

DIN EN ISO 10801

ICS 07.030

**Nanotechnologien –
Erzeugung von Metall-Nanopartikeln zur Prüfung auf Toxizität nach
Inhalation unter Verwendung des
Verdampfungs-/Kondensationsverfahrens (ISO 10801:2010);
Deutsche Fassung EN ISO 10801:2010**

Nanotechnologies –
Generation of metal nanoparticles for inhalation toxicity testing using the
evaporation/condensation method (ISO 10801:2010);
German version EN ISO 10801:2010

Nanotechnologies –
Génération de nanoparticules de métal pour essais de toxicité par inhalation en utilisant la
méthode de condensation/évaporation (ISO 10801:2010);
Version allemande EN ISO 10801:2010

Gesamtumfang 30 Seiten

Normenausschuss Materialprüfung (NMP) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10801:2010) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 229 „Nanotechnologies“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 352 „Nanotechnologien“, deren Sekretariate von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten werden, erarbeitet.

Das zuständige deutsche Gremium ist der Unterausschuss NA 062-08-17-03 UA „Gesundheits- und Umweltaspekte“ des Arbeitsausschusses NA 062-08-17 AA „Nanotechnologien“ im Normenausschuss Materialprüfung (NMP).

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen.

ISO 9276-1	siehe	DIN ISO 9276-1
ISO 10808	siehe	DIN EN ISO 10808
ISO/TS 27687	siehe	DIN SPEC 1121
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10808, *Nanotechnologien — Charakterisierung von Nanopartikeln in Inhalationskammern zur Prüfung auf Toxizität nach Inhalation*

DIN EN ISO/IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

DIN ISO 9276-1, *Darstellung der Ergebnisse von Partikelgrößenanalysen — Teil 1: Grafische Darstellung*

DIN SPEC 1121, *Nanotechnologien — Terminologie und Begriffe für Nanoobjekte — Nanopartikel, Nanofaser und Nanoplättchen*

Deutsche Fassung

Nanotechnologien —
Erzeugung von Metall-Nanopartikeln zur Prüfung auf Toxizität
nach Inhalation unter Verwendung des
Verdampfungs-/Kondensationsverfahrens
(ISO 10801:2010)

Nanotechnologies —
Generation of metal nanoparticles for inhalation toxicity
testing using the evaporation/condensation method
(ISO 10801:2010)

Nanotechnologies —
Génération de nanoparticules de métal pour essais de
toxicité par inhalation en utilisant la méthode de
condensation/évaporation
(ISO 10801:2010)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 14. Dezember 2010 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim Management-Zentrum des CEN-CENELEC oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

Management-Zentrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel

Inhalt

	Seite
Vorwort	3
Einleitung.....	4
1 Anwendungsbereich	5
2 Normative Verweisungen	5
3 Begriffe	5
4 Kurzbeschreibung	8
4.1 Partikelerzeugung	8
4.2 Vorbereitung des Systems	8
5 Anforderungen	9
5.1 Kapazität und Regelung	9
5.2 Nanopartikel-Eigenschaften	9
5.3 Expositionskammeratmosphäre	9
5.4 Betriebssicherheit des Systems	9
6 Charakterisierung der Leistungsfähigkeit des Partikelerzegers	10
6.1 Anforderungen an die Partikelgrößenverteilung und Massenkonzentration	10
6.2 Messung der Partikelgrößenverteilung	10
6.2.1 Probenahme mit DMAS	10
6.2.2 Probenahme für die Mikroskopie	11
6.3 Massenkonzentration, gemessen durch Filter-Probenahme	11
6.3.1 Filter-Probenahme für die Aerosol-Massenkonzentration	11
6.3.2 Häufigkeit der Probenahme	11
7 Festlegungen für die Erzeugung der Nanopartikel	12
7.1 Reinheit/Verunreinigung der Prüfpartikel	12
7.2 Größenbereich	12
7.3 Anzahlkonzentration	12
7.4 Form der Nanopartikel	12
7.5 Stabilität	12
7.6 Exposition der Versuchstiere	12
8 Beurteilung der Ergebnisse	13
9 Prüfbericht	13
Anhang A (informativ) Beispiel eines Verfahrens zur Erzeugung von Silber-Nanopartikeln mittels Verdampfung/Kondensation.....	14
Literaturhinweise	27

Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10801:2010) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 229 „Nanotechnologies“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 352 „Nanotechnologies“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom BSI gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Juni 2011, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Juni 2011 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Texte dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder] CENELEC sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 10801:2010 wurde vom CEN als EN ISO 10801:2010 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Die Anzahl auf Nanotechnologie beruhender Konsumgüter, die Silber-, Gold-, Kohlenstoff-, Zinkoxid, Titandioxid und Siliciumdioxid-Nanopartikel enthalten, wächst sehr schnell. Der Anteil der Bevölkerung, der mit hoher Wahrscheinlichkeit solchen Produkten ausgesetzt ist, nimmt mit sich ausweitender Anwendung stetig zu. Insbesondere die Arbeiter in auf Nanotechnologie beruhenden Industriezweigen sind dem Risiko einer Exposition gegenüber hergestellten Nanopartikeln ausgesetzt. Wenn Nanopartikel aus Produkten freigesetzt werden, könnte die Öffentlichkeit ebenfalls belastet werden.

Über die Giftigkeit von Partikeln mit Nanogröße gibt es zurzeit nur begrenzte aber wachsende Kenntnisse. Die Prozesse der Nanopartikel-Herstellung schließen Gasphasen-, Dampfphasen, Kolloidal- und Abriebprozesse ein. Zu den potenziellen Wegen der Exposition gehören Inhalation und die Aufnahme über die Haut und Nahrung. Eine Inhalation kann die Folge einer direkten Leckage bei Gasphasen- und Dampfphasenprozessen sein oder auf einer Luftverunreinigung des Arbeitsplatzes aus Ablagerungen, durch Produktaufbereitung und -handhabung oder durch Produktweiterverarbeitung nach der Aufbereitung und Verpacken der Produkte beruhen [7]. Die Exposition gegenüber hergestellten Partikeln mit Nanogröße kann während der Produktion, Verwendung und Entsorgung in der Umgebungsluft oder am Arbeitsplatz auftreten und ist für die öffentliche und berufliche Gesundheitsfürsorge von Bedeutung.

Derzeit gibt es weder allgemein anerkannte Verfahren zur Inhalationstoxizitätsprüfung für Partikel mit Nanogröße noch spezifische Verfahren zur Nanopartikel-Erzeugung für solche Prüfungen. Die Fähigkeit des Dispergierens von Partikeln mit Nanogröße, die eingeatmet werden können, aus Pulvern, stellte eine Hürde bei der Bewertung der Auswirkungen einer Inhalation von Partikeln mit Nanogröße auf das Atmungssystem dar. Obwohl die Möglichkeit besteht, dass Nanopartikel aus Pulvern in Luft dispergiert werden, kann die Größe der so erzeugten Partikel auf Grund von Aggregation und Agglomeration größer sein als gewünscht. Um wichtige Informationen zur Bewertung der Auswirkungen der Inhalation von Nanopartikeln auf die Gesundheit, müssen Partikel mit Nanogröße erzeugt und in eine Prüfumgebung überführt werden, in der die Versuchstiere zum Prüfen auf Kurzzeit- und Langzeit-Inhalationstoxizität untergebracht sind. Das auf dem Verdampfen von Metall (in diesem Beispiel Silber) und nachfolgender Kondensation beruhende Verfahren zur Erzeugung von Nanopartikeln ermöglicht die Bereitstellung einer konsistenten Partikelgrößenverteilung und stabiler Anzahlkonzentrationen, die für Untersuchungen der Kurzzeit- und Langzeit-Inhalationstoxizität geeignet sind.

Diese Internationale Norm bietet ein Verfahren zur Erzeugung stabiler Silbernanopartikel mit Partikelgrößen bis 100 nm. Anhang A enthält eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens. Das hierin beschriebene Erzeugungsverfahren weist eine ausreichende Stabilität für eine bis zu 90 Tage andauernde stetige Prüfung der Inhalationstoxizität auf. Die erzeugten Nanopartikel können in verschiedenen Versuchssystemen verwendet werden, einschließlich auf Basis menschlicher Zellen funktionierende „Labs-on-a-chip“, einer Reihe von weiteren *In-vitro*-Verfahren [8] [9] [10] [11] und den möglicherweise heutzutage noch durchgeführten Tierversuchen, die Ganzkörper-, nur-Kopf- und nur-Nase-Versuche einschließen, jedoch nicht auf diese beschränkt sind. Das Verfahren gilt nicht nur für die in diesem Beispiel verwendeten Silber-Nanopartikel, sondern darf auch zum Erzeugen anderer metallischer Nanopartikel mit ähnlicher Schmelztemperatur und Verdampfungsgeschwindigkeit, z. B. Gold, angewendet werden. Das Verfahren ist jedoch nicht auf die Erzeugung von Nanopartikeln aller Metalle anwendbar.

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm liefert Anforderungen und Empfehlungen zur Erzeugung von Metall-Nanopartikeln als Aerosole, die für die Inhalationstoxizitätsprüfung geeignet sind, mit Hilfe des Verdampfungs-/Kondensationsverfahrens. Seine Anwendung ist auf Metalle, wie Gold und Silber, beschränkt, für die nachgewiesen wurde, dass für die Prüfung auf Toxizität nach Inhalation geeignete Nanopartikel nach dem hier festgelegtem Verfahren (siehe Anhang A) erzeugt werden können.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO/TS 27687, *Nanotechnologies — Terminology and definitions for nanoobjects — Nanoparticle, nanofibre and nanoplate*

ISO 15900, *Determination of particle size distribution — Differential electrical mobility analysis for aerosol particles*

ISO/IEC 17025, *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*

OECD Test Guideline (TG) 403, *Acute Inhalation Toxicity*¹⁾

OECD Test Guideline 412 (TG) 412, *Subacute Inhalation Toxicity: 28-day Study*¹⁾

OECD Test Guideline 413 (TG) 413, *Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study*¹⁾

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO/TS 27687 und ISO 15900 und die folgenden Begriffe.

3.1

differentielles Mobilitätsanalysator-System

DMAS

System, das zum Messen der Größenverteilung von Submikrometer-Aerosolpartikeln, das aus einem DEMC, einer Einrichtung zur Einstellung der Partikelladung, Durchflussmessgeräten, einem Partikeldetektor, Verbindungsleitungen, einem Rechner und geeigneter Software besteht, verwendet wird

ANMERKUNG Übernommen von ISO 15900:2009, Definition 2.8.

3.2

differentieller elektrischer Mobilitätsklassierer

DEMC

differentieller elektrischer Mobilitätsspektrometer

DEMS

Klassierer, der Aerosolpartikelgrößen aus einer in ihn einströmenden Verteilung selektieren kann und nur die ausgesuchten Größen zum Auslass durchlässt.

1) Veröffentlichung der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD)

ANMERKUNG 1 Ein DEMC unterteilt Aerosolpartikelgrößen durch Einstellen des Gleichgewichts zwischen der elektrischen Feldkraft an jedem Partikel im elektrischen Feld und der aerodynamischen Widerstandskraft (Strömungswiderstand). Klassierte Partikel können auf Grund ihrer Zahl elektrischer Ladungen unterschiedliche Größen und eine geringe Spannweite der elektrischen Mobilität, die durch die Betriebsbedingungen und physikalischen Maße des DEMC bestimmt wird, haben.

ANMERKUNG 2 Übernommen von ISO 15900:2009, Definition 2.7.

3.3 **Kondensationspartikelzähler** **CPC**

Messgerät, das Partikel detektiert und zur Berechnung der Partikelanzahlkonzentration verwendet werden kann, falls die Fließgeschwindigkeiten im Detektor bekannt sind.

ANMERKUNG 1 Der Größenbereich der nachgewiesenen Partikel ist üblicherweise kleiner als einige hundert Nanometer und größer als ein paar Nanometer. Ein CPC ist nur ein möglicher Detektor für die Anwendung mit einem DEMC.

ANMERKUNG 2 In manchen Fällen kann ein Kondensationspartikelzähler auch Kondensationskernzähler (CNC) genannt werden.

ANMERKUNG 3 Diese Definition unterscheidet sich von der in ISO 15900 angegebenen.

3.4 **Inhalationsexpositionskammer** **Inhalationskammer** **Expositionskammer**

System, das für die Exposition von Versuchstieren gegenüber einer inhalierten Prüfschubstanz mit einer vorbestimmten Dauer und Dosis vorbereitet ist, die entweder nach dem nur-Nase-Verfahren vorbereitet oder dem Ganzkörper-Verfahren erfolgt

ANMERKUNG 1 Der Begriff "nur-Nase" ist Synonym zu "nur-Kopf" oder "nur-Schnauze".

ANMERKUNG 2 Von OECD TG 403, OECD TG 412, OECD TG 413 übernommen.

3.5 **Verdampfungs-/Kondensations-Nanopartikel-Erzeugungssystem**

Einrichtung zur Herstellung eines Nanopartikel-Aerosols nach dem Verdampfungs-/Kondensationsverfahren, das an eine Inhalationskammer oder eine andere Toxizitätsprüfeinrichtung angeschlossen ist

3.6 **geometrischer mittlerer Durchmesser** **GMD**

Lagemaßzahl einer Partikelgrößenverteilung unter Anwendung des Logarithmus der Partikeldurchmesser, die für das DMAS wie folgt berechnet wird

$$\ln(\text{GMD}) = \frac{\sum_{i=m}^n \Delta N_i \ln(d_i)}{N}$$

Dabei ist

d_i der Mittelpunktdurchmesser für den Größenkanal i ;

N die Gesamtkonzentration;

ΔN_i die Konzentration innerhalb des Größenkanals i ;

m der erste Kanal;

n der letzte Kanal.

ANMERKUNG Der GMD wird üblicherweise aus Partikelzählungen berechnet und kann, wenn angegeben, auf der Oberfläche oder dem Partikelvolumen mit angemessener Gewichtung beruhen.

3.7 geometrische Standardabweichung GSD

Maß der Breite oder Streuung der Partikelgrößen, das für das DMAS berechnet wird mit

$$\ln(\text{GSD}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=m}^n N_i [\ln d_i - \ln(\text{GMD})]^2}{N - 1}}$$

3.8 anzahlbezogener Mediandurchmesser CMD

Durchmesser äquivalent zu GMD für Partikelzählungen unter der Annahme einer logarithmischen Normalverteilung

ANMERKUNG Die allgemeine Form der Beziehung wie beschrieben in ISO 9675-5 ist

$$\text{CMD} = x_{50,r} = x_{50,p} e^{(r-p)s^2}$$

Dabei ist

- e die Basis des natürlichen Logarithmus ($e = 2,718\ 28\dots$);
- p die Dimension (Art der Größe) einer Verteilung; dabei ist
 - $p = 0$ die Anzahl,
 - $p = 1$ die Länge,
 - $p = 2$ die Fläche,
 - $p = 3$ das Volumen oder die Masse;
- r die Dimension (Art der Größe) einer Verteilung; dabei ist
 - $r = 0$ die Anzahl,
 - $r = 1$ die Länge,
 - $r = 2$ die Fläche,
 - $r = 3$ das Volumen oder die Masse;
- s die Standardabweichung der Dichteverteilung;
- $x_{50,r}$ die mittlere Partikelgröße einer kumulativen Verteilung der Dimension r .