イオン液体を用いた DDS と 経皮デリバリーへの応用の現状

九州大学大学院 工学研究院 応用化学部門*

田原義朗*・後藤雅宏*

Recent advances of ionic liquids for transdermal drug delivery systems

Pharmaceutical application of ionic liquids (ILs), 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.

イオン液体とは常温で液体の塩(えん)であり、高い物質溶解性やデザイン性をもつことから、水や有機溶媒に代わる第3の溶媒として DDS への利用が注目されている。難溶性性薬物の可溶化はイオン液体の DDS 応用において最初に注目された特性であり、薬のイオン液体化による機能改変なども新たな方法論として提唱された。なかでも、経皮デリバリーは最も多くの検討がなされたイオン液体による DDS 利用の領域であり、疎水性イオン液体を中心に種々のイオン液体が経皮吸収促進効果を示すことが報告されている。さらに近年では、生体適合性の担保が重要課題であると認識され、コリンやアミノ酸を中心とした安全性の高いイオン液体を用いた DDS が報告されるようになり、イオン液体を用いた DDS は新しい研究領域として、大きな期待が寄せられている。

Yoshiro Tahara*, Masahiro Goto*

Keywords: Ionic liquid, Transdermal delivery, Biocompatibility, Deep eutectic solvent

1. はじめに

イオン液体(Ionic liquid; IL)とは、常温・常圧で液体の塩(えん)であると定義される。有機カチオンとアニオンから構成されており、通常は100°C以下の融点を示す液体状態の塩を指す¹⁾。塩化ナトリウム(NaCl)に代表されるように、多くの塩はカチオンとアニオンの間の強いイオン結合が存在すること

によって、その融点は非常に高く、通常は常温で液体にはならない。しかしながら表1に示すような嵩(かさ)高い分子構造をもつ塩はこのイオン結合が弱く、常温で液体となるものが存在する。古くから金属酸化物などからなる高温状態での熔融塩は存在していたが、有機化合物で構成され、常温で液体である現代的な IL は、1992年の Wilkes と Zaworotko によるイミダゾールカチオンを用いた研究を皮切りに大きく発展した²⁾。2000年以降は多彩な分子構造をもつ IL が報告され、水や有機溶媒に次ぐ第

* Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyushu University

3の液体として注目されている^{1,3)}。塩特有の性質である不揮発性、高導電率、高い溶解性などの優れた特性を利用して、現在までに触媒⁴⁾、電気化学⁵⁾、抽出溶媒⁶⁾、バイオマスの溶解⁷⁾などの分野において多くの研究が報告されている。本稿ではILを利用したDrug Delivery System(DDS)に関する研究について紹介する。

2. 薬物の可溶化への応用

ILのDDSへの応用が注目される以前から、ILには通常の有機溶媒には不溶な物質を溶解する性質があることが知られていた。特に2002年のRogersらによる報告では、強固な結晶構造をもち、水や多くの有機溶媒に不溶なセルロースを溶解するILが見出されており、バイオマス由来のカーボンニュートラルなエネルギー源を生み出す研究として大きなインパクトを与えた⁸⁾。このときに用いられたILは炭素数の異なるイミダゾール系カチオンと、親水性の[Cl]、疎水性の[BF₄]や[PF₆]からなるアニオンである(表1)。結果として炭素数の短いカチオンである[C₄mim]と、親水性のアニオンである[Cl]を組み合わせた[C₄mim][Cl]が最も高いセルロースの溶解性を示した。この際、ILがセルロース分子と水素結合することによって可溶化すると考えられており、後述のようにILの難溶解性薬物への応用研究でも、同様の原理で可溶化が起きると考えられている。

2008年に難溶解性薬物である albendazole、danazol と、水溶性薬物である acetaminophen、caffeine についての溶解性の報告が、セルロースの可溶化で用いられたのと同様のイミダゾール系IL(表1)によってなされた⁹⁾。物質の可溶化溶媒の探索において、このように多彩な分子構造をもつ溶媒(液体)をデザインできる点はILの魅力であり、DDSへの応用が期待される大きな要因である。この研究では、カチオンとしては炭素数が長いILほど薬物の溶解性が高く、アニオンについては薬物によって溶解性の高い組み合わせが異なるという結果が得られている。

表1 ILを用いたDDS応用のはじまり

(発表年)	研究の概要
(2002年)	セルロースの可溶化
(2008年)	難溶解性薬物の可溶化
(2010年)	IL/Oによる経皮デリバリー
(2013年)	経皮吸収促進
(2015年)	経皮吸収促進とワクチン効果の向上
(2017年)	経皮吸収促進

3. DDS応用のはじまり

2010年にILの本格的なDDSへの応用研究として、Moniruzzaman らによって難溶解性薬物である acyclovir の経皮デリバリーの研究が報告された¹⁰⁾。Acyclovir (図1 A)は抗ヘルペスウイルス薬として非常に優れた効果を示す薬である。しかしながら口唇ヘルペスに対しては患部への直接投与が可能な経粘膜デリバリーがすでに市販薬として販売されているのに対し、皮膚疾患である帯状疱疹などに対しては、最適な投与方法は経皮デリバリーであるにも関わらず、錠剤による経口投与が主流である。Acyclovir の経皮デリバリーが難しい要因として、本特集号でも議論されているように、皮膚には粘膜と比較し

表2 IL による acyclovir の溶解性

溶 媒	溶解性
親水性IL [C ₁ mim][(CH ₃ O) ₂ PO ₂] [C ₂ mim][(CH ₃ O) ₂ PO ₂] [C ₂ mim][CH ₃ COO]	> 25wt% >15wt% 10~12wt%
疎水性IL [C ₂ mim][BF ₄] [C ₂ mim][Tf ₂ N] [C ₄ mim][PF ₆]	不 溶 不 溶 不 溶
その他の溶媒 Water IPM	0.05wt% 0.004wt%

て高いバリア機能が存在するということがあげられる。さらに acyclovir は図1 Bのように多くの溶媒(ヘキサン、アルコール、アセトン、エーテル、水など)に不溶な難溶解性薬物であるため、経皮デリバリーに適した基剤への溶解や、経皮吸収促進剤の利用が困難であることも問題である。そこで Moniruzzaman らは親水性から疎水性までの幅広い特性を示すIL(表1)によって acyclovir を溶解することを試みた。表2に各溶媒に対する acyclovir の溶解性を示している。結果として acyclovir は親水性の高いILにおいて高い溶解性を示し、セルロースの可溶化と同様にILによる水素結合が重要であることが示唆された。

最も高い acyclovir の溶解性を示した[C₁mim][(CH₃O)₂PO₂] からなるILによって経皮浸透性が検討されたが、acyclovir を[C₁mim][(CH₃O)₂PO₂]に溶解させただけでは皮膚浸透性の向上は見られなかった。経皮デリバリーでは、皮膚最外層の角層が疎水性の高い構造をしており、最大のバリア機能を示す。後述する多くの研究によってILそのものが経皮吸収促進効果を示す例も報告されているが、その多くは疎水性ILであり、上記のacyclovirを溶解した[C₁mim][(CH₃O)₂PO₂]は親水性の高いILであることから、その効果が低かったと推察される。そこで彼らは acyclovir を溶解した[C₁mim][(CH₃O)₂PO₂]と、高い経皮吸収促進効果を示す油状基剤(Oil)である isopropyl myristate

図1 Acyclovir のILによる経皮デリバリー

(A) Acyclovir の構造。(B) 溶媒への溶解性。(C) IL への溶解と IL/O マイクロエマルジョンの概念。(D) 皮膚浸透性の評価(24時間後の皮膚浸透量および透過量、IL/O1: 界面活性剤濃度20%、IL/O2: 界面活性剤濃度30%)。

(IPM)を界面活性剤によって均一に混合した、ionic liquid-in-oil(IL/O)エマルジョンを利用することを試みた。種々の検討の結果、Tween-80とSpan-20という生体適合性の高い界面活性剤を用いて、10~30 nmの粒子径をもった acyclovir 封入IL/Oマイクロエマルジョンを調製することに成功した(図1 C)。この製剤を用いて acyclovir の皮膚浸透性を評価すると、IL/O マイクロエマルジョンにおいて高い皮膚浸透性と透過性を示すことが明らかとなった(図1 D)。また人工皮膚細胞モデルを用いた毒性評価を行い、IL/O マイクロエマルジョンの毒性はILを水に変更した同様の組成の water-in-oil エマルジョンと同等であることがわかった¹¹⁾。しかしながらILのみでの皮膚毒性は高いことも明らかとなったことから、後述のように生体適合性の高いILを利用することが今後の課題である。またこのIL/O マイクロエマルジョンのシステムは acyclovir と同様の難溶性薬物である methotrexate についても適用可能であり、薬の溶解と皮膚浸透性の向上が確認されている¹²⁾。

4. 経皮吸収促進剤としての利用

経皮デリバリーの研究は、2010年の Moniruzzaman らの研究を皮切りに最も盛んに研究が行われているILのDDSへの応用研究である。最も典型的なものは、疎水性の高いILが経皮吸収促進剤として働くというものである。2013年に Dobler らは表1に示すILの経皮吸収促進効果につ

いて検討した¹³⁾。トリグリセリドをoil相とした oil-in-water エマルジョンに、親水性ILである[C₆ mim][Cl]と、疎水性ILである[C₄ mim][PF₆]を添加することによって、薬物の皮膚浸透性について評価した。その結果、どちらのILも内封薬物の皮膚浸透性を向上させるが、疎水性の[C₄ mim][PF₆]が顕著な経皮吸収促進効果を示した。2015年に Araki らは卵白アルブミン(ovalbumin; OVA)をモデル抗原タンパク質とした経皮ワクチンにおいて、ILの添加効果を検証した¹⁴⁾。OVAを疎水性界面活性剤であるショ糖エルカ酸エステル(ER-290)またはショ糖ラウリン酸エステル(L-195)で被覆して、経皮吸収促進効果のあるIPMに分散させた。このIPMに疎水性ILである[C₁₂ mim][Tf₂N](表1)を添加することでILの効果を検討した。*In vitro*で Yucatan micropig 皮膚への浸透性を検討した結果、[C₁₂ mim][Tf₂N]の添加によってOVAの皮膚浸透性が向上することが明らかとなった(図2 A)。さらに *in vivo*でマウスの耳介部に投与した結果、ILの添加によって血中のOVA特異的な抗体産生が向上することが示された(図2 B)。2017年に Monti らは表1に示す環状構造をもつ[C₁₂ dabco][Br]を経皮吸収促進剤として報告している¹⁵⁾。モデル薬物として diltiazem とその塩酸塩を用い、比較として[C₆C₆ dabco][Br₂]と[C₄ dabco][Br]についても検討している。結果として、diltiazem に対しては[C₁₂ dabco][Br]>[C₆C₆ dabco][Br₂]>[C₄ dabco][Br]の順に、diltiazem 塩酸塩に対しては、[C₁₂ dabco][Br]>[C₄ dabco][Br]>[C₆C₆ dabco]

図2 疎水性IL([C₁₂ mim][Tf₂N])による経皮吸収促進と経皮ワクチン効果

[Br₂]の順に高い経皮吸収促進効果を示した。この結果は炭素数が多く、疎水性の高いILの方が経皮吸収促進剤としての機能は高いが、分子内に2つのカチオンが存在すると、炭素数の少ないILにも劣る効果しか示さないことや、目的の薬物のイオン化状態によっても適切なILが変わることを示している。

5. 薬のイオン液体化と DES

DDSに関連する試みとして薬をイオン液体化するという研究がある。この概念は、2007年にRogersらによって提唱され、溶解性の改善や、薬理活性、安定性の向上などが期待されている¹⁶⁾。この中で表3のように ranitidine-docusate、lidocaine-docusate、didecyltrimethylammonium-ibuprofen からなる IL が調製され、室温で液体となることが報告された。

このような IL と類似した概念として、共融混合物があげられ、Deep Eutectic Solvent(DES)と表記される。DES も IL と同様に2種以上の分子の混合によって融点が下がり液体となる現象を原理としている。DES は医薬品の分野では古くから利用されており、lidocaine-propitocaine からなる DES を利用した EMLA CREAM は経皮の疼痛緩和剤として実用化されている。ここで IL はその定義から成分はイオン化している必要があるが、DES は必ずしもそうではない。4級アンモニウムやスルホン酸のようにプロトンや水酸化物イオンが完全に解離するものは、確実に IL と表記することができるが、アミンやカルボン酸のように解離が不確実なものについては、学術誌においても IL と DES とが混在して表記されているのが現状である。2017年にRogersらによって lidocaine をモデルとして表3の IL ([lidocaine][docusate])、DES(lidocaine-ibuprofen)、通常の塩酸塩([lidocaine][Cl])についての経皮吸収特性が、基剤をクリーム剤に統一することで検討された。その結果、DES>塩酸塩>IL の順で経皮吸収性が高いことがわかり、lidocaine のイオン化状態によって経皮吸収性が変化することが明らかとなった¹⁷⁾。

表3 薬のイオン液体化と DES

(発表年)	研究の概要
(2007年)	薬のイオン液体化の概念提唱 <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Ranitidine</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Docusate</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>Lidocaine</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Docusate</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>Didecyltrimethylammonium</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Ibuprofen</p> </div> </div>
(2016年)	siRNAの経皮デリバリー <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>BDOA</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>siRNA</p> </div> </div>
(2017年)	ILとDESの経皮吸収性 <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>[Lidocaine]</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>[Docusate]</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>Lidocaine</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Ibuprofen</p> </div> </div>

このように薬理活性を有するものを IL や DES の構成成分として利用し、相乗的な効果を目指すものもあれば、薬理活性を示さないイオンを利用して薬の物性コントロールをねらったものもある。経皮デリバリーの報告として、2016年に Zakrewsky らは表3のように siRNA をアニオン、[BDOA] をカチオンとした混合物を作成し、塩酸塩状態よりも siRNA のオクタノール/水分分配係数の向上に成功し、siRNA を凝集させることなく水中に溶解させることを報告している。このようにして作成された BDOA-siRNA は、疎水性が高く siRNA の皮膚

浸透性を向上させ、人工皮膚中のエラスターゼの発現の抑制に成功している¹⁸⁾。

6. 生体適合性ILの開発

この10年間でILを利用したDDSの報告は増加しつつあるが、実際の医療分野での実用化を目指すためには、生体適合性の高いILを開発することが必須であり、この分野の最大の課題となっている。すでに、Hela細胞などをモデルとしたILの細胞毒性についての研究は盛んに行われており、培養細胞に対する毒性についての議論は進んでいる¹⁹⁾。しかしながら現実的なヒトへの投与を行うためには、生体由来の分子あるいは、すでにヒトへ投与された実績のある分子のみで構成されたILでなければ実用化の可能性は低い。ここでは代表的なコリンとアミノ酸を用いた生体適合性ILの現状について紹介する。

2005年に大野らによって、カチオンはイミダゾール系の[C₂mim]であるが、アニオンをアミノ酸としたILが開発された(表4)²⁰⁾。このILは20種類の天然アミノ酸すべてについて、ガラス転移温度が室温以下のILであり、アミノ酸の種類によって導電率が変化するなどの特徴をもつことが報告された。その後、生体由来の分子であるコリンをカチオン、ナフテン酸をアニオンとしたILが報告された(表4)²¹⁾。現在ではコリン-アミノ酸からなるILが広く利用され、カチオンとアニオンの両方が生体由来の分子である典型的な生体適合性ILとして認識されている。2018年の報告として、コリン-アミノ酸を用いたpaclitaxelのDDS研究が報告された²²⁾。Paclitaxelは水に不溶な抗がん剤として知られており、界面活性剤であるCremophor ELなどによって水に溶解することで投与されている。そこでコリン-アミノ酸からなるILによるpaclitaxelの溶解が検討され、表4に示すようなコリンとアミノ酸(グリシン、アラニン、ロイシン、プロリン、セリン、イソロイシン)からなるILにpaclitaxelが溶解することが確認された。さらにTween-80やエタノールを用いることによって、paclitaxelを水中に分散可能であることも明らかとなった。Hela細

表4 生体適合性イオン液体

(発表年)	研究の概要
(2005年)	アミノ酸からなるILの開発 [C ₂ mim] + [Amino acid]
(2014年)	経皮吸収促進剤 Choline and Geranate (DES)
(2016年)	プロリンエステルによるイオン液体化 [ProOEt] + [Ibuprofen]
(2018年)	Paclitaxelの溶解とデリバリー [Choline] + R-CH(NH2)COO- where R = Gly, Ala, Leu, Pro, Ser, Ile
(2018年)	アミノ酸エステルによるイオン液体化 [AspOEt] + [Salicylate] or [ProOEt] + [AlaOEt]

胞への毒性試験ではプラセボにおいては低い毒性であるのに対して、paclitaxel存在下では Cremophor EL を用いた場合と同様に高い抗がん活性を示した。さらに THP-1細胞を用いた感作性試験では、Cremophor EL と比較して IL と Tween-80からなる製剤は THP-1細胞における CD86、CD54の発現が低く、刺激性が低いことも確認され、コリン-アミノ酸からなる IL は paclitaxel のデリバリーキャリアとして有用であることが示された。

また2016年には生体適合性の高いプロリンエタノールエステル([ProOEt])をカチオン、ibuprofen をアニオンとした薬のイオン液体化についても報告され²³⁾、[ProOEt]を使用してイオン液体化した ibuprofen について経皮吸収性が向上することが示されている。2018年の報告では、表4の amino acid ester について細胞毒性評価が行われ、amino acid ester をカチオン、salicylic acid をアニオンとしてイオン液体化し、経皮吸収特性が検討された。その結果、[AspOEt]が細胞毒性も低く、対アニオンである salicylic acid の皮膚吸収性も向上させることが明らかとなった²⁴⁾。これらの amino acid ester をカチオンに用いる試みは、コリンや薬成分以外の生体適合性 IL のカチオンを生み出したという意味でも画期的な研究である。

7. 生体適合性 IL や DES による経皮デリバリー

最後に生体適合性 IL や DES を基剤や添加剤として利用した経皮デリバリーの研究を紹介する。2014年に Zakrewsky と Mitragotri のグループによって、生体適合性 IL および DES を含んだ種々の液体による低分子薬物の経皮デリバリーが報告された²⁵⁾。この中でコリンとゲラン酸からなる DES (choline-geranate) が高い経皮吸収促進効果を示すことが明らかとなった。ゲラン酸などのテルペン類は経皮投与における生体適合性もあり、古くから高い経皮吸収促進効果を示す添加剤として実績が

表5 本文中の省略形一覧

カチオン	
[C ₁ mim]	1-methyl-3-methylimidazolium
[C ₂ mim]	1-ethyl-3-methylimidazolium
[C ₄ mim]	1-butyl-3-methylimidazolium
[C ₆ mim]	1-hexyl-3-methylimidazolium
[C ₈ mim]	1-octyl-3-methylimidazolium
[C ₁₂ mim]	1-dodecyl-3-methylimidazolium
dabco	1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane
BDOA	benzyl dimethyl octyl ammonium
[Cho]	choline
アニオン	
[BF ₄]	tetrafluoroborate
[PF ₆]	hexafluorophosphate
[Tf ₂ N]	bis(trifluoromethyl sulfonyl) imide

ある。さらに choline-geranate は優れた抗菌作用を示すことや、ヒトケラチノサイトやマウス皮膚への毒性が低いことが報告された²⁶⁾。Zakrewsky と Mitragotri のグループはその後、choline-geranate によるインスリンなどのタンパク質の経皮デリバリー²⁷⁾なども報告している。

8. まとめ

イオン液体は高い物質溶解性やデザイン性などにより早くから DDS への応用が期待されていた。2010年頃から経皮デリバリーを中心に本格的な DDS への応用研究が報告されるようになり、近年では生体適合性の高いイオン液体の利用が一般的になるなど、多くの医薬研究者にとっても現実的な研究ツールとして認識されるようになってきた。最新の報告として、choline-geranate によるインスリンの経口デリバリーが世界的に注目されるなど²⁸⁾、イオン液体を利用した DDS 研究は、新しい研究領域として今後ますますの発展が期待される。

文献

- 1) Plechkova N. V. and Seddon K. R., *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 123-150 (2008)
- 2) Wilkes J. S. and Zaworotko M. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **0**, 965-967 (1992)
- 3) Wasserscheid P. and Keim W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3772-3789 (2000)
- 4) Părvulescu V. I. and Hardacre C., *Chem. Rev.*, **107**, 2615-2665 (2007)
- 5) Armand M., *et al.*, *Nat. Mater.*, **8**, 621-629 (2009)
- 6) Sun X., *et al.*, *Chem. Rev.*, **112**, 2100-2128 (2012)
- 7) Wang H., *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 1519-1537 (2012)
- 8) Swatloski R. P., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4974-4975 (2002)
- 9) Mizuuchi H., *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **33**, 326-331 (2008)
- 10) Moniruzzaman M., *et al.*, *Chem. Commun.*, **46**, 1452-1454 (2010)
- 11) Moniruzzaman M., *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **400**, 243-250 (2010)
- 12) Yoshiura H., *et al.*, *J. Chem. Eng. Jpn.*, **46**, 794-796 (2013)
- 13) Dobler D., *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **441**, 620-627 (2013)
- 14) Araki S., *et al.*, *MedChemComm*, **6**, 2124-2128 (2015)
- 15) Monti D., *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **516**, 45-51 (2017)
- 16) Hough W. L., *et al.*, *New J. Chem.*, **31**, 1429-1436 (2007)
- 17) Berton P., *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, **8**, 498-503 (2017)
- 18) Zakrewsky M. and Mitragotri S., *J. Control. Release*, **242**, 80-88 (2016)
- 19) Adawiyah N., *et al.*, *MedChemComm*, **7**, 1881-1897 (2016)
- 20) Fukumoto K., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2398-2399 (2005)
- 21) Yu Y., *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **14**, 11174-11182 (2008)
- 22) Chowdhury M. R., *et al.*, *Mol. Pharm.*, **15**, 2484-2488 (2018)
- 23) Furukawa S., *et al.*, *RSC Adv.*, **6**, 87753-87755 (2016)
- 24) Moshikur R. M., *et al.*, *Int. J. Pharm.*, **546**, 31-38 (2018)
- 25) Zakrewsky M., *et al.*, *PNAS*, **111**, 13313-13318 (2014)
- 26) Zakrewsky M., *et al.*, *Adv. Healthc. Mater.*, **5**, 1282-1289 (2016)
- 27) Banerjee A., *et al.*, *Adv. Healthc. Mater.*, **6**, 1601411 (2017)
- 28) Banerjee A., *et al.*, *PNAS*, **115**, 7296-7301 (2018)