Kunstigt fremstillede nanomaterialer

– nye udfordringer og muligheder

Kunstigt fremstillede nanomaterialer kan have egenskaber, der er svære at forudse, hvilket kan medføre konsekvenser for menneskers sundhed.

Af Henrik Rye Lam og Frank Leck Fotel,
Environment and Toxicology, DHI

Øget politisk fokus, viden, industrielle og økonomiske interesser har accelereret udviklingen og implementeringen af nanomaterialer i hverdagsprodukter, så disse kommer til at besidde nye teknologiske fordele. Nanomaterialer anvendes bl.a. inden for medicin (drug delivery-systemer), fødevarer, fødevareemballage, køkken- og produktionsudstyr, dyrefoder, elektronik, kosmetik, tekstiler, sportsartikler, og i informations- og miljøteknologi. Mere end 800 produkter baseret på nanoteknologi er tilgængelige i Danmark, internationalt og via nettet, hvilket betyder potentiel eksponering af forbrugerne.

En partikels overflade-volumen-forhold stiger ligefrem proportionalt med faldende partikelstørrelse (boks 1). Dette medfører, at en større andel molekyler vil befinde sig i overfladen af nanopartikler end tilfældet er for større partikler. Nanomaterialer kan derfor have andre fysisk-kemiske egenskaber og potentielt højere bioaktivitet og toksicitet.

Der er publiceret mange statusrapporter om nanomaterialers potentielle ricici fra forskellige officielle, internationale organisationer, f.eks. EU, US-FDA, US-EPA, FAO/WHO og OECD, i videnskabelig litteratur og fra forskellige NGO'er. Overordnet set er disse rapporter ikke substantielt forskellige mht. videnskabelige data, diskussion og konklusion vedr. risikovurdering. Denne artikel sætter fokus på vurdering af nanomarialers sundhedsrisiko og gennemgår specielle forhold for nanomaterialer.

Regulering og definition af nanomaterialer

I EU, herunder Danmark, dækkes reguleringen af nanomaterialer anvendt som kemiske stoffer af REACH (Regulation (EC) No 1907/2006) (European Commission 2006). Der er imidlertid ingen international fastsat og accepteret definition. En sådan er stadig under debat.

Ifølge den nyeste definition foreslået af EU-Kommissionen (European Commission, 2011) defineres et nanomateriale som et materiale, der:

- for mindst 50% vedkommende består af partikler med en størrelse på 1-100 nm,
- omfatter partikler i agglomerater eller aggregater, når partiklerne heri ligger i størrelsesintervallet 1-100 nm.

Ifølge Kommissionen bør denne definition tages op til revision inden december 2014.

Nanostørrelse er ekstremt lille. Den er sat i relation til kendte objekter i boks 2. Nanomaterialer kan klassificeres som nanoplader (en dimension i nanoskala), nanofibre (to dimensioner i nanoskala, herunder nanorør) og nanopartikler (tre dimensioner i nanoskala). Herudover er der quantum dots, som er specielle halvleder-nanopartikler med specifikke elektriske og/eller optiske egenskaber.

Boks 1

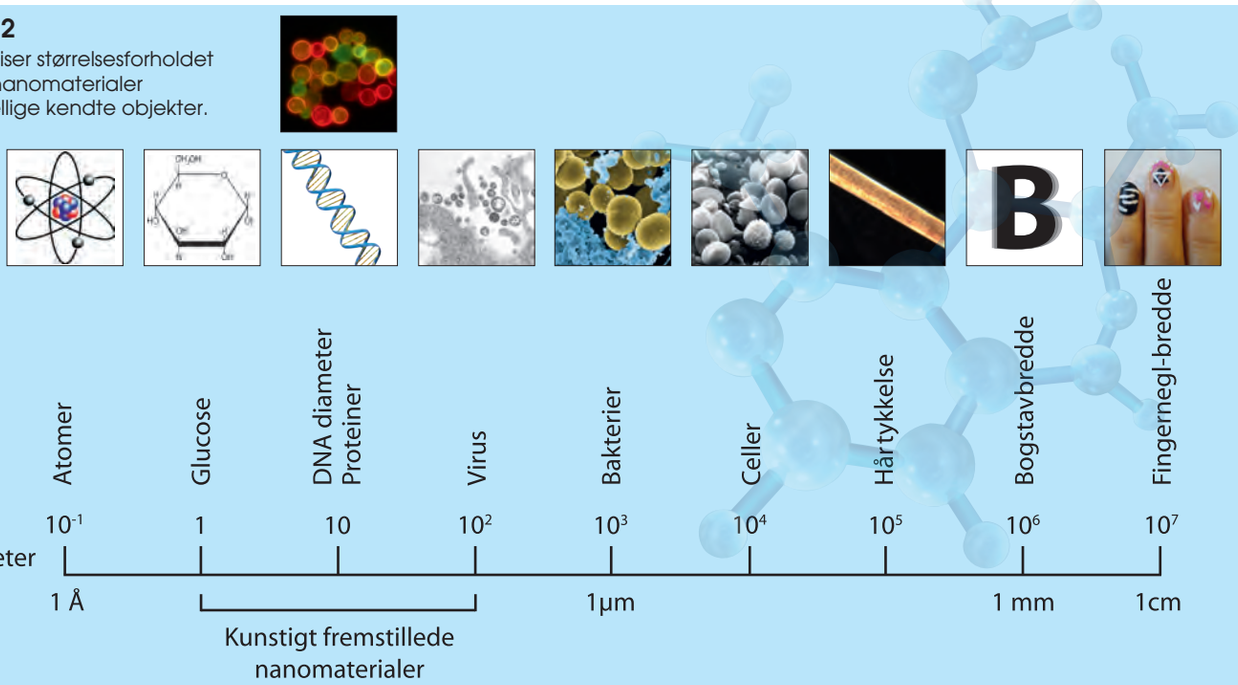
Tabellen viser hvad der sker, når en terning med en kantlængde på 1 cm opdeles i mindre terninger.

Kantlængde i nm	Overflade i nm^2	Volumen i nm^3	Overflade/volumen ratio	Antal partikler	Specifik overflade i nm^2
10^7	$6x10^{14}$	10^{21}	$6x10^{-7}$	1	$6x10^{14}$
10^6	$6x10^{12}$	10^{18}	$6x10^{-6}$	10^3	$6x10^{15}$
10^5	$6x10^{10}$	10^{15}	$6x10^{-5}$	10^6	$6x10^{16}$
10^4	$6x10^8$	10^{12}	$6x10^{-4}$	10^9	$6x10^{17}$
10^3	$6x10^6$	10^9	$6x10^{-3}$	10^{12}	$6x10^{18}$
10^2	$6x10^4$	10^6	$6x10^{-2}$	10^{15}	$6x10^{19}$
10	$6x10^2$	10^3	$6x10^{-1}$	10^{18}	$6x10^{20}$
1	6	1	6	10^{21}	$6x10^{21}$

$1\ nm = 10^{-9}\ m$; $1\ nm^2 = 10^{-18}\ m^2$; $1\ nm^3 = 10^{-27}\ m^2$.
En håndboldbane måler typisk 20 m x 40 m = 800 m^2.
Med et samlet volumen på 1 cm^3, en kantlængde på 1 nm og en vægtfylde på 1 g/cm^3 er den specifikke overflade (m^2/g) 6000 m^2 eller svarende til 7,5 håndboldbaner.

Boks 2

Figuren viser størrelsesforholdet mellem nanomaterialer og forskellige kendte objekter.



Basis for risikovurdering

Et stort antal rådgivningskommitteer har anbefalet strategier for risikovurdering af nanomaterialer (f.eks. EFSA, 2009, 2011; SCENIHR, 2007, 2009; SCCP, 2007). Problemet er, at disse strategiers praktiske anvendelighed for indeværende ikke er særlig stor.

Traditionel risikovurdering består af fire niveauer (punkt 1-4 nedenfor) og det er den generelle indstilling, at dette fireniveau paradigme også er et anvendeligt udgangspunkt for nanomaterialer.

1. Fare-identifikation

Indledningsvis vurderes om et kemikalie har iboende toksiske egenskaber. Det sker ud fra tilgængelige fysisk-kemiske data, biologiske og toksikologiske effekter. Man skal være opmærksom på, at der ikke automatisk kan ekstrapoleres fra viden om en konventionel formulering af et kemikalie til egenskaber for nanomaterialer af samme kemikalie.

Toksicitet: Skønt nanomaterialers specifikke karakteristika *per se* kan give mistanke om, at de kunne udgøre en sundhedsrisiko, så mangler der systematisk, sammenhængende viden herom.

Det er dokumenteret, at nanomaterialer ophobes og kan forårsage toksicitet i laboratoriedyrs lunger, benmarv, lever, milt, hjerte og hjerne ([1], mest omfattende oversigtsartikel). Derfor anses disse organer at udgøre de primære angrebspunkter. Induktion af oxidativt stress, apoptose (programmeret celledød) og inflammatorisk respons er centrale virkningsmekanismer.

Toxikokinetik: De mest sandsynlige eksponeringsveje er inhalation, oral og dermal eksponering. Derefter kan der via blodbanen ske fordeling til organismens organer. Nanomaterialernes fedtopløselighed og bionedbrydelighed er her vigtige faktorer.

Et nanomateriales egenskaber kan have indflydelse på optagelse og fordeling til organer, f.eks. hjernen, via veje og over barrierer, som er umulige for ikke-nanoformen. Der er imidlertid sparsom viden om disse fænomener og om nanomaterialernes nedbrydning i og udskillelse fra organismen.

Manglen på toksikologiske data betyder, at kendskabet til fysisk-kemiske egenskaber er vigtigt for at kunne identificere en eventuel fare.

De vigtigste fysiske parametre er størrelse, form (længde/bredde aspekt ratio), overfladeareal, -morfologi og -topografi, elektrokinetisk interfase potentiale (Zeta-potentiale) og opløselighed.

Nanomaterialer har tendens til at klumpe i agglomerater eller aggregater (holdt sammen af henholdsvis svage og stærke kræfter), hvorved egenskaber relateret til overfladen bliver sløret. Information herom er vigtig for vurdering af materialets toksicitet.

De vigtigste kemiske parametre er strukturformel, molekylstruktur, reaktive sites, forureninger, katalytiske egenskaber og kemisk modifikation til overfladestabilisering.

En detaljeret gennemgang af fysisk-kemiske egenskaber for fareidentifikation kan findes hos [2].

2. Farekarakterisering/dosis-respons-fastlæggelse

Derefter bestemmes relationen mellem eksponeringsniveau og graden af effekt (dosis-respons forhold) og om muligt estimeres et NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) til vurdering af risiko.

Dosis-respons-beskrivelse besværliggøres for indeværende af, at der ikke er identificeret en optimal/generel målparameter for eksponering. Sædvanligvis anvendes mg/kg kropsvægt, men for nanomaterialers vedkommende synes overfladeareal, -form og -ladning samt partikelantal at være bedre parametre til beskrivelse af dosis-respons-forhold [1,3].

Toksikologiske undersøgelser og data: Nuværende toksikologiske effektparametre og internationale guideline undersøgelsesmetoder, som er udviklet og anvendt til konventionelle kemikalier, anses også anvendelige for nanomaterialer. Det er dog ikke endeligt bevist og nødvendig modificering er ikke identificeret.

Generelt stammer toksikologiske data om nanomaterialer fra ukoordinerede undersøgelser af forskellig lødighed og kan findes i offentligt tilgængelige databaser (PubMed, TOXNET).

3. Fastsættelse af eksponering
Her bestemmes eksponering af mennesker. Traditionelt kan dette gøres ved at analysere indholdet i f.eks. mad, vand, jord, luft og forbrugsartikler. Imidlertid findes der ikke pålidelige, praktisk anvendelige kvalitative og kvantitative metoder til at dokumentere og kvantificere nanoform i de forskellige matricer, herunder også i væv og vævsvæsker. Nogle enkelte, ekstremt avancerede og dyre teknikker kan anvendes på akademisk niveau, men der kræves en kombination af sådanne (f.eks. field flow fractionation kombineret med LC-MS og elektronmikroskopi af forskellig art).

Indirekte metoder som spørgeundersøgelser, opgørelser over produktion, brug og salg er ikke tilstrækkeligt nøjagtige.

Der er således et generelt problem med at fastsætte et pålideligt eksponeringsniveau.

4. Risiko-karakterisering
Til sidst integreres information fra de foregående tre niveauer til en konklusion omkring risiko under hensyntagen til usikkerheden gennem anvendelse af en usikkerhedsfaktor. Pga. manglende viden om fare og eksponering skal der foretages en case-by-case-vurdering udført af en erfaren ekspert, ofte med anvendelse af en højere usikkerhedsfaktor end traditionelt.

Den højeste risiko vurderes at foreligge ved eksponering for frie nanomaterialer i luft og væsker.

Praktisk risikovurdering

For at opnå praktisk anvendelighed er der foreslået forskellige semikvantitative supplementer/alternativer til konventionel risikokarakterisering. I en lovende arbejdsmiljømodel publiceret i [2] scores to parametre – for henholdsvis fare og eksponering - hver i fire niveauer.

For farealvorlighed bliver der lagt vægt på overfladekemi, partikelform, partikeldiameter, Zeta-potentiale, opløselighed, carcinogenicitet, reprotoksicitet, mutagenicitet, dermal toksicitet, generel toksicitet og toksicitet af ikke-nanoform. Ved scoring af eksponering-scores for sandsynlighed for og omfang af eksponering. Dette er detaljeret beskrevet af [2], hvortil særligt interesserede henvises.

DHI har modificeret og generaliseret dette system til praktisk anvendelse ved sin rådgivning vedrørende sundhedsrisiko forbundet med nanomaterialer.

Risikohåndtering

Risikoen vurderes til at være størst, når der er tale om eksponering ved inhalation af frie nanomaterialer, i aerosoler, sprayprodukter og væsker. Når nanomaterialer er bundet i produkter, anses risikoen for mindre. Generelt bør nanomaterialer leveres, håndteres og anvendes i forbrugsartikler i en ikke støvende form. For indeværende kan der ikke gives andre generelle retningslinjer, men forbehold bør overvejes fra nanomateriale til nanomateriale.

E-mail-adresse
Henrik Rye Lam: hrl@dhigroup.com
Frank Leck Fotel: flf@dhigroup.com

Referencer
1. G. Oberdörster, A. Maynard, K. Donaldson, V. Castranova, J. Fitzpatrick, K. Ausman, J. Carter, B. Karn, W. Kreyling, D. Lai, S.Olin, N. Monteiro-Riviere, D. Warheit, H. Yang, Part. Fibre Toxicol. 2 (2005) 1-35.
2. S.Y. Paik, D.M. Zalk, P. Swuste, Ann. Occup.Hyg. 52 (2008) 419-428.
3. W.S. Cho, R. Duffin, C.A. Poland, S.E. Howie, W. MacNee, M. Bradley, I.L. Megson, K. Donaldson, Environ. Health Perspect. 118 (2010) 1699-1706.

KORT & GODT - NYT & NAVNE

Ny professor med særlige opgaver i fødevareoxidation

Mogens Andersen Larsen er nu udnævnt til professor med særlige opgaver i fødevareoxidation ved Institut for Fødevarevidenskab på Det Natur-og Biovidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet. Mogens Larsen Andersen skal skabe ny viden om de oxidative og antioxidative mekanismer, der har betydning for de fysiske og kemiske egenskaber og ændringer i føde- og drikkevarers kvalitet og holdbarhed.

Ph.d.-forsvar

Den 15. marts forsvarede Celia Johanne Kjærby Hansen sit ph.d.-projekt ”Prefrontal Neurotransmission in a Rodent Model of Schizophrenia Based on NMDA Receptor Hypofunction Induced During Neurodevelopment”.

Afhandlingen kan ses på Fakultetets bibliotek og på www.farma.ku.dk/phd/defences

Den 18. april forsvarer Mikkel Aastrup Nørreslet sit ph.d.-projekt. The topic is: ”Patients as Consumers – A Qualitative Study on Lay Perspectives on the Medical Management of Atopic Dermatitis”.

Afhandlingerne kan ses på Fakultetets bibliotek og på www.farma.ku.dk/phd/defences

Ny direktør i Kem-En-Tec A/S

Henrik Tind Nielsen er fra den 1. marts ansat som ny direktør/CCO i Kem-En-Tec A/S. Henrik Tind Nielsen er kemiingeniør og har 23 års erfaring fra laboratorieverdenen, først hos Radiometer, siden Simonsen & Weel og senest som nordisk laboratorieansvarlig hos Mettler-Toledo.

Kem-En-Tec A/S blev dannet i 1987 af en gruppe af danske forskere fra Proteinlaboratoriet på Københavns Universitet. Firmaet er en 100% danskejet bioteknologisk virksomhed, som repræsenterer produkter inden for proteinteknologi, molekylær biologi og miljøforskning.

Ny Managing Director for Zacco Danmark

Nicka Kirstejn er fra 1. maj udnævnt til Managing Director for Zacco Denmark A/S. Nicka tager over fra Hans-Bertil Håkansson, CEO Zacco Group, der har været konstitueret Managing Director siden november 2011.

Nicka Kirstejn har stor erfaring inden for immaterielle rettigheder og IP-professionelle services fra Plougmann & Vingtoft, hvor han har stået i spidsen for deres Life Science og International Sales teams og indgik i ledelsesteamet.

Proteincentret får topforsker som ny direktør

Den 1. april får Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research (CPR) på Københavns Universitet ny chef.

Jiri Lukas kommer fra en lederstilling hos Kræftens Bekæmpelse og som chef for Grundforskningsfondens Center for Genotoksisk Stress (GENOTOXIC) og skal være med til at styrke og udbygge proteincentret, der efter det blev etableret i 2007, nu er klar til at skrue helt op for forskningsaktiviteterne.