胆碱类离子液体促进槲皮素口服吸收的考察

宣婧婧[1#]，武喜营[2#]，戚建平[3]，庄 婕[1*]

（1. 上海健康医学院药学院， 上海 201318；2. 上海皮肤病医院， 上海 200443；3. 复旦大学药学院， 上海 201203）

摘要：该研究旨在利用胆碱类离子液体（ILs）促进难溶性天然成分槲皮素（**1**）的口服吸收。首先，合成并表征氢氧化胆碱（Ch）与 6 种酸［苯丙氨酸（Phe）、香叶酸（Ger）、丙二酸（Mal）、山梨酸（Sorb）、琥珀酸（Suc）和苹果酸（Mala）］构成的 ILs。根据各 ILs 中 **1** 的溶解度，筛选出对 **1** 增溶效果较佳的 ILs 为香叶酸胆碱（［Ch］［Ger］）和山梨酸胆碱（［Ch］［Sorb］）。考察了 2 种体系（**1**-［Ch］［Ger］和 **1**-［Ch］［Sorb］）的体外溶出特性和在 SD 大鼠体内的药动学行为。结果显示，［Ch］［Ger］和［Ch］［Sorb］均能明显提高 **1** 的体外溶出速度，但后者在 20 min 时的溶出率与 **1** 原料药相似。以 **1** 混悬剂为对照，**1**-［Ch］［Ger］、**1**-［Ch］［Sorb］的相对生物利用度分别为 588.0％和 501.9％。本研究对难溶性天然成分的口服制剂研究有一定的参考意义。

关键词：离子液体；槲皮素；溶解度；口服吸收；药物动力学

中图分类号：R944.9；R283 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2024）06-0811-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.011

Investigation on Promoting Oral Absorption of Quercetin by Choline-based Ionic Liquids

XUAN Jingjing[1#], WU Xiying[2#], QI Jianping[3], ZHUANG Jie[1*]

（*1. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318; 2. Shanghai Dermatology Hospital, Shanghai 200443; 3. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203*）

ABSTRACT: The aim of this study was to promote the oral absorption of quercetin（**1**）, an insoluble natural component, using choline-based ionic liquids（ILs）. Firstly, a series of ILs composed of choline hydroxide（Ch）and various acids［phenylalanine（Phe）, geranic acid（Ger）, malonic acid（Mal）, sorbic acid（Sorb）, succinic acid（Suc）and malic acid（Mala）］were synthesized and characterized extensively. According to the solubility of **1** in various ILs, the ILs with the superior solubilization effects on **1** were screened out, which were choline geranate（［Ch］［Ger］）and choline sorbate（［Ch］［Sorb］）. Then, the *in vitro* dissolution characteristics and *in vivo* pharmacokinetic behaviors in SD rats of the above two systems（**1**-［Ch］［Ger］and **1**-［Ch］［Sorb］）were investigated. The results showed that both **1**-［Ch］［Ger］and **1**-［Ch］［Sorb］significantly improved the *in vitro* dissolution rate of **1**, but the dissolution rate of the latter at 20 min was similar to that of **1** bulk drug. With **1** suspension as the control, the relative bioavailabilities of **1**-［Ch］［Ger］and **1**-［Ch］［Sorb］were 588.0％ and 501.9％ , respectively. This study is of instructive significance for the investigation of oral preparations of insoluble natural ingredients.

Key Words: ionic liquid; quercetin; solubility; oral absorption; pharmacokinetics

槲皮素（quercetin，**1**）是一种广泛存在于食物（如苹果、葡萄、洋葱）和药用植物（如银杏、槐花、合欢花）中的天然黄酮类化合物，具有抗炎、抗病毒和抗肿瘤等多种药理作用[1—2]。尽管**1**具有良好的药用潜力，但较差的溶解性和生物利用度（< 3.6%[3]）导致其临床应用受到很大限制。

近年来，研究者将**1**制备成不同的剂型（如共无定型混合物[4]、磷脂复合物[5]、脂质体凝胶[6]、聚合物介孔材料[7]、环糊精包合物[8]、纳米纤维[9]等），在提高溶解度和生物利用度方面取得了一定进展[10]。例如：CHANG 等[11]将**1**制成聚合物胶束后，发现其口服生物利用度较固体原料药提高了3.6倍；REN 等[12]制备的**1**前体脂质体的生物利用度较**1**混悬液提高了9.3 ～ 12.2倍。虽然以上技术手段在一定程度上改善了**1**溶解度低的问题，但依然存在载药量和包封率低、稳定性差、制备过程复杂、设备成本高等诸多问题。化学修饰是另一种常见策略，但修饰后的**1**结构不稳定，抗肿瘤效果降低[13—14]。因此，有必要寻找其他现代技术手段来提高**1**的溶解度和生物利用度，以便更好地发挥其药理作用。

离子液体（ionic liquids，ILs）是由阴、阳离子构成的盐，在100 ℃以下呈液态，作为绿色有机溶剂而备受关注[15—17]。与传统溶剂相比，ILs因具有性质可调、稳定性高、蒸气压小、熔点低、易分离、可循环使用等特性，被广泛应用于合成、增溶和药物递送等现代科学领域[18—21]。本课题组前期研究表明，胆碱类ILs作为药物溶剂可显著提高难溶性药物（如酮康唑）的溶解度，且无明显细胞毒性[22—23]。BANERJEE 等[24]报道胆碱类ILs可显著提高蛋白多肽类药物（胰岛素）的口服生物利用度。然而，胆碱类ILs对难溶性天然成分**1**口服吸收的影响迄今未见报道。

本研究拟由胆碱和不同酸［苯丙氨酸（phenylalanine，Phe）、香叶酸（geranic acid，Ger）、丙二酸（malonic acid，Mal）、山梨酸（sorbic acid，Sorb）、琥珀酸（succinic acid，Suc）和苹果酸（malic acid，Mala）］制备6种ILs，通过其改善**1**溶解度的效果筛选出1 ～ 2种较佳载体，制备包载**1**的药物递送系统，并对其进行体外溶出特性和体内药动学行为研究，探讨胆碱类ILs对难溶性天然成分**1**口服吸收的影响。

1　仪器与试药

400-MR型400M核磁共振波谱仪（美国Varian公司）；Nicolet iS5型红外光谱仪（美国Thermo Scientific公司）；ZRS-8GD型溶出实验仪（天津市新天光分析仪器技术有限公司）；1260型高效液相色谱仪（美国安捷伦科技有限公司）；Mini Plus型纯水仪和ME215S型精密天平（德国Sartorius公司）；Sigma 3-15/3K15型冷冻离心机（德国Sigma公司）。

1原料药（西安天一生物技术股份有限公司，纯度95%，批号P1682967）；山柰酚［内标（internal standard，IS）］对照品（大连美仑生物技术有限公司，纯度>98%，批号M0503AS）；Phe、氢氧化胆碱和Tween-80（上海泰坦科技股份有限公司）；Ger、Mal、Sorb、Suc、碳酸氢胆碱和交联羧甲纤维素钠（CMC-Na）（国药集团化学试剂有限公司）；Mala（上海沃凯化学试剂有限公司）；甲醇为色谱纯，其余化学试剂均为分析纯。

SPF级雄性SD大鼠，体质量200 ～ 250 g，购自上海市计划生育科学研究所实验动物经营部［动物许可证编号：SCXK（沪）2018-0006］。试验前于标准环境下适应性饲养2周，试验过程遵循实验动物管理条例的规定，伦理号为2019-GZR-07-320302198302052069。

2　方法与结果

2.1　ILs的制备及表征

将Ger、Mala、Mal、Sorb、Suc分别溶解在乙醇中，按酸和碱物质的量比例分别为1 ∶ 1、2 ∶ 1、2 ∶ 1、1 ∶ 1、2 ∶ 1，缓慢将上述乙醇溶液加至碳

[#] 对文章贡献等同。

收稿日期：2023-09-27

基金项目：国家自然科学基金青年项目（82003703）

作者简介：宣婧婧（1995—），女，硕士研究生，专业方向：离子液体口服递送药物活性成分。

武喜营（1990—），女，主管药师，从事利用离子液体经皮或口服递送药物活性成分，发现和鉴定新型天然药物先导化合物，开展调控细菌感染性疾病靶点的化学生物学等研究。

通信作者：庄　婕（1983—），女，副教授，从事药物递送新材料与新型药物递送系统，以及采用制剂技术促进难溶性药物的溶出、改善口服吸收等方向的研究。

E-mail：zhuangj@sumhs.edu.cn

酸氢胆碱溶液中，室温下搅拌反应 4 h。待反应完全后，将上述混合物在 60 ℃水浴加热下减压旋转蒸发 2 h，再进行减压干燥（60 ℃，48 h），分别得到香叶酸胆碱（[Ch][Ger]）、苹果酸胆碱（[Ch][Mala]）、丙二酸胆碱（[Ch][Mal]）、山梨酸胆碱（[Ch][Sorb]）和琥珀酸胆碱（[Ch][Suc]）。

苯丙氨酸胆碱（[Ch][Phe]）的制备步骤是：将 Phe 以物质的量比例 1 ∶ 1 加至氢氧化胆碱溶液中，室温反应 24 h，然后在 60 ℃下旋蒸 2 h，加入乙腈和甲醇（体积比 9 ∶ 1），剧烈振荡 5 min，离心（1 173.9×*g*）15 min 除去多余的酸，于 70 ℃减压干燥 48 h 即可。

采用红外光谱和核磁共振氢谱对所得的 ILs 进行表征。

[Ch][Ger]：浅黄色液体。IR (film) *v*/cm^{-1}: 3 249, 2 921, 1 644, 1 544, 1 090, 954, 879。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 5.42 (s, 1H), 5.08 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.85 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.13 (s, 3Me-N), 2.03 (dd, *J*=14.6、6.8 Hz, 2H), 1.92 (s, Me), 1.91 (overlap, 1H), 1.64 (overlap, 1H), 1.64 (s, Me), 1.56 (s, Me)。

[Ch][Mala]：浅黄色液体。IR (film) *v*/cm^{-1}: 3 260, 3 018, 2 957, 1 585, 1 477, 1 388, 1 091, 954, 867。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.84 (t, *J*=5.0 Hz, 4H), 3.79 (dd, *J*=9.4、3.4 Hz, 1H), 3.43 (t, *J*=5.0 Hz, 4H), 3.12 (s, 6Me), 2.30 (dd, *J*=14.4、3.4 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J*=14.4、9.4 Hz, 1H)。

[Ch][Mal]：无色液体。IR (film) *v*/cm^{-1}: 3 344, 2 956, 1 734, 1 477, 1 203, 955, 637。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.83 (t, *J*=5.2 Hz, 4H), 3.38 (t, *J*=5.2 Hz, 4H), 3.11 (s, 6Me-N), 2.91 (s, 2H)。

[Ch][Sorb]：黑褐色液体。IR (film) *v*/cm^{-1}: 3 250, 2 930, 1 558, 1 388, 1 007, 952, 586。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 6.06 (dd, *J*=15.0、10.8 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.65 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 3.85 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.41 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 3Me-N), 1.73 (d, *J*=6.8 Hz, Me)。

[Ch][Suc]：浅黄色液体。IR (film) *v*/cm^{-1}: 3 374, 2 937, 1 644, 1 411, 1 204, 809, 635。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.88 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.35 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3Me-N), 2.27 (s, 8H)。

[Ch][Phe]：浅黄色液体。IR (film) *v*/cm^{-1}: 3 244, 2 931, 1 734, 1 478, 1 203, 955, 637。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.11 ～ 7.24 (m, 5H, C_6H5), 3.86 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.42 (m, 1H, CH-N), 3.39 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 3CH_3-N), 2.99 (m, 2H)。

将以上数据与文献[22—23,25]报道对照，基本吻合，提示 ILs 合成成功。

2.2 1 在 ILs 中的溶解度

2.2.1 1 的体外含量测定方法

样品中 **1** 浓度均采用 HPLC 法测定。色谱条件：色谱柱 C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 0.4%磷酸（60 ∶ 40）；流速 1.0 mL/min；检测波长 360 nm；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。精密称取 **1** 原料药 5.1 mg，用甲醇溶解并配制成质量浓度为 102 μg/mL 的 **1** 贮备液。精密吸取 **1** 贮备液适量，用甲醇逐级稀释，制成质量浓度分别为 0.1、0.5、1.0、2.0、5.1、7.1、10.2 μg/mL 的系列 **1** 标准溶液，照上述色谱条件进样测定。以 **1** 峰面积（*A*）为纵坐标、**1** 质量浓度（*c*）为横坐标进行线性回归，拟合得到标准曲线方程 *A*=78.798*c* － 0.326 1，R^2=0.999 5，表明 **1** 溶液在 0.1 ～ 10.2 μg/mL 与峰面积线性关系良好。对低、中、高质量浓度（0.5、5.1 和 10.2 μg/mL）的 **1** 标准溶液进行日内和日间精密度考察，结果 RSD 分别为 0.64%、0.21%、0.14%和 1.15%、0.10%、0.40%，均符合试验要求。

2.2.2 1 在 ILs 中溶解度的测定

称取约 200 mg 的 ILs，加至 **1** 的乙醇过饱和溶液中，直至出现沉淀，将混合物涡旋 2 min 至混合均匀，避光置恒温振荡器中，以 37 ℃、100 r/min 的速度振荡 24 h，达到溶解平衡。在 60 ℃下旋转蒸发 2 h 以除去乙醇，于 60 ℃减压干燥 48 h，冷却至室温后离心（4 695.6×*g*）15 min。上清液用甲醇适当稀释，进行 HPLC 分析。**1** 在各种 ILs 中的饱和溶解度如图 1 所示。

结果表明，与水相比，各 ILs 均能在很大程度

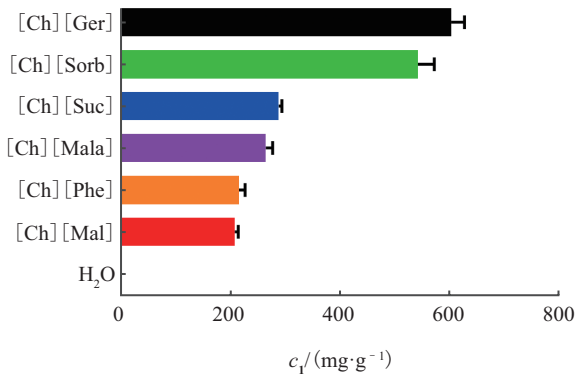


图 1　1 在不同 ILs 及水中的溶解度（*n*=3）

Fig.1　The Solubility of **1** in Various ILs and Water (*n*=3)

上提高 **1** 的溶解度。其中，[Ch][Ger] 对 **1** 的增溶作用最强（达到 603.08 mg/g），约是水中溶解度（4.3×10^{-4} mg/g）的 1.4×10^{6} 倍；对 **1** 增溶作用最弱的 [Ch][Mal]，**1** 的溶解度也达到 208.03 mg/g，约是水中溶解度的 4.8×10^{5} 倍。由此可见，ILs 可大幅改善 **1** 水溶性差的问题。然而，尽管阳离子相同，但 **1** 在不同 ILs 中的溶解度却有很大不同，这表明 ILs 中的阴离子对 **1** 的增溶作用至关重要。

2.3　载 **1** 制剂的制备

1 混悬剂：称取 CMC-Na 0.25 g，加入纯水 50 mL，待 CMC-Na 充分溶胀，配制成 0.5% CMC-Na 溶液。称取 **1** 原料药约 200 mg，用研钵将药物研磨均匀，采用少量多次法加入 0.5% CMC-Na 溶液，研磨至分散均匀，即得 [**1** 含量为 (2.29±0.03)%，(*n*=3)]。

1-[Ch][Ger] 与 **1**-[Ch][Sorb]：称取约 1 g 的 ILs 于离心管中，通过研磨和搅拌制备均一、透明的非饱和 ILs 溶液，其中 **1** 含量分别为 (6.75±0.08)% 和 (4.12±0.05)%（*n*=3）。

2.4　溶出度检测

由于制品拟定为口服给药，且 ILs 的黏度较高，故采用桨法考察“**2.3**”项下制品的体外溶出情况。溶出参数：温度 37 ℃，转速 100 r/min；释放介质 pH 7.4 PBS（含 0.5% Tween-80）900 mL。取 **1** 原料药 5 mg，以及 **1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 适量（均约含 **1** 5 mg），加至释放介质 900 mL 中，以药物刚接触溶出介质时开始计时，分别于 2、5、10、15、20、30、40、60、120 min 时取样 1 mL（立即补充同温新鲜溶出介质 1 mL），经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，然后进行 HPLC 检测，代入线性方程计算药物含量，最后计算每个取样时间点的溶出率。**1**、**1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 的体外溶出曲线如图 2 所示。

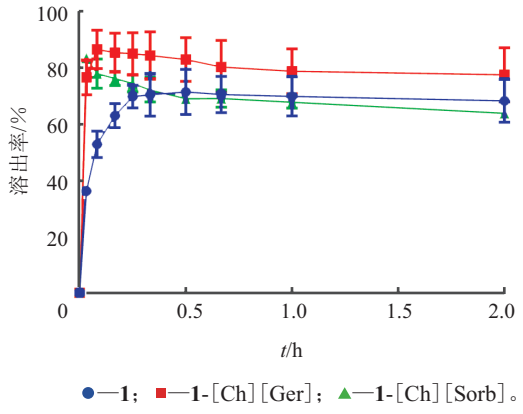


图 2　1、1-[Ch][Ger] 和 1-[Ch][Sorb] 的体外溶出曲线（*n*=3）

Fig.2　*In vitro* Dissolution Curves of **1**, **1**-[Ch][Ger] and **1**-[Ch][Sorb] (*n*=3)

由图 2 可知，与 **1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 相比，**1** 原料药的释放速率较缓慢。**1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 在 5 min 时药物溶出率分别达到 86%、78%，而 **1** 原料药在相同时间约溶出 53%，且 2 h 时溶出率仅约 68%。**1**-[Ch][Ger] 在各个时间点的溶出率均明显高于 **1** 原料药，而 **1**-[Ch][Sorb] 的溶出率在 2 min 后明显下降，从 20 min 起与 **1** 原料药的溶出率相近。

2.5　SD 大鼠的口服生物利用度研究

2.5.1　色谱条件 [26]

色谱柱 Hypersil ODS2 C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和 0.4% 磷酸溶液（体积比 56 ∶ 44）；检测波长 360 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 30 μL。

2.5.2　血浆样品预处理

内标溶液的配制：精密称取山柰酚（IS）对照品 11.0 mg，置 50 mL 棕色量瓶中，用甲醇溶解并定容，得 IS 贮备液（220 μg/mL）；精密移取 2 mL 于 10 mL

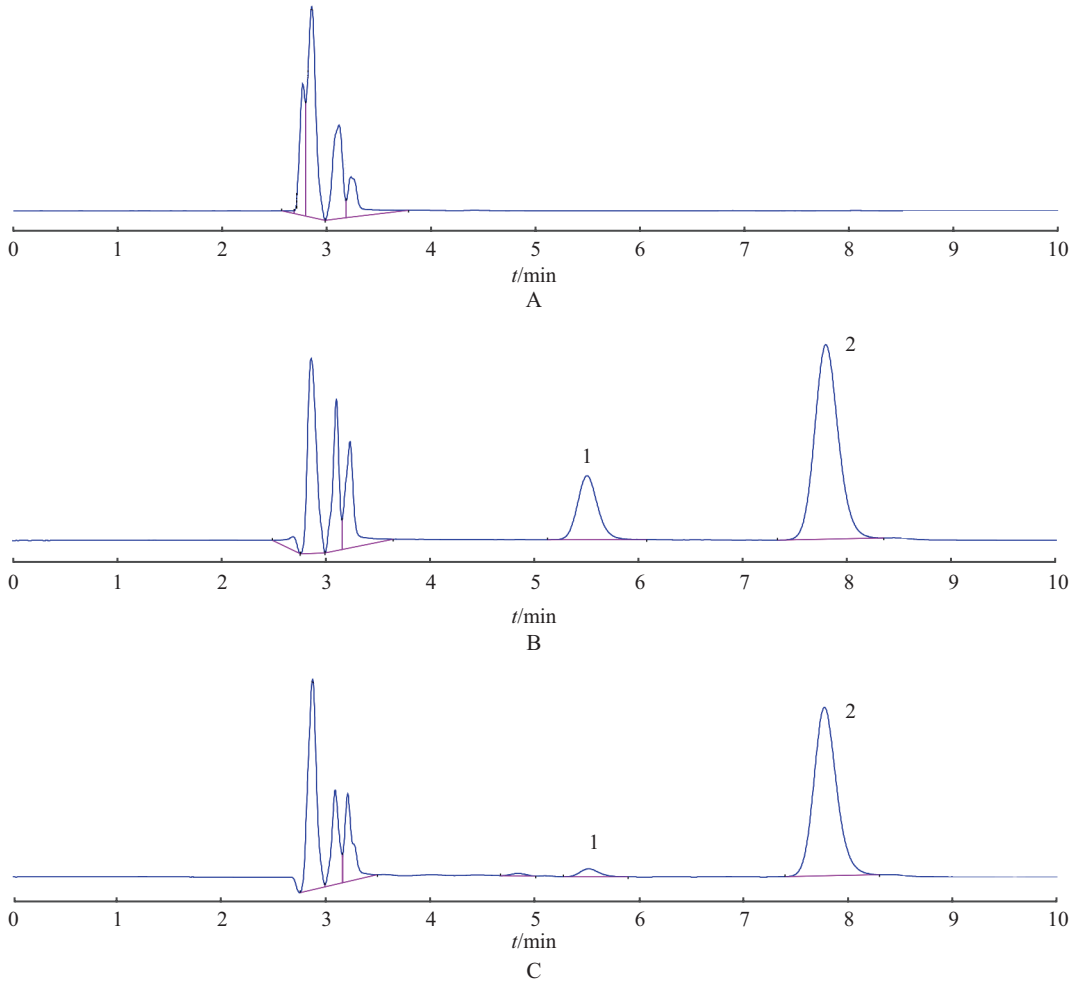
棕色量瓶中，用甲醇稀释并定容，得质量浓度为44 μg/mL 的 IS 溶液。

取大鼠血浆 100 μL 置 1.5 mL 离心管中，加入 44 μg/mL 的 IS 溶液 20 μL 和 25% 盐酸 100 μL，涡旋 2 min，于 50 ℃水浴中反应 1 h，冷却至室温后加入无水乙醇 200 μL，涡旋 5 min，离心 (4 695.6×*g*) 10 min，取上清液 200 μL，进样测定。

2.5.3 方法学考察

专属性试验：分别取空白血浆样品、加入适量 **1** 和 IS 的血浆样品以及给药后收集的血浆样品，按“**2.5.2**”项下方法处理后进行 HPLC 检测，记录 HPLC 色谱图，考察分析方法的专属性。结果（图 3）表明，**1** 和 IS 的保留时间分别为 5.5 和 7.8 min，且二者分离度良好，不受内源性物质的干扰，方法专属性符合要求。

线性试验：取大鼠空白血浆 100 μL，共 12 份，分别精密加入“**2.2**”项下的 **1** 贮备液适量，使其在血浆中的最终质量浓度分别为 0.04、0.08、0.12、0.16、0.27、0.40、0.53、1.07、1.60、2.13、2.67、3.73 μg/mL，照“**2.5.2**”项下方法处理后进行 HPLC 检测。以 **1** 与 IS 的峰面积比值 (*Y*) 为纵坐标、血浆中 **1** 质量浓度 (*c*) 为横坐标进行线性回归，得标



A—大鼠空白血浆样品；B—大鼠空白血浆样品 +**1** 对照品溶液（22.4 μg/mL）和内标 IS 溶液（44.0 μg/mL）；C—大鼠口服给予 **1**-[Ch][Ger] 5 min 后的血浆样品。

1—**1**；2—内标。

图 3 专属性试验 HPLC 色谱图

Fig.3 HPLC Chromatograms of the Specific Test

准曲线方程为：Y=0.068c+0.005 9，R^2=0.999 7，线性范围 0.27 ～ 3.73 μg/mL；Y=0.084 6c+0.002 9，R^2=0.999 5，线性范围 0.04 ～ 0.4 μg/mL。说明在一定范围内，**1** 的质量浓度与峰面积比具有良好的线性关系，符合定量分析要求。

精密度和准确度试验：取大鼠空白血浆 100 μL，精密加入 **1** 和 IS 溶液，配制 **1** 质量浓度分别为 0.27、1.60、3.73 μg/mL 的血浆样品，每个浓度平行试验 5 次，按“**2.5.2**”项下方法处理，在日内及连续 3 d 内测定，计算日内、日间 RSD 和准确度。结果如表 1 所示，可见 **1** 的低、中、高质量浓度样品的日内和日间 RSD 均小于 5%，符合定量分析要求。

回收率试验：取大鼠空白血浆 100 μL，精密加入 **1** 和 IS 溶液，配制 **1** 质量浓度分别为 0.27、1.60、3.73 μg/mL 的血浆样品，每个浓度平行试验 3 次，按“**2.5.2**”项下方法处理后进行 HPLC 检测，得 **1** 峰面积 A_1。同时，另取流动相 100 μL，按上述方法操作，进样测定，得峰面积为 A_2，计算绝对回收率［绝对回收率 =A_1/A_2×100%］。结果显示，**1** 的低、中、高质量浓度样品的绝对回收率分别为 (104.7±2.21)%、(98.0±0.04)%、(88.5±2.65)%。相对回收率结果如表 1 所示，均满足定量分析要求。

2.5.4　药代动力学研究

取雄性 SD 大鼠 15 只，随机分为 3 组，每组 5 只。大鼠给药前禁食过夜，自由饮水。将 **1** 混悬剂、**1**-[Ch][Ger] 和 **1**-[Ch][Sorb] 分别灌胃给药，给药剂量为 50 mg/kg（以 **1** 计）。**1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 给药组在给药后 5、10、30、60、90、120、240、360、480、720 min 时，**1** 混悬剂给药组在给药后 10、30、60、90、120、240、360、480、720 min 时，分别于大鼠眼眶静脉丛处取血 0.5 mL，置含有肝素的离心管中，离心 (4 695.6×g) 15 min，分离血浆，置 －20 ℃冰箱中冷冻，备用。

各采样点血浆按“**2.5.2**”项下方法处理后进样测定，绘制药 - 时曲线，结果如图 4 所示。采用药动学软件 Kinetica 4.4 对药动学数据进行分析，比较各组药动学参数并计算相对生物利用度，结果如表 2 所示。

图 4 显示，**1** 混悬剂在各取样时间点的平均血药浓度均低于其余 2 种制剂，提示 [Ch][Ger]、[Ch][Sorb] 均能促进 **1** 的口服吸收，但 [Ch][Sorb] 的促进效果不及 [Ch][Ger]，这与体外溶出试验结果相一致。**1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 这 2 个给药

表 1　日内、日间精密度和相对回收率的测定结果（$\bar{x}\pm s$，n=5）

Tab.1　Determination Results of Intra- and Inter-day Precision and Relative Recovery ($\bar{x}\pm s$, n=5)

质量浓度 /(μg·mL^{-1})	日内 RSD		日间 RSD		相对回收率 /%
	计算值 /(μg·mL^{-1})	RSD/%	计算值 /(μg·mL^{-1})	RSD/%	
0.27	0.23±0.01	4.19	0.24±0.01	3.70	98.0
1.60	1.54±0.02	1.27	1.55±0.07	4.56	98.3
3.73	3.57±0.04	1.24	3.71±0.16	4.39	90.5

表 2　大鼠灌胃给予 1-[Ch][Ger]、1-[Ch][Sorb] 以及 1 混悬剂后 1 的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=5）

Tab.2　Main Pharmacokinetic Parameters of **1** in Rats after Oral Administration of **1**-[Ch][Ger], **1**-[Ch][Sorb] and **1** Suspension by Gavage ($\bar{x}\pm s$, n=5)

药动学参数	组别		
	1-[Ch][Ger]	**1**-[Ch][Sorb]	**1** 混悬剂
$AUC_{0\to t}$ /(ng·mL^{-1}·h)	1 412.877±602.216$^{2)}$	1 205.907±278.082$^{3)}$	240.275±123.258
t_{max}/h	0.868±0.835$^{2)}$	1.702±2.530	4.700±1.987
c_{max} /(ng·mL^{-1})	500.136±290.702$^{1)}$	462.644±201.389$^{2)}$	62.936±21.156
$t_{1/2}$/h	5.266±1.432	6.725±6.776	—
$\frac{Cl_E}{F}$ /(L·h^{-1}·kg^{-1})	0.001±0.000 1	0.001±0.000 4	—
F/%	588.0	501.9	100

注：与 **1** 混悬剂相比，$^{1)}$ 表示 P<0.05、$^{2)}$ 表示 P < 0.01、$^{3)}$ 表示 P < 0.001。

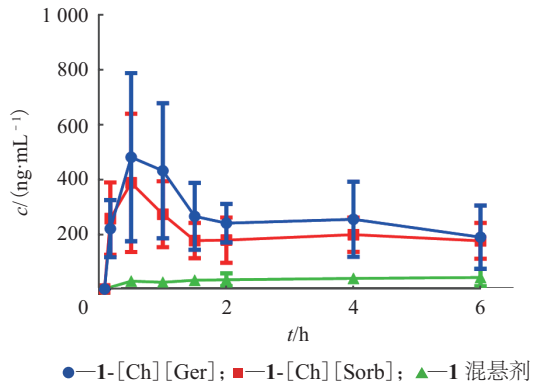


图 4 1-[Ch][Ger]、1-[Ch][Sorb] 以及 1 混悬剂在大鼠体内的药 - 时曲线（*n*=5）

Fig.4 Mean Drug Plasma Concentration-time Profiles of **1** in Rats after Oral Administration of **1**-[Ch][Ger], **1**-[Ch][Sorb] and **1** Suspension by Gavage (*n*=5)

组大鼠的药 - 时曲线均呈现出双峰现象，可能是由于 ILs 减缓 **1** 在体内的代谢，即 **1** 经肝脏代谢后通过胆汁排泄、存在肠肝循环作用有关。而 **1** 混悬剂的血药浓度一直在缓慢上升，这也是 **1** 肠肝循环的缘故。

由表 2 可知，**1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 给药组的 $AUC_{0\to t}$ 分别是 **1** 混悬剂组的 5.9、5.0 倍，c_{max} 则分别是 7.9、7.4 倍。可见，2 种 ILs 在相同给药剂量下均提高了 **1** 的生物利用度，且 **1**-[Ch][Ger] 的促吸收效果更好。

3 讨论

1 分子结构中含有 5 个酚羟基和 2 个羟基化苯环，具有弱酸性。ILs 可通过与 **1** 的相关基团发生氢键作用而提高对 **1** 的溶解性。有研究 [27] 报道，药物分子在 ILs 中的溶解度与 ILs 的分子结构密切相关，受阳离子种类的影响较小，而阴离子的结构对药物溶解度起着关键作用。在有机酸 ILs 中，烷基链的长度、支化程度以及羟基和羧基的数目是导致药物溶解度不同的原因 [28—31]。在短烷基链（链长不大于 11 个碳）中，药物在 ILs 中的溶解度随着烷基链长度的增加而增加 [32]。本研究结果也验证了烷基链的长度和支化程度对提高药物溶解度的重要性：[CH][Suc] 的烷基链比 [CH][Mal] 多 1 个碳，对 **1** 溶解性更强；[Ch][Ger] 的烷基链支化程度比 [Ch][Sorb] 高，对 **1** 溶解性也较大。另外，ILs 的氢键碱性对药物分子的溶解度具有决定性作用，氢键碱性强的 ILs 对药物的溶解能力远大于无碱性或碱性较弱的 ILs。前期研究中表征了各 ILs 的 pH 值，大小关系为：[Ch][Ger]>[Ch][Sorb]≈[Ch][Phe]>[Ch][Suc]>[Ch][Mala]>[Ch][Mal]。“**2.2.2**”项下结果显示，除 [Ch][Phe] 以外，其余与上述结论相符合。推测原因在于 [Ch][Phe] 是氨基酸型 ILs，不适用于其他有机酸型 ILs 的规律。另外，ILs 与 **1** 之间的氢键等分子间相互作用也会影响溶解性 [33]。因此，通过计算药物分子与 ILs 之间的分子间相互作用，可以预测药物在不同 ILs 中的溶解度。

体外溶出结果表明，[Ch][Ger] 能促进 **1** 的溶出。而 **1**-[Ch][Sorb] 的溶出率在 2 min 后明显下降，当达到 20 min 时，与 **1** 原料药的溶出率相近。推测原因是：**1**-[Ch][Sorb] 的增溶作用是通过形成药物超饱和溶液而发挥的，当达到平衡后，药物逐渐析出，从而导致药物溶出率逐渐降低。

大鼠经灌胃给药后，约 93.30% 的 **1** 在小肠部位代谢，生成甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化等 7 种 Ⅱ 相代谢产物 [34—35]，导致其口服生物利用度低。而本研究中的 **1** 大鼠体内药动学试验结果显示，与 **1** 混悬剂相比，**1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 的相对生物利用度分别为 588.0% 和 501.9%。一方面，ILs 对于 **1** 的增溶和促溶出作用有利于 **1** 的被动吸收；另一方面，ILs 与 **1** 之间存在强大的相互作用力，加强了 **1** 在胃肠道中的稳定性，从而间接提高了 **1** 的口服吸收和生物利用度。另外，**1**-[Ch][Ger]、**1**-[Ch][Sorb] 的药 - 时曲线呈现双峰现象，这与文献 [12] 的报道相一致。这是由于 **1** 在肝内与葡萄糖醛酸结合后，通过胆汁排泄到小肠；在肠道内，受到细菌酶的作用，结合物水解，释放出 **1** 原型药；**1** 脂溶性较大，又重新被肠道吸收，经门静脉返回肝脏，随后进入全身血液循环，出现第 2 个血药浓度峰。**1** 混悬剂的血药浓度一直在缓慢上升也是由于 **1** 存在肠肝循环。

综上所述，本研究以 **1** 为模型药物，测定了

其在ILs中的溶解度，观察到ILs可以显著增加**1**的溶解度。在此基础上制备了**1**-[Ch][Ger]和**1**-[Ch][Sorb] 2种药物递送系统，然后评价其体内外释药行为，观察到[Ch][Ger]可增加**1**的体外溶出速度、溶出程度以及口服生物利用度。本研究思路和设计对促进难溶性药物口服制剂的研发具有一定的参考价值。

参考文献：

[1] YANG D, WANG T, LONG M, *et al*. Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**: 8825387.

[2] CHEN W, WANG S, WU Y, *et al*. The physiologic activity and mechanism of quercetin-like natural plant flavonoids [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, **21**(8): 654-658.

[3] GUAN F, WANG Q, BAO Y, *et al*. Anti-rheumatic effect of quercetin and recent developments in nano formulation [J]. *RSC Adv*, 2021, **11**(13): 7280-7293.

[4] HATWAR P, PATHAN I B, CHISHTI N A H, *et al*. Pellets containing quercetin amino acid co-amorphous mixture for the treatment of pain: formulation, optimization, *in-vitro* and *in-vivo* study [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2021, **62**: 102350.

[5] CAI X Q, SHI J X, SUN D Q, *et al*. Quercetin-phospholipid complex loaded nanosuspension with potential for oral delivery [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, **16**(7): 7266-7272.

[6] HUANG J, WANG Q, CHU L L, *et al*. Liposome-chitosan hydrogel bead delivery system for the encapsulation of linseed oil and quercetin: preparation and *in vitro* characterization studies [J]. *LWT Food Sci Technol*, 2020, **117**: 108615.

[7] SU H L, XU L, HU X J, *et al*. Polymer grafted mesoporous SBA-15 material synthesized via metal-free ATRP as pH-sensitive drug carrier for quercetin [J]. *Eur Polym J*, 2021, **148**: 110354.

[8] WANG Z, ZOU W, LIU L, *et al*. Characterization and bacteriostatic effects of β-cyclodextrin/quercetin inclusion compound nanofilms prepared by electrospinning [J]. *Food Chem*, 2021, **338**: 127980.

[9] THIPKAEW C, WATTANATHORN J, MUCHIMAPURA S. Electrospun nanofibers loaded with quercetin promote the recovery of focal entrapment neuropathy in a rat model of streptozotocin-induced diabetes [J]. *Biomed Res Int*, 2017, **2017**: 2017493.

[10] PATIL P, KILLEDAR S. Improving gallic acid and quercetin bioavailability by polymeric nanoparticle formulation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(10): 1656-1663.

[11] CHANG C E, HSIEH C M, HUANG S C, *et al*. Lecithin-stabilized polymeric micelles (L_{sb}PMs) for delivering quercetin: pharmacokinetic studies and therapeutic effects of quercetin alone and in combination with doxorubicin [J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 17640.

[12] REN J, FANG Z, JIANG L, *et al*. Quercetin-containing self-assemble proliposome preparation and evaluation [J]. *J Liposome Res*, 2017, **27**(4): 335-342.

[13] MASSI A, BORTOLINI O, RAGNO D, *et al*. Research progress in the modification of quercetin leading to anticancer agents [J]. *Molecules*, 2017, **22**(8): 1270.

[14] ZHENG Z P, YAN Y, XIA J, *et al*. A phenylacetaldehyde-flavonoid adduct, 8-*C*-(*E*-phenylethenyl)-norartocarpetin, exhibits intrinsic apoptosis and MAPK pathways-related anticancer potential on HepG2, SMMC-7721 and QGY-7703 [J]. *Food Chem*, 2016, **197 Pt B**: 1085-1092.

[15] 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.

[16] KAILASA S K, RAWAT K A, WU H F. Ionic liquids in bioanalysis [J]. *Bioanalysis*, 2015, **7**(17): 2251-2264.

[17] ZHANG Z, ZHAO R, WANG S, *et al*. Recent advances in bio-inspired ionic liquid-based interfacial materials from preparation to application [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, **11**: 1117944.

[18] ZHANG S, ZHANG J, ZHANG Y, *et al*. Nanoconfined ionic liquids [J]. *Chem Rev*, 2017, **117**(10): 6755-6833.

[19] VENTURA S P M, E SILVA F A, QUENTAL M V, *et al*. Ionic-liquid-mediated extraction and separation processes for bioactive compounds: past, present, and future trends [J]. *Chem Rev*, 2017, **117**(10): 6984-7052.

[20] ZEEB M, MIRZA B. Ionic liquid phase microextraction combined with fluorescence spectrometry for preconcentration and quantitation of carvedilol in pharmaceutical preparations and biological media [J]. *Daru*, 2015, **23**(1): 30.

[21] TANG J, SONG H, FENG X, *et al*. Ionic liquid-like pharmaceutical ingredients and applications of ionic liquids in medicinal chemistry: development, status and prospects [J]. *Curr Med Chem*, 2019, **26**(32): 5947-5967.

[22] 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.

[23] 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.

[24] BANERJEE A, IBSEN K, BROWN T, *et al*. Ionic liquids for oral insulin delivery [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(28): 7296-7301.

[25] 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.

[26] AHMED O A A, EL-BASSOSSY H M, EL-SAYED H M, *et al*. Rp-HPLC determination of quercetin in a novel D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate based SNEDDS formulation: pharmacokinetics in rat plasma [J]. *Molecules*, 2021, **26**(5): 1435.

[27] CHOPRA H, KUMAR P, SINGH I. Ionic liquid-based transdermal delivery of propranolol: a patent evaluation of US2018/0169033A1 [J]. *Pharm Pat Anal*, 2019, **8**(5): 203-209.

[28] 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.

[29] MCCRARY P D, BEASLEY P A, 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.

[30] LI J H, WANG Z X, YAO S, *et al*. Aqueous solubilization and extraction of curcumin enhanced by imidazolium, quaternary ammonium, and tropine ionic liquids, and insight of ionic liquids-curcumin interaction [J]. *J Mol Liq*, 2020, **317**: 113906.

[31] CHEN C, LIU F M, FAN T F, *et al*. Solubilization of seven hydrophobic pesticides in quaternary ammonium based eco-friendly ionic liquid aqueous systems [J]. *New J Chem*, 2017, **41**: 10598-10606.

[32] JIN W B, YANG Q W, HUANG B B, *et al*. Enhanced solubilization and extraction of hydrophobic bioactive compounds using water/ionic liquid mixtures [J]. *Green Chem*, 2016, **18**: 3549-3557.

[33] VASHISHAT R, SANAN R, MAHAJAN R K. Bile salt-surface active ionic liquid mixtures: mixed micellization and solubilization of phenothiazine [J]. *RSC Adv*, 2015, **5**: 72132-72141.

[34] GUO Y, BRUNO R S. Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, **26**(3): 201-210.

[35] BATIHA G E, BESHBISHY A M, IKRAM M, *et al*. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin [J]. *Foods*, 2020, **9**(3): 374.

（上接第 769 页）

silico formulation design of self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(11): 3585-3594.

[48] KOSUGI Y, HOSEA N. Prediction of oral pharmacokinetics using a combination of *in silico* descriptors and *in vitro* ADME properties [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(3): 1071-1079.

[49] LI J, GAO H, YE Z, *et al*. *In silico* formulation prediction of drug/cyclodextrin/polymer ternary complexes by machine learning and molecular modeling techniques [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, **275**: 118712.

[50] GAO H, SU Y, WANG W, *et al*. Integrated computer-aided formulation design: a case study of andrographolide/cyclodextrin ternary formulation [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, **16**(4): 494-507.

[51] ELBADAWI M, MCCOUBREY L E, GAVINS F K H, *et al*. Disrupting 3D printing of medicines with machine learning [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, **42**(9): 745-757.

[52] ELBADAWI M, MUÑIZ CASTRO B, GAVINS F K H, *et al*. M3DISEEN: a novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines [J]. *Int J Pharm*, 2020, **590**: 119837.