

全国高等医药院校药学类规划教材

QUANGUO GAODENG YIYAO YUANXIAO

YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

生物药剂学

SHENGWU
YAOJI XUE

主编程刚

全国高等医药院校药学类规划教材

生物药剂学

主 编 程 刚

参 编 (以姓氏笔画为序)

王 玮 (河南大学)

孙 进 (沈阳药科大学)

何仲贵 (沈阳药科大学)

张淑秋 (山西医科大学)

房志仲 (天津医科大学)

胡玉荣 (郑州大学)

程 刚 (沈阳药科大学)

内 容 提 要

生物药剂学是药剂学分支学科,它研究药物及其剂型在体内吸收、分布、代谢与排泄过程。阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药效三者之间的关系。本教材分为概述、药物的膜转运、药物的吸收、药物分布、药物代谢、药物排泄、药物相互作用、制剂的药物动力学、生物利用度与生物等效性等九章。本书系统介绍了生物药剂学的基本概念、基本理论、研究方法及应用,特别强调了酶对药物吸收的作用。

本书适合高等医药院校药学专业本科学使用,可供制剂学、药学相关专业及高级药学人员培训选用,并可作为临床药师、生产和科研单位科技人员参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

生物药剂学/程刚主编. —北京:中国医药科技出版社, 2010. 9

全国高等医药院校药学类规划教材

ISBN 978 - 7 - 5067 - 4356 - 3

I. ①生… II. ①程… III. ①生物药剂学—医学院校—教材 IV. ①R945

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 024841 号



美术编辑 张璐

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787×1092mm^{1/16}

印张 16

字数 360 千字

版次 2010 年 9 月第 1 版

印次 2010 年 9 月第 1 次印刷

印刷 三河市华新科达印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4356 - 3

定价 29.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类规划教材常务编委会

名誉主任委员 吴阶平 蒋正华 卢嘉锡

名誉副主任委员 邵明立 林蕙青

主任委员 吴晓明 (中国药科大学)

副主任委员 吴春福 (沈阳药科大学)

姚文兵 (中国药科大学)

吴少楨 (中国医药科技出版社)

刘俊义 (北京大学药学院)

朱依淳 (复旦大学药学院)

张志荣 (四川大学华西药学院)

朱家勇 (广东药学院)

委 员 (按姓氏笔画排列)

王应泉 (中国医药科技出版社)

叶德泳 (复旦大学药学院)

刘红宁 (江西中医学院)

毕开顺 (沈阳药科大学)

吴 勇 (四川大学华西药学院)

李元建 (中南大学药学院)

李 高 (华中科技大学同济药学院)

杨世民 (西安交通大学医学院)

陈思东 (广东药学院)

姜远英 (第二军医大学药学院)

娄红祥 (山东大学药学院)

曾 苏 (浙江大学药学院)

程牛亮 (山西医科大学)

秘 书 夏焕章 (沈阳药科大学)

徐晓媛 (中国药科大学)

浩云涛 (中国医药科技出版社)

高鹏来 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类规划教材是目前国内体系最完整、专业覆盖最全面、作者队伍最权威的药学类教材。随着我国药学教育事业的快速发展,药学及相关专业办学规模和水平的不断扩大和提高,课程设置的不断更新,对药学类教材的质量提出了更高的要求。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会在调查和总结上轮药学类规划教材质量和使用情况的基础上,经过审议和规划,组织中国药科大学、沈阳药科大学、广东药学院、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、北京中医药大学、西安交通大学医学院、华中科技大学同济药学院、山东大学药学院、山西医科大学药学院、第二军医大学药学院、山东中医药大学、上海中医药大学和江西中医学院等数十所院校的教师共同进行药学类第三轮规划教材的编写修订工作。

药学类第三轮规划教材的编写修订,坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,参考执业药师资格准入标准,强调药学特色鲜明,体现现代医药科技水平,进一步提高教材水平和质量。同时,针对学生自学、复习、考试等需要,紧扣主干教材内容,新编了相应的学习指导与习题集等配套教材。

本套教材由中国医药科技出版社出版,供全国高等医药院校药学类及相关专业使用。其中包括理论课教材 82 种,实验课教材 38 种,配套教材 10 种,其中有 45 种入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

全国高等医药院校药学类规划教材

编写委员会

2009年8月1日

前 言

本教材是普通高等教育药学类规划教材，集编者多年教学经验和国内外生物药剂学的新进展编写而成。“生物药剂学”是近年来迅速发展的药学中的重要分支学科。它的研究原理与方法在新药设计、新剂型开发、药物内在质量评价和临床合理用药中已经得到广泛应用。许多药学院系已经将其作为独立课程开设。

本教材分为概述、药物的膜转运、药物的吸收、药物分布、药物代谢、药物排泄、药物相互作用、药物动力学概述、生物利用度与生物等效性等九章。主要从药物在机体内的吸收、分布、代谢、排泄的规律研究药物的安全性和有效性，药物的理化性质、药物剂型和给药途径对药物生物活性的影响，用药物动力学原理研究药物在体内血药浓度的经时曲线变化规律，为评价制剂产品内在质量、合理制药和临床用药提供科学依据。本教材系统介绍了生物药剂学的基本概念、基本理论、研究方法及应用。其中，第八章药物动力学概述，介绍药物动力学基础及应用，讨论体内药物量经时变化规律，为合理用药和合理制药提供依据。使用本教材时，可以根据教学时数适当取舍。

本教材是为药学类及相关专业大学生编写，可供制剂学、药学相关专业及高级药学人员培训选用，并可供临床药师、生产和科研单位科技人员参考。

本教材第一章、第八章由程刚编写，第二章、第三章由何仲贵、孙进编写，第五章、第九章由张淑秋编写，第四章由王玮编写，第六章由胡玉荣编写，第七章由房志仲编写，附录、各章习题、全书统稿由程刚完成。沈阳药科大学研究生唐波、王一平、冀召帅做了许多编务工作，在此表示感谢。本书的出版得到了中国医药科技出版社大力支持，在此表示感谢。

希望本书特别有助于至今对生物药剂学感到困难和尚未入门的学生。
我们恳请读者对书中的问题和错误批评指正。

程 刚

2010年6月



第一章 生物药剂学概述	(1)
第二章 药物的跨膜转运	(4)
第一节 细胞膜结构与功能	(4)
第二节 药物跨膜转运机制	(6)
第三节 载体介导的膜转运	(12)
第三章 药物吸收	(25)
第一节 消化道吸收	(25)
第二节 消化道的吸收机制	(34)
第三节 影响消化道吸收的主要因素	(41)
第四节 消化道吸收的评价与预测	(60)
第五节 口服大肠靶向给药系统的研制	(67)
第六节 非口服给药的吸收	(68)
第四章 药物分布	(87)
第一节 组织转移性	(87)
第二节 脑转移及血液-脑屏障和血液-脑脊液屏障	(90)
第三节 胎儿内转移及血液-胎盘屏障	(92)
第四节 通过载体向脑转移及其避免	(93)
第五节 药物的脑转移评价法	(96)
第六节 淋巴转移	(97)
第七节 分布容积	(100)
第八节 药物的蛋白结合	(101)
第九节 正常时和病态时的药物蛋白质结合	(105)

第五章 药物代谢	(108)
第一节 概述	(108)
第二节 药物代谢部位和代谢酶	(109)
第三节 药物代谢反应的类型	(112)
第四节 影响药物代谢的因素	(117)
第五节 药物代谢酶的抑制和诱导作用	(122)
第六节 药物代谢评价预测方法	(123)
第六章 药物排泄	(125)
第一节 肾脏的结构与功能	(126)
第二节 肾脏排泄机制——肾小球滤过、重吸收、分泌	(127)
第三节 肾分泌、重吸收的分子结构	(131)
第四节 药物的肾排泄评价法	(134)
第五节 胆汁排泄	(134)
第六节 胆汁排泄的分子机制	(139)
第七节 药物的胆汁排泄评价法	(142)
第八节 其他排泄	(142)
第七章 药物相互作用	(147)
第一节 概述	(147)
第二节 消化道吸收过程中的药物相互作用	(147)
第三节 分布过程中药物的相互作用	(152)
第四节 在消化道及肝脏代谢过程中药物的相互作用	(153)
第五节 药物排泄过程中的药物相互作用	(160)
第六节 血液-脑屏障、血液-脑脊液屏障、血液-胎盘屏障、血液-睾丸(精巢)屏障	(163)
第八章 药物动力学概述	(167)
第一节 总论	(167)
第二节 单隔室模型	(171)
第三节 多室模型	(202)
第四节 多剂量给药	(208)
第五节 非线性动力学	(214)
第六节 统计矩原理在药物动力学中的应用	(218)
第七节 群体药物动力学	(222)

第九章 生物利用度与生物等效性	(230)
第一节 概述	(230)
第二节 生物利用度与生物等效性研究方法	(232)
附录 拉普拉斯变换	(241)

生物药剂学概述

一、生物药剂学的定义

生物药剂学 (biopharmaceutics) 是 20 世纪 60 年代迅速发展起来的药剂学分支学科。生物药剂学研究药物及其剂型在体内吸收、分布、代谢与排泄过程, 阐明药物的剂型因素、用药对象的生物因素与药效三者之间的关系。目的是可以正确地评价药物制剂的质量, 设计合理的剂型、制剂工艺, 为临床合理用药提供科学依据, 保证临床用药的安全性、有效性。

药物的剂型因素除指注射剂、片剂、胶囊剂、软膏剂等剂型概念外, 还包括如下因素。

- (1) 药物的某些化学性质, 如盐、酯、前体药物、化学稳定性等。
- (2) 药物的某些物理性质, 如粒子大小、晶型、溶解度、溶出速度等。
- (3) 药物剂型及用法。
- (4) 制剂处方中辅料的性质与用量。
- (5) 处方中药物配伍及相互作用。
- (6) 制剂的工艺过程、操作条件等。

用药对象的生物因素包括:

- (1) 种族差异, 不同生物种类, 如小鼠、大鼠、兔、狗、猴等不同实验动物和人的差异, 不同人种的差异。
- (2) 性别差异, 指动物的雌雄, 人的性别差异。
- (3) 年龄差异, 指新生儿、婴儿、青壮年和老年人的生理功能有差异, 可能引起药效的不同。
- (4) 生理和病理条件差异, 指各种疾病可能引起药效差异, 如妊娠等特殊情况常可导致药物在体内过程有明显差异。

1950 年代初, 人们普遍认为“化学结构决定药效”, 药剂学只是为改善外观、掩盖不良嗅味而便于服用。随着大量的临床实践证明, 人们逐渐开始认识到剂型和生物因素对药效的影响。因此研究药物在代谢过程的各种机制和理论及各种剂型和生物因素对药

效的影响,对控制药物的内在品质,确保最终药品的安全有效,提供新药开发和临床用药的严格评价,都具有重要的意义。

在长期的临床用药工作中,人们常常发现,同一药物的同一剂型的不同药厂出品,或同一药厂同一制剂的不同批号之间,疗效相差很大。国外也有类似的报道,1968年澳大利亚生产的苯妥英钠片剂,病人服用疗效一直很好。后来,有人将处方中的辅料 CaSO_4 改为乳糖,其他未变,结果临床应用时连续发生中毒事件。这一事件引起人们特别注意。经研究发现,将处方中的 CaSO_4 改为乳糖以后,压制的片剂体外释放和体内吸收都大大提高,使血药浓度超过了最低中毒浓度,因此发生中毒事件。1964年有报道,治疗风湿性关节炎的泼尼松片剂,剂量达到原来的4倍亦不显效。经研究发现,无效片剂释放一半所需的时间,即 T_{50} 为173min;有效片剂释放一半, T_{50} 为4.3min。但此两种片剂崩解时限为2.5min。大量事实证明,片剂崩解了,但药物不一定能够完全释放。片剂释放问题,必然影响药物的吸收和临床疗效。在较早期的药典中规定,片剂的崩解时限是只要在规定的时间内,崩解到颗粒小于1.6mm即为合格。但是,大多数药物要以分子状态才能吸收,那么,从1.6mm再继续分散到可以吸收的分子状态,还要经过漫长的过程,药典规定的崩解实验已经无能为力了。因此,近年来,世界各国及我国新版药典对片剂和胶囊剂的部分产品都提出了释放度的要求,国外许多片剂还提出了生物利用度的要求。实践证明,“唯有结构决定疗效”的概念,现在看来,已经不完全正确了。因此,如何评价药物的疗效和制剂质量等重要工作,仅仅依靠原有的经验,显然是不够的。1961年Wagner发表了一篇综述文章,总结了影响药物制剂疗效的因素,并提出了生物药剂学这一名词。

二、研究内容

生物药剂学的主要研究内容有以下几个方面。

- (1) 药品中药物的稳定性。
- (2) 药物从药品中的释放。
- (3) 吸收部位的溶出/释放速率。
- (4) 药物的全身吸收。

生物药剂学研究以基本科学原理和实验方法为基础。它采取体外(in vitro)和体内(in vivo)两种方法。体外方法使用测试仪器和设备,不涉及实验动物和人。体内方法需要受试者(人)或实验动物。运用这些方法时必须考虑药物理化性质、稳定性、药物和药品大规模生产对药物的生物药剂学特征的影响。并且,生物药剂学应该考虑生理环境下药物和剂型的性质、药物的预期用途和给药途径。

三、生物药剂学的实验设计

生物药剂学实验的主要内容是测定血样、尿样及唾液中原形药物或代谢产物。一般选用灵敏度高、专属性好、简便快速的方法。常用方法有高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、液相色谱-质谱法(LC-MS)等。

生物药剂学实验获得的指标不能作为判断某药在临床上有效或无效的最终指标,必

须结合药理学指标，特别是临床疗效观察的指标一并考虑，才能对某剂型优劣作出全面判断。对新药的剂型和处方设计，一般是药理实验和临床观察确已证明某药安全有效后，才进一步进行生物药剂学的定量研究，以筛选出该药的最合理剂型、处方组成、用药剂量和方法等。所以生物药剂学的研究必须以药理学实验为基础，研究范畴不能代替药理学、生物化学及临床治疗等学科。

由于生物药剂学的发展对制剂质量要求从物理和化学方面（即从体外的稳定性）进一步向生物学方面（即药物在体内的有效性和安全性）发展，生物药剂学已成为评价药品内在质量的最重要手段。生物药剂学的一个重要应用是参与药品内在质量评价指标的制定，通过对仿制药制剂产品人体生物等效性实验、药品体外溶出度实验，建立体内体外相关性，设定制剂产品的溶出度规定，以控制制剂产品的临床疗效。



1. 简述生物药剂学研究的内容和目的。
2. 简述生物药剂学与制剂质量和临床用药的关系。
3. 何为剂型因素和生物因素？

(程刚)

药物的跨膜转运

机体给药后，药物的体内动态包括：从给药部位吸收进入血液循环，经过血液循环分布到各组织脏器从而产生疗效，然后大多数药物经肝脏代谢和肾脏排泄从体内消除。机体的最基本单位为细胞，而细胞由一层生物膜与外界环境相隔离，生物膜能够保持着细胞与外部环境所截然不同的内环境，如 pH，离子浓度等。药物要经过细胞转运则必须要通过其外壁细胞膜，因此药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程是建立在各种组织器官中细胞的跨膜转运基础之上的药物体内动态也就是由药物在各种器官内从细胞外向细胞内摄取或者由细胞内向细胞外转运的过程组成。简单地说，药物体内动态就是药物在体内一系列跨膜转运的综合效果。因此掌握药物跨膜转运的特点和机制就显得非常重要。本章主要介绍细胞膜结构和功能、药物跨膜转运机制以及相关转运蛋白。

第一节 细胞膜结构与功能

细胞膜 (plasma membrane) 是细胞的外壁，它不仅限制物质在细胞内外的进出，而且划分细胞内外两界，将细胞内各种生物化学反应与外界隔离，保持细胞内环境的稳定，维持正常的生理功能。细胞膜的主要成分为磷脂质 (phospholipid)、蛋白质和少量以糖蛋白 (glycoprotein) 和糖脂 (glycolipid) 形式存在的碳水化合物。所有的细胞膜都具有基本相同的结构和性质，例如极性荷电物质在大多数情况下很难透过细胞膜，而非极性物质较易透过细胞膜。细胞膜的厚度为 5~8nm。1972 年 Singer 和 Nicolson 提出了生物膜流动镶嵌模型 (fluid mosaic model, 图 2-1)，其主要观点为：细胞膜为由磷脂和胆固醇构成的液态、流动的脂质双分子层，磷脂的非极性部分向内，极性部分向外；蛋白质分子以两种形式存在于生物膜上，一种为镶嵌在双分子层中的蛋白质，大约占 70%~80%，这种贯穿在膜上的蛋白质，又称为内在性蛋白 (intrinsic proteins)，多为物质的转运蛋白、载体或离子通道，或作为信号传递受体，另一种蛋白质分子通过较弱的非共价键结合于脂质双分子层的表面，又称为外在性蛋白 (extrinsic proteins)；绝大多数糖链存在于膜的外侧，且以共价键的形式与膜脂质或蛋白质结合，形成糖脂或糖蛋白；膜结构具有半透性或选择性，有的物质能顺利通过，另一些物质很难通过。

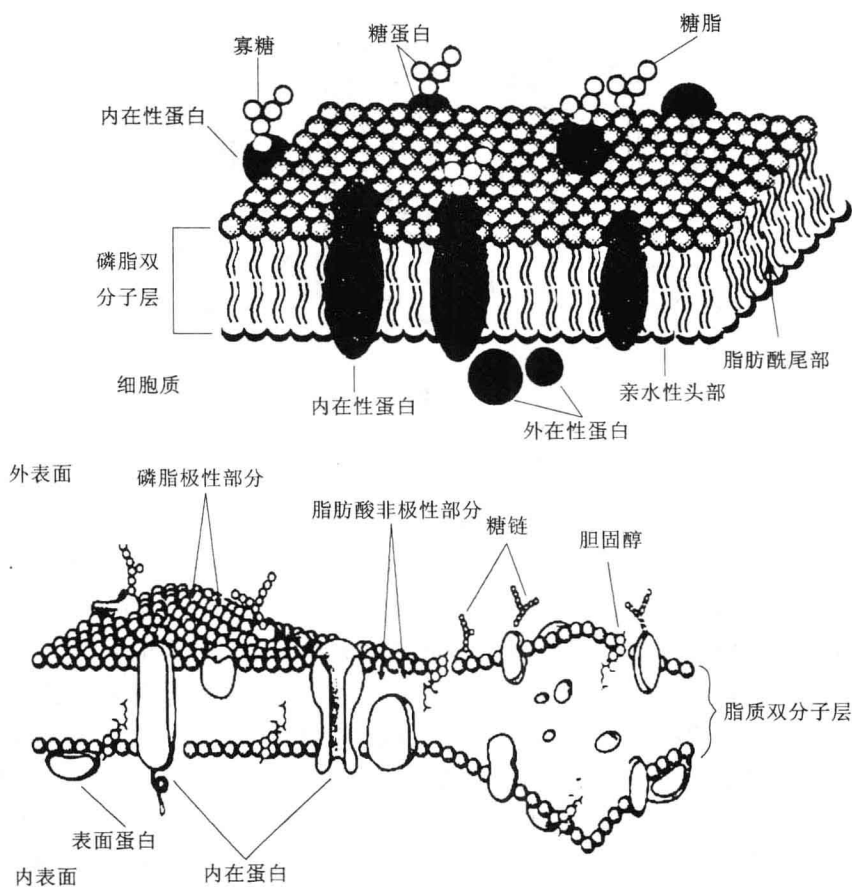


图 2-1 生物膜流动镶嵌模型

肠黏膜、肾小管的上皮细胞 (epithelial cell) 和血管内皮细胞 (endothelial cell) 是药物体内膜转运的最主要细胞。上皮细胞相邻细胞间存在紧密连接 (tight junction)、间隙连接 (gap junction) 和桥粒连接 (desmosome), 其中紧密连接的存在使得细胞间隙非常小, 表现出与完整细胞膜相类似的通透性, 是细胞间隙旁路转运的主要屏障, 间隙连接和桥粒连接主要起细胞间支持和连接作用, 对物质通透性影响不大 (图 2-2)。上皮细胞为极化的细胞 (polarized cell), 其生物膜由不同结构和功能的膜组成, 可分为管腔侧膜 (luminal membrane), 又称为顶侧膜 (apical membrane) 和血液侧的侧底膜 (basolateral membrane), 侧底膜又具体分为底膜 (basal membrane) 和侧膜 (lateral membrane)。小肠和肾小管的上皮细胞顶侧有突起的微绒毛 (microvilli), 具有这种结构的膜又称为刷状缘膜 (brush-border membrane)。顶侧膜和侧底膜的生物学形态和功能是不同的, 是药物经上皮细胞转运必须跨过的两层生物膜。上皮细胞的物质转运是具有方向性的, 顶侧膜向侧底膜的转运称为吸收 (absorption), 反方向的转运称为分泌 (secretion) 或外排 (efflux)。物质的跨膜转运途径可分为经细胞转运 (transcellular transport) 和细胞间隙的旁路转运 (paracellular transport)。

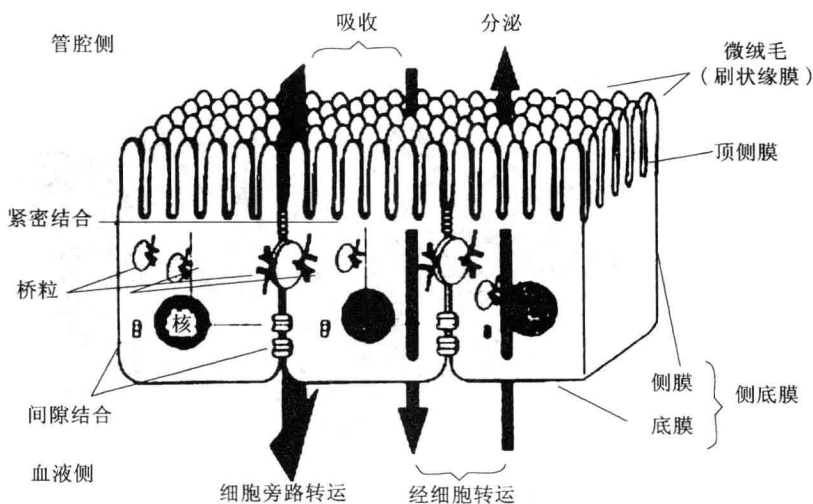


图 2-2 上皮细胞结构和物质转运通路

毛细血管内皮细胞层一般有四种类型：不连续型血管内皮（肝脏、脾脏），连续型有窗血管内皮（小肠、肾脏），连续型无窗血管内皮（肺、皮肤、肌肉）和组成血脑屏障的血管内皮。肝脏的内皮细胞为不连续型内皮细胞，存在较大的间隙，称为**窦状隙**（sinusoid），除了血浆蛋白、血细胞，物质一般可以自由通过；小肠和肾脏的连续型有窗内皮细胞有一定的膜屏障功能，内皮细胞之间存在比较紧密的结合，窗为内皮细胞双层膜融合成为薄薄的一层胞膜结构，而且窗上有小孔的存在，分子量或分子体积是决定药物穿透的主要因素；连续型无窗内皮有较强的膜屏障功能，内皮细胞之间为密着结合，分子量和亲脂性是决定药物跨膜转运的主要因素；脑连续型无窗内皮细胞间存在由众多带状阻碍物联接构成的紧密连接，多数物质的透过都受到限制。

第二节 药物跨膜转运机制

药物跨膜转运按其驱动力与转运机制可分为**被动转运**（passive transport）、**主动转运**（active transport）及**膜动转运**（membrane-mobile transport）。若以转运是否需要转运蛋白（transporter）可分为**载体介导的转运**（carrier-mediated transport）和**非载体介导的转运**（non-mediated transport）。通常分子量较低、脂溶性好的物质比较容易通过脂质双分子层，而高分子水溶性物质较难通过，这类物质需要通过专属性转运蛋白介导或膜动转运来实现跨膜转运。图 2-3 为物质膜转运的几种形式及其转运特征。

一、被动转运

被动转运（passive diffusion）是指在细胞膜两侧存在药物浓度差或电位差时，药物以电化学势能差为转运驱动力从高浓度侧向低浓度侧的转运，包括非载体介导的**简单扩散**（simple diffusion）和载体介导的**促进扩散**（facilitated diffusion）。简单扩散又包括药物溶解于脂质双分子层的**溶解扩散**（solubility diffusion）和通过含水膜孔转运的**限制**

扩散 (restricted diffusion)。通常大多数药物对于机体来说是外源性物质 (xenobiotics)，机体在进化过程中没有形成相应的载体来介导转运，而且大部分药物为分子量在 250~500 范围内的小分子，且具有一定的脂溶性，因此大多数药物经被动转运中的溶解扩散进行跨膜转运，其中分子脂溶性是扩散速度的一个决定性因素。

(一) 简单扩散

简单扩散是很多药物经细胞转运的主要方式，其特点有：①扩散过程与细胞代谢无关，不消耗能量，不受细胞代谢抑制剂和温度的影响；②顺浓度梯度转运，即从高浓度侧向低浓度侧转运；③多种药物共存时，在药物之间不发生理化相互作用的情况下，各种药物的透过速度与其单独存在的情况下相同；④扩散速度与浓度梯度差成正比；⑤不需要转运蛋白，生物膜对通过物质无特殊选择性，不受共存类似物的影响，即无竞争抑制性和饱和性，一般也无部位特异性。简单扩散的物质膜转运过程符合一级动力学，并遵循 Fick 扩散定律。

1. 溶解扩散

溶解扩散 (图 2-4) 的膜通透速度 dS/dt 如式 (2-1) 表示：

$$dS/dt = D \cdot K \cdot S_A \cdot (C_{in} - C_{out})/L \quad (2-1)$$

式中， S 为药物的通透量； D 为药物在膜内的扩散系数 (diffusion constant)； K 为膜/水间分配系数 (partition coefficient)； S_A 为膜的表面积； C_{in} 为高浓度侧药物浓度； C_{out} 为低浓度侧药物浓度； L 为膜的厚度。由式 (2-1) 可见，药物扩散速度与膜/水间分配系数 (K)、膜表面积 (S_A)、扩散系数 (D) 成正比。膜/水间分配系数 (K) 常用药物在正辛醇/水系统的分配系数代替，最近出现更加模拟生物膜的评价系统，如脂质体/水 (liposome/water) 系统、磷脂膜色谱 (immobilized artificial membrane chromatography)、人工固定化脂质体色谱 (immobilized liposome chromatography) 和生物分配胶束色谱 (biopartitioning micellar chromatography) 等。

由图 2-4 可见，药物经溶解扩散通过生物膜转运，需要首先溶解分配到生物膜上，然后顺生物膜上药物浓度梯度差由生物膜外侧扩散到生物膜内侧，然后再经历一次溶解分配过程转移到细胞浆 (cytoplasm) 中，因此药物的溶解性和扩散性均是影响药物转运的主要因素，其中膜/水间分配系数 (K) 决定了药物溶解于生物膜的程度，而扩散系数 (D) 则影响溶解在生物膜上药物的扩散速度。

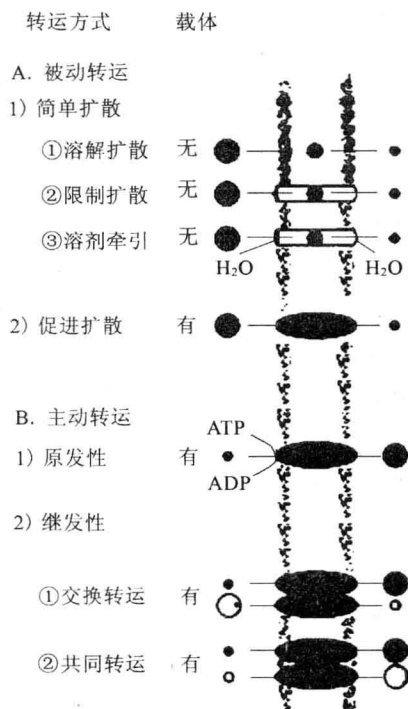


图 2-3 药物膜转运机制的分类

●透过的药物 ○与药物同时转运的离子 (Na⁺、H⁺等)。圆的大小表示电化学势能的高低，例如从小圆到大圆的移动表示逆浓度梯度差的转运

生物膜为类脂膜，因此溶解扩散的药物在分子大小相同的情况下，脂溶性大扩散速度快。此外多数药物为呈弱酸性或弱碱性的弱电解质，在生理环境下会有一定程度的解离，其中非解离型药物分子的脂溶性好，易透过细胞膜，而解离型药物分子的脂溶性差，很难透过细胞膜，所以解离度小脂溶性好的药物分子易进行膜转运。由于弱电解质的解离度受环境 pH 的影响，因此环境 pH 会影响药物的透膜性能（pH 分配假说）。扩散系数（ D ）表征了膜的分子筛效果，通常与药物的分子量成反比，分子量越小的药物扩散速度越快。药物跨细胞膜内外的浓度梯度差由 $(C_{in} - C_{out}) / L$ 表示，膜厚度越小浓度梯度差越大。

对于式 (2-1)，一般很难测定生物膜的 S_A 和 L 值，而且需考虑特定部位的生物膜，

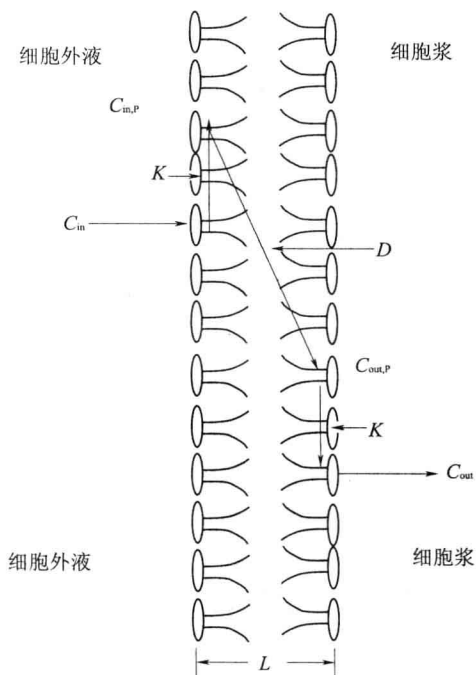


图 2-4 药物经溶解扩散进行膜转运示意图

$$D \cdot K / L = P_m \quad (2-2)$$

式中， P_m 表示膜渗透系数 (permeability coefficient)。 P_m 的单位为长度/时间，通常以 cm/s 表示。 $P_m \cdot S_A$ 为渗透系数与表面积的乘积，其单位为容积/时间，通常以 ml/min 表示，称作膜渗透清除率。由式 (2-2)， D 与药物分子体积 (V) 成反比， V 与相对分子质量 (MW) 的平方根成正比，因此 $P_m \propto K / V \propto K / (MW)^{1/2}$ 。对于大多数药物，其分子量通常在 250~500 范围内，所以扩散系数对药物膜通透性的影响相对不大；而药物膜/水分配系数的变化范围很大（可相差 6 个数量级以上），因此膜/水分配系数是影响药物膜渗透系数和通透性的主要因素，决定了药物被动跨膜转运的速度。

紧靠着生物膜表面存在一层不流动的水相，称为非搅拌水层 (unstirred water layer)。由此可见药物跨膜转运由两个串联的动态过程构成：通过非搅拌水层的扩散和通过生物膜的渗透。当强脂溶性药物跨膜转运时，经膜渗透性能好，这样药物经非搅拌水层的扩散往往成为跨膜转运的限速过程，这时就不能够单从药物的脂溶性方面来评价其通透性。通常非搅拌水层的药物渗透系数用 P_{aq} 表示，此时药物跨膜转运全过程的表观渗透系数 P_{app} 的倒数为串联非搅拌水层和生物膜的渗透系数两过程的药物渗透系数的倒数之和。

$$P_{app} = 1 / \left(\frac{1}{P_{aq}} + \frac{1}{P_m} \right) = \frac{P_{aq} \cdot P_m}{P_{aq} + P_m} \quad (2-3)$$

图 2-5 揭示了分配系数 (K) 与表观膜渗透系数 P_{app} 的关系。如果非搅拌水层的渗透系数远大于膜渗透系数 ($P_{aq} \gg P_m$) (水溶性好的药物)，表观膜渗透系数近似等于膜渗透系数 ($P_{app} = P_m$)；相反如果非搅拌水层的渗透系数远小于膜渗透系数 $P_m \gg P_{aq}$