

DIN EN ISO 10808

ICS 07.030

**Nanotechnologien –
Charakterisierung von Nanopartikeln in Inhalationskammern zur
Prüfung auf Toxizität nach Inhalation (ISO 10808:2010);
Deutsche Fassung EN ISO 10808:2010**

Nanotechnologies –
Characterization of nanoparticles in inhalation exposure chambers for inhalation toxicity
testing (ISO 10808:2010);
German version EN ISO 10808:2010

Nanotechnologies –
Caractérisation des nanoparticules dans les chambres d'inhalation par exposition pour les
essais de toxicité par inhalation (ISO 10808:2010);
Version allemande EN ISO 10808:2010

Gesamtumfang 28 Seiten

Normenausschuss Materialprüfung (NMP) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10808:2010) 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 9276-6	siehe DIN ISO 9276-6
ISO 10801	siehe DIN EN ISO 10801
ISO/IEC 17025	siehe DIN EN ISO/IEC 17025
ISO/TS 27687	siehe DIN SPEC 1121

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10801, *Nanotechnologien — Erzeugung von Metall-Nanopartikeln nach dem Verdampfungs-/Kondensationsverfahren zur Prüfung auf Toxizität nach Inhalation*

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

DIN ISO 9276-6, *Darstellung der Ergebnisse von Partikelgrößenanalyse — Teil 6: Die Beschreibung und Quantifizierung von Partikelform und Morphologie*

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

Deutsche Fassung

Nanotechnologien —
Charakterisierung von Nanopartikeln in Inhalationskammern zur
Prüfung auf Toxizität nach Inhalation
(ISO 10808:2010)

Nanotechnologies —
Characterization of nanoparticles in inhalation exposure
chambers for inhalation toxicity testing
(ISO 10808:2010)

Nanotechnologies —
Caractérisation des nanoparticules dans les chambres
d'inhalation par exposition pour les essais de toxicité par
inhalation
(ISO 10808:2010)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 10. 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
3.1 Partikelmesssysteme	5
4 Prüfsubstanz-Überwachungsverfahren	8
4.1 Kurzbeschreibung	8
4.1.1 Exposition.....	8
4.1.2 Partikeleigenschaften.....	8
4.2 Vorbereitung des Systems	8
4.3 Untersuchung.....	9
5 Festlegung des Überwachungsverfahrens	9
5.1 Anforderungen an die anzahlbasierte Partikelgrößenverteilung und die Massenkonzentration	9
5.2 Messung der anzahlbasierten Partikelgrößenverteilung.....	9
5.3 Messung der Massenkonzentration	10
5.4 Inhalationsexpositionskammer	10
6 Beurteilung der Ergebnisse	11
7 Prüfbericht.....	12
Anhang A (informativ) Beispiel einer Nanopartikel-Charakterisierung zur Prüfung der Toxizität nach Inhalation.....	13
Literaturhinweise	25

Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 10808:2010) 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 10808:2010 wurde vom CEN als EN ISO 10808:2010 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 dem Expositionsrisiko gegen Nanopartikel ausgesetzt ist, nimmt mit sich ausweitender Anwendung stetig zu. Insbesondere die Arbeiter in auf Nanotechnologie beruhenden Industriezweigen sind dem Risiko einer Exposition gegenüber Nanopartikeln ausgesetzt. Wenn Nanopartikel aus Produkten freigesetzt werden, könnte die Öffentlichkeit ebenfalls belastet werden. Obwohl die Vorfelddiagnostik bezüglich der Toxizität mittels Instillation von Nanomaterialien wichtige Informationen liefert, gibt sie nicht das tatsächliche Szenario einer Inhalationsexposition wieder und liefert sie nicht die erforderlichen Daten zur Risikobeurteilung für die Inhalationsexposition. Außerdem wird angestrebt, das veraltete Verfahren des derzeit als Standard angewendeten inhalationstoxikologischen Versuchs mit Ratten durch einen für den Menschen relevanten Versuch zu ersetzen [10].

Die Inhalationstoxizität von Nanopartikeln stellt ein besonderes Problem bei der Sicherstellung der Gesundheit von Arbeitern und Verbrauchern dar. Um inhalationstoxikologische Untersuchungen für Partikel mit Nanogröße durchführen zu können, ist es notwendig, die Konzentration, Größe und Verteilung der Partikel mit Nanogröße in der Inhalationskammer zu überwachen. Die konventionellen Verfahren der Feinpartikel- oder Grobpartikelüberwachung, wie die Massendosisüberwachung auf Grundlage von Wägung, werden für Nanopartikel als unzureichend betrachtet, da nanospezifische Parameter (Partikeloberfläche, Partikelanzahl usw.) kritische bestimmende Faktoren sein können, die gegebenenfalls auch überwacht werden sollten.

In der vorliegenden Internationalen Norm wird eine Reihe von Überwachungsfunktionen für die Inhalationstoxizitäts-Prüfkammer vorgeschlagen, einschließlich eines differentiellen Mobilitätsanalysator-Systems (DMAS), um die Partikelanzahl, -größe, -verteilung, -oberfläche und die überschlägige Massendosis zu messen, und einer morphologischen Untersuchung mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) oder Rasterelektronenmikroskopie (REM), ausgestattet mit einem energiedispersiven Röntgenanalysator (TEM-EDXA) für die chemische Zusammensetzung.

Diese Internationale Norm berücksichtigt auch die konventionelle Massendosisüberwachung und andere physikalisch-chemische Überwachungsformen, wenn diese für die Toxizitätsbestimmung als notwendiger Parameter betrachtet wird. Das Verfahren bewertet die Oberfläche, Massendosis, Partikelverteilung, Zusammensetzung und Dispersion von Partikeln mit Nanogröße, um eine wirksame Analyse der Ergebnisse der Inhalationstoxizitätsprüfung zu unterstützen [13], [17], [18].

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm legt Anforderungen an die für Inhalationstoxizitätsuntersuchungen dienende Charakterisierung von luftgetragenen Nanopartikeln in Inhalationskammern hinsichtlich Partikelmasse, -größenverteilung, -anzahlkonzentration und -zusammensetzung fest und liefert Hilfestellung dafür.

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 10312, *Ambient air — Determination of asbestos fibres — Direct transfer transmission electron microscopy method*

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

ISO/TS 27687, *Nanotechnologies — Terminology and definitions for nano-objects — Nanoparticle, nanofibre and nanoplate*

OECD Test Guideline 403 (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⁾

OECD Guidance Document 39 (GD 39), *Acute Inhalation Toxicity Testing*¹⁾

3 Begriffe

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

3.1 Partikelmesssysteme

3.1.1

differentieller elektrischer Mobilitätsklassierer

DEMC

differentielles elektrisches Mobilitätsspektrometer

DEMS

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

ANMERKUNG 1 Ein DEMC unterteilt Aerosolpartikelgrößen durch Einstellen des Gleichgewichts zwischen der elektrischen Feldkraft an jedem Partikel in einem elektrischen Feld und der aerodynamischen Widerstandskraft. Klassierte Partikel haben 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.

ANMERKUNG 2 Von ISO 15900:2009, Definition 2.7 übernommen.

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

3.1.2

differentielles Mobilitätsanalysator-System

DMAS

System 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

ANMERKUNG Von ISO 15900:2009, Definition 2.8 übernommen.

3.1.3

Kondensationspartikelzähler

CPC

Gerät, das Partikel detektiert und zur Berechnung der Partikelanzahlkonzentration verwendet werden kann, falls die Volumenströme in den 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 ein möglicher Detektor für die Anwendung mit einem DEMC.

ANMERKUNG 2 In einigen Fällen kann der CPC auch Kondensationskernzähler (CNC) genannt werden

ANMERKUNG 3 Von ISO 15900:2009, Definition 2.5 übernommen.

3.2

Inhalationsexpositionskammer

Inhalationskammer

Expositionskammer

System, das für die Exposition von Versuchstieren gegenüber einer inhalierten Prüfsubstanz mit einer vorbestimmten Dauer und Dosis vorbereitet ist, die entweder nach dem „nur-Nase“-Verfahren 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, 412, 413 übernommen.

3.3

Nanopartikel-Erzeugungssystem

Einrichtung zur Herstellung eines Nanopartikel-Aerosols mit geregelter Größenverteilung und Konzentration

3.4

Atemzone

Stelle, von der aus das Versuchstier einatmet

ANMERKUNG 1 Bei einem nicht angebundenen, nicht eingesperren Versuchstier entspricht diese Zone dem gesamten Volumen der Inhalationskammer. Bei einem angebundenen oder eingesperren Tier entspricht sie dem Bewegungsbereich der Nase des Tieres. Bei einem Tier mit Atemmaske entspricht sie dem kleinen Volumen vor den Nasenlöchern.

ANMERKUNG 2 Der Begriff „Atemzone“ wird verwendet, um sicherzustellen, dass Proben der Prüfatmosfera an der Stelle genommen werden, die der beim Atmen der Tiere entspricht. Ein nicht erstrebenswerter Probenahmeansatz wäre der, bei dem Konzentrationsmessungen an der Decke der Inhalationskammer vorgenommen werden, obwohl das Tier am Boden exponiert sind.

3.5

geometrischer mittlerer Durchmesser

GMD

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

$$\ln(\text{GMD}) = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta N_i \ln(d_i)}{N}$$

Dabei ist

- d_i der Mittelpunkt Durchmesser 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 Wichtung beruhen.

3.6 geometrische Standardabweichung GSD

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

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

3.7 anzahlbezogener Mediandurchmesser CMD

Durchmesser entsprechend GMD für Partikelzählungen unter der Annahme einer logarithmischen Normalverteilung

ANMERKUNG Die allgemeine Form der Beziehung wie in ISO 9276-5 beschrieben 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, und
 - $p = 3$ 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, und
 - $r = 3$ das Volumen oder die Masse;
- s die Standardabweichung der Dichteverteilung;
- $x_{50,r}$ die mittlere Partikelgröße einer kumulativen Verteilung der Dimension r .