

未来医療としての経皮ワクチンと創薬材料としてのイオン液体

(九大院工^{1,2}) ○後藤 雅宏^{1,2}

Transdermal vaccine as a future medical treatment and ionic liquids as drug development materials (¹*Graduate School of Engineering*, ²*Center for Advanced Transdermal Drug Delivery Systems, Kyushu University*) ○Masahiro Goto,^{1,2}

Transdermal vaccine^{1,2}: In the last two decades, different drug delivery methods have emerged with various targeted delivery routes; for instance, transdermal, topical, oral, injection and nasal. Among the different routes, a transdermal drug delivery (TDD) method is considered as a safe and a non-invasive technique for drug administration. TDD has attracted attention for several advantages over conventional oral or injection route. In contrast to conventional immunization by injection, transcutaneous immunization requires only topical application of antigens to the skin and is a simple, non-invasive method that does not require medical personnel. However, the major problem is that the stratum corneum (SC) serves as a strong barrier at the skin surface. In this lecture, we applied novel nanodispersion technique to the induction of cancer immunity. Cancer immunotherapy by activation of immune system against cancer has recently received attention. The key step for inducing the cancer immunity is the delivery of cancer-specific antigens to dendritic cells (DCs), followed by the antigen-presenting by the DCs. Our investigation revealed the ability of this approach to induce antigen-specific cellular immune responses against cancer by evaluating the growth of OVA-bearing tumors and the production of cytokines from splenocytes. Inhibition of tumor growth was achieved, demonstrating the applicability of S/O carriers to the induction of cancer immunity. We will show you some examples to create a novel vaccine by utilizing nanotechnology.

Pharmaceutical application of ionic liquids (ILs)^{3,4}: which are commonly defined as salt compounds composed of ionic species and melt below 100 °C, is an attractive research field in a drug delivery system (DDS). The solubilization ability for insoluble drug molecules is a promising property of ILs. In 2010, it was reported that acyclovir, a sparingly soluble drug, was dissolved in imidazolium-based ILs, and the IL-in-oil microemulsions enhanced the transdermal delivery of acyclovir. The transdermal delivery is the most studied DDS field using ILs and some hydrophobic ILs were confirmed as skin penetration enhancers due to its higher interaction with the hydrophobic skin surface barrier. Utilization of active pharmaceutical ingredients (API) as the ions of ILs is known as an alternative strategy of IL-based DDSs because the API-IL enables to tune their physical or chemical properties of ILs. To improve the transdermal delivery, drugs were robed with hydrophobic counter ions. Recently, biocompatibility has been regarded as one of the most important properties of ILs for the DDS application. Several biomolecule-derived ions such as choline and amino acids were reported to form ILs and the biocompatible ILs were used as a solvent for solubilizing poorly soluble drugs and skin penetration enhancers. These researches suggest that ILs would be a promising solvent for developing a novel DDS.

Keywords : *Transdermal Vaccine; Nano Drug Carrier; Transdermal Delivery; Ionic Liquid*

経皮投与は注射投与と比較して安全かつ簡便であり、経口投与と比較しても消化管や肝臓の通過がないことから、理想的な薬の投与方法と考えられている。ただし皮膚は高いバリア機能をもっていることから、現実的には経皮投与を多くの薬へ適用するのは困難である。本講演では、特に完全非侵襲性の次世代経皮技術とイオン液体の薬物利用に的を絞り、最新の技術を紹介する。

生体高分子の経皮吸収促進法としての S/O 技術: S/O 製剤とは薬を水中に封入した W/O エマルションから水を除いた状態であり、このとき薬と界面活性剤はナノ粒子 (solid) の状態で油中に分散していると考えられる。現在主流となっているのがエマルションを凍結乾燥する S/O 調製方法である。この手法では、W/O エマルションを凍結することによって薬、水、界面活性剤、油 (揮発性) という分子的な配置を保ち、減圧乾燥によって溶媒である水と油を同時に昇華させている。そのようにして得られた薬と界面活性剤からなるナノ粒子に、自分の使用したい油を添加することによって再分散させ、S/O 製剤を得るという方法である。この方法によってほぼ 100%のタンパク質製剤を油相に溶解することが可能である。実際には薬と界面活性剤の組合せによって分散性は大きく異なり、現在ではペプチドやタンパク質からなる薬剤とショ糖脂肪酸エステルとの組合せが最も再現性と安定性の面から適していると考えられている。バイオ医薬品の経皮デリバリーをはじめとして経皮ワクチンの構築において大きな成果を上げている^{1,2)}。

イオン液体による経皮吸収促進: イオン液体(IL)は、イオンからのみ成る常温・常圧下で液体の塩である。IL は、カチオン種とアニオン種の組み合わせにより物理化学的パラメータを調節可能である。例えば imidazolium をカチオンとして持つ IL は、アルキル鎖長に応じて疎水性が変化し、疎水性の高い IL は疎水性薬物を、親水性の高い IL は親水性薬物をよく溶解する。また、多くの薬物が弱酸あるいは弱塩基性の性質を持つことから、薬物自体をイオン液体の構成成分 (カチオンあるいはアニオン) として用いた Active Pharmaceutical Ingredient-Ionic Liquid (API-IL) も盛んに研究されている。経皮吸収における最大のバリアである角層への浸透性を高めるためには、溶解性改善により製剤中の薬物濃度を高めること、適度な親油性を付与することが有効である。先に述べたように、IL はその優れたデザイン性により、難溶性薬物と水素結合や van der Waals 相互作用等を持たせることで、溶解性を向上することができる。IL を薬物の溶媒として用いることで、あるいは API-IL 化により親油性を付与することで、疎水性膜である角層への薬物の分配や角層中における拡散の向上が期待される³⁾。さらに、C₈以上の長鎖アルキル基を有する imidazolium カチオンから成る IL は、界面活性剤としての性質を示すことが知られ、この性質により角層中の細胞間脂質に直接作用することで、薬物の経皮吸収を促進すると報告されている⁴⁾。

1) M. Kitaoka, R. Wakabayashi, M. Goto, *Biotechnology Journal*, **2016**, 11, 1375.

2) R. Wakabayashi, M. Sakuragi, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Goto, *Mol. Pharm.*, **2018**, 15, 955.

3) M. Goto, *Green Chemistry*, **2020**, 22, 8116.

4) Y. Tahara, N. Kamiya, M. Goto, *Mol. Pharm.*, **2020**, 17, 3845.