

## 不同冻干保护剂对利巴韦林冻干粉针的影响研究

刘继馨<sup>1</sup>, 王秀丽<sup>1</sup>, 袁瑞娟<sup>1</sup>, 彭琛<sup>2</sup>, 徐焕焕<sup>1</sup>

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102

2. 默克化工技术(上海)有限公司, 上海 201203

**摘要:** **目的** 研究 Emprove 低内毒素蔗糖、无水乳糖、Emprove 低内毒素葡萄糖、Emprove 低内毒素甘露醇、Emprove 低内毒素山梨醇、Emprove 低内毒素氯化钾、Emprove 低内毒素甘氨酸 7 种不同类型常用冻干保护剂对利巴韦林冻干粉针性能的影响。**方法** 以外观和复溶效果为指标, 考察了预冻时间、冻干保护剂用量、冻干时间的影响。测定了空白粉针剂和利巴韦林粉针剂冻干后含水量、pH 值和利巴韦林质量分数。**结果** 以无水乳糖为冻干保护剂, 预冻时间 6 h, 冻干时间 9 h, 保护剂用量 4%; 以 Emprove 低内毒素氯化钾为冻干保护剂, 预冻时间 9 h, 冻干时间 9 h, 保护剂用量 4%; 以 Emprove 低内毒素甘露醇为冻干保护剂, 预冻时间 6 h, 冻干时间 6 h, 保护剂用量 4%; 以 Emprove 低内毒素甘氨酸为冻干保护剂, 预冻时间 12 h, 冻干时间 9 h, 保护剂用量 4%。所得冻干粉针外观饱满、平整, 迅速、完全复溶。**结论** 无水乳糖、Emprove 低内毒素氯化钾、Emprove 低内毒素甘露醇、Emprove 低内毒素甘氨酸 4 种冻干保护剂更适合制备利巴韦林冻干粉针, 可为水溶性药物冻干粉针剂的制备提供了参考。

**关键词:** 利巴韦林冻干粉针; 冻干保护剂; 无水乳糖; Emprove 低内毒素氯化钾; Emprove 低内毒素甘露醇; Emprove 低内毒素甘氨酸; 冷冻干燥

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)07-0784-06

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.007

## Effects of freeze-drying powder protective agents on Ribavirin Freeze-dried Powder

LIU Ji-xin<sup>1</sup>, WANG Xiu-li<sup>1</sup>, YUAN Rui-juan<sup>1</sup>, PENG Jason<sup>2</sup>, Xu Huan-huan<sup>1</sup>

1. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

2. Merck Chemicals (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 201203, China

**Abstract: Objective** To study the effects of seven types of common freeze-drying powder protective agents (Emprove low endotoxin sucrose, lactose, Emprove low endotoxin glucose, Emprove low endotoxin mannitol, Emprove low endotoxin sorbitol, Emprove low endotoxin potassium chloride, and Emprove low endotoxin glycine) on properties of Ribavirin Freeze-dried Powder. **Methods** Appearance and re-dissolving performance of Ribavirin Freeze-dried Powder and its blank were as indexes, and time of pre-freezing, dosage of freeze-drying powder protective agents, and time of freeze-drying were studied, as well as moisture content, pH value, and ribavirin content were determined. **Results** Lactose was used as freeze-drying powder protective agent with time of pre-freezing as 6 h, time of freeze-drying as 9 h, and dosage of freeze-drying powder protective agents as 4%; Emprove low endotoxin potassium chloride was used as freeze-drying powder protective agent with time of pre-freezing as 9 h, time of freeze-drying as 9 h, and dosage of freeze-drying powder protective agent as 4%; Emprove low endotoxin mannitol was used as freeze-drying powder protective agent with time of pre-freezing as 6 h, time of freeze-drying as 6 h, and dosage of freeze-drying powder protective agent as 4%; Emprove low endotoxin glycine was used as freeze-drying powder protective agents with time of pre-freezing as 12 h, time of freeze-drying as 9 h, and dosage of freeze-drying powder protective agent as 4%. The products were full, smooth, and with complete re-dissolving performance. **Conclusion** Lactose, Emprove low endotoxin potassium chloride, Emprove low endotoxin mannitol, and Emprove low endotoxin glycine are suitable for preparations of Ribavirin Freeze-dried Powder, which can provide references on freeze-drying preparation of soluble drugs.

**Key words:** Ribavirin Freeze-dried Powder; freeze-drying powder protective agent; lactose; Emprove low endotoxin potassium chloride; Emprove low endotoxin mannitol; Emprove low endotoxin glycine; freeze-drying

收稿日期: 2015-02-26

作者简介: 刘继馨, 女, 北京中医药大学中药学院本科生。

\*通信作者 王秀丽 (1978—), 女, 博士, 副研究员, 从事药物制剂研究。Tel: (010)84738657 E-mail: lnwangxiuli@163.com

在制备冻干粉针剂的过程中,为了保护药品的活性,获得均匀、一致、表面光滑、稳定的产品,必须加入起到填充、赋形、稳定作用的保护剂,很多糖类或多元醇经常被用于溶液冻融和冻干过程中的稳定剂。常用的保护剂有糖类(如葡萄糖、乳糖等)、多元醇(如甘露醇、山梨醇等)、氨基酸类(如甘氨酸、谷氨酸等)、无机盐类(如氯化钠、氯化钾、氯化钙等)和大分子类(如明胶等)。它们既是有效的低温保护剂,又是很好的冻干保护剂,它们对冻结的影响取决于种类和浓度。但在实际应用中,因没有依据而广泛尝试大量保护剂种类,并通过大量实验摸索确定保护剂品种的冻干参数是对资源、时间的浪费。本实验以利巴韦林为模型药物,同时辅以空白组作为对比,研究蔗糖、无水乳糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、氯化钾、甘氨酸7种不同类型常用冻干保护剂的预冻时间、用量、冻干时间等冻干参数,并比较其冻干后的外观和复溶效果、含水量、pH值、主药含量变化等相关性能,以期对冻干剂制备时保护剂的选择提供依据。

### 1 材料

BX51TRF型显微镜(奥林巴斯株式会社);BS110S型万分之一电子分析天平、P8-10型pH酸度计(北京赛多利斯仪器系统有限公司);DW-86L626型超低温保存箱(青岛海尔特种电器有限公司);LGJ-12型冷冻干燥机(北京松源华兴科技发展有限公司);FD-1C-50冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司);Lyo-0.4型真空冷冻干燥机(上海东富龙科技有限公司);HCT型微机差热天平(北京恒久科学仪器厂);Waters超高效液相色谱仪;二元溶剂管理系统、在线脱气机、自动进样器、PDA

检测器(美国Waters公司)。

利巴韦林由生工生物工程(上海)股份有限公司提供。Emprove低内毒素蔗糖(批号K43921892)、Emprove低内毒素甘露醇(批号M759903247)、Emprove低内毒素甘氨酸(批号VP559490329)、Emprove低内毒素山梨醇(批号M630297337)、Emprove低内毒素氯化钾(批号A0519420)、Emprove低内毒素葡萄糖(批号K45447546413)均由默克化工技术(上海)有限公司提供;无水乳糖(上海昌为医药辅料技术有限公司,批号1320012820)。

## 2 方法与结果

### 2.1 冻干粉针的制备

**2.1.1 利巴韦林冻干粉针的制备** 按照处方量精密称取利巴韦林250mg以及适量冻干保护剂,用注射用水溶解,定容至10mL,以0.45μm微孔滤膜滤过,分装于5mL西林瓶,1mL/瓶,25mg/mL。-80℃低温预冻后放入冻干机中干燥。

**2.1.2 空白冻干粉针的制备** 按照处方量精密称取适量冻干保护剂,用注射用水溶解,定容至10mL,以0.45μm微孔滤膜滤过,分装于5mL西林瓶,1mL/瓶,25mg/mL。-80℃低温预冻后放入冻干机中干燥。

**2.1.3 冻干粉针的外观和复溶效果** 取利巴韦林冻干粉针和空白冻干粉针,冻干保护剂用量为10%,预冻15h,冻干15h,初步比较不同冻干保护剂的冻干效果。Emprove低内毒素葡萄糖、山梨醇冻干失败,原辅料损失;Emprove低内毒素蔗糖和无水乳糖冻干后外观和复溶均良好,但放置后逐渐塌陷;Emprove低内毒素甘露醇、甘氨酸、氯化钾冻干粉针的外观饱满平整、复溶迅速完全。结果见表1。

表1 不同种类冻干保护剂制备的冻干粉针的外观和复溶效果

Table 1 Appearance and dissolving ability of powder injections using different freeze-drying powder protective agents

冻干保护剂	利巴韦林冻干粉针		空白冻干粉针	
	外观	复溶	外观	复溶
Emprove 低内毒素蔗糖	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
无水乳糖	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素葡萄糖	全部损失		全部损失	
Emprove 低内毒素山梨醇	全部损失		全部损失	
Emprove 低内毒素甘露醇	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素甘氨酸	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素氯化钾	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全

## 2.2 预冻时间的考察

取利巴韦林冻干粉针和空白冻干粉针, 冻干保护剂用量为 10%, 冻干 15 h, 考察不同冻干保护剂的适用的最短预冻时间。鉴于 2.1.3 的结果, 冻干失败的原因有可能与预冻不完全有关, 故不同的冻干保护剂选择了不同的预冻时间水平进行考察, 结果见表 2。依据降低能耗、节约能源的原则, 在取得同样效果的前提下, 选择预冻时间 Emprove 低内毒素蔗糖 24 h, 无水乳糖、Emprove 低内毒素甘露醇、Emprove 低内毒素甘氨酸和 Emprove 低内毒素氯化钾均为 9 h, Emprove 低内毒素葡萄糖、山梨醇仍然失败。

## 2.3 冻干保护剂用量的考察

取利巴韦林冻干粉针和空白冻干粉针, 按照 2.2 的结果确定不同冻干保护剂的预冻时间, 冻干 15 h,

考察不同冻干保护剂、不同用量水平适用的最少用量, 结果见表 3。依据降低能耗、节约能源的原则, 在取得同样效果的前提下, 选择 Emprove 低内毒素蔗糖 10%, Emprove 低内毒素甘露醇、甘氨酸、氯化钾和无水乳糖均为 4%, Emprove 低内毒素葡萄糖、山梨醇仍然失败。

## 2.4 冻干时间的考察

取利巴韦林冻干粉针和空白冻干粉针, 按照 2.2 的结果确定不同冻干保护剂的预冻时间, 按照 2.3 的结果确定不同冻干保护剂的用量, 考察不同冻干保护剂的适用的最短冻干时间, 结果见表 4。依据节约辅料的原则, 在取得同样效果的前提下, 选择 Emprove 低内毒素蔗糖 15 h, Emprove 低内毒素甘露醇、甘氨酸、氯化钾和无水乳糖均为 6 h, Emprove 低内毒素葡萄糖、山梨醇仍然失败。

表 2 预冻时间对不同冻干保护剂制备的冻干粉针的外观和复溶的影响

Table 2 Effects of pre-freezing time on appearance and re-dissolving of lyophilized powder prepared with various freeze-drying powder protective agents

冻干保护剂	预冻时间/h	利巴韦林冻干粉针		空白冻干粉针	
		外观	复溶	外观	复溶
Emprove 低内毒素蔗糖	12	放置后塌陷	迅速、完全	放置后塌陷	迅速、完全
	24	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	48	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
无水乳糖	6	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	9	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	12	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素葡萄糖	12	全部损失		全部损失	
	24	全部损失		全部损失	
	48	全部损失		全部损失	
Emprove 低内毒素山梨醇	12	全部损失		全部损失	
	24	全部损失		全部损失	
	48	全部损失		全部损失	
Emprove 低内毒素甘露醇	6	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	9	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	12	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素甘氨酸	6	塌陷	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	9	塌陷	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	12	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素氯化钾	6	塌陷	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	9	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	12	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全

表3 保护剂用量对不同冻干保护剂制备的冻干粉针的外观和复溶的影响

Table 3 Effects of dosage on appearance and re-dissolving of products prepared with freeze-drying powder protective agents

冻干保护剂	保护剂用量/%	利巴韦林冻干粉针		空白冻干粉针	
		外观	复溶	外观	复溶
Emprove 低内毒素蔗糖	10	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	20	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	30	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
无水乳糖	4	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	6	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	8	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素葡萄糖	10	全部损失		全部损失	
	20	全部损失		全部损失	
	30	全部损失		全部损失	
Emprove 低内毒素山梨醇	10	全部损失		全部损失	
	20	全部损失		全部损失	
	30	全部损失		全部损失	
Emprove 低内毒素甘露醇	4	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	6	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	8	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素甘氨酸	4	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	6	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	8	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素氯化钾	4	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	6	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	8	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全

表4 冻干时间对不同冻干保护剂制备的冻干粉针的外观和复溶的影响

Table 4 Effects of freeze-drying time on appearance and re-dissolving of products prepared with freeze-drying powder protective agents

冻干保护剂	冻干时间/h	利巴韦林冻干粉针		空白冻干粉针	
		外观	复溶	外观	复溶
Emprove 低内毒素蔗糖	6	放置后塌陷	迅速、完全	放置后塌陷	迅速、完全
	10	放置后塌陷	迅速、完全	放置后塌陷	迅速、完全
	15	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
无水乳糖	6	塌陷	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	9	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	12	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素葡萄糖	24	全部损失		全部损失	
	36	全部损失		全部损失	
	48	全部损失		全部损失	
Emprove 低内毒素山梨醇	24	全部损失		全部损失	
	36	全部损失		全部损失	
	48	全部损失		全部损失	
Emprove 低内毒素甘露醇	6	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	9	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	12	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素甘氨酸	6	塌陷	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	9	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	12	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素氯化钾	6	塌陷	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	9	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全
	12	饱满、平整	迅速、完全	饱满、平整	迅速、完全

## 2.5 验证试验

依据单因素试验结果, 确定最优条件, 进行 3 次验证实验, 结果见表 5。所得冻干粉针除 Emprove 低内毒素甘氨酸表面略有裂隙外, 其他冻干粉针均外观饱满、平整, 同时所有冻干粉针剂均能够迅速、

完全复溶。

## 2.6 含水量的测定

采用库仑法测定含水量。取适量样品, 减重法称量, 加入 C30 库仑法卡尔费休水分仪中, 输入样品编号和质量后进行测定, 最终含水量均为 3 批样

表 5 验证试验结果 (n=3)  
Table 5 Results of verified test (n=3)

冻干保护剂	预冻时间/h	冻干时间/h	保护剂用量/%	外观	复溶
Emprove 低内毒素蔗糖	24	15	10	饱满、平整	迅速、完全
无水乳糖	6	9	4	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素氯化钾	9	9	4	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素甘露醇	6	6	4	饱满、平整	迅速、完全
Emprove 低内毒素甘氨酸	12	9	4	饱满、平整	迅速、完全

品含水量的平均值, 结果见表 6, 均符合冻干制剂含水量低于 5% 的要求。

## 2.7 pH 值的测定

取冻干前的样品溶液 2 mL, 将 pH 计探头插入溶液中, 直到 pH 计读数不变, 此时的读数即为所求 pH 值; 冻干后的样品以冻干前相同体积的水复溶后, 取 2 mL 用 pH 计测定 pH 值。取实验所得样品测定冻干前后的 pH 值, 最终 pH 值均为 3 批样品的平均值, 结果见表 7。冻干后 pH 值变化不大, 考虑到 pH 计存在一定的测量误差, 总体认为 pH 值没有根本性改变, 影响不大。

表 6 冻干粉针中含水量的测定  
Table 6 Moisture of lyophilized powder

冻干保护剂	含水量/%	
	利巴韦林冻干粉针	空白冻干粉针
Emprove 低内毒素蔗糖	1.26	1.21
Emprove 低内毒素甘露醇	1.67	0.98
无水乳糖	1.75	1.11
Emprove 低内毒素氯化钾	2.07	1.54
Emprove 低内毒素甘氨酸	1.36	0.32

表 7 冻干粉针的 pH 值  
Table 7 pH value of lyophilized powder

冻干保护剂	利巴韦林冻干粉针 pH 值		空白冻干粉针 pH 值	
	冻干前	冻干后	冻干前	冻干后
Emprove 低内毒素蔗糖	5.49	5.78	6.50	6.42
无水乳糖	4.78	5.13	5.13	5.40
Emprove 低内毒素氯化钾	5.24	5.26	5.97	5.64
Emprove 低内毒素甘露醇	5.23	5.59	5.73	5.97
Emprove 低内毒素甘氨酸	6.07	6.05	6.16	6.04

## 2.8 利巴韦林冻干粉针中利巴韦林的测定

**2.8.1 色谱条件** 色谱柱: ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相为纯水; 体积流量 0.25 mL/min; 柱温 30 °C; 样品室温度 4 °C; 检测波长 206 nm; 进样量 1 μL。

**2.8.2 对照品溶液的制备** 精密称定利巴韦林对照

品 4.01 mg, 置 10 mL 量瓶中, 纯水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

**2.8.3 供试品溶液的制备** 取空白冻干粉针剂和利巴韦林冻干粉针剂各 1 瓶, 分别用纯水溶解, 并各自转移至 10 mL 量瓶中, 纯水稀释至刻度, 摇匀, 即得。

**2.8.4 专属性试验** 分别取空白冻干粉、利巴韦林冻干粉和利巴韦林对照品溶液，进样测定，并记录色谱图，见图1。

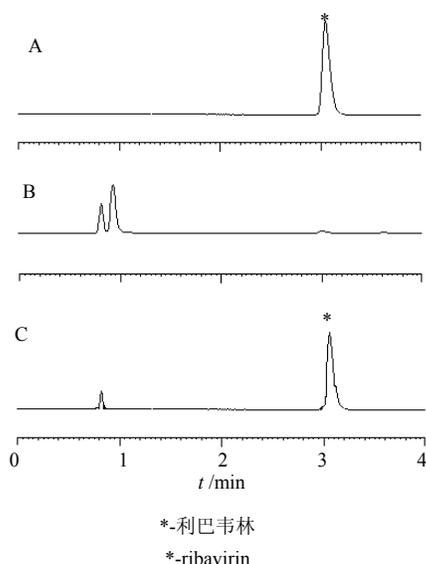


图1 利巴韦林对照品(A)、空白冻干粉针混合物(B)和利巴韦林冻干粉针混合物(C)的UPLC色谱图

Fig. 1 UPLC chromatograms of ribavirin reference substance (A), mixed blank lyophilized powder (B), and mixed Ribavirin Freeze-dried Powder (C)

**2.8.5 标准曲线的建立** 精密称定利巴韦林对照品10.03 mg，置25 mL量瓶中，纯水溶解并稀释至刻度，摇匀即得0.40 mg/mL利巴韦林对照品储备液。分别精密移取上述储备液0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8 mL置10 mL量瓶中，纯水稀释至刻度，摇匀即得质量浓度分别为12、24、36、48、60、72 μg/mL对照品溶液。将上述对照品溶液进样分析，并记录色谱图。以峰面积对质量浓度进行线性回归，得回归方程 $Y=2\ 591.8 X-1\ 974.1$ ， $R^2=0.999\ 7$ ，表明利巴韦林在12~72 μg/mL与峰面积线性关系良好。

**2.8.6 精密度试验** 取利巴韦林冻干粉针剂1瓶，制备供试品溶液，连续进样测定6次，结果利巴韦林峰面积的RSD值为1.7%。

**2.8.7 重复性试验** 取同一批利巴韦林冻干粉针剂6瓶，制备供试品溶液，进样测定，结果利巴韦林质量分数的RSD值为2.1%。

**2.8.8 稳定性试验** 吸取利巴韦林冻干粉针剂供试品溶液，分别于0、2、4、6、8、10、12 h进样测定，计算得利巴韦林峰面积的RSD值为2.2%。结

果表明供试品溶液在12 h内稳定性较好。

**2.8.9 加样回收试验** 取已知量的利巴韦林冻干粉针剂供试品共9份，精密加入一定量利巴韦林对照品溶液，制备供试品溶液6份，进样测定。结果利巴韦林的平均回收率为101.1%，RSD值为1.7%。

**2.8.10 样品测定** 取利巴韦林冻干粉针剂样品，制备供试品溶液，进样测定，外标法计算样品冻干前和冻干后利巴韦林的质量分数，结果见表8。

表8 利巴韦林冻干粉针剂中利巴韦林的测定结果

Table 8 Determination of ribavirin in Ribavirin Freeze-dried Powder

样品	利巴韦林(mg·支 <sup>-1</sup> )	
	冻干前	冻干后
Emprove 低内毒素蔗糖	24.36	23.44
无水乳糖	24.22	23.50
Emprove 低内毒素甘露醇	23.72	22.72
Emprove 低内毒素甘氨酸	23.95	23.28
Emprove 低内毒素氯化钾	23.40	22.99

### 3 讨论

实验选择了7种冻干保护剂进行比较研究，其中Emprove低内毒素葡萄糖和Emprove低内毒素山梨醇在不同因素水平下均未能成功制备粉针剂。Emprove低内毒素蔗糖、无水乳糖、Emprove低内毒素氯化钾、Emprove低内毒素甘露醇、Emprove低内毒素甘氨酸均能在适宜条件下制备粉针剂。从节约能耗的角度考虑，Emprove低内毒素甘露醇、Emprove低内毒素甘氨酸、Emprove低内毒素氯化钾、无水乳糖4种保护剂更为适合选择，尤以Emprove低内毒素甘露醇为佳。

实验研究了Emprove低内毒素蔗糖、无水乳糖、Emprove低内毒素葡萄糖、Emprove低内毒素甘露醇、Emprove低内毒素山梨醇、Emprove低内毒素氯化钾、Emprove低内毒素甘氨酸7种不同类型常用冻干保护剂作为水溶性药物利巴韦林冻干保护剂的性能，确定了一些基本参数，为水溶性药物冻干粉针剂的制备提供了参考。

### 参考文献

[1] 耿锬锬, 熊非, 朱家壁, 等. 用于药物制剂的冷冻干燥技术及相关影响因素 [J]. 药学进展, 2011, 35(3): 104-109.