

# Strategia grupowania nanomateriałów<sup>1</sup>

## A strategy for grouping nanomaterials

dr LIDIA ZAPÓR  
e-mail: lizap@ciop.pl  
Centralny Instytut Ochrony Pracy –  
Państwowy Instytut Badawczy  
00-701 Warszawa  
ul. Czerniakowska 16

**Słowa kluczowe:** nanomateriały, klasyfikacja nanomateriałów, strategię grupowania.

**Keywords:** nanomaterials, classification of nanomaterials, grouping strategy.

### Streszczenie

Wprowadzanie na rynek produktów nanotechnologii wymaga określenia zagrożeń, jakie mogą one stwarzać dla zdrowia człowieka oraz środowiska. Podmioty rejestrujące mogą prowadzić, zgodnie z kryteriami rozporządzenia REACH (*Registration, evaluation and authorisation of chemicals*, załącznik XI), ocenę bezpieczeństwa chemicznego substancji chemicznych, stosując alter-

natywne metody oceny zagrożeń: podejście oparte na wadze dowodu, podejście przekrojowe lub grupowanie substancji.

W artykule przedstawiono wybrane projekty strategii grupowania nanomateriałów opracowane w celu ich kategoryzacji i oceny ryzyka: zdrowotnego, środowiskowego i zawodowego.

### Summary

Introducing more nanotechnological products into the market requires assessing hazards and risks to human and environment. Registrants, according to the criteria of REACH regulation (Appendix XI), may perform a chemical safety assessment of chemicals with alternative meth-

ods: weight of evidence, grouping of substances and read-across approach.

This article presents the selected approaches to grouping strategy of nanomaterials for human health risk and occupational safety assessment.

<sup>1</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach III etapu programu wieloletniego pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.  
Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

## WPROWADZENIE

Na rynek konsumencki z roku na rok jest wprowadzanych coraz więcej produktów nanotechnologii. Tempo wzrostu produkcji jest widoczne w statystykach – w 2005 r. na rynku globalnym zarejestrowano zaledwie 54 produkty, natomiast w 2015 r. już ponad 1800 (Vance i in. 2015). Według raportów BCC Research światowy rynek produktów nanotechnologii został w 2015 r. wyceniony na 26 mld USD, a prognozuje się, że w 2020 r. osiągnie wartość ponad 40 mld USD, przy czym jego tonaż przekroczy 11 mln ton rocznie (BCC 2015).

W rozporządzeniach regulujących obrót substancjami chemicznymi w Europie – w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów – rozporządzenie REACH (*Registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals*), (Rozporządzenie WE nr 1907/2006) oraz w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin – rozporządzenie CLP (*Classification, labelling and packaging*), (Rozporządzenie WE nr 1272/2008), został nałożony na producentów i importerów substancji chemicznych obowiązek określenia zagrożeń, jakie mogą stwarzać chemikalia dla zdrowia człowieka i środowiska, ujętych w ramach klasyfikacji i odpowiedniego oznakowania. Nanomateriały (nanocząstki, nanoobiekty) podlegają wszystkim regulacjom wynikającym z ww. rozporządzeń (EU 2008).

Badania toksykologiczne i ekotoksykologiczne, które są podstawą oceny zagrożeń, są długotrwałe, kosztowne, a także sprzeczne ze społecznym oczekiwaniem dotyczącym ochrony zwierząt doświadczalnych. W rozporządzeniu REACH duży nacisk położono na wykorzystywanie do celów rejestracji (klasyfikacji i oznakowania) wyników uzyskiwanych w badaniach alternatywnych. Podstawą badań alternatywnych są badania prowadzone

w warunkach *in vitro* na komórkach wyizolowanych z różnych narządów (głównie ssaków), zwłaszcza z narządów docelowego działania substancji chemicznej.

Drugim nurtem badań alternatywnych są metody *in silico*, czyli szeroki zakres technik modelowania komputerowego umożliwiających wnioskowanie o różnych aspektach toksyczności na podstawie opracowywanych modeli, np. modelowanie farmakokinetyki PBPK – *Physiologically based pharmacokinetic* czy modelowanie zależności struktura-aktywność (Q)SAR – (*Quantitative structure-activity relationships*), który pozwala na ustalenie związku między budową i właściwościami fizykochemicznymi a działaniem toksycznym substancji chemicznych.

W przypadku braku danych toksykologicznych (ekotoksykologicznych) podmiot rejestrujący substancję może, zgodnie z załącznikiem XI do rozporządzenia REACH, wykorzystać dane wygenerowane metodami alternatywnymi, które po analizie mogą się okazać wystarczające do oceny zagrożeń w celach legislacyjnych. Wnioskowanie o toksyczności danej substancji rejestrujący może prowadzić zgodnie z kryteriami zawartymi w załączniku XI, stosując podejście oparte na: ciężarze (wadze) dowodu (sekcja 1.2. załącznika XI), analogii (przekrojowe, *read-across*) lub grupowaniu substancji (sekcja 1.5. załącznika XI).

## GRUPOWANIE SUBSTANCJI I PODEJŚCIE PRZEKROJOWE

Grupowanie substancji i podejście przekrojowe (*read-across*) to jedno z najczęściej stosowanych alternatywnych sposobów do pozyskiwania brakujących danych w rejestracjach przedkładanych zgodnie z rozporządzeniem REACH. Opierają się one na udokumentowanym doświadczalnie założeniu, że strukturalnie podobne związki chemiczne posiadają podobne właściwości fizykochemiczne, więc będą powodowały podobne skutki biologiczne.

W załączniku XI rozporządzenia REACH zdefiniowano te sposoby następująco: „Substancje, w których przypadku istnieje prawdopodobieństwo podobnych właściwości: fizykochemicznych, toksykologicznych oraz ekotoksykologicznych lub zbliżonych, ze względu na podobieństwo strukturalne, mogą być traktowane jako grupa lub kategoria substancji”. Zastosowanie pojęcia „grupa” wymaga, aby: właściwości fizykochemiczne, skutki działania na zdrowie człowieka oraz skutki działania na środowisko lub losy substancji w środowisku mogły być przewidywane na podstawie danych dotyczących substancji referencyjnej z danej grupy, przez interpolację względem innych substancji w grupie (podejście przekrojowe). Podejście przekrojowe jest techniką uzupełniania danych wykorzystującą narzędzia modelowania komputerowego i wnioskowanie o toksyczności przez analogię między substancjami. Pozwala to na wyeliminowanie lub ograniczenie konieczności badania substancji w grupie pod kątem każdego rodzaju działania stanowiącego zagrożenie. W sekcji 1.5. załącznika XI rozporządzenia REACH przedstawiono wymagania dotyczące stosowania omawianej strategii.

Wytyczne techniczne dotyczące grupowania substancji w celu ich klasyfikacji/kategoryzacji i oznakowania są zawarte w publikacjach Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA, European Chemicals Agency), (ECHA 2008;

2012a; 2012b; 2013) oraz Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, Organization for Economic Co-operation and Development), (OECD 2007; 2014).

Parlament Europejski postuluje, aby wszystkie nanomateriały były uznawane za substancje nowe. Oznacza to, że w przypadku, gdy dana substancja chemiczna jest obecna na rynku w postaci większych cząstek (*bulk*), wprowadzenie jej do obrotu w postaci nanocząstek wymaga aktualizacji dokumentów rejestracyjnych, z uwzględnieniem nowych właściwości tej substancji wynikających z wielkości w skali nano (Aspekty... 2010). Również każdy nanomateriał o takim samym składzie chemicznym, lecz różnych właściwościach fizykochemicznych, np. innej modyfikacji powierzchni czy kształtu cząstek (tzw. nanoforma), wymaga określenia zagrożeń i przedłożenia stosownej dokumentacji. Przy dużej różnorodności form nanomateriałów, koszty związane z ich rejestracją mogą być tak duże, że mogą utrudnić innowacje w tej dziedzinie. Dlatego jest niezbędny rozwój metod, a nawet strategii badawczych umożliwiających wydanie decyzji o toksyczności nanomateriału, przy ograniczeniu konieczności wykonywania badań na zwierzętach. O ile strategia grupowania jest powszechnie wykorzystywana i skuteczna w przypadku oceny ryzyka substancji konwencjonalnych, to w przypadku nanomateriałów rozwiązania w tym zakresie są dopiero opracowywane (ECHA 2014; NIA 2014).

W ostatnich latach realizowano wiele projektów badawczych poświęconych opracowaniu uniwersalnych ram bezpiecznej nanotechnologii, współfinansowanych ze środków Unii Europejskiej, prowadzonych w przemyśle i instytutach naukowych. W projektach tych rozwijano podstawy strategii grupowania nanomateriałów, jak np.: ITS-NANO (*Intelligent testing strategy for engineered nanomaterials*),

NANoREG (*A common European approach to the regulatory testing of manufactured nanomaterial*), MARINA (*Managing risk of nanomaterials*), NANOMILE (*Engineered nanomaterial mechanisms of interactions with living systems and the environment: a universal framework for safe nanotechnology*), GUIDEnano (*Assessment and mitigation of nano-enabled product risks on human and environmental health*) oraz DF4nanoGrouping

(*Decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials*).

W dalszej części artykułu przedstawiono niektóre koncepcje grupowania nanomateriałów opracowane w celu ich klasyfikacji/kategoryzacji oraz oceny ryzyka: zdrowotnego, środowiskowego i zawodowego.

## GRUPOWANIE NANOMATERIAŁÓW W CELACH KLASYFIKACJI

Kluczowym elementem strategii grupowania i podejścia przekrojowego jest pozyskanie informacji zarówno jakościowych, jak i ilościowych dotyczących właściwości fizykochemicznych nanomateriałów. Substancje w skali nano mają bowiem właściwości fizykochemiczne odmienne od swoich większych odpowiedników (*bulk*). Charakteryzują się one m.in.: względnie małą masą, dużą powierzchnią właściwą, inaczej rozpuszczają się w cieczach, mogą zmieniać z czasem wielkość cząstek (ulegać agregacji lub aglomeracji). Na podstawie danych doświadczalnych wykazano, że nawet niewielka zmiana takich właściwości fizykochemicznych nanomateriałów, jak wielkość cząstek czy pole powierzchni właściwej, może fundamentalnie zmieniać ich właściwości toksyczne, wpływając np. na: większą reaktywność chemiczną, transport wewnątrzkomórkowy czy translokację w organizmie (Drew, Hagen 2015; Sellers i in. 2015).

W rozwoju różnych koncepcji grupowania nanomateriałów/nanocząstek najistotniejszą rolę pełnią trzy aspekty: właściwości fizykochemiczne, zachowanie się cząstek w środowisku oraz mechanizm ich działania (MoA, *mode of action*), (Braakhuis i in. 2016; Gebel i in. 2014).

Założenie, że właściwości fizykochemiczne warunkują zachowanie się nanomateriałów

w całym ich cyklu istnienia, stanowi podstawę koncepcji grupowania nanomateriałów opracowanych w ramach unijnych projektów ITS-NANO i MARINA. Według tych koncepcji, nanomateriały można zaszeregować do czterech podstawowych grup, w zależności od: ich właściwości fizycznych i chemicznych oraz wpływu tych właściwości na: narażenie, toksykokinetykę, toksyczność, ekotoksyczność i oddziaływanie ze środowiskiem (tzw. los w środowisku). Parametry te (tab. 1.) zostały określone jako, tzw. parametry funkcjonalności nanomateriałów – *What they are*, *What they do* oraz *Where they go*, (Oomen i in. 2014, 2015; Sellers i in. 2015).

**Tabela 1.**

**Podstawowe parametry, które należy uwzględnić przy grupowaniu nanomateriałów, zgodnie z kryteriami funkcjonalności i dalszego podejścia przekrojowego (*read-across*), (Oomen i in. 2014; Stone i in. 2014)**

Kryteria funkcjonalności nanomateriałów	Podstawowe parametry
Identyfikacja chemiczna <i>What they are – chemical identity</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– budowa chemiczna, łącznie z określeniem struktury krystalicznej</li> <li>– zanieczyszczenia (% dodatków, % zanieczyszczeń)</li> <li>– charakterystyka powierzchni cząstek: funkcjonalizacja powierzchni grupami aktywnymi biologicznie, ładunek powierzchniowy (potencjał Zeta)</li> </ul>
Identyfikacja fizyczna <i>What they are – physical identity</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– rozmiar cząstek, zakres rozmiarów, rozkład wielkości cząstek</li> <li>– kształt: sferyczny, wydłużony (druty, pręty), tubularny (włókna, rurki), z określeniem współczynnika kształtu</li> <li>– pole powierzchni, porowatość</li> </ul>
Behawior cząstek <i>Where they go – fundamental behaviour</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– rozpuszczalność (współczynniki rozpuszczalności w różnych rozpuszczalnikach), ładunek powierzchniowy</li> <li>– hydrofobowość/lipofilność (stała Hamakera)</li> <li>– dyspersyjność (stopień agregacji lub aglomeracji)</li> <li>– pylistość</li> </ul>
Reaktywność <i>What they do – reactivity</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zagrożenie fizyczne (wybuchowość, palność, zdolność do samozapłonu)</li> <li>– aktywność biologiczna (produkcja wolnych rodników, aktywność katalityczna, uwalnianie jonów)</li> <li>– fotoreaktywność</li> </ul>

W projekcie MARINA zarekomendowano, aby grupowanie nanomateriałów było wsparte przez informacje dotyczące ich kinetyki (wchłaniania, dystrybucji i biotrwałości), narażenia (scenariusze narażenia) i zagrożeń (charakterystyka ryzyka obejmująca wczesne skutki toksyczne u organizmów wyższych). Informacje te stanowią, tzw. cztery filary strategii (MARINA, *Risk assessment strategy*). Pierwszym etapem w zaproponowanej strategii jest grupowanie nanomateriałów o podobnych właściwościach fizykochemicznych, a następnie w ich obrębie tworzenie grup o podobnej toksykokinetyce i podobnych zagrożeniach, z uwzględnieniem potencjalnego zagrożenia w całym cyklu istnienia nanomateriału. W następnym etapie wyodrębnia się grupy pod kątem specyficznych skutków toksycznych (charakterystyka ryzyka) i uzupełnia brakujące dane (na tym etapie bardzo przydatne jest wnioskowanie z modelowania

*read-across*). Strategia ta jest szczególnie pomocna do oceny ryzyka podmiotom rejestrującym wiele nanoform jednego nanomateriału (Oomen i in. 2014; 2015; Bos i in. 2015).

W Europejskim Centrum Ekotoksykologii i Toksykologii Chemikaliów (ECETOC, European Centre for the Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) na podstawie wyników badań prowadzonych w ramach projektu DF4nanoGrouping opracowano schemat decyzyjny grupowania nanomateriałów pod względem potencjalnych zagrożeń. W projekcie tym sąbrane pod uwagę zarówno cechy samego nanomateriału (*intrinsic properties*), jak i te, które są zależne od środowiska zewnętrznego (*extrinsic properties*), odpowiadające za biofizyczne oddziaływanie nanocząstek ze środowiskiem, w którym się znajdują. Przez pojęcie środowisko jest rozumiane zarówno: środowisko naturalne, środowisko organizmu, jak i media hodowlane w badaniach w warunkach

in vitro, a także matryce, w których nanomateriały są osadzone. Głównym kryterium grupowania nanomateriałów są mechanizmy powodowania przez nie skutków toksycznych (MoA) zarówno na poziomie komórki, jak i organizmu. Dlatego to podejście umożliwia ocenę ryzyka nanomateriałów w całym cyklu ich istnienia (Arts i in. 2014; 2015; 2016).

W projekcie DF4nanoGrouping jest możliwe przypisanie nanomateriału do jednej z czterech głównych grup:

1. Grupa I – nanomateriały rozpuszczalne (rozpuszczalność > 100 mg/l), nietrwałe w środowisku, dla których skład chemiczny ma większe znaczenie w ocenie zagrożeń niż sama nanostruktura. Nanomateriały rozpuszczalne tracą swoją nanospecyfikę i powinny być dalej rozpatrywane jako substancje konwencjonalne. Dalsza ocena zagrożenia w obrębie tej grupy powinna się opierać na podejściu przekrojowym (*read-across*) dla rozpuszczalnych substancji, które mogą działać toksycznie, np. przez uwalnianie jonów.
2. Grupa II – nanomateriały: nierozpuszczalne, biotrwałe, sztywne, o dużym współczynniku kształtu, spełniające kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) dla włókien wdychalnych: długość > 5 μm; średnica < 3 μm, współczynnik kształtu (*aspect ratio*, stosunek długości do średnicy) > 3:1 (WHO 2005), które powinny być oceniane w zależności od potencjalnej toksyczności włókien.
3. Grupa III – nanomateriały pasywne (bierne), nanomateriały biotrwałe, ale nie spełniające kryteriów właściwych dla włókien, które:
  - nie wykazują szczególnych oddziaływań biologicznych (mała reaktywność powierzchni, czyli

mała zdolność do tworzenia wolnych rodników < 10% Mn<sub>2</sub>O<sub>3</sub> w teście FRAS (*Free radical analytical system*) lub w teście *Cytochrome c assay*

- nie są potencjalnie toksyczne (w składzie chemicznym nie ma składników aktywnych), nie powodują szkodliwych skutków na poziomie komórki przy stężeniach ≤ 10 μg/cm<sup>2</sup>; wartość stężenia niepowodującego szkodliwych zmian (NOAEC, *no observed adverse effect concentration*) w krótkotrwałym narażeniu inhalacyjnym (STIS, *short-term inhalation study*) wynosi > 10 mg/m<sup>3</sup>
  - nie są mobilne (agregują w mediach środowiskowych), nie przemieszczają się z miejsca kontaktu (nie ulegają biodystrybucji), gdyż są wychwytywane przez układ fagocytarny (MPS, *mononuclear phagocyte system*), np.: nanomateriały (nanocząstki) respirabilne, ziarniste, biotrwałe, których duże stężenie wywołuje skutki toksyczne tylko w przypadku, tzw. „przeładowania płuc”.
4. Grupa IV – nanomateriały aktywne, które wymagają dalszych pogłębiionych badań. Należą tu nanomateriały biotrwałe, niewłókniste, w przypadku których zachodzi ryzyko, że mogą działać toksycznie w małych stężeniach, ze względu na swoistą budowę, np.: skład chemiczny, reaktywną powierzchnię i możliwość oddziaływań biofizycznych.

Włączanie nanomateriałów do odpowiedniej grupy przebiega trzystopniowo. W pierwszym etapie nanomateriały przypisuje się do grup głównych, biorąc pod uwagę ich właściwości fizykochemiczne (*intrinsic material properties*).

Wykaz ocenianych parametrów oraz metody ich badań są zgodne z wytycznymi OECD (OECD 2014). W drugim etapie brane są pod uwagę właściwości nanomateriałów zależne od środowiska (*extrinsic material properties*), w tym wyniki testów *in vitro*, np.: rozpuszczalność w mediach biologicznych, reaktywność (tworzenie wolnych rodników), cytotoksyczność oraz genotoksyczność. W trzecim etapie zakłada się uwzględnienie wyników badań w wa-

runkach *in vivo*, np.: ocenę specyficznych skutków toksycznych na poziomie organizmu (np.: działanie narządowe, genotoksyczność, wpływ na rozrodczość), badanie odwracalności szkodliwych skutków, biodystrybucję oraz biotrwałość.

Projekt DF4nanoGrouping jest uniwersalny, gdyż łączy wiele wcześniej opracowanych koncepcji grupowania i umożliwia ocenę ryzyka nanomateriałów w całym cyklu ich istnienia.

## STRATEGIA GRUPOWANIA A ŚRODOWISKO PRACY

Strategie grupowania mają zastosowanie nie tylko w kategoryzacji nanomateriałów do celów rejestracji, lecz także w ocenie ryzyka zawodowego w środowisku pracy.

Instytuty wiodące w dziedzinie bezpieczeństwa i higieny pracy rekomendują, że poza właściwościami fizykochemicznymi specyficznymi dla nanomateriałów, w ocenie ich ryzyka, a zwłaszcza przy ocenie bezpieczeństwa środowiska pracy, niezmiernie istotne są: droga narażenia, mechanizm działania toksycznego nanomateriałów oraz ich zdolność do utrzymywania się w organizmie (biotrwałość), (*Sellers i in. 2015; Gebel i in. 2014; Braakhuis i in. 2016*). Biotrwałość jest definiowana jako zdolność nanomateriału do pozostawania przez długi czas w: komórkach, tkankach i narządach organizmu. W przypadku narażenia drogą inhalacyjną uznaje się za biotrwałe te nanomateriały, których okres półtrwania w płucach jest większy niż 40 dni (*Arts i in. 2015*).

Federalny Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy w Niemczech (BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin), (*Arts i in. 2014; Gebel i in. 2004*) zaproponował podział nanomateriałów pod względem zagrożeń na następujące grupy:

- rozpuszczalne

- biotrwałe ziarniste, bez specyficznych właściwości toksycznych, które mogą indukować reakcje zapalne w płucach w wyniku, tzw. skutku „przeładowania płuc”
- biotrwałe, wykazujące specyficzne działanie toksyczne, np. uwalniające toksyczne jony, posiadające toksyczne grupy funkcyjne i wykazujące aktywność katalityczną
- biotrwałe o kształcie włókien.

Podobne podejście zaproponował amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH, *The National Institute for Occupational Safety and Health*), (*Kuempel i in. 2012*), według którego nanomateriały/nanocząstki można zaszeregować do następujących grup:

- dobrze rozpuszczalne, których toksyczność jest związana z uwalnianiem jonów
- słabo rozpuszczalne o małej toksyczności
- słabo rozpuszczalne o dużej toksyczności
- włókniste, biotrwałe, genotoksyczne.

Grupowanie nanomateriałów do kategorii zagrożeń w celu oceny warunków pracy umożliwia dobór środków zapobiegawczych, w tym opracowanie wartości najwyższych dopuszczalnych wielkości narażenia dla grup nanomateriałów.

Jedną z pierwszych zaproponowanych koncepcji grupowania nanomateriałów była koncepcja opracowana przez Brytyjską Instytucję Normalizacyjną (BSI, British Standard Institution), (BSI 2007). Nanocząstki/nanomateriały zaklasyfikowano do czterech kategorii, biorąc pod uwagę właściwości fizykochemiczne i toksyczne właściwe dla ich większych odpowiedników, a jako dopuszczalny poziom narażenia zawodowego (OEL, *occupational exposure limit*) zaproponowano, tzw. dawkę (poziom) wyznaczającą (*benchmark dose/level*):

- nanomateriały włókniste (jak np. nanorurki węglowe), spełniające definicję włókna (wg WHO): cząstka o współczynniku kształtu większym od 3: 1 i długości powyżej 500 nm), OEL = 0,01 włókna/cm<sup>3</sup>
- nanomateriały, których większe odpowiedniki wykazują działanie: rakotwórcze, mutagenne, powodują astmę lub działają szkodliwie na rozrodczość (CMAR, *carcinogenic, mutagenic, asthmogenic, reproductive*), OEL = 0,1 OEL dla analogicznych substancji o wielkościach większych niż nano (nie nano)
- nierozpuszczalne lub słabo rozpuszczalne i niewłókniste nanocząstki, nie należące do CMAR, OEL = 0,066 OEL dla substancji nie nano
- rozpuszczalne nanocząstki, których nie można przypisać do żadnej z kategorii, OEL = 0,5 OEL dla substancji nie nano.

Europejska Agencja Bezpieczeństwa i Zdrowia w Pracy (EU OSHA, European Agency for Safety and Health and Work), w celu ułatwienia pracodawcom oceny warunków pracy, przyjęła za niemieckim instytutem IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) podział nanomateriałów na cztery kategorie, wraz z zaproponowanymi wartościami referencyjnymi (NRV, *nano reference value*), opartymi na stężeniu liczbowym cząstek (EU OSHA 2012):

- nanomateriały nietrwałe w środowisku, ziarniste lub rozpuszczalne w wodzie (rozpuszczalność > 100 mg /l); dla tych nanomateriałów można stosować wartości OEL jak dla substancji konwencjonalnych, jeśli zostały one ustalone
- nanomateriały trwałe w środowisku, ziarniste (niewłókniste), o gęstości > 6000 kg/m<sup>3</sup>; NRV (TWA-8 h, *time-weighted average*): 20 000 cząstek/cm<sup>3</sup>
- nanomateriały trwałe w środowisku, ziarniste i nanowłókna o gęstości < 6000 kg/m<sup>3</sup>, dla których wyklucza się skutki podobne do działania azbestu; NRV (TWA-8 h): 40 000 cząstek/cm<sup>3</sup>
- sztywne, trwałe w środowisku nanowłókna, dla których nie można wykluczyć wystąpienia skutków podobnych do działania azbestu; NRV (TWA-8 h): 0,01 włókien/cm<sup>3</sup>.

Wartości NRV mają charakter wartości granicznych, których przekroczenie powinno skutkować zastosowaniem odpowiednich środków kontroli narażenia. Należy zaznaczyć, że są to wartości tymczasowe i mogą one ulegać zmianie w miarę postępu wiedzy dotyczącej toksyczności nanomateriałów.

Podejście łączenia nanomateriałów w grupy, ze względu na ich podobieństwo, ułatwia znacznie ocenę ryzyka zawodowego i zarządzanie ryzykiem w miejscu pracy.

Jednym z proponowanych narzędzi jakościowej oceny ryzyka jest adaptowana do specyfiki nanomateriałów metoda COSHH Essentials (*control of substances hazardous to health*), tzw. *control banding*, czyli zarządzanie pasmami ryzyka. Metoda została opracowana w Inspekcji Pracy Wlk. Brytanii, HSE (Health and Safety Executive) i jest wykorzystywana do oceny ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na substancje chemiczne, dla których nie ma ustalonych wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń. Umożliwia



ona dobór środków ochronnych w odniesieniu do różnych kategorii zagrożeń (grup nanomateriałów) i różnych poziomów narażenia (HSE 1999).

W EU OSHA zaproponowano stosowanie do oceny opisane wcześniej cztery kategorie zagrożeń, natomiast za podstawowe kryterium decydujące o poziomie narażenia uznano możliwość emisji nanomateriału do środowiska pracy i zdolność do utrzymywania się w powietrzu (pylistość, rozkład wymiarowy cząstek), (EU OSHA 2012).

Również w holenderskiej Organizacji ds. Stosowanych Badań Naukowych TNO (Innovation for Life) opracowano informatyczne narzędzie do jakościowej oceny ryzyka oparte na „*control banding* – Stoffenmanager Nano version 1.0”, w którym nanomateriały są kategoryzowane do pięciu grup (A – E) na podstawie takich parametrów, jak: wielkość

cząstek, rozpuszczalność w wodzie, struktura (materiały włókniste są uznawane za najbardziej toksyczne) oraz dostępnych informacji dotyczących zagrożeń dla zdrowia, jakie stwarzają nanomateriały i ich materiały macierzyste. W paśmie charakteryzującym narażenie można uwzględnić także wiele zmiennych dotyczących, np.: czasu i częstotliwości stosowania nanomateriału, stosowanych środków ochrony zbiorowej i środków ochrony indywidualnej oraz stężenia nanocząstek wynikające z małej lub dużej odległości stanowiska pracy od źródła emisji i stężenia tła (*van Duuren-Stuurman* i in. 2012).

Metoda *control banding* znalazła również odzwierciedlenie w specyfikacjach technicznych Międzynarodowej Organizacji Normalizacyjnej (ISO, International Organization for Standardization) – ISO/TS 12901-1:2012 oraz ISO/TS 12901- 2:2014.

## PODSUMOWANIE

Strategie grupowania nanomateriałów łączące informacje o ich swoistych cechach oraz biokinetyce i toksyczności są pomocne w ocenie ryzyka, a także zapobiegają niepotrzebnym i kosztownym badaniom. W interesie producentów i importerów leży więc prawidłowa identyfikacja rejestrowanych nanomateriałów (określenie ich specyficznych właściwości fizykochemicznych), ponieważ umożliwia to sprawdzenie, czy w przypadku ich produktu jest możliwe stosowanie podejścia grupowego do oceny bezpieczeństwa chemicznego.

Wraz z rozwojem wiedzy na temat nanomateriałów, strategie grupowania będą udoskonalane. Konieczne są zwłaszcza badania dotyczące biokinetyki i zmian parametrów fizykochemicznych, jakie zachodzą na różnych etapach istnienia nanomateriałów. Obecnie najbardziej uniwersalne wydaje się podejście DF4nanoGrouping, w którym są łączone różne koncepcje grupowania, a w ocenie ryzyka jest uwzględniany cały cykl istnienia nanomateriałów.

## PIŚMIENNICTWO

*Arts J.H.E., Hadi M., Keene A.M., Kreiling R., Lyon D., Maier M., Michel K., Petry T., Sauer U. G., Warheit D., Wiench K., Landsiedel R.* (2014) A critical

appraisal of existing concepts for the grouping of nanomaterials. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70, 492–506.

- Arts J.H.E., Hadi M., Irfan M-A., Keene A.M., Kreiling R., Lyon D., Maier M., Michel K., Petry T., Sauer U. G., Warheit D., Wiench K., Wohlleben W., Landsiedel R. (2015) A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 71, S1–S27.
- Arts J.H.E., Irfan M-A, Keene A.M., Kreiling R., Lyon D., Maier M., Michel K., Neubauer N., Petry T., Sauer U.G., Warheit D., Wiench K., Wohlleben W., Landsiedel R. (2016) Case studies putting the decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping) into practice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 76, 234–261.
- Aspekty regulacyjne nanomateriałów. Rezolucja Parlamentu Europejskiego z dnia 24.04.2009 r. w sprawie aspektów regulacyjnych nanomateriałów (2008/2208(INI). Dz. Urz. UE 2010/C 184 E/82.
- BCC Research (2015) Nanotechnology in Environmental Applications. The Global Market. [<http://www.bccresearch.com/market-research/nanotechnology>].
- Bos P.M.J., Gottardo S., Scott-Fordsmand J.J., van Tongeren M., Semenzin E., Fernandes T.F., Hristozov D., Hund-Rinke K., Hunt N., Irfan M-A., Landsiedel R., Peijnenburg W.J.G.M., Jiménez A.S., van Kesteren P.C. E. Oomen A.G. (2015) The MARINA Risk Assessment Strategy. A flexible strategy for efficient information collection and risk assessment of nanomaterials. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12, 15007–15021. DOI:10.3390/ijerph121214961.
- Braakhuis H.M., Oomen A.G., Cassee F.R. (2016) Grouping nanomaterials to predict their potential to induce pulmonary inflammation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 299, 3–7. DOI:10.1016/j.taap.2015.11.009.
- BSI (2007) Published Document (PD) 6699-2, Nanotechnologies– Part 2. Guide to safe handling and disposal of manufactured NMs.
- Drew R., Hagen T. (2015) Engineered nanomaterials. An update on the toxicology and work health hazards. Safe work Australia, ISBN 978-1-76028-042-0 [<http://www.safeworkaustralia.gov.au/sites/SWA/about/Publications/Documents/899/engineered-nanomaterials-update-toxicology>].
- ECHA (2012a) Poradnik praktyczny – część 6. Jak zgłaszać podejście przekrojowe oraz kategorie. ECHA -10-B-11.1 –PL, ISSN: 1831-6727.
- ECHA (2012b) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance. [[http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/appendix\\_r7a\\_nanomaterials](http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/appendix_r7a_nanomaterials)].
- ECHA (2013) Grouping of substances and read-across approach. Part 1.: Introductory note. [[http://echa.europa.eu/documents/10162/13628/read\\_across\\_introductory](http://echa.europa.eu/documents/10162/13628/read_across_introductory)].
- ECHA (2014) Human health and environmental exposure assessment and risk characterisation of nanomaterials – Best practice for REACH registrants. [[http://echa.europa.eu/documents/10162/5399565/best\\_practices\\_human\\_health\\_environment\\_nano\\_3rd](http://echa.europa.eu/documents/10162/5399565/best_practices_human_health_environment_nano_3rd)].
- ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R. 6: QSARs and grouping of chemicals. Helsinki.
- EU (2008) European Commission. Nanomaterials in REACH. Follow-up to the 6th Meeting of the REACH Competent Authorities for the implementation of Regulation (EC) 1907/2006 (REACH). Doc. CA/59/2008 rev. 1. [<http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/nanomaterials>].
- EU OSHA (2012) Working safely with engineered nanomaterials and nanoproducts. A guide for employers and employees (version 4.2). EU OSHA publication. [<http://www.ivam.uva.nl/wp-content/uploads/2014/10/guidance-safeworkingwithnano>].
- Gebel T., Foth H., Damm G., Freyberger A., Kramer P.J., Lilienblum W., Rohl C., Schupp T., Weiss C., Wollin K.M., Hengstler J.G. (2014) Manufactured nanomaterials: categorization and approaches to hazard assessment. *Arch. Toxicol.* 88, 2191–2211. DOI:10.1007/s00204-014-1383-7.
- HSE, Health and Safety Executive (1999) COSHH Essentials. London.
- ISO/TS 12901-1:2012 – Nanotechnologies – Occupational risk management applied to engineered nanomaterials – Part 1: Principles and approaches.
- ISO/TS 12901-2:2014 – Nanotechnologies – Occupational risk management applied to engineered nanomaterials – Part 2: Use of the control banding approach.
- Kuempel E.D., Castranova V., Geraci C.L., Schulte P.A. (2012). Development of risk-based nanomaterial groups for occupational exposure control. *J. Nanopart. Res.* 14, 1029. DOI:10.1007/s11051-012-1029-8.
- NIA, Nanotechnology Industries Association (2014) US and Canada develop Classification Scheme for Nanomaterials. [<http://www.nanotechia.org/node/18580>].

- OECD (2007) Series on Testing and Assessment Number 80 Guidance on Grouping of Chemicals. ENV/JM/MONO(2007)28 [[http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2007\)28](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2007)28)].
- OECD (2014) Guidance on Grouping of Chemicals. Paryż, OECD 194.
- OECD (2014) Report of the OECD expert meeting on the physical chemical properties of manufactured nanomaterials and test guidelines. OECD Environment, Health, and Safety Publications. Series on the safety of manufactured nanomaterials. ENV/JM/MONO(2014) 15, Paryż, OECD 41.
- Oomen A.G., Bleeker E.A.J., Bos P.M.J., van Broekhuizen F., Gottardo S., Groenewold M., Hristozov D., Hund-Rinke K., Irfan M-A., Marcomini A., Peijnenburg W.J.G.M., Rasmussen K., Jiménez A.C., Scott-Fordsmand J.J., van Tongeren M., Wiench K., Wohlleben W., Landsiedel R. (2015) Grouping and read-across approaches for risk assessment of nanomaterials. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12, 13415-13434. DOI:10.3390/ijerph121013415.
- Oomen A.G., Bos P.M., Fernandes T.F., Hund-Rinke K., Boraschi D., Byrne H.J., Aschberger K., Gottardo S., von der Kammer F., Kuhnel D. i in. (2014) Concern-driven integrated approaches to nanomaterial testing and assessment. Report of the NanoSafety Cluster Working Group 10. *Nanotoxicology* 8, 334–348.
- Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18.12.2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. Dz. Urz. WE, L 136/3 z 29.05.2007 r. ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE nr L353 z 31. 12. 2008 r.
- Sellers K., Deleebeeck N.M.E., Messiean M., Jackson M., Bleeker E.A.J., Sijm D.T.H.M., van Broekhuizen F.A. (2015) Grouping nanomaterials. A strategy towards grouping and read-across. In RIVM Report 2015-0061. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). Bilthoven, The Netherlands.
- Stone V., Pozzi-Mucelli S., Tran L., Aschberger K., Sabella S., Vogel U., Poland C., Balharry D., Fernandes T., Gottardo S. i in. (2014) ITS-NANO-prioritising nanosafety research to develop a stakeholder driven intelligent testing strategy. *Part. Fibre Toxicol.* 11, 9. DOI:10.1186/1743-8977-11-9.
- van Duuren-Stuurman B., Vink S.R., Verbist K.J., Heussen H.G., Brouwer D.H., Kroese D.E., Van Niftrik M.F., Tielemans E., Fransman W. (2012) Stoffenmanager nano version 1.0: a web-based tool for risk prioritization of airborne manufactured nano objects. *Ann. Occup. Hyg.* 56, 525–541.
- Vance M.E., Kuiken T., Vejerano E.P., McGinnis S.P., Hochella M.F.Jr., Rejeski D., Hull M.S. (2015) Nanotechnology in the real world. Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J. Nanotechnol.* 6, 1769–1780.
- WHO (2005) World Health Organization. Air quality guidelines for Europe [[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/74732/E7192](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E7192)].

