

肝素类化学药物分子量分布的影响因素 及检测技术创新的经济效益

杨彦翠（河北常山生化药业股份有限公司，河北 石家庄 050800）

摘 要：肝素类化学药物在临床疾病治疗中起到了非常重要的作用，其质量控制尤为关键。分子量分布直接影响药物的疗效。近年来，随着分子量分布检测技术的创新，质谱、毛细管电泳、高效液相色谱等现代技术被广泛应用开来，上述检测技术显著提高了肝素类化学药物的质量控制水平，并优化了制药企业肝素类化学药物的生产过程。创新性检测方法的运用在降低了制药企业生产成本的基础上，还增强了企业在市场中的竞争力，使得整个制药产业得以高效发展。本文主要针对肝素类药物分子量分布的影响因素、检测技术创新及其带来的经济效益加以探讨，希望可以为制药行业的持续发展提供相应参考。

关键词：肝素类化学药物；分子量分布；影响因素；检测技术；经济效益

肝素类化学药物作为临床上非常重要的抗凝药物，在疾病治疗中被广泛应用。肝素的疗效及安全性依赖于对分子量分布的准确控制。肝素类药物分子量分布中传统检测方法存在一定局限，不能满足日益严格的质量控制要求。伴随科技的不断进步，新的分子量分布检测技术应运而生，新型检测技术不仅提高了肝素类化学药物的质量控制水平，还优化了生产工艺，降低了制药企业成本，为制药企业带来了可观的经济效益。

1 肝素类化学药物分子量分布的影响因素

1.1 原料来源

肝素类药物的质量与原料来源紧密相关。一般情况下，肝素从猪小肠或者牛肺中提取，来源于不同动物原料的肝素类药物在分子结构、质量稳定性、污染物含量等方面存在差异。比如，猪源肝素和牛源肝素的分子量分布因动物种类的不同而有所不同。此外，原料的采集时间、处理方式、保存环境等因素也会直接影响肝素类药物的质量。比如，不同季节采集的猪肠粘膜脂肪含量和质地也不一样，会引起肝素分子量分布的明显变化。对此，制药企业要意识到合理选择并严格控制肝素类药物原料来源的重要性。特别是在大规模肝素类药物生产中，原料的批次差异会引起药物质量不稳定的问题，进而降低药物临床效果。

1.2 提取和纯化工艺

提取工艺和纯化工艺会影响肝素类药物的分子量分布。酸解法和酶解法是从原料中提取肝素的常见方法，不同的提取方法会产生不一样的分子量分布。一般情况下，酸解法可以提取较大分子量的肝素，而酶

解法则有助于产生较小的分子量肝素。纯化阶段所采用的色谱技术、滤过装置以及操作条件都会影响分子量分布。过度的纯化或者滤过会引起肝素降解，导致低分子量组分增多，而不充分的纯化则会出现杂质和大分子肝素残留的问题。因此，制药企业积极优化提取和纯化工艺，以保持肝素的分子量分布的稳定性^[1]。

1.3 加工过程中的降解

肝素类化学药物生产中加工条件直接决定了肝素类药物分子量分布。肝素分析在高温、强酸或长时间处理的条件下，其分子会发生降解，进而引起分子量分布的偏移。比如，温度过高或者酸性过强的环境会加快肝素分子链的断裂，使得肝素的分子量降低并产生较小的分子量片段，进而降低药物的抗凝效果，影响药代动力学特征。同时，加工时间过长也会造成类似的降解反应，由此降低肝素的稳定性。针对以上问题，制药企业在肝素生产过程中要精确控制加工温度、加工时间以及环境条件，以此为基础最大程度避免降低分子量，提高肝素类药品质量。

1.4 贮存条件

肝素类药物的分子量分布除了受生产过程中各种因素的影响外，还与存储中所处的环境条件密切相关。如果肝素类药物贮存条件不当，温度过高、湿度过大或者光照过强都会促使肝素分子链发生水解反应或者降解反应，进而改变分子量分布。比如，肝素长时间暴露于高温或者潮湿环境下，其分子量会显著降低，进而影响药物的抗凝效果。对此，制药企业要保证肝素类药物至于合适的贮存条件下，注意做好低温、干燥和避光等处理

措施,这不仅有助于维持肝素类药物的分子量分布稳定,也可以确保肝素类药物长时间有效^[2]。

2 肝素类化学药物分子量分布对临床疗效的影响

肝素类药物的分子量分布对其临床疗效具有较大的影响。一般情况下,分子量较大的肝素成分可以有效抑制凝血酶,由此显著降低血液凝固的速度,因此常用于治疗急性血栓。尽管较大分子量的肝素具有强效的抗凝作用,但是也更容易引发出血等不良反应。相对而言,低分子量肝素(LMWH)则表现出较强的抗因子Xa作用,其抗凝效果维持时间更加长久且不良反应较少,因此常用于长期治疗和预防性应用。但是如果肝素类药物分子量分布不均,药物临床效果则会出现波动,致使治疗不稳定,严重时甚至危及患者生命安全^[3]。

3 肝素类化学药物分子量分布的检测技术创新

3.1 传统检测技术

3.1.1 凝胶渗透色谱(GPC)

凝胶渗透色谱(GPC)属于传统的分子量检测技术之一,广泛应用于肝素类药物的分子量分布分析中。该技术根据肝素分子的大小和形状,在流动相中以不同的速度流动,而精确测定分子量。GPC操作简单且分辨率较高可以将大分子和小分子肝素有效区分开来,以此揭示肝素药物在不同分子量范围内的分布情况。但是GPC也存在相应的局限性,该局限性主要体现在其分子量测量的准确性依赖于对标准样品的校准,且该方法在精准分析大分子肝素时会受到一定限制。此外,GPC检测速度较慢且不能提供肝素分子具体的结构信息。以上局限性决定了研究人员需要深入展开其他检测技术的分析。

3.1.2 聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)

聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)可用于分离大分子生物分子,在肝素类药物的分子量分布分析中较为常见。电场的作用下,肝素分子在凝胶中可以按照分子量大小进行迁移,分子较大的肝素迁移速度较慢,分子较小的肝素则较为迅速地迁移到目标位置。PAGE可以提供较为直观的肝素分子量分布图谱,并且操作相对简便。尽管如此,PAGE的分辨率受凝胶浓度、电泳条件的影响较大,且对于复杂的分子量分布难以做到精确分离。PAGE只能提供分子量范围内的粗略信息,难以精确测定每一分子的具体质量,加上该检测技术在操作时较为复杂,所得出的检测结果存在一定偏差。尽管如此,PAGE依然在肝素分析中具有一

定的历史意义,尤其适合初步筛查和质量监控^[4]。

3.2 现代检测技术

3.2.1 质谱技术

近年来肝素类药物分子量分析检测中广泛将质谱技术应用开来。质谱技术灵敏度和分辨率均较高,可以提供肝素分子精确的质量信息,且还可以在分子级别上分析分子量分布的细节。检测人员采用质谱技术可以准确测定肝素分子量,还可以揭示肝素的结构特征和杂质成分。这对于提高肝素类药物的质量控制水平具有重要意义。与传统方法相比,质谱检测技术优势显著,可以在更高的灵敏度和准确度下分析肝素类药物分子量,同时减少了由于复杂样本导致的分析误差。此外,质谱技术还可以配合液相色谱(LC-MS)等其他技术一起使用,以进一步提高分析结果的可靠性。质谱设备成本较高且操作技术要求较为复杂,因此实际应用中要综合考虑其成本效益比和技术适配性。

3.2.2 毛细管电泳(CE)

毛细管电泳(CE)属于现代化的分子量检测方法,该检测技术的分辨率较高且检测效率更快,因此被广泛应用于肝素类药物的质量检测。检测人员在毛细管中施加电场后,肝素分子根据电荷和大小的差异在电泳过程中发生分离。由于CE分离效率高可以提供精确的分子量分布数据,特别适用于检测小分子和中分子肝素。CE与传统的凝胶电泳方法相比,前者不仅可以获得更高的分辨率,还可以实现快速且自动化分析的需求。毛细管电泳的优势在于操作简便、样品消耗低且可以高通量分析样品。但是即便这样毛细管电泳的缺点也不容忽视,此种检测方法对样品的浓度要求较高,且由于电场对样品的影响,容易导致某些高分子肝素在迁移过程中出现异常分离^[5]。

3.2.3 高效液相色谱(HPLC)

高效液相色谱(HPLC)是目前肝素类药物分子量分布分析中经常使用的现代检测技术。此种检测方法主要利用液体流动相在固定相中分离肝素分子,依据其分子量、极性以及结构特征的差异,肝素分子将经历不同的分配过程,由此实现分离。HPLC可以高效且精确分析肝素的分子量分布,在分子量较大的肝素成分分析中尤其适用。HPLC改变流动相的组成及流速可以在不同的分离条件下获得更高的分辨率,精确测定每一分子组分的相对含量。与其他传统方法相比,HPLC的分析速度较快,操作简单且自动化水平较高,特别适用于肝素类药物大规模生产中的质量控制。但

是 HPLC 技术对肝素分子特殊结构的敏感性相对较低,因此难以完全解析某些复杂的分子量分布。加上,检测所需的设备成本较高,其广泛应用受到了一定的经济限制^[6]。

4 肝素类化学药物分子量分布检测技术创新的经济效益

4.1 提高药物质量控制水平

肝素类药物分子量分布检测技术的创新显著提高了药物的质量控制水平。伴随质谱、毛细管电泳和高效液相色谱等现代技术在肝素类药物分子量分布检测中的应用,其检测精确度和灵敏度大幅增强,可有效识别并控制肝素药物中存在的杂质和不稳定分子,以此确保最终产品的一致性。创新性的检测技术使得肝素类药物生产企业可以实时监控每一批次药物的质量,避免因质量波动而引起的临床不良反应。此外,创新的检测技术还可以制药企业及时发现并修正生产过程中潜在的问题,进而减少了药物生产返工并降低废品率,提高了产品合格率。

4.2 降低生产成本

肝素类药物分子量分布检测技术的创新为制药企业带来了显著的成本效益。制药企业肝素类药物分子量分析检测中借助高效的检测手段,可以精细化控制生产过程中肝素类药物的质量,进而减少不必要的资源浪费。比如,质谱和毛细管电泳等先进技术可以快速、精准完成分子量分析工作,避免了手工筛选和反复试验等繁琐且耗时的传统检测手段,不仅节省了时间,还降低了人工成本。同时,精准的质量监控也使得肝素类药物生产人员可及时调整工艺条件,减少了原料和能源的浪费。可见,不断创新的检测技术在提高生产效率的同时,有效降低了生产成本,为制药企业带来更高的经济回报^[7]。

4.3 增强市场竞争力

伴随肝素类药物分子量分布检测技术的不断创新,药品质量也得到了极大提高,制药企业在日益竞争激烈的市场环境中占据了优势地位。现代检测技术不仅提高了产品质量,还满足了日益严格的法规要求,提升了产品的市场认可度。更重要的是,创新的检测技术还使得制药企业可以为公众提供更高质量的药品,凭借较低的生产成本和较短的上市周期抢占市场份额。消费者对药品安全性和疗效的重视,使得具备先进检测技术的制药企业得以在激烈的市场竞争中脱颖而出,赢得更多的客户信任并占据更大的市场份额。

可见,检测技术的创新在增强制药企业竞争力的基础上,还为制药企业打开了更加广阔的市场前景。

4.4 推动产业发展

肝素类药物分子量分布检测技术的创新不仅提升了个体企业的竞争力,还推动了整个制药产业的发展。药物生产依靠所引入的先进技术,使得制药企业精细化和高效化生产成为可能,由此加快了行业技术的更新换代。创新技术的普及使得制药企业朝着自动化、智能化方向发展,进而提高了整个行业的生产能力和技术水平。与此同时,技术的进步为制药企业提供了更多的研发空间,使得企业可以开发出更加多样化和高效的药物,满足临床多样化的需求,由此推动制药产业的多元化发展^[8]。

5 结语

综上所述,肝素类化学药物分子量分布的检测技术创新,在提高药物质量和保障临床疗效的同时,还为制药企业带来了显著的经济效益。制药企业进一步提高生产过程的自动化、精细化管理水平,可以降低成本并增强市场竞争力,以此推动制药产业向更加规范、科学以及可持续的方向发展。

参考文献:

- [1] 石杨,姜海燕,邵小光.基于多因素非条件 Logistic 回归分析探讨无创产前检测技术筛查失败的影响因素[J].中华医学遗传学杂志,2023,40(5):519-526.
- [2] 梁晓萌.白蛋白/肝素荧光探针的设计及生物检测应用[D].河北:河北大学,2022.
- [3] 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.
- [4] 班启楠.全血纤维蛋白原浓度 POCT 快速检测技术研究[D].河南:郑州大学,2022.
- [5] 黄珍,李汉芳,路梦凡,等.骆驼乳及其制品中非热变性乳铁蛋白含量的快速电泳迁移检测[J].中国乳品工业,2023,51(10):56-59,64.
- [6] 张小军.桃红四物汤联合依诺肝素钠对行 MIPO 技术治疗胫骨骨折患者康复效果的影响研究[J].康复,2023(1):32-34.
- [7] 秦誉宁,姚宇豪,RUBAYIZA JOSHUA,等.肝素寡糖抑制 CoCl₂ 诱导的 HUVEC 细胞糖酵解及其机制[J].中国药科大学学报,2023,54(5):626-633.
- [8] 路梦凡.基于差示扫描荧光法的乳清蛋白鉴别及乳铁蛋白定量检测研究[D].西安:陕西科技大学,2023.