混注薬における pH 依存性外観変化の予測法^{*1}

浅原慶一, 山田 均

兵庫県立柏原病院薬剤部^{*2}Study on the Predicting Method of the pH dependent
Physical Incompatibility in Admixture Solution^{*1}

KEIICHI ASAHARA, and HITOSHI YAMADA

Department of Pharmacy, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital^{*2}

(Received August 16, 1983)

It was investigated in order to predict the pH-dependent incompatibility (haze formation, precipitation etc.) of the injection in infusion solution. 3 kinds of injections diluted to 500ml with distilled water and 35 kinds of infusion solutions (500ml) were titrated with 0.1 N HCl and 0.1 N NaOH, respectively. Then the pH characteristic curve was defined as a continuous curve that consists of 2 kinds of pH titration curves (with 0.1 N HCl and 0.1 N NaOH). Positive or negative equivalent values (that represent acidity or alkalinity) of the injection and infusion solution were determined by using the pH characteristic curve. pH of the admixture was determined by using the pH characteristic curve in which the other equivalent value was plotted. The appearance change of injection in infusion solution was predicted by comparing the estimated pH and the incompatible pH of the admixture was determined preliminarily.

Keywords—infusion solution; I. V. admixture; pH dependent incompatibility; predicting method; acidity or alkalinity; pH titration curve

現在繁用されている混注例は輸液に注射液を配合したものが多く、当病院でもこの種の混注がほとんどである。これらの配合変化を検討する場合、青木ら¹⁾や幸保^{2,3)}の pH 変動試験の結果が混注薬の外観変化を予測するのによく用いられている。しかし、pH 変動試験によって配合変化を起こすことが知られている注射液の場合、どのような輸液と配合できるかを正確に予測することは困難であった。

外観変化を予測することを目的として以下のような間接的な予測法を検討した。まず輸液の量に等しい 500ml の蒸留水で希釈された注射液に 0.1 N HCl または 0.1 N NaOH を加え 5 時間以内に外観変化を起こす pH を求め、これを変化点 pH とした。次に各種輸液および注射液を 0.1 N HCl または 0.1 N NaOH で滴定して得た 2 つ

の pH 滴定曲線を組み合わせて 1 つの pH 滴定曲線のようにしたものを pH 特性曲線と定義し、このグラフより輸液および注射液に相当する酸または塩基の量を求めた。またこの酸度と塩基度を 1 つのパラメーターであらわすために等価度を定義した。

一方の pH 特性曲線上に他方の等価度をプロットすることにより 2 剤配合の混注薬において配合時の pH を予測することができた。次に変化点 pH と配合時の予測 pH を比較することにより、輸液と注射液の配合 5 時間後までの外観変化の有無をほぼ正確に予測することができたので報告する。

実 験 の 部

1. 試料および装置

注射液：ペルサンチン（ジピリダモール；日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）、アレビアチンナトリウム（フェニトインナトリウム；大日本製薬株式会社、以下 PHTNa と略す）、5-FU（5-フルオロウラシル；協和醗酵株式会社）。

^{*1} 本報の要旨は日本病院薬剤師会 第 2 回近畿学術大会（大阪、1981 年 1 月）で発表。

^{*2} 兵庫県氷上郡柏原町小南字中戸 1132; 1132, Naka-to, Kominami, Kaibara-cho, Hikami-gun, Hyogo 669-33 Japan

輸液：デキストラン 40, 6-HES, モリデックス, EL-1号, EL-2号, EL-3号, EL-4号, パレメンタール A, パレメンタール B, モリアミン-2, 強力モリアミン S-2, モリブロン, モリアミン S-N (以上森下製薬株式会社), 生理食塩液, リンゲル, 5%ブドウ糖, マルトス-10, ラクテック, ラクテック G, 低分子デキストラン L, ボタコール R (以上大塚製薬株式会社), フィジオゾール 3号, ハルトマン D, ハルトマン液 pH: 8, フィジオゾール 3号 S, フィジオゾール 3号 F, プラスマネート (以上株式会社ミドリ十字), ソリター-T 1号, ソリター-T 2号, ソリター-T 3号, ソリター-T 4号 (以上清水製薬株式会社), 注射用蒸留水 (光製薬株式会社), 5%キシリトール (杏林薬品株式会社), ヘマセル (ヘキスト・ジャパン株式会社), プラスマネート・カッター (カッター・ジャパン株式会社)。

装置：pH メーター (東芝ベックマン Model 355)。

2. 注射液の変化点 pH

本報告では輸液と注射液の配合により生じる外観変化を予測することを目的としているので、輸液による希釈を考慮して変化点 pH を次のように定義した。

注射液 1 管に注射用蒸留水を加えて 500ml とした液に、0.1N HCl または 0.1N NaOH を滴下し、混濁、沈殿、結晶析出などの外観変化の有無を調べる。もし変化があれば、変化が起こる pH に至るまでに少なくとも 0.2 間隔の pH 段階を設け、各々 pH 確認後すみやかに容器をパラフィルムで密封した。5 時間以内の外観変化を肉眼観察して外観変化を起こす pH を確認し、これを変化点 pH と定義した。ただし、ベルサンチン 1 管と輸液の配合では 5 時間以内に外観変化を起こすものがなかったので、ベルサンチンは 2 管を使用した。

3. pH 特性曲線の作製

3-1. 滴定用試料の調製

変化点 pH 測定の場合と同様、注射液 1 管 (ベルサンチンは 2 管) に注射用蒸留水を加えて 500ml とした液を滴定用試料とした。また輸液は 500ml を採りそのまま試料とした。

3-2. pH 特性曲線の定義と作製

滴定用試料を 0.1N HCl および 0.1N NaOH で pH を測定しながら滴定を行い、得られた 2 つの pH 滴定曲線を組み合わせ、あたかも 1 つの pH 滴定曲線のようにしたものを pH 特性曲線と定義し、次のようにして求めた。

滴定用試料 500ml を採り、ゆるやかに攪拌しながら 0.1N HCl および 0.1N NaOH でビュレットを用い pH 滴定を行った。ただし、両滴定試薬の使用量が 1 ml 以下において pH 上昇が認められるものでは、マイクロビュ

レットを併用して滴定した。緩衝力の小さなものは両滴定試薬を 50ml まで、緩衝力の大きなものは 250ml まで使用して滴定を行った。

pH 滴定により得られた 2 つの pH 滴定曲線を左右に配置し、1 つの pH 滴定曲線のようにしたものを pH 特性曲線とした。すなわち、グラフの縦軸に滴定試料の pH、横軸右側に加えた 0.1N NaOH の ml 数、左側に 0.1N HCl の ml 数を示したものを pH 特性曲線と定義した。

たとえば、後述の Fig. 1 も pH 特性曲線の数例であるが、右半分は 0.1N NaOH による pH 滴定曲線、左半分は 0.1N HCl による pH 滴定曲線である。定義にしたがって輸液 35 種および注射液 3 種の pH 特性曲線を作製した。

4. 混注薬の配合時 pH の測定および外観変化の観察

配合時 pH の予測値および外観変化の有無の予測結果を確認するために、配合時 pH の測定および外観変化の観察を行った。輸液 500ml と注射液 1 管 (ベルサンチンは 2 管) を配合し、直後の pH を測定する。ただちにパラフィルムで密封し 5 時間以内の外観変化の有無を肉眼で観察した。輸液 35 種と次の 3 種類の注射液 (ベルサンチン, PHTNa, 5-FU) の 2 剤配合を行った (配合例は 105 例)。

結果および考察

1. 注射液の変化点 pH

注射液 1 管 (ベルサンチンは 2 管) に注射用蒸留水を加えて 500ml とした液の変化点 pH について次に述べる。

ベルサンチンは pH 6.2 以上のアルカリ側で 5 時間以内に黄色沈殿を生成する。これは加えられた 0.1N NaOH により難溶性のジピリダモールの遊離塩基が析出したものと考えられる。PHTNa では pH 9.5 以下で 5 時間以内に白色結晶が析出する。これは加えられた 0.1N HCl により難溶性のフェニトインの遊離酸が析出したものと考えられる。

5-FU は 0.1N HCl または 0.1N NaOH により外観変化を起こさなかった。

今回、外観変化の観察においては、先に報告したような析出した薬物についての粒子数、粒子径の測定⁴⁾や結晶形の顕微鏡的観察⁵⁾等の詳細な検討は行わなかった。

2. 注射液と輸液の分類および等価度の測定

混注薬の配合時 pH 予測が簡便なように、pH 特性曲線を用いて注射液および輸液を緩衝力等により分類した。また酸度と塩基度を 1 つのパラメーターであらわすことを目的として等価度を設け、以下に述べるように pH 特性曲線よりその値を求めた。

2-1. 等価度の定義

各々の pH 特性曲線において、0.1N HCl も 0.1N NaOH も 0 ml の位置 (以後原点と呼ぶ) から pH 上昇までに要する 0.1N NaOH の ml 数を正の等価度、逆に 0.1N HCl の ml 数を負の等価度と定義した。つまり注射液または輸液が酸に相当する場合は正の等価度を持ち、塩基に相当する場合は負の等価度を持つ。

2-2. 注射液の等価度

Fig. 1 に示すようにペルサンチン 2 管は等価度 +1.3 の酸, PHTNa 1 管は等価度 -8.9 の塩基である。トリスバッファーが添加されている 5-FU の pH 特性曲線からは 2 つの pH 上昇が確認でき、-33.8 と +20.0 の 2 つの等価度が求められる。しかし原点の pH が 8.22 であるから一般的には等価度 -33.8 の塩基として働くことが考えられる。

Fig. 1. pH Characteristic Curves of Injections*

A : Persantin	2 ampules (equivalent value +1.30)
B : Aleviatin natrium	1 vial (equivalent value -8.90)
C : 5-FU	1 ampule (equivalent value -33.8, +20.0)

← : equivalent value

* Each injection was diluted with distilled water to 500ml.

2-3. 輸液の等価度

輸液は pH 特性曲線により非緩衝液タイプの N 型と緩衝液タイプの B 型に大別される。N 型は pH 上昇の大きさで N I 型 (Fig. 2) と N II 型 (Fig. 3) に分類した。B 型は緩衝力の強さや pH 上昇の数で B I 型 (Fig. 4), B II 型 (Fig. 5) および B III 型 (Fig. 6) に分類した。N I 型輸液は Fig. 2 に示すように等価度は 0 ~ +0.7 で 0.1N HCl 50ml を加えたときの pH は約 2 である。

N I 型輸液に該当する輸液は 9 種類で、注射用蒸留水、生理食塩液、リンゲル、デキストラン 40、5% キシリトール、6-HES、5% ブドウ糖、モリデックス、マルトス -10 の順で pH 上昇が小さくなっている。

N II 型輸液は Fig. 3 に示すように、乳酸ナトリウムなどの弱酸の塩が含まれているため、0.1N HCl を加え

ても N I 型輸液に比べ強酸性に移行しにくいと考えられる。

0.1N HCl 50ml を加えたときの pH は約 3 ~ 4 であった。また、含まれる糖などの熱分解により生じた酸⁹⁾や pH 調節の目的で添加された乳酸など、さまざまな酸により N II 型輸液は +0.1 ~ +23.9 の種々の等価度を持つと考えられる。

B I 型輸液を Fig. 4 に示す。わずかな緩衝剤が添加されているため緩衝力は極めて弱い、2 つの等価度が認められる緩衝液タイプの輸液である。しかし、実際に配合時の pH 予測を行う場合、1 つの等価度を持つ N II 型輸液とみなしてさしつかえない。また、B I 型輸液は原点において中性または弱アルカリ性を示す。

B II 型輸液は Fig. 5 に示すように、2 つの pH 上昇が

Fig. 2. pH Characteristic Curves of N I Type Infusion Solution (500ml)

Infusion solution	Equivalent value
Normal saline	0
Dextran 40	+0.3
6HES	+0.1
5% Glucose	+0.6
Moridex	+0.5
Martos-10	+0.7
Others : Distilled water for injection	0
Ringer's	+0.1
5% Xylitol	+0.1

Fig. 3. pH Characteristic Curves of N II Type Infusion Solution (500ml)

Infusion solution	Equivalent value	Infusion solution	Equivalent value
A : Lactec	+ 0.1	F : Solita-T No.3	+ 4.6
B : Lactec G	+ 0.2	G : Solita-T No.1	+ 4.7
C : EL-solution No.1	+ 1.1	H : Potacol-R	+ 9.1
D : Solita-T No.4	+ 2.4	I : Physiosol-No.3	+21.5
E : Low molecular weight dextran L	+ 3.0	J : Hartmann D	+23.9

Fig. 4. pH Characteristic Curves of B I Type Infusion Solutions (500ml)

A : Hartmann pH 8 (approximate equivalent value +0.1)

B : Physiol No.3S (approximate equivalent value +0.8)

← : approximate equivalent value

Fig. 5. pH Characteristic Curves of B II Type Infusion Solution (500ml)

Infusion solution	Equivalent value
A : EL-solution No.2	(+1.5), +22.5
B : EL-solution No.3	(+2.5), +48.5
C : Solita-T No.2	(+7.0), +61.0
D : EL-solution No.4	(+7.5), +72.0

← : equivalent value

確認できるため正の等価度を2つ持つが、一般的には大きな方の等価度がpH予側の場合には重要である。

B II型輸液の特性は含まれるリン酸塩等によると考えられ、強い緩衝能を持っている。

B III型輸液は Fig. 6 に示すように、緩衝能が強く、

最も緩衝能の強いアミノ酸輸液においては等価度が求められなかった。フィジオゾール3号Fは果糖の着色防止の目的で添加された抗酸化剤（酸性亜硫酸ナトリウム）のために強い緩衝能を持つのでこのグループに配した。

Fig. 6. pH Characteristic Curves of BIII Type Infusion Solutions (500ml)

Infusion solution	Equivalent value	Infusion solution
A : Haemaccel	+ 6.0	G : Moriemin-2
B : Plasmanate-Cutter	+ 20.0	H : Moriemin-S-2
C : Plasmanate	+ 40.0	I : Moripron
D : Physiosol No.3F	+ 35.0	J : Moriemin SN
E : Parenteral-A	+ 46.0	
F : Parenteral-B	+135.0	

3. 混注薬の配合時 pH 予測法

注射液や輸液の pH 特性曲線または等価度を使って 2 剤配合時の pH 予測を行った。以下それぞれの 場合に分けて述べる。

3-1. 正の等価度を持つものと負の等価度を持つものの場合

注射液と輸液の等価度の絶対値を比べて、絶対値の大きな方の pH 特性曲線を使用し、このグラフの原点からもう一方の注射液または輸液の等価度が正の場合は左側に、負の場合は右側に等価度の絶対値をプロットして混注薬の配合時 pH を読み取る。

たとえばハルトマン D500ml (等価度 +23.9) と PHTNa 1 管 (等価度 -8.9) を配合した場合、Fig. 7 に示すように等価度の絶対値が大きいハルトマン D の pH 特性曲線を用い、このグラフの原点より PHTNa の等価度の絶対値 8.9 を等価度が負であるから右側にプロットして交点の pH を読み取る。この値が配合時の予測 pH を示す。予測 pH 4.7 に対し実測値は pH 4.75 であった。

3-2. 両者とも正の等価度、あるいは負の等価度を持つ場合

正の等価度または負の等価度の絶対値が大きい方の pH 特性曲線上の原点より、他方の等価度の絶対値を同様に

プロットして予測 pH を読み取る。その理由は、多くの場合等価度の絶対値の大きなものの方が pH 上昇が小さいという傾向があるからである。

たとえば、ハルトマン D500ml (等価度 +23.9) とベルサンチン 2 管 (等価度 +1.3) の配合の場合、絶対値の大きいハルトマン D の pH 特性曲線上の原点よりベルサンチンの等価度の絶対値 1.3 を等価度が正であるから左側にプロットして予測 pH を読み取った。予測 pH 4.4 に対して実測値は 4.43 であった。ただし、両者の等価度にあまり差がない場合、等価度の絶対値の大きい方が pH 上昇が小さいとは限らないので、小さな方の pH 特性曲線上の原点より他方の等価度の絶対値を同様にプロットして配合時の予測 pH を読み取った。

たとえば、マルトス-10 500ml (等価度 +0.7) ベルサンチン 2 管 (等価度 +1.3) の配合の場合、酸側への pH 上昇の小さなマルトス-10 の pH 特性曲線上の原点からベルサンチンの等価度の絶対値を等価度が正だから左側にプロットして予測 pH を読み取った。予測 pH 3.6 に対して実測値は 3.77 であった。

3-3. 等価度を持つものと持たないものの配合

等価度を持たないものの pH 特性曲線上の原点から、他方の等価度の絶対値を同様に正であれば左側に、負で

Fig. 7. Example of the Estimating Method for the pH of the Admixture Solution (Aleviatin sodium 1 vial and Hartmann D 500ml)

A : pH Characteristic curve of hartmann D (equivalent value +23.9)

B : Absolute value for the equivalent value of aleviatin sodium (equivalent value -8.90)

C : Estimated pH (pH 4.7)

あれば右側にプロットして予測 pH を読み取った。

たとえば、モリアミン-2 500ml (等価度を求められない) と PHTNa 1 管 (等価度-8.9) の配合において、モリアミン-2 の pH 特性曲線上の原点から PHTNa の等価度の絶対値 8.9 を右側にプロットして予測 pH を読み取った。予測 pH 5.8 に対して実測値は 5.81 であった。

以上のような方法で配合時の予測 pH を求めたが、5-FU のように等価度を 2 つ持つ注射液と輸液の配合の場合、輸液はすべて 0 以上の正の等価度を持っているので、5-FU の負の等価度-33.8 にのみ注目して、等価度の絶対値の大きな方の輸液または注射液の pH 特性曲線上の原点から他方の等価度の絶対値を同様にプロットして予測 pH を読み取った。

4. 配合時の予測 pH と実測 pH の相関

Fig. 8 に示すように予測 pH と実測 pH の間に良好な相関が認められた。わずかに生じた誤差の原因は、本予測法が酸や塩基の強弱に関係なく、正または負の等価度という酸度と塩基度のパラメーターのみですべてを処理していることなどによると考えられる。

5. 外観変化の有無の予測法

混注薬の配合時 pH が予測できることを利用して、前述の希釈された注射液の変化点 pH と配合時の予測 pH を

Fig. 8. Correlations between Estimated Values and Found Values graphic method $n=105$

比較することにより外観変化の有無の予測を行った。ただし、5-FU は 0.1N HCl や 0.1N NaOH で外観変化を起こさず変化点 pH が求められなかった。また、実際輸液との配合において外観変化を起こさなかったため、外観変化の予測は省略した。

ベルサンチン2管または PHTNa 1管と各種輸液 500 ml との2剤配合において、外観変化の有無の予測および実験結果を Table 1 と Table 2 に示した。

配合例70例中3例を除き外観変化の有無を予測することができた。予測があたらなかった配合例3例（ベルサ

ンチンとヘマセル、プラスマネートおよびプラスマネート・カッターの配合）は予測 pH も実測 pH も変化点 pH 6.2 よりアルカリ側であるため、沈殿を生じることが予想されたが外観変化は認められなかった。この原因は3種類の輸液が蛋白質製剤であるためジビリダモールが蛋

Table 1. Compatibility of Persantin and Each Infusion Solution

Type	Infusion solution name	pH	Estimated Compatibility	pH	Found Compatibility
N I	Distilled water for injection	3.8	Yes	3.93	Yes
	Normal saline	3.8	Yes	3.94	Yes
	Ringer's	3.7	Yes	3.97	Yes
	Dextran 40	3.9	Yes	3.92	Yes
	5% Xylitol	3.8	Yes	3.93	Yes
	6HES	3.8	Yes	4.02	Yes
	5% Glucose	3.7	Yes	3.79	Yes
	Moridex	3.5	Yes	3.78	Yes
	Marrtos	3.6	Yes	3.77	Yes
N II	Lactec	5.8	Yes	5.81	Yes
	Lactec G	5.8	Yes	5.77	Yes
	EL-solution No. 1	5.5	Yes	5.47	Yes
	Solita-T No. 4	4.9	Yes	4.88	Yes
	Low molecular weight dextran L	5.3	Yes	5.28	Yes
	Solita-T No. 3	4.9	Yes	4.95	Yes
	Solita-T No. 1	5.0	Yes	5.01	Yes
	Potacol-R	4.8	Yes	4.81	Yes
	Physiosol-No. 3	4.3	Yes	4.30	Yes
	Hartmann D	4.4	Yes	4.43	Yes
B I	Hartmann pH 8	6.8	No	6.83	No
	Physiosol No. 3S	5.9	Yes	5.83	Yes
B II	EL-solution No. 2	5.1	Yes	5.15	Yes
	EL-solution No. 3	5.2	Yes	5.19	Yes
	Solita-T No. 2	5.0	Yes	4.97	Yes
	EL-solution No. 4	5.0	Yes	4.97	Yes
B III	Haemaccel	7.0	No	6.97	Yes
	Plasmanate-Cutter	6.7	No	6.77	Yes
	Plasmanate	7.2	No	7.18	Yes
	Physiosol No. 3F	4.0	Yes	4.00	Yes
	Parental-A	5.3	Yes	5.32	Yes
	Parental-B	5.5	Yes	5.47	Yes
	Moriamin-2	5.4	Yes	5.37	Yes
	Moriamin-S-2	5.6	Yes	5.66	Yes
	Moripron	5.9	Yes	5.96	Yes
	Moriamin SN	5.9	Yes	5.90	Yes

Yes : Compatible

No : Incompatible

(Incompatible pH of Persantin is above pH 6.2)

白結合を起こしたことによると考えられ⁷⁾ 興味が持たれる。

また、PHTNa と 6-HES の配合においては予測 pH も実測 pH も変化点 pH の境界域にあるため、結晶析出が懸念されたが析出は起こらなかった。

以上、外観変化を起こすものについて述べてきたが、配合時の予測 pH を利用することにより安定性の pH プロファイル等が既知の注射液⁸⁾ では、配合後の安定性を予測することも可能であり、その利用価値は高いものと思われる。

Table 2. Compatibility of Aleviatin Natrium and Each Infusion Solution

Type	Infusion solution name	pH	Estimated Compatibility	pH	Found Compatibility
N I	Distilled water for injection	9.8	Yes	10.03	Yes
	Normal saline	9.8	Yes	9.93	Yes
	Ringer's	9.6	Yes	9.80	Yes
	Dextran 40	9.3	No	9.38	No
	5% Xylitol	9.6	Yes	9.82	Yes
	6HES	9.6	Yes	9.50	Yes
	5% Glucose	9.0	No	9.12	No
	Moridex	9.1	No	9.06	No
	Marrtos 10	9.0	No	9.01	No
N II	Lactec	9.8	Yes	9.85	Yes
	Lactec G	9.8	Yes	9.71	Yes
	EL-solution No. 1	9.2	No	9.07	No
	Solita-T No. 4	8.7	No	8.89	No
	Low molecular weight dextran L	8.5	No	8.45	No
	Solita-T No. 3	8.3	No	8.17	No
	Solita-T No. 1	8.3	No	8.27	No
	Potacol-R	6.9	No	6.92	No
	Physiosol-No. 3	4.6	No	4.60	No
	Hartmann D	4.7	No	4.75	No
B I	Hartmann pH 8	9.6	No	9.51	No
	Physiosol No. 3S	8.9	No	9.02	No
B II	EL-solution No. 2	6.5	No	6.52	No
	EL-solution No. 3	6.1	No	6.14	No
	Solita-T No. 2	5.7	No	5.70	No
	EL-solution No. 4	5.7	No	5.69	No
B III	Haemaccel	8.2	No	7.89	No
	Plasmanate-Cutter	7.0	No	7.02	No
	Plasmanate	7.5	No	7.42	No
	Physiosol No. 3F	4.2	No	4.26	No
	Paremental-A	5.4	No	5.47	No
	Paremental-B	5.7	No	5.60	No
	Moriamin-2	5.8	No	5.81	No
	Moriamin-S-2	5.8	No	5.81	No
	Moripron	6.0	No	6.04	No
	Moriamin SN	5.9	No	5.90	No

Yes : Compatible

No : Incompatible

(Incompatible pH of Aleviatin natrium is below pH 9.5)

今回、変化点 pH、pH 特性曲線の測定および配合実験においては同一ロットの製品を使用した。各製品のロットによる変動は小さく、一度 pH 特性曲線を作製しておけばロットの異なるものにも応用できると考えられる。

結 論

外観変化が懸念される注射液と輸液の混注薬において外観変化の有無の予測法について検討を行った。配合時の pH 予測を行うため 0.1N HCl および 0.1N NaOH の両者で pH 滴定を行い、2つの pH 滴定曲線を左右に配置し1つの曲線としたものを pH 特性曲線と定義し、輸液(500ml)と注射液(蒸留水で 500ml に希釈)の pH 特性曲線を求めた。

pH 特性曲線より注射液と輸液の酸度または塩基度をあらわすパラメーターとして、正または負の等価度を定義し、それぞれの等価度を測定した。一方の pH 特性曲線上に他方の等価度をプロットすることにより、2 剤配合の混注薬の配合時 pH を読み取った。

配合時の予測 pH とあらかじめ求めておいた 500ml に

希釈された注射液の変化点 pH を比較することにより、輸液と注射液の 2 剤配合において外観変化の有無を良好な精度で予測することができた。

謝辞 本研究にあたりご指導を賜った京都薬科大学教授、広瀬信吾先生、ならびに投稿にあたりご指導いただいた田辺製薬株式会社製品研究所、原田清博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 青木大, 田中慶雄, 沢ノ井政美, 森裕子, 高橋宏, 岩崎依久子: 薬剤学, 19, 280 (1960).
- 2) 幸保文治: JNHPA, 10, 62 (1974).
- 3) 幸保文治: “注射薬便覧,” 南山堂, 1976.
- 4) 浅原慶一: JNHPA, 15, 430 (1979).
- 5) 西本哲男, 浅原慶一, 山田 均: JNHPA, 16, 288 (1980).
- 6) 第10改正日本薬局方解説書, 広川書店, 1981, p.C-1307.
- 7) Von Z. Kopitar und H. Weisenberger: Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.), 21, 859 (1971).
- 8) 福岡韶行, 森 深: “注射剤の配合変化,” 富士ブリント出版部, 1982.

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に…… ■グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲンシ

健保略称 強ミノC

●作用

抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、インターフェロン誘起作用、および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量

1日1回、1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。

症状により適宜増減。

慢性肝疾患には、1日1回、40mlを静脈内に注射。年齢、症状により適宜増減。

●適応症

アレルギー性疾患(喘息、蕁麻疹、湿疹、ストロフルス、アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒、薬物過敏症、口内炎。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管

※使用上の注意は、製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチロン 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

株式会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7