

液相色谱法在肝素类药物分子量相关物质分析中的应用及经济性

李思宇（河北常山生化药业股份有限公司，河北 石家庄 050800）

摘要：液相色谱法（HPLC）属于一种高效的分离技术，广泛应用于肝素类药物的分子量分析和质量控制中。本文主要针对 HPLC 在肝素类药物生产中的应用及其经济性加以探讨，分析了该技术在提高制药企业生产效率、降低成本、确保药品质量和增强市场竞争力等方面的积极作用。研究发现，HPLC 不仅可以精准分析分子量，还可以借助自动化检测来降低人为错误，节约资源，最终带给制药企业显著的经济效益。

关键词：液相色谱法；肝素类药物；分子量分析；经济性

液相色谱法（HPLC）在现代制药工业中较为常见，该技术作为不可或缺的分析工具凭借高效的分离、定量以及质量控制能力，在肝素类药物生产过程中广泛应用开来。随着制药行业对药品质量的要求不断提高，HPLC 不仅满足了严格的质量标准，还凭借优化的生产流程显著提高了制药企业的经济效益。以下是本文针对 HPLC 在肝素类药物分子量分析中应用的重点分析，探讨了该技术如何提高生产效率、降低成本并确保药品质量，进而帮助制药企业在激烈的市场竞争中获得较大优势。

1 液相色谱法概述

液相色谱法（HPLC）在化学分析、药物检测以及环境监测中较为常见，属于一种高效的分离技术，凭借其分离精度高、操作简便、适用范围广等优势已成为实验室分析的重要工具。此种方法基于样品中不同成分在液相、固相之间的分配差异，在流动相携带样品、色谱柱固定相分离的前提下，最终由检测器获取分析结果。一般情况下，流动相由溶剂和缓冲液混合而成可以根据不同的分配系数控制样品成分的分离速度，以此满足高效分离的需求。特别是在分析复杂样品时液相色谱法可以发挥独特的优势。液相色谱针对肝素类药物等高分子化合物不仅可以分离不同分子量的成分，还可以借助紫外检测、示差折光检测、质谱检测等不同的检测技术提供准确的定量及定性分析结果。此种方法不管是控制药品质量，还是检测环境样品中的微量成分都具有不可替代的作用^[1]。

2 液相色谱法在肝素类药物分子量分析中的应用

2.1 分子量的测定

液相色谱法在肝素类药物分子量分析中可以发挥

非常重要的作用，可得到精准的肝素分子量结果。反相液相色谱（RP-HPLC）技术可以分离肝素类药物中不同分子量成分，并依此推算出其分子量范围。实际测定肝素分子量时一般会借助与分子量标准相关的校准曲线，配合示差折光检测器（RID）或者紫外检测器（UV）等监测肝素类药物。一般情况下，分子量测定时肝素的高分子量部分和低分子量部分需要展开适当的前处理，以避免分子链断裂或者与溶剂的相互作用进而降低结果准确度。检测人员针对流动相的组成、流速、柱温等条件加以调整，以此优化分离过程，使得不同分子量的肝素衍生物高效分离开来。液相色谱分析中肝素的分子量可以反映在色谱峰的保留时间上，对此，检测人员可以将样品的保留时间和标准物质进行比较，进而推算相对分子量。由于肝素的分子量分布广泛，液相色谱法需要具备较高的分辨率，只有这样才能避免传统方法中潜存的误差，进一步提高分子量测定结果精准度，特别是针对多种不同分子量的肝素样品，液相色谱法可以为其提供精准且高效的分析手段^[2]。

2.2 低分子量肝素和高分子量肝素的分离

液相色谱法在分离低分子量肝素（LMWH）和高分子量肝素（HMWH）中也展现出了较高的应用价值。肝素类药物所具备的分子结构较为复杂，分子量的差异使得肝素类药物在分离过程中面临较高的难度。由不同色谱柱和流动相组成的液相色谱法可以精确分离低分子量和高分子量肝素。一般情况下，反相液相色谱（RP-HPLC）是分离低分子量和高分子量肝素最常用的技术，该技术可以根据分子量和亲水疏水性差异高效分配肝素成分，进而实现分离的目标。高分子量

肝素的分子结构较大,在流动相中流动速度较慢,对此可以采用增加流动相的浓度以及改变流速的方式进一步优化分离效果。反之,低分子量肝素的分子较小,流动速度相对较快,则可以采取调整溶剂梯度的方式进一步提高分离效率。液相色谱法实际应用中除了可以有效分离低分子量肝素和高分子量肝素,还可以在同一分析过程中得出灵敏度和高分辨率均较高的检测结果,帮助科研人员和制药企业准确评估药物的分子量分布,进而确保药品质量^[3]。

2.3 分子量相关物质的检测

肝素类药物分子量相关物质检测中液相色谱法也起到了至关重要的作用。肝素药物在生产过程中会产生肝素降解物以及肝素与其他分子结合的衍生物等多种分子量相关杂质。以上物质与主药成分具有相似的分子结构,但是治疗效果和药物安全性却存在较大差异,对此准确检测分子量相关物质非常重要。液相色谱法凭借优异的分选性能和精密的定量能力可以高效检测肝素类药物中的相关物质。液相色谱法实际应用中一般与质谱检测(LC-MS)联用,进一步提高检测灵敏度和特异性。检测人员使用亲水作用色谱柱(HILIC)、正相色谱柱等不同的色谱柱可以有效分离分子量相关的杂质。优化溶剂的梯度及流速则可以分离出各种分子量不同的杂质并对其展开定性分析和定量分析。液相色谱法在检测肝素类药物中杂质时不仅可以提供详细的分子量分布,还可以揭示药物潜在的降解途径,进而为控制药物质量、优化生产工艺提供有价值的数据支持^[4]。

3 HPLC 技术在肝素类药物分析中的优化

3.1 色谱柱的选择和优化

HPLC 技术在分析肝素类药物时,所选择的色谱柱至关重要,色谱柱直接决定了分离效率和分析结果的准确性。色谱柱类型要根据肝素分子量的差异以及其分子结构的亲水性、疏水性等特点来定。针对肝素类药物一般采用反相色谱柱(RP-HPLC),此种类型的色谱柱可以改变流动相的极性,实现对不同分子量和极性特征分子的有效分离。此外,色谱柱粒径也会影响分离效果,较小的颗粒尺寸所提供的分辨率更高且分析时间更短。检测人员积极优化色谱柱的温度、pH值、流动相浓度等条件可以最大限度提高分离效率,减少峰拖尾和重叠情况,由此提高肝素类药物分析结果的准确性。可见,HPLC 分析中色谱柱的选择及优化必须得到精心的设计,检测人员要根据样品的特性

和分析目标不断调整色谱柱,以此得到最佳的分离效果^[5]。

3.2 流动相的优化

优化流动相可以显著提高 HPLC 分析灵敏度和分离度。肝素类药物分析过程中流动相在影响分离效率的同时,还决定了肝素及其降解物的峰形和保留时间。检测人员改变流动相的组成和梯度则可以高效分离肝素及其相关物质。一般情况下,水、醇类、有机溶剂及其混合物都是常见的流动相,流动相的比例变化直接影响分子的溶解度及与色谱柱的相互作用。具体来说,溶剂的极性、pH 值、离子强度都要根据目标药物的性质加以精准调节。如果流动相的 pH 值过高或者过低,则会促使肝素分子结构发生变化。检测人员积极优化流动相梯度并逐步提高溶剂极性可以将肝素类药物与杂质有效分离开来。此外,流动相的流速也要根据实际情况来调整,以确保最佳的分离效果^[6]。

3.3 检测器的选择

肝素类药物分析中有效应用 HPLC 技术很大程度上与所选择的检测器密切相关。针对肝素类药物此类大分子化合物常用的检测器主要有紫外-可见光检测器(UV-VIS)和示差折光检测器(RID)。其中,UV-VIS 检测器具有较高的灵敏度和选择性,此种检测器可用于检测肝素的吸光特性。由于肝素分子的紫外吸收峰不显著,因此需要选择合适的波长进行检测,这样才可以保证其定量分析结果的准确性。肝素降解产物或者低分子量的肝素衍生物检测采用紫外检测则较为困难。

为了解决紫外检测的不足,检测人员会采用示差折光检测器(RID),以此确保检测效果。RID 不仅针对肝素及其降解物有较好的检测能力,还可以准确测量分子量相关物质的变化。检测人员选择适当的检测器并调整检测器的工作参数可以高效、精确展开对肝素类药物的分析,进而保证肝素类药物的安全性。此外,检测人员还可以根据分析需求使用质谱联用技术(LC-MS),该技术可以获得更加全面的定性和定量分析结果,进一步增强肝素类药物的研究深度^[7]。

4 液相色谱法在肝素类药物生产中的经济性分析

4.1 提高生产效率

肝素类药物生产中采用液相色谱法(HPLC)可以显著提高制药企业生产效率。HPLC 凭借高效的分离和检测能力可以快速、准确分析肝素的纯度、分子量分布以及降解物含量,使得制药企业有效监控生产过

程中的关键质量控制点。特别是在大规模肝素类药物生产中,采用优化的 PLC 分析方案可以大幅减少每批次分析所需的时间,缩短了产品检测周期,进而促使生产流程加快。此外,制药企业借助所引入的自动化液相色谱仪器可使得检测过程更加精确且无需频繁人工干预,该设备在提高肝素类药物分析效率的同时,还有效规避了人为错误。据统计,优化后的 HPLC 分析可将生产周期缩短约 20%~30%,极大提高了制药企业生产效率。

4.2 降低生产成本

制药企业在肝素类药物生产中采用液相色谱法可以有效降低生产成本。虽然初期的设备投入和试剂成本较高,但是立足长远分析,HPLC 技术依然可以帮助制药企业减少不合格产品。比如,肝素类药物在生产过程中利用 HPLC 可以实时监控药物纯度及相关杂质含量,防止因质量问题所引起的生产停滞或者产品废弃,避免了制药企业生产中的资源浪费。HPLC 技术所具备的高通量分析功能还可以减少实验所需的时间和试剂量,降低了制药企业单位产品的分析成本。此外,制药企业采用高效的 HPLC 系统可以缩短批次检测周期,由此提高生产线的周转率,进一步减少了企业生产过程中的间接成本。据调查制药企业的相关资料可知,优化的 HPLC 分析流程降低生产成本 10%~15%^[8]。

4.3 确保药品质量

HPLC 技术可以有效确保肝素类药物的质量。肝素类药物的质量控制要求严格,必须保证其分子量分布、纯度和降解物含量在安全范围内。制药企业采用 HPLC 技术可以精准测定肝素的分子量及其相关物质,此种测定方式不仅保证了产品的稳定性,还减少了药品中潜在有害杂质的风险,最终提高了肝素类药品的安全性。HPLC 分析可以快速检测肝素的降解产物以及其他相关杂质,以便及时发现潜在的质量问题,指导制药企业在生产过程中提前采取措施加以调整。此外,高灵敏度和高选择性的 HPLC 还使得此种检测分析技术可以在复杂的生产环境中提供给制药企业更加可靠的分析结果,使得肝素类药物符合药典标准,进一步提高了药品的市场信任度。

4.4 提升市场竞争力

肝素类药物生产中 HPLC 技术不仅可以确保产品质量,还可以增强药品的市场竞争力。在制药行业对药品质量要求越来越严格的背景下,凭借先进技术提

高生产效率并确保药品质量的生产厂家在市场中可以占据更加有利的地位。制药企业借助 HPLC 的高效分析可以迅速响应市场需求并调整生产工艺,以此保持产品的高质量,扩大企业品牌影响力。此外,优化后的 HPLC 还可以增强制药生产的可控性,降低不合格产品的比率,以此提升整个制药企业药品质量。市场研究显示,采用 HPLC 技术优化生产流程的制药企业,不仅显著提高了肝素类药物的质量,还在一定程度上提高了客户满意度和品牌忠诚度,使得企业在市场上的竞争力逐步增强。

5 结语

综上所述,液相色谱法(HPLC)在肝素类药物生产中的应用不仅提高了分析效率以及精度,还借助优化后的生产流程降低了制药企业生产成本。制药企业采用 HPLC 技术有效确保了药品质量,减少了质量问题对企业生产的不利影响,有助于增强制药企业市场竞争力。在 HPLC 技术不断优化过程中,制药企业采用 HPLC 技术可以在肝素类药物生产中发挥更高的经济性价值,由此进一步推动制药行业的高速发展。

参考文献:

- [1] 苏昭仑,张颖,贺瑞坤.肝素亲和柱-高效液相色谱法快速测定乳粉中乳铁蛋白的优化研究[J].中国食品添加剂,2023,34(2):289-294.
- [2] 廖菁菁,谢志榕,李雅玫,等.高效液相色谱法测定婴幼儿配方奶粉中乳铁蛋白[J].中国口岸科学技术,2022,4(3):90-96.
- [3] 由鹏飞,李春焕,陈晓,等.HPLC 法测定肝素钠注射液 6 种抑菌剂[J].药学研究,2022,41(6):369-372.
- [4] 卢鲁.肿瘤靶向 pH/还原响应型非抗凝肝素化 ES2——紫杉醇纳米递送系统的构建及抗肿瘤作用研究[D].济南:山东大学,2023.
- [5] 谢少帅.肝素和硫酸乙酰肝素的构象表征及其结合蛋白的组学研究[D].济南:山东大学,2023.
- [6] 李方舒,黄萨础拉,马秀梅,等.基于 iTRAQ 技术探讨人胃癌细胞乙酰肝素酶调控的信号通路[J].现代肿瘤医学,2022,30(22):4071-4077.
- [7] 李静敏.有机荧光分子探针的设计合成及其在肝素与鱼精蛋白检测中的应用[D].江苏:南京师范大学,2022.
- [8] 刘威,翁凌霄,高明霞,等.高效液相色谱-质谱技术在蛋白质组学中的应用[J].色谱,2024,42(7):601-612.