

SOLUCIÓN DE INFUSIÓN POLIIÓNICA

La invención está relacionada con la industria farmacéutica y la medicina, particularmente con soluciones complejas de infusión poliiónica que tienen un efecto desintoxicante debido a sus propiedades antihipóxicas, antioxidantes y hepatoprotectoras. Se puede usar un producto para tratar intoxicaciones de diversas etiologías.

Los fluidos intravenosos, como los cristaloides (soluciones salinas) y los coloides (expansores de plasma) son usados ampliamente para tratamientos de emergencia relacionados con intoxicaciones. Las soluciones mencionadas tienen las siguientes ventajas: un efecto farmacológico inmediato, la capacidad de administrarse a pacientes en coma o cuando no es posible llevar a cabo la administración vía oral, una biodisponibilidad completa de sus componentes. Sin embargo, en situaciones críticas no es suficiente con simplemente normalizar el balance electrolítico y lograr la expansión del volumen. La normalización de la homeostasis celular es un componente importante del tratamiento; por lo tanto, la terapia citoprotectora metabólica se usa con la administración de fármacos antihipóxicos y antioxidantes destinados a la recuperación de la homeostasis celular y los procesos de reducción de la oxidación en la cadena respiratoria mitocondrial. En particular, los medicamentos que contienen metabolitos humanos naturales, por ejemplo, succinatos, se usan para este propósito.

Hay una gran cantidad de productos combinados para administración parenteral que contienen ácido succínico y/o sus sales, succinatos, y que poseen un amplio espectro de acción citoprotectora.

Por lo tanto, se conoce una solución de infusión polifuncional Succinasol (patente UZ 4106 B) que contiene ácido succínico, dicho ácido es ampliamente utilizado en el tratamiento de hipoxia, intoxicación, deshidratación, trastornos metabólicos y otros trastornos homeostáticos, así como el hecho de que es creada con base en su sustituto de sangre y contiene adicionalmente 1,4-naftoquinona (solicitud UZ04659 de 13.04.2000).

Se conoce una solución de infusión poliiónica a base de succinato de sodio Reogemin (O. A. Kudelich Comparative evaluation of the influence of energotropic and antioxidant preparations of endogenous intoxication in acute experimental pancreatitis // Military medicine (Minsk), 2014. – N 4. – P. 45–50), utilizada como agente antihipóxico y desintoxicante en casos de intoxicaciones endógenas y exógenas agudas de diversas etiologías y desequilibrios hidroelectrolíticos.

Se conoce una solución de infusión equilibrada “Unifuzol” (patente EA024426), que contiene 0,540-0,600 % en peso de cloruro de sodio, 0,025-0,040 % en peso de cloruro de potasio, 0,015-0,030 % en peso de hexahidrato de cloruro de magnesio y 1,400-1,700 % en peso de succinato de L-arginina sódica, utilizado como agente para controlar la microcirculación en órganos y tejidos.

Además, se conoce un método de potenciación de las propiedades farmacológicas del

succinato mediante la adición de metionina, inosina y nicotinamida a la solución de infusión (patente EA007865). El producto es altamente efectivo debido a su acción colerética y puede tratar eficazmente a pacientes con enfermedades acompañadas de daño hepático severo. Además, se describen métodos para el tratamiento de la esteatohepatitis (RU2595815), la prevención de la enfermedad de descompresión aguda (RU2538655) y el uso del producto para aumentar la resistencia no específica del cuerpo humano en ambientes fríos (RU2560678).

Se conoce un medicamento de infusión Reaniman (RU2339371), que contiene glucosa, ácido succínico y ascórbico, cloruro de sodio y potasio y se utiliza en casos de terapia compleja relacionada con intoxicaciones.

De igual manera, se conocen composiciones que contienen succinato, empleadas para la preservación de riñones donantes aislados (SU938873, UA2140152), intestino delgado aislado (SU1061782) y arterias (SU500231), la diálisis de bicarbonato en pacientes que padecen insuficiencia renal aguda o crónica (patente RU2521361, WO2013058674) y diálisis libre de acetato (JP 2010-042124).

El medicamento de infusión patentado bajo EA000879, que fue seleccionado como prototipo, es el más cercano en su efecto terapéutico y composición a la invención reivindicada. Contiene iones de sodio, potasio y magnesio, y un derivado del ácido succínico en forma de succinato de glucamina de sodio (succinato sódico de meglumina), que tiene una alta bio-disponibilidad además de tener propiedades anti hipóxicas y antioxidantes pronunciadas, con la siguiente proporción de componentes, % en peso:

Cloruro de sodio	0,4–0,6
Cloruro de magnesio	0,011–0,013
Cloruro de potasio	0,027–0,033
Succinato de glucamina de sodio	1,4–1,6
Agua para inyección	Restante.

Esta solución se usa en el tratamiento de la acidosis metabólica en politraumatismos severos (RU2538655), la prevención de complicaciones graves de pérdida de sangre (RU2475234), la estabilización de la hemodinámica (RU2350347), el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (RU2386438), la supresión de la hipoxia tisular en la fractura ósea tubular (BY19900), el mejoramiento de las capacidades de rendimiento (RU2335021), la corrección del estado psíquico (RU2504367), como terapia de apoyo para la enfermedad de Parkinson (RU2422161), la prevención de complicaciones del período de posparto en mujeres con toxicosis gestacional severa (RU2292880).

Sin embargo, este medicamento tiene desventajas sustanciales. Por ejemplo, se ha establecido que esta solución no puede almacenarse durante mucho tiempo a temperaturas de 25 ± 2 °C. Hay un cambio gradual en el color de la solución de incoloro a amarillo claro y luego a marrón, así como a un aumento significativo en la absorbencia en el rango

espectral ultravioleta que excede el valor aceptable de no más de 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205–6).

Se llevaron a cabo una serie de experimentos para determinar las causas de una vida útil tan corta. Los resultados han demostrado que durante la obtención de la solución, su componente activo, concretamente, succinato sódico de meglumina, sufre una destrucción parcial en condiciones de alta temperatura en la etapa de esterilización térmica con la formación adicional de grandes cantidades de derivados furfúricos que se forman: sustancias tóxicas y productos de su posterior interacción con la meglumina original.

Dado que se ha demostrado que los derivados furfúricos tienen efectos cancerígenos y mutagénicos, no hace falta decir que usar una solución de este tipo es peligroso, especialmente en la atención pediátrica y en el tratamiento de afecciones críticas. [Sachse B, Meinel W, Glatt H. Conversion of Suspected Food Carcinogen 5-Hydroxymethylfurfural by Sulfotransferases and Aldehyde Dehydrogenases in Postmitochondrial Tissue Preparations of Humans, Mice, and Rats. // Toxicol Sci. 2016.V.149(1). P192–201.; Monien B, Engst W, Barknowitz G, Seidel A, Glatt H. Mutagenicity of 5-hydroxymethylfurfural in V79 cells expressing human SULT1A1: identification and mass spectrometric quantification of DNA adducts formed. // Chem. Res. Toxicol. 2012.V.16.N25(7). P.1484–92].

Además, los derivados furfúricos formados durante la esterilización del prototipo también pueden suprimir la actividad de una serie de enzimas intercelulares vitales, [Ulbricht R, Northup S, Thomas J. A review of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in parenteral solutions. // Fundam. Appl. Toxicol. 1984.N4(5). P.843–853.], incluida la tirosinasa, [Sharma V, Choi J, Sharma N, Choi M, Seo S. In vitro anti-tyrosinase activity of 5-(hydroxymethyl)-2-furfural isolated from Dictyophora indusiata. // Phytother Res. 2004.V.18(10). P. 841–844.] y conducen a una tasa disminuida de crecimiento y división celular. (General and local toxicity of 5-hydroxymethyl-2-furfural in rabbits. Rasmussen A, Hessov I, Bojsen-Moller M. Acta Pharmacol. Toxicol (Copenh). 1982 Feb;50(2):81–4.).

Por lo tanto, se identifica un problema de seguridad y estabilidad de las soluciones que contienen succinato sódico de meglumina relacionado con la destrucción de la meglumina, la acumulación de impurezas tóxicas (derivados furfúricos) y grandes cantidades de diversas sustancias coloreadas con una estructura no especificada que influye en las propiedades fisicoquímicas de la solución y su estabilidad en el almacenamiento a largo plazo, que nunca antes fue descrito y del cual no se conocen formas para resolverlo hasta ahora.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una solución de infusión poliónica, que comprende succinato sódico de meglumina como componente activo, que

tiene una mayor seguridad al reducir el contenido de impurezas tóxicas y una mayor estabilidad en el almacenamiento a largo plazo.

La solución de este problema se logra porque la solución de infusión poliiónica contiene cloruro de sodio, cloruro de potasio y cloruro de magnesio, succinato sódico de meglumina como componente biológicamente activo y agua para inyección, y además incluye un agente estabilizador en forma de un ácido carboxílico o inorgánico farmacológicamente aceptable, o una combinación de ambos a un pH de la solución que varía de 5,5 a 7,0, con la siguiente relación de componentes, % en peso:

Cloruro de sodio	0,500–0,700
Cloruro de magnesio	0,010–0,014
Cloruro de potasio	0,025–0,035
Succinato sódico de meglumina	1,350–1,650
Agente estabilizador	0,0014–0,1827
Agua para inyección	Restante.

Según la invención, el agente estabilizador es un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable o una combinación de tales ácidos seleccionados de un grupo de: ácido etilendiaminotetraacético, ácido etanoico, ácido 2-hidroxibutanodioico, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, ácido butanodioico, ácido trans-butenodioico, ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, ácido 2-hidroxipropanoico, ácido carbónico.

Además, según la invención, el agente estabilizador es un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable o una combinación de tales ácidos seleccionados de un grupo de: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico.

La concentración óptima de los ácidos antes mencionados o sus combinaciones está limitada por su contenido cuantitativo que asegura que los valores de pH de la solución se mantengan dentro del rango de 5,5 a 7,0, ya que los niveles de pH superiores a 7,0 no muestran una acción estabilizadora significativa, y los niveles de pH inferiores a 5,5 se consideran altamente inapropiados para la administración intravenosa en grandes volúmenes.

En un caso particular, el problema se resuelve porque la solución de infusión poliiónica tiene una estabilidad de almacenamiento de no menos de 3 años, en donde el contenido del ácido carboxílico seleccionado o una combinación de ácidos están dentro del rango de 0,0023 a 0,0200 % en peso, en donde el pH de la solución varía de 6,5 a 7,0.

Además, en otro caso particular, el problema se resuelve porque la solución de infusión poliiónica de acuerdo con la reivindicación 2 tiene una estabilidad de almacenamiento de no menos de 5 años, en donde el contenido del ácido carboxílico seleccionado o una combinación de ácidos está en un rango de 0,0200 —0,1827 % en peso, en donde el pH de la solución varía de 5,5 y 6,5.

En otro caso particular, el problema se resuelve porque la solución de infusión poliiónica tiene una estabilidad de almacenamiento de no menos de 2 años, en donde el contenido del ácido inorgánico seleccionado o una combinación de ácidos está en un rango de 0,0014– 0,0144 % en peso, en donde el pH de la solución varía de 6,5 a 7,0.

En otro caso particular, el problema se resuelve porque la solución de infusión poliiónica tiene una estabilidad de almacenamiento de no menos de 3 años, en donde el contenido del ácido inorgánico seleccionado o una combinación de ácidos está en el rango de 0,0144–0,165 % en peso, en donde el pH de la solución varía de 5,5 a 6,5.

La proporción de los componentes de la solución reivindicada se encontró experimentalmente durante una serie de experimentos 1-4 (ejemplos 1-15), de los cuales como resultado se seleccionaron varios ácidos carboxílicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables como el agente estabilizador que proporciona estabilidad y seguridad de la composición conocida que contiene succinato sódico de meglumina.

Los ejemplos 16-91 presentan diferentes composiciones de la solución de infusión poliiónica reivindicada.

De este modo, se obtuvo la composición de una solución de infusión poliiónica estable con una mayor seguridad debido a una concentración disminuida de derivados furfurales y otras impurezas tóxicas en la solución en la etapa de esterilización térmica. Además, se logró una disminución significativa en la formación de impurezas no identificadas coloreadas en el almacenamiento a largo plazo, lo que aumenta drásticamente la vida útil del producto y, en consecuencia, el rendimiento.

En vista del problema revelado relacionado con la seguridad y estabilidad de las soluciones que contienen succinato sódico de meglumina, se utilizaron diferentes agentes estabilizadores y técnicas tecnológicas de estabilización en la primera etapa de la investigación.

Experimento 1. Estabilización de la solución mediante la reducción de la temperatura de esterilización

Se sabe que para la formación de derivados furfurales a partir de azúcares, el factor más significativo es el efecto de las altas temperaturas. Sin embargo, este proceso se lleva a cabo de manera muy intensiva durante el almacenamiento de soluciones de saccharum durante mucho tiempo. Lo mismo se aplica a una parte del componente activo del prototipo – meglumina, ya que es un derivado lineal de la glucosa (A chromatographic quality control procedure based on HPLC for 5-hydroxymethylfurfural in autoclaved D-glucose infusion fluids. Hung CT, Selkirk AB, Taylor R.B., J Clin Hosp. Pharm. 1982 Mar; 7(1):17–23.)

Para reducir el nivel de derivados furfurales formados durante la esterilización y el posterior almacenamiento del prototipo, se realizó un estudio para evaluar el efecto de

diferentes regímenes de esterilización del producto (Tabla 1) preparado según el prototipo en el ejemplo descrito en (EA000879).

Las muestras obtenidas se analizaron para detectar la presencia de derivados furfúricos inmediatamente después de la esterilización y durante un almacenamiento a largo plazo en equipos de control climático (BINDER) a una temperatura de 25 ± 2 °C. Las muestras se analizaron al medir la absorbancia de las soluciones con el uso de un espectrofotómetro en un rango de longitud de onda de 190–340 nm y al detectar los máximos de absorción específicos característicos del furfural y sus derivados. La solución se consideró de uso seguro si la absorbancia de la solución a 284 nm no superaba los 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205–6).

Tabla 1

La influencia de los regímenes de esterilización en la estabilidad del prototipo en el almacenamiento a largo plazo a una temperatura de 25 ± 2 °C

Régimen de esterilización	Periodo											
	Solución estándar		3 meses		6 meses		12 meses		18 meses		24 meses	
	Absorbancia	Color	Absorbancia	Color	Absorbancia	Color	Absorbancia	Color	Absorbancia	Color	Absorbancia	Color
Sin esterilización	+	c/l	+	c/l	+	c/l	+	c/l	-	l/y	-	l/y
121 °C 30 min	-	c/l	-	l/y	-	l/y	-	l/b	-	d/b	-	d/b
121 °C 20 min	-	c/l	+	c/l	+	l/y	-	l/b	-	d/b	-	d/b
121 °C 15 min	-	c/l	+	c/l	-	l/y	-	l/y	-	l/b	-	d/b
121 °C 8 min	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	d/b
110 °C 30 min	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	d/b
110 °C 15 min	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	l/b
105 °C 45 min	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	l/b
105 °C 30 min	+	c/l	+	c/l	+	l/y	+	l/y	+	l/b	-	l/b

- c/l – solución incolora
- l/y – solución amarillo claro
- l/b – solución marrón claro
- d/b – solución marrón oscuro
- +
-
- absorbancia de no más de 0,25
- absorbancia de más de 0,25.

Al analizar los espectros obtenidos después de la esterilización térmica de la solución, preparada según el prototipo, durante 20 minutos a 121 °C de impurezas indeseables: se revelaron derivados furfúricos y desoxigucona, que son característicos de

la descomposición térmica de azúcares inferiores (hexosas y pentosas) y productos de su interacción con la meglumina original [Chen K, Prabel J. Trans-3,4-dideoxyglucone-3-ene (trans-3,4-DGE), a most reactive glucose degradation product in freshly heat sterilized glucose solutions // Carbohydr Res. 2015.V.418.P.57–64.].

Además, se encontró que incluso una disminución significativa en el tiempo y la temperatura de esterilización (Tabla 1) no permite obtener soluciones que serían estables para el almacenamiento a largo plazo a pesar de lograr niveles más bajos del furfural (dentro de los límites normales) en soluciones estándar. Durante el almacenamiento a largo plazo de estas soluciones, hay un aumento en la absorbancia y un cambio significativo en el color que va de incoloro a amarillo claro y luego a marrón.

La formación de subproductos durante la esterilización de la solución del prototipo pasa por varias etapas: descomposición térmica de la meglumina que forma hexosa lineal, posterior formación de derivados furfúricos y dideoxiglucona. Otros cambios de color durante el almacenamiento a largo plazo de las soluciones son el resultado de la interacción entre derivados altamente reactivos de la dideoxiglucona y el grupo amino de la meglumina. Esto libera metilamina libre con una formación adicional de poliaminoalcoholes de alto peso molecular, lineales, coloreados y potencialmente alergénicos.

Acorde a la Tabla 1, cuando la solución se prepara asépticamente (sin esterilización térmica), los niveles de derivados furfúricos y otras impurezas no identificadas permanecen dentro de los límites normales durante solo unos 12 meses, lo que no es suficiente para lograr un rendimiento suficiente en el consumidor, ya que no hay capacidad de almacenamiento a largo plazo. Además, cuando se aplica la tecnología de llenado aséptico, existe una probabilidad considerablemente alta de contaminación microbiana durante el proceso de fabricación del producto, ya que la filtración de esterilización se lleva a cabo con el uso de un filtro estándar de 0,22 μm . Este filtro crea una barrera confiable contra la mayoría de las bacterias, pero a menudo no proporciona protección contra las esporas, los virus y el micoplasma. Más que eso, el prototipo contiene iones de succinato, que es un factor de crecimiento y sustrato para el crecimiento microbiano; esto además aumenta la posibilidad de contaminación microbiana y, en consecuencia, el riesgo de efectos adversos.

Experimento 2. Estabilización de la solución por desoxigenación (rociado de nitrógeno)

Uno de los mecanismos que forman impurezas en el prototipo es causado por procesos oxidativos, es por eso que la desoxigenación mediante el rociado de gas inerte se utiliza para obtener una solución estable.

Para evaluar la efectividad de este método, las soluciones fueron preparadas de acuerdo con la descripción del prototipo, fueron rociadas con nitrógeno y luego se

embotellaron en un empaque primario bajo flujo continuo de nitrógeno. El experimento se repitió tres veces como en el Ejemplo 1.

Con el fin de obtener la cantidad establecida de cloruro de magnesio en base seca, se usó hexahidrato de cloruro de magnesio en grado farmacéutico en este y todos los siguientes ejemplos de la invención. Las soluciones resultantes se esterilizaron como se describe para el prototipo.

Ejemplo 1. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio y 0,300 kg de cloruro de potasio, que se mezclan hasta que sus componentes se disuelven por completo y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se rocía con nitrógeno durante 30 minutos, se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones bajo flujo de nitrógeno. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de $121 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,32.

Para evaluar la estabilidad de las muestras del producto resultante, se mantuvieron en equipos de control climático en condiciones aceleradas de estabilidad a una temperatura de $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses y en condiciones normales de almacenamiento a una temperatura de $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 3 años. Las soluciones se evaluaron inmediatamente después de ser preparadas y esterilizadas, y también durante el almacenamiento. Su color y contenido de impurezas fueron analizados. La calidad de las muestras del producto se consideró aceptable para administración intravenosa segura si la absorbancia de las soluciones durante el almacenamiento no superaba los 0,25. Los resultados de las pruebas de estabilidad de las muestras se presentan en las Tablas 2-3.

Tabla 2
Color y absorbancia de las soluciones del prototipo con y sin el uso de rociado de nitrógeno en condiciones aceleradas de estabilidad a una temperatura de $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$

Muestra	Período					
	Solución estándar		3 meses		6 meses	
	Absor-bacia	Color	Absor-bancia	Color	Absor-bancia	Color
Prototipo	+	c/l	-	l/y	-	d/b
Prototipo						

Rociado de nitrógeno						
Experimento 1	+	c/l	+	l/y	-	l/b
Experimento 2	+	c/l	-	l/b	-	l/b
Experimento 3	+	c/l	+	l/y	+	l/b

- d/b
- solución marrón oscuro
- l/b
- solución marrón claro
- l/y
- solución amarillo claro
- c/l
- solución incolora
- +
- absorbancia de no más de 0,25
-
- absorbancia de más de 0,25.

Tabla 3

Color y absorbancia de las soluciones del prototipo con y sin el uso de rociado de nitrógeno en condiciones normales de almacenamiento a una temperatura de $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$

Muestra	Período									
	Solución estándar		6 meses		12 meses		24 meses		36 meses	
	Absor-bacia	Color	Absor-bacia	Color	Absor-bacia	Color	Absor-bacia	Color	Absor-bacia	Color
Prototipo	+	l/y	+	l/y	-	l/b	-	l/b	-	d/b
Prototipo Rociado de nitrógeno										
Experimento 1	+	c/l	+	c/l	-	l/y	-	l/y	-	l/b
Experimento 2	+	c/l	+	c/l	+	c/l	+	c/l	-	l/b
Experimento 3	+	c/l	+	c/l	+	c/l	-	c/l	-	d/b

- d/b
- solución marrón oscuro
- l/b
- solución marrón claro
- l/y
- solución amarillo claro
- c/l
- solución incolora
- +
- absorbancia de no más de 0,25
-
- absorbancia de más de 0,25.

Los datos resultantes revelan que, aparte de la temperatura de almacenamiento, la concentración de oxígeno en la solución estándar también juega un papel importante. Las muestras que se sometieron a rociado de nitrógeno mostraron una disminución significativa en absorbancia en la región asociada con la presencia furfural.

Sin embargo, durante el almacenamiento a largo plazo a una temperatura de $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 36 meses y a una temperatura de $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses, se produce un cambio en el color de la solución (pardeamiento), mientras que el espectro de absorción cambia a un área de onda más larga. Esto indica mayores procesos destructivos del producto y una posible interacción entre los productos de descomposición (furfural) con el componente activo que forma sustancias potencialmente tóxicas.

Además, los resultados obtenidos en experimentos paralelos no arrojaron resultados reproducibles (Tabla 3). Por lo tanto, el uso de gases inertes no permite obtener un producto con una vida útil más larga y una menor concentración de impurezas tóxicas.

Experimento 3. Estabilización de la solución mediante el uso de antioxidantes

Considerando el hecho de que la oxidación es probablemente uno de los mecanismos de destrucción de los componentes de la solución, los autores intentaron incluir antioxidantes en su composición. Se seleccionaron sulfito de sodio, hidrosulfito de sodio, metabisulfito de sodio y tiosulfato de sodio para soluciones a base de agua. En vista de ello, los antioxidantes se añadieron en la cantidad máxima permitida – 0,2 % (NPh (National Pharmacopeia) XIII, OFS (chapter).1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition), y en una cantidad de una décima parte – 0,02 % (Ejemplos 2–9).

Las muestras obtenidas de acuerdo con los Ejemplos 2–9 se almacenaron en equipos de control climático en condiciones normales de almacenamiento a una temperatura de 25 ± 2 °C durante 3 años. Las soluciones se evaluaron inmediatamente después de ser preparadas y esterilizadas, y también durante el almacenamiento. Su color y contenido de impurezas fueron analizados. La calidad de las muestras se consideró aceptable para administración intravenosa segura si la absorbancia de las soluciones durante el almacenamiento no superaba los 0,25, no hubo cambio de color ni sedimentación.

Ejemplo 2. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 2,0 kg de tiosulfato de sodio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μ m, se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 2,000 mg de tiosulfato de sodio (0,2 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución posterior a la esterilización es de 7,27.

Ejemplo 3. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,2 kg de tiosulfato de sodio, que se mezclan hasta que sus componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μ m, se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a

esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 200 mg de tiosulfato de sodio (0,02 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,32.

Ejemplo 4. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 2,0 kg de sulfito de sodio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μ m, se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 2,000 mg de sulfito de sodio (0,2 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,84.

Ejemplo 5. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,2 kg de sulfito de sodio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μ m, se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 200 mg de sulfito de sodio (0,02 % en peso), 15,000 mg de succinato

sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución posterior a la esterilización es de 7,41.

Ejemplo 6. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 2,0 kg de hidrosulfito de sodio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 2,000 mg de hidrosulfito de sodio (0,2 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,12.

Ejemplo 7. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,2 kg de hidrosulfito de sodio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 200 mg de hidrosulfito de sodio (0,02 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,02.

Ejemplo 8. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 2,0 kg de metabisulfito de sodio, que se

mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 2,000 mg de metabisulfito de sodio (0,2 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,29.

Ejemplo 9. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,2 kg de metabisulfito de sodio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 200 mg de metabisulfito de sodio (0,02 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,26.

Los estudios mostraron que el uso de tiosulfato de sodio como antioxidante no proporcionó un resultado exitoso. Cuando las muestras del prototipo se prepararon mediante la adición de este componente en una concentración de 0,02–0,2 % (Ejemplos 2 y 3), se detectó sedimentación a los 6 meses de almacenamiento.

Agregar antioxidantes tales como sulfito de sodio y metabisulfito de sodio en concentraciones de 0,02–0,2 % (Ejemplos 4, 5 y 8, 9) no permitió aumentar la vida útil de la solución sin un cambio significativo en la absorbancia y el color. Al almacenar las soluciones durante más de 6 meses, se observó amarillamiento (y posterior pardeamiento), mientras que la absorbancia excedió significativamente el criterio de aceptación - 0,25.

La adición de hidrosulfito de sodio (Ejemplos 6 y 7) mostró una mayor estabilidad de la solución que permaneció incolora durante 12 meses a una temperatura de 25 ± 2 °C, pero después de eso también se produjo el amarillamiento. Este resultado se debe al hecho de que cuando se almacenan las soluciones con antioxidantes añadidos, los antioxidantes reaccionan con la meglumina y sus productos de descomposición en momentos posteriores de almacenamiento.

El insignificante efecto estabilizador del hidrosulfito de sodio que se descubrió se explica por el hecho de que su adición cambia el pH a valores más ácidos, lo que conduce a una disminución de la velocidad de destrucción de los componentes de la solución.

Es por eso que se decidió investigar cómo los diferentes ácidos afectarían la estabilidad de la solución en el almacenamiento a largo plazo.

Experimento 4. Estabilización de la solución mediante el uso de diferentes ácidos

El uso de regímenes de esterilización suaves, una desoxigenación en solución y una adición de antioxidantes no ayudaron a lograr una vida útil significativamente más larga. En vista de los resultados que se obtuvieron en el Experimento 3, fue un descubrimiento inesperado que las sustancias que alteran el pH (por ejemplo, el hidrosulfito de sodio) tengan un efecto potencialmente estabilizador en la solución.

Por lo tanto, para obtener una solución que sea estable durante la esterilización térmica y el almacenamiento a largo plazo, se intentó mejorar empíricamente la estabilidad del prototipo mediante la adición de agentes protonadores farmacéuticamente aceptables en la mezcla.

Además, los autores plantearon la hipótesis de que cambiar el pH de la solución de composición a un nivel más ácido disminuiría el riesgo de crecimiento bacteriano durante el almacenamiento, lo que puede aumentar aún más la seguridad del producto.

Basándose en los propios resultados de la evaluación de la estabilidad de la solución del prototipo durante la esterilización y el almacenamiento a largo plazo (Tabla 1), y considerando la posible formación acelerada del furfural en la solución de succinato sódico de meglumina (con niveles de pH $\sim 7,3$ – $7,4$) durante la esterilización térmica, los autores sugirieron el uso de ácidos carboxílicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables como agentes estabilizadores.

Partiendo de los antecedentes de la invención, se sabe que para estabilizar los derivados de 3-oxipiridina (compuestos polinitrógenos cíclicos) se usan ácidos orgánicos, en particular, ácido succínico, para evitar la destrucción (hidrólisis) del anillo de piridina (RU2205640).

Sin embargo, los estudios realizados en relación con esta patente mostraron que no es posible lograr un resultado exitoso durante el almacenamiento a largo plazo de este grupo particular de compuestos y que se necesita la adición de antioxidantes y agentes complejantes.

No hay datos disponibles en fuentes públicas que describan el efecto del pH y la estructura química del agente estabilizador sobre la estabilidad del succinato sódico de meglumina.

En vista de ello, los autores decidieron usar ácido clorhídrico (ácido inorgánico) y ácido etilenodiaminotetraacético (ácido orgánico), que están aprobados para su uso en soluciones de infusión, como agentes estabilizadores (*NPh (National Pharmacopeia) XIII, OFS (chapter).1.4.1.0007.15, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition*). Las soluciones se prepararon según el prototipo, con una adición de estos ácidos para alcanzar valores de pH de 5,0 a 7,0.

Las muestras obtenidas (Ejemplos 22-24 y 25-27) se colocaron en equipos de control climático para evaluar la estabilidad en condiciones aceleradas de estabilidad a una temperatura de 40 ± 2 °C.

Ejemplo 10. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,017 kg de ácido clorhídrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 µm, se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 17 mg de ácido clorhídrico (0,0017 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,05.

Ejemplo 11. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,207 kg de ácido clorhídrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 µm, se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 %

en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 207 mg de ácido clorhídrico (0,0207 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,05.

Ejemplo 12. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,537 kg de ácido clorhídrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 537 mg de ácido clorhídrico (0,0537 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,15.

Ejemplo 13. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,047 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 47 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0047 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,95.

Ejemplo 14. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,596 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de $121 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 596 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0596 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,15.

Ejemplo 15. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 3,849 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de $121 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,528 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,872 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 3849 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,3849 % en peso), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,10.

Tabla 4

Niveles de impurezas en el prototipo y en las soluciones con ácidos clorhídricos y etilenodiaminotetraacéticos en condiciones aceleradas de estabilidad a una temperatura de $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$

Muestra	Ejemplo, No.	Período								
		Solución estándar			3 meses			6 meses		
		pH	Absor-bancia	Color	pH	Absor-bancia	Color	pH	Absor-bancia	Color
prototipo		7,35	+	l/y	7,15	-	d/b	6,95	-	d/b
Soluciones con ácido clorhídrico	10	7,05	+	c/l	6,90	+	l/y	6,85	+	l/b
	11	6,05	+	c/l	6,05	+	c/l	5,95	+	c/l
	12	5,15	+	c/l	5,10	+	c/l	5,10	+	c/l
Soluciones con ácido etilenodiamino tetraacético	13	6,95	+	c/l	7,00	+	c/l	6,90	+	l/y
	14	6,15	+	c/l	6,15	+	c/l	6,10	+	c/l
	15	5,10	+	c/l	5,15	+	c/l	5,10	+	c/l

- d/b
- solución marrón oscuro
- l/b
- solución marrón claro
- l/y
- solución amarillo claro
- c/l
- solución incolora
- +
- absorbancia de no más de 0,25
-
- absorbancia de más de 0,25.

Los resultados de la evaluación de las soluciones almacenadas en condiciones aceleradas de estabilidad a una temperatura de $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses se presentan en la Tabla 4. Mostraron que el pH se redujo y el color del prototipo cambió progresivamente durante el almacenamiento, lo que indica la presencia de procesos de descomposición de componentes activos.

El efecto de los ácidos etilenodiaminotetraacéticos y clorhídricos sobre la estabilidad de las soluciones fue positivo. Sin embargo, el patrón en el cual el pH disminuye a niveles de $\sim 7,0$ fue más pronunciado cuando se usó ácido clorhídrico que en el caso en el que se usó de ácido etilenodiaminotetraacético. Además, a niveles de pH de 5,0 a 6,0, el uso de los ácidos no mostró disminución del pH, lo cual fue un patrón inesperado.

En vista de ello, se realizaron estudios adicionales para determinar el efecto de diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos en la estabilidad de la solución durante el almacenamiento a largo plazo a una temperatura de $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabla 5).

Se sugirieron los siguientes ácidos carboxílicos farmacéuticamente aceptables para su uso como agentes estabilizadores: ácido etilenodiaminotetraacético, ácido etanoico, ácido 2-hidroxibutanodioico, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, ácido butanodioico, ácido trans-butenodioico, ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, ácido 2-hidroxipropanoico, ácido carbónico; y los siguientes ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

Todos los ácidos y sus combinaciones se agregaron a la mezcla hasta que los niveles de pH de las soluciones estuvieron dentro del rango de 5,5 a 7,0, ya que los valores de pH inferiores a 5,5 no se consideran fisiológicos para la administración intravenosa.

En el proceso de fabricación de la solución de infusión reivindicada, su componente activo, el succinato sódico de meglumina, se obtiene directamente en el proceso de preparación de la solución al disolver las cantidades calculadas de ácido succínico, hidróxido de sodio y meglumina en agua para inyección.

La invención se ilustra mediante los Ejemplos 16–91.

Ejemplo 16. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,026 kg de ácido etanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 26 mg de ácido etanoico (0,0026 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,99.

Ejemplo 17. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,117 kg de ácido etanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 117 mg de ácido etanoico (0,0117 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,49.

Ejemplo 18. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,375 kg de ácido etanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 375 mg de ácido etanoico (0,0375 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,00.

Ejemplo 19. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 1,032 kg de ácido etanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 1,032 mg de ácido etanoico (0,1032 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,51.

Ejemplo 20. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,029 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 2 litros con agua para inyección. La

solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 29 mg de ácido 2-hidroxi butanodioico (0,0029 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,99.

Ejemplo 21. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,124 kg de ácido 2-hidroxi butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 124 mg de ácido 2-hidroxi butanodioico (0,0124 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,50.

Ejemplo 22. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,419 kg de ácido 2-hidroxi butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 %

en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 419 mg de ácido 2-hidroxibutanodioico (0,0419 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,00.

Ejemplo 23. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 1,048 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 1,048 mg de ácido 2-hidroxibutanodioico (0,1048 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Ejemplo 24. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,028 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 28 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0028 % en

peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,99.

Ejemplo 25. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,122 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 122 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0122 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,51.

Ejemplo 26. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,450 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 450 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0450 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,99.

Ejemplo 27. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 1,201 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 1201 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,01201 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Ejemplo 28. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,026 kg de ácido butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 26 mg de ácido butanodioico (0,0026 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,99.

Ejemplo 29. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,115 kg de ácido butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor

fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 115 mg de ácido butanodioico (0,0115 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,49.

Ejemplo 30. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,392 kg de ácido butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 392 mg de ácido butanodioico (0,0392 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,99.

Ejemplo 31. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 1,015 kg de ácido butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en

peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 1,015 mg de ácido butanodioico (0,1015 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,51.

Ejemplo 32. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,023 kg de ácido trans-butenodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 23 mg de ácido trans-butenodioico (0,0023 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,01.

Ejemplo 33. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,108 kg de ácido trans-butenodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 108 mg de ácido trans-butenodioico (0,0108 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para

inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,50.

Ejemplo 34. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,363 kg de ácido trans-butenodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 363 mg de ácido trans-butenodioico (0,0363 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,99.

Ejemplo 35. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,861 kg de ácido trans-butenodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 861 mg de ácido trans-butenodioico (0,0861 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Ejemplo 36. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido

de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,043 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 43 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0043 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,99.

Ejemplo 37. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,186 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 186 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0186 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución posterior a la esterilización es de 6,50.

Ejemplo 38. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,628 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para

inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 628 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0628 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,01.

Ejemplo 39. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 1,712 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 1,712 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,1712 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,49.

Ejemplo 40. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,029 kg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 2 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico

(0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 29 mg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico (0,0029 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,01.

Ejemplo 41. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,139 kg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 139 mg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico (0,0139 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución posterior a la esterilización es de 6,50.

Ejemplo 42. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,469 kg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 469 mg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico (0,0469 % en peso) – agente

estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución posterior a la esterilización es de 5,99.

Ejemplo 43. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 1,114 kg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 1,114 mg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico (0,1114 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Ejemplo 44. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,035 kg de ácido 2-hidroxiпроpanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 35 mg de ácido 2-hidroxiпроpanoico (0,0035 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,01.

Ejemplo 45. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,167 kg de ácido 2-hidroxipropanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 167 mg de ácido 2-hidroxipropanoico (0,0167 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,50.

Ejemplo 46. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,563 kg de ácido 2-hidroxipropanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 563 mg de ácido 2-hidroxipropanoico (0,0563 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato de meglumina sódica (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,99.

Ejemplo 47. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 1,337 kg de ácido 2-hidroxipropanoico, que se mezclan

hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 1,337 mg de ácido 2-hidroxiopropanoico (0,1337 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Ejemplo 48. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, que se mezclan hasta que sus componentes se disuelven por completo y se rocían con dióxido de carbono hasta que los niveles de pH se fijan en un valor fijo a un valor especificado, y luego se llevan a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 21 mg de ácido carbónico (0,0021 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,99.

Ejemplo 49. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y se rocían con dióxido de carbono hasta que los niveles de pH se fijan en un valor fijo a un valor especificado, y luego se llevan a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C

durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 112 mg de ácido carbónico (0,0112 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,51.

Ejemplo 50. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y se rocían con dióxido de carbono hasta que los niveles de pH se fijan en un valor fijo a un valor especificado, y luego se llevan a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 619 mg de ácido carbónico (0,0619 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,99.

Ejemplo 51. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y se rocían con dióxido de carbono hasta que los niveles de pH se fijan en un valor fijo a un valor especificado, y luego se llevan a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 1,650 mg de ácido carbónico (0,1650 % en peso) – agente estabilizador,

15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,69.

Ejemplo 52. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,014 kg de ácido clorhídrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 14 mg de ácido clorhídrico (0,0014 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,01.

Ejemplo 53. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,068 kg de ácido clorhídrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 68 mg de ácido clorhídrico (0,0068 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,50.

Ejemplo 54. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,228 kg de ácido clorhídrico, que se mezclan hasta que

los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 228 mg de ácido clorhídrico (0,0228 % en peso) - agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,99.

Ejemplo 55. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,541 kg de ácido clorhídrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 541 mg de ácido clorhídrico (0,0541 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Ejemplo 56. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,024 kg de ácido fosfórico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso),

7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 24 mg de ácido fosfórico (0,0024 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,01.

Ejemplo 57. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,134 kg de ácido fosfórico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 134 mg de ácido fosfórico (0,0134 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato de meglumina sódica (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,50.

Ejemplo 58. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,517 kg de ácido fosfórico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 517 mg de ácido fosfórico (0,0517 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,00.

Ejemplo 59. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 1,378 kg de ácido fosfórico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 1,378 mg de ácido fosfórico (0,01378 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato de meglumina sódica (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Ejemplo 60. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,019 kg de ácido sulfúrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), 19 mg de ácido sulfúrico (0,0019 % en peso) – agente estabilizador, 13,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,350 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,01.

Ejemplo 61. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,091 kg de ácido sulfúrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución

resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 91 mg de ácido sulfúrico (0,0091 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,50.

Ejemplo 62. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio y 0,307 kg de ácido sulfúrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), 307 mg de ácido sulfúrico (0,0307 % en peso) – agente estabilizador, 16,500 mg de succinato sódico de meglumina (1,650 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,99.

Ejemplo 63. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,728 kg de ácido sulfúrico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro

de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), 728 mg de ácido sulfúrico (0,0728 % en peso) – agente estabilizador, 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,49.

Example 64. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio y 0,134 kg de ácido etanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 134 mg de ácido etanoico (0,0134 % en peso) y 298 mg de ácido 2-hidroxibutanodioico (0,0298 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0432 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,90.

Example 65. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio y 0,007 kg de ácido etanoico y 0,022 kg de ácido 2-hidrox-1,2,3-propanotricarboxílico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 7 mg de ácido etanoico (0,0007 % en peso) y 22 mg de ácido 2-hidrox-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0022 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0029 % en peso, en

total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,00.

Example 66. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,104 kg de ácido etanoico y 0,205 kg de ácido butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 104 mg de ácido etanoico (0,0104 % en peso) y 205 mg de ácido butanodioico (0,0205 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0309 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,09.

Example 67. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,284 kg de ácido etanoico y 0,549 kg de ácido trans-butenodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 284 mg de ácido etanoico (0,0284 % en peso) y 549 mg de ácido trans-butenodioico (0,0549 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0833 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en

peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Example 68. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, 0,073 kg de ácido etanoico y 0,356 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 73 mg de ácido etanoico (0,0073 % en peso) y 356 mg de ácido etilendiaminotetraacético (0,0356 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0429 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,10.

Example 69. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,014 kg de ácido etanoico y 0,034 kg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 14 mg de ácido etanoico (0,0014 % en peso) y 34 mg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico (0,0034 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0048 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,90.

Example 70. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,032 kg de ácido etanoico y 0,048 kg de ácido 2-hidroxipropanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 32 mg de ácido etanoico (0,0032 % en peso) y 48 mg de ácido 2-hidroxipropanoico (0,0048 % en peso) – agentes estabilizadores (0,008 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,70.

Example 71. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, 0,012 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico y 0,017 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 12 mg de ácido 2-hidroxibutanodioico (0,0012 % en peso) y 17 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0017 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0029 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,00.

Example 72. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,601 kg de ácido etanoico y 0,529 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico y 0,529 kg de ácido butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 601 mg de ácido 2-hidroxibutanodioico (0,0601 % en peso) y 529 mg de ácido butanodioico (0,0529 % en peso) – agentes estabilizadores (0,113 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Example 73. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,027 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico y 0,024 kg de ácido trans-butenodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 27 mg de ácido 2-hidroxibutanodioico (0,0027 % en peso) y 24 mg de ácido trans-butenodioico (0,0024 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0051 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,79.

Example 74. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, 0,018 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico y 0,038 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 18 mg de ácido 2-hidroxibutanodioico (0,0018 % en peso) y 38 mg de ácido etilendiaminotetraacético (0,0038 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0056 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,89.

Example 75. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,054 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico y 0,060 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico y 0,529 kg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 54 mg de 2-hidroxibutanodioico (0,0054 % en peso) y 60 mg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico (0,0060 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0114 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,59.

Example 76. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,019 kg de ácido 2-hidroxibutanodioico y 0,013 kg de ácido 2-hidroxi-propanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 19 mg de ácido 2-hidroxibutanodioico (0,0019 % en peso) y 13 mg de ácido 2-hidroxi-propanoico (0,0013 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0032 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,99.

Example 77. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, 0,045 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y 0,028 kg de ácido butanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 45 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0045 % en peso) y 28 mg de ácido butanodioico (0,0028 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0073 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,70.

Example 78. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,202 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y 0,122 kg de ácido trans-butenodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 202 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0202 % en peso) y 122 mg de ácido trans-butenodioico (0,0122 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0324 % en peso en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,10.

Example 79. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,073 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y 0,111 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que sus componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 73 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0073 % en peso) y 111 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0111 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0184 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,40.

Example 80. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, 0,017 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y 0,013 kg de 2,3-dihidroxibutanodioico, que se mezclan hasta que sus componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 17 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0017 % en peso) y 13 mg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico (0,0013 % en peso) – agentes estabilizadores (0,003 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 7,00.

Example 81. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,918 kg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y 0,430 kg de 2-hidroxiopropanoico, que se mezclan hasta que sus componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 918 mg de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (0,0918 % en peso) y 430 mg de ácido 2-hidroxiopropanoico (0,0430 % en peso) – agentes estabilizadores (0,1348 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Example 82. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,104 kg de ácido butanodioico y 0,102 kg de ácido trans-butenodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 104 mg de ácido butanodioico (0,0104 % en peso) y 102 mg de ácido trans-butenodioico (0,0102 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0206 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,20.

Example 83. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, 0,015 kg de ácido butanodioico y 0,038 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 15 mg de ácido butanodioico (0,0015 % en peso) y 38 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0038 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0053 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,89.

Example 84. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,428 kg de ácido butanodioico y 0,545 kg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 428 mg de ácido butanodioico (0,0428 % en peso) y 545 mg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico (0,0545 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0973 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,60.

Example 85. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,017 kg de ácido butanodioico y 0,013 kg de ácido 2-hidroxipropanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 17 mg de ácido butanodioico (0,0017 % en peso) y 13 mg de ácido 2-hidroxipropanoico (0,0013 % en peso) – agentes estabilizadores (0,003 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,99.

Example 86. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido

de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, 0,020 kg de ácido trans-butenodioico y 0,051 kg de ácido etilenodiaminotetraacético, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 20 mg de trans-butenodioico (0,0020 % en peso) y 51 mg de ácido etilendiaminotetraacético (0,0051 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0071 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,80.

Example 87. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,471 kg de ácido trans-butenodioico y 0,609 kg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 471 mg de trans-butenodioico (0,0471 % en peso) y 609 mg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico (0,0609 % en peso) – agentes estabilizadores (0,108 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 5,50.

Example 88. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido

de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,032 kg de ácido trans-butenodioico y 0,024 kg de ácido 2-hidroxiopropanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 32 mg de ácido trans-butenodioico (0,0032 % en peso) y 24 mg de ácido 2-hidroxiopropanoico (0,0024 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0056 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,79.

Example 89. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,280 kg de ácido succínico, 8,725 kg de meglumina, 1,788 kg de hidróxido de sodio, 6,000 kg de cloruro de sodio, 0,256 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,300 kg de cloruro de potasio, 0,281 kg de ácido etilenodiaminotetraacético y 0,144 kg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,280 mg de ácido succínico (0,5280 % en peso), 8,725 mg de meglumina (0,8725 % en peso), 1,788 mg de hidróxido de sodio (0,1788 % en peso), 6,000 mg de cloruro de sodio (0,600 % en peso), 256 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0256 % en peso), 300 mg de cloruro de potasio (0,030 % en peso), una combinación de 281 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0281 % en peso) y 144 mg de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico (0,0144 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0425 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,10.

Example 90. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 5,808 kg de ácido succínico, 9,598 kg de meglumina, 1,967 kg de hidróxido

de sodio, 6,600 kg de cloruro de sodio, 0,282 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,330 kg de cloruro de potasio, 0,092 kg de ácido etilenodiaminotetraacético y 0,028 kg de ácido 2-hidroxiopropanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 5,808 mg de ácido succínico (0,5808 % en peso), 9,598 mg de meglumina (0,9598 % en peso), 1,967 mg de hidróxido de sodio (0,1967 % en peso), 6,600 mg de cloruro de sodio (0,660 % en peso), 282 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0282 % en peso), 330 mg de cloruro de potasio (0,033 % en peso), una combinación de 92 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (0,0092 % en peso) y 28 mg de ácido 2-hidroxiopropanoico (0,0028 % en peso) – agentes estabilizadores (0,012 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,69.

Example 91. Se llena un tanque mezclador de 1,000 litros con 900 litros de agua para inyección, 4,752 kg de ácido succínico, 7,853 kg de meglumina, 1,609 kg de hidróxido de sodio, 5,400 kg de cloruro de sodio, 0,230 kg de hexahidrato de cloruro de magnesio, 0,270 kg de cloruro de potasio, 0,041 kg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico y 0,024 kg de ácido 2-hidroxiopropanoico, que se mezclan hasta que los componentes se disuelven por completo y los niveles de pH se establecen en un valor fijo, y se llevan luego a un volumen de 1,000 litros con agua para inyección. La solución resultante se filtra a través de un filtro esterilizador de 0,22 μm , se embotella en viales de vidrio de 500 ml y se cierra herméticamente con tapones. Luego se somete a esterilización con calor húmedo bajo presión a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos. Un litro de la solución resultante contiene 4,752 mg de ácido succínico (0,4752 % en peso), 7,853 mg de meglumina (0,7853 % en peso), 1,609 mg de hidróxido de sodio (0,1609 % en peso), 5,400 mg de cloruro de sodio (0,540 % en peso), 230 mg de hexahidrato de cloruro de magnesio (0,0230 % en peso), 270 mg de cloruro de potasio (0,027 % en peso), una combinación de 41 mg de ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico (0,0041 % en peso) y 24 mg de ácido 2-hidroxiopropanoico (0,0024 % en peso) – agentes estabilizadores (0,0065 % en peso, en total), 15,000 mg de succinato sódico de meglumina (1,500 % en peso) y agua para inyección hasta 100,0 % en peso. El pH actual de la solución después de la esterilización es de 6,79.

Cada vial con la solución reivindicada obtenida, en su Ejemplo respectivo, se sometió a esterilización térmica en un régimen farmacopeico estándar a una temperatura de 121 ± 1 °C durante 20 minutos.

Para evaluar la estabilidad de las muestras obtenidas del producto, se mantuvieron en equipos de control climático a una temperatura de 25 ± 2 °C durante 5 años. Las soluciones se evaluaron inmediatamente después de ser preparadas y esterilizadas, y también a intervalos de 1 año durante sus 5 años de almacenamiento. (Tabla 5).

Tabla 5

Evaluación de la estabilidad de las muestras del producto obtenidas en los Ejemplos 16–91 en almacenamiento a una temperatura de 25 ± 2 °C durante 5 años

Ejemplo, No.	1 ^{re} ácido	2 ^{do} ácido	pH	Vida útil Estabilidad				
				1	2	3	4	5
Ejemplo 16.	acético	-	7,0	+	+	+	+	-
Ejemplo 17.	acético	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 18.	acético	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 19.	acético	-	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 20.	málico	-	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 21.	málico	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 22.	málico	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 23.	málico	-	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 24.	cítrico	-	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 25.	cítrico	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 26.	cítrico	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 27.	cítrico	-	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 28.	succínico	-	7,0	+	+	+	+	-
Ejemplo 29.	succínico	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 30.	succínico	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 31.	succínico	-	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 32.	fumárico	-	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 33.	fumárico	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 34.	fumárico	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 35.	fumárico	-	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 36.	EDTA	-	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 37.	EDTA	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 38.	EDTA	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 39.	EDTA	-	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 40.	tartático	-	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 41.	tartático	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 42.	tartático	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 43.	tartático	-	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 44.	láctico	-	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 45.	láctico	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 46.	láctico	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 47.	láctico	-	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 48.	carbónico	-	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 49.	carbónico	-	6,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 50.	carbónico	-	6,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 51.	carbónico	-	5,7	+	+	+	+	+
Ejemplo 52.	clorhídrico	-	7,0	+	+	-	-	-
Ejemplo 53.	clorhídrico	-	6,5	+	+	-	-	-

Ejemplo 54.	clorhídrico	-	6,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 55.	clorhídrico		5,5	+	+	+	+	-
Ejemplo 56.	fosfórico	-	7,0	+	+	-	-	-
Ejemplo 57.	fosfórico	-	6,5	+	+	-	-	-
Ejemplo 58.	fosfórico	-	6,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 59.	fosfórico		5,5	+	+	+	-	-
Ejemplo 60.	sulfúrico	-	7,0	+	+	-	-	-
Ejemplo 61.	sulfúrico	-	6,5	+	+	-	-	-
Ejemplo 62.	sulfúrico	-	6,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 63.	sulfúrico		5,5	+	+	+	-	-
Ejemplo 64.	acético	málico	5,9	+	+	+	+	+
Ejemplo 65.	acético	cítrico	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 66.	acético	succínico	6,1	+	+	+	+	+
Ejemplo 67.	acético	fumárico	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 68.	acético	EDTA	6,1	+	+	+	+	+
Ejemplo 69.	acético	tartático	6,9	+	+	+	+	-
Ejemplo 70.	acético	láctico	6,7	+	+	+	+	-
Ejemplo 71.	málico	cítrico	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 72.	málico	succínico	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 73.	málico	fumárico	6,8	+	+	+	+	+
Ejemplo 74.	málico	EDTA	6,9	+	+	+	+	-
Ejemplo 75.	málico	tartático	6,6	+	+	+	+	+
Ejemplo 76.	málico	láctico	7,0	+	+	+	+	-
Ejemplo 77.	cítrico	succínico	6,7	+	+	+	+	+
Ejemplo 78.	cítrico	fumárico	6,1	+	+	+	+	+
Ejemplo 79.	cítrico	EDTA	6,4	+	+	+	+	+
Ejemplo 80.	cítrico	tartático	7,0	+	+	+	-	-
Ejemplo 81.	cítrico	láctico	5,5	+	+	+	+	-
Ejemplo 82.	succínico	fumárico	6,2	+	+	+	+	+
Ejemplo 83.	succínico	EDTA	6,9	+	+	+	-	-
Ejemplo 84.	succínico	tartático	5,6	+	+	+	+	+
Ejemplo 85.	succínico	láctico	7,0	+	+	+	+	+
Ejemplo 86.	fumárico	EDTA	6,8	+	+	+	+	-
Ejemplo 87.	fumárico	tartático	5,5	+	+	+	+	+
Ejemplo 88.	fumárico	láctico	6,8	+	+	+	-	-
Ejemplo 89.	EDTA	tartático	6,1	+	+	+	+	-
Ejemplo 90.	EDTA	láctico	6,7	+	+	+	-	-
Ejemplo 91.	tartático	láctico	6,8	+	+	+	+	-

+ la absorbancia de las soluciones no fue mayor a 0,25, el color no cambió

- la absorbancia de las soluciones fue superior a 0,25, el color cambió

Durante el almacenamiento a largo plazo, los ácidos analizados mostraron un efecto significativo sobre la estabilidad de la solución reivindicada que contiene succinato sódico de meglumina. Se estableció que en el rango de pH de 6,5 a 7,0, los ácidos carboxílicos aseguraron la estabilidad de la solución por no menos de 3 años, mientras que los ácidos inorgánicos, por no menos de 2 años. Mientras tanto, la cantidad de ácidos que aseguran el rango de pH de 5,5 a 6,5 permite lograr la estabilidad de no menos de 3 años cuando se usan ácidos inorgánicos y no menos de 5 años cuando se usan ácidos carboxílicos (Tabla 5). Además, no hubo cambio de color de incoloro a amarillo claro, y la absorbancia en el rango espectral ultravioleta no excedió el valor aceptable de 0,25 (USP Monographs: Dextrose Injection) Murty B.S., Kapoor J.N., Smith F.X., Levels of 5-

hydroxymethylfurfural in dextrose injection. American journal of hospital pharmacy 34:2 1977 Feb. P. 205–6), lo que confirma una disminución significativa en la concentración de impurezas tóxicas en la solución reivindicada en comparación con el prototipo.

Por lo tanto, la composición reivindicada de la solución de infusión poliiónica que contiene succinato sódico de meglumina ha mejorado la seguridad y la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo.

DRS\DRS\ID-870040\WPC25786