

# Kdy se dočkáme hygienických limitů pro nanomateriály?



**Jaroslav Mráz**



**Státní zdravotní ústav, Praha**

## **Proč vůbec zavádět hygienické limity pro NM?**

(PEL - přípustné expoziční limity pro pracovní ovzduší)

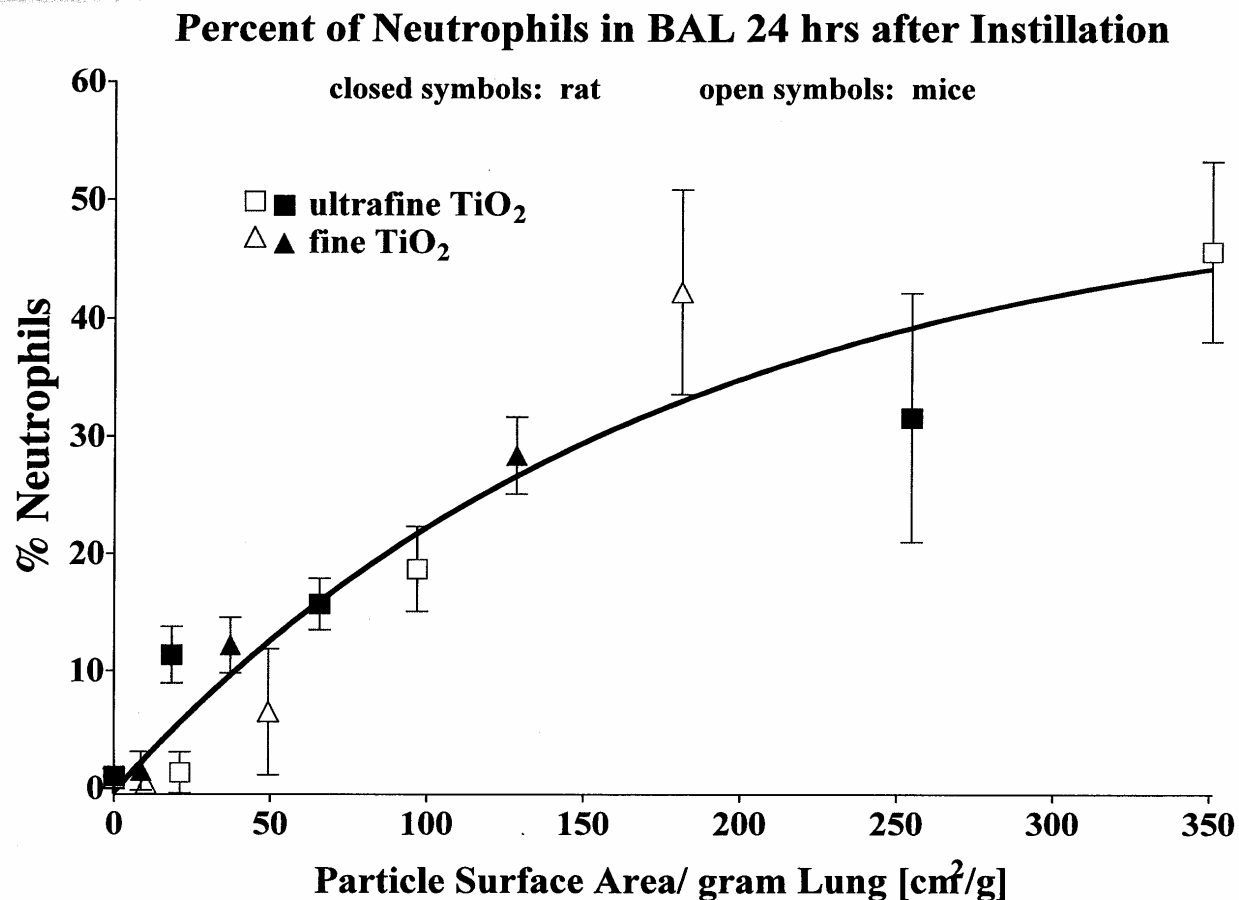
**NM často mají odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti a také odlišné účinky na organismus v porovnání s chemicky identickými materiály o větší velikosti částic ( $\geq \mu\text{m}$ )**

- **důvody odborné:  
zabezpečení ochrany zdraví**
- **důvody společensko-politické:  
vyhovění požadavkům na jejich existenci**

## Která veličina je pro posuzování biologického účinku NM nejvhodnější?

- Různé experimenty včetně inhalačních expozičních ukazují, že biologický účinek NM není funkcí hmotnostní koncentrace (v ovzduší:  $\text{mg}/\text{m}^3$ ), ale spíše funkcí specifického povrchu ( $\text{cm}^2/\text{m}^3$ ) nebo počtu částic
- To znamená, že při stejné hmotnostní koncentraci ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ) větší počet částic o malé velikosti má větší účinek než menší počet částic o větší velikosti
- Ale: vyjadřování koncentrace v ovzduší v jednotkách  $\text{mg}/\text{m}^3$  je vžitá, názorná a experimentálně dostupnější
- Proto raději ponecháno vyjadřování v  $\text{mg}/\text{m}^3$  s tím, že bude specifikována velikostní frakce částic, pro kterou je limit určen

# Instilační expozice potkanů $\text{TiO}_2$ (20 nm vs. 250 nm) Oberdörster et al. 2000



**Biologický účinek funkcí specifického povrchu částic**

- **Testované NM:**  $\text{TiO}_2$  anatas,  $\text{TiO}_2$  rutil,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  / všechny materiály v nano- a v mikro- velikosti
- **Sledováno:** in vitro cytotoxicita (inhibice růstu buněk, ROS), in vitro genotoxicita (comet assay, micronucleus assay)
- **Nález:** nanomateriály vykazují vyšší cytotoxicitu, ale ne genotoxicitu

Guichard Y. et al.: Comparative study and genotoxic effects of nano- and submicron-sized metal oxides (Risks associated with nanoparticles and nanomaterials, Nancy, 5-7 April 2011)

**Testované materiály:** dlouhá a krátká vlákna azbestu, dlouhé nanotrubic (2 typy), krátké nanotrubic (2 typy), nanosaze (kontrola). Podáno instilací do pleury.

**Sledováno:** retence materiálů v pleuře; zánět v pleural cavity, fibróza

**Nález:** a) dlouhá vlákna azbestu a nanotubic: velká retence, zánět i fibróza; b) krátká vlákna a saze: bez účinků. Stejný efekt potvrzen také pro nanodrátky Ag a NiO.

**Závěr:** plicní pathogenita (zde: zánět a fibróza) je funkcí rozměrů vláken

**Otázka:** platí pozorovaná asociace mezi rozměry vláken a pathogenitou i pro vznik mesotheliomu?

Donaldson K.: Nanofibres and asbestos: new materials with an old hazard (Risks associated with nanoparticles and nanomaterials, Nancy, 5-7 April 2011)

## Zohledňuje hygienická legislativa ČR rozměry částic v ovzduší pracovišť?

### **Nařízení vlády č. 361/2007 Sb.**

#### **Příloha 2: hodnoty PEL pro chemické látky**

Rozměry částic nejsou zohledněny

#### **Příloha 3: hodnoty PEL pro prach**

Rozměry částic jsou zohledněny pro křemenný prach (respirabilní frakce) a minerální vláknitý prach včetně azbestu

Podobné údaje i v seznamech DFG (Německo), ACGIH (USA), SCOEL (EU)

## **Nařízení vlády č. 361/2007 Sb., Příloha 3**

Hygienické limity pro vláknité prachy

**Tab.č.4 Prachy s převážně dráždivým účinkem** (např. syntetická vlákna textilní, PEL = 4 mg/m<sup>3</sup>)

### **Tab.č.5 Minerální vláknité prachy**

- azbestová vlákna PEL = 0.1/cm<sup>3</sup> (respirabilní vlákna)  
d > 5 μm, š < 3 μm, d/š > 3
- umělá minerální vlákna PEL = 1/cm<sup>3</sup> (respirabilní vlákna) + 4 mg/m<sup>3</sup> (vlákna všech rozměrů)



## Z čeho vycházet při návrhu hygienického limitu pro NM? Postupy pro odhad rizik?

- OECD/Working Party on Manufactured Nanomaterials  
ENV/CHEM/NANO(2011)11 Report on risk assessment of  
manufactured nanomaterials: critical issues
- NIOSH/ Strategic Plan for NIOSH Nanotechnology  
Research: Filling the Knowledge Gaps: Risk Management  
Process

### Steps to Protect Workers Involved with Nanotechnology

### NIOSH Focus

**Hazard Identification**  
 "Is there reason to believe this could be harmful?"

- Toxicologic research
- Health effects assessment
- Safety research

**Hazard Characterization**  
 "How and under what conditions could it be harmful?"

- Toxicologic research
- Field assessment

**Exposure Assessment**  
 "Will there be exposure in real-world conditions?"

- Metrology research
- Field assessment
- Control technology research
- Personal protective equipment (PPE) research

**Risk Characterization**  
 "Is substance hazardous and will there be exposure?"

- Risk assessment
- Dose modeling
- Exposure characterization

**Risk Management**  
 "Develop procedures to minimize exposures"

Adapted from Giblin, 2006

- Risk communication
- Guidance development for controls, exposure limits, PPE, and medical surveillance
- Information dissemination

## Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL):

### Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits: Key Documentation (version 6)

#### Human data:

- individual case reports
- studies in human volunteers
- cross-sectional studies
- cohort and case-control studies

#### Animal data and lab. studies

- single exposure data
- repeated exposure data
- routes of exposure
- toxicokinetic data
- other information (in vitro etc.)

**Also: reproductive toxicity; chemical carcinogenicity and mutagenicity; respiratory sensitisers; skin notation**

**OEL pro NM dosud nehodnoceny**

## **Kompletně zpracovaná dokumentace a návrhy hygienických limitů (TLV) pro nanomateriály:**

- **NIOSH Current Intelligence Bulletin 63 (2011)  
Occupational Exposure to Titanium Dioxide**
- **NIOSH Current Intelligence Bulletin (2011)  
Occupational Exposure to Carbon Nanotubes  
and Nanofibers**

## Vlastnosti TiO<sub>2</sub>

- nerozpustný, inertní, netoxický bílý prášek
- krystalické formy: rutil, anatas, brookit
- bod tání > 1800 °C
- hustota: rutil 4.26 g/cm<sup>3</sup>, anatas 3.84 g/cm<sup>3</sup>
- vysoká světelná odrazivost a index lomu (rutil 2.75, anatas 2.55) →
  - zneprůhledňování matrice (opacita)
  - ochrana před účinky UV záření

## Využití $\text{TiO}_2$

$\text{TiO}_2$  - tradiční bílý pigment, titanová běloba

- výroba nátěrových hmot, emailů, papíru, inkoustů
- plnidlo do plastických hmot, gumy, porcelánu, skla
- kosmetika, zubní pasty, opalovací krémy, léčiva
- potraviny (barvivo E171)

# Vlastnosti a využití nano-TiO<sub>2</sub> (částice <100 nm)

- **fotokatalytická aktivita**

nano-TiO<sub>2</sub> + O<sub>2</sub> + voda + UV záření: záchyt energie a její přenos na okolní org. molekuly

→ čisticí, antibakteriální a dezodorizační účinky

- **fotokatalyticky indukovaná superhydrofilita**

povrch anatasu je hydrofobní, ale působením UV záření se stává silně hydrofilním: vodní kapičky se spojí a vytvoří na něm molekulární film, po kterém další voda snadno stéká

## Hygienické limity pro $\text{TiO}_2$

**Německo** (List of MAK and BAT Values 2009)

**Chemické látky: MAK –**

**Aerosoly: MAK -**

**Hodnocení expozice jako nespecifický aerosol:**

- **vdechnutelná frakce** (~celkový prach) **4 mg/m<sup>3</sup>**
- **respirabilní frakce** **1.5 mg/m<sup>3</sup>** (neplatí pro „ultrafine particles“)

**Karcinogenita: 3A (2008)**



## Hygienické limity pro $\text{TiO}_2$

**USA/ACGIH** (TLV's and BEI's 2000)

**TLV-TWA  $10 \text{ mg/m}^3$**

**„Insoluble particulates not otherwise classified“**

- **vdechnutelná frakce  $10 \text{ mg/m}^3$**
- **respirabilní frakce  $3 \text{ mg/m}^3$**

**Karcinogenita: A4** (Not classifiable as a human carcinogen)

**USA/OSHA**

**PEL  $15 \text{ mg/m}^3$**

## NIOSH Current Intelligence Bulletin 63 (2011) Occupational Exposure to Titanium Dioxide

**Expozice:** TiO<sub>2</sub> (několik různých studií) na potkanech, inhalace nebo intratracheální instilace

**Hodnocen:** plicní zánět, rakovina plic

Recommended exposure limit (REL) stanoven pomocí toxikologického modelu pro 1/1000 zvýšení rizika rakoviny plic

**REL: 2.4 mg/m<sup>3</sup> pro >100 nm (ultrafine) TiO<sub>2</sub>  
0.3 mg/m<sup>3</sup> pro <100 nm (fine) TiO<sub>2</sub>**

### **Draft version (2005)**

REL: 1.5 mg/m<sup>3</sup> pro >100 nm (ultrafine) TiO<sub>2</sub>  
0.1 mg/m<sup>3</sup> pro <100 nm (fine) TiO<sub>2</sub>

## **NIOSH Current Intelligence Bulletin (2011) Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers**

**Expozice:** MWCNT a SWCNT (několik různých studií) na potkanech, podáno intratracheální instilací nebo aspirací do hrtanu.

**Hodnocen:** plicní granulomatózní zánět a fibróza

Recommended exposure limit (REL) stanoven pomocí toxikologického modelu pro 10 % zvýšení rizika efektu na plicích

**REL: 7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$**

Obdobná studie: podání CNF myším → do REL pro CNT zařazeny též CNF

## Závěry:

### **První návrh OEL (TWA-TLV) zohledňující velikostní frakci nanomateriálu (TiO<sub>2</sub>, NIOSH)**

Limity odvozeny od rozsahu zánětů a výskytu rakoviny na plicích u potkanů po instilaci nebo subchronické inhalaci

### **První návrh OEL (TWA-TLV) pro nanotrubičky a nanovláčka (CNT a CNF; NIOSH)**

Limity odvozeny od rozsahu efektů (zánět, fibróza) na plicích u potkanů po instilaci nebo subchronické inhalaci, karcinogenita nehodnocena