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。本品系依诺肝素的钠盐，依诺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8个企业持有依诺肝素钠原料药的生产文号，执行标准为各企业的注册标准。本次拟定的依诺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2017年公示稿相比，主要修改内容如下：

一. 化学结构式：订正了R3基团结构式。

二. 鉴别：增加了核磁共振氢谱法。中检院标准化所提交的标准草案经中国医科院药物所药物及代谢产物分析研究中心和武汉工程大学复核，认为该检测方法适用性和判断标准均可行，可用于依诺肝素钠的鉴别。该标准草案已经专家委员会讨论通过。

三. 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，在磁力搅拌条件下，每次加氢氧化钠滴定液（0.05mol/L）约50μl，直至终点。”

2. 1,6-脱水衍生物：参照EP11.0修改系统适用性要求为“对照品中1,6-脱水衍生物的测定值应在标示值±1.5%的范围内”；增加注明了保护柱规格“Spherisorb SAX，4.6mm×10mm，5μm或效能相当的保护柱”。

3. 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，按干燥品计算，本品中总氮（N）含量应为1.5％～2.5％。”

4. 钠：对文字内容进行了整理。

5. 分子量与分子量分布：对文字内容进行了整理。

6. 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。中检院在标准起草过程中已验证标准曲线在0.01µg/ml-20µg/ml的范围内均线性良好。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。

六．效价测定：对文字内容进行了整理。