輸液中におけるウロキナーゼの安定性^{*1}

村瀬勢津子, 関 京子, 竹内尚子, 朝長文弥

北里大学病院薬剤部^{*2}Stability of Urokinase in Infusions Containing Other Drugs^{*1}

SETSUOKO MURASE, KYOKO SEKI, HISAKO TAKEUCHI, and FUMIYA TOMONAGA

Pharmacy, Kitasato University Hospital^{*2}

(Received October 21, 1981)

Compatibility tests of Urokinase (UK) and Calcicel (CC), Persantin (PS), K.C.L., Nicholin (NC), Penbritin (ABPC), Celtol (CEC) and Keflin (KF) in 3 kinds of infusion were made in terms of measurement of pH, observation of visible changes and residual potency of UK by fibrin-plate methods after mixture. The results were as follows: 1) Mixture of UK and K. C. L. or UK in infusions showed a remarkable decrease of the potency of UK respectively, which indicated that they are incompatible. 2) Mixture of UK and CC, PS, NC, ABPC and CEC did not show visible changes, and decrease of potency of UK was slow as compared with that in compatibility tests of those direct injections.

Keywords—urokinase; infusion; stability of urokinase; mixture; compatibility; fibrin-plate method; residual potency; decrease of potency

はじめに

前報¹⁾において、ウロキナーゼ(ミドリ十字, 以下 UK)と39種類の注射薬との配合変化試験をそれぞれ1対1の配合量で検討し、その成績について報告した。

当院におけるUKの混合使用の実態調査¹⁾でUKは輸液類に混合されて用いられる頻度が非常に高かった。そこで今回、前報で配合不適としたカルチコール(以下CC), ペルサンチン(以下PS), K. C. L., ニコリン(以下NC), ペンブリチン(以下ABPC), セルトール(以下CEC)およびケフリン(以下KF)について輸液中における安定性ならびにK. C. L.との混合により変化が起きる原因、またこれら7種類の注射薬と他社製品のウロキナーゼ(持田製薬, 以下UR)との配合変化についても併せて検討し、若干の知見を得たのでその成績を報告する。

実験の部

1. 実験材料

実験材料を一括してTable 1に示した。ウロキナーゼ製剤はUKおよびURのそれぞれ6000 unit(以下u)のものを実験に使用した。配合剤は2剤配合時における配合変化試験において外観変化の認められたCC 425mg, PS 10mgを、また同様に力価の低下が認められたK.C.L. 20ml, NC 250mg, ABPC 1g, CEC 1gおよびKF 1gをそれぞれ用いた。輸液は当院でUKと混合頻度が高い5%グルノン(以下GL), フィンザルツ(以下PZ)およびソリタT₃(以下ST₃)を、また試薬の塩化カリウム(以下KCl)およびリン酸リボフラビンナトリウム(以下SRP)をそれぞれ実験材料とした。

2. UKおよびURの力価測定

用時溶解の注射薬, すなわちUKおよびKFはそれぞれ5ml, URおよびCECは同様に10ml, ABPCは20mlの生理食塩液(以下生食)に溶解し、また15% KClおよび0.06% SRP水溶液をそれぞれ調製し、各試料液とした。この各試料液はそれぞれの割合に混合

^{*1} 本報を「ウロキナーゼの配合変化に関する研究」第2報とする。第10回日本病院薬剤師会関東学術大会(千葉, 1980)で発表。

^{*2} 相模原市北里1丁目15-1; 15-1, Kitasato 1-cho-me, Sagami-hara-shi, 228 Japan

Table 1. Summary of Materials Investigated in Additive Combination Tested

	Brand name	Ingredients	Amounts	Appearance	pH
Urokinases	Urokinase	Urokinase	6000unit/5ml	colorless	7.0
	Uronase		6000unit/10ml	colorless	7.0
The other	Calcicicol	Calium gluconate	425mg/5ml	colorless	6.4
	Persantin	Dipyridamol	10mg/2ml	yellow	2.8
	K.C.L.	Potassium chloride	20ml	yellow	5.6
	Nicholin	Citicoline	250mg/2ml	colorless	7.3
Antibiotics	Penbritin	Sodium ampicillin	1g/20ml	pale yellow	9.0
	Celtol	sodium cefacetrile	1g/10ml	pale yellow	4.6
	Keflin	Sodium cefalotin	1g/5ml	pale yellow	5.4
Infusions	Glunon	Glucose	500ml(5%)	colorless	4.4
	Physisalz	Isotonic sodium chloride	500ml	colorless	5.6
	Solita T ₃	compaunds	500ml	colorless	5.1

Powder for injection dissolved isotonic sodium chloride solution respectively.

し、各混合試料原液とした。また輸液中の安定性試験では、各輸液に配合剤を加えた後、最後に UK を各々混合し、各輸液の混合試料液としてそれぞれ実験に用いた。なお実験はすべて 1/5 または 1/10 量のスケールで行った。

力価の測定は Walton^{2,3,4)} らの方法に準じたヒト・トロピンおよびヒト・フィブリノーゲンを用いたフィブリン平板法（以下 FP 法）で前報と同様にして行った。すなわち、各々混合試料原液または混合試料液はいずれも室温に放置し、配合直後、3、6 および 24 時間後にそれぞれサンプリングし、必要に応じて生食で推定 40~20u/ml の範囲に入るように希釈した後、その 10 μ l を各平板に添着させ、37°C、20 時間培養した。培養後、溶解窓を測定した。また標準液を用いて 50~6.25u/ml の範囲で検量線を作成し、これより UK および UR の力価を算出した。なおいずれの測定も 2 枚の平板を用い、1 試料に対して 6 点を添着させ、成績はその平均値で示した。

3. K.C.L. の各配合量に対する UK の安定性

K.C.L. 4 ml, 2 ml および 1 ml に UK の試料液をそれぞれ 1 ml ずつ混合し、各混合試料原液とした。この各混合試料原液を室温に放置して 24 時間経時的にサンプリングし、前報と同様にして UK の力価を FP 法で測定した。

4. 輸液中における UK の安定性

5% GL, PZ および ST₃ の各々 50ml ずつ入ったメスフラスコに各配合剤 1/5 量の試料液、すなわち CC 1 ml, PS 0.4 ml, K.C.L. 4 ml, NC 0.4 ml, ABPC 4 ml, CEC 2 ml および KF 0.25 ml (50mg) をそれぞれ加え、最後に UK を 1 ml ずつ加えて混合し、各混合試

料液とした。この混合試料液を室温に放置し、24 時間経時的にサンプリングし、同様にして pH の測定、外観変化の有無の観察および同様に力価の測定をそれぞれ行った。

なお、CC および PS との混合では、2 剤配合の試験で UK の力価に低下がみられなかったことから力価の測定は省略した。

5. K.C.L. の添加剤の UK におよぼす影響

K.C.L. 中の成分である KCl および SRP を試薬特級を用いて、15% および 0.06% 水溶液をそれぞれ調製した。この 15% KCl 溶液 4 ml および 0.06% SRP 溶液 4 ml を UK 1 ml にそれぞれ混合し、各混合試料原液とした。この混合試料原液を室温に放置し、24 時間経時的にサンプリングし、同様にして UK の力価を測定した。

6. UK と UR の配合変化における比較

UK の 2 剤配合時の配合変化試験において、配合直後から 3 時間の間で変化を起こした注射薬、すなわち CC 1 ml, PS 0.4 ml, K.C.L. 4 ml, NC 0.4 ml, ABPC 4 ml, CEC 2 ml および KF 1 ml の各試料液を UR 2 ml の試料液に各々混合し各混合試料原液とし、この混合試料原液を UK の試験と同様に室温に放置して 24 時間経時的にサンプリングし、pH の測定、外観変化の有無の観察および力価の測定をそれぞれ行った。

実験結果

1. K.C.L. の各配合量に対する UK の安定性

K.C.L. の各配合量の混合試料原液をそれぞれ推定 40~30u/ml になるように生食で希釈した後、各々の 10 μ l を各平板にそれぞれ添着させて、UK の力価を測定し

た結果を Fig. 1 に示した。

K.C.L. の配合量 4 ml, 2 ml および 1 ml のいずれも配合直後は 103~92% であった。しかし配合3時間後から力価は 59~41% と著しく低下し、経時的にも変化

が認められ、配合24時間後には 31~22% であった。

2. 輸液中におけるUKの安定性

輸液の各混合試料液について、pH の測定および外観変化の有無の観察を行い、また力価は各輸液の混合試料

Fig. 1. Stability of Urokinase at Various Mixed Amounts of K.C.L. 6000 units of Urokinase was mixed in 20 ml, 10 ml and 5 ml of K.C.L. respectively

液の 10 μ l ずつを平板に添着させて同様に FP 法で測定した。その pH 測定および外観変化の有無の観察の結果を Table 2 に、また力価の測定の結果を Fig. 2 ~6 に示した。

pH においては、ABPC, CEC および KF では GL および PZ 中で、経時的に酸性側へのシフトが見られた他はすべて配合直後の pH に近似値を示した。また、2 剤混合時において、配合直後から濁度および沈殿の外観変化のみられた CC および PS は輸液中の希釈された状態では、ほとんどその変化は認められず、配合24時間後もその変化は見られなかった。

CEC との混合では、ST₃ 中において配合24時間後に淡桃色の着色変化が、KF との混合では、着色および濃色変化がそれぞれ見られた (Table 2)。

力価において、K.C.L. との混合で ST₃ 中では配合

直後に 95%、配合3時間後では 78%、6時間後は 63% の残存率をそれぞれ示し、その低下は 2 剤配合時の 92%、59% および 32% に比較してやや緩慢であった。また GL および PZ 中では 2 剤配合時とはほぼ同様の低下を示した (Fig. 2)。

NC との混合では、GL 中で配合24時間後も 90% 前後の残存力価を示し安定で、また PZ 中では配合6時間後まで 80% 以上の残存率を示し、その減少は比較的緩慢であった。しかし ST₃ 中では配合直後に 97%、配合6時間後では 72% と経時的に減少がみられ、配合24時間後は残存率 34% であった (Fig. 3)。

ABPC では、2 剤配合の試験において配合直後に 57% と著しい力価の低下を示したのに対し、GL および PZ 中では配合6時間後も 90% 以上の残存力価を示し安定であった。また ST₃ 中でも配合24時間後まで 80%

Table 2. Results of Compatibility Tests with Urokinase and Seven Kinds of Injection in Infusions for pH and Appearance

Drugs	Infusions	Measurements	Hours after mixing			
			0	3	6	24
Calcicicol	Glunon	pH	6.8	6.8	6.7	6.7
		appearance	colorless	-	-	-
	Physisalzal	pH	6.9	6.9	6.8	6.8
		appearance	colorless	-	-	-
	Solita T ₃	pH	5.4	5.4	5.4	5.4
		appearance	colorless	-	-	-
Persantin	Glunon	pH	6.0	6.0	6.0	6.0
		appearance	yellow	-	-	-
	Physisalzal	pH	6.0	6.0	6.0	6.0
		appearance	yellow	-	-	-
	Solita T ₃	pH	5.2	5.2	5.1	5.2
		appearance	yellow	-	-	-
K.C.L.	Glunon	pH	6.7	6.7	6.7	6.7
		appearance	yellow	-	-	-
	Physisalzal	pH	6.7	6.7	6.7	6.7
		appearance	yellow	-	-	-
	Solita T ₃	pH	5.2	5.2	5.2	5.2
		appearance	yellow	-	-	-
Nicholin	Glunon	pH	7.0	6.9	6.9	6.7
		appearance	colorless	-	-	-
	Physisalzal	pH	6.7	6.8	6.8	6.7
		appearance	colorless	-	-	-
	Solita T ₃	pH	5.3	5.3	5.3	5.3
		appearance	colorless	-	-	-
Penbritin	Glunon	pH	8.4	8.3	8.2	7.7
		appearance	colorless	-	-	-
	Physisalzal	pH	8.6	8.4	8.4	8.1
		appearance	colorless	-	-	-
	Solita T ₃	pH	7.8	7.8	7.7	7.4
		appearance	colorless	-	-	-
Celtol	Glunon	pH	6.2	5.2	4.9	4.4
		appearance	colorless	-	-	-
	Physisalzal	pH	6.1	5.2	4.8	4.3
		appearance	colorless	-	-	-
	Solita T ₃	pH	5.2	5.1	5.1	4.9
		appearance	colorless	-	-	pink
Keflin	Glunon	pH	7.1	6.9	6.7	6.0
		appearance	colorless	-	pale yellow	-
	Physisalzal	pH	6.9	6.6	6.5	5.8
		appearance	colorless	-	pale yellow	-
	Solita T ₃	pH	5.2	5.2	5.2	5.1
		appearance	colorless	pale yellow	-	-

以上の残存率を示し比較的安定であった (Fig. 4).

CEC との混合では, 2 剤配合の試験で配合直後に 85%と力価の低下が見られ, 配合 24 時間後には 45%の残存率であった. 各輸液中では配合 3 時間後まで 80%以上を示し, 2 剤配合に比較してその低下は緩慢であった. しかし配合 6 時間以降はいずれも 2 剤配合の場合よりさらに著しい力価の低下が見られた (Fig. 5).

KF との混合では, KF の配合量を 2 剤配合時の配合変化試験における量, すなわち 1 g から 250mg に減じて

混和し, 混合試料液とし用いた. 2 剤配合の配合直後における残存率 40%に比較し, 輸液中では 85~65%でその低下は緩和された. しかし配合 3 時間から 6 時間後には, いずれも残存率 50% 以下であった (Fig. 6).

KF の配合量がこれより増加すれば, さらに力価の低下は著しくなると思われる.

3. K. C. L. の添加剤の UK におよぼす影響

15% KCl 溶液および 0.06% SRP 溶液に UK をそれぞれ混合し, 混合試料原液として用いた. この原液を推

Fig. 2. Stability of Urokinase in Infusions Containing K.C.L.

12000 units of Urokinase was mixed in 500 ml of infusions containing 40 ml of K.C.L.

定 30u/ml になるように生食で希釈した後, その 10 μ l ずつを平板に 各々添着し, 同様にして UK の力価の測定を行った. その結果, KCl との混合では 配合 3 時間後も 90% 以上の力価を示すのに対し, SRP との混合では 配合 3 時間後残存率 34% と著しい力価の低下を示し, 配合 24 時間後はわずか 10% 以下であった (Fig. 7).

4. UK と UR の配合変化における比較

UR と CC, PS, K. C. L., NC, ABPC, CEC および KF との 2 剤配合時の配合変化試験を UK の場合と同様に行った. その結果, pH の測定および外観変化の

有無の観察を Table 3 に, また力価の測定を Fig. 8, 9 に示した.

pH において, UK との混合では ABPC, CEC および KF に, 経時的に酸性側へシフトが見られ, UR においても同様の傾向であった.

外観において, CC および PS では UK との混合で直後より外観変化が認められたが, UR では外観変化は配合 24 時間後も見られなかった (Table 3).

力価において, K.C.L., NC および KF との混合では, UR は UK の場合とほぼ同様の低下を示した. し

Fig. 3. Stability of Urokinase in Infusions Containing Nicholin
12000 units of Urokinase was mixed in 500 ml of infusions containing 500 mg of Nicholin

Fig. 4. Stability of Urokinase in Infusions Containing Penbritin
12000 units of Urokinase was mixed in 500 ml of infusions containing 2 g of Penbritin

Fig. 5. Stability of Urokinase in Infusions Containing Celtol
12000 units of Urokinase was mixed in 500 ml of infusions containing 2 g of Celtol

Fig. 6. Stability of Urokinase in Infusions Containing Keflin
12000 units of Urokinase was mixed in 500 ml of infusions containing 250 mg of Keflin

Fig. 7. Influence of Additives

6000 units of Urokinase was mixed in 20 ml (15%) of K.C.L., 20 ml (15%) of potassium chloride and 20 ml (0.06%) of sodium riboflavin phosphate respectively

かし UK と ABPC との混合では配合直後より 57% と著明な力価の低下を示したのに対し、UR との混合では配合 24 時間後も 90% 前後の残存率を示し、比較的安定であった。CEC において、配合直後の力価は 103% を示し、UK の 85% に比較して高い残存率であった。しかし経時的には UK の 69~45% に比較して UR では 53~29% と力価の低下が見られた (Fig. 8, 9)。

考 察

CC および PS は、UK との 2 剤配合で配合直後より濁度や沈殿の外観変化が見られたのに対し、輸液中ではその変化が見られなかった。このことは混合方法により外観変化を起こす可能性があり、混合使用する際は混合順序などに十分に留意する必要があると思われる。

K.C.L. との混合では、2 剤配合および輸液中の希釈された状態でも K.C.L. の配合量に関係なく、配合 3 時間後より約 50% 前後の低下が認められた。KCl との配合試験において、配合 3 時間後で 90% 以上の残存率を示し、配合 6 時間後に 70%、配合 24 時間後には 61% とその後の低下は比較的緩慢であった。しかし SRP と

の混合では、配合 3 時間後に残存率 34% に、配合 24 時間後にはわずか 10% 以下であった。このことは主薬である KCl より添加剤である SRP の方がウロキナーゼ活性におよぼす影響がより大きいことを示唆しており、低下の原因になっていると思われる。

UK と UR との配合変化試験の比較では、UR と K.C.L., NC, CEC および KF との混合は、UK の結果と同様の傾向を示した。しかし UK と ABPC の混合では配合直後より約 50% と著明な力価の低下を示したのに対し、UR では配合 24 時間後も 90% 前後の残存率を示し比較的安定であった。この相違はウロキナーゼ製剤中の添加物の影響によるものと思われる。

また UR と K.C.L., NC, CEC および KF との混合では UK と同様の傾向を示したことから、これはウロキナーゼ自身に配合剤の主薬または添加剤が作用し、ウロキナーゼ活性に影響をおよぼしたものと思われる。

今回検索した CC, PS, K.C.L., NC, CEC および KF のそれぞれ含まれた 3 種の輸液中での UR の安定性については、UR の配合試験の成績がほぼ適用できると思われる。

Table 3. Comparison between Compatibility Tests with Urokinase and Uronase for pH and Appearance

Drugs	Measurements	Urokinase				Uronase			
		0	Hours after mixing			0	Hours after mixing		
			3	6	24		3	6	24
Calcicool	pH	6.3	6.3	6.3	6.3	6.6	6.5	6.6	6.5
	appearance	white	turbidity -	-	precipitation	colorless	-	-	-
Persantin	pH	4.8	4.8	4.8	4.6	3.5	3.5	3.4	3.5
	appearance	yellow	turbidity -	-	-	yellow	-	-	-
K.C.L.	pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.3	6.2	6.3	6.3
	appearance	yellow	-	-	-	yellow	-	-	-
Nicholin	pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
	appearance	colorless	-	-	-	colorless	-	-	-
Penbritin	pH	9.0	9.0	9.0	8.3	8.6	8.5	8.4	8.3
	appearance	pale yellow	-	-	-	pale yellow	-	-	-
Celtol	pH	6.2	5.5	5.5	4.5	5.1	4.6	4.5	4.2
	appearance	pale yellow	-	-	-	pale yellow	-	-	-
Keflin	pH	6.8	6.5	6.0	5.0	5.2	5.0	4.7	4.4
	appearance	pale yellow	-	-	yellow	pale yellow	-	-	-

6000unit of Urokinase and Uronase were mixed in 425mg of Calcicool, 10mg of Persantin 250mg of Nicholin, 20ml of K.C.L., 1g of Penbritin, 1g of Celtol and 1g of Keflin respectively.

Fig. 8. Comparison between Compatibility Tests with Urokinase and Uronase in K.C.L. and Nicholin

●—● : Urokinase — : K.C.L.
○—○ : Uronase : Nicholin

Fig. 9. Comparison between Compatibility Tests with Urokinase and Uronase in Penbritin, Celtol and Keflin

●—● : Urokinase - - - : Celtol
○—○ : Uronase : Keflin
—— : Penbritin

結 論

以上輸液中で、ウロキナーゼとカルチコール、ペルサンチン、K.C.L., ニコリン、ペンブリチン、セルトールおよびケフリンの配合変化を検討した結果、K.C.L. およびケフリンは輸液中においても著明な力価の低下が見られたことから、直接の混合使用は避けるべきである。

カルチコールおよびペルサンチンは2剤配合で外観変化が見られたが、輸液中ではその変化が見られなかったこと、またニコリン、ペンブリチンおよびセルトールでは2剤配合と比較して、輸液中では力価の低下は比較的緩慢であるものの長時間におよんだ場合はやはり著明な

低下が見られることから、これらの混合使用は注入時間に十分に留意することが望ましいと思われる。

文 献

- 1) 村瀬勢津子, 遠山啓子, 関 京子, 加賀谷肇, 朝長文弥, 中川輝昭: 病院薬学, 8 (3), 192 (1982).
- 2) P.L. Walton: Clin. Chim. Acta, 13 (5), 680 (1966).
- 3) N.A. Marsh: Thromb. Diath. Hoemr., 31, 75 (1972).
- 4) 西崎笹夫, 川村次良: 医薬品研究, 5 (3), 295 (1974).