

HEPARINUM CALCICUM

Vápenatá soľ heparínu

Definícia

Vápenatá soľ heparínu je produkt obsahujúci vápenatú soľ sulfátovaného glukózaminoglykánu prítomnú v tkanivách cicavcov. Úplnou hydrolýzou sa uvoľní D-glukóзамín, kyselina D-glukurónová, kyselina L-idurónová, kyselina octová a kyselina sírová. Charakteristickou vlastnosťou je spomalenie zrážania čerstvo odobratej krvi. Účinnosť vápenatej soli heparínu určenej na parenterálne použitie je najmenej 150 I. U./mg, počítané na vysušenú látku. Účinnosť vápenatej soli heparínu, ktorá nie je určená na parenterálne použitie, je najmenej 120 I. U./mg, počítané na vysušenú látku.

Výroba

Pripravuje sa z pľúc hovädzieho dobytko alebo z črevnej sliznice prasiat, hovädzieho dobytko alebo oviec. Všetky stupne výroby a zdroje podliehajú vhodnému systému zabezpečenia kvality.

Vyrába sa postupmi, ktoré majú minimalizovať alebo vylúčiť látky znižujúce krvný tlak a zabezpečiť, aby produkt nebol kontaminovaný glukózaminoglykánmi s nadbytkom sulfátov.

Musí vyhovovať nasledujúcim dodatočným požiadavkám.

Nukleárna magnetická rezonančná spektrometria (2.2.33). ^1H NMR spektrum získané pri kmitočte najmenej 300 MHz vyhovuje špecifikáciám schváleným kompetentnou autoritou.

Kapilárna elektroforéza (2.2.47). Získaný elektroforetogram vyhovuje špecifikáciám schváleným kompetentnou autoritou.

Vlastnosti

Biely alebo takmer biely prášok, hygroskopický, ľahko rozpustný vo vode.

Skúšky totožnosti

A. Spomaľuje zrážanie rekalcifikovanej citrátovej ovčej plazmy (pozri *Stanovenie účinnosti*).

B. 0,40 g sa rozpustí vo vode R a zriedi sa tým istým rozpúšťadlom na 10,0 ml. Špecifická optická otáčavosť (2.2.7) je najmenej +35.

C. Skúša sa zónovou elektroforézou (2.2.31) s použitím agarózy pre elektroforézu R ako nosiča. Na ustálenie agarózy a ako roztok elektrolytu sa použije zmes 50 ml kyseliny octovej, ľadovej R a 800 ml vody R, hodnota pH sa upraví pridaním hydroxidu lítneho R na 3 a zmes sa zriedi vodou R na 1 000,0 ml.

Skúšaný roztok. 25 mg skúšanej látky sa rozpustí vo vode R a zriedi sa tým istým rozpúšťadlom na 10 ml.

Referenčný roztok. Vápenatá soľ heparínu BRP sa zriedi rovnakým objemom vody R.

Nanesie sa oddelene do pásov 2 μl až 3 μl z každého roztoku. Vyvíja sa asi 10 min prúdom 1 mA až 2 mA na centimeter šírky pásov pri napätí 300 V. Pásky sa farbja roztokom modrej toluidínovej R 1 g/l, ktorej nadbytok sa vymyje. Pomer pohyblivosti základného pásu alebo pásov na elektroforetogramе skúšaného roztoku a elektroforetogramе referenčného roztoku je 0,9 až 1,1.

D. Dáva reakcie na vápnik (2.3.1).

Skúšky na čistotu

Čírosť a farba roztoku. Množstvo zodpovedajúce 50 000 I. U. sa rozpustí vo vode R a zriedi sa tým istým rozpúšťadlom na 10 ml. Roztok je číry (2.2.1) a nie je intenzívnejšie zafarbený ako stupeň 5 v rade porovnávacích roztokov najvhodnejšej farby (2.2.2, metóda B).

Hodnota pH (2.2.3). 0,1 g sa rozpustí vo vode bez oxidu uhličitého R a zriedi sa tým istým rozpúšťadlom na 10 ml. Hodnota pH tohto roztoku je 5,5 až 8,0.

Cudzie bielkoviny a nukleotidy. 40 mg sa rozpustí v 10 ml vody R. Absorbancia (2.2.25) meraná pri 260 nm nie je väčšia ako 0,20 a absorbancia meraná pri 280 nm nie je väčšia ako 0,15.

Dusík. Najviac 2,5 %, počítané na vysušenú látku. Vykona sa *Stanovenie dusíka spálením v kyseline sírovej* (2.5.9), stanovené v 0,100 g.

Vápnik: 9,5 % až 11,5 % Ca, počítané na vysušenú látku. Vápnik sa stanoví komplexometrickou titráciou (2.5.11) v 0,200 g.

Ťažké kovy (2.4.8). 0,5 g musí vyhovovať *limitnej skúške C na ťažké kovy* (30 ppm). Referenčný roztok sa pripraví z 1,5 ml roztoku olova (10 ppm Pb) R.

Strata sušením (2.2.32). Najviac 8,0 %, stanovené v 1,000 g sušením 3 h nad oxidom fosforečným R pri teplote 60 °C pri tlaku nepresahujúcom 670 Pa.

Síranový popol (2.4.14): 32 % až 40 %, stanovené v 0,20 g a počítané na vysušenú látku.

Bakteriálne endotoxíny (2.6.14): menej ako 0,01 I.U. v medzinárodnej jednotke účinnosti heparínu, ak sa použije na výrobu parenterálnych liekov bez ďalšieho vhodného postupu na odstránenie bakteriálnych endotoxínov. Na splnenie validačných požiadaviek môže byť nevyhnutné pridanie dvojmocných kationov.

Stanovenie účinnosti

Vykona sa *Stanovenie biologickej účinnosti heparínu* (2.7.5). Stanovená účinnosť je najmenej 90 % a najviac 111 % deklarovanej účinnosti. Intervaly spoľahlivosti stanovenej účinnosti ($P = 0,95$) sú najmenej 80 % a najviac 125 % deklarovanej účinnosti.

Uchovávanie

Uchováva sa vo vzduchotesných obaloch. Ak je látka sterilná, uchováva sa v sterilných, vzduchotesných poistných obaloch.

Označovanie

Označenie na obale udáva:

- počet medzinárodných jednotiek na miligram;
- kde je to vhodné, že látka neobsahuje bakteriálne endotoxíny.