

## 离子液体在药物研究中的应用

曹建平, 牟永晓, 陈媛媛, 卫涛, 王朝杰\*

(温州医科大学药学院, 浙江温州 325035)

**摘要:** 离子液体因其高度可调性而具备优良的物理化学性质和独特的生物活性, 已不再局限于作为溶剂的传统应用。随着对其毒性与生物相容性的深入了解, 由于阴阳离子组合的多样性与可设计性, 离子液体已经能够弥补市售药物在溶解度、生物利用度和药物输送等方面的不足, 在药物开发中潜力巨大。本文通过对离子液体在药物合成、输送作用, 以及作为药物活性成分和剂型改良方面的研究与应用进行阐述, 并对离子液体药物的未来发展作出展望。

**关键词:** 离子液体; 药物合成; 药物输送; 药物活性组分; 临床应用

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)02-0245-13

## Applications of ionic liquids in drug research

CAO Jian-ping, MOU Yong-xiao, CHEN Yuan-yuan, WEI Tao, WANG Chao-jie\*

(School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

**Abstract:** Ionic liquids are not limited to the traditional use of solvents because of their high permeability and excellent physicochemical and unique biological properties. Nowadays, with the deep understanding of their toxicity and biocompatibility, ionic liquids have been tailored as novel solutions to address potential problems of marketed drugs. Based on the research and development of modified new drugs, ionic liquids have been incorporated into drug synthesis and emerged as attractive environmental-friendly reaction media with milder reaction conditions, higher yields and easier reaction workups and drug delivery systems. In addition, they have been designed for effective drug carriers removing undesirable properties of solid drugs. Further, ionic liquids forming active pharmaceutical ingredients dedicated to the liquefaction of drugs for promising clinical applications.

**Key words:** ionic liquid; drug synthesis; drug delivery; active pharmaceutical ingredient; clinical application

2016年3月, 国家食品药品监督管理总局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 发布的《化学药品注册分类改革工作方案》, 旨在实行新的化学药品注册分类, 其中第2类为境内外均未上市的改良型新药, 在已知活性成分的基础上, 对其结构、剂型、处方工艺、给药途径和适应证等进行优化, 且具有明显临床优势的药品, 比原创药的研发周期短、风险低、投入少, 已成为全球新药研发的主流<sup>[1-3]</sup>。考虑到药物纯度、热力学

稳定性及制药工艺的难易程度等问题, 药物研究中药活性组分 (active pharmaceutical ingredients, APIs) 的递送主要以固体尤其是结晶的形式进行<sup>[4,5]</sup>。目前, 在研药物仅极少数 (低于10%) 能够成功进入市售, 这可能是由于固体 APIs 往往存在多晶型或假多晶型现象, 溶解度差、生物利用度低等问题<sup>[5,6]</sup>。此外, 一半以上的市售药物以有机盐的形式存在, 室温或体温下呈液态的盐显然比固体盐形式的药物具有更佳的溶解性、吸收性和稳定性<sup>[7,8]</sup>。

离子液体 (ionic liquids, ILs) 由大体积有机阳离子与无机或有机阴离子组成, 熔点低于 100 °C, 是在室温或室温附近温度下呈液态的盐, 故又称为室温离子液

收稿日期: 2018-08-19; 修回日期: 2018-10-08.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21177098); 浙江省自然科学基金资助项目 (LY16B070006).

\*通讯作者 Tel: 86-577-86697290, E-mail: chjwang@wmu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0761

体 (room temperature ionic liquids, RTILs), 其阴阳离子体积很大且高度不对称, 强大的空间位阻使室温下的阴阳离子自由振动、转动甚至平动, 导致整个有序晶体结构被破坏而表现出液态的性质<sup>[9,10]</sup>。ILs 最主要的特点就是“可调性”, 即通过选择不同阴阳离子而具有不同的生物活性或独特的理化性质。19 世纪中叶以来, ILs 发展如下<sup>[11]</sup>: 第一代 ILs 主要根据其独特的物理性质, 如可忽略的蒸气压、高 (热、化学) 稳定性和低挥发性等用作“绿色”溶剂<sup>[12]</sup>; 第二代 ILs 主要根据其可调节的理化性质, 对于给定的阴离子或阳离子, 合理选择相应的反荷离子制备“功能化”ILs, 如高能材料、润滑剂和金属离子络合剂等<sup>[13-16]</sup>; 第三代和最近的 ILs 主要根据其可调的理化性质并使用低毒性和生物相容性的离子组合, 形成具有生物活性的 ILs, 甚至可以作为 APIs, 合成特效离子液体, 即 API-ILs<sup>[11,13,17-20]</sup>。如图 1 所示, 本文对离子液体在药物合成和输送中发挥的优势进行阐述, 又从药物液体化的角度引出 API-ILs 的概念, 对 API-ILs 表现的生物活性加以评估, 并总结其临床试验的研究成果, 最后对离子液体药物的未来发展进行展望。

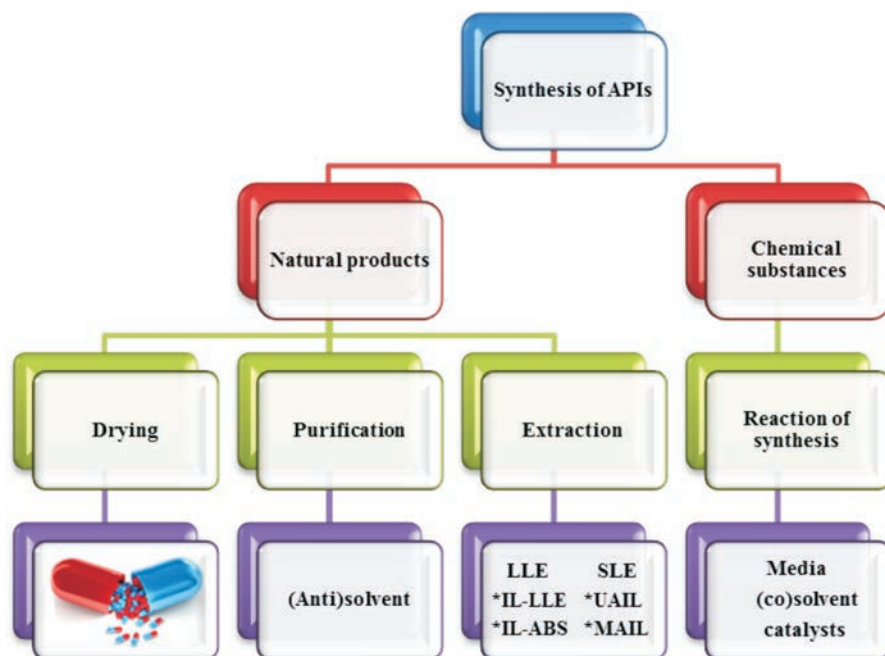
### 1 ILs 在药物合成中的应用

APIs 是指在药物中占主导作用的有效成分, 主要从天然产物中提取或通过化学合成 (图 2), 但其生产方法并非总是可持续的<sup>[21]</sup>。对此, 制药行业坚持以



**Figure 1** Summary of pharmaceutical and medicinal applications of ionic liquids. API-ILs: Active pharmaceutical ingredients-ionic liquids

环保安全的“绿色”理念, 减少使用易挥发甚至有毒的有机溶剂, 如辉瑞 (Pfizer) 公司<sup>[22]</sup>已经采用更加安全环保的方法对盐酸舍曲林 (Zoloft) 和枸橼酸西地那非 (Viagra) 这两种畅销药的生产工艺进行改善, 罗氏 (Roche) 制药公司<sup>[23]</sup>在抗流感药达菲 (Tamiflu) 的合成途径中放弃使用剧毒性的亚硫酸氯。研究表明, 与传统有机溶剂相比, ILs 具备独特的物理和化学性质, 包括可忽略不计的蒸气压、不易燃性和宽的液态温度范



**Figure 2** Applications of ILs in the pharmaceutical synthesis of APIs. Ionic liquids dominated in the synthesis of an API processed by natural or chemical approaches, and the later consists of four steps: reaction, extraction/separation, purification/crystallization and drying. IL-LLE: IL-based liquid-liquid extraction; IL-ABS: IL-based aqueous biphasic systems; SLE: Solid-liquid extraction; UAIL: Ultrasound-assisted ionic liquid; MAIL: Microwave-assisted ionic liquid

围, 高热稳定性、化学稳定性及高离子电导率等<sup>[24]</sup>。此外, ILs 的结构可变性有助于设计适于特定工艺的理想溶剂, 又以“designer solvent”著称, 为挥发性有机溶剂 (volatile organic solvent, VOCs) 的替代品<sup>[12]</sup>。

**1.1 利用 ILs 从天然产物中提取 APIs** 天然产物一直是新药研发的重要源泉, 但在天然产物中提取药物有效成分时需要大量使用 VOCs, 导致溶剂残留而污染药品, 甚至对环境也会造成一定的破坏<sup>[25,26]</sup>。研究表明, ILs 作为药物提取的溶剂能够较好地克服上述问题<sup>[27-29]</sup>。

Cull 等<sup>[27]</sup>首次在疏水性离子液体-水双相体系 (liquid-liquid extractions with hydrophobic ionic liquids, IL-LLE) 中提取大环内酯类抗生素红霉素 A (erythromycin-A), 发现萃取效率与乙酸丁酯-水双相体系相当, 因此能够代替常规有机溶剂, 从而避免溶剂的毒性和可燃性所带来的经济和环境损害。之后, Freire 等<sup>[29]</sup>采用同样的液-液萃取方法, 实现对咖啡因 (caffeine) 和尼古丁 (nicotine) 两种生物碱的完全提取, 萃取原理主要在于: 生物碱中氮氧原子之间的相互作用; ILs 中阳离子的酸性氢原子; 生物碱芳环与离子液体阳离子之间的  $\pi$ - $\pi$  相互作用; 生物碱的烷基与咪唑基离子的烷基侧链之间的色散相互作用。

微波辅助离子液体 (microwave-assisted ionic liquid, MAIL) 与超声辅助离子液体 (ultrasound-assisted ionic liquid, UAIL) 也常用于天然产物中药物的提取。其中, Du 等<sup>[28]</sup>开发的 MAIL 方法是将 IL 作为萃取剂, 在最佳萃取条件下, 从延胡索中提取脱氢卡维丁 (dehydrocavidine), 与常规提取方法相比, 该方法具有产率高、耗时短、溶剂使用量少且不使用 VOCs 等优点, 因此常用于快速有效提取和分析药用植物中的活性成分。Bi 等<sup>[30]</sup>利用 UAIL 技术, 以 1-烷基-3-甲基咪唑氯化物 (1-alkyl-3-methylimidazolium chloride, [C<sub>n</sub>mim]Cl,  $n = 2, 4, 6, 8$ ) 为萃取剂, 从抗心血管病药物丹参中成功提取出丹参酮 (tanshinone) 活性成分, 结果表明, 阳离子上烷基侧链越长, ILs 与 APIs 相互作用越强, 提取效率也就越高, 最后 [C<sub>8</sub>mim]Cl 通过阴离子之间的复分解反应转化成疏水性 1-辛基-3-甲基咪唑六氟硼酸盐 ([C<sub>8</sub>mim]PF<sub>6</sub>) 而与 APIs 实现分离。

**1.2 ILs 在化学合成 APIs 中的应用** 如图 2 所示, APIs 的化学合成通常包括反应、分离、纯化和干燥 4 个步骤<sup>[31]</sup>。ILs 作为环境友好的“绿色”溶剂, 在药物合成反应过程中可作为反应试剂、溶剂或助溶剂。尽管 ILs 数据库中现有大量不同的阳离子和阴离子, 但 [C<sub>4</sub>mim]<sup>+</sup> 与四氟化硼阴离子 (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>)、PF<sub>6</sub><sup>-</sup> 或 NTf<sub>2</sub><sup>-</sup> 阴离子结合为 APIs 合成中最常用的溶剂<sup>[17]</sup>。Seddon 课题

组<sup>[32]</sup>首次在 RTILs 中合成镇痛药普拉朵林 (pravadoline) 时, Friede-Crafts 反应不需要无水 AlCl<sub>3</sub> 等 Lewis 酸即可发生, 因此不产生酸性废水物。此外, 与传统的有机溶剂 (如二甲基亚砜) 相比, [C<sub>4</sub>mim][PF<sub>6</sub>] 作为反应介质能够使伴随反应生成的副产物减少且产物总分离产率达 90% 以上。分离干燥后, 还可回收利用重新参与反应。值得注意的是, [C<sub>4</sub>mim]PF<sub>6</sub> 虽然具有一定毒性但较弱, 与许多药物赋形剂如 Tween 80 等非离子表面活性剂毒性相当, 因此这并不阻碍其作为药物溶剂的应用<sup>[33]</sup>。Mizuuchi 等<sup>[33]</sup>还发现难溶性药物阿苯达唑 (albendazole) 在 [C<sub>4</sub>mim]PF<sub>6</sub> 中溶解度增加了 10 000 倍以上, 之后又加入易与水混溶的 [C<sub>6</sub>mim]Br, 改善 [C<sub>4</sub>mim]PF<sub>6</sub> 较差的水混溶性, 这种 ILs 混合物对于 ILs 作为药物溶剂的应用是有利的。

目前的萃取分离方法存在若干缺点, 除了萃取效率低和选择性差外, 由于分离过程 (如使用色谱法分离) 过于复杂、耗时、成本高, 加上工艺流程要求严格, 过度使用有毒的 VOCs 等缺点, 研究学者一直着力于开发新颖可持续的提取和纯化工艺。研究表明, APIs 在 ILs 中溶解度往往作为药物分离和纯化工艺的基础<sup>[34]</sup>。本文所述的液-液萃取法是基于疏水性离子液体进行的, 但大多数生物提取物都是富含水的, Albertsson 等<sup>[35]</sup>提出将含水双相系统 (aqueous biphasic systems, ABS) 作为传统液-液平衡系统的清洁替代品。2003 年, Rogers 课题组<sup>[36]</sup>首次报道了 ILs 作为 ABS 中的盐析剂的萃取技术——IL-ABS。出于环保理念, 尝试用低毒性且可生物降解性的柠檬酸盐或酒石酸盐。Han 等<sup>[37]</sup>研究氯霉素 (chloramphenicol, CAP) 在 ILs 诱导的 ABS 中的分配行为, 结果发现阳离子烷基链越长 ILs 疏水性越强, CAP 在其中的分配系数值越大, 因此 [C<sub>6</sub>mim]Cl 提取 CAP 的能力强于 [C<sub>4</sub>mim]Cl; 而由于芳环的存在能够增强 ILs 的亲水性, CAP 在 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>mim]Cl 中的分配系数略小于 [C<sub>4</sub>mim]Cl 的分配系数。类似地, 2018 年 3 月, Gomez 等<sup>[38]</sup>以柠檬酸盐结合 ILs 形成 10 种新型的 ABS, 评估阳离子核与阳离子烷基链长对 ABS 形成的影响, 结果证明与上述观点一致。

结晶为纯化 APIs 常用的方法。晶体结构和形态 (如晶型、粒度等) 的控制决定了产品质量 (如溶解速率或稳定性)。溶剂和液相中溶质分子之间的不同相互作用导致溶质的不同填充排列而形成溶质固体的不同多晶型物, 如稳定晶型、亚稳态晶型及水合物晶型。由于这些多晶型物具有不同的物理化学性质, 如溶解度、溶解速率和晶型, 它们对生物利用度和稳定性产生很大影响。因此, 关于多晶型物控制以获得所需多晶型物的研究正在成为热点。ILs 能够有效地控制多晶型

之间的转化速度,以便得到所需的晶型<sup>[39]</sup>。氯吡格雷硫酸氢盐 (clopidogrel bisulfate, CLP) 具有抗血小板活性,可用于治疗心绞痛、心律失常等血小板相关血管疾病。据报道<sup>[40]</sup>,在6种CLP多晶型物中,仅I型(亚稳态晶体)和II型(稳定晶体)用于制药应用,后者在室温下虽稳定,但因其溶解性远远弱于前者,因此,国内外制药公司大多优选I型晶体。研究表明,在一般有机溶剂中CLP由I型到II型的多晶型的转变非常快。因此,获得I型晶体的结晶方法过于复杂<sup>[41]</sup>。An等<sup>[42]</sup>以乙醇为溶剂,使用3种ILs作为反溶剂,结果仅1-烯丙基-3-乙基咪唑鎓四氟硼酸盐可诱导药物结晶并生成CLP-I型沉淀。但由于可能存在溶剂残留等问题,导致IL的再循环利用难以实现,于是,Rogers课题组<sup>[43]</sup>选择热稳定且低黏度的IL——[C<sub>2</sub>mim][NTf<sub>2</sub>]作为理想溶剂,对12种APIs采用冷却结晶法进行纯化。结果表明,结晶产物的纯度相当甚至高于反溶剂结晶法得到的产物纯度,产率显著提高。

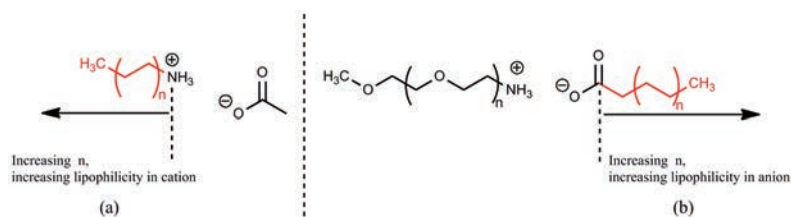
## 2 ILs在药物输送中的应用

药物输送系统是影响药物疗效的关键因素,在设计过程中不仅要保护药物免受不良代谢的影响,还要以理想的速度将药物输送至体内各靶组织和(或)靶器官。基于ILs的“可设计性”,可以用无毒或低毒、可生物降解的阴阳离子组合设计出无毒和(或)生物相容性良好的ILs,以满足其作为载药基质的基本特性<sup>[44]</sup>。

**2.1 改善药物溶解性** 目前,水溶性差或不溶性药物制剂的改性或改进已引起高度重视。紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 作为新一代广谱抗肿瘤药物,对卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌及头颈癌等恶性肿瘤均具有良好的临床疗效,但其水溶性差和渗透性低限制了该类药物的开发<sup>[45]</sup>。尽管常以乙氧基化蓖麻油 (Cremophor EL, CrEL) 和等体积的脱水乙醇为辅料成分制成紫杉醇注射剂泰索 (Taxol),但CrEL作为增溶剂会引起过敏反应、容易被水稀释发生沉淀等各种不良反应<sup>[45,46]</sup>。Kim等<sup>[47]</sup>通过疏水性可降解的聚己内酯 (polycaprolac-

tone, PCL) 和亲水性三辛基甲基氯化铵之间的相分离制备纯PCL微球,后者借助高水溶性载体碳纳米管可以很好地包裹药物,并长时间控制药物释放。Chowdhury等<sup>[48]</sup>以生物相容性IL胆碱氨基酸 (choline amino acid, Ch-AA) 代替CrEL作为助溶剂制成新型PTX注射剂,结果发现该制剂溶解度显著增强,溶解程度与Ch-AA的密度、黏度及AA侧链有关,且PTX与IL之间的相互作用增加了制剂的稳定性。更重要的是,该新型注射剂的抗肿瘤活性与Taxol抗肿瘤活性相当,但并不伴随超敏反应。Kandasamy等<sup>[49]</sup>选择3种无毒的ILs掺入Tween 80/Span 20复合型非离子表面活性剂中,以肉豆蔻酸异丙酯为油相制成IL/O型微乳液并作为药物(阿昔洛韦和甲氨蝶呤)的载体。结果发现,这种离子液体微乳体系不仅能够改善微溶性药物的溶解度,还能作为良好的载药基质以保证药物输送的稳定性。

药物溶剂不仅必须能够溶解APIs,还须能防止其沉淀和聚集<sup>[18]</sup>。对于具有两亲性的药物,仅以亲水或疏水性反荷离子形成盐仍然难以控制其溶解度。因此,McCrary等<sup>[50]</sup>设计了一种保持原有药物活性的同时,选择的两亲性IL不仅能够有效改善药物水溶性,还能调节药物亲水-亲脂平衡 (hydrophilic lipophilic balance, HLB) 值,防止药物聚集,如图3所示。两性霉素B (amphotericin B) 因含有近14个碳的疏水烷基链而导致其水溶性较差,引入直链烷基铵羧酸盐 (linear chain alkylammonium carboxylate ILs, [C<sub>n</sub>NH<sub>3</sub>][OAc],  $n = 2, 4, 6$ ) 后,羧酸根阴离子 ([OAc]<sup>-</sup>) 作为氢键受体破坏分子内氢键,增加药物溶解度,直链烷基铵阳离子 ([C<sub>n</sub>NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>) 通过增加烷基链长度来改变药物亲脂性,从而平衡HLB值。类似地,伊曲康唑 (itraconazole) 在聚乙二醇铵脂肪酸羧酸盐 (polyethylene glycolammonium fatty acid carboxylate ILs, [mPEG<sub>350</sub>-NH<sub>3</sub>][C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>-OAc],  $n = 1, 3, 5, 7, 9, 17$ ) 中溶解度增加,其中阳离子用于增加药物溶解度,同时阴离子用于防止药物聚集。



**Figure 3** ILs as tunable hydrophilic-lipophilic carrier for APIs. (a) Amphotericin B dissolved by the tunable cation lipophilicity with [OAc]<sup>-</sup> anion broking (inter/intra)molecular hydrogen bond; (b) Itraconazole dissolved by the tunable anion lipophilicity with [mPEG<sub>350</sub>-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> broking (inter/intra)molecular hydrogen bond. [OAc]<sup>-</sup>: Acetate anion; [mPEG<sub>350</sub>-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: PEG-ammonium cation

**2.2 增强细胞膜通透性** 透皮递送作为非侵入性给药途径方法, 具有避免首过效应、治疗作用持久和更好的患者依从性等优点。然而, 由于皮肤尤其是表皮最外层的角质层, 为药物吸收的主要障碍。Lim 等<sup>[51]</sup>通过建立计算模型, 结合实验数据证明了使用 ILs 增强药物转运的可行性。Banerjee 等<sup>[52]</sup>使用胆碱香叶酸 (choline geranic acid, CAGE) 作为递送载体制备胰岛素的口服制剂, 能够增强胰岛素的细胞旁转运而规避胃肠道屏障, 显著增强口服胰岛素的吸收, 从而提高患者依从性, 改善糖尿病患者生活质量。此外, 该制剂具备生物相容性高和在室温和冷藏条件下表现出的高稳定特性, 有望开发成临床用药。

氧化锌 (zinc oxide, ZnO) 纳米粒为广泛应用的抗菌剂, 但在正常细胞中容易发生聚集, 从而导致其抗菌效力降低甚至伤害细胞<sup>[53,54]</sup>。离子液体可作为分散介质, 由于静电相互作用使其阴离子或阳离子呈团簇状围绕在 ZnO 纳米粒表面并形成双电层, 使各颗粒之间相互排斥而阻止其聚集, 制剂溶解度增加, 产生的毒性 Zn<sup>2+</sup> 导致细菌细胞内活性氧物质增多, 最终导致细菌细胞膜被破坏而抗菌, 同时离子液体本身可作为抗菌剂与 ZnO 结合产生协同抗菌功效<sup>[55]</sup>。Aditya 等<sup>[56]</sup>将 ZnO 纳米粒 (60 nm) 高度分散在 ILs 中, 与磷酸盐缓冲液对照组相比, IL-ZnO 分散体仅对非正常细菌细胞具有抗性而与正常皮肤细胞相容, 其中, 分散在 [C<sub>4</sub>mim] Cl 中 ZnO 纳米粒表现出最强的表皮葡萄球菌抗菌活性。Čepin 等<sup>[57]</sup>首次以三烷氧基硅烷为锚定剂, 通过共价修饰使氨基功能化离子液体成功固定在 ZnO 纳米晶体表面, 结果表明, 改性后的 ZnO 抗菌活性显著增强。基于皮肤的细菌生物膜的有效治疗已被确定为严重且未满足的医学需求, 如上述的表皮葡萄球菌为皮肤特异性细菌, 传统的抗生素疗法大多无法对抗此类感染。Zakrewsky 等<sup>[58]</sup>开发了一种 ILs 材料库, 作为药物传递系统的辅料成分, 能够识别并有效破坏细菌生物膜、中和病原体并有助于抗生素进入皮肤。此外, ILs 的引入并未产生与一般局部制剂相关的皮肤刺激。显然, IL-ZnO 制剂的医药研发和应用未来可期。

### 3 API-ILs 的应用

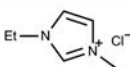
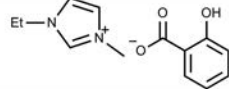
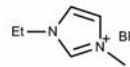
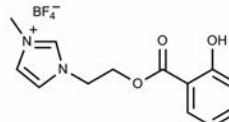
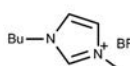
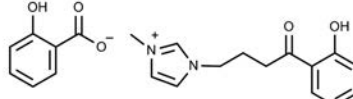
传统的固体药物往往以结晶型 APIs 为主, 固体 APIs 分为热力学稳定的结晶和不稳定的无定形式, 在制药或储药期间, 随时都有可能发生不可预测的多晶型或假多晶型转换现象<sup>[59,60]</sup>。“法国人的皇帝”拿破仑·波拿巴定制的军队制服纽扣为锡制品, 18 °C 时呈稳定的白色 β 晶型, 而低于该温度时又转换成稳定的灰色 α 晶型, 这就是所谓的多晶型转换现象<sup>[61]</sup>。不同晶型的生物利用度和溶解度不同, A 晶型药物所对应的

有效剂量可能对于该药物的 B 晶型来说是有害甚至是致死量, Abbott 制药公司 1995 年推出的抗 HIV 药物利托那韦 (ritonavir), 也曾因温度变化出现不同晶型之间的转换问题而撤市<sup>[62-64]</sup>。无定型结晶药物无晶格束缚, 往往比稳定的结晶药物具有更高的溶解度和更快的溶出速率, 然而, 因其较差的稳定性及自发性结晶等因素限制了相应药物的开发与应用<sup>[65]</sup>。

2007 年, Rogers 团队开创了药物离子液体 (API-ILs) 这一理念, 合理地将已被批准药物的游离阳离子和阴离子衍生物结合成 ILs, 以控制各种药物混合物的性质, 包括药物释放、稳定性、溶解性和生物利用度<sup>[11,66,67]</sup>。更重要的是, 纯液体的 API-ILs 还可以在不改变药物化学结构 (即非共价修饰), 保持原有生物活性的同时, 产生新的 APIs, 甚至开发出新的药物输送途径<sup>[21]</sup>。基于咪唑阳离子的水杨酸盐, Egorova 等<sup>[68]</sup>提出以 3 种方式形成的 API-ILs 类型 (表 1): I 型, API 与 IL 之间的离子结合; II 型, API 与 IL 之间的共价连接; III 型, API 与 IL 之间以离子键和共价键共同结合成具有双重活性的 API-ILs。Hough 等<sup>[11]</sup>首次报道了抗溃疡药盐酸雷尼替丁 (ranitidine hydrochloride, [Ran]<sup>+</sup>) 与多库酯钠 (docusate sodium, [Doc]<sup>-</sup>) 组合的 [Ran][Doc] 作为 RTIL, 成功消除了雷尼替丁固有的多晶型现象。类似地, 局麻剂盐酸利多卡因 (lidocaine hydrochloride, [Lid]<sup>+</sup>) 与多库酯钠 (润肤剂) 配对组合的 [Lid][Doc] 具有改善药理学特性和新的生物活性特性, 与盐酸利多卡因相比, [Doc]<sup>-</sup> 离子配对可增强细胞膜通透性, 使利多卡因的局部镇痛疗效显著增强<sup>[11]</sup>。此外, 该课题组还报道了抗菌剂二癸基二甲基溴化铵 (dimercaptodimethylammonium bromide, [DDA]<sup>+</sup>) 结合抗炎药布洛芬钠 (ibuprofen sodium, [Ibu]<sup>-</sup>) 制备具有双重活性的 [DDA][Ibu], 证明阴阳离子均可作为活性离子<sup>[11]</sup>。此后, 越来越多的科研工作者对 API-ILs 的研发日益产生极大的兴趣。作者将从“反晶”、“低离子性”、“前药”等药物液体化策略 (表 2) 出发, 对 API-ILs 在制药和医药方面所发挥的优势加以阐述。

**3.1 “反晶”** 即药物活性离子与反荷离子 (通常也是药学活性的) 通过较简单的复分解反应来抑制结晶<sup>[21]</sup>。通常选择低对称性且电荷离域的离子, 这与大多数 APIs 的特征相符。因此, 与 APIs 配对后有利于形成低熔点的纯液体盐, 同时还能控制 API-ILs 的物理化学性质, 如增加溶解度、更严格的液体范围 (如在室温、体温或低于体温下为液体的盐)、熔点低于体温、玻璃化转变温度 (temperatures of glass transition,  $T_{\text{glass}}$ ) 和液-液转变温度显著降低等<sup>[11,18]</sup>。Zakrewsky 课题组<sup>[69]</sup>以苄基二甲基辛基铵阳离子与 RNAi 相结合, 将亲水

**Table 1** Three types of API-ILs: (I) containing ionic API as its anion; (II) covalently linked API within its cation; (III) both ionic and covalent binding API

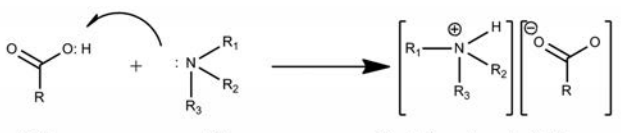
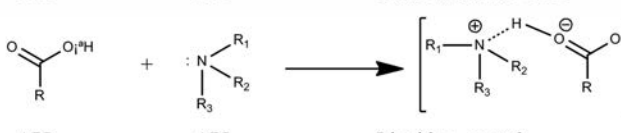
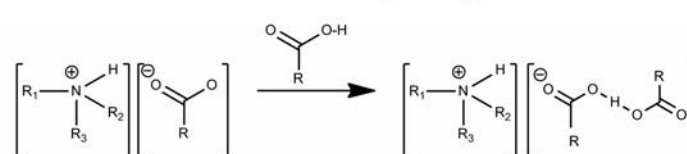
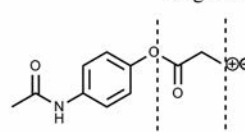
Coventional ILs	API-ILs
 1-Ethyl-3-methylimidazolium chloride [C <sub>2</sub> mim]Cl	 1-Ethyl-3-methylimidazolium salicylate Type I [C <sub>2</sub> mim][Sal]
 1-Ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate [C <sub>2</sub> mim]BF <sub>4</sub>	 1-(2-((2-Hydroxybenzoyl)oxy)ethyl)-3-methylimidazolium tetrafluoroborate Type II [C <sub>2</sub> mim-OSal][BF <sub>4</sub> ]
 1-Butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate [C <sub>4</sub> mim]BF <sub>4</sub>	 1-(2-((2-Hydroxybenzoyl)oxy)ethyl)-3-methylimidazolium salicylate Type III [C <sub>2</sub> mim-OSal][Sal]

性的纯 siRNA 转化为基于亲脂性 siRNA 的 API-ILs, 改善细胞内化, 增强药物透皮递送。Rogers 等<sup>[70]</sup>报道阿昔洛韦 (acyclovir) 可以去质子化形成相应的阿昔洛韦

阴离子或质子化形成相应的阳离子, 与固体中性阿昔洛韦相比, 所得 API-ILs 在生理水性环境中的溶解度显著升高约 6 000 倍, 甚至高于市售的阿昔洛韦钠盐, 即使选用疏水性有机反荷离子, 所得 API-ILs 也能够改善药物的溶解度。此外, Rogers 等<sup>[11]</sup>报道的 [Ran][Doc]、[Lid][Doc] 和 [DDA][Ibu] 室温下均呈液态, 且  $T_{\text{glass}}$  相对于母体 APIs 均显著降低。Dean 等<sup>[71]</sup>表示, 可以根据“反晶工程”选择符合美国 FDA 评价食品添加剂的安全性指标中的离子来抑制结晶, 由丙酸芳基磺酸盐和对甲苯磺酸丙酯制备的 API-ILs 能够在室温下融化。Hough-Troutman 等<sup>[72]</sup>利用离子液体的双重性质, 将抗菌季铵化合物与人造甜味剂阴离子结合成含有两种独立生物功能的物质。更重要的是, 由两个活性离子组成的双功能 IL 甚至可以产生协同效应影响药代动力学而具有不同的作用机制, 如相对于盐酸利多卡因, [Lid][Doc] 缓解疼痛效力更持久, 这是因为与多库酯阴离子的离子配对可以增强膜通透性, 反过来也可以增强透皮转运, 延长利多卡因多巴胺在体内的持续时间和功效<sup>[11]</sup>。

**3.2 “低离子性”** 即两种活性物质之间以氢键结合形成液态共晶体或深共晶溶剂或低聚物, 其本质在于氢键相互作用而非质子的完全转移<sup>[67]</sup>。药物共晶体是

**Table 2** Examples of liquefaction strategies for API-ILs. <sup>a</sup>Metathesis method used to combine the ionic API with appropriate counter ions resulting in dual-functional salts provided with lower crystallinity and melting; <sup>b</sup>Acid-base reaction with incomplete proton transfer used to form 'liquid co-crystal' or 'oligomeric' ions. <sup>c</sup> Prodrug strategy used to the neutral API with ionic functional groups resulting in a new API-ILs provided without distributions like solid drugs

Liquefaction strategy	Example
Anti-crystal <sup>a</sup>	 API + API → Dual-functional API
Low ionicity <sup>b</sup>	 API + API → Liquid co-crystal
Prodrug <sup>c</sup>	 [Dual-functional API] + R-COOH → Oligomeric ions
	 API Linker Charged group

由API和共晶配体(cocrystal former, CCF)以氢键或其他非共价键的形式相结合所得到的新的晶体产物<sup>[73]</sup>。共晶体的主要优点是保证不改变API结构,保留母体API原有活性的前提下,能够调整固体形式药物的剂量,改善药物的溶解度、溶解速率、生物利用度、渗透性、物理和化学稳定性甚至可简化加工程序<sup>[74]</sup>。此外,由于CCF通常是安全性和质量上为药学可接受的物质,因此还有可能为合成的API提供营养健康的益处<sup>[74,75]</sup>。目前,药学上的共晶体主要指具有确定化学计量的结晶固体盐,存在与任何固体药物形式相同的多晶型转化等问题,这促使探索纯液体盐形式的共晶体,即“液态共晶体”,如以脂肪酸为亲脂性反荷离子,与利多卡因(局部麻醉剂)的游离碱以强氢键结合制成液态共晶体,与完全电离的盐不同,前者具备的“低离子性”提供了更有效的膜渗透性,因此更利于药物透皮递送和局麻的应用<sup>[67]</sup>。

为实现药物液体化,还可以采用非化学计量方法扩展固体盐的液体范围,制备低聚API-ILs,即将IL与过量酸性或碱性API混合制备的介于非电离和完全电离之间的液体中间体。已有研究表明,摩尔比为1:2的胆碱/香叶酸(choline and geranic acid, CAGE)已成功应用于抗菌应用和大分子蛋白质(包括胰岛素的透皮转运<sup>[58,76-78]</sup>)。最近,Tanner等<sup>[78]</sup>控制胆碱与香叶酸的比例在1:4至2:1内,合成的CAGE深共晶溶剂(deep eutectic solvents, DES)用于研究阴阳离子比率对其输送胰岛素的影响。结果表明,含过量香叶酸(1:2和1:4)的DES表现出更高的皮肤渗透性而利于胰岛素的透皮递送。Abbott等<sup>[79]</sup>以2.5:1摩尔比制成氯化锌/氯化胆碱(zinc chloride/choline chloride, ZnCl<sub>2</sub>/ChCl)低共熔混合物,由于其制备工艺简单、成本低廉、同时对水和空气不敏感的优点已作为[Cnmim]Cl/AlCl<sub>3</sub>(对水极其敏感)的替代品,广泛应用于电化学及Diels-Alder等催化反应。为改善对乙酰氨基酚(acetaminophen, Ace)的低溶解度,Shekaari等<sup>[80]</sup>基于ChCl与乙二醇(ethylene glycol, EG)和甘油(glycerin, G)分别以摩尔比1:2制备绿色的低共熔溶剂(ChCl/EG, ChCl/G),于不同温度下在含水DESs溶液中测量Ace的溶解度,发现Ace的溶解度随着温度和DESs浓度的增加而增加。

**3.3 “前药”** 即中性APIs经可水解的官能团(本身带电或可电离)化学修饰后,得到可电离的API,后者再与相应的反荷离子结合,产生新的API-ILs。前药是无活性衍生物,通过化学和(或)酶促转化在体内转化为活性药物。药物的生物利用度可通过设计前药来实现<sup>[81]</sup>。结合API-ILs的思想,前药策略不仅能够克服固

体APIs水溶性差、多晶型等难题,还能增强药物靶向性、防止药物快速代谢,实现药物的缓慢释放,甚至在药物到达靶组织之前降低其毒性的目的<sup>[62,82]</sup>。如Ace是一种廉价且高度利用的API,常作为这类研究的模型化合物,其苯酚基团难以电离而不能直接以阳离子形式参与API-ILs的形成,但容易发生酯化。因此,Cojocar等<sup>[82]</sup>选择氯乙酰氯与Ace发生酯化反应生成可电离的[Ace]<sup>+</sup>,后者与[Doc]结合成新的API-ILs,与中性Ace相比,新的[Ace][Doc]更容易合成,在模拟体液中的溶解度更大,还能控制药物释放。

#### 4 API-ILs药物活性的评估

**4.1 镇痛** 2007年,Hough等<sup>[11]</sup>首次开展API-ILs的药物活性评估。与盐酸利多卡因相比,[Lid][Doc]溶解性更强、热稳定性较好,小鼠抗伤害作用模型表明,其透过小鼠尾部皮肤的渗透性增加,故局部镇痛效果也显著增强。此外,在大鼠嗜铬细胞瘤PC12细胞中抑制神经生长因子介导的神经元分化的研究表明,[Lid][Doc]和盐酸利多卡因在细胞水平上的潜在差异,但当时这种不同的作用机制并不清楚。直到2015年,通过分子动力学模拟研究才发现是由于离子在水溶液和细胞膜中的缔合而发生协同效应,使[Lid][Doc]活性增强<sup>[83]</sup>。

**4.2 抗微生物活性** Hough等<sup>[11]</sup>将一类具有生物活性离子与同样具有另一种生物活性的反荷离子配成API-ILs,如将抗微生物活性的季铵阳离子如苯扎(benzene, [BA]<sup>+</sup>)或[DDA]<sup>+</sup>阳离子与“可食用”的阴离子如甜味剂糖精(saccharinate, [Sac]<sup>-</sup>)形成[BA][Sac]和[DDA][Sac],发现其抗微生物活性接近市售的“季铵化合物”(如苯扎氯铵,但[1-(OctOMe)-3-OH-Py][Sac]与对照组[1-(OctOMe)-3-OH-Py][Cl]并没有表现出抗菌活性,曾有文献<sup>[84-86]</sup>却报道1-烷氧基甲基吡啶氯化物因吡啶环3-位的取代基而具有显著的抗菌活性。

胆碱是参与代谢并维持细胞正常功能所必需的物质,不仅能够改善AlCl<sub>3</sub>型离子液体的水敏感性和药物水溶性,还能作为反荷阳离子与氨苄青霉素(ampicillin, Amp)阴离子组合成[Chol][Amp],但抗菌活性不如[Na][Amp],这是由于强极性的[Chol]<sup>+</sup>难以透过脂溶性细胞膜,与之结合的Amp只能在其水溶液中发生溶解,最终导致抗菌性降低<sup>[80,86-88]</sup>。此外,Ferraz等<sup>[85]</sup>还发现含有三己基(十四烷基)(trihexyl(tetradecyl)phosphonium, [P<sub>6,6,6,14</sub>]<sup>+</sup>)、十六烷基吡啶(cetylpyridinium, [C<sub>16</sub>Pyr]<sup>+</sup>)等非极性阳离子与Amp阴离子形成[P<sub>6,6,6,14</sub>][Amp]和[C<sub>16</sub>Pyr][Amp],其MIC值均低于[Na][Amp]。

关节炎兼伴有咽喉疼痛的发烧症状必须服用抗菌药苯扎氯铵([BA][Cl])和抗炎药布洛芬酸钠([Na]

[Ibu]) 两种药才能得到缓解, Hussan 等<sup>[89]</sup>通过简单的复分解反应合成[BA][Ibu]液体药物制剂, 不仅弥补了固体药物的短板, 表现出抗炎抗菌双重活性, 还可以作为良好的玻璃成型器。为了深入了解[BA][Ibu]的性质, Hussan 课题组<sup>[90]</sup>在分子水平上对其进行了完整的振动光谱分析和密度泛函理论研究, 发现计算出的振动结果与实验结果吻合性良好。此外, 与母体药物相比, 由于分子间发生电荷转移, [BA][Ibu]稳定性更强。

**4.3 抗癌活性和细胞毒性** 水杨酸 (salicylates, Sal) 是阿司匹林的主要代谢产物和活性成分, 也是一种已知的具有抗癌作用的细胞毒素<sup>[25,68]</sup>。众所周知, 阿司匹林微溶于水, 导致未溶解颗粒黏附在胃肠黏膜上, 刺激胃黏膜甚至胃出血等不良反应。显然, 以液体形式利用水杨酸盐可以实现更好的药物递送。于是, Egorova 等<sup>[68]</sup>使用 Sal 作为模型药物, 基于咪唑类 ILs 合成 (表 1) 中 3 种类型的 API-ILs, 结果表明, 其对 CaCo-2 (结肠癌腺细胞系) 和 3215 LS (正常成纤维细胞) 毒性均与纯水杨酸相当, 但水溶性明显高于后者。此外, 水杨酸的氯烷基醚与咪唑核共价连接后与 Cl<sup>-</sup> 或 BF<sub>4</sub><sup>-</sup> 离子结合形成 II 型 API-ILs, 其细胞毒性稍低于相应的 I 型 API-ILs, 这可能是与 Sal 已知的变构活性有关<sup>[91,92]</sup>。后来, 又有学者研究发现咪唑鎓阳离子的烷基侧链的氧化导致含水杨酸盐的 ILs 对细胞培养物和盐水虾卤虫的毒性显著降低, 进一步证实了 Egorova 等<sup>[68]</sup>的观点。2018 年, Moshikur 等<sup>[92]</sup>也对生物相容性氨基酸酯 (amino acid esters, AAEs) 与水杨酸通过化学合成的 API-ILs 进行细胞毒性评价, 结果表明, 亲水性阳离子降低了 API-ILs 的脂溶性, 从而阻碍了水杨酸透过细胞膜, 进一步降低了药物对哺乳动物细胞系的毒性; 另一方面, [AAEs][Sal] 不仅表现出高水溶性和高热稳定性, 其皮肤渗透速度甚至比 Sal 的钠盐快 9 倍左右。本文所涉及的 API-ILs 及其生物活性如表 3 所示。

## 5 API-ILs 的临床应用

至目前为止, 利多卡因依托度酸 (lidocaine etodolac, [Lid][Eto]) (Etoreat) 和双氯芬酸环氧化胺 (Flector) 贴剂是已进入临床试验的 API-ILs<sup>[93,94]</sup>。MEDRx 是世界上第一家利用离子液体透皮技术 (ILTS<sup>®</sup>, ionic liquid transdermal system) 的制药公司, 该技术核心是根据现有口服和静脉注射药物的有效成分开发透皮制剂, 改善已知活性但吸收性弱和 (或) 溶解度低的药物性质以满足当前临床需求, 如 [Lid][Eto] 局部贴剂 MRX-7EAT, 其 I 期临床试验表明, 与单独的 Etodolac 贴剂相比, [Lid][Eto] 可增强皮肤对依托度酸的渗透和吸收, 且产生不良反应相对较轻<sup>[95]</sup>。在 2010~2013 年期间, 关于 MRX-7EAT 治疗急性肌腱炎和滑囊炎

(NCT01161615、NCT01506154)、踝关节扭伤 (NCT01198834)、肩痛 (NCT01506154) 和腰痛 (NCT01968005) 的 II/III 期临床试验已先后完成, 直到 2016 年 11 月, 针对 [Lid][Eto] 局部贴剂治疗上肢急性迟发性肌肉酸痛 (DOMS) 的疗效和安全性评估, 该 III 期试验结果不令人满意, 导致 MEDRx 公司宣布终止 Etoreat 的开发<sup>[96]</sup>。尽管如此, 基于 ILTS<sup>®</sup> 技术的优越性, MEDRx 公司仍然致力于改良型药物的研发<sup>[97]</sup>。

**5.1 MRX-5LBT** 利多卡因透皮贴剂, 用于治疗与带状疱疹相关的神经疼痛。2016 年 5 月份的 I 期临床试验表明, 相对于利多卡因糊剂 (Lidoterm), MRX-5LBT 对皮肤的黏附性更强, 透皮吸收速度更快, 透皮吸收效率更高, 因此能够使用更少的剂量发挥同样的疗效。

**5.2 MRX-4TZT** 替扎尼定是一种中枢作用的肌肉松弛剂, 但用作内服药物容易出现肝脏损伤和嗜睡不良反应。MRX-4TZT 为替扎尼定的黏性皮肤贴剂, 只需要在白天施用 1 次贴剂, 几乎完全没有嗜睡等, 并且药物将在 1 天中缓慢进入体内并使血液浓度保持在相同的有效水平。更重要的是, 2017 年 2 月份的 I 期临床试验结果良好, 同年 4 月份, MEDRx 公司与美国 Cipla 全球制药公司针对 MRX-4TZT 签署了全球开发和销售许可合同。

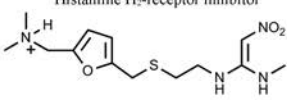
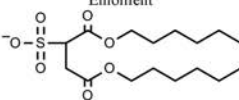
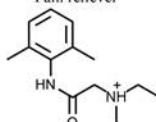
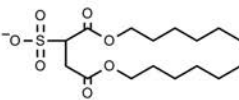
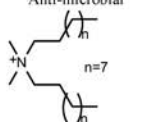
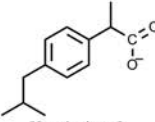
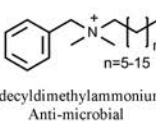
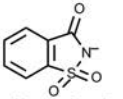
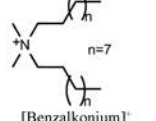
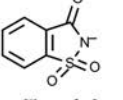
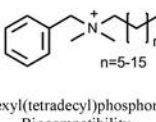
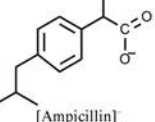
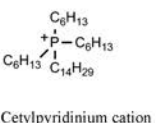
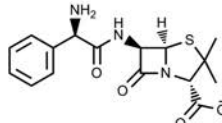
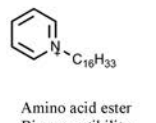
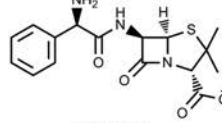
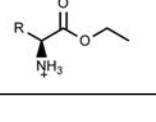
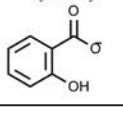
**5.3 MRX-1OXT** 羟考酮是临床上治疗癌痛、急性疼痛和内脏痛的一线用药, 但作为阿片类药物, 其吸收性差、不良反应多, 不当和错误使用会导致患者上瘾甚至中毒死亡<sup>[98]</sup>。基于此, MEDRx 公司专门开发了一种防滥用和误用透皮系统 (AMRTS<sup>®</sup>) 生产技术, 减少和防止羟考酮的不当和错误使用, 生产通过皮肤吸收的药物 MRX-1OXT, 其 I 期临床试验结果证实其有效改善羟考酮的透皮递送, 提高慢性疼痛治疗的安全性和稳定性。

## 6 总结与展望

离子液体中阴阳离子的可设计性是其表现出优异的理化性质和特定生物活性的决定性因素, 更是其应用领域不断扩大的主要驱动力。现代医药领域中, 一方面, 离子液体作为药用辅料 (如溶剂、药物载体等), 规避固体药物的多晶型转换、溶解度差和生物利用度低等带来的多重问题; 另一方面, 离子液体还能作为药物活性组分, 构成 API-ILs 这一新型的给药体系, 以药物液体化策略为出发点, 提高药物研发的成功率。显然, 离子液体在药物行业中的应用, 以药物研发的标准进行研究是非常有益的。

离子液体在医药领域的应用仍处于起步阶段, 其毒性是主要的阻碍因素之一。虽然离子液体的毒性可通过灵活的设计进行适当调整, 但其作为药物应用还

**Table 3** Pharmaceutical activity of API-ILs adapted from partial references

Cation	Anion	Pharmaceutical activity
<p>[Ranitidine]<sup>+</sup> Histamine H<sub>2</sub>-receptor inhibitor</p> 	<p>[Docosate]<sup>-</sup> Emollient</p> 	[Ran][Doc] <sup>[11]</sup> Histamine H <sub>2</sub> -receptor inhibitor, Emollient
<p>[Lidocainium]<sup>+</sup> Pain reliever</p> 	<p>[Docosate]<sup>-</sup> Emollient</p> 	[Lid][Doc] <sup>[11]</sup> Pain reliever, Emollient
<p>[Didecyl dimethyl ammonium]<sup>+</sup> Anti-microbial</p> 	<p>[Ibuprofen]<sup>-</sup> Anti-inflammatory</p> 	[DDA][Ibu] <sup>[11]</sup> Anti-microbial; Anti-inflammatory
<p>[Benzalkonium]<sup>+</sup> Anti-microbial</p> 	<p>[Saccharinate]<sup>-</sup> Sweetener</p> 	[BA][Sac] <sup>[85]</sup> Anti-microbial
<p>[Didecyl dimethyl ammonium]<sup>+</sup> Anti-microbial</p> 	<p>[Saccharinate]<sup>-</sup> Sweetener</p> 	[DDA][Sac] <sup>[85]</sup> Anti-microbial
<p>[Benzalkonium]<sup>+</sup> Anti-microbial</p> 	<p>[Ibuprofen]<sup>-</sup> Anti-inflammatory</p> 	[BA][Ibu] <sup>[89]</sup> Anti-microbial; Anti-inflammatory
<p>Trihexyl(tetradecyl)phosphonium Biocompatibility</p> 	<p>[Ampicillin]<sup>-</sup> Antimicrobial</p> 	[P6,6,6,14][Amp] <sup>[86]</sup> Antimicrobial
<p>Cetylpyridinium cation Biocompatibility</p> 	<p>[Ampicillin]<sup>-</sup> Antimicrobial</p> 	[C16Pyr][Amp] <sup>[86]</sup> Antimicrobial
<p>Amino acid ester Biocompatibility</p> 	<p>[Salicylic]<sup>-</sup> Cytotoxicity</p> 	[AAEs][Sal] <sup>[91]</sup> Cytotoxicity

必须谨慎行之, 离子液体对生物体的毒性机制亟待明确, 而其实验研究相当复杂。因此, 模拟研究便是首当其冲的选择。基于此, 作者已开展了离子液体作为“类药物”的吸收 (adsorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism)、排泄 (excretion) 和毒性 (toxicity) 模拟研究, 并将建立共享离子液体 ADMET 数据库, 从而提供离子液体安全性认识的基础数据。同时对于离子液体的直接基因毒性开展了初步的理论研究<sup>[99,100]</sup>, 还有待

深入进行。此外, 离子液体在制药生产过程中还有可能会吸收污染物、从载体中浸出或存在生物活性差异等未知性。因此, 如何定义和规范离子液体药物是制药业和监管机构需要共同努力的主要方向。

总之, 对未来离子液体药物的发展充满期待, 希望这种改良型药物能够在不久的将来取得加工工艺和临床应用上的成熟, 开拓制药新视角, 满足临床需求, 从而为人类造福。

## References

- [1] China Food and Drug Administration: announcement on the publication of the work plan for the registration of chemical drugs [EB/OL]. Beijing: China Food and Drug Administration, 2016-03-04. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/146140.html>.
- [2] Smietana K, Siatkowski M, Møller M. Trends in clinical success rates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15: 379-380.
- [3] Yang Y, Zhao J, Zheng AP, et al. Characteristics and future development of modified new drugs in China [J]. *J Int Pharm Res (国际药学研究杂志)*, 2017, 44: 522-526.
- [4] Stoimenovski J, MacFarlane DR, Bica K, et al. Crystalline vs ionic liquid salt forms of active pharmaceutical ingredients: a position paper [J]. *Pharm Res*, 2010, 27: 521-526.
- [5] Shamshina JL, Kelley SP, Gurau G, et al. Chemistry: develop ionic liquid drugs [J]. *Nature*, 2015, 528: 188-189.
- [6] Rodríguez H, Bica K, Rogers RD. Ionic liquid technology: a potential new platform for the pharmaceutical industry [J]. *Trop J Pharm Res*, 2008, 7: 1011-1012.
- [7] Heinrich SP, Wermuth CG. *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use* [M]. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2011: 1-446.
- [8] Shadid M, Gurau G, Shamshina JL, et al. Sulfasalazine in ionic liquid form with improved solubility and exposure [J]. *Med Chem Commun*, 2015, 6: 1837-1841.
- [9] Szánti-Pintér E, Skoda-Földes R. Application of ionic liquids in synthetic procedures leading to pharmaceutically active organic compounds [J]. *Curr Green Chem*, 2018, 5: 4-21.
- [10] Tian P, Kang YH, Song XM. *Green Solvent: Phase Equilibrium and Microstructure of Ionic Liquids (绿色溶剂: 离子液体的相平衡和微观结构)* [M]. Beijing: Science Press, 2009: 1-2.
- [11] Hough WL, Smiglak M, Rodríguez H, et al. The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients [J]. *New J Chem*, 2007, 31: 1429-1436.
- [12] Das RN, Roy K. Advances in QSPR/QSTR models of ionic liquids for the design of greener solvents of the future [J]. *Mol Divers*, 2013, 17: 151-196.
- [13] Malhotra SV. *Ionic Liquid Applications: Pharmaceuticals, Therapeutics, and Biotechnology* [M]. Washington DC: American Chemical Society, 2010: 1-12.
- [14] Smiglak M, Metlen A, Rogers RD. The second evolution of ionic liquids: from solvents and separations to advanced materials energetic examples from the ionic liquid cookbook [J]. *Acc Chem Res*, 2007, 40: 1182-1192.
- [15] Song Z, Yu Q, Cai M, et al. Green ionic liquid lubricants prepared from anti-inflammatory drug [J]. *Tribol Lett*, 2015, 60: 38.
- [16] Plechkova NV, Seddon KR. Applications of ionic liquids in the chemical industry [J]. *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 123-150.
- [17] Marrucho IM, Branco LC, Rebelo LP. Ionic liquids in pharmaceutical applications [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2014, 5: 527-546.
- [18] Egorova KS, Gordeev EG, Ananikov VP. Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine [J]. *Chem Rev*, 2017, 117: 7132-7189.
- [19] Claus J, Sommer FO, Kragl U. Ionic liquids in biotechnology and beyond [J]. *Solid State Ionics*, 2018, 314: 119-128.
- [20] Hijo AAC, Maximo GJ, Costa MC, et al. Applications of ionic liquids in the food and bioproducts industries [J]. *ACS Sustainable Chem Eng*, 2016, 4: 5347-5369.
- [21] Shamshina JL, Berton P, Wang H, et al. *Ionic liquids in pharmaceutical industry* [M]//Zhang W, Cue BW. *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2018: 539-577.
- [22] Larson A, O'Brien K, Anderson A. *Pfizer pharmaceuticals: green chemistry innovation and business strategy* [R]. Economics Research Network, 2017.
- [23] Carr R, Ciccone F, Gabel R, et al. Streamlined process for the esterification and ketalization of shikimic acid en route to the key precursor for oseltamivir phosphate (Tamiflu™) [J]. *Green Chem*, 2008, 10: 743-745.
- [24] Montalbán MG, Vllora G, Licence P. Ecotoxicity assessment of dicationic versus monocationic ionic liquids as a more environmentally friendly alternative [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 150: 129-135.
- [25] Vraneš M, Tot A, Šanta J, et al. Toxicity reduction of imidazolium-based ionic liquids by the oxygenation of the alkyl substituent [J]. *RSC Adv*, 2016, 6: 96289-96295.
- [26] Chen XP, Lu JJ, Guo JJ, et al. Inspirations from natural products based drug research and development for Chinese medicine research-analysis of natural products recoded in TTD [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2012, 47: 1423-1427.
- [27] Cull SG, Holbrey JD, Mora VV, et al. Room-temperature ionic liquids as replacements for organic solvents in multiphase bioprocess operations [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2000, 69: 227-233.
- [28] Du FY, Xiao XH, Xu PP, et al. Ionic liquid-based microwave-assisted extraction and HPLC analysis of dehydrocavidine in *corydalis saxicola* bunting [J]. *Acta Chromatogr*, 2010, 22: 459-471.
- [29] Freire MG, Neves CM, Marrucho IM, et al. High-performance extraction of alkaloids using aqueous two-phase systems with ionic liquids [J]. *Green Chem*, 2010, 12: 1715-1718.
- [30] Bi W, Tian M, Row KH. Ultrasonication-assisted extraction and preconcentration of medicinal products from herb by ionic liquids [J]. *Talanta*, 2011, 85: 701-706.
- [31] Grodowska K, Parczewski A. Organic solvents in the pharmaceutical industry [J]. *Acta Pol Pharm*, 2010, 67: 3-12.
- [32] Earle MJ, McCormac PB, Seddon KR. The first high yield green route to a pharmaceutical in a room temperature ionic liquid [J]. *Green Chem*, 2000, 2: 261-262.

- [33] Mizuuchi H, Jaitely V, Murdan S, et al. Room temperature ionic liquids and their mixtures: potential pharmaceutical solvents [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 33: 326-331.
- [34] Ventura SP, Silva FAE, Quental MV, et al. Ionic-liquid-mediated extraction and separation processes for bioactive compounds: past, present, and future trends [J]. *Chem Rev*, 2017, 117: 6984-7052.
- [35] Albertsson PA. *Partitioning of Cell Particles and Macromolecules* [M]. 3rd ed. New York: Wiley, 1986: 273-274.
- [36] Gutowski KE, Broker GA, Willauer HD, et al. Controlling the aqueous miscibility of ionic liquids: aqueous biphasic systems of water-miscible ionic liquids and water-structuring salts for recycle, metathesis, and separations [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 6632-6633.
- [37] Han J, Wang Y, Chen C, et al. (Liquid + liquid) equilibria and extraction capacity of (imidazolium ionic liquids + potassium tartrate) aqueous two-phase systems [J]. *J Mol Liq*, 2014, 193: 23-28.
- [38] Gómez E, Domínguez I, Domínguez Á, et al. Ionic liquids-based aqueous biphasic systems with citrate biodegradable salts [J]. *J Chem Eng Data*, 2018, 63: 1103-1108.
- [39] Hines CC, Reichert M, Griffin S, et al. Crystallization of new and interesting crystal structures in ionic liquids: complex systems with complex results [C]. *Proceedings of the 210th ECS Meeting*. Cancun, Mexico: ECS, 2006.
- [40] Koradia V, Chawla G, Bansal AK. Qualitative and quantitative analysis of clopidogrel bisulphate polymorphs [J]. *Acta Pharm*, 2004, 54: 193-204.
- [41] Kim HJ, Kim K. Quantitative study on polymorphic form in solution crystallization of clopidogrel hydrogen sulfate [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2009, 48: 11133-11139.
- [42] An JH, Jin F, Kim HS, et al. Investigation of the polymorphic transformation of the active pharmaceutical ingredient clopidogrel bisulfate using the ionic liquid AEImBF<sub>4</sub> [J]. *Cryst Growth Des*, 2016, 16: 1829-1836.
- [43] Weber CC, Kulkarni SA, Kunovkruse AJ, et al. The use of cooling crystallization in an ionic liquid system for the purification of pharmaceuticals [J]. *Cryst Growth Des*, 2015, 15: 4946-4951.
- [44] Zhang D, Wang CX, Li L, et al. Application and development of ionic liquids as pharmaceutical ingredients [J]. *Chin J Hops Pharm (中国医院药学杂志)*, 2014, 34: 1399-1403.
- [45] Hao TY, Wei YF, Qian S, et al. Advances in strategies of improving solubility and permeability of taxanes [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 54-61.
- [46] Khmelnitsky YL, Budde C, Arnold JM, et al. Synthesis of water-soluble paclitaxel derivatives by enzymatic acylation [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 11554-11555.
- [47] Kim S, Hwang JY, Seo JW, et al. Production of CNT-Taxol-embedded PCL microspheres using an ammonium-based room temperature ionic liquid: as a sustained drug delivery system [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2015, 442: 147-153.
- [48] Chowdhury MR, Moshikur RM, Wakabayashi R, et al. Ionic-liquid-based paclitaxel preparation: a new potential formulation for cancer treatment [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15: 2484-2488.
- [49] Kandasamy S, Moniruzzaman M, Sivapragasam M, et al. Formulation and characterization of acetate based ionic liquid in oil microemulsion as a carrier for acyclovir and methotrexate [J]. *Sep Purif Technol*, 2018, 196: 149-156.
- [50] McCrary PD, Beasley PA, Gurau G, et al. Drug specific, tuning of an ionic liquid's hydrophilic-lipophilic balance to improve water solubility of poorly soluble active pharmaceutical ingredients [J]. *New J Chem*, 2013, 37: 2196-2202.
- [51] Lim GS, Jaenicke S, Klähn M. How the spontaneous insertion of amphiphilic imidazolium-based cations changes biological membranes: a molecular simulation study [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2015, 17: 29171-29183.
- [52] Banerjee A, Ibsen K, Brown T, et al. Ionic liquids for oral insulin delivery [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 7296-7301.
- [53] Weissig V, Pettinger TK, Murdock N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 4357-4373.
- [54] Li Q, Mahendra S, Lyon DY, et al. Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: potential applications and implications [J]. *Water Res*, 2008, 42: 4591-4602.
- [55] Chang HC, Chang TC, Chang SC, et al. Interactions of silica nanoparticles and ionic liquids probed by high pressure vibrational spectroscopy [J]. *J Phys Chem C*, 2011, 115: 11962-11967.
- [56] Aditya A, Chattopadhyay S, Jha D, et al. Zinc oxide nanoparticles dispersed in ionic liquids show high antimicrobial efficacy to skin-specific bacteria [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 15401-15411.
- [57] Čepin M, Jovanovski V, Podlogar M, et al. Amino- and ionic liquid-functionalised nanocrystalline ZnO *via* silane anchoring - an antimicrobial synergy [J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 1059-1067.
- [58] Zakrewsky M, Lovejoy KS, Kern TL, et al. Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 13313-13318.
- [59] Healy AM, Worku ZA, Kumar D, et al. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: a special emphasis on cocrystals [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 117: 25-46.
- [60] Tandon R, Tandon N, Thapar RK. Patenting of polymorphs [J]. *Pharm Pat Anal*, 2018, 7: 59-63.
- [61] Shamshina JL, Barber PS, Rogers RD. Ionic liquids in drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10: 1367-1381.
- [62] Chemburkar SR, Bauer J, Deming K, et al. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development [J]. *Org Proc Res Dev*, 2000, 4: 413-417.
- [63] Bauer J, Spanton S, Henry R, et al. Ritonavir: an extraordinary

- example of conformational polymorphism [J]. *Pharm Res*, 2001, 18: 859-866.
- [64] Hancock BC, Dalton CR. The effect of temperature on water vapor sorption by some amorphous pharmaceutical sugars [J]. *Pharm Dev Technol*, 1999, 4: 125-131.
- [65] He Y, Ho C. Amorphous solid dispersions: utilization and challenges in drug discovery and development [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104: 3237-3258.
- [66] Shamshina JL, Cojocaru OA, Kelley SP, et al. Acyclovir as an ionic liquid cation or anion can improve aqueous solubility [J]. *ACS Omega*, 2017, 2: 3483-3493.
- [67] Bica K, Shamshina J, Hough WL, et al. Liquid forms of pharmaceutical co-crystals: exploring the boundaries of salt formation [J]. *Chem Commun*, 2011, 47: 2267-2269.
- [68] Egorova KS, Seitkalieva MM, Posvyatenko AV, et al. Cytotoxic activity of salicylic acid-containing drug models with ionic and covalent binding [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6: 1099-1104.
- [69] Zakrewsky M, Mitragotri S. Therapeutic RNAi robed with ionic liquid moieties as a simple, scalable prodrug platform for treating skin disease [J]. *J Control Release*, 2016, 242: 80-88.
- [70] Rogers RD. Nucleoside analog salts with improved solubility and methods of forming same: US, 2014145464 [P]. 2014-09-18.
- [71] Dean PM, Turanjanin J, Fujita MY, et al. Exploring an anti-crystal engineering approach to the preparation of pharmaceutically active ionic liquids [J]. *Cryst Growth Des*, 2009, 9: 1137-1145.
- [72] Hough-Troutman WL, Smiglak M, Griffin S, et al. Ionic liquids with dual biological function: sweet and anti-microbial, hydrophobic quaternary ammonium-based salts [J]. *New J Chem*, 2009, 33: 26-33.
- [73] Gao Y, Zu H, Zhang JJ. Pharmaceutical cocrystals [J]. *Prog Chem (化学进展)*, 2010, 22: 829-836.
- [74] Bevill MJ, Vlahova PI, Smit JP. Polymorphic cocrystals of nutraceutical compound *p*-coumaric acid with nicotinamide: characterization, relative solid-state stability, and conversion to alternate stoichiometries [J]. *Cryst Growth Des*, 2014, 14: 1438-1448.
- [75] Schultheiss N, Bethune S, Henck JO. Nutraceutical cocrystals: utilizing pterostilbene as a cocrystal former [J]. *CrystEngComm*, 2010, 12: 2436-2442.
- [76] Banerjee A, Ibsen K, Iwao Y, et al. Transdermal protein delivery using choline and geranate (CAGE) deep eutectic solvent [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6: 1601411.
- [77] Zakrewsky M, Banerjee A, Apte S, et al. Choline and geranate deep eutectic solvent as a broad-spectrum antiseptic agent for preventive and therapeutic applications [J]. *Adv Healthcare Mater*, 2016, 5: 1282-1289.
- [78] Tanner EE, Ibsen KN, Mitragotri S. Transdermal insulin delivery using choline-based ionic liquids (CAGE) [J]. *J Control Release*, 2018, 286: 137-144.
- [79] Abbott AP, Capper G, Davies DL, et al. Ionic liquids based upon metal halide/substituted quaternary ammonium salt mixtures [J]. *Inorg Chem*, 2004, 43: 3447-3452.
- [80] Shekaari H, Moattar MT, Shayanfar A, et al. Effect of choline chloride/ethylene glycol or glycerol as deep eutectic solvents on the solubility and thermodynamic properties of acetaminophen [J]. *J Mol Liq*, 2018, 249: 1222-1235.
- [81] Jiang JF, Li XL, Chen XY, et al. Role of human liver and intestine esterases in drug design and development [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 177-185.
- [82] Cojocaru O, Bica K, Gurau G, et al. Prodrug ionic liquids: functionalizing neutral active pharmaceutical ingredients to take advantage of the ionic liquid form [J]. *MedChemComm*, 2013, 4: 559-563.
- [83] Smith DJ, Shah JK, Maginn EJ. Molecular dynamics simulation study of the association of lidocainium docusate and its derivatives in aqueous solution [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12: 1893-1901.
- [84] Pernak J, Branicka M. The properties of 1-alkoxymethyl-3-hydroxypyridinium and 1-alkoxymethyl-3-dimethylaminopyridinium chlorides [J]. *J Surfact Deterg*, 2003, 6: 119-123.
- [85] Ferraz R, Teixeira V, Rodrigues D, et al. Antibacterial activity of ionic liquids based on ampicillin against resistant bacteria [J]. *RSC Adv*, 2014, 4: 4301-4307.
- [86] Trapp S, Franco A, Mackay D. Activity-based concept for transport and partitioning of ionizing organics [J]. *Environ Sci Technol*, 2010, 44: 6123-6129.
- [87] Scheit K, Bauer G. Direct and indirect inactivation of tumor cell protective catalase by salicylic acid and anthocyanidins reactivates intercellular ROS signaling and allows for synergistic effects [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36: 400-411.
- [88] Cojocaru OA, Bica K, Gurau G, et al. Prodrug ionic liquids combining the prodrug and ionic liquid strategies to active pharmaceutical ingredients [J]. *Chim Oggi*, 2013, 31: 24-29.
- [89] Hussan KPS, Thayyil MS, Deshpande SK, et al. Synthesis and molecular dynamics of double active pharmaceutical ingredient-benzalkonium ibuprofenate [J]. *J Mol Liq*, 2016, 223: 1333-1339.
- [90] Hussan KPS, Thayyil MS, Rajan VK, et al. Experimental and density functional theory studies on benzalkonium ibuprofenate, a double active pharmaceutical ingredient [J]. *Comput Biol Chem*, 2018, 72: 113-121.
- [91] Hawley SA, Fullerton MD, Ross FA, et al. The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase [J]. *Science*, 2012, 336: 918-922.
- [92] Moshikur RM, Chowdhury MR, Wakabayashi R, et al. Characterization and cytotoxicity evaluation of biocompatible amino acid esters used to convert salicylic acid into ionic liquids [J]. *Int J Pharm*, 2018, 546: 31-38.
- [93] Hamamoto H, Miwa Y. Tape preparation comprising etodolac in ionic liquid form: US, 2233138 [P]. 2014-7-23.

- [94] Ziggotti A, Schiena MD. Salt of diclofenac with a pyrrolidine compound and pharmaceutical compositions which contain it: US, 4948805 [P]. 1990- 8-14.
- [95] Miwa Y, Hamamoto H, Hikake S, et al. A phase I, randomized, open-label, cross-over study of the pharmacokinetics, dermal tolerability, and safety of MRX-7EAT etodolac-lidocaine topical patch in healthy volunteers [J]. *J Pain*, 2013, 14: S72.
- [96] Kuwabara Y, Hamamoto H, Hikake S, et al. A randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled phase II/III trial to evaluate the efficacy, tolerability and safety of MRX-7EAT etodolac-lidocaine topical patch in the treatment of pain [J]. *J Pain*, 2013, 14: S73.
- [97] Okamura Y. Although the clinical trials of ETOREAT ended with failure, several promising pipelines for the U. S. are moving ahead [R]. Magical Pocket Corp, 2016.
- [98] Li XL, Jin YP. Irreversible profound symptomatic bradycardia requiring pacemaker after tizanidine / loxoprofen combination therapy: a case report [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46: 2466-2469.
- [99] Xu JZ, Yi LG, Mou YX, et al. Effect of a molecule of imidazolium bromide ionic liquid on the structure and properties of cytosine by density functional theory [J]. *Chem Phys Lett*, 2018, 708: 109-116.
- [100] Xu JZ, Mou YX, Cao JP, et al. A density functional theory study on effects of imidazolium bromide ionic liquids on the structure and properties of cytosine [J]. *Acta Sci Circumst (环境科学学报)*, 2018, 38: 4113-4123.