



# 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 SiO<sub>2</sub>

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

## **Mechanistische Aspekte**

- Beiträge für Gruppenbewertung von (modifizierten) Nano-SiO<sub>2</sub> Partikeln

# Zusammenfassung – Nano-ZrO<sub>2</sub>

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-ZrO<sub>2</sub> 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) <b>NanoGem</b>
Genotoxizität	uneinheitlich	u.a. Kim et al. (2008, 2011, 2012, 2013); Song et al. (2012); Gosh et al. (2012) <b>NanoGem</b>
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 <sub>2</sub>	Nano-ZrO <sub>2</sub>
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)

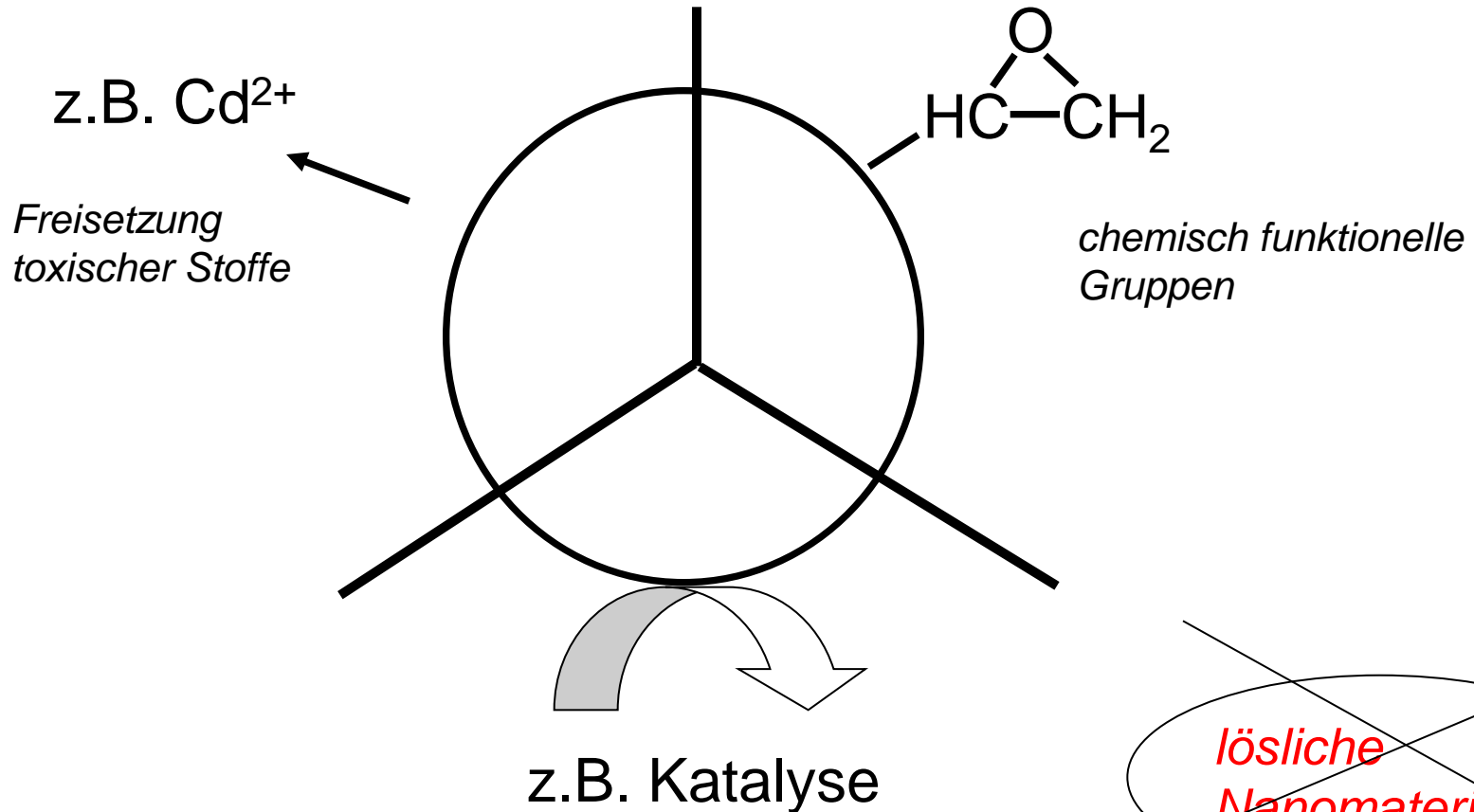
Keine (validen) Daten vorhanden

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

## **relevante** mögliche Wirkprinzipien

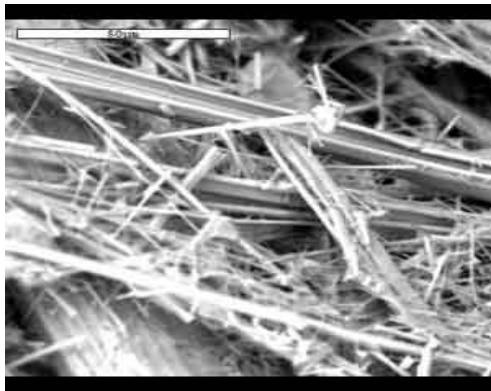
- a) spezifisch (bio)chemische Reaktionen
  - b) Wirkung faseriger Partikel (Faserprinzip: Asbest)
  - c) Wirkung ‚inertter‘ granulärer Partikel
- } *Inhalation!*

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

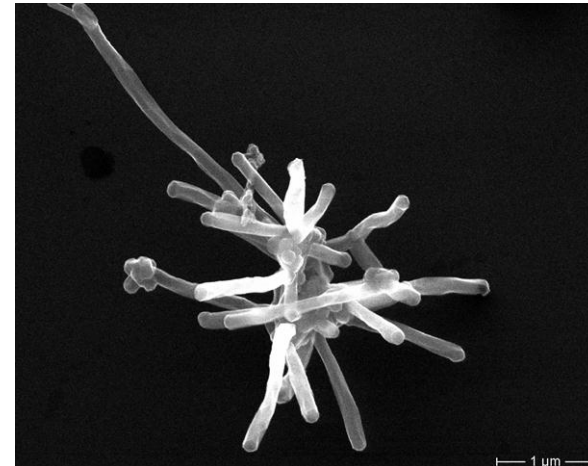


~~lösliche Nanomaterialien~~

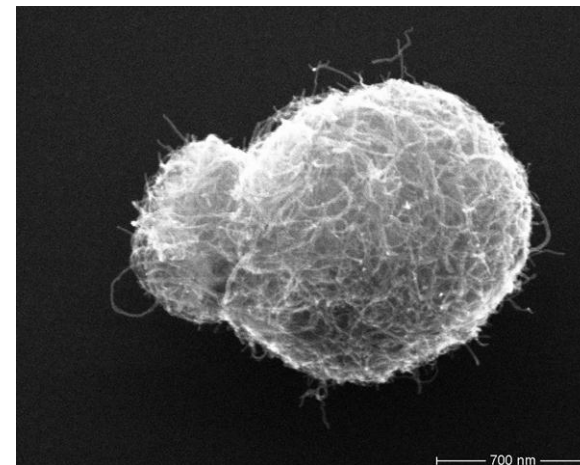
## b) Prüfung: gilt das Faserprinzip wie bei Asbest?



Asbest



Carbon Nanotubes



**Wirkung  
als  
granulärer  
Staub**

Fotos: BAuA

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

falls ausreichend  
*starr?*

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

## 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.: TiO<sub>2</sub>, Industrieruß**)

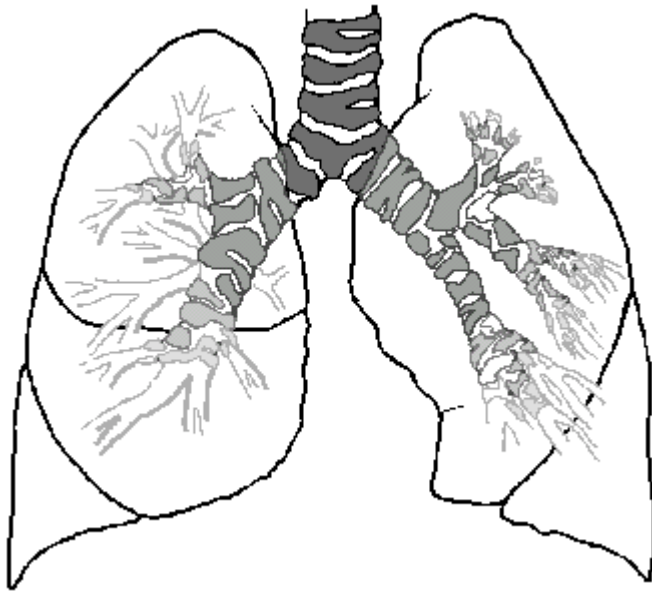
Nanomaterialien kommen in der Regel **nicht**

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?

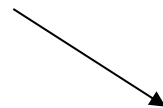
obere Atemwege: raschere Entfernung von Staub durch  
Tätigkeit der Zilien (Flimmerhärchen)



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.

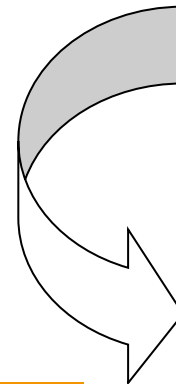
**Lyse nicht bei  
biobeständigen Partikeln**



Phagolysosom

Lysosomen

Quelle: Wikipedia, verändert



Bakterien, Partikel

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



Zielorgan: Lunge (Inhalation)

→ Wirkungen sind bekannt:  
chronische Inhalation von Stäuben  
**Entzündung**  
und  
mutmaßlich  
**krebs**erregende 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 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
<b>BMD<sub>10</sub> Benchmark dose 10%</b>	<b>10000</b>
<b>Toleranzrisiko <math>4 \times 10^{-3}</math></b>	<b>443</b>
<b>Akzeptanzrisiko <math>4 \times 10^{-4}</math></b>	<b>85</b>
<b>Akzeptanzrisiko <math>4 \times 10^{-5}</math></b>	<b>40</b>
<b>AGW analoge Schwelle</b>	<b>50</b> (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 <sup>3</sup> ]
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 <sup>3</sup> ]
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

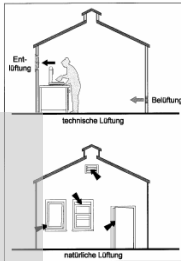
Schutzleitfaden 100  
Allgemeine Lüftung  
Hindstanforderungen 100

### 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

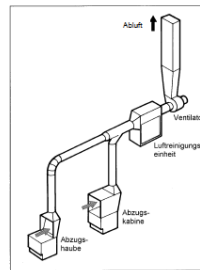
Schutzleitfaden 200  
Örtliche Absaugung (Punktabsaugung)  
Emissionsmindernde Maßnahmen 200

### 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 Rohstrutzen 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 Prüfrichtweise mindestens fünf Jahre aufbewahren.



## 3 Maßnahmen der Schutzstufe 3

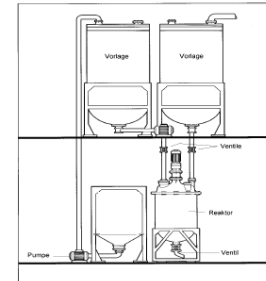
Schutzleitfaden 300  
Geschlossenes System  
Geschlossenes System 300

### 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, um 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 <sup>3</sup> )	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 Verbraucherexposition

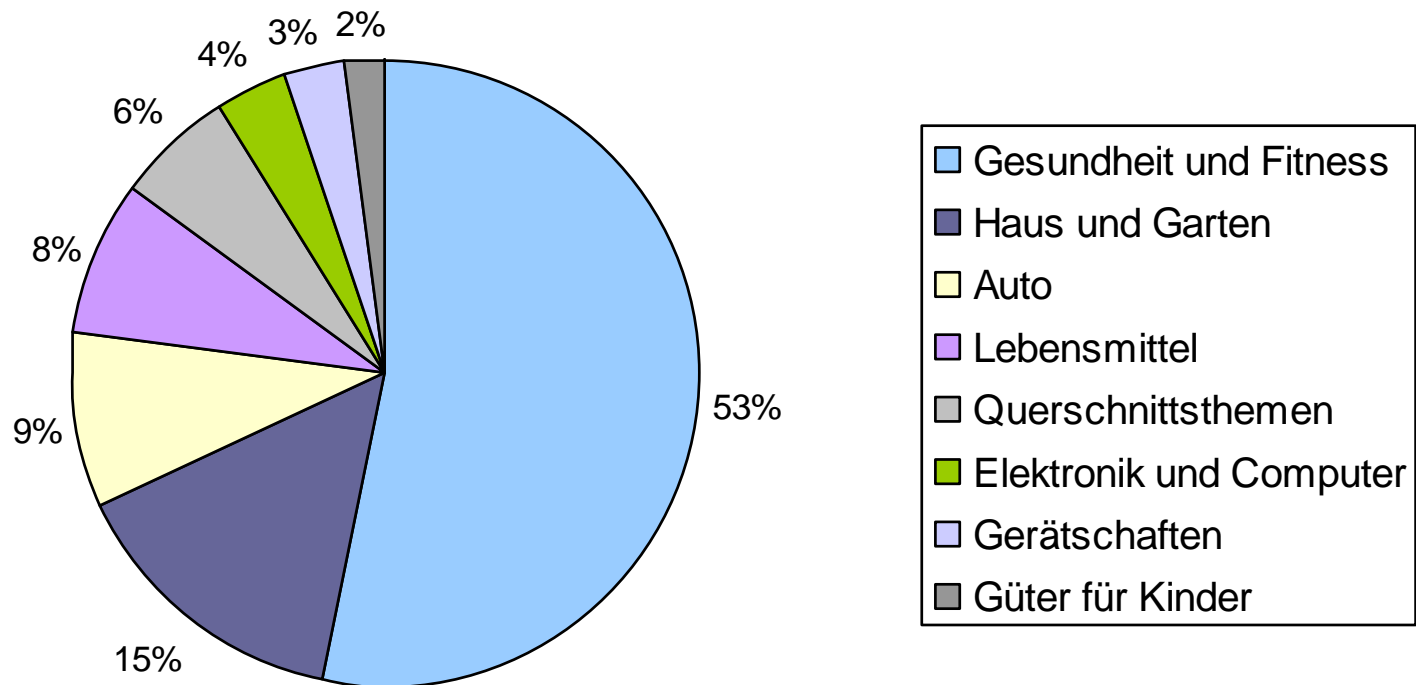
---

- 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

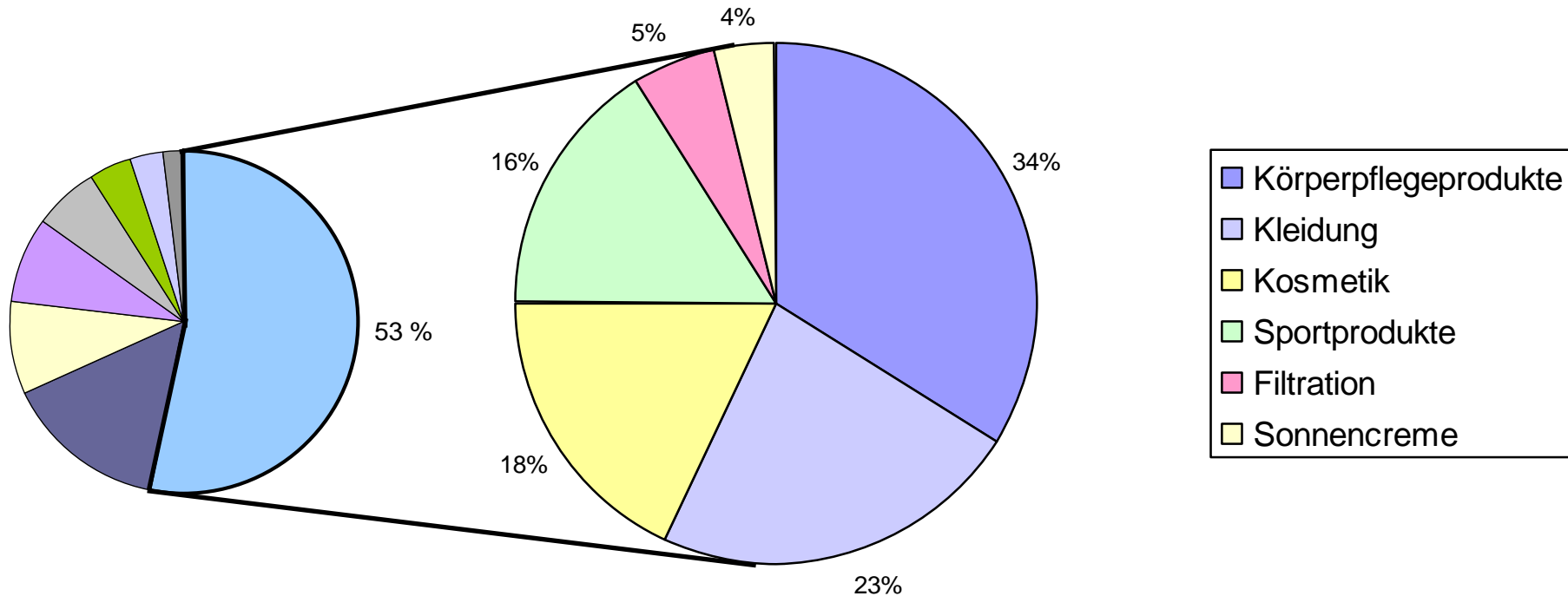
- Project on Emerging Nanotechnologies (NRO, USA)  
<http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/>
- BUND (NRO, DE)  
[http://www.bund.net/nc/themen\\_und\\_projekte/nanotechnologie/nanoproduktdatenbank/produktsuche/](http://www.bund.net/nc/themen_und_projekte/nanotechnologie/nanoproduktdatenbank/produktsuche/)
- 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](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](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, TiO<sub>2</sub>, 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](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

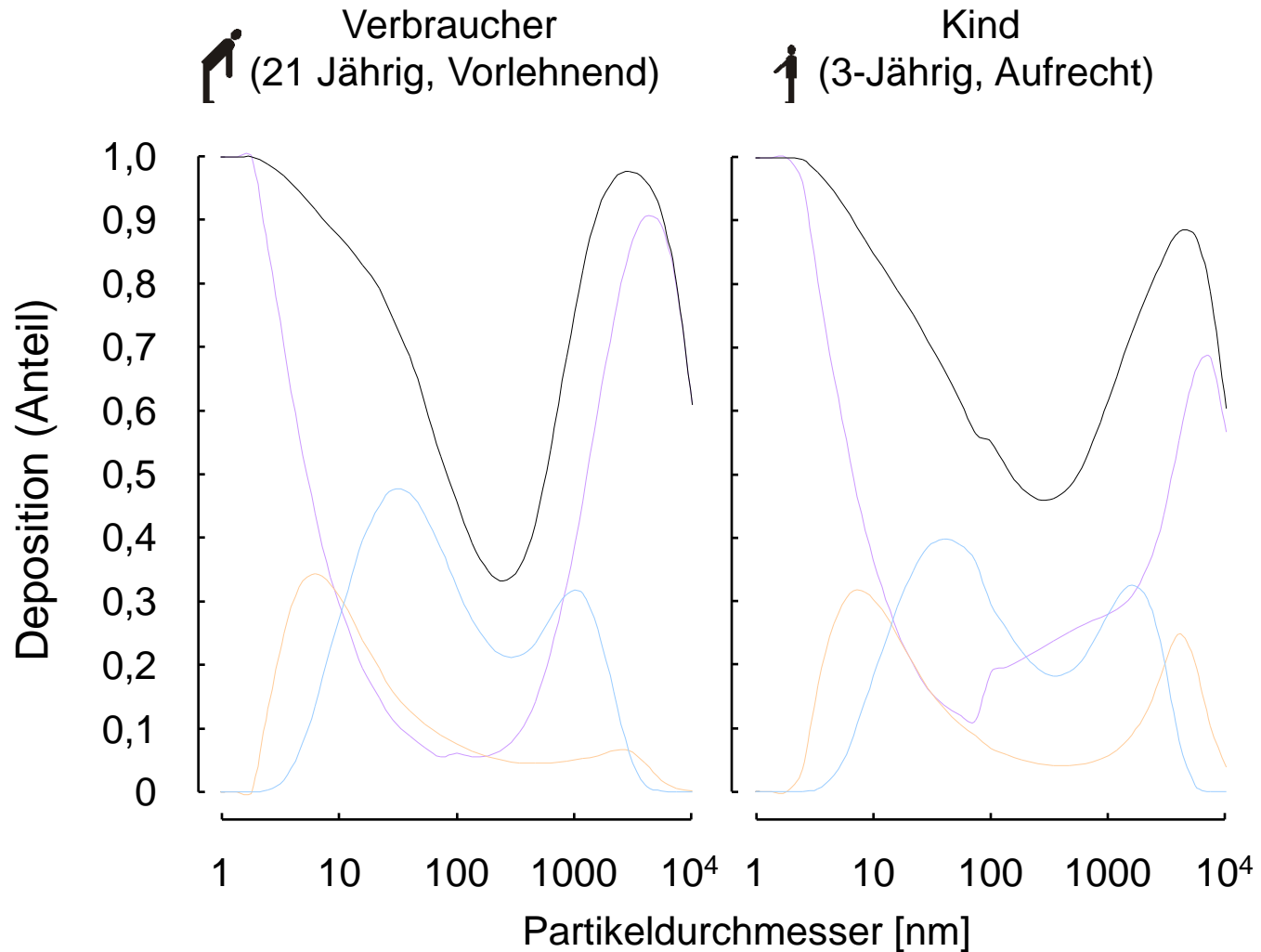
---

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/cm<sup>3</sup>
- 1·10<sup>6</sup> Partikel/cm<sup>3</sup>, ca. 2,2 µg/m<sup>3</sup>
- 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/cm<sup>3</sup>

Sprayanwendung 5 min, 1·10<sup>6</sup> Partikel/cm<sup>3</sup>

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
<b>Deposition je Makrophage</b>	<b>7·10<sup>-6</sup> pg</b>	<b>3·10<sup>-6</sup> pg</b>
<b>Deposition je 10 Makrophagen</b>	<b>34 Partikel</b>	<b>14 Partikel</b>



# 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 <sup>3</sup> ]	„Overload“ (60µm <sup>3</sup> /aMΦ) pg/aMΦ	Stasis (600µm <sup>3</sup> /aMΦ) pg/aMΦ	
Ag	10,49	629	6294	
SiO <sub>2</sub>	2,648	159	1589	
ZrO <sub>2</sub>	5,68	341	3408	
Böhmit	3,04	182	1824	
TiO <sub>2</sub>	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/cm<sup>3</sup>

Sprayanwendung 5 min, 1·10<sup>6</sup> Partikel/cm<sup>3</sup>

Verbrauchermodell

  
Vorlehnender Verbraucher  
(21 Jahre)

  
Kind  
(3 Jahre)

Deposition je Makrophage  
(SED)

7·10<sup>-6</sup> pg

3·10<sup>-6</sup> pg

LOEL<sub>Ratte</sub> = „Overload“ (60 μm<sup>3</sup>/ alveolärer Rattenmakrophage) Morrow (1988)

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

NOEL<sub>Human</sub> = LOEL<sub>Ratte</sub> (pg/aMΦ) / 10 (Interspeziesvariabilität) / 10  
(Intraspeziesvariabilität) / 10 (Extrapolation LOEL-NOEL)

Margin of Safety

5·10<sup>4</sup>

11·10<sup>4</sup>

NOEL<sub>Abgeschätzt</sub> / SED<sub>Modelliert</sub>

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