ILs/DES 在经皮药物递送中的应用研究进展

李明键[1]，赵志远[1]，郑璐遥[2]，孙丽晶[1]，王承潇[1]*
（1. 昆明理工大学生命科学与技术学院，云南昆明 650500；2. 中国药科大学药学院，江苏南京 210009）

摘要：离子液体（ILs）或低共熔溶剂（DES）作为绿色的、可设计的新型溶剂，因具有良好的溶解性、高稳定性以及制备简单等特性，正成为药剂学，特别是经皮递药领域的研究热点。本综述系统梳理了近年来 ILs 和 DES 在经皮药物递送系统中的研究进展，分类介绍并归纳了 ILs 和 DES 的促渗活性，深入阐述了 ILs 的构效关系，并展望了其在经皮免疫和纳米制剂经皮递送中的应用前景，为其今后的进一步发展应用提供新的研究视角。

关键词：离子液体；低共熔溶剂；经皮药物递送系统；促渗剂
中图分类号：R945　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)04-0454-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.004

Research Progress in Application of ILs/DES in Transdermal Drug Delivery

LI Mingjian[1], ZHAO Zhiyuan[1], ZHENG Luyao[2], SUN Lijing[1], WANG Chengxiao[1]*
(*1. Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500;*
2. College of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT: Ionic liquids(ILs) or deep eutectic solvents(DES) are regarded as a kind of green and designable solvents, which emerge as the hot topic in pharmacy because of their excellent solubility, high stability, and simple preparation process. This review illustrates the recent applications of ILs and DES in transdermal drug delivery systems(TDDS). The penetration-enhancing activities of ILs and DES are classified and summarized, their structure-activity relationships for skin permeation are elabrated, and the promising potential of ILs in transdermal immunization and transdermal delivery of nanoparticles is prospected, which could provide a new perspective for further development and application.

Key Words: ionic liquid; deep eutectic solvent; transdermal drug delivery system; permeation enhancer

离子液体（ionic liquids，ILs）是由熔点小于 100 ℃的阳离子和阴离子组成的室温熔盐[1]，可通过调节阴阳离子的种类及比例来获得需要的理化性质。低共熔溶剂（deep eutectic solvents，DES）是由一定化学计量比的氢键供体（hydrogen bond donor，HBD）和氢键受体（hydrogen bond acceptor，HBA）组合而成的低共熔混合物[2]。通常来讲，二者均具有较高的溶解度、高热稳定性、可适应的极性、理想的熔点、可变的黏度、良好的化学稳定性等多种属性[3]。

ILs 主要包含咪唑类、氨基酸酯类、胆碱类（DES）以及其他类成分。DES 的 HBD 则主要有 2 类：季铵盐（如四丁基氯化铵等）和卤化盐（如氯化胆碱），HBA 可分为 3 类：酰胺（如谷氨酸）、羧酸（如乙酸等）和多元醇（如薄荷醇）等化合物。

ILs 和 DES 虽然性质相近，但合成方法却完全不同。ILs 主要通过 1 步合成法和 2 步合成法制备[4]。前法利用酸和碱进行中和反应[5]，或通过季铵化反应生成所需的 ILs[6]。后法中[7]，第 1 步可以利用咪唑、吡啶等叔胺类有机物与卤代烃发生季铵化

收稿日期：2021-07-06
基金项目：国家自然科学基金项目(81760642)、2021云南省重大专项(生物医药)(202102AA310045)
作者简介：李明键(1996—)，男，硕士研究生，专业方向：经皮药物递送系统。
通信作者：王承潇(1985—)，男，博士，副教授，硕士生导师，从事经皮药物传递系统和新型促渗剂的设计。
E-mail：wcx1192002@126.com

反应合成卤化物盐中间体；第 2 步利用中间体和含有与目标产物相同阴离子的无机盐或酸再次发生反应，置换出卤素阴离子，制得目标 ILs。与 ILs 相比，DES 的制备过程相对简单：将一定摩尔比的 HBD 和 HBA 混合并于一定温度下加热搅拌直至形成均一的无色液体，无需纯化即可获得纯度较高的 DES 产品[8]。

ILs 和 DES 在化工、材料、环境和医药等领域的应用已经相当广泛[9]。近年来，ILs 和 DES 作为化学促渗剂（chemical penetration enhancers，CPE）在经皮给药领域中的应用已经得到证实[10]。ILs/DES 不仅可显著增强小分子药物的经皮吸收，同时也可增强蛋白质、siRNAs 和多糖等大分子药物的渗透[11—14]。本研究系统梳理了近年来 ILs/DES 在透皮给药系统（transdermal drug delivery system，TDDS）领域中作为 CPE 应用的研究进展，从促渗活性、构效关系、作用机制 3 个方面展开论述，最后展望了其在经皮免疫（transcutaneous immune，TCI）和纳米药物经皮递送等方面的应用前景，以期为 ILs/DES 在生物医药领域的设计和研发提供新的研究思路和研究方法。

1 在 TDDS 中的应用

由于灵活的可设计性和优异的溶解性，ILs 类 CPE 得到了广泛的关注。目前被报道具有经皮促渗活性的 ILs 主要包括咪唑类、氨基酸酯类（amino acid ester，AAE）、胆碱类及其他。

1.1 咪唑类

咪唑类 ILs 通常是由 R 基（一般为结构不同的烃基）修饰的咪唑阳离子和 Cl^-、BF_4^-、$H_2PO_4^-$ 等阴离子组成。由于具有良好的增溶特性，该类 ILs 最初被认为是一种良好的药物溶剂和储库，在 TDDS 中发挥增溶、控释的作用：在 ILs 的咪唑上引入短碳链 C_1 ～ C_4 和叔丁基可作为微乳水相；而在咪唑上引入己基，则可作为微乳的油相[15]。本课题组于 2015 年率先针对该类 ILs 的经皮促渗活性展开研究工作[16]。以皂苷、睾酮等为模型药物，研究并证实了 10 余种咪唑 ILs 的经皮促渗活性[16—17]。随后，将其用作乳化剂或助乳化剂制备微乳，用于亲水性小分子药物三七素的经皮递送[18]。由于 ILs 的加入，三七素在大鼠皮肤中的递送效率提高了近 3 倍，血药浓度大幅度提高，且药理活性明显高于对照组（水溶液）。另一方面，该微乳对皮肤屏障功能具有可逆性调节作用，即在透过皮肤时，ILs 会降低皮肤屏障特性，而在该过程结束后恢复原状，并未造成组织损伤等不良影响。

1.2 AAE

AAE-ILs 通常由天然氨基酸阳离子母核与 Cl^-、$-COO^-$ 等阴离子组成（图 1）。相较于其他 ILs，该类 ILs 因良好的生物可降解性和灵活的分子可设计性而成为了研究热点。张兴盈等考察了 13 种 AAE-ILs 对睾酮的经皮促渗作用，促渗比最高可达 10.96，且皮肤刺激性较小[19]。在此基础上，在氨基酸酯上引入碳链（C_8 ～ C_{12}），制备的新型 AAE-ILs 对亲水性药物氟尿嘧啶（fluorouracil，5-Fu）和亲脂性药物氢化可的松（hydrocortisone，HC）的经皮渗透性均有不同程度提高。MOSHIKUR 等以 11 种氨基酸酯为阳离子，以水杨酸（salicylic acid，Sal）为阴离子制备 Sal-ILs[20]。相比水杨酸钠盐，该 Sal-ILs 药物表现出更好的溶解性和更低的细胞毒性，且皮肤渗透速度是 Sal 钠盐的 9 倍。

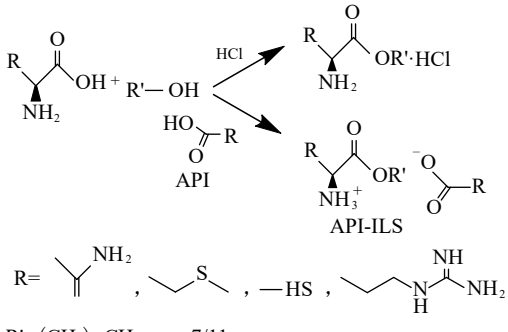


图 1 AAE-ILs 的化学结构式

Fig.1 Chemical Structures of AAE-ILs

1.3 胆碱类

胆碱类 DES 通常是由胆碱阳离子和香叶酸、苹果酸、氨基酸等阴离子组成。哈佛大学 TANNER 团队最早展开胆碱和香叶酸组合成的 DES 促渗活

性研究[11]。与上述2类ILs不同，胆碱类DES对小分子物质的促渗活性不显著，却能显著增强牛血清蛋白（bovine albumin，BSA，66 000）、卵清蛋白（ovalbumin，OVA，45 000）和胰岛素（insulin，INS，5 800）等生物活性大分子在皮肤中的渗透深度[11—12,21—22]。

1.4 其他类

KUBOTA等用一种高生物相容性脂肪族羧酸（辛酸或异硬脂酸）和脂肪胺（二异丙醇胺或三异丙醇胺）组装形成ILs，该ILs对酚红和妥落特罗药物均体现出良好的渗透活性[23]。MONTI等以地尔硫䓬的盐酸盐和游离碱形式研究了几种环状ILs的促渗效果[24]。将1,4-二氮杂二环[2.2.2]-辛烷（1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane，DABCO）作为阳离子基团制备ILs，并添加到微乳中（1%，*m*/*m*），对地尔硫䓬及其盐酸盐表现出显著的促渗活性，根据DABCO的结构差异，与对照组（水溶液）相比，促渗活性为1.7～3.3倍。结果表明，在[C_{12}DABCO]Br和[C_4DABCO]Br（图2）的作用下，盐酸地尔硫䓬水溶液的透皮通量比地尔硫䓬游离碱水悬浮液的透皮通量高24倍。

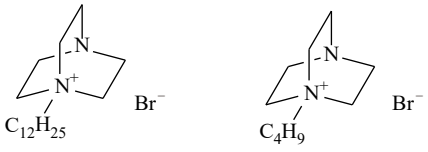


图2　[C_{12}DABCO]Br和[C_4DABCO]Br
Fig.2　[C_{12}DABCO]Br and [C_4DABCO]Br

表1归纳了近年来部分ILs/DES在TDDS中的应用研究。

2 构效关系研究

促渗活性和生物毒性是CPE设计和研发中需要重点关注的2个问题。基于组成和结构的差异，ILs类CPE展现出了不同的毒性和促渗活性。

2.1 毒性

ILs的毒性特别是细胞毒性与其疏水性密切相关。一方面，具有高疏水性的ILs，例如带有长烃侧链的ILs，或具有较大疏水性头基或阴离子的ILs，往往会表现出更高的毒性[27]。YANG等对含不同长度烷基链咪唑ILs的研究显示，ILs中烷基链的长度与抗菌活性和细胞毒性成正比[28]。与咪唑类ILs相比，以胆碱、氨基酸酯为阳离子构成的ILs显示出了可接受的低毒性。此外，ILs的毒性可以通过加入赋形剂或加入生物相容性阳离子等手段来减弱甚至消除。MOSHIKUR等用*N*-甲基-2-吡咯烷酮（NMP）阳离子与布洛芬制成的API-ILs的细胞毒性分别比用常规咪唑、铵和膦类阳离子制备的API-ILs降低至少72%、93%和98%[29]。

2.2 促渗活性

2.2.1 阴阳离子组成

通常来讲，咪唑类、氨基酸酯类以及胆碱类的阳离子是产生促渗效应的主要活性位点，而阴离子的结构变化则对促渗活性具有调控作用。本课题组研究结果显示，当咪唑阳离子固定时，Cl^-、BF_4^-、CH_3COO^-、$H_2PO_4^-$、PF_6^-以及HSO_4^-等不同阴离子会对促渗活性产生一定程度影响[16]。TANNER等在对胆碱类ILs的研究中也得到了类似的结果[30]。该团队以胆碱为阳离子，与9种不同有机酸相互组合，制备了一系列ILs；不同组合ILs的皮肤渗透量为（41.6±7.4）～（107.2±8.7）μg·cm^{-2}，且促渗活性与阴离子的碳原子数量、log*P*值、pK_a值、相对分子质量密切相关。

阳离子的组成变化同样具有影响。本课题组对氨基酸酯类ILs的研究表明，当阴离子组成固定时（Cl^-），ILs促渗的ER值随氨基酸种类的变化可产生3倍的差异[19]。在WU等研究中，以布洛芬作为阴离子，与不同阳离子[1-丁基-3-甲基咪唑、1-(2-羟乙基)-3-甲基咪唑氯化物、四己基溴化铵、普鲁卡因、利多卡因、雷尼替丁、二癸基二甲基溴化铵、氢氧化四丁基磷、三丁基（十四烷基）氯化磷]相互结合成9种不同ILs，结果显示四己基溴化铵与布洛芬组成的ILs直接给药对布洛芬渗透效果最好（ER=4.5）[31]。

通过^{1}H NMR谱分析ILs中羟基质子的化学位移，并将其与ER值相关联，结果表明阴阳离子的相互作用和促渗活性存在一种类似于竞争性抑制的

关系。一方面，该相互作用对 ILs 的使用性能（熔点、黏度）和稳定性至关重要；另一方面，若 ILs 中分子内氢键过多则会导致 ILs 本身与药物之间的结合位点（分子间氢键）大幅减少，从而对药物在 ILs 中的溶解度和皮肤渗透性产生不利影响。该理论在二维谱分析中得到了进一步证实：阴阳离子的交叉峰（cross peak）数目与渗透效果呈现负相关趋势。因此，在一定范围内减少阴阳离子的相互作用，可提高 ILs 的促渗活性 [11]。

2.2.2 阴阳离子配比

阴阳离子的配比变化会改变 ILs 的黏度、电导率和溶解性，从而影响药物的扩散速度 [11]。另外，阴离子比例较高的 ILs 表现出更强的角质层脂质提取能力。在 TANNER 等的研究中，将胆碱碳酸氢盐和香叶酸分别以 1 ∶ 4、1 ∶ 2、1 ∶ 1 和 2 ∶ 1 的配比构建 ILs，结果表明配比为 1 ∶ 2 时将异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate isomer，FITC）- 胰岛素转运至真皮的效果较其他配比组合更好，表明阴阳离子配比同样是影响其透皮能力的关键因素 [11]。

ILs、药物与皮肤三者间的相互作用共同决定了 ILs 的促渗活性。只有三者间作用力维持在一个平衡范围内，ILs 才能发挥较好的促渗作用。ILs 中阴阳离子配比的改变会影响 ILs 体系的分子内和分子间作用力，进而影响药物与 ILs 之间的相互作用。二维氢谱分析表明，阴阳离子比例影响了 ILs 分子内和分子间作用的平衡。当胆碱阳离子比例较高时，与氮原子键合的甲基基团的分子内作用占主导地位；而当阴离子比例较高时则体现出较高的分子间相互作用。当阴阳离子配比在 1 ∶ 2 的情况下，2 种作用力达到平衡，是药物渗透的理想配比 [31]。

2.2.3 取代基

ILs 阳离子上的取代基与其促渗活性直接相关。本课题组研究显示，咪唑类阳离子上的碳链长度对促渗活性的影响显著高于阴离子的变化。碳链的长度与促渗活性在考察范围内呈现正相关趋势。定量构效关系（QSAR）研究则表明与电化学性质相关的分子水平参数对促渗活性贡献较大 [32]。而 TANNER 等合成了 8 种具有不同碳链长度的胆碱衍生物，表明碳链长度为 3 的相对对称结构具有较优的促渗效果 [30]。

以阳离子为活性中心的 ILs 的结构特性与阳离子型表面活性剂具有相似性。因此，阳离子上的取代基团，尤其是疏水链的长短、取代位置会显著影响该类 ILs 的使用性能，包括增溶效果、胶束行为、亲水亲油平衡特性等。这对以增加药物溶解度或角质层（stratum corneum，SC）的分配为机制的 ILs 来说，是至关重要的。

3 ILs 的促渗机制

SC 的“砖 - 砂浆”结构是研究 CPE 促渗机制的重要模型 [33]。基于该模型，ILs 促渗机制可归纳为以下几个方面。

3.1 增加药物的溶解度和在 SC 中的分配系数

ILs 可增大水溶性差的化合物在水溶液中的溶解度，进而提高药物在 SC 中的分配系数 [34]。早在 2008 年，JAITELY 研究组报道指出，咪唑类 ILs 具有增溶效应，并可同时作为药物储库，发挥控释和缓释的作用 [35]。在此之后，研究者们围绕着 ILs 的增溶作用开展了大量工作（表 2）。结果显示，对于极性和非极性的药物，ILs 都不同程度地增加了溶解度，增溶倍数最高可达 4 000 万倍；且对水不溶性药物增溶效果更好，例如能将伊曲康唑的溶解度从 0.001 μg/ml（水溶液）提高至 40.625 mg/ml（ILs）[37]。

ILs 的增溶效应是基于混合溶剂（水 +ILs）对溶质的溶剂化，通过破坏水的自缔合和降低药物与溶剂介质之间的界面张力来发挥作用的 [46]。此外，ILs 可通过与药物形成分子间相互作用，包括氢键、范德华力以及 π-π 键等，从而影响药物的溶解度和在皮肤中的分配系数。ILs 的结构性质，包括电子分布、烷基侧链、烷基数量以及阴离子种类，均会影响其增溶作用。基于“相似相溶”原理，ILs 中的烷基链越长（即疏水性越大），对疏水性药物的溶解能力越大，对亲水性药物的溶解度越小。

3.2 脂质修饰

ILs 可以破坏角质细胞的规则和紧密排列，将皮肤结构变为更有利于渗透的状态 [47]。据文献报

表 1　胆碱类、咪唑类、氨基酸酯等 ILs/DES 的构成及促渗作用

Tab.1　Compositions and Permeation Improvements of Choline, Imidazole, and Amino Acid Ester Based ILs/DES

种类	构成		配比	受试皮肤	模型药物	对照组	促渗强度/渗透深度	毒性	参考文献
	阳离子	阴离子							
胆碱类 DES	胆碱	香叶酸	1∶2	猪皮	INS	含INS的磷酸盐缓冲液(PBS)	表皮和真皮(约300 μm)	-	[11]
	胆碱	苹果酸	1∶2	猪皮，大鼠皮	葡聚糖	含葡聚糖的PBS	表皮和上层真皮(约600 μm)	无明显毒性	[14]
	胆碱	氨基酸	1∶1	猪皮	咖啡因、水杨酸	药物饱和水溶液	ER(增渗倍数)=2.8/1.8	对人永生化表皮细胞(HaCaT)的细胞毒性较低	[15]
咪唑类	1-丁基-3-甲基咪唑	Cl^-	1∶1	小鼠皮	人参皂苷Rh_1	药物饱和水溶液	ER=2.58/2.69	-	[25]
	1-羟己基-3-甲基咪唑	Cl^-	1∶1	小鼠皮	水溶性三七总皂苷(PNS)	PNS水溶液	ER=3.13	细胞毒性浓度为5%	[16]
AAE	脯氨酸甲酯	水杨酸(Sal)	1∶1	猪皮	水杨酸	Sal的钠盐溶液	渗透速率增强9倍	在人宫颈癌细胞(HeLa)和小鼠成纤维细胞(L929)中，毒性相似	[20]
	色氨酸甲酯	Cl^-	1∶1	小鼠皮	睾酮	药物饱和水溶液	ER=10.96	对皮肤无刺激性	[19]
	L-亮氨酸十二烷基酯	Cl^-	1∶1	小鼠皮	HC、5-Fu	药物饱和水溶液	ER=7.14/2.28	毒性在很大程度上取决于细胞类型：Swiss小鼠胚胎成纤维细胞(3T3)的细胞毒性显著高于HaCaT细胞	[26]
其他类	脂肪胺	脂肪族羧酸	1∶1	大鼠皮	酚红、妥洛特罗	1 mg酚红和1 ml 肉豆蔻酸异丙酯(IPM)/1 mg妥洛特罗和1 ml IPM	渗透效果增强18～25倍/无显著差异	对皮肤无明显损害	[23]
	N-十二烷基DABCO	Br^-	1∶1	大鼠皮	盐酸地尔硫䓬	盐酸地尔硫䓬溶液	EF(增强因子)=3.4	高浓度下几乎没有毒性	[24]

注：细胞毒性中“-”代表文献中未对细胞毒性进行研究

表 2　药物在常用溶剂及 ILs 中的溶解度对照表

Tab.2　Solubility Comparison Table of Drugs in Common Solvents and ILs

模型药	溶剂	溶解度[1)]/mg·ml^{-1}	增溶倍数[2)]	参考文献
5-Fu	水/乙醇/1-丁基-3-甲基咪唑溴化铵	12.20/10.00/31.20	0.81/2.55	[36]
伊曲康唑	水/乙醇/1-己基-3-己基氧羰基吡啶双氰胺	0.10×10^{-5}/0.20/40.63	2.00×10^5/4.06×10^7	[37]
甲氨蝶呤	水/1,3-二甲基咪唑鎓磷酸二甲酯	0.12/6.90	57.50	[38]
对乙酰氨基酚	水/1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸酯	19.20/13.20	0.67	[39]
阿昔洛韦	水/1-丁基-3-甲基咪唑鎓乳酸盐/1,3-二甲基咪唑鎓磷酸二甲酯/1-乙基-3-甲基咪唑鎓磷酸二甲酯	0.05/大于5.00/大于25.00/15.00	大于100/大于500/大于300	[40]
达那唑	水/1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸酯/1,3-二己基氧羰基吡啶双氰胺/1-辛基-3-甲基咪唑四氟硼酸	小于0.10×10^{-5}/88.90/95.00/19.90	增溶效果明显	[36,41—42]
阿苯达唑	水/乙醇/二甲基亚砜/1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐/1-己基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐/1-辛基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐	0.50×10^{-3}/0.35/2.00/7.69/14.10/19.90	700/4.00×10^3/1.54×10^4/2.82×10^4/3.9 8×10^4	[42—43]
格列本脲	水/乙醇/二甲基亚砜/1-乙基-3-甲基咪唑乙酸盐/色氨酸胆碱	0.024/5.00/25.00/485.00/160.00	2.08×10^2/1.04×10^3/2.43×10^6/6.66×10^3	[44]
依托度酸	水/1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸酯	小于0.10×10^{-5}/374.30	增溶效果明显	[45]
两性霉素B	水/二甲基亚砜/乙酸正丁基铵/1-乙基-3-甲基咪唑乙酸酯	0.2×10^{-3}/33.00/30.00/85.00	1.65×10^4/1.50×10^4/4.25×10^6	[34,40]

注：[1)]为“溶剂”列中对应溶剂中的药物溶解度；[2)]以水为参照的计算结果

道，亲水性 ILs 通过打开 SC 的紧密连接，改善脂质区域内脂质的流态化，从而促进药物的细胞旁路转运。而疏水性 ILs 则通过提供通道促进脂质区的跨细胞运输[48]。JING 等证实了两亲性 ILs 可以通过插入破坏脂质双层、封闭脂双层的疏水边缘，最终破坏脂质膜[27]。本课题组通过全反射傅里叶变换红外光谱（ATR-FTIR）和原子力显微镜（AFM）等分析表明，咪唑类 ILs 具有类阳离子表面活性剂特性，能够嵌入 SC，从而破坏组织内的脂质双层堆积[17]，而其阴离子部分可增强 SC 的水合能力。针对氨基酸酯类 ILs 的进一步研究表明，氨基酸酯类 ILs 上的长碳链可使 SC 的脂质转变为流动性更强的液晶态。上述研究均证明了 ILs 可通过对 SC 的脂质进行修饰而发挥作用[49]。

3.3 蛋白质修饰

SC 中的角蛋白负责维持角质细胞的六边形结构，有助于保持 SC 的韧性和灵活性。CPE 能与角质细胞中的角蛋白相互作用，导致蛋白质构象变化，破坏角质细胞的排列顺序；或使角蛋白变性形成空泡，从而促进药物的渗透[50]。ZHANG 等研究表明，咪唑类 ILs 可在 SC 上形成空穴，从而加速药物传输[51]。QI 等认为胆碱类 ILs 通过破坏角蛋白的有序排列而降低 SC 屏障的能力[49]。GHANTA 等用分子动力学模拟表明 ILs 可与蛋白质之间形成较强的相互作用，即 ILs- 蛋白质氢键替代了相对较弱的蛋白质 - 水氢键，并形成更多的盐桥[52]。

3.4 脂质交换

与传统 CPE 不同，ILs，尤其是 DES 在作为药物溶剂的情况下，体现出对大分子药物显著的促渗活性。本课题组将该新型作用机制归结为 ILs 的“脂质交换”效应，即 ILs 可在不破坏角蛋白结构的情况下，选择性地将皮肤中的脂质进行溶解和替换，从而携带药物进入更深层次皮肤。本课题组制备了一系列基于氨基酸 - 枸橼酸的 DES，并在 QI 等研究数据的基础上[49]，计算得到了该新型 DES 的汉森溶解度参数（Hansen solubility parameters，HSP），显示相比于常规 CPE，氨基酸 - 枸橼酸 DES 的 HSP 更接近皮肤本身（见表 3）。根据 HSP 参数“相似相溶”的原则，DES 对完整皮肤有更好的亲和力和渗透能力。DES 借由对皮肤的高度亲和力，首先对皮肤进行充分浸润，在皮肤表面形成饱和层，随后顺浓度梯度向更深层进行扩散，并替换皮肤中的脂质成分。因此 DES 可携带药物，由皮肤表面自外而内进行渗透。与跨细胞和细胞间质递送机制不同，该过程可对皮肤的“砖 - 砂浆”结构进行无差别浸润和渗透。目前，DES 的这一机制仍在进一步研究过程中。

4 结语

ILs 在 TDDS 中的功能化应用非常广泛。随着绿色化学的发展，研究者们积极设计和开发新型 ILs，深入挖掘其在 TDDS 中的应用潜力并试图阐述其作用机制。ILs 在 TDDS 中的研究和应用前景可能有如下几个方面。

1）经皮免疫。经皮免疫通过局部应用疫苗抗原和（或）佐剂于皮肤表面，将抗原递送至皮下组织再呈递给局部淋巴细胞，以产生特异性免疫应答，可替代肌内或皮下疫苗注射[54—55]。接种部位的储存效应（depot effect）是保证抗原和佐剂高效、长效的重要因素之一。然而，传统的经皮免疫通常是通过皮下注射方式完成，会造成抗原短时间内在接种部位的高度富集，不利于发挥长效作用；而 ILs 有望强化经皮免疫的储存效应。一方面，ILs 表现出对生物活性大分子良好的稳定和增溶效应；另一方面可以促进大分子药物的高效经皮递送。结合这 2 个优势，可将 ILs 作为经皮递送的介质，携带大分子药物到达皮肤真皮层中，使其被树突细胞等抗原呈递细胞（antigen presenting cells，APC）选择性摄取，进而富集在 APC 丰富的腺体和淋巴部位，进而实现大分子药物对 APC 的靶向富集和治疗作用。与传统的皮下给药策略不同，ILs 介导的经皮免疫以无创方式给药，携带抗原通过皮肤渗透进入体内，容易在皮肤内形成药物储库，从而发挥缓释效应，强化经皮免疫的长效、低毒等优势。

2）纳米颗粒的经皮递送。纳米技术在药物经皮递送中发挥了重要作用。脂质体、微乳、纳米乳等纳米制剂可显著提高药物的经皮渗透能力，发挥局

表 3　ILs、DES、CPE 及皮肤的 HSP 参数

Tab.3　HSP Values of ILs, DES, CPE and Skin

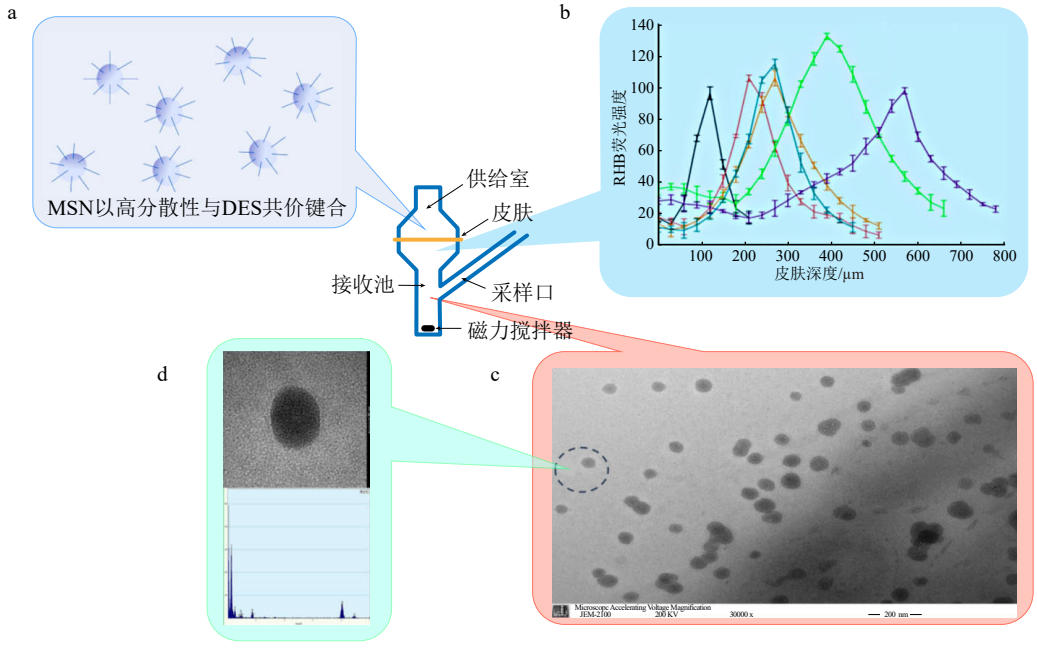
种类	名称	色散力(δ_d)	δ_{es}[1)]	δ
猪皮肤[49]	–	17.60	16.92	24.41
ILs[53]	氯化1-丁基-3-甲基咪唑	16.81	17.45	24.22
	1-乙基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐	17.87	19.17	26.17
	1-乙基-3-甲基咪唑乙酸盐	17.52	18.88	25.76
	1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐	17.13	20.46	26.68
	1-丁基-3-甲基咪唑双三氟甲磺酰亚胺盐	18.07	18.29	25.71
	1-乙基-3-甲基咪唑二乙基磷酸盐	17.65	18.43	25.52
	1, 3-二甲基咪唑硫酸甲酯盐	17.89	18.43	25.68
	1-(2-羟基乙基)-3-甲基咪唑双(三氟甲磺酰基)亚胺盐	18.23	18.76	26.16
	1-正丁基-1-甲基吡咯烷二(三氟甲基磺酰)酰亚胺	18.01	18.56	25.86
	1-丁基-1-甲基吡咯烷二腈胺盐	17.96	18.71	25.94
DES[2)]	脯氨酸-枸橼酸	19.79	16.88	26.01
	色氨酸-枸橼酸	20.76	12.26	24.11
	酪氨酸-枸橼酸	19.93	14.76	24.80
	苯丙氨酸-枸橼酸	20.61	12.53	24.12
	组氨酸-枸橼酸	19.65	14.32	24.31
	甘氨酸-枸橼酸	17.93	16.89	24.63
	丙氨酸-枸橼酸	18.27	15.77	24.13
	亮氨酸-枸橼酸	19.64	15.19	24.82
	缬氨酸-枸橼酸	18.87	16.31	24.94
	甲硫氨酸-枸橼酸	19.31	15.40	24.70
	丝氨酸-枸橼酸	18.54	21.98	28.76
	半胱氨酸-枸橼酸	19.39	17.79	26.31
	门冬酰胺-枸橼酸	18.39	17.49	25.38
	苏氨酸-枸橼酸	18.60	17.62	25.62
	精氨酸-枸橼酸	18.44	14.11	23.22
	异亮氨酸-枸橼酸	19.23	13.93	23.75
	谷氨酰胺-枸橼酸	18.43	16.60	24.80
	谷氨酸-枸橼酸	18.42	17.56	25.45
	赖氨酸-枸橼酸	18.47	13.98	23.16
	门冬氨酸-枸橼酸	18.30	18.40	25.95
常见CPE[49]	芳樟醇	16.30	11.20	19.77
	乙醇	15.80	20.90	26.20
	甲醇	16.00	10.20	18.97
	香叶醇	16.30	12.00	20.24
	香芹酚	19.00	11.70	22.30
	油酸	16.00	6.80	17.38
	丙酸	14.70	13.50	19.96
	辛基吡咯烷酮	17.40	7.84	19.08
	二甲基亚砜	18.40	19.30	26.66
	甘油单油酸酯	16.09	16.30	22.90
	山梨糖醇单油酸酯	17.20	12.80	21.44
	环己基吡咯烷酮	18.20	9.40	20.48

注：[1)] 极性（δ_p）和氢键相互作用（δ_H）的共同作用力；[2)] 该研究尚未公开发表

部或全身循环的效果。作为一种新型溶剂，ILs 可作为水相、油相或表面活性剂，参与微乳和纳米乳的构建。一方面，由于 ILs 的存在，该类微乳具有载药量高、稳定性好的特点；另一方面，ILs 可代替传统 CPE，增强药物的经皮递送。因此，氨基酸酯类等绿色低毒的 ILs 在外用制剂辅料中具有广阔的应用空间。基于聚乳酸 - 羟基乙酸（PLGA）、介孔二氧化硅等材料的纳米粒，结合微针给药等方式可实现纳米颗粒在皮肤深层的累积，体现了在皮下瘤、关节炎等病症上的治疗优势。然而，目前尚未

见有效的纳米粒经皮递送 - 全身循环的递送方式。考虑到 DES 对大分子的促渗活性和其独特的促渗机制，本课题组率先考察了氨基酸酯类 DES 对介孔二氧化硅纳米粒（MSN）经皮递送的影响：通过体外 Franz 扩散池试验表明，DES 对介孔二氧化硅纳米粒具有显著的“拖拽”效应，可“拖拽”其跨过完整皮肤层到达接收池，并在接收池中检测出纳米粒（图 3）。上述研究为 DES 对固体纳米粒的经皮递送提供了强力的数据支撑。

综上所述，作为一种绿色的、可设计的新型溶剂，ILs 因优异的理化性质和促渗活性，在药剂学领域有良好的应用空间和前景。随着分子药剂学、物理药剂学和高分子材料学等相关学科领域的高速发展和交汇融合，ILs 有望在经皮药物递送系统中扮演更为重要的角色。而针对其生物安全性、构效关系展开深入研究，则可丰富和拓展现有的经皮免疫和纳米制剂经皮递送技术，同时为 ILs 的深度开发利用提供新的研究思路和研究方向。



a：MSN 与 DES 共价结合示意图，b：具有荧光效应的 MSN 在不同种类 DES（用不同颜色曲线表示）中经皮递送的荧光强度与皮肤深度，c：Franz 扩散池接收池中介孔二氧化硅纳米粒的 TEM 图，d：介孔二氧化硅纳米粒的局部放大图与能谱图

图 3 氨基酸 - 枸橼酸 DES 体系对介孔二氧化硅纳米粒跨皮递送的影响

Fig.3 Effects of Amino Acid-citric Acid DES Systems on Transdermal Delivery of Mesoporous Silica Nanoparticles

参考文献：

[1] LEI Z G, CHEN B H, KOO Y M, *et al*. Introduction: ionic liquids [J]. *Chem Rev*, 2017, **117**(10): 6633-6635.

[2] SAEED U, KHAN A L, GILANI M A, *et al*. Supported liquid membranes comprising of choline chloride based deep eutectic solvents for CO_2 capture: influence of organic acids as hydrogen bond donor [J]. *J Mol Liq*, 2021, **335**: 116155.

[3] 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.

[4] OHNO H, YOSHIZAWA M. Ion conductive characteristics of ionic liquids prepared by neutralization of alkylimidazoles [J]. *Solid State Ionics*, 2002, **154**: 303-309.

[5] TAWFIK S M. Simple one step synthesis of gemini cationic surfactant-based ionic liquids: physicochemical, surface properties and biological activity [J]. *J Mol Liq*, 2015, **209**: 320-326.

[6] RONG H, LI W, CHEN Z Y, *et al*. Glutamic acid cation based ionic liquids: microwave synthesis, characterization, and theoretical study [J]. *J Phys Chem B*, 2008, **112**(5): 1451-1455.

[7] BROWN A, HOGAN V, PERRY J, *et al*. Chiral pool based

synthesis of pyrrolidinium ionic liquids [J]. *Tetrahedron Lett*, 2017, **58**(11): 1061-1065.

[8] 韦 露, 樊友军. 低共熔溶剂及其应用研究进展[J]. 化学通报, 2011, **74**(4): 333-339.

[9] 崔国凯, 吕书贞, 王键吉. 功能化离子液体在二氧化碳吸收分离中的应用[J]. 化工学报, 2020, **71**(1): 16-25.

[10] AGATEMOR C, IBSEN K N, TANNER E E L, *et al*. Ionic liquids for addressing unmet needs in healthcare [J]. *Bioeng Transl Med*, 2018, **3**(1): 7-25.

[11] TANNER E E L, IBSEN K N, MITRAGOTRI S. Transdermal insulin delivery using choline-based ionic liquids (CAGE) [J]. *J Control Release*, 2018, **286**: 137-144.

[12] 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**(15): 1601411.

[13] 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.

[14] WU X, CHEN Z, 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.

[15] SANTOS DE ALMEIDA T, JÚLIO A, SARAIVA N, *et al*. Choline-versus imidazole-based ionic liquids as functional ingredients in topical delivery systems: cytotoxicity, solubility, and skin permeation studies [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, **43**(11): 1858-1865.

[16] 张 定, 王怀基, 崔秀明, 等. 咪唑类离子液体的经皮促渗活性考察[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(12): 1317-1322.

[17] ZHANG D, WANG H J, CUI X M, *et al*. Evaluations of imidazolium ionic liquids as novel skin permeation enhancers for drug transdermal delivery [J]. *Pharm Dev Technol*, 2017, **22**(4): 511-520.

[18] WANG C X, ZHU J X, 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): 120-131.

[19] 张兴盈, 林亚蒙, 曲 媛, 等. 氨基酸酯类离子液体的经皮促渗活性考察[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(4): 536-542.

[20] MOSHIKUR R M, CHOWDHURY M R, 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): 31-38.

[21] VAIDYA A, MITRAGOTRI S. Ionic liquid-mediated delivery of insulin to buccal mucosa [J]. *J Control Release*, 2020, **327**: 26-34.

[22] QI Q M, MITRAGOTRI S. Mechanistic study of transdermal delivery of macromolecules assisted by ionic liquids [J]. *J Control Release*, 2019, **311-312**: 162-169.

[23] KUBOTA K, SHIBATA A, YAMAGUCHI T. The molecular assembly of the ionic liquid/aliphatic carboxylic acid/aliphatic amine as effective and safety transdermal permeation enhancers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, **86**: 75-83.

[24] MONTI D, EGIZIANO E, BURGALASSI S, *et al*. Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2017, **516**(1/2): 45-51.

[25] 张 定, 王承潇, 韩 伟, 等. 咪唑类离子液体对三七中痕量成分人参皂苷Rh_1的体外经皮促渗作用研究[J]. 中草药, 2014, **45**(20): 2917-2923.

[26] ZHENG L Y, ZHAO Z Y, 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.

[27] JING B X, LAN N, QIU J, *et al*. Interaction of ionic liquids with a lipid bilayer: a biophysical study of ionic liquid cytotoxicity [J]. *J Phys Chem B*, 2016, **120**(10): 2781-2789.

[28] YANG D D, PATERNA N J, SENETRA A S, *et al*. Synergistic interactions of ionic liquids and antimicrobials improve drug efficacy [J]. *iScience*, 2020, **24**(1): 101853.

[29] MOSHIKUR R M, CHOWDHURY M R, WAKABAYASHI R, *et al*. Ionic liquids with *N*-methyl-2-pyrrolidonium cation as an enhancer for topical drug delivery: synthesis, characterization, and skin-penetration evaluation [J]. *J Mol Liq*, 2020, **299**: 112166.

[30] TANNER E E L, CURRERI A M, BALKARAN J P R, *et al*. Design principles of ionic liquids for transdermal drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(27): e1901103.

[31] WU H, DENG Z Z, ZHOU B J, *et al*. Improved transdermal permeability of ibuprofen by ionic liquid technology: correlation between counterion structure and the physicochemical and biological properties [J]. *J Mol Liq*, 2019, **283**: 399-409.

[32] WEINGÄRTNER H. Understanding ionic liquids at the

molecular level: facts, problems, and controversies [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2008, **47**(4): 654-670.

[33] 陈教全, 梁碧华, 李华平, 等. 角质层结构及功能的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2020, **27**(1): 53-56.

[34] CLÁUDIO A F M, NEVES M C, SHIMIZU K, *et al*. The magic of aqueous solutions of ionic liquids: ionic liquids as a powerful class of catanionic hydrotropes [J]. *Green Chem*, 2015, **17**(7): 3948-3963.

[35] JAITELY V, KARATAS A, FLORENCE A T. Water-immiscible room temperature ionic liquids (RTILs) as drug reservoirs for controlled release [J]. *Int J Pharm*, 2008, **354**(1/2): 168-173.

[36] GOINDI S, ARORA P, KUMAR N, *et al*. Development of novel ionic liquid-based microemulsion formulation for dermal delivery of 5-fluorouracil [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(4): 810-821.

[37] WILLIAMS H D, SAHBAZ Y, FORD L, *et al*. Ionic liquids provide unique opportunities for oral drug delivery: structure optimization and *in vivo* evidence of utility [J]. *Chem Commun* (Camb), 2014, **50**(14): 1688-1690.

[38] MONIRUZZAMAN M, KAMIYA N, GOTO M. Ionic liquid based microemulsion with pharmaceutically accepted components: formulation and potential applications [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2010, **352**(1): 136-142.

[39] SMITH K B, BRIDSON R H, LEEKE G A. Solubilities of pharmaceutical compounds in ionic liquids [J]. *J Chem Eng Data*, 2011, **56**(5): 2039-2043.

[40] MONIRUZZAMAN M, TAHARA Y, TAMURA M, *et al*. Ionic liquid-assisted transdermal delivery of sparingly soluble drugs [J]. *Chem Commun* (Camb), 2010, **46**(9): 1452-1454.

[41] KUNDU N, ROY S, MUKHERJEE D, *et al*. Unveiling the interaction between fatty-acid-modified membrane and hydrophilic imidazolium-based ionic liquid: understanding the mechanism of ionic liquid cytotoxicity [J]. *J Phys Chem B*, 2017, **121**(34): 8162-8170.

[42] 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**(4/5): 326-331.

[43] JUNG H, MEDINA L, GARCÍA L, *et al*. Absorption studies of albendazole and some physicochemical properties of the drug and its metabolite albendazole sulphoxide [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, **50**(1): 43-48.

[44] ALAWI M A, HAMDAN I I, SALLAM A A, *et al*. Solubility enhancement of glibenclamide in choline-tryptophan ionic liquid: preparation, characterization and mechanism of solubilization [J]. *J Mol Liq*, 2015, **212**: 629-634.

[45] 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.

[46] MILLARD J, ALVAREZ-NÚÑEZ F, YALKOWSKY S. Solubilization by cosolvents. Establishing useful constants for the log-linear model [J]. *Int J Pharm*, 2002, **245**(1/2): 153-166.

[47] PEDRO S N, R FREIRE C S, SILVESTRE A J D, *et al*. The role of ionic liquids in the pharmaceutical field: an overview of relevant applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(21): 8298.

[48] ZAKREWSKY M, LOVEJOY K S, KERN T L, *et al*. Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, **111**(37): 13313-13318.

[49] QI Q M, DUFFY M, CURRERI A M, *et al*. Comparison of ionic liquids and chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery [J]. *Ad Funct Mater*, 2020, **30**(45): 2004257.

[50] BARRY B W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, **14**(2): 101-114.

[51] ZHANG Y Q, CAO Y Y, MENG X Z, *et al*. Enhancement of transdermal delivery of artemisinin using microemulsion vehicle based on ionic liquid and lidocaine ibuprofen [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2020, **189**: 110886.

[52] GHANTA K P, PAL T, MONDAL S, *et al*. Microscopic understanding of the effect of ionic liquid on protein from molecular simulation studies [J]. *J Phys Chem B*, 2020, **124**(19): 3909-3921.

[53] WEERACHANCHAI P, WONG Y W, LIM K H, *et al*. Determination of solubility parameters of ionic liquids and ionic liquid/solvent mixtures from intrinsic viscosity [J]. *Chemphyschem*, 2014, **15**(16): 3580-3591.

[54] 徐 婷, 韦敏燕, 邓礼荷, 等. 经皮免疫的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2010, **45**(24): 1895-1899.

[55] LI N, PENG L H, CHEN X, *et al*. Effective transcutaneous immunization by antigen-loaded flexible liposome *in vivo* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, **6**: 3241-3250.