



Risikoabschätzung von Nanomaterialien aus Sicht des Arbeits- und Verbraucherschutzes

Thomas Gebel

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin



Bayer



Aufgabe:

Gesundheitliche Bewertung von Nano-Silber und ausgewählten Nano-Metalloxiden im Rahmen chemikalienrechtlicher Vorschriften auf der Basis von publizierten Daten und vor dem Hintergrund der NanoGEM-internen Ergebnisse.

Vorgehen:



Systematische Literaturrecherche/Literaturbeobachtung

- Literaturdatenbanken (u.a. Toxcenter, Embase)
- Disseminierte REACH Dossiers (ECHA Homepage)
- Gängige Zeitschriften



Auswertung

- Auswahl von relevanten Publikationen (Literaturliste)
- NanoGEM-Daten
- Identifizierung von regulatorisch relevanten „Schlüsselstudien“



Dokumentation

- Zusammenstellung von Basisdatensätzen -> Beurteilung der Gefährdung
- Übergeordnete Aspekte

Zusammenfassung – Nano-Amorphes SiO₂

Endpunkt	Ergebnis der Schlüsselstudie(n)	Referenz
Akute Toxizität	Praktisch nicht toxisch	ECHA, disseminiertes REACH Dossier
Reizwirkung (Haut & Auge)	Nicht reizend an Haut und Augen	ECHA, disseminiertes REACH Dossier
Sensibilisierung	Kein Verdacht aufgrund der chemischen Struktur und physico-chemischen Eigenschaften	
Toxizität nach wiederholter Exposition (oral/inhalativ)	Oral: keine substanzbedingten Effekte Inhalativ: lokale Effekte (Lunge, (transiente) Inflammation)	NanoGEM; Reuzel et al., 1991
Genotoxizität	Keine genotoxischen Eigenschaften in Prüfungen an Bakterien, Säugerzellkulturen und in Säugetieren	NanoGEM; ECHA, disseminiertes REACH Dossier; diverse Publikationen
Karzinogenität	Keine veränderte Tumorinzidenz in SiO ₂ behandelten Tieren bei Gabe im Futter	Takizawa et al., 1988
Reproduktionstoxizität (Fruchtbarkeit)		
Reproduktionstoxizität (Entwicklung)	Keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkungen	US-FDA, 1973

Daten vorhanden (Nanomaterial)

Daten vorhanden (Nanomaterial ?)

Keine (validen) Daten vorhanden

Gentoxizität, in vitro & in vivo – Bestätigung Literaturbefunde

- keine mutagene Wirkung in Bakterien
- in Mehrzahl der Prüfungen keine erbgutverändernden Eigenschaften in Säugerzellen
- keine genotoxischen Wirkungen in Prüfungen am Tier

Wiederholte orale Exposition, Ratte – Bestätigung Literaturbefunde

- keine substanzbedingten Effekte

Wiederholte inhalative Exposition, Ratte – Bestät. Literaturbefunde

- keine Hinweise auf systemische Toxizität, lokale Effekte in der Lunge (transiente Inflammation) nur mit nicht-modifizierten Nano-SiO₂

Mechanistische Aspekte

- Beiträge für Gruppenbewertung von (modifizierten) Nano-SiO₂ Partikeln

Zusammenfassung – Nano-ZrO₂

Endpunkt	Ergebnis der Schlüsselstudie(n)	Referenz
Akute Toxizität	Praktisch nicht toxisch	ECHA, disseminierte REACH Dossier
Reizwirkung (Haut & Auge)	Nicht reizend an Haut und Augen	ECHA, disseminierte REACH Dossier
Sensibilisierung	Nicht hautsensibilisierend	ECHA, disseminierte REACH Dossier
Toxizität nach wiederholter Exposition (oral/inhalativ)	Keine adversen Effekte	NanoGEM
Genotoxizität	Keine genotoxischen Eigenschaften in Prüfungen an Bakterien, Säugerzellkulturen und in Säugetieren	NanoGEM
Karzinogenität		
Reproduktionstoxizität (Fruchtbarkeit)		
Reproduktionstoxizität (Entwicklung)		

Daten vorhanden (Nanomaterial)

Daten vorhanden (Nanomaterial ?)

Keine (validen) Daten vorhanden

**Gentoxizität, in vitro & in vivo – Neue Erkenntnisse
(Schließen Datenlücken):**

- keine mutagene Wirkung in Bakterien
- keine klastogene Wirkung in Säugerzellen
- keine genotoxischen Wirkungen in Prüfungen am Tier (Kurzzeitinhalation)

**Wiederholte orale Exposition, Ratte – Neue Erkenntnisse
(Schließen Datenlücken)**

- keine substanzbedingten Effekte

Wiederholte inhalative Exposition, Ratte – Neue Erkenntnisse

- keine adversen Effekte (Kurzzeitinhalation)

Mechanistische Aspekte

- Beiträge für Gruppenbewertung von (modifizierten) Nano-ZrO₂ Partikeln

Zusammenfassung – Nano-Silber

Endpunkt	Ergebnis der Schlüsselstudie(n)	Referenz
Akute Toxizität	Praktisch nicht toxisch	Kim et al. (2012)
Reizwirkung (Haut & Auge)	Nicht reizend an Haut und Augen	Kim et al. (2012)
Sensibilisierung	Nicht hautsensibilisierend	Kim et al. (2012)
Toxizität nach wiederholter Exposition (oral/inhalativ)	Zielorgan(e)/Verteilung und Dosis-/Wirkungsbeziehung bekannt	Kim et al. (2008, 2010); Ji et al. (2007); Sung et al. (2008, 2009); Song et al. (2013) NanoGem
Genotoxizität	uneinheitlich	u.a. Kim et al. (2008, 2011, 2012, 2013); Song et al. (2012); Gosh et al. (2012) NanoGem
Karzinogenität		
Reproduktionstoxizität (Fruchtbarkeit)	Keine Hinweise*	Hong et al. (2013)
Reproduktionstoxizität (Entwicklung)	Keine Hinweise*	Hong et al. (2013)

Daten vorhanden (Nano-Ag)

Keine Daten vorhanden

*Screening test (OECD TG 422 mit modifiziertem Nano-Ag „citrate-capped AgNPs“

Gentoxizität, in vitro – Bestätigung Literaturbefunde

- keine mutagene Wirkung in Bakterien
- Induktion von Chromosomenveränderungen in Säugerzellen
- DNA-Wechselwirkung in vitro (Indikatorrest)

Wiederholte orale Exposition, Ratte

- keine offensichtlichen Widersprüche zu den Literaturbefunden

Mechanistische Aspekte

- Erklärungsansätze für uneinheitliche Literaturbefunde
- Beiträge für Gruppierung von gemeinsam zu bewertenden Nano-Ag
Partikeln

Zusammenfassung – Gefahreneigenschaften

Endpunkt	Nano-Silber	Nano-SiO ₂	Nano-ZrO ₂
Akute Toxizität	nicht giftig	nicht giftig	nicht giftig
Reizwirkung (Haut & Auge)	nicht reizend	nicht reizend	nicht reizend
Sensibilisierung	nicht hautsensibilisierend	kein Verdacht	nicht hautsensibilisierend
Toxizität nach wiederholter Exposition (oral/inhalativ)	Zielorgan(e)/Verteilung und Dosis/Wirkungsbeziehung bekannt	Oral: keine substanzbedingten Effekte Inhalativ: lokale Effekte (Inflammation, Lunge)	keine adversen Effekte
Genotoxizität	uneinheitlich	negativ	negativ
Karzinogenität		Oral: keine Hinweise	
Reproduktionstoxizität (Fruchtbarkeit)	Oral: keine Hinweise		
Reproduktionstoxizität (Entwicklung)	Oral: keine Hinweise	keine Hinweise	

Daten vorhanden (Nanomaterial)

Daten vorhanden (Nanomaterial ? / Screening)

Keine (validen) Daten vorhanden

Wirkungen von **partikulären** Nanomaterialien: wo liegen die **regulatorischen Kernprobleme**?

relevante mögliche Wirkprinzipien

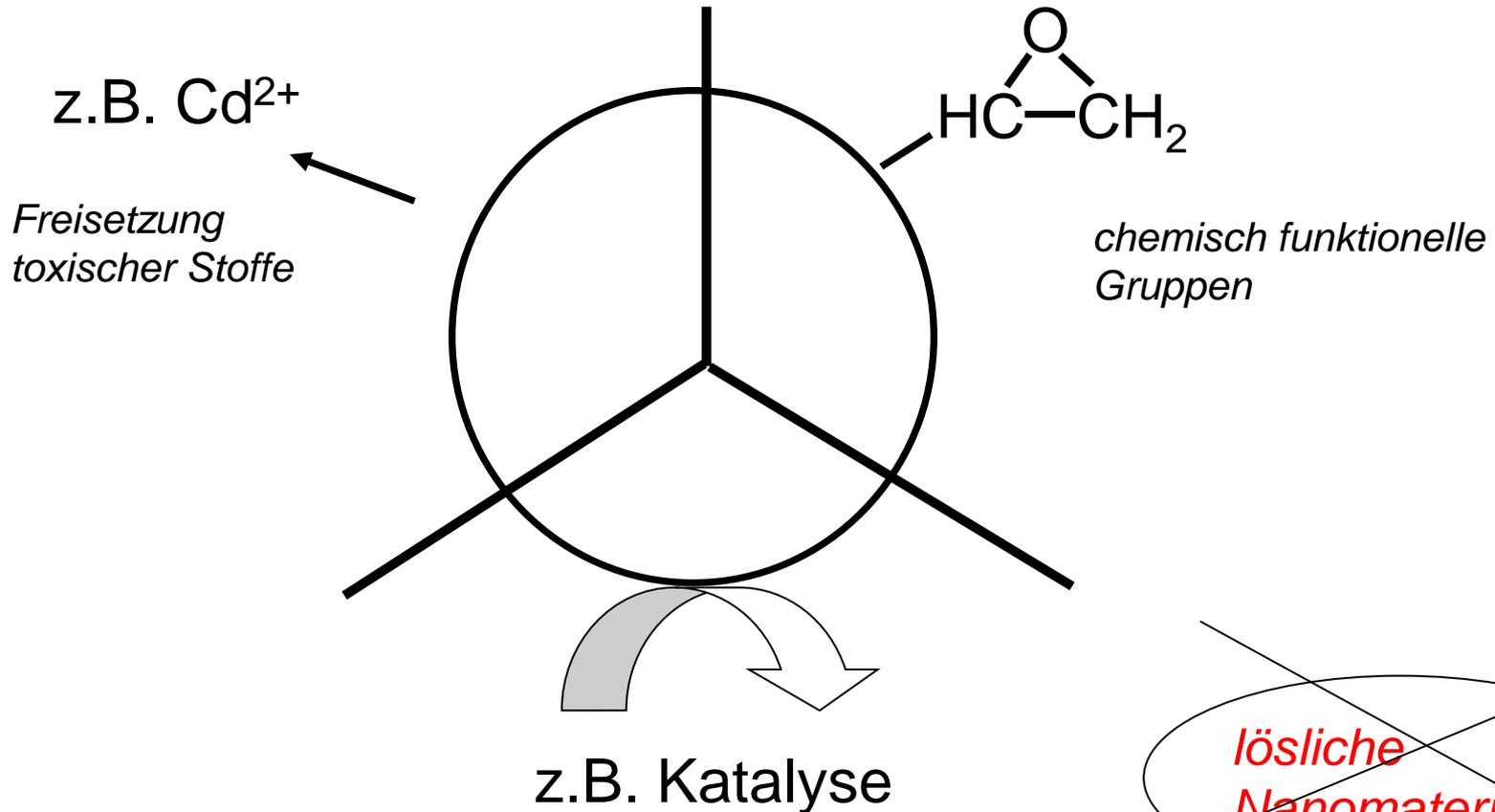
a) spezifisch (bio)chemische Reaktionen

b) Wirkung faseriger Partikel (Faserprinzip: Asbest)

c) Wirkung ‚inertter‘ granulärer Partikel

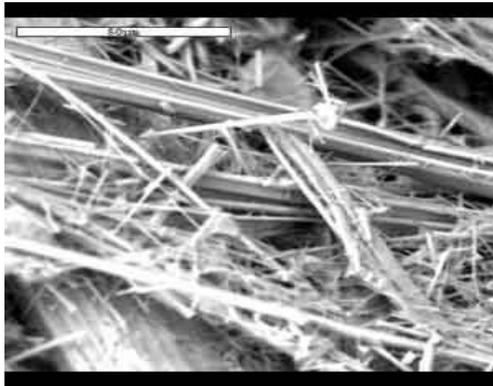
Inhalation!

a) Einzelfallbewertung, wenn spezifisch (bio)chemische Reaktion:

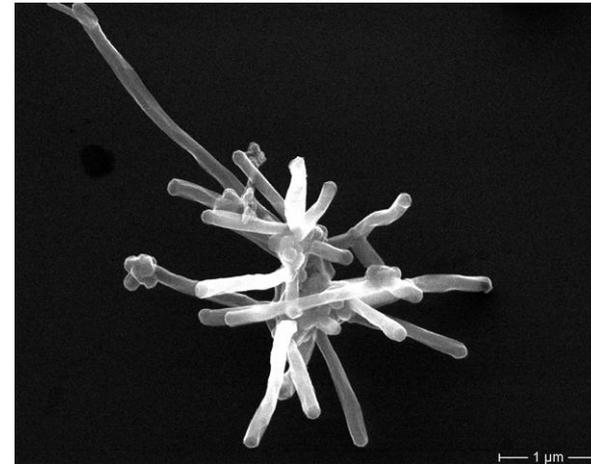


~~lösliche Nanomaterialien~~

b) Prüfung: gilt das Faserprinzip wie bei Asbest?



Asbest

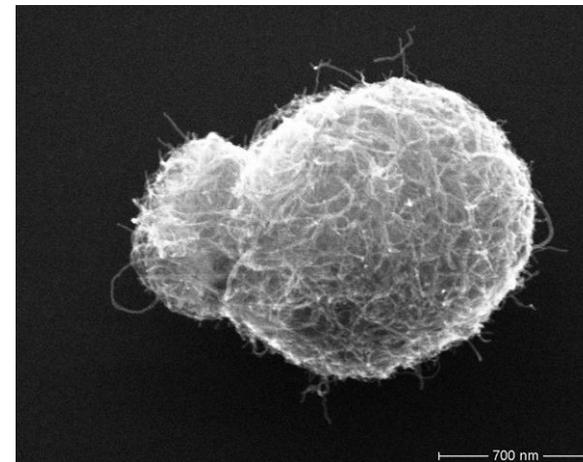


Carbon Nanotubes

Fasern sind krebserregend
bei Einatmen
(Lunge und v.a. Lungenfell),

falls ausreichend
starr?

lang - dünn – biobeständig
(WHO-Dimension, $>5 \mu\text{m}$)



**Wirkung
als
granulärer
Staub**

Fotos: BAuA

Mögliche Wirkprinzipien von Nanomaterialien – 3

c) Nanomaterialien als „inerte“ alveolengängige Stäube:

Ein gemeinsames Wirkprinzip:

GBS: alveolengängige granuläre biobeständige Stäube
ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität

→ GBS-Nanomaterialien → **Gruppenbewertung**
(**relevant! z.B.: TiO₂, Industrieruß**)

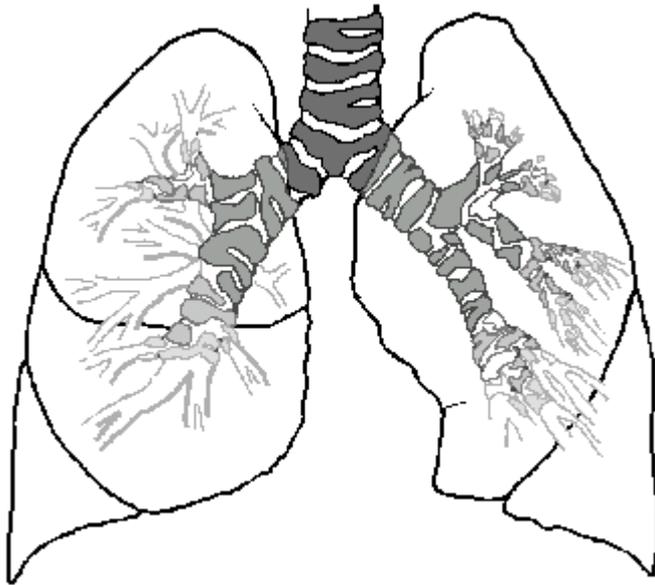
Nanomaterialien kommen in der Regel **nicht**

als freie Primärpartikel vor

***Halbwertszeit als freie Partikel ist
umgekehrt proportional
zu Partikelkonzentration
und proportional zu Partikelgröße
(Preining, 1998)***

Warum ist alveolengängiger Staub so problematisch?

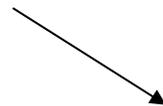
obere Atemwege: raschere Entfernung von Staub durch
Tätigkeit der Zilien (Flimmerhärchen)



Alveolen (Lungenbläschen): sehr langsame Entfernung
von Staub v.a. durch Makrophagen

Flimmerepithel und Zilien (Flimmerhärchen) haben die Aufgabe, die oberen und unteren Luftwege zu reinigen.

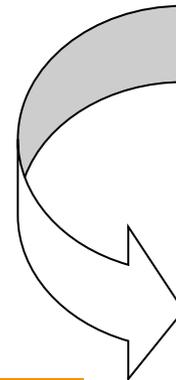
**Lyse nicht bei
biobeständigen Partikeln**



Phagolysosom

Lysosomen

Quelle: Wikipedia, verändert



**Hypothese:
>6% Volumenbeladung:
oxidativer Stress
→ Entzündung**

Bakterien, Partikel

Zielorgan: Lunge (Inhalation)

→ Wirkungen sind bekannt:
chronische Inhalation von Stäuben
Entzündung
und
mutmaßlich
krebserregende Wirkung

Stand der Diskussion

- Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) 2006:
Titandioxid & Industrieruss:
*„sufficient evidence in experimental animals (rat) for
(inhalation) carcinogenicity“ (Baan et al., 2007)*
- **es gibt Gegenstimmen....**
*Ratte ist keine relevante Spezies in diesem Fall
Lungentumoren nur bei Staub“überladung“
es liegt eine schwellenwertartige Wirkung vor*

Relevant für Gefährdungsbeurteilung:

Krebs erregend oder Krebsverdacht?

pro Krebsverdacht:

möglicher Mechanismus mit Schwellenwert

pro Krebs erregend:

positive Epidemiologie Dieselmotoremissionen

Hinweise aus Umweltfeinstaubdaten

mehrere unabhängige positive tierexperimentelle Studien in 2 Labors
(Nikula et al. 1995; Heinrich et al., 1994; 1995)



Gefährdungsbeurteilung von Nanomaterialien aus Sicht des Arbeitsschutzes

Beispiel GBS-Nanomaterialien





Nichtlinearer Verlauf; ,Knick'funktion

	Luftkonzentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
BMD₁₀ Benchmark dose 10%	10000
Toleranzrisiko 4×10^{-3}	443
Akzeptanzrisiko 4×10^{-4}	85
Akzeptanzrisiko 4×10^{-5}	40
AGW analoge Schwelle	50 (Entzündung; $\rho = 1$)

**Fazit: auch unter Einbezug krebserregender Wirkung
Luftgrenzwert von $\sim 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angemessen**

Gefährdungsbeurteilung nach Einfachem Maßnahmenkonzept für Gefahrstoffe (EMKG)



bisher Nanomaterialien nicht spezifisch erfasst

GBS-Nanomaterialien

GG	Luftkonzentration
	Feststoffe [mg/m ³]
A	$1 < c \leq 10$
B	$0,1 < c \leq 1$
C	$0,01 < c \leq 0,1$
D	$0,001 < c \leq 0,01$
E	$c \leq 0,0001$

Auf der Basis der
Grenzwert-
überlegungen



Gefährlichkeits-
gruppe

C

Realiter: 100% alveolengängiger **Nanostaub**? Nein!

nano



Zielparameter: alveolengängiger GBS Staub

an ,**Nano**‘-Arbeitsplätzen:

Gemisch von GBS-Mikro- & GBS-Nanomaterialien

Annahme 1

identisches Wirkprinzip – Effektadditivität

Annahme 2

‚reale‘ Staubmischung Arbeitsplatz

z.B.: 50% nano-GBS / 50% mikro-GBS

GBS-Nanomaterialien

GG	Luftkonzentration
	Feststoffe [mg/m ³]
A	$1 < c \leq 10$
B	$0,1 < c \leq 1$
C	$0,01 < c \leq 0,1$
D	$0,001 < c \leq 0,01$
E	$c \leq 0,0001$

Unter Einbezug
realer Situation
(A-Mischstaub)



Gefährlichkeits-
gruppe

B

1 Maßnahmen der Schutzstufe 1

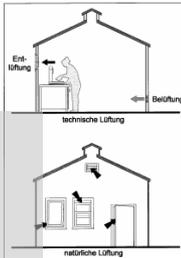
Schutzleitfaden 100
Allgemeine Lüftung
Hindstanforderungen 100

Gestaltung des Arbeitsverfahrens

- Schaffung einer guten allgemeinen Lüftung, einschließlich notwendiger Zuluft. Dabei kann es sich um eine natürliche Lüftung durch Türen, Fenster oder um eine technische Lüftung handeln, bei der Luft durch einen elektrischen Ventilator zu- oder abgeführt wird.
- Bei Arbeitsbereichen in einem Geschäft oder Büro ist normalerweise die natürliche Belüftung ausreichend, um die Gefährdung durch Staubpartikel und Dämpfe von Reinigungsmitteln zu vermeiden oder auf ein vertretbares Maß zu reduzieren.
- Bei Arbeitsbereichen in einer Werkhalle ist i. d. R. eine technische Lüftung erforderlich, um verunreinigte Luft abzusaugen und diese durch Frischluft zu ersetzen. Dies kann durch einen an der Wand befestigten Ventilator geschehen, der Luft absaugt oder zuführt. Die Lüftung kann durch Lüftungsregel, Gitter, Lamellen oder durch ein aufwendigeres Luftzufuhr- und -ableitssystem erfolgen.
- Sicherstellen, dass die Frischluft nicht aus einer verunreinigten Quelle stammt.
- Sicherstellen, dass ausreichend Frischluft zugeführt wird, damit der Gehalt an Staubpartikeln oder Dämpfen erniedrigt und diese abgeführt werden. Es werden zwischen 2 und 5 Luftwechsel pro Stunde empfohlen. Bei flechtigen Aufträgen von Lötlötstein (z. B. Verstreichen von Lacken, Klebstoffen etc.) sollte ein mindestens 5-facher Luftwechsel (geöffnete Fenster/Türen) erreicht werden.
- Die Abluft weg von Türen, Fenstern und anderen Einlässen leiten.
- Bei Staub kann saubere gefilterte Luft wieder in den Arbeitsbereich zurückgeführt werden.
- Bei Dämpfen ist eine Rückzirkulation der Luft in der Regel nicht zu empfehlen.
- Sicherstellen, dass es sich bei zugeführter Luft um Frischluft handelt und dass sie zuerst zu dem Mitarbeiter, danach entlang des Arbeitsprozess zum Absaugpunkt strömt.
- Sicherstellen, dass Beschäftigte keinem störenden Luftzug durch Klimaanlage oder mechanische Belüftungsanlagen ausgesetzt sind.

Wartung und Wirksamkeitsprüfung, Instandhaltung

- Durchführung einer Sichtkontrolle der Lüftungsanlage auf Anzeichen von Beschädigungen einmal im Monat.
- Überprüfung der Lüftungsanlage und Vergleich mit ihren Leistungsstandards alle 2 Jahre.



LF_100_2005-06-17.doc

2 Maßnahmen der Schutzstufe 2

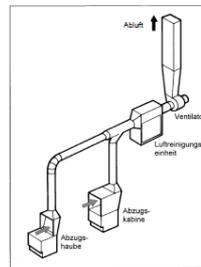
Schutzleitfaden 200
Örtliche Absaugung (Punktabsaugung)
Emissionsmindernde Maßnahmen 200

Gestaltung des Arbeitsverfahrens

- Die Absaugung so dicht wie möglich an die Quelle der Emission führen, damit Staub oder Dämpfe direkt eingefangen werden können.
- Die Quelle von Staub oder Dämpfen soweit wie möglich umschließen, um deren Ausbreitung zu verhindern.
- Beschäftigte dürfen sich nicht zwischen Expositionsquelle und Absaugung aufhalten, da sie sich sonst direkt im verunreinigten Luftstrom befinden.
- Der Arbeitsbereich sollte möglichst nicht in der Nähe von Türen, Fenstern und Durchgängen eingerichtet sein, um zu verhindern, dass Zugluft die Wirksamkeit der Absaugung beeinträchtigt.
- Unbedingt für ausreichende Zuluft im Arbeitsraum sorgen, damit die abgesaugte Luft erneuert wird.
- Die Absaugleitungen sollen möglichst kurz und gerade sein. Länge Abschnitte mit flexiblen Leitungen sind zu vermeiden.
- Die Funktion der Absauganlage muss leicht überwacht werden können, z. B. durch Manometer oder Volumstrommessung.
- Für eine Reihe chemischer Stoffe sind durch das Bundesimmissionschutzgesetz (BImSchG) Emissionsgrenzen festgelegt, so dass eine Reinigung der Abluft notwendig sein kann.
- Offene Erfassungseinrichtungen der Bauart Rohstruzen mit Flansch bzw. Düsenplatte sind eine Absaughaube vorzuziehen (der Erfassungsgrad ist hierbei bis zu 30 % höher).
- Die abgesaugte Luft muss an einen sicheren Ort abgeführt werden, keinesfalls in die Nähe von Türen, Fenstern und Lufteinlässen.
- Bei Staub kann saubere gefilterte Luft wieder in den Arbeitsbereich zurückgeführt werden.
- Bei Dämpfen ist eine Rückzirkulation der Luft in der Regel nicht zu empfehlen.
- Störströmungen sind durch Leuchtelemente oder Wände von der Erfassungsströmung fernzuhalten.

Wartung und Wirksamkeitsprüfung, Instandhaltung

- Arbeitsmittel (Geräte, Maschinen, Anlagen) in einem ordnungsgemäßen und funktionsfähigen Betriebszustand halten. Bedienungsanleitungen beachten.
- Vom Lieferanten Leistungsdaten zu den eingesetzten Arbeitsmitteln und Informationen zur regelmäßigen Überprüfung beschaffen, falls diese nicht vorliegen. Ansonsten Fachmann (ggf. befähigte Person) heranziehen.
- Durchführung einer Sichtkontrolle der Anlage einmal pro Woche auf Anzeichen von Beschädigungen.
- Überprüfung der Absaugung und Vergleich mit ihren Leistungsstandards einmal im Jahr.
- Alle Prüfräucher mindestens fünf Jahre aufbewahren.



3 Maßnahmen der Schutzstufe 3

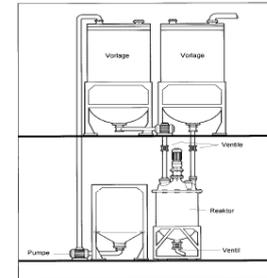
Schutzleitfaden 300
Geschlossenes System
Geschlossenes System 300

Gestaltung des Arbeitsverfahrens

- Das geschlossene System so planen, dass es leicht gewartet und instand gehalten werden kann.
- Falls für das geschlossene System Druckbehälter verwendet werden, nur solche Behälter verwenden, die die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen erfüllen (Vorliegen der Konformitätserklärung, CE-Kennzeichnung, Bedienungsanleitung, Gefahrenhinweise des Herstellers für den Benutzer).
- Vom Hersteller alle Informationen, die für das sichere Betreiben des Systems erforderlich sind, beschaffen (s. o.).
- System, wenn möglich, unter Unterdruck halten, damit die Freisetzung von Gefahrstoffen verhindert wird.
- Abgesaugte Luft an einen sicheren Ort entweichen lassen, weg von Türen, Fenstern und Lufteinlässen. Für bestimmte Stoffe sind durch das Bundesimmissionschutz-Gesetz (BImSchG) Emissionsgrenzen festgelegt, so dass eine Reinigung der Abluft notwendig sein kann.
- Bei Staub kann saubere gefilterte Luft wieder in den Arbeitsbereich zurückgeführt werden.
- Bei Dämpfen ist eine Rückzirkulation der Luft in der Regel nicht zu empfehlen.
- Für Probenahmen möglichst emissionsarme Systeme installieren. Falls ein kurzzeitiges Öffnen des geschlossenen Systems erforderlich ist, lokale Absaugung vorsehen.

Wartung und Wirksamkeitsprüfung, Instandhaltung

- Einrichtung eines Erfahrungs-scheinverfahrens für alle Instandhaltungsarbeiten.
- Schriftliche Festlegung aller besonderen Maßnahmen, die erforderlich sind, ehe das System geöffnet oder betreten werden kann, z. B. zum Auspülen oder Reinigen.
- Nicht in enge Räume oder Behälter einsteigen, wenn sie nicht vorher auf Gefahrstoffe und Sauerstoffgehalt überprüft worden sind (Behälterlaubnis!).
- Durchführung einer Sichtkontrolle der Anlage einmal pro Woche auf Anzeichen von Beschädigungen.
- Überprüfung der Anlage und Vergleich mit ihren Leistungsstandards einmal im Jahr.
- Beachtung eventueller Prüfpflichten (z. B. von Druckbehältern oder beim Umgang mit wassergefährdenden Stoffen).



immer anwenden

Allgemeine Schutzmaßnahmen und Grundpflichten

Technische Schutzmaßnahmen

Geschlossenes System



Gefährlichkeitsgruppe	Mengen- gruppe	Freisetzungsgruppe		
		niedrig	mittel	hoch
B (0,1-1 mg/m ³)	Niedrig (g)	1	1	1
	Mittel (kg)	1	2	2
	Hoch (t)	1	Flsgkeit: 2 Feststoff: 3	3

Fazit Gefährdungsbeurteilung Arbeitsplatz

- Nur bei Verstaubungsverhalten hoch
und ab Mengengruppe t → geschlossenes System
- Generell empfohlene Abhilfe:
Verwendung
Granulate, Suspensionen, Pasten

nicht betrachtet: Brand- und Explosionsschutz



Risikoabschätzung am Fallbeispiel: Verbrauchernahes Spray mit Nanopartikeln



Bayer



Verbrauchernahe Produkte

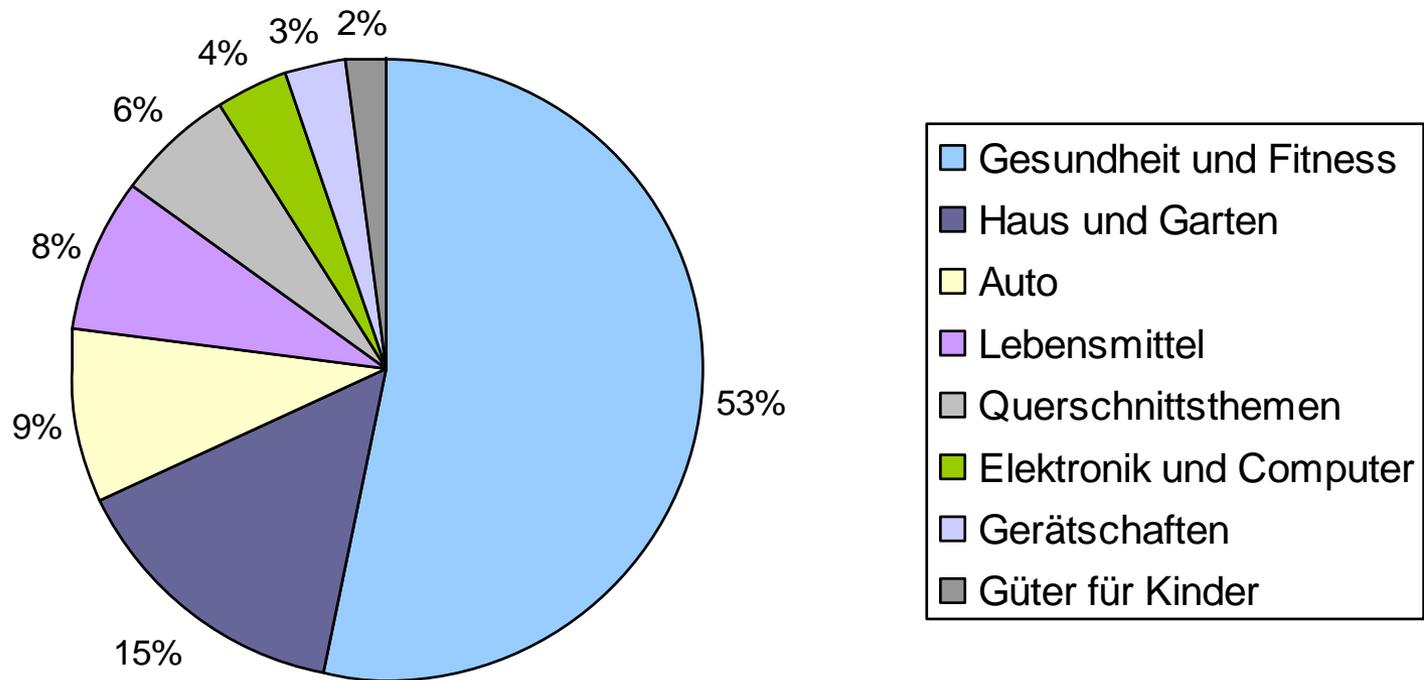
„sind ... neue, gebrauchte oder wiederaufgearbeitete Produkte, die für Verbraucher bestimmt sind oder unter Bedingungen, die nach vernünftigem Ermessen vorhersehbar sind, von Verbrauchern benutzt werden könnten, selbst wenn sie nicht für diese bestimmt sind“ (ProdSG §2 Abs.26)

Charakterisierung der Verbrauchereexposition

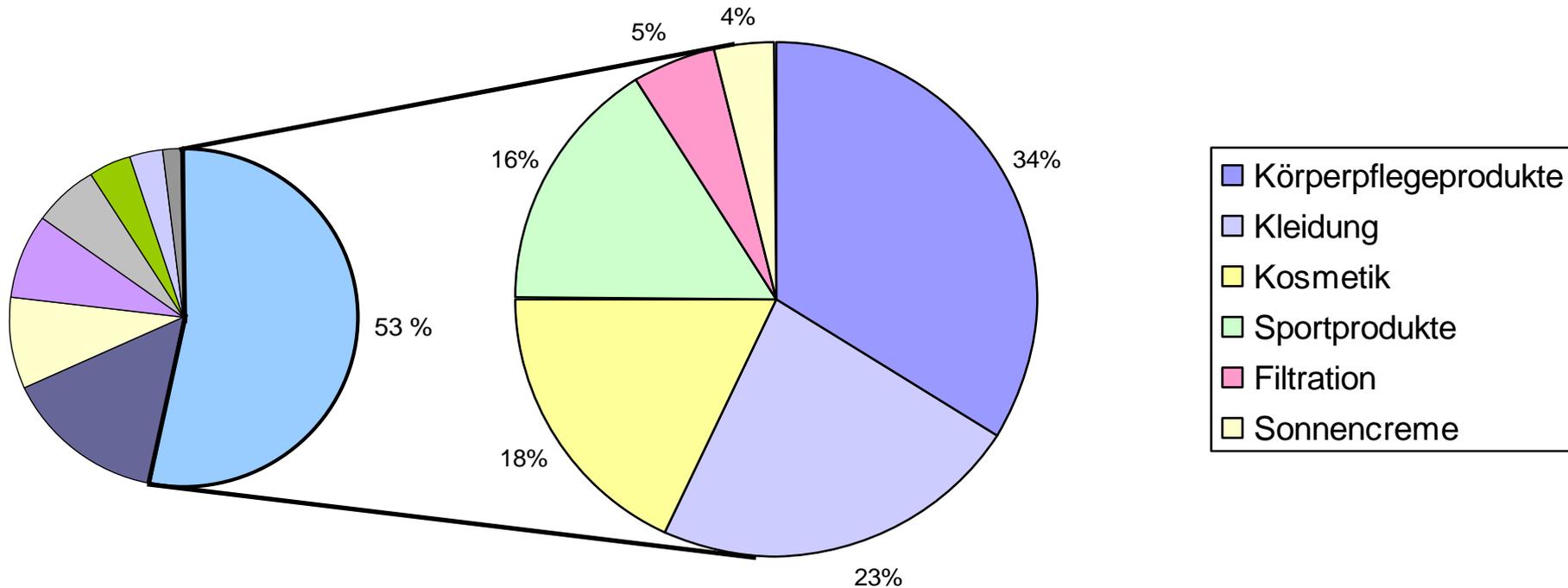
- Einsatz nur bestimmungsgemäß?
 - Hohe Wahrscheinlichkeit der Fehlanwendung
- Unterschiedliche Dauer der Exposition
- Unterschiedliche Bevölkerungsgruppen
(z.B. Kinder)
- Ein Stoff - viele verschiedene Produkte
- Emission der Stoffe aus Produkten durch eine Vielzahl von Mechanismen

- Project on Emerging Nanotechnologies (NRO, USA)
<http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/>
- BUND (NRO, DE)
http://www.bund.net/nc/themen_und_projekte/nanotechnologie/nanoproduktdatenbank/produktsuche/
- ANEC/BEUC (NRO, FR)
<http://www.anec.eu/attachments/ANECBEUC%202010%20inventory%20of%20products%20claiming%20to%20contain%20nano-silver.xls>
- RIVM (NL)
http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:25101&type=org&disposition=inline&ns_nc=1
- TAENK (NRO, DK)
http://nano.taenk.dk/products?title=&company=&material=1964&country_of_origin=All&category=All ?
- Händler / Industrie
<http://www.nanoproducts.de> (DE)
<http://www.nanoshop.com> (AUS)

- **2011: 1393** verbrauchernahe Produkte basierend auf Nanotechnologie (2006: 356 Produkte)
- USA: 587 und Europa: 367 Produkte
- Silber (313), Kohlenstoff (91), Titan (59), Silizium (43), Zink (31), Gold (28)



<http://www.nanotechproject.org>



Ca. 20 Publikationen über die Charakterisierung von Nanopartikeln in ausgewählten, kommerziell erhältlichen verbrauchernahen Produkten seit 2010

Vor allem Ag, TiO₂, ZnO

- Textilien
- Körperpflegeprodukte/Kosmetische Mittel
- Reinigungsmittel/Imprägniersprays
- Lebensmittelverpackungen
- Waschmaschine

"Magic Nano Bad WC Versiegler" und "Magic Nano Glas und Keramik Versiegler,,

- Hersteller hat Produkte zurückgezogen & aus Angebot entfernt.
28.03.2006
- in der Summe ca. 120 Betroffenen mit Atemwegssymptomen
- Bei mindestens sechs Patienten toxisches Lungenödem, Besserung der Symptomatik nach 12 - 18 Stunden
- „Fest steht, dass dieselbe, ebenfalls **keine Nanopartikel** enthaltende Flüssigkeit, mehrere Jahre als **Pumpspray** vertrieben wurde, ohne dass gesundheitliche Beeinträchtigungen gemeldet wurden.“

BfR Presseinformation Nr. 12/2006, 26.05.2006

Expositionsmodelle

ECETOC Tra

<http://www.ecetoc.org/tra>

ConsExpo (RIVM)

<http://www.rivm.nl/en/Topics/Topics/C/ConsExpo>

SprayExpo (ITEM, BAuA)

http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/SprayExpo_content.html

Stoffenmanager Nano (RIVM)

<http://nano.stoffenmanager.nl/>

MPPD (ARA, Inc.)

<http://www.ara.com/products/mppd.htm>

Verbrauchermodelle

Arbeitsplatzmodelle

Nanopartikelmodelle

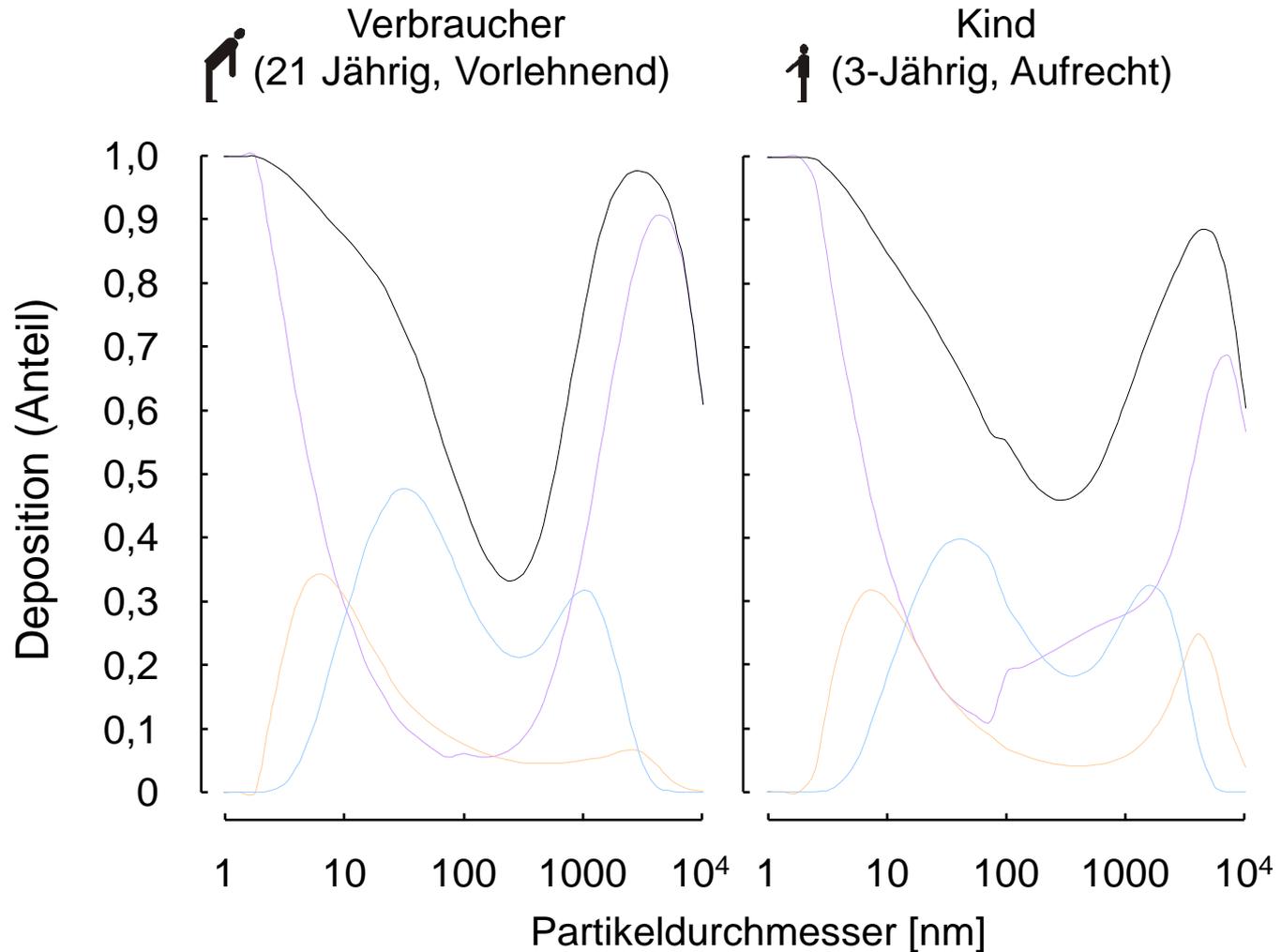
Deposition von Nanopartikeln nach MPPD

Die Modellierungssoftware MPPD erlaubt die Berechnung der Deposition von Nanomaterialien in Partikelanzahl je alveolären Makrophagen.

Folgende Annahmen wurden hierfür gemacht:

- Sprayanwendung, Innenraum (well mixed room)
- Inerte Nanopartikel
- Durchmesser 9 nm (CMD, GSD 1,5, ~35 nm MMAD)
- Dichte 5,68 g/cm³
- 1·10⁶ Partikel/cm³, ca. 2,2 µg/m³
- Inhalation über 5 min

Durchmesserabhängige Deposition von Nanopartikeln nach MPPD



– Summe – Kopfbereich – Tracheobronchialer Bereich – Pulmonaler Bereich

Deposition von Nanopartikeln nach MPPD

Sprayanwendung, Innenraum (well mixed room)

Inerte Nanopartikel: 9 nm CMD, GSD 1,5 (~35 nm MMAD), Dichte 5,68 g/cm³

Sprayanwendung 5 min, 1·10⁶ Partikel/cm³

Verbrauchermodell	 Vorlehnender Verbraucher (21 Jahre)	 Kind (3 Jahre)
Deposition Lunge total	0,0006 µg	0,00014 µg
Deposition im Trachealbronchialbereich	0,0003 µg	0,00007 µg
Deposition im Alveolarbereich	0,0004 µg	0,00007 µg
Deposition je Makrophage	7·10⁻⁶ pg	3·10⁻⁶ pg
Deposition je 10 Makrophagen	34 Partikel	14 Partikel

Kritische Makrophagenbelastung nach Morrow

gilt nur für inerte Stäube, materialspezifische Löslichkeit und zusätzliche biologische Wirkungen müssen gesondert berücksichtigt werden

Morrow (1988) Fundam. Appl. Toxicol. 10, 369–384				
Nanomaterial	Dichte [g/cm ³]	„Overload“ (60µm ³ /aMΦ) pg/aMΦ	Stasis (600µm ³ /aMΦ) pg/aMΦ	
Ag	10,49	629	6294	
SiO ₂	2,648	159	1589	
ZrO ₂	5,68	341	3408	
Böhmit	3,04	182	1824	
TiO ₂	4,23	254	2538	

aMΦ = alveolärer Rattenmakrophage

Beispielhafte Risikoabschätzung

Sprayanwendung, Innenraum (well mixed room)

Inerte Nanopartikel: 9 nm CMD, GSD 1,5 (~35 nm MMAD), Dichte 5,68 g/cm³

Sprayanwendung 5 min, 1·10⁶ Partikel/cm³

Verbrauchermodell


Vorlehnender Verbraucher
(21 Jahre)


Kind
(3 Jahre)

Deposition je Makrophage
(SED)

7·10⁻⁶ pg

3·10⁻⁶ pg

LOEL_{Ratte} = „Overload“ (60 μm³/ alveolärer Rattenmakrophage) Morrow (1988)

gilt nur für inerte Stäube, materialspezifische Löslichkeit und zusätzliche biologische Wirkungen müssen gesondert berücksichtigt werden

NOEL_{Human} = LOEL_{Ratte} (pg/aMΦ) / 10 (Interspeziesvariabilität) / 10
(Intraspeziesvariabilität) / 10 (Extrapolation LOEL-NOEL)

Margin of Safety

5·10⁴

11·10⁴

NOEL_{Abgeschätzt} / SED_{Modelliert}

Irreversible Gewebsveränderungen infolge Lungenentzündung treten für **nichtreaktive, unlösliche Nanopartikel** nach Morrow 1988 ab einem Volumen von $60 \mu\text{m}^3$ je alveolären Rattenmakrophagen auf.

Für inerte Nanomaterialien mit der Dichte $5,68 \text{ g/cm}^3$ ist die **berechnete aufgenommene Masse** unter den angegebenen Bedingungen (5-minütige Inhalation) im Makrophagen und unter Anwendung der in der Sicherheitsbewertung üblichen Faktoren um einen Sicherheitsabstand von **Faktor 50000** zu der mit gesundheitlicher Gefährdung assoziierten Makrophagenbeladung **kleiner**.

Ein Sicherheitsabstand von >100 wird für Verbraucherprodukte als sicher deklariert.

Konkrete Anknüpfung an nanoGEM-Befunde?

- Notwendigkeit der Fokussierung in AP6 auf relevante Fallbeispiele
- Unmöglichkeit, auf die regulatorische Bedeutung aller einzelnen nanoGEM-Befunde einzugehen

Hinweise auf z.B.:

- ✓ Exposition: aus exemplarischen Messungen
keine Hinweise auf hohe Expositionen
- keine Hinweise auf erneute Freisetzung
von Nanomaterialien aus Matrix (Schleifen)
- ✓ Einfluß Oberfläche/Beschichtung/Proteinadsorption auf Toxizität
- ✓ Hinweise auf unterschiedliche Wirkstärke Entzündung (GBS vs. Quarz)

Zusammenfassung 1

- ✓ Es sind keine völlig neuartigen Wirkungen bisher aufgefallen und auch nicht zu erwarten
- ✓ Gesundheitliche Wirkungen von Nanomaterialien sind durch bekannte Wirkprinzipien zu beschreiben
- ✓ Etablierte Bewertungsmethoden sind nutzbar
- ✓ Kategorisierender Ansatz ist möglich und erleichtert Bewertung
- ✓ Trotzdem: immer umfassende Datenbewertung nötig

Zusammenfassung 2

- ✓ Bisher zeigen die Daten:
Nanotoxikologie ist vor allem Staubtoxikologie
- ✓ hier: alveolengängige un-/schwerlösliche Stäube
- ✓ Differenzierung granuläre & faserige Stäube
 - ▶ *v. a.: Minderung Exposition gegenüber kritischen Stäuben*

Das tägliche Brot:

Es bleiben quasi immer Datenlücken und Fragen offen:

Risikobewertung/-abschätzung ist ein iterativer Prozess

Vielen Dank an alle MitstreiterInnen im AP6:

E. Dopp, Bayer Material Science

D. Geiger, BASF SE

M. E. Götz, Bundesinstitut für Risikobewertung

T. Kuhlbusch, Instituts für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA)

M. Oeben-Negele, Bayer Pharma AG

C. Riebeling, Bundesinstitut für Risikobewertung