

## Реагенты для фармкомпаний – производство субстанций и препаратов гепарина (НФГ, НМГ)

Контроль содержания гепаринов (как нефракционированного (НФГ), так и низкомолекулярных (НМГ)) необходим для производства субстанций и различных лекарственных форм гепаринов. Исходное сырье для гепарина натрия получают из легких крупного рогатого скота или мукозы кишечника свиней.

Основные методы количественного определения гепарина заключаются в установлении его соответствующей активности (антиIIa или антиХа) – **хромогенный метод**, либо в установлении его способности удлинять время свертывания плазмы крови – **клоттинговый (коагулологический) метод**.

[Государственная фармакопея Российской Федерации \(XIII издание\)](#) рекомендует оба метода определения содержания гепаринов.

В современных монографиях для количественного определения субстанции гепарина натрия приоритет отдается хромогенному тесту на антиII-активность.

**Клоттинговый метод с использованием плазмы овец** описан в 11-м издании Европейской Фармакопеи (Ph.Eur.11.0), которое является актуальным на текущий момент (вступило в силу с 01.01.2023 г.). Однако важно учитывать, хронологию изменений в главе 2.7.5.

1. **До издания 8.3:** Клоттинговый метод на плазме овец был **основным** (единственным) методом количественного определения активности НФГ.
2. **Начиная с издания 8.3 (и во всех последующих, включая 9.0, 10.0 и 11.0):** Основным и обязательным методом стал хромогенный метод (основанный на ингибировании фактора IIa).
3. **Статус клоттингового метода сейчас:** Он переведен в категорию «**предыдущего**» или **альтернативного метода**.

Если вы используете 11 издание для **внутрипроизводственного контроля**, вы можете продолжать использовать клоттинговый метод на овечьей плазме, если это прописано в вашем досье на препарат, но для финального выпуска серии по современным стандартам ЕС потребуется хромогенный тест.

### [Статья «Тестирование активности нефракционированного гепарина в препаратах и субстанциях»](#)

На основании созданной тест-системы разработан клоттинговый метод для измерения активности НФГ в его препаратах и субстанциях по рекомендуемому Государственной фармакопеей Российской Федерации коагулологическому методу. Метод был оценен по основным аналитическим характеристикам. Доказана сопоставимость результатов, полученных разработанным тестом, с таковыми при определении активности НФГ хромогенным методом, рекомендуемым Государственной и Европейской фармакопеями.

### [Статья «Тестирование активности низкомолекулярного гепарина в препаратах и субстанциях»](#)

На основании созданной из очищенных реагентов (тромбин, фактор Ха, антитромбин III) тест-системы разработана методика измерения НМГ по рекомендуемому Европейской фармакопеей хромогенному методу определения антиХа- и антиIIa-активности.

Реагенты. Состав наборов	Кат. номер	Количество флаконов (фл.) в наборе – количество определений в наборе (опр.)
<b>Для определения антиХа/антиПа активности нефракционированного гепарина КЛОТТИНГОВЫМ (коагулологическим) методом в субстанциях</b>		
<b>АЧТВ-НФГ</b> , 2мл/флакон, лиофильно высушенный с буфером и стабилизатором. Реагент для определения коагулологической активности гепарина	P-37	1 фл.
<b>Плазма человека</b> , 1 мл/флакон, лиофильно высушенная с буфером и стабилизатором. Реагент для определения коагулологической активности гепарина (по Российской Фармакопее XIII)  Ссылка на документ: <a href="https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-8/1-8-2/1-8-2-3/opredelenie-aktivnosti-faktorov-svertyvaniya-krovi/?sphrase_id=1815287">https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-8/1-8-2/1-8-2-3/opredelenie-aktivnosti-faktorov-svertyvaniya-krovi/?sphrase_id=1815287</a>	P-38	1 фл.
<b>Кальций хлористый</b> , 0,025 М раствор, 5 мл/флакон (по Российской Фармакопее XIII)  Ссылка на документ: <a href="https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-8/1-8-2/1-8-2-3/opredelenie-aktivnosti-faktorov-svertyvaniya-krovi/?sphrase_id=1815287">https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-8/1-8-2/1-8-2-3/opredelenie-aktivnosti-faktorov-svertyvaniya-krovi/?sphrase_id=1815287</a>	P-9, P-9/1	6 фл.
<b>Плазма овечья</b> , 1 мл/флакон, лиофильно высушенная с буфером и стабилизатором. Реагент для определения коагулологической активности гепарина (по Европейской Фармакопее 8.0, раздел 2.7.5 «Assay of Heparin»)  Ссылка на документ: <a href="chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://drive.usercontent.google.com/download?id=1MjDijh2XkUW-ua3ZJ3M443bJspCZW4oA&amp;authuser=0&amp;acrobatPromotionSource=gdrive_chrome-native_view-NDV&amp;uuid=3c52a135-bea9-483c-b23e-2853e74b47de&amp;at=ALBwUgkM-6qsRCTSH3cmZs4LSzpN%3A1776329481327&amp;confirm=t">chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://drive.usercontent.google.com/download?id=1MjDijh2XkUW-ua3ZJ3M443bJspCZW4oA&amp;authuser=0&amp;acrobatPromotionSource=gdrive_chrome-native_view-NDV&amp;uuid=3c52a135-bea9-483c-b23e-2853e74b47de&amp;at=ALBwUgkM-6qsRCTSH3cmZs4LSzpN%3A1776329481327&amp;confirm=t</a>	P-39	1 фл.
<b>Кальций хлористый</b> , 0,035 М раствор, 5 мл/флакон	P-44	1 фл.
<b>Рабочий Стандартный Образец НФГ</b> , 1 мл/флакон, лиофильно высушенный рабочий стандартный образец нефракционированного гепарина, аттестованный против Международного Стандарта	P-40	1 фл.

<b>Для определения антиХа/антиПа активности низкомолекулярных гепаринов гепарина и нефракционированного гепарина</b> <b>ХРОМОГЕННЫМ методом в препаратах, субстанциях и плазме</b>		
<p><b>Ренапарин-НФГ</b>  Набор реагентов для определения анти-Ха и анти-Па активности <u>нефракционированного гепарина</u> (в препаратах и субстанциях).  <b>Состав набора:</b>  Антитромбин III (1 МЕ/фл), лиофильно высушенный для антиПа – 1 флакон.  Антитромбин III (1 МЕ/фл), лиофильно высушенный для антиХа – 2 флакона.  Фактор Ха (34 нкат/фл), лиофильно высушенный – 1 флакон.  Тромбин (фактор Па) (20 МЕ/фл), лиофильно высушенный – 1 флакон.  Хромогенный субстрат для фактора Ха, 3 мкМ/флакон, лиофильно высушенный – 2 флакона.  Хромогенный субстрат для тромбина, 3 мкМ/флакон, лиофильно высушенный – 2 флакона.  Рабочий Стандартный Образец НФГ – 1 флакон  Буферный раствор концентрированный (5 мл) – 1 флакон  Бычий сывороточный альбумин (1 г) – 1 флакон.</p>	ГП-6/1	12 фл. – 100 опр. (в наборе)
<p><b>Ренапарин-тест</b>  Набор реагентов для определения анти-Ха и анти-Па активности низкомолекулярного гепарина (в препаратах и субстанциях).  <b>Состав набора:</b>  - Антитромбин III - 1 МЕ/флакон, лиофильно высушенный для антиПа – 1 флакон;  - Антитромбин III - 1 МЕ/флакон, лиофильно высушенный для антиХа – 2 флакона;  - Фактор Ха - 34 нкат/флакон, лиофильно высушенный – 1 флакон;  - Тромбин (фактор Па) - 20 МЕ/флакон, лиофильно высушенный – 1 флакон;  - Хромогенный субстрат для фактора Ха, лиофильно высушенный – 2 флакона;  - Хромогенный субстрат для тромбина, лиофильно высушенный – 2 флакона;  - Рабочий Стандартный Образец НМГ – 1 флакон;  - Буферный раствор концентрированный - 5 мл/флакон – 1 флакон;  - Бычий сывороточный альбумин - 1 г/флакон – 1 флакон.</p>	ГП-6	12 фл. – 100 опр. (в наборе)
<p><b>Ренапарин-плазма-тест.</b>  Набор реагентов для определения анти-Ха и анти-Па активности низкомолекулярного гепарина (в плазме).  <b>Состав набора:</b>  - Антитромбин III (1 МЕ/фл), лиофильно высушенный – 4 флакона.  - Фактор Ха (34 нкат/фл), лиофильно высушенный – 1 флакон.  - Тромбин (фактор Па) (20 МЕ/фл), лиофильно высушенный – 1 флакон.  - Хромогенный субстрат для фактора Ха, 3 мкМ/флакон, лиофильно высушенный – 2 флакона.  - Хромогенный субстрат для тромбина, 3 мкМ/флакон, лиофильно высушенный – 2 флакона.  - Плазма-калибратор, уровень 0 – 1 флакон  - Плазма-калибратор, уровень 1 – 1 флакон</p>	ГП-6/2	14 фл. – 100 опр. (в наборе)

- Буферный раствор концентрированный (5 мл) – 1 флакон - Бычий сывороточный альбумин (1 г) – 1 флакон.		
<b>Отдельные реагенты</b>		
<b>Антитромбин III</b> - 1 МЕ/флакон, лиофильно высушенный для антиIIa	P-31	1 фл.
<b>Антитромбин III</b> - 1 МЕ/флакон, лиофильно высушенный для антиIIa		2 фл.
<b>Буферный раствор</b> концентрированный, 5 мл/флакон	P-47	1 фл.
<b>Бычий сывороточный альбумин</b> , 1 г/фл	P-46	1 фл.
<b>Рабочий Стандартный Образец НМГ</b>	P-45	1 фл.
<b>Рабочий Стандартный Образец НФГ</b>	P-40	1 фл.
<b>Тромбин</b> (фактор IIa) - 20 МЕ/флакон, лиофильно высушенный	P-32	1 фл.
<b>Фактор Ха</b> (34 нкат/фл.), лиофильно высушенный	P-34	1 фл.
<b>Хромогенный субстрат</b> для фактора Ха, Z-dArg-Gly-Arg-pNA, 3 мкмоль/флакон, лиофильно высушенный	P-42	1 фл.
<b>Хромогенный субстрат</b> для тромбина (фактора IIa), Tos-Gly-Pro-Arg-pNA, 3 мкмоль/флакон, лиофильно высушенный	P-41	1 фл.