

## 达肝素钠注射液质量评价

李京<sup>1,2</sup>, 龚益妮<sup>1,2</sup>, 邓利娟<sup>1,2</sup>, 张佟<sup>1,2</sup>, 范慧红<sup>1,2\*</sup>

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629

2. 国家药品监督管理局 化学药品质量研究与评价重点实验室, 北京 102629

**摘要:**目的 考察国内达肝素钠注射液的质量现状及存在问题, 对现行质量标准的科学性 & 检验方法进行研究, 为安全监管提供参考。方法 对达肝素钠注射液进行国家评价性抽验, 生产企业分别为常州千红生化制药股份有限公司、河北常山生化药业股份有限公司、南京健友生化制药股份有限公司、辉瑞制药有限公司。采用法定标准方法和探索性研究方法对抽验样品进行检验, 对检验结果进行统计分析。建立并完善了多个检验方法: 宽分布标样法测定相对分子质量与相对分子质量分布; 采用全自动凝血仪终点法及动力学法测定抗 Xa 因子和抗 IIa 因子效价; 阴离子交换色谱法检查有关物质和游离硫酸根; 细菌内毒素检查; 拉曼光谱快检模型。结果 4 个厂家 40 批样品法定检验及探索性研究检验合格率为 100%, 产品质量较好。质量标准中存在的主要问题是: 企业注册标准相对分子质量测定方法不够合理, 使用的相对分子质量对照品为已经淘汰的欧洲药典对照品或美国的依诺肝素钠相对分子质量对照品, 实验操作复杂, 计算误差大; 没有对降解杂质游离硫酸盐进行控制。产品质量上的主要问题是: 与原研产品相比, 国产达肝素钠重均相对分子质量及大于 8 000 的级分控制的比较好, 但重均相对分子质量小于 3 000 的级分与原研产品 (9.0%~10.0%) 相比占比较高, 为 11.0%~13.0%, 该项目限度为“不得过 13.0%”; 抗 Xa 因子效价国产达肝素钠控制较好, 原研企业在标准中还规定了抗 IIa 因子效价范围, 有部分国产厂家产品抗 IIa 效价偏高, 因此抗 Xa 因子与抗 IIa 因子效价比偏低; 游离硫酸盐为降解杂质, 虽然企业注射液标准中没有规定, 但所有厂家产品的检测结果均较低, 小于 0.02%, 符合要求; 原研产品没有检出硫酸皮肤素, 国内产品均检出, 但均小于 2.0%, 符合要求。结论 国产低分子肝素按生产工艺分类审批后, 产品质量大幅提高, 但目前的企业注册标准由于审批年代较早, 质控项目与方法较为落后, 应尽快建立统一的国家标准, 进一步提高我国低分子肝素类产品质控水平与质量。

**关键词:** 低分子肝素; 达肝素钠; 评价性抽验; 质量评价; 相对分子质量; 抗 Xa 因子和抗 IIa 因子效价

中图分类号: R927.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 08-1584-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.016

## Quality evaluation of Dalteparin Injection

LI Jing<sup>1,2</sup>, GONG Yini<sup>1,2</sup>, DENG Lijuan<sup>1,2</sup>, ZHANG Tong<sup>1,2</sup>, FAN Huihong<sup>1,2</sup>

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Chemical Drugs, Beijing 102629, China

**Abstract: Objective** To investigate the quality status and existing problems of dalteparin sodium injection in China, and study the scientificity of the drug specifications and test methods, so as to provide reference for safety supervision. **Methods** The national evaluation sampling test of dalteparin sodium injection was carried out. The manufacturers are Changzhou Qianhong Biochemical Pharmaceutical Co., LTD., Hebei Changshan Biochemical Pharmaceutical Co., LTD., Nanjing Jianyou Biochemical Pharmaceutical Co., LTD., and Pfizer Pharmaceutical Co., LTD. The samples were tested by legal standard methods and exploratory research methods, and the test results were statistically analyzed. Several test methods were established and improved: determine molecular weight and molecular weight distribution by national wide distribution molecular standard, determine the anti-factor Xa and anti-factor IIa activity by automatic coagulation analyzer, anion exchange chromatography was used to check related substances and free sulfate, bacterial endotoxin test, and fast detection model of Raman spectra. **Results** The pass rate of 40 batches of samples from four manufacturers through legal inspections and exploratory research inspections was 100%, and the product quality was good. The main problems in the drug specifications were: The molecular weight determination methods in current specifications were not

收稿日期: 2022-02-27

第一作者: 李京, 主任药师, 主要从事多糖类药物质量控制研究。Tel: (010)53851422 E-mail: lijing317@nifdc.org.cn

\*通信作者: 范慧红, 研究员, 主要从事生化类药物质量控制研究。Tel: (010)53851585 E-mail: shihuayaoshi@126.com

reasonable, the molecular weight standards used was the obsolete European Pharmacopoeia Reference Substance or reference standard of enoxaparin sodium in the United States Pharmacopoeia, the experimental operation was complex and the calculation error was large. There was no control over the degradation impurity-free sulfate. The main problems in product quality were: Compared with the original product, the weight average molecular weight of domestic products and the fractions with weight average molecular weight greater than 8 000 were well controlled, the fractions with weight average molecular weight less than 3 000 account for 11.0%—13.0%, and the original product account for 9.0%—10.0%. The limit of this project is "no more than 13.0%". The activity of anti-factor Xa was well controlled by domestic products. The activity of anti-factor IIa of some domestic products was high, so the ratio of anti-factor Xa and anti-factor IIa was low. Free sulfate was a degradation impurity. Although it was not specified in the current specifications, the test results of all products were low, less than 0.02%, meeting the requirements. Dermatan sulfate was not detected in the original products, and it was detected in all domestic products, but it was less than 2.0%, meeting the requirements. **Conclusion** After the domestic low molecular weight heparin has been approved according to the production process, the product quality has been greatly improved. However, due to the early approval of the current specifications, the quality control items and methods are relatively backward. A unified national specification should be established as soon as possible to further improve the quality control level and quality of low molecular weight heparin products in China.

**Key words:** low molecular weight heparin; dalteparin sodium; sampling inspection; quality evaluation; relative molecular weight; activity of anti-factor Xa and anti-factor IIa

达肝素钠(dalteparin sodium)系达肝素的钠盐,是以猪肠黏膜来源的肝素为原料,采用亚硝酸解聚的方法制得。本品由未被完全定性的一系列复杂寡糖组成,非还原端主要由2-O-硫- $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸构成,还原端主要由6-O-硫-2,5-脱水-D-甘露醇构成,结构式如图1所示,是低分子肝素中的一种,抗血栓形成药。

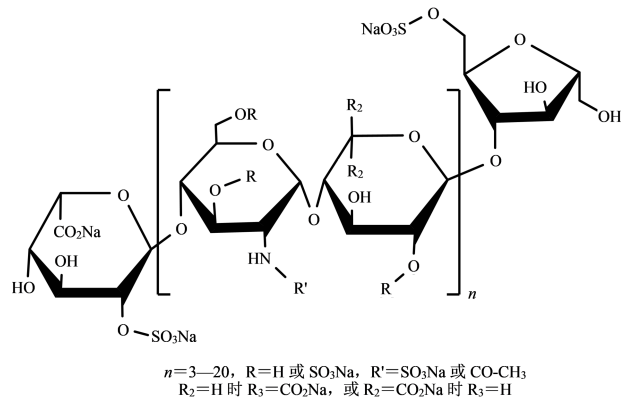


图1 达肝素钠结构

Fig. 1 Structural formula of dalteparin sodium

达肝素钠注射液由瑞典法玛西亚普强(Pharmacia&Upjohn AB)公司研制,1985年以商品名Fragmin在德国上市。1996年,以商品名法安明(Fragmin)在中国上市。法玛西亚普强公司于2002年并入美国辉瑞公司(Pfizer Inc.)。

2011年中国食品药品检定研究院对低分子肝素注射剂进行国家评价性抽验<sup>[1]</sup>时发现很多问题:国产低分子肝素未按生产工艺分类审批<sup>[2]</sup>,产品质量标准与原研企业差距大,国内生产企业检验检测

水平不够,产品质量与原研企业差距大,多批样品相对分子量与相对分子量分布、抗Xa因子效价和抗IIa因子效价不合格。对此药品监管部门和生产企业都高度重视,2014年以后,我国按生产工艺陆续批准了达肝素钠、依诺肝素钠、那屈肝素钙这3类低分子肝素,并进行了质量标准提高<sup>[3]</sup>、相对分子量与活性检测培训班等工作。2019年分别由山东省、安徽省食品药品检验研究院对依诺肝素钠注射液和那屈肝素钙注射液进行了国家评价性抽验,2021年中国食品药品检定研究院对达肝素钠注射液开展了国家评价性抽验工作,上述3个品种的检验合格率均为100%,我国低分子肝素的产品质量和质控水平都有了显著提高。

中国食品药品检定研究院对抽验的40批达肝素钠注射液采用法定标准方法和探索性研究方法进行检验,对检验结果进行统计分析,建立并完善了多个检验方法,发现了现行质量标准 and 产品质量上存在的一些问题,为今后的产业发展和监管工作提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

美国Waters 2695 Alliance高效液相色谱仪,包括:2489紫外检测器、2414示差折光检测器、Empower 3色谱工作站;西班牙沃芬公司ACL TOP 500 CTS血凝仪;美国戴安公司ICS3000离子色谱仪,包括:紫外检测器AD25、电导检测器;Metage OPAL-3000型便携式拉曼光谱仪,RFDI采集软件;日本TOSOH公司凝胶色谱柱TSK G3000

SWxl (30 cm×7.8 mm, 5 μm)、TSK G2000 SW<sub>xl</sub> (30 cm×7.8 mm, 5 μm);美国Thermo公司阴离子交换柱AS11-HC(25 cm×2 mm)及保护柱AG11-HC(5 cm×2 mm),阴离子交换柱AS11(25 cm×4 mm)及保护柱AG11-HC(5 cm×4 mm)。

## 1.2 对照品

低分子肝素相对分子质量国家对照品(批号140820-201801)、达肝素钠国家对照品(批号140811-201801)、依诺肝素钠国家对照品(批号140810-201801)、那屈肝素钙国家对照品(批号140812-201801)、低分子肝素效价测定用国家标准品(批号140647-201602)、硫酸皮肤素国家对照品(批号140788-201001)、多硫酸软骨素国家对照品(批号140789-201001)、细菌内毒素工作标准品(批号150601-202088),均来自中国食品药品检定研究院。低分子肝素相对分子质量对照品(货号05/112,世界卫生组织);低分子肝素相对分子质量对照品(货号H0190000, batch 2,  $M_n=3\ 800$ , 欧洲药典);依诺肝素钠相对分子质量对照品A(货号G0L138, 美国药典);依诺肝素钠相对分子质量对照品B(货号G0L139, 美国药典);依诺肝素钠对照品(货号G0L137, 美国药典);低分子肝素效价测定标准品(货号01/608, 世界卫生组织);硫酸根标准溶液GBW(E)080267(国家标准物质研究中心)。

## 1.3 主要试剂

发色底物S-2765、S-2238及抗凝血酶III、Xa因子(意大利 Chromogenix 公司);凝血酶(批号140827-202102, 中国食品药品检定研究院标准试剂);高氯酸钠(Sigma 公司);鲎试剂(湛江安度斯生物有限公司);其他试剂为国产分析纯。

## 1.4 样品

达肝素钠注射液40批次,生产企业分别为常州千红生化制药股份有限公司(A)、河北常山生化药业股份有限公司(B)、南京健友生化制药股份有限公司(C)、比利时辉瑞制药有限公司(D),产品规格:0.2 mL:2 500 IU、0.2 mL:5 000 IU,抽样主要来自经营单位(80%),其余来自使用单位(12.5%)和生产单位(7.5%)。

## 1.5 统计软件

中国药典生物检定统计程序BS2000, Biostat 1.0本院编制; JMP13 统计分析软件(美国SAS公司)。

## 2 方法

### 2.1 法定检验方法

按各企业执行的注册标准检验,共6个标

准,包括 YBH02872015、YBH01622014、YBH00352015、YBH10782020、JX20140212、JX20190418。

### 2.2 探索性研究方法

相对分子质量与相对分子质量分布参考文献报道方法<sup>[4]</sup>;全自动血凝法测定抗Xa因子和抗IIa因子活性参照文献报道方法<sup>[5]</sup>;有关物质检查方法参照《英国药典》(BP)达肝素钠注射液标准中有关物质检查方法;游离硫酸盐检查参照文献方法<sup>[3,6]</sup>;细菌内毒素检查方法参照《中国药典》2020年版通则1143<sup>[7]</sup>。

## 3 结果

### 3.1 pH值

40批样品的pH值分布在5.6~6.9,见图2,平均pH值为6.1,标准偏差为0.33,其中A厂家的pH值偏高,均值为6.6,其他3家均在6.0左右。A和D厂家在配液过程中有调节pH值的步骤,批间差异较小,B和C厂家没有该步骤,批间差异较大。达肝素钠注射液在贮藏过程中糖链上的硫酸基团有可能脱落,溶液pH值降低,C厂家pH值偏低的2批样品,游离硫酸盐含量高,生产日期较早。

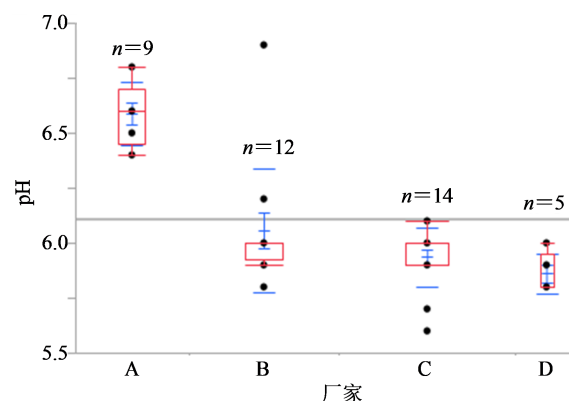


图2 达肝素钠注射液pH值箱线图

Fig. 2 pH value box plot of Dalteparin Injection

### 3.2 溶液颜色与吸光度(A)值

40批样品均澄清,大部分批次接近或浅于黄色0.5号标准比色溶液,小部分批次接近于黄色1号标准比色溶液。本品除末端吸收外,无明显紫外吸收峰(图3)。有企业标准为了控制溶液颜色,测定405 nm波长处的A值。

### 3.3 装量与相对密度

本品的装量很小,仅为0.2 mL,包装为预装注射器。采用质量除以相对密度的方法来计算装量,40批样品的装量均大于标示量,符合规定。相对密度测定结果见图4,A厂家注射液浓度为其余厂家的一半,因此相对密度较小。

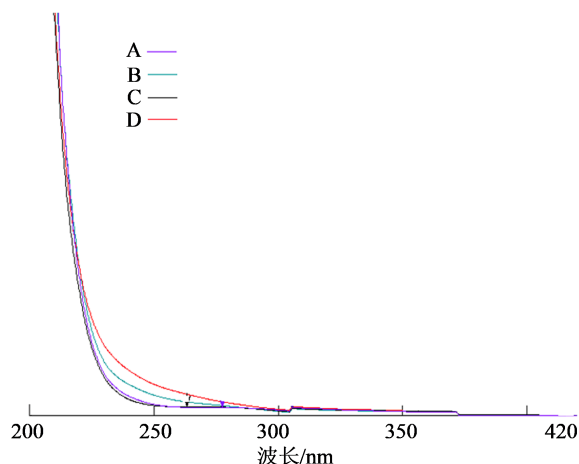


图3 4个厂家达肝素钠注射液紫外扫描图

Fig. 3 Ultraviolet scanning of Dalteparin Injection from four manufacturers

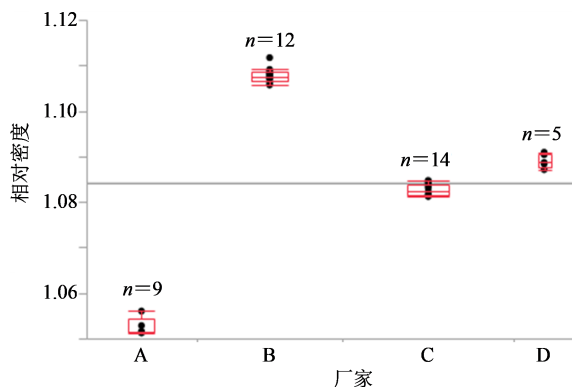


图4 达肝素钠注射液相对密度箱线图

Fig. 4 Relative density box plot of Dalteparin Injection

### 3.4 相对分子质量与相对分子质量分布

相对分子质量与相对分子质量分布是低分子肝素重要质控指标之一,它是区别肝素以及不同种类低分子肝素药物的重要指标,与抗凝活性密切相关,严格控制相对分子质量与相对分子质量分布可以保证产品的批间一致性。本品重均相对分子质量应为5 600~6 400,相对分子质量小于3 000的级分不得过总量的13.0%,相对分子质量大于8 000的级分应为总量的15.0%~25.0%。

企业标准中相对分子质量与相对分子质量分布的方法均采用分子排阻色谱法,但所采用的对照品和色谱条件有所差异。A和B厂家使用的是《欧洲药典》EP9.0的方法和对照品<sup>[8]</sup>,需使用紫外和示差双检测器联用,建立校正曲线时需要手工选点,操作和计算复杂,对小相对分子质量片段计算不够精确,目前《欧洲药典》EP10.0已经淘汰了该方法和对照品,发行了新的宽分布对照品。C厂家使用了《美国药典》的依诺肝素钠相对分子质量对照品,该

对照品是7个窄分布的依诺肝素钠相对分子质量对照品,依诺肝素钠在结构和相对分子质量上与达肝素钠有一定区别,会造成一定误差。D厂家使用世界卫生组织低分子肝素相对分子质量对照品<sup>[9]</sup>,该相对分子质量对照品使用示差单检测器,配合宽分布标样表,操作和计算较为简便。

我国2018年发放了低分子肝素相对分子质量对照品(批号140820-201801)和达肝素钠相对分子质量测定系统适用性对照品(批号140811-201801)<sup>[4]</sup>,我国的相对分子质量对照品溯源到世界卫生组织对照品,使用系统适用性对照品将重均相对分子质量的测定误差控制在3%以内。此次探索性研究使用我国低分子肝素相对分子质量对照品及系统适用性对照品对40批样品进行了测定。使用相同相对分子质量测定方法比较不同厂家产品间的差异,结果见图5、6。4个厂家样品色谱图相

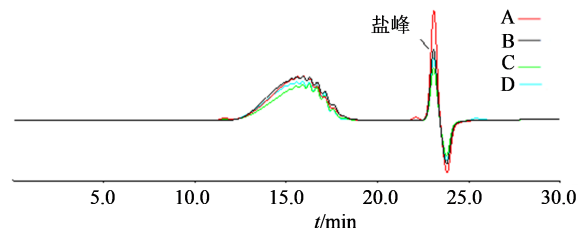


图5 4个厂家达肝素钠注射液相对分子质量测定叠加色谱图  
Fig. 5 Overlap chromatograms of molecular weight determinations of Dalteparin Injection in four manufacturers

似,A厂家处方中含有氯化钠,盐峰较高,主峰前的小鼓包为工艺杂质硫酸皮肤素色谱峰,有个别批次含量较高。从图6可以看出,原研D与国内厂家A、B、C相对分子质量与其分布的主要区别是重均相对分子质量、数据相对分子质量、相对分子质量大于8 000的级分比较高,相对分子质量小于3 000的级分和分布系数(重均相对分子质量与数据相对分子质量之比)比较低。

### 3.5 抗Xa因子与抗IIa因子效价

抗Xa因子和抗IIa因子效价是低分子肝素另一个重要质控指标之一,它是与肝素区别的重要特性,与体内活性密切相关,低分子肝素的标示剂量是抗Xa因子效价,用于指导临床用药。肝素的抗Xa因子与抗IIa因子活性比约为1,低分子肝素要求至少大于1.5,达肝素钠要求在1.9~3.2内。达肝素钠注射液抗Xa因子效价应在标示量90%~110%。此次评价抽验采用全自动血凝仪的终点法和动态法进行抗Xa因子与抗IIa因子效价测定<sup>[5]</sup>。结果见图7、8,厂家A规格是其他厂家的一半,抗IIa因子效价较



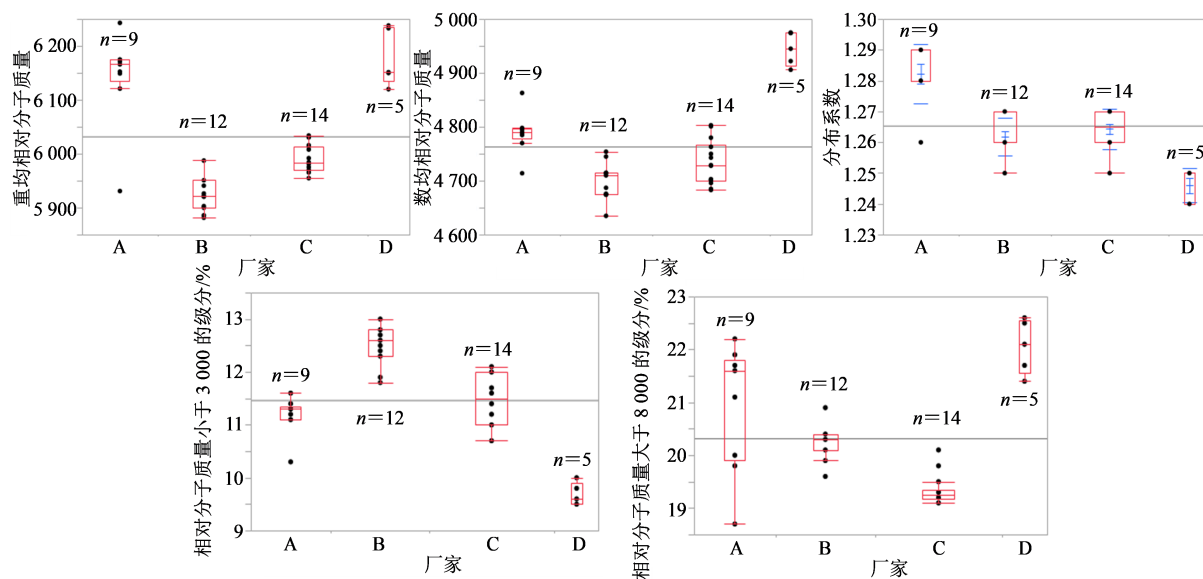


图6 4个厂家达肝素钠注射液相对分子质量与相对分子质量分布箱线图

Fig. 6 Box plot of molecular weight and molecular weight distribution of Dalteparin Injection in four manufacturers

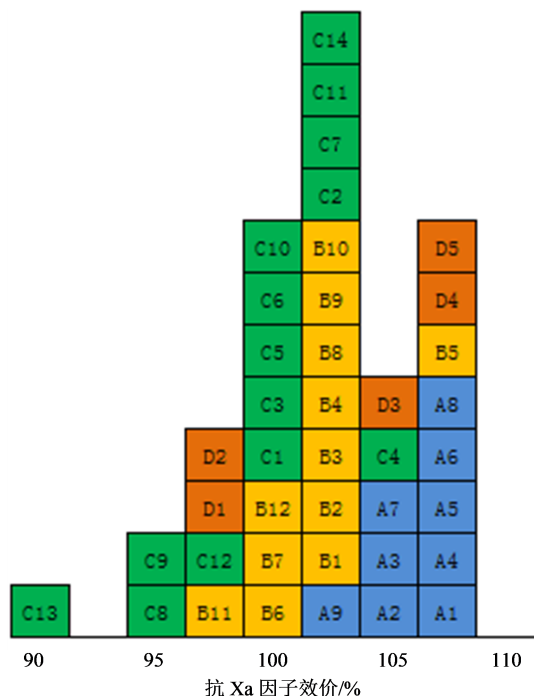
低。全自动凝血仪“动力学法”测定肝素类产品抗Xa因子和抗IIa因子效价结果与“终点法”检测结果一致，实验误差更小，检测时间更短，并且不使用冰醋酸作为终止剂，对实验人员和环境更为友好。该方法自动化程度高，误差小，重复性好，有助于提高我国肝素类药物效价测定水平，提高产品质量。

### 3.6 离子色谱法检查类肝素杂质

硫酸皮肤素(dermatan sulfate)是肝素原料中的工艺杂质，在低分子肝素降解过程中不会被降解，也会引入到达肝素钠中。工艺杂质硫酸皮肤素在肝素原料中已有控制，注射剂标准中可以不控制，在此次探索研究中考察注射液中硫酸皮肤素的实际存在情况。参照BP 2020年版达肝素钠注射液有关物质检查方法实验，达肝素钠注射液中的达肝素钠按160 IU·kg<sup>-1</sup>折算，硫酸皮肤素不得过2.0%，典型色谱图见图9，检查结果见图10。从图10中结果中可以看出，原研D厂家中未检出硫酸皮肤素，其余国内厂家均检出，但均小于2.0%的限度。

### 3.7 离子色谱法检查降解杂质游离硫酸盐

达肝素钠由肝素经亚硝酸降解得到，降解过程中肝素糖链上的硫酸基团会脱落，若生产工艺控制不当，硫酸基团会过度解离，从而影响活性，在贮藏过程中，硫酸基团也有可能脱落，因此通过测定注射液中游离硫酸盐的含量可以反映制剂的质量和稳定性。欧美药典及2017年药典会网上公示的达肝素钠注射液公示稿中游离硫酸盐的限度均为1.2 mg·mL<sup>-1</sup>。典型色谱图见图11，检查结果见图12。所有厂家游离硫酸盐的含量均较低，除C厂家1批样品为0.51 mg·mL<sup>-1</sup>外，其余均在0.3 mg·mL<sup>-1</sup>以下，A厂家由于规格较其余厂家低，游离硫酸盐含量更低。C厂家游离硫酸盐高的样品，pH值低，生产日期较早。从色谱图中可以看出，A厂家处方中含氯化钠，有明显氯离子峰，B厂家和C厂家处方中仅有注射用水，无明显氯离子峰，D厂家含少量氯离子。



图中每1个方块表示一批样品的测定结果，方块代号为样品编号  
Each square represents result of a batch of samples, and code in square denotes sample number

图7 达肝素钠注射液抗Xa因子效价测定频数图

Fig. 7 Frequency distribution of anti-FXa activity of Dalteparin Injection

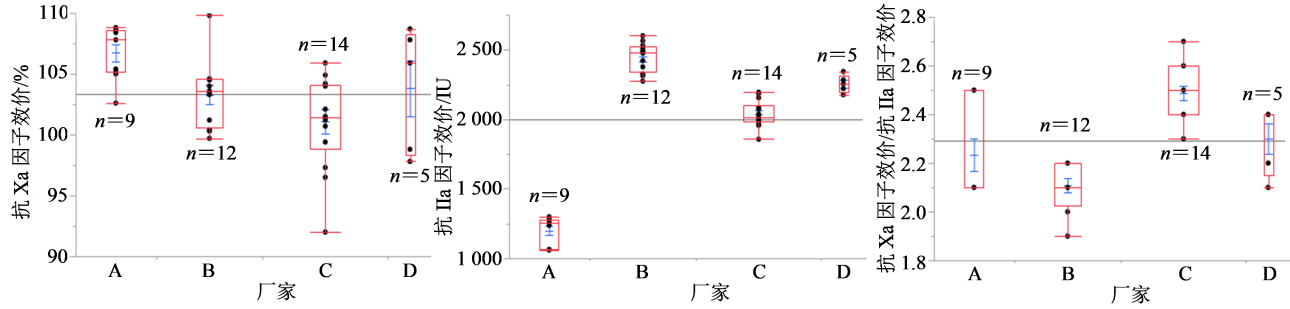


图8 达肝素钠注射液抗Xa因子效价与抗IIa因子效价箱线图  
Fig. 8 Box plot of anti-factor Xa and anti-factor IIa activity of Dalteparin Injection

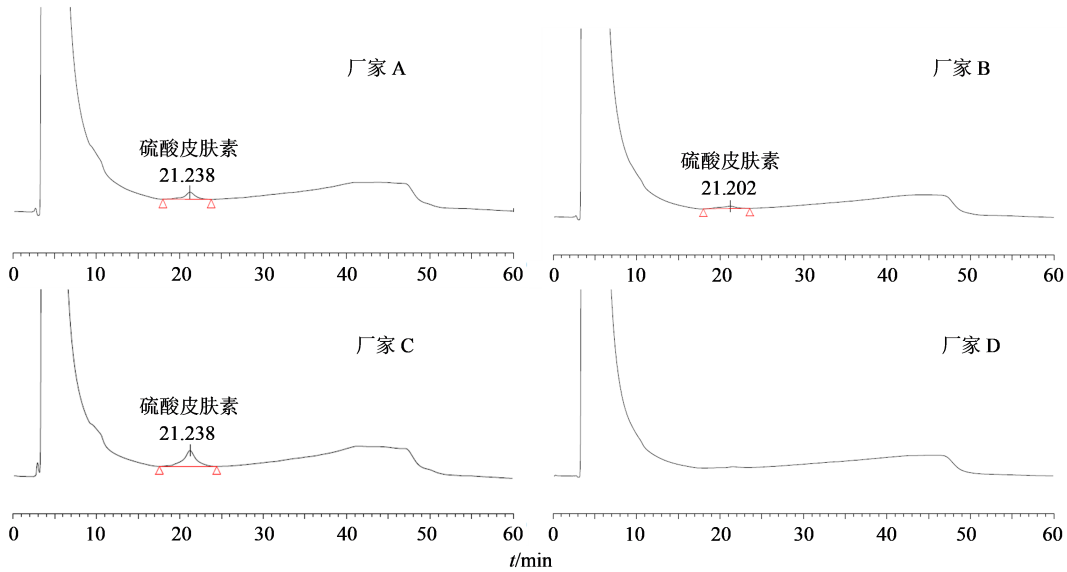


图9 4个厂家达肝素钠注射液中硫酸皮肤素典型色谱图

Fig. 9 Typical chromatograms of dermatan sulfate in Dalteparin Injection from four manufacturers

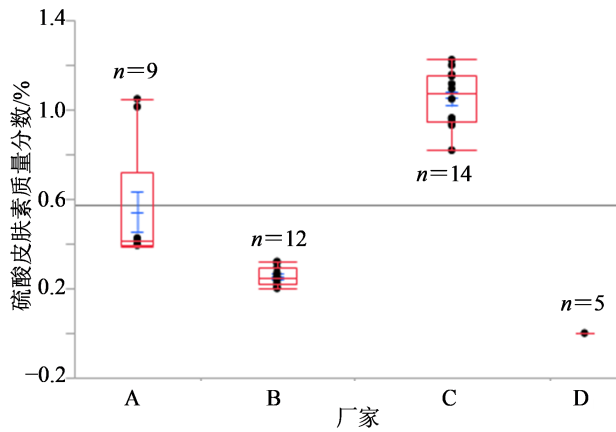


图10 达肝素钠注射液中硫酸皮肤素箱线图

Fig. 10 Box plot of dermatan sulfate in Dalteparin Injection

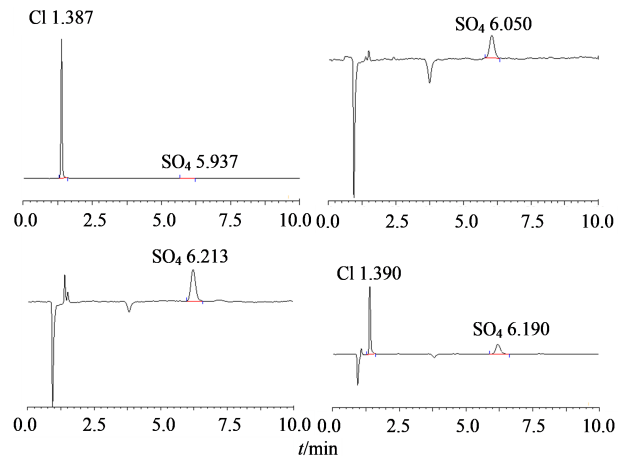


图11 4个厂家达肝素钠注射液中游离硫酸盐典型色谱图  
Fig. 11 Typical chromatograms of free sulfate in Dalteparin Injection from four manufacturers

### 3.8 细菌内毒素

按《中国药典》2020年版通则1143,用灵敏度为 $0.125 \text{ EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的鲎试剂对4个厂家40批达肝素钠注射液进行细菌内毒素检查,所有供试品含细菌内毒素的量均小于 $0.0025 \text{ EU} \cdot \text{IU}^{-1}$ 。

### 3.9 拉曼光谱快检技术

拉曼光谱是通过研究入射光与分子相互作用后所产生的散射光相对于入射光的频率(或能量)变化与分子的振动频率间的相互关系,从而对分子

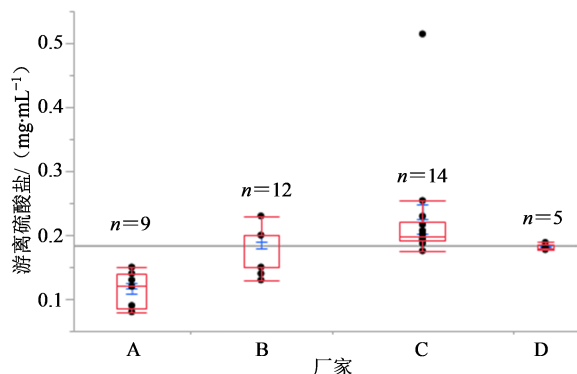


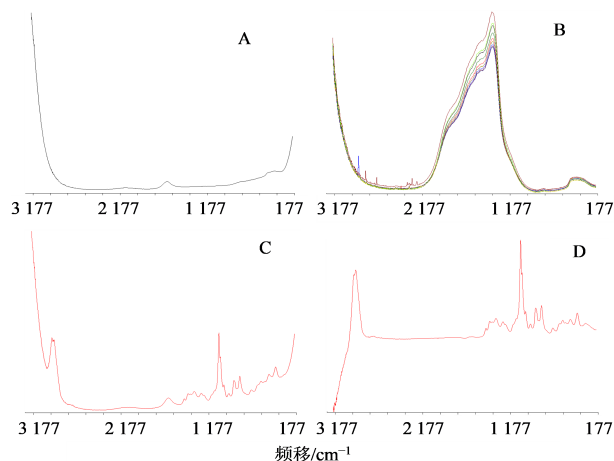
图12 达肝素钠注射液游离硫酸盐含量箱线图  
Fig. 12 Box plot of free sulfate in Dalteparin Injection

进行结构分析的检测技术<sup>[10]</sup>。水的拉曼散射效应很弱,用拉曼光谱对水溶性注射液测定时,不受水分干扰,可以选择合适焦长的光纤探头对盛放在各种规格、材料包装内的注射液进行无损测试。使用经典最小二乘法(classical least squares, CLS)能够从无损测试的注射液光谱中将来源于包装、水及其他辅料的部分有效扣除,提取出活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)的光谱,从而与API的参考光谱进行对比判断药物的真伪。拉曼光谱具有可直接测定、不需要样品前处理、不受水分干扰的特点,可以在药品快检中应用。

采用“一品一模”方式,将达肝素钠国家对照品(批号140811-201801)制成水溶液,扣除溶剂水及空注射器包装材料的光谱信号影响,建立达肝素钠标准拉曼光谱模型,对4个厂家的40批样品进行定性鉴别,一致性系数大于0.95,定性鉴别均通过。将建立的达肝素钠注射液拉曼模型对其他种类低分子肝素注射液及肝素钠注射液产品进行鉴别,依诺肝素钠、那屈肝素钙、肝素钠注射液可以通过,一致性系数大于0.95,贝米肝素钠未通过,一致性系数为0.874。达肝素钠与依诺肝素钠、那屈肝素钙及贝米肝素钠均为低分子肝素,母体结构与肝素相同,仅在末端结构、取代基及相对分子质量上有所不同,拉曼光谱图比较相似,因此本模式无法有效区分不同种类的低分子肝素及肝素类产品。典型光谱图见图13、14。

#### 4 讨论

对低分子肝素按生产工艺分类管理后,各生产企业对产品质量的控制,特别是相对分子质量与活性的质控水平明显提高,国产达肝素钠注射液质量与进口原研产品区别不大,仅在个别项目上存在差距,如硫酸皮肤素的含量明显高于进口产品。从国



A-水;B-空注射器;C-达肝素钠对照品水溶液;D-达肝素钠对照品  
A-water; B-empty syringes; C-aqueous solution of dalteparin sodium reference; D-dalteparin sodium reference

图13 拉曼光谱图

Fig. 13 Raman spectrograms

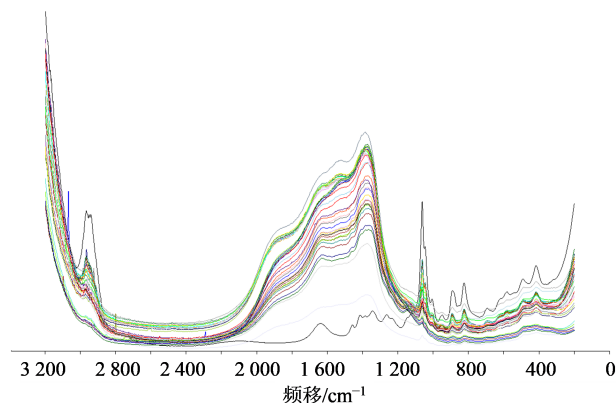


图14 达肝素钠对照品水溶液与达肝素钠注射液拉曼光谱叠加图

Fig. 14 Raman spectrograms of dalteparin sodium reference solution and injections

家药品不良反应监测系统中未检索到本品的不良反应,本品的安全性良好。目前国产达肝素钠注射液执行的企业注册标准在相对分子质量、游离硫酸盐等方面的控制明显存在缺陷,应尽快建立统一、完善的国家标准,进一步提高我国低分子肝素类产品质控水平与质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李京,王悦,宋玉娟,等. 低分子肝素注射剂质量评价[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(10): 1768-1773.  
Li J, Wang Y, Song Y J, et al. Quality evaluation of low molecular weight heparin injection [J]. Chin J Pharm Anal, 2013, 33(10): 1768-1773.
- [2] 华尉利,王涛. 低分子肝素类注射剂仿制品的监管和技术评价进展[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(20): 2356-

- 2359.
- Hua W L, Wang T. Current approach in scientific and regulatory requirements of generic low-molecular-weight heparin [J]. *Chin J New Drugs*, 2014, 23(20): 2356-2359.
- [3] 李京, 王悦, 李颖颖, 等. 低分子肝素质量标准研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(24): 2210-2218.
- Li J, Wang Y, Li Y Y, et al. Quality specification study of low molecular weight heparin [J]. *Chin Pharm J*, 2014, 49(24): 2210-2218.
- [4] 李京, 王悦, 宋玉娟, 等. 首批低分子肝素相对分子质量国家对照品的建立 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(10): 824-837.
- Li J, Wang Y, Song Y J, et al. Establishment of the first national reference material for low molecular weight heparin [J]. *Chin Pharm J*, 2020, 55(10): 824-837.
- [5] 李京, 龚益妮, 张佟, 等. 全自动凝血仪测定肝素类药物抗Xa因子和抗IIa因子效价 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(21): 1755-1763.
- Li J, Gong Y N, Zhang T, et al. Determination of anti-factor Xa activity and anti-factor IIa activity of heparins by automatic coagulation analyzer [J]. *Chin Pharm J*, 2021, 56(21): 1755-1763.
- [6] 李京, 范慧红. 离子色谱法测定肝素及其类似物中游离和结合硫酸根 [J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(3): 452-455.
- Li J, Fan H H. Determination of the free and linked sulfate content of heparin and heparin-like materials [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2010, 30(3): 452-455.
- [7] 中国药典 [S]. 二部. 2020.
- Pharmacopoeia of the Peoples's Republic of China [S]. Volume II. 2020.
- [8] 李京, 范慧红. 欧洲药典低分子肝素相对分子质量对照品国际协作标定 [J]. *中国药理学杂志*, 2013, 48(21): 1864-1869.
- Li J, Fan H H. Establishment of European calibration CRS batches 2 and 3 for low molecular weight heparin by an international collaborative study [J]. *Chin Pharm J*, 2013, 48(21): 1864-1869.
- [9] 李京, 范慧红. 低分子肝素分子量测定用国际对照品协作标定 [J]. *药物分析杂志*, 2008, 28(10): 1715-1717.
- Li J, Fan H H. International collaborative study for the establishment of proposed replacement molecular mass calibrants for low molecular weight heparin [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2008, 28(10): 1715-1717.
- [10] 赵瑜, 尹利辉, 曹丽梅, 等. 拉曼光谱法用于药品注射液标准中鉴别项的探讨 [J]. *中国药品标准*, 2015, 16(6): 416-420.
- Zhao Y, Yin L H, Cao L M, et al. Investigation on identification items of injections by Raman spectroscopy in pharmaceutical standard [J]. *Drug Stand China*, 2015, 16(6): 416-420.

[责任编辑 兰新新]