二氧化硅颗粒稳定的 Pickering 乳及其在皮肤给药中的应用

胡阳阳，罗华菲*
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：Pickering 乳是指仅采用固体颗粒在油 - 水界面起稳定作用的一类乳液。二氧化硅颗粒由于表面具有易于改性的硅醇基及多孔结构，常用作 Pickering 乳的稳定剂。该综述简要介绍了 Pickering 乳的稳定原理和制备方法，着重阐述二氧化硅颗粒表面功能化方法以及二氧化硅颗粒的表面性质，如表面润湿性、颗粒含量、颗粒形状、颗粒大小和颗粒密度，对 Pickering 乳稳定性和释放特性等功能的影响，最后总结二氧化硅颗粒稳定的 Pickering 乳在经皮给药系统中的应用。

关键词：二氧化硅颗粒；Pickering 乳；经皮药物递送系统
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255 (2023) 05-0674-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.005

Pickering Emulsion Stabilized by Silicon Dioxide Particles and Its Application in Transdermal Drug Delivery

HU Yangyang, LUO Huafei*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Pickering emulsion is a kind of emulsion stabilized only by solid particles locating at oil-water interface. Because of their easily modified silanol group and porous structure, silicon dioxide particles are commonly used as the stabilizer of Pickering emulsion. This paper briefly introduces the stabilization mechanism and preparation methods of Pickering emulsion, then focuses on the surface functionalization methods of silicon dioxide particles and the effects of surface properties of silica dioxide particles, such as surface wettability, particle concentration, particle shape, particle size and particle density, on the stability and release characteristics of Pickering emulsion. Finally, the application of Pickering emulsion stabilized by silica dioxide particles to transdermal drug delivery systems is summarized.

Key Words: silicon dioxide particle; Pickering emulsion; transdermal drug delivery system

乳液是一相以液滴的形式分散在与之不混溶的另一相液体中的液体制剂。由于两种不互溶液体之间的界面张力大，乳液体系在热力学上不稳定，常需要表面活性剂来稳定。然而，即使是“温和”的非离子表面活性剂也可能对皮肤产生刺激性，引起过敏反应[1]。因此，固体颗粒稳定的 Pickering 乳以其稳定性好、生物相容性好、环境友好等优点引起了研究者的广泛关注[2—3]。

目前，许多固体颗粒，如淀粉、纤维素、壳聚糖等生物大分子颗粒以及黏土、金属、二氧化硅等无机颗粒已被用作 Pickering 乳的稳定剂[4]。其中，二氧化硅颗粒由于具有较大的比表面积和载药孔体积、易于表面改性、尺寸可调等特点而被广泛应用于稳定 Pickering 乳，并取得了一定的效果[5]。

尽管已有文献对二氧化硅载药以及固体颗粒稳定的 Pickering 乳进行综述，但二者及其组合在经皮给药系统中的应用相对较少，所以本研究总结了二氧化硅纳米颗粒稳定的乳液在皮肤给药方面的应用，重点综述 Pickering 乳稳定的原理和制备方法、二氧化硅颗粒性质的影响以及在皮肤给药中的应用。

收稿日期：2022-10-17
作者简介：胡阳阳（1997一），女，硕士研究生，专业方向：经皮给药系统。
通信作者：罗华菲（1977一），女，博士，研究员，博士生导师，从事经皮药物递送与新型黏附技术的研究。
E-mail：luohuafei01@sinopharm.com

1 Pickering 乳的稳定原理和制备方法

1903 年，RAMSDEN 推测颗粒能吸附并稳定油 - 水界面；1907 年，PICKERING 用固体颗粒乳化石蜡油形成了稳定乳液，并为固体颗粒在相界面的吸附提供了证据，标志着“Pickering 乳”研究的开端[6—7]。但是，由于可供选择的材料少，最初 Pickering 乳并未引起太多关注。随着材料科学与技术的进步，很多表面润湿性可调的创新颗粒被开发用于 Pickering 乳的稳定，这加快了 Pickering 乳的研发和应用[8]。

1.1 稳定原理

Pickering 乳能稳定存在的原因是固体颗粒在界面处发生了不可逆吸附。当固体颗粒在相界面处发生吸附时，由于界面被取代的面积远大于被表面活性剂分子取代的面积，所以它会显著降低系统的界面能[9]，若想要固体颗粒脱离连续相和分散相之间的界面，就需要输入能量到系统中，此脱附能 ΔE 可用式①表示。

$$\Delta E=\gamma\pi R^2(1-|\cos\theta|)^2 \qquad ①$$

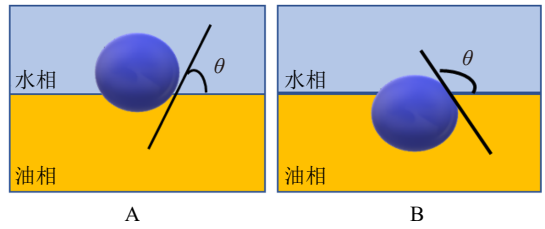
式中：γ 为相界面张力；R 为球形颗粒半径；θ 为接触角（即颗粒的润湿角，如图 1 所示），可见 θ 为 90° 时脱附能最大，乳液最稳定。除了球形颗粒的脱附能，还有研究者推导了圆盘状和杆状粒子的脱附能[8]。结果显示，从液 - 液界面解吸圆盘状和棒状颗粒比球形颗粒需要更多的能量。

1.2 制备方法

Pickering 乳常用的制备方法有定转子均质法、超声法、膜乳化法及微流控法，每种方法各有优缺点，如表 1 所示。

1.2.1 定转子均质法

定转子均质机由带开口的定子和带搅拌叶的转子组成，转子转动，液体从转子和定子间的缝隙中被吸入、抽出，形成循环。定转子均质机设备简单、操作方便，在 Pickering 乳中的应用较多。均质机的转速和均质时间是该法的重要影响参数。GRIFFITH 等[13]用该法在 5 000 r/min 转速下乳化 1 min，制备了用改性二氧化硅颗粒稳定的 W/W 型乳液；也有报道[14]用定转子均质机在 14 000 r/min 转速下匀质 6 min，制备了一系列 O/W 型乳液来研究粒子表面电荷对乳液稳定性的影响；还有报道[15]在冰水浴条件下以 20 000 r/min 的转速均质 3 min，使玉米油和茶籽饼蛋白纳米颗粒混合，制得了一种新型叶黄素递送载体。但该法也存在一定局限性，例如随着运行时间的增加，会产生局部高温，或接近均质极限体积会导致均质效果和乳液均匀性下降。



A—θ<90°；B—θ>90°。

图 1 固体颗粒在油 - 水界面的接触角

Fig.1 Contact Angle of Solid Particles at Oil-water Interface

1.2.2 超声辅助乳化

超声波乳化方法是基于声场产生空化作用形成乳滴，该法与定转子均质法一样，设备简单、制备迅速。WANG 等[16]采用超声法制备了以胞外多糖为乳化剂包载卡泊三醇的 Pickering 纳米乳，以超声时间、振幅、聚乙二醇（PEG）400 用量和油相含量为自变量，乳滴大小为因变量设计了 29 组试验，采用响应面法优化处方。结果表明，超声时间在一定范围内增加、振幅增大，则乳滴的尺寸减小；PEG 400 用量和超声振幅增大，则乳滴的尺寸

表 1 不同乳化方法的特点[10—12]

Tab.1 Characteristics of Different Emulsification Methods

方法	乳液粒径	粒径均匀性	升温风险	乳化速度	影响粒径的因素
定转子均质	几至几百微米	差	有	快	转速、时间、定转子直径
超声	数百纳米至数百微米	差	有	快	超声频率、时间
膜乳化	几十纳米至几十微米	好	无	慢	膜的孔径、压力
微流控	几十纳米至几十微米	好	无	慢	流速、微混合器结构

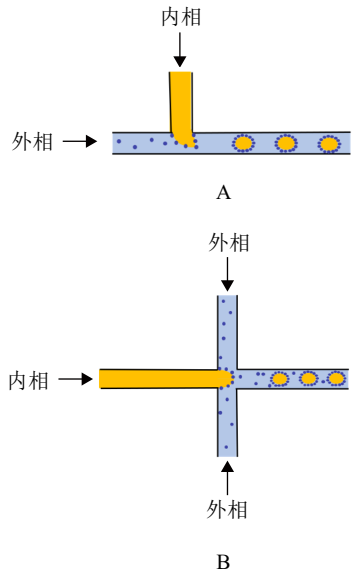
显著减小；油相含量减少、振幅增加，也会导致乳滴尺寸显著减小。除了直接超声乳化，很多研究者将其与其他制备方法组合使用来制备 Pickering 乳。例如，有研究[17]使用超声辅助均质化制备以杂化多孔材料金属有机骨架（MOFs）为稳定剂的 Pickering 乳，试验中选择中链甘油三酯（MCT）为分散相、改性的 MOFs 为稳定剂，通过超声将姜黄素溶解在 MCT 中，在超声功率 150 W、超声时间 11.17 min、油相质量分数 20.0%、MOFs 质量分数 1.10%的情况下，姜黄素的载药量和包封率分别为（7.33±0.54）%和（56.18±3.03）%。

1.2.3 微通道乳化法

微通道乳化法是利用流体力学原理，使不同相在微通道结构（如 T 型和流动聚焦型，结构如图 2 所示）入口处发生剪切，然后在微混合器中混合，最终形成稳定的乳液。SCHRÖDER 等[18]使用流动聚焦装置（T 型结构），在分散相流速 1 ～ 3 μL/min、连续相流速 30 ～ 110 μL/min 的条件下制得了胶体脂质颗粒（colloidal lipid particle，CLP）稳定的 O/W 型乳液。LIU 等[19]也采用微通道乳化法制备了具有可调节内部结构的 ZIF-8 纳米粒（是四面体 Zn^{2+} 通过咪唑连接体桥接形成的多孔晶体材料）/ 藻酸盐混合微胶囊。试验中采用 ZIF-8 纳米粒 - 异辛醇溶液为连续相、PEG 20000 水溶液为分散相，并调节两相流速比为 10 ∶ 1，制得 ZIF-8 Pickering 乳。通过在 PEG 溶液中添加少量海藻酸钠，可使 ZIF-8 Pickering 乳转化为对罗丹明 B 具有控释能力的微胶囊。PRIEST 等[20]还考察了在微通道内存在颗粒的情况下乳滴的形成能力和稳定性，结果显示颗粒不影响乳滴的形成。乳滴在微混合器中形成后的几毫秒内，水相中的颗粒会减缓薄膜变薄的过程，但并不其阻止聚结；并且，颗粒稳定的乳滴在超过颗粒临界浓度的情况仍能在数周内不发生聚结。

2 二氧化硅颗粒

二氧化硅颗粒是应用于 Pickering 乳中的理想固体稳定剂。CROISSANT 等[21]曾指出：就理化性质而言，二氧化硅或有机二氧化硅颗粒具有可控的尺寸、组成、形貌、孔结构和孔径、表面化学和



A—T 型结构；B—流动聚焦型结构。

图 2　微通道结构示意图

Fig.2　Schematic Diagrams of Microchannel Structures

分散性；就适用性而言，它们可被稳健地递送，且其内部孔隙可以递送更多的治疗药物，外部孔隙度则有利于提高体内分散性和进行靶向修饰；而在生物学结果方面，它们的降解和清除动力学特征可在几天至几周的范围内进行调整。基于上述二氧化硅颗粒的优异性能，近年来除用作载体外，它们也被用于稳定 Pickering 乳。

2.1 二氧化硅颗粒表面功能化的方法

为稳定不同类型的乳液或满足不同药物的释放要求，常需要对二氧化硅颗粒表面进行改性，常用的方法有共缩合和后接枝法。

2.1.1 共缩合法

共缩合法即一锅制备法，即将模板剂、硅源、有机偶联剂一起加至反应体系中，在生成二氧化硅介孔结构的同时引入官能团。该法所得的改性二氧化硅颗粒官能团分布更均匀、负载量更高。为推进共缩合策略制备功能化介孔材料在 Pickering 乳界面催化中的应用研究，FAPOJUWO 等[22]采用共缩合法将（3- 氨基丙基）三乙氧基硅烷、甲基三甲氧基硅烷和原硅酸四乙酯（TEOS）的混合物制备成介孔二氧化硅颗粒，并调节其表面润湿性。扫描电

镜照片显示，所得制品为平均直径 300 nm、壳厚 30 nm 的均匀微球。HU 等 [23] 也选用一锅法制备二氧化硅颗粒，并用以封装抗氧化剂。试验中，分别以 TEOS 和乙烯基三甲氧基硅烷（VTMS）作为无机硅和有机硅前驱体，通过控制二者体积比，制得直径、比表面积、孔体积和孔径分别为（76±3）nm、691 $m^2 \cdot g^{-1}$、1.51 $cm^3 \cdot g^{-1}$ 和 7.1 nm 的树枝状介孔纳米球。但共缩合法存在偶联剂破坏介孔结构、偶联剂自身不稳定的情况 [24]。

2.1.2 后接枝法

后接枝法指先制备出二氧化硅颗粒，然后在有机溶剂回流的条件下加入偶联剂，最终制备出官能团功能化的二氧化硅颗粒。此法不会破坏介孔结构，并且可以通过调节偶联剂的加入量和反应时间等条件来控制反应进程。ZHAO 等 [25] 通过后接枝法将—NH_2 和—COOH 基团接到二氧化硅 SBA-15 颗粒表面，并选用人脐静脉内皮细胞（HUVECs）为研究对象，考察二氧化硅颗粒对血管内皮细胞的细胞毒性。结果显示，与未修饰颗粒相比，功能化二氧化硅 SBA-15 颗粒的细胞毒性较低，且—COOH 修饰产物的毒性较小。LIN 等 [26] 同样用后接枝法对二氧化硅颗粒进行表面修饰，然后包载白藜芦醇（Res），并从水溶性和生物利用度两方面评估其治疗胃癌的效果。首先，用官能团—SH 和—SS-COOH 分别修饰二氧化硅颗粒表面，然后将 Res 加载到修饰后的二氧化硅颗粒上，最后获得直径在 100 nm 以内的球形颗粒。红外光谱分析显示，不同官能团被成功修饰到二氧化硅颗粒表面，Res 也被成功封装。也有研究 [27] 报道先用二氧化硅颗粒装载索非布韦，然后进行—NH_2 官能化修饰，最终制品表现出基于 Fick 扩散机制的、受控的药物释放性能。后接枝法虽然应用较多，但存在官能团接枝分布相对不均且难以控制的问题。

2.2 颗粒性质对 Pickering 乳的影响

Pickering 乳的性能受多种因素（如油 - 水相比例、乳液 pH 值、盐浓度等）影响，颗粒作为形成 Pickering 乳的重要组成部分，其性质对乳液的影响深远。

2.2.1 颗粒表面润湿性

颗粒表面的润湿性决定了颗粒的亲水性或疏水性，从而影响乳液类型及稳定性。LI 等 [28] 报道用固体颗粒稳定乳液并用以递送精油的研究日益增多，但未见详细研究用亲水性或疏水性二氧化硅颗粒稳定的乳液的形成和释放机制的报道。因此，该团队对亲水性（A200、A380、244FP 和 3150 型）和疏水性（R202 和 R106 型）二氧化硅颗粒的结构进行了深入表征。随后，评估了不同种类的二氧化硅颗粒作为乳液载体用于递送精油的适用性。结果表明，亲水性的 A200 型二氧化硅颗粒是其中效果最好的载体。除了对二氧化硅颗粒表面进行改性使其具有亲水或亲油的润湿性外，还有试验利用具有 Janus 型双室结构的二氧化硅颗粒（此类颗粒表面具有非对称润湿性）来稳定油 - 水界面，以改善两相体系的界面传质。ZHOU 等 [29] 通过简单的各向异性生长诱导合成了 Janus 型碳 - 介孔二氧化硅（carbon-mesoporous silica，CMS）颗粒，其特征在于球形碳和立方周期性介孔二氧化硅（periodic mesoporous organosilica，PMO）的结合。疏水性碳域和亲水性 PMO 域的空间隔离赋予了粒子不对称的润湿性，可用于稳定大尺寸乳滴的乳液，并且用 CMS 颗粒乳化的 Pickering 乳具有良好的界面稳定性、热稳定性和盐稳定性。

2.2.2 颗粒含量

颗粒含量会影响乳滴的粒径及稳定性，一般认为固体颗粒的含量越高，乳滴粒径越小、稳定性越好。FRELICHOWSKA 等 [30] 在制备乳液的过程中通过控制 Pickering 乳的乳滴尺寸，观察每单位质量二氧化硅颗粒的覆盖率，探究固体颗粒含量对 O/W 型 Pickering 乳性能的影响。根据二氧化硅颗粒的含量，观察到乳液在低二氧化硅颗粒含量下不稳定，油硅比是中等浓度范围内乳滴尺寸控制的相关参数。离心和粒度分布分析表明，在 20%硅油条件下，H30 型二氧化硅（采用二氯二甲基硅烷接枝，表面含有 48%游离硅醇基团，具有疏水性）颗粒含量高于 4%时，过量的二氧化硅颗粒以分散体形式存在于水相中。ZHOU 等 [31] 通过高速搅拌制备乳液的

方法，研究了固体颗粒浓度、分散相与连续相的体积比、搅拌时间等因素对乳液稳定性的影响。在考察固体颗粒浓度影响的试验中，先分别制备固体颗粒质量分数为0.01%、0.05%、0.1%、0.5%和1%的Pickering乳，再将制备的乳液放置3个月，观察到较低质量分数（0.01%、0.05%）制备的乳液已完全破乳，而固体颗粒质量分数较高的乳液具有较好的稳定性，且固体颗粒质量分数越大则乳液的稳定性越好。XIAO等[32]考察了用不同浓度二氧化硅颗粒稳定的Pickering乳的粒径和多分散性指数随时间的变化情况，观察到随着二氧化硅颗粒浓度的增加，Pickering乳的稳定时间从0增加到21 h，而粒径从8.95 μm减小到8.78 μm。但是，乳液并不随着固体颗粒质量分数的增加而无限度地减小乳滴粒径、增大稳定性，相反，超过一定浓度范围后乳滴粒径可能会反向增大、稳定性降低。如CHEN等[33]在研究粒子疏水性和分形结构（fractal structure）对乳液流变性和稳定性影响的试验中观察到，当将改性二氧化硅颗粒的质量分数从0.1%增加到0.2%时，乳滴尺寸减小，但当颗粒质量分数增加到0.3%时，乳滴尺寸增加，而贮存稳定性保持不变。

2.2.3 颗粒形状

制备Pickering乳时常选用球形颗粒。例如，LI等[34]在对负载氯己定（CHX）的二氧化硅颗粒稳定乳液的释放能力研究中观察到，用平均粒径为265 nm的球形二氧化硅颗粒稳定的乳液表现出更快的药物释放速率。但也有研究认为稳定乳液并非是采用对称的球形颗粒最合适。LIU等[35]首次将PEG、聚苯乙烯（PS）和聚甲基丙烯酸（3-三异丙氧基甲硅烷基）丙酯（PIPSMA）组成的三元共聚物用接枝法涂覆在二氧化硅颗粒表面。其中，PEG嵌段是亲水的，PS嵌段是疏水的，PIPSMA嵌段用作锚定嵌段，通过改变溶剂或主客体络合作用，可形成多毛状二氧化硅纳米颗粒。这些多毛状纳米颗粒可稳定W/O型和O/W型乳液，并最终连接形成O/W/O型多重乳液。LI等[36]报道合成了一种新型Janus型二氧化硅纳米颗粒，其一侧为硅烷醇，另一侧为聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）（PNIPAM）。对该Janus型纳米颗粒在Pickering乳体系中热响应性能，以及在十四烷-水体系和原油-水体系中乳化性能的研究表明，Janus型和对称PNIPAM改性二氧化硅纳米颗粒在水中的溶解度均具有可逆的热响应特性，但Janus型纳米颗粒显示出比对称纳米颗粒更高的相变温度，以及在十四烷-水体系中更优异的乳化性能。

2.2.4 颗粒大小

颗粒大小是影响到乳滴粒径及稳定性的又一重要因素，固体颗粒越小，乳滴粒径越小，且小粒径的固体颗粒更易在界面处形成致密层，防止乳滴聚结[37]。HU等[23]提出固体颗粒与Pickering乳液滴的粒径比在1∶10～1∶5时，固体颗粒就能起到稳定乳液的作用，所以通过调整VTMS和TEOS的体积比制备了平均直径小于100 nm的超小树枝状介孔硅纳米球（dendritic mesoporous silica nanospheres，DMSN），并用以稳定乳剂，得到乳滴尺寸相对较小且在各种条件下能长期维持稳定的乳液。

2.2.5 颗粒密度

除了常见的颗粒浓度、大小等对乳液稳定性的影响外，有研究者指出在用二氧化硅颗粒制备Pickering乳时，颗粒内部的空隙对Pickering乳的稳定性具有积极影响[38]。受此启发，BAO等[39]提出假设，认为空心纳米颗粒能稳定Pickering乳的原因是空心纳米粒子空腔结构造成的低密度。密度低的无机颗粒不易从界面上脱落，有利于防止聚结。基于此，采用空心二氧化硅纳米颗粒作为稳定剂制备Pickering乳，并与常规二氧化硅颗粒稳定的乳液进行对比。结果表明，相同量的空心二氧化硅纳米颗粒制备的Pickering乳液滴尺寸更小、数量更多，且均匀性更好，由此拓宽了人们对Pickering乳稳定性影响因素的理解。

3 皮肤给药中的应用

乳液是经皮给药系统中的重要剂型，Pickering乳作为一种新型“无表面活性剂”乳液在皮肤给药中也得到了应用，主要表现为增加渗透、改善乳液热力学稳定性、缓控释和增溶的作用。

3.1 增加药物的经皮渗透

角质层是大多数药物经皮渗透的最大障碍。传统乳剂在制备时常选用一些具有促渗作用的表面活性剂以促进药物的经皮渗透，但这些促渗剂在一定程度上会破坏皮肤的屏障作用，因此生物相容性更好的 Pickering 乳成为潜在的经皮给药载体。FRELICHOWSKA 等[40] 早在 2009 年就发表了对 Pickering 乳透皮肤吸收情况的相关研究，比较了经典乳液与 Pickering 乳中亲水性药物咖啡因的皮肤吸收行为。皮肤渗透试验结果显示，Pickering 乳中咖啡因的稳态通量比经典乳液高 3 倍，滞后时间短 50%，表明 Pickering 乳中的亲水性小分子物质可高效地渗透入皮肤。SCALIA 等[41] 对分别用渗透增强剂、脂质纳米颗粒（LNs）和胶体二氧化硅稳定的乳液也做了评估，通过胶带剥离法研究了槲皮素在人体皮肤中的渗透比例。与对照乳液［(17.1±3.2)%］相比，渗透增强剂二甘醇单乙醚组的渗透比例为 (18.1±2.3)%，未见显著增加；局部施用含有槲皮素的 LNs 后，可增加槲皮素在人角质层中的积累，但与对照组相比无统计学差异；而胶体二氧化硅稳定的乳液显著提高了人角质层对槲皮素的摄取，渗透比例达到 (26.7±4.1)%。SAPINO 等[42] 评价了用氨丙基官能化的介孔二氧化硅纳米颗粒（NH_2-MSN）作为递送槲皮素的局部载体系统的应用潜力。在离体猪皮上施用游离槲皮素水性醇溶液（乙醇 / 乙酸盐缓冲液）及载槲皮素的介孔二氧化硅颗粒 W/O 型乳液，24 h 后测定皮肤中槲皮素的量。结果显示，与游离槲皮素处理组相比，W/O 型乳液处理组皮肤中槲皮素的保留量更高（分别为 9.79 和 10.89 μg/cm^2）。WANG 等[43] 利用表面活性剂能改变角质层的紧密连接、二氧化硅颗粒可以改变细胞膜和细胞形态的性质，将二氧化硅颗粒与非离子表面活性剂 Tween 组合引入到乳液中，首先将二氧化硅、月见草油、聚甘油蓖麻醇酸酯以及鲸蜡硬脂醇搅拌制成 O/O 型初级乳，然后加入 Tween 搅拌形成复乳，观察 12 h 内 O/O/W 型乳液和水溶液（对照组）中芦丁的渗透情况，结果显示 O/O/W 型乳液中芦丁的累积渗透量为 (0.280±0.092) μg·cm^{-2}·h^{-1}，显著高于水溶液［(0.115±0.024) μg·cm^{-2}·h^{-1}］，芦丁的渗透系数也增加了 2.4 倍（P<0.05），说明二氧化硅颗粒与 Tween 组合制备的乳液能有效提高乳剂中药物的渗透量，为增强皮肤渗透提供了新思路。尽管 Pickering 乳中药物的皮肤渗透量相比于传统乳液有较明显提高，但大部分试验表明模型药物只是停留在角质层部位的较深层，所以若要进行真皮层递药或全身给药，则还需要对 Pickering 乳的促渗机制做进一步考察。

3.2 改善热力学稳定性

乳液是热力学不稳定的非均相分散体系，在贮存过程中易发生分层、絮凝和陈化等现象，影响乳液的质量，而 Pickering 乳近年来蓬勃发展的原因之一就是其增强的热力学稳定性。DAS 等[44] 使用改性二氧化硅纳米颗粒稳定洋甘菊 Pickering 乳，并与 Tween-80 稳定的乳液进行比较。结果显示，室温 (25 ℃) 下常规乳液［乳滴粒径 (210±10.5) nm］只能稳定 1 个月，而 Pickering 乳［粒径 (290±4.5) nm］可在 3 个月内基本维持不变。使用高比表面积颗粒稳定的乳液，可能更适合于吸收有毒物质，适用于皮肤净化。SALERNO 等[45] 制备的含有水、己二酸二乙酯和亲水性气相二氧化硅颗粒的 Pickering 乳能在不同温度下稳定 6 个月以上，即使出现沉降，通过轻轻振摇就能很容易地重新分散为稳定的产品。SIMOVIC 等[46] 报道了二氧化硅纳米颗粒涂层对亚微米级 O/W 型乳液中全反式视黄醇的化学稳定性和相分布的影响，观察到在乳液的油相中添加二氧化硅颗粒后，初始乳滴尺寸减小、聚结作用显著降低，且这种效应随二氧化硅颗粒浓度的增加而增加，乳液的长期稳定性得到显著提高，在贮存 3 个月期间未见合并或相分离的迹象。对模型药物全反式视黄醇化学稳定性的测定结果证实，纳米颗粒可以用来提高不稳定的亲脂性分子的稳定性。

3.3 介孔纳米材料载药的缓控释性能

二氧化硅颗粒具有特殊的孔道结构，因此通过表面改性技术对孔道进行封口或接枝，就能对外界刺激做出反应，实现药物的缓控释。为改善驱虫剂处方中活性化合物的皮肤保留情况，DAZA 等[47]

通过有机改性介孔二氧化硅的游离氨基与缩水甘油基三甲基氯化铵之间的环氧化物开环反应，得到了阳离子杂化二氧化硅颗粒，然后涂覆不同的阴离子聚合物，再利用阳离子纳米颗粒和阴离子聚电解质之间的强相互作用制得含有避蚊胺的O/W型乳液。乳液中存在的纳米颗粒阻止了避蚊胺向模型介质中快速扩散，使药物释放曲线遵循零级模型，证明聚合物涂层纳米颗粒可实现长效驱蚊的潜力。AYARI等[48]制备了疏水性介孔二氧化硅稳定的W/O型Pickering乳以调节腺苷-5'-单磷酸（5'-AMP）的释放，所得制品中的5'-AMP可在5 h内持续、受控释放。

3.4 改善难溶性药物的溶解度

介孔二氧化硅颗粒在改善难溶性药物溶解度方面已展示出巨大前景，多孔结构的存在允许药物以分子或无定形状态物理吸附在孔道中，提高药物的溶解度。GOU等[49]在介孔二氧化硅颗粒表面接枝—COOH，以递送水溶性差的非甾体类抗炎药尼美舒利（NMS）和吲哚美辛（IMC）。结果显示，这2种药物的载药量分别达到了98.7%和98.2%，生物利用度提高。该研究为难溶性药物递送提供了新的研究方法。JIN等[50]将阿奇霉素加载到微米级介孔二氧化硅颗粒中以预防皮肤莱姆病。装载药物时，介孔二氧化硅颗粒的微小孔隙产生的毛细管力可将药物溶液吸进孔隙中。药物的动力学溶解度检测结果显示，未被二氧化硅颗粒包载的原料药与被包载的原料药的溶解度有很大差异，负载在介孔二氧化硅颗粒中的药物在40 min后的动力学溶解度能达1 300 μg/mL，几乎是原料药粉末（93 μg/mL）的14倍，这种高溶解度表明了装载阿奇霉素的介孔二氧硅颗粒具有潜在的高皮肤穿透性。

4 结语

二氧化硅颗粒表面具有丰富的硅醇基，可以对其表面进行脂质涂层、荷电、加载刺激响应性基团等，以适应皮肤给药[51]。目前，二氧化硅颗粒稳定的Pickering乳的应用已取得较大进展，但该乳液在皮肤给药中仍存在一些问题，如二氧化硅颗粒稳定的乳液与药物、皮肤之间的相互作用机制[52]、Pickering乳的肤感问题[53]以及二氧化硅颗粒载药的毒理学问题[54]等还需进一步研究。

参考文献：

[1] LÉMERY E, BRIANÇON S, CHEVALIER Y, *et al*. Skin toxicity of surfactants: structure/toxicity relationships [J]. *Colloid Surface A*, 2015, **469**: 166-179.

[2] SHARKAWY A, BARREIRO F, RODRIGUES A. Pickering emulsions stabilized with chitosan/gum Arabic particles: effect of chitosan degree of deacetylation on the physicochemical properties and cannabidiol (CBD) topical delivery [J]. *J Mol Liq*, 2022, **355**: 118993.

[3] YANG L, CAO X, GAI A, *et al*. Chitosan/guar gum nanoparticles to stabilize Pickering emulsion for astaxanthin encapsulation [J]. *LWT*, 2022, **165**: 113727.

[4] 周润泽, 张留杰, 蒋曙光. Pickering乳剂: 原理、材料及在药剂学领域的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(4): 451-462.

[5] KANKALA R K, HAN Y H, NA J, *et al*. Nanoarchitectured structure and surface biofunctionality of mesoporous silica nanoparticles [J]. *Adv Mater*, 2020, **32**(23): e1907035.

[6] ROBIN B, AGNELY F, TSAPIS N, *et al*. Pickering emulsions: history and fundamentals [M]// WYPYCH F, ALVES DE FREITAS R. Clay minerals and synthetic analogous as emulsifiers of pickering emulsions. Developments in clay science. [S.l.]: Elsevier B.V., 2023.

[7] CHEVALIER Y, BOLZINGER M-A. Emulsions stabilized with solid nanoparticles: Pickering emulsions [J]. *Colloid Surface A*, 2013, **439**: 23-34.

[8] LOW L E, SIVA S P, HO Y K, *et al*. Recent advances of characterization techniques for the formation, physical properties and stability of Pickering emulsion [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2020, **277**: 102117.

[9] IWASHITA Y. Pickering-Ramsden emulsions stabilized with chemically and morphologically anisotropic particles [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2020, **49**: 94-106.

[10] ALBERT C, BELADJINE M, TSAPIS N, *et al*. Pickering emulsions: preparation processes, key parameters governing their properties and potential for pharmaceutical applications [J]. *J Control Release*, 2019, **309**: 302-332.

[11] GAO J, BU X, ZHOU S, *et al*. Pickering emulsion prepared by nano-silica particles－a comparative study for exploring the effect of various mechanical methods [J]. *Ultrason*

Sonochem, 2022, **83**: 105928.

[12] CHEN L, AO F, GE X, *et al*. Food-grade pickering emulsions: preparation, stabilization and applications [J]. *Molecules*, 2020, **25**(14): 3202.

[13] GRIFFITH C, DAIGLE H. On the shear stability of water-in-water Pickering emulsions stabilized with silica nanoparticles [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, **532**: 83-91.

[14] HEIDARI F, JAFARI S M, ZIAIIFAR A M, *et al*. Preparation of Pickering emulsions stabilized by modified silica nanoparticles via the Taguchi approach [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(8): 1561.

[15] LIANG L, ZHU J, ZHANG Z, *et al*. Pickering emulsion stabilized by tea seed cake protein nanoparticles as lutein carrier [J]. *Foods*, 2022, **11**(12): 1712.

[16] WANG Y, LI H, DONG F, *et al*. Therapeutic effect of calcipotriol Pickering nanoemulsions prepared by exopolysaccharides produced by *Bacillus halotolerans* FYS strain on psoriasis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, **15**: 10371-10384.

[17] MA P, ZHANG Z, TSAI S, *et al*. Curcumin-loaded Pickering emulsion formed by ultrasound and stabilized by metal organic framework optimization [J]. *Foods*, 2021, **10**(3): 523.

[18] SCHRÖDER A, SPRAKEL J, SCHROËN K, *et al*. Coalescence stability of Pickering emulsions produced with lipid particles: a microfluidic study [J]. *J Food Eng*, 2018, **234**: 63-72.

[19] LIU W, ZHAO Y, ZENG C, *et al*. Microfluidic preparation of yolk/shell ZIF-8/alginate hybrid microcapsules from Pickering emulsion [J]. *Chem Eng J*, 2017, **307**: 408-417.

[20] PRIEST C, REID M D, WHITBY C P. Formation and stability of nanoparticle-stabilised oil-in-water emulsions in a microfluidic chip [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2011, **363**(1): 301-306.

[21] CROISSANT J G, FATIEIEV Y, ALMALIK A, *et al*. Mesoporous silica and organosilica nanoparticles: physical chemistry, biosafety, delivery strategies, and biomedical applications [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, **7**(4).

[22] FAPOJUWO D P, AKINNAWO C A, OSEGHALE C O, *et al*. Tailoring the surface wettability of mesoporous silica for selective hydrogenation of cinnamaldehyde to hydrocinnamaldehyde in a Pickering emulsion system [J]. *Colloids Surf A*, 2022, **655**: 130231.

[23] HU J, DU P, XU R, *et al*. Supersmall dendritic mesoporous silica nanospheres as antioxidant nanocarriers for pickering emulsifiers [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, **69**(49): 14893-14905.

[24] WALCARIUS A, DELACÔTE C. Rate of access to the binding sites in organically modified silicates. 3. Effect of structure and density of functional groups in mesoporous solids obtained by the co-condensation route [J]. *Chem Mater*, 2003, **15**(22): 4181-4192.

[25] ZHAO J, BU D Y, ZHANG N, *et al*. Cytotoxicity of mesoporous silica modified by amino and carboxyl groups on vascular endothelial cells [J]. *Environ Toxicol*, 2021, **36**(7): 1422-1433.

[26] LIN M, YAO W, XIAO Y, *et al*. Resveratrol-modified mesoporous silica nanoparticle for tumor-targeted therapy of gastric cancer [J]. *Bioengineered*, 2021, **12**(1): 6343-6353.

[27] MEHMOOD Y, KHAN I U, SHAHZAD Y, *et al*. Amino-decorated mesoporous silica nanoparticles for controlled sofosbuvir delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **143**: 105184.

[28] LI Z, JIANG X, LIU H, *et al*. Evaluation of hydrophilic and hydrophobic silica particles on the release kinetics of essential oil pickering emulsions [J]. *ACS Omega*, 2022, **7**(10): 8651-8664.

[29] ZHOU Y, ZHANG S, ZHANG W, *et al*. Constructing multifunctional Janus carbon-mesoporous silica particles as Pickering emulsifier for biphasic reaction [J]. *Colloids Surf A*, 2021, **630**: 127573.

[30] FRELICHOWSKA J, BOLZINGER M A, CHEVALIER Y. Effects of solid particle content on properties of o/w Pickering emulsions [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2010, **351**(2): 348-356.

[31] ZHOU H D, DAI C L, ZHANG Q S, *et al*. Interfacial rheology of novel functional silica nanoparticles adsorbed layers at oil-water interface and correlation with Pickering emulsion stability [J]. *J Mol Liq*, 2019, **293**: 1115000.

[32] XIAO Z, BAO H, JIA S, *et al*. Organic hollow mesoporous silica as a promising sandalwood essential oil carrier [J]. *Molecules*, 2021, **26**(9): 2744.

[33] CHEN K, CHEN M, FENG Y, *et al*. Application and rheology of anisotropic particle stabilized emulsions: effects

of particle hydrophobicity and fractal structure [J]. *Colloids Surf A*, 2017, **524**: 8-16.

[34] LI X, WONG C H, NG T W, *et al*. The spherical nanoparticle-encapsulated chlorhexidine enhances anti-biofilm efficiency through an effective releasing mode and close microbial interactions [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, **11**: 2471-2480.

[35] LIU M, CHEN X, YANG Z, *et al*. Tunable Pickering emulsions with environmentally responsive hairy silica nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(47): 32250-32258.

[36] LI X, WANG Y, HOU Q, *et al*. Fabrication of thermo-responsive Janus silica nanoparticles and the structure–performance relationship in Pickering emulsions [J]. *Res Chem Intermed*, 2021, **47**(9): 3899-3917.

[37] WU J, MA G H. Recent studies of pickering emulsions: particles make the difference [J]. *Small*, 2016, **12**(34): 4633-4648.

[38] BINKS B P, LUMSDON S O. Transitional phase inversion of solid-stabilized emulsions using particle mixtures [J]. *Langmuir*, 2000, **16**(8): 3748-3756.

[39] BAO Y, ZHANG Y, LIU P, *et al*. Novel fabrication of stable Pickering emulsion and latex by hollow silica nanoparticles [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, **553**: 83-90.

[40] FRELICHOWSKA J, BOLZINGER M A, VALOUR J P, *et al*. Pickering w/o emulsions: drug release and topical delivery [J]. *Int J Pharm*, 2009, **368**(1/2): 7-15.

[41] SCALIA S, FRANCESCHINIS E, BERTELLI D, *et al*. Comparative evaluation of the effect of permeation enhancers, lipid nanoparticles and colloidal silica on *in vivo* human skin penetration of quercetin [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2013, **26**(2): 57-67.

[42] SAPINO S, UGAZIO E, GASTALDI L, *et al*. Mesoporous silica as topical nanocarriers for quercetin: characterization and *in vitro* studies [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **89**: 116-125.

[43] WANG Q, HU C, ZOGHBI A, *et al*. Oil-in-oil-in-water pre-double emulsions stabilized by nonionic surfactants and silica particles: a new approach for topical application of rutin [J]. *Colloids Surf A*, 2017, **522**: 399-407.

[44] DAS S, HORVÁTH B, ŠAFRANKO S, *et al*. Antimicrobial activity of chamomile essential oil: effect of different formulations [J]. *Molecules*, 2019, **24**(23): 4321.

[45] SALERNO A, BOLZINGER MA, ROLLAND P, *et al*. Pickering emulsions for skin decontamination [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, **34**: 45-54.

[46] SIMOVIC S, GHOUCHI-ESKANDAR N, PRESTIDGE C A, *et al*. Pickering emulsions for dermal delivery [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2011, **21**(1): 123-133.

[47] DAZA L M, PERCEBOM A M, PÉREZ-GRAMATGES A. Polymer-coated cationic silica nanoparticles for slow-release Pickering emulsions [J]. *Colloid Polym Sci*, 2020, **298**: 559-568.

[48] AYARI M G, KADHIRVEL P, FAVETTA P, *et al*. Synthesis of imprinted hydrogel microbeads by inverse Pickering emulsion to controlled release of adenosine 5'-monophosphate [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **101**: 254-263.

[49] GOU K, WANG Y, GUO X, *et al*. Carboxyl-functionalized mesoporous silica nanoparticles for the controlled delivery of poorly water-soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Acta Biomater*, 2021, **134**: 576-592.

[50] JIN N, PYO S M, KECK C M, *et al*. Maximum loaded amorphous azithromycin produced using the wetness impregnation method with fractional steps for dermal prophylaxis against lyme disease [J]. *Pharmazie*, 2019, **74**(6): 345-349.

[51] MORAIS R P, HOCHHEIM S, DE OLIVEIRA C C, *et al*. Skin interaction, permeation, and toxicity of silica nanoparticles: challenges and recent therapeutic and cosmetic advances [J]. *Int J Pharm*, 2022, **614**: 121439.

[52] ZHAO Z, LI M, ZHENG L, *et al*. Noninvasive transdermal delivery of mesoporous silica nanoparticles using deep eutectic solvent [J]. *J Control Release*, 2022, **343**: 43-56.

[53] TERESCENCO D, HUCHER N, PICARD C, *et al*. Sensory perception of textural properties of cosmetic Pickering emulsions [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2020, **42**(2): 198-207.

[54] PEITO S, PEIXOTO D, FERREIRA-FARIA I, *et al*. Nano- and microparticle-stabilized Pickering emulsions designed for topical therapeutics and cosmetic applications [J]. *Int J Pharm*, 2022, **615**: 121455.