

Onbekende risico's

Nano technologie

Leren van het verleden
om te kijken in de toekomst

Apply Veiligheidsdag 29-juni-2022

Marcel Vervoort

Veiligheidskundige, Arbeidshygiënist en Stralingsdeskundige

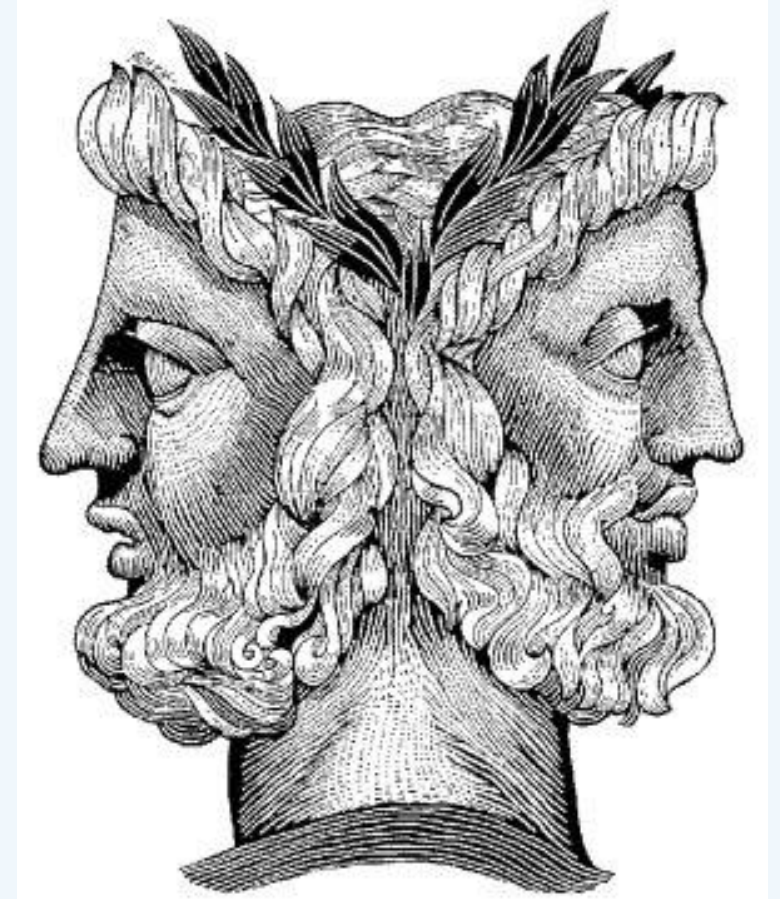
Wageningen Universiteit en Research

Per 1 juni Technische Universiteit Delft – Reactor Instituut Delft



Inhoud

- Janus
- Enkele voorbeelden van onbekende risico's
- Het begrip nano en nanotechnologie
- Nano deeltjes en blootstelling
- Wet- en regelgeving
- Voorzorgsprincipe
- Stappenplan RI&E nanosafety
- Conclusies



Janus

Janus

Griekse methologie

God met twee gezichten

Een gezicht keek in het verleden

Andere gezicht kijkt in de toekomst

De maand januari is afgeleid van de god Janus

Janus en onbekende risico's

Door in het verleden te kijken, komen onbekende risico's (soms) bekend voor.

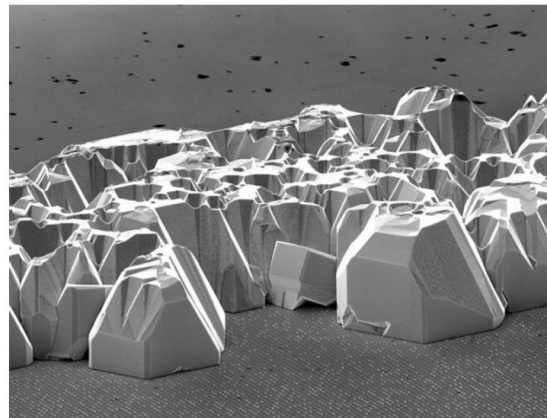
Effect vergelijkbaar met asbest

Nanobuisjes kunnen kanker veroorzaken

Nano het nieuwe asbest?!

Artikelen

26 maart 2014



Enkele (on)bekende risico's



Elektromagnetisch Velden

- Gebruik van mobiele telefonie (4G, 5G), MRI-scans, hoogspanningsleidingen
- Potentiële gevolgen: kinderleukemie, hersentumoren, Alzheimer



Sociale media

- Facebook, Instagram, WhatsApp
- (Potentiële) gevolgen: groepsdruk, nepnieuws, pesten



Mobiele applicaties

- Mobiele telefonie, tablets.....
- (Potentiële) gevolgen: verkeersongevallen, werkdruk, werkstress



Electrisch vervoer

- Elektrische auto's, fietsen.....
- (Potentiële) gevolgen: brand, milieuschade....



Het begrip Nano en Nanotechnologie

Wikipedia over nanotechnologie

Nanotechnologie

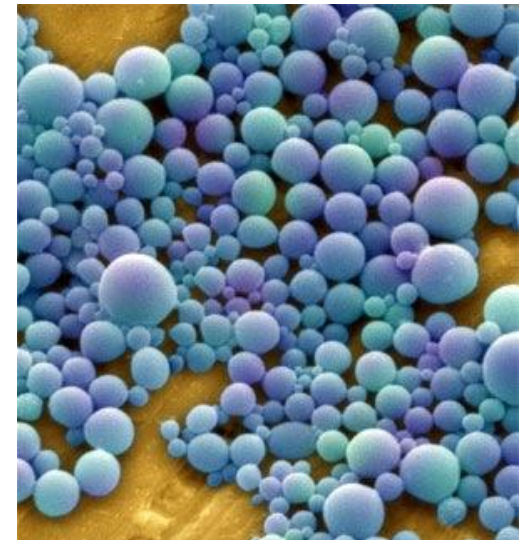
Nanotechnologie is de techniek die het mogelijk maakt te werken met deeltjes in de **grootteorde van nanometers** (afkorting nm, een miljardste van een meter). Dit **is een schaal van grootte die net boven die van atomen** (0,060 nm tot 0,275 nm) en eenvoudige moleculen ligt. **Een criterium is dat een structuur in op zijn minst één dimensie minder dan 100 nanometer groot is.**

Gevonden op <http://nl.wikipedia.org/wiki/Nanotechnologie>

Het gaat om:

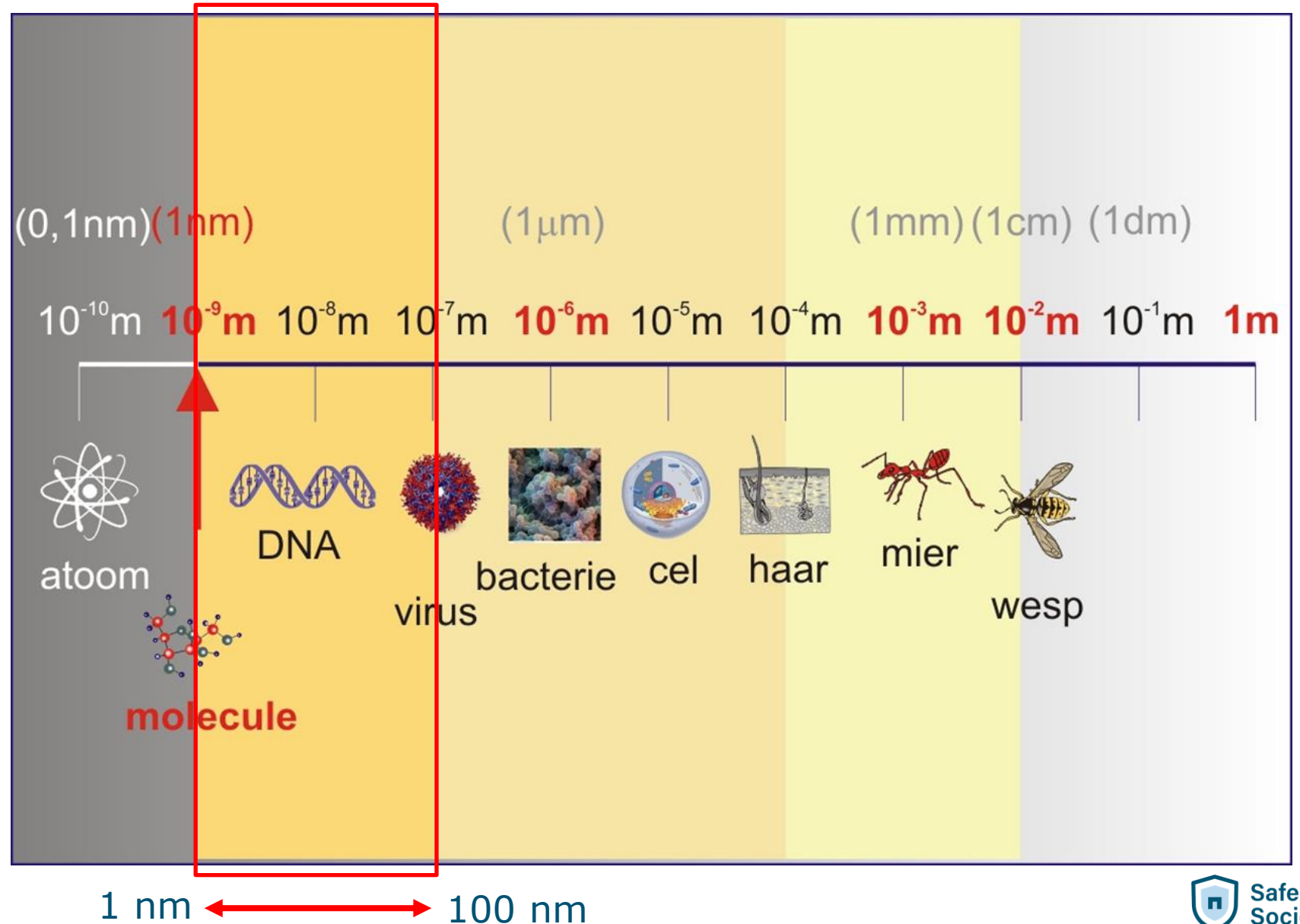
- 'Kleine' dingen
- Nanoformaat (let op $1 \cdot 10^{-9}$ meter)
- Net groter dan een atoom
- Nanostructuren
- Nanodeeltjes
- Orde grootte Nano formaat

Het gaat om nanodeeltjes!!



Het begrip Nano en Nanotechnologie

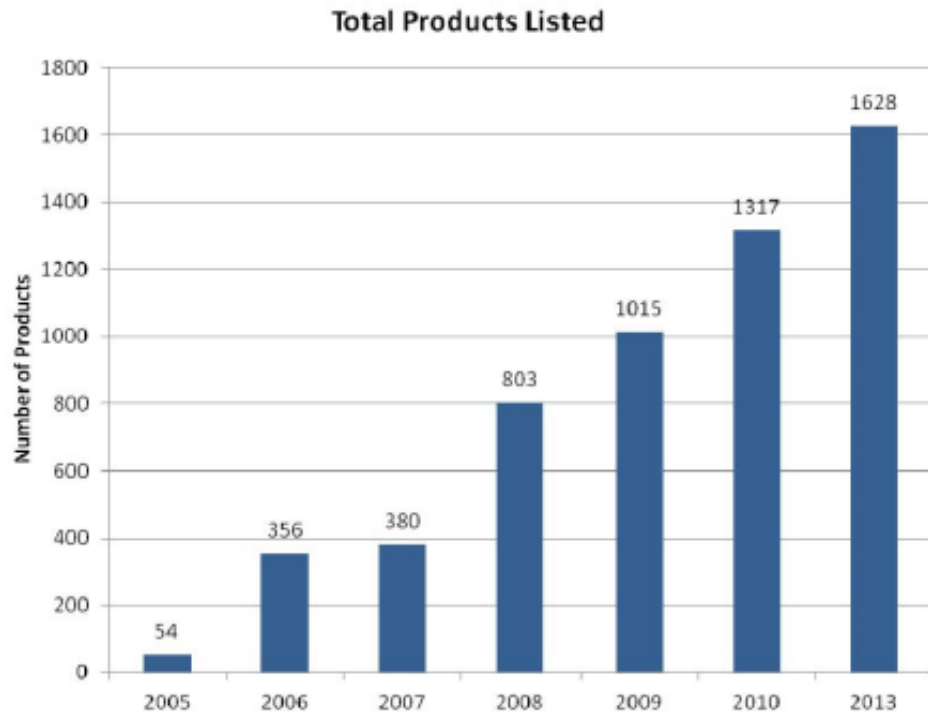
Nano t.o.v. van
andere
maatvoering.
Coronavirus:
80-120nm



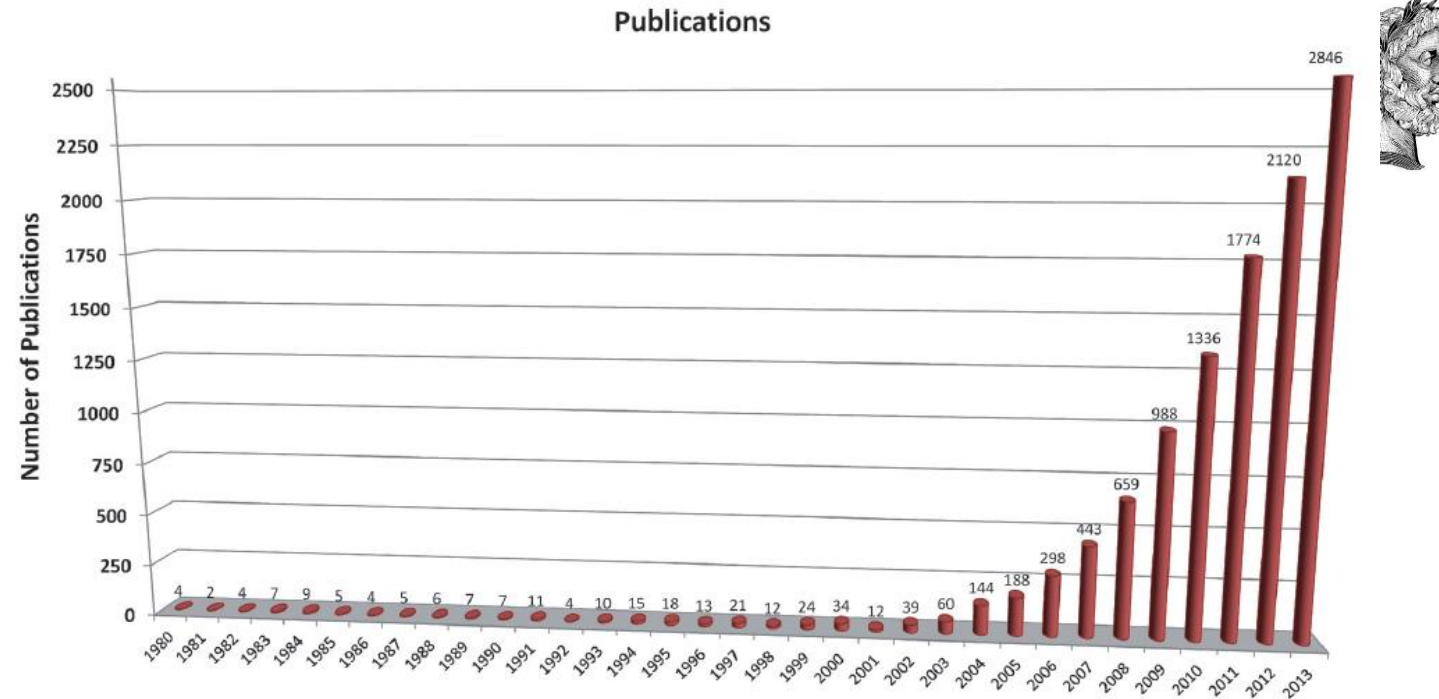
Het begrip Nano en Nanotechnologie



Product	Nanodeeltje	Functie
Beton	TiO ₂ SiO ₂	Zelf reinigend oppervlak Extreem sterk beton/vermindering corrosie
Isolatie materiaal	Nano poreus materiaal	Isolatie verhoging
Coatings	TiO ₂ , ZnO, SiO ₂	Hydrofobe oppervlaktes
	TiO ₂ , ZnO, Ag	Antimicrobiële werking
	SiO ₂ , Al ₂ O ₃	Kras bestendigheid
	SiO ₂ , TiO ₂ , nano klei	Vlamvertraging
Glas	TiO ₂ , ZnO, CeO ₂	UV -protectie
	WO ₂	IR- reflectie
	Ag, SiO ₂ , carbon fluoride polymeren	Zelf reinigend oppervlak
Koolstofnanobuisje	C-buisjes	TV-schermen, batterijen Auto industrie



Geregistreerde producten waarin nanomaterialen zijn verwerkt.



Publicaties over nanotechnologie.

Het begrip Nano en Nanotechnologie

Definitie van nanodeeltjes
(Europese Commissie – oktober 2011)



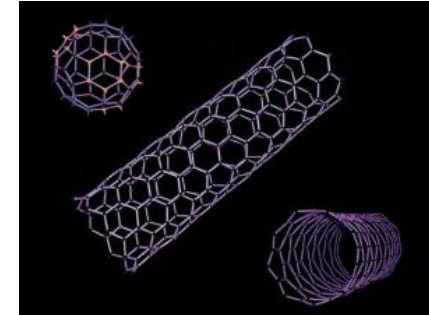
“Nanomateriaal” wordt gedefinieerd als: een **natuurlijk, incidenteel of geproduceerd materiaal** dat uit deeltjes bestaat, hetzij in ongebonden toestand of als een **aggregaat of agglomeraat** en waarvan minstens **50 % van de deeltjes** in de gekwantificeerde grootteverdeling een of meer externe dimensies bezitten binnen het bereik van **1 nm tot 100 nm**.

In specifieke gevallen en waar nodig vanuit **milieu-, gezondheids-, veiligheids-** of mededingingsoogpunt kan de drempelwaarde van **50 %** voor de gekwantificeerde **grootteverdeling** worden vervangen door een **drempel tussen 1 en 50 %**.

Het begrip Nano en Nanotechnologie

Het gaat om deeltjes:

- ❑ Met een grote tussen de 1 en 100 nm;
- ❑ Die op natuurlijke wijze, per ongeluk (bijproduct) of bewust geproduceerd zijn;



Het gaat om producten

- ❑ die 50 % of meer nanodeeltjes bevatten;
- ❑ afwijken is mogelijk in bijzondere gevallen:
bezorgdheid omtrent gezondheid en milieu.



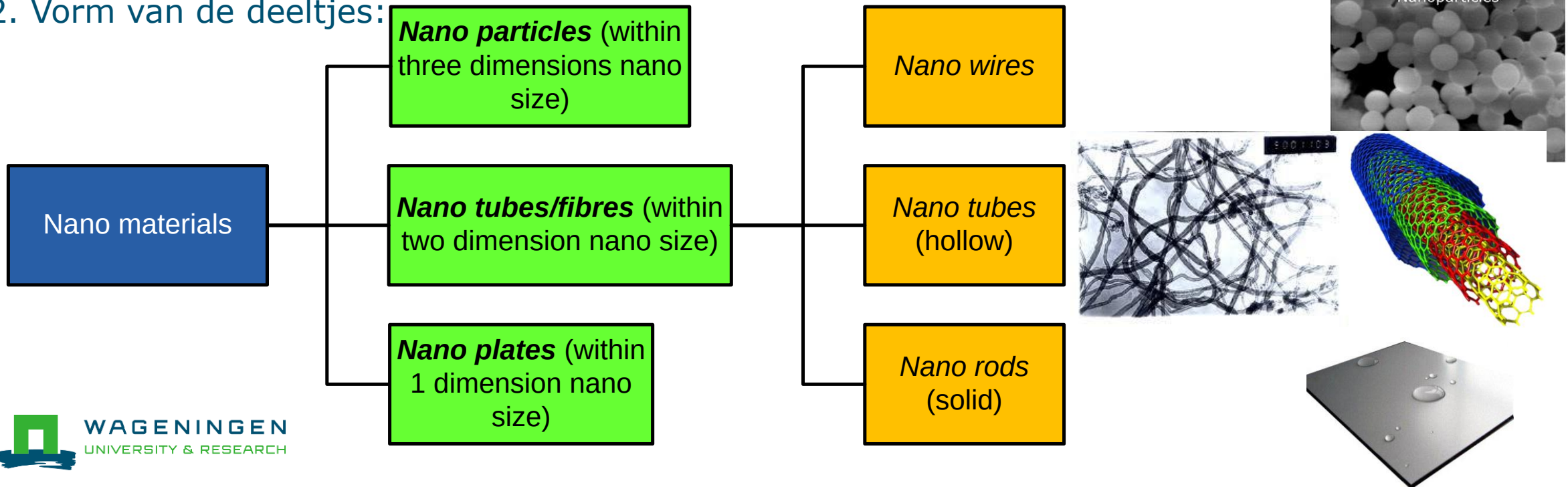
Het begrip Nano en Nanotechnologie

1. Herkomst van de deeltjes:

Origin		
Natural	(e.g. ashes from volcanoes)	
Man-made	Unintentional	Intentional
	Products during certain processes (i.e. manganese nanoparticle during welding and emission of nano carbon particles during combustion)	Synthetic nanomaterials (production of nano carbon tubes and TiO_2 within nano size)



2. Vorm van de deeltjes:

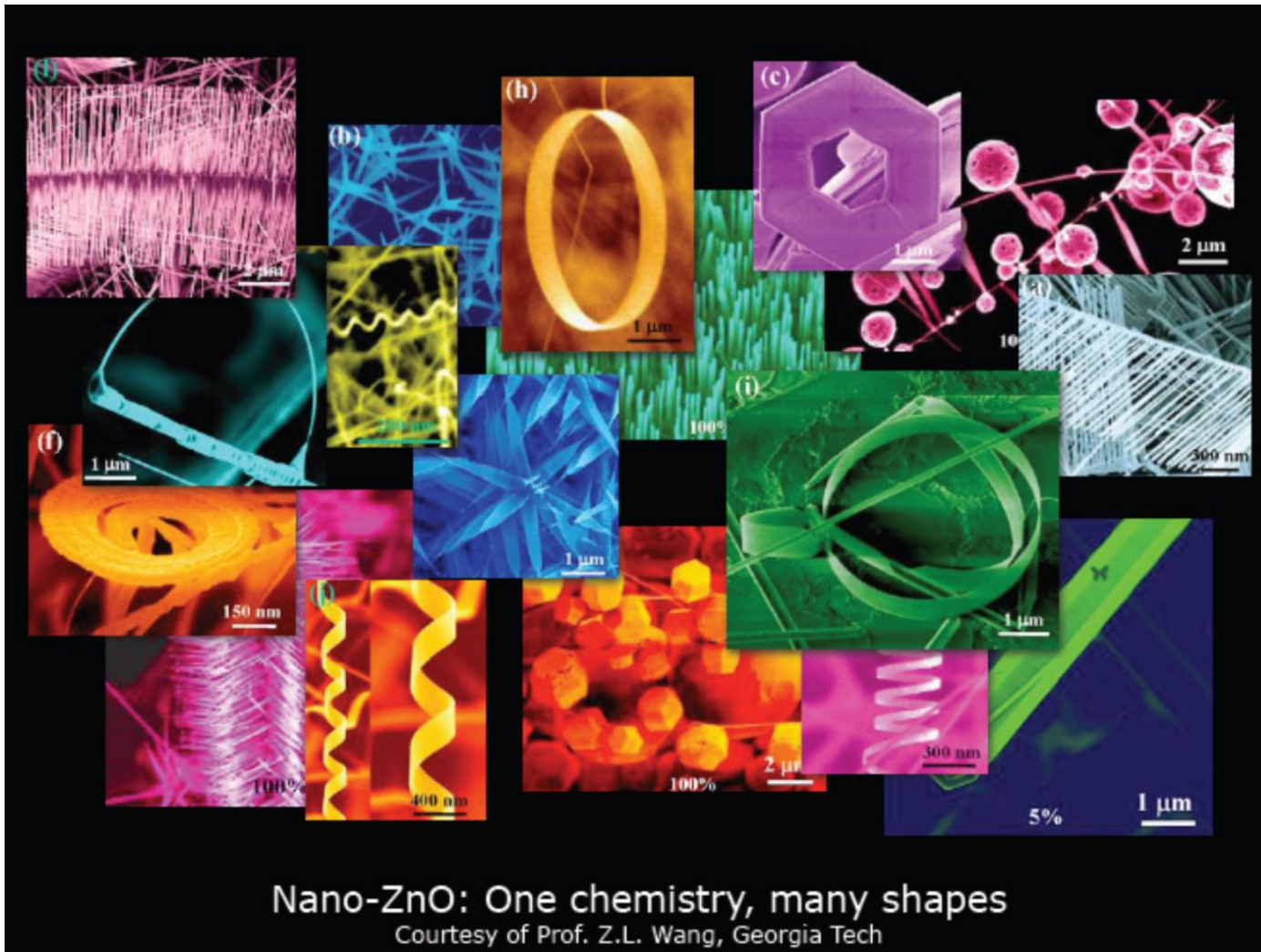


Het begrip Nano en Nanotechnologie



Zink Oxide (ZnO)

Dezelfde chemische stof **maar:**
zeer uiteenlopende en
verschillende vormen.



Het begrip Nano en Nanotechnologie

Eigenschappen van nanodeeltje:

- Grote (1 – 100 nm): invloed op het gedrag (stof – gas)
- Vorm (plaatje, deeltje of staafje)
- Chemische samenstelling (schadelijke effecten)
- Oppervlakte (groot oppervlak in vergelijk met volume)
- Oplosbaarheid
- Agglomeratie/aggregatie



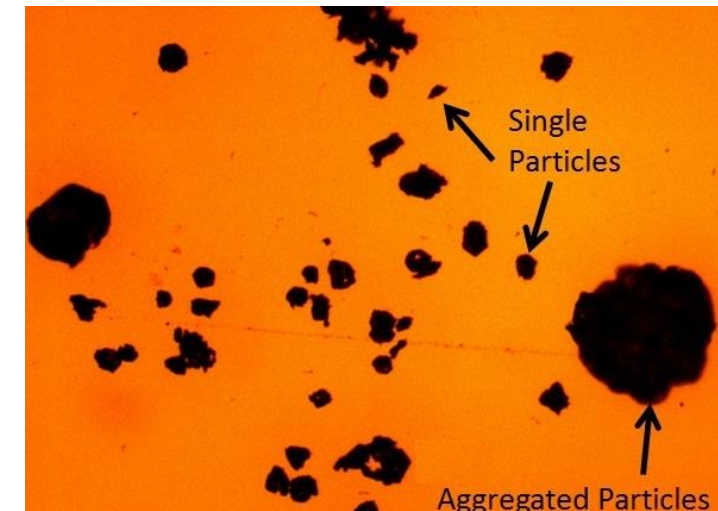
Oplosbaarheid

- Oplosbaarheid in water hoofdzakelijk
- Oplosbaar
 - Niet oplosbaar

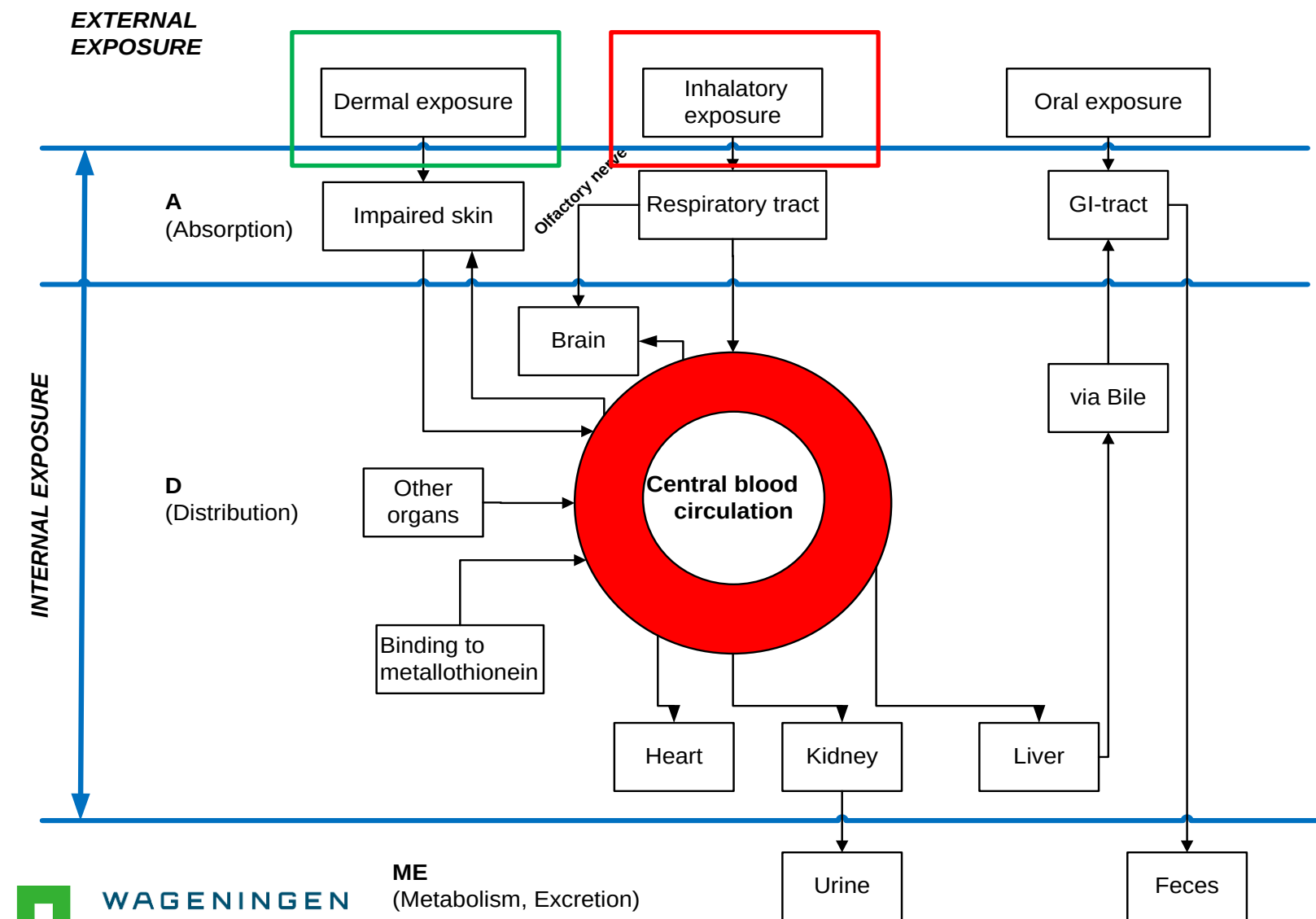


Agglomeratie/aggregatie

Neiging tot samenklonteren



Nano deeltjes en blootstelling



Twee belangrijkste blootstellingroutes:

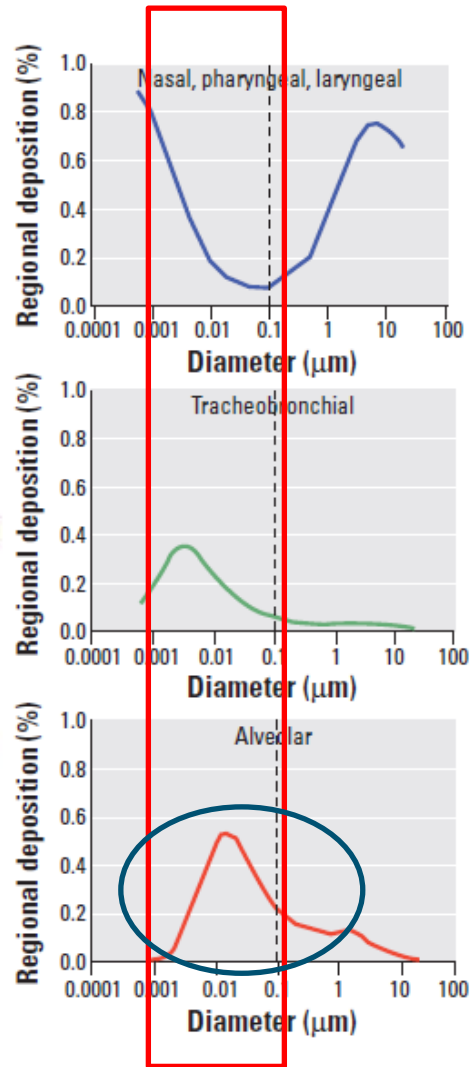
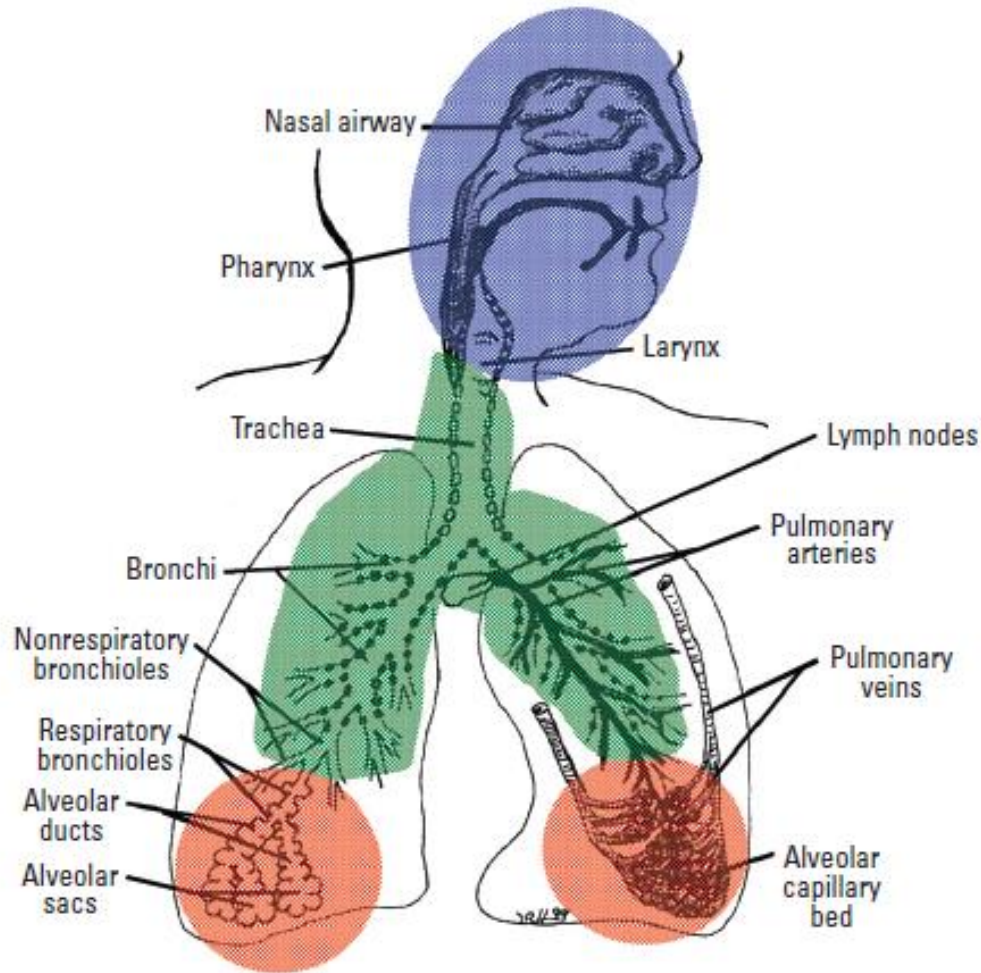


 Huid

 Inhalatie

↓
Longmodel

Nano deeltjes en blootstelling



1 nm ↔ 100 nm

Afgeleid van ICRP66

Longmodel gebruikt om inwendige blootstelling te bepalen door radioactieve stoffen

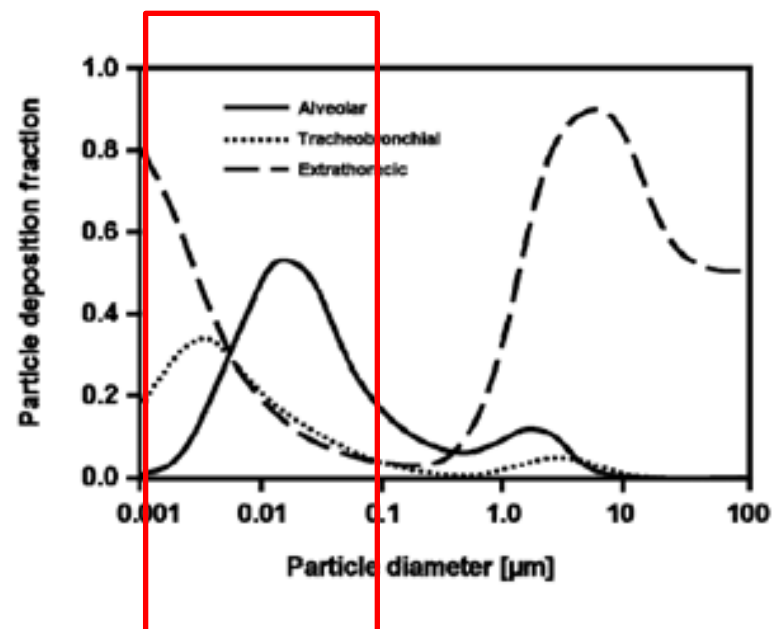
Nano deeltjes en blootstelling

Wat betekent dit?

- 1) Nanodeeltjes kunnen doordringen tot de longblaasje!
- 2) Alles wat in de longblaasjes terechtkomt en niet oplost of niet wordt opgeruimd door het immuunsysteem blijft daar.

Gevolg: continue stress op de longblaasjes en immuun infiltraat.

Bij buisvormige deeltjes (CNTs, fibers etc.) leidt dit tot asbestoseachtige symptomen.

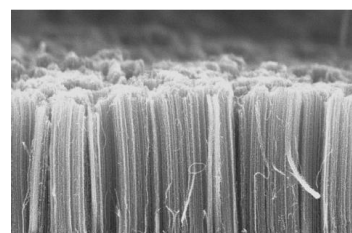


Risico werken met:

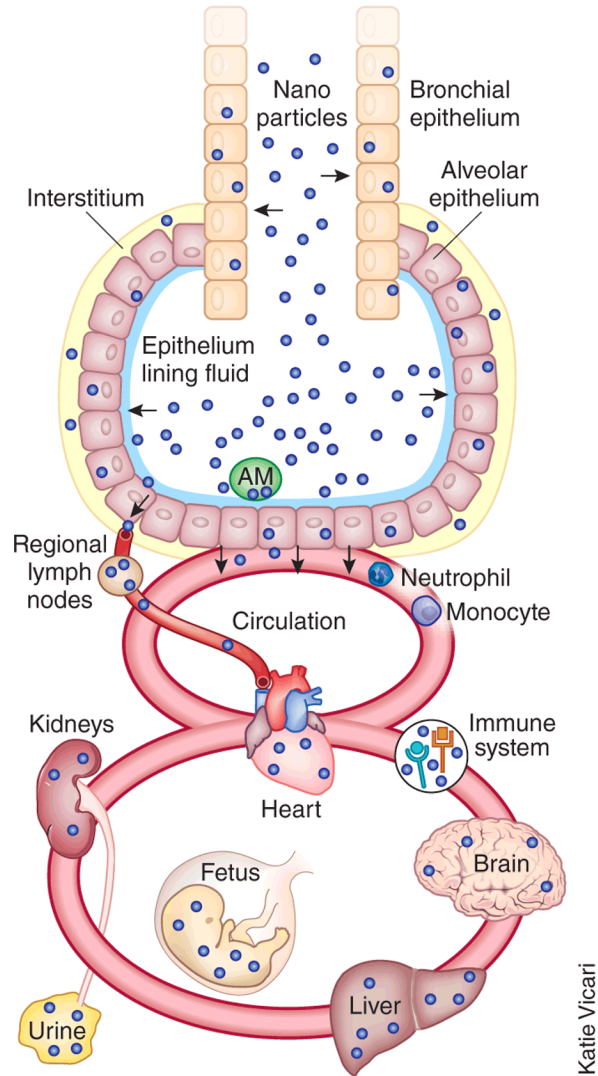
- 1) Nanodeeltjes in poedervorm
 TiO_2 , ZnO etc



- 2) Nanofibers en -buisjes



Nano deeltjes en blootstelling



Wat betekent verspreiding in het lichaam?

- 1) Verspreiding van nanodeeltjes door het lichaam via:
 - Immuunsysteem (lymfestelsel)
 - Bloed- en hartvaten

- 1) Verspieding algemeen (systemisch)
- 2) Accumulatie specifieke doelorganen (lever, nieren ...)

Toxicologische literatuur – Toxicoloog

Nadelige effecten - **vastgesteld:**

Longfibrose (koolstof nanobuisjes en kristallijn SiO_2)
Asbestachtige verschijnselen ontstekingen, long- en leverkanker (lange koolstofbuisjes)

Nadelige effecten - **verwacht:**

Cytotoxiciteit

Hart- en vaatziekten

Mutatie (mutagene eigenschappen/kanker)

Reprotoxiciteit (nadelen voor het nageslacht)



Nano deeltjes en blootstelling

Asbestose achtige verschijnselen – wat is hiervan bekend?

Rittinghausen et al. *Particle and Fibre Toxicology* 2014, **11**:59
<http://www.particleandfibretoxicology.com/content/11/1/59>



PARTICLE AND
FIBRE TOXICOLOGY

Let op:
geen blootstelling
via ademhaling



RESEARCH

Open Access

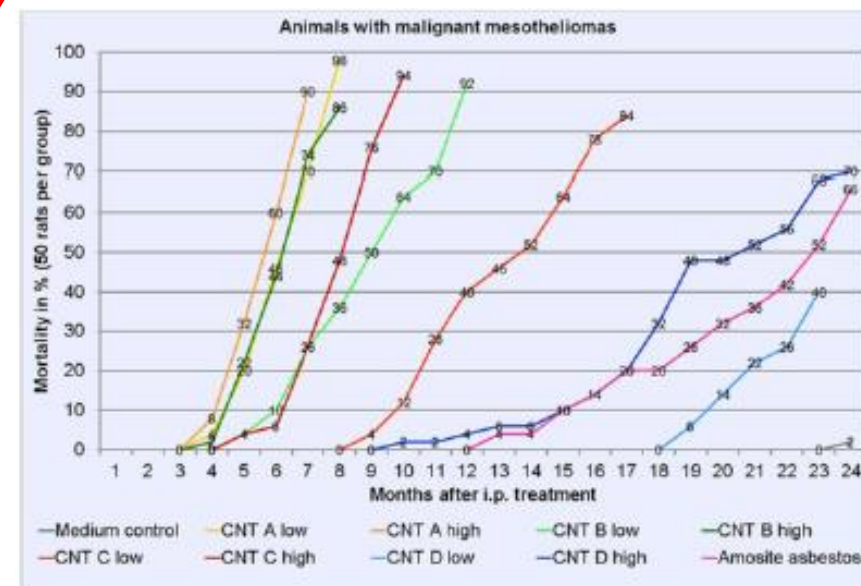
The carcinogenic effect of various multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) after intraperitoneal injection in rats

Susanne Rittinghausen^{1*}, Anja Hackbarth¹, Otto Creutzenberg¹, Heinrich Ernst¹, Uwe Heinrich¹, Albrecht Leonhardt² and Dirk Schaudien¹

RIVM 1 april 2021:

RIVM De zorg voor morgen begint vandaag

Opgerolde koolstofnanobuisjes toch ook kankerverwekkend
in de rat na inademing



Nano deeltjes en blootstelling

Saleh et al. *Particle and Fibre Toxicology* (2020) 17:48
<https://doi.org/10.1186/s12989-020-00382-y>

Particle and Fibre Toxicology

RESEARCH

Open Access



Comparative carcinogenicity study of a thick, straight-type and a thin, tangled-type multi-walled carbon nanotube administered by intra-tracheal instillation in the rat

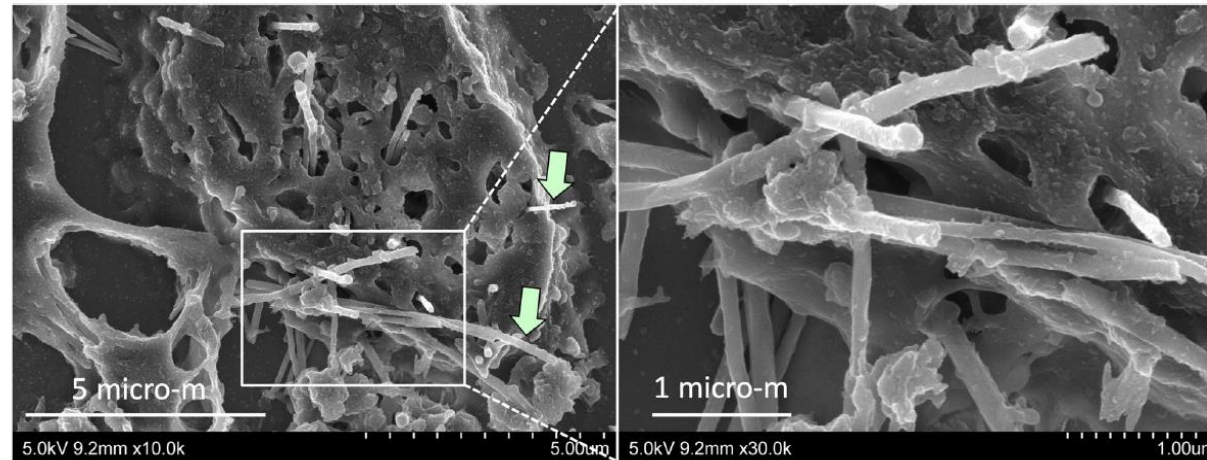
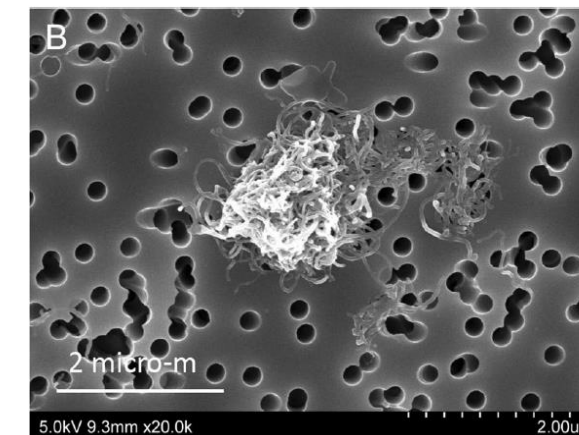


Fig. 5 SEM image of MWCNT-A fibers engulfed by an alveolar macrophage. Arrows point to two fibers penetrating the macrophage cell membrane. The right panel shows a higher magnification of the boxed section. Straight, needle like MWCNT-A fibers are present in irregular bundles associated with the macrophage



Blootstelling via Inademing.
Beide types CNT carcinogeen.



Wet en regelgeving

EU en registratieplicht nanomaterialen

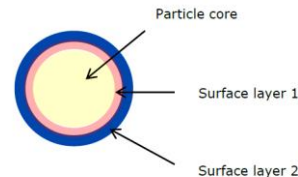
Cosmetica richtlijn (Richtlijn 76/768/EEG, VERORDENING (EG) nr. 1223/2009)

- Aantonen dat het product veilig is;
- Notificatieplicht voor nano-ingrediënten in cosmetica producten.

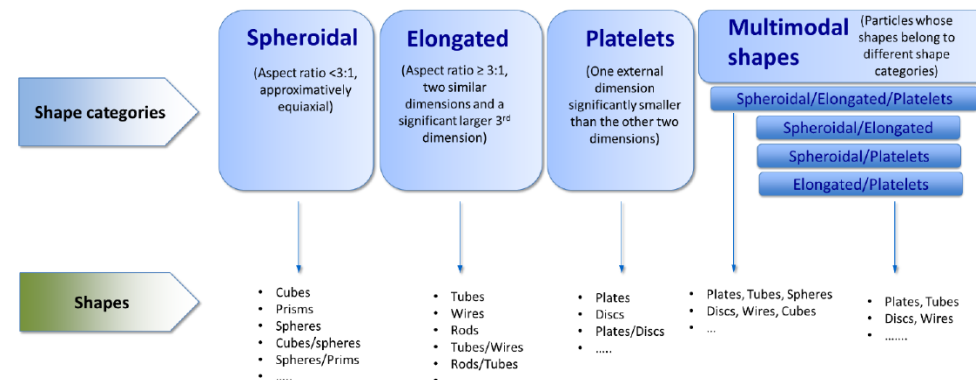
REACH 2020

By 1 January 2020, companies must provide more information on nanomaterials on the EU market under the REACH Regulation.

- Deeltjesgrootte
- Vorm van de deeltjes
- Oppervlaktechemie



Registranten van nanomaterialen moeten hun producten nader karakteriseren



Appendix for nanoforms applicable to the Guidance on Registration and Substance Identification

Version 1.0
December 2019

Wet en regelgeving

Arbo-besluit: Hoofdstuk 4 Gevaarlijke stoffen

Artikel: 4.2 nadere voorschriften RI&E en beoordeling

- Inventaris van gevaarlijke stoffen waaraan werknemers worden blootgesteld
- Aard, mate en duur van blootstelling
- Vaststelling van het blootstellingsniveau (vergelijken met grenswaarden)

Artikel: 4.2a: nadere voorschriften RI&E, aanvullende registratie

- Aanvullende registratie verplichting Carcinogene, Mutagene en Reprotoxische (CMR) stoffen

Artikel: 4.3: Grenswaarden

Artikel: 4.4 Arbeidshygiënische strategie



Wet en regelgeving

Grenswaarden – Nano Reference Values (NRV)



Nanomaterialen	Grenswaarde	Opmerkingen
RIVM		
Ag, Fe, Au, Pb, La, TiO ₂ , ZnO, CeO ₂ , SiO ₂ , Al ₂ O ₃ , FexOy, SnO ₂ , CoO en nano clay	20,000 particles/cm ³	
C60, carbon black, TiN, Sb ₂ O ₅ , polymers, polystyrene en dendrimers en carbon nano tubes	40,000 particles/cm ³	Asbestos-like effects excluded
carbon nano tubes	0,01 fibers/cm ³	Asbestos-like effects not excluded
Non-bio persistent nanomaterial in the range of 1 – 100 nm (fats, hydrocarbons, siloxanes, NaCl)	Applicable OEL	

OEL = Occupational Exposure Level

Belangrijkste nadelen NRV's:

1. niet gezondheidskundig onderbouwd;
2. zijn bedoeld als waarschuwningsniveau;
3. te hanteren bij bedrijfsinspecties en actief te adviseren.

Op Europees niveau (RIVM-NL) worden grenswaarden herzien.



Voorzorgsprincipe

SER advies (2009)

Risico's van blootstelling aan nanomaterialen is relatief onbekend dus:

THE PRECAUTIONARY PRINCIPLE IN ACTION

A HANDBOOK

First Edition

Written for the Science and Environmental Health Network

Risicostrategie op basis van Voorzorgsprincipe (precautionary principle)

Gevarenklassen van Nanomaterialen niet bekend



**Met andere woorden: voorkom blootstelling volgens de
ALARA en arbeidshygiënische strategie**



Voorzorgsprincipe

- ☐ Geen gegevens dan ook geen blootstelling
- ☐ Rapporteren van gebruikte hoeveelheid en type nanomaterialen in product
- ☐ Registratie van mogelijk blootgestelde medewerkers
- ☐ Transparante communicatie over de (onbekende) risico's
- ☐ Afleiden van grenswaarden (zie NRV's)
- ☐ Ontwikkelen van een early warning systeem
- ☐ Goedkeuring¹ alvorens toepassingen met nanomaterialen gebruikt mogen worden

¹Wet- en regelgeving



Stappenplan RI&E nanosafety

Stap 1:
Wordt er gewerkt met
synthetisch
nanomaterialen?



Stap 2:
Inventariseer welke
nanomaterialen worden
gebruikt.

	Productnaam	Chemische naam	CAS-reg nr	Deeltjes grootte (nm)	Vezelachtig deeltje Ja/Nee (ja geef lengte en diameter)	CMRS eigenschappen	Wateroplosbaarheid	Dichtheid	Aggregatietoestand
1	Aldehyde/Amidine latex	polystyreen	9003-53-6	25 - 100	Nee	geen	Niet	1.05 g/cm ³	Colloïde oplossing
2	Carboxyl latex	polystyreen	9003-53-6	25-100	Nee	geen	Niet	1.05 g/cm ³	Colloïde oplossing
3	Polymer microspheres (Dyes)	polystyreen	9003-53-6	22	Nee	geen	Niet	1.05 g/cm ³	Colloïde oplossing
4	Polymer microspheres (Dyes)	polystyreen	9003-53-6	51	Nee	geen	Niet	1.05 g/cm ³	Colloïde oplossing
5	Fluorescent micorsphere	polystyreen	9003-53-6	50	Nee	geen	Niet	1.05 g/cm ³	Colloïde oplossing
6	Fluorescent micorsphere	polystyreen	9003-53-6	100	Nee	geen	Niet	1.05 g/cm ³	Colloïde oplossing
7	Cadmium Selenide	CdSe	1306-24-7	2 - 10	Nee	 verdacht Carcinogeen	Niet	5,816 g/cm ³	Opgelost in
8	Lood selenide	PbSe	12069-00-0	2 - 10	Nee	 verdacht Carcinogeen, Mutageen, Roprotxisch	Niet		Opgelost in

Stap 3:
Beschrijf het proces
waarbij de nanomaterialen
worden gebruikt.



Stappenplan RI&E nanosafety

Stap 4:
Maak een keuze in de risicoanalyse methodiek.

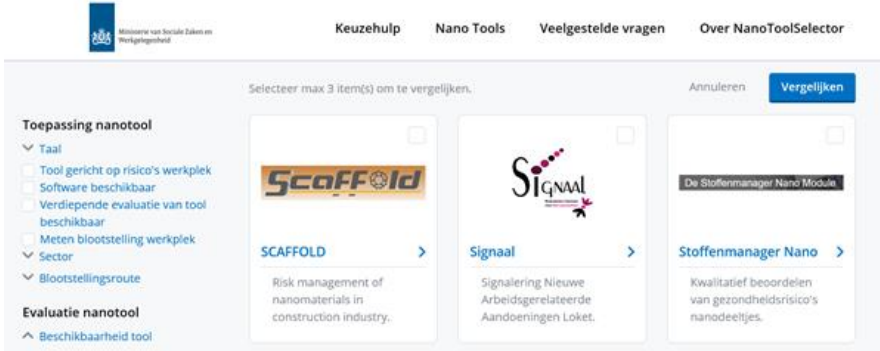
Stap 5:
Bepaal a.d.h.v. de gekozen risicoanalyse methodiek aard, mate en duur van de blootstelling (risico).



NGEN
UNIVERSITY & RESEARCH

Stap 6:
Bepaal de te nemen maatregelen.
Let op: AH-strategie en voorzorgprincipe

Stap 7:
Evalueer of de genomen maatregelen afdoende zijn.



Description of the hazard category for NM		Hazard category 1: (water) soluble NM	Hazard category 2: Synthetic, persistent NM	Hazard category 3: Fibrous, non soluble NM
Possibility of exposure	Exposure level 1: Emission minimized by containing the NM	A	A	B
	Exposure level 2: Emission of NM is possible	A	B	C
	Exposure level 3: Emission if primary NM	A	C	C

A: low risk B: medium risk, C: high risk



Metten

Substitutie

 → 

Nanomateriaal gebruiken in dispersie i.p.v. poeder.

Conclusies

Nano-deeltjes

- 1) Definitie: deeltjes met afmetingen tussen de 1 – 100 nm
- 2) Herkomst nanodeeltjes: natuurlijk, bijproduct of bewust gemaakt
- 3) Indeling naar vorm: nanodeeltjes, nanostaafjes/-buisjes en nanoplaatjes
- 4) Bijzondere eigenschappen: grootte, groot oppervlak/volume eenheid, aggregatie/agglomeratie
- 5) Penetratie via longen en huid
- 6) Mate van schadelijkheid: onzeker

Schadelijke effecten

- 1) Ademhalingswegen (longfibrose en asbestoseachtige effecten)
- 2) Ontstekingsreacties
- 3) Hart- en vaataandoeningen
- 4) Cytotoxische effecten

Nemen van maatregelen

- 1) Hanteer het voorzorgsprincipe bij gebruik van nanomaterialen
- 2) Pas bij het nemen van maatregelen de arbeidshygiënische strategie toe

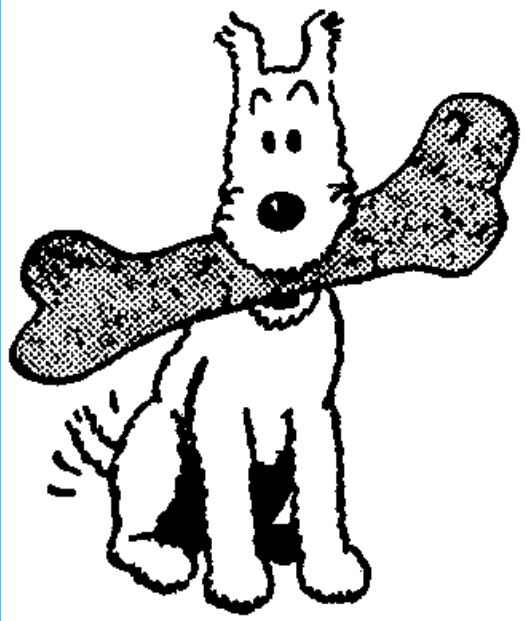
Stappenplan Nano-safety

- 1) Creëer inzicht (inventarisatie van geproduceerde & gebruikte nanomaterialen)
- 2) Kies een passende RI&E-methodiek
- 3) Neem maatregelen om blootstelling te voorkomen



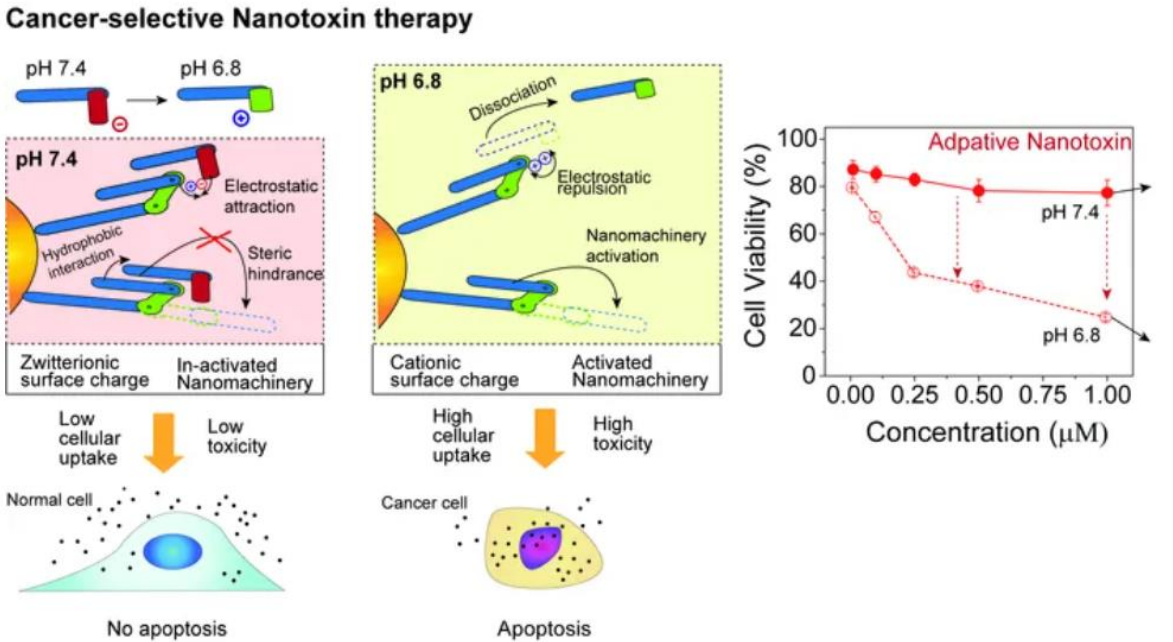
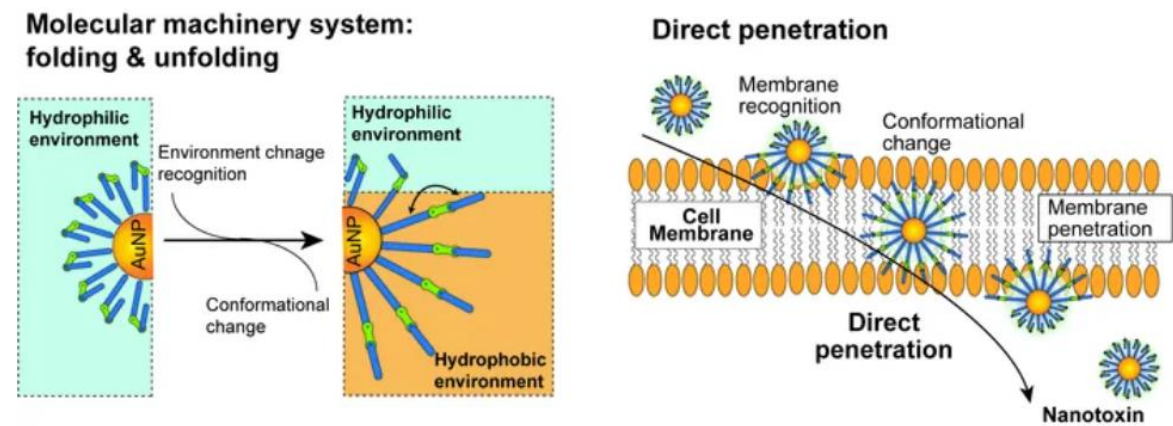
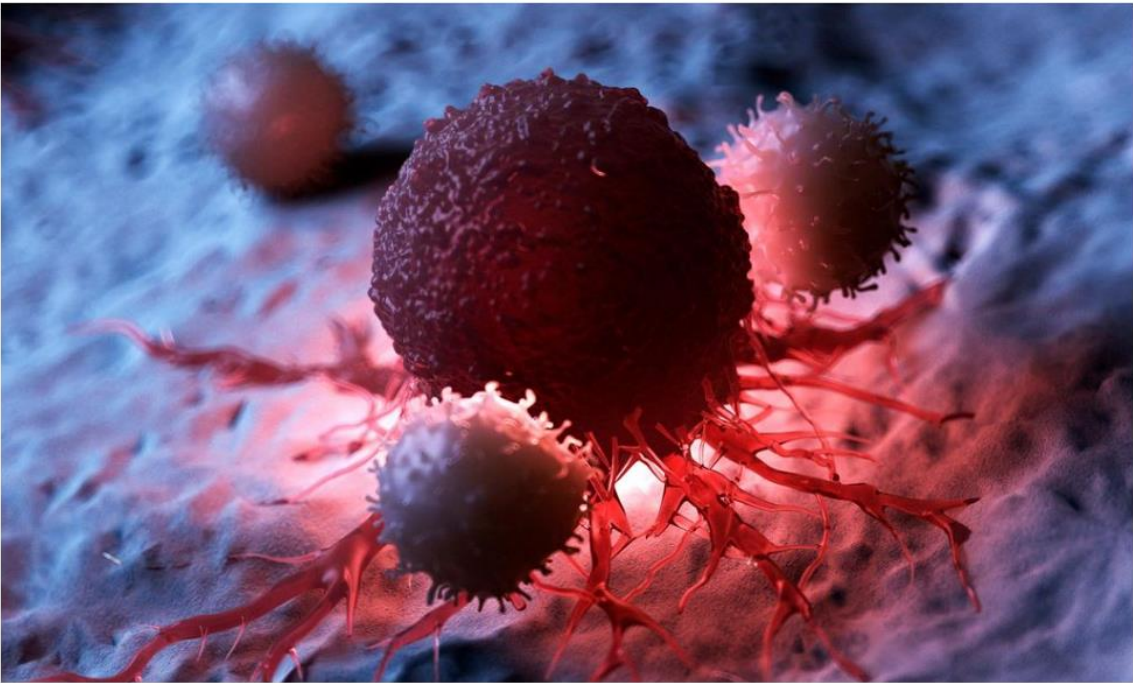
**Bedankt voor
jullie aandacht.**

Vragen?



Scientists Develop “Nanomachines” That Can Penetrate and Kill Cancer Cells

TOPICS: Biotechnology Cancer Chemical Engineering Korea Institute Of Science And Technology
Popular Protein Ulsan National Institute Of Science And Technology
By NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY JUNE 15, 2022



Resultaten diverse RI&E-methodieken

Stappenplan Nano-safety

Risk assessment	Chemical Control Kit	CB-Nanotool	SM-nano	ANSES	The Guidance	PM	EPFL-model	Nanotoolkit	ISPESL-model
Risk level Step 1			1 2						
Rec. RRM	1 none	RL3 Containment	II NA	CL3 EV (e.g. FH)	B none	B NA	Nano 2 none	Cat 2 none	Middle NA
Risk level step 6b	6 7		3 4	5		X			
Rec. RRM	2 none	RL2 none	I NA	CL5 none	A None*	X NA	Nano 1 none	Cat 1 none	Middle NA

Step 1: Afwegen van 2 – 3 g Al_2O_3 in een zuurkast

Step 6b: Analyse van 20 – 30 mg Al_2O_3 -CoO in een gesloten systeem

Containment & Expert Advise

Conclusie: risico beoordeling hangt af van gebruikte tool.

BC: Biosafety Cabinet (LAF-kast)

FH: Fume Hood (zuurkast)

LV: Local ventilation (ruimte ventilatie)

LEV: Local Exhaust ventilation

(Lokale afzuiging bv puntafzuiging)

NA: Not Applicable (niet van toepassing)

Prec: Precautionary (voorzorgsprincipe)

Resultaten diverse RI&E-methodieken

Risicobepaling bestaat grofweg uit drie delen:

**Hazard
assessment**

Gebruikte criteria:

Fysische eigenschappen (grootte, vorm, oplosbaarheid ect.)
Chemische eigenschappen (brandbaarheid, explosie)
Eigenschappen gerel. aan gezondheid
(toxiciteit, carcinogene en mutagene eigensch.)

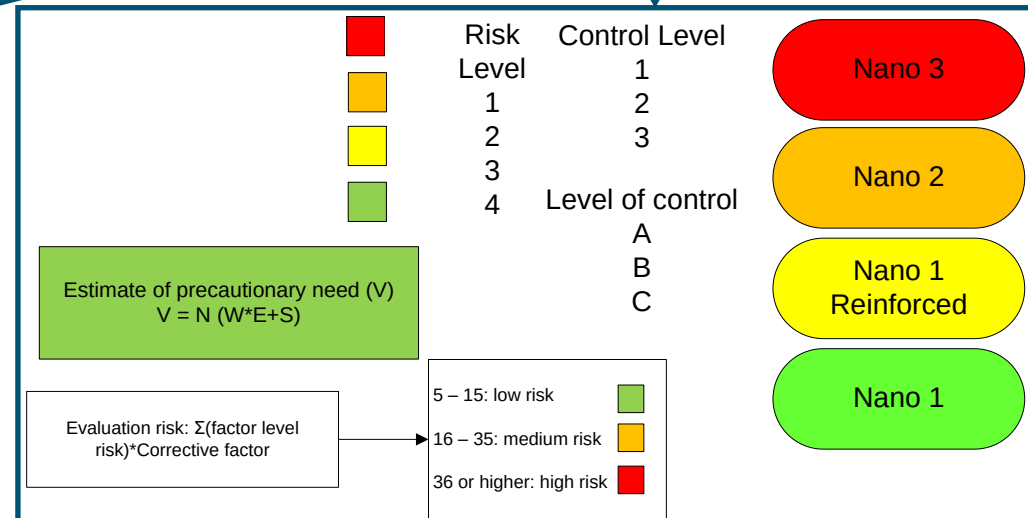
**Exposure
assessment**

Gebruikte criteria:

Hoeveelheid gebruikt materiaal,
Duur van de taak
Frequentie, Stoffigheid etc.

Risk reducing
measures

Risk evaluation
(characterization)



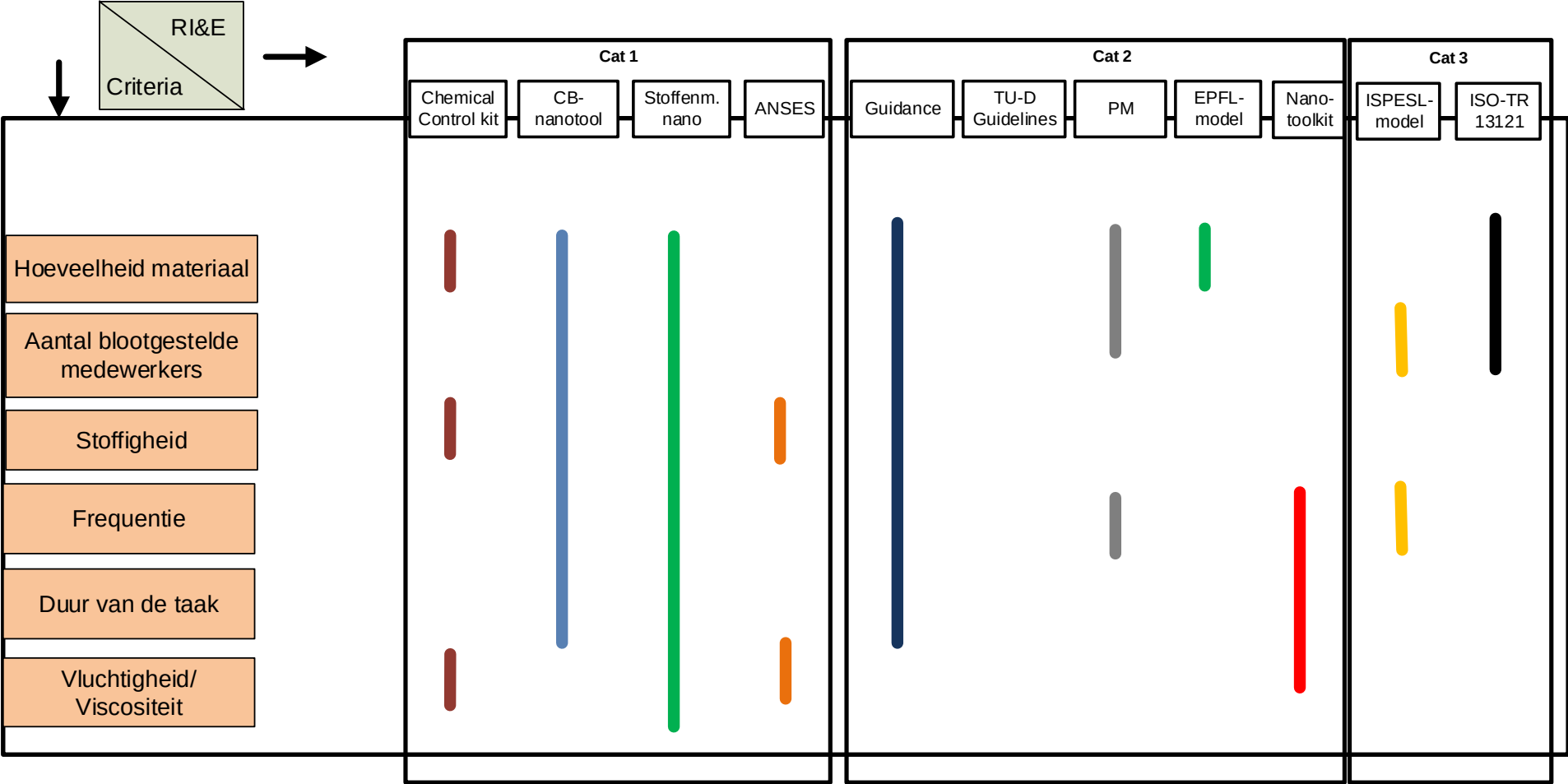
Resultaten diverse RI&E-methodieken

Criteria analyse deel 1

Cat 1: based on CB
Cat 2: mainly based
hazard assessment
Cat 3: combination of
hazard & exposure
assessment

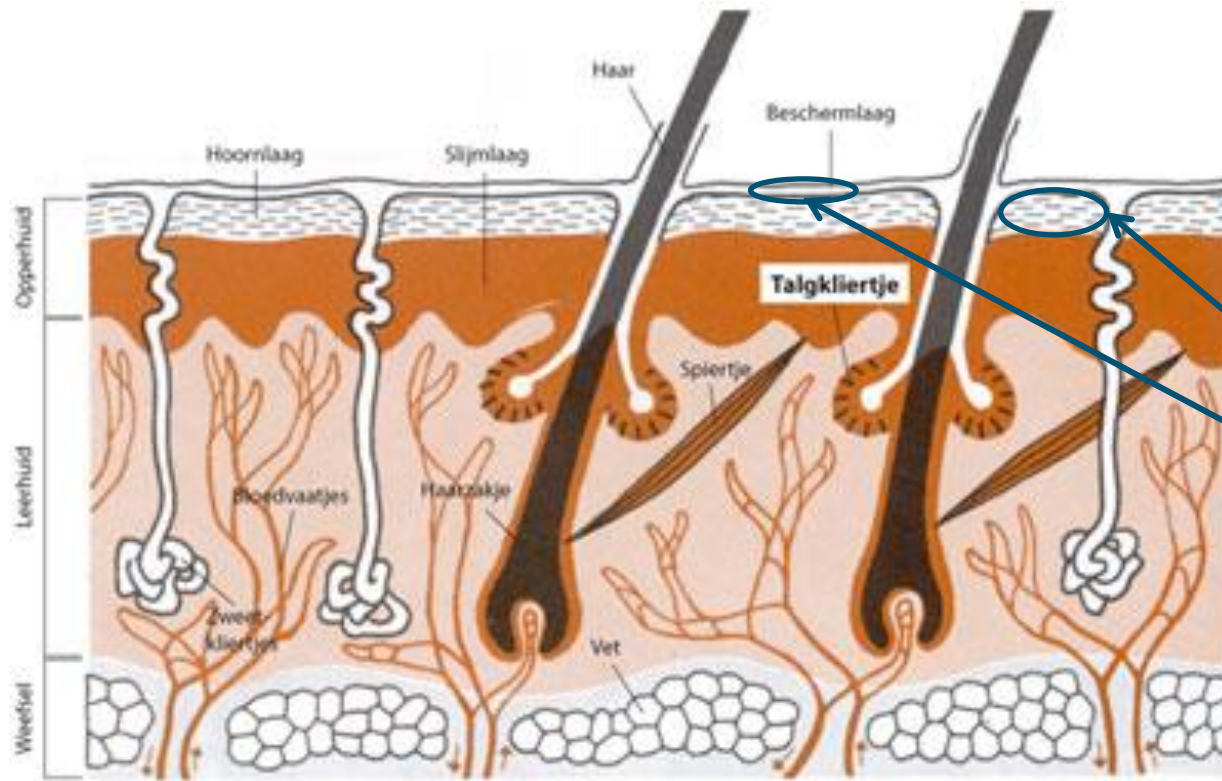
Criteria	Cat 1				Cat 2					Cat 3	
	Chemical Control kit	CB-nanotool	Stoffenm. nano	ANSES	Guidance	TU-D Guidelines	PM	EPFL-model	Nano-toolkit	ISPESL-model	ISO-TR 13121
Criteria related to the physical properties											
Shape (general)											
Nano wires/tubes											
EPN's non wires/tubular											
Size											
Anisotrope											
Spherical											
Aggregation/agglomeration											
Solubility (general)											
Insoluble											
Soluble											
Surface chemistry											
Surface area											
Stability											
Criteria related to health											
Mutagenicity											
Sensitizing											
Carcinogenicity											
Reprotoxicity											
(dermal) Toxicity											
Astmagen											
Irritating											
Chemical related proporeties											
Corrosiveness											
Explosiveness											
Pyrophiricity											
Reactivity/catalytical activity/ redox potential											
Flammability											

Resultaten diverse RI&E-methodieken



Huidblootstelling

Opbouw van de huid



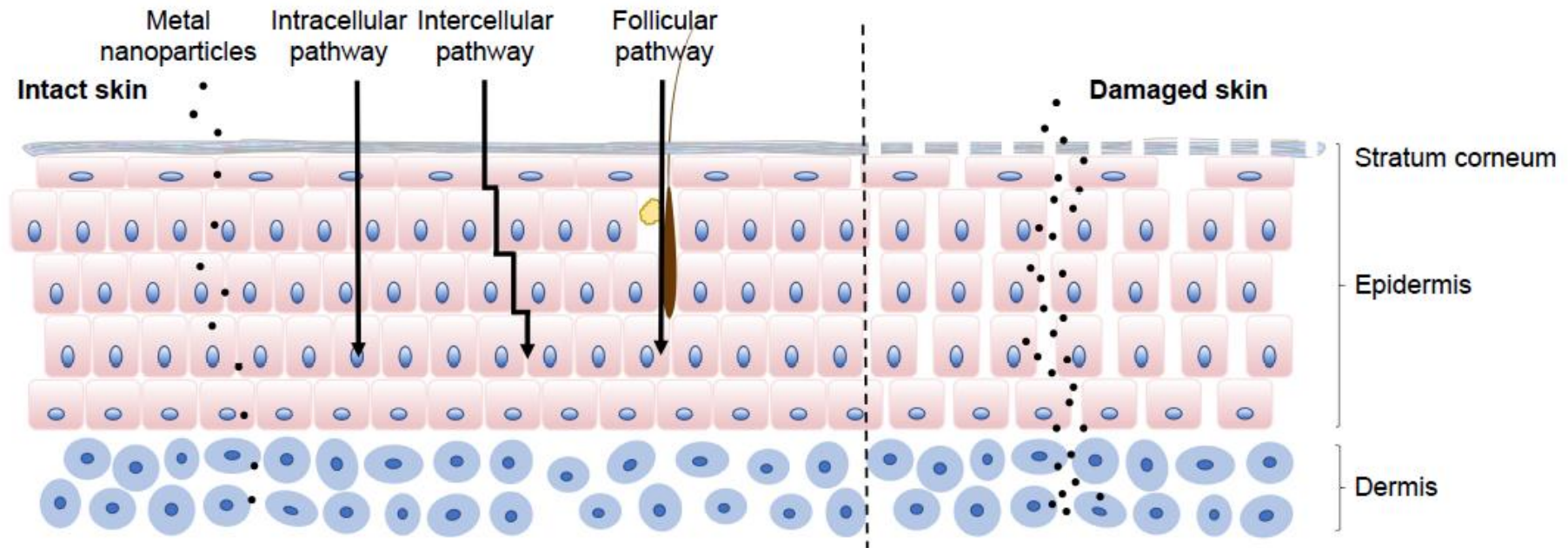
Algemeen:
Goede barrières voor
indringers door:

- 1) Hoornlaag
- 2) Talglaag (huidvet)

Huidblootstelling

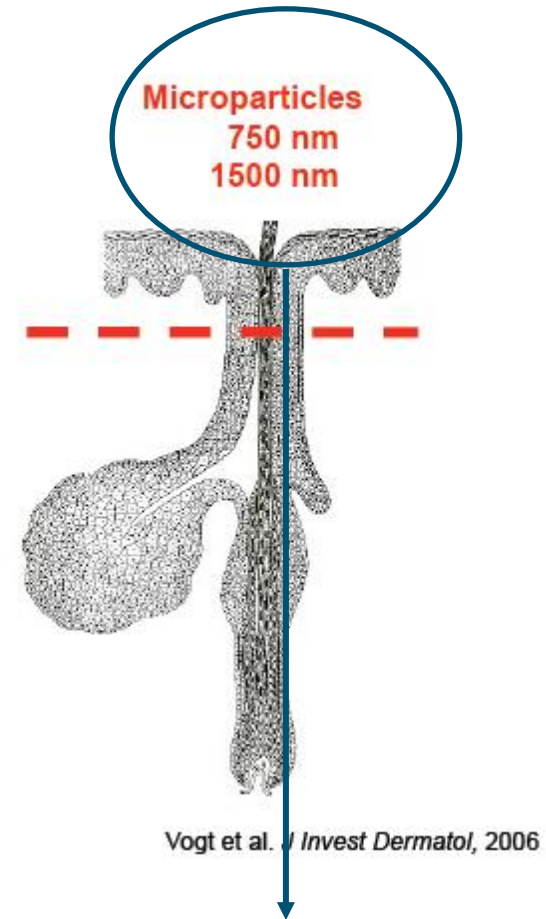
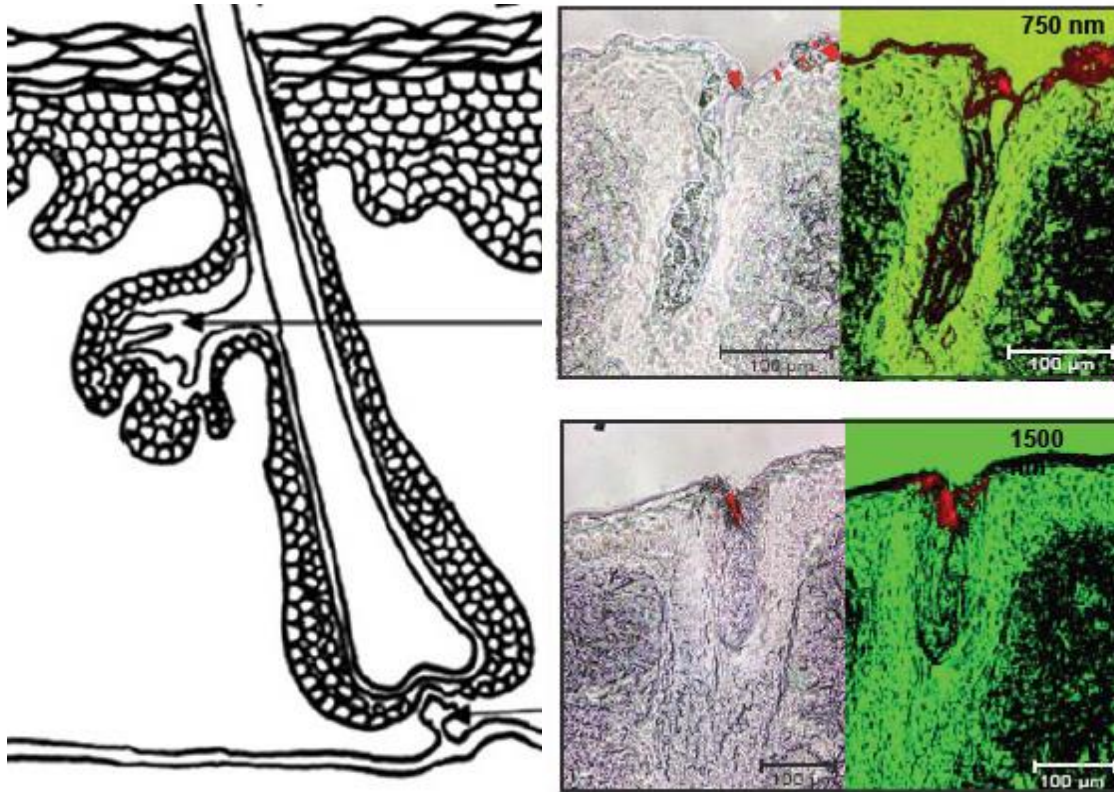
Wijzen van binnendringen door de huid:

- 1) Inter cellulair (tussen cellen door)
- 2) Intra cellulair (door cellen heen)
- 3) Via haarfollikels en zweetklieren
- 4) Via beschadigde huid/opgerekte huid (na massage)



Huidblootstelling

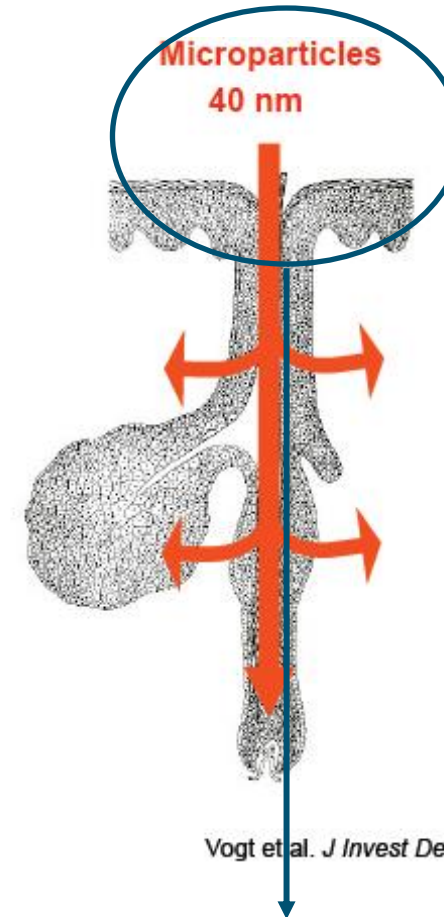
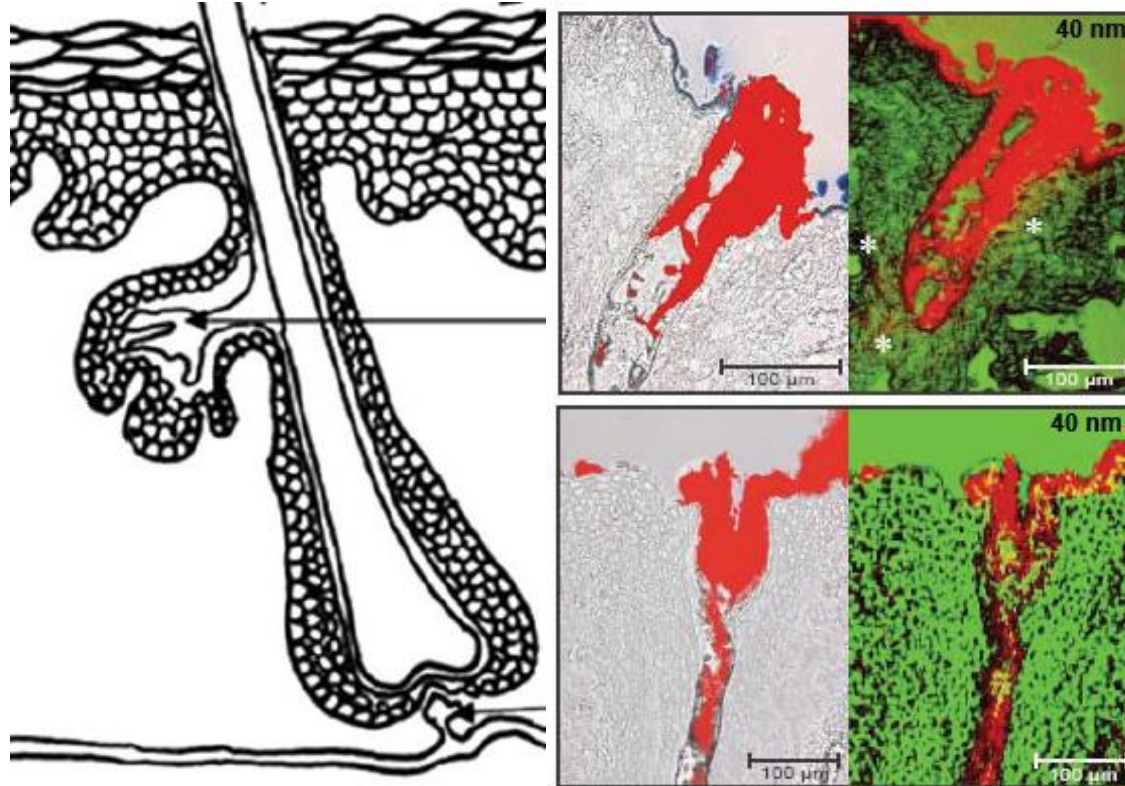
Haarfollicles



Geen penetratie

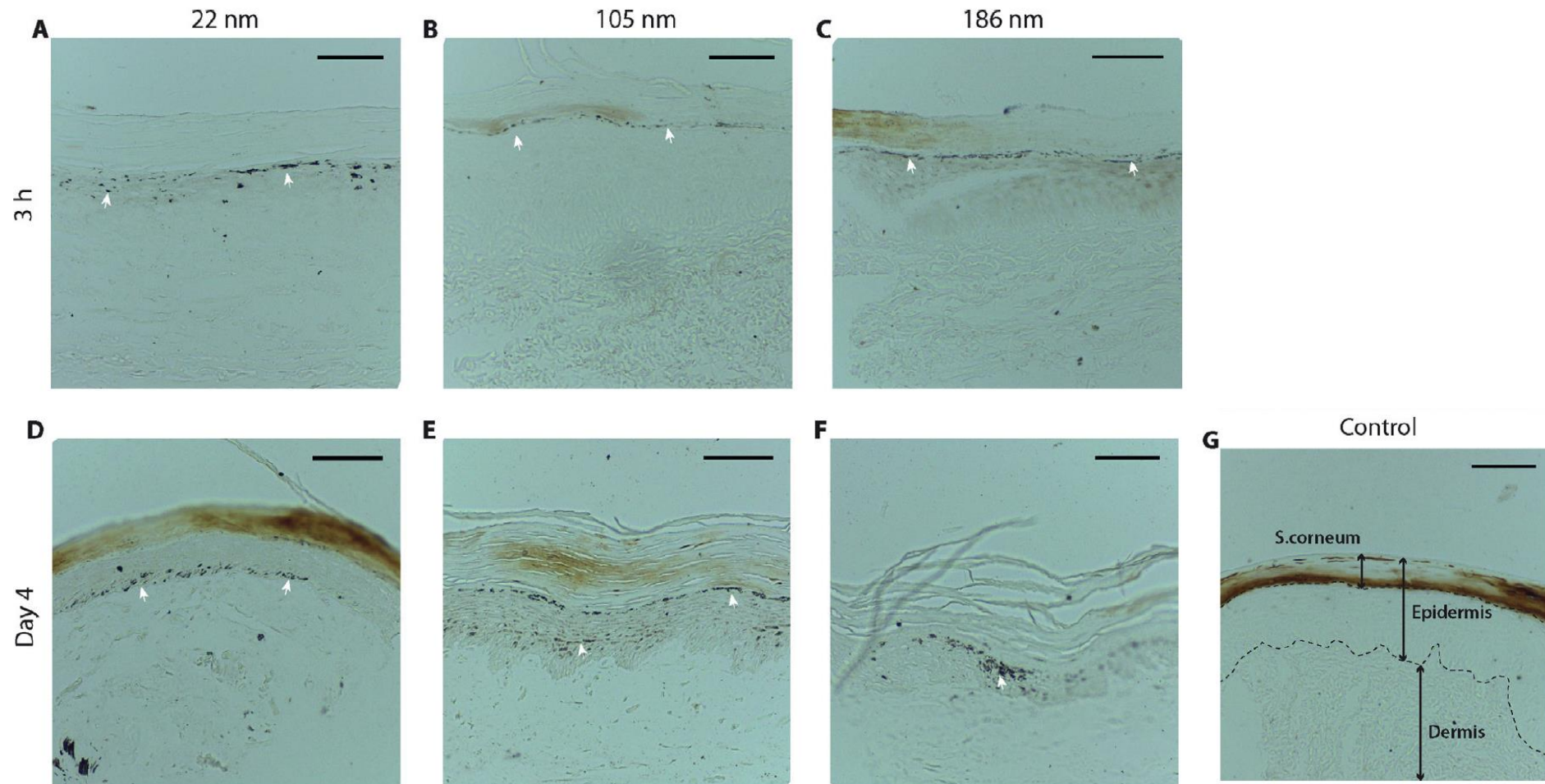
Huidblootstelling

Haarfollicles



Penetratie

Huidblootstelling



Huidblootstelling

Huidblootstelling van belang bij cosmetica gebruik en kleding!



(zonne)creme Nano ZinkOxide



Deodorant Nano AluminiumOxide

Nano Zilver

