标准修订说明

我国在1999年批准低分子量肝素及注射液上市。截至2012年，审评时未按低分子量肝素工艺进行分类，仅依据欧洲药典 Low molecular weight heparins的通则，将它们简单归于“低分子量肝素”，分为低分子量肝素钠或低分子量肝素钙。本品系达肝素的钠盐，达肝素是以猪小肠黏膜来源的肝素为原料，采用亚硝酸解聚的方法制得。国内目前有3个企业持有达肝素钠原料药的生产文号，执行标准为各企业的注册标准。本次拟定的达肝素钠国家标准草案由中检院起草，广东所和浙江院复核。与低分子量肝素钠的国家标准WS1-(X-149)-2005Z相比，有较多的增订或修订项。与2017年公示稿相比，主要修改内容如下：

一. 化学结构式：达肝素钠结构式中的R，修改为R1，与那屈肝素钙一致。

二. 生产要求：2017年公示稿中的【制法要求】修订为【生产要求】本品在生产过程中应使用经过验证的生产和纯化工艺，以降低*N*-亚硝基化合物在成品中的水平。必要时应采用适宜的经过验证的分析方法，对成品中*N*-亚硝基化合物的含量进行测定，以确认符合我国药品监管部门相关指导原则或ICH M7指导原则的限度要求。

三. 鉴别：增加了核磁共振氢谱法。中检院提交的达肝素钠增加核磁共振氢谱法鉴别的标准草案经中国医科院药物所、武汉工程大学、北京所和江苏院复核，认为该检测方法适用性和判断标准均可行，可用于达肝素钠的鉴别。

四. 检查：

1. 硫酸根与羧酸根摩尔比：根据企业反馈意见，修改为“洗脱完毕后用电导率仪立即进行电导滴定，以铂黑电极或其它能满足测定需求的电极为测定电极”。

2. 氮：根据企业反馈意见，修改为“取本品，照氮测定法（中国药典2020年版四部通则0704第二法或第三法）测定”。

3. 钠：对文字内容进行了整理。

4. 分子量与分子量分布：对文字内容进行了整理。

5. 游离硫酸盐：根据企业反馈意见，将对照品溶液的线性浓度由1μg/mL降低至0.1μg/mL。并对文字内容进行了整理。

6. 亚硝酸盐：系统适用性要求中增加了“亚硝酸根峰的拖尾因子应在0.8～1.2之间”。并对文字内容进行了整理。

7. 残留溶剂：根据ICH Q3C 残留溶剂指导原则在中国药典2025年版的实施策略，生产过程中引入或产品中残留的有机溶剂，一般应按通则“0861 残留溶剂”的相关要求检查并应符合相应溶剂的限度规定，即：照残留溶剂测定法（中国药典 2020 年版四部通则 0861）测定，应符合规定。不再对测定方法作详细描述。

五．效价测定：对文字内容进行了整理。

六．制剂删除了注射用达肝素钠。

七．删除了曾用名“低分子量肝素钠、低分子肝素钠”。