

## — 一般論文 —

ウロキナーゼ製剤点眼薬の経時変化について<sup>\*1)</sup>熊本市民病院薬局<sup>\*2)</sup> 庄村 勲, 沢村幸男熊本大学体質医学研究所<sup>\*3)</sup> 長尾愛彦熊本大学病院薬剤部<sup>\*4)</sup> 佐竹健三

## はじめに

新鮮な人尿から抽出分離し、高度に精製して凍結乾燥したウロキナーゼ製剤は、血中のプラスミノゲンを活性化してプラスミンとなし、血中に生じたフィブリン凝塊を溶解除去するので脳血栓症などの血管栓塞性疾患の治療薬として用いられている。

わが国ではウロキナーゼは1965年以来市販されており、A, B 2社のウロキナーゼ製剤について1971年頃からその力価測定による相対的差異の存否が論議されている<sup>1)~4)</sup>。

佐竹ら<sup>5)</sup>、岩崎ら<sup>3)</sup>は、ウロキナーゼ製剤をリンゲル氏液、ブドウ糖液等に溶解して、注射薬として使用時の経時変化を溶解後3~4時間の短時間について報告している。

最近、当病院においてウロキナーゼ製剤を点眼薬として、処置用ばかりでなく、外来患者に与薬する機会が多くなって来た。その場合患者は、ウロキナーゼ点眼液を調製後5~6日点眼し続ける可能性が生じる。佐竹ら<sup>5)</sup>、岩崎ら<sup>3)</sup>は、ウロキナーゼ製剤を5%ブドウ糖注射液に溶解したときの残存活性値は、25°の条件下で4時間後90%程度に低下すると報告しているが、4時間以後その残存活性値が持続するのか、または、より加速度的に低下するかの疑問を持つにいたり、ウロキナーゼ製剤を生理的食塩液に溶解して、その長時間変化とその安定化を検討した。

## 実験方法

実験方法はJ. Plougら<sup>6)</sup>の方法を準用しフィブリン平板法によった。すなわち、フィブリン溶液にトロンビン溶液を混和して凝固させたフィブリン平板上にウロキナーゼ溶液を添着させて約20時間インキュベートしたのち、フィブリン溶解窓の大きさを測定し、標準線よりその力価を算出した。

\*1) 日本薬学会95年会で発表

\*2) 熊本市湖東1-1-60

\*3) 熊本市九品寺4-24-1

\*4) 熊本市本荘1-1-1

## 成績および考察

1. 検量線の作成 ウロキナーゼ 1バイアル(5000単位)に生理的食塩液 10mlを加え溶解し、これを原液として倍数稀釈を行ない、フィブリン平板に各々0.01mlを滴下してウロキナーゼの活性を求めたところ図1の検量線を得た。

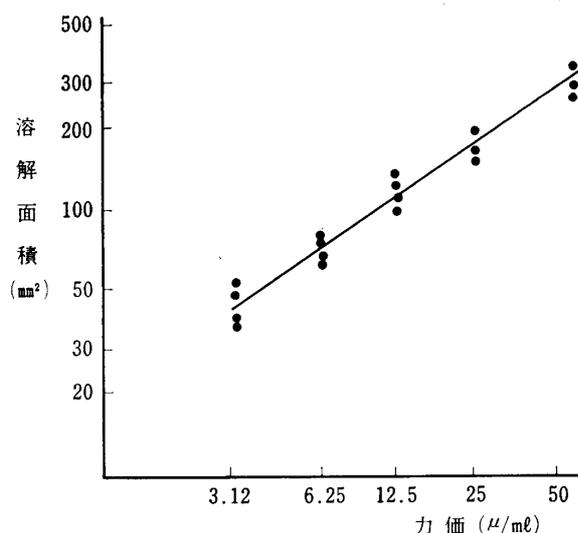


図1 検量線

## 2. 経時変化

## 1) ウロキナーゼについて

ウロキナーゼ 100単位を5mlの生理的食塩液に溶解した溶液(20単位/ml)を室温および冷暗所にそれぞれ保管して、4時間、24時間、48時間、72時間、96時間後のそれぞれの活性を求めると図2となる。

ウロキナーゼの残存活性度は溶解後4時間で90%、冷暗所で100%という値を示すが、4時間から24時間にかけて急激な活性度の低下があり、48時間以後はゆるやかな低下を続け、48時間後には残存活性度は25%にまで低下している。保存状態の差についてみると、室温と冷暗所保存との間にはほとんど差はないが、冷暗所のほうがやや有利であることがうかがわれる。

## 2) ウロキナーゼについて

ウロキナーゼ製剤に安定剤として、1バイアルにゼラチンが6.5~6.6mg添加されている<sup>4)</sup>ウロナーゼの経時変化を調べると図3となる。48時間後のウロナーゼの残存活性度は当初の75%，96時間後においても50%を示している。この場合もウロキナーゼの場合と同様に室温よりも冷暗所保存のほうが残存活性度はやや高く維持できている。

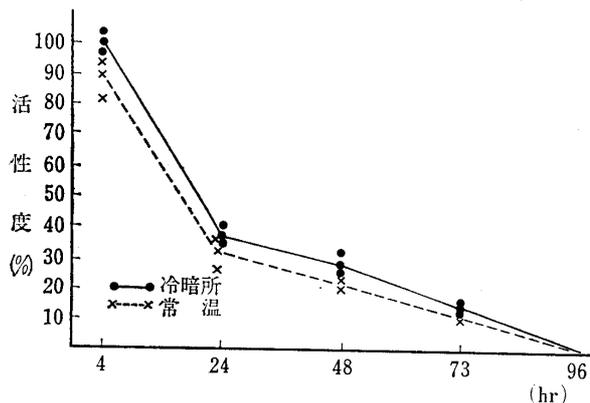


図2 ウロキナーゼの経時変化

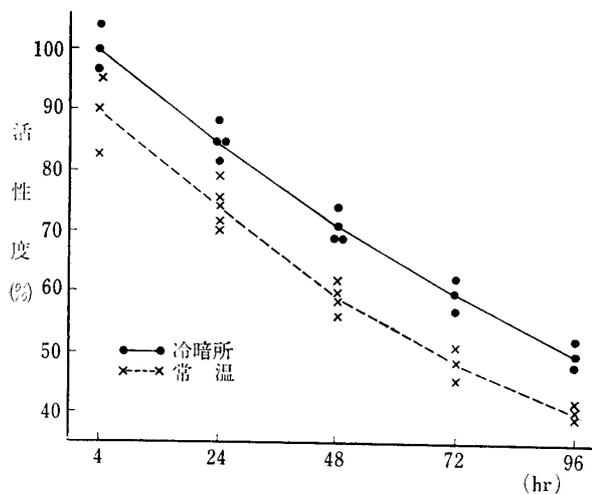


図3 ウロナーゼの経時変化

### 3. ウロキナーゼ製剤点眼薬の安定化について

現在、眼科用として市販されているウロキナーゼ注射液、1バイアル(100単位)に安定剤として毒性のない<sup>7)</sup>注射用精製ゼラチン6mgを加えてその変化を調べると図4となる。24時間後の残存活性度は当初の85%，72時間後には約60%，96時間後では50%となりウロナーゼを生理的食塩液に溶解した場合と比較すると、冷暗所に保存した場合は両者の変化はほとんど一致しているが、室温に保存した場合はいずれの時点でもその残存活性度は平均5%高く維持するという傾向が認められた。

### 4. ゼラチンのフィブリン溶解能について

ゼラチン自体のフィブリン溶解能測定値への影響を各

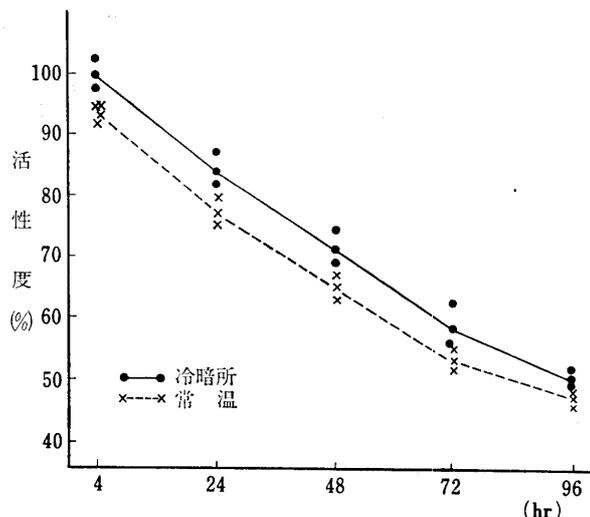


図4 ウロキナーゼにゼラチン添加時の経時変化

濃度について求めると表1となり本テストに用いたゼラチン濃度の範囲では測定値への影響は認められなかった。

表1 ゼラチンのフィブリン溶解能

ゼラチン量 (mg)	フィブリン溶解面積 (mm <sup>2</sup> )
1.20	25
0.60	9
0.12	0
0.06	0

### 5. pHについて

3つの検液のpHの経時変化は表2である。

ウロキナーゼ溶液とウロキナーゼ溶液にゼラチンを加えた場合の液性は、溶解直後ではpH7.5で、24時間後pH7.3、96時間後がpH7.0である。

一方、ウロナーゼ溶液の場合は溶解直後pH4.9、24時間後pH4.9、96時間後pH4.7であり、いずれの場合も低下の傾向を示したが活性値にはウロナーゼ溶液と、ウロキナーゼ溶液にゼラチンを添加した場合の両者にはほとんど差がなかった。しかし、両者の溶液のpHは溶解直後から大きな差が認められた。

表2 pHの変化

	溶解直後	24時間後	48時間後	72時間後	96時間後
ウロキナーゼ	7.5	7.3	7.0	7.0	7.0
ウロナーゼ	4.9	4.9	4.75	4.7	4.7
ウロキナーゼにゼラチン添加	7.5	7.3	7.0	7.0	7.0

この両者の pH の差はウロキナーゼに安定化のため添加されているマンニトールの影響ではないかと考えられるが、いずれにしても経時的に pH が低下する傾向のみられることは、ウロキナーゼ溶液の残存活性度が pH の低下とともに低下することから、溶液の pH の一定化をはかることにより活性度の低下を防ぐ可能性があるとも考えられる興味ある現象と考えられる。

**まとめ**

ウロキナーゼ製剤を点眼薬として与薬する場合、ウロキナーゼの長期安定性が問題となるので、ウロキナーゼ点眼薬の長期保存時の残存活性値を求め、その安定化を試みたところつぎのような結果を得た。

- (1) ウロキナーゼの場合は調製後少なくとも1日以内に使用すべきである。
- (2) 溶解後 5° に保存した場合と室温に放置した場合とでは、大きな差はないが 5° の冷暗所に保存した場合のほうがわずかではあるが有利である。従って、点眼液調製後は冷暗所に保存したほうが良い。
- (3) 眼科用ウロキナーゼを点眼液として使用する場合は、安定剤としてゼラチンを加えるとゼラチン無添加に

くらべて有効活性度は3日間長く期待できる。

(4) ゼラチン添加について当病院の眼科と共同で臨床的効果を検討しつつあるが、現在までのところ、ゼラチン添加のほうが臨床的にも有効で、ゼラチンの副作用は認められない。

**文 献**

- 1) 西崎笹夫 他：ウロキナーゼ製剤の力価測定について、医薬品研究 5 (3), 296 (1974)。
- 2) 長沢佳熊：ウロキナーゼ製剤の活性評価に関する考察、新薬と臨床, 20 (8), 1307 (1971)。
- 3) 岩崎由雄 他：ウロキナーゼ製剤の薬剤学的検討、薬局, 23 (2), 233 (1972)。
- 4) 浅田 洸 他：ウロキナーゼの活性評価における問題点、月刊薬事, 14 (5), 163~167 (1972)。
- 5) 佐竹健三 他：臨床薬学的研究(第5報)、九州薬学会報, 第27号, 57~62 (1973)。
- 6) Ploug, J., et al. : Biochem. Biophys. Acta. 24, 278 (1957)。
- 7) 伊藤千尋 他：Urokinaseの マウスおよびラットにおける急性および亜急性毒性、応用薬理 8 (7), 967~979 (1974)。

# バリウムの缶づめ!?

そのまま飲めるので手間がかかりません

《炭酸ガス配合ゾル》

粉末を量る、溶解する、小分けする——と、今までの硫酸バリウム造影剤は、とても手間がかかりました。バリトップ100は、フックを引くだけでフタがあき、そのまま飲めるユニークなもの。最近、重要視されている二重造影法に最適な、流動性・拡散性・附着性に富んでいます。優れたX線造影剤として、ぜひお役立てください。

**特長**

- 附着性・拡散性が大でアレアの描出良好
- 炭酸ガスを封入 ゾンデや発泡剤が不要
- 酸凝固防止剤を使用 胃液による支障なし
- 缶いり 使いやすく 飲みやすい
- 長期保存が可能

適応 消化管のX線造影剤として用いる

- 食道の撮影 ● 粘膜炎による撮影
- 胃部二重造影法による撮影
- 充盈法による撮影 ● 小腸・大腸の撮影



**バリトップ**

200ml入 300ml入

薬価基準価格(円)

75W/V%	1ml	1.10
90W/V%	1ml	1.30
100W/V%	1ml	1.50
110W/V%	1ml	2.00
120W/V%	1ml	2.40

株式会社 **カイデン**

- 販売元
- 大阪市東区道修町3丁目9番地
  - 大阪支店 大阪市東区道修町3丁目9番地
  - 東京支店 東京都中央区日本橋本町4丁目2番地
  - 名古屋支店 名古屋市中区丸の内3丁目8番24号
  - 福岡支店 福岡市博多区博多駅東2丁目9番7号
  - 仙台出張所 仙台市春日町11番15号
  - 札幌出張所 札幌市西区琴似2条6丁目

製造元 堺化学工業株式会社  
大阪府堺市成島町5丁目1番地

《健保適用》