

现代临床 药剂学(下)

王兆军等◎主编

现代临床药剂学

(下)

王兆军等◎主编

第十章 眼科用药与眼科 常见病药物治疗

第四节 青光眼

一、概述

青光眼(glaucoma)是一组以视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病,病理性眼压增高是其主要危险因素。眼压是眼球内容物作用于眼球内壁的压力,眼压在 $10\sim 21\text{mmHg}$ 被认为是正常的。部分患者眼压大于 21mmHg ,但并不出现视神经、视野损害,称为高血压症(ocular hypertension),部分患者眼压在正常范围,却发生了典型青光眼视神经萎缩和视野缺损称为正常眼压青光眼(normal tension glaucoma, NTG),这说明青光眼并不总是和眼压升高有关,但高血压是青光眼进展的危险因素。青光眼可分为原发性、先天性、外伤性和继发性四大类,而原发性青光眼又包括闭角型青光眼和开角型青光眼。

二、诊断要点

1. 原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma)是由于周边虹膜阻塞小梁网或小梁网产生永久性粘连,导致房水外流受阻,造成眼压升高的一类青光眼。根据眼压升高是骤然发生还是逐渐发展,又可分为急性闭角型青光眼和慢性闭角型青光眼。

(1)急性闭角型青光眼(acute angle-closure glaucoma):典型的急性发作可分为以下六个不同的临床阶段:①临床前期:一侧眼急性发作,另一侧无任何症状,但具有前房浅、房角狭窄、虹膜膨隆等表现。在一定诱因下,如暗室试验后眼压明显升高者,也可诊断为本病的临床前期。②先兆期:表现为一过性或反复多次的小发作。患者感觉眼胀痛、视物模糊,可有虹视、眼眶酸痛、头痛和鼻根酸痛。若即刻检查可发现眼压升高至 40mmHg 以上,此阶段持续时间较短,临床医生不易遇到,可依靠一过性发病的典型病史、特征性浅前房、窄房角等表现作出诊断。③急性发作期:表现为剧烈头痛、眼痛、畏光、流泪,视力急剧下降,可伴有恶心、呕吐等全身症状。发作时眼压急骤升高,常在 50mmHg 以上;大发作的症状和眼部特征都很典型,房角关闭则是重要诊断依据。④间歇期:青光眼发作后,经药物治疗或休息后缓解,房角重新开放或大部分开放,小梁尚未遭受严重损害,眼压回复至正常。眼部症状基本改善,体征可部分或完全消退。⑤慢性期:急性大发作或反复小发作后,房角广泛粘连,小梁网功能遭受严重损害,眼压持续升高,眼底常可见青光眼特征性的视神经损害,并伴有视野缺损。⑥绝对期:高眼压持续过久,视神经损害严重,视力降至无光感且无法挽救。

(2)慢性闭角型青光眼(chronic angle-closure glaucoma):由于房角粘连和眼压升高都是缓慢进展,患者多无明显自觉症状。在眼压较高时,可出现眼痛、头痛、虹视等。随着视神经损害加重,患者视力逐渐下降、视物范围变窄。诊断应根据以下几点:①周边前房浅,中央前房深度略浅或接近正常,房角中等狭窄,虹膜周边前粘连。②眼压中等度升高。③发生青光眼视神经损害,视功能检查可发现视野缺损。

2. 原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG) 病因尚不完全明确,其特点是眼压持续大于 21mmHg ,房角是开放的;眼底存在青光眼特征性视网膜视神经损害和视野损害。临床上早期开角型青光眼几乎没有症状,只有病变发展到一定阶段时,患者才有视力模糊、眼胀、头痛等感觉,晚期双眼视力都降低,会出现夜盲等现象。

由于原发性青光眼多无自觉症状,早期极易漏诊,诊断要基于眼压、眼底、视野等多因素综合分析、判断。其主要诊断指标如下。

(1)眼压:早期眼压可成波动性升高,随着病情的进展,眼压会逐渐的稳定上升。应根据具体情况观察各阶段眼压,必要时测定 24 小时内眼压。

(2)眼底:视盘凹陷进行性加深扩大,盘沿宽窄不一,尤其是上、下方盘沿变窄或局部变薄,出现视盘出血和视神经纤维层缺损等青光眼特征性视神经损害的征象。

(3)视功能:视野缺损是早期青光眼的表现,周边视力的丧失只有在疾病的晚期才出现。可出现新旁中心暗点或鼻侧阶梯状暗点,常是青光眼早期视野损害的征象。

三、辅助检查

早期诊断和干预是预防青光眼患者视功能严重丧失的关键措施,而先进的仪器设备辅助检查则进一步提高了青光眼的早期确诊率。例如超声生物显微镜检测技术不仅能观察房角及虹膜表面,还可以对后房形态及与前房角相关的解剖结构进行活体观察;光学相干断层呈像术(optical coherence tomography, OCT)能对视网膜神经纤维层进行定性和定量检测,更准确地反映青光眼视神经损害的程度;此外还可以利用海德堡视网膜断层扫描仪定量检测视盘形态学改变。

四、处理原则

1. 原发性急性闭角型青光眼 本病是眼科常见急症之一,应积极救治,迅速使用局部和全身药物降低眼压、开放房角,尽可能避免永久性周边虹膜前粘连产生,防止视功能进一步损害眼压下降后及时选用激光或手术治疗。

2. 原发性慢性闭角型青光眼 药物治疗降低眼压,择期手术治疗。

3. 原发性开角型青光眼 首先采用低浓度、小剂量的药物进行治疗;单种药物不能控制眼压者,可联合用药。对于长期用药定期随访困难或眼压控制不良且视功能进行性损耗的患者,应择期进行手术治疗。

五、用药方案

1. 拟副交感神经药物 毛果芸香碱是该类代表性的缩瞳药,对于闭角型青光眼而言,用药后瞳孔括约肌收缩,瞳孔缩小,增加了房水外流,从而降低眼压,常用浓度为 1% 和 2% 滴眼液;急性发作时使用高渗剂和碳酸酐酶抑制剂,眼压有所下降后再局部频点毛果芸香碱眼液,同时联用其他局部用眼药水。对于开角型青光眼而言,毛果芸香碱可能是通过扩张巩膜静脉窦周围的小血管以及收缩睫状肌后,小梁网结构发生变化,使房水易于经小梁网渗入巩膜静脉窦中,降低眼压,因其单剂量不足以控制眼压到靶水平,因而不作为首选药物,常需与其他抗青光眼药物合用。频繁点药会经鼻泪道吸收,易产生全身毒蕈碱样的副作用,用药时应按压鼻根部以减少全身吸收。

2. 肾上腺素受体激动药

(1)酒石酸溴莫尼定: α_2 肾上腺素受体激动剂,具有双重作用机制:既减少房水生成,又能增加房水经葡萄膜巩膜途径外流。适用于开角型青光眼及高眼压症。因其可能使患者产生疲劳和倦怠,所以注意力需要高度集中的患者不建议使用,使用单胺氧化酶抑制剂治疗的患

者禁用,因联合使用可能引起高血压危象。有严重心血管疾病、肝肾功能受损、精神抑郁的患者、婴幼儿及儿童慎用。

(2)地匹福林:肾上腺素前体药,在进入前房过程中转化为肾上腺素后起作用,适用于开角型青光眼。肾上腺素由于不易长期保存,因而目前不常用。0.1%地匹福林降眼压效果可持续12小时。因有扩大瞳孔作用,闭角型青光眼患者慎用。高血压、严重的冠心病、心律不齐、甲亢患者禁用。

3. β 受体阻滞剂 此类药物通过阻断睫状体上皮内的 β 受体,抑制房水生成而降低眼压。共同特性为局部点药可引起眼压明显下降,降眼压作用长效,一般持续12~24小时;不引起睫状肌痉挛和瞳孔大小的变化。

(1)马来酸噻吗洛尔:非选择性的 β 受体阻滞剂,降眼压作用较强,副作用较小,适用于各类型青光眼。临床常用浓度为0.5%的滴眼液,婴幼儿及儿童建议使用0.25%。该药联合缩瞳剂或碳酸酐酶抑制剂可增强降眼压效果。严重心脏病、窦性心搏徐缓、哮喘或严重的阻塞性肺病患者禁用。

(2)盐酸左旋布诺洛尔:非选择性 β 受体阻断药,降眼压时不伴有缩瞳作用,代谢产物双氢奈酮心胺同样具有降眼压效果。适用于各类青光眼,0.5%溶液降压效应与噻吗洛尔相当。有 β 受体阻滞剂使用禁忌证的患者慎用。

(3)盐酸倍他洛尔:选择性 β_1 受体阻滞剂,通过减少房水分泌降低眼压,不影响角膜的敏感性,不具有内在拟交感活性,局部使用对心脏及肺的不良反应极小。临床使用0.25%倍他洛尔混悬液,降眼压作用可持续12小时,长期治疗效果稳定,适用于慢性开角型青光眼、高眼压症。支气管哮喘,严重慢性阻塞性肺部疾病、窦性心动过缓、明显心衰、心源性休克者慎用。

4. 碳酸酐酶抑制剂 此类药物直接抑制睫状体上皮细胞的碳酸酐酶而减少房水生成,从而降低眼压,治疗青光眼疗效显著,是常用的降眼压药。分为口服用药和局部用药,但口服用药具有较多的全身副作用,不宜长期使用。

(1)乙酰唑胺:对各类高眼压性青光眼均有效果,是手术前应急控制眼压的有效药物。一般用于闭角型青光眼急性发作、开角型青光眼或者青光眼慢性期及各类继发性青光眼眼压高于35mmHg时。乙酰唑胺盐也可做静脉注射用。由于乙酰唑胺易引起尿路结石、感觉异常、电解质平衡失调、骨髓抑制、剥脱性皮炎和肾炎等不良反应,因此不宜长期使用。肝硬化、酸中毒、肾功能不全、心力衰竭、电解质紊乱、尿路结石肾绞痛、磺胺尿结晶者、磺胺过敏者禁用,不可与高剂量阿司匹林同时服用。

(2)醋甲唑胺:药理作用与乙酰唑胺类似,因其吸收慢,排泄也慢,因而血浆中有效浓度维持时间长,主要用于对乙酰唑胺不能耐受或眼压不易控制的高眼压青光眼患者。治疗青光眼急性发作的效果较乙酰唑胺差,禁忌证同乙酰唑胺。

(3)布林佐胺:通过抑制眼组织中占优势的2型碳酸酐酶的活性,减少房水生成来降低眼压,可用于各类青光眼的治疗。单独使用效果不如马来酸噻吗洛尔,因此一般不作为开角型青光眼的首选药物,但是 β 受体阻滞剂使用禁忌证的青光眼患者可单独使用。布林佐胺与其他药物合用效果更佳,临床上多联合用药,几乎无配伍禁忌。最常见的不良反应是味觉异常,滴药后压迫鼻根部以及轻闭眼睛有助于减少这种不良反应。

(4)多佐胺:2%多佐胺通过减少房水分泌降低眼压,适应证同布林佐胺,但作用更强,持续时间更长,可与其他类降眼压药物合用;禁忌证同布林佐胺。

5. 前列腺素类衍生物 前列腺素类药物是一类降压幅度大、效果持久、昼夜眼压波动小、严重副作用少、比较理想的降眼压药物。目前是欧美国家抗青光眼一线药物,在我国由于价格因素限制了其广泛应用。该类物质通过作用于睫状肌和巩膜-葡萄膜通道的基质金属蛋白酶,导致房水经巩膜-葡萄膜通道的外流增加而降低眼压,适用于房角开放的青光眼,对于房角广泛关闭型青光眼不宜使用。该类物质与 β 肾上腺素受体阻断剂、肾上腺素受体激动剂、 α 肾上腺素受体激动剂及碳酸酐酶抑制剂联合应用,效果更好。此类物质可引起患者眼部充血及眼睛颜色改变、睫毛变化,用药前应告知患者。由于前列腺素与炎症反应相关,因而具有眼部感染史的患者及急性眼部感染的患者禁用。

(1)拉坦前列素:0.005%拉坦前列素是第一个应用于临床的前列腺素类药物。本身是一种无活性物质,但能迅速渗透到角膜中经水解转变为拉坦前列酸来发挥作用。常用浓度为0.005%,对开角型青光眼效果显著。局部用药可能发生轻中度的结膜或巩膜充血。

(2)贝美前列素:0.03%的贝美前列素为一种合成的前列酰胺,是前列腺素结构类似物。可同时增加房水经小梁网及葡萄膜巩膜两条途径外流而降低眼内压,用于降低对其他降眼压制剂不能耐受或不够敏感的开角型青光眼及高眼压症患者的眼内压。最常见的不良反应为结膜充血、睫毛增生、眼部瘙痒。

(3)曲伏前列素:0.004%曲伏前列素降眼压作用大,效果至少持续24小时,可降低眼压7~8mmHg。常见不良反应为眼充血。

6. 高渗脱水剂 全身应用高渗剂可使血浆渗透压骤然升高,眼内组织处于相对低渗状态,形成渗透梯度,将眼内的水分吸出,从而达到降眼压的目的。临床上常用的药物有甘露醇、甘油和异山梨醇,该类物质起效快,但维持时间短,因而多作临时降眼压手段。长期使用易引起电解质紊乱。

7. 降眼压复方制剂

(1)拉坦噻吗:本品含有两种成分:拉坦前列素和噻吗洛尔。适用于开角型青光眼和高眼压症患者、 β 受体阻滞剂局部治疗效果不佳者。

(2)噻吗洛尔·毛果芸香碱:噻吗洛尔能抑制房水生成,毛果芸香碱能促进房水流出,两者的双重作用,可明显降低眼压。禁用于心功能不全、心动过缓或房室传导阻滞、哮喘或重度阻塞性肺疾患、急性虹膜炎、角膜损伤患者。

六、建议

情绪激动、暴饮暴食、失眠以及劳累等等都是青光眼常见的诱因,因而青光眼患者应当保持乐观的心情,保证充足的睡眠,避免劳累,多食清淡、高蛋白、高维生素的饮食,禁辛辣、烟、酒、茶等易导致眼压升高的食物。

(卢佳)

第五节 急性视神经炎

一、概述

急性视神经炎(acute optic neuritis, AON)是指眼球内段视神经炎,或称视乳头炎。常突

然发病,其主要表现为急性或亚急性视力下降,视力障碍严重,多累及双眼,亦可先后发病。多见儿童或青壮年发病,经治疗一般预后好。很多疾病可引起急性视神经炎,常见于急性或慢性传染病,也可继发于眼眶、鼻窦、牙齿炎症或由于葡萄膜炎蔓延引起。但仍有约半数或较多病例不易查出病因,可能与变态反应有关。

二、诊断要点

急性视神经炎临床表现为多数双眼同时发病,视力急剧减退,1~2天内可降至手动或无光感,早期有前额部疼痛、眼球及眼球深部痛。瞳孔常散大,单眼者直接对光反射迟钝或消失,间接对光反射存在,相对性传入性瞳孔反应缺陷阳性;双眼黑矇者,瞳孔散大,直接或间接对光反应消失。眼底检查可见视盘潮红和表面浑浊,系视盘表面毛细血管扩张及视神经纤维肿胀所致。视盘轻微水肿、边界模糊,视网膜静脉扩张,可有小出血。临床可根据视力、眼底及视野、瞳孔,特别是相对性传入性瞳孔反应缺陷等改变确诊,不能仅凭视力及眼底改变诊断,必须要有两项客观指标,视盘充血及边界模糊需与高度远视的视盘改变相鉴别。

三、辅助检查

视神经炎临床上诊断除根据病史、视力和眼底检查外,还要依据一些辅助检查手段,如视觉诱发动作电位(VEP)和磁共振成像(MRI)。VEP能提示视觉径路的阻滞,反映的是一种功能的改变,而MRI不仅能清楚显示视神经形态的改变,还能显示病变部位的炎症水肿和脱髓鞘等。

四、处理原则

1. 病因治疗与相关科室合作,积极寻找病因。
2. 使用糖皮质激素对于急性病例,当病因不明确时,为保护视力,可考虑使用糖皮质激素治疗;对于有明确感染症状和体征的急性视神经炎必须在使用抗感染药物的基础上使用糖皮质激素。严重病例可采用大剂量糖皮质激素冲击疗法;由于可能加速视神经萎缩,不推荐球后注射糖皮质激素进行治疗。
3. 大量补充B族维生素。
4. 静脉滴注血管扩张药,改善微循环。

五、用药方案

1. 糖皮质激素 眼内通透性良好,主要利用其抗炎、抗免疫作用治疗急性视神经炎。大剂量应用糖皮质激素能迅速减轻炎症和水肿,改善视神经的轴浆流,从而恢复视神经的功能。糖皮质激素治疗视神经炎的机制是:①阻断磷脂—花生烯酸的代谢,减轻视神经的炎症。②支持能量代谢,保护微循环,有利于 Ca^{2+} 和其他有害物质的转运。大剂量糖皮质激素短期冲击疗法首选甲泼尼龙1000mg加入5%葡萄糖溶液静脉滴注,每天1次,连用3天,后改为口服泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,11天后分4天逐渐减量停用。糖皮质激素治疗视神经炎的副作用有:睡眠紊乱、中度的情绪变化、消化道不适、患者感染症状及体重增加及反跳现象等。现认为静脉内大剂量冲击疗法的副作用要较正常剂量的副作用少。

2. 维生素 B_1 维生素 B_1 能抑制胆碱酯酶的活性,当其缺乏时胆碱酯酶活性增强,乙酰胆

碱水解加速,致神经冲动传导障碍,表现为视神经炎。治疗急性视神经炎,临床上常肌内注射 100mg/次,每天 1 次进行治疗。大剂量肌内注射时,需注意过敏反应,表现为吞咽困难,皮肤瘙痒,面、唇、眼睑水肿等。

3. 烟酸 烟酸有扩张外周血管,改善眼部微循环的作用,治疗急性视神经炎时常口服 50~100mg,每天 3 次(饭后服用)。常见皮肤潮红和瘙痒等不良反应,糖尿病、青光眼、痛风、肝病等患者慎用。溃疡病患者禁用。

六、建议

临床上诊断视神经炎时一定要注意和一些类似眼底表现的疾病(例如缺血性视神经病变、颅内肿瘤)的鉴别诊断。接诊患者尽可能详细询问病史、全身情况、家族史等,接诊过程中多借助一些眼科特殊检查等等。

(卢佳)

第十一章 药剂学

第一节 散剂

一、概述

(一)散剂的含义

散剂(Powders)系指药物与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂。古人曰“散者散也，去急病用之”，指出了散剂容易分散和奏效快的特点。散剂是古老而传统的常用固体剂型，在中药制剂中的应用比西药更为广泛。

(二)散剂的特点

1. 优点

- (1)散剂中药物的粒径小，比表面积大，起效快。
- (2)外用散剂的覆盖面积大，可同时发挥保护和收敛等作用。
- (3)贮存、运输、携带比较方便。
- (4)制备工艺简单，剂量易于控制，便于婴幼儿服用。

2. 缺点 散剂由于分散度大，故其刺激性、吸湿性、化学活性等相应增加，且挥发性成分容易散失，不能很好地掩盖某些药物的不良气味，剂量较大的散剂还会造成服用困难。

(三)散剂的分类

按应用方法与用途，散剂可分为口服散剂和局部用散剂。

- 1. 口服散剂 一般溶于或分散于水或其他液体中服用，也可直接用水送服。如川芎茶调散。
- 2. 局部用散剂 可供皮肤、口腔、咽喉、腔道等处应用；专供治疗、预防和润滑皮肤的散剂也称为撒布剂或撒粉，如冰硼散。

散剂的其他分类方法见表 11-1。

表 11-1 散剂的其他分类方法

分类依据	种类	例子
药物组成	单味散剂	蛇床子散、川贝散
	复方散剂	乌贝散、安宫牛黄散
药物剂量	分剂量散剂	小儿惊风散、局方至宝散
	不分剂量散剂	通关散、五苓散
药物性质	普通散剂	疳积散、八味沉香散
	特殊散剂	
	含毒性药物散剂	九分散、马钱子散
	含共熔成分散剂	避瘟散、桂林西瓜霜
	含液体药物散剂	紫雪、蛇胆川贝散
	眼用散剂	八宝拨云散、保眼散

二、散剂的制备

散剂的制备工艺流程见图 11-1。

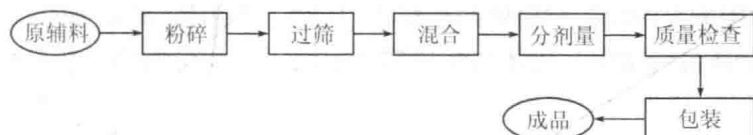


图 11-1 散剂制备工艺流程

一般情况下，粉碎固体物料前应对物料进行前处理，即把物料加工成符合粉碎所要求的粒度和干燥程度等。制备散剂的粉碎、过筛、混合等单元操作也适合其他固体制剂。

(一) 物料的粉碎

1. 粉碎的含义 粉碎系指借助机械力将大块物料破碎成适宜大小的颗粒或粉末的操作。

粉碎操作对药品制备的意义主要有：①有利于提高难溶性药物的溶出速度和生物利用度。②有利于各成分的混合均匀。③有利于提高固体药物在液体、半固体、气体中的分散度。④有利于从药材中提取有效成分。由此看来，粉碎对药品质量的影响很大，但必须注意粉碎过程可能带来的不良影响，如晶型转变、热分解、黏附与团聚性的增大、堆密度的减小、粉末表面吸附的空气对润湿性的影响、粉尘飞扬甚至爆炸等。

影响粉碎效果的因素主要有：①物料性质。极性晶型药物（如生石膏）脆性较大，易于从晶体结合面碎裂而被粉碎；非极性晶型药物脆性较差（如樟脑），粉碎时易变形，因此可加少量挥发性液体研磨，提高粉碎效果；非晶型药物（如乳香）弹性较大，粉碎时易变形，因此可进行低温粉碎。植物药材种类不同，粉碎效果也不同，含水分较高或韧性较大的则难以粉碎。因此一般将药材干燥后粉碎，或脱脂或采用其他方法粉碎。②细粉量。如细粉过多，不但在粗粒中起缓冲作用且耗能大，同时产生大量过细粉，影响粉碎效率。因此粉碎时可在粉碎机内安装药筛随时分离细粉，或利用空气将细粉吹出，使粗粒能充分粉碎。此外，粉碎机的类型和粉碎方法均会影响粉碎的效果。

2. 粉碎方法 根据药物的性质和使用要求，可采用干法粉碎、湿法粉碎、低温粉碎等方法。

(1) 干法粉碎系指通过干燥处理使药物中的含水量降至一定程度后再进行粉碎的方法。该法适用于大多数药物。

(2) 湿法粉碎系指在药物中加入适量液体（如水、乙醇）进行研磨粉碎的方法。该法不产生粉尘、粉碎度高，可用于刺激性较强或有毒药物的粉碎。此外，将朱砂等矿物药粉碎成极细粉的操作亦称为“水分法”。

(3) 低温粉碎系指利用药物在低温下脆性较大的特点进行粉碎的方法。对于常温下粉碎有困难（如软化点和熔点较低）的药物（如乳香、没药等）、热敏性药物或含挥发性成分的药物等，均可采用该法粉碎。

(4) 超微粉碎系指采用超微技术对药物进行粉碎的方法。该法常用于贵重药如人参等的粉碎，一般可得到 $5\sim 10\mu\text{m}$ 的粉末，而普通粉碎方法最多只能得到 $75\mu\text{m}$ 左右（200 目）的粉末。

不管采用哪种方法粉碎物料，均应注意：①应根据使用目的和药物剂型选择适当的粉碎程度。②粉碎过程中应及时过筛，以免部分物料被过度粉碎，同时可提高效率。③物料须全

部粉碎后使用,不应随意丢弃较难粉碎部分。④粉碎后的物料仍应保持性质和药理作用不变。

3. 粉碎设备 根据药物的性质和使用要求,可采用不同的粉碎设备。

(1)以研磨作用为主的设备—研钵与铁研船:研钵一般用瓷、玻璃、玛瑙、铁或铜制成,但以瓷研钵和玻璃研钵最为常用。研钵与铁研船主要用于小剂量药物的粉碎或实验室规模散剂的制备。

(2)以研磨作用与撞击作用为主的设备—球磨机:球磨机系指内装一定数量不同大小的钢球或瓷球制成的不锈钢圆柱筒。使用时,将药物装入圆筒内,密闭,启动电机,圆筒的转动带动了钢球(或瓷球),由于离心力作用,球上升到一定高度,然后在重力作用下抛落下来,物料受到球的反复上下运动所产生强烈的撞击和研磨作用而被粉碎。

球磨机的结构简单,操作密闭,适用范围广,可采用干法粉碎、湿法粉碎等方法,也可进行无菌粉碎,特别适合于贵重物料的粉碎,必要时可充入惰性气体粉碎易燃易爆或易氧化的药物。但转速对粉碎效果影响较大:转速过快,离心力作用使球附在筒壁上而不落下,球与物料不产生撞击;转速过慢,球未能达到一定高度而落下,只产生研磨作用,从而使粉碎效果不佳,因此应选择合适的转速。

(3)以撞击作用为主的设备—万能粉碎机、流能磨

1)万能粉碎机:万能粉碎机应用广泛,但粉碎过程中会发热,不适用于遇热发黏或含挥发性成分的物料。主要包括冲击式、锤击式两种类型的粉碎机。

①冲击式粉碎机:在高速旋转的转盘上固定有若干圈冲击柱,另一与转盘相对应的固定盖上也固定有若干圈冲击柱。使用时,先开动机器空转,转速稳定后从加料斗加入物料,并由固定板中心轴向进入粉碎室,由于两盘冲击柱的高速旋转,产生的离心作用使物料从中心部位甩向外壁而受到冲击柱的冲击,而且冲击力越来越大(因转盘外圈线速大于内圈线速),最后物料达到转盘外壁环状空间,细粒由底部的筛孔出料,粗粒在机内重复粉碎。粉碎程度与盘上固定的冲击柱的排列方式有关。

②锤击式粉碎机:结构有高速旋转的旋转轴,轴上安装有数个锤头,机壳上装有衬板,下部装有筛板。物料从加料斗进入到粉碎室后,被高速旋转的锤头的冲击和剪切作用以及被抛向衬板的撞击等作用而被粉碎,细粒通过筛板出料,粗粒继续在机内被粉碎。粉碎粒度可由锤头的形状、大小、转速以及筛网的目数来调节。

2)流能磨:流能磨亦称气流粉碎机,其粉碎机理完全不同于其他粉碎机,7~10个气压的压缩空气通过喷嘴沿切线进入粉碎室时产生超音速气流,物料被气流带入粉碎室并被气流分散、加速,使物料之间、物料与器壁之间发生强烈的撞击、冲击、研磨而得到粉碎。压缩空气夹带的细粉由出料口进入旋风分离器或袋滤器进行分离,较大颗粒由于离心力的作用沿器壁外侧重新被带入粉碎室,再重复粉碎过程。粉碎程度与喷嘴的个数和角度、粉碎室的几何形状、气流的压缩压力以及进料量等有关。一般进料量越多,所获得粉碎物的粒度越大。

流能磨有以下特点:①粉碎可得到3~20 μm 的超微粉,这是因为气流速度很快。②适用于热敏性或低熔点物料的粉碎,这是因为高压空气从喷嘴喷出时产生焦耳—汤姆逊冷却效应。③可用于无菌粉末的粉碎,这时应对机器和压缩空气进行无菌处理。④粉碎费用较高。

不管使用哪种粉碎设备,操作时均应注意以下几点:①开动粉碎机后,应待其转速稳定后才可加料,且物料不应夹有硬物和杂质。②机器使用后应清洁内外部,避免物料交叉污染。

③设备使用后应检查是否完好,能否正常运转,电动机及传动机等还应用防护罩以防尘。

(二)物料的筛分

1. 筛分的含义 物料的筛分系指利用一定孔径大小的筛网将物料进行分级的方法。

对物料进行筛分,可以获得较均匀的粒子群,如筛除粗粉取细粉,或筛除细粉取粗粉,或筛除粗、细粉取中粉等。因此筛分对药品质量以及制剂生产的顺利进行有着重要的意义;如《中国药典》对颗粒剂、散剂等均有粒度要求;物料的大小影响压片的效果,如粒子的流动性和充填性、片重差异、片剂的硬度等。

2. 筛分设备

(1)冲眼筛与编织筛:冲眼筛系在金属板上冲出圆形筛孔而制成。其筛孔坚固,耐磨损,不易变形,多用于高速旋转粉碎机的筛板及药丸等粗颗粒的筛分。

编织筛系由金属丝(如不锈钢丝、铜丝、铁丝等)或其他非金属丝(如尼龙丝、绢丝等)编织而成。非金属丝制筛具有的一定弹性,比金属丝制筛耐用,但容易移位造成筛孔变形。编织筛单位面积上的筛孔多,因此筛分效率高,可用于细粉的筛选,但容易受潮堵塞。

(2)药筛与工业筛:《中国药典》2010年版规定的药筛,选用的是国家标准的 R40/3 系列,规格从一至九号,筛网内径从大到小,见表 11-2。大生产中,有时会使用工业筛。工业筛用“目”表示筛号,即 2.54cm 长度上的筛孔数目,如 2.54cm 长度上有 100 个筛孔为 100 目筛。

表 11-2 《中国药典》药筛分等

筛号	筛孔内径(平均值/ μm)	目号
一号筛	2000 $\pm$ 70	10
二号筛	850 $\pm$ 29	24
三号筛	355 $\pm$ 13	50
四号筛	250 $\pm$ 9.9	65
五号筛	180 $\pm$ 7.6	80
六号筛	150 $\pm$ 6.6	100
七号筛	125 $\pm$ 5.8	120
八号筛	90 $\pm$ 4.6	150
九号筛	75 $\pm$ 4.1	200

(3)振动筛:振动筛是大生产中常用的筛分设备。根据运动方式,振动筛可分为摇动筛和振荡筛等。

1)摇动筛:常用于粒度分布的测定或少量剧毒药物、刺激性药物的筛分。操作时,按孔径大小从上到下排列药筛,最上为筛盖,最下为接收器。把物料放入最上部的筛上,盖上盖,固定在摇台上,启动电动机进行摇动和振荡数分钟,即可完成对物料的分级。摇动筛可用马达带动,水平旋转的同时定时地在上部锤子的敲打下进行上下振荡运动。物料量少时也可用手摇动。

2)振荡筛:在电机的上轴及下轴各装有不平衡重锤,上轴穿过筛网与其相连,筛框以弹簧支撑于底座上,上部重锤使筛网产生水平圆周运动,下部重锤使筛网发生垂直方向运动,故筛网的振荡方向具有三维性。振荡筛具有分离效率高、单位筛面处理能力大、维修费用低、占地面积小、重量轻等优点,故应用广泛。

(4)旋风分离器与袋滤器:粉碎、过筛、干燥等操作会产生很多细粉,因此常与离析设备串

联将气体和粉末分离。

1)旋风分离器:系指利用离心力来分离气体和粉末的离析设备。其结构简单,分离效率高,可用于高温含尘气体的分离。操作时,含有粉末的气体从圆筒上部长方形切线进口进入,并沿圆筒内壁作旋转流动。由于粉末的离心力较大,被甩向外层,气流在内层,从而使气一固得以分离。在圆锥部分,旋转半径缩小而切向速度增大,气流与粉末向下螺旋。在圆锥的底部附近,气流转为上升旋转运动,最后由上部出口管排出;固相沿内壁落入灰斗。

2)袋滤器:操作时,含粉末气体进入袋滤器。操作时,含粉末气体进入袋滤器;气体通过滤袋,经顶部排出;而粉末被截留,当聚集到一定厚度后,通入压缩空气或手工振动滤袋,使粉末落下。该设备结构简单,截留气流中微粒的效率高,一般达 94%~97%,并能截留直径小于 1 μ m 的细粉,但滤布易磨损、被堵塞较快,不适用于高温潮湿的气流。

3. 粉末的等级 《中国药典》将粉末分为六个等级,见表 11-3。

表 11-3 《中国药典》粉末等级

粉末等级	分级标准
最粗粉	指能全部通过一号筛,但混有能通过三号筛不超过 20% 的粉末
粗粉	指能全部通过二号筛,但混有能通过四号筛不超过 40% 的粉末
中粉	指能全部通过四号筛,但混有能通过五号筛不超过 60% 的粉末
细粉	指能全部通过五号筛,并含能通过六号筛不少于 95% 的粉末
最细粉	指能全部通过六号筛,并含能通过七号筛不少于 95% 的粉末
极细粉	指能全部通过八号筛,并含能通过九号筛不少于 95% 的粉末

为了提高过筛效率,应注意以下几点:①物料要充分干燥,操作环境应控制湿度,以免粉末吸潮,影响过筛。②加料量要适当,不宜过厚,以免减慢过筛速度。③过筛时要不断振动,以免粉末结团而影响通过筛孔。④过筛时应防止粉尘飞扬,注意通风,尤其是毒性药或刺激性药。

(三)物料的混合

1. 混合含义 混合系指把两种或两种以上的组分均匀混合的操作。混合以含量的均匀一致为目的,是保证制剂质量的重要措施之一。不同于互溶液体的混合,固体的混合是以固体粒子为分散单元,要达到完全混合是不可能的。因此,应尽量减少各组分的粒度,以满足各组分均匀分布的要求。

2. 混合原则

(1)影响混合的主要因素:多种固体物料在混合机内进行混合时往往伴随着离析现象。离析是与粒子混合相反的过程,会妨碍良好的混合,也可使已混好的物料重新分层,降低混合度。在实际的混合操作中影响混合速度及混合度的因素很多,归纳起来主要有物料因素、设备因素、操作因素等。

1)物料性质:物料的粒度分布、形态及表面状态、密度,含水量,流动性(休止角、内部摩擦系数等),黏附性,团聚性等性质均会影响混合效果。一般来说,粒径的影响最大。如各组分的粒径、粒子形态、密度等存在较大差异时,混合过程中或混合后容易发生离析现象;小粒径、大密度的颗粒易于在大颗粒的缝隙中往下流动而影响均匀混合;球形颗粒容易流动而易产生离析;当混合物料中含有少量水分可有效防止离析。

2)操作条件:物料的充填量、装料方式、混合比例,混合设备的转速及混合时间等,均会影

响混合效果。

3)设备类型:混合设备的形状及尺寸,内部插入物(挡板、强制搅拌等),材质及表面情况等,均会影响。

(2)混合原则:为了达到混合均匀的效果,应遵循以下原则。

1)各组分的混合比例:各组分的比例相差很大时,如直接混合是难以混合均匀的,此时应采用等体积递加法(亦称配研法)进行混合,即取量小的药粉与等体积其他药粉混匀,然后加入与混合物等体积的其他药粉混匀,如此倍量增加直至全部混匀,再过筛即得。如方中含毒性药物,则应用配研法制成倍散。

2)各组分的密度:各组分密度差异较大时,应避免密度小者浮于上面,密度大者沉于底部,否则不易混匀。但一般粒径小于 $30\mu\text{m}$ 时,粒子的密度大小不会导致分离。

3)各组分的黏附性与带电性:有些药粉会黏附混合器械,从而影响混合并造成损失。因此,一般将量大或不易黏附的药粉或辅料垫底,量少或易黏附者后加入。同时,对混合时易摩擦起电的药粉,通常可加适量的表面活性剂或润滑剂加以克服,如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠等具有抗静电作用。

4)含液体或易吸湿成分:如方中含有易吸湿组分,应针对吸湿原因加以解决。如结晶水在研磨时释放而引起湿润,可用等摩尔无水物代替;如某组分的吸湿性很强(如胃蛋白酶等),应在低于其临界相对湿度条件下迅速混合并密封防潮;如混合后吸湿性增强,则不宜混合,应分别包装。如方中含有液体组分时,应采取一定的措施进行处理。

3. 混合方法与设备

(1)混合方法:常用的混合方法有搅拌混合、研磨混合和过筛混合。在生产时多采用搅拌或容器旋转的方式,以产生物料的整体和局部的移动而实现均匀混合的目的。

(2)混合设备:根据运行时容器是否转动,固体的混合设备一般分为固定型、旋转型和复合型,其中固定型混合机运行时容器是固定的,旋转型混合机运行时容器可转动,而复合型混合机兼有固定型和旋转型的特点,见表 11-4。

表 11-4 混合设备的类型

操作方式	混合型式	设备种类
连续混合	固定型	螺旋桨型(水平/垂直),重力流动无搅拌型
	旋转型	连续 V 型,水平圆筒型,水平圆锥型
	复合型	旋转容器吹入气流型
间歇混合	固定型	螺旋桨型(水平/垂直),搅拌釜型,喷流型
	旋转型	V 型, S 型,圆筒型,立方型,双圆锥型,圆锥型(水平/倾斜)
	复合型	旋转容器内装搅拌器型

1)固定型混合机:固定型混合机系指容器内的物料是靠叶片、搅拌桨或气流的搅拌作用来进行混合的设备。

①搅拌槽型混合机:由断面为类似 U 型的混合槽和内装搅拌桨组成。运行前先将混合槽固定,启动后,物料在搅拌桨的作用下不停地上下、左右、内外地反复运动,直至混匀为止,绕水平轴转动混合槽即可卸料。该混合机以剪切混合为主,混合时间较长,混合度与 V 型混合机类似。此外,这种混合机也常用于制粒前的“制软材”操作。

②锥形垂直螺旋混合机:由锥形容器和内装的一至两个螺旋推进器组成。螺旋推进器的

轴线与容器锥体的母线平行,螺旋推进器在容器内既有自转又有公转,自转的速度约为 60rpm,公转速度约为 2rpm,容器的圆锥角约 35% 充填量约 30%。混合时,物料在螺旋推进器的作用下从底部上升,又在公转的作用下在容器内产生涡旋和上下循环运动。该混合机的进料口固定便于安装,可密闭操作防止污染,可从底部卸料方便操作,能耗较小,混合度较高,混合速度快,混合效率比槽型混合机好。

③流动型混合机:由混合室、搅拌叶、排出阀、电机传动系统等构成。操作时,物料从顶部加入,在搅拌叶的剪切和分离作用下对流混合,混合后打开排出阀卸料。该混合机的混合时间较短,混合量较大。

2) 旋转型混合机:旋转型混合机系指容器内的物料靠容器的旋转作用带动而进行物料混合的设备,由于混合时不容易出现死角,因此混合效果比固定型混合机的要好,混合时间也相对短,特别适合于密度相近的物料混合。

①水平圆筒型混合机:物料在混合筒轴向旋转时被带动而向上运动,并在重力作用下向下滑落,如此反复运动而混合。该混合机结构简单、成本较低,但混合度较低。操作时最适宜转速为临界转速的 70%~90%,最适宜充填量或容积比(物料体积/混合机全容积)约为 30%。

②V 型混合机:由两个不等长的圆筒成 V 型交叉结合而成。其中交叉角为 $80^{\circ}\sim 81^{\circ}$,直径与长度之比为 0.8~0.9。物料在圆筒内旋转时被分成两部分,由于圆筒的不等长而再使这两部分物料重新汇合在一起,如此反复,在较短时间内即能混合均匀。该混合机以对流混合为主,混合速度快,在旋转型混合设备中效果最好,应用广泛,V 型筒翻滚角度大。操作时最适宜转速为临界转速的 30%~40%,最适宜充填量为 30%。

③双锥型混合机:系在短圆筒两端各与一个锥型圆筒结合而成,旋转轴与容器中心线垂直。混合机内的物料运动状态与混合效果类似于 V 型混合机。

④二维混合机:混合筒为内无搅拌装置的圆柱形料筒,在绕其对称轴作自转的同时,又绕水平轴作“可倒置”摇摆运动,从而使物料进行扩散和对流混合。该机混合量较大,混合时间较短,混和均匀,因此应用较广泛。

⑤三维混合机:结构组成与二维混合机类似但体积偏小,且装料的筒体在主动轴的带动下进行平移、转动和翻滚,使物料作环向、径向和轴向的三维复合运动,从而实现多种物料的相互流动、扩散、积聚、掺杂,以达到混合均匀的目的。

(四)分剂量

分剂量系指将混合均匀的物料,按剂量要求进行分装的过程。常用方法有目测法、重量法和容量法三种,其中目测法因误差大而少用;重量法效率较低但剂量准确,多用于贵重药、毒性药散剂;容量法效率高,因此大生产中常用于分剂量。为了保证剂量的准确性,应对药粉的流动性、吸湿性、密度差等理化性质进行必要的考查。

目前,生产上多使用散剂自动包装机进行分剂量和包装操作,即以螺旋杆转动进行定量分装药粉,并通过矢轮、凸轮、杠杆等机械传动完成各项包装工序,有的设备还能采用光电控制集成电路自动数包。

(五)举例

1. 冰硼散

(1)处方:冰片 50g 硼砂(煅)500g 朱砂 60g 玄明粉 500g。

(2)制法:以上四味,朱砂水飞成极细粉,硼砂粉碎成细粉,将冰片研细,与上述粉末及玄明粉配研,过筛,混合,即得。

(3)性状:本品为粉红色的粉末;气芳香,味辛凉。

(4)功能与主治:清热解毒,消肿止痛。用于热毒蕴结所致的咽喉疼痛、牙龈肿痛、口舌生疮。

(5)用法与用量:吹敷患处,每次少量,一日数次。

(6)贮藏:密封。

2. 牛磺酸散 本品含牛磺酸($C_2H_7NO_3S$)应为标示量的 90.0%~110.0%。

(1)性状:本品为白色或类白色结晶或结晶性粉末。

(2)类别:解热镇痛药。

(3)规格:0.4g。

(4)贮藏:遮光,密闭,在干燥处保存。

(六)特殊散剂的制备

1. 含毒性药物散剂 由于毒性药物的剂量小,不易准确称取或分剂量,极易造成中毒现象。因此,含毒性药物散剂的制备,可将毒性药物单独粉碎,再以配研法与其他药粉混匀。如制备九分散时,麻黄、乳香(制)、没药(制)粉碎成细粉,再与马钱子粉(制)配研,过筛,混匀,即得。

含毒性药物散剂,还可添加一定量的稀释剂制成稀释散或倍散。稀释的倍数根据毒性药物的剂量而定:如剂量在 0.01~0.1g,可配成 1:10 倍散(药物:辅料=1:9)。如剂量在 0.01g 以下,应配成 1:100 倍散(药物:辅料=1:99)或 1:1000 倍散(药物:辅料=1:999)。稀释剂应选择无明显药理作用且与主药不发生作用的惰性物质,常用的有乳糖、淀粉、糊精、蔗糖、葡萄糖、硫酸钙等,其中以乳糖为最佳。有时为了确保倍散在制备中混合均匀,常加胭脂红、靛蓝等着色剂。

2. 含共熔成分散剂 共熔现象系指两种或更多种药物混合后,出现润湿或液化的现象。一些低分子化合物混合且比例适宜时(尤其采用研磨混合),容易发生此现象,如薄荷脑与樟脑、薄荷脑与冰片等。当共熔后药理作用增强或无变化时,可先形成共熔物,再与其他固体粉末混匀;如共熔后药理作用减弱,应分别用其他成分(或辅料)稀释共熔组分,再混合均匀。

3. 含液体药物散剂 当散剂处方中含有挥发油、非挥发性液体药物、酊剂、流浸膏、药物煎汁等液体组分时,应根据液体组分的性质、剂量及方中其他固体粉末的多少,采用不同的处理方法:①液体组分量较少:可用方中其他固体组分吸收,然后再混匀。如制备蛇胆川贝散时,川贝母粉碎成细粉,再与蛇胆汁混匀,干燥,粉碎,过筛,即得。②液体组分量较大:处方中固体组分不能完全吸收液体组分时,可另加适量的辅料(如磷酸钙、淀粉、蔗糖等)吸收,然后再与其他组分混合。③液体组分量很大:如有效成分为非挥发性,可加热除去大部分水分,用其他固体粉末吸收,然后再混匀。

4. 眼用散剂 眼用散剂要求药物为极细粉,无菌。因此制备时,用具应灭菌,并在清洁、避菌环境下操作,必要时成品要灭菌,遮光密闭,置阴凉干燥处贮存。

三、散剂的质量控制

(一)散剂的质量要求

根据《中国药典》2010 年版二部附录 I P 要求,散剂在生产与贮藏期间应符合有关规定: