



# 低分子肝素质控现状及展望

范慧红

中国食品药品检定研究院生化药品室

2012.6.28



质控现状



国产样品质量分析



标准提高

# 定义

- LMWH以未分级肝素（UFH）为原料，用物理、化学或生物的方法将其分级或降解，得到的具有较低分子量的组分或片段。

低分子肝素（LMWH）	肝素（UFH）
Mw: 8000以下	3000 ~ 30000
相同母体结构，高度硫酸化的糖胺聚糖	
抗栓作用强、生物利用度高、体内半衰期长、出血倾向小等优点	
七十年代末进入临床，目前广泛应用于临床	



# 研制背景

1976年，在肝素研究历史上取得了两大突破性进展：

- 1、肝素分子中只有30% ~ 50%的组分能与抗凝血酶III结合而显示抗凝活性，从而改变了过去认为肝素的每一个分子都有抗凝活性的观点；
- 2、以往认为无活性的低分子组分对Xa因子有强大的抑制作用，而对凝血酶的抑制作用不大。

这些研究成果是开发LMWH的理论依据。LMWH的作用机制及临床疗效均较肝素有了进一步提高。

# 结构

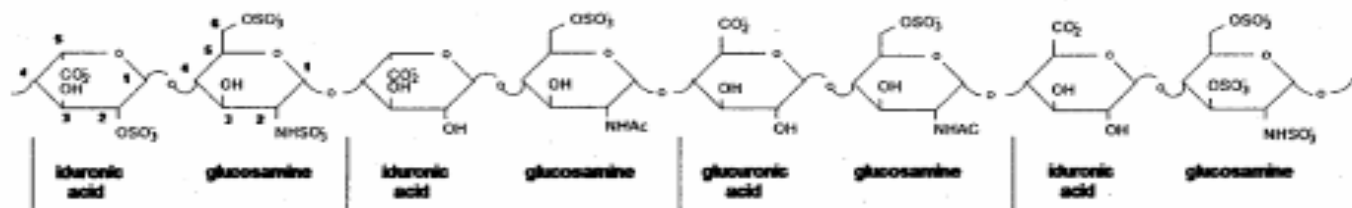
## 低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)

优点：抗FXa活性较肝素强，抗FIIa活性较弱，皮下注射吸收良好、生物利用度高、体内半衰期长、出血倾向小，临床常用抗凝剂。

- 结构复杂性:

- 1、高度硫酸化的糖胺聚糖，多糖链混合物，平均分子量3000~8000。
- 2、双糖单位，艾杜糖醛酸、葡萄糖醛酸、氨基葡萄糖、硫酸化、乙酰化。
- 3、不同生产工艺产品还原端及非还原端结构不同。

- 系列产品：工艺不同，结构不同，分子量范围不同，活性不同。



# 生产工艺

以UFH为原料，用物理、化学或生物的方法将其分级或降解，得到的具有较低分子量的组分或片段。

物理方法是把UFH采用一定的物理或物理化学手段进行分级，如有机溶剂分级沉淀、凝胶层析、亲和层析和超滤等，但这种方法收率很低。

生产中更多采用的是化学或生物降解方法。主要有以下几种：亚硝酸降解，肝素酯的 $\beta$ -消除降解，过氧化物降解（自由基催化降解法），肝素酶降解，其他还有利用高碘酸氧化降解法以及肝素的季铵盐在非水溶剂中用季铵碱降解等方法。

# 分类

根据LMWH的来源、生产工艺、末端结构的不同，LMWH有许多不同的种类，它们的分子量及分子量分布、硫酸化程度、抗凝活性均不相同。

英文名	中文名	上市	分子量
Parnaparin Sodium	帕肝素钠	1990	4000~6000
Reviparin Sodium	瑞肝素钠	1990	3500~4500
Tinzaparin Sodium	亭扎肝素钠	1991	3000~6000
Ardeparin Sodium	阿地肝素钠	1992	5500~6500
Certoparin Sodium	舍托肝素钠	1993	5000~7000
Bemiparin Sodium	贝米肝素钠	1996	3000~4200
Dalteparin Sodium	达肝素钠	1997	2000~9000
Enoxaparin Sodium	依诺肝素钠	1997	3500~5500
Nadroparin Calcium	纳曲肝素钙	1997	3600~5000
Livaraparin Calcium	利伐肝素钙	2002	3000~5000
Deligoparin Sodium	地戈肝素钠	2003	2250~3850
Semuloparin Sodium	塞莫肝素钠	2008	2000~3000
Tafoxiparin Sodium	他福肝素钠	2009	2000~10000

# 各国LMWH主要质控项目

	国标WS <sub>1</sub> -(X-149)-2005Z	英国药典2012、欧洲药典7.0						美国药典(35版)	日本药典(15版)
名称	LMWH	LMWH	达肝素钠	依诺肝素	帕肝素钠	纳肝素钙	汀肝素钠	依诺肝素	帕肝素钠
性状	白色粉末	白色粉末	/	/	/	/	/	/	白色粉末
鉴别1	吡啶显色	NMR-C <sup>13</sup>	/	/	/	/	/	吸光度	甲苯胺兰显色
鉴别2	AFXa/AFIIa	AFXa/AFIIa	/	/	/	/	/	NMR-C <sup>13</sup>	钠盐
鉴别3	钠盐/钙盐	分子量	分子量	分子量	分子量	分子量	分子量	AFXa/AFIIa	/
鉴别4	/	钠盐/钙盐	/	/	/	/	/	分子量	/
鉴别5	/	/	/	/	/	/	/	钠盐	/
酸碱度	5.0~8.0	5.5~8.0	/	6.2~7.7	/	/	/	6.2~7.7	6.0~8.0
颜色	Y2	/	Y5	Y6	Y5	Y5	Y5	/	淡黄色
澄清度	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	/	澄清
吸光度	260nm, <0.20,280nm, <0.15	260nm, <0.20,280nm, <0.15	/	231nm, 14.0~20.0	/	/	231nm, 8.0~12.5	231nm, 14.0~20.0	/
亚硝酸盐	比色	/	IC, 5ppm	/	/	/	/	/	/
苯甲醇	/	/	/	LC0.1%	/	/	/	LC0.1%	/
乙醇	/	/	/	/	/	GC1.0%	/	/	/
N-NO	/	/	/	/	/	25ppm	/	/	/

# 各国LMWH主要质控项目

	国标WS <sub>1</sub> -(X-149)-2005Z	英国药典2012、欧洲药典7.0						美国药典(35版)	日本药典(15版)
名称	LMWH	LMWH	达肝素钠	依诺肝素	帕肝素钠	纳肝素钙	汀肝素钠	依诺肝素	帕肝素钠
Free-SO <sub>4</sub>	/	/	/	/	/	IC0.5%	/	/	/
总氮	1.5~2.5%	1.5~2.5%	/	/	/	/	/	1.8%~2.5%	1.9%~2.3%
钠	AAS 9.5%-12.5%	AAS 9.5%-12.5%	/	AAS11.3%-11.5%	/	/	/	AAS11.3%-11.5%	/
SO <sub>4</sub> /C OOH	≥1.8	≥1.8	/	/	/	/	/	≥1.8	2.0-2.4
分子量	8000,60%	8000,60%	更严	更严	更严	更严	更严	更严	更严
干燥失重	10.0%	10.0%	5.0%	/	/	/	/	10.0%	8.0%
重金属	30ppm	30ppm	/	/	/	/	/	30ppm	20ppm
硼	/	/	ICP1ppm	/	/	/	/	/	/
钙	9.5%-11.5%	9.5-11.5%	/	/	/	/	/	/	/
铜	/	/	/	/	10ppm	/	/	/	/
内毒素	0.01EU	0.01EU	/	/	/	/	/	0.01EU	/
含测	底物法, AFXa	底物法, AFXa	/	/	/	/	/	底物法, AFXa,AFlIa	/

# 分子量测定用对照品

分子量及分子量分布是每一种LMWH产品的定义性特征。测定分子量及分子量分布的方法有很多种，但目前药品质量控制中可操作性强的方法还是高效分子排阻色谱法（HPSEC）。HPSEC色谱系统需用分子量对照品校正，建立保留时间与分子量之间的对应关系后才能用于未知样品的分子量测定。目前有以下三类对照品。



# 分子量测定用对照品

- 1 EP对照品:** 欧洲药典对照品 (EPCRS) 是一种酶解后得到的LMWH样品, 数均分子量 ( $M_{na}$ ) 为3700, 在234nm波长处有紫外吸收的LMWH。由于使用的是单一对照品, 在测定时需要紫外及示差双检测器联用, 经计算得到校正曲线, 再由GPC软件计算得到样品的分子量和分子量分布。由于目前还没用专用计算软件, 这种方法的计算较为繁琐。
- 2 WHO对照品:** WHO对照品是一个宽分布的LMWH, 附带一个宽分布标样表 (Broad Standard Table), 即分子量 ( $M$ ) 与累积面积百分比 (Cumulative area%) 的对应表, 这样仅使用示差折光检测器 (RI) 就可以进行实验。WHO首批对照品 (批号90/686) 1993年正式发放。
- 3 国家对照品:** 我国目前还没有用于LMWH分子量测定的国家对照品。我们的研制思路是用国际标准品标定一个类似WHO标准品的宽分布标样, 使用单一检测器完成实验。

# 分子量对照品国际协作标定

- 时间：2006年5月～6月，组织：NIBSC
- 目的：第二次WHO和EP换批标定
- 待标品：cIRR05/112，cCRS2，cCRS3
- 样品：A、B、C、D、E、F、G
- 要求：重均分子量、数均分子量、分子量分布
- 参加者：10个国家，12个实验室
- 结果：WHO对照品（90/686），候选品（05/112）。使用协作标定方案中的宽分布表进行计算，实验室之间重均分子量的标准偏差（CV）为3-11%，分子量小于8000的级分百分比的CV为1-3%。使用候选品（05/112）计算的重均分子量比使用现有对照品（90/686）略高。根据实验结果，NIBSC重新调整了宽分布表。对各实验室提供的原始数据按新的宽分布表重新计算，候选品（05/112）与对照品（90/686）的计算结果的一致性有所提高。
- EP对照品CRS1（ $M_{na} = 3700$ ），候选品cCRS2和cCRS3。协作标定方案中候选品cCRS2和cCRS3的数均分子量 $M_{na}$ 赋值均为3700。各实验室实验结果表明，使用候选品cCRS2和cCRS3计算的重均分子量与现有标准品CRS1相比，明显不同。因而NIBSC调整了候选品cCRS2和cCRS3数均分子量的赋值， $M_{na} = 3800$ ，重新计算的结果与现有标准品CRS1的计算结果接近。



# 活性测定用标准品

1 **WHO标准品**: WHO于1987年制备并发行了LMWH第一次国际标准品, 批号85/600, 抗Xa因子效价1680IU/支, 抗IIa因子效价665IU/支。于2003年制备并发行了第二次国际标准品, 批号01/608, 抗Xa因子效价1097IU/支, 抗IIa因子效价326IU/支。于2012年制备并标定了第三次国际标准品, 批号11/176, 抗Xa因子效价1068IU/支, 抗IIa因子效价342IU/支。标准品为冻干品。

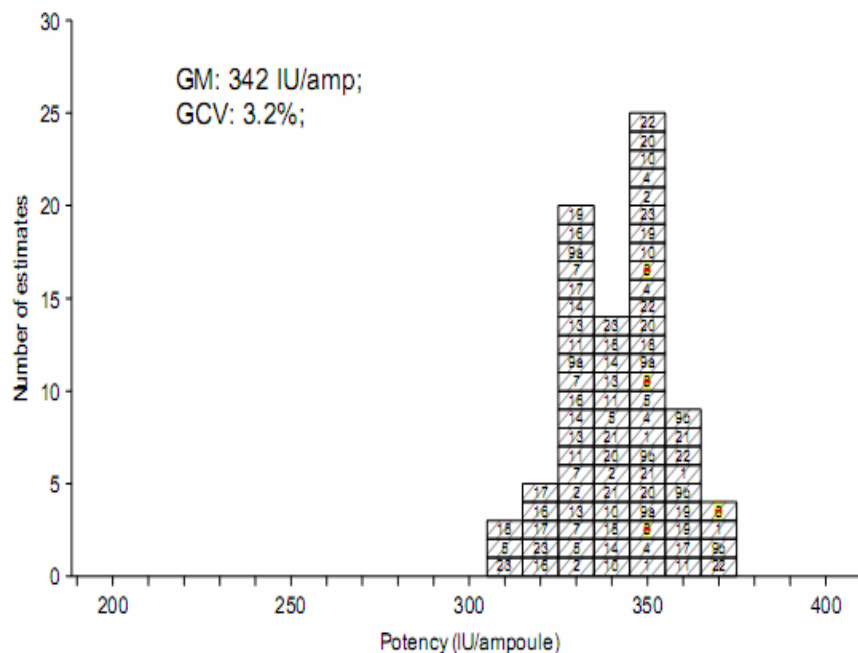
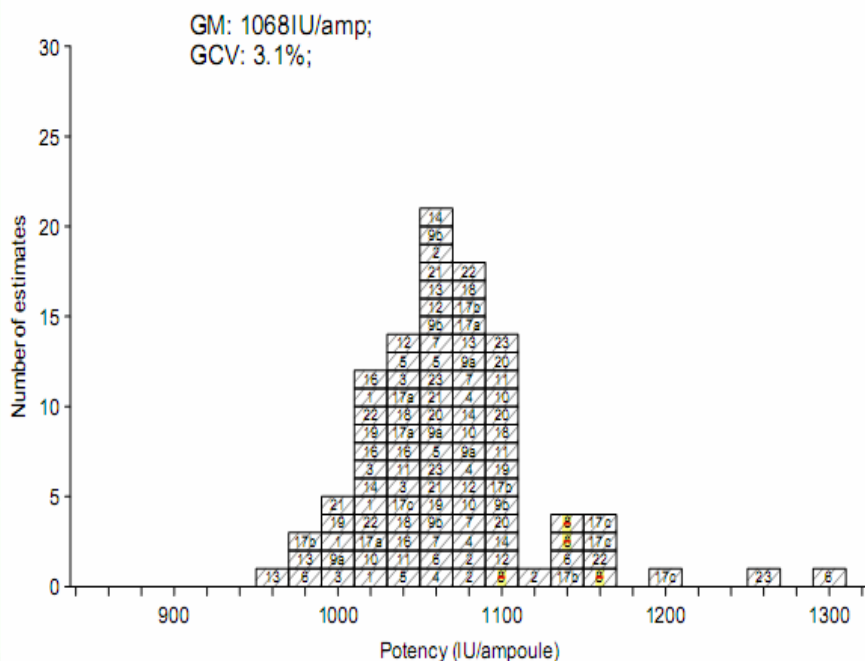
2 **EP标准品**: 英国国家生物制品检定所 (NIBSC) 于1995年组织了一次协作标定[10], 用第一次国际标准品标定了EP的工作参考品, 共有16个实验室参加。协作标定共标定了六个候选品, 其中四个做了工作参考品。四个工作参考品的抗Xa因子效价约100IU/ml, 抗IIa因子效价约50IU/ml, 参考品为液体。

3 **国家标准品**: 我所于2000年用第一次国际标准品标定并发行了暂行国家标准品, 批号647-200001。于2008年用第二次国际标准品标定并建立了第一次国家标准品, 编号140647-200801, 抗FXa效价:1151 IU/安瓿, 抗FIIa效价:424 IU/安瓿



# 第三次国际标准品协作标定

- 时间：2011年12月，组织：NIBSC
- 待标品：A、B
- 参加者：13个国家，22个实验室



# 提 纲



质控现状



国产样品质量分析

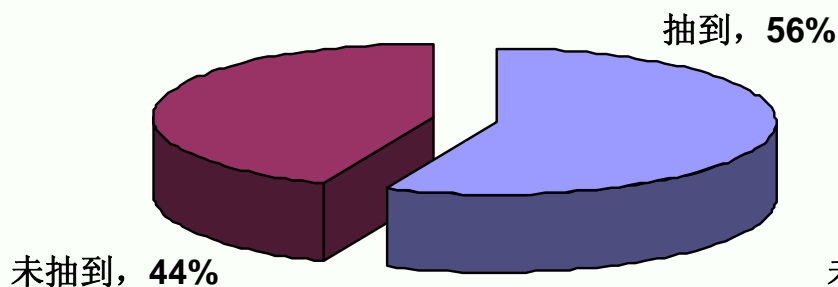


标准提高

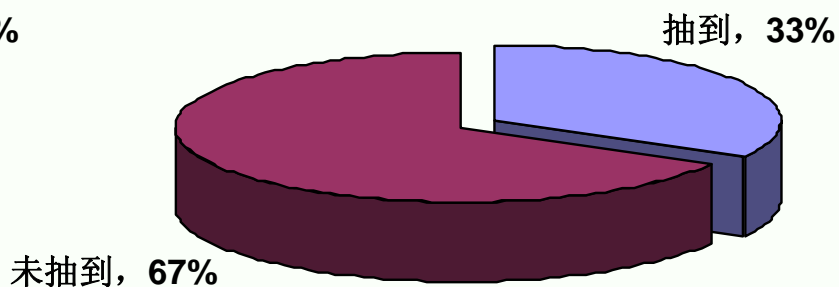
# 生产及抽样基本信息

- 国外情况：70年代末进入临床，多种LMWH，进口中国5种。
- 国内情况：1998年起批准多个仿制药，目前原料厂家11个，文号12个，制剂厂家16个，文号46个。
- **2011抽验**：9个厂家的106批次样品，包涵了15个批准文号。生产企业覆盖率56%，批准文号覆盖率33%。
- **抽到品种**：低分子肝素钠（钙）注射液，注射用低分子肝素钠（钙）  
**未抽到品种**：低分子肝素钠（4000-6000）注射液、依诺肝素注射液

生产企业覆盖率

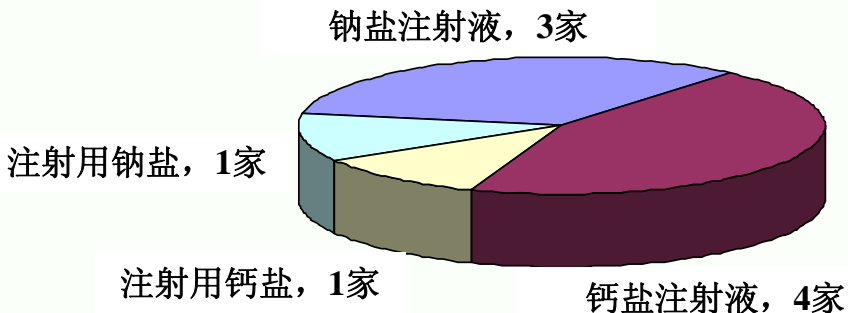


批准文号覆盖率

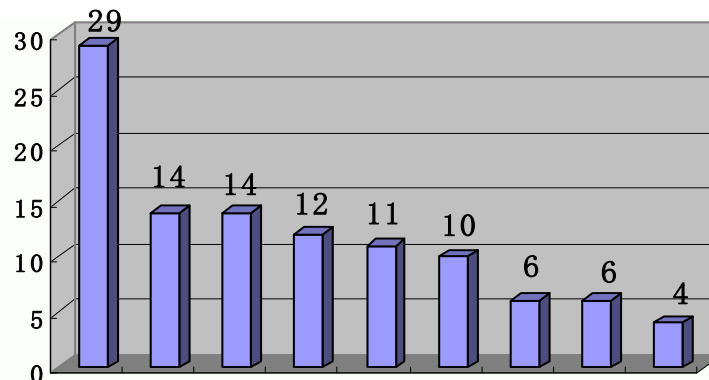


# 生产及抽样基本信息

### 抽验品种与生产企业数



### 各企业抽到批次数

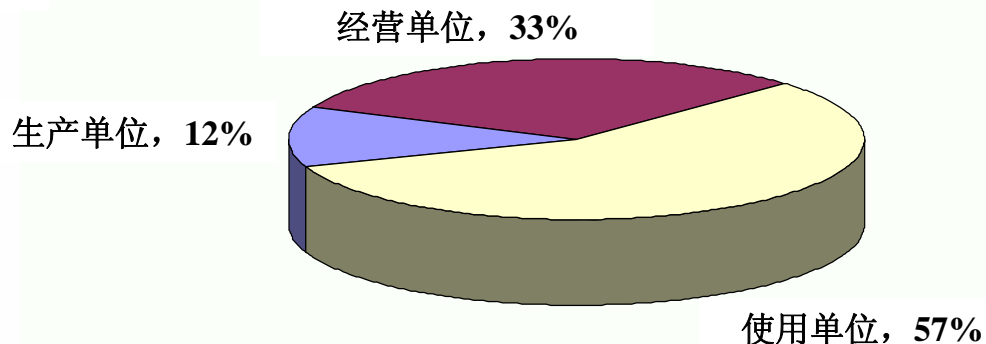


### 低分子肝素注射剂抽样全国分布图



抽样来自**24**个省、有**7**个省没有抽样

### 抽验样品的来源



**106**批次样品**100%**经企业确认



# 检验情况总体分析

## (一) 国内外标准情况

- BP从1993年版的1994年增补本中开始收载，收载总论、达肝素钠、依诺肝素钠、纳曲肝素钙、帕肝素钠、汀肝素钠。
- USP34收载了达肝素钠、依诺肝素钠
- JP15收载了帕肝素钠
- 中国药典未收载，抽验9个企业执行7个标准，5个执行国家局颁标准，4个执行企业注册标准。
- BP通则要求：重均分子量在8000以下，小于8000的级分不少于60%；抗Xa因子与抗IIa因子活性比不小于1.5。

# BP2011中收载的五种LMWH

中文通用名	达肝素钠	纳曲肝素钙	依诺肝素钠	帕肝素钠	汀肝素钠
生产工艺	亚硝酸降解	亚硝酸降解	卞酯裂解	过氧化物降解	肝素酶降解
还原端	6-O-硫酸-2,5-脱水-D-甘露醇	6-O-硫酸-2,5-脱水-D-甘露醇	15%~25%的组分含有1,6-脱水结构	2-N,6-O-二硫酸-D-氨基葡萄糖	2-N,6-O-二硫酸-D-氨基葡萄糖
非还原端	2-O-硫酸-a-L-艾杜糖醛酸	2-O-硫酸-a-L-艾杜糖醛酸	4-烯醇式吡喃糖醛酸	2-O-硫酸-a-L-艾杜糖醛酸	2-O-硫酸-4-烯醇吡喃糖醛酸
硫酸化程度	2.0~2.5/双糖	2/双糖	2/双糖	2.0~2.6/双糖	1.8~2.5/双糖
重均分子量	5600~6400	3600~5000	3800~5500	4000~6000	5500~7500
峰位分子量	6000	/	4500	5000	6500
分子量分布	<3000: 13.0% >8000: 15.0%~25.0%	<2000: ≤15% 2000-4000 35%-55% 2000-8000: 75%-95%	<2000: 12.0%-20.0% 2000-8000: 68.0%-82.0%	<3000: ≤30% 3000-8000: 50%-60%	<2000: ≤10% 2000-8000: 60%-72% >8000: 22.0%-36.0%
抗Xa活性	110~210IU/mg	95~130IU/mg	90~125IU/mg	75~110IU/mg	70~120IU/mg
抗Xa/抗IIa	1.9~3.2	2.5~4.0	3.3~5.3	1.5~3.0	1.5~2.5

# 抽验企业标准比较

名称	低分子量肝素钠注射液		低分子量肝素钙注射液			注射用钠	注射用钙
标准	WS1-(X-148) - 2005Z Q1、Q2	企标2005 Q5	WS1-(X-150) -2005Z Q3、Q4	企标2006 Q6	企标2006 Q7	WS1-(X-154) -2005Z Q8	WS1-(X-155)-2005Z-2007 Q9
重均分子量	<8000	3500-5500	<8000	3600-5000	无	<8000	3000-5000
分子量分布	<8000: ≥60%	<8000: ≥60%	<8000: ≥60%	<8000: ≥75%	无	<8000: ≥60%	<8000: ≥85%
抗Xa/抗IIa	≥1.5	≥1.5	≥1.5	2.5~4.0	≥1.5	≥1.5	3.0~4.5
性状	无色至淡黄色澄明液体	无色或淡棕黄色澄明液体	无色至淡黄色澄明液体	无色或几乎无色的澄明液体	无色或淡黄色澄明液体	白或类白色冻干块状物或粉末	白或类白色冻干块状物或粉末
鉴别(1)	应显橙黄色或橙红色	无	应显橙黄色或橙红色	无	无	应显橙黄色或橙红色	应显橙黄色或橙红色
钠/钙盐	应呈正反应	应呈正反应	应呈正反应	应呈正反应	应呈正反应	应呈正反应	应呈正反应
pH值	5.5~8.0	5.0~7.0	5.5~8.0	4.5~7.5	5.5~8.0	5.5~8.0	5.0~7.5
澄清度	应澄清	应澄清	应澄清	<1号浊液液	应澄清	应澄清	应澄清
颜色	<Y2	≤BY2,EP	<Y2	<Y1	<Y2	<Y2	<Y2

# 抽验企业标准比较

标准	WS1-(X-148) - 2005Z Q1、Q2	企标2005 Q5	WS1-(X-150) - 2005Z Q3、Q4	企标2006 Q6	企标2006 Q7	WS1-(X-154) 2005Z Q8	WS1-(X-155)-2005Z-2007 Q9
有关物质	无	无	无	≤2.0%	无	无	无
干燥失重	无	无	无	无	无	≤8.0%	≤8.0%
内毒素	<0.01EU/IU	无	<0.01EU/IU	<0.01EU/IU	无	<0.01EU/IU	<0.01EU/IU
热原	无	符合规定	无	无	符合规定	无	无
装量/装量差异	符合规定	10支平均装量: 0.40-0.46ml	符合规定	0.2ml: 0.2-0.24ml 0.4ml: 0.4-0.48ml	符合规定	符合规定	符合规定
可见异物	符合规定	无	符合规定	无	符合规定	符合规定	符合规定
不溶微粒	符合规定	无	符合规定	无	符合规定	符合规定	符合规定
无菌	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
异常毒性	无	符合规定	无	无	无	无	无
抗Xa效价	86%-116%	90.0%-110.0%	86%-116%	90.0%-110.0%	90.0%-115%	86%-116%	90%-110%

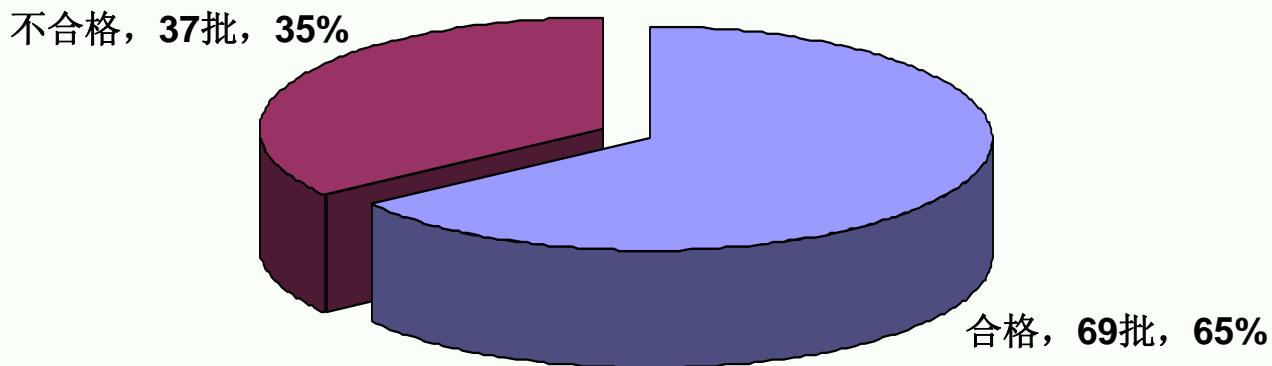
# 现行标准中存在的问题

序号	生产企业	执行标准	标准中存在的问题
1	Q1	WS1-(X-148) -2005Z	没有分类管理，分子量和活性限度较宽，只符合通则要求，标准中缺乏必要的杂质检查。
2	Q2	WS1-(X-148) -2005Z	
3	Q3	WS1-(X-150) -2005Z	
4	Q4	WS1-(X-150) -2005Z	
5	Q8	WS1-(X-154) -2005Z	
6	<b>Q6</b>	企标2006	没有可见异物、不溶性微粒检查项；pH值下限为4.5，较其他产品低；有关物质项下只有标准规定，没有操作方法。
7	Q7	企标2006	没有分子量、澄清度、颜色检查项，热原可改为内毒素测定。
8	Q5	企标2005	没有不溶性微粒、可见异物检查项，颜色检查使用EP色系，可以改为CHP色系，热原测定可以改为内毒素测定。
9	Q9	WS1-(X-155) - 2005Z-2007	分子量限度前言部分与分子量检查项下规定不一致；AXa/AIIa下限规定过高（比原研厂家高），产品达不到；有效期为3年，其他产品均为2年，此次抽验结果有多批产品效价达不到标准规定，应考虑缩短有效期。

# 法定检验结果

- 样品数: 106批
- 合格: 69批, 合格率: 65%
- 不合格: 37批, 不合格率: 35%
- 不合格项目: 分子量与分子量分布、抗FXa/抗FIIa、抗FXa效价、澄清度、干燥失重、可见异物, 共6个项目。

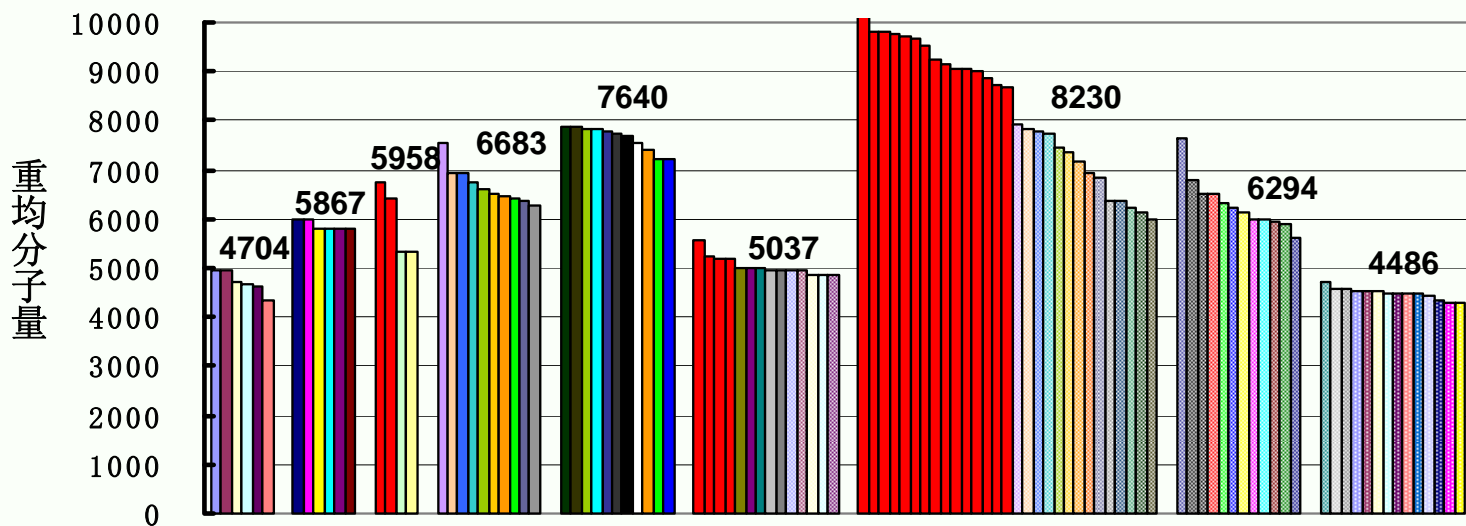
## 2011低分子肝素抽验合格率



# 重要项目分析-分子量

- 重要项目：与肝素区别，分子量不均一、多分散，统计学法表征。
- 测定方法：SEC，单宽分布标样，UV-RI，手工选点计算校正曲线。
- 标准规定：9个厂家中6个符合最低要求，3个规定了更严格的限度。
- 实验结果：9厂家106批中有3厂家21批样品不合格，不合格率20%。

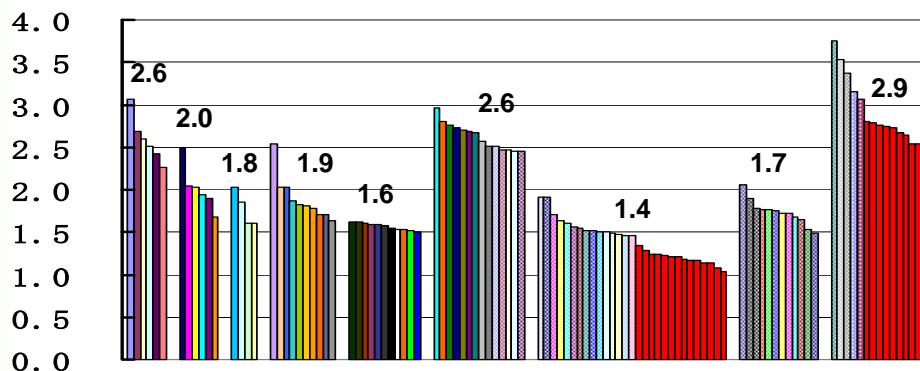
9个厂家重均分子量图



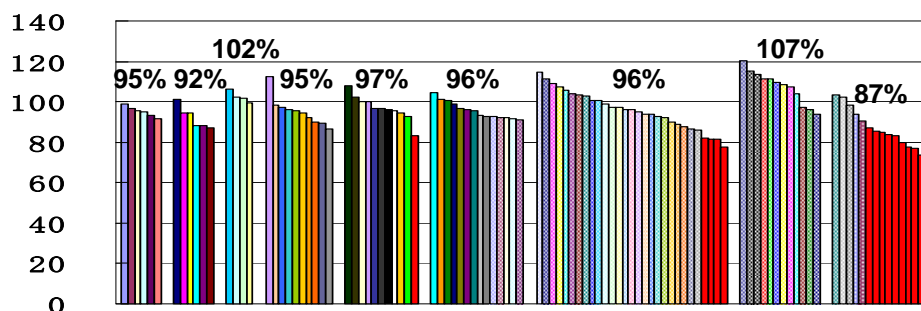
# 重要项目分析-AXa/AIIa

- **重要项目：**与肝素区别，与体内活性密切相关，AXa标示效价。
- **测定方法：**生色底物法，4×4量反应平行线法，微量酶反应。
- **标准规定：**9个厂家中5个符合最低要求，4个规定了更严格的限度。
- **实验结果：**9个厂家106批中3厂家25批样品不合格，不合格率24%。

9个厂家AXa/AIIa图



9个厂家AXa%图



# 其他项目分析

- 澄清度：2批不合格（>2号浊度液，应为澄清）。
- 干燥失重：1批不合格。
- 可见异物：4批样品不合格。
- 有关物质：1个标准中只规定了限度，没有具体实验方法。
- 分子量限度：标准中前言和分子量项目下的标准规定不一致。
- 可见异物、不溶性微粒：有些企业标准中没有规定。
- 颜色、pH值：企业间限度差异较大。
- 装量：对于小规格样品（0.2ml、0.3ml），用量筒测定装量困难，建议增加密度法。
- 包装：有3个厂家使用了预装注射器包装，注射器质量应引起注意，我们发现有的注射器针头已经弯曲。
- 说明书：某企业说明书中写明“分子量为3600-5000”，实际执行标准为重均分子量小于8000，两者不一致。

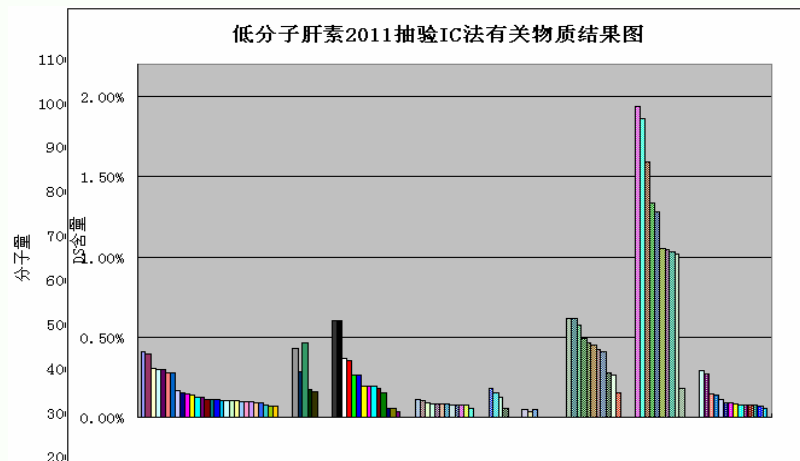
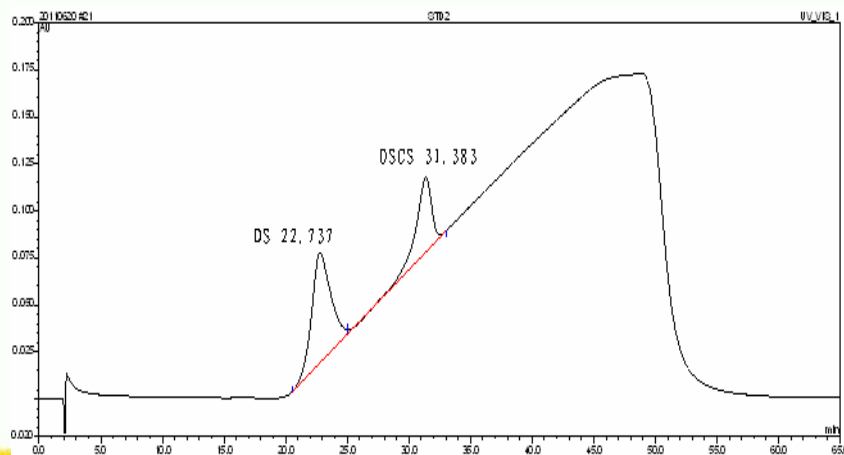
# 不合格原因分析

- (1) 分子量和活性方法掌握不好。分子量测定时不测定延迟时间，基线选择、积分、校正曲线选点不合理，不会使用GPC软件等；活性测定时，违反实验设计，标准品及供试品不同时实验。实验数据未通过统计学检验，仍当做有效数据。反应浓度不合理，实验误差大等。
- (2) 低限投料。原料价格上涨，低限投料导致效价不合格。
- (3) 出厂标准与货架期标准一致。生产企业不考虑实验误差及效期内产品的稳定性，没有制订比货架期标准更为严格的出厂标准，如出厂检验时检验结果就已经接近限度值，很难保证在市场抽检时产品是合格的。

# 探索性研究

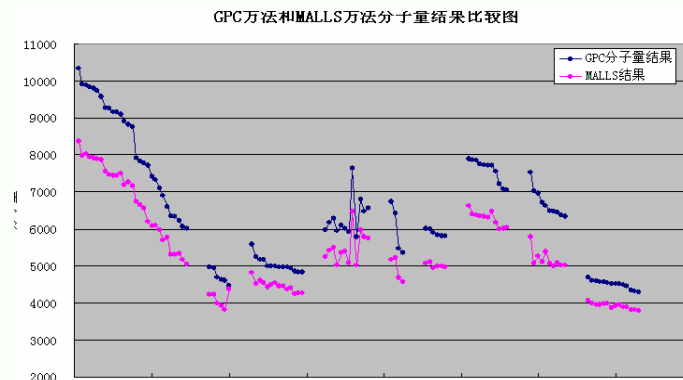
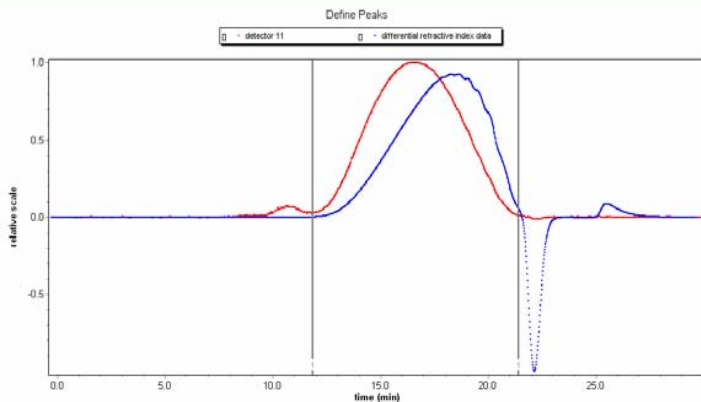
## (一) 离子色谱法检查有关物质

- 目的：现有工艺不能去除肝素原料中带来的硫酸皮肤素（DS）和多硫酸软骨素（OSCS），标准中缺少有关物质检查项。
- 方法：EP7.0版肝素有关物质离子色谱法，与CHP和USP不同，增加前处理方法，将低分子肝素用亚硝酸水解，改善了杂质分离度，便于定量。
- 结果：所有样品中均未检出OSCS，DS的含量全部 $< 2.0\%$ ，符合EP标准规定，合格率100%。



## (二) 激光光散射法测定分子量

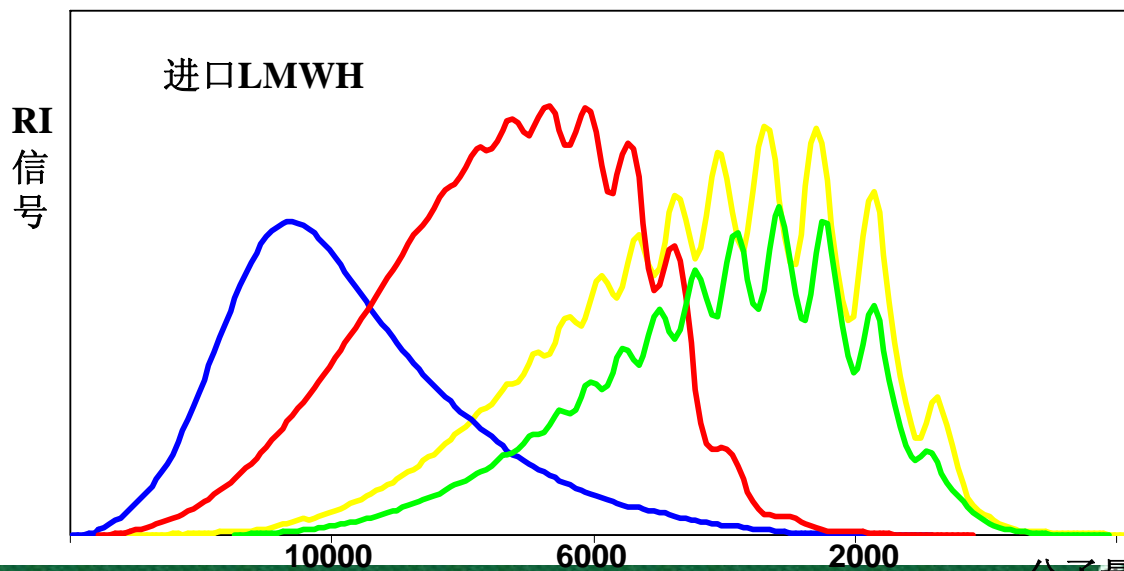
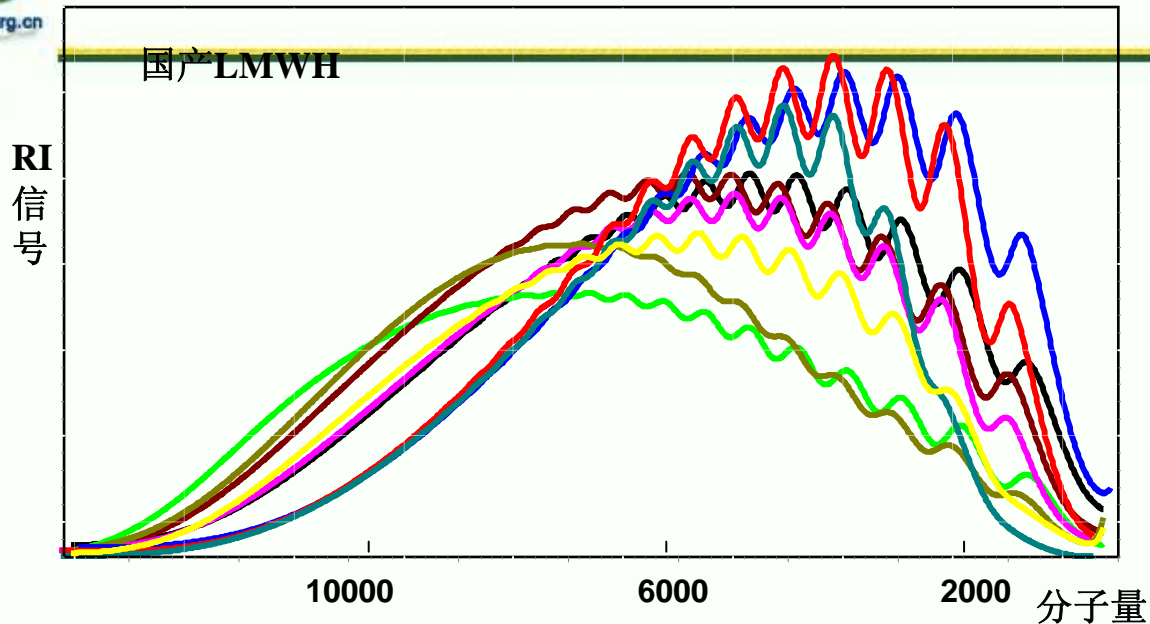
- 目的：现行标准中采用的HPSEC法测定分子量需依赖分子量对照品，激光光散射法测定分子量不需要对照品，可以补充相对法测定分子量的不足。
- 方法：HPSEC-MALLS-RI，Wyatt 十八角激光光散射仪。
- 结果：MALLS法测定结果相比于普通SEC法结果偏低。106批样品中2批不合格，合格率98%。原因可能与目前使用的分子量对照品是欧洲药典对照品，分子结构与国内样品同质性方面有一定差距。



## (三) 与原研产品比较

项目	达肝素钠			纳曲肝素钙			
	原研厂	国产		原研厂	国产		
		国标2005	企标2005		国标	企标2006	国标2007
重均分子量	<b>5600-6400</b>	<8000	3500-5500	<b>3600-5000</b>	≥1.5	<b>3600-5000</b>	3000-5000
分子量分布	<b>&lt;3000: ≤13.0%</b>	<8000: ≥60%	<8000: ≥60%	<b>&lt;2000: ≤15.0%</b>	<8000: ≥60%	<b>&lt;8000: ≥75%</b>	<8000: ≥85%
	<b>&gt;8000: 15.0%-25.0%</b>			<b>2000-4000: 35%-55%</b>			
				<b>2000-8000: 75%-95%</b>			
AXa/AIIa	<b>1.9-3.2</b>	≥1.5	≥1.5	<b>2.5-4.0</b>	≥1.5	2.5-4.0	3.0-4.5

# 国产与进口LMWH色谱图比较



- 肝素
- 达肝素钠
- 依诺肝素钠
- 纳曲肝素钙

# 总体评价

- 1、对现行标准的评价:

9个企业分别执行7个标准，局颁标准符合低分子肝素通则，较为规范。企业标准限度有所提高，但不够规范。国内标准整体较国外原研厂低，亟待进一步的提高和规范。

对现行标准的评价：基本可行。

- 2、对产品质量的评价:

9个企业的106批样品，按法定标准检验，合格69批，合格率65%，不合格37批，不合格率35%。不合格项目主要为分子量与分子量分布、抗Xa因子与抗IIa因子活性。

对产品质量的评价：一般。

**意义：**对国内产品的质量有了比较全面的了解，作为仿制药，与原研厂在标准及质量上都有明显的差距。此项工作为这类产品的标准提高积累经验与数据。

# 提 纲



质控现状



国产样品质量分析



标准提高

# 目前国产LMWH (2011)

- SFDA网站查询，16个原料或制剂生产厂家。
- 名称比较混乱：  
依诺肝素钠  
低分子肝素钠（钙）  
低分子量肝素钠（钙）  
低分子肝素钠（钙）注射液  
低分子量肝素钠（钙）注射液  
低分子肝素钠(4000-6000)注射液

1	杭州九源基因工程有限公司
2	深圳市天道医药有限公司
3	上海复旦复华药业有限公司
4	齐鲁制药有限公司
5	南京南大药业有限责任公司
6	江苏江山制药有限公司
7	爱德药业(北京)有限公司
8	昆明积大制药有限公司
9	吉林华康药业股份有限公司
10	深圳赛保尔生物药业有限公司
11	天津红日药业股份有限公司
12	常州天普制药有限公司
13	兆科药业(合肥)有限公司
14	海南通用同盟药业有限公司
15	河北常山生化药业股份有限公司
16	广东天普生化医药股份有限公司

# 国内产品及标准情况

- 2004年，对10个厂家的LMWH进行了新药标准转正工作，拟定了6个国家标准：

低分子量肝素钠	WS <sub>1</sub> -(X-149) -2005Z
低分子量肝素钙	WS <sub>1</sub> -(X-147) -2005Z
低分子量肝素钠注射液	WS1-(X-148) -2005Z
低分子量肝素钙注射液	WS <sub>1</sub> -(X-150) -2005Z
注射用低分子量肝素钠	WS <sub>1</sub> -(X-154) -2005Z
注射用低分子量肝素钙	WS <sub>1</sub> -(X-155) -2005Z

- 定义：本品系用肝素钠经亚硝酸裂解，精制而得的硫酸氨基葡聚糖的钠盐(钙盐)。其重均分子量小于8000，分子量小于8000的级分不少于总量的60%。按干燥品计算，每1mg抗Xa因子效价不得少于70IU，抗Xa因子效价与抗IIa因子效价的比值不得少于1.5。

# 我国进口LMWH (1998—2010)

序号	中文通用名	中文商品名	英文商品名	生产国及生产厂
1	达肝素钠	法安明	Fragmin	瑞典 Pharmacia &Upjohn AB
2	依诺肝素	克赛	Clexane	法国 Laboratoires Rhone Poulenc Rorer Pharma Specialites
3	帕肝素钠	新复先	Fluxum	意大利ALFA WASSERMANN S. P. A
4	纳曲肝素钙	速碧林	Fraxiparine	法国 Sanofi Winthrop
5	瑞肝素钠	诺易平	Clivarin	德国knoll
6	贝米肝素钠		HIBOR	西班牙Laboratorios Farmaceuticos ROVI, S. A

# 标准提高目的及内容

- 国际、国内抗凝血药销售增加、重视程度增加
- 市场竞争增加，对产品质量要求提高
- 肝素类产品质量标准大幅提高
- 国内企业大量申报LMWH类产品新药
- 对LMWH分类，更为严格控制产品质量



# 重点关注项目

- 1、生产工艺及结构确证（NMR等）
- 2、分子量与分子量分布
- 3、抗FXa、抗FIIa活性
- 4、不同工艺引入的相关杂质



# 标准提高工作进展

- 1、比较了国产及进口原研产品分子量
- 2、建立了依诺肝素中苯甲醇检查方法
- 3、测定了国产及进口产品硫酸根与羧酸根比值
- 4、建立达肝素钠中亚硝酸根检查方法
- 5、建立依诺肝素1,6酞含量测定方法

# Thank You!