

THUỐC PEPTID DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ XU HƯỚNG PHÁT TRIỂN VÀ KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG

Nguyễn Thị Hồng Hạnh^{1,2}, Trương Ngọc Quỳnh Nhi¹,
Phan Nguyễn Trường Thắng¹, Trần Việt Hùng^{1,2*}

¹Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh

²Mạng lưới Phòng thí nghiệm Khó khăn Việt Nam (VMSLN)

TÓM TẮT

Mục tiêu: Thực hiện Nghị quyết số 36-NQ/TW ngày 30/01/2023 của Bộ Chính trị về phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học phục vụ phát triển bền vững đất nước trong tình hình mới và Quyết định số 1165/QĐ-TTg ngày 9/10/2023 của Thủ tướng Chính phủ phê duyệt Chiến lược Quốc gia phát triển ngành Dược Việt Nam giai đoạn đến năm 2030 và tầm nhìn đến năm 2045, tìm đối tượng thuốc sinh học có khả năng triển khai tại Việt Nam và dựa trên chức năng nhiệm vụ của Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh, tìm hiểu các điểm then chốt để kiểm soát chất lượng đối tượng thuốc.

Phương pháp: Thảo luận với chuyên gia dược đến từ cơ quan quản lý, đại học, doanh nghiệp, tổ chức quốc tế; phân tích tài liệu của một số cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) và tài liệu nghiên cứu khoa học.

Kết quả: Thuốc peptid là xu hướng của thị trường, có nguồn gốc tổng hợp hóa học hoặc sản xuất sinh học hoặc cả hai. Peptid tổng hợp bằng con đường hóa học có lợi thế chữa bệnh giống thuốc sinh học và sự ưu việt trong sản xuất - kiểm soát chất lượng - đăng ký phê duyệt - cấp giấy phép - quản lý như thuốc hóa dược. Kiểm soát chất lượng thuốc peptid chủ yếu liên quan đến kiểm soát chất lượng hồ sơ tạp chất trong suốt vòng đời sản xuất, lưu hành của dược chất peptid. Quy trình thiết lập chuẩn peptid, đặc biệt ở các điểm khác biệt so với chuẩn hóa dược đã được làm rõ.

Từ khóa: Peptid, kiểm soát chất lượng, tạp chất, chất chuẩn, sản xuất.

THERAPEUTIC PEPTIDS: MARKET TRENDS AND QUALITY CONTROL

SUMMARY

Objective: In alignment with Resolution No. 36-NQ/TW of the Politburo on the development and application of biotechnology, and Decision No. 1165/QĐ-TTg of the Prime Minister approving the National Strategy for the Development of Vietnam's Pharmaceutical Industry, this study aims to identify biopharmaceutical products with potential for implementation in Vietnam. Based on the functions and responsibilities of the Ho Chi Minh City Institute of Drug Quality Control, the study explores the key aspects of quality control for such products.

Chịu trách nhiệm: Trần Việt Hùng

Email: tran.viethung168@gmail.com

Ngày nhận: 04/7/2025

Ngày phản biện: 17/7/2025

Ngày duyệt bài: 25/7/2025

Methods: Discussions with pharmaceutical experts from regulatory agencies, universities, industry, and international organizations; analysis of documents from several stringent regulatory authorities (SRAs) and scientific research publications.

Results: Peptide drugs are an emerging trend in the market, derived from chemical synthesis, biological production, or a combination of both. Synthesized peptides offer therapeutic benefits comparable to biologics while possessing advantages in manufacturing, quality control, registration, licensing, and post-approval management similar to chemical drugs. Quality control of peptide drugs primarily involves managing impurity profiles throughout the entire life cycle of peptid substances. The process of establishing peptid reference standards, particularly in aspects differing from chemical drug standards, is determined.

Keywords: Peptide, quality control, impurities, reference standards, manufacturing.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Công nghệ sinh học nước ta có bước phát triển nhanh, đạt được nhiều thành tựu quan trọng, tạo đột phá trong lĩnh vực y dược và các lĩnh vực khác, với nhiều doanh nghiệp đầu tư nghiên cứu, sản xuất, thương mại hóa sản phẩm. Bộ Chính trị nhận rõ tầm quan trọng của phát triển công nghệ sinh học cho đổi mới mô hình tăng trưởng, cơ cấu lại nền kinh tế, đảm bảo an sinh xã hội, quốc phòng, an ninh và chăm sóc sức khỏe nhân dân, trong đó doanh nghiệp là chủ thể và có sự hỗ trợ từ Đảng và Nhà nước, được thể hiện ở Nghị quyết số 36-NQ/TW ngày 30/01/2023 của Bộ Chính trị về phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học phục vụ phát triển bền vững đất nước trong tình hình mới.

Căn cứ vào sự lãnh đạo đúng đắn của Đảng và Bộ Chính trị, Thủ tướng Chính phủ đã ban hành Quyết định số 1165/QĐ-TTg ngày 9/10/2023 phê duyệt Chiến lược Quốc gia phát triển ngành Dược Việt Nam giai đoạn đến năm 2030 và tầm nhìn đến năm 2045, trong đó đặt ra mục tiêu tiếp nhận chuyển giao công nghệ, gia công có phối hợp chuyển giao công nghệ sản xuất ít nhất 100 thuốc biệt dược gốc, vắc xin, sinh phẩm bao gồm cả sinh phẩm tương tự và một số thuốc mà Việt Nam chưa sản xuất được. Những sửa đổi, bổ sung một số điều của Luật Dược trong Luật số 44/2024/QH15 và

các văn bản quy phạm pháp luật liên quan như Thông tư số 12/2025/TT-BYT ngày 16/05/2025 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc đặt nền móng vững chắc cho sự thành công của chỉ đạo của Đảng và điều hành của Nhà nước.

Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh là một trong hai cơ quan đầu ngành kiểm nghiệm, trực thuộc Bộ Y tế, có chức năng kiểm nghiệm, giám sát chất lượng thuốc và các đối tượng khác có ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe con người, giúp Bộ trưởng Y tế chỉ đạo về chuyên môn kỹ thuật chuyên ngành kiểm nghiệm đối với hệ thống kiểm nghiệm tại các tỉnh thành phía Nam từ Đà Nẵng trở vào. Viện Kiểm nghiệm Thuốc thành phố Hồ Chí Minh luôn nghiêm túc nắm bắt xu hướng phát triển của thị trường dược phẩm, làm chủ công tác kiểm nghiệm, thực hiện hậu kiểm và đồng hành hỗ trợ sự phát triển của thị trường dược phẩm theo đúng định hướng, chỉ đạo của Đảng và Nhà nước. Công tác nghiên cứu tìm hiểu xu hướng phát triển của thuốc sinh học có thể triển khai sản xuất tại Việt Nam và xác định các điểm mấu chốt trong kiểm soát chất lượng thuốc đóng vai trò cực kỳ quan trọng. Bài báo nhằm mục tiêu tìm đối tượng thuốc sinh học có khả năng triển khai tại Việt Nam và dựa trên chức năng nhiệm

vụ của Viện Kiểm nghiệm Thuốc thành phố Hồ Chí Minh, tìm hiểu các điểm then chốt để kiểm soát chất lượng đối tượng thuốc.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Sản phẩm thuốc sinh học có thể triển khai sản xuất tại Việt Nam trong giai đoạn 2025 - 2045; thuộc tính chất lượng và các yếu tố quan trọng để kiểm soát chất lượng sản phẩm.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Thảo luận với chuyên gia ngành Dược đến từ cơ quan quản lý và chuyên môn của Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế, Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh...), các Trường Đại học (Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Trường Đại học Khoa học Sức khỏe, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Trường Đại học Y Hà Nội, Trường Đại học Dược Hà Nội...), một số doanh nghiệp phía Nam, Hội đồng Dược điển Hoa Kỳ (USP) để xác định điểm mạnh, điểm yếu, điểm có thể thực hiện được trong bối cảnh cơ sở vật chất và năng lực quản lý hiện tại cho đối tượng thuốc sinh học có tiềm năng triển khai tại Việt Nam. Thời gian thực hiện từ tháng 01/2024 tới tháng 07/2025.

Phân tích tài liệu hiện hành của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), Cơ quan Dược phẩm châu Âu (EMA), Hội đồng Dược điển Hoa Kỳ (USP), Hội đồng Dược điển châu Âu (EDQM) và tài liệu khoa học liên quan đến thuốc sinh học được chọn trong giai đoạn 2019 - 2025.

2.3. Phân tích và trình bày dữ liệu

Phân tích nội dung đối với dữ liệu định tính để xác định điểm then chốt. So sánh, đối chiếu giữa các tiêu chuẩn và hướng dẫn. Chọn lọc các điểm mấu chốt để trình bày.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả thảo luận với chuyên gia Dược

Tính đến năm 2025, Việt Nam đã sản xuất được một số sản phẩm công nghệ sinh học như interferon (glycoprotein cytokin, ~ 20 kDa), insulin (peptid hormon, 6 kDa), darbepoetin alfa (protein, ~ 40 kDa), etanercept (fusion protein, 150 kDa), bên cạnh các vắc xin. Tuy nhiên, số lượng cơ sở sản xuất thuốc sinh học, công nghệ sinh học còn khiêm tốn, với sáu nhà máy sản xuất vắc xin, một cơ sở sản xuất thuốc công nghệ sinh học và hai cơ sở đang trong quá trình nghiên cứu triển khai. Các sản phẩm sinh học chủ yếu tập trung vào một số vắc xin sản xuất bằng công nghệ cổ điển; chưa có nhiều sản phẩm sinh học hiệu quả cao được sử dụng trong điều trị các bệnh chuyên khoa, hiếm nghèo hay các bệnh dịch mới nổi. Năng lực nghiên cứu và phát triển sản phẩm của các doanh nghiệp hiện vẫn còn hạn chế, chưa bắt kịp và áp dụng được các công nghệ sinh học hiện đại.

Dịch chuyển từ sản xuất thuốc hóa dược sang thuốc sinh học, đặc biệt là kháng thể đơn dòng (mAb), đòi hỏi mức đầu tư tài chính, hạ tầng và nhân lực cao hơn hẳn. Nếu phát triển và sản xuất thuốc generic (hóa dược, đường uống) chỉ cần khoảng 50 tỷ đồng trong 2 năm, thì thuốc sinh phẩm tương tự (mAb, dạng tiêm) có thể tiêu tốn gấp 100 lần - tức khoảng 5.000 tỷ đồng - và kéo dài tới 10 năm. Chi phí đầu tư cơ sở hạ tầng cũng lớn hơn nhiều, ước khoảng 10 nghìn tỷ đồng, do phải xây dựng phòng sạch, hệ thống nuôi cấy tế bào, công nghệ tinh chế và kiểm soát chất lượng ở mức cao. Nguồn nhân lực cho lĩnh vực này tại Việt Nam hiện vẫn hạn chế, đặc biệt là đội ngũ có chuyên môn sâu, am hiểu đầy đủ các khâu công nghệ từ tạo dòng và nuôi cấy

tế bào, phân tích và đặc tính hóa protein, kiểm soát chất lượng (QA/QC), cho tới sở hữu trí tuệ và quy trình đăng ký thuốc. Thêm vào đó, sự cạnh tranh nhân lực trong lĩnh vực này trên toàn cầu ngày càng gay gắt.

Trong bức tranh đó, thuốc peptid được xem là “khoảng giữa” của thuốc hóa dược và thuốc sinh học, kết hợp ưu điểm của cả hai: tính đặc hiệu và hiệu lực sinh học cao như thuốc sinh học, nhưng vẫn giữ được khả năng tổng hợp hóa học, dễ kiểm soát

chất lượng và quản lý tương tự thuốc hóa dược. Peptid đang mở ra tiềm năng lớn trong các lĩnh vực như ung thư, rối loạn chuyển hóa, bệnh hiếm và miễn dịch. Song hành với sự phát triển đó là nhu cầu ngày càng cao về các chiến lược kiểm soát chất lượng, bao gồm thiết lập tiêu chuẩn rõ ràng, sử dụng chất chuẩn phù hợp, áp dụng các phương pháp phân tích chính xác. Các điểm chính yếu cần nhấn mạnh sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo.

Bảng 1. So sánh thuốc phân tử nhỏ, peptid và sinh phẩm (protein/kháng thể) [3-5]

	Phân tử nhỏ	Peptid	Sinh phẩm
Đặc điểm	<ul style="list-style-type: none"> Có thể gây độc tính và tác dụng ngoài mục tiêu do tính chọn lọc hạn chế. Khó nhắm trúng protein “khó tiếp cận” hoặc nằm trong phức hợp protein. 	<ul style="list-style-type: none"> Tính đặc hiệu cao, giảm tác dụng ngoài mục tiêu và tác dụng phụ. Hiệu lực tương đương sinh phẩm nhưng có đặc tính giống thuốc phân tử nhỏ. 	<ul style="list-style-type: none"> Tính đặc hiệu cao. Đặc biệt hiệu quả với bệnh ung thư, bệnh mạn tính, bệnh hiếm. Nguy cơ tương tác thuốc thấp. Có khả năng điều trị cá nhân hóa và nhắm trúng đích.
	<ul style="list-style-type: none"> Tính sinh miễn dịch thấp hơn nhiều so với sinh phẩm. 	<ul style="list-style-type: none"> Độc tính và tính sinh miễn dịch thường thấp hơn sinh phẩm. 	<ul style="list-style-type: none"> Có thể gây sinh miễn dịch tạo kháng thể kháng thuốc, làm giảm hiệu quả thuốc.
	<ul style="list-style-type: none"> Sinh khả dụng đường uống cao, dễ sử dụng cho bệnh nhân. 	<ul style="list-style-type: none"> Thường phải tiêm nhưng có thể cải tiến để dùng đường uống. 	<ul style="list-style-type: none"> Phải tiêm (không dùng đường uống).
	<ul style="list-style-type: none"> Sản xuất đơn giản, tiết kiệm chi phí và dễ mở rộng quy mô. 	<ul style="list-style-type: none"> Có thể sản xuất bằng đường tổng hợp hóa học đơn giản, tiết kiệm chi phí, dễ mở rộng quy mô hơn sinh phẩm. 	<ul style="list-style-type: none"> Chi phí cao, quy trình sản xuất phức tạp, khó mở rộng. Không đồng nhất giữa các lô; cần kiểm soát chất lượng nghiêm ngặt.
	<ul style="list-style-type: none"> Ổn định về mặt hóa học, dễ bảo quản, không cần phân phối chuyên biệt. 	<ul style="list-style-type: none"> Cấu trúc có thể tùy chỉnh để tăng độ ổn định và hiệu lực 	<ul style="list-style-type: none"> Nhạy cảm với nhiệt; yêu cầu bảo quản và vận chuyển nghiêm ngặt.
	<ul style="list-style-type: none"> Thấm qua màng tế bào để tác động đến các protein/thụ thể nội bào. Phổ tác dụng rộng, phù hợp với nhiều loại bệnh. 	<ul style="list-style-type: none"> Khó thấm qua màng tế bào; chủ yếu tác động đích (target) bên ngoài tế bào. 	<ul style="list-style-type: none"> Khó thấm qua màng tế bào; chủ yếu tác động đích bên ngoài tế bào.
Cấp phép/ Đăng ký thuốc tại Hoa Kỳ		<ul style="list-style-type: none"> Peptid tổng hợp nằm ở vị trí trung gian giữa thuốc phân tử nhỏ và sinh phẩm. Thuốc peptid tổng hợp mới sẽ theo quy trình NDA giống thuốc phân tử nhỏ. 	<ul style="list-style-type: none"> Phải chứng minh độ an toàn, hiệu quả, khả năng sinh miễn dịch, và quy trình sản xuất ổn định ở quy mô lớn. Cực kỳ nghiêm ngặt về CMC, dữ liệu lâm sàng, và kế hoạch giám sát hậu mãi.

	<ul style="list-style-type: none"> • Hồ sơ NDA với đầy đủ dữ liệu tiền lâm sàng, lâm sàng, sản xuất và chất lượng. • Thuốc generic: Yêu cầu chứng minh tương đương dược phẩm và tương đương sinh học. • Trọng tâm thẩm định: Phân tích hóa học rõ ràng, đánh giá độ ổn định, độ nhất quán giữa các lô, an toàn và hiệu quả. • Thời gian xét duyệt: Thường nhanh hơn, do quy trình được chuẩn hóa và phân tích để xác nhận. 	<ul style="list-style-type: none"> • Yêu cầu về phân tích và chất lượng nghiêm ngặt hơn thuốc phân tử nhỏ do các vấn đề liên quan đến tạp chất peptid, phân hủy và phức tạp trong sản xuất. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hồ sơ BLA với đầy đủ dữ liệu tiền lâm sàng, lâm sàng, sản xuất và chất lượng. • Thuốc biosimilar: Yêu cầu phân tích sâu về cấu trúc, chức năng, độ tương đồng với thuốc tham chiếu; thường cần thêm dữ liệu lâm sàng để chứng minh hiệu quả, độ an toàn và tính sinh miễn dịch tương đương. • Trọng tâm thẩm định: Rất nghiêm ngặt về độ ổn định trong sản xuất (biến thiên giữa các lô, dòng tế bào), chất lượng và phản ứng miễn dịch đối với thuốc. • Thời gian xét duyệt: Lâu nhất và phức tạp nhất, do yêu cầu kỹ thuật và sự giám sát nghiêm ngặt từ cơ quan quản lý.
--	--	--	--

3.2. Kết quả tổng hợp tiềm năng thuốc peptid

Peptid là chuỗi acid amin ngắn, thường dưới 40 acid amin^[1] hoặc dưới 5.000 Dalton^[2], có vai trò chức năng sinh học quan trọng như điều hòa miễn dịch, truyền tín hiệu nội bào, hay kiểm soát hoạt động nội tiết. Liệu pháp peptid ngày càng được quan tâm do khả năng chọn lọc cao, hiệu quả vượt trội, độc tính thấp, tương thích sinh học tốt, và thời gian bán hủy có thể điều chỉnh thông qua cải tiến hóa học^[1,3-4]. Ra đời năm 1963, phương pháp tổng hợp peptid pha rắn (SPPS) cho phép tạo ra peptid dài hơn 20 acid amin, đóng vai trò quan trọng trong thúc đẩy nghiên cứu peptid. Các chiến lược bào chế và gắn kết phân tử mới trong những năm gần đây đã mở ra các đường dùng thay thế, kéo dài thời gian bán thải của thuốc, cải thiện khả năng điều trị bệnh^[1]. Kết quả là ngày càng có nhiều thuốc peptid được

đưa vào phát triển, thử nghiệm lâm sàng, và phê duyệt.

Hệ thống phát triển thuốc peptid đã được thiết lập hoàn chỉnh với các bước như: khám phá peptid hoạt tính, thiết kế thuốc, tổng hợp peptid, biến đổi cấu trúc và đánh giá hoạt tính. Tính đến nay, gần 100 thuốc peptid đã được phê duyệt toàn cầu, và không còn giới hạn là hormon tự nhiên hay chuỗi acid amin nguyên thủy. Ví dụ, enfuvirtid là peptid dài 36 acid amin mô phỏng protein vi rút HIV để dùng kết hợp trong điều trị HIV, còn liraglutid là peptid tổng hợp tương tự GLP-1 có gắn palmitic acid tại K26 thông qua glutamic acid để dùng trong điều trị đái tháo đường típ 2. 170 peptid khác đang trong các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng, bên cạnh nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng trên khắp thế giới^[3,4].

Bảng 2. Một số thuốc peptid đã được phê duyệt ^[4,12]

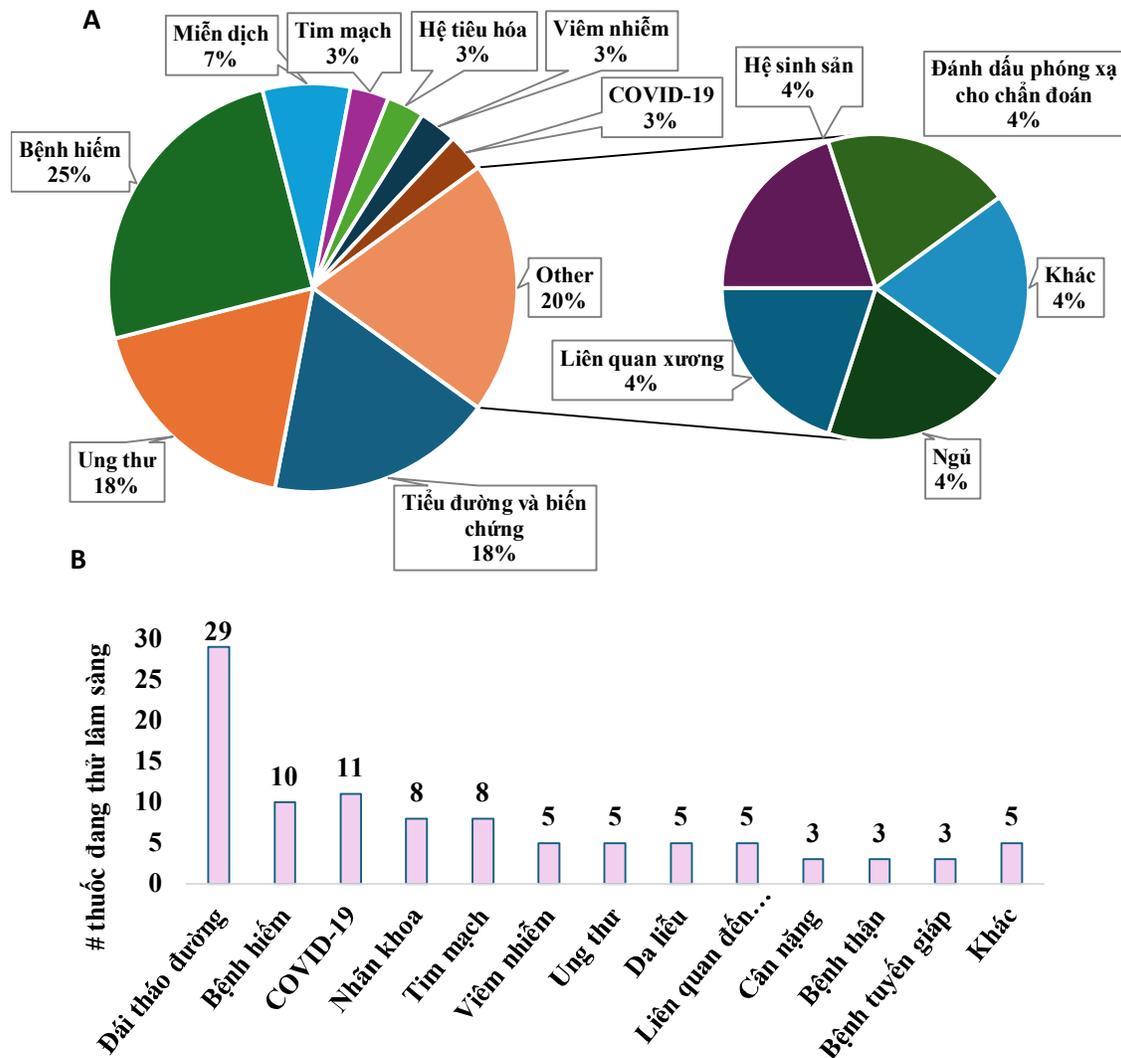
Đích (Target)	Tên peptid	Phê duyệt	Chỉ định được phê duyệt	Phương thức sản xuất
<i>Thụ thể GLP-1</i>	*Exenatide	2005	Đái tháo đường típ 2	Tổng hợp hóa học
	Liraglutide	2009		Tổng hợp hóa học
	Lixisenatide	2013		Tổng hợp hóa học
	Albiglutide	2014		Tái tổ hợp
	Dulaglutide	2014		Tái tổ hợp
	Semaglutide	2017		Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể GLP-2</i>	Teduglutide	2012	Hội chứng ruột ngắn và kém hấp thu	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể GC-C</i>	Linaclotide	2012	Hội chứng ruột kích thích kèm táo bón và táo bón vô căn mạn tính	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể calcitonin</i>	*Calcitonin acetate	1997	Các bệnh xương & chuyển hóa	Tổng hợp hóa học
	Pramlintide	2005	Đái tháo đường típ 1 và típ 2	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể GnRH</i>	*Buserelin acetate	1985	Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, lạc nội mạc tử cung	Tổng hợp hóa học
	*Leuprolide acetate	1985	Ung thư tuyến tiền liệt, lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung	Tổng hợp hóa học
	*Goserelin acetate	1987		Tổng hợp hóa học
	*Gonadorelin acetate	1989	Chẩn đoán chức năng tuyến yên; điều trị suy sinh dục/vô kinh	Tổng hợp hóa học
	Abarelix	2003	Ung thư tuyến tiền liệt GĐ tiến triển	Tổng hợp hóa học
	Degarelix	2008		Tổng hợp hóa học
<i>Proteasome 20S</i>	Carfilzomib	2012	Đa u tủy xương	Tổng hợp hóa học
<i>Protein NOD2</i>	Mifamurtide	2009	Ung thư xương ác tính	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể VIP1</i>	Aviptadil	2000	Rối loạn cương dương	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể vasopressin V1/V2</i>	*Vasopressin	2014	Sốc giãn mạch, chống bài niệu	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể vasopressin V1</i>	*Felypressin acetate	1960s	Thuốc co mạch trong gây tê nha khoa	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể vasopressin V2</i>	*Desmopressin acetate	1978	Chống lợi niệu kéo dài	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể oxytocin</i>	*Oxytocin	1962	Kích thích chuyển dạ, băng huyết sau sinh, tiết sữa	Tổng hợp hóa học
	Atosiban	2000	Trì hoãn chuyển dạ sinh non	Tổng hợp hóa học
	Carbetocin	2001	Băng huyết sau sinh	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể TRH</i>	*Protirelin acetate	1990s	Chẩn đoán (test kích thích TRH tuyến giáp/tuyến yên)	Tổng hợp hóa học
	Taltirelin	2000	Thoái hóa tiểu não	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể melanocortin</i>	Bremelanotide	2019	Rối loạn ham muốn tình dục giảm	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể PTH1</i>	*Teriparatide	2002	Loãng xương	Tổng hợp hóa học
	Abaloparatide	2017		Tổng hợp hóa học
<i>Guanylate cyclase C</i>	Plecanatide	2017	Táo bón vô căn mạn tính	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể NPR-A</i>	Nesiritide	2001	Suy tim cấp mất bù	Tổng hợp hóa học

<i>Thụ thể angiotensin II</i>	Angiotensin II	2017	Nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể beta2</i>	Icatibant	2008	Phù mạch di truyền cấp tính	Tổng hợp hóa học
<i>gp41 (HIV protein)</i>	Enfuvirtide	2003	Điều trị kết hợp HIV-1	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể GHRH</i>	Tesamorelin	2010	Giảm loạn dưỡng mỡ ở bệnh nhân HIV	Tổng hợp hóa học
<i>Kênh canxi type N</i>	Ziconotide	2004	Điều trị đau mạn tính nghiêm trọng	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể cảm ứng canxi</i>	Etelcalcetide	2016	Cường cận giáp thứ phát	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể MC1</i>	Afamelanotide	2014	Phòng ngừa phản ứng quang độc	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể somatostatin</i>	*Somastatin acetate	1978	Tổ đầu chi, u carcinoid, chảy máu cấp từ giãn tĩnh mạch thực quản	Tổng hợp hóa học
	Pasireotide	2012	Hội chứng Cushing	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể somatostatin (chẩn đoán)</i>	Lutetium Lu 177 dotatate	2018	Khối u thần kinh nội tiết dương tính với thụ thể somatostatin	Tổng hợp hóa học
	Edotreotide Ga-68	2019	Chẩn đoán khối u thần kinh nội tiết	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể ACTH</i>	*Tetracosactide acetate	1970	Chuẩn đoán	Tổng hợp hóa học
<i>Thụ thể melanocortin-4</i>	Setmelanotide	2020	Kiểm soát cân nặng mạn tính do béo phì	Tổng hợp hóa học

*Có chuyên luận Dược điển Mỹ / Dược điển châu Âu

Thị trường thuốc peptid toàn cầu tăng trưởng mạnh. Top 10 thuốc bán chạy nhất năm 2023 bao gồm 7 thuốc trị tiểu đường (Semaglutide – Ozempic và Rybelsus của Novo Nordisk; Dulaglutide – Trulicity của Eli Lilly; Tirzepatide – Mounjaro của Eli Lilly; Insulin/Aspart – NovoRapid của Novo Nordisk; Insulin/Lispro – Humalog của Eli Lilly; Insulin/Glargine – Lantus của Sanofi), 2 thuốc kiểm soát cân nặng (Semaglutide – Wegovy của Novo Nordisk; Liraglutide – Saxenda của Novo Nordisk), và 1 thuốc trị ung thư (Carfilzomib – Kyprolis của AMGEN) [3]. Ước tính về quy mô thị trường năm 2025 giữa các cơ quan nghiên cứu có thể khác nhau, nhưng đều cho thấy xu hướng mở rộng nhanh chóng. Ví dụ, theo Precedence Statistics, thị trường liệu pháp peptid toàn cầu dự kiến sẽ đạt 52,6 tỷ USD vào năm

2025, với tốc độ tăng trưởng kép hàng năm (CAGR) khoảng 5,3% cho giai đoạn 2025 tới 2034. Khu vực Châu Á Thái Bình Dương dự định sẽ tăng trưởng nhanh nhất với CAGR 6,20%. Trong Kế hoạch 5 năm lần thứ 14 của Trung Quốc (2021 – 2025), phát triển công nghệ y sinh học được coi là lĩnh vực chiến lược quan trọng hàng đầu, trong đó thuốc peptid là một trọng điểm ưu tiên. Vào tháng 1/2024, WuXi AppTec thông báo rằng hai cơ sở sản xuất peptid mới tại Trường Châu và Thái Hưng (Trung Quốc) đã chính thức đi vào hoạt động, mở rộng quy mô sản xuất và nâng tổng thể tích bình phản ứng tổng hợp peptid SPPS lên 32.000 lít. Phân khúc thuốc phát minh (innovative peptid) chiếm tỷ trọng lớn nhất, hơn 60,40% thị phần doanh thu trong năm 2024 [6].



Hình 1. Chỉ định điều trị của thuốc peptid đã được phê duyệt (A) và đang thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III (B) [3]

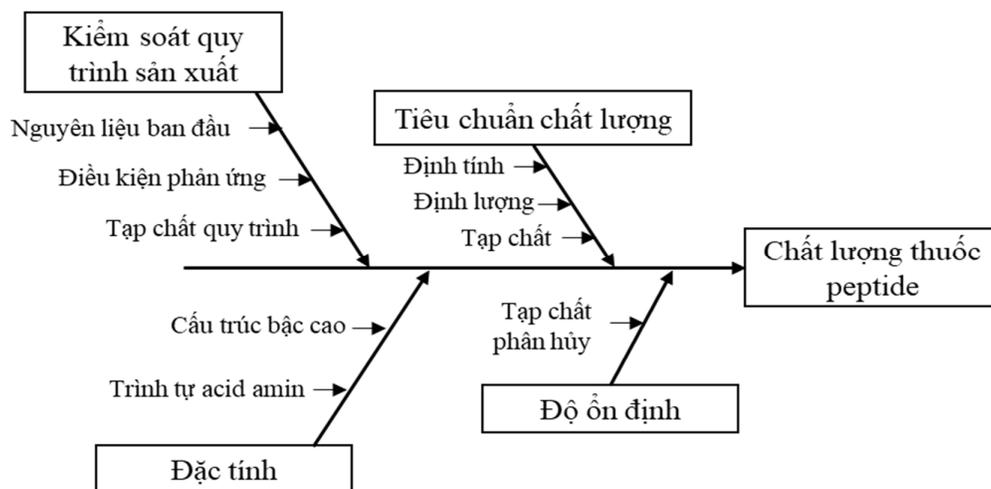
Với sự phát triển của công nghệ và thị trường thuốc peptid, việc thiết lập các tiêu chuẩn chất lượng, phương pháp kiểm nghiệm, cùng với chuẩn peptid đi kèm, là cần thiết để đảm bảo chất lượng của sản phẩm trong suốt quá trình phát triển, sản xuất và lưu hành trên thị trường.

3.3. Kết quả phân tích tiêu chuẩn kiểm soát chất lượng peptid

Tổng hợp peptid pha rắn (SPPS) là phương pháp phổ biến nhất hiện nay [9]. Trong phương pháp này, chuỗi peptid được gắn cố định trên một resin rắn, cho phép loại bỏ dễ dàng các thuốc thử dư và acid amin chưa phản ứng sau mỗi bước phản ứng.

Nhờ vậy, các tạp chất không phải peptid thường không ảnh hưởng nhiều đến độ tinh khiết của sản phẩm cuối. Tuy nhiên, các tạp chất peptid liên quan – phát sinh trong quá trình ghép nối acid amin và loại bỏ nhóm bảo vệ – lại có xu hướng tích lũy dần. Những tạp chất này thường có cấu trúc gần giống peptid đích, khiến hồ sơ tạp chất trở nên phức tạp và khó kiểm soát [1]. Tổng hợp peptid pha lỏng (LPPS) có tốc độ tổng hợp chậm hơn SPPS, nhưng lại có ưu điểm là dễ kiểm soát tạp chất, do các tạp thường có cấu trúc khác biệt rõ rệt so với peptid đích và ít bị tích lũy hơn nhờ khả năng tinh chế tại các bước trung gian [1,9]. Ngoài ra, quy trình tổng hợp kết hợp SPPS và LPPS cũng được áp dụng, trong đó các đoạn peptid ngắn được tổng hợp bằng SPPS, sau đó nối lại với nhau bằng kỹ thuật LPPS để tạo ra peptid dài [9].

Các cơ quan quản lý như Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (US FDA) [7] và Cơ quan Dược phẩm châu Âu (EMA) [8] yêu cầu kiểm soát chặt chẽ chất lượng thuốc peptid nhằm đảm bảo tính an toàn, nhất quán và hiệu quả của sản phẩm. Hình 2 thể hiện các yêu cầu chính trong kiểm soát quy trình sản xuất, kiểm tra đặc tính peptid, thiết lập tiêu chuẩn chất lượng, và đánh giá độ ổn định để đảm bảo chất lượng thuốc peptid tổng hợp [9]. Hướng dẫn của USP, US FDA, EMA đặc biệt nhấn mạnh yêu cầu hồ sơ tạp chất, bao gồm tạp chất liên quan đến peptid như biến thể chuỗi, đồng phân, chèn/xóa acid amin, phân hủy [1,7-9]. Nguyên liệu đầu vào cũng phải được kiểm soát chặt chẽ, bao gồm thông tin nhà sản xuất, quy trình tổng hợp, và đánh giá mức độ tạp chất trong nguyên liệu có thể ảnh hưởng đến hồ sơ tạp chất peptid [8,10].



Hình 2. Các yếu tố chính trong chiến lược kiểm soát chất lượng thuốc peptid [9]

3.3.1. Chỉ tiêu chất lượng của peptid tổng hợp

Tiêu chuẩn chất lượng của peptid được chất cần phản ánh các chỉ tiêu chất lượng quan trọng (CQA) do nhà sản xuất đề xuất và biện minh theo hướng dẫn ICH Q6A và VICH GL39, đồng thời phải được cơ quan

quản lý phê duyệt. Việc thiết lập các tiêu chuẩn chất lượng này giúp đảm bảo chất lượng của peptid được chất được kiểm soát thông qua các chỉ tiêu như đặc điểm vật lý, định tính, định lượng, mức độ tạp chất, cũng như các phép thử đặc trưng, như được trình bày trong bảng 3.

**Bảng 3. Chỉ tiêu chất lượng của peptid dược chất theo USP <1053>
và các tài liệu khác [1,2,8,11,12]**

Chỉ tiêu	Phép thử/ Kỹ thuật	Chuyên luận USP	Ghi chú [2]
Tính chất	Kiểm tra bằng mắt thường		- Mô tả ngoại quan dạng rắn và thông tin tính tan nếu có.
Định tính	HPLC – rửa giải cùng RS	<621>	- Ít nhất 2 phép thử định danh dựa trên tính chất đặc trưng của peptid như kích thước peptid, trình tự chuỗi AA, hồ sơ pI, rửa giải sắc ký, cấu trúc dạng hoạt động. - Ví dụ: Phép thử 1: AAA hoặc NMR; Phép thử 2: RP-LC. Có thể dùng nhiều hơn 1 phép thử RP-LC. - Tiêu chuẩn chấp nhận: Dựa trên so sánh với chất chuẩn.
	MS – khối lượng peptid	<736>	
	AAA	<1052>, <507>	
	MS/MS – chuỗi trình tự	<736>	
	NMR (chuỗi ít hơn 15 AA)	<761>	
	Sơ đồ chuỗi (chuỗi dài hơn 20 AA)	<1055> hoặc MS/MS	
	Tinh khiết đồng phân – AAA với sắc ký đồng phân và đầu dò MS	<621>, <736>	
	Phân tích chuỗi N-terminal	Edman degradation	
	IR (ít dùng)	<197>, <854>	
	Cấu trúc bậc cao	Circular dichroism, NMR, FTIR	
Định lượng	Đặc tính sinh học (ít thường quy)	<1032>, <1033>, <1034>	
	HPLC – so sánh với chuẩn đối chiếu; có thể dùng cùng phương pháp để định danh và kiểm tạp peptid liên quan	<621>	- Kết quả được tính theo chất khan, không chứa ion đối. - Mức chất lượng: Giới hạn trên: 100% + độ lặp lại cho phép (~2%); Dưới: 100% - độ lặp lại cho phép - hàm lượng tạp tối đa cho phép (~4%).
Cấu phần peptid	AAA	<1052>, <507>	
	Phân tích nitrogen	<461>	
	Phổ UV	<197>, <857>, <507>	
	NMR định lượng (qNMR)	<761>, <1761>	
Tạp chất	Tạp peptid liên quan	<621>, LC-MS	<i>Peptid liên quan</i> - Thường sử dụng RP-LC; được thẩm định cho tạp chất đã biết. - Có quy định giới hạn cho: + Từng tạp định danh + Tạp chưa định danh, thường tại ngưỡng phát hiện + Tổng tạp
	Tồn dư dung môi	<467>	
	Nguyên tố kim loại	<232>, <233>, <1065>	
	Tồn dư trifluoroacetic acid	<503.1>	
	Tồn dư fluoride	<1065> / electrode chọn lọc ion	
	Tạp phân tử nhỏ khác		
Phép thử khác	Hàm lượng ion đối	<503> cho acetat; <1065> khác	- Sắc ký quang học (Chiral chromatography) có thể thay thế góc quay cực. - Mất khối lượng do làm khô ít dùng, thường thay bằng xác định hàm lượng nước (Karl Fisher bán vi lượng; chuẩn độ coulometric vi lượng).
	Hàm lượng nước	<921>	
	Góc quay cực	<781>	
	Nhóm thiol (-SH)	Ellman's test	
	Giới hạn vi sinh	<61>, <62>	
	Nội độc tố vi khuẩn	<85>	

*Danh mục chữ viết tắt:

AA: Acid amin;

AAA: Phân tích acid amin;

IR: Phổ hồng ngoại;

HPLC: Sắc ký lỏng hiệu năng cao;

NMR: Cộng hưởng từ hạt nhân;

MS: Khối phổ 1 lần;

MS/MS: Khối phổ 2 lần;

pI: Isoelectric point;

RS: Chất chuẩn;

RP-LC: Sắc ký lỏng pha đảo.

3.3.2. Hồ sơ tạp chất trong suốt vòng đời sản xuất, lưu hành của dược chất peptid

Hồ sơ tạp chất của peptid có thể khác biệt đáng kể tùy thuộc vào công nghệ sản

xuất được sử dụng. Nhìn chung, các tạp chất liên quan đến peptid có thể phát sinh từ nguyên liệu ban đầu cũng như trong suốt quá trình tổng hợp, tinh chế, đóng gói và bảo quản, như minh họa trong hình 3.



Hình 3. Nguồn gốc tạp peptid liên quan [9]

Theo USP <1053>, hồ sơ tạp chất của peptid có thể được phân thành hai nhóm chính: tạp liên quan đến peptid và tạp không phải peptid. Trong đó, tạp liên quan đến peptid thường được kiểm soát nghiêm ngặt hơn và tiếp tục được phân loại thành tạp đã xác định (specified impurities) và tạp không xác định (unspecified impurities). Một tạp chất được xem là đã xác định khi giới hạn

cho phép của nó đã được đánh giá (qualified) thông qua dữ liệu độc tính, nghiên cứu lâm sàng, hoặc biện luận khoa học dựa trên cấu trúc hóa học. Theo Dược điển châu Âu (Ph. Eur. 2034) [1], tạp không xác định phải được kiểm soát ở mức không vượt quá 0,5%, và nếu hàm lượng vượt quá 1,0%, tạp chất đó cần phải được đánh giá đầy đủ (qualified) [9].

Bảng 4. Tạp của peptid dược chất theo USP <1053> [1]

Loại tạp	Mô tả	Nguồn gốc	Kỹ thuật
1. Tạp peptid liên quan			
Peptid bị mất acid amin (AA)	Bị loại bỏ một hoặc nhiều AA	Quá trình tổng hợp (ghép nối hoặc khử nhóm bảo vệ không hoàn toàn) hoặc bảo quản (thủy phân đầu N hoặc C của peptid hoặc phân mảnh).	LC-MS hoặc LC-MS/MS
Peptid bị chèn AA	Xuất hiện thêm một hoặc nhiều AA	Nguyên liệu (chứa dipeptid tương ứng được bảo vệ) hoặc tổng hợp (mất nhóm bảo vệ đầu N trong quá trình ghép nối).	nt*
Peptid bị thay thế AA	Thay thế một hoặc nhiều AA	Nguyên liệu (bị nhiễm tạp) hoặc quá trình tổng hợp (các bước rửa không đủ để làm sạch peptid-resin).	LC thêm vào analogs; phân lập/AAA/ LC-MS; hoặc LC-MS/MS.
Peptid bị cắt ngắn	Bị mất chuỗi AA đầu N	Nguyên liệu (chứa dư lượng acid acetic); quá trình tổng hợp (cản trở lập thể, gắn nhóm acetyl trong quá trình ghép nối); hoặc bảo quản.	LC-MS hoặc LC-MS/MS.

<i>Peptid chứa AA đồng phân</i>	Chứa AA đồng phân lập thể khác hình	Nguyên liệu; quá trình tổng hợp; hoặc bảo quản.	LC thêm vào analogs; phân tích chiral.
<i>Peptid chứa biến đổi liên quan Asp hoặc Asn</i>	Chứa aspartimid/ succinimid	Vòng hóa vào mạch chính thông qua mất H ₂ O/NH ₃ của Asp/Asn.	HPLC, LC-MS hoặc LC-MS/MS
	Chứa β-Asp	Mở vòng do thủy phân trung gian aspartimide/ succinimide trong quá trình xử lý hoặc bảo quản.	LC thêm vào analog/ phân tách.
	Có đồng phân Asn	Epime hóa trung gian aspartimide/ succinimide, sau đó mở vòng, trong xử lý hoặc bảo quản.	nt
	Chuỗi bị cắt	Thủy phân hoàn toàn trung gian aspartimide/ succinimide.	nt
<i>Peptid bị chèn β-Ala</i>	Chuỗi chứa β-Alanine	Nguyên liệu bị nhiễm tạp.	LC-MS hoặc LC-MS/MS.
<i>Peptid chứa acid pyro-Glu</i>	Chuỗi chứa Glu hoặc Gln ở đầu N	Quá trình tổng hợp.	HPLC hoặc LC-MS.
<i>Oligomers</i>	Chuỗi kết tập hoặc hình thành polymer	Cấu trúc thay đổi hoặc polyme hóa.	SEC, SEC-MALS; SV-AUC; DLS; FFF; IMS.
<i>Peptid chứa cầu disulfide</i>	Nhóm thiol (-SH) bị khử	Quá trình tổng hợp hoặc bảo quản.	LC-MS hoặc LC-MS/MS.
<i>Peptid tạp khác</i>	Khử amine của Gln, Asn, hoặc đầu C	nt	nt
	Acetyl hóa nhóm amin chức năng	nt	nt
	Oxy hóa AA chứa vòng benzen hoặc S	Quá trình tổng hợp, bảo quản hoặc chuẩn bị mẫu phân tích.	nt
	Alky hóa, acyl hóa AA	Quá trình loại bỏ bảo vệ (cắt).	nt
2. Tạp không phải peptid			
<i>Tạp nguyên liệu, trung gian, hóa chất; các sản phẩm phản ứng hoặc phân hủy</i>		Nguyên liệu hoặc hóa chất.	<621> HPLC hoặc GC.
<i>Tồn dư dung môi</i>		Dung môi sử dụng trong giai đoạn sau của sản xuất (v.d. ACN dùng trong sắc ký tinh sạch).	<467> và ICH Q3C(R7)
<i>Tạp vô cơ, tồn dư ion âm của acid hữu cơ, tồn dư ion dương của base</i>		Tồn dư ion âm hoặc ion dương dạng ion đối hoặc thành phần dung dịch đệm (TFA, TEAP, F).	<503>, <503.1>, ICH Q3C(R7).
<i>Tạp kim loại</i>		Nguyên liệu, chất xúc tác trong tổng hợp, thiết bị.	<232>, <233>, ICH Q3D(R1).
<i>Nhiễm vi sinh</i>		Dung dịch nước hoặc đệm ở pH trung tính.	<61>, <62>, <1111>
<i>Nội độc tố vi khuẩn</i>		Nguyên liệu sử dụng ở giai đoạn cuối của sản xuất.	<85>

*nt: Như trên; analogs: có thể hiểu là chuẩn tạp peptid

3.3.3. Chỉ tiêu chất lượng của nguyên liệu

Theo USP <1054>, để đảm bảo chất lượng và đáp ứng yêu cầu cơ quan quản lý,

nhà sản xuất peptid dược chất cần thực hiện nghiêm túc công tác đánh giá nhà cung cấp và thẩm định quy trình tổng hợp nguyên liệu đầu vào. Đối với mảnh peptid sử dụng làm

nguyên liệu, yêu cầu về độ đồng nhất giữa các lô và khả năng truy xuất toàn bộ công đoạn sản xuất càng nghiêm ngặt. Bất kỳ thay đổi nào trong quy trình tổng hợp các dẫn xuất acid amin (Amino Acid Derivatives – AAD) được bảo vệ đều có thể ảnh hưởng đến chất lượng peptid thành phẩm, do đó, nghĩa vụ của nhà cung cấp trong việc kịp thời thông báo những thay đổi này cần được quy định rõ ràng và giám sát chặt chẽ. Mức độ đánh giá tác động của thay đổi trong quy trình sản xuất nguyên liệu đối với chỉ tiêu chất lượng của peptid phụ thuộc vào bản chất của nguyên liệu đầu vào – bao gồm acid amin tự do, AAD được bảo vệ, hoặc mảnh peptid^[10].

Chỉ tiêu chất lượng của nguyên liệu bao gồm cảm quan, định tính, tạp chất, định

lượng, và các yêu cầu khác. Trong đó, đáng quan tâm nhất là tạp chất, đặc biệt là tạp chất của AAD. Quy trình tổng hợp AAD có thể phát sinh ba nhóm tạp chất chính: (i) Tạp AAD liên quan có nguồn gốc từ acid amin ban đầu, (ii) Tạp AAD liên quan có nguồn gốc từ quá trình tổng hợp, (iii) Tạp không liên quan đến AAD (dung môi, kim loại, nitrosamines,...). Nhóm tạp thứ nhất có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến độ tinh khiết của peptid dược chất, nhấn mạnh yêu cầu về độ tinh khiết cao của nguồn AA ban đầu. Nhóm tạp thứ hai có thể tác động đáng kể đến hồ sơ tạp chất của sản phẩm. Nhóm tạp ba tuy thường không ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp peptid pha rắn, nhưng vẫn cần được đánh giá đầy đủ về nguy cơ an toàn và ảnh hưởng đến sức khỏe người dùng^[10].

Bảng 5. Tạp chất của dẫn xuất acid amin (AAD) theo USP <1054>^[10]

Tạp của AAD	Nhận xét
1. Tạp AAD liên quan có nguồn gốc từ acid amin ban đầu	
<i>AA đối hình gương</i>	Trong 20 acid amin tự nhiên, 19 có đối hình gương; glycine là ngoại lệ do không có carbon bất đối. Dạng S thường được dùng trong tổng hợp peptid vì phổ biến trong tự nhiên và dễ đạt độ tinh khiết quang học cao (< 0,1% – 0,5% tạp đối hình). Ngược lại, R-acid amin ít xuất hiện trong tự nhiên và khó đạt độ tinh khiết tương đương.
<i>AA đồng phân lập thể không đối hình</i>	Isoleucine và threonine tồn tại dưới bốn đồng phân lập thể: hai enantiomer (SS và RR) và hai diastereomer (SR và RS).
<i>AA lạ</i>	Acid amin thường có nguồn gốc tự nhiên và cần trải qua bước phân lập. Trong quá trình này, có thể xảy ra lẫn tạp acid amin khác, chẳng hạn như isoleucine lẫn trong leucine.
2. Tạp AAD liên quan có nguồn gốc từ quá trình tổng hợp	
<i>AA bảo vệ không hoàn toàn/ không bảo vệ</i>	Đến từ quá trình sản xuất AAD hoặc phân hủy trong lưu trữ/ vận chuyển. Có thể được loại bỏ dễ dàng nếu tính chất phân cực khác AAD. <ul style="list-style-type: none"> Mất một phần bảo vệ nhóm chức năng AA: tác động có thể không quá nghiêm trọng lên độ tinh khiết của peptid dược chất. Mất một phần nhóm F_{MOC}: Tác động có thể nghiêm trọng; có thể dẫn tới chèn AA 2 lần hoặc tăng nồng độ tạp chất theo cơ chế tự xúc tác. Không bảo vệ AA: Tác động có thể nghiêm trọng; có thể dẫn tới chèn 2 lần và dẫn xuất nhóm chức năng AA. Khả năng xảy ra không cao do có thể bị loại bỏ khỏi dẫn xuất F_{MOC}.
<i>Tạp β-Alanine</i>	Nếu sử dụng F _{MOC} -Succinimid làm thuốc thử, có thể dẫn tới tạp F _{MOC} -β-Ala và F _{MOC} -β-Ala-acid amin; cần kiểm soát độ tinh khiết của AAD và/hoặc kiểm soát hàm lượng F _{MOC} -β-Ala và F _{MOC} -β-Ala-acid amin thông qua RP-HPLC hoặc LC-MS với chất chuẩn phù hợp.
<i>Tạp quy trình khác</i>	Các tạp quy trình khác, ví dụ như dipetid hoặc dẫn xuất AAD khi dùng F _{MOC} -chlorid làm thuốc thử. Có thể kiểm soát bằng HPLC và LC-MS; giới hạn chấp nhận phụ thuộc vào khả năng sinh tạp và độ khó loại bỏ.

3. Tạp không liên quan đến AAD	
<i>Tồn dư dung môi và thuốc thử</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dung môi sử dụng: acetonitril, acid acetic, triethylamin, chloroform, tetrahydrofuran, methanol,...; cần giới hạn hàm lượng benzen trong dung môi. F_{MOC} acid amin: có thể chứa dư lượng acid acetic, ethylacetat, aldehyd,...; cần giới hạn chặt tồn dư acid acetic và dung môi phản ứng (aldehyd,...).
<i>Kim loại</i>	Thường dễ loại bỏ trong SPPS nhưng vẫn cần đánh giá rủi ro để đảm bảo tuân thủ ICH Q3D, USP <232>, <233>.
<i>Tồn dư chất dị ứng và melamine</i>	Thường ít ảnh hưởng; có thể mua nguyên liệu AA không chứa tồn dư dị ứng (không có nguồn gốc từ thực vật gây dị ứng như đậu nành, lúa mạch, lúa mì, ngô) và melamine.
<i>Prions</i>	AA có nguồn gốc từ động vật hoặc người nên tránh. Yêu cầu nguyên liệu không chứa prion gây bệnh TSE/BSE cần được đưa vào tiêu chí đánh giá và cam kết của nhà cung ứng
<i>Nitrosamines và tạp gây độc tính gen khác</i>	Tạp N-nitrosamin có thể hình thành khi có mặt đồng thời của tác nhân nitros hóa (như muối nitrit, acid nitrous, ion nitro hóa, nitrosyl halide, nitrosothiol, alkyl nitrit...) và amin bậc hai hoặc ba. Cần tránh các quy trình có nguy cơ tạo nitrosamine. Các tạp chất gây độc gen khác cũng cần được xem xét và đánh giá theo ICH M7.

3.4. Kết quả phân tích quy trình thiết lập chuẩn peptid

Chất chuẩn đóng vai trò thiết yếu trong việc đánh giá các chỉ tiêu chất lượng của peptid. Vì chất chuẩn là vật liệu để kiểm nghiệm chất lượng của dược chất và thành phẩm, nên cần được xác định đặc tính ở mức độ cao hơn so với các phép thử được quy định trong Dược điển, và thường đòi hỏi áp dụng nhiều kỹ thuật bổ trợ. Đánh giá liên phòng dùng để đánh giá chất chuẩn thường áp dụng: (i) Nhiều phương pháp định tính bổ trợ như NMR, phân tích trình tự peptid, HPLC và phân tích acid amin; (ii) Nhiều phương pháp khác nhau để đánh giá tạp chất; (iii) Phương pháp phân tích khối lượng (mass balance) để xác định giá trị định lượng, đảm bảo tất cả các thành phần như ion đối, dung môi tồn dư... được tính đầy đủ [13].

Sai số trong các phương pháp xác định hàm lượng hoặc biến đổi của chất chuẩn trong quá trình bảo quản đều có thể dẫn đến việc gán sai hàm lượng lọ chuẩn. Đánh giá

liên phòng có thể ghi nhận sự biến thiên phân tích và điều chỉnh sai lệch giữa các phòng thí nghiệm trong việc xác lập giá trị cho chất chuẩn. Để giải quyết các vấn đề liên quan tới độ ổn định, công thức và cấu trúc của chuẩn peptid được thiết kế để giúp bảo quản lâu dài, đồng thời thực hiện các nghiên cứu ổn định tăng tốc mô phỏng phân hủy theo thời gian. Ngoài ra, độ ổn định cũng cần được theo dõi theo thời gian thực nhằm xác nhận rằng chất chuẩn vẫn còn phù hợp sử dụng theo thông tin công bố [13].

Hội đồng Dược điển Hoa Kỳ đã xây dựng quy trình thiết lập và chiến lược kiểm nghiệm chuẩn peptid, tập trung vào chuẩn dạng đông khô giúp người dùng không cần xác định ion đối và độ ẩm tồn dư trước khi sử dụng. Những điểm cần lưu ý khi thiết lập chất chuẩn peptid và quy trình xác định đặc tính và kiểm nghiệm nguyên liệu để thiết lập chất chuẩn được thể hiện ở bảng 6 [13].

Bảng 6. Hướng dẫn các bước thiết lập chuẩn peptid của USP [13]

Bước	Nội dung	Nhận xét
1. Kiểm nghiệm nguyên liệu thiết lập chuẩn	<p>* Quy trình của USP áp dụng được cho chuẩn peptid có độ dài từ 8 tới 39 AA; cấu trúc mạch thẳng hoặc vòng; không chứa hoặc có chứa D-acid amin. Nguyên liệu để thiết lập chuẩn có dạng bột rắn (bulk).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Định tính: NMR – Đánh giá đặc tính cấu trúc; LC-MS/MS – Khối lượng peptid và trình tự chuỗi; HPLC – So sánh với chất chuẩn/ tham chiếu. • Độ tinh khiết: hàm lượng tạp peptid với HPLC; Hàm lượng acetic acid với HPLC; hàm lượng TFA với HPLC; tồn dư dung môi; cần sau khi nung • Định lượng: Theo chuyên luận USP tương ứng. Tiêm lặp lại 3 lần. 	<ul style="list-style-type: none"> • Việc đảm bảo khối lượng chiết rót đồng đều giữa các lọ chuẩn là rất quan trọng, nếu yếu tố này có thể ảnh hưởng đến kết quả phân tích. Độ chính xác của quá trình chiết rót được đánh giá bằng cách xác định khối lượng chiết rót trung bình sau khi đông khô. Độ biến thiên trong quá trình chiết rót sẽ làm tăng độ biến thiên của phép đo, vì vậy việc giới hạn phần trăm hệ số biến thiên (%CV) của khối lượng chiết là cần thiết.
2. Chiết rót chuẩn vào lọ và đông khô	<ul style="list-style-type: none"> • Hòa tan từng peptid ở nồng độ 2 - 5mg/g trong nước pha tiêm. Chiết 1 g vào lọ thủy tinh nâu loại I, đông khô, hàn kín bằng nút cao su. • Chiết rót được thực hiện bằng máy bơm Hamilton Mlab 510b trên dây chuyền chiết rót lọ AFV 5060. Chu trình đông khô được tối ưu hóa, sử dụng thiết bị CS-150 Serail. 	<ul style="list-style-type: none"> • Khi chiết rót và đông khô các chất sinh học và peptid để sử dụng làm chất định lượng, mục tiêu là đạt %CV < 0,5% giữa các lọ để đảm bảo độ đồng nhất tốt giữa các lọ. Giá trị %CV dưới 0,5% sẽ có tác động tối thiểu đến phép đo, và do đó ít ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng các tiêu chuẩn phổ biến trong khoảng 95,0 - 105,0% so với giá trị ghi nhãn.
3. Kiểm tra tính chất vật lý các lọ chuẩn	<ul style="list-style-type: none"> • Đánh giá chất lượng của quá trình chiết rót: Khối lượng khô trung bình của mỗi lần chiết rót và hệ số biến thiên (CV) được đo để xác định độ đồng đều của quá trình chiết. Hàm lượng ẩm tồn dư và hàm lượng oxy trong khoảng không đầu lọ của từng lô peptid cũng được xác định. • Hàm lượng ẩm tồn dư được xác định theo phương pháp phá hủy bằng chuẩn độ Karl Fischer, trong đó các lọ được mở trong môi trường khí nitơ khô để hạn chế hơi ẩm xâm nhập. • Hàm lượng oxy trong khoảng không đầu lọ được xác định bằng phương pháp không phá hủy sử dụng phổ kế điều biến tần số được hiệu chuẩn bằng các mẫu oxy chuẩn 0% và 20% trong các container kín. Việc đo hàm lượng oxy trong khoảng không là quan trọng khi làm việc với các peptid có chứa acid amin dễ bị oxy hóa, chẳng hạn như methionine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hàm lượng ẩm tồn dư và hàm lượng oxy là những chỉ tiêu chất lượng quan trọng của chuẩn dạng đông khô, góp phần vào độ ổn định của chất chuẩn. • Ví dụ, giá trị ghi nhận của 6 peptid chuẩn: %CV khối lượng đông khô: 0,20 - 0,26%; Hàm lượng ẩm: 1,11 - 2,79% w/w; hàm lượng oxy: 0,57 - 1,58%.
4. Thử nghiệm độ ổn định cấp tốc (ATD)	<ul style="list-style-type: none"> • Các lô chuẩn được bảo quản ở nhiều mức nhiệt độ và thời điểm khác nhau, dao động từ -70°C đến 45°C trong thời gian tối đa lên đến 48 tháng. Mẫu được đặt trong túi polyethylene kín và bảo quản trong hộp polycarbonate hoặc hộp nhôm kín trong các tủ ổn nhiệt được kiểm soát. Các tủ được đặt trong phòng có nhiệt độ được kiểm soát và giám sát liên tục, nhưng độ ẩm tương đối thì không được kiểm soát. Các mẫu ở -20°C được bảo quản trong các hộp tương tự nhưng đặt trong phòng lạnh -20°C có kiểm soát nhiệt độ. Các mẫu ở -70°C được bảo quản trong tủ đông. Việc lưu trữ được ghi nhận và các mẫu được lấy ra tại các thời điểm đã định sẵn để tiến hành phân tích. 	<ul style="list-style-type: none"> • Độ ổn định giữa các chuẩn peptid khác nhau là khác nhau; thể hiện rõ khi thử nghiệm ATD. Kết quả giúp đưa ra hướng dẫn điều kiện vận chuyển sản phẩm đông khô cũng như tần suất kiểm tra độ ổn định thực tế. • Chuẩn USP sau khi được dán nhãn cuối cùng sẽ được đưa vào chương trình giám sát độ ổn định theo thời gian thực, và được lấy mẫu định kỳ để đánh giá độ tinh khiết và hiệu

	<ul style="list-style-type: none"> • RP-HPLC được dùng để xác định tính đồng nhất giữa các lô, độ ổn định, định danh, định lượng và kiểm độ tinh khiết của chuẩn peptid. • Phân tích AA được sử dụng để phân biệt giữa leucine và isoleucine trong một số peptid nhất định. • Phép thử đồng phân đối quang dùng GC-MS được thực hiện khi xác nhận D-acid amin. 	<p>lực. Dữ liệu được theo dõi theo xu hướng; các mẫu vượt ngoài giới hạn đặc tả hoặc có xu hướng vượt giới hạn (theo ngưỡng cảnh báo và hành động đã thiết lập) sẽ được lên kế hoạch thay thế hoặc đưa vào diện cách ly để thay thế sau đó.</p>
5. Xác định hàm lượng peptid trong mỗi lọ chuẩn dựa trên đánh giá liên phòng	<ul style="list-style-type: none"> • Sau khi các lọ peptid đông khô đáp ứng các tiêu chí định trước về quá trình chiết rót cuối cùng, các lọ chuẩn của USP được kiểm nghiệm và đánh giá kỹ lưỡng bởi nhiều PTN* độc lập. • Kết quả đánh giá liên phòng được phân tích thống kê để xác định hàm lượng nhận tính theo mg mỗi lọ cho từng chế phẩm chất chuẩn peptid. • Phân tích độ biến thiên và giá trị ngoại lai (outliers): Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SAS, thủ tục "Proc Mixed". PTN hợp tác được giả định là một hiệu ứng ngẫu nhiên nhằm cho phép điều chỉnh mối tương quan giữa các kết quả trong cùng một PTN. Khoảng tin cậy được báo cáo cho phép thử định lượng không bao gồm sai số từ giá trị đã được gán của các lô chất chuẩn trước đó. Dữ liệu được phân tích trên cả thang đo gốc và thang logarit. Phần dư từ phân tích trên thang đo gốc đáp ứng tốt hơn giả định phân phối chuẩn nên được sử dụng cho phân tích chính. 	<ul style="list-style-type: none"> • Phương pháp khối lượng cân bằng được sử dụng để xác định giá trị định lượng, vì có độ biến thiên thấp nhất giữa PTN. • Trong ví dụ về desmopressin, phân tích phương sai (ANOVA) cho thấy có một PTN có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với trung bình của 5 PTN còn lại. PTN này cũng không thực hiện phép thử hàm lượng nước, do đó dữ liệu bị loại khỏi phân tích tiếp theo. PTN có độ biến thiên cao hơn được gán trọng số thấp hơn khi xác định giá trị, bằng cách sử dụng trọng số nghịch đảo phương sai.

*PTN: Phòng thí nghiệm

USP áp dụng tinh khoa học nghiêm ngặt và các thực hành tốt nhất trong việc thiết lập chất chuẩn theo Dược điển – những yếu tố đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo chất lượng của thuốc. Danh sách chuẩn peptid của USP phục vụ kiểm nghiệm và nghiên cứu được trình bày ở bảng 7.

Bảng 7. Danh sách chuẩn peptid của USP [11]

Chuẩn peptid	Tạp đối chiếu tương ứng	Chuẩn peptid	Tạp đối chiếu tương ứng
*Octreotide RS	[Lys(Ac)]5-Octreotide	*Exenatide	[Asp]28-Exenatide
	Parallel Dimer-Octreotide		Amidated Exenatide (C-terminal)
	Anti-parallel Dimer-Octreotide	*Glucagon	Des-Thr-Glucagon
	[O1(Ac)]8-Octreotide		Met(O)-Glucagon
	[Phe(Ac)]1-Octreotide		Glu 24-Glucagon
	N-Acetyl-Lys-Octreotide TFA		Glu 3-Glucagon
N-Acetyl-Phe-Octreotide TFA	Glu 20-Glucagon		
*Teriparatide RS	[MetO8]-Teriparatide	*Vasopressin	Glu 4-Vasopressin
	[MetO18]-Teriparatide		Parallel Dimer-Vasopressin
	[Met+O8,18]-Teriparatide		Anti-parallel Dimer-Vasopressin
*Leuprolide RS	[Pro(Ac)]1-Leuprolide	*Desmopressin	Asp 5-Vasopressin
	[D-His]-Leuprolide		Di-Me-Gly-Desmopressin
	[L-Leu]6-Leuprolide	*Calcitonin Salmon	Glu-20 Calcitonin Salmon
	[D-Ser]-Leuprolide		Glu-14 Calcitonin Salmon
	[Ser(Ac)]4-Leuprolide		Calcitonin Dimer Parallel

*Oxytocin RS	[Cys(Ac)]1-Oxytocin		Ser (Ac)5-Calcitonin
	[Asp]5-Oxytocin		Triple-Sulfate Calcitonin
	[Glu]4-Oxytocin		D-Leu(9) Calcitonin
	D-[Asp]5-Oxytocin		Des-Tyr(22) Calcitonin
	Parallel Dimer-Oxytocin	*Bivalirudin	[12-20] Bivalirudin
	Anti-parallel Dimer-Oxytocin		[1-11] Bivalirudin
		*Cosyntropin Acetate	Met(O) cosyntropin

*Có chuyên luận USP tương ứng

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy peptid là nhóm thuốc sinh học có nhiều tiềm năng triển khai tại Việt Nam trong giai đoạn 2025 – 2045. Lý do chính xuất phát từ đặc điểm công nghệ sản xuất và quản lý chất lượng của peptid tổng hợp hóa học có nhiều điểm tương đồng với thuốc hóa dược, giúp giảm bớt các rào cản về đầu tư công nghệ và quy trình thẩm định so với các loại thuốc sinh học phức tạp hơn như kháng thể đơn dòng hay protein tái tổ hợp.

Trong bối cảnh Việt Nam, hệ thống kiểm nghiệm thuốc hiện có đã được trang bị một số thiết bị hiện đại và có đội ngũ nhân lực chuyên môn tốt, là nền tảng thuận lợi để triển khai kiểm soát chất lượng peptid. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng chỉ ra một số hạn chế quan trọng, bao gồm: (i) thiếu cơ sở sản xuất đạt chuẩn quốc tế quy mô công nghiệp, (ii) phụ thuộc vào nhập khẩu nguyên liệu chất chuẩn, (iii) thiếu các quy trình phân tích chuyên biệt cho tạp chất của peptid, và (iv) nguồn nhân lực chuyên sâu còn hạn chế. Những hạn chế này đồng thời mở ra cơ hội để tập trung nguồn lực vào các giải pháp khả thi trong ngắn và trung hạn. Việc lựa chọn peptid làm đối tượng khởi đầu sẽ giúp ngành Dược Việt Nam rút ngắn khoảng cách với các nước có ngành công nghiệp sinh học phát triển, đồng thời tạo nền tảng về công nghệ, tiêu chuẩn chất lượng và nhân lực cho các bước tiến xa hơn trong tương lai.

Cần lưu ý rằng, mặc dù peptid có ưu thế trong khả năng triển khai, nhưng thành công còn phụ thuộc vào sự phối hợp chặt chẽ

giữa cơ quan quản lý, viện nghiên cứu và doanh nghiệp sản xuất. Đồng thời, các chính sách hỗ trợ tài chính, ưu đãi đầu tư và phát triển nguồn nhân lực chuyên sâu là yếu tố quyết định để biến tiềm năng thành hiện thực

5. KẾT LUẬN

Peptid là nhóm thuốc sinh học phù hợp để triển khai sản xuất và kiểm soát chất lượng tại Việt Nam trong giai đoạn 2025–2045, nhờ đặc điểm công nghệ sản xuất gần với thuốc hóa dược và xu hướng thị trường thuận lợi. Nghiên cứu xác định các ưu tiên chiến lược gồm: (i) Tập trung phát triển năng lực sản xuất peptid tổng hợp hóa học đạt chuẩn quốc tế; (ii) Xây dựng và thẩm định chất chuẩn peptid trong nước; (iii) Chuẩn hóa quy trình phân tích và kiểm soát tạp chất đặc thù; (iv) Đào tạo nguồn nhân lực chuyên sâu và thúc đẩy hợp tác công – tư. Việc triển khai các ưu tiên này không chỉ đáp ứng nhu cầu y tế trong nước, mà còn góp phần nâng cao năng lực cạnh tranh của ngành Dược Việt Nam trên thị trường khu vực và quốc tế, tạo tiền đề cho việc sản xuất các loại thuốc sinh học phức tạp hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. United States Pharmacopeia (2025), <1053> Quality attributes of synthetic peptid drug substances.
2. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2018), European Pharmacopoeia - Technical guide for the elaboration of monographs on synthetic peptids and recombinant DNA proteins.
3. Xiao, W., Jiang, W., Chen, Z. et al (2025), "Advance in peptid-based drug

- development: delivery platforms, therapeutics and vaccines”, *Sig Transduct Target Ther*, 10, 74.
4. Wang, L., Wang, N., Zhang, W. et al (2022), “Therapeutic peptides: current applications and future directions”, *Sig Transduct Target Ther*, 7, 48.
5. Rastogi S, Shukla S, Kalaivani M. Singh G N. (2019), “Peptid-based therapeutics: quality specifications, regulatory considerations, and prospects”, *Drug Discov Today*. 24(1), pp. 148-162.
6. Precedence Statistics (2025), Peptid Therapeutics Market Size Expected to Reach USD 83.75 Bn by 2034, Accessed on 31 July 2025, <https://finance.yahoo.com/news/peptid-therapeutics-market-size-expected-151500818.html>.
7. US FDA's Center for Drug Evaluation and Research (2021), ANDAs for certain highly purified synthetic peptid drug products that refer to listed drugs of rDNA origin – Guidance for industry.
8. European Medicines Agency (2023), Guideline on the development and manufacture of synthetic peptides – Draft.
9. Duncan K (2024), CMC regulatory experiences and expectations for peptides. https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/events-and-training/03-CMC-Regulatory-Experiences-and-Expectations_Katharine-Duncan.pdf
10. United States Pharmacopeia (2025), <1054> Quality attributes of starting materials for the chemical synthesis of therapeutic peptides.
11. Manoj Metta (2025), “Quality and analytical characterization considerations for therapeutic peptides”. USP webinar on peptid impurities on 17th April 2025.
12. Vergote V., Burvenich C., Van de Wiele C., De Spiegeleer B. (2009), “Quality specifications for peptid drugs: a regulatory-pharmaceutical approach”, *J. Pept. Sci.*, 15(11), pp. 697 - 710.
13. McCarthy D., Han Y., Carrick K., Schmidt D., Workman W., Matejtschuk P., Duru C., Atouf F., (2023), “Reference Standards to Support Quality of Synthetic Peptid Therapeutics”, *Pharm Res*, Jun,40(6), pp. 1317 - 1328.