

## 酸性薬物と塩基性薬物

前号の中で、酸性薬物はアルブミンに結合しやすく、塩基性薬物はアルブミン、 $\alpha 1$  酸性糖蛋白質、リポ蛋白質に結合しやすいと記載しましたが、今回はこの付近の話になります。

### 1) 酸性薬物と塩基性薬物とは具体的にはどんな薬物なの？

カッティング薬理学第 9 版(2005 年)に代表薬の一覧表がありましたので、その一部とインタビューフォームからの数値も併せて表にしなおすと下記のようになります(pKa が複数ある薬は略しました)。

MW:分子量、pKa/Ka : 酸解離定数、PB : 血清蛋白質結合率(%), AGP :  $\alpha 1$  酸性糖蛋白質結合蛋白 : インタビューフォームに特に記載があった場合に記載

弱酸性薬物	MW	pKa	PB	結合蛋白	弱塩基性薬物	MW	pKa	PB	結合蛋白
アセトアミノフェン	151	9.5	24		アミオダロン	682	9.0	96	アルブミン、リポ蛋白
アンピシリン	403	2.5	18		アロプリノール	136	9.3	0	
イブプロフェン	206	5.2	99		クロルジアゼパキシル	300	4.7	94	
テオフィリン	180	8.8	60		コデイン	406	8.2	7	
フェニトイン	252	8.3	90		ジアゼパム	285	3.4	98	
フロセミド	331	3.9	99	アルブミン	ピントロール	248	9.3	57	
ベザフィブラート	362	3.4	94	アルブミン	メプロロール	392	9.7	12	アルブミン
ワルファリン	346	5.0	99	アルブミン	リトカイン	234	7.9	65	AGP、アルブミン

水素イオン(H<sup>+</sup>、プロトン)を放出しやすい薬がより酸性度が強い薬になりますから、次の一般式で表した場合、反応が右側に大きく偏って平衡状態になっている薬が酸性薬物になります。



この式を Henderson-Hasselbalch(ヘンダーソン・ハッセルバルヒ)の式で表すと以下になります。

$$pKa - pH = \log \frac{HA^{\square}}{A^{\circ}} \quad \text{これは薬物が分子型かイオン型かを判別する際によく出てきますね。}$$

有名な式なのでご存知だと思いますが、この時の pKa は  $\log(1/Ka)$  なので、酸性度が強い(Ka が大きい)とは表の pKa が小さいほど酸性度が大きいという意味になります。

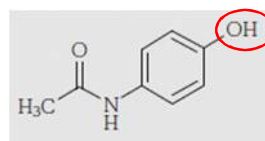
### 2) そもそも酸性薬物とか塩基性薬物とは何？

pKa の小さい薬が酸性薬物で、pKa の大きい薬が塩基性薬物のような印象をもってしまいがちですが、表から明らかなように必ずしもそうではないようです。たとえば酸性薬物アセトアミノフェンの pKa は 9.5 と大きく、塩基性薬物ジアゼパムの pKa は 3.4 と小さくなっています。

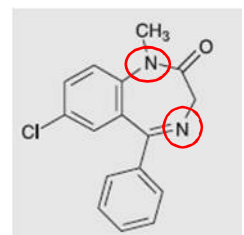
そこで私の個人的理解ですが、次のように考えます。

**酸性薬物** : H<sup>+</sup>が付いた時の HA が中性である。

**塩基性薬物** : H<sup>+</sup>が付いた時の HA が+電荷である。



アセトアミノフェン



ジアゼパム

こう考えるとアセトアミノフェンは pH9.5 以上でやっと○印の OH 基の H<sup>+</sup>が外れた A<sup>-</sup>が多くなる**弱～い酸性薬物**、ジアゼパムは2個ある三級アミンのどちらかに H<sup>+</sup>がついて HA<sup>+</sup>が+となるタイプで pH3.4 以下の低 pH で HA<sup>+</sup>が多くなる**弱～い塩基性薬物**となります。なお医薬品には**塩基性薬物が多い**とされており、カッツング薬理学の一覧表では酸性薬物が25種、塩基性薬物が57種紹介されています。

さて**血液の pH は 7.4**ですから、**酸性薬物**で pKa が 7.4 より大きいと**分子型の存在比率が大きくなり**血液から細胞への移動がしやすくなると考えられます。逆に**塩基性薬物**は pKa が 7.4 より小さくなると**分子型の存在比率が大きくなります**。血液中で分子型比率が大きいものを赤字ボックス体で示しました。

薬品数が少ないので早急な結論は出せませんが、酸性薬物では分子型の蛋白結合率が低く、塩基性薬物ではイオン型の蛋白結合率が低いような印象です。しかし血清蛋白質との結合を決定する因子は複数あるため、蛋白結合率には分子型やイオン型は、あまり関係しないかもしれません。

### 3) 血清蛋白質と薬物の結合様式のいろいろ

実際の血清蛋白質と薬との結合は下記の要素が複雑に関与しているので、ある薬物の結合様式を一言では説明できないでしょう。

- ①**イオン結合**：イオン化した+部分と一部分が電氣的な引力で引き付けあう。
- ②**水素結合**：分子内で水素側に+要因が集中し、外部の分子の-要因と引き付けあう。
- ③**疎水結合**：水溶液の中で水に溶けない油性部分同士が行き場所が無くなり寄り添ってくる。
- ④**ファンデルワース力**：普段は中性の分子の中が揺らぎ+と-要素が分かれ外部と電氣的に引き付けあう。
- ⑤**CH- $\pi$ 結合**：電氣的に中性なCH結合のHとベンゼン環に生じる $\pi$ 電子が引き付けあう。

### 4) 薬物と血清のタンパク質の関係とは

血清蛋白質には**アルブミン(50～65%)**。肝臓で合成。分子量66,000)、**グロブリン(約30～35%)**。肝臓や骨髄などで合成されるが薬物との結合性は弱い。 $\gamma$ グロブリンの分子量は150,000)、 **$\alpha$ 1酸性糖蛋白質(約3%)**。シアル酸を含む糖蛋白質で主に肝臓で合成。分子量は44,100)、その他**リポ蛋白質**や**フィブリノーゲン**などが含まれています。

塩基性薬物はアルブミン、 $\alpha$ 1酸性糖蛋白質、リポ蛋白質に結合しやすいとされ、酸性薬物はアルブミンに結合しやすいとされます。そしてグロブリンはあまり薬物とは結合しないようです。

またアルブミンの薬物結合部位は主に3カ所あり、それぞれ次のように呼ばれています。

**サイト I (ワルファリンサイト)**：ワルファリン、フロセミド、インドメタシン、アスピリン等が結合。

**サイト II (ジアゼパムサイト)**：ジアゼパム、イブプロフェン、フルルビプロフェン等が結合。

**サイト III (ジギトキシンサイト)**：ジゴキシン、ジギトキシン等が結合。

### 5) あなたが血管の中にいる薬だったら

あなたの体重が65キログラムとすると、アルブミンは体重14.3トンの巨大な怪物である。それはアフリカ象の倍以上の大きさで、あなたを10メートル以上の高さから見つめているだろう。その巨大な怪物の表面には様々な形をした突起物が数多く出ているはずだ。それらはアミノ酸の側鎖でカルボン酸やアミノ基、そして疎水性のアルキル基であったり、 $\pi$ 電子をもったベンゼン環であったりするだろう。あなたはどの部位に結合してもおかしくなく、どこを休み場所にするか戸惑うことだろう。しかし、あなたの行き着く先は限定的で三か所しかないのだ。

あなたは怪物の表面から一定の確率で離れてから電氣的に中性になると、直ぐに近くにある細胞の中に入っていかうとするだろう。そして、その中であなたは一生懸命に仕事を始める。その後のあなたの辿る運命は・・・あなたが腎排泄型か肝消失型か胆汁排泄型かによって変わっていくのである。

(終わり)