+	c/l	+	c/l	-	c/l	-	d/b

d/b – dung dịch màu nâu đậm

l/b – dung dịch màu nâu nhạt

l/y – dung dịch màu vàng nhạt

c/l – dung dịch không màu

+

– hệ số hấp thụ không cao hơn 0,25

-

– hệ số hấp thụ cao hơn 0,25.

Dữ liệu thu được cho thấy rằng, ngoài nhiệt độ bảo quản, thì nồng độ oxy trong dung dịch gốc cũng đóng vai trò chính. Các mẫu mà đã được sục nito thể hiện sự giảm đáng kể về hệ số hấp thụ ở vùng tương quan với sự có mặt của furfural.

Tuy nhiên, trong quá trình bảo quản lâu dài ở nhiệt độ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ trong 36 tháng, và ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ trong 6 tháng, sự thay đổi về màu sắc của dung dịch xuất hiện (màu nâu), trong khi phổ hấp thụ chuyển đổi sang vùng bước sóng dài hơn. Điều này chỉ ra các quá trình phá hủy mạnh hơn đối với sản phẩm và sự tương tác có thể giữa các sản

phẩm phân hủy (furfural) với thành phần hoạt tính mà tương tác này tạo ra các chất gây độc tiềm tàng.

Ngoài ra, kết quả thu được trong các thực nghiệm song song đã không dẫn đến các kết quả có thể lặp lại được (bảng 3). Do đó, việc sử dụng các khí trơ không cho phép thu được sản phẩm có thời gian sử dụng dài hơn và nồng độ các tạp chất độc hại thấp hơn.

Thử nghiệm 3: Làm ổn định dung dịch bằng cách sử dụng các chất chống oxy hóa

Xét thấy thực tiễn rằng, quá trình oxy hóa là một trong các cơ chế có khả năng phá hủy các thành phần của dung dịch, các tác giả sáng chế đã nỗ lực đưa vào bao gồm các chất chống oxy hóa trong chế phẩm. Natri sulfit, natri hydrosulfit, natri metabisulfit, và natri thiosulfat được chọn cho các dung dịch dựa vào nước. Theo quan điểm đó, các chất chống oxy hóa được bổ sung với lượng cho phép tối đa – 0,2% (NPh (National Pharmacopeia) XIII, OFS (chapter).1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition), và với lượng 1/10 như vậy – 0,02% (các ví dụ 2–9).

Mẫu thu được theo các ví dụ 2–9 được bảo quản trong thiết bị kiểm soát khí hậu trong các điều kiện bảo quản thường xuyên ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 3 năm. Các dung dịch được đánh giá ngay sau khi được điều chế và vô trùng, và cả trong quá trình bảo quản. Màu sắc và hàm lượng tạp chất của chúng được phân tích. Chất lượng của các mẫu được xem là chấp nhận được để dùng theo đường tĩnh mạch an toàn nếu hệ số hấp thụ của các dung dịch trong quá trình bảo quản không cao hơn 0,25, không có sự thay đổi màu sắc và không lắng tủa.

Ví dụ 2. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 2,0 kg natri thiosulfat, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít

dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 2000 mg natri thiosulfat (0,2% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,27.

Ví dụ 3. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,2 kg natri thiosulfat, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần của nó được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 200 mg natri thiosulfat (0,02% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,32.

Ví dụ 4. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 2,0 kg natri sulfat, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng),

300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 2000 mg natri sulfit (0,2% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,84.

Ví dụ 5. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,2 kg natri sulfit, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 200 mg natri sulfit (0,02% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,41.

Ví dụ 6. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 2,0 kg natri hydrosulfit, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 2000 mg natri hydrosulfit (0,2% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,12.

Ví dụ 7. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,2 kg natri hydrosulfit, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 200 mg natri hydrosulfit (0,02% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,02.

Ví dụ 8. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 2,0 kg natri metabisulfit, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 2000 mg natri metabisulfit (0,2% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,29.

Ví dụ 9. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,2 kg natri metabisulfit, các thành phần này được

trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt trùng. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 200 mg natri metabisulfit (0,02% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt trùng tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,26.

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng, sử dụng natri thiosulfat làm chất chống oxy hóa đã không tạo ra hiệu quả thành công. Khi các mẫu nguyên mẫu được điều chế bằng cách bổ sung thành phần này ở nồng độ từ 0,02 đến 0,2% (các ví dụ 2 và 3), sự lắng tủa được phát hiện tại thời điểm 6 tháng bảo quản.

Việc bổ sung các chống oxy hóa như natri sulfit và natri metabisulfit ở các nồng độ từ 0,02 đến 0,2% (các ví dụ 4, 5 và 8, 9) không cho phép gia tăng thời gian sử dụng của dung dịch mà không có sự thay đổi đáng kể về hệ số hấp thụ và màu sắc. Khi bảo quản các dung dịch trong thời gian lâu hơn 6 tháng, sự thay đổi sang màu vàng (và sang màu nâu sau đó) được quan sát thấy, trong khi hệ số hấp thụ cao hơn đáng kể so với tiêu chuẩn chấp nhận – 0,25.

Việc bổ sung natri hydrosulfit (các ví dụ 6 và 7) đã chứng minh độ ổn định dung dịch tăng lên, dung dịch giữ nguyên không màu trong thời gian 12 tháng ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ nhưng sau đó, sự chuyển sang màu vàng cũng xuất hiện. Kết quả này là do thực tiễn khi bảo quản các dung dịch có bổ sung các chống oxy hóa, các chất chống oxy hóa phản ứng với meglumin và các sản phẩm phân hủy của nó ở các lần bảo quản sau đó.

Tác dụng làm ổn định không đáng kể của natri hydrosulfit mà đã được phát hiện được giải thích bằng thực tiễn rằng, việc bổ sung này làm dịch chuyển độ pH về phía các giá trị axit hơn, dẫn đến tốc độ phá hủy các thành phần của dung dịch giảm xuống.

Đó là lý do tại sao cần phải quyết định khảo sát việc các axit khác nhau sẽ tác động như thế nào đến độ ổn định của dung dịch trong quá trình bảo quản lâu dài.

Thử nghiệm 4: Làm ổn định dung dịch bằng cách sử dụng các axit khác nhau

Việc sử dụng các phác đồ vô trùng mềm, khử oxy dung dịch, và bổ sung các chống oxy hóa không giúp đạt được thời gian sử dụng kéo dài hơn đáng kể. Theo quan điểm về các kết quả thu được trong thử nghiệm 3, đã bất ngờ phát hiện ra rằng, các chất làm thay đổi độ pH (ví dụ, natri hydrosulfit) có tiềm năng tác dụng làm ổn định đối với dung dịch.

Do vậy, để thu được dung dịch mà nó sẽ ổn định trong quá trình vô trùng bằng nhiệt và trong quá trình bảo quản lâu dài, theo kinh nghiệm, cần phải cố gắng gia tăng độ ổn định của nguyên mẫu bằng cách bổ sung các chất tạo proton được dùng vào hỗn hợp.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế cho rằng, sự dịch chuyển độ pH của dung dịch chế phẩm về phía mức axit hơn sẽ làm giảm nguy cơ phát triển vi khuẩn trong quá trình bảo quản, điều này có thể làm tăng thêm nữa độ an toàn của sản phẩm.

Dựa vào các kết quả đánh giá về độ ổn định của dung dịch nguyên mẫu trong quá trình vô trùng và bảo quản lâu dài (bảng 1), và xem xét sự hình thành furfural gia tăng có thể trong dung dịch meglumin natri succinat (với độ pH ~7,3–7,4) trong quá trình vô trùng bằng nhiệt, các tác giả sáng chế gợi ý việc sử dụng các axit carboxylic và axit vô cơ được dùng làm chất làm ổn định.

Dựa vào kiến thức được bộc lộ theo sáng chế, đã biết rằng, để làm ổn định các dẫn xuất của 3-oxypyridin (các hợp chất polynitơ vòng), các axit hữu cơ được sử dụng, cụ thể là axit succinic, để ngăn chặn sự phá hủy (thủy phân) vòng pyridin (RU2205640).

Tuy nhiên, các nghiên cứu được tiến hành liên quan đến patent này đã cho thấy rằng, không thể đạt được kết quả thành công trong quá trình bảo quản lâu dài nhóm hợp chất cụ thể này và việc bổ sung các chất chống oxy hóa và các chất tạo phức là cần thiết.

Không có dữ liệu có sẵn trong các nguồn công khai mô tả về ảnh hưởng của độ pH và cấu trúc hóa học của chất làm ổn định đến độ ổn định của meglumin natri succinat.

Theo quan điểm đó, các tác giả đã quyết định sử dụng axit clohydric (axit vô cơ) và axit etylendiamintetraaxetic (axit hữu cơ), các axit này được chấp thuận để sử dụng trong các dung dịch truyền, làm các chất làm ổn định (NPh (National Pharmacopeia) XIII, OFS (chapter).1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition). Các dung dịch được điều chế theo nguyên mẫu, với việc bổ sung các axit này để đạt tới các giá trị pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 7,0.

Các mẫu thu được (các ví dụ 22–24 và 25–27) được đưa vào trong thiết bị kiểm soát khí hậu để đánh giá độ ổn định ở các điều kiện độ ổn định gia tăng ở nhiệt độ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Ví dụ 10. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,017 kg axit clohydric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 17 mg axit clohydric (0,0017% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,05.

Ví dụ 11. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,207 kg axit clohydric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được

thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 207 mg axit clohydric (0,0207% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,05.

Ví dụ 12. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,537 kg axit clohydric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 537 mg axit clohydric (0,0537% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,15.

Ví dụ 13. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,047 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai.

Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 47 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0047% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,95.

Ví dụ 14. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,596 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 596 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0596% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,15.

Ví dụ 15. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 3,849 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$

trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,872% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 3849 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,3849% khối lượng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,10.

Bảng 4

Các mức tạp chất trong nguyên mẫu và trong các dung dịch với các axit clohydric và axit etylendiamintetraaxetic trong điều kiện độ ổn định gia tăng ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$

Mẫu	Ví dụ, số	Khoảng thời gian quan sát								
		Dung dịch gốc			3 tháng			6 tháng		
		độ pH	hệ số hấp thụ	màu sắc	độ pH	hệ số hấp thụ	màu sắc	độ pH	hệ số hấp thụ	màu sắc
Nguyên mẫu		7,35	+	l/y	7,15	-	d/b	6,95	-	d/b
Các dung dịch với axit clohydric	10	7,05	+	c/l	6,90	+	l/y	6,85	+	l/b
	11	6,05	+	c/l	6,05	+	c/l	5,95	+	c/l
	12	5,15	+	c/l	5,10	+	c/l	5,10	+	c/l
Các dung dịch với axit etylendiamintetraaxetic	13	6,95	+	c/l	7,00	+	c/l	6,90	+	l/y
	14	6,15	+	c/l	6,15	+	c/l	6,10	+	c/l
	15	5,10	+	c/l	5,15	+	c/l	5,10	+	c/l

d/b – dung dịch màu nâu đậm

l/b – dung dịch màu nâu nhạt

l/y – dung dịch màu vàng nhạt

c/l – dung dịch không màu

+

– hệ số hấp thụ không cao hơn 0,25

- hệ số hấp thụ cao hơn 0,25.

Kết quả đánh giá của các dung dịch được bảo quản trong điều kiện độ ổn định gia tăng ở nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 6 tháng được trình bày trong bảng 4. Các kết quả này cho thấy rằng, độ pH giảm xuống và màu sắc của nguyên mẫu thay đổi dần dần trong quá trình bảo quản, điều này chỉ ra sự có mặt của các quá trình phân hủy các thành phần hoạt tính.

Ảnh hưởng của các axit etylenđiamintetraaxetic và axit clohydric đến độ ổn định của các dung dịch là ảnh hưởng dương. Tuy nhiên, mô hình mà tại đó, độ pH giảm ở các mức $\sim 7,0$ là rõ ràng hơn khi sử dụng axit clohydric so với trường hợp sử dụng axit etylenđiamintetraaxetic. Ngoài ra, ở các mức pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 6,0, việc sử dụng các axit không thể hiện sự giảm độ pH mà là mô hình không mong đợi.

Theo quan điểm đó, các nghiên cứu bổ sung được tiến hành để xác định sự tác động của các axit hữu cơ và axit vô cơ khác nhau lên độ ổn định của dung dịch trong quá trình bảo quản lâu dài ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ (bảng 5).

Các axit carboxylic được dùng sau được gợi ý để sử dụng làm chất làm ổn định: axit etylenđiamintetraaxetic, axit etanoic, axit 2-hydroxybutandioic, axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, axit butandioic, axit trans-butendioic, axit 2,3-dihydroxybutandioic, axit 2-hydroxypropanoic, axit cacbonic; và các axit vô cơ sau: axit clohydric, axit phosphoric và axit sulfuric.

Tất cả các axit và tổ hợp của chúng được bổ sung vào hỗn hợp cho tới khi các mức pH của các dung dịch nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0, vì các giá trị pH thấp hơn 5,5 được xem là không sinh lý để dùng theo đường tĩnh mạch.

Trong quá trình sản xuất dung dịch truyền được yêu cầu bảo hộ, thành phần hoạt tính của nó, meglumin natri succinat, thu được trực tiếp trong quá trình điều chế dung dịch bằng cách hòa tan các lượng theo tính toán của axit succinic, natri hydroxit và meglumin trong nước cất để tiêm.

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ từ 16 đến 91.

Ví dụ 16. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua

hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,026 kg axit etanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 26 mg axit etanoic (0,0026% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiệt tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,99.

Ví dụ 17. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,117 kg axit etanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 117 mg axit etanoic (0,0117% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,49.

Ví dụ 18. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,375 kg axit etanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để

tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 375 mg axit etanoic (0,0375% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,00.

Ví dụ 19. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 1,032 kg axit etanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 1032 mg axit etanoic (0,1032% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,51.

Ví dụ 20. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,029 kg axit 2-hydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 2 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào

trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 29 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0029% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,99.

Ví dụ 21. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,124 kg axit 2-hydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 124 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0124% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,50.

Ví dụ 22. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,419 kg axit 2-hydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó,

sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 419 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0419% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,00.

Ví dụ 23. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 1,048 kg axit 2-hydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ $0,22\text{ }\mu\text{m}$, đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 1048 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,1048% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 24. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,028 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ $0,22\text{ }\mu\text{m}$, đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ

121±1°C trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 28 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0028% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,99.

Ví dụ 25. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,122 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 µm, đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ 121±1°C trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 122 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0122% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,51.

Ví dụ 26. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,450 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 µm, đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ 121±1°C trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit

succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 450 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0450% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,99.

Ví dụ 27. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 1,201 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 1201 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,1201% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 28. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,026 kg axit butandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400

mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 26 mg axit butandioic (0,0026% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,99.

Ví dụ 29. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,115 kg axit butandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 115 mg axit butandioic (0,0115% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,49.

Ví dụ 30. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,392 kg axit butandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 392 mg axit butandioic (0,0392% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,49.

lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 392 mg axit butandioic (0,0392% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,99.

Ví dụ 31. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 1,015 kg axit butandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 1015 mg axit butandioic (0,1015% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,51.

Ví dụ 32. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,023 kg axit trans-butendioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 23 mg axit trans-butendioic

(0,0023% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,01.

Ví dụ 33. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,108 kg axit trans-butendioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 108 mg axit trans-butendioic (0,018% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,50.

Ví dụ 34. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,363 kg axit trans-butendioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 363 mg axit trans-butendioic (0,0363% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65%

khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,99.

Ví dụ 35. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,861 kg axit trans-butendioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 861 mg axit trans-butendioic (0,0861% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 36. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,043 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 43 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0043% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg

meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,99.

Ví dụ 37. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,186 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 186 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0186% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,50.

Ví dụ 38. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,628 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 628 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0628% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg

meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,01.

Ví dụ 39. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 1,712 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 1712 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,1712% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,49.

Ví dụ 40. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,029 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 29 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0029% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin

natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,01.

Ví dụ 41. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,139 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 139 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0139% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,50.

Ví dụ 42. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,469 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 469 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0469% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin

natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,99.

Ví dụ 43. Bê trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 1,114 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 1114 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,1114% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 44. Bê trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,035 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 35 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0035% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin

natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,01.

Ví dụ 45. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,167 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 167 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0167% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,50.

Ví dụ 46. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,563 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 563 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0563% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin

natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,99.

Ví dụ 47. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 1,337 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 1,337 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,1337% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 48. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần của nó được hòa tan hoàn toàn và được sục bằng cacbon dioxit cho tới khi các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định tại giá trị xác định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 21 mg axit cacbonic (0,0021% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg

meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,99.

Ví dụ 49. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và được sục bằng cacbon dioxid cho tới khi các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định tại giá trị xác định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 112 mg axit cacbonic (0,0112% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,51.

Ví dụ 50. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và được sục bằng cacbon dioxid cho tới khi các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định tại giá trị xác định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 619 mg axit cacbonic (0,0619% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg

meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,99.

Ví dụ 51. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và được sục bằng cacbon dioxit cho tới khi các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định tại giá trị xác định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 1650 mg axit cacbonic (0,1650% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,69.

Ví dụ 52. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,014 kg axit clohydric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 14 mg axit clohydric (0,0014% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và

nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,01.

Ví dụ 53. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,068 kg axit clohydric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 68 mg axit clohydric (0,0068% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,50.

Ví dụ 54. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,228 kg axit clohydric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 228 mg axit clohydric (0,0228% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và

nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,99.

Ví dụ 55. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,541 kg axit clohydric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 541 mg axit clohydric (0,0541% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 56. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,024 kg axit phosphoric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 24 mg axit phosphoric (0,0024% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin natri succinat (1,35% khối lượng).

lượng), và nước cất để tiệt trùng tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,01.

Ví dụ 57. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt trùng, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,134 kg axit phosphoric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt trùng. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 134 mg axit phosphoric (0,0134% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt trùng tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,50.

Ví dụ 58. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt trùng, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,517 kg axit phosphoric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt trùng. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 517 mg axit phosphoric (0,0517% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65% khối lượng).

lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,00.

Ví dụ 59. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 1,378 kg axit phosphoric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 1378 mg axit phosphoric (0,1378% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 60. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, và 0,019 kg axit sulfuric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), 19 mg axit sulfuric (0,0019% khối lượng) – chất làm ổn định, 13500 mg meglumin natri succinat (1,35% khối lượng), và

nước cất để tiệt trùng tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,01.

Ví dụ 61. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt trùng, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,091 kg axit sulfuric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt trùng. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 91 mg axit sulfuric (0,0091% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt trùng tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,50.

Ví dụ 62. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt trùng, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, và 0,307 kg axit sulfuric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt trùng. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), 307 mg axit sulfuric (0,037% khối lượng) – chất làm ổn định, 16500 mg meglumin natri succinat (1,65% khối lượng), và nước cất để tiệt trùng tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,99.

Ví dụ 63. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, và 0,728 kg axit sulfuric, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), 728 mg axit sulfuric (0,0728% khối lượng) – chất làm ổn định, 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,49.

Ví dụ 64. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,134 kg axit etanoic, và 0,298 kg axit 2-hydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), hỗn hợp của 134 mg axit etanoic (0,0134% khối lượng) và 298 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0298% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0432% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,90.

Ví dụ 65. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,007 kg axit etanoic, và 0,022 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 7 mg axit etanoic (0,0007% khối lượng) và 22 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0022% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0029% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiệt tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,00.

Ví dụ 66. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiệt, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,104 kg axit etanoic, và 0,205 kg axit butandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiệt. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 104 mg axit etanoic (0,014% khối lượng) và 205 mg axit butandioic (0,0205% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,039% khối lượng tổng

cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,09.

Ví dụ 67. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,284 kg axit etanoic, và 0,549 kg axit trans-butendioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), hỗn hợp của 284 mg axit etanoic (0,0284% khối lượng) và 549 mg axit trans-butendioic (0,0549% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0833% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 68. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,073 kg axit etanoic, và 0,356 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 73 mg axit etanoic (0,0073% khối lượng) và 356 mg axit

etylendiamintetraaxetic (0,0356% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0429% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,10.

Ví dụ 69. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,014 kg axit etanoic, và 0,034 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5,808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 14 mg axit etanoic (0,0014% khối lượng) và 34 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0034% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0048% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,90.

Ví dụ 70. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,032 kg axit etanoic, và 0,048 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng).

lượng), hỗn hợp của 32 mg axit etanoic (0,0032% khối lượng) và 48 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0048% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,008% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,70.

Ví dụ 71. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,012 kg axit 2-hydroxybutandioic, và 0,017 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 12 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0012% khối lượng) và 17 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0017% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0029% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,00.

Ví dụ 72. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,601 kg axit 2-hydroxybutandioic, và 0,529 kg axit butandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri

hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 601 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0601% khối lượng) và 529 mg axit butandioic (0,0529% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,113% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 73. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,027 kg axit 2-hydroxybutandioic, và 0,024 kg axit trans-butendioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), hỗn hợp của 27 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0027% khối lượng) và 24 mg axit trans-butendioic (0,0024% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0051% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,79.

Ví dụ 74. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,018 kg 2-hydroxybutandioic, và 0,038 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg

axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 18 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0018% khối lượng) và 38 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0038% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0056% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,89.

Ví dụ 75. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,054 kg axit 2-hydroxybutandioic, và 0,060 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 54 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0054% khối lượng) và 60 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0060% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0114% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,59.

Ví dụ 76. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,019 kg axit 2-hydroxybutandioic, và 0,013 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút

kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), hỗn hợp của 19 mg axit 2-hydroxybutandioic (0,0019% khối lượng) và 13 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0013% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0032% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,99.

Ví dụ 77. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,045 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, và 0,028 kg axit butandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 45 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0045% khối lượng) và 28 mg axit butandioic (0,0028% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0073% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,70.

Ví dụ 78. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,202 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, và 0,122 kg axit trans-butendioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định,

và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 202 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0202% khối lượng) và 122 mg axit trans-butendioic (0,0122% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0324% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,10.

Ví dụ 79. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,073 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, và 0,111 kg axit etylendiamintetraaxetic, which được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần của nó được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), hỗn hợp của 73 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0073% khối lượng) và 111 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0111% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0184% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,40.

Ví dụ 80. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua

hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,017 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, và 0,013 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, which được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần của nó được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 17 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0017% khối lượng) và 13 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0013% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,003% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 7,00.

Ví dụ 81. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,918 kg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, và 0,430 kg axit 2-hydroxypropanoic, which được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần của nó được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 918 mg axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic (0,0918% khối lượng) và 430 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0430% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,1348% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri

succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 82. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,104 kg axit butandioic, và 0,102 kg axit trans-butendioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), hỗn hợp của 104 mg axit butandioic (0,014% khối lượng) và 102 mg axit trans-butendioic (0,012% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0206% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,20.

Ví dụ 83. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,015 kg axit butandioic, và 0,038 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 15 mg axit butandioic (0,0015% khối lượng) và 38 mg axit

etylendiamintetraaxetic (0,0038% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0053% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,89.

Ví dụ 84. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,428 kg axit butandioic, và 0,545 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 428 mg axit butandioic (0,0428% khối lượng) và 545 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0545% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0973% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,60.

Ví dụ 85. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,017 kg axit butandioic, và 0,013 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối

lượng), hỗn hợp của 17 mg axit butandioic (0,0017% khối lượng) và 13 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0013% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,003% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,99.

Ví dụ 86. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,020 kg axit trans-butendioic, và 0,051 kg axit etylendiamintetraaxetic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788 mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 20 mg axit trans-butendioic (0,0020% khối lượng) và 51 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0051% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0071% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,80.

Ví dụ 87. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,471 kg axit trans-butendioic, và 0,609 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282

mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 471 mg axit trans-butendioic (0,0471% khối lượng) và 609 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0609% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,108% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 5,50.

Ví dụ 88. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,032 kg axit trans-butendioic, và 0,024 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), hỗn hợp của 32 mg axit trans-butendioic (0,0032% khối lượng) và 24 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0024% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0056% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,79.

Ví dụ 89. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,28 kg axit succinic, 8,725 kg meglumin, 1,788 kg natri hydroxit, 6 kg natri clorua, 0,256 kg magie clorua hexahydrat, 0,3 kg kali clorua, 0,281 kg axit etylendiamintetraaxetic, và 0,144 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5280 mg axit succinic (0,528% khối lượng), 8725 mg meglumin (0,8725% khối lượng), 1788

mg natri hydroxit (0,1788% khối lượng), 6000 mg natri clorua (0,6% khối lượng), 256 mg magie clorua hexahydrat (0,0256% khối lượng), 300 mg kali clorua (0,03% khối lượng), hỗn hợp của 281 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0281% khối lượng) và 144 mg axit 2,3-dihydroxybutandioic (0,0144% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0425% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,10.

Ví dụ 90. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 5,808 kg axit succinic, 9,598 kg meglumin, 1,967 kg natri hydroxit, 6,6 kg natri clorua, 0,282 kg magie clorua hexahydrat, 0,330 kg kali clorua, 0,092 kg axit etylendiamintetraaxetic, và 0,028 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 5808 mg axit succinic (0,5808% khối lượng), 9598 mg meglumin (0,9598% khối lượng), 1967 mg natri hydroxit (0,1967% khối lượng), 6600 mg natri clorua (0,66% khối lượng), 282 mg magie clorua hexahydrat (0,0282% khối lượng), 330 mg kali clorua (0,033% khối lượng), hỗn hợp của 92 mg axit etylendiamintetraaxetic (0,0092% khối lượng) và 28 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0028% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,012% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,69.

Ví dụ 91. Bể trộn 1000 lít được nạp 900 lít nước cất để tiêm, 4,752 kg axit succinic, 7,853 kg meglumin, 1,609 kg natri hydroxit, 5,4 kg natri clorua, 0,23 kg magie clorua hexahydrat, 0,27 kg kali clorua, 0,041 kg axit 2,3-dihydroxybutandioic, và 0,024 kg axit 2-hydroxypropanoic, các thành phần này được trộn kết hợp cho tới khi các thành phần được hòa tan hoàn toàn và các mức pH được thiết đặt ở giá trị cố định, và sau đó được tạo thành thể tích 1000 lít bằng nước cất để tiêm. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc vô trùng cỡ 0,22 μm , đóng chai vào trong các chai thủy tinh thể tích 500 ml

và nút kín bằng các nút chai. Sau đó, sản phẩm tiến hành vô trùng bằng nhiệt ẩm dưới áp suất ở nhiệt độ $121\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong 20 phút. Một lít dung dịch thu được chứa 4752 mg axit succinic (0,4752% khối lượng), 7853 mg meglumin (0,7853% khối lượng), 1609 mg natri hydroxit (0,1609% khối lượng), 5400 mg natri clorua (0,54% khối lượng), 230 mg magie clorua hexahydrat (0,023% khối lượng), 270 mg kali clorua (0,027% khối lượng), hỗn hợp của 41 mg axit 2,3-hydroxybutandioic (0,0041% khối lượng) và 24 mg axit 2-hydroxypropanoic (0,0024% khối lượng) – các chất làm ổn định (0,0065% khối lượng tổng cộng), 15000 mg meglumin natri succinat (1,5% khối lượng), và nước cất để tiêm tới 100% khối lượng. Độ pH thực của dung dịch sau khi vô trùng là 6,79.

Mỗi một chai với dung dịch được bảo hộ thu được trong ví dụ tương ứng của nó đã được vô trùng bằng nhiệt theo phác đồ được điển tiêu chuẩn ở nhiệt độ $121\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong 20 phút.

Để đánh giá độ ổn định của các mẫu sản phẩm thu được, các mẫu được giữ trong thiết bị kiểm soát khí hậu ở nhiệt độ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ trong thời gian 5 năm. Các dung dịch được đánh giá ngay sau khi được điều chế và vô trùng, và cũng tại khoảng thời gian cách nhau 1 năm trong 5 năm bảo quản của chúng. (Bảng 5).

Bảng 5

Đánh giá về độ ổn định của các mẫu sản phẩm thu được trong các ví dụ 16 đến 21 khi bảo quản ở nhiệt độ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ trong 5 năm

Ví dụ, số	Axit thứ nhất	Axit thứ hai	độ pH	Thời hạn sử dụng, Độ ổn định				
				1	2	3	4	5
Ví dụ 16	axetic	-	7,0	+	+	+	+	-
Ví dụ 17	axetic	-	6,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 18	axetic	-	6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 19	axetic	-	5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 20	malic	-	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 21	malic	-	6,5	+	+	+	+	+

Ví dụ 22	malic	-	6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 23	malic		5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 24	xitric	-	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 25	xitric	-	6,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 26	xitric	-	6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 27	xitric		5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 28	sucxinic	-	7,0	+	+	+	+	-
Ví dụ 29	sucxinic	-	6,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 30	sucxinic	-	6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 31	sucxinic		5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 32	fumaric	-	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 33	fumaric	-	6,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 34	fumaric	-	6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 35	fumaric		5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 36	EDTA		7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 37	EDTA		6,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 38	EDTA		6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 39	EDTA		5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 40	tartatic	-	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 41	tartatic	-	6,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 42	tartatic	-	6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 43	tartatic		5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 44	lactic	-	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 45	lactic	-	6,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 46	lactic	-	6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 47	lactic		5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 48	cacbonic	-	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 49	cacbonic	-	6,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 50	cacbonic	-	6,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 51	cacbonic		5,7	+	+	+	+	+
Ví dụ 52	clohydric	-	7,0	+	+	-	-	-

Ví dụ 53	clohydric	-	6,5	+	+	-	-	-
Ví dụ 54	clohydric	-	6,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 55	clohydric		5,5	+	+	+	+	-
Ví dụ 56	phosphoric	-	7,0	+	+	-	-	-
Ví dụ 57	phosphoric	-	6,5	+	+	-	-	-
Ví dụ 58	phosphoric	-	6,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 59	phosphoric		5,5	+	+	+	-	-
Ví dụ 60	sulfuric	-	7,0	+	+	-	-	-
Ví dụ 61	sulfuric	-	6,5	+	+	-	-	-
Ví dụ 62	sulfuric	-	6,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 63	sulfuric		5,5	+	+	+	-	-
Ví dụ 64	axetic	malic	5,9	+	+	+	+	+
Ví dụ 65	axetic	xitric	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 66	axetic	sucxinic	6,1	+	+	+	+	+
Ví dụ 67	axetic	fumaric	5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 68	axetic	EDTA	6,1	+	+	+	+	+
Ví dụ 69	axetic	tartatic	6,9	+	+	+	+	-
Ví dụ 70	axetic	lactic	6,7	+	+	+	+	-
Ví dụ 71	malic	xitric	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 72	malic	sucxinic	5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 73	malic	fumaric	6,8	+	+	+	+	+
Ví dụ 74	malic	EDTA	6,9	+	+	+	+	-
Ví dụ 75	malic	tartatic	6,6	+	+	+	+	+
Ví dụ 76	malic	lactic	7,0	+	+	+	+	-
Ví dụ 77	xitric	sucxinic	6,7	+	+	+	+	+
Ví dụ 78	xitric	fumaric	6,1	+	+	+	+	+
Ví dụ 79	xitric	EDTA	6,4	+	+	+	+	+
Ví dụ 80	xitric	tartatic	7,0	+	+	+	-	-
Ví dụ 81	xitric	lactic	5,5	+	+	+	+	-
Ví dụ 82	sucxinic	fumaric	6,2	+	+	+	+	+
Ví dụ 83	sucxinic	EDTA	6,9	+	+	+	-	-

Ví dụ 84	succinic	tartatic	5,6	+	+	+	+	+
Ví dụ 85	succinic	lactic	7,0	+	+	+	+	+
Ví dụ 86	fumaric	EDTA	6,8	+	+	+	+	-
Ví dụ 87	fumaric	tartatic	5,5	+	+	+	+	+
Ví dụ 88	fumaric	lactic	6,8	+	+	+	-	-
Ví dụ 89	EDTA	tartatic	6,1	+	+	+	+	-
Ví dụ 90	EDTA	lactic	6,7	+	+	+	-	-
Ví dụ 91	tartatic	lactic	6,8	+	+	+	+	-

+ hệ số hấp thụ của các dung dịch là không cao hơn 0,25, màu sắc không thay đổi

- hệ số hấp thụ của các dung dịch là cao hơn 0,25, màu sắc thay đổi

Các axit được phân tích đã thể hiện sự tác động đáng kể lên độ ổn định của dung dịch chứa meglumin natri succinat trong quá trình bảo quản lâu dài. Đã xác định được rằng, ở độ pH nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,0, các axit carboxylic bảo đảm độ ổn định của dung dịch trong thời gian không dưới 3 năm, trong khi các axit vô cơ – trong thời gian không dưới 2 năm. Trong khi đó, lượng của các axit bảo đảm độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5 cho phép đạt được độ ổn định không dưới 3 năm khi sử dụng các axit vô cơ và không dưới 5 năm khi sử dụng các axit carboxylic (bảng 5). Ngoài ra, không có sự thay đổi màu sắc từ không màu sang màu vàng nhạt và hệ số hấp thụ trong khoảng phổ cực tím không cao hơn giá trị được chấp nhận 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levelsof 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205–6), điều này khẳng định sự giảm đáng kể về nồng độ tạp chất độc hại trong dung dịch yêu cầu bảo hộ so với nguyên mẫu.

Do đó, chế phẩm yêu cầu bảo hộ của dung dịch truyền đa ion chứa meglumin natri succinat có độ an toàn và độ ổn định cao trong quá trình bảo quản lâu dài.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch truyền đa ion, bao gồm natri clorua, kali clorua và magie clorua, meglumin natri succinat làm thành phần có hoạt tính sinh học và nước cất để tiêm, khác biệt ở chỗ, còn bao gồm thêm chất làm ổn định ở dạng axit carboxylic hoặc axit vô cơ được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng ở độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,0, với tỷ lệ các thành phần sau, tính theo % khối lượng:

Natri clorua	0,5-0,7
Magie clorua	0,01-0,014
Kali clorua	0,025-0,035
Meglumin natri succinat	1,35–1,65
Chất làm ổn định	0,0014–0,1827
Nước cất để tiêm	phần còn lại.

2. Dung dịch truyền đa ion theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, chất làm ổn định là axit carboxylic được dụng hoặc hỗn hợp của các axit này từ nhóm: axit etylendiamintetraaxetic, axit etanoic, axit 2-hydroxybutandioic, axit 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylic, axit butandioic, axit trans-butendioic, axit 2,3-dihydroxybutandioic, axit 2-hydroxypropanoic, axit cacbonic.

3. Dung dịch truyền đa ion theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, chất làm ổn định là axit vô cơ được dụng hoặc hỗn hợp của các axit này từ nhóm: axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric.

4. Dung dịch truyền đa ion theo điểm 2, dung dịch này ổn định khi được bảo quản trong thời gian không dưới 3 năm, trong đó nồng độ của chất làm ổn định nằm trong khoảng từ 0,0023 đến 0,02% khối lượng ở độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,0.

5. Dung dịch truyền đa ion theo điểm 2, dung dịch này ổn định khi được bảo quản trong thời gian không dưới 5 năm, trong đó nồng độ của chất làm ổn định nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1827% khối lượng ở độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5.

6. Dung dịch truyền đa ion theo điểm 3, dung dịch này ổn định khi được bảo quản trong thời gian không dưới 2 năm, trong đó nồng độ của chất làm ổn định nằm trong khoảng từ 0,0014 đến 0,0144% khối lượng ở độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,0.

7. Dung dịch truyền đa ion theo điểm 3, dung dịch này ổn định khi được bảo quản trong thời gian không dưới 3 năm, trong đó nồng độ của chất làm ổn định nằm trong khoảng từ 0,0144 đến 0,165% khối lượng ở độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5.