



簡易懸濁法における酸化マグネシウム製剤との同時懸濁による pH の変動が抗血小板薬および抗凝固薬の吸収に及ぼす影響についての一考察

上田倫子¹⁾ / 平田 歩¹⁾ / 石田智況¹⁾²⁾ / 今井顕子¹⁾ / 腰山しおり¹⁾ / 八木祐助¹⁾ / 白石 久¹⁾²⁾ / 常風興平¹⁾ / 森田靖代¹⁾ / 宮村充彦¹⁾²⁾

● 要旨

抗血小板薬および抗凝固薬は、酸化マグネシウム製剤と併用されることがある。併用により抗血小板薬および抗凝固薬について臨床上治療に影響を及ぼしている可能性がある症例が認められた。経管投与時に酸化マグネシウム製剤との同時懸濁により、抗血小板薬および抗凝固薬の有効成分含量の変動や吸収への影響が懸念される。特に医薬品の吸収過程が受動拡散である場合、Henderson-Hasselbalch の式より pH の変動が膜透過に大きく影響する。そこで、酸化マグネシウム製剤併用時の懸濁液における pH の変動が抗血小板薬および抗凝固薬の吸収に与える影響について検討した。各種抗血小板薬、抗凝固薬単独の懸濁液の pH は 2.4 ~ 7.9 であったが、酸化マグネシウム錠と同時懸濁した場合は、すべて pH が約 10.0 に上昇した。特にサルボグレラート製剤は、腸瘻からの投与の場合は、酸化マグネシウム製剤との同時懸濁により分子型が減少し、腸管からの吸収が低下する可能性が考えられるため、酸化マグネシウム製剤との同時懸濁は避ける必要があると推察した。また、病棟薬剤業務の中で、酸化マグネシウム錠とサルボグレラート塩酸塩錠の同時懸濁を未然に防止できた症例を認めた。

Key words : 簡易懸濁法, pH, 抗血小板薬, 抗凝固薬, Henderson-Hasselbalch の式, 吸収

緒 言

脳血管疾患患者は、嚥下障害を併発することで医薬品の経口投与が困難となり、医薬品の経管投与が適応されることがある。経管投与法の 1 つとしての簡易懸濁法は、錠剤をつぶしたりカプセルを開封したりせず、投与時に錠剤・カプセル剤をそのまま 55°C の温湯に入れて崩壊・懸濁させる方法であり、物理学的安定性への影響などの面で有効な投与方法の 1 つである¹⁾。臨床上、脳血管疾患患者は他剤併用により治療を行っているケースが多く、現場で

は、複数の薬剤を同時に簡易懸濁法により経管投与されている。しかしながら、多剤併用時の配合変化に関する情報は未だ十分ではないのが現状であり、有効性や安全性の面で問題となる可能性がある。特にハイリスク薬である抗血小板薬および抗凝固薬は治療上のキードラッグであり、十分モニタリングを行う必要がある。また、脳血管疾患患者は、排便時に力を入れることで循環動態に大きな影響を与える²⁾ ことから、排便時の負担を少なくするために緩下剤を投与していることが多く、緩下剤の 1 つとして、腸内の浸透圧を上昇させて排便を促す酸化マグ

1) 高知大学医学部附属病院 薬剤部 2) 高知大学 大学院

責任著者：上田倫子 (〒 783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1 TEL : 088-880-2549 E-mail : jm-miueda@kochi-u.ac.jp)

ネシウム製剤が用いられる。

以上のことより、抗血小板薬および抗凝固薬は、酸化マグネシウム製剤と併用され、簡易懸濁法により経管投与されることが考えられる。治療上への影響の一因として、多剤同時懸濁時の配合変化による含量低下およびpHの変動による吸収低下が考えられる。酸化マグネシウム製剤を簡易懸濁した時の懸濁液のpHは、塩基性を示すことが報告されている^{3)~5)}ことから、抗血小板薬および抗凝固薬との同時懸濁により何らかの反応が生じ、抗血小板薬および抗凝固薬の含量が低下する可能性があると考えられる。さらに、医薬品の吸収過程が受動拡散である場合、Henderson-Hasselbalchの式(図1)より、pHの変動が膜透過に大きく影響し、酸解離定数(pKa)の値が小さい薬剤では、塩基性下では吸収が減少する。そこで本研究では、抗血小板薬および抗凝固薬と酸化マグネシウム製剤を同時懸濁した場合のpHの変動について検討したので報告する。また、実際に临床上、酸化マグネシウム製剤と併用により抗血小板薬および抗凝固薬の治療に影響を及ぼした可能性がある症例を報告し、加えて、病棟薬剤業務の中で、今回の検討に基づいて、酸化マグネシウム製剤との併用例で抗血小板薬の治療効果の減弱を未然に回避できた症例について報告する。

方 法

1. 実験材料

酸化マグネシウム製剤として、酸化マグネシウム錠330mg「ケンエー」、酸化マグネシウム細粒83% (0.4g)「ケンエー」を用いた。抗血小板薬は、5-HT₂ブロッカーであるサルポグレラート塩酸塩錠100mg, ADP受容体阻害薬であるクロピドグレル硫酸塩錠75mg, プラスグレル塩酸塩錠3.75mg, チクロピジン塩酸塩錠100mgを用いた。また、抗凝固薬は、ワルファリンカリウム1mg錠、直接トロンビン阻害薬であるダビガトランエテキシラートスルホン酸塩カプセル110mg, Xa因子阻害薬であるリバーロキサバン錠15mg, アピキサバン錠5mg, エドキサバントシル酸塩水和物錠15mgを用いた。

2. 簡易懸濁法

簡易懸濁法については、矢野ら¹⁾の方法に従った。水道水20mLを55℃に加熱後、50mLチュー

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

図1 Henderson-Hasselbalchの式

ブ中に入れ、各実験材料を各1錠、1カプセル、1包を加えて転倒混和を10回繰り返した後、10分間室温で放置した。各実験材料を単独で簡易懸濁を行い、また酸化マグネシウム製剤と抗血小板薬および抗凝固薬について同時に簡易懸濁を行った。

3. pHの測定

簡易懸濁した後10分間放置した懸濁液を、pHメータHM-25R型(株東亜ディーケーケー)を用いてpHの測定を行った。

4. 酸解離定数(pKa)

各抗血小板薬および抗凝固薬のpKaは、インタビューフォームより抽出した。

5. 統計

単剤の懸濁液のpHと同時懸濁時のpHの関係を対応のないStudent t-testにおいて検討した。有意水準は5%未満とした。

6. 倫理的配慮

症例報告にあたっては、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」および「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」に従い、プライバシー保護のため、個人が特定されないように配慮した。

結 果

表1に簡易懸濁時の懸濁液のpHおよび各抗血小板薬、抗凝固薬のpKaについて示す。

各抗血小板薬、抗凝固薬を単独で簡易懸濁した時の懸濁液のpHは、最小値でクロピドグレル硫酸塩錠75mgでは2.4±0.1, 最大値でワルファリンカリウム1mg錠では7.8±0.1を示した。また、酸化マグネシウム製剤は、単独で簡易懸濁した時の懸濁液のpHは、酸化マグネシウム錠で10.6±0.0, 酸化マグネシウム細粒83%で10.2±0.0を示した。一方で、各抗血小板薬、抗凝固薬を酸化マグネシウム錠と同時懸濁した場合は、すべてpHが約10.0に上昇した。また、酸化マグネシウム細粒と同時懸濁した場合のpHは、サルポグレラート塩酸塩錠

表1 簡易懸濁時の懸濁液のpHおよび各抗血小板薬、抗凝固薬の酸解離定数(pKa)

薬 剤	pKa	単 剤	酸化マグネシウム製剤との同時懸濁	
			+酸化マグネシウム錠 330 mg 「ケンエー」	+酸化マグネシウム細粒 83% (0.4 g) 「ケンエー」
酸化マグネシウム錠 330 mg 「ケンエー」	—	10.6 ± 0.0	—	—
酸化マグネシウム細粒 83% (0.4 g) 「ケンエー」	—	10.2 ± 0.0	—	—
サルポグレラート塩酸塩錠 100 mg	3.7	3.3 ± 0.0	9.7 ± 0.1*	4.2 ± 0.3*
プラスグレル塩酸塩錠 3.75 mg	5.1	4.0 ± 0.0	10.3 ± 0.0*	10.0 ± 0.1*
チクロピジン塩酸塩錠 100 mg	6.9	4.0 ± 0.1	10.3 ± 0.1*	9.5 ± 0.2*
クロピドグレル錠 75 mg	4.5	2.4 ± 0.1	10.2 ± 0.0*	8.8 ± 0.5*
ワルファリンカリウム錠 1 mg	—	7.8 ± 0.1	10.6 ± 0.0*	10.0 ± 0.0*
リバーロキサバン錠 15 mg	—	7.3 ± 0.2	10.4 ± 0.0*	10.1 ± 0.1*
アピキサバン錠 5 mg	—	7.4 ± 0.1	10.4 ± 0.0*	9.9 ± 0.1*
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 カプセル 110 mg	4.0	3.0 ± 0.2	10.1 ± 0.3*	3.9 ± 0.5*
エドキサバン錠 15 mg	6.7	5.2 ± 0.1	10.2 ± 0.1*	9.1 ± 0.1*

Results are expressed as means ± S.E. of 3 experiments

Paired t-tests were used to analyze the data and the significance was set at $p < 0.05$ compared single-agent

100 mg では 4.2 ± 0.3 , ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル 110 mg では 3.9 ± 0.5 と一部 pH の変動が小さいものも存在した。

pKa は、最小値でサルポグレラート塩酸塩錠 100 mg では 3.7, 最大値で、チクロピジン塩酸塩錠 100 mg では 6.9 であった。

症 例

【症例 1】80 歳代 男性

既往歴：肺大細胞癌 (pT1aN0M0 stage I A), 左肺癌術後, 閉塞性動脈硬化症, ラクナ梗塞, 高血圧, 高脂血症, 右甲状腺腫瘍

入院経過：肺大細胞癌におよび嚥下機能低下に関連する肺炎疑いにて, 入院し, タゾバクタム・ピペラシリン点滴 1 日 3 回 1 回 4.5 g にて加療となった。嚥下機能低下に伴う誤嚥性肺炎の疑いのため, 経口摂取は中止となり, 経腸栄養法が行われ, 経管チューブの先端がトライツ靱帯以降に留置された。薬剤についても簡易懸濁法により投与された。閉塞性動脈硬化症に対し, ワルファリンカリウム錠が 1 日 1 回 (朝食後) 1 回 2 mg で投与されていた。入院後 5 日目から酸化マグネシウム錠が追加となり 1 日 3 回 (毎食後) 1 回 330 mg で投与となった。

ワルファリンカリウム錠および酸化マグネシウム錠併用時の INR の経時的推移については図 2 に示

す。酸化マグネシウム錠併用後, INR の低下が認められた。入院 14 日後に酸化マグネシウムは中止となった。中止後, INR は酸化マグネシウム併用前の値に戻った。

【症例 2】70 歳代 男性

既往歴：腹部大動脈瘤術後, 閉塞性動脈硬化症術後, 膀胱癌術後 (回腸導管), COPD

入院経過：左自然気胸のため入院となり, 入院後, 側方切開・第 6 肋間開胸・広背筋温存, 左上葉部分切除+左下葉ブラ縫縮術が行われた。術後, 経口摂取困難のため, 経腸栄養法による管理を開始, 薬剤は簡易懸濁法により腸瘻から投与された。使用薬剤には, サルポグレラート塩酸塩錠 100 mg, 酸化マグネシウム錠 330 mg が含まれており, とともに 1 日 3 回 (毎食後) 1 回 1 錠服用の用法用量であった。

本研究の結果より, サルポグレラート塩酸塩錠と酸化マグネシウム錠を同時懸濁した場合の pH は 9.7 であり, pH の大きな変動による含量低下が考えられるため, 病棟担当薬剤師より, 酸化マグネシウム錠 330 mg とサルポグレラート塩酸塩錠 100 mg は別々に懸濁し, 投与するよう提案した。その後, 症状の悪化なく経過した。

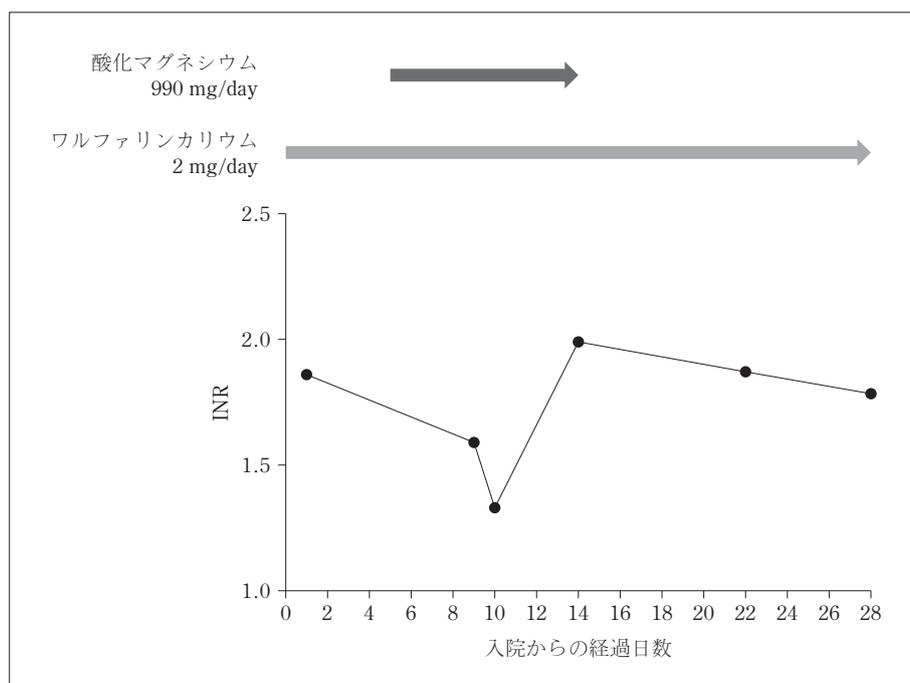


図2 【症例1】ワルファリンカリウムおよび酸化マグネシウム併用時のINRの経時的推移

考 察

症例1では、嚥下機能低下のため経腸栄養法が行われ、経管チューブの先端がトライツ靭帯以降に留置となった。ワルファリンカリウム錠が、簡易懸濁法により投与され、後に酸化マグネシウム製剤が追加された。ワルファリンカリウム錠投与時の血液凝固能の指標となるINRをモニタリングしたところ、酸化マグネシウム製剤追加によりINRが低下した。病棟では、ワルファリンカリウム錠と酸化マグネシウム製剤の同時懸濁による投与が行われていた。

ワルファリンカリウムについて、ワルファリンカリウム錠と酸化マグネシウム製剤との同時懸濁によるpHの変動をみたところ、pHは約10.0に上昇した。ワルファリンカリウム錠と酸化マグネシウム製剤を同時懸濁した際のワルファリンカリウムの含量低下はほとんど認められなかったこと⁴⁾が報告されているが、投与された際の吸収への影響や治療への影響についての報告はない。ワルファリンカリウムは、pH 5.1以下では、分子型であるため胃および上部小腸で完全に吸収され、生物学的利用率はほぼ100%であることがわかっている⁶⁾。ワルファリンカリウム製剤と酸化マグネシウム製剤との同時懸濁でpHが塩基性に大きく傾いたことにより、Henderson-Hasselbalchの式から、ワルファリンカ

リウムの分子型が減少し、吸収が低下することで治療へ影響を及ぼした可能性があると考えられる。ワルファリンカリウムの吸収の面を考えると、ワルファリンカリウム製剤と酸化マグネシウム製剤は、同時懸濁を避ける必要があることが示唆された。今後、動物実験などにより、血中濃度や糞便中の未変化体などを測定し、薬物動態についても検討する必要があると考察した。

各抗血小板薬、抗凝固薬を単独で簡易懸濁した時の懸濁液は、酸性から中性を示したが、酸化マグネシウム製剤と同時懸濁により塩基性に傾いた。各抗血小板薬、抗凝固薬は、酸化マグネシウム製剤と同時懸濁を行い、pHが変動することで、何らかの化学反応が生じ、含量が低下する可能性があると考えられる。酸化マグネシウム製剤のうち酸化マグネシウム細粒については、各抗血小板薬、抗凝固薬との同時懸濁により、pHの変動が小さいものが存在した。酸化マグネシウム細粒は、酸化マグネシウム錠に比べて、溶出の立ち上がりが遅く、また水の条件下ではほとんど溶出しないことが関係していると考えられる。

サルポグレラート塩酸塩錠は、水溶液中の有効成分の安定性の情報が得られた。サルポグレラート塩酸塩は、水溶液状態において、低温より高温で、酸性条件下より塩基性条件下で分解は速くなるとされ

ており、40°C、pH 10の水溶液中で含量が経時的に変化し、30分後の有効成分残存率は約73%であったとサルポグレラート塩酸塩錠のインタビューフォームに記載されている。本研究では、サルポグレラート塩酸塩錠と酸化マグネシウム錠を同時懸濁した場合のpHは9.7であった。これは、サルポグレラート塩酸塩錠と酸化マグネシウム製剤を同時懸濁した際の条件と近似しており、同時懸濁により加水分解が進み、サルポグレラート塩酸塩の含量が低下することが示唆された。今後、経時的な含量の変動について検討する必要があると考察した。また、サルポグレラート塩酸塩は加水分解により、未変化体より10倍の活性を示す主要代謝物〔(±)-3-dimethylamino-1-[o-(m-methoxy-phenethyl)phenoxy]-2-propanol〕に変化すると考えられている。サルポグレラート塩酸塩の代謝経路は肝臓で、構造式のコハク酸エステルの脱エステル化により主要代謝物に変化し、その後、水酸化および脱メチル化により代謝される^{7)~10)}。また、塩基性水溶液中でも加水分解により、サルポグレラート塩酸塩が主要代謝物に変化するとされている。サルポグレラート塩酸塩が主要代謝物に変化することで、脂溶性の低下による吸収の低下や吸収された場合の薬効への影響が考えられる。また、吸収の面から考えると、吸収過程が受動拡散であり、pKaの値が小さい薬剤は、Henderson-Hasselbalchの式より、pHの変動が膜透過に大きく影響すると考えられる。今回検討した薬剤のうち、弱酸性薬剤であるサルポグレラート塩酸塩錠はpKa = 3.7とpKaの値が小さいため、酸化マグネシウム錠と同時懸濁することでpHが塩基性に傾き、サルポグレラート塩酸塩錠単独での投与時に比べ、分子型の割合が非常に小さくなる。腸内のpHを8.4とし、酸化マグネシウム錠同時懸濁時の懸濁液のpH 9.7と比較すると、酸化マグネシウム錠同時懸濁時には、分子型が腸内のpHを8.4に比べ、 $10^{-1.3}$ つまり約1/20となり、吸収が低下する可能性が考えられる。経管チューブの先が胃内にある場合や胃瘻の場合は、胃酸による中和効果のため酸化マグネシウム錠と同時懸濁時のpHの変動による膜透過への影響は少ないと考えられるが、腸瘻のように薬剤の吸収部位である小腸内に直接投与する場合は、吸収に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

以上のことから、簡易懸濁法により、腸瘻から酸化マグネシウム錠とサルポグレラート塩酸塩錠が投与となっていた症例2では、本研究の結果から、病棟薬剤業務の中で、酸化マグネシウム錠とサルポグレラート塩酸塩錠の同時懸濁を未然に防止し、医薬品の適正な経管投与の実施に貢献できたと考える。

当院における腸瘻による経管投与の患者は年間約200例で、胃瘻に比べ頻度は少ない。しかし、腸瘻では、薬剤の吸収部位に直接投与することになるため、多剤併用により懸濁液のpHが変動し、薬剤の吸収に影響を及ぼしうることを考慮した上で処方設計を行う必要がある。

また、非ビタミンK阻害経口抗凝固薬(NOACs)については、簡易懸濁法に関する情報が少ないのが現状であるが、経管投与を行っている患者は経口投与を行っている患者に比べ、高齢、低体重で腎機能が低い傾向が認められ、リバーロキサバンやアピキサバンを経管投与した患者は経口投与した患者に比べて、副作用の発現率が高いことが報告されている¹¹⁾。本研究の結果から、NOACsと酸化マグネシウム製剤との同時懸濁により、pHの塩基性への変動が認められた。pHの変動により、NOACsの含量や吸収にも影響を及ぼしている可能性があることから、NOACsと酸化マグネシウム製剤との同時懸濁による投与を回避し、重大な副作用である出血のリスクを減らす必要がある。

以上より、抗血小板薬および抗凝固薬と酸化マグネシウム製剤を同時懸濁した場合のpHの変動について検討した結果、酸化マグネシウム製剤との他剤との同時懸濁は避け、時間を隔てて投与する必要があるものと推察した。また、簡易懸濁法を行う際には、医薬品個々のpKaや懸濁液のpHを考慮する必要があることが示された。

利益相反

すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 矢野勝子, 竹澤 崇, 望月俊秀, 五十嵐信智, 伊藤清美, 折井孝男, 倉田なおみ, 杉山 清: 簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討. 医療薬学, 32: 1094-1099, 2006.
- 2) 今井美香, 平井真理, 桑原裕子, 岩瀬 敏, 西村直記, 清水祐樹, 菅屋潤壹, 藤井徹也: 排便時における怒責

- 庄が循環系に及ぼす影響. *Japanese Journal of Nursing Art and Science*, **10**: 111-120, 2011.
- 3) 石田志朗, 岡野善郎: 安定性・配合変化 (3) 配合変化を予測するための懸濁液 pH 情報を知りたい! 薬局, **60**: 2929-2936, 2009.
- 4) 湯月翔太, 峯垣哲也, 伯井理恵子, 藤井尚子, 濱田美輝, 若林未稀, 坂東季布子, 宮西良佳, 初井佳奈, 辻本雅之, 西口工司: アムロジピンベシル酸塩製剤と酸化マグネシウム製剤の同時簡易懸濁による主薬量の変動. *医療薬学*, **36**: 357-365, 2010.
- 5) 清水幸雄, 柚原亜美, 矢野勝子, 北川佳奈子, 飯田純一, 五十嵐信智, 伊藤清美, 落合 和, 折井孝男, 杉山清: 簡易懸濁法におけるアルカリ性薬剤併用時の低用量アスピリンの安定性の検討. *医療薬学*, **36**: 31-36, 2010.
- 6) Shetty HG, Fennerty AG, Routledge PA: Clinical pharmacokinetic considerations in the control of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacokinet*, **16**: 238-253, 1989.
- 7) 原 啓人, 越阪部正徳, 山田久美, 中尾健一郎, 玉尾嘉邦: 血管収縮反応に対する塩酸サルポグレラートの作用. *薬理と治療*, **19**: 5611-5618, 1991.
- 8) Maruyama K, Kinami J, Sugita Y, Takada Y, Sugiyama E, Tsuchihashi H, Nagatomo T: MCI-9042: high affinity for serotonergic receptors as assessed by radioligand binding assay. *J Pharmacobiodyn*, **14**: 177-181, 1991.
- 9) 小松貞子, 北沢 憲, 井澤 修, 井上伸哉, 大島正裕, 飯田成宇: (±)-2-(Dimethylamino)-1-[[o-(m-methoxyphenethyl)-phenoxy] methyl] ethyl hydrogen succinate hydrochloride (MCI-9042) の体内動態に関する研究 (第1報): ラット, イヌ, サルおよびヒトにおける代謝. *薬物動態*, **6**: 353-375, 1991.
- 10) 小松貞子, 中井弘司, 飯田成宇: (±)-2-(Dimethylamino)-1-[[o-(m-methoxyphenethyl)-phenoxy] methyl] ethylhydrogen succinate hydrochloride (MCI-9042) の体内動態に関する研究 (第4報): 雌雄イヌに単回投与時の吸収, 代謝および排泄. *薬物動態*, **6**: 415-423, 1991.
- 11) 鳥谷部翔, 萩井讓士, 保嶋 実: NOACs 処方脳卒中患者における嚥下障害の頻度と簡易懸濁法の有用性. *Pharma Medica*, **34**: 105-111, 2016.

A Study on the Influence of Fluctuation in pH due to Simultaneous Suspension with Magnesium Oxide Preparation on Absorption of Antiplatelet Agents and Anticoagulants

Michiko UEDA ¹⁾ / Ayumu HIRATA ¹⁾ / Tomoaki ISHIDA ¹⁾²⁾ / Akiko IMAI ¹⁾ /
Shiori KOSHIYAMA ¹⁾ / Yusuke YAGI ¹⁾ / Hisashi SHIRAIISHI ¹⁾²⁾ / Kohei JOBU ¹⁾ /
Yasuyo MORITA ¹⁾ / Mitsuhiro MIYAMURA ¹⁾²⁾

1) Department of Pharmacy, Kochi Medical School Hospital

2) Kochi Medical Graduate School

Abstract

Antiplatelet agents and anticoagulants may be used in combination with magnesium oxide preparations. Clinical outcome may be affected if antiplatelet agents and anticoagulants are used together. Addition of a magnesium oxide preparation concurrently with an antiplatelet agent and anticoagulant at the time of administration of a gastric/intestinal tube may affect the active ingredients in the antiplatelet agent and anticoagulant, as well as their absorption. Especially if the absorption process of a pharmaceutical agent is passive diffusion, pH fluctuations greatly influence membrane permeability in accordance with the Henderson-Hasselbalch equation. Therefore, the effect of pH fluctuation using a magnesium oxide preparation on the absorption of antiplatelet agents and anticoagulants was investigated. The pH of a suspension of various types of antiplatelet agent alone and anticoagulant alone varied from 2.4 to 7.9 but, upon co-suspension with a tablet of magnesium oxide, the pH increased to approximately 10.0. Particularly when administering preparations of sarpogrelate hydrochloride into intestinal fistulae, it was hypothesized that the molecular type decreased and absorption from the intestinal tract decreased upon concomitant administration with a magnesium oxide preparation. Therefore, we suggest that simultaneous administration of a magnesium oxide preparation and tablets of sarpogrelate hydrochloride should be avoided.

Key word: Simple suspension method, pH, magnesium oxide preparations, Antiplatelet agents, anticoagulants, formula of Henderson-Hasselbalch, absorption