

肝素药物的化学降解产物的检测方法与经济性研究

齐佳宁（河北常山生化药业股份有限公司，河北 石家庄 050800）

摘要：肝素药物属于常用于抗凝治疗的药物制剂，其降解过程不仅影响药效，还会影响患者健康。本文主要针对肝素药物的化学降解机理加以分析，重点探讨了化学降解和生物降解两种机制。并阐述了色谱分析、质谱分析、电泳分析以及光谱学方法检测肝素降解产物的价值。研究发现，降解产物检测技术不仅提高了制药企业药品质量控制水平，还降低了制药企业生产成本和监管风险，进一步提高了制药企业的市场竞争力。肝素降解产物检测方法所发挥的经济价值较高，在保证药物质量和安全性的同时，优化了制药企业生产效益，增强了制药企业的市场竞争优势。

关键词：肝素药物；化学降解机理；降解产物；检测方法；经济性

0 引言

肝素药物被广泛应用于临床上的抗凝治疗，由于肝素分子结构较为复杂，一旦生成降解产物则会严重降低药品质量。肝素降解过程与受环境条件、化学反应、酶的作用等因素密切相关，可造成药效降低甚至产生毒性副产物。因此，制药企业严格落实对肝素降解产物的准确检测尤为重要，可以保障药品质量和患者安全。先进的降解产物检测技术还可以有效降低制药企业的生产成本、减少质量问题导致的经济损失，并增强市场竞争力，进一步提升了制药企业的经济效益和品牌价值。

1 肝素药物的降解机理

1.1 化学降解机理

肝素属于一种复杂的糖胺聚糖，该物质在降解过程中受化学因素的影响较大，其中水解反应是影响肝素药物降解最关键的化学因素之一。肝素分子水解过程中里面的糖苷键被水分子攻破，导致其结构破裂并生成小分子降解产物。该过程在较高温度或者极端 pH 条件下可以进一步加速，特别是酸性、碱性环境下肝素的降解速率非常快。酸性环境中氨基糖环上的氮原子会产生质子化，使得分子结构的水解更加容易；碱性环境中糖苷键更容易断裂。此外，如果存在过氧化物、氧化剂等化学物质也会加速肝素的降解，以上化学物质凭借自由基生成机制直接攻击肝素分子的结构，进而降低肝素分子结构的聚合度并破坏功能性单元，甚至生成有毒的副产物。肝素降解过程中产生的降解产物不仅会影响肝素的抗凝效果，还会产生潜在毒性，因此肝素制备和使用中要尤其注意控制化学降解^[1]。

1.2 生物降解机理

生物降解机理是肝素在体内或者体外在酶促反应

下被分解的过程。肝素所具备的功能性基团较为丰富，易遭到体内特定酶类的攻击。最常见的生物降解方式是在肝素酶和糖胺水解酶的作用下，裂解肝素分子中的糖胺键，进而生成较小的多糖片段或者糖苷单元。肝素酶作为特异性酶可以选择性降解肝素分子中的硫酸基团或者氨基糖基，由此产生一系列较小的降解产物。因为肝脏和肾脏中肝素分解酶的浓度较高，所以是肝素降解的主要部位。此外，某些细菌、肠道微生物也会分泌类似的酶，引起肝素在体外的降解。生物降解不仅与酶的活性密切相关，还受宿主 pH、温度、血流速度等条件的影响，因此即便同一肝素分子在不同环境中的降解速率也存在显著差异^[2]。

2 肝素降解产物的检测方法

2.1 色谱分析法

液相色谱（HPLC）和气相色谱（GC）是主要的色谱分析法，该方法在肝素降解产物检测中起到非常重要的作用。色谱分析法可以高效且精确地分离并定量各种降解产物，以揭示肝素降解的过程以及降解特征。液相色谱中样品被注入色谱柱，随后在适当的溶剂作用下肝素分子和其降解产物经过色谱柱时，会根据分子大小、极性、亲和力的不同，依次被分离出来。检测人员采用紫外检测器（UV）或者示差折光检测器（RID）等检测器可以在各个不同波长下，检测并定量这些分子。此种方法特别适用于检测肝素的硫酸基糖胺等较小片段的降解产物。

此外，气相色谱可用来分析挥发性物质，加热样品并配合适当的色谱柱则可以快速分离，并检测出对肝素在高温条件下发生降解时的挥发性产物，色谱分析凭借较高的分辨率和高度的重复性，使其可以提供给检测人员肝素降解产物的具体分子结构信息。色谱

方法在肝素分析时也存在很大程度的局限性，特别是在样品较为复杂且基质效应较大的情况下，检测人员要对提前处理样品，这样才可以保证分析结果的准确性^[3]。

2.2 质谱分析法

质谱分析法凭借卓越的分子识别能力在肝素降解产物的检测中占据重要地位。质谱技术可以将样品转化为带电粒子，并在电场和磁场作用下将带电粒子按质荷比 (m/z) 进行分离，最终根据其飞行时间或者质量-电荷比的测量结果来进行分析。质谱针对肝素及其降解产物可以精确测定分子的质量，帮助检测人员分析其结构信息，此种方法在解析肝素分子中复杂的糖胺链和硫酸基团时最为适用。质谱不仅可以检测到降解产物的分子质量，还可以提供降解过程中各个阶段的中间产物，帮助检测人员展开对肝素降解机理的深入研究提供依据。

与色谱分析相比，质谱的灵敏度更高且应用范围更加广泛，因此可以在极低的浓度下检测到肝素的降解产物。但是即便这样质谱分析针对肝素此种大分子药物，样品的前处理过程要格外精细，以避免降解过程中出现的碎片干扰信号。此外，质谱设备的维护成本和操作要求均较高，离不开高度专业的人员，这在一定程度上增加了制药企业使用质谱分析法的经济成本^[4]。

2.3 电泳分析法

电泳分析法在肝素降解产物检测中具有独特的应用价值，特别是凝胶电泳技术最为突出。电场作用下，带电分子在凝胶基质中迁移速度和迁移距离取决于分子量、形态以及电荷。多数情况下，肝素分子及其降解产物为带负电的多糖，在电泳分析中以上物质会迁移到阳极方向，迁移速度则与分子大小、电荷密度密切相关。检测人员设置不同浓度的凝胶则可以分离不同大小的肝素降解产物，并借助染色或者特定的荧光探针对其可视化处理。此种检测方法操作简单、成本较低，且可以根据比较分子迁移速度和带型图谱的方式推测降解产物的分子量分布。在检测肝素降解产物时，电泳则可以准确识别较小的降解片段以及没有完全降解的大分子，进而为研究肝素的降解路径提供重要线索。但是电泳方法在处理复杂样品时，由于分子之间存在相似的迁移行为，则会出现分辨率较低的情况。

此外，电泳分析法的定量能力较差，适合用于定

性分析或者半定量分析，在肝素降解产物的监测中一般要与其他方法结合使用，这样才可以提高检测结果的准确性^[5]。

2.4 光谱学方法

紫外-可见光谱 (UV-Vis) 和傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 等光谱学方法在肝素降解产物检测中应用也较为广泛。此种检测方法可检测样品在不同波长下的吸光度和光谱特征，以识别降解产物存在与否。紫外-可见光谱分析特别适合检测肝素及其降解产物中具有特定吸收峰的化学基团，比如肝素分子中的硫酸基团和糖胺环等都可以采用紫外-可见光谱来检测。检测人员根据吸收峰的变化可以揭示肝素在降解过程中的结构变化和功能性变化。

傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 则可以提供更加详细的分子振动信息，帮助检测人员识别肝素降解产物的官能团结构。肝素降解过程中降解产物会改变分子中某些官能团的振动频率，FTIR 可以检测以上频率的变化，为检测人员提供关于降解路径的相关信息。虽然光谱学方法在灵敏度和操作简便性方面具有较强优势，但是该技术也存在一定局限性。比如，紫外-可见光谱法在定量分析复杂混合物时需要展开样品的前处理，因此检测难度较大。虽然 FTIR 提供丰富的分子结构信息，但是针对较复杂的样品光谱峰的重叠则会引起解读上的困难，对此需要结合其他分析方法辅助验证^[6]。

3 肝素药物化学降解与生物降解产物检测方法的经济价值

3.1 提高药品质量，减少损失

制药企业所采用的肝素药物降解产物检测方法 with 药品质量密切相关，对企业生产效率和经济效益产生深远影响。制药企业落实对肝素降解产物的有效检测可以确保药品在生产过程中的稳定性，减少因药品降解而引发的质量问题，避免不合格产品流向市场。根据市场研究数据显示，制药企业加强对药品降解问题的有效管控可以减少至少 5-10% 的生产损失。比如，制药企业在肝素类药物生产过程中，一旦出现降解产物则会降低药效，严格落实降解产物的有效检测可以最大程度确保药品的安全性、有效性，提高制药企业药品合格率，减少产品召回或者退货对企业造成的风险。

3.2 降低生产成本和风险

制药企业落实对肝素药物降解产物的有效检测可

以减少生产中的不确定性,并及时发现潜在的安全隐患,由此降低企业生产成本。在肝素药物降解监测技术不断提升的背景下,制药企业生产过程中因降解产物积累所带来的生产停滞、质量回溯以及无效生产的概率也显著下降。根据相关研究,制药企业采用先进的降解产物检测手段可以降低 30%–40% 的生产废品率,特别是在大规模的肝素类药物生产中所节约的成本更为可观。企业实时监控药物的降解情况可以优化生产流程,提前预测潜在的降解问题,避免因不合格产品导致的批次失败或者生产暂停。更关键的是,肝素作为高成本药品,其生产过程中的每一项改进都会带给制药企业可观的经济效益,有助于大幅度降低产品的生产成本。同时,制药企业还可以减少因降解问题引发的法律诉讼或者药品安全事件,这对帮助制药企业有效规避合规风险,降低由此带来的经济损失和声誉危机也具有重要意义^[7]。

3.3 减少监管成本

在药品监管要求不断提高的背景下,肝素药物降解产物的监测成为监管机构重点关注的领域之一。制药企业采用高效、精准的降解产物检测方法可以提高生产过程的可追溯性,减少监管机构对制药企业生产环节的频繁干预。这不仅减少了制药公司和监管部门之间的沟通成本,还减少了合规性审核以及风险控制方面的开支。根据相关数据可知,实施精准监测的制药企业在合规审核方面可以降低 20%–30% 的成本,制药企业可以主动提交符合要求的检测数据,避免了因抽检失败而带来的重复审查和罚款。此外,精准的降解产物检测技术还可以帮助制药企业提前发现潜在的质量问题,降低因监管不合格而造成的生产延误或者市场准入障碍,这使得制药企业得以在竞争激烈的市场中占据更加有利的位置,优化资源配置并提高企业整体运营效率。

3.4 增强市场竞争力,提高品牌价值

伴随消费者对药品质量要求的不断提高,肝素类药物的降解产物检测方法的精确度和可靠性已成为制药企业在激烈市场竞争中脱颖而出的重要因素之一。精确的降解产物检测在确保产品疗效和安全性的同时,还可以进一步提高药品质量,增强肝素类药物该品牌的市场认可度。根据行业调查,药品品牌在市场竞争中的竞争力与制药企业质量控制能力密切相关,特别是针对高端市场品牌价值很大程度取决于产品的长期可靠性。

肝素药物的降解监测可以保证药品在储存、运输过程中不受降解物的影响,延长产品有效期,以此提高品牌在消费者心中的形象。比如,全球领先的制药企业借助所引入的先进降解产物检测方法,显著提高了该企业肝素药物的市场占有率,并对外树立起了“质量保障”的品牌形象。这一品牌形象显著推动了销售量的增长,并使得制药企业在与其他竞争者的博弈中占据了更加有利的市场份额,进而大幅度提高了自身品牌价值与市场影响力。药品降解产物检测技术在这个过程中不仅有助于维护药品质量,还成为制药企业品牌宣传的重要卖点,由此增强了消费者的信任度和购买意愿^[8]。

4 结语

综上所述,以上就是本文针对肝素药物化学降解机理及其降解产物检测方法的研究,明确了高效检测技术在确保药物质量、减少生产成本、降低监管风险以及增强市场竞争力方面的经济价值。伴随检测技术的不断进步,肝素药物的生产和监管将更加高效,促使制药企业在降低成本的同时提升产品质量,进而在激烈的市场竞争中占据有利位置。随着降解产物监测技术的持续优化,肝素药物的经济性和市场表现将进一步增强,由此加快整个制药行业的可持续发展脚步。

参考文献:

- [1] 欧阳艺兰,易琳,邱露允,等. 色谱技术在肝素结构分析中的研究进展 [J]. 色谱, 2023, 41(2): 107-121.
- [2] 吴秦燕. 脓毒症患者血管内皮糖萼降解与血管外肺水相关性的观察性研究 [D]. 湛江: 广东医科大学, 2023.
- [3] 杨健力. 具药物缓释功能的抗菌水凝胶的制备及其性能研究 [D]. 长春: 长春工业大学, 2023.
- [4] 强济红. 肝素修饰的双氢青蒿素--3--甲基腺嘌呤前药纳米脂质体的制备及抗疟作用评价 [D]. 山西: 山西医科大学, 2023.
- [5] 李欠欠. 肝素酶响应性仿生靶向共递药系统抗乳腺癌肺转移的研究 [D]. 南昌: 南昌大学医学部, 2023.
- [6] 杜敏. 长期饲喂硫酸软骨素小鼠肠道微生物中糖胺聚糖降解酶的分析鉴定及催化机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2023.
- [7] 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.
- [8] 万李鹏. 肝素可注射水凝胶的制备及应用 [D]. 开封: 河南大学, 2023.