

Jak dál v regulaci expozice nanočásticím v pracovním prostředí

***MUDr. Michael Vít, PhD,
RNDr. Bohumil Kotlík, PhD,
Mgr. Lenka Škrabalová
SZÚ Praha***

- **Definice (2011/696/EU) je nanomateriál přírodním materiálem, materiálem vzniklým jako vedlejší produkt nebo cíleně vyrobeným materiálem obsahujícím částice. Tyto částice jsou ve formě izolovaných částic nebo jejich agregátů/ aglomerátů a 50 % nebo více částic materiálu má jeden nebo více vnějších rozměrů ve velikostním rozmezí 1–100 nm. Definice zahrnuje také fullereny, grafenové vločky a jednotěnné uhlíkové nanotrubicе, které často existují v rozměrech pod 1 nm minimálně v 1D.**

- (1) Zaměstnavatel je povinen vytvářet bezpečné a zdraví neohrožující pracovní prostředí a pracovní podmínky vhodnou organizací bezpečnosti a ochrany zdraví při práci a přijímáním **opatření k předcházení rizikům.**
- (3) Zaměstnavatel je povinen **soustavně vyhledávat** nebezpečné činitele a procesy pracovního prostředí a pracovních podmínek, zjišťovat jejich příčiny a zdroje. Na základě tohoto zjištění vyhledávat a **hodnotit rizika** a přijímat opatření k jejich odstranění a provádět taková opatření, aby v důsledku příznivějších pracovních podmínek a úrovně rozhodujících faktorů práce dosud zařazené podle zvláštního právního předpisu jako **rizikové mohly být zařazeny do kategorie nižší.** K tomu je povinen pravidelně kontrolovat úroveň bezpečnosti a ochrany zdraví při práci, zejména stav výrobních a pracovních prostředků a vybavení pracovišť a úroveň rizikových faktorů pracovních podmínek, **a dodržovat metody a způsob zjištění a hodnocení rizikových faktorů podle zvláštního právního předpisu.**

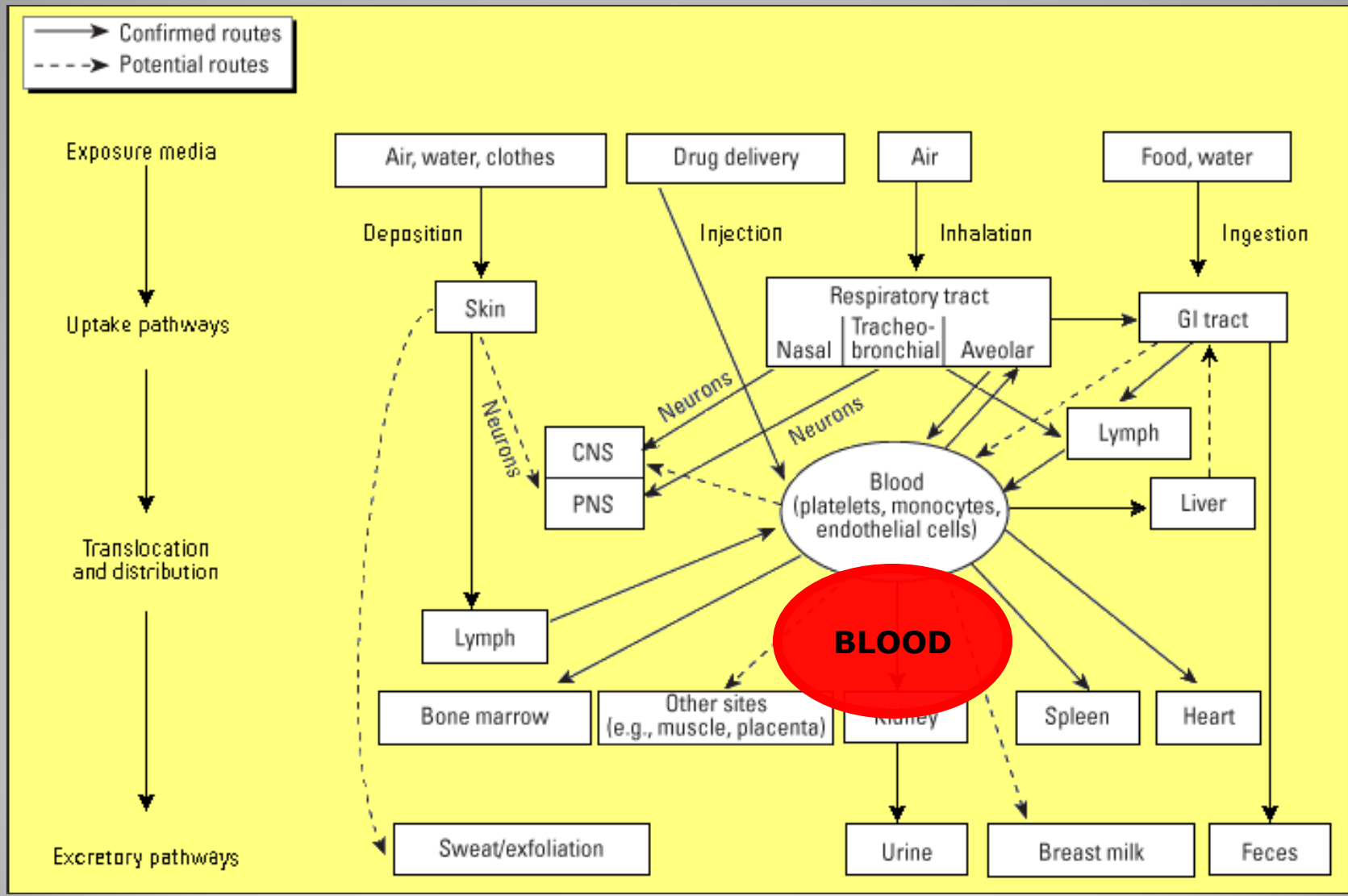
§ 102 zákoníku práce

- (4) Není-li možné rizika odstranit, je zaměstnavatel povinen je vyhodnotit a přijmout opatření k **omezení jejich působení tak, aby ohrožení bezpečnosti a zdraví zaměstnanců bylo minimalizováno**. Přijatá opatření jsou nedílnou a rovnocennou součástí všech činností zaměstnavatele na všech stupních řízení. O vyhledávání a vyhodnocování rizik a o přijatých opatřeních podle věty první je zaměstnavatel povinen vést dokumentaci.
- (7) Zaměstnavatel je povinen **přizpůsobovat opatření měnícím se skutečností**, kontrolovat jejich účinnost a dodržování a zajišťovat

§ 102 zákoníku práce

- Rychlý technologický pokrok vede jednak **k možné profesionální expozici osob při výrobních procesech používajících nanomateriály**, jednak **k ne vždy kontrolovanému uvádění nanotechnologií do životního prostředí, které může vést k nežádoucí expozici běžné populace.**
- Dalším problémem je, že dosud platné bezpečnostní standardy vycházejí z limitních hodnot pro látky z nichž se nanomateriály skládají, avšak **neberou v úvahu experimentálně ověřený fakt, že na rozdíl od větších částic mohou nanočástice v lidském těle pronikat do řady orgánů a tkání a vyvolávat tam nežádoucí toxické účinky**

Nanotechnologie a jejich postavení v rámci hospodářské politiky EU



Nanočástice v lidském organismu

NANOPARTICLES INTERNALIZED IN CELLS

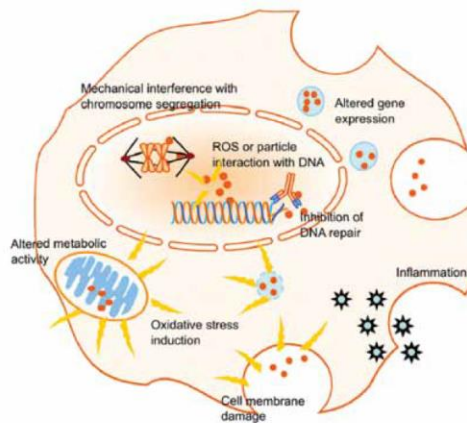
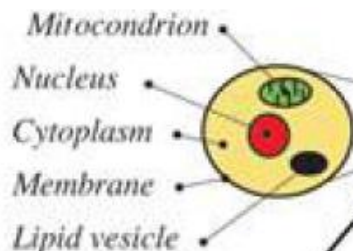


Figure 4.9. Possible interactions of ENM with the cell and subcellular (adapted from Colognato et al. 2012 with permission).

Nanoparticles ingestion

Gastro-intestinal system

Crohn's disease
Colon cancer

Orthopedic implant wear debris

Auto-immune diseases
Dermatitis
Urticaria
Vasculitis

Nanoparticle inhalation

Brain
Neurological diseases:
Parkinson's disease
Alzheimer's disease

Lungs
Asthma
Bronchitis
Emphysema
Cancer

Circulatory system
Arteriosclerosis
Vasoconstriction
Thrombus
High blood pressure

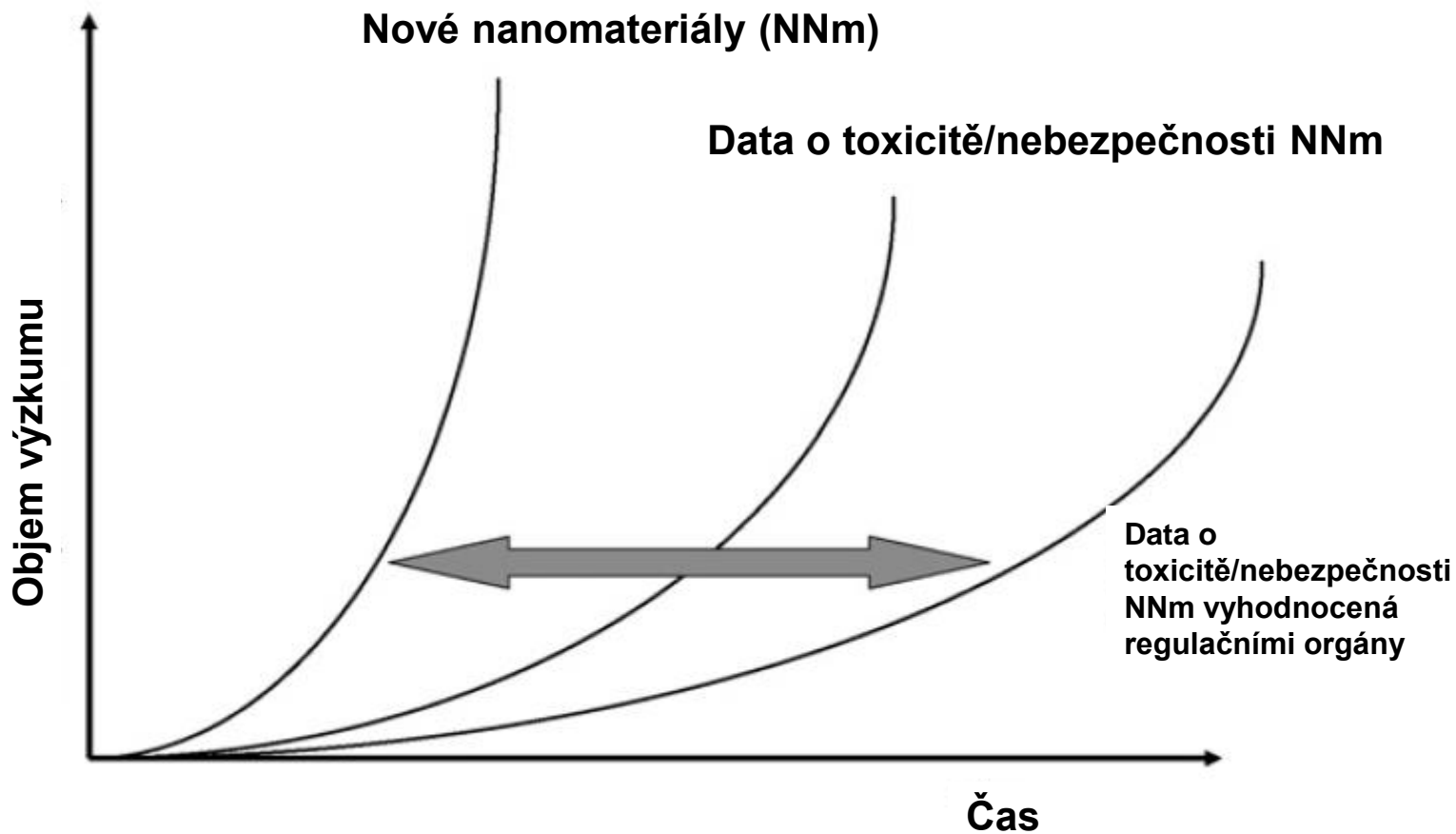
Heart
Arrhythmia
Heart disease
Death

Other organs
Diseases of unknown etiology in kidneys, liver

Lymphatic system
Podoconiosis
Kaposi's sarcoma

Skin
Auto-immune diseases
dermatitis

Cesty expozice nanočásticemi a možná přidružená onemocnění na základě *in vivo* a *in vitro* a epidemiologických studií (převzato Filipová Z., a kol., 2012)



Současná úroveň poznání o toxicitě nanomateriálů

MARKET INCORPORATING NANOTECHNOLOGY (B USD)

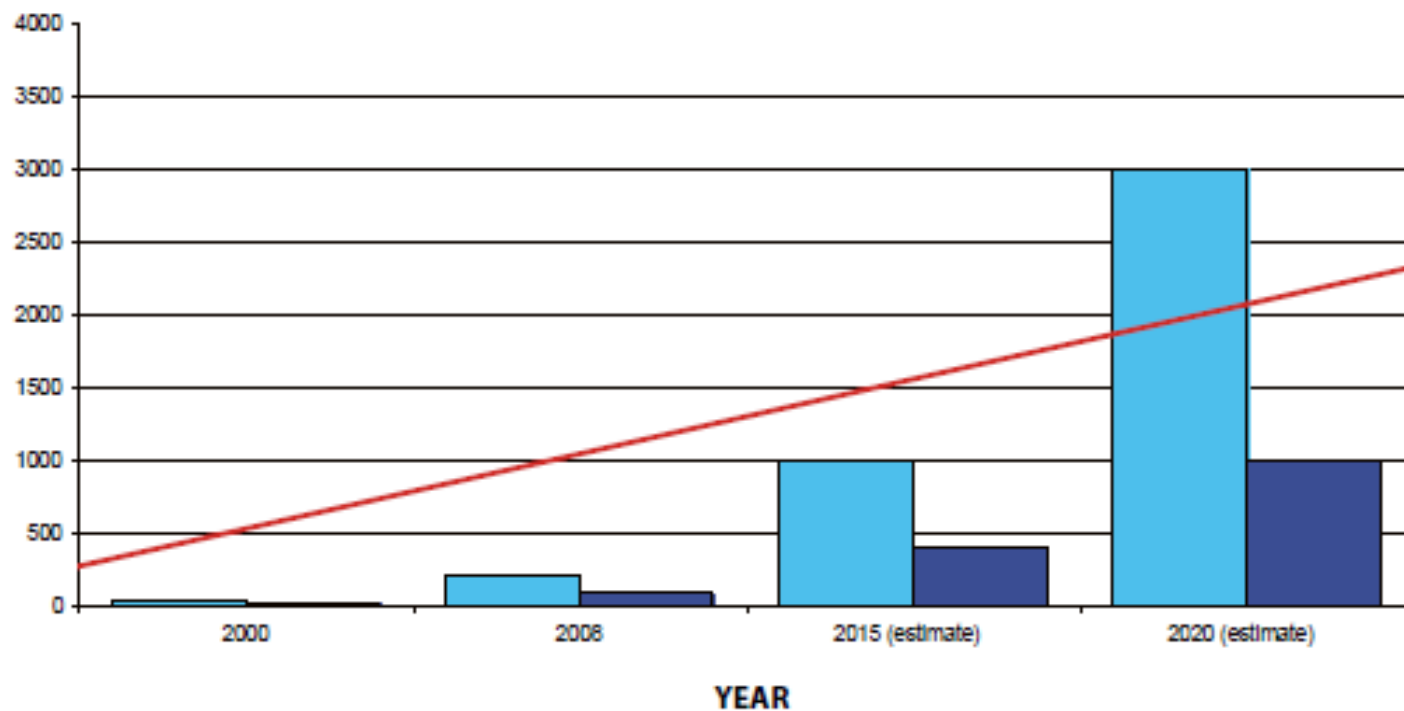
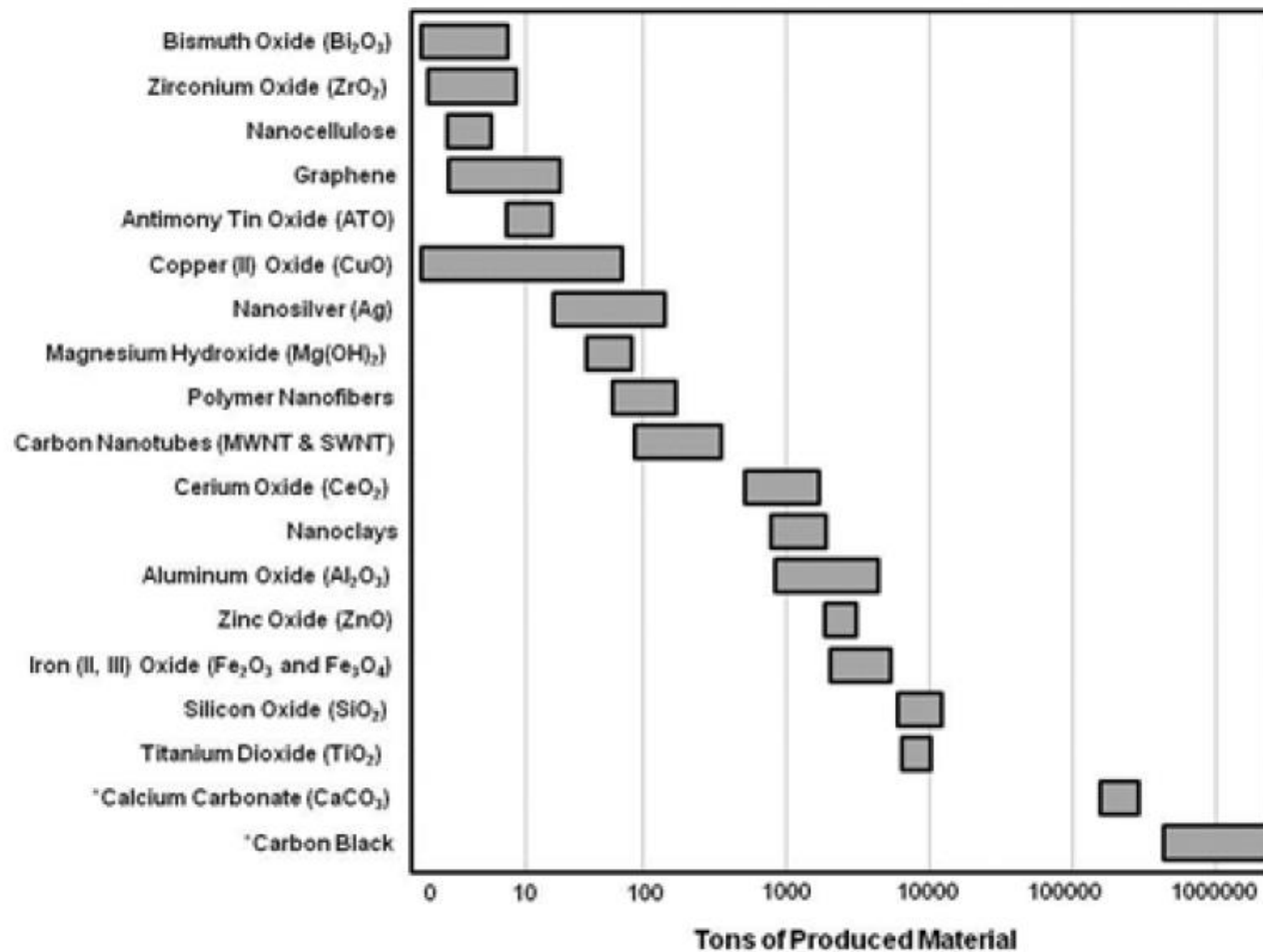
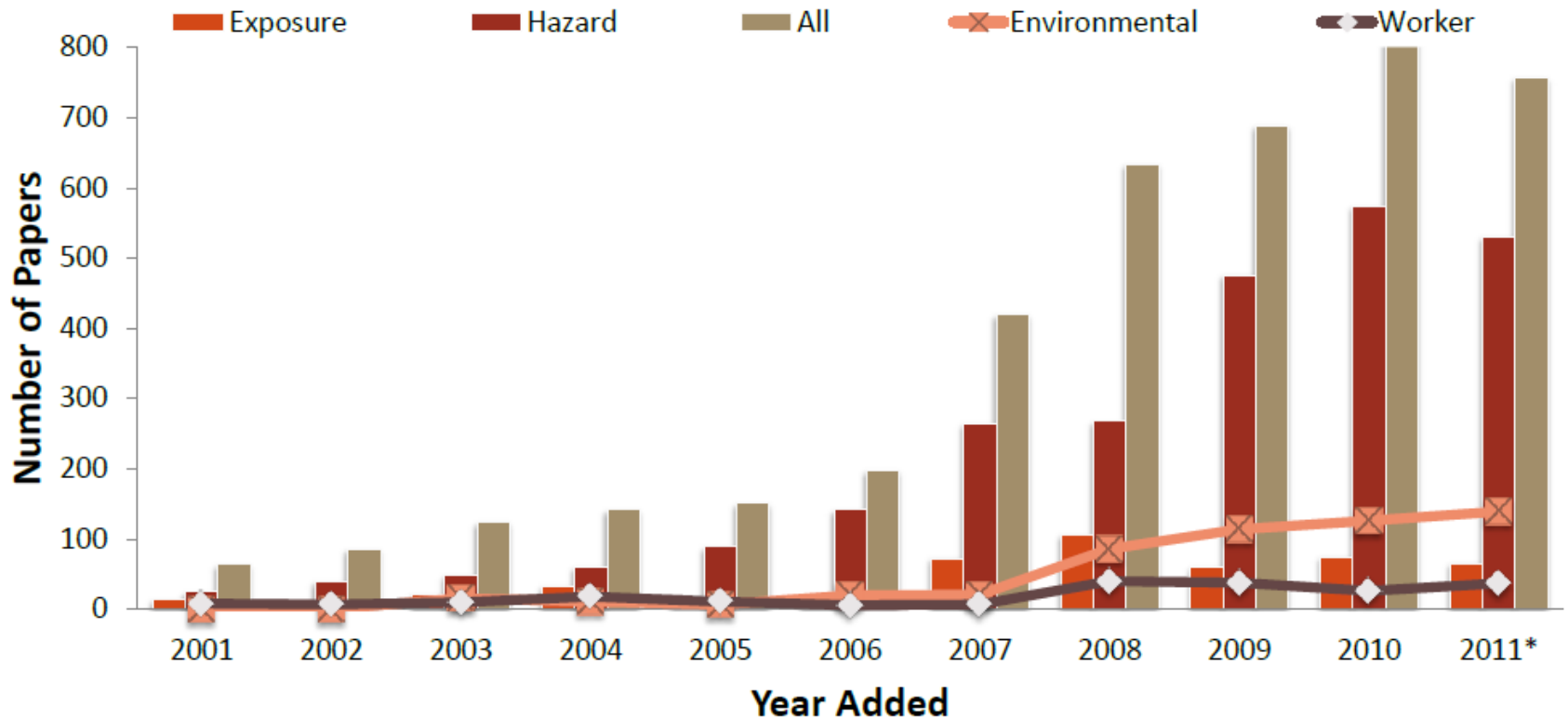


Figure 2.1. Expected size of the market of products incorporating ENM by 2020. Adapted from Roco et al (2010).



Výroba a užití ENM (dle NIOSH)

Peer Reviewed Nano Environment, Health and Safety Journal Articles

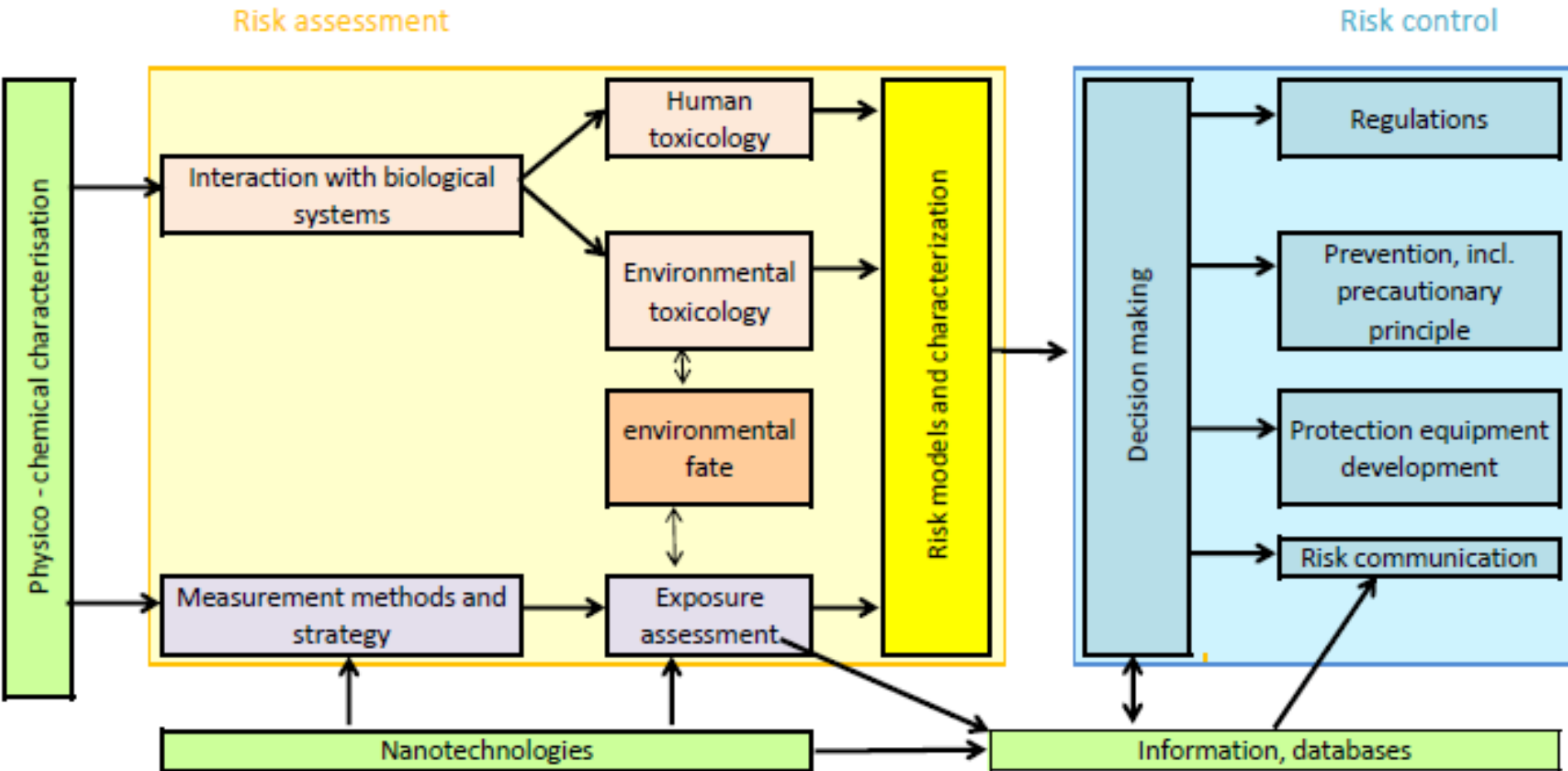


<http://icon.rice.edu/research.cfm>

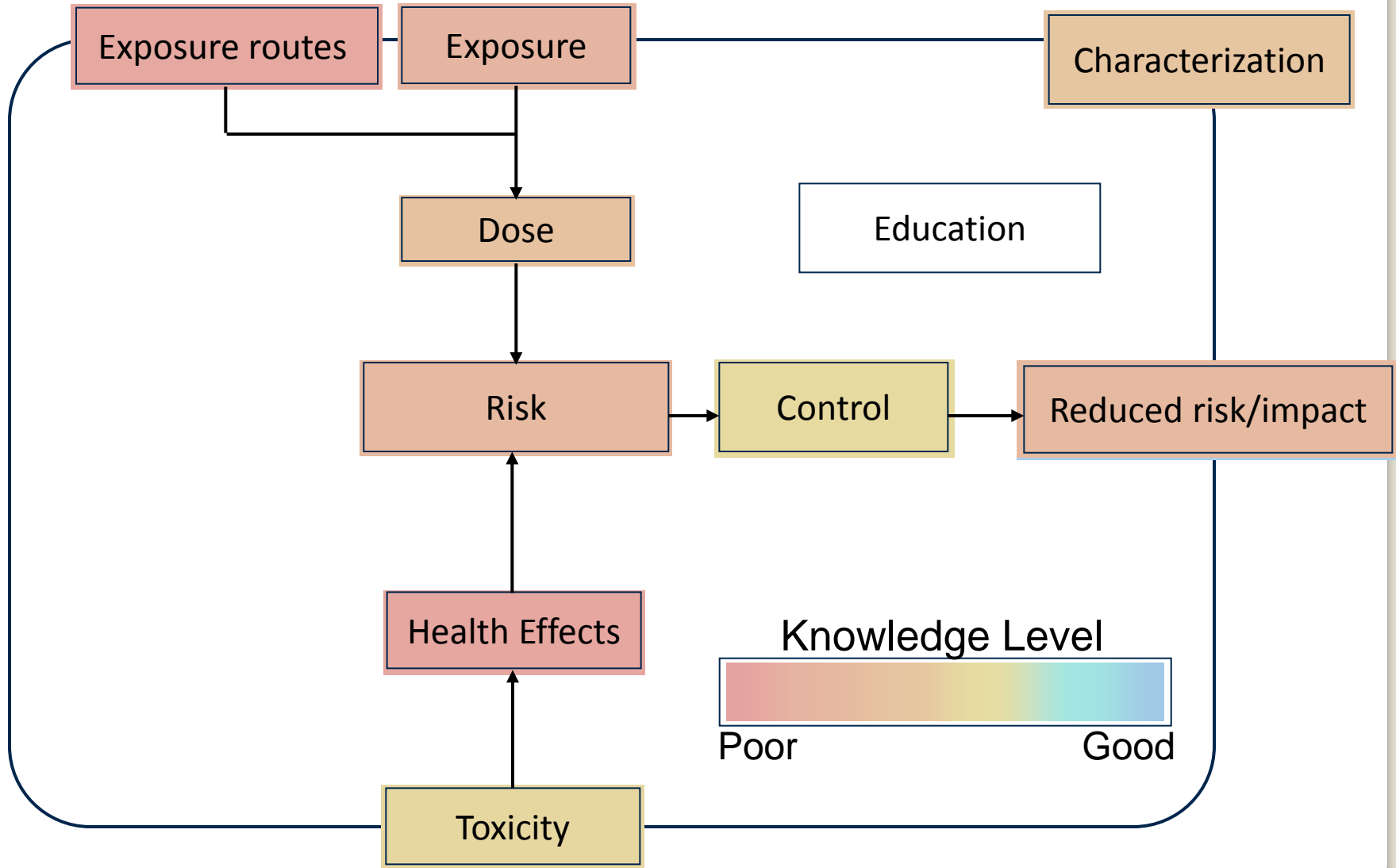
Jak u pracovišť s expozicí nanomateriálům tyto požadavky zabezpečit ??

Máme odpovídající nástroje pro hodnocení a řízení rizik??

Nanomaterials safety management system

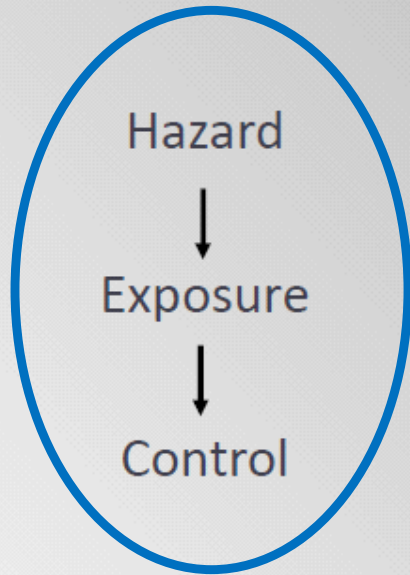


Algoritmus možného „pracovního rizika“



Change of Focus

Traditional Method

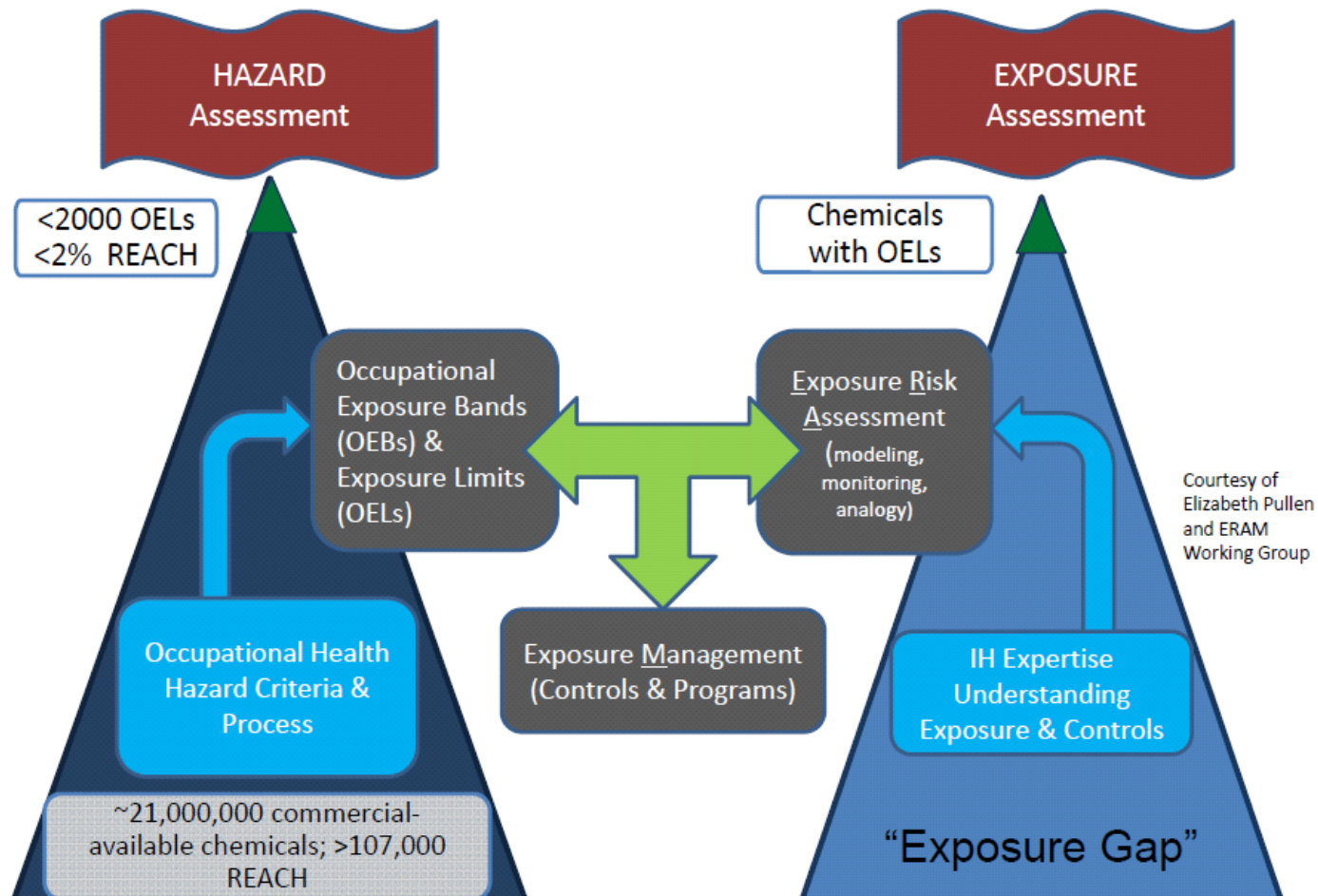


Control Banding Method

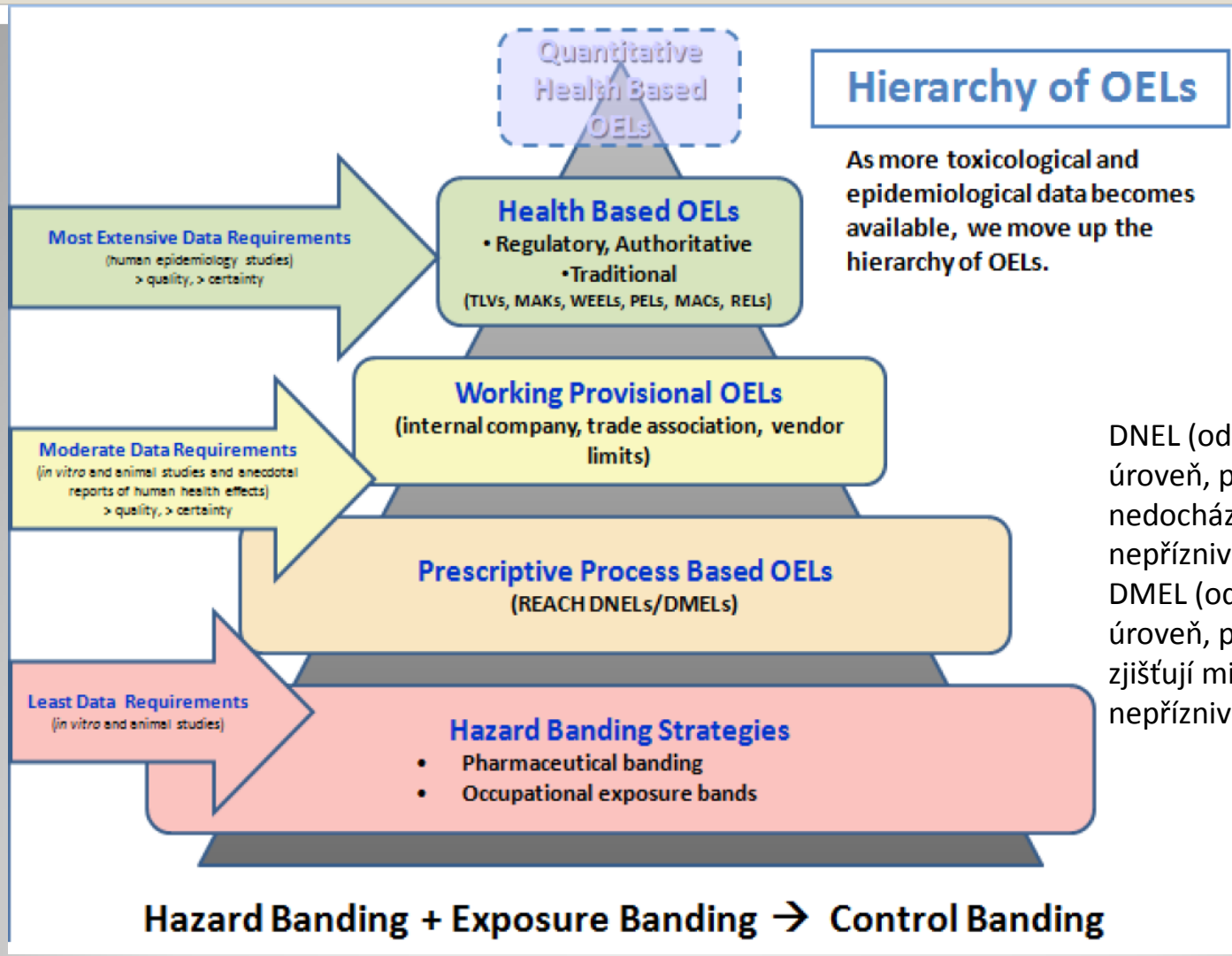


Tradiční přístup

Exposure Risk Assessment Knowledge Gaps



Regulate PEL/OEL



DNEL (odvozená úroveň, při které nedochází k nepříznivým účinkům)
 DMEL (odvozená úroveň, při které se zjišťují minimální nepříznivým efektům)

System stanovení OEL (PEL)

Pro určení toxického účinku chemických látek (stanovení vztahu dávka–odezva) bývá **standardně určována koncentrace dané látky a doba trvání expozice.**

Oproti tomu u nanočástic je, kromě stanovení dávky a doby expozice, nutné charakterizovat **fyzikálně-chemické vlastnosti hodnocených nanočástic**

Co měřit? Jak měřit?

- hmotnostní koncentraci
- počet částic na jednotku objemu, velikost částic-počet částic/objem
- počet částic na jednotku plochy či specifickou plochu povrchu (poměr hmotnosti k velikosti plochy nanočástic)

Dávka/expozice

Anlage 2

Veröffentlichte Empfehlungen für Beurteilungsmaßstäbe

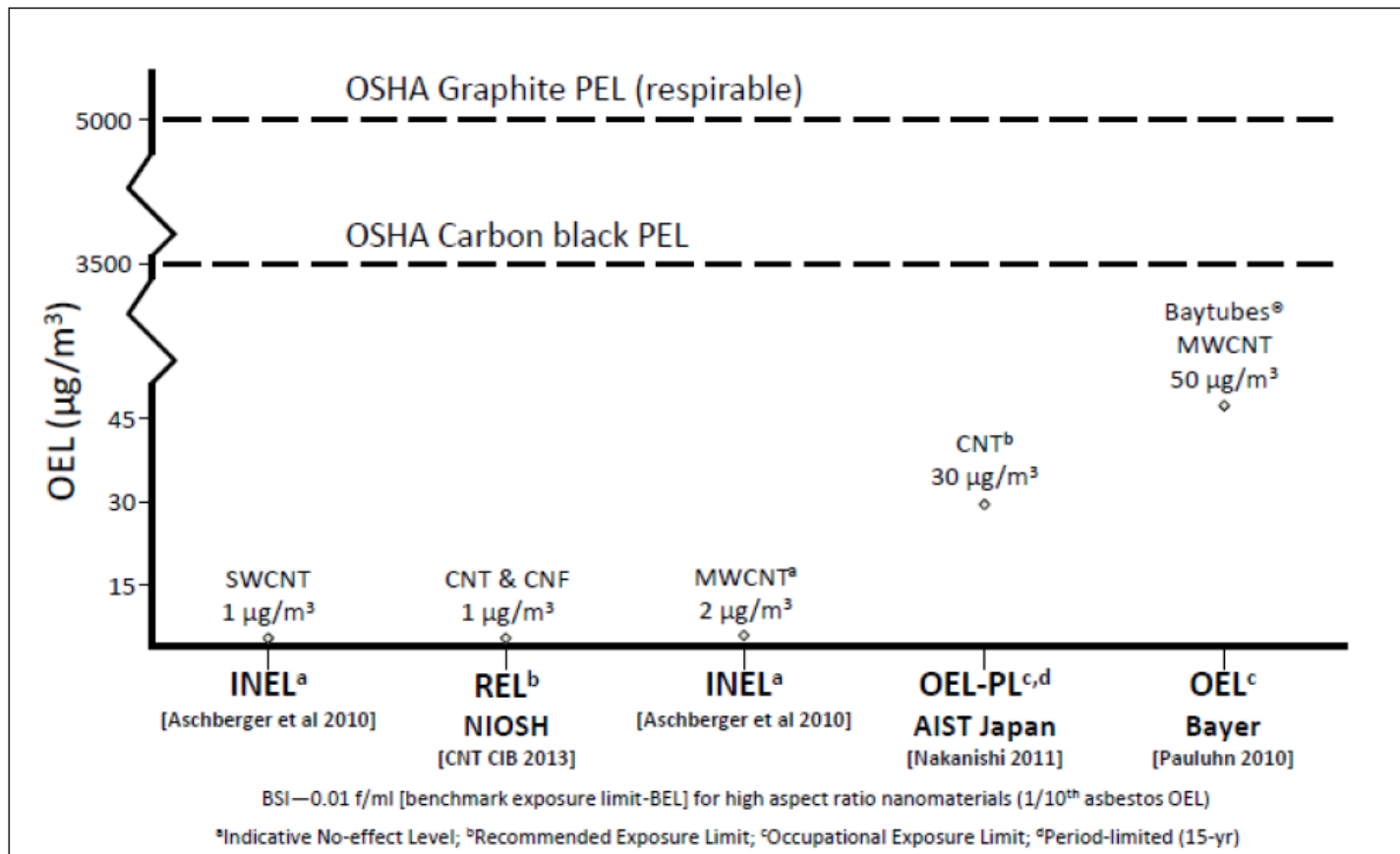
Derzeit liegen keine rechtsverbindlichen gesundheitsbasierte Arbeitsplatzgrenzwerte für hergestellte Nanomaterialien vor. Die folgenden Empfehlungen verschiedener Organisationen bzw. Hersteller dienen zur Orientierung und können nach entsprechender fachkundiger Bewertung als Beurteilungsmaßstab herangezogen werden (Stand: 20.03.2013).

Herausgeber	Nanomaterial	Grenzwertempfehlung	Quelle
Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung	biobeständige granuläre Nanomaterialien Dichte > 6000 kg/m ³	20 000 Partikel/cm ³ im Messbereich von 1 bis 100 nm	[13]
Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung	biobeständige granuläre Nanomaterialien Dichte < 6000 kg/m ³	40 000 Partikel/ cm ³ im Messbereich von 1 bis 100 nm	[13]
Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung	Kohlenstoffnanoröhrchen (CNT) bei denen WHO-Fasereigenschaften nicht ausgeschlossen werden können	10 000 Fasern/m ³	[13]
National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH)	Titandioxid (< 100 nm),	0,3 mg/m ³ , 10 h/Tag und 40h/Woche,	[25]
National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH)	Carbon nanotubes and -fibers	0,007 mg/m ³ (gemessen als elementarer Kohlenstoff)	[26]
Hersteller	Mehrwandige Kohlenstoffnanoröhrchen (MWNTs)	0,05 mg/m ³	[8]

Table 1 Nano reference values, based on the benchmark levels as proposed by IFA and adapted according to discussions with IFA and the Dutch expert panel

	Description	Density	Benchmark level (8-h TWA)	Type NP
1	Rigid, biopersistent nanofibers for which effects similar to those of asbestos are not excluded		0.01 fibers/cm ³	SWCNT or MWCNT or metal oxide fibres for which asbestos-like effects are not excluded
2	Biopersistent granular nanomaterial in the range of 1–100 nm	>6.000 kg/m ³	20,000 particles/cm ³	Ag, Au, CeO ₂ , CoO, Fe, Fe _x O _y , La, Pb, Sb ₂ O ₅ , SnO ₂
3	Biopersistent granular nanomaterial in the range of 1–100 nm	<6.000 kg/m ³	40,000 particles/cm ³	Al ₂ O ₃ , SiO ₂ , TiN, TiO ₂ , ZnO, nanoclay Carbon black, C ₆₀ , dendrimers, polystyrene Nanofibers for which asbestos-like effects are excluded
4	Non-biopersistent nanomaterial in the range of 1–100 nm		Applicable OEL	Fats, NaCl

Evidence of Activity: OELs for CNT



OEL pro CNT (uhlíkové trubice)

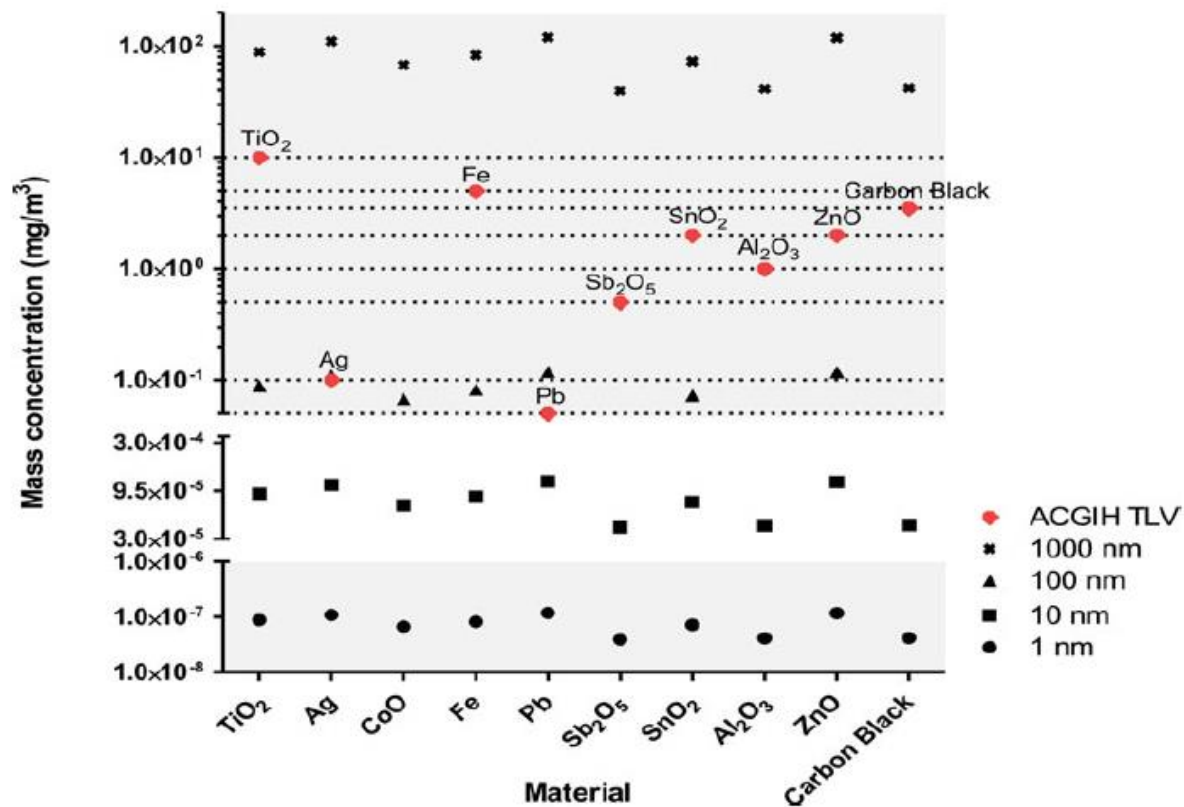


FIGURE 3. NRVs converted to mass concentrations at four particle sizes with associated ACGIH TLV values

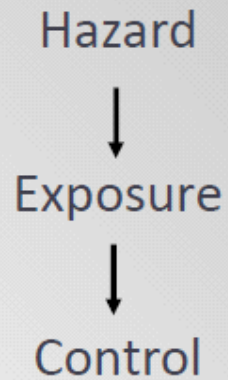
**OEL versus OEL stanovených podle NRV
ve čtyřech velikostech nanočástic**

- Legislativa je ve značném zpoždění – nedá se očekávat v historicky krátké době
- V oblasti occupational health and safety není dostatek validních dat hlavně v oblasti occupational health risk assessmentu i exposure assessment
- Nedělat nic v managementu rizika je rozhodnutí s možnými negativními následky
- Rozhodování v této oblasti bude směřovat do měkkých technik tj. komunikace, konsensus, doporučení
- Nanotoxikologie se dramaticky vyvíjí, objevují se nové nástroje a principy ... asi budeme muset opustit některé staré

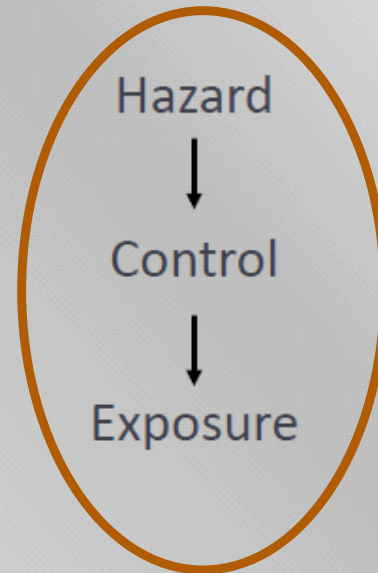
prof. RNDr. P. Danihelka, CSc – Kulatý stůl k nanotechnologiím, 2014

Change of Focus

Traditional Method



Control Banding Method



Control banding

Control Banding, definice

- Metoda, která se snaží hodnotit „ riziko práce“ do určitých kontrolních systémů nebo do určitých pásem na základě kombinace nebezpečnosti látek a expozice těmto látkám
- Pásmo nebezpečnosti – je charakterizováno na základě dat o toxicitě konvenční chemické látky event. její nanoformy nebo základě charakterizace rizika
- Pásmo expozice – charakterizuje se expozice podle délky trvání a periodicity jednotlivých pracovních operací, rovněž i podle množství exponovaných pracovníků a používaného množství látky
- Pásmo kontroly technologie – zde se následně hodnotí technický systém ochrany pracovního ovzduší – celkové odsávání, místní odsávání až uzavření technologie (containment)

Control banding - princip

- Obecně CB může zjednodušit rozhodovací proces s ohledem na výběr kontrolních postupů. S přístupem CB není nutné, aby se prováděla měření nanočástic v pracovním prostředí s následným porovnáním se standardy expozice (OEL)
- CB zahrnuje odhad v určitém pásmu nebezpečnosti, pro které je nebezpečná látka přiřazena, na základě informací o riziku (často z materiálu bezpečnostním listu ; MSDS) v kombinaci s expozičními faktory, jako je volatilita látky, množství zpracované látky, denní expozice, biopersistence apod.
- Ve vztahu k nanotechnologiím je CB vhodný kontrolní přístup k řízení expozice nanočásticím. CB je zvláště vhodný pro kontrolu chemických rizik tam, **kde jsou omezené toxikologické informace a expoziční limity na pracovišti nejsou objektivně dostupné.** U uměle vytvořených nanomateriálů jsou systémy CB prezentovány jako akceptovatelný přístup, který napomáhá v komplexním hodnocení rizik na pracovišti.

Control Banding

Historie control bandingu – farmaceutický průmysl - výroba API

Category 1	Category 2	Category 3	Category 4
<ul style="list-style-type: none"> • Irritant to the skin or eyes • Low acute or chronic system effects • Low potency (effects at 10-100 mg/kg or greater) • Effects that are reversible • Onset of symptoms is immediate • Not a mutagen, reproductive or developmental toxicant or carcinogen • Has good warning properties (odor threshold below a concentration which may cause toxic effects) • Occupational Exposure Limit (OEL) approximately 0.5 mg/m³ or greater 	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate to high acute systemic toxicity such as cardiac or liver toxicity • Reversible systemic toxicity • Moderate chronic systemic toxicity with low severity (toxicity observed at approximately 1 - 10 mg/kg) • Corrosive • Weak (skin or respiratory) sensitizers • Moderately absorbed via inhalation or by dermal exposure • Onset of symptoms - may be immediate to delayed • Moderate degree of medical intervention (i.e., not life threatening) may be needed • May have poor or no warning properties • Not a mutagen, reproductive or developmental toxicant or carcinogen (see * note) • Occupational Exposure Limits (OEL) range from approximately 10 µg/m³ to 0.5 mg/m³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutagenicity** • Carcinogenicity • Developmental and/or reproductive toxicity • Significant pharmacological potency (effects at or below approximately 0.01 - 1 mg/kg) • Sensitizers • Well absorbed by occupational exposure routes • Irreversible effects • Severe acute systemic effects • Severe chronic systemic effects • Potential need for immediate medical intervention • Poor or no warning properties • Occupational Exposure Limits (OELs) range from approximately 30 ng/m³ to 10 µg/m³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Highly potent pharmacological activity (observed at approximately 10 µg/kg or less in animals or humans) • Irreversible effects • Mutagenicity • Carcinogenicity • Developmental and/or reproductive toxicity • Well absorbed by occupational exposure routes • Severe acute or chronic systemic effects • May affect sensitive sub populations in a significant manner (e.g. asthmatics) • Occupational Exposure Limits are approximately 30 ng/m³ or less

* = In some cases, compound may produce chronic or "genic" effects at high doses (usually > 20 mg/kg/day); in these cases scientific judgment as to the likelihood of this occurring occupationally and classifying its inherent risk may be needed. ** = mutagenicity in the Ames assay alone without mammalian cell data or other endpoints may be an exception to classification in this category; in this case, a scientific judgment may also need to be made based on class of compound and "active moiety"

Farris, John P. et al, History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system, Chemistry Today, Vol 24: 5-10, 2006.

Category 1	Category 3	Category 4
<ul style="list-style-type: none"> • Open handling is acceptable for low dust-generating operations or solutions. • Wear appropriate gloves; lab coat, nylon coveralls or disposable Tyvek suit; safety glasses and safety shoes. Use good manufacturing practices (e.g., cGMPs). • Wear a certified Dust/Mist filtering facepiece respirator or a higher level of respiratory protection for high dust-generating operations. If exposure monitoring indicates exposures are below the OEL, respiratory protection may not be required. • Use local exhaust ventilation and/or enclosure at dust-generating points in the process. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wear appropriate gloves; lab coat, nylon coveralls or disposable Tyvek suit; safety glasses, safety shoes, and disposable booties. Use good manufacturing practices (i.e., cGMPs). • Protective garment (coveralls, Tyvek, lab coat) is not to be worn outside the work area. • Clean/dirty/decontamination areas are to be established. Establish a means of personnel decontamination prior to entering the degowning room such as a misting shower. • Negative/positive air pressure relationships and buffer zones required (i.e., ante-room/degowning room/airlock). • Area access is to be restricted. • High-energy operations such as milling, particle sizing, spraying or fluidizing should only be done within an approved emission control or containment system. • Develop cleaning procedures and techniques that limit potential exposure. • <u>Powders Handling</u> Emphasis is to be placed on closed material transfer systems and process containment, with no open handling of powders. Use enclosures and containment measures to reduce potential exposures. <ul style="list-style-type: none"> - Use a powered, air-purifying respirator (PAPR) with HEPA cartridges or a supplied-air respirator (SAR) until processes have been monitored to show that respiratory protection is not required. • <u>Solutions Handling</u> <ul style="list-style-type: none"> - Enclose systems where possible. Processing tanks are to be kept covered. Process samples should be taken from sample ports if feasible. - Wear a certified Dust/Mist filtering facepiece respirator or a respirator supplying a higher level of protection until processes have been monitored to show that respiratory protection is not required. - Ensure gloves are protective against solvents in use. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wear appropriate gloves; lab coat, nylon coveralls or disposable Tyvek suit; safety glasses, safety shoes, and disposable booties. Use good manufacturing practices (i.e., cGMPs). • Protective garment (coveralls, Tyvek, lab coat) is not to be worn outside the work area. • Clean/dirty/decontamination areas are to be established. Establish a means of personnel decontamination prior to entering the degowning room such as a misting shower. • Negative/positive air pressure relationships and buffer zones required (i.e., ante-room/degowning room/airlock). • Area access is to be secured and restricted. • Separate and dedicated work areas should be established. • A highly specialized ventilation system should be installed with failure protection. • High-energy operations such as milling, particle sizing, spraying or fluidizing must be done within an approved emission control or containment system. • Clean-in-place systems should be in place. • An emphasis on process automation and fail-safe systems should be employed. • Develop cleaning procedures and techniques that limit potential exposure. • <u>Powders Handling</u> <ul style="list-style-type: none"> - Emphasis is to be placed on closed material transfer systems and total process containment, with no open handling of powders. Use enclosures and containment measures to reduce potential exposures. - Use a powered, air-purifying respirator (PAPR) with HEPA cartridges or a supplied-air respirator (SAR) until processes have been monitored to show that respiratory protection is not required. • <u>Solutions Handling</u> <ul style="list-style-type: none"> - Enclose systems where possible. Processing tanks are to be kept covered. Process samples should be taken from sample ports if feasible. - Wear a certified Dust/Mist filtering facepiece respirator or a respirator supplying a higher level of protection until processes have been monitored to show that respiratory protection is not required. - Ensure gloves are protective against solvents in use.
Category 2		
<ul style="list-style-type: none"> • Wear appropriate gloves; lab coat, nylon coveralls or disposable Tyvek suit; safety glasses and safety shoes. Use good manufacturing practices (i.e., cGMPs). • Use a powered, air-purifying respirator (PAPR) with HEPA cartridges or a supplied-air respirator (SAR), unless air-monitoring data has shown that a lower level of respiratory protection is adequate. • Protective garment (coveralls, Tyveks, lab coat) is not to be worn in common areas (e.g., cafeterias) or out-of-doors. • Use local exhaust and/or enclosure at dust-generating points. Emphasis is to be placed on closed material transfer systems and process containment, with limited open handling of powders. • High-energy operations such as milling, particle sizing, spraying or fluidizing should be done within an approved emission control or containment system. • Develop cleaning procedures and techniques that limit potential exposure. 		

Farris, John P. et al, History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system, *Chemistry Today*, Vol 24: 5-10, 2006.

- UK COSHH Essentials
- France ANSES (Risk Potential Hierarchy)
- Germany (Chemical Management Guide)
- The Netherlands (Stoffenmanager)
- Norway (KjemiRisk)
- Belgium (Regetox and SOBANE)
- Singapore (SQRA)
- Korea (KCT)
- Swiss Guidelines on the Precautionary Matrix for Synthetic Nanomaterials
- US Nanotool
- ISO/TC 12901-2 Nanotechnologie-Occupational risk management applied to engineered nanomaterials, Part 2 Use of the control banding approach

Control banding pro nanomaterials

Table 1. Summary of the most important characteristics of the various CB tools

CB tool Short name	Hazard banding			Exposure banding						Matrix		
	Allocation system	Binary	Score	Source domains/type of activities*						N	CB	RL
				Synthesis	Powder handling	Application ready-to-use products	Abrasion	Emission potential	Exposure potential			
Precautionary Matrix	–	+	1	(+)	(+)	(+)	(+)	+	–	1	2	–
NanoTool	–	+	4	+	+	–	–	+	–	4	4	–
ANSES	+		5	(+)	+	+	+	+	–	4	5	–
Stoffenmanager Nano	+	–	5	+	+	+	(+)	–	+	4	–	3
NanoSafer	+	+	4	–	+	–	–	–	+	5		5
Guidance	+	–	3	+	+	+	+	+	–	3	3	–

*Based on Schneider *et al.* (2010).

1 Precautionary matrix does not distinguish separate hazard and exposure bands.

N Number of bands.

CB Control band.

RL Risk level.

+ Used/addressed by tool.

– Not used/addressed by tool.

(+) only implicitly addressed by tool.

Metody NANO control bandingu

CB NANOTOOL US

Hodnocení „rizikovosti“ - nebezpečnosti

součet všech faktorů nebezpečnosti, maximální hodnota je 100 bodů. Ze 100 bodů je 70 bodů přiděleno na základě **charakterizace nanomateriálu**. 30 bodů je přiděleno na základě charakterizace **výchozího „konvenčního“ materiálu**. Větší váhu při rozhodování o celkové škodlivosti proto mají vlastnosti nanočástic.

- **0 – 25 bodů: malá nebezpečnost,**
- **26 – 50 bodů: střední závažná nebezpečnost ,**
- **51 – 75 bodů: vysoká nebezpečnost ,**
- **76 – 100 bodů: velmi vysoká nebezpečnost**

CB Nanotool

- 1. Povrchová reaktivita**
- 2. Tvar částic**
- 3. Rozpustnost**
- 4. Karcinogenita**
- 5. Negativní vliv na reprodukci**
- 6. Mutagenita**
- 7. Negativní vliv na pokožku**
- 8. Dýchací cesty sensibilizující vlastnost**
- 9. Toxicita výchozího materiálu**
- 10. Karcinogenita výchozího materiálu**
- 11. Negativní vliv výchozího materiálu na plodnost**
- 12. Mutagenita výchozího materiálu**
- 13. Negativní vliv výchozího materiálu na pokožku:**
- 14. Dýchací cesty sensibilizující vlastnost výchozího materiálu**

CB Nanotool faktory závažnosti nebezpečnosti

chemické složení povrchu posuzovaného materiálu je klíčovou složkou, která ovlivňuje toxicitu vdechnutých částic. Aktivita volných radikálů na povrchu částice je primárním faktorem, který určuje celkovou povrchovou reaktivitu povrchu daného materiálu. Body jsou určovány na základě kvalitativního hodnocení, zda je povrchová reaktivita vysoká, střední nebo nízká. Pro hodnocení budou využity vědecké studie, pokud jsou pro daný materiál dostupné.

- **vysoká povrchová reaktivita: 10 bodů,**
- **střední povrchová reaktivita: 5 bodů,**
- **nízká povrchová reaktivita: 0 bodů,**
- **neznámá povrchová reaktivita: 7,5 bodu.**

Povrchová reaktivita

Studie prokázaly, že expozice vláknitým částicím (např. azbest) jsou dlouhodobě spojovány se zvýšeným rizikem výskytu fibróz nebo rakoviny.

Také u trubicovitých struktur, např. uhlíkatých nanotrubic bylo prokázáno, že způsobují záněty a poškození tkáně v plicích krysy. Na základě těchto studií je proto nejvyšší počet bodů přiřazen částicím s tvarem vláken nebo trubiček.

Částicím s nepravidelným tvarem (které nezahrnují vlákna a trubičky) je dán střední počet bodů vzhledem k tomu, že obvykle mají větší povrchovou plochu ve srovnání s částicemi kulového tvaru.

- **vláknité nebo trubicovité částice: 10 bodů,**
- **částice nepravidelného tvaru: 5 bodů,**
- **kulové částice: 0 bodů,**
- **neznámý tvar částic: 7.5 bodu.**

Tvar částic

Podle modelu ICRP (International Commission on Radiological Protection) je u částic od 1 do 10 nm větší než 80% pravděpodobnost, že dojde k jejich depozici v plicích, u částic od 10 do 40 nm více než 50% pravděpodobnost a u částic od 41 do 100 nm více než 20% pravděpodobnost depozice v plicích.

Na základě této pravděpodobnosti depozice (bez ohledu na místo depozice v plicích) a vzhledem k tomu, že menší částice mají větší celkovou povrchovou plochu ve srovnání s většími částicemi pro danou hmotnostní koncentraci, je přidělení bodů vztaženo k velikosti částic.

- **1 – 10 nm: 10 bodů,**
- **11 – 40 nm: 5 bodů,**
- **≤ 41 – 100 nm: 0 bodů,**
- **neznámá velikost částic: 7.5 bodu.**

Průměr částice

V řadě studií se prokázalo, že špatně rozpustné nanočástice po vdechnutí mohou způsobovat oxidativní stres, který může mít za následek záněty, fibrózu nebo vznik rakoviny.

Protože rozpustné nanočástice mohou také způsobovat vedlejší efekty i po rozpuštění v krvi, jsou jim také přiděleny body, ale v menším rozsahu než nerozpustným částicím.

- **nerozpustné částice: 10 bodů,**
- **rozpustné: 5 bodů,**
- **neznámá rozpustnost: 7.5 bodu.**

Rozpustnost

Karcinogenita: body jsou přiděleny podle toho, zda jsou nanočástice karcinogenní nebo ne.

- **ano: 6 bodů,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 4.5 bodu.**

Negativní vliv na reprodukci: body jsou přiděleny podle toho, zda nanočástice mají nebo nemají negativní vliv na plodnost.

- **ano: 6 bodů,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 4.5 bodu.**

Mutagenita: body jsou přiděleny podle toho, zda jsou nanočástice mutagenní nebo ne.

- **ano: 6 bodů,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 4.5 bodu.**

Negativní vliv na pokožku:

body jsou přiděleny podle toho, zda mají nebo nemají nanočástice negativní vliv na pokožku.

- **ano: 6 bodů,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 4.5 bodu.**

Vznik astmatu:

body jsou přiděleny podle toho, zda nanočástice přispívají ke vzniku astmatu nebo ne.

- **ano: 6 bodů,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 4.5 bodu.**

Některé materiály, tvořící nanočástice, mají pro svou makroskopickou formu stanovené expoziční limity v pracovním prostředí.

Je známo, že toxicita nanočástic se může značně lišit od toxicity větších částic stejného materiálu, přesto i toxicita výchozího materiálu může sloužit jako dobrý ukazatel pro hodnocení vlastností nanočástic.

Body jsou přidělovány **podle expozičního limitu v pracovním prostředí** (OEL, occupational exposure limit) výchozího materiálu.

- **< 10 $\mu\text{g m}^{-3}$: 10 bodů,**
- **10 $\mu\text{g m}^{-3}$ – 100 $\mu\text{g m}^{-3}$: 5 bodů,**
- **101 $\mu\text{g m}^{-3}$ - 1 mg m^{-3} : 2.5 bodu ,**
- **>1 mg m^{-3} : 0 bodů,**
- **není známo: 7.5 bodu.**

Toxicita výchozího materiálu

Karcinogenita výchozího materiálu:

body jsou přiděleny podle toho, zda je výchozí materiál karcinogenní nebo ne.

- **ano: 4 body,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 3 body.**

Negativní vliv výchozího materiálu na reprodukce:

body jsou přiděleny podle toho, zda má nebo nemá výchozí materiál negativní vliv na plodnost.

- **ano: 4 body,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 3 body.**

Mutagenicita výchozího materiálu:

body jsou přiděleny podle toho, zda je výchozí materiál mutagenní nebo ne.

- **ano: 4 body,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 3 body.**

Negativní vliv výchozího materiálu na pokožku:

body jsou přiděleny podle toho, zda má nebo nemá výchozí materiál negativní vliv na pokožku.

- **ano: 4 body,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 3 body.**

Vliv výchozího materiálu na vznik astmatu:

body jsou přiděleny podle toho, zda výchozí materiál přispívá ke vzniku astmatu nebo ne.

- **ano: 4 body,**
- **ne: 0 bodů,**
- **není známo: 3 body.**

Hodnocení expozice:

součet všech faktorů expozice. Maximální počet bodů je 100.

Faktory expozice určují, do jaké míry mohou být zaměstnanci potenciálně vystaveni nanočásticím daného materiálu, především inhalací, ale také při kontaktu s pokožkou.

- **0 – 25 bodů: velmi nepravděpodobná expozice,**
- **26 – 50: málo pravděpodobná expozice,**
- **51 – 75: pravděpodobná expozice,**
- **76 – 100: předpokládaná expozice.**

CB Nanotool

- Odhadované množství chemické látky použité během pracovního úkonu
- Prašnost
- Počet zaměstnanců při hodnocené expozici/pracovní operaci
- Frekvence pracovní operace
- Trvání pracovní operace

CB Nanotool faktory expozice

Odhadované množství chemické látky použité během pracovní operace.

- **> 100 mg: 25 bodů,**
- **11 - 100 mg: 12.5 bodu,**
- **0 - 10 mg: 6.25 bodu,**
- **množství není známo: 18.75 bodu**

Prašnost - body jsou přiděleny podle míry prašnosti/rozptýlení materiálu. Dokud nebude určena kvalitativní úroveň prašnosti/rozptýlení daného materiálu, bude tato míra odhadnuta.

- **úroveň prašnosti/rozptýlení určena jako nulová - celková míra expozice bude hodnocena jako velmi nepravděpodobná**
- **vysoká úroveň prašnosti/rozptýlení: 30 bodů,**
- **střední úroveň prašnosti/rozptýlení: 15 bodů,**
- **nízká úroveň prašnosti/rozptýlení: 7.5 bodu,**
- **nulová úroveň prašnosti/rozptýlení: 0 bodů,**
- **neznámá úroveň prašnosti/rozptýlení: 22.5 bodu.**

Počet zaměstnanců s podobnou expozicí - body jsou přiděleny podle počtu zaměstnanců kvalifikovaných pro danou činnost.

- **>15: 15 bodů,**
- **11 - 15: 10 bodů,**
- **6 - 10: 5 bodů,**
- **1 - 5: 0 bodů,**
- **není známo: 11.25 bodů.**

Četnost pracovního úkonu - body jsou přiděleny podle četnost pracovního úkonu.

- **denně: 15 bodů,**
- **týdně: 10 bodů,**
- **měsíčně: 5 bodů,**
- **méně často než měsíčně: 0 bodů,**
- **není známo: 11.25 bodů.**

Trvání pracovního úkonu: body jsou přiděleny podle trvání pracovního úkonu.

- **4 hodiny: 15 bodů,**
- **1 - 4 hodiny: 10 bodů,**
- **30 - 60 min: 5 bodů,**
- **méně než 30 min: 0 bodů,**
- **není známo: 11.25 bodu.**

CB Nanotool factory expozice

expozice

	(0 - 25) extrémně nepravděpodobná	(26 – 50) málo pravděpodobná	(51 – 75) pravděpodobná	(76 – 100) předpokládaná
škodlivost (76–100) velmi vysoká	RL 3	RL 3	RL 4	RL 4
(51 – 75) vysoká	RL 2	RL 2	RL 3	RL 4
(26 – 50) střední	RL 1	RL 1	RL 2	RL 3
(0 – 25) malá	RL 1	RL 1	RL 1	RL 2

RL 1: postačí přirozená ventilace na pracovišti

RL 2: nutné použít digestoř/odsavač par

RL 3: nutná opatření zamezující šíření posuzované látky

RL 4: nutná konzultace s odborníkem

Výsledná míra rizika (risk level - RL):

Na základě celkové nebezpečnosti a celkové expozice (součet bodů) je výsledná míra rizika (RL) pro danou činnost určena pomocí následující tabulky

Activity Number	Scenario Description (free text)	Name or description of nanomaterial	CAS#	Activity classification	Current Engineering Control
1	Synthesis of metal foams by mixing metal nanoparticles with polystyrene latex nanoparticles in DI water. Dry powders are weighed inside glovebox and mixed with other nanoparticles inside plastic container.	Metal nanoparticles (Cu, Ni, Ag), polystyrene latex nanoparticles	Ni: 7440-02-0, Cu: 7440-50-8, Ag: 7440-22-4	Handling nanoparticles in powder form	Containment

Nanotool case study (d/c Lawrence Livermore National Laboratory D.M.Zalk, S.I.Paik)

Parent material				
Lowest OEL (mcg/m ³)	carcinogen?	reproductive hazard?	mutagen?	dermal hazard?
10	Yes	No	No	Yes

Nanotool case study (dlc Lawrence Livermore National Laboratory D.M.Zalk, S.I.Paik)

Nanoscale material								Severity score	Severity band
Surface reactivity	Particle shape	Particle diameter (nm)	Solubility	carcinogen?	reproductive hazard?	mutagen?	dermal hazard?		
Unknown	Compact or spherical	1-10 nm	Insoluble	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	65	High

Nanotool case study (dlc Lawrence Livermore National Laboratory D.M.Zalk, S.I.Paik)

Estimated maximum amount of chemical used in one day (mg)	Dustiness	Number of Employees with Similar Exposure	Frequency of Operation (annual)	Operation Duration (per shift)	Probability score	Probability band
400	High	1-5	Weekly	1-4 hr	75	Likely

Overall Risk Level Without Controls	Recommended Engineering Control Based on Risk Level	Upgrade Engineering Control?
RL3	Containment	No

Nanotool case study (d/e Lawrence Livermore National Laboratory D.M.Zalk, S.I.Paik)

		expoziční			
		(0 - 25) extrémně nepravděpodobná	(26 - 50) málo pravděpodobná	(51 - 75) pravděpodobná	(76 - 100) předpokládaná
škodlivost	(76-100) velmi vysoká	RL 3	RL 3	RL 4	RL 4
	(51 - 75) vysoká	RL 2	RL 2	RL 3	RL 4
	(26 - 50) střední	RL 1	RL 1	RL 2	RL 3
	(0 - 25) malá	RL 1	RL 1	RL 1	RL 2

RL 1: postačí přirozená ventilace na pracovišti

RL 2: nutné použít digestoř/odsavač par

RL 3: nutná opatření zamezující šíření posuzované látky

RL 4: nutná konzultace s odborníkem

Výsledná míra rizika (risk level - RL):

Na základě celkové škodlivosti a celkové expozice (součet bodů) je výsledná míra rizika (RL) pro danou činnost určena pomocí následující tabulky

CB Nanotool hodnocení

ISO/TS 12901-2

TECHNICAL
SPECIFICATION

ISO/TS
12901-2

First edition
2014-01-15

**Nanotechnologies — Occupational risk
management applied to engineered
nanomaterials —**

Part 2:
Use of the control banding approach

*Nanotechnologies — Gestion du risque professionnel appliquée aux
nanomatériaux manufacturés —*

Partie 2: Utilisation de l'approche par bandes de dangers

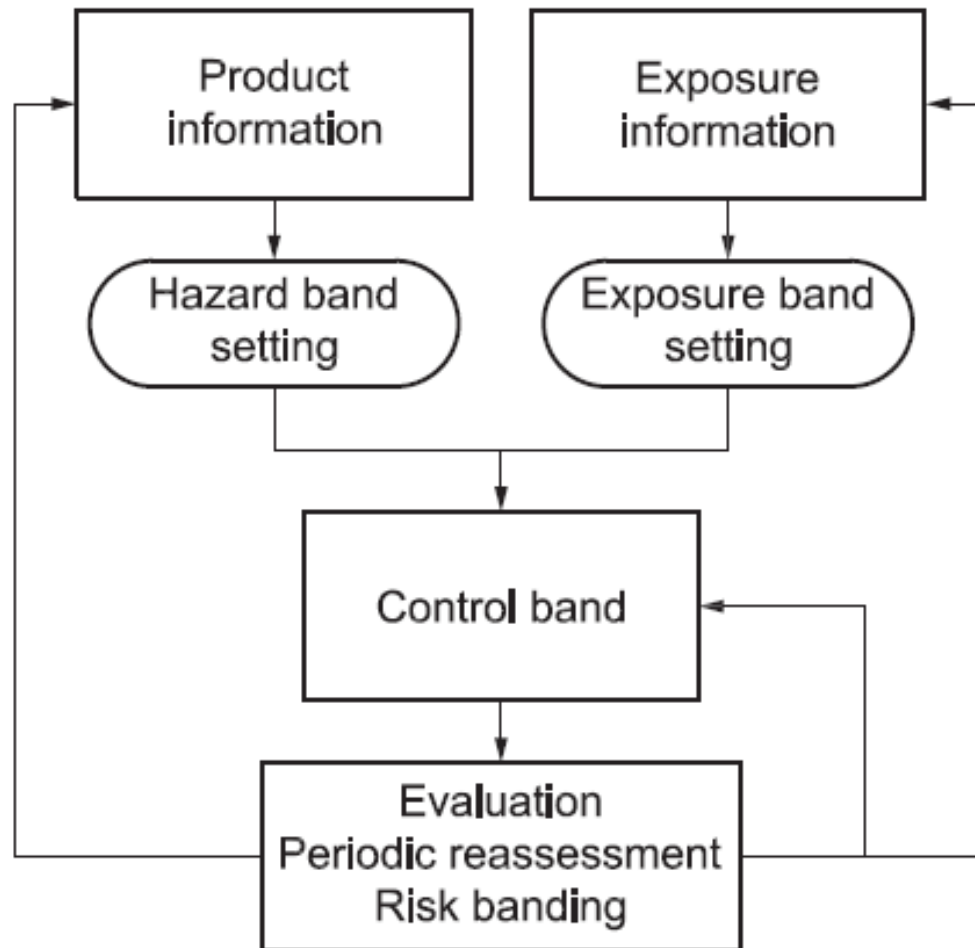


Figure 1 — Control banding process

OECD doporučuje sledovat (ENV/JM/MONO(2009)20/REV):

- Složení
- Tvar
- Morfologie
- Povrchový chemismus
- Známé katalytické účinky
- Aglomerace/agregace
- Krystaličnost/amorfnost (+velikost krystalků)
- Rozložení velikosti částic
- Specifický povrch
- Náboj povrchu (zeta potenciál)
- Fotochemickou aktivitu
- Porozitu
- Rozdělovací koeficient oktanol-voda
- Redox potenciál
- Potenciál tvorby radikálů

Identifikace a charakterizace nanočástic:

Table 1 — Hazard group allocation

	Category A No significant risk to health	Category B Slight hazard - Slightly toxic	Category C Moderate hazard	Category D Serious hazard	Category E Severe hazard
OEL dust mg/m ³ (8-h time weighted average)	1-10	0,1-1	0,01 - 0,1	< 0,01	
Acute toxicity	Low	Acute tox 4	Acute tox 3	Acute tox 1-2	
LD50 oral route mg/kg	> 2 000	300 - 2 000	50 - 300	< 50	
LD50 dermal route mg/kg	> 2 000	1 000 - 2 000	200 - 1 000	< 200	
LC50 inhalation 4H (mg/l) Aerosols/particles	> 5	1 - 5	0,5 - 1	< 0,5	-
Severity of acute (life-threatening) effects		STOT SE 2-3; Asp. Tox 1	STOT SE 1	-	-
Adverse effects per oral route (mg/kg) (single exposure) ^a	-	Adverse effects seen ≤ 2 000	Adverse effects seen ≤ 300		-
Adverse effects per dermal route (mg/kg) (single exposure) ^a	-	Adverse effects seen ≤ 2 000	Adverse effects seen ≤ 1 000	-	-
Sensitization	Negative	Slight cutaneous allergic reactions*	Moderate/strong cutaneous allergic reactions Skin sens.1*	-	Prevalent moderate to strong respiratory allergic reactions Resp. sens. 1
Mutagenicity/genotoxicity	Negative	Negative	Negative	Negative	Mutagenic in most relevant <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> assays. Muta 2 Muta 1A - 1B

Table 1 (continued)

	Category A No significant risk to health	Category B Slight hazard - Slightly toxic	Category C Moderate hazard	Category D Serious hazard	Category E Severe hazard
Irritant/corrosiveness ^a	None to Irritant Eye Irrit.2; skin Irrit. 2 EUH 066	-	Severe irritant skin/eyes Irritant to respiratory tract STOT SE 3; Eye Dam. 1 Corrosive Skin Cor. 1A - 1B	-	-
Carcinogenicity	Negative	Negative	Some evidence in animals Carc. 2	-	Confirmed in animals or humans. Carc. 1A - 1B
Developmental/reproductive toxicity	Negative	Negative	Negative	Reprotoxic defects in animals and / or suspected or proved in humans Repr. 1A, 1B, 2	
Likelihood of chronic effects (e.g. Systemic)	Unlikely	Unlikely	Possible STOT RE 2	Probable STOT RE 2	
Adverse effects per oral route (mg/kg-day) (90 chronic study) ^a			Adverse effects seen ≤ 100	Adverse effects seen ≤ 10	
Adverse effects per dermal route (mg/kg-day) (90 day chronic study) ^a			Adverse effects seen ≤ 200	Adverse effects seen ≤ 20	
IH/Occupational health experience	No evidence of adverse health effects	Low evidence of adverse health effects	Probable evidence of adverse health effects	High evidence of adverse health effects	High evidence of severe adverse health effects

^a Informative only as this part of ISO/TS 12901 focuses only on inhalation control.

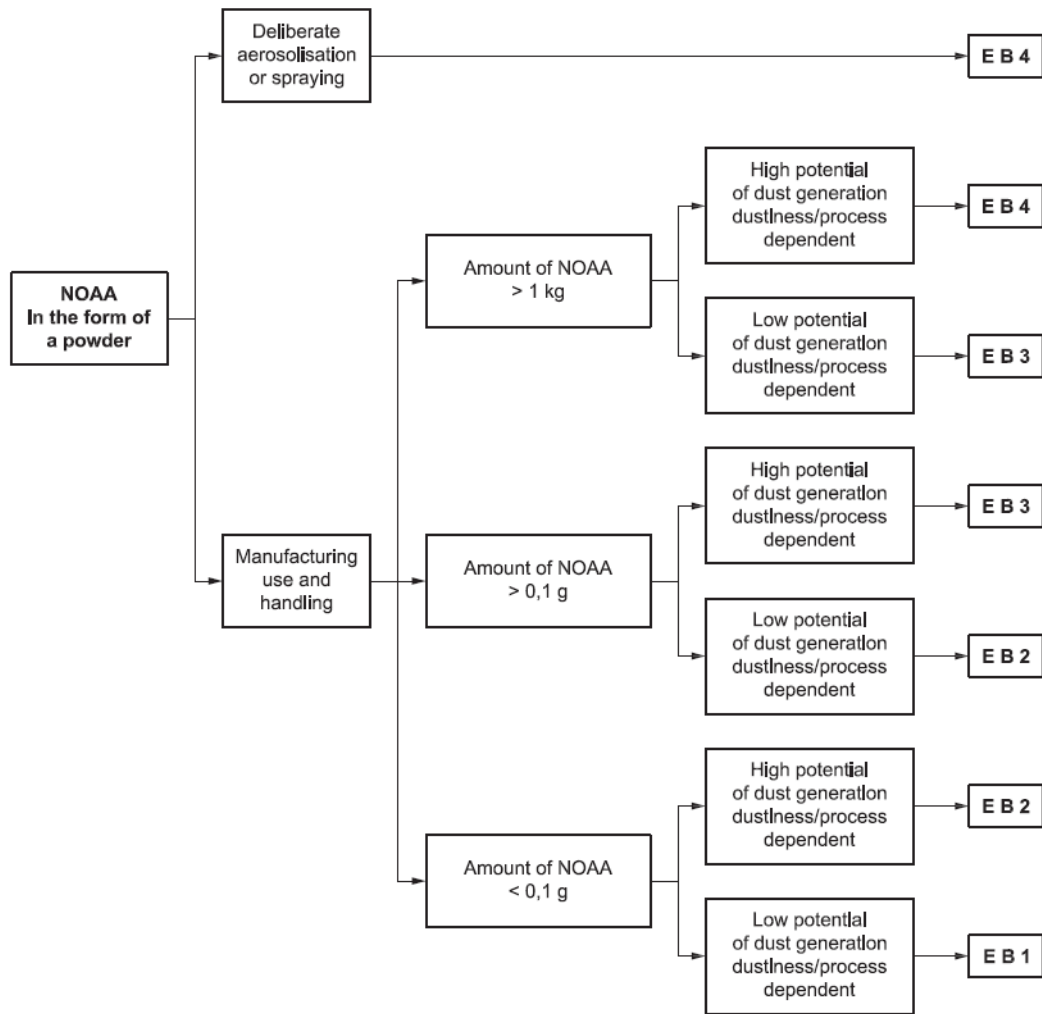


Figure 6 — Exposure banding process: NOAA in powder form

- Pro dosažení rovnováhy jednoduchosti a účinnosti, jsou navrženy pět kontrolních kategorií (nebo pásma), které by měly napomáhat předcházení expozici NOAA.

Koncepčně, pět kontrolní postupy se skládají z:

- - CB 1: Přirozené nebo nucené větrání
- - CB 2: Místní odvětrání: odsávací zákryt, štěrbinové odsávání a pod.
- - CB 3: Uzavřené odvětrání (uzavřené větrací systémy) : větraný box, uzavřený reaktor s odvodem
- - CB 4: Zcela uzavřený systém: izolovaný box s pracovními rukávci
- - CB 5: Zcela uzavřený systém kontrolovaný odborníkem : nutno vyžádat znalecký posudek

„ kontrolní strategie“- omezení expozice

Table 2 — Control band matrix as a result of hazard band and exposure potential band

Hazard band	Exposure potential band			
	EB 1	EB 2	EB 3	EB 4
A	CB 1	CB 1	CB 1	CB 2
B	CB 1	CB 1	CB 2	CB 3
C	CB 2	CB 3	CB 3	CB 4
D	CB 3	CB 4	CB 4	CB 5
E	CB 4	CB 5	CB 5	CB 5

Table 3 — Risk or priority bands

Hazard band	Exposure band			
	1	2	3	4
A	Low	Low	Low	Medium
B	Low	Low	Medium	High
C	Low	Medium	Medium	High
D	Medium	Medium	High	High
E	Medium	High	High	High

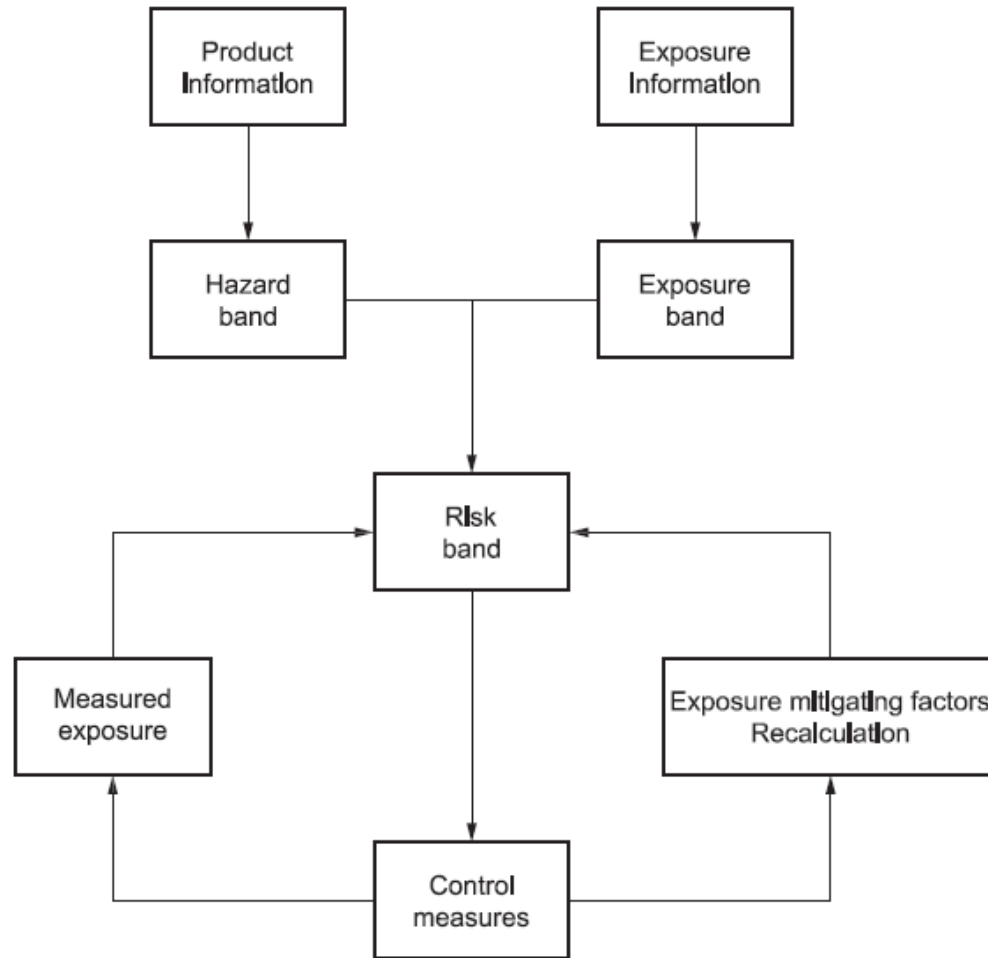


Figure 8 — Evaluation and risk banding process

NOEM model CANAD 2015

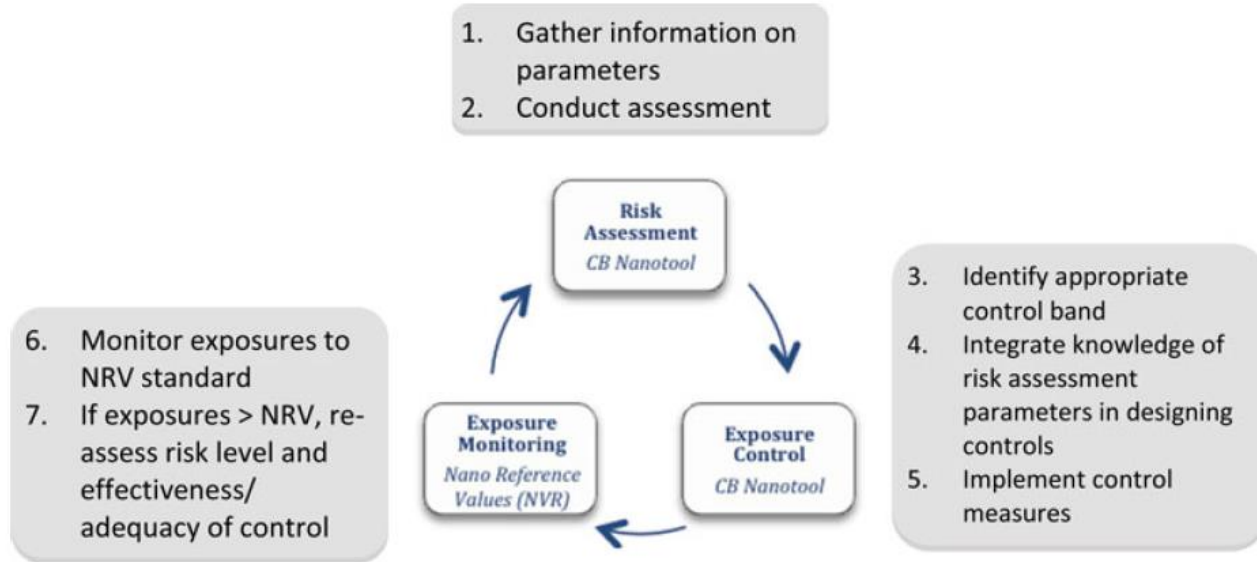
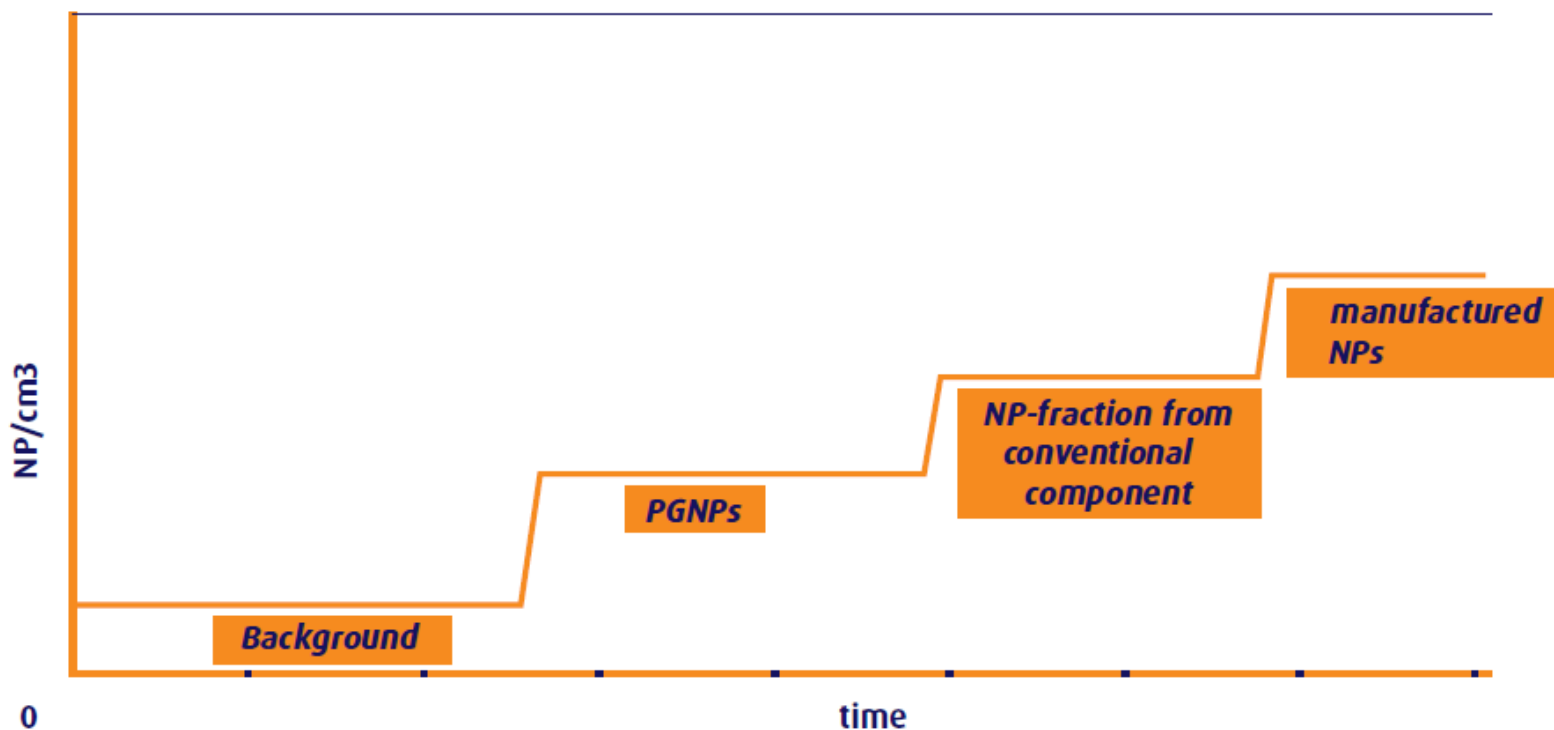


FIGURE 2. NOEM Model with activity integration.

NOEM model CANADA 2015

Diagram showing potential concentration of airborne nanoparticles in the workplace.



Nanočástice v pracovním prostředí

Agreements with social partners concerning NRVs

Table 1 Provisional nano reference values for the four classes of ENPs.

Class	Description	Density	NRV (8-hr TWA)	Examples
1	Rigid, biopersistent nanofibres for which effects similar to those of asbestos are not excluded	-	0.01 fibres/cm ³ (= 10,000 fibres/m ³)	SWCNT or MWCNT or metal oxide fibres for which asbestos-like effects are not excluded by manufacturer.
2	Biopersistent granular nanomaterial in the range of 1 and 100 nm	> 6000 kg/m ³	20,000 particles/cm ³	Ag, Au, CeO ₂ , CoO, Fe, Fe _x O _y , La, Pb, Sb ₂ O ₅ , SnO ₂
3	Biopersistent granular and fibre form nanomaterials in the range of 1 and 100 nm	< 6000 kg/m ³	40,000 particles/cm ³	Al ₂ O ₃ , SiO ₂ , TiN, TiO ₂ , ZnO, nanoclay Carbon Black, C ₆₀ , dendrimers, polystyrene Nanofibres for which asbestos-like effects are excluded
4	Non-biopersistent granular nanomaterials in the range of 1 and 100 nm	-	Applicable OEL	e.g. fats, common salt (NaCl)

- a.** Referenční nano hodnoty (NRV) jsou prozatímní NRV pro posouzení koncentrace nanočástic ENPs na pracovišti. NRV jsou založeny na zásadou předběžné opatrnosti, jsou to hodnoty stanovené do doby než budou stanoveny HBR-OEL (Health-Based Doporučený expozice na pracovišti Limity) nebo hodnoty DNEL (Odvozená úroveň, nedochází k nepříznivým účinkům), definované v souvislosti s nařízením REACH pro specifické nanočástice, nebo pro skupinu nanočástic.
- b.** Prozatímní NRV signalizují takovou úroveň, kdy je třeba provést hodnocení a následné řízení rizika na pracovišti. V případě, že prozatímní hodnota NRV je překročena, je to pokyn k provedení opatření, které směřuje ke snížení expozice zaměstnanců.
- c.** Prozatímní hodnota NRV je definována jako 8 hodinový vážený průměr (8 hodinového-TWA). Prozatímní NRV definuje maximální úroveň pro koncentrace nanočástic v pracovním ovzduší. Hladina v sobě zahrnuje koncentraci pozadí, ENPs včetně PGNPs (process generated nanoparticles).
- d.** ENPs mohou být hodnoceny společně s PGNPs v případě, že jsou pod hodnotou NRV. Pokud dojde k překročení NRV, pak jsou požadovány další analýzy pro definování PGNPs, aby bylo možné přijmout konkrétní technická opatření

Nano reference values

e. v případech, kdy nejsou k dispozici dostatečné údaje o nanomateriálu, měla by být uplatňována zásada předběžné opatrnosti. Princip předběžné opatrnosti znamená, že zaměstnavatel musí vynaložit úsilí na to, aby zabránil zaměstnanci expozici nanočásticím – v případech, kdy expozice je nevyhnutelné snížit délku a intenzity expozice na co možná nejnížší míru.

f. Stávající právní předpisy upravující nebezpečné látky na pracovišti také platí pro ENPs. Například, v případě, zaměstnanci pracují s nanomateriály, jejichž základní materiál má vlastnosti CMR nebo v případě, že sám má nanomateriál CMR vlastnosti, pak právní předpisy upravující CMR musí být respektovány a přísná opatření k omezení rizika musí být realizována. rizik opatření musí být použita.

Nano reference values

Limity použití CB :

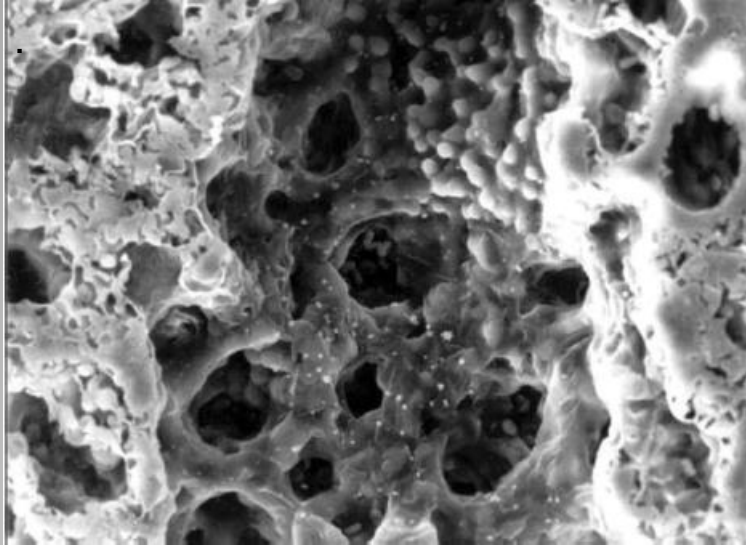
- faktory a skóre pravděpodobnosti expozice a závažnosti nebezpečnosti

Výhody CB :

- transparentní, logický a jednoduchý nástroj,
- podpora rozhodování na základě nejistoty

- Metodou Nanotool bylo hodnoceno více než 30 pracovišť, s tím, že doporučení, která byla provedena na základě výše uvedeného postupu byla stejná nebo konzervativní než doporučení provedená průmyslovými hygieniky (Brouwer, 2012)
- Celkově lze říci, že úpravy a validace různých přístupů CB se očekává v příštích několika letech.
- Vznikají nové výzkumné iniciativy, které jsou zaměřeny na srovnání CB modelů.
- Nicméně, všechny CB nástroje výslovně stanoví, že jejich použití by nikdy nemělo nahradit komplexní hodnocení rizik odborníky **(v případě , že je dostatek toxikologických a expozičních dat)**

Doporučené postupy



Děkuji za pozornost.

MUDr. Michael Vít, PhD
Centrum hygieny práce a pracovního lékařství, SZU Praha

+420 267 082 657