

国家食品药品监督管理局
国家药品标准修订件

批件号: XGB2011-164

药品名称	药品通用名称: 肝素钙 汉语拼音名: Gansugai 英文名: Heparin Calcium
实施规定	为保证临床应用安全有效、质量可控, 现对肝素钙的质量标准进行修订。修订标准自实施之日起执行, 同品种原标准同时停止使用。实施日期前生产的药品可按原标准检验, 其他有关事宜参照国家食品药品监督管理局“关于实施《中国药典》2010年版有关事宜的公告(2010年第43号)”执行。
标准编号	WS ₁ -XG-053-2011
实施日期	2012年2月29日
附件	肝素钙药品标准
主送单位	各省、自治区、直辖市药监局及药检所
抄送单位	国家药典委员会, 中国食品药品检定研究院, 国家食品药品监督管理局药品审评中心。
备注	



国家食品药品监督管理局

国家药品标准

WS₁-XG-053-2011

肝素钙

Gansugai

Heparin Calcium

本品系自猪或牛的肠黏膜中提取的硫酸氨基葡聚糖的钙盐,属黏多糖类物质,具有延长血凝时间的作用。按干燥品计算,每1mg的效价不得少于170单位。

【制法要求】 本品应从检疫合格的猪或牛肠黏膜中提取,生产过程应符合现行版《药品生产质量管理规范》要求。生产工艺要经病毒灭活验证,并能去除有害的污染物,生产过程中应确保不被外来污染物质污染。

【性状】 本品为白色至类白色的粉末;极具引湿性。

本品在水中易溶。

比旋度 取本品,精密称定,加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含40mg的溶液,依法测定(附录VI E),比旋度应不小于+50°。

【鉴别】 (1)在有关物质项下记录的色谱图中,供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致,保留时间相对偏差不得过5.0%。

(2)本品的水溶液显钙盐的鉴别反应(中国药典2010年版二部附录III)。

【检查】 总氮量 取本品,照氮测定法(中国药典2010年版二部附录VII D 第二法)测定,按干燥品计算,含总氮量应为1.3%~2.5%。

酸碱度 取本品0.10g,加水10ml溶解后,依法测定(中国药典2010年版二部附录VI H),pH值应为6.0~8.0。

溶液的澄清度与颜色 取本品0.50g,加水10ml溶解后,溶液应澄清无色;如显浑浊,照紫外-可见分光光度法(中国药典2010年版二部附录IV A),在640nm的波长处测定,吸光度不得大于0.018;如显色,与黄色1号标准比色液(中国药典2010年版二部附录IX A 第一法)比较,不得更深。

吸光度 取本品,加水制成每1ml中含4mg的溶液,照紫外-可见分光光度法(中国药典2010年版二部附录IV A)测定,在260nm的波长处,吸光度不得大于0.10;在280nm的波长处,吸光度不得大于0.10。

有关物质 取本品适量,精密称定,用水溶解并定量稀释制成每1ml中约含20mg的供试品溶液;取肝素对照品与硫酸皮肤素对照品适量,精密称定,用水溶解并定量稀释制成每1ml中各约含肝素20mg和硫酸皮肤素1mg的混合溶液,作为对照品溶液。照高效液相色谱法(中国药典2010年版二部附录VD)测定,以烷醇季铵为功能基的乙基乙烯基苯一二乙烯基苯聚合物树脂

为填充剂(如 AS11 阴离子交换柱, 2mm×250mm, 与 AG11 保护柱, 2mm×50mm); 以 0.04% 磷酸二氢钠溶液(用磷酸调节 pH 值至 3.0)为流动相 A; 以高氯酸钠-磷酸盐溶液(取高氯酸钠 140g, 用 0.04% 磷酸二氢钠溶液溶解并稀释至 1000ml, 用磷酸调节 pH 值至 3.0)为流动相 B; 流速为每分钟 0.22ml; 检测波长为 202nm。按下表进行线性梯度洗脱。取系统适用性试验溶液(取硫酸皮肤素对照品、多硫酸软骨素对照品与肝素对照品适量, 加水溶解并制成每 1ml 中各含硫酸皮肤素 0.2mg、多硫酸软骨素 0.2mg 和肝素 20mg 的混合溶液) 10 μ l, 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 硫酸皮肤素、肝素与多硫酸软骨素的保留时间分别约为 20 分钟、30 分钟和 50 分钟。肝素峰与多硫酸软骨素峰的分度度应不小于 1.5。精密量取供试品溶液和对照品溶液各 10 μ l, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。供试品溶液色谱图中如有杂质峰, 硫酸皮肤素的峰面积不得大于对照品溶液中的硫酸皮肤素的峰面积 (5.0%); 肝素主峰后其它杂质峰按面积归一化法计算, 不应大于 3.0%。

时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	80	20
60	10	90
61	80	20
75	80	20

残留溶剂 甲醇、乙醇与丙酮 精密称取本品约 2.0g, 置 10ml 量瓶中, 加内标溶液(称取正丙醇适量, 用水制成每 1ml 中约含 80 μ g 的溶液)溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密量取 3ml, 置预先加入有氯化钠 500mg 的顶空瓶中, 密封, 作为供试品溶液。精密称取甲醇、乙醇、丙酮适量, 用内标溶液定量稀释制成每 1ml 中分别含甲醇 400 μ g、乙醇 400 μ g 与丙酮 80 μ g 的混合溶液, 精密量取 3ml 置预先加入有氯化钠 500mg 的顶空瓶中, 密封, 作为对照品溶液。照残留溶剂测定法(中国药典 2010 年版二部附录 VIII P 第二法)试验。以 (6%) 氰丙基苯基-(94%) 二甲基聚硅氧烷(或极性相似)为固定液的毛细管柱为色谱柱, 起始温度为 40 $^{\circ}$ C, 维持 4 分钟, 以每分钟 3 $^{\circ}$ C 的速率升至 58 $^{\circ}$ C, 再以每分钟 20 $^{\circ}$ C 的速率升至 160 $^{\circ}$ C; 进样口温度为 160 $^{\circ}$ C, 检测器温度为 250 $^{\circ}$ C, 顶空瓶平衡温度为 90 $^{\circ}$ C, 平衡时间为 20 分钟。取对照品溶液顶空进样, 记录色谱图, 出峰顺序依次为甲醇、乙醇、丙酮、正丙醇, 相邻各色谱峰间分离度均应符合规定。再取供试品溶液与对照品溶液顶空进样, 记录色谱图。按内标法以峰面积计算, 均应符合规定。

干燥失重 取本品, 置五氧化二磷干燥器内, 在 60 $^{\circ}$ C 减压干燥至恒重, 减失重量不得过 5.0% (中国药典 2010 年版二部附录 VIII L)。

炽灼残渣 取本品 0.50g, 依法检查(中国药典 2010 年版二部附录 VIII N), 遗留残渣应为 28.0%~41.0%。

钙 取本品 0.2g, 精密称定, 置 500ml 锥形瓶内, 加水 300ml 溶解, 加 10mol/L 氢氧化钠溶液 6.3 ml 与钙紫红素指示剂 15mg, 用乙二胺四醋酸二钠滴定液 (0.05 mol/L) 滴定至溶液自紫色转变为纯蓝色。每 1ml 乙二胺四醋酸二钠滴定液 (0.05mol/L) 相当于 2.004mg 的 Ca。按干燥品计算, 含钙应为 9.5%~11.5%。

钠 取本品 1.0g, 加水 100ml 溶解后, 照原子吸收分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IV D), 在 589.0nm 的波长处测定, 按干燥品计算, 不得大于 0.15%。

重金属 取炽灼残渣项下遗留的残渣, 照中国药典 2010 年版二部附录 VIII H 第二法测定, 自“滴加氨试液至对酚酞指示液显微粉红色”后, 加入冰醋酸调至无色, 再加入 0.5ml 冰醋酸。过滤, 收集滤液至纳氏比色管中, 加醋酸盐缓冲液 (pH 3.5) 2ml, 加水稀释成 25ml, 作为乙管, 自“另取配制供试品溶液的试剂, 置瓷皿中蒸干……”起, 依法检查, 含重金属不得过百万分之三十。

细菌内毒素 取本品，用 0.125EU 或更高灵敏度的鲎试剂，依法检查（中国药典 2010 年版二部附录 XI E），每 1 单位肝素中含内毒素的量应小于 0.010EU。

【效价测定】 照肝素生物检定法（中国药典 2010 年版二部附录 XII D）测定，应符合规定；测得的结果应为标示量的 91%~110%。

【类别】 抗凝血药。

【贮藏】 密封，在干燥处保存。

【制剂】 肝素钙注射液