



(51) МПК
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2016138632, 29.09.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.09.2016

Дата регистрации:
 25.08.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.09.2016

(45) Опубликовано: 25.08.2017 Бюл. № 24

Адрес для переписки:

191119, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 112,
 ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", для Карпушенко
 Л.В.

(72) Автор(ы):

Коваленко Алексей Леонидович (RU),
 Петров Андрей Юрьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
 "Научно-технологическая фармацевтическая
 фирма "ПОЛИСАН" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: ЕА 199900510 А16 28.08.2000. RU
 2013122918 А6 10.12.2014. RU 2238108 С16
 20.10.2004.

(54) Способ получения стабилизированной фармацевтической композиции в виде водного раствора

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности к способу получения стабилизированной фармацевтической композиции в виде водного раствора, который может быть использован для получения лекарственного препарата для внутривенного введения, содержащего в качестве активных компонентов янтарную кислоту, никотинамид, инозин и рибофлавина мононуклеотид натрия и обладающего цитопротекторными свойствами. Задачей изобретения является разработка способа получения стабилизированной фармацевтической композиции известного состава в виде водного раствора, позволяющего повысить его безопасность при использовании за счет применения термической стерилизации. Поставленная задача решается тем, что в способе получения стабилизированной фармацевтической композиции в виде водного раствора, содержащего в качестве активных компонентов янтарную кислоту, инозин, никотинамид, рибофлавина мононуклеотид натрия, путем их

растворения в воде с последующей стерилизующей фильтрацией, согласно изобретению в композицию дополнительно вводят в качестве стабилизирующего агента один или несколько фармацевтически приемлемых компонентов, выбранных из группы, включающей натрия гидроксид, трисоксиметиламинометан (ТРИС), этаноламин, диэтиламин, натрия карбонат, меглюмин, до получения стабильного раствора со значением рН в диапазоне от 6,0 до 8,0 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

янтарная кислота	5,00-12,50
инозин	1,00-2,40
никотинамид	0,50-1,20
рибофлавина мононуклеотид натрия	0,10-0,24
стабилизирующий агент	3,21-51,30
вода	до 100,0%,

и дополнительно проводят термическую стерилизацию раствора при температуре от 100°C и времени экспозиции 8 мин до 116°C и времени экспозиции 2 мин. 2 з.п. ф-лы, 96 пр., 5 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 629 204**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2016138632, 29.09.2016**

(24) Effective date for property rights:
29.09.2016

Registration date:
25.08.2017

Priority:

(22) Date of filing: **29.09.2016**

(45) Date of publication: **25.08.2017** Bull. № 24

Mail address:

**191119, Sankt-Peterburg, Ligovskij pr., 112, OOO
"NTFF "POLISAN", dlya Karpushenko L.V.**

(72) Inventor(s):

**Kovalenko Aleksej Leonidovich (RU),
Petrov Andrej Yurevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"Nauchno-tehnologicheskaya
farmatsevticheskaya firma "POLISAN" (RU)**

(54) **METHOD FOR OBTAINING OF STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION AS AQUEOUS SOLUTION**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to a method for preparation of a stabilized pharmaceutical composition in the form of an aqueous solution which can be used to prepare a drug for intravenous administration containing succinic acid, nicotinamide, inosine and riboflavin mononucleotide sodium as active components and having cytoprotective properties. In the method for preparation of a stabilized pharmaceutical composition in the form of an aqueous solution containing succinic acid, inosine, nicotinamide, riboflavin sodium mononucleotide as active components, by dissolving them in water with subsequent sterilizing filtration, the followin is further added to the composition as a stabilizing agent: one or more pharmaceutically

acceptable components selected from the group consisting of sodium hydroxide, trisoxymethylaminomethane (TRIS), ethanolamine, diethanolamine, sodium carbonate, meglumine, to obtain a stable solution with pH in the range of 6.0 to 8.0 in the following ratio, wt %: succinic acid 5.00-12.50; inosine 1.00-2.40; nicotinamide 0.50-1.20; riboflavin mononucleotide sodium 0.10-0.24; stabilizing agent 3.21-51.30; water to 100.0%, and further thermal sterilisation of the solution at a temperature of 100°C and exposure time of 8 min to 116°C and exposure time of 2 min.

EFFECT: increased method application safety due to thermal sterilisation.

3 cl, 96 ex, 5 tbl

RU 2 629 204 C1

RU 2 629 204 C1

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности к способу получения стабилизированной фармацевтической композиции в виде водного раствора, который может быть использован для получения лекарственного препарата для внутривенного введения, содержащего в качестве активных компонентов янтарную кислоту, никотинамид, инозин и рибофлавина мононуклеотид и обладающего цитопротекторными свойствами.

Разработка эффективных комбинированных лекарственных препаратов для внутривенного введения является важной технологической задачей, так как использование высоко реакционноспособных ингредиентов в составе таких композиций, очень часто приводит к химическому взаимодействию активных компонентов, с образованием нежелательных, часто токсичных примесей и продуктов разложения на всех стадиях получения лекарственного препарата.

При получении стерильных растворов лекарственных препаратов одним из наиболее сложных процессов, приводящих к образованию нежелательных примесей и снижающих безопасность применения препарата, является процесс финишной стерилизации, при котором происходит полное уничтожение всех видов микроорганизмов и их спор.

В настоящее время наиболее широко используемым методом финишной стерилизации в промышленном производстве лекарственных препаратов является термическая стерилизация насыщенным водяным паром под давлением (автоклавирование).

Параметры этого процесса регламентированы в международных фармакопеях (ГФ XIII, EP 9,0, USP 39). Стандартную стерилизацию насыщенным паром водных растворов лекарственных препаратов осуществляют при температуре 120-122°C под давлением в течение 8-15 минут в зависимости от физико-химических свойств и других параметров объекта термической стерилизации.

Однако на практике часто встречаются лекарственные препараты, которые содержат термолабильные лекарственные вещества, не позволяющие применить стандартные режимы стерилизации и в настоящее время используются промышленные технологии в комплексе с другими способами воздействия (гамма-излучение, ультразвук и др.), в том числе с применением химических методов стерилизации.

Так, в заявке RU 2001117337 предлагается вариант радиационной стерилизации растворов, в патенте RU 2519841 стерилизация СВЧ-сверхвысокочастотным излучением. В заявке RU 2006142783 стерилизация осуществляется в обработке импульсными высоковольтными разрядами, генерирующими стерилизующее УФ излучение, а в заявке RU 2000130091 предлагается способ электрохимической стерилизации жидкостей химически активными частицами.

В настоящее время для стерилизации нестабильных водных растворов используются также комбинации режимов термической и физической стерилизации: так в патенте RU 2238108 нагрев осуществляют воздействием электромагнитного поля СВЧ, а стерилизацию осуществляют электромагнитным полем КВЧ.

В заявке RU 2003115619 предложен оригинальный комбинированный способ стерилизации, путем воздействия электрического поля и акустической вибрации.

Однако, поскольку многие комбинированные нестандартные методы стерилизации не дают высокой гарантии отсутствия микробной контаминации лекарственного препарата, при его приготовлении в раствор часто добавляют разрешенные международными фармакопеями различные водорастворимые antimicrobные консерванты: бензиловый спирт (RU 2209070, RU 210550, RU 2326669, RU 2192855, US 20150126466, UA 26343), бензалкония хлорид (RU 2419417, UA 26343), хлорбутанол (UA 26343), метакрезол (РФ 2093144), крезол (RU 2020954), фенол (RU 2111012). Данный

комбинированный способ позволяет стерилизовать термолабильные лекарственные препараты при нестандартных режимах стерилизации, однако он имеет весьма существенный недостаток - ограничение к медицинскому применению, особенно в педиатрической практике (ГФ XIII, ОФС.1.1.0016.15 Стерилизация).

5 Необходимо отметить, что парентеральные лекарственные препараты на основе янтарной кислоты широко известны в медицинской практике. В большинстве описанных примерах, при стерилизации многокомпонентных препаратов на основе водных растворов янтарной кислоты (патенты ЕА 000879, ЕА 007865, RU 2536994 и RU 2549448) используют стандартный фармакопейный режим стерилизации 120-122°C в течение 8-10 15 минут.

Известно, что для композиций, содержащих термолабильные компоненты, применение стандартных режимов стерилизации приводят к деградации ингредиентов с образованием неприемлемого уровня продуктов разложения.

15 Таким образом, определение оптимального температурного режима стерилизации многокомпонентных составов на основе янтарной кислоты, дополнительно содержащих термолабильные ингредиенты является важнейшей задачей при разработке новых лекарственных препаратов.

Известен способ получения комбинированного препарата, содержащего композицию янтарной кислоты, инозина, никотинамида и рибофлавина мононуклеотида, который 20 описан в патенте ЕА 001099 и выбран в качестве прототипа. Способ заключается в растворении вышеуказанных ингредиентов в воде, фильтрации через стерилизующий фильтр, розливе при комнатной температуре в стерильные ампулы и запайке без дальнейшего применения термической стерилизации конечного продукта.

25 Данный способ получения композиции, содержащей гидролитически неустойчивые инозин и никотинамид, а также термолабильный рибофлавина мононуклеотид, обладает существенным недостатком, присущим стерилизации фильтрованием в асептических условиях, а именно - потенциально высокой вероятностью контаминации микроорганизмами при приготовлении препарата, поскольку стерилизующая 30 фильтрация с использованием стандартного фильтра с размером пор 0,22 мкм создает надежный барьер для бактерий, но часто не удерживает споры, вирусы и микоплазмы, что снижает безопасность раствора при использовании.

Кроме того, очевидно, что отказ в прототипе от этапа стандартной термической стерилизации в течение 8-15 минут при 120-122°C обусловлен термической и гидролитической нестабильностью ингредиентов, входящих в композицию.

35 Задачей изобретения является разработка способа получения стабилизированной фармацевтической композиции известного состава в виде водного раствора, позволяющего повысить его безопасность при использовании за счет применения термической стерилизации.

40 Поставленная задача решается тем, что в способе получения стабилизированной фармацевтической композиции в виде водного раствора, содержащего в качестве активных компонентов янтарную кислоту, инозин, никотинамид, рибофлавина мононуклеотид натрия, путем их растворения в воде с последующей стерилизующей фильтрацией, согласно изобретению, в композицию дополнительно вводят в качестве стабилизирующего агента один или несколько фармацевтически приемлемых 45 компонентов, выбранных из группы, включающей натрия гидроксид, трисоксиметиламинометан (ТРИС), этаноламин, диэтанолламин, натрия карбонат, меглюмин до получения стабильного раствора со значением рН в диапазоне от 6,0 до 8,0 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

	янтарная кислота	5,00-12,50
	инозин	1,00-2,40
	никотинамид	0,50-1,20
	рибофлавина мононуклеотид натрия	0,10-0,24
	стабилизирующий агент	3,21-51,30
5	вода	до 100,0%,

и дополнительно проводят термическую стерилизацию раствора при температуре от 100°C и времени экспозиции 8 минут до 116°C и времени экспозиции 2 минуты.

В частном случае поставленная задача решается тем, что в качестве стабилизирующего агента в композицию вводят натрия гидрокарбонат до получения стабильного раствора со значением рН в диапазоне 6,0-7,0, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

	янтарная кислота	5,00-12,50
	инозин	1,00-2,40
	никотинамид	0,50-1,20
	рибофлавина мононуклеотид натрия	0,10-0,24
15	натрия гидрокарбонат	13,70-17,20
	вода	до 100,0%

Кроме того, в частном случае, поставленная задача решается тем, что в качестве стабилизирующего агента в композицию дополнительно вводят натрия гидрокарбонат до получения стабильного раствора со значением рН в диапазоне 6,4-7,4, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

	янтарная кислота	5,00-12,50
	инозин	1,00-2,40
	никотинамид	0,50-1,20
25	рибофлавина мононуклеотид натрия	0,10-0,24
	стабилизирующий агент	3,21-33,06
	натрия гидрокарбонат	0,10-2,90
	вода	до 100,0%

В заявленном способе получения стабилизированной фармацевтической композиции, в нее дополнительно вводят в качестве стабилизирующего агента один или несколько фармацевтически приемлемых компонентов, выбранных из группы, включающей натрия гидроксид, трисоксиметиламинометан (ТРИС), этаноламин, диэтанолламин, натрия карбонат, меглюмин.

Данная группа состоит из веществ, которые являются фармацевтически приемлемыми для состава, содержащего в качестве активных компонентов янтарную кислоту, инозин, никотинамид, рибофлавина мононуклеотид натрия, и позволяет сохранить спектр биологической активности композиции.

При этом количественное содержание стабилизирующего агента, который представляет собой как отдельные вышеперечисленные компоненты, так и их различные сочетания, подобрано опытным путем до получения стабильных водных растворов со значением рН в диапазоне от 6,0 до 8,0.

Кроме того, в результате проведенных опытов выявлено, что добавление натрия гидрокарбоната в известную композицию в качестве стабилизирующего агента или дополнительно к нему, позволяет получать стабильный водный раствор с более узким диапазоном рН от 6,0 до 7,0 и от 6,4 до 7,4, что также является физиологически приемлемыми показателями рН для внутривенного введения препарата.

Авторами настоящего изобретения впервые установлен факт влияния одного или нескольких фармацевтически приемлемых компонентов, выбранных из группы,

включающей натрия гидроксид, трисоксиметиламинометан (ТРИС), этаноламин, диэтанолламин, натрия карбонат, меглюмин, а также натрия гидрокарбоната на стабильность водного раствора, содержащего такие гидролитически нестабильные компоненты как никотинамид и инозин, а также термолабильный рибофлавина мононуклеотид, при термическом воздействии. Полученный раствор имеет физиологически приемлемый диапазон значений рН и стабилен при длительном хранении.

Таким образом, стабилизирующий агент не позволяет разрушаться указанным активным компонентам под действием температуры, что сделало возможным дополнительно проводить термическую стерилизацию раствора и тем самым повысить его безопасность при применении в виде раствора для внутривенного введения в медицинской практике.

Осуществление заявляемого способа получения стабилизированной фармацевтической композиции в виде водного раствора может быть проиллюстрировано нижеприведенными примерами.

На начальном этапе для изучения факторов, влияющих на стабильность новой композиции, исследовали водный раствор, содержащий активные компоненты аналогично прототипу, масс: янтарная кислота 10,0 мас.%, инозин 2,0 мас.%, никотинамид 1,0 мас.% и рибофлавина мононуклеотид 0,2 мас.%, воды для инъекций до 100,0 мас.% полученный в примере 1.

Пример 1. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 2,0 кг инозина, 1,0 кг никотинамида, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, перемешивают до полного растворения компонентов при нагревании до 40-60°C и далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают.

Исследования показали, что состав композиции, полученный в примере 1 является нестабильным - после охлаждения раствора в ампулах до комнатной температуры выпал осадок исходного наименее растворимого в воде ингредиента - инозина.

Для получения пороговых значений растворимости ингредиентов прототипа были получены три модельных состава с различным содержанием активных компонентов при сохранении мольных соотношений активных веществ (примеры 2, 3, 4).

Пример 2. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 7,5 кг янтарной кислоты, 1,5 кг инозина, 0,75 кг никотинамида, 0,15 кг рибофлавина мононуклеотида, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 750 мг (7,5 мас.%), инозин 150 мг (1,5 мас.%), никотинамид 75 мг (0,75 мас.%), рибофлавина-5 мононуклеотид натрия 15 мг (0,15 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 3. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 5,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг инозина, 0,5 кг никотинамида, 0,1 кг рибофлавина мононуклеотида, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 500 мг (5,0 мас.%), инозин 100 мг (1,0 мас.%), никотинамид 50 мг (0,5 мас.%), рибофлавина-5 мононуклеотид натрия 10 мг (0,1 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 4. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 2,5 кг янтарной кислоты, 0,5 кг инозина, 0,25 кг никотинамида, 0,05 кг рибофлавина мононуклеотида, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 250 мг (2,5 мас.%), инозин 50 мг (0,5 мас.%), никотинамид 25 мг (0,25 мас.%), рибофлавина-5 мононуклеотид натрия 5 мг (0,05 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Наблюдение за образцами препарата показали, что в растворе, полученном в примере 2, также постепенно образуется осадок инозина, а композиции, полученные в примерах 3 и 4, осадка инозина не образовывали и были пригодны для дальнейшего исследования.

Результаты исследования раствора, полученного в примере 3, содержащего максимальные концентрации активных компонентов, который дополнительно подвергали термической стерилизации при различных температурах в интервале 100-120 С° со стандартной выдержкой 8 минут приведены в примере 5.

Пример 5. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 5,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг инозина, 0,5 кг никотинамида, 0,1 кг рибофлавина мононуклеотида, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее ампулы подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазоне температур от 100±1 до 121±1°С экспозицией в течение 8 минут. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 500 мг (5,0 мас.%), инозин 100 мг (1,0 мас.%), никотинамид 50 мг (0,5 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 10 мг (0,1 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

До и после стерилизации определяли количественное содержание активных компонентов и уровень образовавшихся примесей в процессе стерилизации и использованием метода ВЭЖХ (таблица 1). Количественное содержание активных и примесей определяли методом ВЭЖХ при следующих условиях: спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм, рефрактометрический детектор, хроматографическая колонка Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl длиной 250 мм с внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сорбентом зернением 5 мкм, или аналогичная; скорость потока элюента 0,7 мл/мин, температура колонки 25°С; время хроматографирования 30 мин.

Таблица 1

Термическая стерилизация композиции

Активные компоненты и примеси	Режим стерилизации / содержание активных компонентов, % от исходного и примесей, %			
	Без стерилизации	121±1°С	110±1°С	100±1°С

Янтарная кислота	100,0	99,5±0,47	100,9±0,50	99,6±0,49
никотинамид	100,0	90,3±0,51	94,2±0,57	99,5±0,54
Инозин	100,0	68,5±0,54	80,1±0,61	95,6±0,37
Рибофлавина мононуклеотид	100,0	92,1±1,45	95,4±0,86	98,2±0,54
Гипоксантин	0,64±0,03	16,4±0,4	7,2±0,1	5,1±0,1
Никотиновая кислота	0,1±0,02	11,4±0,3	5,6±0,2	0,18±0,03
Неидентифицированные примеси	0,1±0,03	6,9±0,2	3,5±0,1	2,2±0,1

Композиция, полученная по примеру 5, не выдерживает стандартный режим термической стерилизации ($121\pm 1^\circ\text{C}$, 8 мин) - происходит разложение активных компонентов с образованием продуктов деградации - никотиновой кислоты, гипоксантина и неидентифицированных примесей. Режим $100\pm 1^\circ\text{C}$ 8 минут также не обеспечивает приемлемый уровень примесей в растворе.

Таким образом, начальный этап исследований свидетельствует, что композиция, полученная по примеру 5 представляет собой водный раствор химически активных, термолабильных и подверженных гидролизу компонентов, которые при термической стерилизации и хранении склонны к разрушению с образованием множества неидентифицируемых примесей, представляющих потенциальную опасность применения в медицинской практике. Кроме того, полученный раствор имел нефизиологические значения $\text{pH}=3,15$, что также не позволяет применять такой раствор в качестве препарата для внутривенного введения.

Попытка уменьшить риск контаминации микроорганизмами в условиях асептического розлива лекарственной композиции и путем введения в состав вспомогательных компонентов, являющихся химическими консервантами, таких как бензиловый спирт, бензалкония хлорид, крезол, пропиленгликоль в концентрации 0,5-5,0% также оказалась неудачной, так как при их добавлении происходила кристаллизация из раствора смеси активных компонентов и изменение цвета раствора, что свидетельствовало о химическом взаимодействии активных компонентов со вспомогательными.

Попытка стерилизации состава прототипа альтернативными методами физико-химической стерилизации (радиационная, СВЧ) также оказалась неудачной вследствие быстрой деградации рибофлавина мононуклеотида натрия с образованием окрашенных продуктов разложения и осадка.

На следующем этапе проводились исследования модельной композиции с оптимальным физиологическим значением pH 7,3-7,4, соответствующим pH крови человека, пригодной для дальнейшей термической стерилизации, при этом в состав в качестве стабилизирующего компонента вводили натрия гидроксид (примеры 6-11).

Пример 6. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 5 кг янтарной кислоты, 1,0 кг инозина, 0,5 кг никотинамида, 0,1 кг рибофлавина мононуклеотида и натрия гидроксида 3,40 кг до полного растворения компонентов и установления pH раствора 7,3-7,4 и далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают.

Пример 7. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 7,5 кг янтарной кислоты, 1,5 кг инозина, 0,75 кг никотинамида, 0,15 кг рибофлавина

мононуклеотида и натрия гидроксида 8,51 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,3-7,4 и далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают.

5 Пример 8. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10 кг янтарной кислоты, 2,0 кг инозина, 1,0 кг никотинамида, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида и натрия гидроксида 6,81 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,3-7,4 и далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22
10 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают.

Пример 9. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 12,5 кг янтарной кислоты, 2,5 кг инозина, 1,25 кг никотинамида, 0,25 кг рибофлавина мононуклеотида и натрия гидроксида 8,52 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,3-7,4 и далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л.
15 Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают.

Пример 10. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 15 кг янтарной кислоты, 3,0 кг инозина, 1,5 кг никотинамида, 0,3 кг рибофлавина мононуклеотида и натрия гидроксида 10,22 кг до и установления рН 7,3-
20 7,4 и далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают.

Пример 11. В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 20 кг янтарной кислоты, 4,0 кг инозина, 2,0 кг никотинамида, 0,4 кг рибофлавина мононуклеотида и натрия гидроксида 13,62 кг до полного растворения
25 компонентов и установления рН 7,3-7,4 и далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. В полученной композиции не удалось достичь полного растворения компонентов - раствор представлял собой желтую гомогенную суспензию.

Оценку эффективности применения натрия гидроксида в качестве солюбилизатора
30 полученных растворов проводили в течение 10 дней после розлива в ампулы (таблица 2) анализируя визуально по 100 ампул на наличие изменения агрегатного состояния (выпадения осадка) и изменения цвета раствора. Полученные образцы хранили в климатической камере Binder KBF 240 при 25°C.

35

40

45

Результаты наблюдения за композициями, содержащими в качестве солюбилизатора натрия гидроксид по примерам 6-11.

Концентрация композиции по содержанию янтарной кислоты, г/л	Описание раствора при приготовлении	Результаты визуального анализа ампул в течении 10 суток при 25°C
5,0 (Пример 6)	Прозрачный желтый раствор	Выпадения осадка и изменения первоначального цвета не обнаружено
7,5 (Пример 7)	Прозрачный желтый раствор	Выпадения осадка и изменения первоначального цвета не обнаружено
10,0 (Пример 8)	Прозрачный желтый раствор	Выпадения осадка и изменения первоначального цвета не обнаружено
12,5 (Пример 9)	Прозрачный желтый раствор	Выпадения осадка и изменения первоначального цвета не обнаружено
15,0 (Пример 10)	Прозрачный желтый раствор	В процессе хранения наблюдается выпадение осадка в 12,0 масс. % ампул и незначительное изменение цвета
20,0 (Пример 11)	не растворяется	Не исследовалось

Проведенные опыты показали, что добавление натрия гидроксида к композиции, аналогичной прототипу (янтарная кислота 10,0 мас.%, инозин 1,0 мас.%, никотинамид 0,5 мас.% и рибофлавина мононуклеотид 0,2 мас.%, воды до 100,0 мас.%), позволило полностью растворить активные компоненты (Пример 8). Водные растворы композиции с концентрацией активных компонентов в 1,25 и 1,5 раза больше (Примеры 9 и 10) и в два раза меньше (Пример 6) также были успешно солюбилизированы. Композицию с содержанием активных компонентов в два раза больше чем в прототипе (Пример 11) солюбилизовать натрия гидроксидом до истинного раствора не удалось.

Поскольку влияние кислотности среды и температуры стерилизации многокомпонентных водных растворов во многом определяется совокупностью эмпирических факторов, для дальнейшего исследования нами были определены пределы содержания активных компонентов, соответствующие прототипу: янтарная кислота 5,0-12,5, инозин 1,0-2,5, никотинамид 0,5-1,25, рибофлавина мононуклеотид 0,1-0,25 мас.%, дающих после добавления стабилизирующего агента натрия гидроксида устойчивый истинный раствор в течение 10 дней после розлива в ампулы до проведения процесса термической стерилизации.

Далее, с целью определения интервалов pH, обеспечивающих стабильность растворов, потенциально пригодных для последующей термической стерилизации были приготовлены модельные растворы №1, №2 и №3 с различным количеством гидроксида натрия для моделирования фармацевтически приемлемых значений pH раствора в интервале 5,4-8,4 (Примеры 12, 13, 14). Полученные растворы в ампулах помещали на 3-е суток в климатическую камеру Binder при температуре $60 \pm 2^\circ\text{C}$ для проведения стрессовых испытаний и далее оценивали визуально состояние растворов. Результаты

представлены в таблице 3.

Пример 12. (Модельный раствор №1). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 5,0 кг янтарной кислоты, 0,5 кг никотинамида, 1,0 кг инозина, 0,1 кг рибофлавина мононуклеотида и натрия гидроксида для обеспечения рН в интервале от 5,4 до 8,4, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 500 мг (5,0 мас.%), инозин 100 мг (1,0 мас.%), никотинамид 50 мг (0,5 мас.%), рибофлавина мононуклеотида 10 мг (0,1 мас.%), натрия гидроксид от 2,80 до 3,49 мас.%, воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 13. (Модельный раствор №2). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 0,5 кг никотинамида, 1,0 кг инозина, 0,1 кг рибофлавина мононуклеотида и натрия гидроксида для обеспечения рН в интервале от 5,4 до 8,4, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Каждая ампула по 10 мл содержит янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотида 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида от 5,60 до 6,98 мас.%, воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 14. (Модельный раствор №3). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 12,5 кг янтарной кислоты, 1,25 кг никотинамида, 2,5 кг инозина, 0,25 кг рибофлавина мононуклеотида и натрия гидроксида для обеспечения рН в интервале от 5,4 до 8,4, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1250 мг (12,5 мас.%), инозин 250 мг (1,25 мас.%), никотинамид 125 мг (1,25 мас.%), рибофлавина мононуклеотида 25 мг (0,25 мас.%), натрия гидроксид от 7,01 до 8,72 мас.%, воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Проведенные исследования продемонстрировали влияние рН на стабильность модельных растворов (МР) при стрессовых испытаниях. В ампулах с растворами с рН ниже 6,0 наблюдалось выпадение осадка в течение первых трех суток наблюдения, что говорит о химической нестабильности и образовании нерастворимых в воде примесей. В ампулах с растворами с рН 8,0 и выше наблюдалось изменение окраски с желтой до темно-коричневой, что свидетельствует о протекании процессов разрушения активных компонентов и дальнейших химических взаимодействий с образованием потенциально

40

45

опасных неидентифицированных примесей в препарате.

Таблица 3

Влияние рН композиций на стабильность при $60 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (стрессовые испытания)

№ композиции	Содержание натрия гидроксида, г/л	рН	Стабильность раствора
MP1	34,89	8,4	Нестабилен
MP2	69,72	8,4	Нестабилен
MP3	87,23	8,4	Нестабилен
MP1	34,72	8,2	Нестабилен
MP2	69,45	8,2	Нестабилен
MP3	86,81	8,2	Нестабилен
MP1	34,54	8,0	Стабилен
MP2	69,09	8,0	Стабилен
MP3	86,36	8,0	Стабилен

MP1	34,09	7,4	Стабилен
MP2	68,18	7,4	Стабилен
MP3	85,22	7,4	Стабилен
MP1	33,84	7,0	Стабилен
MP2	67,67	7,0	Стабилен
MP3	84,59	7,0	Стабилен
MP1	33,46	6,6	Стабилен
MP2	66,94	6,6	Стабилен
MP3	83,67	6,6	Стабилен
MP1	32,06	6,0	Стабилен
MP2	64,13	6,0	Стабилен
MP3	80,17	6,0	Стабилен
MP1	31,11	5,8	Нестабилен
MP2	62,23	5,8	Нестабилен
MP3	77,78	5,8	Нестабилен
MP1	28,02	5,4	Нестабилен
MP2	56,03	5,4	Нестабилен
MP3	70,08	5,4	Нестабилен

Таким образом, полученные данные показывают преимущественное влияние рН на стабильность модельных растворов и отсутствие зависимости от концентраций активных компонентов в исследованных интервалах, что свидетельствует о ключевом влиянии

процессов гидролиза на стабильность композиции, а не химического взаимодействия между компонентами в исследованном интервале рН от 6,0 до 8,0.

Для дальнейшего изучения стабильности композиций после стрессового исследования нами выбран модельный раствор №2 (Пример 13), содержащий янтарную кислоту (10,0 мас.%), инозин (2,0 мас.%), никотинамид (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотида натрия (0,2 мас.%) и натрия гидроксид в интервале 6,41-6,91 мас.%, до полного растворения компонентов и установления рН в диапазоне от 6,0 до 8,0.

Серии ампул, полученные в примере 13 подвергали термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазоне температур от 100 ± 2 до 121 ± 1 °С с различной временной экспозицией от 2 до 8 минут (табл. 4) Изучение стабильности композиций после температурного воздействия проводили в условиях ускоренного старения в климатической камере Binder KBF 240 в течение 6 месяцев, при температуре 40 ± 1 °С.

Количественное содержание компонентов и примесей определяли методом ВЭЖХ при следующих условиях: спектрофотометрический детектор, длина волны 254 нм, рефрактометрический детектор, хроматографическая колонка Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl длиной 250 мм с внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная сорбентом зернением 5 мкм, или аналогичная; скорость потока элюента 0,7 мл/мин, температура колонки 25°С; время хроматографирования составляет 30 мин.

Условия проведения термической стерилизации образцов композиции считались приемлемыми (ICHQ3B Impurities in new drug products) для безопасного лекарственного препарата для внутривенного введения, если по истечении 6 месяцев концентрации активных веществ активных компонентов составляли не менее 95,0 мас.% от исходного значения, содержание не идентифицированных примесей не превышало 2,0 мас.%.

Объединенные данные эксперимента по выбору оптимальных параметров термической стерилизации модельного раствора №2 представлены в таблице 4.

30

35

40

45

Результаты эксперимента по выбору оптимальных параметров термической стерилизации модельного раствора №2.

№ опыта	рН	Температура и время стерилизации модельного раствора №3						
		°С/мин						
		121±1/8	121±1/2	116±2/2	112±2/4	108±2/6	104±2/8	100±2/8
1.	8,0	-	-	+	+	+	+	+
2.	7,8	-	-	+	+	+	+	+
3.	7,6	-	-	+	+	+	+	+
4.	7,4	-	+	+	+	+	+	+
5.	7,2	-	+	+	+	+	+	+
6.	7,0	-	-	+	+	+	+	+
7.	6,8	-	-	+	+	+	+	+
8.	6,6	-	-	+	+	+	+	+
9.	6,4	-	-	+	+	+	+	+
10.	6,2	-	-	+	+	+	+	+
11.	6,0	-	-	+	+	+	+	+

Примечание:

+ препарат стабилен при хранении в течение 6 месяцев,

- препарат не стабилен при хранении в течение 6 месяцев

Анализ образцов (табл. 4) показал, что практически при всех при температурных режимах стерилизации более 116±2°С, при хранении наблюдается выпадение осадка, образование зеленоватой взвеси и существенный рост количества гипоксантина. Режим стерилизации при температуре 121±1°С и времени экспозиции 2 мин позволяет получить стабильные композиции, но только в узком диапазоне рН от 7,2 до 7,4, что крайне нетехнологично, так как в при промышленном выпуске сложно получать растворы с рН близкими к точке эквивалентности. Температурные режимы ниже 116°С позволяют получить стабильные в течение 6 месяцев композиции в широком диапазоне рН от 6,0 до 8,0.

Таким образом, в ходе исследований установлено оптимальное количество стабилизирующего агента и параметры термической стерилизации модельного состава №2, содержащего: янтарную кислоту (10,0 мас.%), инозин (2,0 мас.%), никотинамид (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид натрия (0,2 мас.%) и натрия гидроксид в интервале 6,41-69,1 мас.% до полного растворения компонентов и установления рН в диапазоне от 6,0 до 8,0 с термической стерилизацией при температуре от 100±2°С до 116±2°С и экспозицией от 8 до 2 минут.

Учитывая установленные параметры процесса стерилизации, была в дальнейшем проведена оценка возможности применения в качестве стабилизаторов композиции, различных фармацевтически приемлемых компонентов из выбранной группы: натрия гидрокарбонат (ЕР 9,0, 01/2017:0195, р. 3585), натрия карбонат (ЕР 9,0, 01/2017:0773, р. 3570), натрия гидроксид (ЕР 9,0, 01/2017:0677, р. 3836), ТРИС (ЕР 9,0, 01/2017:1053, р. 3851), этаноламин (Handbook of pharmaceutical excipients 2010, р 450; USP39-NF),

диэтаноламин (Handbook of pharmaceutical excipients 2010, p 228; USP39-NF), меглюмин (EP 9,0, 01/2017:2055, p. 2992), L-аргинин (EP 9,0, 01/2017:0806, p. 1753) и их различных комбинаций.

5 С этой целью готовили растворы (Примеры 15-20) с различным содержанием солюбилизаторов в ранее установленном диапазоне рН=6,0-8,0, проводили процесс термической стерилизации в пограничных и промежуточных значениях в диапазоне температур 100 и 116°C и соответствующего им оптимального времени экспозиции от 8 до 2 минут и далее изучали стабильность композиций при длительном хранении при температуре 30°C в климатической камере Binder KBF 240 в течение двух лет.

10 Срок годности композиции устанавливался с использованием метода ВЭЖХ: если во временной точке наблюдения концентрация активных компонентов составляла не менее 95,0 мас. % от исходного значения, содержание не идентифицированных примесей не превышало 2,0 мас. % и препарат оставался стерильным.

15 Учитывая, что инозин легко подвергается гидролизу до малорастворимого гипоксантина, прежде всего в качестве мягкого стабилизирующего агента нами был предложен натрия гидрокарбонат (Примеры 15 и 16).

Пример 15. (натрия гидрокарбонат: серии 15-100, 15-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 0,5 кг никотинамида, 1,0 кг инозина, 0,1 кг рибофлавина мононуклеотида и 13,76 кг натрия гидрокарбоната до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100 или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас. %), инозин 200 мг (2,0 мас. %), никотинамид 100 мг (1,0 мас. %), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас. %), натрия гидрокарбонат 1376 мг (13,76 мас. %), воду для инъекций до 100,0 мас. %.

30 Пример 16. (натрия гидрокарбонат: серии 16-100, 16-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 0,5 кг никотинамида, 1,0 кг инозина, 0,1 кг рибофлавина мононуклеотида и 17,15 кг натрия гидрокарбоната до полного растворения компонентов и установления рН 7,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100 или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас. %), инозин 200 мг (2,0 мас. %), никотинамид 100 мг (1,0 мас. %), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас. %), натрия гидрокарбонат 1715 мг (17,15 мас. %), воду для инъекций до 100,0 мас. %.

45 Однако процесс приготовления препарата по примерам 15 и 16 происходил с интенсивным вспениванием раствора при внесении в раствор натрия гидрокарбоната, особенно на начальной стадии процесса растворения в результате выделения углекислого газа. Данный факт существенно увеличивает время приготовления препарата и не позволяет достичь физиологических значений рН 7,3-7,4 раствора. Попытка увеличения количества натрия гидрокарбоната более 17,1 мас. % (пример 16) не привела к дальнейшему сдвигу рН выше 7,0, кроме того наблюдалось выпадение осадка компонентов композиции ввиду превышения пределов их растворимости.

Более щелочные растворы композиции предпочтительны для клинического применения, так как одним из основных синдромов при лечении заболеваний разрабатываемой композиции является снижение рН крови (ацидемия). Заявляемый способ получения композиций, путем дополнительного введения в состав в качестве стабилизирующего агента одного из фармацевтически приемлемых компонентов, выбранных из группы, включающей натрия гидроксид, трисоксиметиламинометан (ТРИС), этаноламин, диэтанолламин, натрия карбонат, меглюмин проиллюстрирован примерами 17-30.

Использование вместо натрия гидрокарбоната стабилизатора натрия карбоната позволяет достигнуть физиологических значений рН (Примеры 17 и 18), при этом технологический процесс приготовления также сопровождался обильным выделением углекислоты и пенообразованием.

Пример 17. (натрия карбонат: серии 17-100, 17-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия карбоната 11,22 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100 или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая серия ампул по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия карбоната (11,66 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%

Пример 18. (натрия карбонат: серии 18-100, 18-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия карбоната 18,46 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100 или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая серия ампул по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия карбоната (18,46 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%

Пример 19. (натрия гидроксид: серии 19-100, 19-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 6,41 кг перемешивают до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, и далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100 или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая серия ампул по 10 мл содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 641 мг (6,41 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%

Пример 20. (натрия гидроксид: серии 20-100, 20-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, 6,91 кг натрия гидроксида до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, далее доводят
5 объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту
10 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 691 мг (6,91 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 21. (ТРИС: серии 21-100, 21-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида,
15 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 19,61 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под
20 давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 1961 мг (19,61 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 22. (ТРИС: серии 22-100, 22-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида,
25 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 41,23 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с
30 диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина
35 мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 4123 мг (41,23 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 23. (этанолламин: серии 23-100, 23-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида,
40 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, этаноламина 9,8 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0 далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под
45 давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), этаноламин 980 мг (9,80 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 24. (этанолламин: серии 24-100, 24-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, этаноламина 11,0 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0 далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), этаноламин 1100 мг (11,0 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 25. (меглюмин: серии 25-100, 25-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 34,91 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 3491 мг (34,91 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 26. (меглюмин: серии 26-100, 26-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмин 31,32 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 3132 мг (31,32 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%).

Пример 27. (диэтанолламин: серии 27-100, 27-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, диэтанолламин 20,83 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), диэтанолламина 2083 мг (20,83 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 28. (диэтаноламин: серии 28-100, 28-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия диэтаноламин 16,89 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), диэтаноламин 1689 мг (16,89 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 29. (L-аргинин: серии 29-100, 29-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, L-аргинин 28,0 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), L-аргинин 2830 мг (28,3 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 30. (L-аргинин: серии 30-100, 30-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, L-аргинин 33,5 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), L-аргинин 3350 мг (33,50 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Заявляемый способ получения композиций, путем дополнительного введения в качестве стабилизирующего агента нескольких фармацевтически приемлемых компонентов, выбранных из группы, включающей натрия гидроксид, трисоксиметиламинометан (ТРИС), этаноламин, диэтаноламин, натрия карбонат, меглюмин проиллюстрирован в примерах 31-91.

Так, введение одновременно двух компонентов описано в примерах 31-60, с трех в примерах 61-84, четырех - в примерах 85-91.

Пример 31. (натрия гидроксид, ТРИС: серии 31-100, 31-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 5,98 кг и ТРИС 5,54 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют

через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 598 мг (5,98 мас.%), ТРИС 554 мг (5,54 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 32. (натрия гидроксид, ТРИС: серии 32-100, 32-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 1,81 кг и ТРИС 14,07 кг до полного растворения компонентов и установления pH 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 181 мг (1,81 мас.%), ТРИС 1477 мг (14,77 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 33. (натрия гидроксид, ТРИС: серии 33-100, 33-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 3,38 кг и ТРИС 12,93 кг до полного растворения компонентов и установления pH 7,4 доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 883 мг (3,38 мас.%), ТРИС 1293 мг (12,93 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 34. (натрия гидроксид, меглюмин: серии 34-100, 34-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 5,48 кг и меглюмин 7,19 кг до полного растворения компонентов и установления pH 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 548 мг (5,48 мас.%), меглюмина 719 мг (7,19 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 35. (натрия гидроксид, меглюмин: серии 35-100, 35-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 3,39 кг и меглюмин 16,54 кг до полного растворения компонентов и установления pH 7,0 доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор

фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 339 мг (3,39 мас.%), меглюмин 1654 мг (16,54 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 36. (натрия гидроксид, меглюмин: серии 36-100, 36-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 1,85 кг и меглюмина 22,28 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 185 мг (1,85 мас.%), меглюмина 2228 мг (22,28 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 37. (натрия гидроксид, этаноламин: серии 37-100, 37-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 5,07 кг и этаноламина 2,93 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 507 мг (5,07 мас.%), этаноламина 293 мг (2,93 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 38. (натрия гидроксид, этаноламин: серии 38-100, 38-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 3,35 кг и этаноламин 5,22 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6. Доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 335 мг (3,35 мас.%), этаноламин 522 мг (5,22 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 39. (натрия гидроксид, этаноламин: серии 39-100, 39-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида,

натрия гидроксид 1,68 кг и этаноламин 7,23 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л.

Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина монопнуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 168 мг (1,68 мас.%), этаноламина 723 мг (7,23 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%).

Пример 40. (натрия гидроксид, L-аргинин: серии 40-100, 40-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина монопнуклеотида, натрия гидроксида 4,93 кг и L-аргинина 9,59 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина монопнуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 493 мг (4,93 мас.%), L-аргинина 959 мг (9,59 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 41. (натрия гидроксид, L-аргинин: серии 41-100, 41-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина монопнуклеотида, натрия гидроксид 3,57 кг и L-аргинина 14,27 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,2, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина монопнуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 357 мг (3,57 мас.%), L-аргинин 1427 мг (14,27 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 42. (натрия гидроксид, L-аргинин: серии 42-100, 42-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина монопнуклеотида, натрия гидроксида 1,9 кг и L-аргинина 19,68 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина монопнуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 190 мг (1,9 мас.%), L-аргинин 1968 мг (19,68 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 43. (натрия гидроксид, диэтанолламин: серии 43-100, 43-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной

кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 2,50 кг и диэтанолламин 13,29 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л.

Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 250 мг (2,5 0 мас.%), диэтанолламин 1329 мг (13,29 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 44. (натрия гидроксид, диэтанолламин: серии 44-100, 44-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 3,66 кг и диэтанолламин 8,21 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,9, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 366 мг (3,66 мас.%), диэтанолламин 821 мг (8,21 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 45. (натрия гидроксид, диэтанолламин: серии 45-100, 45-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 1,64 кг и диэтанолламина 12,56 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 164 мг (1,64 мас.%), диэтанолламин 1256 мг (12,56 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%).

Пример 46. (ТРИС, меглюмин: серии 46-100, 46-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 16,40 кг и меглюмина 21,03 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 1640 мг (16,4 мас.%), меглюмин

2103 мг (21,03 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 47. (ТРИС, меглюмин: серии 47-100, 47-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 10,0 кг и меглюмина 17,72 кг до полного растворения компонентов и установления pH 6,8, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 1000 мг (10,0 мас.%), меглюмин 1772 мг (17,72 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 48. (ТРИС, меглюмин: серии 48-100, 48-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 5,02 кг и меглюмин 23,29 кг до полного растворения компонентов и установления pH 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 502 мг (5,02 мас.%), меглюмин 2329 мг (23,29 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 49. (меглюмин, L-аргинин: серии 49-100, 49-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 23,53 кг и L-аргинина 10,92 кг до полного растворения компонентов и установления pH 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмина 2353 мг (23,53 мас.%), L-аргинина 1092 мг (10,92 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 50. (меглюмин, L-аргинин: серии 50-100, 50-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 15,04 кг и L-аргинина 17,07 кг до полного растворения компонентов и установления pH 7,5, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 1504 мг (15,04 мас.%), L-

аргинин 1707 мг (17,07 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%

Пример 51. (меглюмин, L-аргинин: серии 51-100, 51-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 8,71 кг и L-аргинин 20,18 кг до полного растворения компонентов и установления pH 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмина 871 мг (8,71 мас.%), L-аргинина 2018 мг (20,18 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.
5
10

Пример 52. (меглюмин, этаноламин: серии 52-100, 52-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 20,36 кг и этаноламина 4,59 кг до полного растворения компонентов и установления pH 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмина 2036 мг (20,36 мас.%), этаноламина 459 мг (4,59 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.
15
20
25

Пример 53. (меглюмин, этаноламин: серии 53-100, 53-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 15,72 кг и этаноламина 5,46 кг до полного растворения компонентов и установления pH 7,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмина 1572 мг (15,72 мас.%), этаноламина 546 мг (5,46 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.
30
35

Пример 54. (меглюмин, этаноламин: серии 54-100, 54-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 6,33 кг и этаноламина 7,82 кг до полного растворения компонентов и установления pH 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмина 633 мг (6,33 мас.%),
40
45

этанолamina 782 мг (7,82 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 55. (натрия карбонат, натрия гидроксид: серии 55-100, 55a-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия карбоната 4,11 кг и натрия гидроксида 4,04 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия карбоната 411 мг (4,11 мас.%), натрия гидроксида 404 мг (4,04 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 56. (натрия карбонат, натрия гидроксид: серии 56-100, 56-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия карбоната 8,82 кг и натрия гидроксида 3,25 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,2, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия карбоната 882 мг (8,82 мас.%), натрия гидроксида 325 мг (3,25 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 57. (натрия карбонат, натрия гидроксид: серии 57-100, 57-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия карбоната 14,14 кг и натрия гидроксида 1,62 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия карбоната 1414 мг (14,14 мас.%), натрия гидроксида 162 мг (1,62 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 58. (натрия карбонат, меглюмин: серии 58-100, 58-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия карбоната 4,86 кг и меглюмина 17,59 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C

с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия карбоната 486 мг (4,86 мас.%), меглюмина 1759 мг (17,59 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%).

5 Пример 59. (натрия карбонат, меглюмин: серии 59д-100, 59д116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия карбоната 8,71 кг меглюмина 15,74 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,1, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный
10 раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%),
15 никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия карбоната 874 мг (8,71 мас.%), меглюмина 1574 мг (15,74 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 60. (натрия карбонат, меглюмин: серии 60-100, 60-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг
20 никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия карбоната 14,70 кг меглюмина 7,11 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической
25 стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия карбоната 1470 мг (14,70 мас.%), меглюмина 711 мг (7,11 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

30 Пример 61. (натрия гидроксид, меглюмин, ТРИС: серии 61-100, 61-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 2,60 кг и меглюмин 11,08 кг, ТРИС 12,59 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до
35 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200
40 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 260 мг (2,6 мас.%), меглюмин, 1108 мг (11,08 мас.%), ТРИС 1259 мг (12,59 мас.%) воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 62. (натрия гидроксид, меглюмин, ТРИС: серии 62-100, 62-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной
45 кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 3,62 кг и меглюмин 11,76 кг, ТРИС 2,60 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,1, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор

0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина моноклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 362 мг (3,62 мас.%), меглюмин 1176 мг (11,76 мас.%), ТРИС 260 мг (2,6 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

5
10
15
20
Пример 63. (натрия гидроксид, меглюмин, ТРИС: серии 63-100, 63-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина моноклеотида, натрия гидроксида 1,3 кг, ТРИС 11,3 кг и меглюмина 8,47 кг до полного растворения компонентов и установления pH 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина моноклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 130 мг (1,3 мас.%), меглюмин 130 мг (11,3 мас.%), ТРИС 847 мг (8,47 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

25
30
Пример 64. (натрия гидроксид, этаноламин, ТРИС: серии 64-100, 64-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина моноклеотида, натрия гидроксид 3,98 кг и этаноламин 4,19 кг, ТРИС 1,80 кг до полного растворения компонентов и установления pH 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина моноклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 398 мг (3,98 мас.%), этаноламин 419 мг (4,19 мас.%), ТРИС 180 мг (1,80 мас.%) воду для инъекций до 100,0 мас.%.

35
40
45
Пример 65. (натрия гидроксид, этаноламин, ТРИС: серии 65-100, 65-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина моноклеотида, натрия гидроксид 3,08 кг и этаноламин 3,48 кг, ТРИС 4,88 кг до полного растворения компонентов и установления pH 7,1, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина моноклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 308 мг (3,08 мас.%), этаноламин 348 мг (3,48 мас.%), ТРИС 488 мг (4,88 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 66. (натрия гидроксид, этаноламин, ТРИС: серии 66-100, 66-116). В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной

кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксид 1,54 кг и этаноламин 6,88 кг, ТРИС 1,13 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 1,54 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 154 мг (1,54 мас.%), этаноламин 688 мг (6,88 мас.%), ТРИС 113 мг (1,13 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 67. (натрия гидроксид, меглюмин, L-аргинин: серии 67-100, 67-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 4,37, меглюмин 7,63 кг и L-аргинин 4,90 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 437 мг (4,37 мас.%), меглюмина 763 мг (7,63 мас.%), L-аргинин 490 мг (4,90 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 68. (натрия гидроксид, меглюмин, L-аргинин: серии 68-100, 68-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 3,28 кг меглюмина 6,16 кг и L-аргинина 9,82 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 328 мг (3,28 мас.%), меглюмина 616 мг (6,16 мас.%), L-аргинин 982 мг (9,82 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 69. (натрия гидроксид, меглюмин, L-аргинин: серии 69-100, 69-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 2,20 кг, меглюмина 10,0 кг и L-аргинина 9,44 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина

мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 220 мг (2,20 мас.%), меглюмин 1000 мг (10,0 мас.%), L-аргинин 944 мг (9,44 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 70. (ТРИС, меглюмин, L-аргинин: серии 70-100, 70-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг
5 никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 15,8 кг меглюмина 6,33 кг и L-аргинин 14,60 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают
10 термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 1580 мг (15,8 мас.%), меглюмин (6,33 мас.%), L-аргинин 633 мг (14,60 мас.%), воду для
15 инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 71. (ТРИС, меглюмин, L-аргинин: серии 71-100, 71-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг
20 никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 11,08 кг, меглюмина 10,40 кг и L-аргинин 5,76 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают
термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур
100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл
25 содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 1108 мг (11,08 мас.%), меглюмина 1040 мг (10,40 мас.%), L-аргинин 576 мг (5,76 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 72. (ТРИС, меглюмин, L-аргинин: серии 72-100, 72-116) В аппарат с мешалкой
30 емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 6,11 кг, меглюмина 10,20 кг и L-аргинин 10,20 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают
35 в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит -янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС
40 611 мг (6,11 мас.%), меглюмин 1020 мг (10,20 мас.%), L-аргинин 1020 мг (10,20 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%).

Пример 73. (ТРИС, меглюмин, этаноламин: серии 73-100, 73-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной
45 кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 13,4 кг, меглюмина 4,98 кг и этаноламина 5,87 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии

ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 134 мг (13,4 мас.%), меглюмина 498 мг (4,98 мас.%), этаноламин 587 мг (5,87 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%).

Пример 74. (ТРИС, меглюмин, этаноламин: серии 74-100, 74-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 10,42 кг, меглюмина 8,90 кг и этаноламина 2,65 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 1042 мг (10,42 мас.%), меглюмина 890 мг (8,90 мас.%), этаноламин 265 мг (2,65 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 75. (ТРИС, меглюмин, этаноламин: серии 75-100, 75-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 3,96 кг, меглюмина 11,68 кг и этаноламин 4,16 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 396 мг (3,96 мас.%), меглюмина 1168 мг (11,68 мас.%), этаноламин 416 мг (4,16 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 76. (ТРИС, этаноламин, L-аргинин: серии 76-100, 76-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 19,26 кг, этаноламина 2,99 кг и L-аргинин 8,78 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 1926 мг (19,26 мас.%), этаноламин 299 мг (2,99 мас.%), L-аргинин 878 мг (8,78 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 77. (ТРИС, этаноламин, L-аргинин: серии 77-100, 77-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида,

ТРИС 11,23 кг, этаноламина 1,90 кг и L-аргинин 9,10 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°С или 116°С с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 1123 мг (11,23 мас.%), этаноламин 190 мг (1,90 мас.%), L-аргинин 910 мг (9,10,0 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 78. (ТРИС, этаноламин, L-аргинин: серии 78-100, 78-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 5,62 кг, этаноламин 6,26 кг и L-аргинин 2,08 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°С или 116°С с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 562 мг (5,62 мас.%), этаноламин 626 мг (6,26 мас.%), L-аргинин 208 мг (2,08 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 79. (меглюмин, этаноламин, L-аргинин: серии 79-100, 79-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 19,93 кг, этаноламина 3,98 кг и L-аргинина 2,27 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°С или 116°С с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 1993 мг (19,93 мас.%), этаноламин 398 мг (3,98 мас.%), L-аргинин 227 мг (2,27 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 80. (меглюмин, этаноламин, L-аргинин: серии 80-100, 80-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 16,53 кг, этаноламина 2,58 кг и L-аргинина 7,24 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,7, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°С или 116°С с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 1653 мг (16,53 мас.%), этаноламин 258 мг (2,58 мас.%), L-аргинин

427 мг (7,24 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 81. (меглюмин, этаноламин, L-аргинин: серии 81-100, 81-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, 5
меглюмина 7,88 кг, этаноламина 4,28 кг и L-аргинина 8,71 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в
10 диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 788 мг (7,88 мас.%), этаноламин 428 мг (4,28 мас.%), L-аргинин 871 мг (8,71 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 82. (меглюмин, диэтанолламин, ТРИС: серии 82-100, 82-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, 15
меглюмина 19,4 кг, диэтанолламина 3,17 кг и ТРИС 12,03 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в
20 диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 194 мг (19,4 мас.%), диэтанолламин 317 мг (3,17 мас.%), ТРИС 1203 мг (12,03 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 83. (меглюмин, диэтанолламин, ТРИС: серии 83-100, 83-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной
30 кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 16,3 кг, диэтанолламина 6,97 кг и ТРИС 2,89 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,1, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в
35 диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 163 мг (16,3 мас.%), диэтанолламин 697 мг (6,97 мас.%), ТРИС 289 мг
40 (2,89 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 84. (меглюмин, диэтанолламин, ТРИС: серии 84-100, 84-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 6,07 кг, диэтанолламина 7,18 кг и ТРИС 7,47 кг до полного растворения
45 компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в

диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 607 мг (6,07 мас.%), диэтаноламина 718 мг (7,18 мас.%), ТРИС747 мг (7,47 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

5 Пример 85. (натрия гидроксид, меглюмин, этаноламин, L-аргинин: серии 85-100, 85-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 3,39 кг, меглюмина 10,57 кг, этаноламина 1,18 кг и L-аргинин 3,35 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 339 мг (3,39 мас.%), меглюмин 1057 мг (10,57 мас.%), этаноламин 118 мг (1,18 мас.%), L-аргинин 335 мг (3,35 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

10 Пример 86. (натрия гидроксид, меглюмин, этаноламин, L-аргинин: серии 86-100, 86-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 1,54 кг, меглюмина 7,62 кг, этаноламина 2,62 кг и L-аргинина 6,97 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 154 мг (1,54 мас.%), меглюмин 762 мг (7,62 мас.%), этаноламин 262 мг (2,62 мас.%), L-аргинин 697 мг (6,97 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

15 Пример 87. (натрия гидроксид, меглюмин, этаноламин, ТРИС: серии 87-100, 87-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 2,62 кг, меглюмина 5,70 кг, этаноламина 4,18 кг и ТРИС 3,17 кг до полного растворения компонентов и установления рН 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксид 262 мг (2,62 мас.%), меглюмин 570 мг (5,70 мас.%), этаноламин 418 мг (4,18 мас.%), ТРИС 317 мг (3,17 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

45 Пример 88. (натрия гидроксид, меглюмин, этаноламин, ТРИС: серии 88-100, 88-116)

В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 1,54 кг, меглюмина 7,61 кг, этаноламина 2,36 кг и ТРИС 5,45 кг до полного растворения компонентов и установления pH 6,0, доводят 5 объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 10 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 154 мг (1,54 мас.%), меглюмин 761 мг (7,61 мас.%), этаноламин 236 мг (2,36 мас.%), ТРИС 545 мг (5,45 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 89. (меглюмин, этаноламин, диэтанолламин, ТРИС: серии 89-100, 89-116) В 15 аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 7,45 кг, этаноламина 3,80 кг, диэтанолламина 3,98 кг, ТРИС 9,96 кг до полного растворения компонентов и установления pH 8,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через 20 стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), 25 рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 745 мг (7,45 мас.%), этаноламин 380 мг (3,80 мас.%), диэтанолламин 398 мг (3,98 мас.%), ТРИС 996 мг (9,96 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 90. (меглюмин, этаноламин, диэтанолламин, ТРИС: серии 90-100, 90-116) В 30 аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 10,00 кг, этаноламина 2,50 кг диэтанолламина 2,50 кг, ТРИС 15,1 кг до полного растворения компонентов и установления pH 8,0, доводят 35 объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации 40 водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 1000 мг (10,0 мас.%), этаноламин 250 мг (2,50 мас.%), диэтанолламин 250 мг (2,50 мас.%), ТРИС 151 мг (15,1 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 91. (меглюмин, этаноламин, диэтанолламин, ТРИС: серии 91-100, 91-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг 45 янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 16,53 кг, этаноламина 1,55 кг диэтанолламин 2,67 кг, ТРИС 3,07 кг до полного растворения компонентов и установления pH 6,0, доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл

и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмин 1653 мг (16,53 мас.%), этаноламин 155 мг (1,55 мас.%), диэтанолламин 267 мг (2,67 мас.%), ТРИС 307 мг (3,07 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.
5

Частные случаи реализации заявляемого способа описаны в примерах 92-96. При исследовании композиций с использованием фармакопейного гидрокарбоната натрия с получением физиологически приемлемых значений рН удалось получить только в комбинации с другими стабилизаторами, добавленными в эквимольном соотношении к янтарной кислоте, при этом максимальные достижимые значения водородного показателя не превышали 7,3-7,5 (Примеры 92-96). Дальнейшее добавление натрия гидрокарбоната приводило к выпадению в осадок компонентов комбинаций.
10

Пример 92. (натрия гидроксид, натрия гидрокарбонат: серии 92-100, 92-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, натрия гидроксида 6,77 кг и натрия гидрокарбоната 2,05 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,4, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), натрия гидроксида 598 мг (5,98 мас.%), натрия гидрокарбоната 205 мг (2,05 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.
15
20
25

Пример 93. (меглюмин, натрия гидрокарбонат: серии 93-100, 93-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 33,06 кг и натрия гидрокарбоната 2,49 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,3 далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмина 3306 мг (33,06 мас.%), натрия гидрокарбоната 249 мг (2,49 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.
30
35
40

Пример 94. (ТРИС, натрия гидрокарбонат: серии 94-100, 94-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 20,52 кг и натрия гидрокарбоната 2,90 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,7 далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах
45

температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 2052 мг (20,52 мас.%), натрия гидрокарбоната 290 мг (2,90 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%).

Пример 95. (ТРИС, натрия гидрокарбонат: серии 95-100, 95-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, ТРИС 20,52 кг и натрия гидрокарбоната 0,10 кг до полного растворения компонентов и установления рН 6,4 далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), ТРИС 2052 мг (20,52 мас.%), натрия гидрокарбоната 10 мг (0,10,0 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Пример 96. (меглюмин, натрия гидроксид, натрия гидрокарбонат: серии 96-100, 96-116) В аппарат с мешалкой емкостью 100 л загружают 50,0 л воды для инъекций, 10,0 кг янтарной кислоты, 1,0 кг никотинамида, 2,0 кг инозина, 0,2 кг рибофлавина мононуклеотида, меглюмина 16,53 кг, натрия гидроксида 3,39 кг и натрия гидрокарбоната 2,37 кг до полного растворения компонентов и установления рН 7,3, далее доводят объем раствора водой для инъекций до 100 л. Полученный раствор фильтруют через стерилизующий фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливают в ампулы объемом 10 мл и запаивают. Далее полученные серии ампул подвергают термической стерилизации водяным паром под давлением в диапазонах температур 100°C или 116°C с экспозицией 2 и 8 минут соответственно. Каждая ампула по 10 мл содержит - янтарную кислоту 1000 мг (10,0 мас.%), инозин 200 мг (2,0 мас.%), никотинамид 100 мг (1,0 мас.%), рибофлавина мононуклеотид 20 мг (0,2 мас.%), меглюмина 1653 мг (16,53 мас.%), натрия гидроксида натрия 339 мг (3,39 мас.%), гидрокарбоната 237 мг (2,37 мас.%), воду для инъекций до 100,0 мас.%.

Таблица 5

Изучения влияния рН раствора и режима стерилизации на стабильность композиций с различным составом стабилизаторов

Пример	Номер серии	рН раствора	Срок наблюдения, месяцы					
			0	3	6	12	18	24
15	15-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	15-116	6,0	+	+	+	+	+	+
16	16-100	7,0	+	+	+	+	+	+
	16-116	7,0	+	+	+	+	+	+
17	17-100	6,0	+	+	+	+	+	+

5
10
15
20
25
30
35
40
45

	17-116	6,0	+	+	+	+	+	+
18	18-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	18-116	8,0	+	+	+	+	+	+
19	19-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	19-116	6,0	+	+	+	+	+	+
20	20-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	20-116	8,0	+	+	+	+	+	+
21	21-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	21-116	6,0	+	+	+	+	+	+
22	22-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	22-116	8,0	+	+	+	+	+	+
23	23-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	23-116	6,0	+	+	+	+	+	+
24	24-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	24-116	8,0	+	+	+	+	+	+
25	25-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	25-116	8,0	+	+	+	+	+	+
26	26-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	26-116	6,0	+	+	+	+	+	+
27	27-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	27-116	8,0	+	+	+	+	+	+
28	28-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	28-116	6,0	+	+	+	+	+	+
29	29-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	29-116	6,0	+	+	-	-	-	-
30	30-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	30-116	8,0	+	+	+	+	+	+
31	31-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	31-116	8,0	+	+	+	+	+	+
32	32-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	32-116	6,0	+	+	+	+	+	+
33	33-100	7,4	+	+	+	+	+	+
	33-116	7,4	+	+	+	+	+	+
34	34-100	8,0	+	+	+	+	+	+

5
10
15
20
25
30
35
40
45

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

		51-116	6,0	+	+	+	+	-	-
5	52	52-100	8,0	+	+	+	+	+	+
		52-116	8,0	+	+	+	+	+	+
10	53	53-100	7,0	+	+	+	+	+	+
		53-116	7,0	+	+	+	+	+	+
15	54	54-100	6,0	+	+	+	+	+	+
		54-116	6,0	+	+	+	+	+	+
20	55	55-100	6,0	+	+	+	+	+	+
		55-116	6,0	+	+	+	+	+	+
25	56	56-100	7,2	+	+	+	+	+	+
		56-116	7,2	+	+	+	+	+	+
30	57	57-100	8,0	+	+	+	+	+	+
		57-116	8,0	+	+	+	+	+	+
35	58	58-100	6,0	+	+	+	+	+	+
		58-116	6,0	+	+	+	+	+	+
40	59	59-100	7,1	+	+	+	+	+	+
		59-116	7,1	+	+	+	+	+	+
45	60	60-100	8,0	+	+	+	+	+	+
		60-116	8,0	+	+	+	+	+	+
50	61	61-100	8,0	+	+	+	+	+	+
		61-116	8,0	+	+	+	+	+	+
55	62	62-100	7,1	+	+	+	+	+	+
		62-116	7,1	+	+	+	+	+	+
60	63	63-100	6,0	+	+	+	+	+	+
		63-116	6,0	+	+	+	+	+	+
65	64	64-100	8,0	+	+	+	+	+	+
		64-116	8,0	+	+	+	+	+	+
70	65	65-100	7,1	+	+	+	+	+	+
		65-116	7,1	+	+	+	+	+	+
75	66	66-100	6,0	+	+	+	+	+	+
		66-116	6,0	+	+	+	+	+	+
80	67	67-100	8,0	+	+	+	+	-	-
		67-116	8,0	+	+	+	-	-	-
85	68	68-100	7,0	+	+	+	+	-	-

5
10
15
20
25
30
35
40
45

	68-116	7,0	+	+	+	-	-	-
69	69-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	69-116	6,0	+	+	+	+	-	-
70	70-100	8,0	+	+	+	+	-	-
	70-116	8,0	+	+	+	-	-	-
71	71-100	7,0	+	+	+	+	-	-
	71-116	7,0	+	+	+	-	-	-
72	72-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	72-116	6,0	+	+	+	-	-	-
73	73-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	73-116	8,0	+	+	+	+	+	+
74	74-100	6,9	+	+	+	+	+	+
	74-116	6,9	+	+	+	+	+	+
75	75-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	75-116	6,0	+	+	+	+	+	+
76	76-100	8,0	+	+	+	-	-	-
	76-116	8,0	+	+	-	-	-	-
77	77-100	6,9	+	+	+	+	-	-
	77-116	6,9	+	+	+	-	-	-
78	78-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	78-116	6,0	+	+	+	-	-	-
79	79-100	8,0	+	+	+	-	-	-
	79-116	8,0	+	+	-	-	-	-
80	80-100	6,7	+	+	+	-	-	-
	80-116	6,7	+	+	-	-	-	-
81	81-100	6,0	+	+	+	+	-	-
	81-116	6,0	+	+	+	-	-	-
82	82-100	8,0	+	+	+	+	+	+
	82-116	8,0	+	+	+	+	+	+
83	83-100	7,1	+	+	+	+	+	+
	83-116	7,1	+	+	+	+	+	+
84	84-100	6,0	+	+	+	+	+	+
	84-116	6,0	+	+	+	+	+	+
85	85-100	8,0	+	+	+	+	-	-

	85-116	8,0	+	+	+	-	-	-
5	86	86-100	6,0	+	+	+	+	-
		86-116	6,0	+	+	+	-	-
10	87	87-100	8,0	+	+	+	+	+
		87-116	8,0	+	+	+	+	+
15	88	88-100	6,0	+	+	+	+	+
		88-116	6,0	+	+	+	+	+
20	89	89-100	8,0	+	+	+	+	+
		89-116	8,0	+	+	+	+	+
25	90	90-100	8,0	+	+	+	+	+
		90-116	8,0	+	+	+	+	+
30	91	91-100	6,0	+	+	+	+	+
		91-116	6,0	+	+	+	+	+
35	92	92-100	7,4	+	+	+	+	+
		92-116	7,4	+	+	+	+	+
40	93	93-100	7,3	+	+	+	+	+
		93-116	7,3	+	+	+	+	+
45	94	94-100	6,7	+	+	+	+	+
		94-116	6,7	+	+	+	+	+
50	95	95-100	6,4	+	+	+	+	+
		95-116	6,4	+	+	+	+	+
55	96	96-100	7,3	+	+	+	+	+
		96-116	7,3	+	+	+	+	+

При изучении стабильности композиций (таблица 5), с различными составами стабилизирующих агентов установлено:

1). композиции, полученные по примерам 29, 40-42, 49-51, 67-72, 76-81, 85-86 в состав которых входил L-аргинин не выдерживали длительного хранения в течение 2-х лет при температуре 30°C. В образцах, в состав которых в качестве стабилизирующего агента входит аргинин, в процессе хранения образуется значительное количество неидентифицированных примесей, наличие которых снижает безопасность применения парентерального лекарственного препарата, и, следовательно, данные композиции не могут использоваться в медицинской практике.

2). возможность использования натрия гидроксида, натрия карбоната, меглюмина, ТРИС, этаноламина, диэтанолamina, натрия гидрокарбоната и их различных сочетаний в качестве стабилизирующих агентов для получения лекарственных препаратов для внутривенного введения с физиологическими значениями рН и стабильных при хранении более 2-х лет.

Таким образом, заявляемый способ позволяет получить стабилизированную фармацевтическую композицию в виде водного раствора, предотвратить разрушение

активных компонентов и значительно снизить вероятность контаминации микроорганизмами при приготовлении препарата, что повышает его безопасность при сохранении лечебной эффективности.

5 (57) Формула изобретения

1. Способ получения стабилизированной фармацевтической композиции в виде водного раствора, содержащего в качестве активных компонентов янтарную кислоту, инозин, никотинамид, рибофлавина мононуклеотид натрия, путем их растворения в воде с последующей стерилизующей фильтрацией, отличающийся тем, что в композицию
10 дополнительно вводят в качестве стабилизирующего агента один или несколько фармацевтически приемлемых компонентов, выбранных из группы, включающей натрия гидроксид, трисоксиметиламинометан (ТРИС), этаноламин, диэтанолламин, натрия карбонат, меглюмин до получения стабильного раствора со значением рН в диапазоне от 6,0 до 8,0 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

15	янтарная кислота	5,00-12,50
	инозин	1,00-2,40
	никотинамид	0,50-1,20
	рибофлавина мононуклеотид натрия	0,10-0,24
	стабилизирующий агент	3,21-51,30
20	вода	до 100,0%,

и дополнительно проводят термическую стерилизацию раствора при температуре от 100°C и времени экспозиции 8 мин до 116°C и времени экспозиции 2 мин.

2. Способ получения стабилизированной фармацевтической композиции по п. 1, отличающийся тем, что в качестве стабилизирующего агента в композицию вводят
25 натрия гидрокарбонат до получения стабильного раствора со значением рН в диапазоне от 6,0 до 7,0 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

	янтарная кислота	5,00-12,5
	инозин	1,00-2,40
	никотинамид	0,50-1,20
30	рибофлавина мононуклеотид натрия	0,10-0,24
	натрия гидрокарбонат	13,7-17,2
	вода	до 100,0%

3. Способ получения стабилизированной фармацевтической композиции по п. 1, отличающийся тем, что в композицию дополнительно вводят натрия гидрокарбонат
35 до получения стабильного раствора со значением рН в диапазоне от 6,4 до 7,4 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

	янтарная кислота	5,00-12,50
	инозин	1,00-2,40
	никотинамид	0,50-1,20
40	рибофлавина мононуклеотид натрия	0,10-0,24
	стабилизирующий агент	3,21-33,06
	натрия гидрокарбонат	0,10-2,90
	вода	до 100,0%

45