

抗がん剤の流動性の経時変化*

武 田 誠**
 耘 野 美良衣**
 中 野 涼 子**
 関 口 博 史**
 八 尾 滋**

Time Dependence of Viscoelastic Properties of Anti-cancer Agent

Makoto TAKEDA**, Mirai UNNO**, Ryoko NAKANO**,
 Hiroshi SEKIGUCHI** and Shigeru YAO**

Miriplatin is an anticancer agent of hepatocellular carcinoma. This medicine is used by as a suspension with the dedicated solvent (iodinated poppy seed oil fatty acid ethyl ester). However, it was reported that with the passage of time, the viscosity increases and becomes difficult usage. We had been investigating the mechanism of this transition and an improvement method.

In this time, we measured the temporal change in viscosity of miriplatin suspension by using a cone-plate type rheometer and Ubbelohde viscometer. We also observed inner structural change of the suspension by using polarizing microscope. From the observation, we found out that with passage of time, large size micelles were constructing. Addition, we investigated the mixing effect of side chain crystalline block co-polymer.

Key Words : anti-cancer agent, viscosity, time dependence

1. 緒言

2013年に癌で亡くなった日本人は36万人を超えた¹⁾。中でも日本では肝細胞癌による死亡者が年間約3万人もいる。この肝細胞癌の治療法として、カテーテルを通し肝動脈に抗癌剤であるミリプラチンを注入する方法がよく知られている²⁾。使用する際には、粉末のミリプラチンを専用の懸濁用液（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）に懸濁し、肝動脈に注入する治療法が施されている。

しかしながら一方で、経時的にこの懸濁液の粘度が高くなり使用が困難になってしまうことが指摘されている。

ミリプラチンはFig.1に示すように、極性基と長鎖アルカン鎖からなっている。この形状因子からは、溶液中でミセルを形成する可能性が示唆される。また粘度上昇する観点から考察すると、ミセル形状も一般的な「球状ミセル」ではなく、溶液の組成によって大きく変化する。

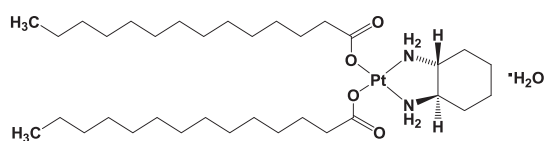


Fig.1 The structural formula of miriplatin

* 平成 28 年 6 月 2 日受付

** 化学システム工学科

ることも知られる「紐状ミセル」を形成している可能性がある。

本研究の目的はこのミリプラチンの粘度の経時的増加の原因を確かめるとともに、粘度上昇を抑制する手法を検討することである。

我々の研究室では数年来側鎖結晶性ブロック共重合体 (Side Chain Crystalline Block Co-Polymer :SCCBC) の特異的な相互作用力に着目した研究を実施している³⁾⁻⁸⁾。SCCBCは側鎖に長鎖アルカン鎖を保有している側鎖結晶性ユニットと、親溶性性などの機能を発現する機能性ユニットから構成されているブロック共重合体の総称である。我々の研究により、このSCCBCはその側鎖結晶性部位で結晶化するだけでなく、長鎖アルカン鎖を保有するポリエチレンなどの結晶性高分子とも結晶化超分子間力により強く相互作用し、表面改質などの機能を発揮することが明らかとされている。今回の研究では、ミリプラチンの長鎖アルカン鎖部位とSCCBCの側鎖結晶性部位が相互作用を示し、ミセル形成能に影響を与えることで、系の粘度変化を抑えることができるかの検証を実施した。

2. 実験方法

2-1 試料の調整

今回用いた抗癌剤は、肝細胞癌の抗癌剤ミリプラチンである。評価には粉末であるミリプラチン70mgを液体であるヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル3.5mLに分散・懸濁したものを用いた。

また粘度調整剤として添加するSCCBCは側鎖結晶性部位にベヘニルアクリレート (BHA)、溶媒親和性部位にノルマルブチルアクリレート (nBA) を用い、リビングラジカル重合で合成したものを使用した。それぞれの重量平均分子量は $M_w(BHA) : 5400$ と $M_w(nBA) : 7300$ である。粘度評価試料は、上述のように作成したミリプラチン溶液70mgに対し、SCCBCを1mg(1.4wt%)、および0.5mg(0.7wt%)を添加したものを用いた。

2-2 粘度測定

粘度測定は、恒温槽内35°Cの定温状態で毛管粘度計(ウベローデ粘度計 粘度計数 $C=0.5092[\text{cSt/s}]$)によるものと、溶媒蒸発を防ぐトラップ付きのコンプレート型レオメータ (Rheosol-G2000) によるせん断粘度のせん断速度依存性の測定を行った。レオメータでの測定時にはトラップに水を入れて、溶媒蒸発を予防した。

2-3 内部構造評価

懸濁液内部の内部構造およびその変化を観察するために、自作した光散乱装置を用い、懸濁液からの散乱光の経時変化の評価を行った。なお、画像処理には画像解析ソフト (imageJ) を用いた。また偏光顕微鏡を用いて懸濁後の内部観察を1日目、2日目、3日目の溶液に対して実施した。

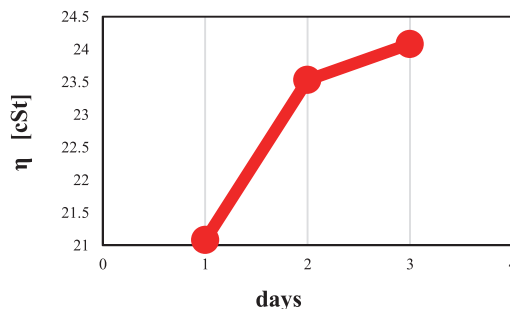


Fig.2 The kinematic viscosity measurements when using an Ubbelohde viscometer at 30°C

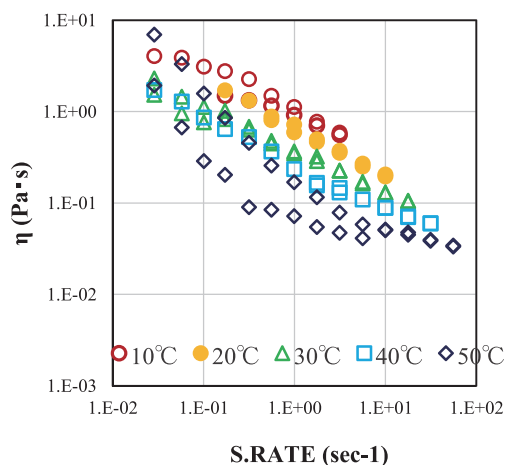
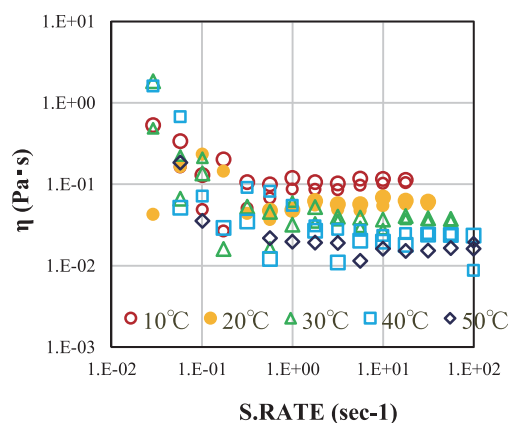


Fig.3 The viscosity changes to the shear rate at each temperature of miriplatin suspension.(Upper: 1day, Lower: 3day)

3. 結果と考察

3-1 毛管粘度計による粘度測定

Fig.2に毛管粘度計を用いて測定したミリプラチン懸濁液35°Cにおける動粘度を示す。この図から経時的に粘度が高くなる事がわかる。また特に1日目から2日目の粘度増加が大きいことから比較的短時間に粘度が増加する構造体が懸濁液内部で形成されたものと考えられることができる。

3-2 セン断粘度のせん断速度依存性

Fig.3には1日目と3日目のせん断粘度のせん断速度および温度依存性を測定した結果を示す。図から1日目では広いせん断速度領域でほぼニュートン流動を示していることが分かる。また温度の上昇とともに、単調に粘度が減少しており、極めて単純な溶液特性を示していることが分かる。これはミリプラチンが懸濁液中で良分散していることを示唆している。一方3日目のデータではせん断粘度が1ケタ以上増加しているのみならず、せん断速度に対してほぼ45°の依存性を示して低せん断速度になるほど粘度が増加していることが分かる。これは流動を開始するにあたってある程度の負荷が必要となる降伏値を保有していることを示唆している。またこの傾向は温度を変えても、粘度の値自体は減少するが、ほぼ同等である。この結果は、3日目のミリプラチン懸濁液では流動に対して大きな降伏値を持ち、流動性が著しく失われていることを示している。

3-3 光散乱による内部構造評価

Fig.4はこれらの溶液の光散乱の結果である。Fig.5はこの光散乱測定の結果を画像解析ソフト (image J) を使用し光波長の解析を行い、1日目、2日目、3日目のピーク点を重ね合わせて光の波長の広がり具合を示したものである。このグラフから経時的に光が広角側にまで散乱するように変化していることが分かる。このことは、

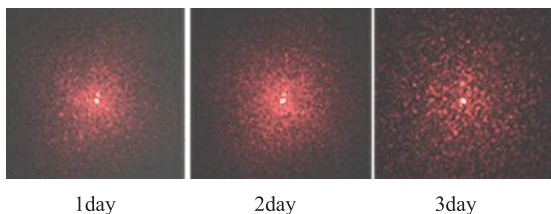


Fig.4 Light scattering measurements from 1 to 3day

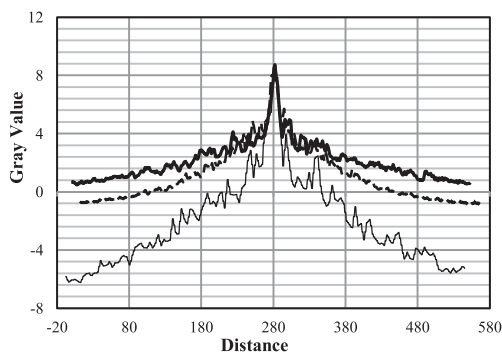


Fig.5 The spreading how light wavelengths were analyzed using the "image J".

1day (solid line), 2day(dashed line), and 3day (bold line).

系中に光散乱能を持つ構造体が増加していることを示している。

3-4 光学顕微鏡観察結果

Fig.6には光学顕微鏡による1日目のミリプラチン懸濁液および3日目のその観察結果を示す。図から1日目ではここに分散したミセル状構造体が見られるのに対し、3日目ではそれら構造体同士がつながって大きな連続体を形成していることが分かる。即ちミリプラチン懸濁液は、掲示的に大きくかつ連則的な構造体を形成するようになり、この結果として低粘度・ニュートン流体から高粘度・非ニュートン流体へと物性が変化しと考えることができる。詳細はさらに高倍率の顕微鏡などでの観察が必要であるが、おそらく紐状ミセルが形成されているものと考えられる。

3-5 添加剤効果

Fig.7にはミリプラチン懸濁液 70mg に対し、それぞれ SCCBC を 1mg(1.4wt%) と、0.5mg(0.7wt%) を添加した系

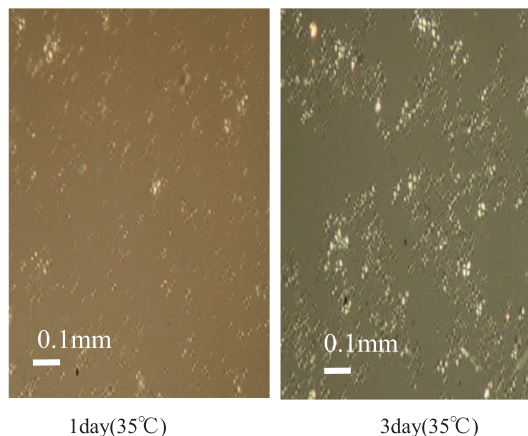


Fig.6 Polarizing microscope image of Miriplatin suspension at 1day and 3day

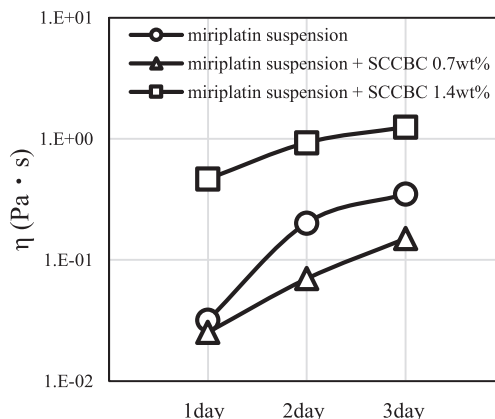


Fig.7 Time dependence of the viscosity at a shear rate of 1sec-1 at 30°C

での 30℃におけるせん断速度 1sec-1 でのせん断粘度の
 掲示時間依存性の結果を示す。SCCBC を 0.5mg(0.7wt%)
 を添加した系では 2 日目以降の粘度上昇を抑制している
 ことが分かる。一方 SCCBC を 1mg(1.4wt%) 添加された
 系では 1 日目のせん断粘度が高くなるが、逆に 3 日間を
 通じての粘度上昇が抑制されていることが分かる。これ
 らの結果から、SCCBC はある程度ミリプラチン懸濁液
 のミセル形成を制御していると考えられるが、添加量が
 ごくわずかに増加しただけで、初期粘度上昇にも大きく
 影響を与えることが分かる。詳細な相度作用機構や最適
 な添加量などは、今後さらに詳細な検討が必要である。

4. まとめ

今回、ミリプラチン懸濁液の粘度や構造の経時変化を
 毛管粘度計、コーンプレート型レオメータでの粘度測定、
 光散乱測定、偏光顕微鏡を用いて様々な温度下で観察し、
 検討を行った。これにより、ミリプラチン懸濁液が経時
 的に粘度上昇することを確認でき、同時に光散乱測定に
 おいて高角度側まで散乱が生じるようになること、さら
 に偏光顕微鏡により、ミセルが形成されていく過程を見
 ることができた。これらの結果から、ミリプラチン懸濁
 液の粘度の経時変化は、系中に光散乱能を持つサイズの
 ミセルが形成されたことによるもの、特に紐状ミセルが
 構築されるためだと推察された。

また、SCCBC の添加によって経時的に粘度上昇を抑
 制する事がわかったが、初期粘度にも大きく影響を与え
 ることが明らかとなった。

参考文献

- 1) 公益財団法人日本対がん協会 対がん協会報 第 612
 号 2014 年(平成 26 年) 7 月 1 日
- 2) 日経メディカル Online ([http://medical.nikkeibp.co.jp/
inc/all/cancernavi/kangan/chemotherapy/post_16.html](http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/all/cancernavi/kangan/chemotherapy/post_16.html))
- 3) 側鎖結晶性ブロック共重合体のインテリジェンス
 マテリアル機能・八尾 滋、市川 賢 未来材料,
 12/9,41-46, 2012 年 9 月
- 4) 側鎖結晶性ブロック共重合体による超分子機能—濃
 厚ポリエチレン粒子分散系の分散剤効果と熱レオ
 ロジー効果—・大熊 徹、八尾 滋、中野 涼子、
 関口 博史、市川 賢、巽 大輔 電子情報通信学
 会技術研究報告, 113/167,81-82, 2013 年 7 月
- 5) Thermal Rheological Fluid with Side-Chain Crystalline
 Block Co-Polymer・中野 涼子、関口 博史、八
 尾 滋 Proceedings of the 9th JFPS International
 Symposium on Fluid Power,2014, 442-446 (2014). ,
 2014/442-446, 2014 年 11 月
- 6) Solid Electrolyte Function of a Polyethylene Porous
 Membrane Filled with Side-Chain Crystalline Block
 Co-Polymer by Using Its Crystalline Supramolecular
 Interaction・八尾 滋、中野 涼子、関口 博
 史 International Journal of Materials Science and
 Applications, 3/6,339-403, 2014 年 12 月
- 7) Polyethylene Surface Modification by Side Chain
 Crystalline Block Copolymer・中野 涼子、関口 博
 史、八尾 滋 Macromolecular Symposia, 349/1,44-
 50, 2015 年 3 月
- 8) 側鎖結晶性高分子による結晶化超分子間力とその将
 来展望・八尾 滋 高分子論文集, accepted/, 2016
 年