离子液体的设计及其在经皮药物递送中的应用

杨晓钰[1,2]，朱慧勇[1]，高　强[1]，王哲烽[1]，何　军[1]，罗华菲[1*]
（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 复旦大学药学院，上海 201203）

摘要：离子液体是一种由有机阳离子和有机或无机阴离子形成的低温熔盐，熔点一般小于 100 ℃。由于阴阳离子结构的可设计性以及生物相容性阴阳离子的出现，使离子液体的毒性降低，在药物递送中的相关研究增多。该研究简单介绍了离子液体的发展历程和设计原则，并总结了离子液体在经皮给药系统中的作用，如增加难溶性药物溶解度、改变生物膜的通透性、作为药物递送载体以及形成药物活性成分离子液体（API-ILs）等，最后概述离子液体的安全性和临床应用情况，并对其未来发展进行展望。

关键词：离子液体；设计；经皮药物递送；应用
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)05-0665-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.004

Design of Ionic Liquids and Their Applications in Transdermal Drug Delivery

YANG Xiaoyu[1,2], ZHU Huiyong[1], GAO Qiang[1], WANG Zhefeng[1], HE Jun[1], LUO Huafei[1*]
(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Ionic liquids is a low-temperature subclass of molten salts formed by organic cations and organic or inorganic anions, and its melting point is generally less than 100 ℃. Due to the designability of its anion and cation structures and the emergence of biocompatible anions and cations, toxicity of ionic liquids has been reduced, and related researches on drug delivery based on ionic liquids are increased. This review briefly introduces the development and design principles of ionic liquids, and summarizes the roles of ionic liquids in transdermal drug delivery systems, such as increasing the solubility of poorly soluble drugs, changing the permeability of biofilms, acting as drug delivery carriers and forming active pharmaceutical ingredient-ionic liquids (API-ILs). Finally, the safety and clinical application of ionic liquids are summarized, and the future development is prospected.

Key Words: ionic liquid; design; transdermal drug delivery; application

近年来，纳米粒、脂质体、胶束、固体分散体等技术的成熟促使制药行业迅速发展，然而大量有机溶剂的使用会影响人体健康和造成环境污染[1]。此外，一些长期存在的困难依然不能够完全解决，例如，难溶性药物因溶解度低而导致生物利用度差、大多数药物由于理化性质不合适而难以透过角质层、生物大分子如蛋白质和核酸类药物的稳定性差等。这些问题仍然需要进一步探索新方法来改善和解决。

离子液体（ionic liquids，ILs）是一类由体积大且不对称的有机阳离子和有机或无机阴离子组成的化合物，熔点一般在 100 ℃以下[2]。由于 ILs 具有几乎无蒸汽压、不可燃及热稳定性好等特点，被视为传统有机溶剂的绿色替代品[3]。另外，由于阴阳离子结构的可设计性，使得 ILs 的应用朝着生命科学和医药方向发展，这也是其新兴应用领域和未来研究的主要趋势之一[4]。

收稿日期：2022-04-21
作者简介：杨晓钰(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：经皮给药系统。
通信作者：罗华菲(1977—)，女，博士，研究员，博士生导师，从事经皮药物递送与新型黏附技术的研究。
E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

1 ILs 概述

1.1 ILs 的研发历程

关于 ILs 的研究最早开始于 20 世纪初：通过浓硝酸和乙胺反应可制得硝基乙胺（[$EtNH_3$][NO_3]），其熔点为 12 ℃。这是最早出现的第一代 ILs，但由于在空气中不稳定、极易发生爆炸，且并没有找到合适的用途，因此并未引起广泛关注[5]。1992 年，WILKES 等[6] 合成出在水和空气中都很稳定的室温液态盐——1- 乙基 -3- 甲基咪唑四氟硼酸盐（[EtMeim]BF_4）。自此以后，ILs 的研究步入正轨，同时也意味着第二代 ILs 诞生。进一步研究证明，ILs 在化学合成与催化、分离与纯化、电化学、晶体工程等方面都有应用潜力[7—8]。近 20 年来，功能化 ILs 的研究越来越深入，其可设计性引起了越来越广泛的关注。通过调整、修饰阴离子和阳离子及其取代基，可“定制”理化性质，如熔点、黏度、热稳定性、亲水性、溶解度、毒性及生物降解性等，使之成为“特定任务离子液体（task-specific ionic liquids）”[9]。ILs 的结构可设计性是其独特且实用的优势。第三代 ILs 除了具备良好的理化性质外，还具有较好的生物可降解性，这一特点也使其在生物医药中的研究逐渐增多。ILs 的不断发展，为解决药物在递送过程中存在的问题提供了新思路。

1.2 ILs 组成

如前所述，ILs 是一类完全由离子组成的低温熔盐。根据阳离子结构的不同，传统 ILs 主要分为取代咪唑类、取代吡啶类、吡咯烷类、季铵盐、季鏻盐、胍盐等；常用的阴离子有四氟硼酸根、六氟磷酸根、氯离子、溴离子、硝酸根、乙酸根、甲基硫酸根等（表 1[10—11]）。不同的阴阳离子相互组合可形成成百上千种 ILs，但传统 ILs 可能存在的毒性和不可降解性限制了应用。

近年来，一些天然来源的阴离子[12]（如氨基酸、脂肪酸等，如表 2 所示）和阳离子（如胆碱）由于低毒性和较好的生物相容性，开始被设计制备成 ILs 并在药学领域中应用。

2 生物相容性 ILs 的设计

尽管 ILs 在药物递送系统中的应用和研究逐渐增多，但并不是所有的 ILs 都适合用于药物递送。为设计合适的 ILs 用于经皮给药系统，一般需要考

表 1　传统 ILs 中的常用离子[10—11]

Tab.1　Commonly Used Ions of Traditional ILs[10—11]

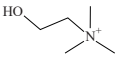
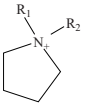
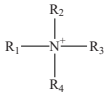
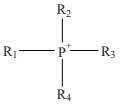
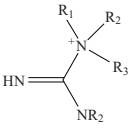
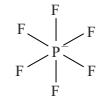
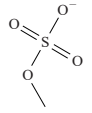
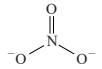
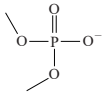
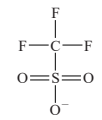
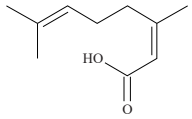
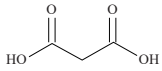
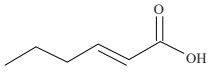
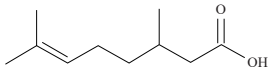
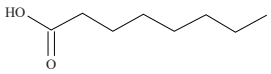
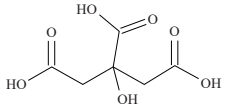
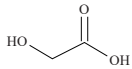
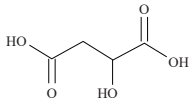
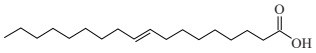
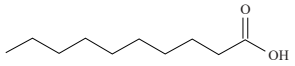
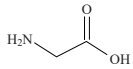
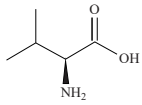
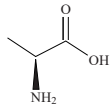
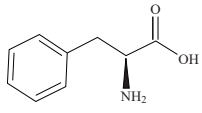
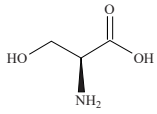
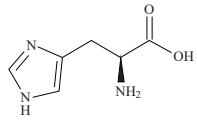
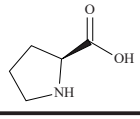
离子类型	中文名称	英文名称	结构式
阳离子	吗啉正离子	morpholinium	
	哌啶	piperidinium	
	胆碱	choline (Cho)	
	吡咯烷	pyrrolidinium	
	季铵盐	ammonium	
	季鏻盐	phosphonium	
	咪唑	imidazolium	
	吡啶	pyridinium	
	胍盐	guanidinium	
阴离子	四氟硼酸根	tetrafluoroborate	
	六氟磷酸根	hexafluorophosphate	
	氯离子	chlorine ion	Cl^-
	溴离子	bromine ion	Br^-
	甲基硫酸盐	methylsulfate	
	硝酸盐	nitrate	
	磷酸二甲酯	dimethylphosphate	
	乙酸盐	acetate	
	甲烷磺酸盐	methanesulfonate	
	三氟甲基磺酸酯	trifluoromethane-sulfonate	

表 2 具有较好生物相容性的阴离子 [12]

Tab.2 Anions with Better Biocompatibility[12]

中文名称	英文名称	缩写	结构式
香叶酸	geranic acid	Ger	
丙二酸	malonic acid	Mal	
己烯酸	hexenoic acid	Hex	
香茅酸	citronellic acid	Cita	
甲酸	formic acid	For	
辛酸	octanoic acid	Oct	
枸橼酸	citric acid	Cit	
羟基乙酸	glycolic acid	Glya	
苹果酸	malic acid	Mal	
油酸	oleic acid	Ole	
癸酸	decanoic acid	Dec	
甘氨酸	glycine	Gly	
缬氨酸	valine	Val	
丙氨酸	alanine	Ala	
苯丙氨酸	phenyl-alanine	Phe	
丝氨酸	serine	Ser	
组氨酸	histidine	His	
脯氨酸	proline	Pro	

虑以下几点：①阴阳离子的选择；②阴阳离子比例；③碳链长度。

2.1 阴阳离子选择

根据文献[13—15]对 ILs 毒性和生物相容性的报道可知，阴阳离子的性质和官能团会影响其毒性。用于经皮给药系统的 ILs 应毒性较小、生物相容性较好。研究较多的阳离子为 Cho 或其衍生物[13]。Cho 是生物膜的组成成分，同时也是乙酰胆碱的前体[14]，被美国 FDA 及欧洲食品安全局（European Food Safety Authority，EFSA）认为是安全的[15]。Cho 可与有机酸（如表 2 所示）形成生物相容性 ILs，用于经皮给药系统。

2.2 阴阳离子比例

不同化学计量比的阴阳离子进行反应，得到的 ILs 具备不同的药物递送能力。以胆碱香叶酸（缩写为 CAGE 或［Cho］［Ger］，Cho 与 Ger 物质的量比例分别为 2 ∶ 1、1 ∶ 1、1 ∶ 2 和 1 ∶ 4 时可合成得到）为例，不同化学计量比产物对模型药物（鲁索替尼和阿卡波糖，使用猪皮作为皮肤模型）的经皮递送结果存在明显差异，其中比例为 1 ∶ 2 的产物药物递送量较大[16]。

2.3 碳链长度

由于 Cho 是一种高度亲水的阳离子，想要获得具有两亲性的 ILs，主要体现在阴离子结构的筛选上。碳链长度可一定程度影响阴离子疏水性，而离子的疏水尾部在角质层脂质的流化中起关键作用。TANNER 等[16]使用不同碳链长度的有机酸，包括 Ger（10C）、Oct（8C）、水杨酸（7C）、Hex（6C）、戊二酸（5C）等与 Cho 形成 ILs，使用猪皮为模型考察其经皮递送阿卡波糖和鲁索替尼的作用，其中 Ger 与 Cho 组成的 ILs 递送效果较好。

3 ILs 在经皮药物递送中的作用

3.1 增加难溶性药物溶解度

许多药物具有良好的药理活性，但同时存在溶解性差的弊端，约 40%的药物因溶解度和渗透性差而难以进入制剂研发阶段[17]。通过对阴阳离子的结构修饰和改造，可调整 ILs 的亲水性和亲脂性[18]，改善某些因溶解度问题而造成经皮递送效率低的药物的生物利用度。

CAPARICA 等[19]制备了 8 种不同的 ILs，包

括胆碱氨基酸类：胆碱苯丙氨酸（[Cho][Phe]）、胆碱甘氨酸（[Cho][Gly]）；咪唑氨基酸类：1- 乙基 -3- 甲基咪唑苯丙氨酸盐（[Emim][Phe]）、1- 乙基 -3- 甲基咪唑甘氨酸盐（[Emim][Gly]）、1- 丁基 -3- 甲基咪唑苯丙氨酸盐（[Bmim][Phe]）、1- 丁基 -3- 甲基咪唑甘氨酸盐（[Bmim][Gly]）；咪唑卤离子类：溴化 1- 乙基 -3- 甲基咪唑（[Emim][Br]）、溴化 1- 丁基 -3- 甲基咪唑（[Bmim][Br]）。然后评估了这些不同阴阳离子形成的 ILs 对阿魏酸、咖啡酸、芦丁等难溶性药物的增溶能力。与在纯水中的溶解度相比，不同质量比的水和 ILs 混合物均显示出增溶效果，且随着 ILs 比例的增加，药物溶解度增大。之后将药物分别制成含有和不含有 ILs 的 W/O 型乳剂，结果表明，加入 ILs 的乳剂稳定性更好。YUAN 等[20] 制备了 2 种胆碱氨基酸 ILs（cholinium-amino acid based ionic liquids，ChAAILs）用于增加布洛芬的溶解度。通过将过量布洛芬加入到含有不同质量分数的 [Cho][Gly] 和胆碱丙氨酸（[Cho][Ala]）的磷酸盐缓冲液（PBS）中，再用紫外 - 可见分光光度法测定吸光度，可计算 PBS 中布洛芬在 ILs 存在情况下的溶解度。结果表明，ChAAILs 随质量分数的增加能更大程度地增加布洛芬的溶解度。体外渗透试验表明，0.8% 的 [Cho][Gly] 和 [Cho][Ala] 能显著增强布洛芬的渗透。

3.2 改变生物膜通透性

皮肤给药可发挥局部或全身作用，与口服和注射给药相比，具有避免肝脏首过效应和胃肠道刺激性、提高患者用药依从性等优点。皮肤作为人体最大的器官，是人体抵抗病原体的第一道防线，但其屏障功能在保护机体的同时，也给皮肤递药带来了困难和挑战。角质层是限制药物进入的主要障碍，常用的促渗方法包括使用化学促渗剂和物理破坏等，但这些会对皮肤产生刺激性或造成损伤。对 ILs 的阴阳离子结构进行修饰，可使其具备合适的亲水性和亲脂性，通过改变角质层的脂质排列、流化和提取脂质成分进而增强角质细胞间的流动性，增强药物跨细胞途径和细胞间途径的吸收[21—22]。

ISLAM 等[23] 以胆碱脂肪酸（[Cho][FAs]）类 ILs 为表面活性剂、Span-20 为助表面活性剂、胆碱丙酸（[Cho][C3]）为内相、肉豆蔻酸异丙酯（IPM）为外相，制备了油包 ILs 型微乳制剂（ionic liquid-in-oil microemulsion formulations，MEFs）以递送胰岛素，显示出良好的降糖效果。包载胰岛素的 MEFs 具有纳米级粒径，且在 25 ℃条件下保存 3 个月，期间粒径及胰岛素含量无显著变化，显示出良好的稳定性。试验表明，MEFs 生物相容性良好（细胞活性 >90%）。经不同阴离子（硬脂酸、油酸、亚油酸）构成的 MEFs 处理的糖尿病小鼠血糖从 3 h 开始逐渐下降，12 h 时血糖下降 38%～44%；而皮下注射胰岛素后，小鼠血糖迅速下降，并在给药后 1 h 时达到最大，下降 58%，此后血糖开始回升，3 h 时达到初始血糖浓度。二者相比，MEFs 可持续、可控地降低血糖水平，更适合糖尿病的治疗和控制。

3.3 作为药物载体

3.3.1 胶束

由亲水性带电头基和疏水性长链烷基构成的 ILs 可自组装形成纳米结构，且具备可调的物理化学性质和生物降解性，用其替代传统表面活性剂制备胶束的相关研究较多[24]。ALI 等[25] 使用胆碱油酸（[Cho][Ole]）为表面活性 ILs（surface-active ionic liquid，SAIL）、Span-20 为助表面活性剂制备胶束，用于递送紫杉醇。结果表明，形成的胶束能提高制剂稳定性，同时改善药物包封率和皮肤渗透性。使用小鼠皮肤为模型进行体外透皮试验，基于 [Cho][Ole] 与 Span-20（质量比 2 ∶ 1）混合物的紫杉醇胶束皮肤渗透性显著提高，其药物稳态透过速率 J 和渗透系数 P 约为用 Tween-80 制得胶束的 5 倍。Cho 带正电荷，能与药物的供电子基团形成氢键，从而增加药物溶解度[26]，因此更多的药物能被包载在胶束核心区域形成药物储库，提供药物递送动力。新开发的 SAIL（[Cho][Ole]）胶束可作为纳米载体，改善药物透皮递送能力。

TAMPUCCI 等[27] 以四甲基胍（HTMG）为阳离子、天然疏水性脂肪酸为阴离子，制备了一种表面活性脂肪酸 - 质子 ILs（surface active fatty acid-protic ionic liquids，FA-PILs），并由此开发了一种有效的经皮给药系统用于治疗皮肤癌。这类 ILs 具有表面活性，能在自身结合以及与非离子表面活性

剂 D-α- 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（TPGS）结合时形成胶束。所得胶束粒径为 206 ～ 269 nm，稳定性良好，30 d 内未出现聚集现象。FA-PILs-TPGS 混合胶束可增加模型药物咪喹莫特（IMQ）的溶解度，同时表现出 pH 敏感性，肿瘤细胞的酸性环境会引起胶束纳米结构的塌陷，使药物快速释放而达到有效浓度，对肿瘤细胞造成杀伤。体外透皮试验表明，与市售制剂 Imunocare® 相比，该 FA-ILs-TPGS-IMQ 胶束制剂的纳米结构及 pH 敏感性导致酸性条件下的药物渗透更多、保留因子（retention factor，RF，指保留在皮肤中的相对药物量，如图 1 所示）更高。

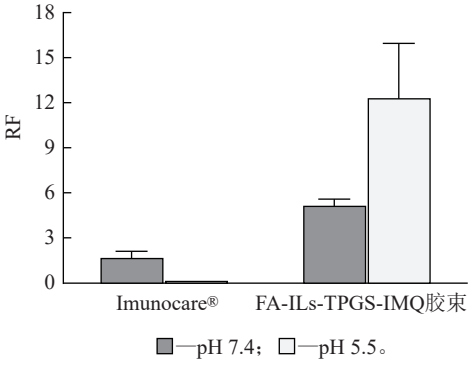


图 1 Imunocare® 和 FA-ILs-TPGS-IMQ 胶束的 RF 值 [27]

Fig.1 RF Values of Imunocare® and FA-ILs-TPGS-IMQ Micelles[27]

3.3.2 微孔聚合物

微孔聚合物由于能调节孔径大小、形态和表面性质等特性，可作为一种有效的药物递送载体。TIAN 等 [28] 报道 1- 丁基 -3- 甲基咪唑双［（三氟甲基）磺酰基］亚胺（[Bmim]Tf_2N）ILs 能与聚碳酸酯（PC）结合形成具有不同形态的微孔聚合物，将其作为局部给药递送系统，在维持治疗作用的同时能提高患者依从性。

3.3.3 纳米囊泡

具有两亲性的 ILs 能自组装形成囊泡，但相关研究较少。ZHANG 等 [29] 使用十二烷基硫酸钠（SDS）和盐酸阿米替林（AH）制备药物活性成分 ILs（active pharmaceutical ingredient-ionic liquids，API-ILs），二者分别除去 Na^+ 和 Cl^- 后形成的 AH-SDS IL 既具有药物活性，同时又能自组装形成囊泡，可实现药物控释。动态光散射（DLS）法测得该囊泡粒径约为 342 nm，多分散性指数（PDI）为 0.197，表明粒径均一。体外释放试验显示，在 pH 7.4 缓冲液中，AH 从囊泡中的释放速率明显低于纯药物溶液，起到了缓释作用。

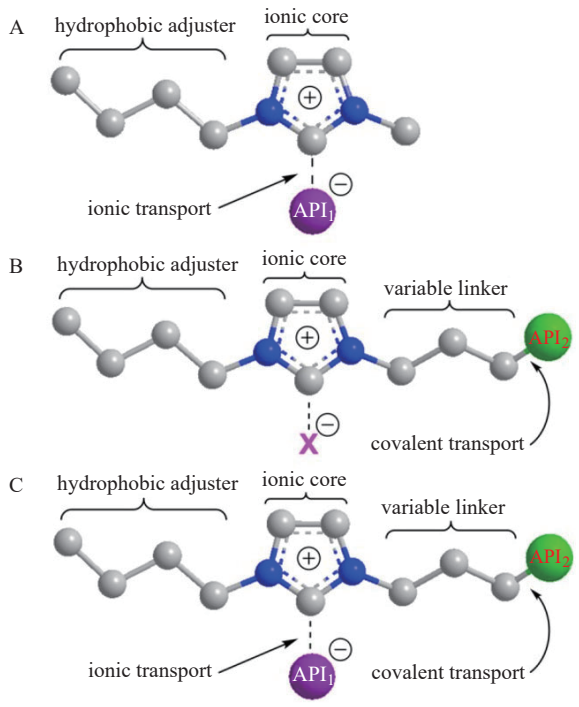
3.4 抗菌作用

Cho 类 ILs 在经皮给药系统中还可作为抗菌剂，或与抗菌药起协同抗菌作用。ZAKREWSKY 等 [30] 合成了［Cho］［Ger］，并探索其对形成生物膜的铜绿假单胞菌和血清型鼠伤寒沙门菌的抗菌特性。结果表明，［Cho］［Ger］对这 2 种细菌具有较强的抗菌活性。以头孢他啶为模型药物，在铜绿假单胞菌感染的 MatTek Epiderm FT 人体皮肤伤口模型上进行抗菌性能验证，头孢他啶生理盐水组、［Cho］-［Ger］组和头孢他啶 -［Cho］［Ger］组的细菌活性分别下降约 20%、95%和 98%。

FOULET 等 [31] 合成了不同的 Cho 氨基酸类 ILs，分别为胆碱丝氨酸（［Cho］［Ser］）、胆碱缬氨酸（［Cho］［Val］）、胆碱脯氨酸（［Cho］［Pro］）、胆碱组氨酸（［Cho］［His］）和胆碱丙氨酸（［Cho］-［Ala］），并通过试验确定上述 ILs 对于单核细胞增生李斯特菌（*Listeria monocytogenes*）、嗜水气单胞菌（*Aeromonas hydrophila*）和肺炎克雷伯菌（*Klebsiella pneumoniae*）的抗菌活性。结果显示，上述 ILs 的抗菌作用具有剂量依赖性，随 ILs 剂量的增加，细菌活性下降。

3.5 API-ILs

API-ILs 是药物与合适的反离子结合而形成的，根据形成机制不同，API 可分为 3 种（图 2）[32—33]：第一种是 API 作为阳离子或阴离子与反离子直接以离子键结合（图 2A），较为常见；第二种为中性原料药通过共价键形成离子前药，再与反离子结合得到（图 2B）；第三种类型结合了前两种方式，形成双 API-ILs（图 2C）。API-ILs 可调节药物理化性质，同时改变原 API 的药效学和药动学性质 [34]。



A—API 作为阴离子形成 API-IL；B—API 与阳离子共价连接，再与其他阴离子结合形成 API-IL；
C—情况 A 和 B 的结合，形成双 API-ILs。

图 2　3 种类型的 API-ILs[33]

Fig.2　Three Types of API-ILs[33]

MOSHIKUR 等[35] 以水杨酸（Sal）为阴离子、氨基酸酯（AAE）为配对阳离子制备的 Sal-ILs 能提高 Sal 在水中的溶解度。使用 Franz 扩散池进行体外皮肤渗透研究，结果显示 Sal-ILs 更易渗透皮肤，渗透速率是水杨酸钠的 9 倍，60 h 累积释放率是水杨酸钠的 6 倍，提示 API-ILs 能有效提高难溶性药物的溶解性，同时无需使用其他溶剂促进透皮给药。

WU 等[36] 以维甲酸（Tr）为阴离子、Cho 为阳离子，采用不同物质的量比制备 API-ILs，当 Cho 与 Tr 的比例为 2 ∶ 1 时形成的 ILs 增溶效果好，且能维持 Tr 的稳定性；向 ILs 中加入亚油酸聚乙二醇甘油酯（Labrafil M 2125 CS）形成油相，以 Tween-80 和乙醇为乳化剂和助乳化剂制备 O/W 型乳液，并使用猪皮进行体外透皮试验，与不加 ILs 的处方相比，其 6 h 药物累积递送量增加约 5 倍，表皮和真皮中的药物滞留量也显著提高。

4　ILs 的安全性

ILs 的毒性评价是药物递送中需要考虑的重要因素，目前 ILs 的安全性评价可分为 2 个层面：生物体（体内）和细胞（体外）评价[37]。由于目前还没有文件规定 ILs 安全性评价的方法，一般通过半数有效浓度（EC_{50}）、半数抑制浓度（IC_{50}）、半数致死浓度（LC_{50}）等指标来说明 ILs 的安全性[37]。

4.1　ILs 的生物相容性

近年来，有文献[38—41] 报道了 ILs 对不同细胞的毒性：ILs 在肿瘤细胞中表现出较高的细胞毒性，如人结肠癌细胞（HT-29 细胞）、人乳腺癌细胞（MCF-7 细胞）、人肝癌细胞（HepG2 细胞）、人宫颈癌细胞（HeLa 细胞）等。动物评价中常使用小鼠为模型，而 ILs 对于小鼠的肾脏、肝脏及生殖系统可能存在毒性[42]。

经皮给药系统中 ILs 的生物相容性评价主要通过细胞试验或人类表皮模型进行。ISLAM 等[43] 合成了［Cho］［Ole］用于制备 ILs/O 型微乳，使用三维重组人类表皮模型（LabCyte EPI-MODEL-12）进行生物相容性评价，结果表明细胞活性在 92%以上，提示［Cho］［Ole］生物相容性良好。RENGSTL 等[44] 研究了碳链长度为 2 ～ 10 的羧酸与胆碱形成的 ILs 对生物膜的相容性及对皮肤的影响，使用 MTT 法测定不同 ILs 对于 HeLa 细胞和人恶性黑色素瘤细胞（SK-MEL-28 细胞）的毒性，结果显示 ILs 的细胞毒性取决于阴离子，毒性随碳链长度的增加以非线性方式增加。

4.2　ILs 的皮肤安全性

经皮给药系统还需要考虑皮肤刺激性问题，通常可通过皮肤组织切片检查来评估外用制剂的潜在皮肤刺激性。ZHOU 等[45] 将格列齐特钠盐与三丁基（十四烷基）氯化鏻反应得到［$P_{6,6,6,14}$］［GLI］，进而制成贴片，使用糖尿病模型 Goto-Kakizaki 大鼠进行皮肤刺激性评估，并与使用 0.8%甲醛水溶液处理的大鼠进行对照。结果表明，试验组大鼠皮肤处于正常状态，未见皮肤刺激性。WU 等[46] 合成了［Cho］［Ger］用于递送酮康唑，并以空白［Cho］-

[Ger]为试验组、生理盐水为对照组，使用豚鼠模型进行皮肤刺激性评价。结果表明，与生理盐水组相比，[Cho][Ger]试验组未观察到炎症细胞浸润和皮肤刺激，说明[Cho][Ger]的皮肤安全性良好。

5 ILs类药物临床应用情况

近十几年逐渐发展起来的高生物相容性和低毒性ILs，由于在药物递送系统中显示出良好的应用潜力，逐渐受到关注。MedRx公司是世界上首家将离子液体透皮系统（ionic liquid transdermal system，ILTS®）用于制备透皮给药制剂的制药公司，其核心技术ILTS®通过提高药物溶解度和吸收能力，使吸收能力弱和（或）溶解度低的药物能被开发为透皮制剂。利多卡因依托度酸（lidocaine etodolac，[Lid]-[Eto]，Etoreat）局部贴剂MRX-7EAT的Ⅰ期临床试验表明，与单独的依托度酸贴剂相比，[Lid][Eto]可增强皮肤对依托度酸的渗透和吸收，且产生的不良反应相对较轻[47]。但该产品的Ⅲ期临床试验结果不令人满意，导致研发中止。虽然Etoreat最终没有上市，但MedRx公司仍然致力于ILTS®技术和改良型药物的研究和开发[48]。

5.1 MRX-5LBT

MRX-5LBT（商品名Lydolyte）是一种利用离子液体技术制备的新型利多卡因贴剂，用于治疗带状疱疹后遗神经痛。临床试验表明，与参比制剂利多卡因糊剂（Lidoderm®）相比，MRX-5LBT经皮吸收的速度和效率都更快，美国FDA已接受MRX-5LBT的新药申请[49]。

将相同物质的量的利多卡因与带有羧基的非甾体抗炎药（如吲哚美辛、酮洛芬、氟比洛芬、洛索洛芬等）溶于有机溶剂，反应结束后蒸除有机溶剂即可得到具有黏性的液态产物，在室温下稳定、溶解度好，皮肤渗透性优于原先的药物[50]。

5.2 MRX-9FLT

MRX-9FLT是MedRx公司研发的一种中枢镇痛透皮贴剂，活性药物成分为芬太尼。2020年9月公布的临床药代动力学试验结果显示，MRX-9FLT的血浆药物浓度变化与参比制剂Duragesic®相同；2021年7月26日，美国FDA授予MRX-9FLT快速通道认定（fast track designation，FTD）资格[51]。

6 总结与展望

利用结构可设计性，可获得具有合适理化性质和生物相容性的ILs，这使得ILs在医药行业领域中的研究和应用逐渐增多。在经皮给药系统中，ILs可作为增溶剂、促渗剂、药物载体等，以改善药物溶解性能、增强递送能力、提高生物利用度。除在经皮给药系统中的应用以外，ILs在药学其他领域，如稳定大分子药物、消除药物多晶型、生物传感器等方面也有广泛应用。但目前来看，ILs的相关研究还处在起步阶段，关于毒性和安全性的研究还没有合适的标准，细胞层面的毒性评价是远远不够的，还需要通过动物试验等更全面地评价ILs的毒性，以确保安全性。此外，ILs的促渗机制也尚不明确，仍需深入研究并进行合理推断。虽然ILs仍存在许多亟待解决的问题，但在药物递送系统中仍具有较大的应用潜力，生物相容性ILs的研究仍然值得深入探索。ILs在临床应用上的发展成熟，将开拓药物递送的新方向，为设计出更加有效的递药系统提供新思路。

参考文献：

[1] CLARKE C J, TU W C, LEVERS O, *et al*. Green and sustainable solvents in chemical processes[J]. *Chem Rev*, 2018, **118**(2): 747-800.

[2] 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.

[3] 毛 微, 李丹东, 赵德智, 等. 室温离子液体——一种新型的绿色溶剂与催化剂[J]. 石油化工高等学校学报, 2003, **16**(3): 9-14.

[4] DEETLEFS M, FANSELOWA M, SEDDONA K R. Ionic liquids: the view from Mount Improbable[J]. *Rsc Adv*, 2016, **6**: 4280-4288.

[5] WELTON T. Ionic liquids: a brief history[J]. *Biophys Rev*, 2018, **10**(3): 691-706.

[6] WILKES J S, ZAWOROTKO M J. Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids[J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1992, (13): 965-967.

[7] HAYES R, WARR G G, ATKIN R. Structure and nanostructure in ionic liquids[J]. *Chem Rev*, 2015,

115(13): 6357-6426.

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

[9] SAWANT A D, RAUT D G, DARVATKAR N B, *et al*. Recent developments of task-specific ionic liquids in organic synthesis [J]. *Green Chem Lett Rev*, 2011, **4**(1): 41-54.

[10] ADAWIYAH N, MONIRUZZAMAN M, HAWATULAILA S, *et al*. Ionic liquids as a potential tool for drug delivery systems [J]. *Med Chem Commun*, 2016, **7**: 1881-1897.

[11] FERRAZ R, BRANCO L C, PRUDÊNCIO C, *et al*. Ionic liquids as active pharmaceutical ingredients [J]. *Chem Med Chem*, 2011, **6**(6): 975-985.

[12] LI X, MA N, ZHANG L, *et al*. Applications of choline-based ionic liquids in drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2022, **612**: 121366.

[13] CHOWDHURY M R, MOSHIKUR R M, WAKABAYASHI R, *et al*. *In vivo* biocompatibility, pharmacokinetics, antitumor efficacy, and hypersensitivity evaluation of ionic liquid-mediated paclitaxel formulations [J]. *Int J Pharm*, 2019, **565**: 219-226.

[14] WU X, ZHANG H, HE S, *et al*. Improving dermal delivery of hyaluronic acid by ionic liquids for attenuating skin dehydration [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **150**: 528-535.

[15] MBOUS Y P, HAYYAN M, HAYYAN A, *et al*. Applications of deep eutectic solvents in biotechnology and bioengineering–promises and challenges [J]. *Biotechnol Adv*, 2017, **35**(2): 105-134.

[16] 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.

[17] SHAMSHINA J L, KELLEY S P, GURAU G, *et al*. Chemistry: develop ionic liquid drugs [J]. *Nature*, 2015, **528**(7581): 188-189.

[18] SILVA W, ZANATTA M, FERREIRA A S, *et al*. Revisiting ionic liquid structure-property relationship: a critical analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(20): 7745.

[19] CAPARICA R, JÚLIO A, FERNANDES F, *et al*. Upgrading the topical delivery of poorly soluble drugs using ionic liquids as a versatile tool [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(9): 4338.

[20] YUAN J, WU J Y, YIN T X. Solubility and permeation enhancement of poor soluble drug by cholinium-amino acid based ionic liquids [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **60**: 102037.

[21] LIM G S, 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**(43): 29171-29183.

[22] 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.

[23] ISLAM M R, UDDIN S, CHOWDHURY M R, *et al*. Insulin transdermal delivery system for diabetes treatment using a biocompatible ionic liquid-based microemulsion [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(36): 42461-42472.

[24] MOSHIKUR R, ALI K, MONIRUZZAMAN M, *et al*. Recent advances in surface-active ionic liquid-assisted self-assembly systems for drug delivery [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2021, **56**: 101515.

[25] ALI M K, MOSHIKUR R M, 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.

[26] BHAT A R, WANI F A, ALZAHRANI K A, *et al*. Effect of rifampicin on the interfacial properties of imidazolium ionic liquids and its solubility therein [J]. *J Mol Liq*, 2019, **292**: 111347.

[27] 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.

[28] TIAN J, YIN Z, WU Y, *et al*. Ionic liquid-assisted growth of crystalline microporous polymeric structures as dual topical transdermal drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2017, **259**: e70-e71.

[29] ZHANG L, LIU J, TIAN T, *et al*. Pharmaceutically active ionic liquid self-assembled vesicles for the application as an efficient drug delivery system [J]. *ChemPhysChem*, 2013, **14**(15): 3454-3457.

[30] 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.

[31] FOULET A, BEN GHANEM O, EL-HARBAWI M, *et al*.

Understanding the physical properties, toxicities and antimicrobial activities of choline-amino acid-based salts: low-toxic variants of ionic liquids [J]. *J Mol Liq*, 2016, **221**: 133-138.

[32] WU X, ZHU Q, CHEN Z, *et al*. Ionic liquids as a useful tool for tailoring active pharmaceutical ingredients [J]. *J Control Release*, 2021, **338**: 268-283.

[33] EGOROVA K S, SEITKALIEVA M M, POSVYATENKO A V, *et al*. Cytotoxic activity of salicylic acid-containing drug models with ionic and covalent binding [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, **6**(11): 1099-1104.

[34] STOIMENOVSKI J, MACFARLANE D R, BICA K, *et al*. Crystalline vs. ionic liquid salt forms of active pharmaceutical ingredients: a position paper [J]. *Pharm Res*, 2010, **27**: 521-526.

[35] 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**(1/2): 31-38.

[36] WU X, XUAN J, YU Q, *et al*. Converting tretinoin into ionic liquids for improving aqueous solubility and permeability across skin [J]. *Pharm Res*, 2022, **39**(10): 2421-2430.

[37] MAGINA S, BARROS-TIMMONS A, VENTURA S P M, *et al*. Evaluating the hazardous impact of ionic liquids – challenges and opportunities [J]. *J Hazard Mater*, 2021, **412**: 125215.

[38] FRADE R F M, MATIAS A, BRANCO L C, *et al*. Effect of ionic liquids on human colon carcinoma HT-29 and CaCo-2 cell lines [J]. *Green Chem*, 2007, **9**(8): 873-877.

[39] PÉREZ S A, MONTALBÁN M G, CARISSIMI G, *et al*. *In vitro* cytotoxicity assessment of monocationic and dicationic pyridinium-based ionic liquids on HeLa, MCF-7, BGM and EA. hy926 cell lines [J]. *J Hazard Mater*, 2020, **385**: 121513.

[40] VIEIRA N S M, BASTOS J C, REBELO L P N, *et al*. Human cytotoxicity and octanol/water partition coefficients of fluorinated ionic liquids [J]. *Chemosphere*, 2019, **216**: 576-586.

[41] HU L X, XIONG Q, SHI W J, *et al*. New insight into the negative impact of imidazolium-based ionic liquid [C_{10}mim]-Cl on HeLa cells: from membrane damage to biochemical alterations [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, **208**: 111629.

[42] LEITCH A C, ABDELGHANY T M, CHARLTON A, *et al*. Renal injury and hepatic effects from the methylimidazolium ionic liquid M8OI in mouse [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, **202**: 110902.

[43] ISLAM M R, CHOWDHURY M R, 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.

[44] RENGSTL D, KRAUS B, VAN VORST M, *et al*. Effect of choline carboxylate ionic liquids on biological membranes [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, **123**: 575-581.

[45] ZHOU B, LIU S, YIN H, *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.

[46] WU X, 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.

[47] 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**(Suppl 4): S72.

[48] 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**(Suppl 4): S73.

[49] MedRx. FDA acceptance of new drug application for MRX-5LBT("Lydolyte") [EB/OL]. [2022-09-02]. http://pdf.irpocket.com/C4586/BYOH/IR8R/MhBA.pdf.

[50] HANMA N, MIWA Y, HAMAMOTO H. Salt of nonsteroidal anti-inflammatory drug and organic amine compound and use thereof: US, 20100029704 [P]. 2010-02-04.

[51] MedRx. MRX-9FLT: Fast Track designation granted by the U. S. FDA [EB/OL]. [2022-09-02]. http://pdf.irpocket.com/C4586/GbYe/jmlA/dTVS.pdf.