

5种纳米原料的透皮吸收及安全评估研究进展

苏哲¹, 张铮^{1,2}, 张筱雨¹, 张凤兰¹, 王钢力^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

2. 中国药科大学, 江苏 南京 210009

摘要: 为了解纳米原料作用于皮肤时的暴露情况和总体风险, 探讨透皮吸收研究在纳米原料安全评估中的应用, 对三联苯基三嗪、氧化锌、炭黑、二氧化钛、亚甲基双-苯并三唑基四甲基丁基酚5种已收录于欧盟化妆品法规的纳米原料的透皮吸收试验研究以及相关安全评估工作进行总结。结果显示皮肤对于这5种纳米原料具有较好的屏障作用, 未来在进行纳米原料透皮吸收研究以及纳米化妆品、经皮给药纳米药物的安全性评价时, 应充分考虑皮肤屏障作用的影响, 结合纳米原料的质量规格关键参数进行逐案分析。

关键词: 纳米药物; 纳米原料; 化妆品; 三联苯基三嗪; 氧化锌; 炭黑; 二氧化钛; 亚甲基双-苯并三唑基四甲基丁基酚; 透皮吸收; 安全评估

中图分类号: R944; R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 11-2371-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.027

Research progress on percutaneous absorption and safety evaluation of five nanomaterials

SU Zhe¹, ZHANG Zheng^{1,2}, ZHANG Xiaoyu¹, ZHANG Fenglan¹, WANG Gangli¹

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: In order to understand the percutaneous exposure and overall risk of nanomaterials when applied on skin, and to discuss the application of percutaneous absorption data in safety evaluation of nanomaterials, in this article, the authors summarized related research studies and safety evaluation work of five nanomaterials, such as triphenyltriazine, zinc oxide, carbon black, titanium dioxide, methylene bis benzotriazolyl tetramethyl butylphenol, that had been included in the EU regulation. The results show that skin is an effective barrier for these nanomaterials. In the future, for percutaneous absorption study of nanomaterials, as well as for the safety evaluation of nano-cosmetics and skin-applied nano-drugs, the influence of skin barrier function should not be ignored, and a case-by-case analysis with consideration of key parameters of the nanomaterial is necessary.

Key words: nano-drugs; nanomaterial; cosmetics; triphenyltriazine; zinc oxide; carbon black; titanium dioxide; methylene bis benzotriazolyl tetramethyl butylphenol; percutaneous; safety evaluation

近年来,随着纳米技术的不断发展,纳米材料在医药及相关领域的应用日益增多^[1-2]。在纳米尺寸下,物质可能具有区别于传统原料的性质,如可能具有高表面能、能够穿过生物膜屏障,从而表现出特殊的生物学特性,因此纳米材料的使用安全始终受到高度关注^[3-8]。2021年,国家药品监督管理局药品审评中心发布《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》^[9]《纳米药物非临床药代动力学研究

技术指导原则(试行)》^[10]《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则(试行)》^[11],对纳米药物的研究与评价作进一步规范和指导。

根据《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》,纳米药物分为3类:药物纳米粒、载体类纳米药物、其他类纳米药物。其中,药物纳米粒通常采用特定制备方法直接将原料药等加工成纳米尺度的颗粒,然后再制成适用于不同给药途径的不

收稿日期: 2022-06-24

第一作者: 苏哲,助理研究员,研究方向为化妆品安全技术评价。E-mail: suzhe@nifdc.org.cn

*通信作者: 王钢力,研究员,研究方向为化妆品质量控制与安全评价。E-mail: wanggl@nifdc.org.cn

同剂型;在载体类纳米药物中,无机纳米粒是常用的载体材料。实际上,纳米材料在化妆品行业也有一定的研究和应用基础,化妆品中的纳米原料通常是指在三维(3D)空间结构中至少有一维处于1~100 nm或由它们作为基本单元构成的不溶或生物不可降解的人工原料,据调查,目前已有至少10余种纳米原料用于化妆品中^[12-13]。

从原料特征、作用部位、使用方法等方面来看,使用纳米原料的化妆品与部分皮肤给药的纳米药物具有一定的相似性,因此两者的研究技术路线和安全评估方法在一定程度上可以相互借鉴。为指导化妆品纳米原料的安全评估,欧盟消费者安全科学委员会(scientific committee on consumer safety, SCCS)发布了1项《化妆品纳米原料安全评估指南》^[14],提出以暴露为导向的安全评估策略,并对多种纳米原料完成安全评估,其中纳米级的三联苯基三嗪^[15]、氧化锌^[16]、炭黑^[17]、二氧化钛^[18]、亚甲基双-苯并三嗪基四甲基丁基酚^[19]已作为准用防晒剂或准用着色剂收录于《欧盟化妆品法规 1223/2009》^[20]。在评估过程中,关键步骤为判断是否存在系统暴露可能。因此,总结分析这5种纳米原料的透皮吸收研究以及在安全评估中的应用,将有助于理解纳米颗粒作用于皮肤的透过情况及其安全风险,对相关产品的研发和安全性评价提供一定的技术参考。

1 纳米原料透皮吸收研究基本原则

在《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则(试行)》中特别指出,对于经皮给药途径的纳米药物,应注意考察不同状态下纳米药物在给药局部和全身的暴露量差异,并为毒理学试验设计提供暴露量参考信息。在SCCS的《化妆品纳米原料安全评估指南》中,也对纳米原料透皮吸收研究的基本原则和试验方法等进行了讨论。

目前,已有多项方法可用于化学物质的透皮吸收研究,如经合组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)收录的《测试指南 427 皮肤吸收:体内方法》^[21]以及《测试指南 428 皮肤吸收:体外方法》^[22](下文分别简称为 OECD TG 427、OECD TG 428)。在 OECD TG 427 中,通过大鼠等动物模型开展透皮吸收的在体研究,但由于欧盟化妆品动物实验禁令等的影响^[23],此类方法在化妆品中的实际应用目前已受到较大限制。在 OECD TG 428 中,建立了1种使用离体皮肤的扩散池模型,可将受试物在皮肤表面作用一定时间,并

在另一侧按照一定时间间隔收集接收液,通过放射性标记等方式,可对接液、冲洗液、角质层、剩余皮肤组织、扩散池残余等各部分的受试物含量进行测量,从而对透皮通量、吸收量等指标进行计算。

根据 SCCS《化妆品纳米原料安全评估指南》^[14],在对纳米原料进行研究时,可参考常规原料透皮吸收研究的准则和方法,如 OECD TG 428 等。但需要注意的是,这些准则和方法是为常规化学物质制定的,在用于纳米原料时,需结合纳米原料特性予以考虑。此外,电子显微技术也可以用于纳米颗粒透皮吸收相关研究,通过高质量的电子显微影像,可以观察纳米颗粒在皮肤中的存在情况以及具体形态。在《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》以及 SCCS 的《化妆品纳米原料安全评估指南》中,均列举了针对纳米原料的各种表征方法。

2 5种纳米原料的透皮吸收研究进展

2.1 三联苯基三嗪

2011年,SCCS发布关于三联苯基三嗪的评估报告 SCCS/1429/11,其中分析了2项递交至 SCCS 的透皮吸收体外试验数据^[24]。

第1项试验参照 OECD TG 428,使用人体和大鼠皮肤,对三联苯基三嗪(86 nm)进行同位素标记,测得在人体皮肤中的透皮通量为 $0.042 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 、平均吸收量为 0.06%,在大鼠皮肤中的透皮通量为 $0.044 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 、平均吸收量为 1.38%,结果显示透皮吸收的速度和程度均十分有限。

第2项试验参照 OECD TG 428,使用经胶带剥离的预损伤人体皮肤,对三联苯基三嗪(120 nm)进行同位素标记,测得透皮通量为 $0.281 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 、平均吸收量为 0.81%,结果显示未出现明显的透皮吸收,且受损的角质层没有引起皮肤透过率的显著升高。

2.2 氧化锌

2012年,SCCS发布关于纳米氧化锌的评估报告 SCCS/1489/12,其中收录了多项透皮吸收试验研究^[25],包括体外试验和体内试验,部分研究中还考虑了 UVB 辐射、化学促渗剂等的影响。

2.2.1 体外试验 2007年,Cross等^[26]采用 Franz 静态扩散池模型,测试了纳米氧化锌(15~40 nm)在人体腹部皮肤的透皮情况,电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测得接收液中锌的总量低于作用剂量的 0.03%,电镜观察氧化锌纳米颗粒仅存在于角质层外侧以及松散、剥脱的角质层表层。2009年,Durand等^[27]采用 Franz 静态扩散池模型,测试了2

种氧化锌(未提供粒径信息)在人体腹部皮肤的透皮情况,使用电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-OES)测量,未观察到有氧化锌穿透皮肤的现象。2008年,Zvyagin等^[28]使用人体腹部和胸部皮肤,使用多光子显微镜(MPM)、扫描电子显微镜(SEM)、能量色散X射线(EDX)等观察,未发现纳米尺寸氧化锌(26~30 nm)透皮进入细胞或细胞外间隙。

2006年,Gamer等^[29]参照OECD TG 428等技术指南,测试了纳米氧化锌(80 nm)在猪皮肤上的透皮情况,使用原子吸收光谱(AAS)、ICP-MS,未发现氧化锌颗粒或可溶性锌离子穿过角质层。

2.2.2 体内试验 2009年,Filipe等^[30]参照防晒系数测试方法,研究了球状氧化锌(20~60 nm)在正常人体皮肤以及在胶带剥离皮肤、封闭斑贴等极端条件下的透皮情况。扫描透射离子显微镜、粒子诱导X射线发射技术等的结果显示,角质层表层存在高水平锌元素,在到达深层时急剧下降至极低水平,表明大多数氧化锌纳米颗粒局限于角质层表层,未明显渗透至活细胞层。

2008年,Zvyagin等^[28]使用MPM结合SEM和技术,发现在人体皮肤中,氧化锌纳米颗粒(26~30 nm)仅停留在角质层上,未透皮进入细胞或细胞外间隙,在皮肤皱褶和毛囊根部有聚集,毛囊中的氧化锌未进入相邻细胞或组织,真皮层中没有明显的纳米尺寸氧化锌的存在。

2.2.3 UVB辐射和化学促渗剂的影响 2011年,Monteiro-Riviere等^[31]使用刚断奶的约克夏猪的皮肤,研究了UVB辐射对氧化锌颗粒(140 nm)皮肤透过性的影响。透射电子显微镜加X射线显微分析(TEM/EDS)显示,在UVB暴露和未暴露皮肤中,氧化锌纳米颗粒仅存在于角质层表面和角质层的第1层。飞行时间次级离子质谱(TOF-SIMS)结果显示,在UVB暴露和未暴露皮肤中,有部分氧化锌渗透进入表皮层,但该结果可能存在背景干扰。没有证据表明氧化锌纳米颗粒穿透皮肤,且UVB损伤皮肤并未增强氧化锌纳米颗粒的透皮吸收。

2009年,Kuo等^[32]采用Franz静态扩散池模型,使用10月龄裸鼠皮肤,研究了油酸、乙醇等化学促渗剂对氧化锌纳米颗粒(10 nm)皮肤透过性的影响。双通道多光子显微镜等结果显示,油酸、乙醇、油酸/乙醇混合物均能促进氧化锌纳米颗粒进入角质层。

2010年,Gulson等^[33-35]使用同位素示踪技术,研究了两种纳米氧化锌(19、110 nm)防晒剂的透皮情

况,配方中含有促渗剂肉豆蔻酸异丙酯,且在涂抹后至少进行1 h紫外线照射。结果显示,所有志愿者在试验结束6 d后血液中同位素锌的丰度增加,2种规格氧化锌之间无明显差异,丰度平均增加约0.4%,尿液中也观察到锌水平的升高。研究人员认为,结果表明氧化锌颗粒中的锌能够穿透人体健康皮肤,但与正常存在于人体内的锌相比,吸收量仍是极小的,血液中检测到的同位素锌不到使用剂量的0.001%,无法判断是以纳米颗粒还是可溶性锌离子形式存在。

2.3 炭黑

由于炭黑的矿物特性,难以通过放射性同位素标记进行透皮吸收研究,也缺少高效液相色谱等定量检测方法,因此关于炭黑的透皮吸收定量研究相对较少,主要依靠影像观察。2015年,SCCS更新了关于纳米炭黑的评估报告SCCS/1515/13,其中分析了两项递交至SCCS的人体皮肤透皮吸收体外试验^[36]。

第1项研究使用透射电子显微镜观察,在人体腹部皮肤中,炭黑纳米颗粒(20~30 nm)仅存在于角质层外层,没有证据表明进入角质层或者活细胞中。SCCS评论认为该试验未使用可接受的试验导则,且仅使用1份皮肤样品,无法作为结论性的证据。

第2项研究参照OECD TG 428,使用人体胸部和腹部皮肤,部分皮肤在进行电镜观察前使用胶带剥离以便完全去除表层。经透射电子显微镜观察,仅在1份皮肤样品最外层的胶带中观察到炭黑颗粒(20~30 nm),未在更深层皮肤中观察到。

2.4 二氧化钛

2013年,SCCS发布关于纳米二氧化钛的评估报告SCCS/1516/13,其中对30余项透皮吸收研究进行了分析,覆盖了体外、离体和体内试验,作用对象包括完整的以及经紫外损伤的皮肤,多项为递交至SCCS的非公开试验数据,基于这些试验数据,SCCS对纳米二氧化钛的透皮吸收情况进行了总结^[37]。

SCCS认为这些研究结果表明,当作为防晒剂使用时,二氧化钛纳米颗粒大部分停留在皮肤上,仅有小部分可能透过至角质层的外层。有部分研究结果显示,二氧化钛纳米颗粒可能到达更深的颗粒层,如Kertész等^[38]在2005年使用重度联合免疫缺陷小鼠移植人类包皮进行的研究;在某些研究中甚至能够达到真皮层,如Sadrieh等^[39]在2010年使

用小型猪进行的研究。然而,结合提交至SCCS的研究数据以及公开发表的其他研究,有大量一致证据表明,二氧化钛纳米颗粒不足以渗透至健康皮肤的表皮层活细胞或者真皮层。

在SCCS报告中,还对部分试验条件较为特殊的研究进行了分析。2007年,Pinheiro等^[40]对纳米二氧化钛在银屑病皮肤中的透皮吸收情况进行了研究,结果显示,与健康皮肤相比,纳米二氧化钛在银屑病皮肤角质层中的透过程度更高,但均未到达活细胞层。2012年,Bennett等^[41]使用离体猪皮肤研究发现,在经辐射的皮肤中,纳米颗粒或小的团聚物出现在真皮层间隙中,而在黑暗条件下测试的对照组皮肤中,二氧化钛仅存在于角质层的表层。SCCS认为该项研究提出1个问题,即在实际使用条件下,纳米颗粒团聚物可能会瓦解,从而增强其皮肤透过性,但该问题仍需更多不同晶型和涂层的纳米材料加以论证。SCCS认为提交的资料显示,纳米二氧化钛不会透过晒伤(或者模拟晒伤)的皮肤,但相关研究未包括用于弯曲部位或者受损皮肤的情况。此外,有研究显示二氧化钛纳米颗粒可能会进入毛囊。

2.5 亚甲基双-苯并三唑基四甲基丁基酚

2015年,SCCS发布关于纳米级亚甲基双-苯并三唑基四甲基丁基酚(MBBT)的评估报告SCCS/1546/15,其中分析了2项递交至SCCS的透皮吸收体外试验数据^[42]。

第1项试验参照OECD TG 428,使用人体皮肤和大鼠皮肤,对MBBT(90、99 nm)进行同位素标记,测得在人体皮肤的透皮通量为 $0.086 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 、平均吸收量为0.02%,在大鼠皮肤中的透皮通量为 $0.104 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 、平均吸收量为2.08%,结果显示透皮吸收的速度和程度均十分有限。

第2项试验参照OECD TG 428,使用经胶带剥离的预损伤人体皮肤,对MBBT(87、91 nm)进行同位素标记,测得透皮通量小于 $0.058 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 、进入或透过皮肤的总量为0.06%。

3 对5种纳米原料透皮吸收和安全评估的探讨

3.1 透皮吸收研究情况

对5种纳米原料的透皮吸收研究情况进行梳理,主要包括体外试验和体内试验两大类,作用对象主要包括人体皮肤、猪皮肤、大鼠皮肤等。其中,关于纳米氧化锌和纳米二氧化钛的透皮吸收研究较为充分,关于纳米级的三联苯基三嗪、炭黑和亚甲基双-苯并三唑基四甲基丁基酚的此类研究相对

较少。

对试验结果进行整体分析,多项研究表明纳米颗粒仅停留在皮肤角质层的表层,难以进入活细胞层;在部分定量研究中,计算获得相关的皮肤吸收量或者透过率,基本处于较低水平,且在三联苯基三嗪、亚甲基双-苯并三唑基四甲基丁基酚的试验过程中,由于测得结果在定量限以下,后续直接采用定量限进行皮肤吸收量的计算,因此获得的结果更为保守;部分试验显示,纳米颗粒(如纳米氧化锌、二氧化钛)可能会进入毛囊,但难以进入相邻细胞或组织。总体上来说,皮肤对于这些纳米原料体现出了较好的屏障作用。

3.2 皮肤损伤或促渗剂的影响

皮肤损伤可能影响正常的屏障功能、增加透皮吸收,此外,在配方中使用促渗剂也可能提高皮肤透过性^[43-45]。在5种化妆品纳米原料的透皮吸收相关研究,部分考虑了这类因素的影响,采取的变量包括胶带剥离、紫外辐射、银屑病皮肤以及油酸、乙醇、肉豆蔻酸异丙酯等化学促渗剂。部分研究结果体现出相关因素对纳米原料透皮吸收可能存在的影响,如纳米三联苯基三嗪在经胶带剥离的预损伤人体皮肤中测得的吸收率更高,油酸、乙醇及其混合物可能促进氧化锌纳米颗粒进入角质层,二氧化钛纳米颗粒或小的团聚物可能出现在经辐射离体猪皮的真皮层间隙中,纳米二氧化钛在银屑病皮肤中的透过程度更高(但未到达活细胞层)。

SCCS/1546/15提到在透皮吸收研究中,尚缺少针对受损皮肤的标准方法,此外也缺乏关于“受损皮肤”的共识,例如可能是物理损伤或者晒伤皮肤。SCCS在《化妆品纳米原料安全评估指南》中也指出,由于当前缺乏结果可再现、实验室内和实验室间结果可比较的标准化模型,使纳米原料在受损皮肤上的吸收和作用的相关研究存在一定挑战。

3.3 透皮吸收的试验方法

根据SCCS《化妆品纳米原料安全评估指南》,可参考OECD TG 428等试验方法,开展纳米原料的透皮吸收相关研究。在上述5种化妆品纳米原料的透皮吸收研究中,OECD TG 428方法或者类似的扩散池模型多见采用。在这种模型中,经常结合电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)等定量研究方法对接收液或者皮肤组织进行检测,但这些研究方法可能存在一定的局限性,例如无法分辨离子状态和纳米颗粒状态。对于部分纳米原料(如炭黑)由于本身特性,可能难以开展定量研究。在这些情况下,

通常可以尝试结合显微方法,帮助观测纳米颗粒在皮肤中的分布以及具体存在形态。此外,试验皮肤的选择也极其重要,根据三联苯基三嗪、亚甲基双-苯并三唑基四甲基丁基酚等的研究结果,与人体皮肤相比,大鼠皮肤可能具有更高的透过性。

需要注意的是,OECD TG 428等标准方法主要用于常规原料的透皮吸收研究,在用于纳米原料时,需结合纳米原料的特性,充分考虑试验模型和检测方法的适用性,必要时进行优化改造。此外,从实际研究情况看,目前体外重建3D皮肤模型等体外替代方法在该领域的应用仍十分有限。因此,关于化妆品纳米原料透皮吸收的方法学研究仍然十分重要。

3.4 安全评估的应用

基于上述透皮吸收研究结果以及其他毒理学相关数据,SCCS完成了5种化妆品纳米原料的安全评估。当透皮吸收研究应用于化妆品纳米原料的安全评估时,除评判试验本身的科学性外,还需要关注所提供的原料信息。即便是同一化学物质的纳米原料,如果具有不同的质量规格,如不同的粒径、形状、表面包覆等,也可能表现出较大差异。在SCCS对纳米原料透皮吸收试验数据的分析中,多次对原料参数信息进行关注,如在纳米氧化锌的评估中,SCCS认为Dussert等在1997年的研究所提供的原料规格、实验过程等信息相当有限,因此不能作为评估纳米氧化锌透皮情况的有效证据,此外也在讨论部分研究数据时指出参数信息缺失、未提供是否有表面包覆或者未说明颗粒平均粒径是质量分布还是数量分布等问题^[46]。

SCCS在2019年更新发布的《化妆品纳米原料安全评估指南》中提到,根据当前研究,纳米原料在皮肤上可能吸收有限或没有吸收,但另一方面,SCCS也指出特定的表面修饰可能提高纳米原料的透皮能力,因此仍需通过试验来确定纳米原料的透皮吸收情况。如无法获得相关数据,可参照常规物质,采用一定百分比作为默认吸收值,或者根据纳米原料的具体情况采用更为严格的默认值。如果试验表明存在潜在的全身吸收,还需要进一步确认纳米结构的完整性,如果实验数据无法排除纳米颗粒的吸收,SCCS将采用默认方法,假设100%的吸收均为纳米形式。

4 结语

2021年,关于纳米药物的3项技术指导原则发布试行,从质量控制研究、非临床药动学研究、非临

床安全性研究等多个方面加强指导。与此同时,新的《化妆品监督管理条例》也于2021年正式施行,在配套的《化妆品注册备案资料管理规定》中明确要求,使用纳米原料的,应当在成分名称后标注“(纳米级)”,化妆品纳米原料的使用和管理也将进一步规范。不同领域的管理思路和技术要点可以相互借鉴,如安全评估策略、试验模型、检测方法等,纳米原料的研究数据在一定条件下也可以在不同领域得以很好利用。

在技术借鉴的过程中,要充分考虑纳米原料在药品和化妆品中的定位、作用等的不同。根据5种化妆品纳米原料的透皮吸收研究结果,皮肤对它们具有较好的屏障作用,这与这些原料在化妆品中的使用目的相符。在化妆品中,这些纳米原料作为防晒剂或者着色剂使用,停留在皮肤表面即可发挥作用,而较少的透皮吸收则意味着相对较低的安全风险,这一点与药品可能存在一定区别。经皮给药目前已经成为一种重要的给药途径,其中相当一部分不仅仅局限于皮肤表面,而是需要作用于皮下组织,或者经皮肤吸收入血从而进入体循环,因此,为了更好地发挥药物作用,许多经皮给药的纳米药物可能需要提高透皮吸收效率,在研发设计和安全性评价等工作中都需要采取诸多与化妆品不同的角度^[47-50]。

无论是使用纳米原料的化妆品,还是通过皮肤给药的纳米药物,皮肤的屏障作用都是需要考虑的重点,从5种纳米原料的透皮吸收研究结果来看,这种屏障作用是不容忽视的。但需要注意的是,纳米原料的透皮吸收、安全风险以及其他生物学表现与原料的具体表征密切相关。欧盟将上述5种纳米原料收录于化妆品法规时,均规定了多项质量规格要求,如纯度、杂质、粒径、水溶性、晶体结构、表面修饰、光稳定性等。因此,在对纳米原料开展透皮吸收研究和安全评估时,仍然需要结合其具体的质量规格关键参数进行逐案分析。

在进行研究时,除常规的透皮吸收试验外,还可以考虑引入更多模拟实际使用条件的外界因素影响,如皮肤损伤、紫外辐射、化学促渗剂等,并适当关注纳米颗粒在皮肤毛囊中的聚集和渗透情况。在《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则(试行)》《纳米药物非临床安全性研究技术指导原则(试行)》中也特别指出:纳米药物可能具有较高的毛囊渗透性或分布至局部淋巴结处,不同皮肤状态(如完整、破损、患病)可能影响纳米药物透皮

的渗透性,因此在评估经皮给药纳米药物的暴露程度时应考虑相关影响。此外,对于试验方法和观测手段,也需要进行不断的开发和优化,特别是探索替代方法和体外皮肤模型在相关研究中的应用。未来,可进一步开展相关领域研究,加强数据积累,为纳米原料、纳米技术在相关行业的安全应用提供更多技术支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周建平. 纳米技术在药物递送中的应用与展望 [J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(4): 379-382.
Zhou J P. Application and prospects of nanotechnology in drug delivery [J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(4): 379-382.
- [2] 刘君, 许银银, 李萌, 等. 纳米药物的研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2020, 28(1): 51-55.
Liu J, Xu Y Y, Li M, et al. Research progress of nanomedicine [J]. Pharm Clin Res, 2020, 28(1): 51-55.
- [3] Šimon P, Joner E. Conceivable interactions of biopersistent nanoparticles with food matrix and living systems following from their physicochemical properties [J]. J Food Nutr Res, 2008, 47(2): 51-59.
- [4] Jani P, Halbert G, Langridge J, et al. The uptake and translocation of latex nanospheres and microspheres after oral administration to rats [J]. J Pharm Pharmacol, 1989, 41(12): 809-812.
- [5] Geiser M, Kreyling W G. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles [J]. Part Fibre Toxicol, 2010, 7(1): 1-17.
- [6] Dreher K L. Health and environmental impact of nanotechnology: Toxicological assessment of manufactured nanoparticles [J]. Toxicol Sci, 2004, 77(1): 3-5.
- [7] Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles [J]. Small, 2008, 4(1): 26-49.
- [8] 姚影, 陆杰, 唐萌, 等. 基于亚细胞损伤的纳米材料毒性研究进展 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2019, 39(3): 430-435.
Yao Y, Lu J, Tang M, et al. Understanding toxicity of nanoparticles based on subcellular level [J]. J Nanjing Med Univ: Nat Sci, 2019, 39(3): 430-435.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-08-27) [2022-06-21]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/932f7130ed4b4b075e54ab15e8d3ada2>.
CDE, NMPA. Technical guidelines on quality control research of nano-drugs (trial) [EB/OL]. (2021-08-27) [2022-06-21]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/932f7130ed4b4b075e54ab15e8d3ada2>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-08-27) [2022-06-21]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/3e8bf40b628a998a1f254ab265e179ce>.
CDE, NMPA. Technical guidelines on non-clinical pharmacokinetics research of nano-drugs (trial) [EB/OL]. (2021-08-27) [2022-06-21]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/3e8bf40b628a998a1f254ab265e179ce>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物非临床安全性研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-08-27) [2022-06-21]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/bc8d3fbe4848edae1c48a84a145650e5>.
CDE, NMPA. Technical guidelines on non-clinical safety evaluation research of nano-drugs (trial) [EB/OL]. (2021-08-27) [2022-06-21]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/bc8d3fbe4848edae1c48a84a145650e5>.
- [12] 苏哲, 罗飞亚, 张凤兰, 等. 化妆品纳米原料的国际监管及最新研究进展 [J]. 中国药事, 2021(2): 227-236.
Su Z, Luo F Y, Zhang F L, et al. A discussion of supervision and latest research progress about cosmetic nanomaterials worldwide [J]. Chin Pharm Aff, 2021(2): 227-236.
- [13] 苏哲, 罗飞亚, 邢书霞, 等. Iccr关注议题: 技术差异和趋势分析 [J]. 日用化学工业, 2021, 51(11): 1125-1133.
Su Z, Luo F Y, Xing S X, et al. Technical comparison and trend analysis on the topics that ICCR are concerned with [J]. China Surf Deter Cosmet, 2021, 51(11): 1125-1133.
- [14] SCCS. Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics [EB/OL]. (2019-10-31) [2022-05-17]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-10/sccs_o_233_0.pdf.
- [15] EU. Commission regulation (EU) No 866/2014 of 8 August 2014 [EB/OL]. (2014-08-08) [2022-05-18]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0866>.
- [16] EU. Commission regulation (EU) 2016/621 of 21 April 2016 [EB/OL]. (2016-04-21) [2022-05-18]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32016R0621>.
- [17] EU. Commission regulation (EU) 2016/1120 of 11 July 2016 [EB/OL]. (2016-07-11) [2022-05-18]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32016R1120>.
- [18] EU. Commission regulation (EU) 2016/1143 of 13 July 2016 [EB/OL]. (2016-07-13) [2022-05-18]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32016R1143>.

- [19] EU. Commission regulation (EU) 2018/885 of 20 June 2018 [EB/OL]. (2018-06-20)[2022-05-18]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32018R0885>.
- [20] EU. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products [EB/OL]. (2009-11-30) [2022-05-17]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009R1223&qid=1652773805487>.
- [21] OECD. OECD guidance for the testing of chemicals 427 skin absorption: *In vivo* method [EB/OL]. (2004-11-23) [2022-05-18]. <https://doi.org/10.1787/9789264071063-en>.
- [22] OECD. OECD guidance for the testing of chemicals 428 skin absorption: *in vitro* method [EB/OL]. (2004-11-23) [2022-05-18]. <https://doi.org/10.1787/9789264071087-en>.
- [23] 罗飞亚, 王钢力, 邢书霞, 等. 化妆品安全性评价替代试验的研究进展及思考 [J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(5): 470-476.
Luo F Y, Wang G L, Xing S X, et al. Research progress and thinking on alternative methods for safety evaluation of cosmetics [J]. Chin Med Biotechnol, 2016, 11(5): 470-476.
- [24] SCCS. Opinion on 1,3,5-triazine,2,4,6-tris[1,1'-biphenyl]-4-yl- [EB/OL]. (2011-12-14) [2022-06-02]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/sccs_o_070_0.pdf.
- [25] SCCS. Opinion on zinc oxide (nano form) [EB/OL]. (2012-12-11) [2022-06-02]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/sccs_o_103_0.pdf.
- [26] Cross S E, Innes B, Roberts M S, et al. Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: *In-vitro* assessment of a novel micronized zinc oxide formulation [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2007, 20(3): 148-154.
- [27] Durand L, Habran N, Henschel V, et al. In vitro evaluation of the cutaneous penetration of sprayable sunscreen emulsions with high concentrations of UV filters [J]. Int J Cosmet Sci, 2009, 31(4): 279-292.
- [28] Zvyagin A V, Zhao X, Gierden A, et al. Imaging of zinc oxide nanoparticle penetration in human skin *in vitro* and *in vivo* [J]. J Biomed Opt, 2008, 13(6): 064031.
- [29] Gamer A, Leibold E, Van Ravenzwaay B. The *in vitro* absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin [J]. Toxicol In Vitro, 2006, 20(3): 301-307.
- [30] Filipe P, Silva J, Silva R, et al. Stratum corneum is an effective barrier to TiO₂ and ZnO nanoparticle percutaneous absorption [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2009, 22(5): 266-275.
- [31] Monteiro-Riviere N A, Wiench K, Landsiedel R, et al. Safety evaluation of sunscreen formulations containing titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in UVB sunburned skin: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. Toxicol Sci, 2011, 123(1): 264-280.
- [32] Kuo T R, Wu C L, Hsu C T, et al. Chemical enhancer induced changes in the mechanisms of transdermal delivery of zinc oxide nanoparticles [J]. Biomaterials, 2009, 30(16): 3002-3008.
- [33] Gulson B, Wong H, McCall M, et al. Dermal absorption of ZnO nanoparticles in sunscreen using the stable isotope approach [J]. Toxicol Lett, 2008, 180(Suppl 1): S222.
- [34] Gulson B, McCall M, Korsch M, et al. Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin [J]. Toxicol Sci, 2010, 118(1): 140-149.
- [35] Gulson B, Wong H, Korsch M, et al. Comparison of dermal absorption of zinc from different sunscreen formulations and differing UV exposure based on stable isotope tracing [J]. Sci Total Environ, 2012, 420: 313-318.
- [36] SCCS. Opinion on carbon black (nano form) [EB/OL]. (2015-12-15) [2022-06-02]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/sccs_o_144_0.pdf.
- [37] SCCS. Opinion on titanium dioxide (nano form) [EB/OL]. (2014-04-22) [2022-06-02]. https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/sccs_o_136_0.pdf.
- [38] Kertész Z, Szikszai Z, Gontier E, et al. Nuclear microprobe study of TiO₂-penetration in the epidermis of human skin xenografts [J]. Nucl Instr Meth Phys Res Sect B: Beam Interact Mater Atom, 2005, 231(1/4): 280-285.
- [39] Sadrieh N, Wokovich A M, Gopee N V, et al. Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano-and submicron-size TiO₂ particles [J]. Toxicol Sci, 2010, 115(1): 156-166.
- [40] Pinheiro T, Pallon J, Alves L, et al. The influence of corneocyte structure on the interpretation of permeation profiles of nanoparticles across skin [J]. Nucl Instr Meth Phys Res Sect B: Beam Interact Mater Atom, 2007, 260(1): 119-123.
- [41] Bennett S W, Zhou D, Mielke R, et al. Photoinduced disaggregation of TiO₂ nanoparticles enables transdermal penetration [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e48719.
- [42] SCCS. Opinion on 2, 2'-methylene-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1, 1, 3, 3-tetramethylbutyl) phenol) (nano form) [EB/OL]. (2015-06-25)[2022-06-02]. https://ec.europa.eu/health/scientific-committees/former-scientific-committees/scientific-committee-consumer-safety-sccs-2013-2016/sccs-opinions-2013-2016_en.
- [43] 刘玮. 皮肤屏障功能解析 [J]. 中国皮肤性病学杂志,

- 2008, 22(12): 758-761.
- Liu W. Skin barrier function [J]. Chin J Dermatovenereol, 2008, 22(12): 758-761.
- [44] 邹 蔚, 何 黎, 杨 成, 等. 面部痤疮、湿疹、黄褐斑及日光性皮炎皮肤屏障功能评价及其临床意义 [J]. 中华皮肤科杂志, 2013, (1): 29-32.
- Zou X, He L, Yang C, et al. Evaluation of skin barrier function in patients with facial acne, eczema, melasma and solar dermatitis and its clinical significance [J]. Chin J Dermatol, 2013(1): 29-32.
- [45] 王懿娜, 方 红, 王海明, 等. 慢性紫外线照射对皮肤屏障功能的影响 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2010, 39(5): 517-522.
- Wang Y N, Fang H, Wang H M, et al. Effect of chronic exposure to ultraviolet on skin barrier function [J]. J Zhejiang Univ: Med Sci, 2010, 39(5): 517-522.
- [46] Dussert A S, Gooris E, Hemmerle J. Characterization of the mineral content of a physical sunscreen emulsion and its distribution onto human stratum corneum [J]. Int J Cosmet Sci, 1997, 19(3): 119-129.
- [47] 王 锐, 张贝贝, 杨 婧, 等. 经皮给药系统中促渗方法的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2855-2858.
- Wang R, Zhang B B, Yang J, et al. Advances in research progress on promoting penetration methods of transdermal drug delivery system [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(5): 2855-2858.
- [48] 王 维, 黄巧玲. 柔性脂质体在经皮给药系统中的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(4): 495-502.
- Wang W, Huang Q L. Research progress of flexible liposome in transdermal drug delivery system [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(4): 495-502.
- [49] 刘晓琳, 丁 亮, 管宴萍, 等. 皮肤药动学在经皮给药制剂生物等效性评价中的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(23): 2683-2689.
- Liu X L, Ding L, Guan Y P, et al. Advances of dermatopharmacokinetic in the bioequivalence assessment of topical formulation [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(23): 2683-2689.
- [50] 任会红, 张瑜娟, 闵卫平. 基于 siRNA 经皮给药系统用于皮肤疾病治疗的研究进展 [J]. 医药导报, 2021, 40(9): 1232-1236.
- Ren H H, Zhang Y J, Min W P. Research progress of siRNA treatment for skin diseases based on transdermal drug delivery system [J]. Herald Med, 2021, 40(9): 1232-1236.

[责任编辑 李红珠]