

指导原则编号：

【	H	】	G	P	H	11	-	1
---	---	---	---	---	---	----	---	---

合成多肽药物药学研究技术指导原则

二 00 七年九月

目 录

一、前言

二、合成多肽药物药学研究的基本考虑

三、合成多肽药物药学研究的主要内容

(一) 制备工艺研究

(二) 结构确证研究

(三) 制剂处方工艺研究

(四) 质量研究与质量标准

(五) 稳定性研究

四、名词解释

五、参考文献

六、著者

合成多肽药物药学研究技术指导原则

一、前言

多肽类化合物是一类重要的生物活性分子。20 世纪 70 年代生物技术在生命科学领域的应用,使多肽等生物技术药物的研究进展迅速;与此同时,随着多肽固相合成技术及高效液相色谱 (HPLC) 纯化、分析技术等的发展,合成多肽药物的开发也成为药物研究中的一个活跃领域。

采用化学合成方法制备多肽,可以对天然多肽的结构进行修饰,从而增加多肽与受体的亲和力、选择性,增强对酶降解的抵抗力或改善药代动力学特性,甚至由受体的激动剂变为拮抗剂;此外,新技术的发展,例如以多肽固相合成和组合化学为基础的组合肽库合成技术,使得在短时间内获得大量的多肽化合物成为可能,药物筛选的效率不断提高。因此,将会有越来越多的采用化学合成方法制备的多肽类化合物成为治疗用药物。

合成多肽药物是指采用化学合成方法制备的多肽类药物。这类药物的药学研究同样遵循国家食品药品监督管理局已经发布的相关技术指导原则的一般性要求。但是,由于多肽主要由氨基酸(包括天然氨基酸和非天然氨基酸)构成,这使得多肽类药物在制备方法、结构确证、质量研究等方面又有与一般药物不同的独特问题。本指导原则就是在已有的相关指导原则基础上,对合成多肽药物药学研究方面所涉及的特殊问题进行分析,结合国内对多肽药物研究和评价的实践经验,提出多肽药物药学各项研究的一般性要求。当然,具体品种研究

的内容与深度还要取决于品种本身的特性。

本指导原则适用于采用液相或固相合成方法制备的多肽药物。

二、合成多肽药物药学研究的基本考虑

合成多肽药物药学研究的主要内容、研究思路、研究方法及一般性的技术要求与其他类型的化学药物基本一致。但是，由于多肽药物的特点，在进行药学研究时还应注意考虑以下问题。

1、关于多肽（原料药）合成工艺选择的考虑

多肽的化学合成是有机合成的一个非常特殊的分支，目前主要有液相合成和固相合成两种方法。

液相合成是经典的多肽合成方法，一般采用逐步合成或片段缩合方法。逐步合成法通常从链的 C'末端氨基酸开始，向不断增加的氨基酸组分中反复添加单个 α -氨基保护的氨基酸。片段缩合一般先将目标序列合理分割为片段，再逐步合成各个片段，最后按序列要求将各个片段进行缩合。液相合成的优点是每步中间产物都可以纯化、可以获得中间产物的理化常数、可以随意进行非氨基酸修饰、可以避免氨基酸缺失，缺点是较为费时、费力等。

固相合成是将目标肽的第一个氨基酸的羧基以共价键的形式与固相载体(树脂)相连,再以这一氨基酸的氨基为合成起点,使其与相邻氨基酸(氨基保护)的羧基发生酰化反应,形成肽键。然后让包含有这两个氨基酸的树脂肽的氨基脱保护后与下一个氨基酸的羧基反应,不断重复这一过程,直至目标肽形成为止。其优点是简化了每步反应的后处理操作,避免因手工操作和物料转移而产生的损失,产率较高且

能够实现自动化等；其缺点是每步中间产物不可以纯化，必须采用较大的氨基酸过量投料，粗品纯度不如液相合成物，必需通过可靠的分离手段进行纯化等。

液相合成和固相合成各有优缺点，应根据合成的实际需要选择适合的工艺。一般而言，液相合成法较适于合成短肽；固相合成法更适于合成中、长肽。当然，也可以将两种方法结合应用，比如采用液相方法合成短肽片断，然后将该片断应用到固相合成中。

无论是液相合成还是固相合成,均是按照设计的氨基酸顺序,通过定向形成酰胺键方法得到目标分子。从理论上讲这并不复杂,但实施起来需要考虑的因素还是比较多。简单的羧酸与胺之间形成酰胺键,一般是先将羧基转变成一个活泼的羧基衍生物(如酰氯或酸酐)再与胺作用,或者在反应体系中加入缩合剂。但是,氨基酸之间形成酰胺键情况则复杂得多,这是由于每一个氨基酸既含有氨基,同时又含有羧基。如果将一种氨基酸的羧基活化,则其可以和同一种或另一种氨基酸分子的氨基反应;如果将几种氨基酸混合在一起,加入缩合剂,则只能得到由具有多种不同氨基酸顺序的多肽组成的混合物。因此,多肽合成的研究中不仅需要关注活化方法、偶联方法等,更要关注保护/脱保护策略的选择。

在多肽合成过程中,会产生一些与目标肽结构类似的杂肽,例如因氨基酸消旋化产生的非对映异构体、因部分氨基酸未连接上产生的缺失肽、因肽键断裂产生的断裂肽等。因此,需要考虑选择可靠的分离和纯化方法使多肽的纯度达到要求。多肽药物的纯化通常采用色谱

方法,但在一些情况下,有机合成中常见的纯化方法(例如重结晶)也可能适用。

2、关于多肽结构确证研究的考虑

鉴于多肽分子主要是由各种氨基酸构成,单纯运用有机化合物结构研究常用的一些方法例如紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱等来解析多肽的结构可能有一定的困难;一般而言,氨基酸组成分析、质谱、氨基酸序列测定等对其结构确证有重要意义。

氨基酸组成分析可说明多肽的组成是否正确;质谱可以提供分子量以及序列信息。上述两项数据除用于证明多肽的结构外,还能在一定程度上反映测试样品的纯度(是否含有合成杂质)。氨基酸序列测定可以直观地说明氨基酸的连接顺序是否正确,对于说明合成多肽的结构尤其是中、长肽的结构有非常重要的价值。

在进行多肽药物的结构研究时,应注意结合多肽的合成工艺(包括中间体的结构研究)、多肽的分子大小(包括组成多肽的氨基酸数量和种类)、拟解决的结构问题、各种测试方法所能提供的结构信息等,综合考虑选用合适的研究方法。

对于具有一定空间结构才能发挥其活性的多肽,应进行必要的立体化学研究。

3、关于多肽制剂处方工艺研究的考虑

合成多肽药物制剂研究的总体目标和要求与其它类型化学药物制剂是一致的,即通过一系列研究工作,保证制剂剂型选择依据充分、处方合理、工艺稳定、生产过程得到有效控制,并能实现工业化生产。

但是，由于多肽药物的生物活性可能和其空间结构相关，多肽分子中存在大量的酰胺键，另外还可能有羧基、羟基、氨基、巯基等较为活泼的基团，较易水解或降解，因此了解合成多肽药物的物理化学稳定性和生物学稳定性对选择适宜的剂型和合理的处方、制备工艺有重要作用。

4、关于多肽药物质量研究的考虑

多肽药物（包括原料药和制剂）的质量研究的主要项目、相关检测方法建立和验证的要求与其它类型化学药物基本一致。

但是，多肽药物的一些特点在质量研究中需要给予充分的考虑，在研究时需要增加一些特别的考察项目，例如氨基酸组成分析等；对于一些中、长肽，生物特性例如效价、免疫原性和抗原活性等也有必要进行研究。

此外，由于合成工艺、结构等方面的独特性，合成多肽药物在部分质控项目的检测方法建立和方法学验证方面也有一些特殊的考虑。例如，合成多肽原料药中工艺杂质的来源和一般化学药物有所不同，其可能的工艺杂质如：缺失(不完全)肽、断裂肽、去酰胺多肽、氨基酸侧链的不完全脱保护所形成的副产物、氧化肽、二硫键交换的产物、非对映异构的多肽、低聚物和/或聚合物及合成中所用的毒性试剂和溶剂等。在合成多肽药物的有关物质检查方法的研究中需要充分考虑这些可能的工艺杂质，对这些工艺杂质检出能力的验证是方法学验证的重要方面。

5、关于多肽药物稳定性研究的考虑

由于多肽的结构特点，这类药物的稳定性相对较差，引起多肽药物不稳定的原因主要有水解、氧化、外消旋化、二硫键的断裂及重排、 β 消除、凝聚、沉淀、吸附等。稳定性研究应根据多肽药物稳定性的特点合理选择试验条件、考察项目。

三、合成多肽药物药学研究的主要内容

合成多肽药物的药学研究内容和一般化学药物一样，主要包括原料药的制备工艺研究和结构确证研究、制剂的处方工艺研究、质量研究和质量标准的制订、稳定性研究等。这些研究内容的一般性的技术要求也和一般化学药物基本一致。但是，正如前面所讨论的，多肽药物还有一些特殊的方面需要在研究中予以考虑，以下主要是针对多肽药物药学研究的特殊内容及其技术要求进行讨论，这些技术要求也包括了申报资料内容的一些要求。

(一) 原料药制备工艺研究

1、工艺选择

研究者可以根据目标肽的结构、自身生产条件等考虑选用液相合成或固相合成工艺。但无论采用何种合成工艺，均需要提供化学反应式、工艺流程图、操作过程等，对工艺参数（如投料量、反应条件、反应试剂）要有详细的描述，包括对于多肽的修饰（例如二硫键的形成等）。

2、起始原料、试剂的质量控制

(1) 氨基酸及其衍生物

氨基酸及其衍生物作为多肽合成的起始原料，其质量对合成多肽

的质量有重要影响，因此应关注氨基酸及其衍生物的来源、质控方法等。对于起始原料的质量控制应足以保证其质量的一致性，以最终保证合成的多肽批间质量的稳定。作为起始原料的氨基酸及其衍生物的质量标准一般应包括性状、熔点、比旋度、化学纯度、色谱纯度及光学纯度、含量等，其中对于起始原料的化学纯度和光学纯度的控制尤为重要。

如果使用了特殊的氨基酸或其衍生物，例如经过复杂修饰的非天然氨基酸、采用新工艺合成的氨基酸等，申报资料中还应提供其合成工艺及结构研究的相关资料。

(2) 树脂

采用固相合成方法制备多肽，应提供树脂的来源、质量标准和检验报告，并对树脂的摩尔取代系数、在不同溶剂中的膨胀系数、所用合成条件下的稳定性情况、交联度等予以说明。

常用树脂包括聚苯乙烯-苯二乙烯交联树脂、聚丙烯酰胺和聚乙烯-乙二醇类树脂及衍生物等，应根据目标多肽 C 末端氨基酸的不同类型（如羧酸型、酰胺型等）选择特定用途的树脂，并说明选择的依据。

(3) 试剂和溶剂

可以参考《化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则》的基本要求。

3、工艺的过程控制

(1) 反应终点监控

液相合成属于常规有机合成，一般可采用色谱法(如 TLC 法、HPLC 法)监测；固相合成偶合反应的终点可采用茚三酮法、三硝基苯磺酸 (TNBS) 法和四氯苯醌等监测。二硫键连接的终点可用 Ellman 试验或 HPLC 法监测。除上述方法外，其他合适的方法也可以使用。

(2) 中间体质量控制

对于液相合成，应参照《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》对中间体的质量进行控制，特别要对缩合片段制订合适的质量标准（例如对比旋度、熔点和纯度等进行控制），含有较长序列的中间体还应进行结构研究（例如氨基酸组成分析、氨基酸序列分析、质谱、比旋度等）。

对于固相合成，一般无中间体分离过程。但如果多肽从树脂上切割后还需进行后续反应，对中间体的质量也要进行相应控制，同时还要进行相应的结构研究。

4、分离和纯化

在多肽合成过程中，会产生一些与目标多肽结构和性质类似的杂肽，例如缺失肽、非对映异构体等，随着肽链的增长，可能存在的杂肽数量也随之增加。因此，应研究合适的纯化方法将目标肽从杂肽中分离出来。

多肽纯化方法的选择需要综合考虑多肽和杂肽的肽链长短、极性和荷电性、粗品的纯度等。可用于多肽纯化的方法包括重结晶、逆流分布、电泳、离子交换色谱、凝胶过滤色谱、反相色谱等。目前已上市多肽药物常见的纯化方法是采用凝胶柱脱盐后，再用制备型高效液

相色谱进行纯化。

对于选定的纯化方法, 应提供详细的验证性资料例如纯化前后样品的代表性色谱图以说明纯化效果。同时应提供详细的纯化过程和相关的工艺参数。纯化工艺的研究可结合质量研究中杂质分析方法的验证进行。

纯化后样品的干燥方法也应明确。常用的干燥方法为冻干法, 如果多肽对温度不敏感, 也可采用室温或高温干燥。

(二) 结构确证研究

多肽结构研究的主要目的是要说明其氨基酸组成和序列是否正确。多肽分子中如有半胱氨酸, 应明确其状态 (氧化态或还原态), 对含有多个半胱氨酸的多肽, 应明确二硫键的正确连接位点。对于某些长肽, 可能还需要采用核磁共振、圆二色谱等方法对其空间结构 (例如二级、三级结构) 进行研究。

对于短肽, 采用元素分析、红外光谱、核磁共振谱、氨基酸组成分析、质谱等常见方法, 有时就足以说明其结构特征。如果上述测试取得的信息难以进行合理解析和归属, 应进行氨基酸序列测定。

对于中、长肽应进行氨基酸组成和氨基酸序列分析。阐明氨基酸序列的通用方法是 Edman 降解, 这种方法是测定 N 端氨基酸的一种化学方法; 基于多种技术的质谱, 如快原子轰击、电喷雾、场解析和激光解析质谱, 可提供多肽的分子量及其序列信息, 是对 Edman 降解的很好补充。

中、长肽的结构研究中, 尽管紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱

等能够提供的可供分析的信息有限，但在一些情况下，上述研究还应考虑进行。例如，在可获得结构确证对照品时，进行上述谱图的对比测定，对于说明所研制产品的结构有重要意义；对于全新结构的多肽，进行上述研究，也可为说明多肽结构提供辅助信息，并为质量研究和质量标准的制订提供信息。

对于含有 20 个以上氨基酸残基的多肽，如不能直接确定其序列，可根据多肽分子量大小及氨基酸组成特点，使用专一性较强的蛋白水解酶（一般为肽链内切酶）将多肽裂解成小片段，再分析各小片段的序列。

当多肽中含有非天然氨基酸及氨基酸衍生物时，结构研究中应予以证明。此时，应在相应的研究中，考察这些非天然氨基酸及氨基酸衍生物的色谱行为。

(三) 制剂处方工艺研究

了解合成多肽的物理化学稳定性和生物学稳定性对选择适宜的剂型和合理的处方、制备工艺有重要作用。在进行多肽药物的制剂处方工艺研究时，了解原料药的色泽、pH、pI、比旋度、立体化学、水分、溶解度、油/水分配系数、溶剂化或水合状态等，特别是原料药在固态和/或溶液状态下（不同 pH）在光、热、湿、氧等条件下稳定性情况等信息是十分必要的。另外，多肽药物的空间结构与生物活性密切相关，任何导致多肽折叠结构解体或松散以及损害立体结构的因素都会影响其生物活性，在处方工艺研究时对这些因素需要有全面的了解。

1、剂型的选择

对于全新结构多肽药物的剂型开发, 或者对已上市多肽制剂改变剂型时, 全面研究并分析药物的物理化学稳定性和生物学稳定性对于选择合适的剂型是十分重要的。

与其他化学药物相比, 合成多肽药物多具有以下特点: (1) 稳定性差, 包括存在化学和构象不稳定性; (2) 易被胃肠道中的蛋白质水解酶降解; (3) 体内生物半衰期短, 被快速消除或降解; (4) 脂溶性差, 不易通过生物屏障等。因此, 多肽药物通常选择注射途径给药, 主要剂型为冻干粉针剂和注射液。对于研究结果显示药物在溶液状态下不稳定的, 不宜选择注射液等液体剂型。

对于需频繁注射给药的合成多肽药物, 存在患者使用不便、顺应性差等问题, 选择适宜的非注射给药途径也是此类制剂的研究热点, 目前研究最多的主要有鼻腔给药、肺部给药、经皮给药和口服给药等。同时, 为了减少给药次数, 也可考虑采用缓释或控释技术, 使药物在给药部位缓慢释放, 达到理想的治疗效应。

2、处方筛选及工艺研究

合成多肽药物处方筛选及工艺研究的重点是通过选择适宜的处方和工艺条件, 保证药物的物理化学稳定性和生物学稳定性。

处方筛选通常通过选择适宜的辅料提高制剂的物理化学稳定性和生物学稳定性。通过前期的研究工作, 详细了解外界条件(如 pH、温度、光照、氧浓度等)对多肽稳定性的影响, 已基本可以确定引起某一多肽药物不稳定的主要因素。在处方设计中, 通过使用适宜的辅料

来提高多肽药物制剂的稳定性是目前的主要方法, 尽管使用添加剂可以提高多肽药物稳定性的机制还不十分清楚。对于多肽药物的二级或三级结构可能对药物生物活性产生直接影响的, 选择适宜的辅料可能会保证药物空间结构更加稳定。研究中首先需注意多肽药物和辅料相容性的考察, 可参照《化学药物制剂研究技术指导原则》等进行。在此基础上, 处方筛选可通过设计相应的试验进行, 重点考察不同处方下药物的有关物质变化和活性的改变。例如, 对于制剂 pH 变化可能引起多肽凝聚沉淀, 使药物变性失去生物活性的, 可以考察不同 pH 值的系列处方, 或添加不同稳定剂 (如抗氧化剂) 的处方, 在不同条件下降解产物和活性等的变化情况。

多肽药物生产过程可能会对其稳定性和制剂质量产生影响, 这些因素包括 pH、热处理环节、冻干环节和剪切力、压力等, 需注意对影响多肽药物稳定性的生产过程因素进行深入的研究。由于多肽药物特殊的理化性质, 无菌制剂一般不采用终产品热压灭菌的生产工艺, 多数情况下采用膜过滤的无菌生产工艺。

对制剂基本项目考察合格的样品, 可选择两种以上处方样品进行影响因素试验, 重点考察药物物理化学稳定性和生物学稳定性, 筛选出相对满意的处方。同时, 制剂处方和制备工艺也需根据后期临床试验的需求和临床试验结果进行相应的调整。

(四) 质量研究与质量标准

1、质量研究

(1) 原料药的质量研究

合成多肽原料药的质量研究除参考一般化学药物的研究思路进行常规项目的研究外，还应根据合成多肽的结构特征、制备工艺特点和生物学特点等进行针对性的研究，研究项目一般包括：外观性状、理化常数、鉴别、氨基酸组成分析、水分、反离子含量、纯度、有机溶剂和反应试剂残留量、生物学安全性检查、含量和/或活性效价测定等。检测方法研究和验证的基本思路和要求与已颁布的相关技术指导原则相一致。

对于合成多肽药物，除常规项目外，理化常数一般需要关注其比旋度、等电点 (pI)、溶解性（主要为水和缓冲液中）等。

一般而言，多肽药物的常规检查项目与其它化学药物相同。此外，与多肽药物的结构及合成特点相关的一些检查项目，例如氨基酸组成分析、反离子（例如三氟醋酸或醋酸根）含量、反应试剂残留量（例如从树脂上裂解多肽使用了氢氟酸，需要检查氟化物残留量）等，则需要为原料药质量研究中予以重视。

相关肽检查（或称有关物质检查）是反映多肽化学纯度的重要指标之一，根据多肽的理化性质、分子大小，可选择合适的色谱、电泳等方法进行。短肽可参考一般化学药品有关物质检查的研究思路选用适宜的方法；长肽的有关物质检查方法除常见的 RP-HPLC 外，还可考虑使用高效离子交换色谱（HPIEC）、毛细管电泳技术等，非解离条件下的高效分子排阻色谱（HPSEC）、聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）以及激光散射粒度测定等技术可用于聚合物/低聚体的检查。有关物质检查的方法学验证应能证明所采用的方法可以有效分离目

标多肽与工艺杂质（例如缺失肽等）、降解产物（例如二硫键交换或氧化产物等）、聚合物等。一般应考察两种以上不同原理的方法，高效液相色谱法至少应包括一种梯度洗脱方法，并采用多肽粗品和强制降解试验等对方法的专属性等进行考察、对比，此外还应注意研究多波长检测的结果并选择合适的检测波长等。

合成多肽因结构特征不同于通常的小分子化学药品，纯度检查有时难以从根本上有效控制产品安全性，需要进行必要的生物学安全性检查（如过敏试验、降压物质、升压物质、异常毒性等）以全面控制产品质量、保证安全性。此外，根据产品具体情况，对于长肽，有时尚需进行免疫原性或抗原活性等生物特性的研究。

含量测定是评价多肽质量的重要指标之一，理化方法测定其含量时称为“含量测定”，生物学方法或酶化学方法测定其效价时称为“效价测定”。对于短肽，理化方法测得的含量可以反映其有效程度时，首选简单、通用的含量测定方法；对于具有一定空间结构才能发挥其活性的多肽，需进行生物学方法或酶化学方法测定药物活性（效价）的研究，包括含量与活性的关系、相应的方法学验证等。

（2）制剂的质量研究

合成多肽制剂的质量研究基本思路和要求可参照《化学药物质量标准建立的规范化过程指导原则》、《化学药物制剂研究指导原则》等相关内容，根据合成多肽的具体特点，在原料药质量研究的基础上，结合剂型特点、处方工艺以及临床使用特点，重点研究所用辅料和制剂工艺对产品质量的影响、制剂辅料和制剂产生的降解

产物对检测方法的影响以及与剂型相关的质量要素。研究项目一般亦应包括性状、鉴别、检查（安全性、均一性、纯度要求与有效性指标等）、含量或效价测定等几个方面。

2、质量标准

合成多肽药物质量标准的制订原则、要求与《化学药物质量标准建立的规范化过程指导原则》是一致的。即，在系统的质量控制研究基础上，充分考虑药品安全、有效、质量可控的要求，以及生产、流通和使用等环节的影响，确定能够揭示、控制药物内在品质的检测项目、分析方法和限度要求，如原料药质量标准应包括氨基酸组成、等电点、中长肽的肽图等。合理可行的质量标准应能有效控制产品质量以保证临床用药的安全性和有效性，并有效地控制药品批间质量的一致性。相关质控项目的限度确定也应参考相关的指导原则，例如对于有关物质检查限度的确定可以参考《化学药物杂质研究技术指导原则》、已有国家药品标准的品种同时还可参考《已有国家标准化学药品研究技术指导原则》等的原则性要求，并结合产品本身的特性及临床使用情况，视具体情况而定。

随着药物研发进程的深入，研究数据积累的不断丰富、方法学研究的完善和药物研究技术的不断发展，质量标准在不同研究阶段需要不断修订和完善。

（五）稳定性研究

合成多肽药物稳定性研究的基本原则应遵循《化学药物稳定性研究的技术指导原则》的一般性要求。

与一般化学药物相比，多肽药物的稳定性较差。引起多肽药物不稳定的原因主要有水解、氧化、外消旋化、二硫键的断裂及重排、 β 消除、凝聚、沉淀、吸附等。当多肽处于溶液中高湿下保存时，其降解或聚合的速度会比干燥条件下大为增加。因此，稳定性研究应根据多肽药物稳定性的特点合理选择试验条件、考察项目。加速试验和长期留样试验的试验条件应依据药物对温度、湿度和光照等条件的敏感程度考察（影响因素试验）基础上选择；考察项目除常规项目（例如原料药的比旋度、有关物质和含量等）外，根据具体情况，可能还需要考察其生物活性的变化。

与其他化学药物不同，多肽药物可能具有一定程度的表面活性，有与直接接触药品的包装材料和容器发生吸附等相互作用的可能，从而引起制剂效价、生物活性下降。例如有些多肽分子能够与玻璃表面的硅醇基发生相互作用。因此，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，有些情况下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。

四、名词解释

非天然氨基酸：除自然界生物体中存在的氨基酸外，其它由人工合成制备的氨基酸。

反离子：和多肽形成离子对的带有相反电荷的离子。

五、参考文献

1.Guidance for Industry for the Submission of

Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for Synthetic Peptide Substances, FDA, 1994。

2.合成多肽专题研讨会会议纪要, 药品审评中心, 2001。

3.多肽药物分析方法研究进展, 叶晓霞, 俞雄, 中国医药工业杂志, 2003, 34 (7) 。

六、著者

《合成多肽药物药学研究技术指导原则》课题研究组