

# Biorazgradive ionske kapljevine u farmaceutskoj industriji

---

Švegović, Dora

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:232101>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-16**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

**Preddiplomski studij Biotehnologija**

**Dora Švegović**  
7666/BT

**BIORAZGRADIVE IONSKE KAPLJEVINE U  
FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Odabrana poglavlja zelene kemije

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Mojca Čakić Semenić

**Zagreb, 2021.**

*Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Mojci Čakić Semenčić na savjetima i pomoći  
tijekom izrade završnog rada.*

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**

**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

**Preddiplomski sveučilišni studij Biotehnologija**

**Zavod za kemiju i biokemiju**

**Laboratorij za fizikalnu kemiju i koroziju**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**

**Znanstveno polje: Biotehnologija**

**Biorazgradive ionske kapljevine u farmaceutskoj industriji**

**Dora Švegović, 0058213740**

**Sažetak:** Zbog negativnog utjecaja industrije na okoliš, nastoji se pronaći način proizvodnje koji je ekološki prihvatljiviji. U industriji su se stoga, umjesto štetnih organskih otapala, počele koristiti ionske kapljevine. Ovaj rad daje uvid u opća svojstva ionskih kapljevina te mogućnost njihove modifikacije promjenom njihove strukture, odnosno anionskog i kationskog sastava. U radu je dan i pregled područja primjene različitih ionskih kapljevina u procesima vezanima uz farmaceutsku industriju, od same formulacije farmaceutskih pripravaka pa do modificiranja načina dopreme lijeka do ciljnog mjesta djelovanja te modifikacije samog puta djelovanja. Osim toga, opisana je i biološka aktivnost ionskih kapljevina (antimikrobna, antitumorska, antioksidativna) te njihova toksičnost i biorazgradivost.

**Ključne riječi:** djelatna tvar, farmaceutici, ionske kapljevine, organska otapala

**Rad sadrži:** 28 stranica, 11 slika, 67 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Mojca Čakić Semenčić

**Datum obrane:** 09.rujan 2021.

## **BASIC DOCUMENTATION CARD**

**Bachelor thesis**

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**University undergraduate study Biotechnology**

**Department of chemistry and biochemistry**  
**Laboratory for physical chemistry and corrosion**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**  
**Scientific field: Biotechnology**

**Biodegradable ionic liquids in pharmaceutical industry**  
**Dora Švegović, 0058213740**

**Abstract:** Due to the negative impact of industry on the environment, attempts are being made to find a more environmentally friendly method of production. Therefore, ionic liquids are used in the industry instead of harmful organic solvents. This thesis gives an insight into the general properties of ionic liquids and the possibility of their modification by changing their structure, which is caused by changing their anionic and cationic composition. This work also gives an overview of the applications of various ionic liquids in processes related to the pharmaceutical industry, from drug formulation to modification of drug delivery methods to the target site and the mode of action of the drug. In addition, the biological activity of ionic liquids (antimicrobial, antitumor, antioxidant) as well as their toxicity and biodegradability are described.

**Keywords:** active ingredient, ionic liquids, organic solvents, pharmaceuticals

**Thesis contains:** 28 pages, 11 figures, 67 references

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** Assoc. Prof. Mojca Čakić Semenčić

**Defence date:** 9<sup>th</sup> September 2021



# Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....  | 1  |
| <b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....   | 2  |
| <b>2.1. Struktura i svojstva ionskih kapljevina</b> .....   | 2  |
| <b>2.2. Podjela i primjena ionskih kapljevina</b> .....   | 4  |
| <b>2.3. Ionske kapljevine u farmaceutskoj industriji</b> .....                                    | 6  |
| <b>2.3.1. Ionske kapljevine kao reakcijski medij u sintezi farmaceutika</b> .....                 | 8  |
| <b>2.3.2. Ionske kapljevine kao otapala i emulgatori u sintezi farmaceutika</b> .....             | 10 |
| <b>2.3.3. Ionske kapljevine u kristalizaciji djelatne tvari</b> .....                             | 11 |
| <b>2.4. Ionske tekućine s biološkom aktivnošću</b> .....  | 12 |
| <b>2.4.1. Antimikrobna aktivnost ionskih kapljevina</b> .....                                     | 12 |
| <b>2.4.2. Antitumorska aktivnost ionskih kapljevina</b> .....                                     | 12 |
| <b>2.4.3. Antioksidativna aktivnost ionskih kapljevina</b> .....                                  | 13 |
| <b>2.5. Tekuće forme djelatnih tvari u ionskim kapljevinama (API-IL)</b> .....                    | 13 |
| <b>2.6. Načini dopreme lijekova na bazi ionskih kapljevina do ciljnog mjesta djelovanja</b> ..... | 16 |
| <b>2.6.1. Topikalni i transdermalni lijekovi bazirani na ionskim kapljevinama</b> .....           | 16 |
| <b>2.6.2. Lijekovi za oralnu primjenu bazirani na ionskim kapljevinama</b> .....                  | 18 |
| <b>2.6.3. Intravenozni lijekovi na bazi ionskih kapljevina</b> .....                              | 18 |
| <b>2.7. Toksičnost ionskih kapljevina</b> .....   | 19 |
| <b>2.7.1. Vrste toksičnosti</b> .....   | 19 |
| <b>2.8. Biorazgradivost ionskih kapljevina</b> .....  | 20 |
| <b>3. ZAKLJUČAK</b> .....   | 22 |
| <b>4. POPIS LITERATURE</b> .....  | 23 |

# 1. UVOD

Jedan od najvećih problema s kojima se susreće svijet u današnje doba je zagađenje okoliša. Glavni izvor zagađenja su otpadni plinovi i otpadne vode iz industrije. Zagađenje ima utjecaj na tlo, vodu i zrak, a time i na ljude i ostala živa bića. Unatoč tome što svaka od grana industrije ima svoju ulogu u onečišćenju okoliša, one koje u tome prednjače su kemijska, petrokemijska, farmaceutska, biotehnološka i agrokemijska industrija. Te industrije u najvećoj mjeri koriste hlapljiva organska otapala, koja su većinom toksična, zapaljiva i korozivna, čine gotovo 2/3 od svih industrijskih emisija u svijetu te su teško reciklabilna, a sam postupak reciklaže vrlo je skup i neisplativ (Anastas i Eghbali, 2010).

Zbog svih prethodno navedenih nedostataka, organska se otapala nastoji zamjeniti ekološki prihvatljivijim otapalima, a jedna od njih su ionske kapljevine. Ionske kapljevine neznatno su hlapljive, nisu zapaljive te su izrazito stabilni spojevi. Osim toga, prednost i je i velika strukturna raznolikost, što omogućuje njihovo modificiranje i korištenje u raznim namjenama (Olivier-Bourbigou i Magna, 2002). No, ono što je najbitnije, ionske kapljevine su ekološki prihvatljiva i neškodljiva otapala te su prema tome bolji izbor od uobičajenim organskih otapala koja se koriste u industriji (Cvjetko Bubalo i sur., 2014).

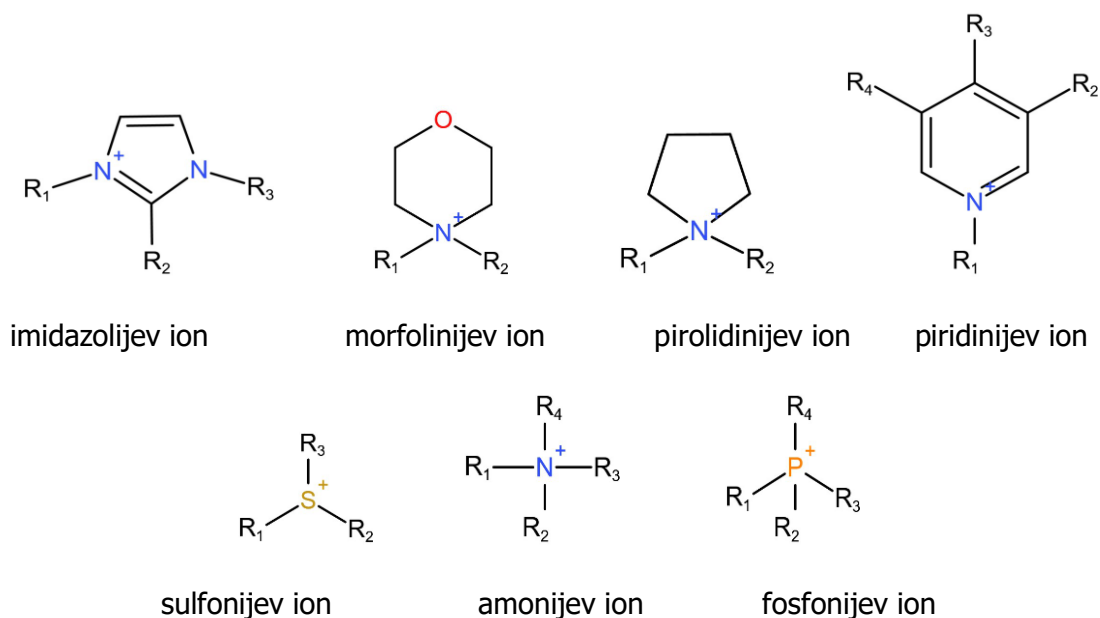


## 2. TEORIJSKI DIO

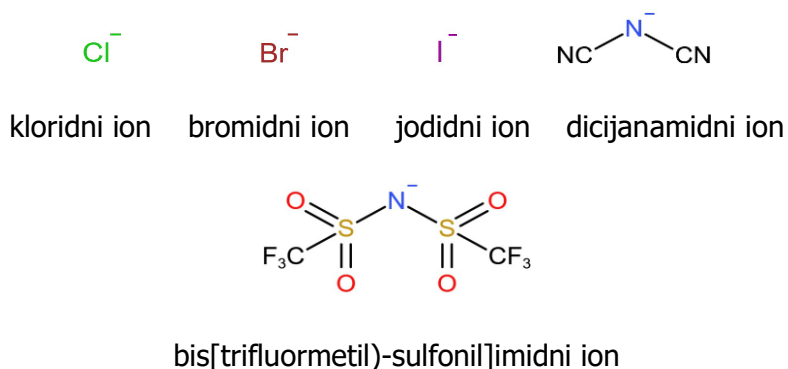
### 2.1. Struktura i svojstva ionskih kapljevina

Ionske su kapljevine po strukturi organske soli, a od klasičnih otapala razlikuje ih što su građene od iona, a ne od molekula (Cvjetko Bubalo i sur., 2014). One su polarna otapala u čiji sastav ulaze anioni i kationi. O anionskom i kationskom sastavu ovisit će brojna kemijska i fizikalna svojstva ionskih kapljevina te se one na taj način mogu modificirati promjenom sastava, kako bi svojim svojstvima odgovarale za pojedini proces (Kärkkäinen, 2007).

Cvjetko Bubalo i suradnici (2014) u svojem radu navode: „Kationi u ionskim kapljevinama najčešće su različito supstituirane velike organske molekule niske simetrije, koje sadrže pozitivno nabijen dušikov, sumporov ili fosforov atom (npr. *N,N*-dialkilimidazolijev, *N*-alkilpiridinijev, *N*-alkilmorfolinijev, *N*-alilpikolinijev, *N,N*-dialkilpirazolijev, alkilamonijev, fosfonijev, alkilsulfonijev i tiazolijev kation) (slika 1), dok su tipični anioni halogenidi (npr. [Br], [Cl], tetrafluorborat [BF<sub>4</sub>], heksafluorofosfat [PF<sub>6</sub>], nitrat [NO<sub>3</sub>], sulfat [SO<sub>4</sub>], bis[(trifluormetil)-sulfonil]imid [(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N] ili [Tf<sub>2</sub>N], acetat [CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>], dicianamid [N(CN)<sub>2</sub>], alkilsulfati [RSO<sub>4</sub>], alkilsulfonati [RSO<sub>3</sub>], *p*-toulensulfonat [CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>] i trifluoracetat [CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>]” (slika 2).



**Slika 1.** Uobičajeni kationi koji se nalaze u strukturi ionskih kapljevina



**Slika 2.** Uobičajeni anioni koji se nalaze u strukturi ionskih kapljevine

Općenito, ionske kapljevine tale se pri temperaturi nižoj od 100°C. Veliki, nesimetrični ioni, čiji se naboj može rasporediti na veliki volumen, uzrokuje sniženje tališta, ponekad čak i na temperaturu nižu od 0°C. Osim toga, ionske tekućine ne isparavaju, ali će pri visokim temperaturama doći do njihovog raspadanja. Temperaturu raspada određivat će, u većini slučajeva, prisutni anion. Topljivost se također može modificirati na osnovu strukture te također i u tome veliku ulogu ima prisutni anion, dok kation na topljivost utječe u manjoj mjeri. Kationi, odnosno njihovi alkilni lanci, utjecat će na polarnost ionske kapljevine. Što su alkilni lanci duži, to će ionska tekućina biti manje polarna. Još jedno važno svojstvo ionskih kapljevine je i sposobnost miješanja s vodom. Ovo svojstvo, kao i većina ostalih, ovisi pretežno o anionu koji se nalazi u sastavu ionske kapljevine. One ionske kapljevine koje sadrže halide, tetrafluorborate i triflat su miješljive s vodom, dok one koje sadrže heksafluorofosfate i bis(trifluorometilsulfonil)imide to nisu (Kärkkäinen, 2007). Ionske kapljevine imaju neznatnu hlapljivost, nezapaljive su i imaju veliku toplinsku, kemijsku i elektrokemijsku stabilnost, što omogućava njihovo recikliranje i višestruku upotrebu (Olivier-Bourbigou i Magna, 2002).

Fizikalna svojstva ionskih kapljevine, kao što su gustoća, viskoznost i površinska napetost, ovisit će o veličini i simetriji iona, prisutnosti dugih alkilnih supstituenata, nukleofilnosti aniona i sposobnosti prisutnih iona za stvaranje vodikovih veza (Cvjetko Bubalo i sur., 2014). Obično je gustoća ionskih kapljevine veća od gustoće vode te iznosi između 1.0 i 1.6 g cm<sup>-3</sup> pri 20°C. Viskoznost je općenito veća od viskoznosti organskih otapala i kreće se u rasponu od 0.035-0.5 Pa s pri 25°C. Površinska napetost je manja od površinske napetosti vode pri 20°C (npr. [bmin][PF<sub>6</sub>] = 48.8 N m<sup>-1</sup>) (Huddleston i sur., 1998). U interakcije s različitim drugim molekulama, ionske kapljevine ulaze pomoću vodikovih i van der Waalsovih, ali i pomoću elektrostatskih interakcija. Na taj način omogućeno je dobro miješanje ionskih kapljevine i polarnih komponenti (Marsh i sur., 2004).

## 2.2. Podjela i primjena ionskih kapljevina

U posljednjih nekoliko desetljeća došlo je do intenzivnijeg istraživanja, a zatim i do veće upotrebe ionskih kapljevina. Pronašle su svoju primjenu prvenstveno kao otapala i komponente brojnih proizvoda, uključujući farmaceutike i lijekove. Sve širu upotrebu imaju zahvaljujući tome što omogućavaju otapanje mnogih netopljivih ili teško topljivih farmaceutskih oblika, bez da utječu na sigurnost ili efikasnost farmaceutskog pripravka. (Moshikur i sur., 2020)

Cvjetko Bubalo i suradnici (2014) navode: „Zbog velikog broja kombinacija kationa i aniona procjenjuje se da je moguće pripremiti oko  $10^{18}$  strukturno različitih ionskih kapljevina (za usporedbu, oko 600 molekularnih otapala trenutačno je u primjeni).” To će omogućiti ionskim kapljevinama prilagođavanje njihovih svojstava, a time i prednost pred štetnim organskim otapalima. Osim kao otapala i komponente, ionske kapljevine također se proučavaju i koriste kao katalizatori, reagensi i spojevi za povećanje enantioselektivnosti pri sintezi različitih farmaceutskih oblika (Pedro i sur., 2020).

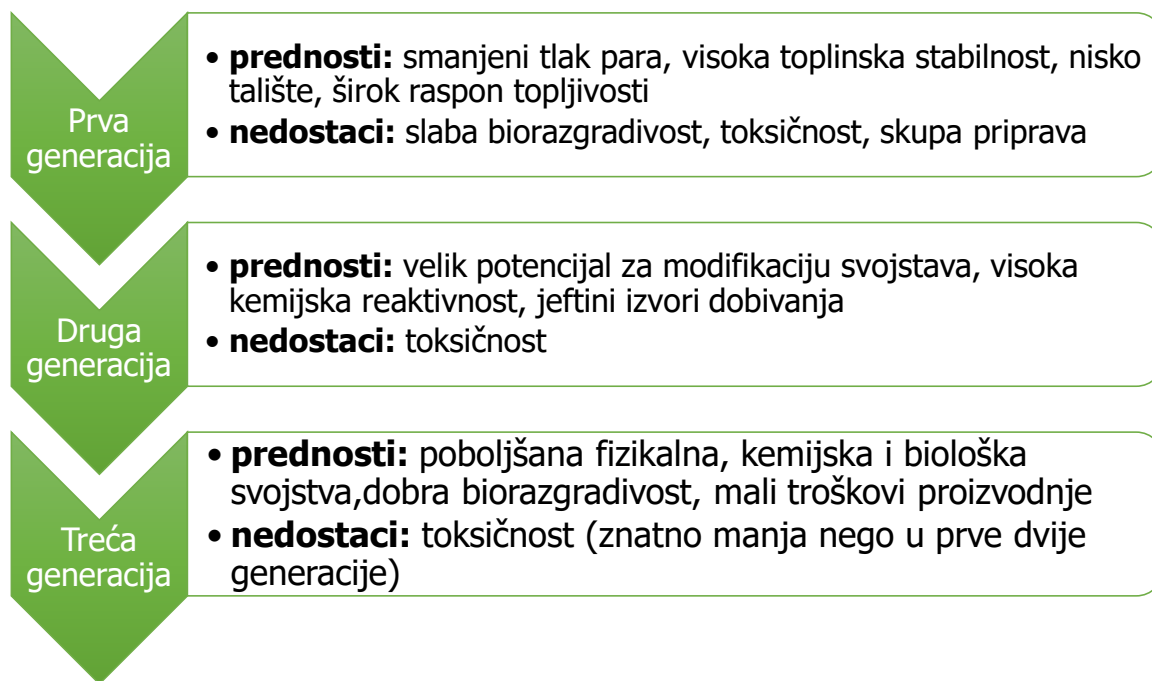
Kärkkäinen (2007) u svom radu navodi: „Mnoge različite ionske kapljevine pripremaju se i uspješno koriste kao otapala u različitim reakcijama, kao što su Diels-Adlerove reakcije, Fridel-Craftsove reakcije, Heck-ove reakcije, reakcije hidratacije, oksidacije, alkiliranja, aliliranja, hidroformulacije, esterifikacije, dimerizacije i reakcijama polimerizacije i enzimске katalize, što često dovodi do bolje selektivnosti, iskorištenja i brzine reakcije u odnosu na hlapljiva organska otapala.”

Specifična fizikalno-kemijska svojstva omogućavaju korištenje ionskih kapljevina kao funkcionalnih kapljevina, sredstava za podmazivanje, inhibitora korozije, matrica u spektrometriji masa, otapala za titracije te u separacijskim procesima (Cvjetko Bubalo i sur., 2014) (slika 3) .



**Slika 3.** Primjena ionskih kapljevine (Cvjetko Bubalo i sur., 2014)

Trenutno su dostupne tri generacije ionskih kapljevine (slika 4). Prvu generaciju čine ionske kapljevine koje imaju jedinstvena fizikalna svojstva, kao što su smanjeni tlak pare, sniženo talište te veći temperaturni raspon pri kojem su u tekućem agregatnom stanju. Ionske kapljevine ove generacije (npr.  $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{BF}_4]$  i  $[\text{C}_4\text{MIM}][\text{PF}_6]$ ), mogle bi zamijeniti štetna organska otapala, međutim njihova priprema jako je skupa te ne pokazuju veliku stabilnost. Skupina ionskih kapljevine druge generacije pruža veću mogućnost prilagodbe željenom procesu, mogućnošću promjene njihovih fizikalnih i kemijskih svojstava. One sadrže biokompatibilnije anione i katione, koji potječu iz relativno jeftinih i za okoliš neškodljivih spojeva, npr. ugljikohidrata i aminokiselina. Treća generacija temelji se na biološkim svojstvima ionskih kapljevine i njihovoj prilagodljivosti za primjenu u biofarmaceutске svrhe. Prednost im je što su biorazgradive, jeftine i jednostavne za proizvodnju, lako se pročišćavaju i prilagođavaju procesu. Zbog svih navedenih prednosti, ionske kapljevine druge i treće generacije koriste se češće nego ionske kapljevine prve generacije (Moshikur i sur., 2020).



**Slika 4.** Sažeti prikaz prednosti i nedostataka triju generacija ionskih kapljevina (Moshikur i sur., 2020)

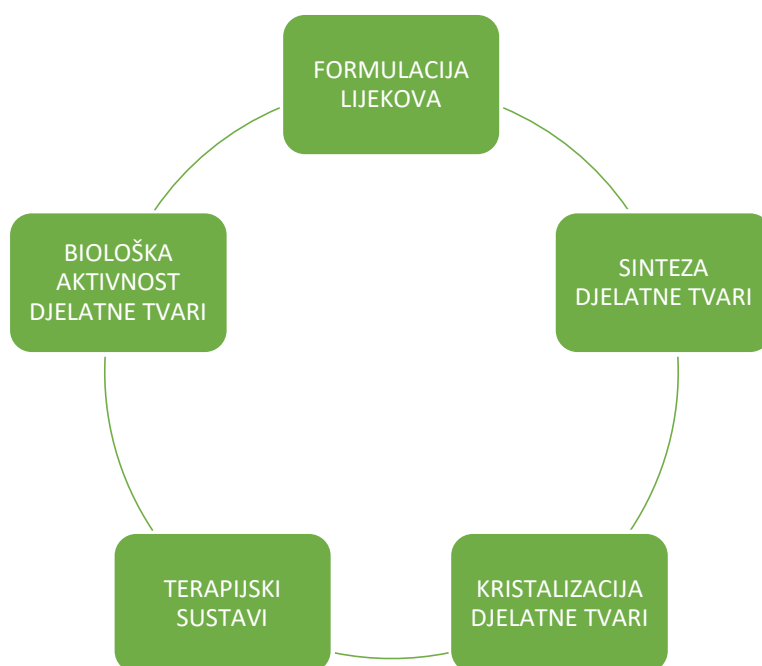
### 2.3. Ionske kapljevine u farmaceutskoj industriji

Farmaceutska industrija s godinama se sve više razvija te nastoji pronaći nove, učinkovitije i stabilnije oblike lijekova, koji će biti sigurniji za upotrebu. Pripravljaju se tzv. "pametni lijekovi" i nastoje pronaći novi načini djelovanja. Ono što predstavlja veliki problem farmaceutske industrije je visok E-faktor [eng. E(nvironmental)-factor]. E-faktor uveo je Sheldon krajem 80-ih godina prošlog stoljeća. Izražava se u kilogramima otpada po kilogramu proizvoda i odražava utjecaj industrije na okoliš, tj. njegovo onečišćenje. Ovaj parametar poslužio je kao alarm za uzbunu i privukao pažnju cijele kemijske industrije, a posebice farmaceutske industrije čiji su Sheldonovi E-faktori najviši te iznose između 25 i 100 kg otpada po kg proizvoda. To ih je potaknulo na modifikaciju proizvodnih procesa s ciljem smanjenja količine proizvedenog otpada (Marrucho i sur., 2014).

Iako se djelatna tvar lijeka (eng. Active Pharmaceutical Ingredient, API) može formulirati u nekoliko oblika za primjenu, onaj koji se najčešće koristi je kristalni (Shamshina i Rogers, 2014; Byrn i sur., 1995). Međutim, taj je oblik karakteriziran slabom topljivošću u vodi, što za posljedicu može imati slabiji terapijski učinak konačnog lijeka (Kalepu i Nekkanti, 2015; Savjani i sur., 2012). Niska topljivost djelatnih tvari predstavlja svojevrsan izazov prilikom formulacije

novih farmaceutskih oblika te se u konačnici nastoji omogućiti potpuna djelotvornost lijeka. Taj je problem djelomično riješen uvođenjem kemijskih ili bioloških modifikacija djelatnih tvari i poboljšanjima u putevima dopreme lijeka do ciljnog mjesta djelovanja. U tu se svrhu koriste polarna organska otapala (npr. DMSO, piridin, DMF) kako bi se povećala topljivost djelatnih tvari (Gomes i sur., 2019; Marrucho i sur., 2014; Jordan i Gathergood, 2015). Međutim, regulatorna tijela za farmaceutsku industriju zabrinjava činjenica što su ta otapala hlapljiva, zapaljiva i toksična (Marrucho i sur., 2014; Moniruzzaman i Goto, 2011; Sivapragasam i sur., 2020). Također, teško ih je izolirati iz sustava te ih je gotovo nemoguće koristiti više puta (Moshikur i sur., 2020). S obzirom da se organska otapala moraju ukloniti iz djelatnih tvari ili se njihova količina mora kontrolirati kako bi se osigurala sigurnost lijeka za ljudsku upotrebu, a to je teško izvedivo, ionske kapljevine koje su svojstvima suprotne takvim otapalima, vrlo su dobra alternativa (Pedro i sur., 2020).

U prethodnim poglavljima opisana svojstva ionskih kapljevine omogućavaju im poboljšanu topljivost djelatne tvari i poboljšanje terapijskog učinka lijeka. Zbog navedenih karakteristika počele su se koristiti u različitim područjima razvoja farmaceutika (slika 5), od same formulacije pa do modificiranja puta djelovanja lijekova. No, najveću upotrebu imaju kao otapala, reagensi i katalizatori u sintezi i kristalizaciji djelatne tvari te kao emulgatori prilikom proizvodnje tekućih oblika djelatne tvari (Subhedar i sur., 2016a; Subhedar i sur., 2016b; Tao i sur., 2016).

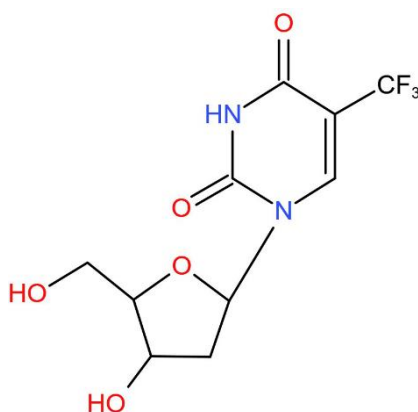


**Slika 5.** Prikaz najčešćih primjena ionskih kapljevine u farmaceutskoj industriji (Pedro i sur., 2020)

### 2.3.1. Ionske kapljevine kao reakcijski medij u sintezi farmaceutika

Prilikom industrijske sinteze farmaceutika koriste se organska otapala odgovorna za kontaminaciju konačnog produkta, a često i sama već sadrže nečistoće. Kao alternativni medij za odvijanje organskih transformacija, prilikom farmaceutske proizvodnje, koriste se ionske kapljevine. Reakcije se u ionskim kapljevina odvijaju brže, a njihovo provođenje je jednostavnije jer ne zahtijevaju nikakvu posebnu aparaturu niti se za njih mora prilagođavati tijek procesa (Marrucho i sur., 2014). U novije vrijeme razvijen je velik broj procesa koji ionske kapljevine koriste kao alternativni reakcijski medij ali najčešću upotrebu imaju u proizvodnji antivirusnih lijekova i nesteroidnih protuupalnih lijekova (Pedro i sur., 2020).

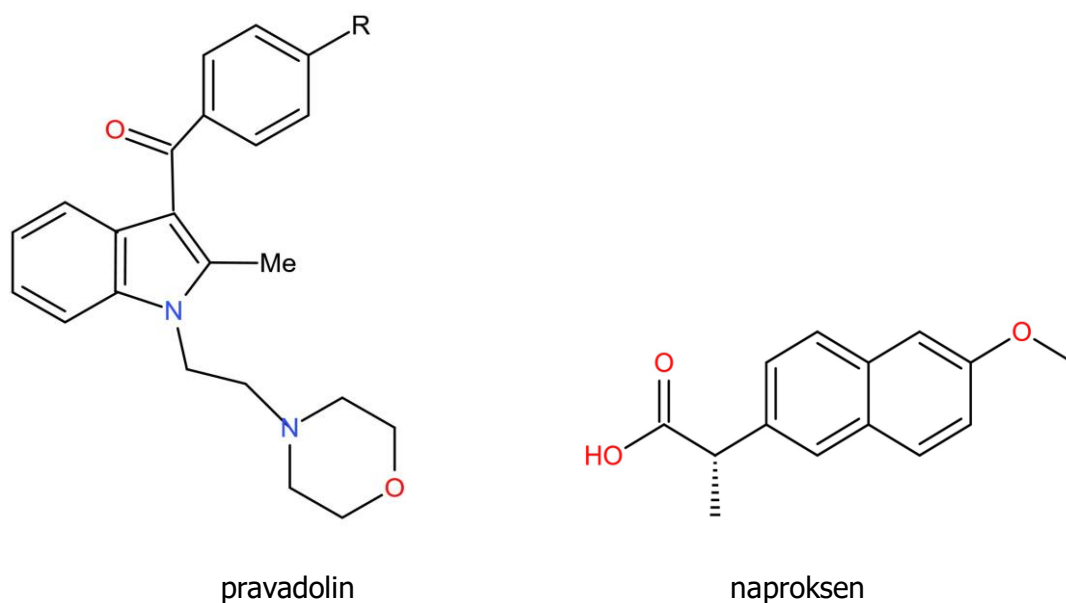
Primjer antivirusnog lijeka koji se proizvodi u ionskim kapljevina kao reakcijskom mediju je trifluridin (TFT, 5-trifluorometil-2'-deoksiuridin) (slika 6), čije je iskorištenje 90-91% kada se sintetizira u 1-metoksietil-3-metilimidazol metanosulfatu ( $[\text{C}_1\text{OC}_2]\text{C}_1\text{im}][\text{MsO}]$ ). Vrijeme trajanja reakcije je kratko, od 20 do 25 minuta, a trifluridin je jedini produkt koji nastaje te je njegova čistoća puno veća u odnosu na trifluridin dobiven korištenjem standardnog medija (Marrucho i sur., 2014).



**Slika 6.** Struktura trifluridina

Najčešći nesteroidni protuupalni lijekovi koji se pripremaju pomoću ionskih kapljevina su pravadolina i naproksen (slika 7). Za sintezu pravadolina koriste se ionske kapljevine na bazi imidazola, kao što je 1-butil-3-metilimidazol heksafluorofosfat ( $[\text{C}_4\text{C}_1\text{im}][\text{PF}_6]$ ). Zamjenom standardnog otapala s ionskom kapljevina, u ovom procesu, iskorištenje reakcije povećano je sa 70-91% na 95%. Prednost je također i to što se pravadolina lako izolira iz reakcijske

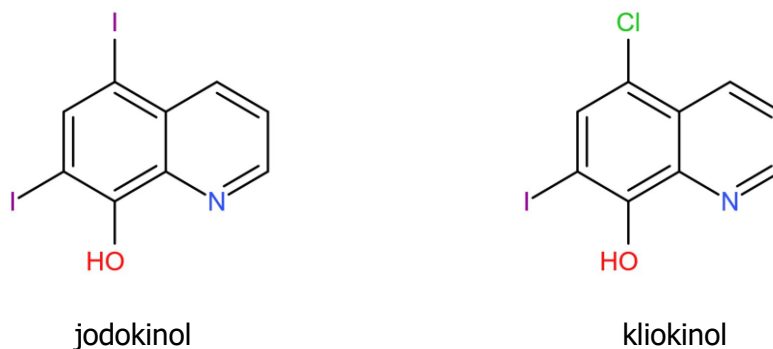
smjese, a medij se onda lako reciklira i ponovno koristi (Pedro i sur., 2020). Za sintezu naproksena kao prekursor se uobičajeno koristi  $\beta$ -naftol (Harrison i sur., 1970). Međutim, takav proces zahtijeva korištenje nekoliko nepoželjnih reagensa, kao što su nitroaromatski spojevi, amonijev sulfid, natrijev hidrid i metil jodid, koji uzrokuju nastanak neželjenih nusprodukata. Iskorištenje ovakvog postupka je od 50 do 90% (Wan i Davis, 1995). S obzirom na sve negativne strane ovog procesa, razvijen je novi postupak elektrosinteze koji koristi ionsku kapljevину 1-butil-3-metilimidazol tetrafluorborat ( $[\text{C}_4\text{C}_1\text{im}][\text{BF}_4]$ ) kao reakcijski medij, uz elektrokarboksilaciju 2-(1-kloretil)-6-metoksinaftalena pomoću ugljikova dioksida (Mena i sur., 2020). Iskorištenje ovog postupka je 89%, uz upotrebu jeftinijih i manje štetnih katalizatora i reaktanata (Pedro i sur., 2020).



**Slika 7.** Prikaz strukture pravadolina i naproksena

Ionske kapljevine također se koriste i u sintezi antifungalnih i antiprotozoalnih lijekova, kao što su na primjer jodokinol i kliokinol (slika 8). Ova dva lijeka proizvode se jednostavnom reakcijom jodiranja (Deshmukh i sur., 2015), uz ionsku tekućinu 1-butil-3-metilpiridin diklorojodat ( $[\text{C}_4\text{C}_1\text{py}][\text{DCI}^-]$ ) koja se koristi kao otapalo i jodirajući reagens. U reakciji nisu prisutni dodatni oksidansi, katalizatori ili baze, a regeneracija ionske kapljevine nakon provedene sinteze vrlo je uspješna. Iskorištenje procesa veće je od 90% (Pedro i sur., 2020).





**Slika 8.** Prikaz struktura jodokinola i kliokinola

Ovi primjeri pokazuju kako ionske kapljevine mogu parirati organskim otapalima, pa čak u nekim slučajevima biti i superiornije u odnosu na njih. Međutim, unatoč njihovim povoljnim svojstvima za proizvodnju, količina zaostale ionske kapljevine u konačnom proizvodu mora biti kontrolirana i ograničena kako ne bi utjecala na sigurnost i djelotvornost lijeka (Pedro i sur., 2020).

### 2.3.2. Ionske kapljevine kao otapala i emulgatori u sintezi farmaceutika

Kako bi djelatna tvar imala što bolji terapijski učinak važna je njezina topljivost, tj. bioraspodjeljivost. Što je topljivost djelatne tvari u vodenim otopinama veća, to će se lakše postići potrebna koncentracija lijeka u sistemske cirkulaciji organizma (Pleuvry, 2005). Važno je da je djelatna tvar dobro topljiva u vodenoj otopini zato što se vodeni mediji preferiraju za ljudsku upotrebu. S vremenom su istraživanja pokazala da prisutnost nevodenog otapala ima pozitivan učinak na apsorpciju djelatne tvari (Grodowska i Parczewski, 2010). Zbog toga su se počela koristiti organska otapala kao što su etanol i metanol koja, osim što pozitivno djeluju na apsorpciju, također i povećavaju topljivost (Adawiyah i sur., 2016). Ionske kapljevine u ovom se slučaju koriste kao ko-otapala, hidrotropi (spojevi koji otapaju hidrofobne spojeve u vodenim otopinama) te kao surfaktanti. Iako je poznata činjenica da ionske kapljevine pomažu u otapanju djelatne tvari, interakcije između njih još uvijek nisu dovoljno istražene kako bismo mogli znati točan mehanizam djelovanja (Pedro i sur., 2020).

### 2.3.3. Ionske kapljive u kristalizaciji djelatne tvari

Proces kristalizacije djelatne tvari iz reakcijskog medija je često ključan korak pri izolaciji i pročišćavanju lijekova (Yu i sur., 2007). Temelji se na formiranju polimorfa djelatne tvari. Formiranje polimorfa ovisi o vrsti međumolekulskih interakcija, koje pak ovise o prisutnim uvjetima kao što su vrsta otapala, temperatura, zasićenje otopine itd. Uvjeti se mogu prilagođavati, a jedan od načina za to je dodatak ionskih kapljiva. One omogućavaju modifikaciju kristalne forme, promjenu njegovih svojstava te izolaciju željene forme polimorfa (Pedro i sur., 2020). Tehnologije koje se koriste su:

#### 1. Metoda otapalo-protuotapalo

U ovoj metodi koriste se dvije ionske kapljive. Primjer je korištenje  $[(\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}_2)\text{C}_2\text{m}][\text{BF}_4]$  kao otapala i 1-butil-2,3-dimetilimidazol tetrafluorborata  $[\text{C}_4\text{C}_1\text{C}_1\text{m}][\text{BF}_4]$  kao protuotapala (An i Kim, 2013). Formirat će se nova polimorfna kristalna forma, u ovom slučaju kristal adefovir dipovoksil, s temperaturom kristalizacije ispod  $50^\circ\text{C}$ . Nova polimorfna forma nastala je zbog jedinstvenih interakcija između molekula djelatne tvari, potaknutih ionskim kapljivama i te interakcije su uzrokovale drugačije pakiranje molekula tijekom kristalizacije (Pedro i sur., 2014).

#### 2. Kristalizacija hlađenjem

Ova tehnologija uvedena je od strane Webera i suradnika (2015) s ciljem izbjegavanja upotrebe protuotapala. Proces kristalizacije provodi se u ionskoj tekućini uz 1-etil-3-metilimidazol bis(trifluorometansulfonil)imid  $[\text{C}_2\text{C}_1\text{im}][\text{NTf}_2]$ . Kristalizacija hlađenjem omogućava dobivanje kristala veće čistoće te je veći prinos procesa u odnosu na kristalizaciju koja koristi protuotapala (Pedro i sur., 2014).

#### 3. Kristalizacija isoljavanjem

Postupak kristalizacije isoljavanjem smatra se jednom od najvažnijih tehnika koje se koriste za izdvajanje otopljenih tvari iz višekomponentnih otopina (Berry i sur., 1997). Osnovana je na prezasićenju otopina dodatkom specifičnih supstanci, tzv. "drawing-out agents", koje djeluju tako da reduciraju topljivost otopljene tvari koju želimo izdvojiti iz otopine (Pedro i sur., 2014).

## **2.4. Ionske tekućine s biološkom aktivnošću**

Zahvaljujući velikom broju kombinacija aniona i kationa u svojoj strukturi, ionske kapljevine mogu pokazivati specifičnu biološku aktivnost-antimikrobnu, antitumorsku i antioksidativnu (Hough i Rogers, 2007). Također je potrebno napomenuti da, iako je za neku ionsku kapljevину poznata njena biološka aktivnost, ona će uvelike ovisiti i o organizmu na koji mora djelovati, što znači da bi se za izradu cijelog profila djelovanja neke ionske kapljevine moralo izvršiti opsežno istraživanje na velikom broju različitih organizama. Svrha takvog istraživanja je pronaći pravu kombinaciju aniona i kationa u strukturi ionske kapljevine, kako bi se postigla zadovoljavajuća farmakodinamička svojstva te kako bi ih se zatim mogla koristiti u terapijske svrhe (Pedro i sur., 2020).

### **2.4.1. Antimikrobna aktivnost ionskih kapljevina**

U antimikrobnu aktivnost ubrajaju se antibakterijska, antifungalna i antivirusna aktivnost. Ionske kapljevine s antibakterijskom aktivnošću su najčešće pirimidinske i imidazolne (Carson i sur., 2009). Istraživanja su pokazala da će one ionske tekućine koje imaju duže alifatske lance i više supstituiranih alkilnih grupa na kationu imati veći antibakterijsku aktivnost i prema Gram pozitivnim i Gram negativnim bakterijama te kvascu *Saccharomyces cerevisiae* (Docherty i Kulpa, 2005). Osim što će ovi faktori povećati antibakterijsku, također će povećati i ukupnu antimikrobnu aktivnost što znači da će se ona moći modificirati promjenama u dužini alkilnog lanca i promjenama supstituenata na kationima. Antimikrobno djelovanje bazira se na interakciji ionskih kapljevina s membranama mikroorganizama, što u konačnici dovodi do smrti stanice. Kod antivirusnog djelovanja, mehanizam je ipak drugačiji. Ionske kapljevine u tom slučaju ne uzrokuju oštećenja i disfunkciju membrane već djeluju kao surfaktanti (Pedro i sur., 2020).

### **2.4.2. Antitumorska aktivnost ionskih kapljevina**

Antitumorska aktivnost ionskih kapljevina testirana je dosad na 60 ljudskih tumorskih staničnih linija. Testirane su fosfonijeve, tetralkilamonijeve i imidazolne ionske kapljevine (Malhotra i Kumar, 2010; Kumar i Malhotra, 2009). Dokazano je da fosfonijeve ionske kapljevine imaju veću antitumorsku aktivnost nego tetralkilamonijeve, a imidazolne ionske kapljevine pokazale su aktivnost specifično prema staničnim linijama s leukemijom. Otkriveno je da vrijedi ista

zakonitost kao i kod antimikrobne aktivnosti, odnosno da do povećanja antitumorskog djelovanja dolazi s povećanjem duljine alikilnog lanca (Pedro i sur., 2020).

### **2.4.3. Antioksidativna aktivnost ionskih kapljevina**

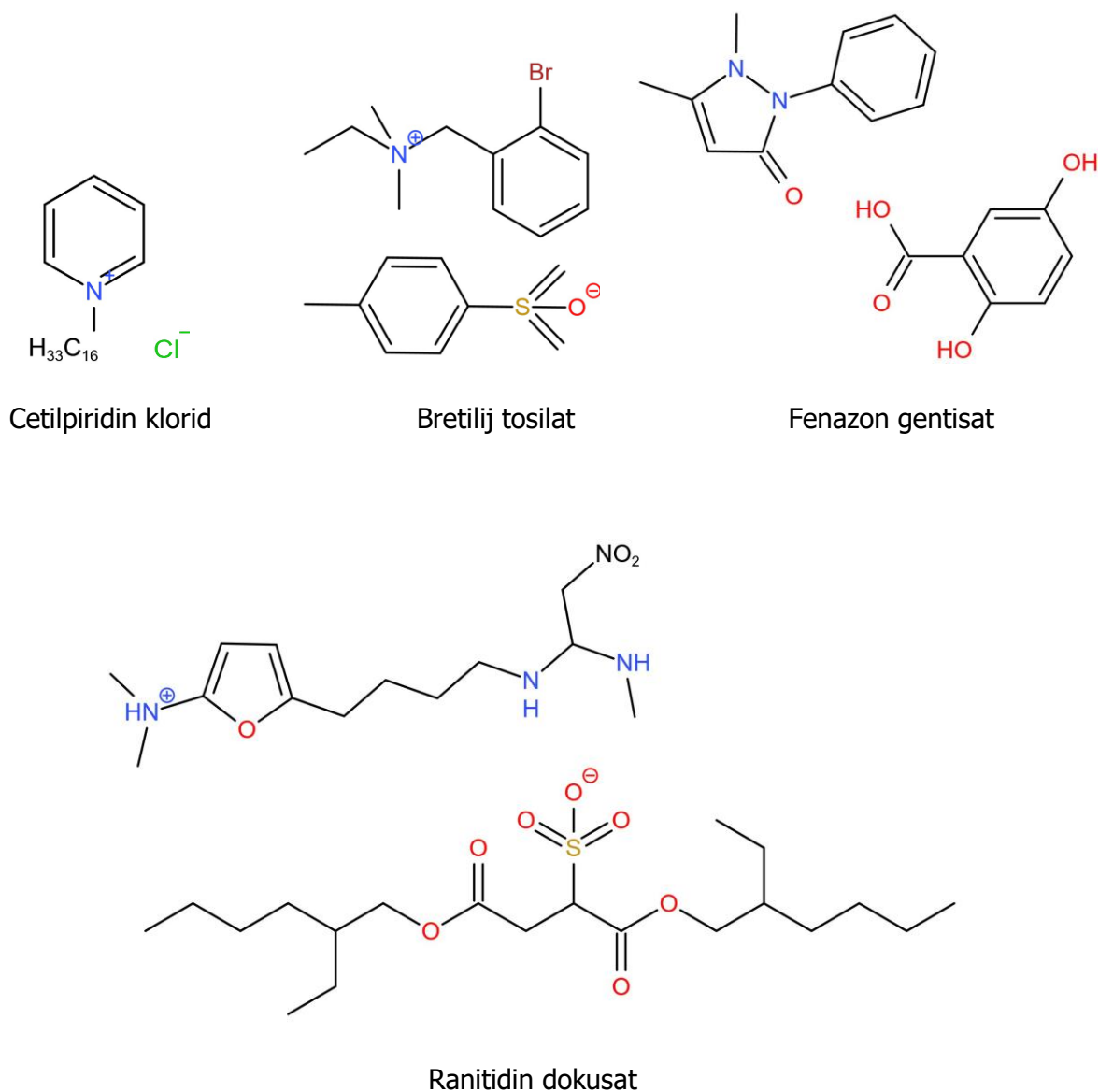
Antioksidativna aktivnost svoju je važnost pronašla u farmaceutskoj industriji zbog sposobnosti redukcije koncentracije slobodnih radikala na koži, što znači da se može koristiti za sprječavanje i popravak oštećenja uzrokovanih oksidativnim stresom. Predstavnici ionskih kapljevina s antioksidativnom aktivnošću su ionske kapljevine koje imaju fenolne skupine kao anione (Pedro i sur., 2020).

## **2.5. Tekuće forme djelatnih tvari u ionskim kapljevina (API-IL)**

Broj različitih farmaceutskih aktivnih komponenti u kationskoj ili anionskoj formi kombiniranih s inertnim ili biokompatibilnim protuionima sve više raste (Sekhon, 2011). U današnje vrijeme, gotovo polovica svih korištenih lijekova dolazi u formi soli, a dobivanje prikladnog oblika soli je jedan od najvažnijih koraka u modernom razvoju lijekova (Berge i sur., 1977; Stahl i Wermuth, 2002). Lijekovi u obliku soli nastat će kada bazična ili kisela molekula lijeka uđe u interakciju s odgovarajućim protuionom. Takve soli imaju veliku prednost naspram ostalih oblika lijekova na temelju svojih fizikalnih svojstava kao što su higroskopnost, točka tališta, kristaličnost, brzina otapanja te na temelju farmaceutskih svojstava kao što su bioraspoloživost i permeabilnost. Također, forma soli imat će veliki utjecaj na kvalitetu, sigurnost i djelovanje lijeka. Stoga je, prilikom formuliranja lijekova, potrebno odabrati dobar protuion kako bi se dobio odgovarajući oblik lijeka sa željenim svojstvima. Taj protuion imat će znatan utjecaj na svojstva lijeka, te na njegova fizikalno-kemijska i farmakološka svojstva (Marrucho i sur., 2014).

Najčešći način za dobivanje lijekova u obliku soli je sintetski proces, u kojem je omogućeno modificiranje svojstava lijekova dodatkom ioniziranih funkcionalnih grupa (Anderson i Conradi, 1985). Biraju se oni ioni koji imaju nisku simetriju i difuzni naboj te će zajedno tvoriti ionske kapljevine, danas česte sastavnice djelatnih tvari lijekova (eng. active pharmaceutical ingredient [API]) ili njihovih prekursora te se nazivaju API-IL, odnosno active pharmaceutical ingredient-ionic liquids (Carter i sur., 2004 ; Higasio i Shoji, 2001). Primjeri takvih lijekova, koji sadrže katione i anione kao djelatne tvari i imaju svojstva ionskih kapljevina, su cetilpiridinijev

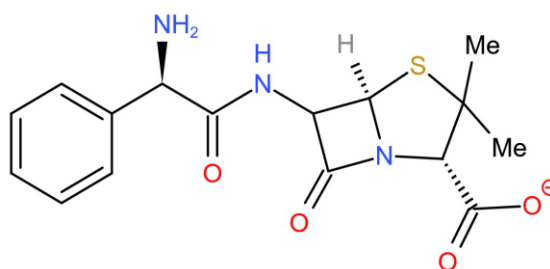
klorid (antiseptik), brelilij tosilat (antiaritmik) i fenazon gentsat (analgetik i antipiretik) (Hoffer, 1951) (slika 9). Otkriće povezanosti između djelatnih tvari (API) i ionskih kapljevine zbililo se 2007.godine, kada su Rogers i suradnici opisali sintezu didecildimetillamonij ibuprofenata (antiupalni lijek), lidokain dokusata (anestetik i antiaritmik) i ranitidin dokusata (antagonist H2 receptora) pomoću jednostavnih reakcija metateze (Marrucho i sur., 2014).



**Slika 9.** Prikaz struktura primjera farmaceutskih soli koje su API-IL

Većina API-IL lijekova sintetizira se uglavnom pomoću reakcije metateze. Kationi i anioni u komercijalno dostupnim oblicima soli zasebno disociraju u odabranom otapalu te se otopina miješa na temperaturama od sobne do 100 °C, ovisno o potrebama procesa. Međutim, ovaj način sinteze ima određene negativne strane koje u konačnici utječu na završnu čistoću API-

IL lijeka. Do onečišćenja dolazi zbog prisutnosti anorganskih soli, kao što je natrijev klorid. Takve soli mogu se ukloniti pomoću adekvatnog otapala ili korištenjem dodatnih metoda pročišćavanja. Primjer takvih otapala su kloroform i diklormetan, koji će otopiti API-IL, a zatim se vodom ispire organska faza dok se otapalo uklanja pomoću rotirajućeg vakuum uparivača (Marrucho i sur., 2014). Sve zaostale nečistoće nastale tijekom sinteze imaju utjecaj na fizikalna, kemijska, termička i biološka svojstva lijeka. Zbog negativnih strana reakcija metateze, nastojalo se pronaći alternativne načine sinteze. Jedan od primjera je sinteza API-IL lijekova pomoću ionskih izmjenjivača, tzv. ionskih smola, u ovom slučaju za izmjenu aniona. Na taj način sintetiziraju se API-IL lijekovi bazirani na anionima ampicilina (Ferraz i sur., 2012) (slika 10). Dobivene ionske kapljevine nisu pokazivale polimorfizam te su imale poboljšanu topljivost u vodi i bioraspoloživost kada su se kombinirale s odgovarajućim protuionima u API-IL lijekove (Florindo i sur., 2013).



Ampicilin API-IL

**Slika 10.** Prikaz strukture Ampicilin API-IL

Još jedan alternativni način sinteze je metoda koja ne koristi otapalo. Na ovaj način pripremljeni su API-IL lijekovi kao što su lidokain i prokain acetilsalicilat. Prvo se otopi stehiometrijska smjesa baze i derivata salicine kiseline na temperaturi od otprilike 100°C kako bi se postiglo tekuće stanje, a do izolacije produkta dolazi kada se filtrira istaložena anorganska sol i eliminira otapalo. Prednost ove metode je izbjegavanje korištenja organskih otapala, anorganskih soli, halida i metala te što ne dolazi do pojave nečistoća u finalnom proizvodu uzrokovanih otapalom (Bica i sur., 2010a; Bica i Rogers, 2010b). S vremenom je razvijeno još novih metoda za sintezu, a očekuje se i porast broja API-IL lijekova u budućnosti (Marrucho i sur., 2014).

## **2.6. Načini dopreme lijekova na bazi ionskih kapljevina do ciljnog mjesta djelovanja**

Ionske kapljevine omogućile su velik napredak u razvoju lijekova. One mogu ponuditi bezbroj kombinacija aniona i kationa, što znači da mogu ponuditi širok raspon svojstava i formulacija lijekova, a u slučaju dopreme lijekova koristit se kao otapala ili monomeri za polimerizaciju (Pedro i sur.,2020). Kombinacijom ionskih kapljevina i lijekova poboljšava se otapanje i narušava fiziološka kožna barijeru kako bi se omogućila doprema lijekova do ciljnih mjesta (Moshikur i sur., 2020).

### **2.6.1. Topikalni i transdermalni lijekovi bazirani na ionskim kapljevinama**

Topikalni i transdermalni lijekovi smatraju se neinvazivnim i sigurnim lijekovima za primjenu u usporedbi s ostalim formulacijama i načinima primjene, kao što su na primjer intravenozni lijekovi. Ova formulacija lijekova jednostavna je za primjenu, bezbolna i može smanjiti neke nuspojave koje se javljaju kod ostalih formulacija. Koriste se za primjenu inače teško topljivih lijekova (Moshikur i sur., 2020). Topikalni lijekovi su oni koji djeluju na površini i gornjim dijelovima kože (Benson i sur., 2019), dok transdermalni djeluju od gornjih slojeva prema najdubljim slojevima kože (Prausnitz i Langer, 2008). Njihova učinkovitost ovisit će u najvećoj mjeri o fizikalno-kemijskim karakteristikama lijeka i njegovoj interakciji s kožom. Većina lijekova većih od 500 Da ne može prodrijeti u kožu bez korištenja pojačivača kemijske propusnosti (eng. Chemical permeation enhancers[CPE]) ili bez mijenjanja svojstava kože tako da se mijenja struktura lipida ili da se ošteti najgornji sloj kože. Najčešće korištena CPE sredstva su etanol, sulfoksidi, terpeni, azoni i derivati estera mentola. Međutim, neki od tih pojačivača imaju akutnu toksičnost te izazivaju iritaciju kože i ostale, još uvijek nerazjašnjene, nuspojave (Banerjee i sur., 2017). Zbog toga je došlo do razvoja lokalnih i transdermalnih lijekova koji koriste pojačivače propusnosti bazirane na ionskim kapljevinama. Ionske kapljevine mogu prodrijeti kroz gornji sloj kože i osigurati učinkovit transcelularni i paracelularni prolaz lijekova (Agatemor i sur., 2018; Adawiyah i sur., 2016). One imaju sposobnost ekstrakcije lipida iz strukture najgornjeg sloja kože i mogu pojačati transport lijekova tako da tvore kanale za prolazak lijekova u strukturu kože (Banerjee i sur., 2017). Hidrofilne ionske kapljevine uzrokuju nastanak malenih prolaza u najgornjem sloju kože te dolaze do fluidizacije lipidnog sloja i paracelularnog transporta lijeka, odnosno prijenosa kroz

epitelni (gornji) sloj kože. S druge strane, hidrofobne ionske kapljevine uzrokovat će stvaranje pregrada u epitelnom sloju kože i na taj način omogućiti transcelularni transport lijeka, odnosno prijenos kroz apikalnu i bazolateralnu membranu (Whitehead i Mitragotri, 2008).

Provedeno je istraživanje djelovanja lijekova u kombinaciji s ionskim kapljevinama od strane Lim i suradnika (2015), u kojem je simulirana interakcija modela membrane s ionskim kapljevinama baziranim na amfifilnom 1-oktil-3-metilimidazolu. Pokazalo se kako dolazi do umetanja kationskih dijelova ionske kapljevine u model membrane, što uzrokuje poremećaj u njezinom strukturnom integritetu i povećanje propusnosti. Ionske kapljevine bazirane na imidazolu mogle bi fluidizirati membranu i na taj način stvoriti kanale za difuziju molekula (Kundu i sur., 2017), međutim to svojstvo povezano je citotoksičnosti ionskih kapljevina (Moshikur i sur., 2020). Kao njihova alternativa, počeo se koristiti CAGE (eng. Choline And Geranic Acid). CAGE je učinkovit pojačivač propusnosti s minimalnom toksičnosti na epitel stanica. Osim njih, kao zamjena za imidazolne ionske kapljevine uvedene su mikroemulzije bazirane na ionskim kapljevinama (slika 11). Ove se mikroemulzije prvenstveno koriste kod transdermalnih lijekova gdje su se pokazale vrlo učinkovitima, zbog poboljšanja topljivosti lijekova i sposobnosti prodiranja kroz kožu (Monti i sur., 2017).



**Slika 11.** Prikaz podjele mikroemulzija baziranih na ionskim kapljevinama (Moshikur i sur., 2020)



### **2.6.2. Lijekovi za oralnu primjenu bazirani na ionskim kapljevina**

Oralna primjena lijekova najčešće je korištena način primjene zbog svoje jednostavnosti, sigurnosti i bezbolnosti te zbog toga što oralna primjena ne zahtijeva nadzor pacijenta i liječničku pomoć, kao što je to slučaj kod primjerice intravenozne primjene. Ovakav način primjene je prirodniji i manje je invazivan (Moshikur i sur., 2020). Međutim, postoje neke poteškoće koje se javljaju prilikom ovakvog načina primjene: slaba topljivost i permeabilnost lijekova, slaba apsorpcija u gastrointestinalnom traktu te visok stupanj degradacije nekih lijekova (Moshikur i sur., 2019). Zbog tih poteškoća razvijeni su lijekovi za oralnu primjenu na bazi ionskih kapljevina. Ionske kapljevine uzrokovale su poboljšanje farmakokinetičkih svojstava lijekova slabo topljivih u vodi te se na taj način njihova apsorpcija povećala, a prijenos malih i makromolekularnih lijekova bio je učinkovitiji. No, sigurnost ovakvih lijekova još uvijek nije dovoljno istražena (Moshikur i sur., 2020).

### **2.6.3. Intravenozni lijekovi na bazi ionskih kapljevina**

Pod intravenoznim lijekovima u ovom slučaju podrazumijevaju se cjepiva. Cijepljenje je jedna od najperspektivnijih terapijskih strategija, koja funkcionira tako da stimulira imunološki sustav primatelja. Glavna svrha cijepljenja je izazvati imunološki odgovor organizma tako da se unosi antigen (peptidi, proteini ili druge strane čestice), na koji zatim reagiraju AP (antigen prezentirajuće) stanice i izazvaju imunološku reakciju koja djeluje protiv tog antigena (Moshikur i sur., 2020).

Formulacije cjepiva koje su zasad u upotrebi su suspenzije, mikroemulzije, nanočestice i mikročestice (Cunningham i sur., 2016). Ionske kapljevine danas se razmatraju za upotrebu u različitim fazama razvoja cjepiva, uključujući otapanje i stabilizaciju proteina ili peptida sa ili bez adjuvansa (Aucouturier i sur., 2001) te kao pojačivači prodiranja tijekom transdermalne primjene (Zakrewsky i sur., 2014).

Biološka funkcija peptida i proteina mora ostati sačuvana u formulaciji cjepiva. To se postiže upotrebom stabilizatora koji omogućavaju sprječavanje neželjenih promjena kada se cjepivo izloži nepovoljnim uvjetima, kao što su vlaga, svjetlost, toplina i kiselost (Uddin i sur., 2020; Sivapragasam i sur., 2016). Na primjer, cjepiva se moraju skladištiti na određenoj temperaturi, za većinu je to od 2 do 8 °C, kako bi se očuvala njihova učinkovitost (Shimabukuro i sur.,

2015). Čuvanje cjepiva na temperaturama izvan tog optimuma moglo bi negativno utjecati na svojstva i terapijski učinak cjepiva. Ionske kapljevine stoga se koriste kako bi unaprijedile skladištenje cjepiva na način da povećaju termalnu stabilnost i omogućavaju transport i skladištenje bez potrebe za hlađenjem cjepiva. Također, ionske kapljevine smatraju se izvrsnim stabilizatorima proteina (Reslan i Kayser, 2018). S obzirom da u većini slučajeva stabilizacija cjepiva podrazumijeva upotrebu adjuvansa, ionske kapljevine imaju ulogu i u poboljšanju svojstava adjuvansa (Aguilar i Rodríguez, 2007; Zhang i sur., 2020). One će poboljšati njihovu topljivost i riješiti problem zajedničkog prolaza antigena i adjuvansa kroz kožu. Osim toga, i same ionske kapljevine mogu se koristiti kao adjuvansi (Uddin i sur., 2020; Marcinkowska i sur., 2018).

## **2.7. Toksičnost ionskih kapljevina**

Toksičnost ionskih kapljevina važan je parametar o kojemu ovisi hoće li neka ionska kapljevina biti deklarirana kao zeleno otapalo/kootapalo ili neće (Gomes i sur., 2019). Prilikom određivanja toksičnosti prati se toksičnost za čovjeka i toksičnost za okoliš. Provode se istraživanja koja nastoje utvrditi povezanost toksičnosti i strukture ionskih kapljevina ali još uvijek nije utvrđena njihova korelacija (Moshikur i sur., 2020). Cilj istraživanja je pronaći metodu koja će biti brza i jeftina te će omogućiti određivanje potencijalne toksičnosti neke ionske kapljevine i dati informacije o utjecaju strukturnih varijacija na njihovu toksičnost (Kärkkäinen, 2007).

### **2.7.1. Vrste toksičnosti**

Vrste toksičnosti koje su dosad bile predmet istraživanja su akutna toksičnost, citotoksičnost i toksičnost na više organizme. Akutna toksičnost je ona koja se razvija vrlo brzo nakon izloženosti lijeku. Istraživanja su pokazala da je većina toksičnih efekata ionskih kapljevina akutna. Prilikom mjerenja s lumiscentnom bakterijom *Vibrio fischeri*, koje su proveli Ranke i suradnici (2004), utvrđeno je da će na toksičnost u većoj mjeri utjecati duljina pobočnog lanca nego vrsta aniona. Dokazano je da će prisutnost duljeg i više razgranatog pobočnog lanca uzrokovati veću toksičnost ionskih tekućina. Najveću toksičnost pokazale su one ionske kapljevine koje su imale alkilne lance s više od osam ugljikovih atoma. Toksičnost se u ovom testu izražavala kao EC<sub>50</sub>, odnosno kao efektivna koncentracija (izražena u μM) pri kojoj će

doći do smrti 50% stanica. Što je vrijednost  $EC_{50}$  niža, to je ionska kapljevina toksičnija (Kärkkäinen, 2007).

Ispitivanja citotoksičnosti provedena su pomoću stanične linije štakora s promijelitičkom leukemijom i pomoću acetilkolinesteraze, koja je korištena kao modalni enzim zbog svog supstrata acetilkolina, po kemijskoj strukturi sličnog mnogim kationima koji ulaze u sastav ionskih kapljevina. Test se provodio na tetrafluoroboratnim ionskim tekućinama i utvrđeno je da će ionska kapljevina biti toksičnija ako je alkilni lanac duži (Kärkkäinen, 2007).

Do utjecaja toksičnosti na više organizme može doći zbog onečišćenja okoliša, ukoliko se ionske kapljevine ne recikliraju ili pravilno odlažu nego se otpuštaju u okoliš. Posebno su osjetljivi organizmi koji žive u vodi, zbog toga što su ionske kapljevine dobro topljive u vodenim medijima, što znači da neće doći do smanjenja toksičnosti prilikom otapanja (Kärkkäinen, 2007).

Rezultati ovih istraživanja uspoređeni su s onima za toksičnost organskih otapala te je utvrđeno da je njihova toksičnost manja od toksičnosti ionskih kapljevina, dok su se etanol i metanol pokazali kao najmanje toksična otapala. S obzirom da je korištenje ionskih kapljevina u farmaceutskoj industriji relativno novo, još uvijek nisu poznati bitni podaci o njihovoj karcinogenosti, genotoksičnosti i teratogenosti (Kärkkäinen, 2007).

## **2.8. Biorazgradivost ionskih kapljevina**

Iako su ionske kapljevine već duže vrijeme predmet intenzivnog istraživanja znanstvenika, tek nedavno se pozornost usmjerila na njihov cijeli ciklus, od sinteze do primjene, a zatim i na ono što se događa s njima nakon provedenog procesa u kojem su korištene. Prati se njihova biorazgradivost te potencijal nakupljanja u okolišu. U testu biorazgradivosti proučavana je sposobnost ionske kapljevine za degradaciju mjerenjem potrošnje otopljenog kisika nakon 28 dana. Test je proveden u aerobnom vodenom mediju inokuliranom s mikroorganizmima iz otpadnih voda uz 1-butil-metilimidazolne ionske tekućine s različitim anionima (npr. Br,  $BF_4$ ,  $PF_6$ ). Provodio se Closed Bottle Test (OECD 301D) koji je uveo Scammells. Prema Scammells-u, dobro razgradivom komponentom smatraju se one komponente koje imaju razinu degradacije iznad 60%. Sve ionske tekućine koje su ispitane pokazale su manji rezultat, što znači da su slabo biorazgradive. Kao mogući razlog njihove slabe biorazgradivosti navedena je njihova visoka toksičnost koja će inhibirati ili usmrtiti mikroorganizme odgovorne za razgradnju (Kärkkäinen, 2007). Zbog svojih povoljnih ostalih svojstava, ionske se kapljevine nastoje

poboljšati kako bi se smanjile njihove negativne osobine. To se u nekoj mjeri i postiglo s razvitkom ionskih kapljevina treće generacije, odnosno anionskim i kationskim modifikacijama već poznatih ionskih kapljevina. Međutim, sinteza takvih ionskih kapljevina podrazumijeva korištenje inovativnih tehnika i uređaja, koje će utjecati na toksičnosti i biorazgradivosti ali i znatno poskupiti sam proces sinteze (Moshikur i sur., 2020).

### 3. ZAKLJUČAK

U vremenima u kojima čovječanstvo vodi utrku s ekološkim katastrofama, koje iz dana u dan imaju sve veće negativne posljedice na cijeli planet pa tako i na čovjeka, ionske kapljevine javile su se kao izvrsna zamjena za još uvijek često korištena organska otapala. Zbog svojih povoljnih svojstava kao što su dobra topljivost, slaba hlapljivost, izrazita stabilnost i nezapaljivost, ionske kapljevine omogućavaju ekološki prihvatljiviju proizvodnju farmaceutika. Osim toga, važna je i činjenica da su ionske kapljevine reciklabilne, što znači da će se u procesima proizvodnje moći rekuperirati i koristiti u više ciklusa proizvodnje. Prednost im je, kod proizvodnje farmaceutika, i to što imaju antimikrobna, antioksidativna i antitumorska svojstva pa će na taj način poboljšati svojstva samih lijekova. Ionske kapljevine imaju i svoje negativne strane, pa su tako neke od onih koje su trenutno u upotrebi pokazale određenu toksičnost i na organizme na kojima se farmaceutici čija su sastavnica ionske kapljevine primjenjuju, ali i na okoliš prilikom otpuštanja otpadnih voda. Upravo je toksičnost svojstvo u kojemu se ionske kapljevine nisu pokazale boljima od organskih otapala.

Međutim, kako je cijeli svijet trenutno u postupku ekološkog "osvještavanja", tako ni ionske kapljevine još uvijek nisu u širokoj primjeni. Dijelom je i zbog toga što su još uvijek u fazi istraživanja u kojima se nastoje pronaći idealne ionske kapljevine koje bi zamijenile štetna otapala i sastojke u velikoj većini procesa. Za očekivati je da će do pronalaska takvih ionskih kapljevina idealnih svojstava i doći upravo zbog velike mogućnosti modifikacije njihovih kemijskih i fizikalnih svojstva te bioaktivnosti mijenjanjem kemijske strukture.

## 4. POPIS LITERATURE

Adawiyah N., Moniruzzaman M., Hawatulaila S., Goto M. (2016) Ionic liquids as a potential tool for drug delivery systems. *Medicinal Chemistry Communications* **7**: 1881-1897.

Agatemor C., Ibsen K. N., Tanner E. E. L., Mitragotri S. (2018) Ionic liquids for addressing unmet needs in healthcare. *Bioengineering & Translational Medicine* **3**: 7-25.

Aguilar J. C., Rodríguez E. G. (2007) Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine* **25**: 3752-3762.

An J. H., Kim W. S. (2013) Antisolvent crystallization using ionic liquids as solvent and antisolvent for polymorphic design of active pharmaceutical ingredient. *Crystal Growth & Design* **13**: 31-39.

Anastas P. T., Eghbali J. C. (2010) Green Chemistry: Principles and practice. *Chemical Society Reviews* **39**: 301-312.

Anderson B. D., Conradi R. A. (1985) Predictive relationships in the water solubility of salts of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **74**: 815-820.

Aucouturier J., Dupuis L., Ganne V. (2001) Adjuvants designed for veterinary and human vaccines. *Vaccine* **19**: 2666-2672.

Banerjee A., Ibsen K., Iwao Y., Zakrewsky M., Mitragotri S. (2017) Transdermal Protein Delivery Using Choline and Geranate(CAGE) Deep Eutectic Solvent. *Advanced Healthcare Materials* **6**:1-11.

Benson H. A. E., Grice J.E., Mohammed Y., Namjoshi S., Roberts M. S. (2019) Topical i Transdermal Drug Delivery: From Simple Potions to Smart Technologies. *Current Drug Delivery* **16**: 444-460.

Berge S. M., Bighley L. D., Monkhouse D. C. (1977) Pharmaceutical salts. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **66**: 1-19.

Berry D. A., Dye S. R., Ng K. M. (1997) Synthesis of Drowning-Out Crystallization-Based Separations. *AIChE Journal* **43**: 91-103.

Bica K., Rijksen C., Nieuwenhuyzen M., Rogers R. D. (2010) In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid. *Physical Chemistry Chemical Physics* **12**: 2011-2017.

Bica K., Rogers R. D. (2010) Confused ionic liquid ions-a "liquification" and dosage strategy for pharmaceutically active salts. *Chemical Communications* **46**: 1215-1217.

Byrn S., Pfeiffer R., Ganey M., Hoiber C., Poochikian G. (1995) Pharmaceutical Solids: A strategic Approach to Regulatory Considerations. *Pharmaceutical Research* **12**:945-954.

Carson L., Chau P. K. W., Earle M. J., Gilea M. A., Gilmore B. F., Gorman S. P., Mccann T., Seddon K. R. (2009) Antibiofilm activities of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquids. *Green Chemistry* **44**: 492-497.

Carter E. B., Culver S. L., Fox P. A., Goode R. D., Ntai I., et.al. (2004) Sweet success: ionic liquids derived from non-nutritive sweeteners. *Chemical Communications* **6**:630-631.

Cunningham A. L., Garçon N., Leo O., Friedland L. R., Strugnell R., Laupèze B., Doherty M., Stern P. (2016) Vaccine development: From concept to early clinical testing. *Vaccine* **34**: 6655-6664.

Cvjetko Bubalo M., Radošević K., Radojčić Redovniković I., Halambek J., Vorkapić-Furač J., Gaurina Srček V. (2014) Ionske kapljevine-razvoj i izazovi industrijske primjene. *Kemija u industriji* **63**: 163-171.

Deshmukh A., Gore B., Thulasiram H. V., Swamy V. P. (2015) Recyclable ionic liquid iodinating reagent for solvent free, regioselective iodination of activated aromatic and heteroaromatic amines. *RSC Advances* **5**: 88311-88315.

Docherty K. M., Kulpa C. F. (2005) Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids. *Green Chemistry* **7**: 185-189.

Ferraz R., Branco L. C., Marrucho I. M., Araújo J. M. M., Rebelo L. P. N., et al. (2012) Development of novel ionic liquids based on ampicillin. *Medicinal Chemistry Communications* **3**: 494-497.

Florindo C., Araújo J. M. M., Alves F., Matos C., Ferraz R., Prudêncio C., et al. (2013) Evaluation of solubility and partition properties of ampicillin-based ionic liquids. *International Journal of Pharmaceutics* **456**: 553-559.

Gomes J. M., Silva S. S., Reis R. L. (2019) Biocompatible ionic liquids: fundamental behaviours and applications. *Chemical Society Reviews* **48**: 4317-4335.

Grodowska K., Parczewski A. (2010) Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* **67**: 3-12.

- Harrison I. T., Lewis B., Nelson P., Rooks W., Roszkowski A., Tomolonis A., Fried J. H. (1970) Nonsteroidal Antiinflammatory Agents. I. 6-Substituted 2-Naphthylacetic Acids. *Journal of Medicinal Chemistry* **13**: 203-205.
- Higasio Y. S., Shoji T. (2001) Heterocyclic compounds such as pyrroles, pyridines, pyrrolidins, piperdines, indoles, imidazol and pyrazins. *Applied Catalysis A: General* **221**: 197-207.
- Hoffer M. (1951) Gentic acid compounds of antipyrines. *US Patent No. US2541651A*.
- Hough W. L., Rogers R. D. (2007) Ionic Liquids Then and Now: From Solvents to Materials to Active Pharmaceutical Ingredients. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. **80**: 2262-2269.
- Huddleston J. G., Willauer H. D., Swatloski R. P., Visser A. E., Rogers R. D. (1998) Room temperature ionic liquids as novel media for "clean" liquid-liquid extraction. *Chemical Communications* 1765-1766.
- Jordan A., Gathergood N. (2015) Biodegradation of ionic liquids-a critical review. *Chemical Society Reviews* **44**: 8200-8237.
- Kalepu S., Nekkanti V. (2015) Insoluble drug delivery strategies: Review of recent advances and business prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B* **5**: 442-453.
- Kärkkäinen J. (2007) Preparation and characterization of some ionic liquids and their use in the dimerization reaction of 2-methyl-propene, doktorska disertacija, University of Oulu.
- Kumar V., Malhotra S. V. (2009) Study on the potential anti-cancer activity of phosphonium and ammonium-based ionic liquids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**: 4643-4646.
- Kundu N., Roy S., Mukherjee D., Maiti T. K., Sarkar J. (2017) Unveiling the Interaction between Fatty-Acid-Modified Membrane and Hydrophilic Imidazolium-Based Ionic Liquid: Understanding the Mechanism of Ionic Liquid Cytotoxicity. *The Journal of Physical Chemistry B* **121**: 8162-8170.
- Malhotra S. V., Kumar V. (2010) A profile of the in vitro anti-tumor activity of imidazolium-based ionic liquids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **20**: 581-585.
- Marcinkowska K., Praczyk T., Łeęgosz B., Biedziak A., Pernak J. (2016) *Biotechnology Journal*. **11**: 1000-1013.
- Marsh K. N., Boxall J. A., Lichtenthaer R. (2004) Room temperature ionic liquids and their mixtures- a review. *Fluid Phase Equilibria* **219**: 93-98.



- Marrucho I. M., Branco L. C., Rebelo L. P. N. (2014) Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* **5**: 527-546.
- Mena S., Santiago S., Gallardo I., Guirado G. (2020) Sustainable and efficient electrosynthesis of naproxen using carbon dioxide and ionic liquids. *Chemosphere* **245**: 125557.
- Moniruzzaman M., Goto M. (2011) Ionic liquids: Future solvents and reagents for pharmaceuticals. *Journal of Chemical Engineering of Japan* **44**: 370-381.
- Monti D., Egiziano E., Burgalassi S., Chetoni P., Chiappe C., Sanzone A., Tampucci S. (2017) Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* **516**: 45-51.
- Moshikur R. M., Chowdhury M.R., Moniruzzaman M., Goto M. (2020) Biocompatible ionic liquids and their application in pharmaceuticals. *Green Chemistry* DOI:10.1039/D0GD02387F.
- Moshikur R., Chowdhury R., Wakabayashi R., Tahara J., Moniruzzaman M., Goto M. (2019) Characterization and cytotoxicity evaluation of biocompatible amino acid esters used to convert salicylic acid into ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids* **278**: 226-233.
- Olivier-Bourbigou H., Magna L. (2002) Ionic Liquids: perspectives for organic and catalytic reactions. *Journal of Molecular Catalysis A* **182-183**: 419-437.
- Pedro S. N., Freire C. S. R., Silvestre A. J. D., Freire M. G. (2020) The Role of Ionic Liquids in the Pharmaceutical Field: An Overview of Relevant Applications. *International Journal of Molecular Sciences* **21**: 8298.
- Pleuvry B. J. (2005) Factors affecting drug absorption and distribution. *Pharmacology* **6**: 135-138.
- Prausnitz M. R., Langer R. (2008) Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology* **26**: 1261-1268.
- Reslan M., Kayser V. (2018) Ionic liquids as biocompatible stabilizers of proteins. *Biophysical Reviews* **10**: 781-793.
- Savjani K. T., Gajjar A. K., Savjani J. K. (2012) Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics* **2012**: 195727.
- Sekhon B. S. (2011) Ionic liquids: pharmaceutical and biotechnological applications. *Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research* **1**: 395-411.

Shamshina J. L., Rogers R. D. (2014) Overcoming the problems of solid state drug formulations with ionic liquids. *Therapeutic Delivery* **5**: 489-491.

Shimabukuro T. T., Nguyen M., Martin D., DeStefano F. (2015) Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS). *Vaccine* **33**: 4398-4405.

Sivapragasam M., Moniruzzaman M., Goto M. (2016) Recent advances in exploiting ionic liquids for biomolecules: Solubility, stability and applications. *Biotechnology Journal* **11**: 1000-1013.

Sivapragasam M., Moniruzzaman M., Goto M. (2020) An overview on the Toxicological Properties of Ionic Liquids toward Microorganisms. *Biotechnology Journal* **15**: 1-9.

Stahl P. H., Wermuth C. G. (2002) Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. Weinheim, Ger. : Wiley-VCH.

Struna- Hrvatsko strukovno nazivlje. URL: <http://struna.ihjj.hr/naziv/akutna-toksicnost/35398/>.  
. Pristupljeno: 15.kolovoz 2021.

Subhedar D. D., Shaikh M. H., Khan F. A. K., Sangshetti J. N., Khedkar V. M., Shingate B. B. (2016) Facile synthesis of new N-sulfonamidyl-4-thiazolidinone derivatives and their biological evaluation. *New Journal of Chemistry* **40**: 3047-3058.

Subhedar D. D., Shaikh M. H., Nawale L., Yeware A., Sarkar D., Kalam F. A., Sangshetti J. N., Shingate B. B. (2016) Novel tetrazoloquinoline- Rhodanine conjugates: Highly efficient synthesis and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **26**: 2278-2283.

Tao Y., Dong R., Pavlidis I. V., Chen B., Tan T. (2016) Using imidazolium-based ionic liquids as dual solvent-catalysts for sustainable synthesis of vitamin esters: Inspiration from bio- and organo-catalysis. *Green Chemistry* **18**: 1240-1248.

Uddin M. N., Basak D., Hopefl R., Minofar B. (2020) Potential Application of Ionic Liquids in Pharmaceutical Dosage Forms for Small Molecule Drug and Vaccine Delivery System. *Journal of Pharmacy & pharmaceutical Sciences* **23**: 158-176.

Wan K. T., Davis M. E. (1995) Asymmetric synthesis of naproxen by a new heterogeneous catalyst. *Journal of Catalysis* **152**: 25-30.

Weber C. C., Kulkarni S. A., Kunov-Kruse A. J., Rogers R. D., Myerson A. S. (2015) The use of cooling crystallization in an ionic liquid system for the purification of pharmaceuticals. *Crystal Growth & Design* **15**: 4946-4951.

Whitehead K., Mitragotri S. (2008) Mechanistic analysis of chemical permeation enhancers for oral drug delivery. *Pharmaceutical Research* **25**: 1412-1419.

Yu Z. Q., Chew J. W., Chow P. S., Tan R. B. H. (2007) Recent advances in crystallization control: An industrial perspective. *Chemical Engineering Research and Design* **85**: 893-905.

Zakrewsky M., Lovejoy K. S., Kern T. L., Miller T. E., Le V., Nagy A., Goumas A. M., Iyer R. S., DelSesto R. E., Koppisch A. T., Fox D. T., Mitragotri S. (2014) 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* **111**: 13313-13318.

Zhang R., Wang X., Ni L., Di X., Ma B., Niu S., Liu C., Reiter R. J. (2020) COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences* **250**: 1175832.

Zhou F., Liang Y., Liu W. (2009) Ionic liquid lubricants: designed chemistry for engineering applications. *Chemical Society Reviews* **38**: 2590-2599.

## Izjava o izvornosti

*Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.*

*Dora Štegović*

ime i prezime studenta