Ciecze jonowe – przyszłość farmacji?

Andrzej Stańczak¹, Wiesława Lewgowd²

¹ Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Emerytowany pracownik Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Andrzej Stańczak, Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: andrzej.stanczak@umed.lodz.pl

Ionic liquids – the future of pharmacy? · Ionic liquids (ILs) are organic salts with a melting point below 100°C. Their unique properties make them useful in numerous technological processes. They are used by the chemical, electrochemical, papermaking industries, etc. Lots of them possess also interesting biological activities. They are used as herbicides as well as antimicrobial and disinfectant agents. ILs are widely used in the pharmaceutical industry, mainly as catalysts and reaction media, replacing volatile organic solvents. They also contribute to solving formulation problems such as low solubility or polymorphism of active pharmaceutical ingredient (API). In the form of emulsion, microemulsion or ionogel, ILs may be used as carriers of APIs or be a part of delivery systems of medicaments. Moreover, a combination of API and IL creating dual function derivatives (API – IL) allows obtaining pharmaceutical products with better physicochemical properties and higher biological activity.

Keywords: ionic liquids, solvents, drug delivery systems, drug carriers.

© Farm Pol, 2019, 75 (6): 334–348

Wstęp

Zgodnie z definicją, ciecze jonowe to związki chemiczne zbudowane z jonów. Organiczny kation tej cząsteczki jest zazwyczaj duży, o niskim stopniu symetrii. Jego przeciwieństwem jest mały, organiczny lub nieorganiczny anion. Utworzone połączenie charakteryzuje się temperaturą topnienia poniżej temperatury wrzenia wody (waha się od -20 do +100°C) [1–4]. Właściwość ta jest przede wszystkim następstwem znacznej różnicy rozmiarów przeciwjonów, utrudniającej tworzenie jednorodnej sieci krystalicznej i tym samym przyczyniającej się do znacznego obniżenia temperatury krzepnięcia związku [5, 6]. Ciecze jonowe nie są więc stopionymi solami, jak również nie są

roztworem zawierającym jony. Na podstawie *Chemical Abstracts* przyjęto ich podział na ciecze jonowe, które w temperaturze pokojowej pozostają ciekłe i określono je skrótem RTIL (ang. *Room Temperature Ionic Liquids*) oraz te, które w temperaturze 25°C są ciałami stałymi, ale ich temperatura topnienia jest niższa niż 100°C. Oznaczono je skrótem IL (ang. *Ionic Liquid*). Ten drugi sposób oznaczenia pochodnych jest uogólnieniem najczęściej używanym w piśmiennictwie.

Ze względu na swoją specyficzną budowę chemiczną ILs wyróżniają się pewnymi unikalnymi własnościami, a mianowicie:

- w temperaturze pokojowej wykazują niską prężność par (są więc niepalne),
- są stabilne termicznie (mają wysokie temperatury wrzenia, a większość z nich ulega rozkładowi w temperaturze 300–350°C),
- są elektrolitami i charakteryzują się dużym oknem elektrochemicznym¹,
- mają charakter hydrofobowy, jak i hydrofilowy,
- są związkami silnie polarnymi (polarność zbliżona do niższych alkoholi),
- są powierzchniowo czynne,
- stanowią rozpuszczalniki związków organicznych i nieorganicznych oraz metaloorganicznych (w tym katalizatorów),
- wykazują działanie katalityczne,
- zwilżają powierzchnię metali, polimerów i minerałów,
- wykazują działanie smarujące,
- mają właściwości antyelektrostatyczne,
- ekstrahują związki siarki z oleju napędowego,
- rozpuszczają celulozę i jej pochodne.

Szeroki wachlarz właściwości fizykochemicznych sprawił, że ILs znalazły zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, takich jak m.in.: elektrochemia

¹ Różnica pomiędzy potencjałami katody i anody, dla których następuje odpowiednio redukcja i utlenianie elektrolitu, czyli jest to zakres potencjałów, w którym nie następuje ani utlenianie ani redukcja.

(elektrolity, baterie, sensory elektrochemiczne, kondensatory, ogniwa paliwowe, elektrochemiczna synteza nanocząstek), synteza chemiczna (media reakcji, katalizatory przeniesienia międzyfazowego, aktywatory wulkanizacji, separacja produktów reakcji chemicznych, gazów, mikroekstrakcja, procesy biotechnologiczne), przemysł papierniczy (fungicydy, przetwórstwo biomasy). Są także środkami smarującymi oraz plastyfikatorami, energetycznymi dodatkami do paliw, związkami powierzchniowo czynnymi i antyelektrostatycznymi [7]. Ich aktywność biologiczna pozwala natomiast na wykorzystanie ich jako środków dezynfekujących, antyseptyków, fungicydów i herbicydów.

Biorąc pod uwagę budowę chemiczną kationu, na którym zlokalizowany jest ładunek dodatni wyróżnia się ILs: amoniowe $[R_4N]^+$ (a), fosfoniowe $[R_4P]^+$ (b), sulfoniowe $[R_3S]^+$ (c) oraz oksoniowe $[R_3O]^+$ (d) (rycina 1). Znane są także kationy wielordzeniowe, zawierające kilka atomów z ładunkiem dodatnim [8].

Wśród jednorodzeniowych najlepiej poznaną grupę stanowią kationy amoniowe. Uwzględniając w nich hybrydyzację atomu azotu, amoniowe ILs można podzielić na sole:

- tetraedryczne (o hybrydyzacji sp^3 atomu azotu)
 - jest to najczęściej kation tetraalkiloamoniowy $[R_4N]^+$ (e) lub heterocykliczny kation

niearomatyczny, np. 1-alkilo-1-metylopiperydyniowy $[RMPip]^+$ (f), 1-alkilo-1-metylopirolidyniowy $[RMPyr]^+$ (g) lub 1-alkilo-1-metylmorfoliniowy $[RMMor]^+$ (h) (rycina 2), w którym atom azotu obdarzony ładunkiem jest elementem układu cyklicznego lub skondensowanego policyklicznego;

- płaskie w obrębie ładunku dodatniego (o hybrydyzacji sp^2 atomu azotu), w których kation stanowią azotowe heterocykliczne związki aromatyczne, takie jak kation: 1-alkilo-3-metyloimidazoliowy $[RMIM]^+$ (i), 1,3-dialkilo-1,2,4-triazoliowy $[RRTaz]^+$ (j), 1-alkilopirydyniowy $[RPy]^+$ (k) oraz 1-alkilochinoliniowy $[RQuin]^+$ (l) (rycina 3), a R to najczęściej nierozgałęzione podstawniki alkilowe (podstawniki o rozgałęzionym łańcuchu węglowym występują rzadziej).

Uwzględniając rzędowość pierwiastka ILs można podzielić na sole czwartorzędowe – aprotyczne (ang. *Aprotic Ionic Liquids*, AILs) i protonowe (ang. *Protic Ionic Liquids*, PILs), w których jeden atom wodoru przyłączony jest bezpośrednio do centrum kationowego [9]. Jest to kryterium niezależne od rodzaju atomu obdarzonego ładunkiem dodatnim. Ciecze te charakteryzują się wysokim przewodnictwem elektrycznym, mogą także być wykorzystywane jako nośniki protonu w elektrolitach ogniw paliwowych [10].

Rycina 1.

Rycina 2.

Rycina 3.

Anionem w ILs są jony pochodzenia nieorganicznego o budowie:

- prostej, takie jak Cl^- , Br^- , I^- , NO_2^- , NO_3^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , ClO_4^- , ClO_3^- ,
- złożonej, jednordzeniowe: BF_4^- , PF_6^- , ZnCl_3^- , CuCl_3^- , SnCl_3^- , AlCl_4^- ,
- złożonej, wielordzeniowe: Al_2Cl_7^- , $\text{Al}_3\text{Cl}_{10}^-$, Fe_2Cl_7^-

i aniony organiczne, takie jak: mrówczany, octany, mleczańskie, salicylany, benzoesany, trichlorooctany, trifluorooctany, cytryniany, alkilosiarczany(V), alkilobenzenosulfoniany oraz trifluorometylosiarczany, acesulfamiany, sacharyniany i inne.

Nazwy kationów i anionów występujących w ILs są często długie i dlatego w celu uproszczenia zapisu w piśmiennictwie używa się różnych notacji lub skrótów. I tak przykładowo: kation 1-etylo-3-metyloimidazoliowy bywa opisywany przez skróty $[\text{EMI}]^+$, $[\text{EMIM}]^+$ lub $[\text{emim}]^+$. Symbolem kationu 1-alkilo-3-metyloimidazoliowego może więc być skrót $[\text{C}_m\text{mim}]^+$ lub $[\text{C}_m\text{MIM}]^+$, gdzie m oznacza liczbę atomów węgla w szkieletie węglowym podstawnika, o ile nie został on oznaczony liczbowo, np. $[\text{C}_4\text{MIM}]^+$. Podobnie, kation alkilopirydyniowy oznaczony jest skrótem $[\text{C}_m\text{py}]^+$ lub $[\text{C}_m\text{Py}]^+$. Tak więc $[\text{C}_6\text{py}]^+$ lub $[\text{C}_6\text{Py}]^+$ oznacza kation 1-heksylpirydyniowy, a $[(\text{C}_6)_3\text{C}_{14}\text{P}]^+$ – kation triheksylotetradecylofosfoniowy. Nawiasy kwadratowe stosowane są zazwyczaj (lecz nie wszędzie) do zapisu anionów poliatomowych, np. $[\text{HCO}_2]^-$.

Naukowe doniesienia na temat niskotopliwych związków chemicznych pochodzą z przełomu XIX i XX w. Za prekursorów współczesnych ILs można uznać czwartorzędowe sole amoniowe (ang. *Quaternary Ammonium Compounds*, QACs), będące produktami przejściowymi w syntezie Gabriela, fluorowcopochodne amoniowe Menshutkina czy azotany alkiloamoniowe otrzymane przez Ray'a i Rakshita [11–13]. Były to często związki nietrwałe, spontanicznie ulegające rozkładowi. Pierwszą opisaną trwałą, niskotemperaturową IL był azotan(V) etyloamoniowy, otrzymany przez Waldena w 1914 r. [14].

Prace w tym obszarze kontynuowała w latach 60–70. XX w. US Air Force Academy, współpracująca z Colorado State University, która podejmowała próby zastosowania ILs jako elektrolitów w bateriach termicznych [15–17]. Ale dopiero opracowanie metod syntezy stabilnych pochodnych, co miało miejsce na przełomie XX i XXI w., przyniosło ogromny wzrost zainteresowania ILs. Ze względu na możliwość modyfikowania struktury chemicznej kationu, jak i anionu, a przez to wpływ na parametry, takie jak temperatura topnienia, gęstość, lepkość, mieszanie z innymi cieczami ILs określane są także jako rozpuszczalniki projektowalne (ang. *designer solvents*), przy czym liczba możliwych kombinacji połączeń kation–anion jest oszacowana na poziomie 10^{18} [18].

Uwzględniając dotychczasowy stan wiedzy ILs zostały podzielone na trzy generacje [19]. Do pierwszej zalicza się te, które zostały zaprojektowane w celu uzyskania unikalnych właściwości fizycznych. Odpowiedni dobór kationu i anionu pozwolił wpłynąć na takie cechy jak: temperatura topnienia, gęstość, lepkość, stabilność termiczna, przewodnictwo, współczynnik refrakcji czy hydrofobowość. W ich skład wchodziły głównie kationy 1-alkilo-3-metyloimidazoliowe $[\text{C}_m\text{MIM}]^+$ i 1-alkilopirydyniowe $[\text{C}_m\text{Py}]^+$ w połączeniu z anionami metalofluorowców. Ich istotną wadą była jednak wrażliwość na wodę i powietrze. Cechy tej pozbawiona była druga generacja ILs, posiadająca określone właściwości chemiczne i wybrane właściwości fizyczne. Należały do nich reaktywność, koordynacyjność oraz chiralność, zdolność do solwatacji i ekstrakowania substancji chemicznych, szeroki zakres stabilności elektrochemicznej, blokowanie promieniowania UV czy wielkość strumienia energii podczas rozkładu, co pozwalało na wykorzystanie ich jako paliwa lub materiały wybuchowe [19, 20]. Najpopularniejsze ILs drugiej generacji tworzyły kationy 1-alkilo-3-metyloimidazoliowe $[\text{C}_m\text{MIM}]^+$, 1-alkilopirydyniowe $[\text{C}_m\text{Py}]^+$, tetraalkiloamoniowe $[\text{R}_4\text{N}]^+$ i fosfoniowe $[\text{R}_4\text{P}]^+$ z fluorowcami $[\text{X}]^-$, tetrafluoroboranami $[\text{BF}_4]^-$ i heksafluorofosforanami $[\text{PF}_6]^-$. Charakteryzowały się one jednak toksycznością i niską biodegradowalnością [21].

Aktywność antyseptyczna czwartorzędowych soli amoniowych znana jest od końca XIX w. Fiolet metylowy, zieleń malachitowa i otrzymany wiele lat później chlorek benzalkoniowy cechuje wysoka skuteczność wobec szerokiej gamy mikroorganizmów. Oddziaływanie to było jednak związane jedynie z jednym z jonów związku – z kationem. Trzecia generacja ILs to grupa pochodnych, które oprócz dobranych właściwości fizykochemicznych odznaczają się aktywnością biologiczną [19]. Cenne właściwości tych ILs uzyskano dzięki odpowiedniemu doborowi zarówno kationu, jak i anionu. Trzecie pokolenie wykorzystuje często jony pochodzenia naturalnego (takie jak cholina, *L*-amino-kwasy) lub jony o znanych właściwościach biologicznych. Są to pochodne o niskiej toksyczności i wysokim stopniu biodegradowalności. I tak przykładowo: ILs trzeciej generacji dzięki wykorzystaniu kationów lub anionów pochodzących od znanych leków mają znaczenie terapeutyczne (przeciwbólowe, przeciwzapalne) [19], pochodne z kationem 1,3-dialkilo-1,2,4-triazoliowym $[\text{RRTaz}]^+$ wykazują aktywność grzybobójczą, natomiast z anionem 2,4-dichlorofenoksyoctanowym $[\text{2,4-D}]^-$, 4-chloro-2-metylofenoksyoctanowym $[\text{MCPA}]^-$, 4-(4-chloro-2-metylofenoksy)butanowym $[\text{MCPB}]^-$ oraz 2-(4-chloro-2-metylofenoksy)propionowym $[\text{MCP}]^-$ – chwastobójczą. Dodatkową

korzyścią wynikającą ze stosowania tych ostatnich (hydrofobowych herbicydów) było skuteczne pokrycie powierzchni roślin, eliminujące konieczność powtarzania oprysków oraz niska prężność par sprawiająca, że nie stanowiły one zagrożenia dla innych upraw i organizmów wyższych [22, 23].

Interesującą grupę biobójczych ILS stanowią pochodne utworzone na bazie mleczanu amonu. Hydrofilowe, powierzchniowo czynne sole z kationem didecyldimetyloamoniowym [DDA]⁺ i benzalkoniowym [BA]⁺ oraz anionem DL- oraz L-mleczanowym są bardzo skutecznymi środkami przeciwbakteryjnymi i przeciwgrzybiczymi, ukierunkowanymi na mutanty *Streptococcus species* i *Candida albicans*. Ich siła działania jest porównywalna z chlorkiem benzalkoniowym. Działając przy tym na narządy smaku owadów są także skutecznym repelentem, nie wykazującym działania toksycznego wobec organizmów stałocieplnych, co pozwala na umieszczenie ich w składzie preparatów biocydowych, owadobójczych i dezynfekująco-myjących [24].

ILs trzeciej generacji zostały także wykorzystane jako środki utrwalające tkanki miękkie, przykładowo bis(trifluorometylosulfonyl)imid alkoksymetylo(2-hydroksyetylo)dimetyloamoniowy, eliminujący z diagnostyki histopatologicznej formalinę oraz sole acesulfaminianowe choline konserwujące krew, gwarantujące zachowanie parametrów elementów morfotycznych krwi oraz ich funkcjonalność nawet do 10 miesięcy od momentu zastosowania [25, 26].

Ciecze jonowe w farmacji

Ciecze jonowe są szeroko wykorzystywane w farmacji. Do najważniejszych obszarów ich zastosowania należy:

- ILS jako związki aktywne biologicznie (leki lub potencjalne produkty lecznicze),
- synteza substancji aktywnych (katalizatory, media reakcji chemicznych, biotechnologia),
- optymalizacja biodostępności produktów leczniczych (eliminacja polimorfizmu, poprawa rozpuszczalności substancji aktywnych (połączenia IL ze znanymi lekami), nośniki substancji leczniczych),
- analiza produktów leczniczych (elektroforeza, chromatografia, ekstrakcja).

Ciecze jonowe jako substancje aktywne biologicznie

Aktywność antyseptyczna

Niektóre ILS są związkami aktywnymi biologicznie. Jak już wspomniano, właściwości przeciwdrobnoustrojowe czwartorzędowych fluorowcopochodnych amoniowych (QACs) są znane od

dawna. W niskich stężeniach (0,5–5 mg/l) QACs działają biostatycznie na większość bakterii, prątków i przetrwalników, grzybów i glonów, natomiast w stężeniach średnich (10–50 mg/l) wykazują działanie bójcze na bakterie, grzyby, algi i lipofilowe wirusy [27]. Ze względu na ich właściwości bakterio- i grzybobójcze oraz niską toksyczność w stosunku do organizmów ciepłokrwistych znalazły zastosowanie w antyseptyce i dezynfekcji. Do najczęściej używanych związków należy tu chlorek i bromek benzalkoniowy, chlorek didecyldimetyloamoniowy oraz chlorek heksadecylopirydyniowy. Substancje te charakteryzują się jednak nieprzyjemnym, gorzkim smakiem, co ogranicza ich zastosowanie w preparatach doustnych. Dlatego zastąpienie ich nieorganicznych anionów przez acesulfan lub sacharynę pozwoliło na wykorzystanie w preparatach do płukania jamy ustnej, szczególnie skutecznych wobec szczepów *Streptococcus mutans* [28].

ILs charakteryzuje szerokie spektrum aktywności antyseptycznej udokumentowane w stosunku do *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Roseomonas rubra*, *Streptococcus mutans* bez toksycznego działania (w stężeniu terapeutycznym) na komórki ssaków [29]. Znaczącą efektywnością nacechowane są tu 1-alkilo-3-metyloimidazoliowe [RMIM]⁺ – pochodne naturalnych L-aminokwasów o aktywności nakierowanej na klinicznie znaczące patogeny drobnoustrojowe, w tym odporne na metycylinę szczepy MRSA (ang. *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*). Ma to szczególne znaczenie biorąc pod uwagę fakt, że drobnoustroje te mogą także wchodzić w skład biofilmu – złożonej wielokomórkowej struktury bakterii i organizmów żywych, otoczonej warstwą substancji organicznych i nieorganicznych, która przylegając ściśle do powierzchni biologicznych (i nie biologicznych, np. narzędzi chirurgicznych), uniemożliwia penetrację i działanie antybiotykami lub dezynfektantami [30].

Mechanizm antyseptycznego działania ILS jest ściśle powiązany z ich budową chemiczną i właściwościami fizycznymi. Kationy ILS (szczególnie heterocykliczne), obdarzone zdelokalizowanym ładunkiem dodatnim, oddziałują elektrostatycznie z ujemnie naładowanymi powierzchniami komórek drobnoustrojów, a jako związki powierzchniowo czynne łatwo penetrują białkowo-lipidowe błony biologiczne, powodując zakłócenia w ich spójności strukturalnej i funkcjonalnej. Postępująca denaturacja białek bakteryjnych, rozrywanie kompleksów nukleoproteinowych, utlenianie grup sulfidrylowych oraz reakcje z grupami aminowymi prowadzą w efekcie konsekwentnie do trwałych uszkodzeń oraz śmierci komórek patogenów [29].

W poszukiwaniu aktywnych pochodnych, ukierunkowanych na określone cele biologiczne, pomocna okazała się być możliwość dostosowania właściwości fizycznych, chemicznych i biologicznych ILs poprzez budowanie cząsteczek o specyficznych cechach, będących efektem doboru odpowiedniego kationu i/lub anionu (*designer solvents*). Obserwując aktywność antyseptyczną ILs ustalono pewne zależności, w tym fakt, że o ich właściwościach w większym stopniu decyduje charakter budowy kationu niż anionu. Wykazano także, że ILs z kationem 1-alkilo-3-metyloimidazoliowym [RMIM]⁺ są aktywniejsze od tych, które zbudowane są w oparciu o kation fosfoniowy [R4P]⁺ lub amoniowy [R4N]⁺. Ponadto, ponieważ siła działania przeciwdrobnoustrojowego zwiększa się wraz ze wzrostem hydrofobowości ILs, istotnym elementem strukturalnym jest długość podstawnika/ów alkilowych kationu. Za optymalną uznano strukturę szkieletu od 10 do 16 atomów węgla dla alkilowych lub 8–14 atomów węgla dla grup alkoksymetylowych [31].

Aktywność antywirusowa

ILs wykazują udowodnioną naukowo aktywność przeciwwirusową [32]. Analiza aktywności dwudziestu siedmiu ILs (z kationem tetrabutylometylofosfoniowym [TBMP]⁺, trialkilometyloamoniowym [R3MN]⁺, 1,1,2,3,4-pentametyloguanidyniowym [PMG]⁺, 1,1,3,3-tetrametyloguanidyniowych [TMG]⁺, 1-alkilo-1-metylomorfoliniowym [RMMor]⁺, 1-alkilo-3-metyloimidazoliowym [RMIM]⁺, 1-alkilometylopirydyniowym [RMPy]⁺ oraz trimetylocholinowym [M3Cho]⁺) przeprowadzona przez Sommer i wsp. na wirusach bezotczkowych (P100, MS2) i otoczkowym (Phi6) oraz bakterii Gram-ujemnych (*Escherichia coli*, *Pseudomonas syringae*) i Gram-dodatnich (*Listeria monocytogenes*), a także enzymie – polimerazie DNA Taq wykazała wirusobójcze właściwości wielu z nich. Systematyczna ewaluacja wpływu elementów strukturalnych na aktywność biologiczną (ang. *The Structure-Activity Relationship*, SAR,) udowodniła, w przypadku soli trimetylooktyloamoniowych [TMC₈N][Cl], dioktylodimetyloamoniowych [DODMN][Cl] oraz trioktylometyloamoniowych [TOMN][Cl] istotną korelację między długością podstawników alkilowych a siłą oddziaływania wirusobójczego na Phi6, użyte w modelu badawczym bakterie oraz proces hamowania aktywności polimerazy DNA Taq [33].

Aktywność antynowotworowa

ILs mogą być stosowane jako potencjalne środki przeciwnowotworowe, choć wiedza na ten temat dalej pozostaje niepełna. Cytotoksyczność ILs zależy bowiem od ich budowy, a zasadniczym wyzwaniem

pozostaje ciągle zbudowanie struktury o wysokim stopniu aktywności przeciwnowotworowej i niskiej toksyczności. Liczba opublikowanych prac demonstrowujących ten kierunek badań jest olbrzymia. Badania prowadzono na kręgowcach i bezkręgowcach, m.in. insektach, rybach, myszach, chomikach, a także licznych liniach komórkowych nowotworów ludzkich udowadniając, że pochodne cholinowe [Cho]⁺ są mniej toksyczne od 1-alkilo-3-metyloimidazoliowych [RMIM]⁺ i 1-alkilopirydyniowych [RPy]⁺ [21, 34]. Zaskakujące wyniki badań uzyskiwano w przypadku połączeń naturalnych L-aminokwasów z anionem tetrafluoroboranowym [BF₄]⁻, a obserwowany nieoczekiwany wzrost cytotoksyczności, spowodowany był najprawdopodobniej poprawą transportu toksycznego anionu do wnętrza komórki [35].

Aktywność przeciwnowotworowa i cytotoksyczność soli opartych o kation fosfoniowy [R4P]⁺, amoniowy [R4N]⁺ i 1-alkilo-3-metyloimidazoliowy [RMIM]⁺ przebadano wstępnie na 60 liniach komórkowych ludzkich komórek nowotworowych: białaczki, czerniaka i nowotworu płuc, okrężnicy, nerki, jajnika, piersi, prostaty i ośrodkowego układu nerwowego, stwierdzając zależność między aktywnością, toksycznością i długością podstawnika alkilowego. Wykazano także, że pochodne fosfoniowe [R4P]⁺ są aktywniejsze i mniej toksyczne od amoniowych [R4N]⁺. Obiecujące wyniki uzyskano również dla pochodnych z kationem 1-alkilo-3-metyloimidazoliowym [RMIM]⁺, obserwując podobne zależności między budową a aktywnością biologiczną. W przeprowadzonym badaniu wysoką aktywność w stosunku do linii komórkowych białaczki ludzkiej wykazały: chlorek [Cl]⁻ i tetrafluoroboran [BF₄]⁻ 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowy [C₁₂MIM]⁺, chlorek 1-heksadecylo-3-metyloimidazoliowy [C₁₆MIM][Cl], chlorek [Cl]⁻, heksafluorofosforan [PF₆]⁻, bis(trifluorometylosulfonyl)imid [NTf₂]⁻ oraz tris(pentafluoroetylo)trifluorofosforan [(C₂F₅)₃PF₃]⁻ 1-oktadecylo-3-metyloimidazoliowy [C₁₈MIM]⁺ [36, 37].

Cytotoksyczność ILs zależy od zastosowanych przeciwjonów i waha się w zakresie wartości od mikromolowych do milimolowych. Jednak w chwili obecnej nie istnieje możliwość ścisłej korelacji struktura/cytotoksyczność (SAR) ze względu na różne typy modeli komórkowych używanych do badań [21].

Mechanizm cytotoksycznego działania ILs jest różny i nie do końca poznany. Biorąc jednak pod uwagę ich właściwości fizykochemiczne można z pewnością oczekiwać, że podobnie jak w działaniu przeciwdrobnoustrojowym uszkadzają dwuwarstwową lipidowo-białkową błonę komórkową, prowadząc do nekrozy komórek nowotworowych, ale także prawidłowych.

Ciecze jonowe w procesach syntezy produktów leczniczych

Warunkiem bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii jest dostarczenie ostatecznemu odbiorcy – pacjentowi – produktu leczniczego spełniającego wysokie standardy jakościowe. Składa się na to zarówno odpowiednia tożsamość i skuteczność biologiczna leku, jak i jego czystość oraz stabilność. Analizując wytyczne europejskich organów odnoszących się do problemów jakości produktów leczniczych można zaobserwować, że instytucje te kładą szczególny nacisk na zagrożenia wynikające z zanieczyszczeń technologicznych, w tym pozostałości katalizatorów i metali ciężkich oraz rozpuszczalników stosowanych w procesie zarówno wytwarzania substancji aktywnej (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API), jak i substancji pomocniczych (ang. *excipients*) [38, 39].

Rozpuszczalniki organiczne są wykorzystywane w większości procesów chemicznych. Homogenizując bowiem mieszaninę reakcyjną, ułatwiają kontakt substratów, a co zatem idzie wpływają na wydajność lub wręcz determinują kierunek reakcji chemicznej. Sposób oczyszczania końcowego produktu, zastosowane metody i rozpuszczalniki wpływają na wysoką czystość API, jej właściwą formę polimorficzną, postać krystaliczną, wielkość kryształów.

Ale mimo zaawansowanych technologii eliminacji zanieczyszczeń trudno jest się pozbyć nawet śladowych ilości lotnych rozpuszczalników organicznych (ang. *Organic Volatile Impurities*, OVI). Ich dopuszczalne ilościowe wartości graniczne są regulowane dokładnie przez Farmakopeę Polską, Farmakopeę Europejską lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej oraz wytyczne określone w dokumencie ICH Q3C – pozostałości rozpuszczalników lotnych Międzynarodowej Konferencji Harmonizacji Wymagań dla Leków Stosowanych u Ludzi (ang. *The International Conference on Harmonisation*, ICH) [40, 41].

Zgodnie z Wytycznymi ICH organiczne rozpuszczalniki zanieczyszczające API dzieli się na klasy:

- Klasa 1 – rozpuszczalniki, których należy unikać, nie powinny być używane do wytwarzania APIs, substancji pomocniczych oraz produktów leczniczych ze względu na toksyczność oraz

- niekorzystny wpływ na środowisko. Należą do nich benzen, czterochlorek węgla, 1,2-dichloroetan, 1,1-dichloroeten, 1,1,1-trichloroetan;
- Klasa 2 – rozpuszczalniki, których stosowanie należy ograniczać; rozpuszczalniki niegenotoksyczne o rakotwórczym działaniu dla zwierząt lub takie, które wykazują neurotoksyczność czy teratogenność, a także rozpuszczalniki podejrzane o wywoływanie odwracalnych działań toksycznych. Należy tu 28 rozpuszczalników, a wśród nich: acetonitryl, chlorobenzen, chloroform, cykloheksan, 1,2-dichloroeten, *N,N*-dimetyloformamid, 1,4-dioksan, glikol etylenowy, formamid, metanol, pirydyna, tetrahydrofuran, toluen, ksylen;
- Klasa 3 – rozpuszczalniki o niskim potencjale działania toksycznego; rozpuszczalniki charakteryzujące się mniejszą toksycznością ostrą i przewlekłą oraz brakiem szkodliwości w badaniach genotoksyczności, w porównaniu do rozpuszczalników pierwszej i drugiej klasy. Przypisanych tu jest 27 rozpuszczalników, a wśród nich: kwas octowy, aceton, butanole, octan butylu, dimetylosulfotlenek, etanol, octan etylu, eter etylowy, mrówczan etylu, kwas mrówkowy, octan metylu, propanole, octan propylu;
- pozostałe rozpuszczalniki, dla których nie określono danych toksykologicznych i nie można wyznaczyć dopuszczalnego dziennego narażenia (ang. *Permitted Daily Exposure*, PDE), a wytwórcy powinni określić ich pozostałości w produktach leczniczych. Są to 1,1-dietoksypropan, metyloizopropylketon, 1,1-dimetoksymetan, metylotetrahydrofuran, 2,2-dimetoksypropan, eter naftowy, izooktan, kwas tróchlorooctowy, eter izopropylowy, kwas trófluorooctowy [40, 41].

A zatem możliwość wyeliminowania pewnych rozpuszczalników w syntezie APIs lub zastąpienie ich innym alternatywnym medium ma istotne znaczenie zarówno dla jakości końcowego produktu, jak i środowiska naturalnego człowieka. Uznano, że szczególną rolę w tym procesie mogą odgrywać bardziej przyjazne środowiskowo ILs, które dzięki unikalnej budowie stosowane są zarówno jako katalizatory reakcji, jak i rozpuszczalniki wpisujące się w trzy z dwunastu zasad „zielonej chemii”² [42].

² Dwanaście zasad „zielonej chemii” (ang. *Green Chemistry, Sustainable Chemistry*) sformułowanych w 1998 r. przez Anastasa i Warnera:

1. zapobieganie powstawaniu odpadów zamiast ich późniejszego unieszkodliwiania;
2. „ekonomia atomowa” (projektowanie syntez tak, by zmaksymalizować udział substratów w produkcie końcowym);
3. minimalizacja użycia i produkcji substancji niebezpiecznych podczas syntez;
4. projektowanie produktów chemicznych zachowujących swoje funkcje, ale o mniejszej szkodliwości;
5. ograniczenie użycia rozpuszczalników i innych substancji pomocniczych oraz zminimalizowanie ich szkodliwości;
6. wydajne wykorzystanie energii w procesach chemicznych i w ramach możliwości, przeprowadzanie ich w warunkach (temperatury i ciśnienia) otoczenia;
7. wykorzystanie surowców pochodzących ze źródeł odnawialnych;
8. ograniczenie tworzenia dodatkowych odpadów powstających przy stosowaniu m.in. grup ochronnych;
9. preferowanie reakcji katalitycznych (wykorzystanie jak najbardziej selektywnych katalizatorów);
10. projektowanie produktów w taki sposób, by po okresie ich używania rozkładały się na substancje nieszkodliwe;
11. kontrolowanie w czasie rzeczywistym procesów, w których mogą powstawać szkodliwe substancje;
12. stosowanie substancji (w odpowiedniej postaci), które ograniczają ryzyko wystąpienia wypadków.

A zatem, wykorzystanie ILS pozwala na ograniczenie lub zmniejszenie objętości OVI oraz ewentualną eliminację katalizatorów metalicznych, które mogą przenikać do środowiska, zanieczyszczając je. Dodatkowe korzyści z ich stosowania wynikają z faktu, że ILS, wpływając na kinetykę i termodynamikę prowadzonych procesów, czynią je szybszymi, bezpieczniejszymi i łatwiejszymi w przeprowadzeniu niż przy użyciu klasycznych rozpuszczalników, z prostszą do przeprowadzenia izolacją końcowego produktu reakcji.

Dobra rozpuszczalność związków chemicznych jest konsekwencją tworzenia nanostruktury wskutek intensywnych interakcji zachodzących pomiędzy rozpuszczanymi cząsteczkami substancji chemicznych a ILS. Należą do nich wiązania wodorowe, siły van der Waalsa oraz oddziaływania π - π między układami aromatycznymi. W przypadku związków nieposiadających ładunku, rozpuszczane cząsteczki są dystrybuowane do polarnej lub niepolarniej nanodomeny ILS, natomiast małe, obdarzone ładunkiem cząsteczki, po całkowitej dysocjacji, jako jony ulegają ulokowaniu w polarnej części nanodomeny [21].

I choć nie ma uniwersalnego systemu katalitycznego dla wszystkich syntez, ILS znalazły swoje stałe miejsce w syntezie środków farmaceutycznych i biotechnologii. Pomimo olbrzymiej różnorodności połączeń kation-anion, w procesie syntezy APIs najczęściej wykorzystywane są kationy 1-butylo-3-metyloimidazoliowe $[C_4MIM]^+$ lub 1-alkilopirydyniowe $[RPy]^+$ w połączeniu z anionami tetrafluoroboranowymi $[BF_4]^-$, heksafluorofosforanowymi $[PF_6]^-$ lub bis(trifluorometanosulfonyl)imidowymi $[NTf_2]^-$ [6, 43]. Przykłady ich zastosowania przedstawia **tabela 1**.

ILs drugiej generacji ze względu na ich nietłoty i niepalny charakter uważano za łagodną alternatywę dla toksycznych rozpuszczalników organicznych. Chociaż są uważane za zielone rozpuszczalniki toksyczność ILS, jak również ich drogi biodegradacji w organizmie człowieka i środowisku nie zostały jeszcze w pełni poznane. Współczesne badania toksykologiczne wskazują na istotne zagrożenia wynikające z długotrwałego procesu biodegradacji tych związków. W związku z dobrą rozpuszczalnością w wodzie oraz postępującym procesem

Tabela 1. Przykłady zastosowania ILS w syntezie produktów leczniczych [21].
Table 1. Application of ILS in the synthesis of medicinal products [21].

Produkt leczniczy	Aktywność	IL	Zastosowanie
(R,S)-Ibuprofenum	NLPZ	$[C_4MIM][PF_6]$ $[C_4C_1Py][BF_4]$	medium; enzymatyczna enantioselektywna estryfikacja
Iodoquinolum	przeciwpierwotniakowy	$[C_4C_1Py][ICl_2]$	czynnik jodujący
Clioquinolum	przeciwgrzybiczy	$[C_4C_1Py][ICl_2]$	czynnik jodujący
Pravadolinum	NLPZ	$[C_4MIM][PF_6]$	medium
Stavudinum	anty-HIV	$[C_1OC_2MIM][Ms]$ $[C_1OC_2MIM][TfA]$ $[C_4MIM][TfA]$	medium
Brivudinum	anty-HSV	$[C_1OC_2MIM][Ms]$ $[C_1OC_2MIM][TfA]$ $[C_4MIM][TfA]$	medium
Rrifluridinum	anty-HSV	$[C_1OC_2MIM][Ms]$ $[C_1OC_2MIM][TfA]$ $[C_4MIM][TfA]$	medium
(S)-Naproxenum	NLPZ	$[C_4MIM][BF_4]$	medium
Tioconazolum	przeciwgrzybiczy	$[AlkMIM][Br]$	katalizator
Hydrocortisonum	hormon	$[C_4MIM][BF_4]$ $[C_2MIM][BF_4]$ $[C_4MIM][PF_6]$ $[(C_4)_N][BF_4]$ $[(C_4)_N][Br]$	katalizator
α -Tocopherolum succinatum	ester witaminy E	$[C_3MIM][NO_3]$	katalizator medium

$[PF_6]^-$ – anion heksafluorofosforanowy
 $[BF_4]^-$ – anion tetrafluoroboranowy
 $[ICl_2]^-$ – anion dichlorojodkowy
 $[Ms]^-$ – anion metanosulfonianowy
 $[TfA]^-$ – anion trifluoroctanowy

kumulowania się w środowisku naturalnym dochodzi bowiem do przenikania ILS do różnych ekosystemów, a przez to do wnikania do elementów łańcuchów troficznych, co w powiązaniu ze znaczną aktywnością biologiczną sprawia, że nie każdemu z nich można przypisać miano „zielonych rozpuszczalników”.

Amde i wsp. podsumowując względną toksyczność kationowych fragmentów ILS uszeregowali je w następującej kolejności: kation cholinowy < piperidyniowy < pyrolidyniowy < morfoliniowy < pirydyniowy = imidazoliowy < ammoniowy < fosfoniowy. [44]

Biorąc jednak pod uwagę fakt, że wymiar toksycznego oddziaływania jest ściśle związany z budową chemiczną ILS, ich toksyczność może być skutecznie modyfikowana przez odpowiedni dobór pary kation-anion i dlatego coraz częściej, o ile jest to możliwe, ILS drugiej generacji zastępowane są przez trzecią, uznaną za bardziej przyjazną środowiskowo [45].

Ciecze jonowe w biosyntezie APIs

Przyjazne środowiskowo reakcje enzymatyczne cieszą się dużym zainteresowaniem w biosyntezie związków organicznych, takich jak chiralne alkohole, kwasy czy estry. W procesach tych wykorzystywane są głównie lipazy, które wykazując w środowisku niewodnym ograniczoną aktywność, selektywność i stabilność przyczyniają się jednak do wolnego przebiegu i niskiej enancjoselektywności reakcji. Co prawda opracowano wiele sposobów poprawy wydajności tych procesów, lecz procedury przygotowania ich przebiegu są nadal bardzo skomplikowane.

Zwiększona stabilność enzymów w ILS w porównaniu z wodą lub rozpuszczalnikami organicznymi sprzyja zastosowaniu ich jako medium reakcji w procesach biotechnologicznych. Lipazy drobnoustrojowe, takie jak *Candida antarctica* lipaza B i lipaza *Pseudomonas cepacia* zachowują pełną aktywność w ILS, składających się z kationu 1-alkilo-3-metyloimidazoliowego [RMIM]⁺ lub 1-alkilopirydyniowego [RPy]⁺ i anionu tetrafluoroboranowego [BF₄]⁻, heksafluorofosforanowego [PF₆]⁻ i bis(trifluorometanosulfonyl)imidowego [NTf₂]⁻. Podobnie zachowuje się α-chymotrypsyna pośrednicząca w transestryfikacji (alkoholizie) estrów N-acetylo-1-aminokwasowych w ILS z kationem 1-alkilo-3-metyloimidazoliowym [RMIM]⁺ [43]. Udowodniono, że reakcję estryfikacji ibuprofenu 1-propanolem w heksafluorofosforanie 1-butylo-3-metyloimidazoliowym [C₄MIM][PF₆] jako medium z udziałem lipazy *Candida rugosa*

cechuje wyższa enancjoselektywność i aktywność estryfikacyjna niż w powszechnie stosowanym izoktanolu [46]. Ma to szczególne znaczenie, gdyż, biorąc pod uwagę dane bibliograficzne, enancjomer (S)-ibuprofen ma *in vitro* około 150 razy większą aktywność przeciwzapalną niż jego enancjomer (R). Przykładem praktycznego zastosowania jest także biosynteza Z-aspartamu katalizowana przez termolizynę w układzie [C₄MIM][PF₆] z 5% dodatkiem wody [47].

Obecnie w biosyntezie korzysta się także z ILS opartych na kationach amoniowych [R₄N]⁺, 1-alkilo-1-metylopirolidyniowych [RMPyr]⁺, 1,1,3,3-tetrametyloguanidyniowych [TMG]⁺ i fosfoniowych [R₄P]⁺ [48].

Ciecze jonowe w procesach optymalizacji biodostępności produktów leczniczych

Dostępność farmaceutyczna doustnej postaci leku, obok jego dostępności biologicznej, jest jednym z kluczowych elementów skuteczności każdej terapii, gdyż tylko uwolnione z postaci leku i rozpuszczone w płynach ustrojowych APIs mogą podlegać procesom absorpcji i wywierać właściwe działanie farmakologiczne. Leki słabo rozpuszczalne w wodzie wykazują zatem niską szybkość rozpuszczania w przewodzie pokarmowym i ograniczoną biodostępność.

Zgodnie z definicją, dostępność farmaceutyczna jest to mierzona w warunkach *in vitro* ilość substancji leczniczej uwalnianej z postaci leku i rozpuszczającej się w otaczającym płynie oraz szybkość, z jaką ten proces zachodzi. Parametry te, obok miejsca uwalniania, zależą przede wszystkim od formy leku, ale także właściwości fizykochemicznych APIs i substancji pomocniczych [49].

Pod względem właściwości, system klasyfikacji biofarmaceutycznej (*ang. Biopharmaceutics Classification System*, BCS) dzieli APIs na cztery grupy. Uwzględniając rozpuszczalność w wodzie i pokonywanie barier biologicznych, charakteryzuje leki lub potencjalne substancje lecznicze pod kątem dwóch pierwszych etapów zmian, jakim podlegają po podaniu do organizmu – dostępności farmaceutycznej (łatwość uwalniania) oraz biologicznej (szybkość wchłaniania)³. Za substancję bardzo dobrze przenikającą uznaje się tę, która wchłania się w ilości co najmniej 90% podanej dawki. Substancje stosunkowo dobrze przenikające wchłaniają się w 50–89% podanej dawki, a słabo przenikające – w mniej niż 50% (tabela 2).

³ Daną substancję leczniczą klasyfikuje się badając rozpuszczalność najwyższej stosowanej dawki terapeutycznej w objętości 250 ml wody, o pH w zakresie 1–7,5 i w temperaturze 37°C oraz określając przenikanie przez bariery biologiczne.

Tabela 2. System klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS) [49].

Table 2. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) [49].

Grupa	Rozpuszczalność	Przenikalność	Ocena
I	dobra	dobra	Wysoka dostępność farmaceutyczna i biologiczna. Wchłania się szybko i łatwo. O szybkości wchłaniania decyduje szybkość uwalniania.
II	mała	dobra	Dostępność biologiczna jest ograniczona przez słabe rozpuszczanie się. Szybkość wchłaniania jest zbliżona do szybkości rozpuszczania się.
III	dobra	słaba	Uwalnia się szybko, ale powoli wchłania. Wskazane jest projektowanie leków o przyspieszonym uwalnianiu.
IV	mała	słaba	Niska dostępność farmaceutyczna i biologiczna.

Analizując informacje zebrane w tabeli 2 nie-trudno zauważyć, że podstawowym parametrem dostępności biologicznej każdego leku jest z jednej strony dobra rozpuszczalność w płynach ustrojowych w określonych warunkach pH środowiska, z drugiej łatwa przenikalność przez błony ograniczające odrębne przedziały w układach biologicznych. Właściwością tą nie są jednak obdarzone wszystkie APIs i dlatego powstało wiele sposobów poprawy tych parametrów. Można podzielić je na te, które implikują w modyfikacje chemiczną leku poprzez tworzenie soli lub pochodnych (np. proleki) i metody fizykochemiczne, takie jak rozdrobnienie, hydratacja/solwatacja związków, micelizacja, dyspersja, techniki kontrolowanej krystalizacji lub dodanie współrozpuszczalnika (co-solwent). Lecz trzeba pamiętać, że na biodostępność cząsteczek leku mogą wpływać nie tylko parametry związane ściśle z budową chemiczną APIs, takie jak wielkość cząsteczek i ich masa cząsteczkowa, rozpuszczalność, stopień jonizacji, lipofilowość, stopień rozdrobnienia, ale także struktura krystaliczna, w tym zjawisko polimorfizmu.

Ciecze jonowe – sposób na polimorfizm APIs

Polimorfizm jest to zdolność substancji do występowania w dwóch lub więcej formach krystalicznych, które charakteryzują się różnym układem lub konformacją cząsteczek w sieci krystalicznej. Związek chemiczny posiadający takie cechy może zatem istnieć w postaci kilku polimorfów lub pseudopolimorfów, charakteryzujących się w fazie ciekłej i gazowej tym samym składem chemicznym i właściwościami fizycznymi, natomiast w fazie stałej – różnymi właściwościami mechanicznymi (twardość, podatność na tabletkowanie) oraz fizycznymi (m.in. kształt kryształu, temperatura topnienia, gęstość, prężność par, rozpuszczalność, szybkość i ciepło rozpuszczania, stabilność), a co zatem idzie – biodostępnością. Na powstawanie odmian polimorficznych wpływa wiele czynników, m.in. rodzaj rozpuszczalnika, stężenie roztworu, obecność innych substancji w roztworze

czy szybkość krystalizacji. Spontaniczna transformacja form polimorficznych może stanowić zatem poważny problem i wyzwanie dla producentów leków, gdyż będąca jej efektem zmiana chociażby rozpuszczalności APIs może przyczyniać się do istotnej różnicy parametrów farmakokinetycznych leku, w tym zakresu stężeń terapeutycznych i toksycznych.

Problemem tym jest obarczone wiele APIs. Uważa się, że w przybliżeniu mankament ten może dotyczyć nawet połowy substancji aktywnych, w tym 70% barbituranów, 60% sulfonamidów, 23% steroidów [50]. Odnosi się on m.in. do sertraliny (lek przeciwdepresyjny), paracetamolu (lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy), indinawiru (inhibitor proteazy stosowany w leczeniu zakażenia HIV), famotydy (antagonista receptora histaminowego H₂), piroksykamu (NLPZ) czy norfloksacyny (chemioterapeutyk) [51].

Przygotowując ostateczną postać leku firmy farmaceutyczne bazują głównie na stałych, głównie krystalicznych lub amorficznych formach APIs ze względu na ich czystość, stabilność termiczną oraz łatwość otrzymania optymalnej formulacji produktu leczniczego. W przeciwieństwie do tego, ciekłe postaci leków są znacznie mniej powszechne i zwykle oparte na mieszaninach eutektycznych. I choć zastosowanie API w fazie ciekłej chroni przed niebezpieczeństwem występowania jakichkolwiek odmian polimorficznych, wykorzystanie w procesie formulacji eutektycznych mieszanin prowadzi zwykle do uzyskania dużych ilości nieaktywnego balastu, kłopotliwego w procesie formulacji. Dlatego nowatorskim podejściem w eliminacji polimorfizmu, a tym samym zwiększenia skuteczności leku jest tworzenie połączeń API-IL lub solubilizacja API w biokompatybilnych ILs. Dobór odpowiedniego pod względem budowy połączenia kation-anion pozwala na skuteczne obniżenie temperatury topnienia z jednej strony i otrzymanie ciekłej formy API, bez niepotrzebnego balastu z drugiej [51]. Możliwości tworzenia niskotopliwych połączeń są prawie nieograniczone. Jedynym warunkiem jest tu jednak potencjalna toksyczność i brak aktywności biologicznej ILs.

Sole cieczy jonowych z APIs – poprawa rozpuszczalności

Około 50% APIs to sole słabych zasad lub kwasów. Uwzględniając fakt, że większość z nich w formie niezjonizowanej rozpuszcza się w wodzie w sposób ograniczony, najczęściej wykorzystywaną drogą poprawy ich rozpuszczalności jest przekształcenie w postać soli. Alternatywą dla stosowanych dotychczas popularnych soli: sodowych, potasowych, chlorkowych, często niestabilnych, łatwo ulegających hydrolizie, jest powiązanie API z właściwym ILs [21, 51]. Należy bowiem pamiętać, że wybrany przeciwjon może znacząco wpływać na farmakokinetykę leku, w szczególności jego wchłanianie lub proces transferu przez membrany.

W tworzeniu tych połączeń nie mają zastosowania aprotyczne cieczki jonowe (AILs) z kationem: tetraalkiloamoniovym [R₄N]⁺ czy 1-alkilo-1-metylopirolidyniovym [RMPyr]⁺. Wykorzystuje się tu protonowe cieczki (PILs), gdzie utworzona sól jest efektem przeniesienia protonu z kwasu na cząsteczkę zasady, zgodnie z teorią Brønsteda.

Zgodnie z sugestiami Stoimenovskiego i wsp. utworzone na tej drodze API-ILs utrzymują organizację nanostrukturalną także w środowisku wodnym [52]. Daje to możliwości uzyskania pochodnych o oczekiwanej rozpuszczalności, pożądanej szybkości rozpuszczania, a zatem zmodyfikowanej biodostępności, eliminując równocześnie potrzebę

stosowania niefunkcyjnych jonów, niewpływających na aktywność terapeutyczną leku. Zaletą tak przygotowanej formułacji jest fakt, że żaden z jonów takiej soli nie może rozpuścić się w płynach ustrojowych bez drugiego, a dobrane tak przeciwjony mogą działać w stosunku do siebie synergistycznie, poprawiać efekt terapeutyczny API lub zmniejszać niepożądane działania. Ich działanie może być także z punktu widzenia farmakologicznego niezależne [19]. Przykładem tego typu połączeń mogą być: dokuzynian lidokainy – połączenie hydrofilowej lidokainy (środek miejscowo znieczulający) z hydrofobowym dioktylosulfobursztynianem sodu (emolient), skutkujące obniżoną rozpuszczalnością w wodzie i możliwością stosowania jako środka miejscowo znieczulającego na skórę, o wydłużonym efekcie analgetycznego działania miejscowego czy acetylosalicylan amoniowy – płynna postać aspiryny, pozbawiona goryczy i ulegająca szybszemu wchłonięciu do układu krwionośnego [53]. Większą liczbę przykładów połączeń API-IL przedstawiono w tabeli 3.

Protonowe PILs zostały wykorzystane jako strategia zwiększania przenikania substancji leczniczych przez skórę. W obrocie na rynku polskim dostępny jest m.in.

- Diclofenacum epolaminum w postaci 1% plastra leczniczego o nazwie Flector Tissugel (IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.), zawierający diklofenak epolaminy, sól utworzoną przez połączenie

Tabela 3. Wybrane APIs przekształcone w ILs [54].

Table 3. Selected APIs transformed into ILs [54].

Kation	Anion	Korzyść
Cholinium	Ampicillinum	poprawa rozpuszczalności
Cholinium	Niflumatum	zwiększona hydrofilowość bez wzrostu cytotoksyczności
Tetracyclinum		zwiększona lipofilowość i przenikanie przez błony biologiczne
Ranitidinum	Docusatum	eliminacja polimorfizmu
Lidocainum		zwiększona hydrofilowość, poprawa i rozszerzenie efektu terapeutycznego
Didecylidimethylammonium	Ibuprofenum	podwójna funkcjonalność: właściwości antybakteryjne i przeciwzapalne oraz płynna postać leku
	Diclofenacum	
	Ibuprofenum	
Tetrabutylphosphonium	Ketoprofenum	szybsza rozpuszczalność w buforowanej fosforanem soli fizjologicznej (PBS, ang. <i>phosphate-buffered saline</i>)
	Naproxenum	
	Sulfadiazinum	
Acyclovirum	Docusatum	poprawa hydrofobowości skutkująca zdolnością lepszego dostarczenia leku
Cholinium	Acyclovirum	zwiększona hydrofilowość, poprawa rozpuszczalności w PBS i symulowanym płynie jelitowym
Cinnarizinum	Decylsulfate	
Itraconazolum	Docusatum	Poprawa rozpuszczalności, możliwość stosowania wyższych dawek w SEDDS (ang. <i>Self-Emulsifying Drug Delivery System</i>)
Dextromethorphanum	Decyl sulfatum	
Benzylidimethylalkyl ammonium	siRNA (ang. <i>small interfering RNA</i>) mały (krótki) interferujący RNA	lepszy transport transdermalny siRNA

kwasy diklofenamowe z aminą czwartorzędową *N*-(2-hydroksyetylo)pyrolidyną, ze wskazaniem do stosowania miejscowego w objawowym leczeniu bólu towarzyszącego zapaleniu nadkłykcia i skręceniom stawu skokowego [55],

- Voltaren MAX w postaci żelu, zawierający diklofenak dietyloammoniumowy (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o.), produkt o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwobrzękowym [56].

Także Aviomarin (Dimenhydrinatum), lek przeciwhistaminowy, wykazujący działanie przeciwwymiotne i antycholinergiczne, stosowany głównie w chorobie lokomocyjnej jest difenhydramoniową solą 8-chloroteofiliny, czyli połączeniem API-IL.

Ciecze jonowe jako nośniki produktu leczniczego

Solubilizacja trudno rozpuszczalnych APIs na bazie ILs

Istotną cechą wszystkich ILs jest zdolność rozpuszczania/mieszania się z szeroką gamą substancji chemicznych. Dotyczy to zarówno związków jonowych, jak i kowalencyjnych, bez względu na ich stan skupienia, tj. cieczy, ciał stałych oraz gazów. Ich właściwości solwacyjne są znacznie wyższe niż konwencjonalnych rozpuszczalników molekularnych [57]. I tak przykładowo: tetrafluoroboran 1-butylo-3-metyloimidazoliowy [C_4MIM][BF_4] jest bardziej polarny niż acetonitryl, choć mniej polarny od metanolu [58]. Stąd, ILs znajdują szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach przemysłu, w tym także odnotowane próby wykorzystania w przemyśle farmaceutycznym, nie tylko jako media reakcji, ale także jako substancje pomocnicze na etapie formułacji ostatecznego produktu leczniczego. ILs mogą tu pełnić rolę:

- rozpuszczalników lub współrozpuszczalników APIs nierozpuszczalnych zarówno w wodzie, jak i dopuszczonych do stosowania w rozpuszczalnikach organicznych,
- emulgatorów lub solubilizatorów i surfaktantów.

Badania poświęcone wprowadzeniu niemieszającej się z wodą IL opartej o anion heksafluorofosforanowy i kation 1-alkilo-3-metyloimidazoliowy [$C_{4-8}MIM$][PF_6], jako czynnika poprawiającego rozpuszczalność lub „zasobnika” trudno rozpuszczalnych APIs, takich jak fenoksymetylofenicylina, deksametazon, dehydroepiandrosteron i progesteron, rzuciły światło na ważną rolę doboru anionów i kationów w procesie „projektowania” cząsteczek ILs jako potencjalnych solubilizatorów. Zaobserwowano bowiem, że zdolność do mieszania się/rozpuszczania substancji zależy przede wszystkim od

polarności i zdolności formowania wiązań wodorowych tych dwóch różnych typów jonów z cząsteczkami substancji rozpuszczanej, a w konsekwencji tworzeniu z nimi lepiej rozpuszczalnych asocjatów [59]. Obok wiązań wodorowych, na poprawę rozpuszczalności leków mogą także wpływać innego typu interakcje, zachodzące w obrębie API-IL. Jak zaobserwowano, w przypadku glimepirydu należącego do grupy doustnych leków przeciwcukrzycowych, pochodnych sulfonilomocznika są to oddziaływania typu π - π zachodzące między układami aromatycznymi API i ILs zbudowanego na bazie choline i tryptofanu [$Chol$][Trp] [60]. A zatem, planując strukturę cząsteczki ILs i kierując się zasadą, że związki hydrofilowe będą wykazywać większe powinowactwo do hydrofilowych ILs, podczas gdy leki hydrofobowe preferują hydrofobowe ILs, istnieje możliwość dowolnego sterowania ich niepozwierzalnymi właściwościami fizykochemicznymi.

Zgodnie z danymi literaturowymi hydrofilowość można prosto zmieniać dzięki doborowi odpowiedniego anionu, zawierającego elektroujemne atomy z wolnymi parami elektronowymi, będące akceptorem wiązań wodorowych. I tak przykładowo, hydrofilowe ILs, w których występuje np. anion octanowy [CH_3COO]⁻ lub 2'-dicycloheksylofosfino-2,4,6-trimetoksybifenylowy [$MePhos$]⁻ są w stanie rozpuszczać w temperaturze pokojowej znaczne ilości polarnych APIs. Natomiast hydrofobowe ILs z anionem tetrafluoroboranowym [BF_4]⁻, heksafluorofosforanowym [PF_6]⁻ lub *bis*(trifluorometylosulfonylo)imidowym [TNF_2]⁻ – nie posiadające akceptorów wiązań wodorowych – nie rozpuszczają polarnych cząsteczek leku.

Wzrost hydrofobowości ILs, a co za tym idzie większe powinowactwo do leków hydrofobowych, uzyskuje się zazwyczaj przez zmiany budowy kationu. Większość opublikowanych dotychczas badań poświęconych jest ILs utworzonych na bazie kationu 1-alkilo-3-metyloimidazoliowego [$RMIM$]⁺, z udziałem trudno rozpuszczalnych leków (danazolu, albendazolu, izoniazydu, pirazy-2-karboksyamidu) z zauważalną korelacją pomiędzy długością łańcucha alkilowego w kationie a mniejszą rozpuszczalnością hydrofilowych cząsteczek APIs [5, 21, 51].

Właściwości solubilizacyjne ILs można także modyfikować przez wzajemne mieszanie lub mieszanie z rozpuszczalnikami konwencjonalnymi. Włączenie dobrze mieszających się z wodą ILs, takich jak bromek, chlorek lub tetrafluoroboran 1-heksylo-3-metyloimidazoliowy [C_6MIM][Br], [C_6MIM][Cl], [C_6MIM][BF_4] lub tetrafluoroboran 1-butylo-3-metyloimidazoliowy [C_4MIM][BF_4] znacząco zmienia zdolność słabo mieszających się z wodą ILs, np. heksafluorofosforanu 1-butylo-3-metyloimidazoliowego [C_4MIM][PF_6].

Potwierdziły to prace Mizuuchi i wsp. udawadniające wzrost rozpuszczalności danazolu i albendazolu w heksafluorofosforanie 1-butylo-3-metyloimidazoliowym $[C_4MIM][PF_6]$ o ponad 10 000 i 1000 razy w porównaniu z wodą. Autorzy wykazali także, że słabą rozpuszczalność w wodzie $[C_4MIM][PF_6]$ można modyfikować przez dodanie mieszającego się z wodą bromku 1-heksylo-3-metyloimidazoliowego $[C_6MIM][Br]$ [61]. Zdolność do modulowania rozpuszczalności w wodzie ILs czyni ich szczególną przydatność w przemyśle farmaceutycznym [57].

Naskórne nośniki substancji leczniczych na bazie ILs

Podanie leku na skórę jest jedną z alternatywnych dróg, pozwalającą na skuteczne dostarczanie leków do miejsca docelowego. Działanie terapeutyczne nie musi się ograniczać tu jedynie do miejsca podania, ale dzięki wchłanianiu przez skórę API może być dostarczana do głębiej położonych tkanek lub krwioobiegu. Przeskórne podanie leku ma wiele zalet, między innymi unika się efektu pierwszego przejścia, eliminuje niekorzystny wpływ leku na przewód pokarmowy i zachodzący tam potencjalny rozkład API oraz eliminuje możliwość interakcji z innymi lekami i żywnością, podawanymi tą samą drogą. Lipofilowy charakter najbardziej zewnętrznej warstwy skóry ogranicza jednak przenikanie substancji hydrofilowych, polarnych, a także związków o dużej masie cząsteczkowej. Konieczne jest zatem zastosowanie odpowiednich metod działania umożliwiających skuteczną penetrację przekskórną zarówno lipo-, jak i hydrofilowych cząsteczek API.

Jednym ze sposobów ominięcia tego problemu jest inkorporacja API w odpowiednie nośniki, np. przez utworzenie mikroemulsji. Ze względu na amfifilową budowę, ILs wykazują właściwości obniżające napięcie powierzchniowe cieczy, co może czynić je skutecznymi nośnikami substancji leczniczych, w postaci emulsji i mikroemulsji. Mogą także zastępować składnik olejowy w mikroemulsji o/w lub składnik polarny lub wodę w mikroemulsji w/o. Z drugiej zaś strony, jako środki powierzchniowo aktywne, oddziałując z błonami biologicznymi, zwiększają ich przenikalność i poprawiają transport leku do wnętrza komórki.

Mikroemulsje są termodynamicznie stabilnymi układami izotropowymi zawierającymi fazę polarną (zwykle wodę), fazę niepolarną (oleje) i fazę amfifilową (surfaktant lub mieszaninę surfaktantów i co-surfaktantów). Systemy te posiadają wiele zalet, w tym rozmiar nanometryczny, długoterminową stabilność, biokompatybilność, łatwe przygotowanie i poprawę rozpuszczalności leków.

W przeprowadzonych badaniach Dobler i wsp. udokumentowali możliwość praktycznego

zastosowania ILs jako składników mikroemulsji stosowanych w transdermalnej aplikacji leków. Sporządzona na bazie ILs mikroemulsja o/w oraz w/o, w której fazę wodną zastąpiono hydrofilowym chlorkiem 1-heksylo-3-metyloimidazoliowym $[C_6MIM][Cl]$, a olejową – hydrofobowym fluorofosforanem 1-butylo-3-metyloimidazoliowym $[C_4MIM][PF_6]$ charakteryzowała się stałym pH oraz długoterminową stabilnością. Uzyskany układ pozwalał na znaczne zmniejszenie wielkości cząstek fazy rozproszonej w stosunku do układu odniesienia oraz poprawę penetracji przekskórnej barwników fluorescencyjnych – fluoresceiny sodowej (hydrofilowy marker fluorescencyjny) i Nile red (jako marker hydrofobowy) [62].

Szczególnie cennymi ILs skutecznymi w tworzeniu miceli i mikroemulsji są pochodne 1-alkilometyloimidazoliowe $[RMIM]^+$, zbudowane z hydrofilowej główki imidazoliowej i alkilowego, hydrofobowego ogona. Formułacje te są szczególnie obiecujące w przypadku leków podawanych miejscowo. I tak chlorowodórek lignokainy zaadsorbowany na powierzchni powierzchniowo czynnych agregatów ILs chlorków 1-dodecylo-3-metyloimidazoliowych i $[C_{12}MIM][Cl]$ i 1-tetradecylo-3-metyloimidazoliowych $[C_{14}MIM][Cl]$ może być skutecznie stosowany na skórę jako środek miejscowo znieczulający [63]. Natomiast ILs składające się z kwasu oktanowego $[C_8H_{15}COOH]$ lub izostearynowego ($C_{17}H_{35}COOH$) oraz diizopropanoloaminy lub triizopropanoloaminy poprawiały przenikanie oraz przedłużały uwalnianie modelowych leków, nie powodując przy tym uszkodzenia skóry [21].

Celem prac przeprowadzonych w 2010 r. przez Moniruzzaman i wsp. było zastosowanie mikroemulsji z ILs do transdermalnego dostarczania słabo rozpuszczalnego w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych acyklowiru. Stosując mirystynian izopropylu jako fazę ciągłą, dimetylofosforan 1,3-dimetyloimidazoliowy $[C_1MIM][DMP]$, jako fazę rozproszoną oraz Tween-80 i Span-20, jako środki powierzchniowo czynne, uzyskano wzrost przepuszczalności acyklowiru przez skórę o kilka rzędów wielkości w porównaniu z produktem handlowym. Jednocześnie przeprowadzone testy cytotoksyczności mikroemulsji zawierającej 4% IL wykonane na zrekonstruowanym ludzkim modelu naskórka wykazały przeżywalność 80% komórek w stosunku do grupy kontrolnej. Jednak użyciu czystego $[C_1MIM][DMP]$ towarzyszyło znaczne zmniejszenie żywotności komórek naskórka [64].

Skórne zakażenia drobnoustrojami chronione przez biofilm stanowią poważny problem terapeutyczny, wynikający w dużej mierze z barier transportowych, jakie stwarza warstwa rogowa skóry i biofilm. Interesującym, wielofunkcyjnym

działaniem obdarzona jest IL, będąca połączeniem cholin i kwasu geraniowego (3,7-dimetylo-2,6-oktadienowego) [Chol][Geranate], która nie tylko przerywała strukturę biofilmu, ale także skutecznie zwalczała *Pseudomonas aeruginosa* i *Salmonella enterica* kolonizujące modelową ranę. Geranian cholinowy zwiększał ponad 16-krotnie dostarczanie antybiotyku – cefadroksylu do głębokich warstw tkankowych skóry, nie wywołując podrażnienia ani zwiększonej toksyczności w stosunku do komórek nabłonkowych [65].

Przeprowadzone badania, choć wstępne, sugerują, że ILs mogą być skutecznymi substancjami pomocniczymi w przekrocznym dostarczaniu do organizmu trudno rozpuszczalnych cząsteczek produktów leczniczych, jednak ze względu na dyskusyjne dane dotyczące toksyczności i bezpieczeństwa

stosowania u ludzi ich komercyjne zastosowanie jest na razie bardzo ograniczone [57]. Przykłady literaturowego zastosowania ILs, jako środków poprawiających rozpuszczalność emulgatorów lub ułatwiających przenikanie przez skórę, podano w tabeli 4.

Jonożele z immobilizowanymi ILs

Obiecującą techniką zwiększenia biodostępności API jest wykorzystanie jonożeli jako systemów dostarczania leku do organizmu. Jonożele to nowa klasa materiałów hybrydowych (układ ciecz-ciało stałe), w których ILs są immobilizowane na organicznym (środek żelujący o niskiej masie cząsteczkowej, biopolimer), nieorganicznym (tlenek glinu, krzemionka itp.) lub hybrydowym organiczno-nieorganicznym (polimer i nieorganiczny wypełniacz) podłożu.

Tabela 4. Zastosowanie ILs, jako środków poprawiających rozpuszczalność i emulgatorów [21].

Table 4. ILs as solubility enhancers and emulsifiers [21].

Produkt leczniczy	Aktywność	IL
N-acetylo-L-cysteinum	antyoksydant	[C ₂ MIM][OTf], [(C ₆) ₃ C ₁₄ P][Cl], [(C ₆) ₃ C ₁₄ P][NTf ₂]
Acetaminophenum	przecibólowy	[C ₄ MIM][BF ₄], [C ₈ MIM][BF ₄], [C ₄ MIM][PF ₆], [C ₄ MIM][Br], [C ₆ MIM][Br]
Acyclovirum	przeciwvirusowy	[C ₁ MIM][DMP]
Amphotericinum B	przeciwgrzybiczy	[C ₂ MIM][OAc], [CnNH ₃][OAc] (n = 4, 6, 8), [m-PEG350-NH ₃][OAc]
Coumarinum	przeciwzakrzepowy	[C ₁₀ MIM][NTf ₂], [(C ₆) ₃ C ₁₄ P][Cl], [(C ₆) ₃ C ₁₄ P][NTf ₂]
4-Hydroxycoumarinum	przeciwzakrzepowy	[C ₂ MIM][OTf]
Dexametasonum	glikokortykosteroid	[C ₄ MIM][PF ₆], [C ₆ MIM][PF ₆], [C ₈ MIM][PF ₆]
Diclofenacum	NLPZ	[C ₆ MIM][Br], [C ₁₂ MIM][Br], [C ₁₄ MIM][Br]
Doxorubicinum	przeciwnowotworowy	poli(ciecz jonowa-co-N-izopropylakrylamid
5-Fluorouracilum	przeciwnowotworowy	[C ₄ MIM][Br], [C ₄ MIM][PF ₆]
Gramicidinum	antybiotyk	bromek 1,4-bis(3-dodecyloimidazolinium-1-yl)butan
Ibuprofenum	NLPZ	[(C ₆) ₃ C ₁₄ P][Cl], [(C ₆) ₃ C ₁₄ P][NTf ₂], [C ₂ MIM][NTf ₂] [C ₁₂ MIM][Cl], tworzenie się [C ₁₂ MIM][Ibu] [C ₄ MIM][Ibu] – jonożel
Isoniazidum	przeciwgruźliczy	[C ₁₀ MIM][OTf], [(C ₁₀) ₂ (C ₁) ₂ N][NO ₃] [C ₆ OCOPy][NTf ₂], [C ₆ OCOPy][N(CN) ₂], [m-PEG350-NH ₃][OAc], [m-PEG350-NH ₃][CnCOO] (n = 3, 5, 7, 9)
Itraconazolum	przeciwgrzybiczy	
Lidocaini hydrochloridum	miejscowo znieczulający	[C ₁₂ MIM][Cl], [C ₁₄ MIM][Cl]
Methotrexatum	przeciwnowotworowy, immunomodulujący	[C ₁ MIM][DMP]
Penicillinum V	antybiotyk	[C ₄ MIM][PF ₆], [C ₆ MIM][PF ₆], [C ₈ MIM][PF ₆]
Progesteronum	hormon steroidowy	[C ₄ MIM][PF ₆], [C ₆ MIM][PF ₆], [C ₈ MIM][PF ₆]

[OTf]⁻ – anion trifluorometanosulfonianowy

[BF₄]⁻ – anion tetrafluoroboranowy

[PF₆]⁻ – anion heksafluorofosforanowy

[DMP]⁻ – anion dimetylofosforanowy

[OAc]⁻ – anion octanowy

[NTf₂]⁻ – anion bis(trifluorometylosulfonylo)imidowy

[N(CN)₂]⁻ – anion dicyanoamidowy

Opierając się o tę technikę Viau i wsp. zaproponowali nowatorskie podejście do „kapsułkowania” ibuprofenu. Zsyntetyzowany na drodze podwójnej wymiany ibuprofenu 1-butylo-3-metyloimidazoliowy [C₄MIM][Ibu] został wykorzystany w syntezie żol-żel z użyciem TMOS (tetrametoksylosilanu) lub TMOS/MTMOS (metylotrimetoksylosilanu). Otrzymany w ten sposób jonożel, zawierający około 0,80 g ibuprofenu/g krzemionki, charakteryzował się wolniejszą kinetyką uwalniania API niż krystaliczna postać ibuprofenu i ibuprofenu 1-butylo-3-metyloimidazoliowego [BMIM][Ibu], co czyni go potencjalnie nową klasą kontrolowanego systemu uwalniania leku [66].

Doustne nośniki produktów leczniczych na bazie ILs

Formulacje oparte o lipidy stanowią skuteczny sposób pokonania problemu z biodostępnością lipofilowych API podawanych drogą przewodu pokarmowego. Nowoczesnym sposobem rozwiązania tego problemu jest stosowanie samoemulgujących nośników produktów leczniczych (ang. *Self-Emulsifying Drug Delivery System*, SEDDS). Formulacje te, zawierające w swoim składzie lipidy i substancje powierzchniowo czynne, w kontakcie z płynami przewodu pokarmowego ulegają przekształceniu w trwałą emulsję, która utrzymuje rozpuszczoną formę API podczas pasaży.

Williams i wsp. podjęli próbę wykorzystania ILs w lipidowych formulacjach opartych o SEDDS. Wykorzystując danazol, lek słabo rozpuszczalny w wodzie, oraz ILs oparte o kation 1-heksylo-3-heksyloksykarbonylopirydyniowy [HHCPy]⁺ w połączeniu z anionami bis(trifluorometylosulfonyl)imidowymi [NTf₂]⁻, dicyanoamidowym [N(CN)₂]⁻, a także kation 1-oktylo-3-metylopirydyniowy [C₈MβPy]⁺ z anionami siarczanem oktylu [C₁₀SO₄]⁻ i siarczanem oktyldecylu [C₁₈SO₄]⁻ udowodnili efektywność poprawy biodostępności API w porównaniu z innymi standardowymi formulacjami danazolu opartymi o olej sojowy. Autorzy sugerują, że lepsza absorpcja leku z SEDDS jest konsekwencją skutecznych interakcji z micelami endogennych soli kwasów żółciowych, co w rezultacie prowadzi do wysokiego stopnia rozproszenia API i większym dostępie do powierzchni chłonnej przewodu pokarmowego. Uzyskany z udziałem ILs SEDDS charakteryzował się nie tylko łatwością rozproszenia w płynach przewodu pokarmowego, ale także niewrażliwością na procesy trawienne oraz możliwością „załadowania” wyższych stężeń API [67].

Podsumowanie

Chociaż ciecze jonowe są znane od ponad 100 lat, a zainteresowanie tymi związkami o unikalnych właściwościach fizycznych, chemicznych i biologicznych ciągle rośnie, ich praktyczne zastosowanie

w naukach farmaceutycznych jest nadal znikome. Jest to konsekwencją z jednej strony ograniczonej liczby doniesień naukowych uwzględniających badania toksykologiczne i obejmujących biodegradowalność tych interesujących rozpuszczalników w stosunku do całkowitej liczby prac eksperymentalnych, poświęconych tej tematyce, z drugiej zaś publikowanie różnych wartości EC₅₀ dla tych samych ILs. I choć niezgodności te są prawdopodobnie związane z różną wrażliwością komórek używanych w ocenie toksyczności ILs, przyczyniają się do „braku zaufania” do komercyjnego ich wykorzystania m.in. w procesie formułacji gotowego produktu leczniczego.

Broniąc zatem ich niewątpliwego potencjału (nie tylko jako katalizatorów i medium reakcji chemicznych) warto jednak wspomnieć, że wiele stosowanych współcześnie substancji pomocniczych, takich jak dimetylosulfotlenek (DMSO) i niejonowe środki powierzchniowo czynne, np. polisorbate 80, wykazuje toksyczność podobną do odnotowanej dla wielu ILs-ów.

Obiecujące próby wykorzystania ILs w celu poprawy biodostępności stosowanych leków, przy dużych możliwościach projektowania nowych biokompatybilnych cząsteczek, napawają jednak optymizmem, że znajdą one także swoje pewne miejsce w naukach farmaceutycznych.

Otrzymano: 2019.07.08 · Zaakceptowano: 2019.07.15

Piśmiennictwo

1. Welton T.: Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. *Chemical Reviews*. 1999, 99(8): 2071–2083.
2. Wilkes J.S.: A short history of ionic liquids – from molten salts to neoteric solvents. *Green Chemistry* 2002, 4(2): 73–80.
3. Crosthwaite J.M., Muldoon M.J., Dixon J.K., Anderson J.L., Brennecke J.F.: Phase transition and decomposition temperatures, heat capacities and viscosities of pyridinium ionic liquids. *Journal of Chemical Thermodynamics* 2005, 37(6) 559–568.
4. Rogers R.D., Seddon K.R.: Ionic liquids – Solvents of the future? *Science* 2003, 302(10), 792–793.
5. Huddleston J.G., Visser A.E., Reichert W.M., Willauer H.D., Broker G.A., Rogers R.D.: Characterization and comparison of hydrophilic and hydrophobic room temperature ionic liquids incorporating the imidazolium cation. *Green Chemistry* 2001, 3(8): 156–164.
6. Earle M.J., Seddon K.R.: Ionic liquids. *Green solvents for the future*. *Pure and Applied Chemistry* 2000, 72 (7): 1391–1398.
7. Handy S.T.: ed. *Applications of Ionic Liquids in Science and Technology*. INTECH open: Croatia 2011. http://www.issp.ac.ru/ebooks/books/open/Applications_of_Ionic_Liquids_in_Science_and_Technology.pdf (dostęp: 7.07.2019).
8. D’Anna F., Noto R.: Di- and tricationic organic salts. An overview of their properties and applications. *European Journal of Organic Chemistry* 2014, 20(1): 4201–4223.
9. Greaves T.L., Drummond C.J.: Protic ionic liquids: Properties and applications. *Chem. Rev.* 2008, 108(1): 206–237.
10. Zhang S., Miran M.S., Ikoma A., Dokko K., Watanabe M.: Protic Ionic Liquids and Salts as Versatile Carbon Precursors. *Journal of the American Chemical Society* 2014, 136(5): 1690–1693.
11. Gabriel S.: Synthesis of primary amines from the corresponding alkyl halides. *Berichte* 1887, 20: 2224–2236.
12. Menshutkin N.: Beiträgen zur Kenntnis der Affinitätskoeffizienten der Alkylhaloide und der organischen Amine. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 1890, 5: 589–600.
13. Ray P.C., Rakshit J.N.: Nitrites of the alkylammonium bases: ethylammonium nitrite, dimethylammonium nitrite, and trimethylammonium nitrite. *Journal of the Chemical Society, Transactions* 1911, 99: 1470–1475.

14. Walden P.: Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences* 1914, 8: 405–422.
15. Hurley F.H., Wler Jr. T.P.: The electrodeposition of aluminum from nonaqueous solutions at room temperature. *Journal of the Electrochemical Society* 1951, 98(5): 207–212.
16. Chum H.L., Koch V.R., Miller L.L., Osteryoung R.A.: Electrochemical scrutiny of organometallic iron complexes and hexamethylbenzene in a room-temperature molten-salt. *Journal of the American Chemical Society* 1975, 97(11): 3264–3265.
17. Koch V.R., Miller L.L., Osteryoung R.A.: Electroinitiated Friedel-Crafts transalkylations in a room-temperature molten-salt medium. *Journal of the American Chemical Society* 1976, 98(17): 5277–5284.
18. Chiappe C., Pieraccini D.: Ionic liquids: solvent properties and organic reactivity. *Journal of Physical Organic Chemistry* 2005, 18 (4): 275–297.
19. Hough W.L., Smiglak M., Rodriguez H., Swatloski R.P., Spear S.K., Daly D.T., Pernak J., Grisel J.E., Carliss R.D., Soutullo M.D., Davis J.H., Jr., Rogers R.D.: The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients. *New Journal of Chemistry* 2007, 31(8): 1429–1436.
20. Smiglak M., Metlen A., Rogers R.D.: The second evolution of ionic liquids: From solvents and separations to advanced materials-energetic examples from the ionic liquid cookbook. *Accounts of Chemical Research* 2007, 40(11): 1182–1192.
21. Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P.: Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceuticals and Medicine. *Chemical Reviews* 2017, 117(10): 7132–7189.
22. Pernak J., Rzemieniecki T., Materna K.: O cieczach jonowych „w pigułce” (historia, właściwości i rozwój). *Chemicz* 2016, 70(9): 471–480.
23. Pernak J., Syguda A., Janiszewska D., Materna K., Praczyk T.: Ionic liquids with herbicidal anions. *Tetrahedron* 2011, 67(26) 4838–4844.
24. Cybulski J., Wiśniewska A., Kulig-Adamiak A., Lewicka L., Cieniecka-Roslonkiewicz A., Kita K., Fojutowski A., Nawrot J., Materna K., Pernak J.: Long-Alkyl-Chain Quaternary Ammonium Lactate Based Ionic Liquids. *Chemistry—a European Journal* 2008, 14(30): 9305–9311.
25. Pernak A., Iwanik K., Majewski P., Grzymislawski M., Pernak J.: Ionic liquids as an alternative to formalin in histopathological diagnosis. *Acta Histochemica* 2005, 107 (2): 149–156.
26. Pernak J., Syguda A., Mirska I., Pernak A., Nawrot J., Pradzyńska A., Griffin S.T., Rogers R.D.: Choline-derivative-based ionic liquids. *Chemistry—a European Journal* 2007, 13(24): 6817–6827.
27. Russell A.D.: Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *Journal of Hospital Infection* 1999, 43(Supplement): 57–68.
28. Carter E.B., Culver S.L., Fox P.A., Goode R.D., Ntai I., Tickell M.D., Traylor R.K., Hoffman N.W., Davis J.H.: Sweet success: ionic liquids derived from non-nutritive sweeteners. *Chemical Communications* 2004, 21(6): 630–631.
29. Ferraz R., Branco L.C., Prudencio C., Noronha J.P., Petrovski Z.: Ionic Liquids as Active Pharmaceutical Ingredients. *Chem Med Chem* 2011, 6(6): 975–985.
30. Coleman D., Spulak M., Garcia M.T., Gathergood N.: Antimicrobial toxicity studies of ionic liquids leading to a ‘hit’ MRSA selective antibacterial imidazolium salt. *Green Chemistry* 2012, 14(5): 1350–1356.
31. Borowiecki P., Bretner M., Pleniewicz J.: Ciecze jonowe oraz potencjalne obszary ich zastosowań w przemyśle chemicznym. *Wiadomości Chemiczne* 2015, 69(3–4): 271–296.
32. Fister S., Mester P., Sommer J., Witte A.K., Kalb R., Wagner M., Rossmann P.: Virucidal Influence of Ionic Liquids on Phages P100 and MS2. *Frontiers in Microbiology* 2017, 24(8): 1608.
33. Sommer J., Fister S., Gundolf T., Bromberger B., Mester P.-J., Witte A.K., Kalb R., Rossmann P.: Virucidal or Not Virucidal? That Is the Question—Predictability of Ionic Liquid’s Virucidal Potential in Biological Test Systems. *International Journal of Molecular Sciences* 2018, 19(3): 790.
34. Gontrani L.: Choline-amino acid ionic liquids: past and recent achievements about the structure and properties of these really “green” chemicals. *Biophysical Reviews* 2018, 10(3): 873–880.
35. Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Posvyatenko A.V., Ananikov V.P.: An unexpected increase of toxicity of amino acid-containing ionic liquids. *Toxicology Research* 2015, 4(1): 152–159.
36. Kumar V., Malhotra S.V.: Study on the potential anti-cancer activity of phosphonium and ammonium-based ionic liquids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, 19(16): 4643–4646.
37. Malhotra S.V., Kumar V.: A profile of the in vitro anti-tumor activity of imidazolium-based ionic liquids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010, 20(2): 581–585.
38. Quality Guidelines Impurities Q3A–Q3D. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. (dostęp: 7.07.2019).
39. M4Q(R1):Quality. In: ed. eds. *International Conference on Harmonisation*, 2002. <http://www.ich.org/products/ctd/ctdsingle/article/m4qr1-quality.html> (dostęp: 7.07.2019).
40. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R5). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf (dostęp: 7.07.2019).
41. Farmakopea Polska X. *Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne* 2014.
42. ACS. 12 Design principles of green chemistry. <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> (dostęp: 7.07.2019).
43. Van Rantwijk F., Lau R.M., Sheldon R.A.: Biocatalytic transformations in ionic liquids. *Trends in Biotechnology* 2003, 21(3): 131–138.
44. Amde M., Liu J.-F., Pang L.: Environmental Application, Fate, Effects, and Concerns of Ionic Liquids: A Review. *Environmental Science & Technology* 2015, 49(21): 12611–12627.
45. Keskin S., Kayrak-Talay D., Akman U., Hortacsu O.: A review of ionic liquids towards supercritical fluid applications. *Journal of Supercritical Fluids* 2007, 43(1): 150–180.
46. Yu H.W., Wu J.C., Bun C.C.: Kinetic resolution of ibuprofen catalyzed by *Candida rugosa* lipase in ionic liquids. *Chirality* 2005, 17(1): 16–21.
47. Erbeltinger M., Mesiano A.J., Russell A.J.: Enzymatic catalysis of formation of Z-aspartame in ionic liquid – An alternative to enzymatic catalysis in organic solvents. *Biotechnology Progress* 2000, 16(6): 1129–1131.
48. Abe Y., Yoshiyama K., Yagi Y., Hayase S., Kawatsura M., Itoh T.: A rational design of phosphonium salt type ionic liquids for ionic liquid coated-lipase catalyzed reaction. *Green Chemistry* 2010, 12(11): 1976–1980.
49. Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.: *Farmacja stosowana*. PZWL: Warszawa 2008.
50. Halebian J.K.: Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1975, 64(8): 1269–1288.
51. Marrucho I.M., Branco L.C., Rebelo L.P.N.: Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* 2014, 5: 527–546.
52. Stoimenovski J., MacFarlane D.R., Bica K., Rogers R.D.: Crystalline vs. Ionic Liquid Salt Forms of Active Pharmaceutical Ingredients: A Position Paper. *Pharmaceutical Research* 2010, 27(4): 521–526.
53. Bica K., Rijkse C., Nieuwenhuyzen M., Rogers R.D.: In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid. *Physical Chemistry Chemical Physics* 2010, 12(8): 2011–2017.
54. Agatemor C., Ibsen K.N., Tanner E.E.L., Mitragotri S.: Ionic liquids for addressing unmet needs in healthcare. *Bioengineering & Translational Medicine* 2018, 3(1): 7–25.
55. Charakterystyka produktu leczniczego Flector Tissuegel, 1%, plaster leczniczy (IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.). In: *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych*. <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14518> (dostęp: 7.07.2019).
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voltaren MAX Żel (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o.). In: *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych*. <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27666> (dostęp: 7.07.2019).
57. Goindi S., Kaur A., Kumar N., Goindi G.S.: Ionic Liquids as Promising Carriers in Drug Delivery. *Biotechnology* 2014, 8: 209–242.
58. Aki S., Brennecke J.F., Samanta A.: How polar are room-temperature ionic liquids? *Chemical Communications* 2001, 5: 413–414.
59. Jaitely V., Karatas A., Florence A.T.: Water-immiscible room temperature ionic liquids (RTILs) as drug reservoirs for controlled release. *International Journal of Pharmaceutics* 2008, 354(1–2): 168–173.
60. Alawi M.A., Harridan I.L., Sallam A.A., Abu H.N.: Solubility enhancement of glibenclamide in choline-tryptophan ionic liquid: Preparation, characterization and mechanism of solubilization. *Journal of Molecular Liquids* 2015, 212: 629–634.
61. Mizuuchi H., Jaitely V., Murdan S., Florence A.T.: Room temperature ionic liquids and their mixtures: potential pharmaceutical solvents. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008, 33(4–5): 326–331.
62. Dobler D., Schmidts T., Klingenhöfer I., Runkel F.: Ionic liquids as ingredients in topical drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2013, 441(1–2): 620–627.
63. Pal A., Yadav A.: Binding interactions of anesthetic drug with surface active ionic liquid. *Journal of Molecular Liquids* 2016, 222: 471–479.
64. Moniruzzaman M., Tahara Y., Tamura M., Kamiya N., Goto M.: Ionic liquid-assisted transdermal delivery of sparingly soluble drugs. *Chem Commun (Camb)* 2010, 46(9): 1452–1454.
65. Zakrewsky M., Lovejoy K.S., Kern T.L., Miller T.E., Le V., Nagy A., Goumas A.M., Iyer R.S., Del Sesto R.E., Koppisch A.T., Fox D.T., Mitragotri S.: Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014, 111(37): 13313–13318.
66. Viau L., Tourne-Petieilh C., Devoisselle J.-M., Vioux A.: Ionogels as drug delivery system: one-step sol-gel synthesis using imidazolium ibuprofenate ionic liquid. *Chemical Communications* 2010, 46(2): 228–230.
67. Williams H.D., Sahbaz Y., Ford L., Tri-Hung N., Scammells P.J., Porter C.J.H.: Ionic liquids provide unique opportunities for oral drug delivery: structure optimization and in vivo evidence of utility. *Chemical Communications* 2014, 50(14): 1688–1690.