



生物膜的结构与性质





生物膜

细胞外表面的质膜与各种细胞器的亚细胞膜的统称

生物膜的结构

组成：

膜脂

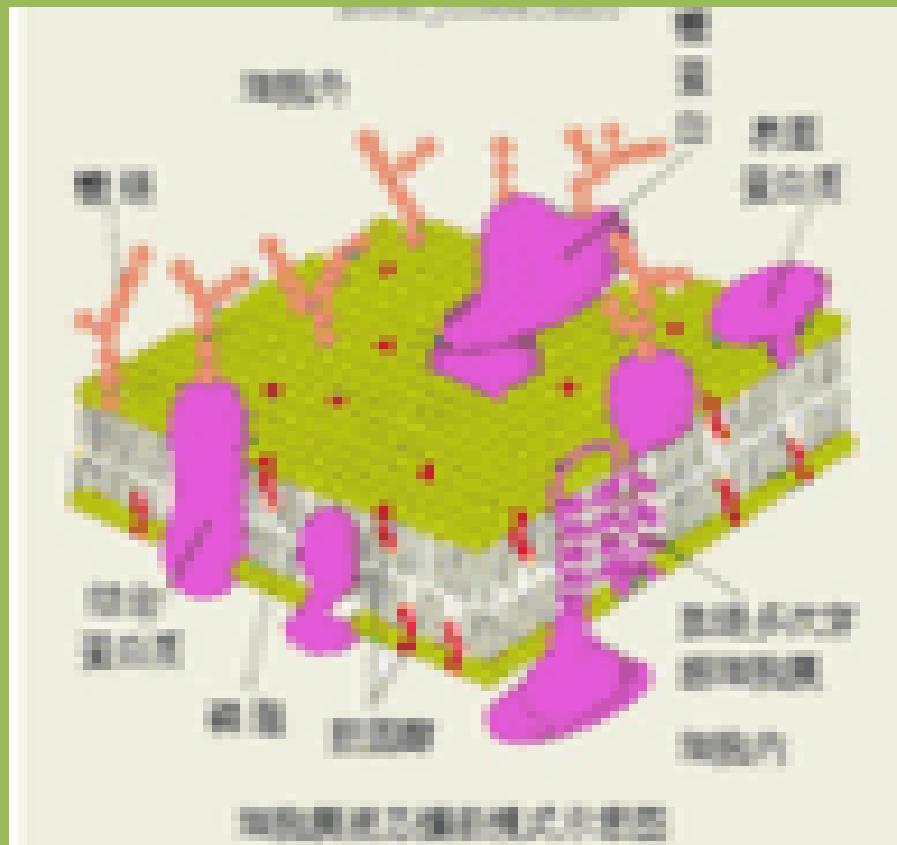
蛋白质

少量糖类

磷脂

糖脂

胆固醇





生物膜的性质

➤ 膜的流动性

脂质双分子层是液态的，具有流动性

➤ 膜结构的不对称性

膜的蛋白质、脂类及糖类物质分布不对称

➤ 膜结构的半透性

脂溶性药物 > 水溶性药物

膜的性质与膜的转运密切相关



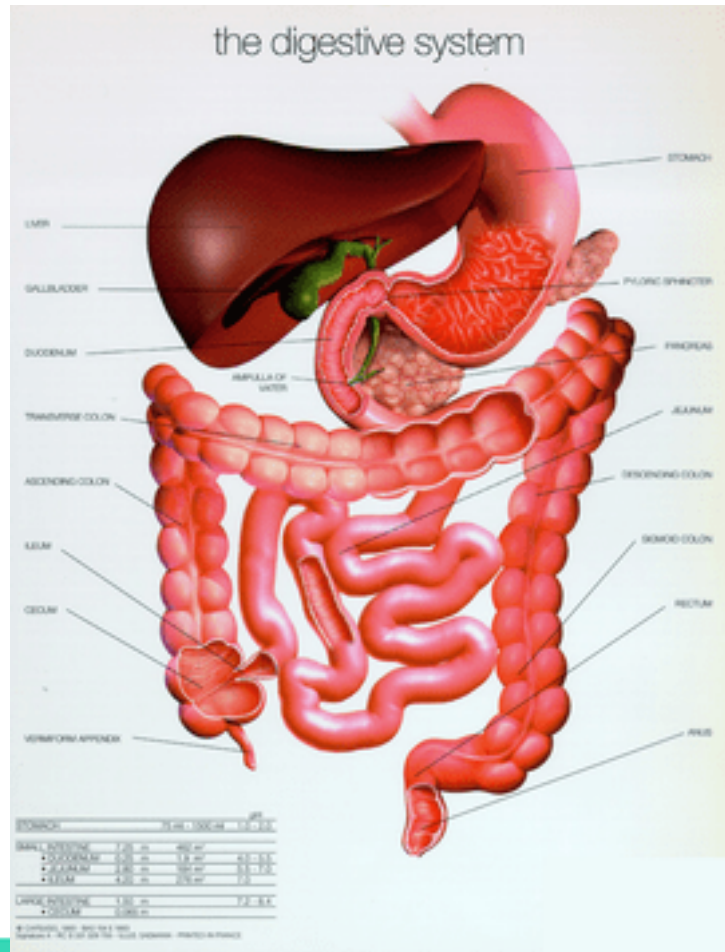
胃肠道的结构与功能





胃肠道的结构

口服药物的必经通道，由胃、小肠、大肠三部分组成。



Region	pH	L (m)	SA (m ²)	t (hrs)
胃	1-4	0.2	0.1	0.5-3
↓				
小肠	4-7	3-5	>200	1.5-7
↓				
大肠	5-8	1.5	1.5	14-80



胃



**消化道最膨大部分
控制内容物向肠管转运。**



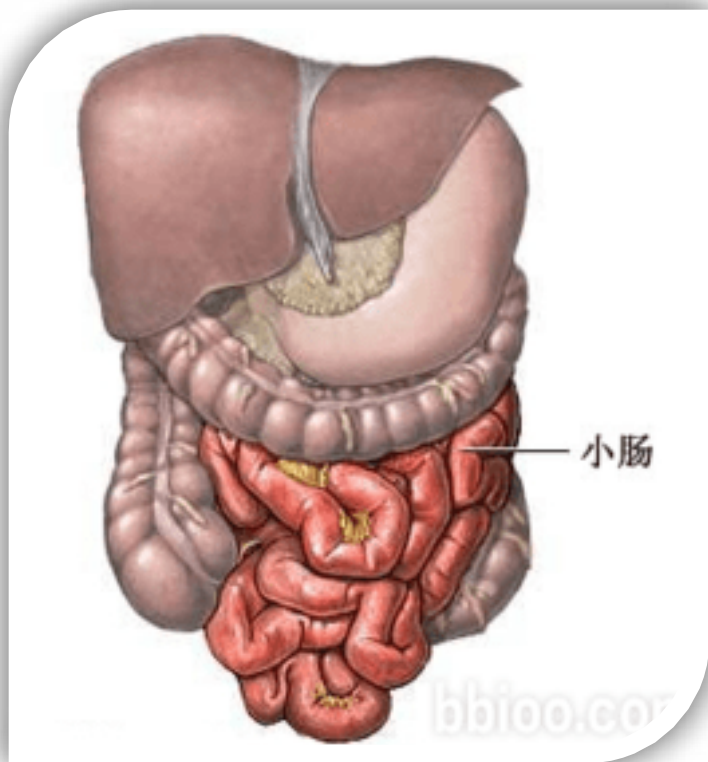
**含胃蛋白酶和盐酸，稀释、消化食物
吸收面积小、弱酸性药物较好吸收**



药物发生崩解、分散、溶解



小肠



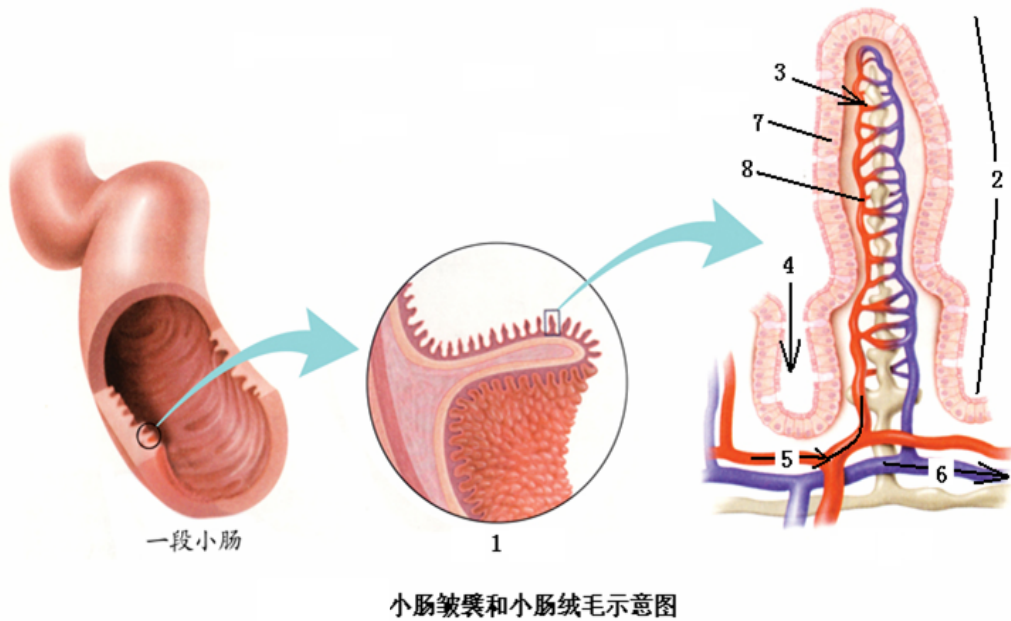
十二指肠、空肠、回肠



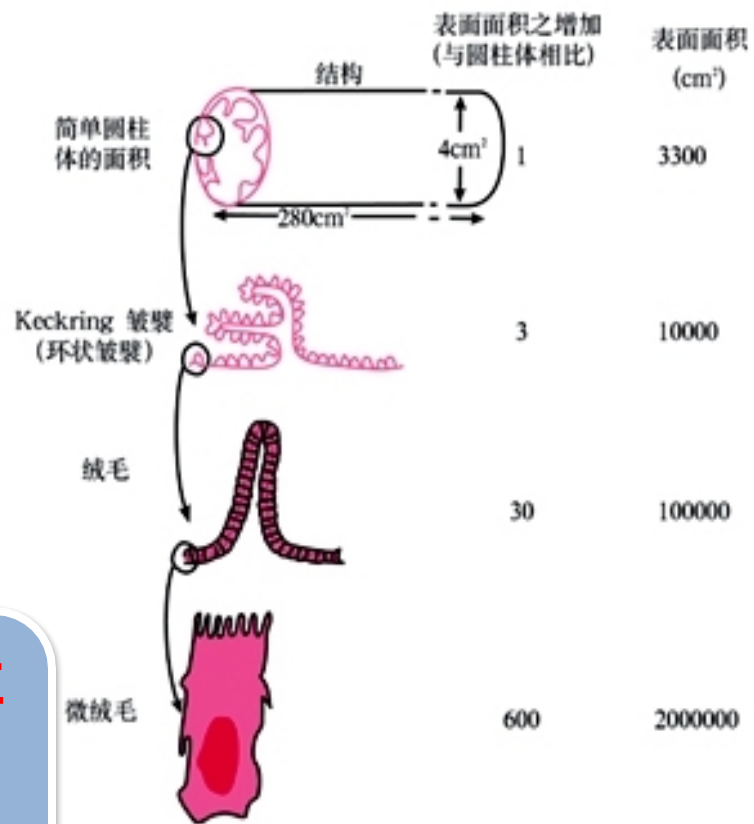
**胆管和胰腺管开口于此
排出胆汁和胰液，助消化**



小肠



小肠皱襞和小肠绒毛示意图



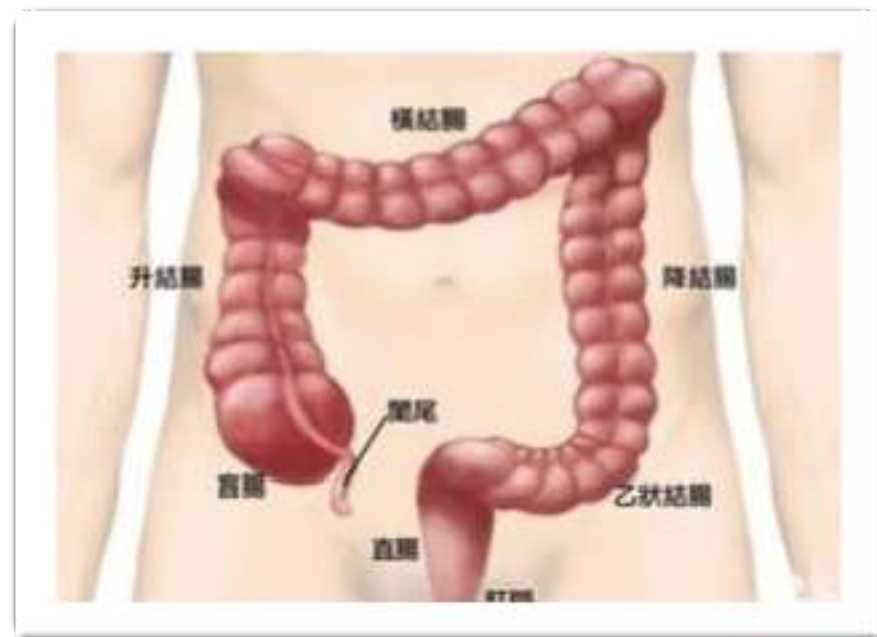
增加小肠表面面积的绒毛结构

- ✓ 巨大的吸收面积——**药物的主要吸收部位**
- ✓ 主动转运的特异性部位
- ✓ 弱碱性药物吸收的最佳环境



大肠

- ✓ 盲肠、结肠、直肠组成
- ✓ 主要功能是储存食物糟粕、吸收水分、无机盐及形成粪便。
- ✓ 吸收面积小
- ✓ 结肠是多肽类药物的吸收部位。



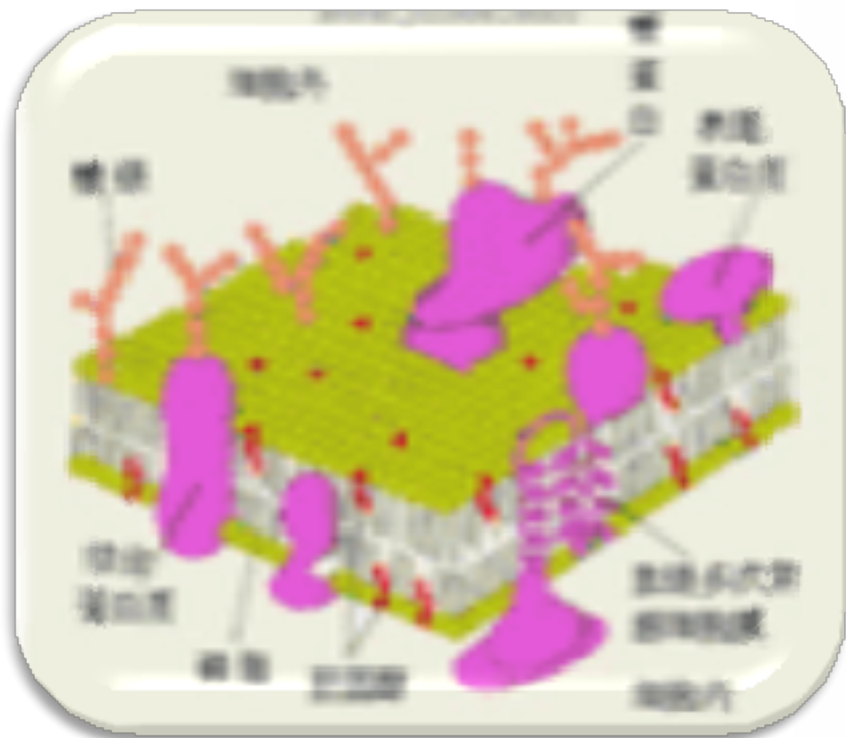


药物跨膜转运机制





膜转运



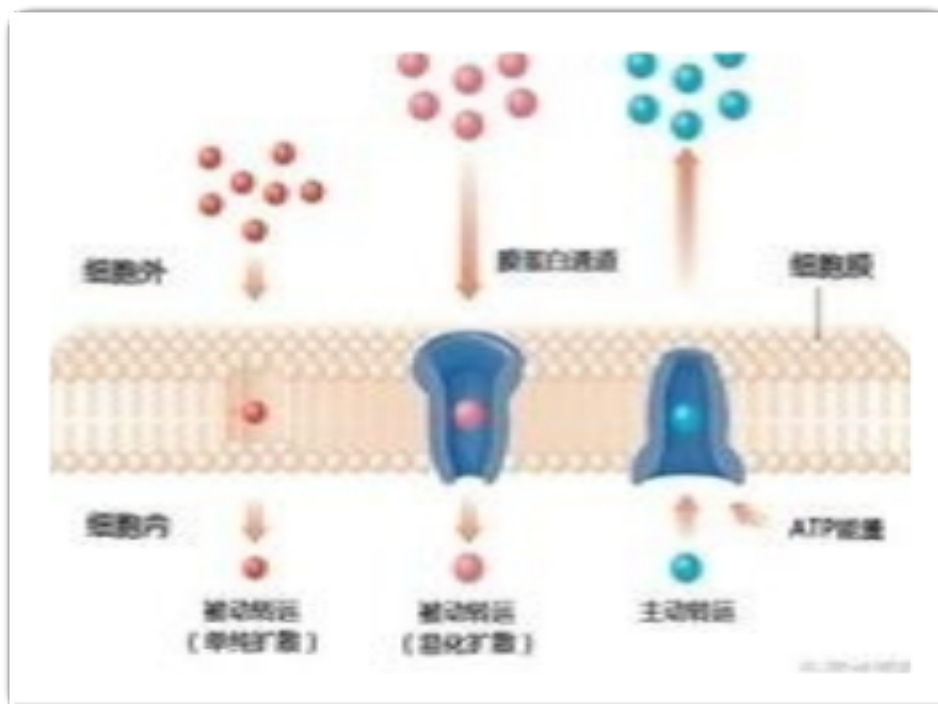
物质通过生物膜(或细胞膜)的现象称为膜转运。

——是重要的生命现象之一，在药物的体内吸收、分布、代谢及排泄过程（ADME）中起着十分重要的作用。



药物跨膜转运

生物膜具有复杂的分子结构和生理功能，药物的跨膜转运方式呈现多样性。





药物跨膜转运机制

被动转运

膜两侧的药物服从浓度梯度，从高浓度一侧向低浓度一侧扩散的过程。

纯
模

+

孔
转

动
转



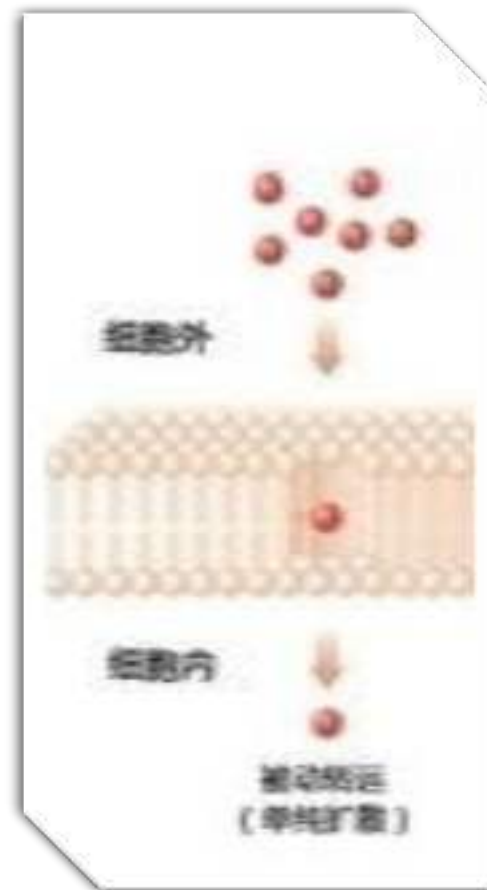
药物跨膜转运机制

单纯扩散

药物的跨膜转运受膜两侧浓度差限制的过程。

——非解离型的小分子
脂溶性药物

大多数药物的消化
道吸收转运机制





单纯扩散

单纯扩散属于一级速率过程，服从Fick's扩散定律：

$$-\frac{dC}{dt} = D A k \cdot \frac{(C_{GI} - C)}{h} = P C_{GI}$$

式中 dC/dt 为扩散速度， D 为扩散系数， A 为扩散面积， k 为油水分配系数， C_{GI} 为胃肠道中的药物浓度， C 为血药浓度， h 为膜厚度。

当药物口服后，胃肠道中的浓度远大于血中的药物浓度，

$C_{GI} \gg C$ ， C 可以忽略不计

$P = D A k / h$ 。

则上式可简化。



药物跨膜转运机制

膜孔转运

药物通过含水小孔转运的过程。

- **含水小孔——粒径小于孔径的水溶性小分子
(水、乙醇、尿素、糖类等)**
- **膜孔带正电——阴离子药物**



药物跨膜转运机制

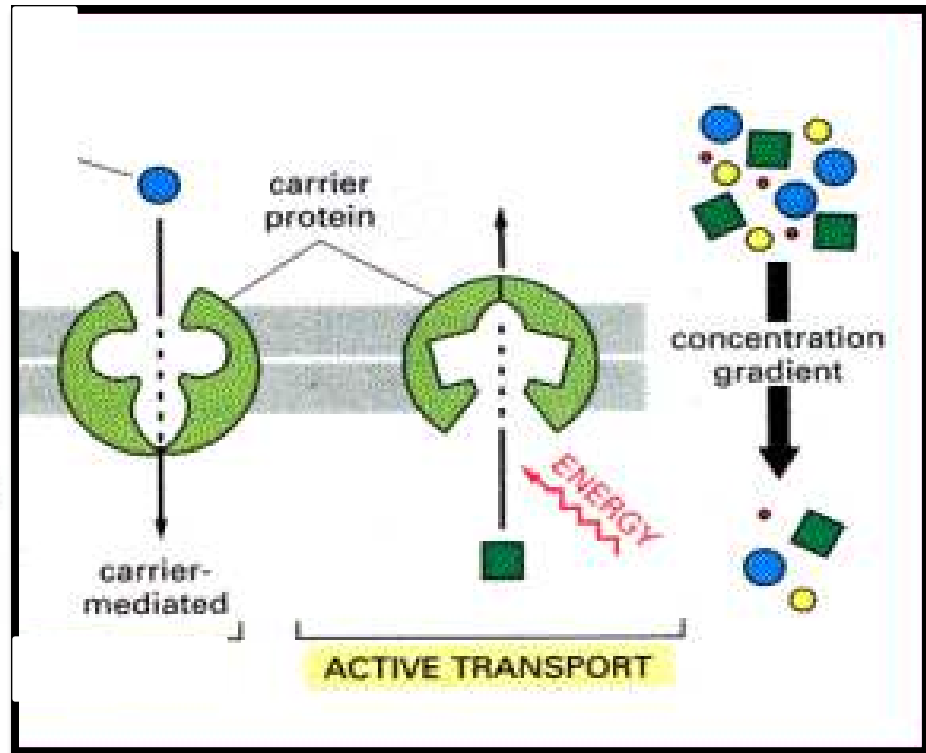
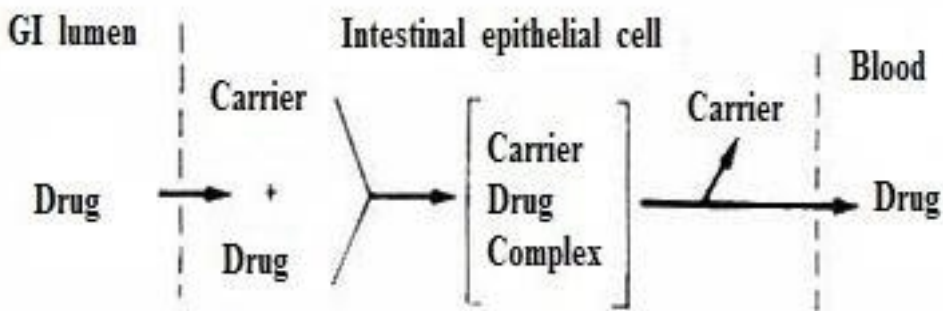
被动转运的特点：

- ① 顺浓度梯度
- ② 不需要载体
- ③ 无结构部位特异性
- ④ 无转运饱和现象
- ⑤ 无竞争抑制现象
- ⑥ 不消耗能量
- ⑦ 不受细胞代谢抑制剂的影响



载体媒介转运

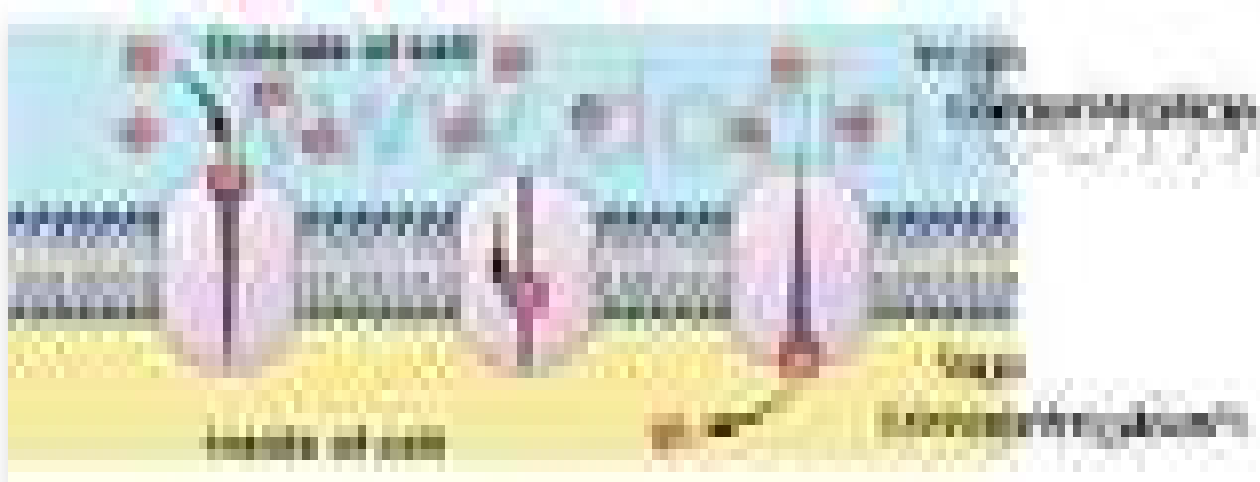
借助生物膜上的载体蛋白，使药物透过生物膜而被吸收的过程





促进扩散

又称易化扩散，指一些物质在细胞膜载体的帮助下，由膜的高浓度侧向低浓度侧扩散的过程。



- 如氨基酸、D-葡萄糖、季铵盐等药物
- 载体为离子载体和通道蛋白
- 通道蛋白形成的通道具有离子选择性，分为钠通道、钾通道、钙通道、氯通道等



药物跨膜转运机制

促进扩散的特点：

- ① 顺浓度梯度
- ② 需要载体
- ③ 有结构部位特异性
- ④ 有转运饱和现象
- ⑤ 有竞争抑制现象
- ⑥ 不消耗能量
- ⑦ 不受细胞代谢抑制剂的影响



药物跨膜转运机制

主动转运

借助载体或酶促系统的作用，药物从膜低浓度侧向高浓度侧的转运。

➤ 米氏方程

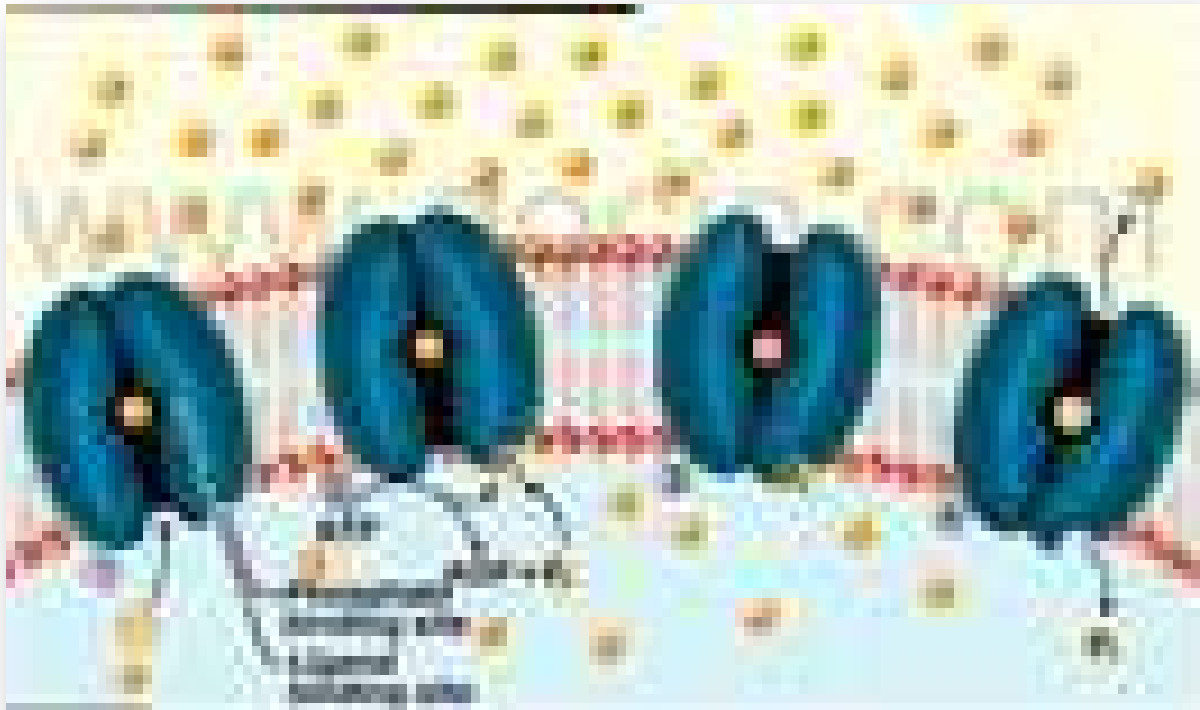
$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_m C}{K_m + C}$$



主动转运

(1) ATP驱动泵

以ATP水解释放的能量为能源进行主动转运的载体蛋白家族（内在蛋白）



生命必需物质(如 K^+ , Na^+ , I^- , 单糖, 氨基酸, 水溶性维生素)、有机酸碱等弱电解质的离子型、一些药物(如 $VitB_2$, $VitB_{12}$, 胆酸)等



主动转运

(2) 协同转运

一种物质的转运依赖第二种物质的同时或后继进行。

- 依赖的是电化学梯度存储的能力
- 维持电化学梯度的是钠钾泵或质子泵
- 物质转运方向与离子沿浓度梯度的转移方向相同与否分为同向协同或反向协同。
- 糖类、氨基酸





药物跨膜转运机制

主动转运的特点：

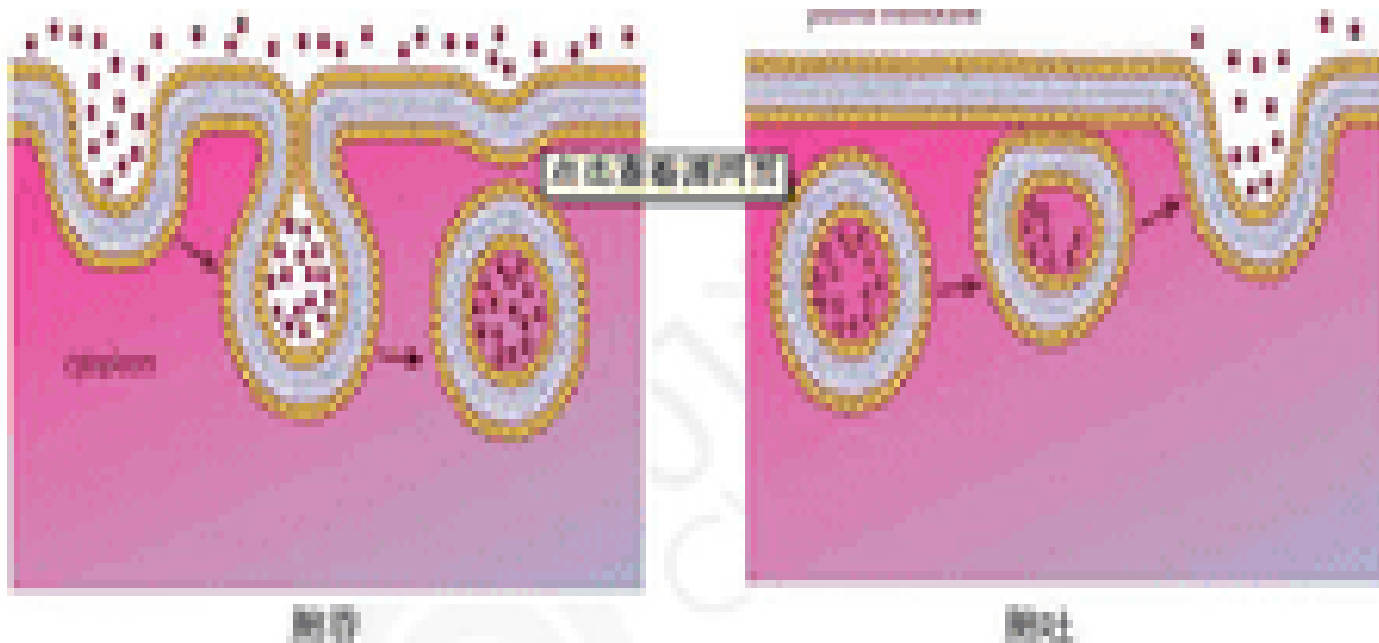
- ① 逆浓度梯度
- ② 需要载体
- ③ 有结构部位特异性
- ④ 有转运饱和现象
- ⑤ 有竞争抑制现象
- ⑥ 消耗能量
- ⑦ 受细胞代谢抑制剂的影响



膜动转运

指通过细胞膜的主动变形将药物摄入细胞内(胞吞)或从细胞内释放到细胞外(胞吐)的转运过程。

与生物膜的流动性有关。





膜动转运

➤ 胞吞：

- 胞饮作用(液体)
- 吞噬作用(固体)

对于一些大分子物质的吸收很重要。

(蛋白质、多肽、脂溶性维生素、重金属)

➤ 胞吐：

细胞内不能消化的物质以及合成的分泌蛋白的排出途径 (胰岛素)



药物跨膜转运机制

膜动转运的特点：

- ① 有膜变形
- ② 不需要载体
- ③ 有部位特异性（无结构特异性）
- ④ 消耗能量
- ⑤ 受细胞代谢抑制剂的影响



小结

- **药物的转运机制非常复杂。**
- **某种药物可以一种特定的转运机制吸收，也能以多种形式进行。**
- **药物以何种机制转运吸收与药物性质和吸收部位生理特征等密切相关。**
- **大多数药物以被动转运的单纯扩散为主。**



案例分析： 提高药物溶解度对药物吸收的影响





案例：

水飞蓟素是天然的黄铜木脂素类化合物。该药毒性小，在保肝、降血脂、保护心肌、防治动脉粥样硬化等方面显示出良好的治疗效果。但是，由于水飞蓟素难溶于水，口服吸收差，生物利用度低，影响了其临床疗效。而增加水飞蓟素溶解速度或改变其溶出，将可以改善其吸收特性，提高生物利用度。有研究将水飞蓟素作如下处理：取水飞蓟素482g，加4000ml甲醇热回流溶解，另取葡



甲胺195g，加2000ml甲醇热回流溶解后，在搅拌下趁热加入前液中，继续热回流搅拌30min，减压除尽甲醇，残留物与40~50℃真空干燥5h，产品为黄色结晶性粉末。该粉末易于溶于水。

问题：

1. 上述案例是采取何种方法提高将水飞蓟素的溶解度？
2. 提高水飞蓟素的溶解度或溶出速度的方法还有哪些？



分析：

1.上述案例是采取将水飞蓟素与葡甲胺成盐的方式提高其溶解度。

2.提高水飞蓟素的溶解度或溶出速度的方法还有：制备固体分散体、微粉化、环糊精包合物、自微乳系统、脂质体、固体脂质体、纳米乳、纳米胶束。



案例分析： 制剂生产工艺流程对药效的影响





某医院自行研制的医院制剂品种消食口服液，是消化科特别是小儿科的常用药，处方由大黄、厚朴、茯苓、陈皮、鸡内金、术香等十余味中药组成。功能与主治：消食健胃，行气通便，页卧不宁之实证。在临床应用一段时间后，反应平平，使用量无法提高。经过对饮片来源、质量、生产工艺流程的分析研究后，决定将煎煮提取工艺进行改进，原工艺：本处方中的所有各味药，加水煎煮3次，时间分别为2h、1.5h、1h；



将三次煎液混合，静置沉淀18h，取上清液，滤过，浓缩至适量，离心，取澄清液加入适量单糖浆搅匀，滤过，调整浓度。再行灌装，封口，灭菌即得。

新工艺是将大黄单独煎煮二次，合并，静置28h，取上清液与中方余药提取煎煮液（按原制法所得）混合。加入适量单糖浆，过滤、调整浓度、灌装、灭菌即得。新工艺经过两年的具体操作实践被确立，该品种的实用功效今非昔比。每年销量是原来的10倍，成为该院的品牌产品之一。



问题：

- 1.本案例中制剂疗效改进的主要原因是什么？
- 2.为提高挥发性药品的吸收，保证其疗效，在制剂过程中应注意哪些事项？



分析：

- 1.制剂疗效改进的主要原因：成分大黄由原来的共同煎煮，改为单独煎煮2次，减少了一次煎煮，减少了大黄有效成分蒽醌的破坏，提高了有效成分浓度，疗效增强。
- 2.为提高挥发性药品的吸收，保证其疗效，在制剂过程中应注意避免受热挥发，过程中挥发，最后加入。

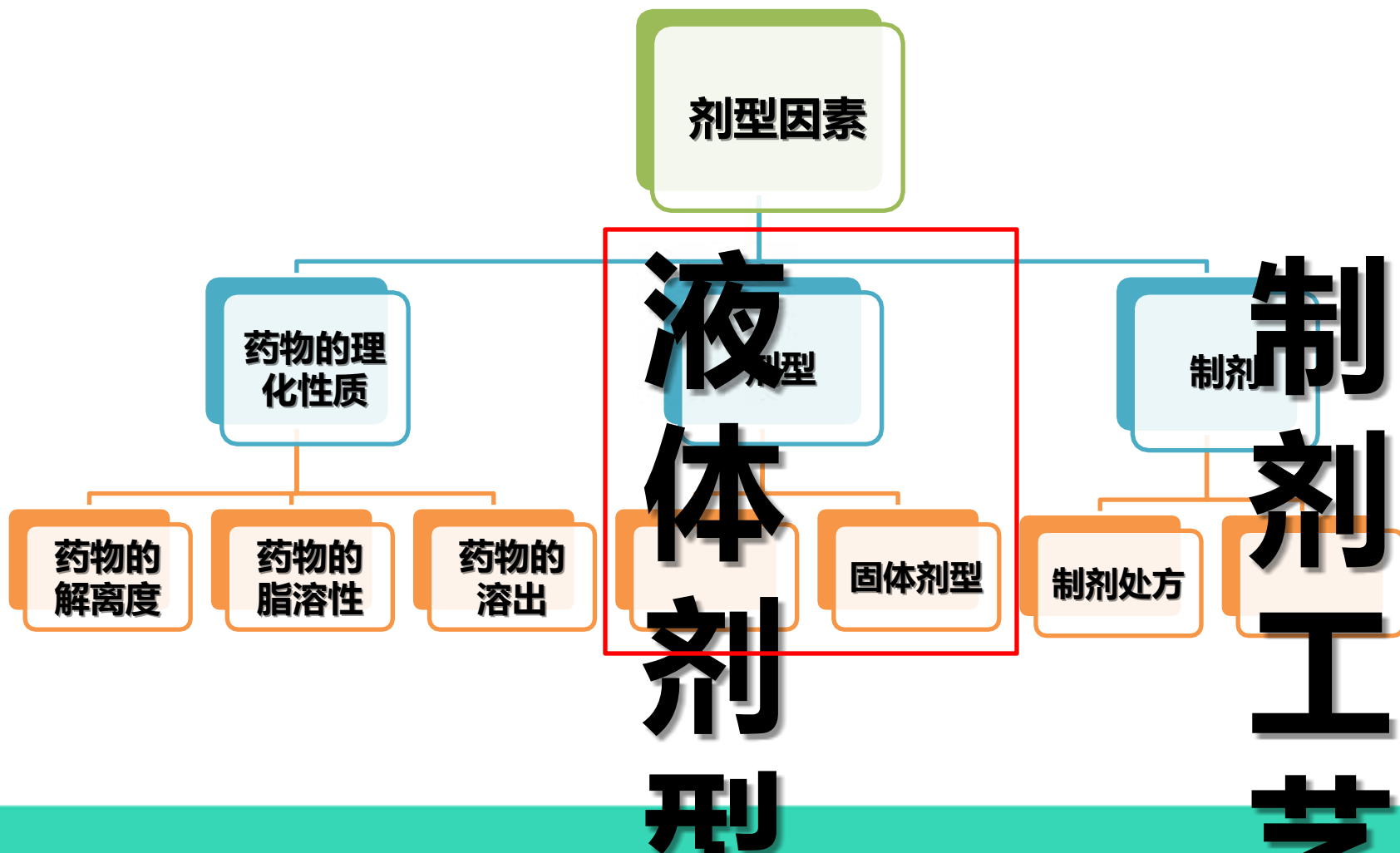


影响口服药物吸收的剂型因素





剂型因素





剂型

- ✓ **药物的剂型对药物的吸收和生物利用度有很大影响，取决于剂型释放药物的速度与数量。**



- ✓ **在口服剂型中，药物吸收的顺序大致为：
溶液剂 > 混悬剂 > 颗粒剂 > 胶囊剂 > 片剂 > 包衣片**



剂型

液体制剂 溶液剂

- 药物以分子或离子状态分散，在口服制剂中吸收最快，且较完全。
- 影响因素：溶液粘度、渗透压；增溶作用；络合物的形成以及药物的稳定性等。

被动转运↑：溶液粘度↓、渗透压↓；增溶作用↑



剂型

液体制剂

乳剂

- 生物利用度高
- 原因：乳剂中油脂可促进胆汁分泌；乳化剂可改变胃肠粘膜性质；乳剂中药物的分散程度大，这些均促进药物吸收。





剂型

液体制剂 混悬剂

- 混悬剂吸收前，颗粒必须溶解，溶解过程是否为吸收的限速过程取决于药物的溶解度和溶出速度。



- 影响吸收的因素有：粒子大小、晶型、附加剂、分散溶媒种类和粘度及各组分间的相互作用。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/537034153130010010>