

*Dit voorbeeld is bedoeld om te illustreren hoe het beslisschema kan worden toegepast. Het voorbeeld is in 2011 met grote zorgvuldigheid opgesteld. Kennis die na 2011 beschikbaar is gekomen is er niet in verwerkt.*

# Gezondheidsrisico's door gebruik van artikelen met nanocoating?

*Factsheet Nanocentre*

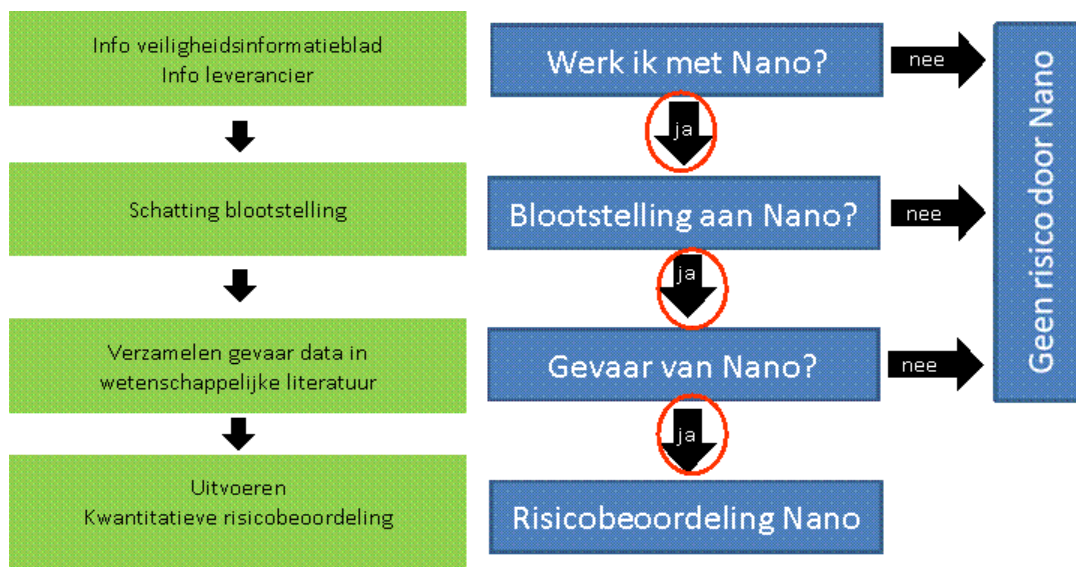
## Inleiding

Nanocentre ondersteunt het Nederlandse bedrijfsleven met praktische informatie en oplossingen over het veilig gebruik van nanomaterialen. Deze vragen worden beantwoord aan de hand een stroomschema. Deze factsheet illustreert het gebruik van dit stroomschema voor een praktische vraag uit het bedrijfsleven.

## Praktische vraag

Mijn bedrijf brengt deurklinken op de markt die zijn behandeld met een op waterbasis geproduceerde antibacteriële coating. Nanodeeltjes zorgen voor deze antibacteriële werking. De deurklinken vinden een breed toepassingsgebied, uiteenlopend van openbare ruimtes zoals verzorgingshuizen tot kinderdagverblijven. De coating verliest zijn antibacteriële werking in 2 à 3 jaar, vermoedelijk door slijtage van de deurklinken. Zijn er gezondheidsrisico's voor de gebruikers van de deurklinken met de antibacteriële coating?

## Aanpak



## Resultaat

### Werk ik met nanomateriaal?

De leverancier verstrekt productinformatie waaruit blijkt dat de antibacteriële werking komt van de nanodeeltjes bestaande uit titaniumdioxide ( $\text{TiO}_2$ ) en zilver (Ag). De antibacteriële werking wordt volgens de producent veroorzaakt door de fotokatalytische werking van  $\text{TiO}_2$ . Nano-zilver is toegevoegd om ook in donkere ruimtes antibacteriële werking te verkrijgen. De coating bevat 5-6% (gewichtbasis) van deze deeltjes. De bolvormige deeltjes van 8 nm groot, bestaan voor 98% uit anatase titanium dioxide en voor circa 2% uit zilver. De deurklink wordt gecoat met een zeer dunne laag van 20 tot 40 nm.

### Worden gebruikers blootgesteld aan nanomateriaal?

De fabrikant van de coating garandeert een antibacteriële werking van 2-3 jaar.

Er wordt vermoed dat de werking na deze tijd niet meer gegarandeerd kan worden doordat de coating, en daarmee de nano- $\text{TiO}_2$  en Ag, in 2-3 jaar van de deurklink slijt.

Voor het bepalen van de blootstelling gaan we uit van de worst case situatie. Stel dat:

- de slijtage volledig veroorzaakt wordt door handcontact bij het openen en sluiten van de deur;
- alle  $\text{TiO}_2$  en Ag van de deurklink over een periode van 2 jaar bij 1 persoon terecht komt;
- alle  $\text{TiO}_2$  en Ag via opname door de huid systemisch beschikbaar komt.

Voor de schatting van de blootstelling gelden dan de volgende uitgangspunten:

- Fractie van de nanodeeltjes in de coating ( $F_{\text{prod}}$ ): 0,06.

*Toelichting:* De coating bevat 5-6% van deze deeltjes, dus maximaal 6% nanodeeltjes.

- Hoeveelheid product ( $M_0$ ):  $6,17 \times 10^{-4}$  gram. Dit is de totale hoeveelheid van de coating die op een deurklink is aangebracht.

*Toelichting:* De maximale dichtheid van de coating is  $1028 \text{ g/dm}^3$  (gebaseerd op de specifieke zwaartekracht van 1,02- 1,03 van de coating zoals weergegeven in het veiligheidsinformatieblad van deze coating; de maximale dichtheid van de coating = de specifieke zwaartekracht van de coating x de dichtheid van water=  $1,03 \times 0,998 \text{ g/cm}^3 = 1,028 \text{ g/cm}^3$ ).

Oppervlak deurklink:  $1,5 * 0,25 * 4 \text{ dm}^2 = 1,5 \text{ dm}^2$  (aangenomen dat een deurklink 15 cm bij 2,5 cm is en dat de klink 4 kanten heeft)

Uitgaande van de maximale dikte van de laag coating van 40 nm ( $4 \times 10^{-7} \text{ dm}$ ), komt de huid in contact met  $1028 \times 4 \times 10^{-7} \times 1,5 = 6,17 \times 10^{-4}$  gram coating.

- Aantal dagen van blootstelling tijdens levensduur ( $d_{life}$ ): 460 dagen.

*Toelichting:* Twee jaar heeft in principe 730 dagen. Indien alleen de dagen worden meegeteld waarop sprake kan zijn van blootstelling zijn dit er echter 460. Dit aantal is gebruikt als worst case aanname: wanneer ervan uit wordt gegaan dat de persoon wordt blootgesteld gedurende werkdagen (uitgaande van 6 weken vakantie per jaar; 46 weken per jaar x 5 dagen per week; maximaal 230 dagen per jaar) is het aantal dagen van blootstelling gedurende de levensduur van de coating van 2 jaar 460 dagen.

- Lichaamsgewicht ( $W_{body}$ ): 61 kg

*Toelichting:* Als gemiddeld gewicht van den consument wordt 61 kg als redelijk worst case aangenomen voor een volwassene. Dit is het 25 percentiel van het gemiddelde gewicht voor een vrouw in Nederland (RIVM, 2006). Bij een bepaalde dosis geldt dat hoe lager het lichaamsgewicht (body weight (bw)) is, hoe hoger de dosis per kilogram lichaamsgewicht is.

- Fractie dermale absorptie ( $F_{abs}$ ): 1

*Toelichting:* De fractie van de nanodeeltjes die wordt opgenomen door de huid. Voor een worst case schatting gaan we er van uit dat alles wordt opgenomen; dus dan is de fractie 1.

De systemische blootstelling aan nanodeeltjes op de huid op een dag door het gebruik van deurklinken met een antibacteriële coating wordt dan geschat met behulp van de volgende formule;

$$\frac{M_o \times F_{prod} \times \frac{1}{d_{life}}}{W_{body}} \times F_{abs} = \frac{6,17 \times 10^{-4} \times 0,06 \times \frac{1}{460}}{61} \times 1 = 1,32 \times 10^{-9} \text{ g/kg bw/dag}$$

Werkelijke blootstelling zal aanzienlijk lager zijn, aangezien is aangenomen dat:

- slechts één persoon wordt blootgesteld aan de nanodeeltjes. (In de praktijk zullen meerdere personen een deurklink gebruiken.)
- alle nanodeeltjes na huidblootstelling door de huid worden opgenomen. (De dermale absorptie zal veel lager dan 100% zijn.)
- de slijtage volledig veroorzaakt wordt door handcontact bij het openen en sluiten van de deur. (In werkelijkheid zal ook slijtage op andere manieren plaatsvinden, zoals bijvoorbeeld door schoonmaakwerkzaamheden.)

### **Wat zijn de gevaarseigenschappen van het nanomateriaal?**

De hier beschreven casus richt zich op blootstelling via de huid. Huidblootstelling kan leiden tot lokale en systemische effecten. Lokale effecten treden op op de plaats waar de deeltjes op de huid terecht zijn gekomen. Systemische effecten kunnen pas optreden nadat de deeltjes door de huid in het lichaam zijn opgenomen en verspreid.

Nano-TiO<sub>2</sub> en nano-Ag zijn nanodeeltjes waarvoor de gevaareigenschappen relatief uitgebreid zijn onderzocht. In de wetenschappelijke literatuur zijn echter geen grenswaarden voor blootstelling via de huid bekend.

Voor nano-TiO<sub>2</sub> is opname door de huid uitvoerig onderzocht vanwege de toepassing in cosmetica. De resultaten uit de beschikbare onderzoeken laten zien dat het binnendringen van nano-TiO<sub>2</sub> door de intacte huid verwaarloosbaar is (Nohynek et al., 2010; Schilling et al., 2010), waarmee het onwaarschijnlijk is dat systemische effecten zullen optreden na huidblootstelling. Ook zijn er geen lokale effecten van nano-TiO<sub>2</sub> op de huid bekend (Nohynek et al., 2007).

Ook voor nano-Ag is geen sterk bewijs dat er lokale effecten op de huid kunnen optreden (Christensen et al., 2011; Korani et al., 2011). Een recente publicatie van een dermale studie met nano-Ag in cavia's is van te beperkte kwaliteit om conclusies over lokale of systemische effecten te trekken (Korani et al., 2011). Uit humane studies blijkt dat absorptie van nano-Ag door de verbrande huid mogelijk is (Trop et al., 2006; Vlachou et al., 2007). In deze studies werd het gebruik van nano-Ag in wondverband bij brandwonden geëvalueerd. Verhoogde zilver concentraties in de urine en het bloed, verkleuring van de huid en verhoogde leverenzym waarden werden waargenomen. Het is echter niet mogelijk om op basis van deze studie een grenswaarde voor blootstelling van de intacte huid af te leiden, omdat er geen doses gerapporteerd zijn.

In principe kan voor het afleiden van dermale grenswaarden gebruik worden gemaakt van studies waarbij proefdieren via dezelfde route (dermaal) aan verwante stoffen zijn blootgesteld. Dit is echter voor nano-Ag niet mogelijk, omdat niet duidelijk is in hoeverre nano-Ag vergelijkbaar is met de geteste zilververbindingen.

Ook is het mogelijk om studies te gebruiken waarbij proefdieren via andere routes zijn blootgesteld. Voor nano-Ag zijn zowel een orale als inhalatoire studies in proefdieren uitgevoerd. Bij beide routes zijn ook systemische effecten geïdentificeerd.

In een 28-dagen orale studie waarbij ratten 60 nm zilver nanodeeltjes oraal kregen toegediend (30, 300 en 1000 mg/kg lichaamsgewicht/dag) werden bij alle doseringen effecten waargenomen (Kim et al., 2008). De relevantie van deze uitkomsten in relatie tot het afleiden van een grenswaarde voor de mens is beperkt. Er worden relatief hoge doseringen (ten opzichte van de verwachte blootstelling) gebruikt en bij de laagst geteste dosis (30 mg/kg lichaamsgewicht/dag) worden al effecten waargenomen.

In een 90-dagen inhalatie studie werden ratten blootgesteld aan 18-19 nm zilver nanodeeltjes (49, 133 en 515 µg/m<sup>3</sup>) via inademing (Sung et al. 2008, 2009). De laagst geteste dosis waarbij geen effecten werden waargenomen is 49 µg/m<sup>3</sup> (equivalent aan 0.6 x 10<sup>6</sup> deeltjes/cm<sup>3</sup>). Om deze dosering te kunnen vergelijken met de berekende maximale blootstelling moet deze worden uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht/ dag. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het in de studie aangegeven lichaamsgewicht van 253 g voor mannetjes en 162 g voor vrouwtjes en een adem minuvolume (AMV) van 0,8 L/min/kg bw (0,2 L/min voor mannetjes en 0,13 L/min voor vrouwtjes) volgens REACH guidance R8 (ECHA, 2008). Op basis van bovengenoemde aannames en een 100% systemische beschikbaarheid kan worden berekend dat een inhalatoire

blootstelling (C) aan  $49 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $49 \times 10^{-6} \text{ mg}/\text{L}$ ) gedurende 6 uur/dag 5 dagen/week vergelijkbaar is met een dosis van:

$$Dosis_{\text{mg/kglichaamgewicht/d}} = \frac{C_{\text{mg/L}} \times AMV_{\text{L/min}} \times \text{Blootsteldingsduur}_{\text{min/dag}}}{\text{Lichaamsgewicht}_{\text{kg}}} =$$

$$= \frac{49 \times 10^{-6} \times 0,2 \times 360 \times \frac{5}{7}}{253 \times 10^{-3}} = 0,01 \text{ mg/kg lichaamsgewicht / dag} = 1 \times 10^{-5} \text{ g/kgbw/d}$$

$$Dosis_{\text{mg/kglichaamgewicht/d}} = \frac{C_{\text{mg/L}} \times AMV_{\text{L/min}} \times \text{Blootsteldingsduur}_{\text{min/dag}}}{\text{Lichaamsgewicht}_{\text{kg}}} =$$

$$= \frac{49 \times 10^{-6} \times 0,13 \times 360 \times \frac{5}{7}}{162 \times 10^{-3}} = 0,01 \text{ mg/kg lichaamsgewicht / dag} = 1 \times 10^{-5} \text{ g/kgbw/dag}$$

### Veroorzaakt het gebruik van het nanomateriaal een gezondheidsrisico?

Door gebrek aan blootstellingdata is een worst case schatting van de blootstelling gemaakt. De systemische blootstelling aan  $\text{TiO}_2/\text{Ag}$ -nanodeeltjes via de huid op een dag door het gebruik van de deurklinken wordt met zeer worst case aannames geschat op  $1,32 \times 10^{-9} \text{ g/kg bw/dag}$ .

De beschikbare data rondom de toxiciteit van nano-Ag is beperkt, waardoor er gekozen is voor een 'quick and dirty' MOE (margin of exposure) aanpak. Deze geeft een idee hoe groot de marges zijn tussen de geschatte blootstelling aan nanodeeltjes en de laagste dosis waarbij in de orale studie nog wel en in de inhalatoire studies geen effecten werden waargenomen.

Wanneer we de geschatte blootstelling aan  $\text{TiO}_2/\text{Ag}$  nanodeeltjes vergelijken met de laagst geteste dosis in de 28 dagen orale toxiciteit studie met nano-zilver in ratten (30 mg/kg lichaamsgewicht/dag, effecten waargenomen), is de marge 20 miljoen.

Wanneer we de geschatte blootstelling aan  $\text{TiO}_2/\text{Ag}$  nanodeeltjes vergelijken met de laagst geteste dosis waarbij in de 90 dagen inhalatoire toxiciteit studie met nano-zilver in ratten geen effecten werden waargenomen ( $49 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , equivalent aan 0,01 mg/kg lichaamsgewicht/dag) is de marge 8 duizend.

### Conclusies & Advies

De marges tussen de geschatte blootstelling aan  $\text{TiO}_2/\text{Ag}$  nanodeeltjes op de huid en de doseringen van Ag nanodeeltjes waarbij in dierproeven na inslikken nog effecten en na inademing geen effecten meer werden waargenomen zijn groot. Zeker omdat in deze vergelijking niet is meegenomen dat de absorptie bij blootstelling van de huid meestal aanzienlijk lager is dan absorptie bij inslikken of inademing. Bovendien is de blootstelling vergeleken met gegevens over Ag (de meest toxische stof), terwijl de deeltjes maar voor 2% uit Ag bestaan. Daarnaast is er vanuit gegaan dat één persoon aan alle in de coating aanwezige nanodeeltjes wordt blootgesteld, terwijl het waarschijnlijk is dat meerdere personen gebruik maken van de deurklink en dat deeltjes ook door bijvoorbeeld het schoonmaken van de deurklink uit de coating kunnen verdwijnen.

Op basis van de worst case schatting van de blootstelling aan de nanodeeltjes door handcontact met de gecoate deurklinken gecombineerd met de huidige kennis met betrekking tot de gevaareigenschappen van de nanodeeltjes in de coating, schatten we het risico van het gebruik van deurklinken voorzien van deze nanocoating in als laag. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het gebruik van deurklinken voorzien van deze nanocoating waarschijnlijk geen nano-specifieke gezondheidsrisico's met zich meebrengt. Hierbij moet wel de kanttekening worden gemaakt dat bij deze risico-schatting geen rekening is gehouden met eventuele andere blootstellingsbronnen voor nanodeeltjes.

ECHA, 2008. REACH Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, European Chemicals Agency, may 2008.

Korani M, Rezayat SM, Gilani K, Arbabi Bidgoli S, Adeli S. Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:855-62. Epub 2011 Apr 27.

Nohynek GJ, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol* 243-239-259, 2010.

Nohynek GJ, Lademann J., Ribault C., Roberts MS. Grey Goo on the skin? Nanotechnology, Cosmetic and Sunscreen safety. *Critical Reviews in Toxicology*. 37:251-277, 2007.

RIVM, 2006. RIVM report 320104002/2006, General Fact Sheet ConsExpo 4.

Schilling K, Bradford B, Castelli D, Dufour E, Nash JF, Pape W, Schulte S, Tooley I, Van Den Bosch J, Schellauf F. Human safety review of "nano" titanium dioxide and zinc oxide. *Photochem Photobiol Sc* 9, 495-509, 2010.

Trop M., Novak M., Rodl S., Hellbom B., Kroell W., Goessler W. Silver coated dressing acticoat caused raised liver enzymes and aguria-like symptoms in burn patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 60, 648-652, 2006.

Vlachou E., Chipp E., Shale E., Wilson YT., Papini R., Moiemmen NS. The safety of nanocrystalline silver dressings on burns: A study of systemic silver absorption. *Burns* 33, 979-985, 2007.