

# 《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行)》解读

姜喜凤, 胡玉玺\*, 章俊麟  
(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

**摘要:** 目的 协助申请人更好地理解《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行)》的相关技术要求。方法 结合指导原则的起草过程以及国内外监管要求, 在与2007版指导原则对比的基础上, 从起草背景、原料药制备工艺、结构确证、制剂处方工艺、质量研究与控制和稳定性研究方面对该指导原则进行解读。结果 与2007版指导原则相比, 该指导原则更具有针对性和实操性, 为化学合成多肽药物药学研究提供了更多的参考。结论 该指导原则的发布有利于指导企业研发和申报化学合成多肽药物, 促进多肽药物的发展。

**关键词:** 化学合成多肽; 指导原则; 保护氨基酸; 高级结构  
**中图分类号:** R 95 **文献标志码:** A

化学合成多肽是介于小分子化学药物和蛋白质药物之间的一类药物, 与小分子化学药物相比, 其在制备工艺、结构确证和质量研究等方面均具有特殊性, 国内外许多药学相关的指导性文件, 如国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)相关指导原则 ICH Q3A、ICH Q3B、ICH M7 等的适用范围均不包含该类药物。近几年来, 国内多肽药物申报数量显著增加, 但由于起步较晚、技术实力差异大和相关指导性文件不完善等, 影响了此类药物研发和申报的质量。因此, 完善化学合成多肽药物的相关指导原则对于指导企业研发和申报, 推动中国多肽药物发展具有重要意义。

本文作者在新旧指导原则对比的基础上, 对化学合成多肽药物药学研究中的部分问题进行探讨, 以期该类药物的药学研究提供更多的参考。

## 1 起草背景

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)曾于1994年发布了《Guidance for Industry for the Submission of CMC Information for Synthetic Peptide Substances》, 后于2006年撤回; 美国药典委员会于2013年成立了

多肽专家小组, 对合成多肽的质量属性进行评估, 并于2021年8月发布了合成多肽质量研究指导原则, 收录于《美国药典》<1503>“Quality Attributes of Synthetic Peptide Drug Substances”; 2022年1月又对化学合成多肽起始物料质量研究指南征求意见, 即《美国药典》<1504>“Quality Attributes of Starting Materials for the Chemical Synthesis of Therapeutic Peptides”, 但尚未正式发布; 此外, FDA于2021年5月发布了《ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin》, 确认了5种原研为基因重组来源多肽的化学合成仿制药可以按照简略新药申请(abbreviated new drug application, ANDA)途径进行申报。《欧洲药典》专论<2034>“Substances for Pharmaceutical Use”收录了多肽原料药的杂质限度要求; 欧洲药品管理局于2022年9月发布了关于制定合成多肽研发生产指南的概念文件, 预计后续将出台相关指导原则。

在我国, 药审中心曾于2007年发布了《合成多肽药物药学研究技术指导原则》(以下简称“2007版指导原则”), 该版指导原则主要参考FDA已撤回的1994年版指导原则制定, 但随着质量源于设计理念的深入、研发水平的提升和技

收稿日期: 2023-05-11

作者简介: 姜喜凤(1985-), 女(汉族), 黑龙江齐齐哈尔人, 硕士, 主要从事化药药学审评工作, E-mail: jiangxf@cde.org.cn; \*通信作者: 胡玉玺(1982-), 男(汉族), 吉林辽源人, 副主任药师, 博士, 主要从事化药药学审评工作, E-mail: huyuxi@cde.org.cn.

术设备的变革,该版指导原则已不能满足现阶段的研究和监管需求。因此,2023年2月药审中心发布了新修订的《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行)》(以下简称“新版指导原则”),新版指导原则在2007版指导原则的基础上,结合国际监管要求、国内研发现状和审评实践经验,减少了常识性和原则性的表述,对区别于常规小分子化学药物且需重点研究的内容进行了更新和完善,并对国内外实际审评案例中经常出现的问题进行了关注。新版指导原则既体现了与国际先进技术接轨的监管思路,又兼顾了国内多肽药物发展的现状,更具有针对性和实操性,为现阶段国内化学合成多肽药物的药学研究指明了方向。

需要注意的是,各国药监机构对多肽药物申报途径的要求存在差异,例如,FDA按组成多肽药物的氨基酸数目进行区分,即不多于40个氨基酸的多肽药物一般需按化学药品申报,多于40个氨基酸的多肽药物一般需按生物制品申报<sup>[1]</sup>;我国目前主要依据多肽药物的来源分类,即通过化学合成方法制备的多肽药物需按化学药品申报,采用基因重组表达制备的多肽药物需按生物制品申报。FDA基于多肽合成和表征技术的发展现状,认为申请人已经可以证明化学合成多肽仿制药与重组DNA来源的原研产品中活性成分相同,因此,于2021年5月确认了5种多肽类化学仿制药(胰高血糖素、利拉鲁肽、奈西立肽、特立帕肽和替度鲁肽)可以按照ANDA途径进行申报<sup>[2]</sup>。但由于各国药监机构对于多肽药物申报途径要求的差异,FDA的技术要求并不完全适用于我国多肽药物的注册申请。

## 2 原料药制备工艺

质量可控性是保证药品安全性和有效性的前提,但药品质量的控制不能仅依赖于产品检验,而是需要将质控前移,从源头开始控制产品质量。尤其对于多肽药物而言,其成品中潜在的杂质种类繁多、数量庞大,若不从源头开始控制产品质量,并加强过程控制,将大大增加成品中有关物质分析和控制的难度。因此,本部分内容重点对起始物料、过程控制和中间体控制进行阐述。

### 2.1 起始物料控制

起始物料的来源、生产工艺和质量等对化学合成多肽药物的质量具有重要影响,根据ICH Q7和ICH Q11等指导原则,起始物料的生产过程不

要求必须符合药品生产质量管理规范的要求,这就要求原料药生产商对起始物料建立严格的质量风险控制措施,以确保起始物料的批间一致性和可追溯性,从而保证多肽原料药质量的稳定性。

新版指导原则中,明确了起始物料的选择需符合ICH Q11及其问答文件等相关要求,同时增加了不推荐与肽链C端氨基酸相连的树脂作为起始物料的要求,其原因为ICH Q11规定起始物料应当具备明确的化学特性和结构,质量标准一般应包括鉴别、纯度检测等,而氨基酸树脂由于缺乏有效的纯度等检测手段,不符合上述关于起始物料的相关要求。

对于起始物料中杂质产生的原因和研究方法,已有多篇文献进行了较为详细的阐述<sup>[3-4]</sup>,在此不再赘述,仅针对新版指导原则的更新内容对主要研究思路进行探讨。

#### 2.1.1 保护氨基酸

带有保护基的氨基酸(简称保护氨基酸)是多肽合成中最常用的起始物料,新版指导原则中根据近几年来保护氨基酸的杂质研究进展,以9-芴甲氧羰基(9-fluorenylmethoxycarbonyl, Fmoc)保护的氨基酸为例,列出了常见的杂质种类。根据杂质的来源和结构特征主要可分为三类:(1)氨基酸相关杂质,如异构体杂质、非目标氨基酸等;(2)生产过程相关杂质,如部分保护或未保护的氨基酸、 $\beta$ -丙氨酸杂质、二肽衍生物等;(3)其他杂质,如溶剂、试剂、元素杂质、致突变杂质等。

前两类杂质的结构和反应活性与保护氨基酸相近,可能参与反应产生与目标分子结构和性质接近的杂质,极大地增加了原料药的提纯难度。因此,上述杂质是可能影响原料药生产过程的关键杂质,应进行详细的研究和控制。值得关注的是,保护氨基酸的性质主要取决于保护基团,氨基酸相关杂质在纯化过程中可能与保护氨基酸共洗脱,在保护氨基酸中很难减少或清除,而在未保护的氨基酸中进行控制更为容易,因此,建议先在未保护的氨基酸中去除氨基酸相关杂质后,再连接保护基团,从而减少后续杂质的控制难度。该部分研究内容可在申报资料“2.3.S.2.3 物料控制”部分进行详细阐述,以支持原料药的杂质谱研究和控制策略的制定。

第三类杂质与保护氨基酸结构差异较大,对原料药生产过程的影响相对较小,但需结合杂质的安全性信息和生产工艺对杂质的清除能力等对

其残留水平进行评估,必要时在内控标准中进行控制。例如,Fmoc保护的氨基酸中可能含有微量的乙酸、乙酸乙酯(乙酸潜在来源之一)或醛类等反应性溶剂,这些溶剂在多肽合成过程中会引起链终止,因此,申请人应对这类溶剂制定严格的质控限度,并提供合理的限度制定依据。

国内保护氨基酸和树脂的生产商相对固定,相关行业协会可以建立行业标准,对保护氨基酸和树脂的生产和质量进行合理控制,以推动多肽药物的行业发展。

### 2.1.2 多肽片段

根据多肽的长度和结构特点,也可以选择多肽片段(如二肽、三肽等)作为起始物料。例如,某多肽序列中含有-Asp-Gly-片段,合成过程中可能形成天冬酰亚胺,进而生成环合、异构化、水解等一系列杂质,造成产品杂质谱复杂、收率低,此时若采用骨架酰胺保护的二肽(如Fmoc-Asp(Ot-Bu)-(Dmb)Gly-OH)作为起始物料,可减少相关杂质的产生<sup>[5]</sup>。

在长链多肽合成中,若采用氨基酸逐步偶联的固相合成法,合成难度大、杂质谱复杂且收率低;若采用合适的多肽片段作为起始物料,则可通过提高多肽片段的纯度来降低终产品的杂质含量,从而降低成品的提纯难度。因此,选择多肽片段作为起始物料尤其对于长链多肽合成具有重要意义,但应结合ICH Q11对起始物料选择的合理性进行充分评估和阐述。以多肽片段作为起始物料时,许多杂质的研究工作均转移到起始物料中进行,因此,其研究要求应高于保护氨基酸,且需充分评估起始物料中的杂质对成品质量的影响。同时,若多肽片段的生产商或生产工艺等发生变更,对原料药质量的影响远大于保护氨基酸的相应变更,需要经过充分的研究和验证。

### 2.2 过程控制

对于固相合成而言,在肽链延长过程中无分离纯化过程,因此,每步合成操作的反应终点监控对保证产品质量至关重要。新版指导原则中强调了对反应终点监测方法灵敏度的要求,目前茚三酮法仍是最常用的监测方法,实践证明其灵敏度一般可满足生产工艺要求,但应关注其配制过程的规范性和贮藏条件的适宜性。同时,也应关注某些氨基酸脱保护后采用茚三酮法检测时不显示典型的深蓝色(如脯氨酸等)<sup>[6]</sup>,可采用其他适宜的方法进行监测,或者采用多种手段相互验证。

若经过多次偶联或调整反应条件后仍无法反应完全,可能的原因之一是酰胺键之间形成氢键,导致多肽聚集掩盖了反应位点,此时,如不经处理继续进行下一步反应很容易产生缺失肽杂质,该杂质在后续纯化过程中很难去除。因此,可考虑采用醋酸酐对该反应位点进行封闭处理,并对该封闭产物(截断肽)进行针对性研究和控制<sup>[7]</sup>;也可采用伪脯氨酸法、邻羟基苄基类保护法等合成策略来扰乱氢键的形成<sup>[6]</sup>。

### 2.3 中间体控制

固相合成过程中会有大量杂质累积到粗品多肽中,分离纯化工艺的可行性和可重复性对保证产品质量具有重要作用。应结合工艺开发过程中历史批次数据,在对杂质谱全面解析的基础上,建立相应的控制策略。但很多申请人对纯化方法的研究不够透彻、提供的资料过于简单,无法证明分离纯化方法的可行性和中控指标的合理性,因此,建议提供纯化前后样品的纯度研究图谱和数据,以体现出杂质的逐步清除过程。同时,中间体控制的合理性需要以可行的杂质分析方法为基础,需提供研究资料证明杂质分析方法的专属性和检出能力能够满足质控要求。

## 3 结构确证

2007版指导原则中重点对一级结构的的确证进行阐述,而对高级结构则采用了原则性表述方式。随着近几年来多肽行业的快速发展,多肽的高级结构确证方法也日趋成熟,因此,新版指导原则中增加了常用的高级结构确证方法。

### 3.1 一级结构

对于短链多肽,可采用小分子化学药物的常规结构确证方法进行研究,如元素分析、紫外光谱、红外光谱、核磁共振波谱等。但对于分子量较大或结构复杂的多肽,上述测试信息可能难以进行合理解释和归属,此时可采用氨基酸组成分析、质谱和氨基酸序列测定等方法进行确证。例如,一般通过元素分析可获得组成药物的元素种类及含量信息,但许多多肽药物分子量较大,且多含有水、盐、配对离子等,元素分析的结果可能误差偏大,此时,根据《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》,在保证高纯度情况下可采用高分辨质谱方法获得药物元素组成的相关信息。

对于分子中含有多个二硫键的多肽药物,需

要采用适当的研究方法确证二硫键连接的正确性。对于短链多肽可采用 X 射线晶体衍射、核磁共振波谱法等方法;对于长链多肽或复杂多肽,可采用生化、质谱及测序等联合方法<sup>[8]</sup>。例如,可采用三(2-羧乙基)膦等还原剂选择性还原部分二硫键,用巯基衍生试剂对还原后的巯基进行衍生,鉴定分离的肽段混合物,再用质谱法分析并比较二硫键断裂前后的片段,从而推断二硫键的位置<sup>[9]</sup>。

### 3.2 高级结构

多肽药物的高级结构关系到产品的有效性,且部分缓控释多肽药物的缓释作用来源于其复杂的高级结构,例如,醋酸地加瑞克(degarelix acetate)可通过分子的亲水端和疏水端相互结合形成纤维网络,最终形成凝胶而起到长效给药的作用<sup>[10]</sup>,因此,多肽药物高级结构的研究具有重要意义。但并不是所有多肽类药物都存在高级结构<sup>[11]</sup>,对于仿制药而言,首先应全面调研参比制剂信息、文献、专利等资料,明确其是否存在高级结构,再选择合适的方法对高级结构进行研究。

多肽药物的高级结构与肽链的组成(如氨基酸的性质和空间分布等)密切相关,但对于多少个氨基酸组成的多肽存在高级结构目前尚无定论;多肽药物的高级结构还受所处溶液环境的影响,因此,在制剂中对高级结构进行研究更有意义。建议仿制药与参比制剂在相同条件下,必要时采用多种互补的方法进行对比研究,以确保其与参比制剂高级结构的一致性。

新版指导原则中列出的常用的高级结构确证方法中,圆二色谱可用于分析 $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -折叠以及芳香性氨基酸周围的环境变化;傅里叶转换红外光谱可用于评估 $\beta$ -折叠(可区分平行、反平行 $\beta$ -折叠)以及聚集物;拉曼光谱可用于半胱氨酸、酪氨酸等氨基酸的局部相互作用以及多肽构象研究;核磁共振波谱与 X 射线衍射光谱可用于溶液状态或固态多肽的典型二级结构和三级空间结构解析;荧光光谱可用于观察多肽内在的荧光发色团或通过标记发色团来观察其构象的快速变化<sup>[12]</sup>;分析型超速离心、场流分离可用于分析多肽聚集物的种类、分布、数量<sup>[13]</sup>。上述每种检测手段都对应一定的特殊情况,需根据药物的自身特性选择适宜的研究方法。值得关注的是,多肽药物的高级结构与生物活性密切相关,因此,在上述结构确证方法的基础上,也可通过测试生物活性间接证明高级结构的正确性<sup>[14]</sup>。

## 4 制剂处方工艺

由于多肽药物具有特殊的理化性质和稳定性特征,目前仍以注射途径给药为主,新版指导原则仅针对常规注射剂进行相关阐述,暂未涉及特殊制剂的相关内容。

新版指导原则中明确了化学合成多肽药物的剂型选择、处方筛选及工艺开发的主要研究思路及关注点,同时以表格形式列出了制剂工艺开发中部分需要考虑的不稳定因素,表 1 中增加了可能的控制措施的相关内容<sup>[15-16]</sup>。

Table 1 Some instability factors and possible control measures should be considered in preparation process development

表 1 制剂工艺开发中部分需要考虑的不稳定因素及可能的控制措施

不稳定因素	类型	产生原因	影响因素	可能的控制措施
化学不稳定性	氧化	多肽序列中含有甲硫氨酸、半胱氨酸、组氨酸、色氨酸、酪氨酸等易氧化的氨基酸残基	氧、光、pH、温度、缓冲液、金属离子等	去除氧或具有氧化作用的辅料、加入抗氧化剂;避光;调节 pH;低温储存;加入螯合剂等
	去酰胺化	多肽序列中含有天冬酰胺、谷氨酰胺或 C 端酰胺等	pH、温度、缓冲液、离子强度等	调节 pH;更换缓冲液等
	天冬氨酸反应	天冬酰胺-X、天冬氨酸-X(X = 甘氨酸、丝氨酸等)异构化或环化、水解等	pH、温度、缓冲液、离子强度等	调节 pH;更换缓冲液等
	二硫键交换或 $\beta$ 消除	多肽序列中含有半胱氨酸等	pH、氧、温度、缓冲液、金属离子等	调节 pH;去除金属离子或氧化剂等

(to be continued)

Continued table 1

不稳定因素	类型	产生原因	影响因素	可能的控制措施
物理不稳定性	聚合	多肽序列中含有-SH、-NH <sub>2</sub> 、-COOH等活性基团	pH、温度、浓度、缓冲液等	调节pH;降低浓度等
	聚集	多肽分子通过疏水作用、范德华力等形成	浓度、pH和净电荷、化学降解、剪切力、表面和界面性质、杂质、外部因素等	降低浓度;减小剪切力;调节pH或成盐;优化离子强度;加入增溶剂等
	吸附	多肽与包装、滤膜等发生相互作用	多肽的表面性质、包材或滤膜的材料等	选择合适的容器或滤膜;加入表面活性剂或聚合物辅料等
	高级结构改变	多肽分子的微环境发生变化等	温度、pH、冻干等	控制温度;调节pH;优化冻干条件等

申请人应结合多肽药物的结构特征,在充分了解引起多肽药物不稳定因素的基础上进行处方工艺开发,提供详细的研究过程和验证资料,以支持工艺研究的合理性。

## 5 质量研究与控制

新版指导原则列举了合成多肽原料药的常见质控项目,并明确了关键质控项目的常规分析方法及研究要求;制剂部分明确需重点研究降解杂质、原料药与辅料和/或内包材的反应产物、制剂工艺相关杂质等。

### 5.1 杂质研究

多肽药物的工艺杂质一般包括氨基酸缺失肽、取代或插入肽、截断肽、异构体等;降解杂质一般包括乙酰化杂质、脱酰胺杂质、二硫键错配杂质、氧化杂质、消旋体、 $\beta$ -消除杂质、低聚物等,应基于对产品结构的理解、原辅料相容性研究、工艺研究和降解途径研究结果等对杂质谱进行全面的评估和研究。

#### 5.1.1 杂质限度

关于化学合成多肽原料的杂质控制限度,各药监机构均有不同考虑。《欧洲药典》专论<2034>“Substances for Pharmaceutical Use”中将多肽药物相关杂质的报告限、鉴定限和界定限分别规定为0.1%、0.5%和1.0%,得到了欧洲药典成员国的普遍认可;FDA规定5种特定多肽的鉴定限和界定限分别为0.10%和0.5%<sup>[2]</sup>,其他多肽药物遵循具体问题具体分析的原则。新版指导原则中有关物质限度主要参考欧洲药典制定,但由于多肽药物杂质的复杂性,仿制药申请人在

拟定杂质限度时还需要考虑肽链长短、参比制剂检测结果等因素,如发现多肽药物杂质存在安全性隐患时,应收紧杂质限度。

#### 5.1.2 低聚物杂质研究

低聚物(聚合物或聚集物)在多肽药物制备和贮藏过程中均可能产生,该类杂质可能引起过敏反应、毒性及其他不良反应,是影响药物安全性的重要因素之一,尤其对于中长链多肽,更需要关注。

聚合物和聚集物是两类不同的杂质,聚合物是由于多肽序列中含有的-SH、-NH<sub>2</sub>、-COOH等活性基团通过化学反应形成二硫键、酰胺键等产生,如奥曲肽、胸腺法新等均可检出聚合物杂质;聚集是可逆或不可逆的物理过程,是多肽分子通过疏水作用、范德华力等形成,如含苯丙氨酸较多的肽容易自身聚集。《美国药典》<1503>列出了低聚物的检测方法,新版指导原则中在原料药和制剂的质量研究部分均明确应对聚合物杂质进行研究。推荐申请人从处方工艺、质量和稳定性研究等多方面进行系统的研究,同时应明确低聚物是由共价键形成的聚合物、分子间力形成的聚集物还是肽链固定的高级结构,并与参比制剂进行对比研究,以确保产品的安全性。

常用的低聚物研究方法包括排阻色谱法、聚丙烯酰胺凝胶电泳、分析超速离心法、动态光散射法、场流分析等<sup>[17]</sup>。目前排阻色谱法仍然是国内最常用的研究方法,其色谱柱通常包括葡聚糖凝胶柱和亲水改性硅胶柱等,申请人应对不同色谱柱种类进行对比研究,选择对杂质分离和检出能力更优的色谱条件,并采用经研究确认的主要杂

质对照品进行系统的方法学验证。

## 5.2 潜在致突变杂质

虽然 ICH M7 的适用范围不包括多肽类药物,但也应该对所用缩合剂及其反应副产物(如  $N,N'$ -二异丙基碳二亚胺及其转化产物  $N,N'$ -二异丙基脒等)、半胱氨酸/丝氨酸等氨基酸  $\beta$  消除后可能产生的  $\alpha,\beta$  不饱和酮等含有警示结构的杂质进行评估。此外,还应结合原料药工艺过程对亚硝胺杂质的残留风险进行评估,例如,合成中使用了  $N,N$ -二甲基甲酰胺、哌啶、三乙胺、 $N,N$ -二异丙基乙胺等试剂,若工艺中同时使用叠氮活化,后处理过程中用亚硝酸淬灭,则应对可能产生的亚硝基二甲胺、亚硝基哌啶、亚硝基二乙胺、亚硝基二异丙胺和亚硝基乙基异丙胺等杂质进行评估<sup>[18]</sup>,并参考相关指导原则制定合理的控制策略。

实际研究中,将多肽合成过程中可能存在的全部致突变杂质进行逐一考察存在一定困难,且合成工艺后期均经过制备液相色谱纯化,多数潜在致突变杂质残留的可能性较小。因此,可在最后精制过程中选择代表性杂质进行考察,以证明致突变杂质可被有效清除。

## 5.3 残留溶剂

多肽合成的后处理过程一般包括多步纯化、冻干等工序,合成步骤早期引入的残留溶剂带入终产品的可能性低,应重点关注生产过程中接近终产品工艺步骤中所用到的溶剂,并参照 ICH Q3C 等指导原则进行评估和控制。

多肽合成和纯化过程中常使用溶剂三氟乙酸(trifluoroacetic acid),从而得到了多肽的三氟乙酸盐,为了获得生理上可接受的盐的形式,通常需要转化为乙酸盐等,此时,应对三氟乙酸的残留量进行研究。可参考《美国药典》<503.1>进行方法开发,并制定合理的控制策略。三氟乙酸在 ICH Q3C 中为 4 类溶剂(无明确毒性),《美国药典》收录的醋酸亮丙瑞林、盐酸戈那瑞林、醋酸奥曲肽中三氟乙酸的限度均为不得过 0.25%,也有企业根据 ICH Q3A 将三氟乙酸限度控制在鉴定限以下,申请人应提供合理的限度制定依据,以减少重复研究。

## 6 稳定性研究

多肽药物稳定性研究过程中应重点考察药物稳定性相关的指标,如 pH、降解杂质、低聚物杂质

等,必要时还应进行低温或冻融试验。多肽药物可能具有一定程度的表面活性,在包装材料的选择方面需注意其与多肽药物相互作用的研究,必要时可选择特殊处理后的包装容器,如表面经硅烷化处理的容器等。

## 7 结语

新修订的《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行)》具有承前启后的作用,既保留了 2007 版指导原则的框架和理念,又根据技术进步和国内外审评要求的更新情况进行了丰富和完善。为现阶段化学合成多肽药物的研发和监管提供了指导和依据,同时亦将促进整个多肽药物行业的发展。

### 参考文献:

- [1] FDA. Responsibility for the quality assessment of products containing peptide or protein drug substances [EB/OL] (2023 - 06 - 21) [2023 - 06 - 30]. <https://www.fda.gov/media/123882/download>.
- [2] FDA. ANDAs for certain highly purified synthetic peptide drug products that refer to listed drugs of rDNA origin [EB/OL] (2021 - 05 - 19) [2023 - 05 - 10]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-certain-highly-purified-synthetic-peptide-drug-products-refer-listed-drugs-rdna-origin>.
- [3] HU Y X, JIANG Y, HAN T J. Effects of manufacturing process and process control on related substances of synthetic peptide drugs [J]. Chinese Journal of New Drugs (中国新药杂志), 2017, 26(18): 2143 - 2148.
- [4] WU Y F, LIU F L. The control strategy of starting materials used in solid-phase peptide synthesis [J]. Chinese Journal of New Drugs (中国新药杂志), 2022, 31(10): 937 - 941.
- [5] BEHRENDT R, WHITE P, OFFER J. Advances in Fmoc solid-phase peptide synthesis [J]. J Pept Sci, 2016, 22(1): 4 - 27.
- [6] WANG X Y, JIN K. Chemical synthesis of peptides and proteins [J]. Progress in Chemistry (化学进展), 2023, 35(4): 526 - 542.
- [7] EGGEN I. Control strategies for synthetic therapeutic peptide APIs Part III: manufacturing process considerations [J]. Biopharm Int, 2014, 27(6): 42 - 46.
- [8] ZHOU Y R, DAI Q Y. Strategy of multiple disulfide bonds formation and its analytic method in peptide synthesis [J]. Letters in Biotechnology (生物技术通

- 讯),2002,13(3):232-233.
- [9] GÓNGORA-BENÍTEZ M, TULLA-PUCHE J, PARADIS-BAS M, et al. Optimized Fmoc solid-phase synthesis of the cysteine-rich peptide linaclotide[J]. *Biopolymers*,2011,96:69-80.
- [10] MAJI S K, SCHUBERT D, RIVIER C, et al. Amyloid as a depot for the formulation of long-acting drugs[J]. *Plos Biol*,2008,6(2):240-252.
- [11] RASTOGI S, SHUKLA S, KALAIVANI M, et al. Peptide-based therapeutics: quality specifications, regulatory considerations, and prospects[J]. *Drug Discov Today*,2019,24(1):148-162.
- [12] LIU K L, HE J L. *Peptides: Chemistry and Biology (肽:化学与生物学)*[M]. Beijing: Science Press, 2005:36-40.
- [13] WU L C, CHEN F, LEE S L, et al. Building parity between brand and generic peptide products: Regulatory and scientific considerations for quality of synthetic peptides[J]. *Int J Pharmaceut*,2017,518:320-334.
- [14] HU Y X, HAN T J, HU Y C. Considerations on the research and development and consistency evaluation of generic peptide pharmaceuticals[J]. *Chinese Journal of New Drugs (中国新药杂志)*,2020,29(8):875-880.
- [15] JAIN D, MAHAMMAD S S, SINGH P P, et al. A review on parenteral delivery of peptides and proteins[J]. *Drug Dev Ind Pharm*,2019,45(9):1403-1420.
- [16] BAK A, LEUNG D, BARRETT S E, et al. Physicochemical and formulation developability assessment for therapeutic peptide delivery-a primer[J]. *AAPS J*, 2015,17(1):144-155.
- [17] ZHANG X M, HU Z S, LI H M. Application of size exclusion chromatography in field of protein drug aggregation[J]. *Journal of Instrumental Analysis (分析测试学报)*,2019,38(7):882-888.
- [18] BEARD J C, SWAGER T M. An organic chemist's guide to *N*-nitrosamines: their structure, reactivity, and role as contaminants[J]. *J Org Chem*, 2021, 86: 2037-2057.

## Interpretation of technical guidance on pharmaceutical research of synthetic peptide drugs (trial)

JIANG Xifeng, HU Yuxi\*, ZHANG Junlin

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

**Abstract: Objective** To assist applicant to better understand the technical requirements of “Technical guidance on pharmaceutical research of synthetic peptide drugs (trial)”. **Methods** Based on the contrast between the 2007 edition and the new guidance, the paper provides the interpretation of the new guidance in terms of drafting background, active pharmaceutical ingredient preparation process, structure verification, formulation and process of preparation, quality control and stability studies, combined with drafting process of the guidance and current regulatory requirements. **Results** Compared with the 2007 edition, the guidance is more targeted and practical, more references was provided for the follow-up study on pharmaceutical research of synthetic peptide drugs. **Conclusion** The guidance is conducive to guiding applicant to develop and apply synthetic peptide drugs, as well as promoting the development of peptide drugs.

**Key words:** synthetic peptide; guidance; protected amino acid; advanced structure