

1  
**Tr**  
Trust

从处方开发到生产：  
高浓度蛋白制剂(HCPF)的  
挑战和解决方案

## 摘要

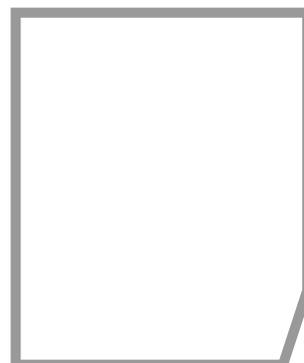
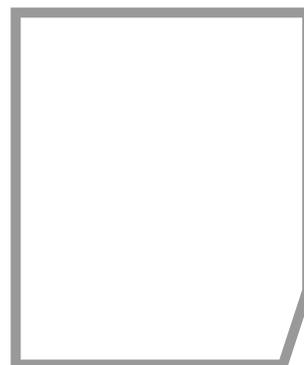
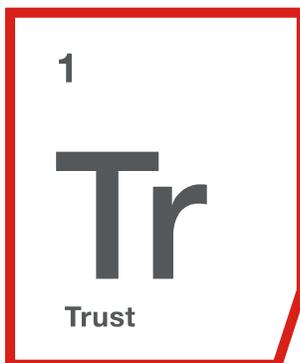
随着蛋白处方和工艺开发的科学不断进步，业内针对高浓度蛋白制剂 (HCPF) 开发了许多技术和研究方法，形成了蛋白产品研发和生产阶段的一体化方法。

本白皮书将从处方开发、工艺开发和生产以及稳定性角度介绍HCPF面临的挑战，并提出应对这些挑战和风险的解决方法。

## 作者

胡可可

赛默飞Patheon™制药服务  
生物原液与无菌制剂SME



## 前言

如今，生物制药行业越来越需要高浓度蛋白制剂 (>100mg/mL) (HCPF) 实现蛋白给药，尤其是单克隆抗体的给药。这是因为蛋白的治疗剂量通常较高，一般在 50mg 至 200mg 之间，而高浓度制剂可大大减少给药量和给药频率，从而方便患者并提高患者依从性。此外，HCPF 还具有许多应用优势，例如可实现剂量<2 mL 的皮下给药、支持自我给药、可治疗需要长期给药的慢性病并确保患者依从性，以及节约生产和物流成本。

由于上述种种优势，自 1998 年以来，获批高浓度抗体产品 (HCAP) 的数量持续增长；自 2015 年起，首次获得美国批准的 HCAP 的数量创下新高，如图 1 所示<sup>1</sup>。

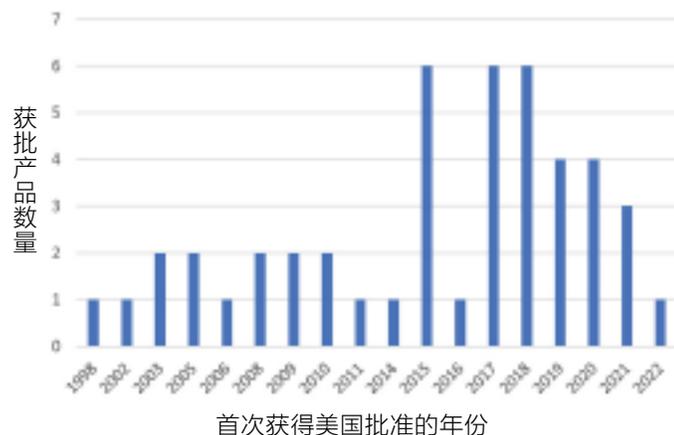


图 1. 1998–2022 年间每年获批的 HCAP 数量。(n = 46)

随着蛋白处方和工艺开发的艺术和科学不断进步，业内针对 HCPF 开发了许多技术和研究方法，形成了蛋白产品研发和生产阶段的一体化方法。本文将从处方开发、工艺开发和生产以及稳定性角度介绍 HCPF 面临的挑战，并提出应对这些挑战和风险的方法。

## HCPF 难点概述及解决方案

高蛋白浓度常常伴随着更多的物理稳定性挑战，其更容易出现溶解度、聚集性和粘度问题，这就给处方开发、生产和稳定性带来了许多挑战。

为了让高浓度蛋白制剂发挥治疗作用，需要对其进行处方设计、稳定性研究、制剂开发和稳健工艺生产。这就需要针对不同的挑战提前制定好相应的应对策略，并寻找有经验的合作伙伴共同策划，降低工艺开发和生产的风险。完善的策略和经验丰富的合作伙伴相结合，有助于实现成功、高生产率的高浓度蛋白制剂生产工艺。

赛默飞 Patheon™ 制药服务在许多项目中都拥有 HCPF 的丰富经验，并且从一开始就实施一体化的方法，从而为客户提供整体解决方案，满足全球客户不断增长的需求。

针对客户的大分子药物量身定制从早期开发、临床阶段、一直到商业化生产的一体化药物制剂项目，以帮助客户克服常见的制剂挑战，包括：

- 液体或冻干制剂的选择
- 冻干循环工艺开发和优化
- 对温度和剪切敏感的化合物
- 难溶性化合物
- 稳定性挑战
- 容器密封系统选择

赛默飞 Patheon™ 制药服务的早期制剂开发专家可以帮助客户克服复杂的制剂挑战，快速、敏捷地将药物推向临床试验；其遍布全球的工厂可生产 100 多种剂型，并为药物生产提供完整的制剂灌装服务，包括液体和冻干制剂瓶装产品、预充针和卡式瓶产品，以满足客户在临床和商业化阶段不同的剂型需求；另外，赛默飞还提供完整的药械包装和二次包装服务，以满足客户在临床和商业化阶段药物包装需求的最后一个环节。

## 赛默飞 Patheon™ 制药服务

### 无菌制剂的商业化与开发能力

	美国北卡罗来纳州格林维尔	意大利费伦蒂诺	意大利蒙扎	美国北卡罗来纳州格林维尔	意大利费伦蒂诺	意大利蒙扎
	开发			商业化		
液体西林瓶	2-20 mL	2-100 mL	2-100 mL	2-65 mL	2-500 mL	2-100 mL
冻干西林瓶	2-20 mL	2-20 mL	2-100 mL	2-65 mL	2-25 mL	2-100 mL
预灌封注射器和卡式瓶	0.5-20 mL		0.5-20 mL	0.5-20 mL		0.5-20 mL

1. ISO 和非 ISO 西林瓶都可适用。
2. 您还可以[联系您的赛默飞代表](#)，咨询其它规格的西林瓶。
3. 开发规模的生产能力适用于临床试验材料生产。
4. 可提供一次性（一次性系统）生产方案。

### 赛默飞 Patheon™ 制药服务的包装能力

		无菌制剂			自动注射器	序列化
		预灌封注射器 组装	注射器贴标和 包装	西林瓶/安瓿瓶 贴标和包装	组装和包装	
北美	美国宾夕法尼亚州艾伦镇	●	●	●	●	●
	美国俄亥俄州辛辛那提					●
	美国北卡罗来纳州格林维尔	●		●		●
	加拿大安大略省多伦多					●
	加拿大安大略省惠特比					●
	波多黎各马纳蒂					●
欧洲	法国布尔关					●
	意大利蒙扎	●		●		●
	意大利费伦蒂诺			●		●
	英国霍舍姆	●		●	●	●

# 处方开发的挑战和解决方案

在蛋白溶液中，溶液粘度、蛋白浓度和蛋白聚集是紧密相关的。赋形剂通常会影响到这些参数，因此，若要合理设计蛋白处方，必须了解有关赋形剂相互作用机制的大量背景知识。

降低溶液粘度（增加溶液胶体稳定性）的化合物会促进或阻碍蛋白聚集，部分原因在于构象稳定性和主要的蛋白聚集机制。通过测量热致变性或化学物质引起的变性，至少可以定性评估VRA对蛋白聚集的潜在影响。如果降粘添加剂（VRA）对蛋白构象有不利影响，则可用蔗糖等其他构象稳定剂来减轻不利影响，从而在聚集性和粘度之间达到理想的平衡。以下将从溶解度、蛋白聚集和粘度三个方面详细讲述处方开发的主要挑战和解决方案。

## 1. 溶解度

蛋白溶解度较为复杂，取决于多个因素，例如蛋白本身的理化性质以及环境参数。从机制上讲，蛋白质溶解度对离子强度、盐形式、pH、温度和某些赋形剂的依赖性，可以通过大量水表面张力的变化，以及蛋白质与水结合相对于自发结合的变化进行力学解释<sup>2, 3</sup>。因此，如果能在早期药物发现和成药性研究阶段尽早对候选蛋白的溶解性能进行处方前研究，就能大大提高成功开发治疗性蛋白的可能性。

在早期阶段，对候选蛋白制剂溶解度分析技术的要求通常是通量高、检测样品用量少，以便在样品有限的情况下涵盖尽可能多的组合。目前，聚乙二醇沉淀法主要用于定量评估蛋白的相对溶解度，该方法基于分子拥挤试剂（聚乙二醇，PEG）的滴定，每次检测只需使用几百毫克的样品量<sup>4, 5</sup>。图2为这种方法的典型流程。其他适用的技术还包括交叉作用色谱法（CIC）、亲和捕获-自相互作用纳米颗粒光谱法（AC-SINS）或克隆自相互作用-生物层干涉法（CSI-BLI）等。

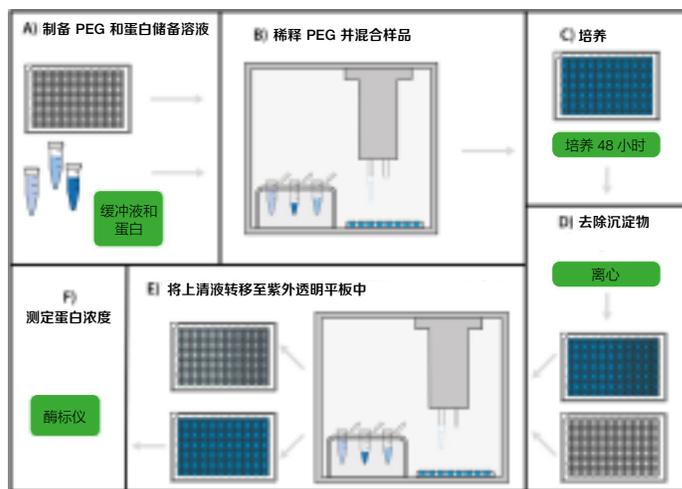


图 2. 使用自动 PEG 沉淀法测定蛋白相对溶解度的流程概要。(A)准备好所有必要材料，包括缓冲液、PEG 溶液、蛋白和空白板。(B)机械臂滴定 PEG 并混合样品，最终孔体积为 10  $\mu$ L。(C)封板后，在 4  $^{\circ}$ C 下培养 48 小时。(D)通过离心将沉淀物从溶液中分离出来。(E)将上清液转移至新制备的紫外透明平板中。(F)用酶标仪测量吸光度，从而估计上清液中的蛋白浓度（即可溶物浓度）。

另一项评估溶解度的超滤稳定性分析技术，通常在使用具有代表性的制剂工艺进行较大规模制备更多蛋白样品时采用。在整个生产过程中，这种浓缩方法对于测定高浓度蛋白制剂的溶解度更具代表性，因为蛋白构象的不稳定性，以及与自身、表面和特定溶质相互作用的倾向都会导致蛋白溶解度的变化。例如，可达到的蛋白浓度与超滤/渗滤(UF/DF)的压降限制有关，可在超滤稳定性分析中确定。这将在下文“工艺开发和生产的挑战和解决方案”一节中详细阐述。

## 2. 蛋白聚集

产品浓度越高，越容易产生蛋白间相互作用，在某些情况下，蛋白间相互作用会增加产品的不稳定性及聚集性。抗体聚集体的产生与两种稳定性有关，即构象稳定性和胶体稳定性。构象稳定性以天然抗体与变性抗体之间的自由能差 ( $\Delta G$ ) 表示。 $\Delta G$  值越大，抗体的构象稳定性越高。因此， $\Delta G$  的测定对确保产品稳定性非常重要。可使用差示扫描荧光法 (DSF)、差示扫描量热法 (DSC) 和动态光散射法测定  $T_M$ 、 $T_{on}$  和  $\Delta G$ 。

而胶体稳定性对应于抗体的分散状态。由于分子间存在排斥力，更高的胶体稳定性意味着溶液中的抗体分子可以以天然状态或部分变性状态的稳定单体存在。第二位力系数  $B_{22}$  和  $K_{diff}$ （表观扩散常数的浓度依赖性）通过动态光散射法和静态光散射法测定，可用于确定稳定的处方。通常在可开发性研究或处方前研究的早期评估构象稳定性和胶体稳定性，以筛选特定溶液中的候选蛋白。

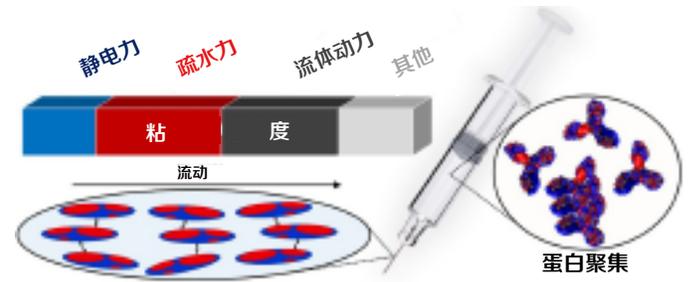
根据处方前研究选定先导化合物分子（蛋白产品）和初始溶液后，进一步开展处方开发研究，以确定用于稳定性确认的最终处方。影响抗体聚集的因素既有内在因素又有外在因素<sup>6</sup>，内在因素包括单克隆抗体的一级序列和结构；而外在因素是指环境或工艺条件，如 pH 值、离子强度、缓冲液组成、温度、机械应力和蛋白浓度。蛋白聚集取决于与聚集相容的构象群的分布，其中易聚集区域暴露在溶剂中。易聚集构象的浓度取决于蛋白浓度、离子浓度、pH 值和温度等理化参数。蛋白解折叠时，蛋白上的疏水区可能会暴露出来，这会促进分子间相互作用，从而导致蛋白聚集。

所以可以在制剂中添加辅料，包括表面活性剂、蛋白稳定剂和其他可减少蛋白间相互作用的添加剂，从而起到稳定作用，使高浓度蛋白制剂具有良好的稳定性。使用单次单因子 (OFaT) 法和/或实验设计 (DoE) 法可筛查上述因素并确定最佳水平，从而确定最终处方。评估蛋白聚集和颗粒的分析方法包括 SEC HMW%、外观法、微流成像法和动态光散射法 (DLS)。

### 3.粘度

蛋白溶液的粘度随蛋白浓度的增加而成倍增加，这是因为存在多种非共价分子间相互作用，这些相互作用有效地结合了相关蛋白分子的大型瞬时网络，这些网络能够阻止流动，从而使溶液具有较大的粘度<sup>7</sup>。高浓度制剂过于粘稠，需要很用力才能将其推出针头，很难注射。因此，粘度控制与剂量活性直接相关。

对蛋白溶液总粘度的主要影响因素进行了测量和表征，这些因素来自蛋白间的各种基本相互作用力：流体动力学力、静电力、疏水力、范德华力。更广泛地说，通过理解粘度的基本影响因素，能够直接了解降粘添加剂 (VRA)、盐类和缓冲液等蛋白溶液赋形剂的选择和设计，从而确定应针对的增粘作用力，进而确定总粘度。



制备浓度高但粘度低的免疫球蛋白 G (IgG) 液体制剂的常用方法是添加降粘添加剂 (VRA)，VRA 可通过与这些位点结合来减弱蛋白间相互吸引力。氨基酸和盐类<sup>8</sup>是最常用的添加剂，但许多无毒化合物也能降低蛋白溶液的粘度。虽然 VRA 具有胶体稳定作用，但它会降低蛋白的构象稳定性，并通过随后的未折叠态促进蛋白解折叠和聚集，从而产生有害影响。以精氨酸为例，精氨酸有利于蛋白的胶体稳定性，但不利于蛋白的构象稳定性，导致蛋白聚集增加，而添加蔗糖可控制蛋白聚集。



# 工艺开发和生产的挑战和解决方案

在高浓度蛋白原液的生产过程中，典型的下游纯化工艺包含许多与低浓度蛋白原液工艺相同的步骤，包括收获、粗纯层析、病毒灭活和中和、精纯层析和病毒过滤。虽然生物反应器的滴度在不断提高，但大部分工艺中的蛋白浓度仍然相对较低。为了达到较高的目标浓度，通常会在原液工艺接近尾声时进行 UF/DF 步骤，接着进行最后的过滤除菌步骤。这两个步骤非常关键，可通过匹配生理渗透条件确保患者安全用药，同时保持药效并延长蛋白保质期。因此，要实现蛋白药物的目标高浓度和组成，必须克服这两个步骤中遇到的挑战。

## 1. 超滤/渗滤 (UF/DF)

在 UF/DF 操作中，蛋白和小分子之间的非特异性相互作用在蛋白浓度较高时更为明显，并且会导致赋形剂浓度变化。对于带电赋形剂，偏离目标组成/缓冲液组成的部分原因可能是蛋白和小分子之间的静电作用。当大分子（蛋白）被 UF/DF 膜截留时，带电大分子会在膜的进料侧聚集。这一现象的直观表现如图 3 所示。根据道南效应<sup>9</sup>，位于 UF/DF 膜回流端和渗透端两端的每种物质的电中性和化学势必须保持平衡。这就导致渗余物中电荷与蛋白电荷相反的溶质富集，而电荷与蛋白相同的溶质耗尽。随着蛋白浓度的增加，这种带电溶质的富集/耗尽现象会变得更加明显。空间限制（如体积排阻）也会导致偏差<sup>10</sup>。蛋白浓度高时，蛋白分子占溶液总体积的很大一部分。这减少了溶剂和小溶质可用的体积，导致溶质在膜的渗透端分配不均。体积排阻效应的图示如图 3b。

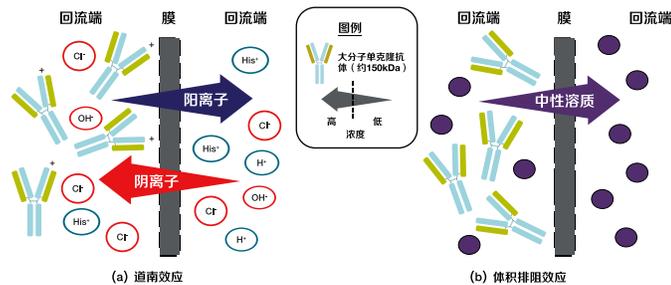


图 3. 超滤/渗滤 (UF/DF) 操作期间赋形剂漂移的成因图示。(a) 道南效应；(b) 体积排阻效应。

如图 4 所示，可以使用经验法计算赋形剂和/pH 漂移，即表征和补偿所需 DF 缓冲液和目标制剂缓冲液的组成之间的差异：(a) 以目标制剂作为 DF 缓冲液进行 UF/DF 实验。pH 值和赋形剂浓度作为蛋白质浓度的函数进行作图。(b) 拟合数据以确定 pH 值或赋形剂在目标 UF2 蛋白浓度下的实际差异。(c) 用新 DF 缓冲液进行实验，确认结果是否符合目标组成。

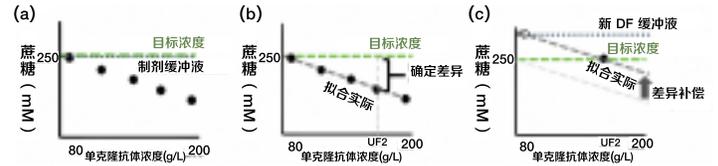


图 4. 用于计算 UF/DF 操作中赋形剂和 pH 值漂移的经验法。

除了降低进口流量，还可采用几种其他方法来减少压降限制。可以使用各种赋形剂来降低溶液粘度，在一个案例中已经表明，这可以提高膜通量并降低轴向压降。由于温度与粘度成反比，在给定的 TMP 条件下，可通过提高工艺温度来调节过滤通量。然而，温度升高可能会影响产品质量。UF/DF 膜包本身的设计也会影响膜包的轴向压降，最终影响可达到的最高蛋白浓度。

## 2. 除菌过滤

蛋白浓度较高时的除菌过滤操作的挑战往往来源于过滤通量低，从而导致处理时间过长。高浓度蛋白溶液通常十分粘稠，可能会导致通量降低，而蛋白聚集量越多，过滤器结垢率越高。过滤器结垢会限制过滤除菌能力，即在可接受的操作时间内通过特定过滤面积过滤的液体量。经典的膜结垢形式是孔隙收缩、孔隙堵塞和滤饼过滤<sup>11</sup>。在扩大过滤操作规模时，表征并了解过滤器的堵塞机制至关重要，这样才能在生产规模下采用适当的过滤器类型和过滤面积。

一项研究表明，蛋白浓度、保持时间和 pH 值是导致除菌过滤失败的主要影响因素<sup>12</sup>。在研究中使用的 40–100 g/L 范围内，蛋白浓度会直接影响膜的初始孔隙堵塞，pH 值也有显著统计学影响。当蛋白溶液保持时间过长时，蛋白聚集会增加，从而导致更多的孔隙堵塞。聚山梨醇酯 20 (PS20) 和聚山梨醇酯 80(PS80) 等稳定剂也会增加过滤除菌的难度，因为它们会吸附在过滤材料上<sup>13</sup>。可以通过对过滤器进行预处理，使其与制剂缓冲液或蛋白溶液之间的结合位点达到饱和，或评估不同类型的过滤器来缓解这一问题。

这些除菌过滤的挑战可通过几种策略来克服。从工艺角度看，可以增加除菌过滤器的过滤面积，这样可以提高通量，但可能会导致产量损失增加，因为死体积较大时，很难回收物料。有些过滤器的死体积相对于过滤器表面积较小，这有助于减少产量损失。可以在过滤除菌之前增加预过滤器，这样可以提高最终过滤的通量。另外，也可以通过远离等电点 (pI) 执行除菌过滤步骤来提高通量，因为蛋白自缔合在蛋白 pI 处最为明显。还可以通过调整制剂组成来提高过滤性能。在除菌滤膜的选择方面，亲水性较强的滤膜可减少疏水性结垢/蛋白聚集。这样能够增加流动性并减少通量衰减。

### 3. 制剂灌装生产

在制剂灌装生产中，高浓度溶液可能伴随着高粘度，增加原液搅拌和过滤过程的难度。灌装过程中还容易出现滴液、堵塞和精度差等其他问题。

如上所述，在进入生产前，应通过适当的设备/过滤器选择和工艺参数确定来评估和降低这些风险。在某些情况下，如果没有缩小模型，则需要模拟运行和规模确认，以评估处理时间、控制参数、冗余必要性和生产过程中的其他操作参数。



### 4. 稳定性

影响高浓度蛋白溶液稳定性的相互作用既有长程相互作用又有短程相互作用<sup>14</sup>。在理想的稀溶液中，长程相互作用起主导作用，而随着蛋白浓度的提高，短程相互作用的影响变大。特定蛋白溶液中短程和长程相互作用的性质和强度取决于蛋白的氨基酸序列和分子结构以及溶液的 pH 值、离子强度和共溶质。因此，在成药性研究或早期制剂开发阶段，可通过分子排阻色谱法测量、Zeta 电位和粘度测量、热稳定性试验以及流变测量来开展候选蛋白分子的筛选研究。

尽管测量方法多种多样，但由于影响长期稳定性的因素和相互作用有很多，因此很难预测长期稳定性。所以通常采用耗费时间和成本的方法，将制剂储存数月甚至数年，以建立产品稳定性档案。

如上所述，在进行高浓度蛋白的稳定性研究时，应更多地考虑蛋白聚集风险。蛋白浓度越高，蛋白聚集率越高，因为组成物质之间的距离越近，分子间的吸引作用越强，自缔合事件的发生率越高。

添加聚山梨醇酯通常是为了稳定界面诱导的蛋白聚集，并尽量减少蛋白的表面吸附。然而，聚山梨醇酯容易因自动氧化和水解而降解。PS80 在温度、光照、氧化剂和金属的影响下容易发生自动氧化。PS80 在 pH 值、温度和酶通路的影响下容易发生水解。某些残留宿主细胞蛋白 (HCP) 经证明会增加 PS80 的降解，如脂肪酶 LPL 和 LPLA2。

有若干策略可以减少 PS80 降解。PS80 浓度可以优化，以确保在降解的情况下保持适当的水平。钙螯合能够有效降低脂肪酶活性。该策略可以降低脂肪酶引起的聚山梨醇酯降解为过氧化物酶的速率，从而降低了蛋白中的甲硫氨酸氧化速率。有问题的脂肪酶或其他 HCP 杂质可在下游工艺中去除。也可通过避光和适当的温度控制来减少 PS80 降解。

## 总结

高浓度蛋白制剂往往伴随着低溶解度、蛋白聚集和高粘度，不仅给开发适合临床用药的药物处方和剂型带来了很大挑战，也对其原液和制剂生产提出了更高要求。进而需要在成药性研究或制剂预开发的早期阶段就着眼于高浓度蛋白制剂的一体化系统开发；在工艺开发过程中，对可能的风险和进行缩小模型的研究，从而制定合理的工艺控制策略；最终建立稳健的原液和制剂生产工艺，并在大规模生产中实施和验证。

实施一体化策略来应对高浓度蛋白制剂带来的一系列高难度挑战，往往需要具备端到端全面能力和经验的CDMO来保驾护航。赛默飞Patheon™制药服务能够提供端到端的CDMO服务，拥有专业知识和综合能力，可以无缝管理药物开发和生产过程中的每一步，从而简化流程，以便您的产品快速进入市场。

同时，赛默飞还提供灵活的一体化解决方案，可根据客户的大分子产品进行定制。通过与单一供应商合作，帮助客户避免项目和对接的复杂性，并以更低的成本和更低的风险快速将大分子推向市场。赛默飞拥有遍布五大洲的超过 65 个站点的庞大全球网络，包括技术、质量和客户对接团队，为客户的药物开发之旅提供支持。赛默飞全球专家团队将在原液、制剂、临床生产和临床供应方面和客户开展合作，快速克服从复杂化学到大规模生产的复杂挑战。

## 参考资料

1. Indrajit Ghosh, Hiten Gutka, Mary E. Krause, Ryan Clemens & Ramesh S. Kashi (2023) A systematic review of commercial high concentration antibody drug products approved in the US: formulation composition, dosage form design and primary packaging considerations, *mAbs*, 15:1
2. Arakawa T, Timasheff SN. 1985. Theory of protein solubility. *Methods Enzymol* 114:49–77.
3. Schein CH. 1990. Solubility as a function of protein structure and solvent components. *BioTechnol* 8(4):308–317.
4. Qing Chai, James Shih, Caroline Weldon, Samantha Phan & Bryan E. Jones (2019) Development of a high-throughput solubility screening assay for use in antibody discovery, *mAbs*, 11:4, 747-756
5. Oeller, M., Sormanni, P. & Vendruscolo, M. An open-source automated PEG precipitation assay to measure the relative solubility of proteins with low material requirement. *Sci Rep* 11, 21932 (2021).
6. Wang, W., Nema, S., & Teagarden, D. (2010). Protein aggregation-pathways and influencing factors. *International Journal of Pharmaceutics*, 390(2), 89–99.
7. E. Binabaji, J. Ma, A.L. Zydney, Intermolecular interactions and the viscosity of highly concentrated monoclonal antibody solutions, *Pharmaceutical Research* 32 (2015) 3102.
8. S. Wang, N. Zhang, T. Hu, W. Dai, X. Feng, X. Zhang, F. Qian, Viscosity-lowering effect of amino acids and salts on highly concentrated solutions of two IgG1 monoclonal antibodies, *Molecular Pharmaceutics* 12 (2015) 4478.
9. Bolton, G. R., Boesch, A. W., Basha, J., LaCasse, D. P., Kelley, B. D., & Acharya, H. (2011). Effect of protein and solution properties on the donnan effect during the ultrafiltration of proteins. *Biotechnology Progress*, 27(1), 140–152.
10. Stoner, M. R., Fischer, N., Nixon, L., Buckel, S., Benke, M., Austin, F., ...Kendrick, B. S. (2004). Protein-solute interactions affect the outcome of ultrafiltration/diafiltration operations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93(9), 2332–2342.
11. Ho, C. C., & Zydney, A. L. (2000). A combined pore blockage and cake filtration model for protein fouling during microfiltration. *Journal of Colloid and Interface Science*, 232(2), 389–399.
12. Sharma, A., Anderson, S., & Rathore, A. S. (2008). Filter clogging issues in sterile filtration. *BioPharm International*, 21(4).
13. Mahler, H. C., Huber, F., Kishore, R. S., Reindl, J., Ruckert, P., & Muller, R. (2010). Adsorption behavior of a surfactant and a monoclonal antibody to sterilizing-grade filters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99, 2620–2627.
14. Schermeyer, M.-T., Woll, A. K., Kokke, B., Eppink, M., & Hubbuch, J. (2017). Characterization of highly concentrated antibody solution—A toolbox for the description of protein long-term solution stability. *mAbs*, 9(7), 1169–1185.
15. Kishore, R., Pappenberger, A., Dauphin, I. B., Ross, A., Buergi, B., Staempfli, A., & Mahler, H. C. (2011). Degradation of polysorbates 20 and 80 : Studies on thermal autoxidation and hydrolysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(2), 721–731.



关注赛默飞 Patheon™ 中国  
获取更多资源