

## 离子液体在经皮给药系统中的应用研究进展

闫巧<sup>1,2</sup>, 李方琴<sup>1</sup>, 王芳<sup>1</sup>, 秦祉剑<sup>1</sup>, 杭凌宇<sup>1</sup>, 薛玉叶<sup>1</sup>, 袁海龙<sup>1</sup>

(1 中国人民解放军空军特色医学中心药学部, 北京 100142; 2 成都中医药大学药学院, 成都 611137)

**[摘要]** 离子液体(ionic liquids, ILs)是一类在室温或接近室温条件下呈液态的盐。由于其具有易于制备、稳定性好、溶解能力强和结构可调等优点,在生物医学特别是经皮给药方面得到了广泛的研究。ILs可以改善药物溶解度、促进药物经皮渗透、提高药物疗效、解决药物经皮递送存在的问题。本文综述了ILs的分类、合成方法以及ILs在经皮给药中的应用,并归纳了基于ILs的经皮给药制剂,以期为ILs在经皮给药中的深入研究和提供借鉴。

**[关键词]** 离子液体;经皮给药;促渗;溶解度;抗菌;给药剂型

**[中图分类号]** R944.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)20-2073-07

### Research progress in the application of ionic liquids in transdermal drug delivery system

YAN Qiao<sup>1,2</sup>, LI Fang-qin<sup>1</sup>, WANG Fang<sup>1</sup>, QIN Zhi-jian<sup>1</sup>, HANG Ling-yu<sup>1</sup>, XUE Yu-ye<sup>1</sup>, YUAN Hai-long<sup>1</sup>

(1 Department of Pharmacy, Air Force Medical Center, PLA, Beijing 100142, China; 2 College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** Ionic liquids (ILs) are a class of salts that appear liquid form at or near room temperature. They are widely used in biomedicine, especially in transdermal drug delivery, because of their simple preparation process, high stability, good solubility and flexible structure. ILs can improve drug solubility, promote transdermal penetration, improve the efficacy of drugs, and solve the problems existing in the transdermal drug delivery. This article reviewed the classification, synthesis methods and its application in transdermal drug delivery. The IL-based transdermal preparation was also summarized, in order to provide reference for further research and development of ILs in transdermal drug delivery.

**[Key words]** ionic liquids; transdermal drug delivery; permeation enhancer; solubility; antibacterial; dosage form

经皮给药具有无痛、避免胃肠刺激和肝脏首过消除、患者依从性好等优点,已成为给药系统中的重要组成部分<sup>[1]</sup>。然而,由于皮肤角质层(stratum cor-

neum, SC)屏障的存在使得只有极少数亲脂性和低分子量的药物能够经皮渗透。为了解决这一问题,研究者们已经提出了多种方法来改善药物的渗透,包括物理方法如电穿孔、超声、离子导入、激光和热消融,化学渗透促进剂和纳米给药系统如微乳、脂质体、囊泡和纳米粒等<sup>[2]</sup>。近年来,离子液体(ionic liquid, ILs)由于具有良好的化学稳定性和促渗活性,在经皮给药方面显示出了良好的应用前景。

ILs是由大体积有机阳离子和无机或有机阴离

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81873092,82174074)

**[作者简介]** 闫巧,女,硕士研究生,主要从事中药新制剂、新剂型、新技术应用研究。E-mail: 1833306142@qq.com。

**[通讯作者]** 袁海龙,男,研究员,博士生导师,主要从事中药新制剂、新剂型、新技术应用研究。联系电话:(010)66928505, E-mail: yhlpharm@126.com。

子构成的熔点低于 100 ℃ 的盐,在室温或室温附近呈液态,具有增加药物溶解度、促进药物渗透吸收和抗菌等作用,除此之外,ILs 还可以作为药物活性成分(active pharmaceutical ingredients, APIs)构成药物活性成分离子液体(pharmaceutical active ingredient ionic liquids, API-ILs),API-ILs 能够使固体药物液体化,有效减少固体药物的结晶,提升药物溶解度、稳定性和渗透性,使药物更好地发挥疗效,有的甚至具有双重药理作用<sup>[3]</sup>。研究表明,ILs 可通过破坏皮肤细胞完整性、使 SC 流态化、建立皮肤扩散通道和提取 SC 中的脂质成分来促进药物的跨细胞和细胞间运输<sup>[4]</sup>。近年来,越来越多的研究者将 ILs 引入微乳、胶束、贴剂等透皮给药制剂体系中,形成了众多基于 ILs 的新型给药制剂。本文主要介绍了 ILs 的分类、制备以及 ILs 在经皮给药中的应用,并归纳了基于 ILs 的新型给药制剂,以期为药物的经皮给药剂型设计提供新的思路。

## 1 ILs 概述

### 1.1 ILs 的分类

根据 ILs 的结构、性质和应用,可将其分为 3 代<sup>[5-6]</sup>:第 1 代 ILs 主要关注其独特的物理化学特性,如密度、黏度、导电性、可忽略的蒸汽压、高热稳定性和化学稳定性等,但其存在对氧敏感、吸湿性强等缺点,需要在惰性气体的环境中合成与应用,这一类 ILs 主要由烷基吡啶和二烷基咪唑阳离子以及金属卤化物阴离子组成;第 2 代 ILs 克服了第 1 代的缺点,着眼于实现其特定的性能。对于给定的阴离子或阳离子,通过选择相应的反离子来制备“功能化”ILs,常用作高能材料、润滑剂和金属离子络合剂等。但较大的毒性和较高的纯化成本限制了此类 ILs 的应用。这一类 ILs 一般由烷基吡啶、二烷基咪唑、磷、铵阳离子和四氟硼酸盐、六氟磷酸盐阴离子组成;第 3 代 ILs 也是最新的一代,由天然的、生物可降解的或具有生物活性的离子构成,其中包括来自自然资源的疏水阴离子(即从氨基酸、有机酸或糖中提取的阴离子)和胆碱阳离子,以含有氨基酸和胆碱的 ILs 最为常用,而具有不同生物活性的 ILs 可以作为 APIs,构成 API-ILs 新型 ILs。第 3 代 ILs 具有易于制备、低毒性和可生物降解等优点,所以在经皮给药中最为常用。除此之外,ILs 的分类还可以按照阴、阳离子来划分,其中按阳离子可以分为以下 4 类:*N*-基吡啶类、*N,N*-二烷基咪唑类、烷基铵类和季磷盐类。

### 1.2 ILs 的制备方法

ILs 的制备方法分为传统合成法和新型合成法,传统合成法较为常用,包括一步合成法和两步合成法,新型合成法包括微波辅助法和超声辅助法等。

**1.2.1 一步合成法** 一步合成法也叫直接合成法,是采用叔胺与卤代烷烃或酯类物质发生加成反应,或利用胺的碱性 with 酸发生中和反应而一步生成目标 ILs 的方法。一步合成法具有操作简便、省时、副产物少和易纯化分离等优点,但此法一般适用于合成结构简单的目标产物,大多数 ILs 还是普遍采用两步合成法<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 两步合成法** 当一步合成法难以获得目标 ILs 时,就需要采用两步合成法。第 1 步,卤化烷烃和含有目标阳离子的化合物被季铵化得到含有目标阳离子的卤化盐;第 2 步,通过与含有目标阴离子的酸或盐进行离子交换得到目标产物。需要特别注意的是,ILs 的纯度对其应用和表征至关重要<sup>[8]</sup>,因此在与目标阴离子交换卤素阴离子的过程中,必须尽可能地反应完全,以保证没有卤素阴离子残留在目标 ILs 中,提高其纯度。

**1.2.3 微波辅助合成法** 微波辅助合成法是通过极性分子在快速变化的电磁场中不断改变方向而引起分子的摩擦发热,属于体相加热技术。微波法加热升温速度较快,可极大地提高反应速率,合成过程中不需要任何溶剂,与传统合成法相比,微波辅助合成法具有反应时间短、选择性高以及环保等特点<sup>[9-10]</sup>。

**1.2.4 超声辅助合成法** 借助超声空化作用在液体内部形成局部的高温高压微环境,并且超声波的振动搅拌作用可以极大地提高反应速率,尤其是非均相化学反应。该法具有产物收率高、反应速率快、节约能耗等特点,同时又能减少有机溶剂的使用、降低成本、减少污染。但超声波法工业化应用将面临大功率密度的超声波设备工业化难题<sup>[11]</sup>。

## 2 ILs 在经皮给药中的应用

### 2.1 增加药物溶解度

难溶性一直是药物研发的一大难题,一些极性有机溶剂,如二甲基亚砜、吡啶和 *N,N*-二甲基甲酰胺已被用来改善药物的溶解度。但是,它们存在易燃易爆挥发、毒性大、污染性强、回收率低等问题。ILs 的出现为药物增溶提供了另一种选择,它具有良好的溶解能力,可溶解多种有机、无机和高分子材料<sup>[12]</sup>。Chowdhury 等<sup>[13]</sup>和 Islam 等<sup>[14]</sup>发现药物在

脂肪酸基氨基酸 ILs 中的溶解度远高于水或普通有机溶剂中的溶解度,紫杉醇(paclitaxel, PTX)和阿昔洛韦(acyclovir, ACV)在胆碱甘氨酸中的溶解度分别是其水溶液的 5 585 和 625 倍。Jesus 等<sup>[15]</sup>报道双氯芬酸和对乙酰氨基酚在含 *N*-烷基胆碱 *N*-乙酰氨基酸 ILs 中的溶解度是在水或溴化钾溶液中的 2~4 倍。此外,胆碱香叶酸(choline geranic acid, CAGE)也是一种优良的增溶剂,它对多种药物如曲安奈德、咪唑莫特<sup>[16]</sup>、川陈皮素(nobiletin, NOB)<sup>[17]</sup>、酮康唑<sup>[18]</sup>和葡聚糖<sup>[19]</sup>均有良好的增溶作用,其中 NOB 在 CAGE 中的溶解度可达水溶液的 450 倍。除了将 APIs 溶于 ILs,还可将 APIs 与对应的反离子或由 2 种不同的 APIs 形成 API-ILs 以达到增溶效果。Moshikur 等<sup>[20]</sup>合成了 11 种氨基酸酯并将其作为水杨酸的反离子生成了 API-ILs,发现 API-ILs 在任何比例下都能与水混溶。Hassan 等<sup>[21]</sup>合成了酮洛芬胡椒碱 API-ILs,发现酮洛芬在 PBS 7.4 和 PBS 5.5 中的溶解度分别比酮洛芬原料药提高了 62.8% 和 85.5%。ILs 的增溶机制尚未有明确说法,目前普遍认为 ILs 可通过氢键、偶极-偶极相互作用力和  $\pi$ - $\pi$  键相互作用来促进药物的溶解<sup>[4-5]</sup>,其溶解能力主要受阴阳离子组成、浓度以及温度等因素影响<sup>[3]</sup>。

## 2.2 促进药物的透皮吸收

皮肤屏障的存在阻碍了大多数药物的经皮渗透,而在所有皮肤层中,SC 屏障效应最强,所以使药物透过 SC 是经皮给药系统开发过程中的重要任务。研究表明,ILs 可通过破坏皮肤细胞完整性、使 SC 流态化、建立扩散通道和提取 SC 中的脂质成分等机制,绕过 SC 的屏障,促进药物的经皮渗透<sup>[4]</sup>。ILs 的促渗机制主要依赖于其特定结构和理化性质。亲水性 ILs 的促渗作用主要是通过增强蛋白质和脂质区域内的流化作用,打开 SC 内的紧密连接,从而促进细胞间运输。而疏水性 ILs 可插入 SC 脂质双分子层中,使磷脂双分子层的有序排列被破坏,甚至产生相分离或层状相,提供通道来改善上皮细胞膜的分配,从而促进脂质区域的跨细胞运输,发挥其皮肤渗透作用<sup>[2,22]</sup>。

**2.2.1 促进小分子药物的透皮吸收** ILs 具有良好的渗透性,在透皮递送药物治疗中展现出良好的应用前景。Hattori 等<sup>[17]</sup>用 CAGE 作为 NOB 的经皮递送载体,发现与常规透皮促进剂乙醇和二乙二醇单乙醚相比,CAGE 能更有效地促进 NOB 的透皮吸收,NOB 和 CAGE 混合物经皮给药的生物利用度是

口服 NOB 原料药的 20 倍。此外,CAGE 还能有效促进阿卡波糖、鲁索替尼<sup>[23]</sup>、咪唑莫特、曲安奈德<sup>[16]</sup>等药物的透皮吸收。Zheng 等<sup>[24]</sup>研究了 15 种氨基酸甲酯盐酸盐 ILs 的促渗活性,发现 *L*-亮氨酸、甘氨酸和 *L*-脯氨酸甲酯盐酸盐对亲水性 5-氟尿嘧啶和疏水性氢化可的松 2 种药物均表现出良好的促渗活性,推测这 3 种氨基酸酯可能是氨基酸酯类 ILs 发挥促渗活性的关键结构,随后对这 3 种 ILs 的酯键位点进行不同长度的碳链(C<sub>8</sub>和 C<sub>12</sub>)修饰,发现碳链越长 ILs 对 5-氟尿嘧啶的促渗活性越强但对氢化可的松的渗透无显著性影响,在研究过程中还发现这种促渗作用是呈剂量依赖性的。Świątek 等<sup>[25]</sup>合成了 4 种萘普生 *L*-缬氨酸烷基酯,均具有较好的溶解性和较高的经皮渗透能力,其中萘普生 *L*-缬氨酸异丙酯对猪皮的渗透能力最好,使萘普生的经皮累积渗透量增加了近 4 倍。

**2.2.2 促进生物活性大分子药物的透皮吸收** ILs 不仅能促进小分子药物的透皮吸收,对多糖<sup>[19,26]</sup>、蛋白质<sup>[27-28]</sup>、多肽<sup>[29-30]</sup>、核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)<sup>[31-32]</sup>等生物活性大分子也显示出良好的促渗作用。Wu 等<sup>[33]</sup>以常用的食品添加剂苹果酸和胆碱为原料制备了安全可靠的胆碱苹果酸,以增强亲水大分子葡聚糖的经皮递送,结果发现胆碱苹果酸能够将葡聚糖递送到皮肤深层,向表皮和真皮输送的葡聚糖量约为葡聚糖溶液的 2 倍,此外,细胞毒性实验和皮肤刺激性实验表明胆碱苹果酸具有良好的生物相容性。Dharamdasani 等<sup>[34]</sup>将苄基二甲基辛基铵(benzyl dimethyl octyl ammonium, BDOA) IL 与小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)非共价络合形成了 BDOA 包裹的 siRNA(BDOA-robed-siRNA),发现 BDOA-robed-siRNA 的经皮累积渗透量是 siRNA 的 1.3 倍,BDOA-robed-siRNA 的 CAGE 溶液经皮累积渗透量是 siRNA 的 2.7 倍,且 ILs 的引入并没有改变 siRNA 的二级结构,体内实验发现,siRNA 的 ILs 制剂可以显著抑制无毛小鼠体内甘油醛-3-磷酸脱氢酶的表达。

## 2.3 作为抗菌剂

皮肤细菌感染(如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞杆菌、大肠杆菌等)是医院常见的疾病之一。大量研究表明,咪唑类、吡啶类、铵类等 ILs 均具有一定的抑菌活性,可通过破坏细菌细胞壁和细胞膜等机制,导致细菌渗漏和死亡产生抗菌活性<sup>[35]</sup>。Zakrewsky 等<sup>[36]</sup>发现 CAGE 对铜绿假单胞菌的抗菌

能力与漂白剂相当,甚至比漂白处理更有效。Wu 等<sup>[18]</sup>将 CAGE 与抗真菌药物酮康唑结合使用,发现 CAGE 在促进药物溶解和经皮渗透的同时,还可以与酮康唑产生协同抗菌作用,用于指间毛癣菌感染。微针是经皮给药的物理促渗方法之一,主要通过皮肤表面建立微细通道来促进药物透皮吸收,然而这些通道在提高了递送效率的同时也增加了细菌感染的风险。Chao 等<sup>[37]</sup>合成了 4 种不同碳链长度的咪唑基 ILs 并将其制备成微针贴片,咪唑类 ILs 的广谱抗菌性能保证了在皮肤上使用微针打开通道后,伤口处皮肤是无菌的,实验中发现随着烷基链长度的增加,ILs 对革兰阴性菌、金黄色表皮葡萄球菌和革兰阳性菌、大肠杆菌的抑菌效果随之增强,其抗菌性能可能是由于 ILs 单体中的阳离子与菌膜中的阴离子之间存在静电相互作用以及 ILs 单体之间的亲疏水相互作用所致。

### 3 应用 ILs 制备经皮给药剂型

#### 3.1 离子液体微乳

将 ILs 引入微乳(microemulsion, ME)体系制备的离子液体微乳可以结合 ME 和 ILs 的双重优势,在保持传统 ME 特性的基础上,还可显著提高其增溶、促渗能力以及热稳定性。在 ME 体系中,亲水性 ILs 可以作为极性相,疏水性 ILs 可作为非极性相,而两亲性的 ILs 可作为表面活性剂,部分 ILs 还可作为促渗剂或抑菌剂,由于 ILs 具有可设计性,所以它的加入大大丰富了 ME 的种类。2010 年, Md 等<sup>[38]</sup>首次提出将离子液体微乳应用于经皮给药系统,并开发了 ACV 油包离子液体型 ME(ionic liquid in oil microemulsion, IL/O ME),与传统 ACV 乳膏相比,IL/O ME 增强了 ACV 的局部递送,后者的经皮累积渗透量是前者的 6 倍,类似的方法也被用于 5-氟尿嘧啶的经皮给药<sup>[39]</sup>。Goindi 等<sup>[40]</sup>将疏水性 1-丁基-3-甲基-六氟磷酸盐引入 ME 体系制备了依托度酸水包离子液体型 ME(ionic liquid in water microemulsion, IL/W ME),发现与肉豆蔻异丙酯和普通 O/W ME 相比,药物的经皮累积渗透量分别提高了 2.1 和 1.6 倍。Wang 等<sup>[41]</sup>以 1-己基-3-甲基咪唑十二烷基磺酸盐和吐温-80 为表面活性剂,1-丁基-3-甲基氯化咪唑和水为极性相,设计了一种 IL/O ME,发现丹奇辛的经皮累积渗透量比其水溶液高 10 倍,药理学表明该 ME 具有更好的止血活性,但在细胞毒性实验和皮肤刺激性实验中发现该配方具有轻微的细胞毒性和皮肤刺激性。近年来,以胆碱羧酸为基础

的 ILs 已被证实是一种有效的低毒性促渗剂。在 2020 年的一项研究中, Ali 等<sup>[42]</sup>开发了以生物相容性表面活性离子液体(surface-active ionic liquids, SAILs)为基础的 IL/O ME 体系,发现以 SAILs 形成的 ME 区域比吐温-80 的大,后续又开发了以胆碱丙酸为油相、胆碱油酸为表面活性剂的 IL/O ME,发现与 W/O ME 相比, ACV 的局部和透皮给药效果分别提高了 9 和 8 倍,且该体系具有良好的生物相容性<sup>[38]</sup>。

#### 3.2 离子液体胶束

PTX 是新一代广谱抗肿瘤药物,但存在水溶性差和渗透性低等问题,目前市售的 PTX 注射剂泰索(Taxol)通过加入聚氧乙烯蓖麻油和无水乙醇来增加其溶解度和稳定性,但这些增溶物质在临床上常伴有严重的不良反应,包括红细胞聚集、过敏、肾毒性和神经毒性等。为了解决这一问题, Ali 等<sup>[43]</sup>将 SAILs 胆碱油酸和司盘 20 联合使用制备胶束,发现与传统表面活性剂吐温-80 制备的胶束相比,基于 SAILs 的胶束显著提高了 PTX 的溶解度并改善了 PTX 的局部和透皮给药性能,细胞实验和体内皮肤刺激研究表明,该载体具有良好的生物相容性,有望解决目前市售制剂存在的问题。Tampucci 等<sup>[44]</sup>以四甲基胍阳离子(HTMG)和天然疏水性脂肪酸羧酸酯阴离子合成了 4 种表面活性脂肪酸质子离子液体(FA-PIL),其作用类似于表面活性剂,将新合成的 FA-PIL 与非离子型表面活性剂维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯(维生素 E TPGS)结合,形成纳米级的自组装胶束,发现四甲基胍辛酸酯( $C_{13}CO-HTMG$ )、四甲基胍肉豆蔻酸酯( $C_{13}CO-HTMG$ )与维生素 E TPGS 混合后制得的胶束具有最佳的粒径和分散指数,分别为 10.31 和 0.052 nm,该胶束能够包封抗肿瘤药物咪喹莫特并通过 pH 触发机制将其释放到肿瘤组织中,其经皮累积渗透量约为市售制剂 Imunocare<sup>®</sup>的 10 倍,是一种潜在的皮肤癌治疗药物输送系统。

#### 3.3 离子液体贴剂

离子液体贴剂既能增加药物的释放和载药量以减少给药频次和延长疗效,又能抑制药物重结晶。多奈哌齐(donepezil, DPZ)是治疗阿尔茨海默病的常用药,口服易产生胃肠道不良反应,而传统 DPZ 贴剂渗透性低且在储存过程中易产生结晶。Dinh 等<sup>[45]</sup>开发了一种新的途径:通过离子液体贴剂透皮给药。研究者合成了 13 种多奈哌齐二羧酸 ILs,均

可提高 DPZ 在水和 PBS 缓冲液中的溶解度,体外透皮实验结果表明,ILs 的经皮累积渗透量 ( $390 \sim 1475.93 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) 显著高于游离 DPZ ( $111 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ ),多奈哌齐己二酸和多奈哌齐壬二酸促渗活性最优,所以将其进一步制成贴剂,发现 ILs 贴剂能够抑制 DPZ 结晶且具有较高的皮肤通透性,其中多奈哌齐壬二酸离子液体贴剂具有最佳的渗透活性,有望提高患者的依从性和产品稳定性。Yang 等<sup>[46]</sup>选择三戊胺 (triamylamine, TAA) 作为萘普生 (naproxen, NPX) 的反离子合成了 API-ILs 三戊胺萘普生 (NPX-TAA),并采用压敏胶将其制备成透皮贴剂,结果表明,贴剂的载药量增加了 5 倍,这是由于 NPX-TAA 与压敏胶的羧基之间形成了正常氢键和强离子氢键所致,与 NPX 普通贴剂 ( $72.4 \pm 2.2\%$ ) 相比,NPX-TAA 贴剂的药物释放率 ( $80.8 \pm 1.8\%$ ) 有所提高。除此之外还有格列齐特<sup>[47]</sup>、利多卡因双氯芬酸<sup>[48]</sup>等多种离子液体贴剂被用来改善药物的溶解度和透皮吸收。

### 3.4 离子液体凝胶

ILs 在凝胶剂中的主要应用形式是将其直接作为化学渗透促进剂或抑菌剂添加到凝胶配方中形成的离子液体凝胶,Boscarol 等<sup>[49-50]</sup>制备了含 2.0% CAGE 的姜黄素水凝胶,发现其可短暂破坏皮肤结构,促进姜黄素的透皮吸收,在银屑病的治疗中显示出良好的应用潜力,可将银屑病的组织学表现逆转到近似于正常皮肤的状态。

### 3.5 其他

应用 ILs 制备的经皮给药剂型除了上述几种外,还有传递体、敷料等,但 ILs 在这些剂型中的应用较少,故未单独列举。Júlio 等<sup>[51]</sup>开发了一种负载芦丁的离子液体传递体,发现它与不含 ILs 的处方相比,具有更小的粒径和 PDI、更高的载药量、释药量和储存稳定性。Abednejad 等<sup>[52]</sup>将利多卡因阳离子和非甾体抗炎药阴离子结合,合成了 3 种具有镇痛和抗炎双重功能的 API-ILs 并将其制成创伤敷料,结果表明 API-ILs 的体外释放和经皮渗透明显优于原始非甾体类药物。

## 4 结语与展望

在经皮给药中,一方面 ILs 可作为药用辅料如增溶剂、促渗剂、抑菌剂、药物载体等,克服固体药物溶解度差、多晶型转换和经皮累积渗透率低等问题<sup>[53-54]</sup>;另一方面,ILs 还能作为 API,构成 API-ILs,具有现实的临床实用价值和广阔的市场前景。但由

于 ILs 的安全性问题,使其在医药领域的应用仍处于起步阶段。事实上,到目前为止,只有极少数 ILs 制剂在市场上占有一席之地,如双氯芬酸的 1-(2-羟乙基)吡咯烷盐作为 FLECTOR 贴剂在美国销售<sup>[55]</sup>。近年来,由胆碱、脂肪酸和氨基酸组成的生物相容性 ILs 被相继报道,这些材料在药物增溶、经皮给药等方面显示出巨大的应用前景,极大地拓宽了 ILs 的范围。但目前的研究主要集中于 ILs 种类的扩展,仍缺乏深入的体内外行为研究,后续应该对 ILs 的药物释放行为和药动学进行系统的表征,此外,揭示离子组成与 ILs 增溶和促渗之间的构效关系也有助于更合理的配方设计,这些都是今后研究 ILs 在经皮给药系统中应用的关键,相信随着技术的发展和研究的不断深入,这些问题都将得到解决。目前,对 ILs 的研究已经不仅局限于学术界,化工和制药行业也在广泛探索将其应用于药物递送系统的潜力,可以预见 ILs 在经皮给药系统中具有较大的发展前景,未来有可能在疾病的预防和治疗中发挥重要作用。综上所述,ILs 为经皮给药系统提供了新的机遇和挑战,相信随着研究的不断深入,越来越多的成果会为人们所用。

### [参 考 文 献]

- [1] 董王明,江昌照,叶金翠,等. 经皮给药制剂促透方法研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(18): 2089-2097.
- [2] GOMES A, AGUIAR L, FERRAZ R, *et al.* The emerging role of ionic liquid-based approaches for enhanced skin permeation of bioactive molecules: a snapshot of the past couple of years[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11991.
- [3] 姜毓鑫,姜琦,王迪,等. 离子液体在药物递送中的应用[J]. 药学学报, 2022, 57(2): 331-342.
- [4] SIDAT Z, MARIMUTHU T, KUMAR P, *et al.* Ionic liquids as potential and synergistic permeation enhancers for transdermal drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 96.
- [5] NAVTI PD, PANDEY A, NIKAM AN, *et al.* Ionic liquids assisted topical drug delivery for permeation enhancement: formulation strategies, biomedical applications, and toxicological perspective[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2022, 23(5): 161.
- [6] 曹建平,牟永晓,陈媛媛,等. 离子液体在药物研究中的应用[J]. 药学学报, 2019, 54(2): 245-257.
- [7] 吕鹤,段寒风,陈庆阳,等. 离子液体的合成和性质研究[J]. 山东化工, 2022, 51(9): 80-82.
- [8] 曹思梦,岳晨阳,苏桂田,等. 离子液体的种类和制备方法[J]. 山东化工, 2020, 49(18): 57-59.
- [9] FALLAH Z, ZARE EN, KHAN MA, *et al.* Ionic liquid-based antimicrobial materials for water treatment, air filtration, food packaging and anticorrosion coatings[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021, 294: 102454.
- [10] 王要令,李晓燕,田誉娇. 离子液体的微波合成研究进展[J]. 化工新型材料, 2016, 44(9): 33-35.

- [11] SINGH SK, SAVOY AW. Ionic liquids synthesis and applications: an overview[J]. *J Mol Liq*, 2020, 297: 112038.
- [12] JADHAV NR, BHOSALE SP, BHOSALE SS, *et al.* Ionic liquids: formulation avenues, drug delivery and therapeutic updates [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 65: 102694.
- [13] 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 (6): 2484 – 2488.
- [14] ISLAM MR, CHOWDHURY MR, WAKABAYASHI R, *et al.* Ionic liquid-In-oil microemulsions prepared with biocompatible choline carboxylic acids for improving the transdermal delivery of a sparingly soluble drug [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12 (4): 392.
- [15] JESUS AR, SOROMENHO MRC, RAPOSO LR, *et al.* Enhancement of water solubility of poorly water-soluble drugs by new biocompatible N-acetyl amino acid N-alkyl cholinium-based ionic liquids[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 137: 227 – 232.
- [16] ZHAO ZM, TANNER EEL, KIM J, *et al.* Ionic liquid-enabled topical delivery of immunomodulators [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(6): 2783 – 2790.
- [17] HATTORI T, TAGAWA H, INAI M, *et al.* Transdermal delivery of nobiletin using ionic liquids [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 20191.
- [18] WU XY, YU Q, WU J, *et al.* Ionic liquids containing ketoconazole improving topical treatment of T. Interdigitale infection by synergistic action[J]. *Int J Pharm*, 2020, 589: 119842.
- [19] QI QM, MITRAGOTRI S. Mechanistic study of transdermal delivery of macromolecules assisted by ionic liquids[J]. *J Control Release*, 2019, 311 – 312: 162 – 169.
- [20] 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(1 – 2): 31 – 38.
- [21] HASSAN SA, GAD SF, ABDU-ALLAH HHM, *et al.* Ionic liquid of ketoprofen-piperine modulates the pharmaceutical and therapeutic characters of ketoprofen[J]. *Int J Pharm*, 2022, 620: 121724.
- [22] ALI MK, MOSHIKUR RM, GOTO M, *et al.* Recent developments in ionic liquid-assisted topical and transdermal drug delivery[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(10): 2335 – 2351.
- [23] TANNER EEL, CURRERI AM, BALKARAN JPR, *et al.* Design principles of ionic liquids for transdermal drug delivery[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(27): e1901103.
- [24] ZHENG LY, ZHAO ZY, YANG Y, *et al.* Novel skin permeation enhancers based on amino acid ester ionic liquid: design and permeation mechanism[J]. *Int J Pharm*, 2020, 576: 119031.
- [25] SWIATEK E, OSSOWICZ-RUPNIEWSKA P, JANUS E, *et al.* Novel naproxen salts with increased skin permeability[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2110.
- [26] WU XY, ZHANG HM, HE SH, *et al.* Improving dermal delivery of hyaluronic acid by ionic liquids for attenuating skin dehydration[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 150: 528 – 535.
- [27] CHOWDHURY MR, MOSHIKUR RM, WAKABAYASHI R, *et al.* Biocompatible ionic liquids assisted transdermal co-delivery of antigenic protein and adjuvant for cancer immunotherapy[J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120582.
- [28] UDDIN S, ISLAM MR, MD MOSHIKUR R, *et al.* Transdermal delivery of antigenic protein using ionic liquid-based nanocarriers for tumor immunotherapy [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, 5 (6): 2586 – 2597.
- [29] TAHARA Y, MORITA K, WAKABAYASHI R, *et al.* Biocompatible ionic liquid enhances transdermal antigen peptide delivery and preventive vaccination effect [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17 (10): 3845 – 3856.
- [30] UDDIN S, ISLAM MR, CHOWDHURY MR, *et al.* Lipid-based ionic-liquid-mediated nanodispersions as biocompatible carriers for the enhanced transdermal delivery of a peptide drug[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(8): 6256 – 6267.
- [31] 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.
- [32] MANDAL A, KUMBHOJKAR N, REILLY C, *et al.* Treatment of psoriasis with NFKBIZ siRNA using topical ionic liquid formulations[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(30): eabb6049.
- [33] WU XY, CHEN ZJ, LI Y, *et al.* Improving dermal delivery of hydrophilic macromolecules by biocompatible ionic liquid based on choline and malic acid[J]. *Int J Pharm*, 2019, 558: 380 – 387.
- [34] DHARAMDASANI V, MANDAL A, QI QM, *et al.* Topical delivery of siRNA into skin using ionic liquids[J]. *J Control Release*, 2020, 323: 475 – 482.
- [35] FANG ZZ, ZHENG XZ, LI L, *et al.* Ionic liquids: emerging antimicrobial agents [J]. *Pharm Res*, 2022, 39 (10): 2391 – 2404.
- [36] 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 (37): 13313 – 13318.
- [37] CHAO X, ZHANG C, LI XD, *et al.* Synthesis and characterization of ionic liquid microneedle patches with different carbon chain lengths for antibacterial application [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(4): 1008 – 1017.
- [38] MD MR, RAIHAN CM, MUHAMMAD M, *et al.* Biocompatible ionic liquids and their applications in pharmaceuticals[J]. *GREEN CHEMISTRY*, 2020, 22(23): 8116 – 8139.
- [39] GOINDI S, ARORA P, KUMAR N, *et al.* Development of novel ionic liquid-based microemulsion formulation for dermal delivery of 5-Fluorouracil [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15 (4): 810 – 821.
- [40] GOINDI S, KAUR R, KAUR R. An ionic liquid-in-water microemulsion as a potential carrier for topical delivery of poorly water soluble drug: development, *ex-vivo* and *in-vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(2): 913 – 923.
- [41] WANG CX, ZHU JX, ZHANG D, *et al.* Ionic liquid-microemulsions assisting in the transdermal delivery of Dencichine: preparation, *in-vitro* and *in-vivo* evaluations, and investigation of the permeation mechanism [J]. *Int J Pharm*, 2018, 535 (1 – 2): 120 – 131.
- [42] ALI MK, MOSHIKUR RM, WAKABAYASHI R, *et al.* Biocompatible ionic liquid surfactant-based microemulsion as a potential carrier for sparingly soluble drugs [J]. *ACS Sustainable Chem Eng*, 2020, 8(16): 6263 – 6272.
- [43] ALI MK, MOSHIKUR RM, WAKABAYASHI R, *et al.* Biocompatible ionic liquid-mediated micelles for enhanced transdermal delivery of paclitaxel[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13 (17): 19745 – 19755.

- [44] TAMPUCCI S, GUAZZELLI L, BURGALASSI S, *et al.* pH-responsive nanostructures based on surface active fatty acid-protic ionic liquids for imiquimod delivery in skin cancer topical therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(11): 1078.
- [45] DINH L, LEE S, ABUZAR SM, *et al.* Formulation, preparation, characterization, and evaluation of dicarboxylic ionic liquid donepezil transdermal patches [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(1): 205.
- [46] YANG DG, LIU C, PIAO HQ, *et al.* Enhanced drug loading in the drug-in-adhesive transdermal patch utilizing a drug-ionic liquid strategy: insight into the role of ionic hydrogen bonding[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(3): 1157–1166.
- [47] ZHOU BJ, LIU SY, YIN HM, *et al.* Development of gliclazide ionic liquid and the transdermal patches: an effective and noninvasive sustained release formulation to achieve hypoglycemic effects[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 164: 105915.
- [48] MANEEWATTANAPINYO P, YEESAMUN A, WATTHANA F, *et al.* Controlled release of lidocaine-diclofenac ionic liquid drug from freeze-thawed gelatin/poly(vinyl alcohol) transdermal patches[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(8): 322.
- [49] BOSCARIOL R, OLIVEIRA JUNIOR JM, BALDO DA, *et al.* Transdermal permeation of curcumin promoted by choline geranate ionic liquid: potential for the treatment of skin diseases [J]. *Saudi Pharm J*, 2022, 30(4): 382–397.
- [50] BOSCARIOL R, CAETANO ÉA, GROTO D, *et al.* Transdermal permeation assays of curcumin aided by CAGE-IL: *in vivo* control of psoriasis[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 779.
- [51] JÚLIO A, COSTA JG, PEREIRA-LEITE C, *et al.* Transfersom-ILs: from ionic liquids to a new class of nanovesicular systems [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 12(1): 7.
- [52] ABEDNEJAD A, GHAEI A, MORAIS ES, *et al.* Polyvinylidene fluoride-Hyaluronic acid wound dressing comprised of ionic liquids for controlled drug delivery and dual therapeutic behavior [J]. *Acta Biomater*, 2019, 100: 142–157.
- [53] 李嫚, 朱鑫, 曾华辉, 等. 离子液体提取中药有效成分的研究进展[J]. *世界中医药*, 2023: 1–8.
- [54] 张彦, 简仕武, 杨燕妮, 等. 离子液体辅助超声波法提取猫眼草中黄酮的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(23): 3055–3061.
- [55] QADER IB, PRASAD K. Recent developments on ionic liquids and deep eutectic solvents for drug delivery applications [J]. *Pharm Res*, 2022, 39(10): 2367–2377.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023-02-07