

【原 著】

## pH 特性曲線の理論式を用いた新規 pH 算出法

### New pH calculation method using the theoretical formula of pH characteristic curve

浅原慶一<sup>1)</sup>、吉田都<sup>2)</sup>、内田亨弘<sup>2)</sup>

Keiichi Asahara<sup>1)</sup>、Miyako Yoshida<sup>2)</sup>、Takahiro Uchida<sup>2)</sup>

浅原薬局<sup>1)</sup>、武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学講座<sup>2)</sup>

Asahara Pharmacy<sup>1)</sup>, Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University<sup>2)</sup>

連絡先

<sup>1)</sup> 浅原薬局 浅原慶一

〒 669-4141 兵庫県丹波市春日町黒井 486-2

TEL. 0795-74-0026, FAX 0795-74-0426

E-mail asaharak1mxc@coda.ocn.ne.jp

<sup>2)</sup> 武庫川女子大学 薬学部 臨床製剤学講座 教授 内田亨弘、准教授 吉田都

〒 663-8179 西宮市甲子園九番町 11-68

TEL. 0798-45-9957, FAX 0798-41-2792

E-mail miyakoy@mukogawa-u.ac.jp

受付：2020年11月23日 受理：2021年4月2日

#### 要 旨

注射剤の配合変化の判断を目的に、弱酸・弱塩基性薬物の濃度と解離定数に着目して、混合時の pH を算出する方法が報告されている。この方法は解離平衡の理論式をさらに展開し、水素イオン濃度に関する高次方程式を解く必要があった。

高次方程式を用いずに、弱酸・弱塩基と強酸・強塩基、水素イオン濃度の関係式である pH 特性曲線の理論式そのものに、水素イオン濃度を逐次代入し、滴定試薬濃度 0 の点から pH を算出する方法を考案した。本解析用として Python3 を用いたプログラムを作成し、pH の算出と pH 特性曲線の描出を行った。

## 2.1 酢酸アンモニウム溶液の解析プログラム

酢酸アンモニウム溶液は同濃度の酢酸と水酸化アンモニウムの混合溶液とみなせるため、式(18)を用いて弱酸と弱塩基の溶液の pH 特性曲線のシミュレーションと pH を算出するプログラム 1 を作成して以下に示した。

なお、酢酸の pKa は 4.65、アンモニウムイオンの pKa は 9.24 である<sup>10)</sup>。

### プログラム 1

酢酸アンモニウム溶液の解析プログラム

0.01mol/L 酢酸アンモニウム溶液

+++++

```
import numpy as np
```

```
import matplotlib.pyplot as plt
```

```
# Computer simulated pH titration curve (pH Characteristic Curve) & Calculation of pH
```

```
# Ammonium acetate
```

```
pH = np.linspace (0,14,1000)
```

```
H = (10** (-pH))
```

```
K1 = 10**-4.65 # acetate Ka
```

```
K2 = 10**-9.24 # ammonium Ka
```

```
Ca = 0.01 # acetate
```

```
Cb = 0.01 # ammonium
```

```
Cs = 0 # Cs NaOH (-) or HCl (+)
```

```
# Ct NaOH (+) or HCl (-)
```

```
Ct = (10**-14) /H - H + ((Ca*K1) / (H + K1)) - ((Cb*H) / (H + K2)) + Cs
```

```
plt.title ('pH Characteristic Curve')
```

```
plt.xlabel ('Amount of added titrant (HCl,NaOH mol / L)')
```

```
plt.ylabel ('pH')
```

```
plt.xlim (-.04,.04)
```

```
plt.ylim (0,14)
```

```
plt.plot (Ct,pH)
```

```
plt.axvline (x = 0, ymin = 0, ymax = 14, color = 'k', ls = ':')
```

```
# +++++
```

```
pH = 0.0
```

```
H = 10**-pH
```

```
Ct = (10**-14) /H - H + ((Ca*K1) / (H + K1)) - ((Cb*H) / (H + K2)) + Cs
```

```
while ( Ct <= 0.0) :
```

```
    pH = pH + 0.00001
```

```
    H = 10**-pH
```

```

Ct = (10**(-14) / H - H + ((Ca*K1) / (H + K1)) - ((Cb*H) / (H + K2)) + Cs
else:

```

```

H = 10**(-pH)

```

```

Ct = (10**(-14) / H - H + ((Ca*K1) / (H + K1)) - ((Cb*H) / (H + K2)) + Cs

```

```

print ( )

```

```

print ("pH = %2.4f" % pH)

```

```

print ( )

```

```

+++++

```

## 2.2 リン酸緩衝液の解析プログラム

三塩基酸のリン酸塩を含む輸液が臨床の場で用いられていることを踏まえて、緩衝液に関する実用書<sup>11)</sup>に記載されたリン酸緩衝液の事例を用いて、試料溶液の pH 特性曲線のグラフ描出と pH 算出のプログラムを作成した。

検討事例として、0.1mol/L のリン酸二水素カリウム溶液 50mL に種々の容量の 0.1mol/L の水酸化ナトリウム溶液を加えた液に、水を加えて総量を 100mL にしたリン酸緩衝液<sup>11)</sup>を用いた。

リン酸の  $pK_{a_1}$  は 2.15、 $pK_{a_2}$  は 7.20、 $pK_{a_3}$  は 12.35<sup>12)</sup> と報告されている。本プログラムではこれらの値を使用したが、 $pK_{a_2}$  については事例を提示した文献の記載に準じて、イオン強度を考慮した補正值 6.87 を用いた<sup>13)</sup>。また、25°Cにおける水のイオン積の値は  $1.0 \times 10^{-14}$  とした。3 塩基性酸の pH 特性曲線の理論式である式 (23) を用いて作成した本リン酸緩衝液用のプログラム 2 を以下に示した。

なお、0.1mol/L リン酸二水素カリウム溶液は 0.1mol/L のリン酸と同濃度の強塩基である水酸化カリウムの混合液として解析した。

### プログラム 2

#### リン酸緩衝液の解析プログラム

0.1 mol/L リン酸二水素カリウム 50mL と 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム 25.9mL の溶液に水を加えて 100mL にした溶液

```

+++++

```

```

import numpy as np

```

```

import matplotlib.pyplot as plt

```

```

# Computer simulated pH titration curve (pH Characteristic Curve) & Calculation of pH

```

```

# Phosphate Buffer

```

```

pH = np.linspace (0,14,1000)

```

```

H = (10** (-pH))

```

```

K1 = 10**(-2.15)

```

```

K2 = 10**(-6.87) # corrected K2

```

```

K3 = 10**(-12.35)

```

```

Ca = 0.1* (50/100)
Cs = -0.1* ((25.9 + 50) /100)
H3A = (Ca*H**3) / ((H**3) + (K1*H**2) + (K1*K2*H) + (K1*K2*K3))
Ct = (10**-14.0) /H - H + ((K1*H3A) / (H)) + ((2*K1*K2*H3A) / (H**2)) +
((3*K1*K2*K3*H3A) / (H**3)) + Cs
plt.title ('pH Characteristic Curve')
plt.xlabel ('Amount of added titrant (HCl,NaOH mol / L) ')
plt.ylabel ('pH')
plt.xlim (-.04,.04)
plt.ylim (0,14)
plt.plot (Ct,pH)
plt.axvline (x = 0, ymin = 0, ymax = 14, color = 'k', ls = ':')
# ++++++
pH = 0.0
H = 10**-pH
H3A = (Ca*H**3) / ((H**3) + (K1*H**2) + (K1*K2*H) + (K1*K2*K3))
Ct = (10**-14.0) /H - H + ((K1*H3A) / (H)) + ((2*K1*K2*H3A) / (H**2)) +
((3*K1*K2*K3*H3A) / (H**3)) + Cs
while ( Ct <= 0.0) :
    pH = pH + 0.00001
    H = 10**-pH
    H3A = (Ca*H**3) / ((H**3) + (K1*H**2) + (K1*K2*H) + (K1*K2*K3))
    Ct = (10**-14.0) /H - H + ((K1*H3A) / (H)) + ((2*K1*K2*H3A) / (H**2)) +
((3*K1*K2*K3*H3A) / (H**3)) + Cs
else:
    H = 10**-pH
    H3A = (Ca*H**3) / ((H**3) + (K1*H**2) + (K1*K2*H) + (K1*K2*K3))
    Ct = (10**-14.0) /H - H + ((K1*H3A) / (H)) + ((2*K1*K2*H3A) / (H**2)) +
((3*K1*K2*K3*H3A) / (H**3)) + Cs
    print ()
    print ("pH = %2.4f" % pH)
    print ()
+++++

```

### 3. 水素イオン濃度に関する方程式を解く pH 算出法

プログラムにより求めた新規 pH 算出法との比較検討を目的として、2. 1 の酢酸アンモニウム溶液と 2. 2 のリン酸緩衝液で述べた溶液について、水素イオン濃度に関する方程式から pH を算出する。