



中华人民共和国国家标准化指导性技术文件

GB/Z 43193—2023/ISO/TR 22019:2019

纳米技术 纳米材料毒物代谢动力学 研究要素

Nanotechnologies—Considerations for performing toxicokinetic studies
with nanomaterials

(ISO/TR 22019:2019, IDT)

2023-09-07 发布

2024-04-01 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

目 次

前言	I
引言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	3
5 毒物代谢动力学对纳米材料风险评估的重要性	3
5.1 概述	3
5.2 毒物代谢动力学信息的可能用途	3
5.3 纳米材料的关键毒物代谢动力学问题	4
6 影响纳米材料毒物代谢动力学的因素	4
6.1 溶出速率	4
6.2 决定毒物代谢动力学行为的纳米材料理化性质	5
7 分析方法的挑战	8
7.1 概述	8
7.2 元素分析	8
7.3 元素放射性标记或荧光标记的分析	9
7.4 颗粒的测定	10
7.5 检出限	10
8 给药相关问题	11
8.1 概述	11
8.2 剂量	12
9 纳米材料的吸收	12
9.1 概述	12
9.2 皮肤	13
9.3 胃肠道	13
9.4 呼吸道	15
10 分布	18
10.1 概述	18
10.2 器官分布	18
10.3 通过胎盘、血脑屏障和生殖器官的转运	19
11 代谢/降解	20
12 排泄	20
13 结论	21
附录 A (资料性) OECD TG 417:2010 中使用的定义	25
附录 B (资料性) 纳米材料的定量方法的优势和挑战	28
参考文献	33

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件等同采用 ISO/TR 22019:2019《纳米技术 纳米材料毒物代谢动力学研究要素》，文件类型由 ISO 的技术报告调整为我国的标准化指导性技术文件。

本文件做了下列最小限度的编辑性改动：

——将 ISO/TR 22019:2019 中 3.5 的注 2 删除；

——将 ISO/TR 22019:2019 中 3.9 的“ISO/TS 80004-2:2017”更正为“ISO/TS 80004-2:2015”；

——将 ISO/TR 22019:2019 中的“3.12,3.13”更正为“3.10,3.11”。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国科学院提出。

本文件由全国纳米技术标准化技术委员会(SAC/TC 279)归口。

本文件起草单位：中国医学科学院基础医学研究所、国家纳米科学中心。

本文件主要起草人：温涛、许海燕、孟洁、许仕琳、王涛、刘健、高洁。

引 言

纳米材料(NMs)是一类与其他化学物质一样可能产生一系列毒性的化学物质。开展毒物代谢动力学(也称毒代动力学)研究对于评价纳米材料的安全性、识别纳米材料在不同器官中的持久性(包括细胞摄取和分布),以及评估纳米材料与相同化学成分粉体材料的异同(如屏障穿透)等具有重要意义。在所有的纳米材料毒物代谢动力学研究中,对使用的纳米材料分散液或气溶胶进行适当的表征是至关重要的。

毒物代谢动力学信息在纳米材料风险评估中的重要性。

毒物代谢动力学描述了外来化合物在体内的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)随时间的变化情况,它将暴露剂量与体内剂量联系起来,是毒性评价的一个关键方面。一方面,纳米材料能通过多种途径(口腔、呼吸、皮肤)被人体吸收,进入血液或淋巴循环,随后在内脏中的分布将决定其潜在的靶组织和毒性。另一方面,纳米材料能通过静脉途径(如作为纳米药物)直接进入血液循环,导致组织内广泛分布。毒物代谢动力学有助于针对性地设计毒性研究并识别潜在的靶器官,也可以为合理开展或及时终止毒性研究提供相关信息。此外,毒物代谢动力学信息可为纳米材料分组和交叉比对提供基础依据。由于纳米颗粒具有特定的组织分布和蓄积特性,因此利用毒物代谢动力学信息对基于内部浓度进行的风险评估可能比基于暴露剂量的风险评估更有现实意义。毒物代谢动力学研究结果可以用来建立毒物代谢动力学模型,特别是基于生理学的药代动力学(PBPK)模型可以用来推测其他物种、组织、暴露途径、时间和剂量的毒性实验数据。由于一些纳米颗粒可在体内蓄积,推测其长时间暴露的影响对于纳米材料来说特别重要。

为什么需要针对纳米材料建立毒物代谢动力学技术标准?

已有包括许多国家指南和国际指南在内的大量文献利用毒物代谢动力学方法研究了化学物质在体内的最终去向。经济合作与发展组织(OECD)的 TG 417《毒物代谢动力学测试指南》(最新更新日期为2010年)对化学品毒物代谢动力学的评价做了详细的描述,但其中没有包括纳米材料。ISO 10993-16:2017《医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计》概述了医疗器械浸提物的毒物代谢动力学研究。此外,欧洲药品管理局的 ICH S3A《毒代动力学指导原则:毒性研究中全身暴露的评估》和 ICH S3B《药代动力学:重复给药的组织分布研究指导原则》对毒物代谢动力学研究设计和实施提供了指导意见,可以帮助新药的开发。

这些指南中也介绍了毒物代谢动力学建模,特别是 PBPK 模型的开发和应用。例如,美国食品和药物管理局的《PBPK 分析 格式与内容的行业指导原则》草案中提供了 PBPK 研究报告的标准内容和格式;美国环保署的《PBPK 模型和支持数据在风险评估中的应用方法》中主要涉及用于风险评估的 PBPK 模型的应用与评价。欧洲药品管理局 2016 年发布了《PBPK 建模和模拟限定条件和报告指导文件》^[1]。世界卫生组织发布了《风险评估中基于生理的药代动力学模型的表征和应用》^[2]。

如上所述,现有 OECD TG 417 明确指出,纳米材料与溶解的离子、分子和大颗粒不同,其毒物代谢动力学也不同,因此该指南并不适用于测试纳米材料^[3]。这一点在 OECD 的测试指南中对适用性的初步判断中也得到了证实^[4]。此外,纳米颗粒的生物分布过程与指导文件^[5]中所涉及的可溶性物质(分子或离子)不同,因此文件中所描述的 PBPK 模型也不适用于纳米材料。

基于此,有必要针对纳米材料的特性制定新的指南或对现有指南做具体的补充。对纳米材料毒物代谢动力学特征及当前已有的认知进行回顾总结是充分理解纳米材料毒物代谢动力学测试必要性的基础。

纳米材料与溶解的离子、分子和大颗粒有什么不同？

纳米材料是一类具有独特性质的物质。由于颗粒性和小尺寸性,纳米材料具有与其对应的块体或可溶性组分所不同的理化性质,使得纳米材料可能存在许多报道中讨论的特定毒性^[6-10]。

纳米颗粒的毒物代谢动力学分析具有重要意义。通常情况下,与大尺寸颗粒相比,较小尺寸的纳米颗粒会更快速进入淋巴液和血液循环,并可能到达所有脏器^[11]。此外,与较大尺寸的颗粒相比,较小尺寸的纳米颗粒具有更广泛的器官分布^[12],还可能发生跨血脑屏障和胎盘等屏障的运输^[13-14]。

可溶的分子或离子与纳米材料的毒物代谢动力学行为之间还具有其他显著差异,包括物质的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)。对于溶解的分子或离子物质,其毒物代谢动力学由 1)被动转运(包括简单的扩散和过滤)和 2)特殊转运(包括主动转运、载体介导的转运系统、促进通过细胞膜的扩散、酶代谢、被动和主动排泄)驱动。对于纳米材料,毒物代谢动力学涉及了聚集、凝聚、蛋白冠的形成、细胞摄取、由巨噬细胞吞噬而导致的生物分布以及部分纳米材料的降解和排泄^[15]。此外,纳米颗粒的表面化学及组成(也称为蛋白冠)可影响生物分子在其表面的结合,继而影响纳米颗粒的毒物代谢动力学。纳米颗粒的排泄通常十分有限,可能与其他代谢不良的分子一样会产生生物蓄积。因此,纳米颗粒毒物代谢动力学的测试和建模与可溶性物质显著不同。在这方面,尤其是在重复暴露和长期毒代动力学研究中,需要对纳米材料在器官中的蓄积和持久存在风险进行评估。

纳米技术 纳米材料毒物代谢动力学 研究要素

1 范围

本文件描述了与纳米材料相关的毒物代谢动力学研究的背景和原则。

附录 A 包含了 OECD TG 417:2010 中使用的与毒物代谢动力学相关的术语和定义。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

ISO/TS 80004-1:2015 纳米科技 术语 第 1 部分:核心术语(Nanotechnologies—Vocabulary—Part 1:Core terms)

注:GB/T 30544.1—2014 纳米科技 术语 第 1 部分:核心术语(ISO/TS 80004-1:2010)

ISO/TS 80004-2:2015 纳米科技 术语 第 2 部分:纳米物体(Nanotechnologies—Vocabulary—Part 2:Nano-objects)

3 术语和定义

ISO/TS 80004-1:2015 和 ISO/TS 80004-2:2015 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

下列网址为 ISO 和 IEC 负责的应用于标准中的数据库网址。

ISO 在线浏览平台:<http://www.iso.org/obp>。

IEC 在线浏览平台:<http://www.electropedia.org/>。

3.1

团聚体 agglomerate

弱束缚颗粒的堆积体、聚集体或二者的混合体,其外表面积与其单个颗粒的表面积的总和相近。

注 1:支撑团聚体的作用力都是弱力,如范德华力或简单的物理缠结。

注 2:团聚体也被称为次级颗粒,而源颗粒则被称为初级颗粒。

[来源:ISO 26824:2013,1.2]

3.2

聚集体 aggregate

强束缚或融合在一起的颗粒构成的新颗粒,其外表面积可能显著小于其单个颗粒表面积的总和。

注 1:支撑聚集体的作用力都是强力,如共价键或源于烧结或复杂的物理缠结。

注 2:聚集体也被称为次级颗粒,而源颗粒则被称为初级颗粒。

[来源:ISO 26824:2013,1.3,有修改]

3.3

纳米尺度 nanoscale

处于 1 nm 至 100 nm 之间的尺寸范围。

注 1:本尺寸范围通常,但非专有地表现出不能由较大尺寸外推得到的特性。对于这些特性来说,尺度上、下限值是近似的。

注 2:本定义中引入下限(约 1 nm)的目的是避免将单个原子或原子团簇认为是纳米物体或纳米结构单元。