

## HEPARINUM NATRICUM

### Sodná soľ heparínu

#### Definícia

Sodná soľ heparínu je produkt obsahujúci sodnú soľ sulfátovaného glukózaminoglykánu prítomnú v tkanivách cicavcov. Úplnou hydrolyzou sa uvoľní D-glukozamín, kyselina D-glukurónová, kyselina L-idurónová, kyselina octová a kyselina sírová. Charakteristickou vlastnosťou je spomalenie zrážania čerstvo odobratej krvi. Účinnosť sodnej soli heparínu určenej na parenterálne použitie je najmenej 150 I. U./mg, počítané na vysušenú látku. Účinnosť sodnej 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).  $^1\text{H}$  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 rekalifikovanej 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.* Sodná soľ heparínu BRP sa zriedi rovnakým objemom vody R.

Nanesie sa oddelene do pásov 2  $\mu\text{l}$  až 3  $\mu\text{l}$  z každého roztoku. Vytvája 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. Zvyšok zo skúšky *Síranový popol* (pozri *Skúšky na čistotu*) dáva reakciu (a) na sodík (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 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.

**Sodík:** 9,5 % až 12,5 % Na, počítané na vysušenú látku a stanovené atómovou absorpčnou spektrometriou (2.2.23, metóda A).

*Skúšaný roztok.* 50 mg skúšanej látky sa rozpustí v kyseline chlorovodíkovej 0,1 mol/l obsahujúcej 1,27 mg chloridu cézneho R na mililiter a zriedi sa tým istým rozpúšťadlom na 100,0 ml.

*Referenčné roztoky.* Pripraví sa referenčné roztoky s obsahom 25 ppm, 50 ppm a 75 ppm Na. Na prípravu sa použije roztok (200 ppm Na) R zriedený kyselinou chlorovodíkovou 0,1 mol/l, ktorá obsahuje 1,27 mg chloridu cézneho R na mililiter.

Meria sa absorbancia pri 330,3 nm s použitím sodíkovej lampy s dutou katódou ako zdroja žiarenia a plameňa vhodného zloženia (napríklad 11 litrov vzduchu a 2 litre acetylénu za minútu).

**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): 30 % až 43 %, stanovené v 0,20 g a počítané na vysušenú látku.

**Bakteriálne endotoxíny** (2.6.14): menej ako 0,01 I. U. na medzinárodnú jednotku účinnosti heparínu, ak sa použije na výrobu parenterálnych liekov bez ďalšieho vhodného postupu na odstránenie bakteriálnych endotoxínov.

## 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.

