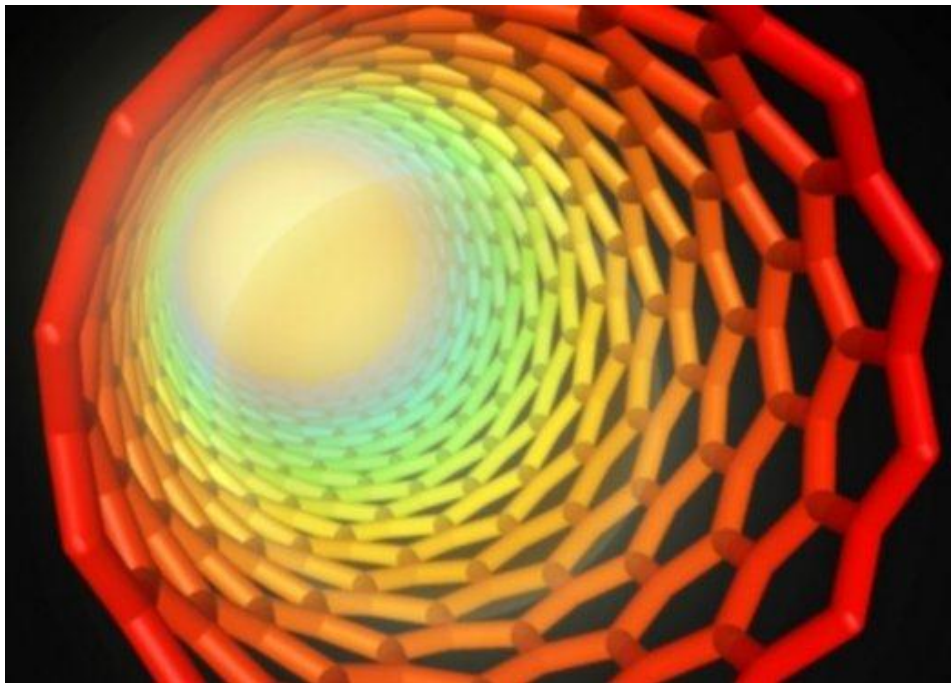


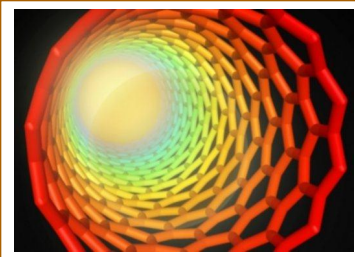
**- Kolnanorör: exponering,
toxikologi och skyddsåtgärder
i arbetsmiljön**



**Per Gustavsson
Maria Hedmer
Jenny Rissler**

2011-03-10





Kunskapsöversikt kolnanorör

Uppdragsgivare

- Arbetsmiljöverket

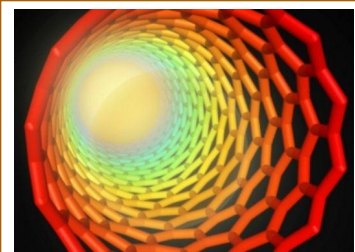
Arbetsgrupp –Lunds universitet

- Per Gustavsson (Biologiska institutionen)
- Maria Hedmer (Arbets- och Miljömedicin)
- Jenny Rissler (Ergonomi och aerosolteknologi)

Referensgrupp

- Maria Albin, LU
- Mats Bohgard, LU
- Martin Kanje, LU
- Steffen Loft, KU

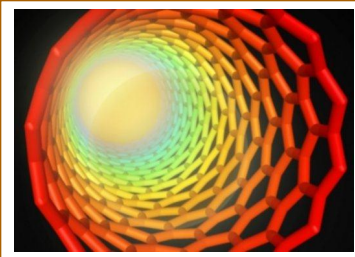




Disposition

- **Fysikaliska och kemiska egenskaper**
- **Förekomst i arbetsmiljö**
- **Toxikologi**
- **Skyddsåtgärder i arbetsmiljön**
- **Forskningsbehov**



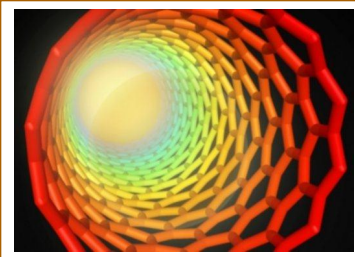


Introduktion

Varför är kolnanorör intressanta och varför ska de undersökas?

- **Förutspås leda till en ny ”industriell revolution” genom nya material och elektriska komponenter med förbättrade egenskaper**
- **Ökad användning de senaste åren och fortsätter öka**
- **2010: Bayer Materials bygger pilotfabrik med en kapacitet på 200 ton/år**



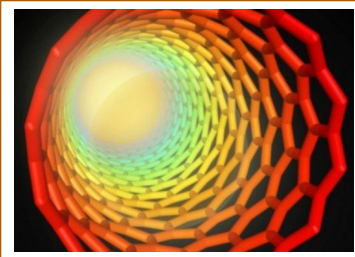


Introduktion

Varför är kolnanorör intressanta och varför ska de undersökas?

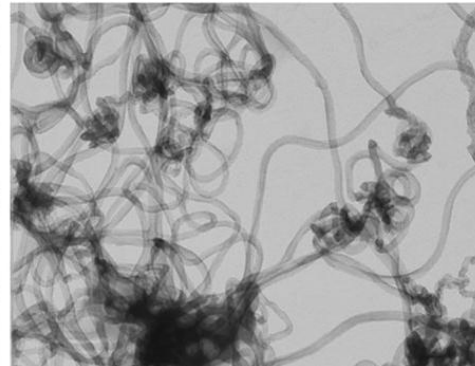
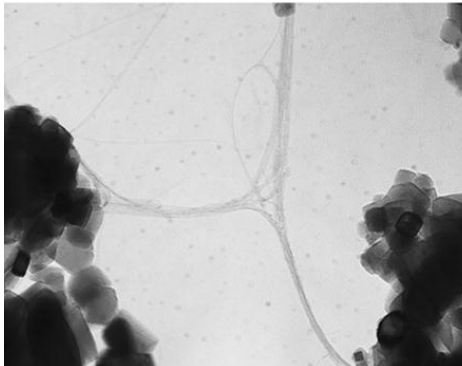
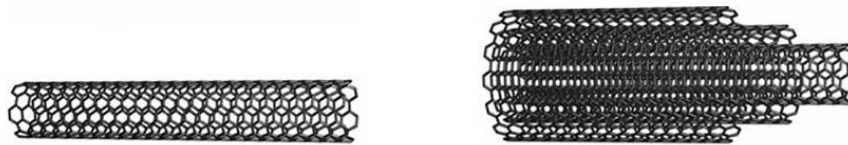
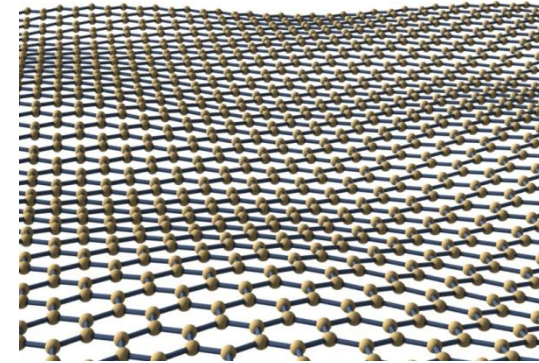
- **Formen hos kolnanorör påminner om fibrer**
 - **Längd-breddförhållande**
- **Jämförelser och liknelser mellan kolnanorör och asbest**
- **Pilotstudier har påvisat negativa effekter hos försöksdjur efter inandning av kolnanorör**

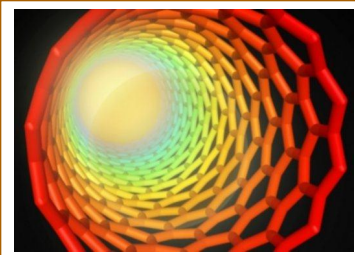




Fysikaliska och kemiska egenskaper

- Kol - grafen
- Lager av grafen rullade till rör:
 - Enkelväggiga rör (SWCNT)
 - Flerväggiga rör (MWCNT)

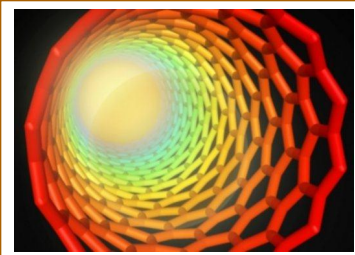




Fysikaliska och kemiska egenskaper

- Enkelväggiga: 0,8- 3 nm i diameter
- Flerväggiga: 10-100 nm
- Längd: 5-10 μm , kortare eller längre
- Stor yta relativt massa
- Mekaniska egenskaper
 - 10 gånger starkare än stål
 - Mjuka men radiellt hållbara

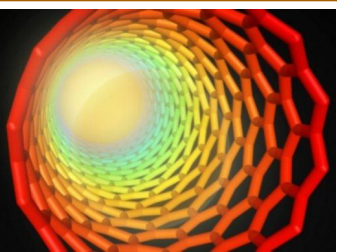




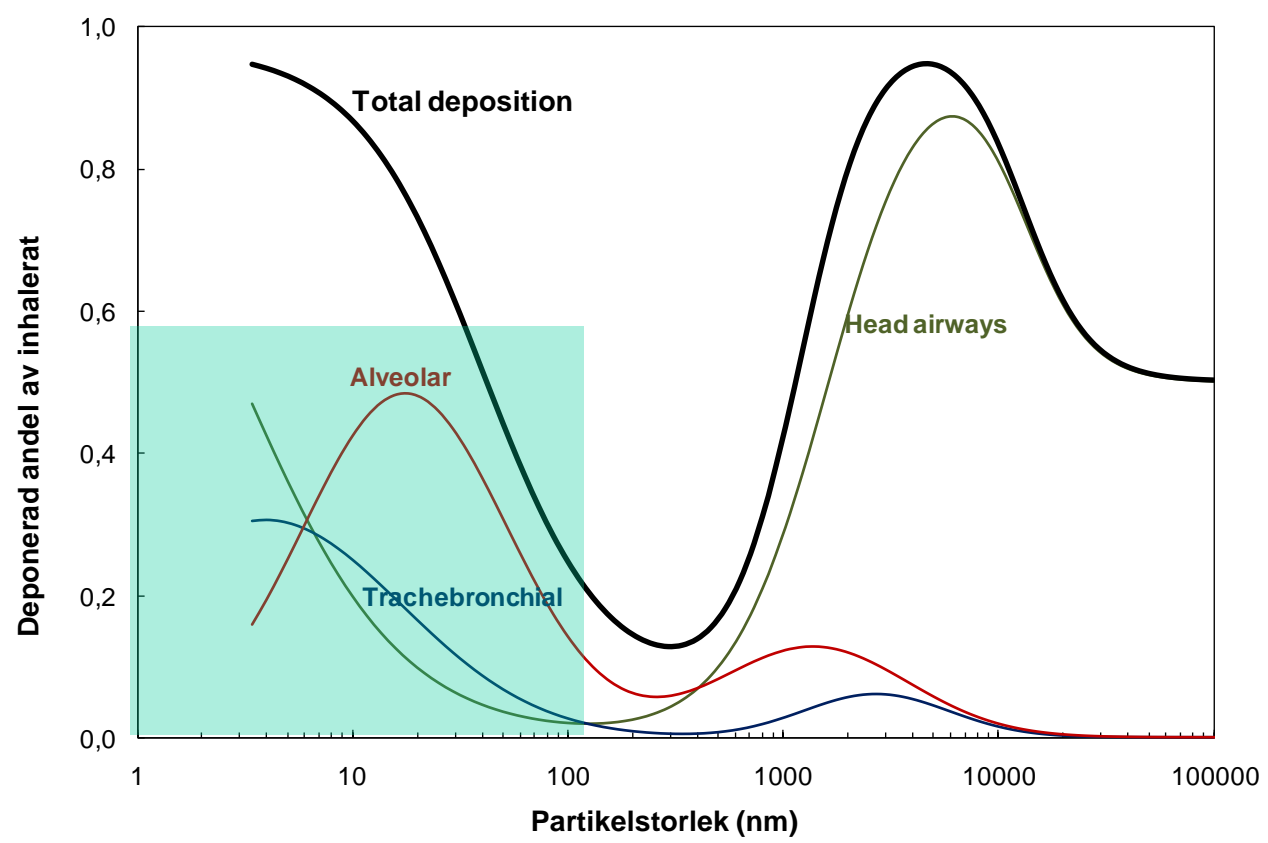
Funktionaliseringar

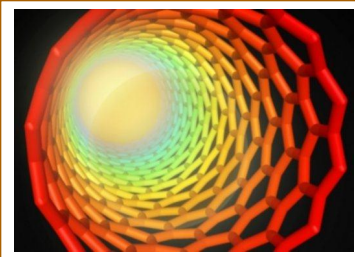
- Ger nya egenskaper
- Nya tillämpningar





Lungdeposition

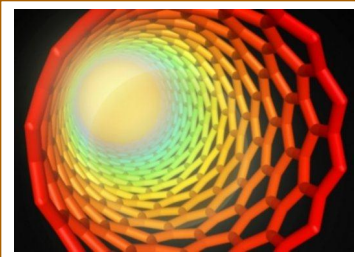




Förekomst

- **Naturlig förekomst i t ex sot**
- **Exempel på nuvarande användningsområden för kolnanorör:**
 - **Blandas i plast, kompositmaterial, gummi**
 - **Delar till bilar, flygplan, vindkraftverk & sportutrustning**
 - **Lithiumjonbatterier till mobiltelefoner & bärbara datorer**
 - **Bottenfärg till båtar**
- **Flertalet potentiella applikationer**

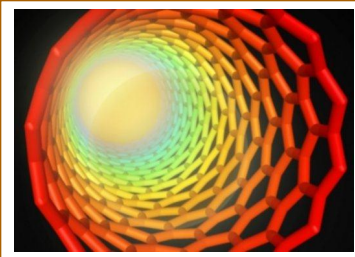




Tillverkning av kolnanorör

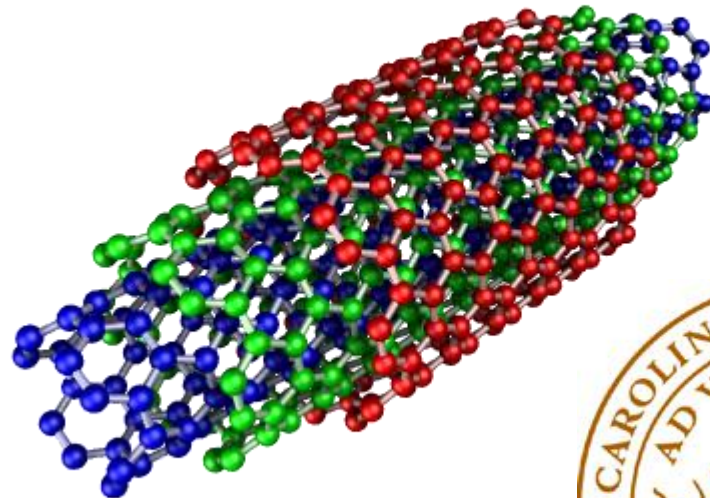
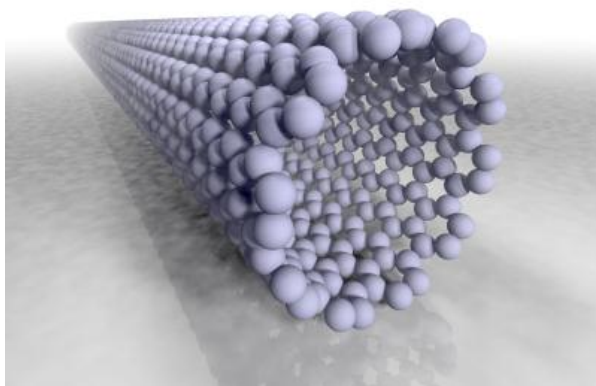
- Idag finns ca 42 tillverkare av kolnanorör & den globala produktionskapaciteten är 2,5 ton/dag
- Produktionskapaciteten är 2-3 ggr högre i Asien jämfört med Europa & Nordamerika
- I Norden finns bara 1 producent (norskt)
- I Sverige pågår F&U-arbete på minst 3 företag
 - Kompositmaterial till flygindustrin

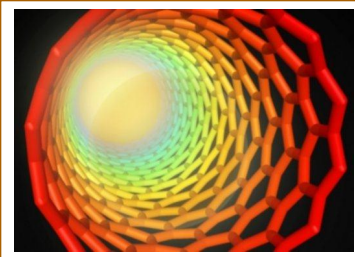




Tillverkning av kolnanorör

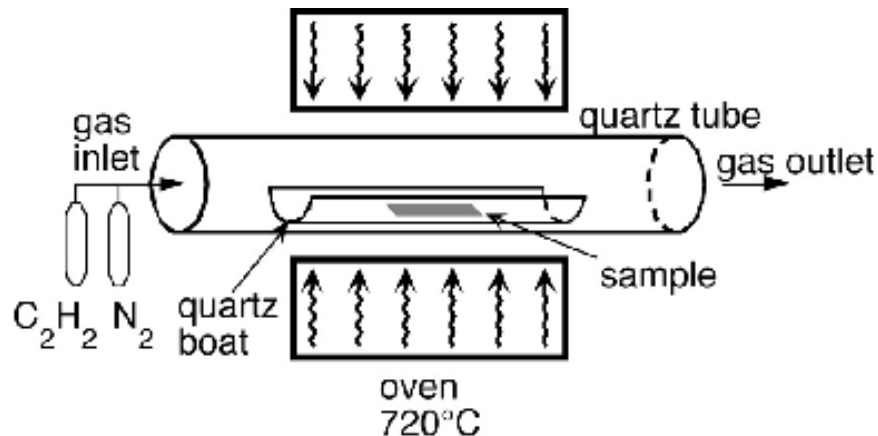
- **Tre olika tekniker:**
 - **Chemical vapour deposition**
 - **Arch discharge**
 - **Laser ablation**

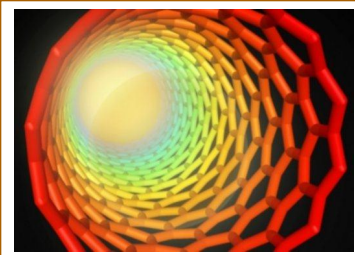




Chemical vapour deposition

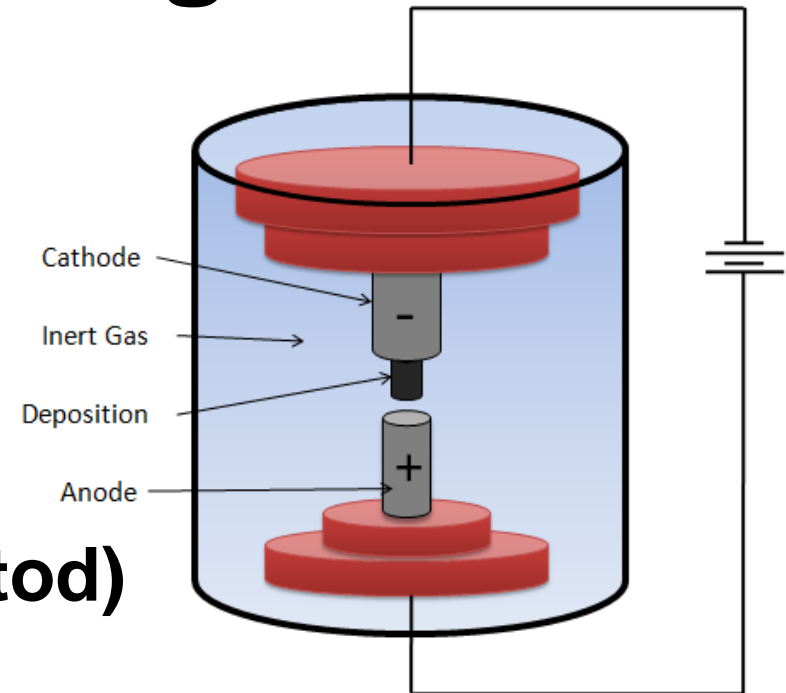
- **Vanligaste och mest använda tekniken**
 - Låg uppstartskostnad, högt utbyte & renhet
 - Både SWCNT & MWCNT
- **Termisk nedbrytning av gasformigt kolväte (t ex CO₂, metan, acetylen) i närvaro av metalkatalysator (Fe, Co, Ni)**

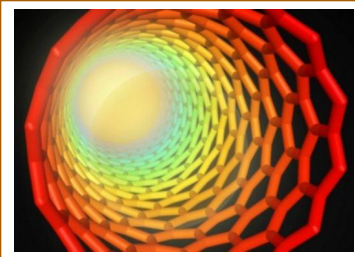




Arch discharge

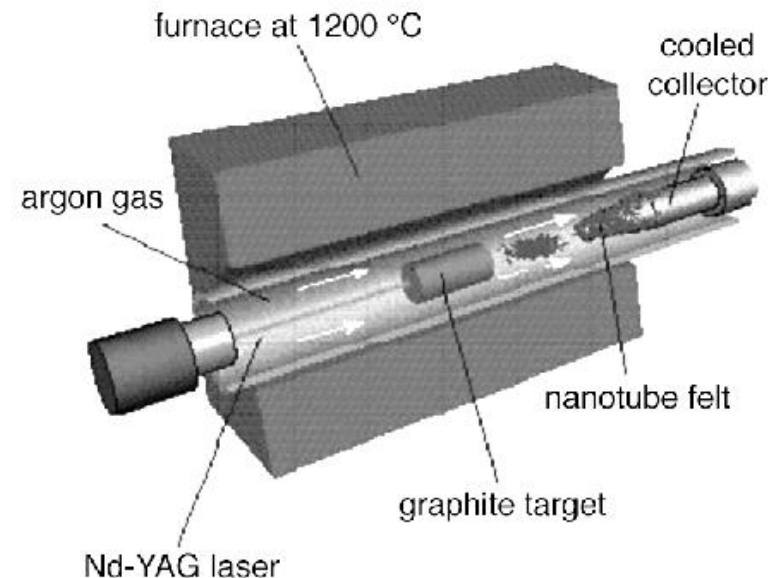
- Teknik som användes då kolnanorören först upptäcktes 1991
- Spänningsfält över 2 grafitstavar (anod & katod)
 - ⇒ stabil bågurladdning
 - ⇒ kolnanorören växer på katoden medan anoden konsumeras
- Fördelar – hög kvalitet, billig metod
- Nackdel – stora mängder orenheter

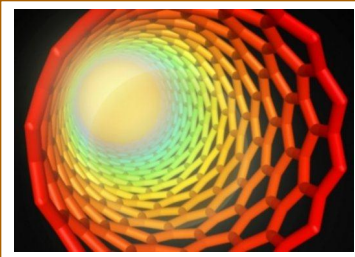




Laser ablation

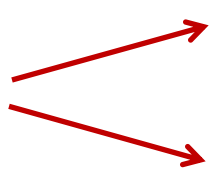
- Både tillverkning av MWCNT & SWCNT
- Ett grafimål placeras i en ugn
- Laserpulser förångar grafitmålet
- Kolnanorör växer på ett kylt mål då den förångade kolet kondenserar
 - Ren grafit \Rightarrow MWCNT
 - Grafit dopad med Co eller Ni \Rightarrow SWCNT



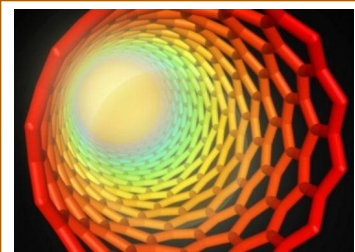


Råmaterialalets renhetsgrad

- 1) Enkelväggiga kolnanorör
 - 2) Flerväggiga kolnanorör
 - 3) Metaller
 - 4) Stödmaterial
 - 5) Kol och organiska ämnen
- } Kolnanorör
- } Rester

"Rening"  Orenheter
Sortering

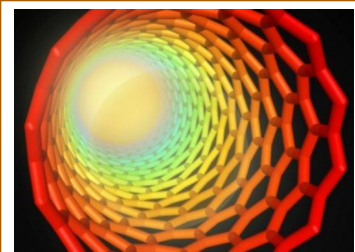




Förekomst i arbetsmiljö-yrkesmässig exponering

- Tillverkning av kolnanorör inklusive upprenning & funktionalisering
- Forsknings- & utvecklingsarbete
- Tillverkning och bearbetning av produkter innehållande kolnanorör
- Troligen också vid avfallshantering & återvinning

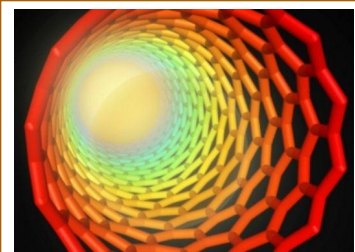




Yrkesmässig exponering vid tillverkning av kolnanorör

- **Tillverkas i slutna produktionssystem**
 - Ingen exponering förväntas att ske under syntetiseringsfasen
- **Emission och därmed exponering för partiklar när man:**
 - Öppnar huven till det slutna produktionskärlet
 - Manuellt överför kolnanorör från produktionskärl
 - Högst exponering vid hantering av torrt bulkmaterial av kolnanorör



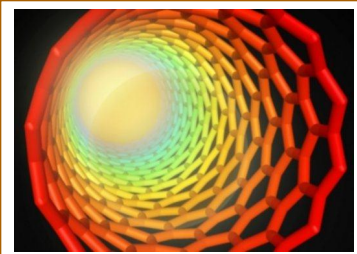


Manuell överföring av kolnanorör från produktionskärl



Bild från PA Schulte, NIOSH



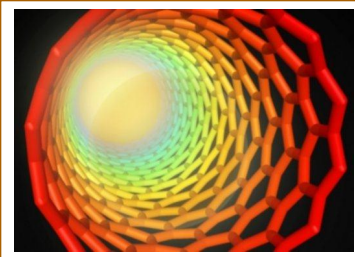


Yrkesmässig exponering vid tillverkning av kolnanorör

- Vidare hantering såsom
 - vägning
 - paketeringkan ge exponering
- Rengöring, städning & underhållsarbete
- Avfallshantering



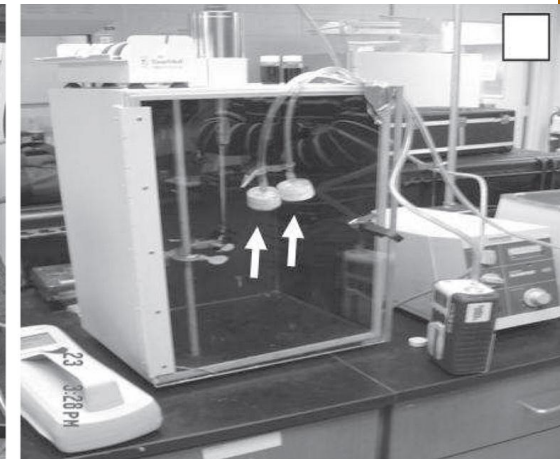
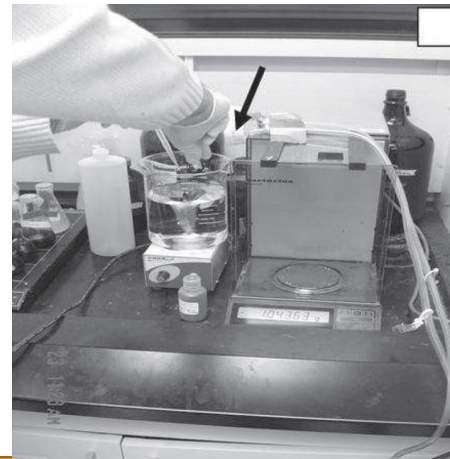
Bild från PA Schulte, NIOSH



Yrkesmässig exponering vid laboratoriearbete

- **Reningsprocess av råmaterial inkluderar arbetsmoment såsom:**
 - Vägning
 - Sonikering med ultraljudsbad
 - Kemisk behandling med syror
- **Efterbehandlingar**
 - Blandning
 - Skakning
 - Torkning
 - Sprayning
 - Dispersion
 - Funktionalisering
 - Paketering

Bilder från Johnson et al. 2010





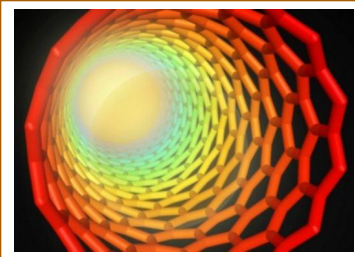
Yrkesmässig exponering vid tillverkning & bearbetning av produkter innehållande kolnanorör

- **Tillverkning av Li-jonbatterier** (Köhler et al. 2008)
 - Potentiell emission vid varje tillverkningssteg av Li-jon cellen t ex
 - Mekanisk malning av kolnanorör
 - Beredning av elektrodmaterial



- **Mekanisk bearbetning av kompositmaterial**
 - Bandsåg (Bello et al. 2009)
 - Borrmaskin (Bello et al. 2010)

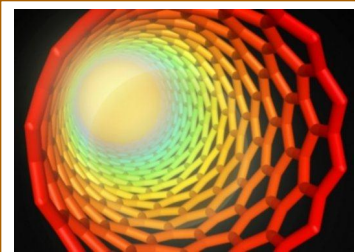




Exponeringsmätningar i luft

- **Traditionella yrkeshygieniska mätningar av partiklar i luft:**
 - Fibrösa partiklar mäts som antal/volymsenhet (fiber/cm³)
 - Ickefibrösa partiklar bestäms massa/volymenhet (mg/m³)
- **För kolnanorör vet man idagsläget inte vilken måttenhet som korrelerar mot toxikologiska effekter**

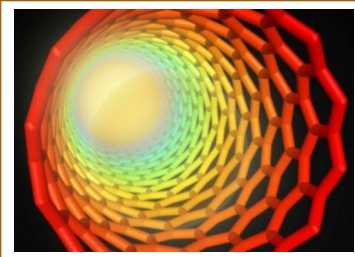




Arbetsplatsundersökningar

- **Idagsläget har endast ett begränsat antal arbetsplatser där kolnanorör tillverkades eller användes undersökts map yrkesmässig exponering**
 - 7 tillverkningsenheter
 - 2 förpackningsenheter
 - 8 forskningslaboratorier
- **Både personburna (i andningszonen) och stationära luftmätningar**

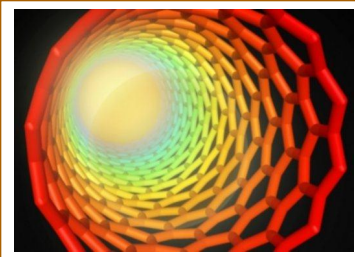




Exponeringsmätningar i luft

- **Bestämning av:**
 - Respirabelt damm
 - Totaldamm
 - Respirabel fiberkoncentration
 - Antal kolnanorör
- **Karaktäring med aerosolinstrument**
 - Antalskonc., storleksfördelning...



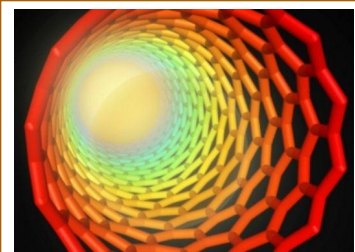


Bestämning av respirabelt damm

(Takaya et al. 2010)

- **Mätt på 2 paketeringsenheter**
 - Manuell paketering
 - Automatiserad paketering
- **Personburen provtagning**
- **Dammhalter**
 - Manuell paketering: $390 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 - Automatiserad paketering: $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$





Bestämning av totaldamm

(Maynard et al. 2004; Han et al. 2008; Lee et al. 2010; Takaya et al. 2010)

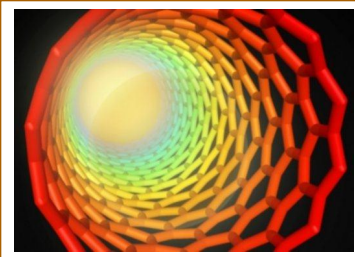
- **Mätt på 17 enheter**
 - 7 tillverkare
 - 2 paketeringsenheter
 - 8 laboratorier
- **Open-face filterkassett**
- **Både personburna (i andningszonen) & stationära mätningar**
- **Gravimetrisk bestämning**



Bild från Maynard et al. NIOSH

Arbetsplats	Arbetsmoment	Provtagning	Antal prover	Halt totaldamm (µg/m³) median (range)
4 tillverkningsenheter	Tömning av kolnanorör från produktionskärl	Personburen	4	23 (0,7-53)
1 forskningsenhet (3 lab.)	Tillverkning, blandning, malning, vägning, sprejning	Personburen	8	ND (ND-332)
		Stationär	10	37 (ND-435)
3 tillverkningsenheter	Tillverkning, hantering	Personburen		106* (7,8-321)
4 forskningslaboratorium		Stationär		81* (12,6-187)
2 paketeringsenheter	Man. paketering	Personburen	1	2390
	Auto. paketering		1	290

*medelvärde



Bestämning av respirabel fiberkoncentration

(Bello et al. 2009, 2010)

- Mekanisk bearbetning, dvs. sågning och borrning i kompositmaterial innehållande kolnanorör
- Stationär provtagning med filterkassett* vid källan
- Analys med faskontrastmikroskop
 - Enligt fiberdefinition: Längd $> 5 \mu\text{m}$; Längd:Bredd $>3:1$
 - Detektionsgräns $\sim 250 \text{ nm}$ i diameter
- Resultat
 - Sågning: $1,6 \text{ fiber/cm}^3$
 - Borrning: $0,7\text{-}1,0 \text{ fiber/cm}^3$
 - Fibrerna består troligen ffa av andra komponenter, t ex epoxi, kolfiber, aluminium

**Jämför med HGV för
asbest: $0,1 \text{ fiber/cm}^3$**

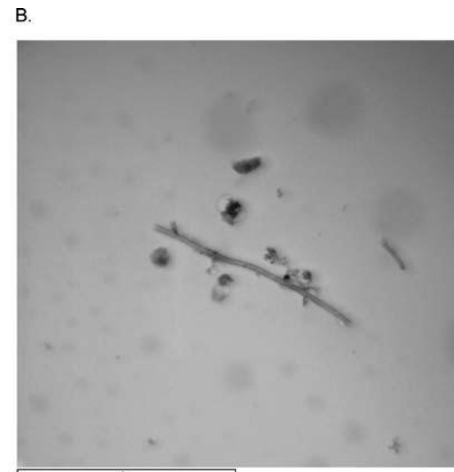
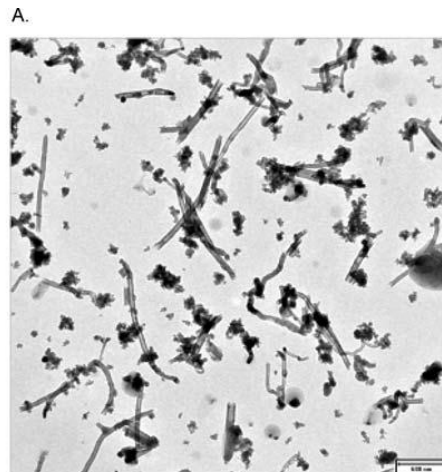
*utrustad med elektriskt ledande 50 mm mellanring



Bestämning av antal kolnanorör

(Han et al. 2008; Bello et al. 2008, 2009)

- 5 forskningslaboratorier med tillverkning & upprensning respektive mekanisk bearbetning har undersökts
- Provtagning med filterkassett*
- Analys med SEM/TEM



*utrustad med
elektriskt
ledande 50 mm
mellanring

Bilder från Han et al. 2008

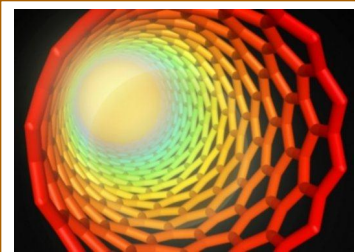


Arbetsplats	Arbetsmoment	Provtagning	Antal prover	Antal CNT (rör/cm ³) median (range)
1 forskningslaboratorium	Tillverkning	Personburen	1	ND
1 forskningsenhet (3 lab)	Tillverkning, blandning, malning, vägning, sprejning	Personburen	8	0,005 (ND-194)
		Stationär	10	ND (ND-173)
1 forskningslaboratorium	Mekanisk bearbetning av kolnanorörkomposit (sågning)	Stationär	4	ND

Jämför med HGV för asbest: 0,1 fiber/cm³

Vid TEM-analys av nanopartiklar från borringen fann man att kluster av kolnanorör ⇒ potential för att kolnanorör emitteras (Bello et al. 2010)

ND: Ej detekterbart



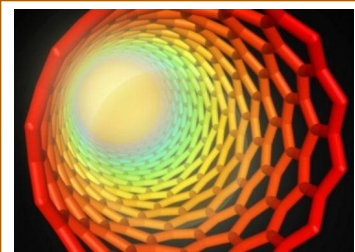
Yrkesmässig hudexponering

(Maynard et al. 2004)

- **Potentiell hudexponering har mätts i en studie i samband med tillverkning**
- **Bomullshandskar ovanpå skyddshandskar = "patch" på händerna**
- **Depositionen bestämdes till 0,2-6 mg/hand**
- **Maximal hudexponering: 12 mg/dag**
- **Skyddshandskar reducerar hudupptaget med 90%**
⇒ **max 1,2 mg/person**



Bild från Maynard et al. NIOSH

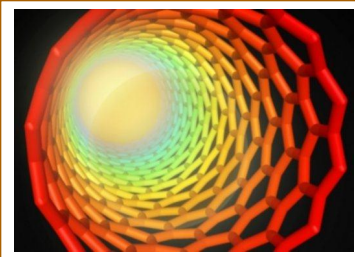


Kolnanorörs toxikologi

Vanliga mekanismer:

- **Oxidativ stress**
 - Fria radikaler
 - Metallföreningar
- **Frustrerad fagocytos**
 - Oförmåga hos makrofager att eliminera kolnanorör
- **Genotoxiska effekter**
 - Direkt och indirekt

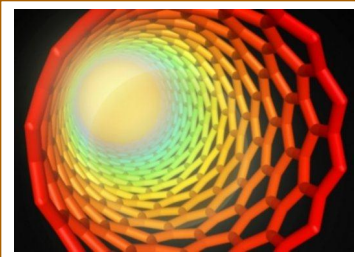




Exponeringsvägar

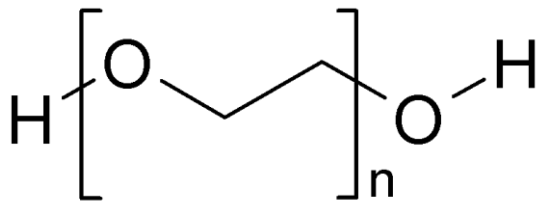
- **Luftvägar**
- **Huden**
- **Magtarmkanalen**





Funktionalisering påverkar upptag och effekter

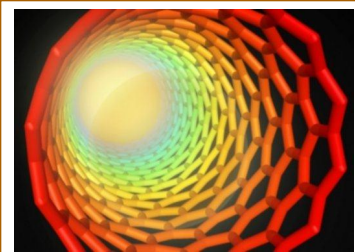
- Halveringstiden i blod kan påverkas drastiskt
- Olika upptag i olika organ
- Toxiciteten kan förändras
- Mer eller mindre aggregerade partiklar



**Polyetylenglykol
(PEG)**

T_{1/2}: 15 timmar

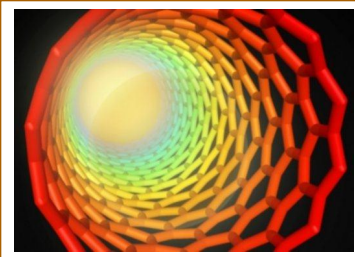




Effekter på luftvägarna

- **Djurförsök: Inhalation, instillation, aspiration**
- **Fibros, granulom**
- **Frustrerad fagocytos**
- **Fria syreradikaler – oxidativ stress**
- **Systemiska effekter**
 - **Hjärta-kärl**
- **Synergieffekter av samexponering/allergier**
 - **Förvärrade tillstånd, sämre fagocytos av bakterier t.ex.**





Kolnanorör kan gå över till lungsäcken

Mercer et al. *Particle and Fibre Toxicology* 2010, 7:28
<http://www.particleandfibretoxicology.com/content/7/1/28>



PARTICLE AND
FIBRE TOXICOLOGY

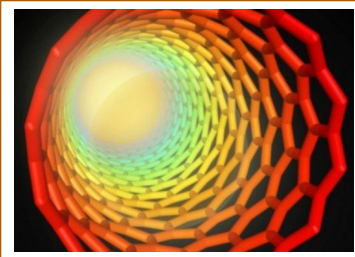
RESEARCH

Open Access

Distribution and persistence of pleural penetrations by multi-walled carbon nanotubes

Robert R Mercer^{1,2*}, Ann F Hubbs¹, James F Scabilloni¹, Liying Wang¹, Lori A Battelli¹, Diane Schwegler-Berry¹,
Vincent Castranova¹, Dale W Porter^{1,2}

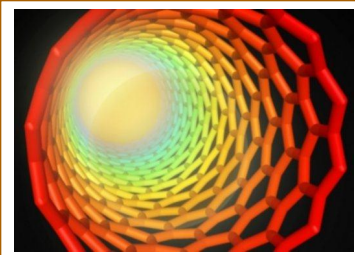




Effekter på hud

- Effekterna relativt okända
- Applicering av 160 μg kolnanorör på skinnet hos försöksdjur ledde till tjockleksökning av skinnet och oxidativ stress
- En studie på människa – inga effekter





Mag-tarmkanalen

Research



Oxidatively Damaged DNA in Rats Exposed by Oral Gavage to C₆₀ Fullerenes and Single-Walled Carbon Nanotubes

Janne K. Folkmann,¹ Lotte Risom,¹ Nicklas R. Jacobsen,² Håkan Wallin,² Steffen Loft,¹ and Peter Møller¹

¹Institute of Public Health, Department of Environmental Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denmark

0,064 mg/kg kroppsvikt orsakade oxidativa DNA-skador i lever och hjärta 24 timmar efter oralt intag



ELSEVIER

POTENTIAL CLINICAL RELEVANCE

Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 6 (2010) 427–441

Original Article

nanomedicine

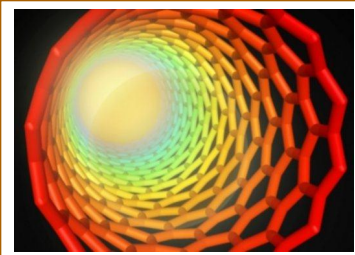
www.nanomedjournal.com

Pharmacological and toxicological target organelles and safe use of single-walled carbon nanotubes as drug carriers in treating Alzheimer disease

Zhong Yang, PhD^a, Yingge Zhang, PhD, MD^{a,*}, Yanlian Yang, PhD^b, Lan Sun, PhD^a, Dong Han, PhD^b, Hong Li, PhD^a, Chen Wang, PhD, MD^b

Mycket korta SWCNT kan passera över från tarmen och tas upp i nervsystemet





Reproduktion och fosterutveckling

nature
nanotechnology

ARTICLES

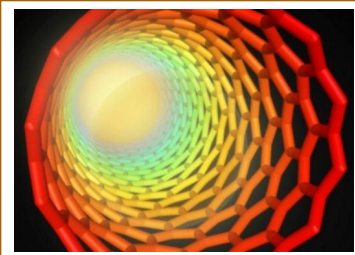
PUBLISHED ONLINE: 8 AUGUST 2010 | DOI: 10.1038/NNANO.2010.153

Repeated administrations of carbon nanotubes in male mice cause reversible testis damage without affecting fertility

Yuhong Bai¹, Yi Zhang^{1,2}, Jingping Zhang¹, Qingxin Mu^{2,3}, Weidong Zhang⁴, Elizabeth R. Butch⁵, Scott E. Snyder⁵ and Bing Yan^{2,3*}

- Kunskapen om effekter på reproduktion och fosterutveckling begränsade
- Påverkan på fiskembryon





Långtidseffekter efter upprepad inhalation under 90 dagar

TOXICOLOGICAL SCIENCES **112**(2), 468–481 (2009)
doi:10.1093/toxsci/kfp146
Advance Access publication July 7, 2009

Inhalation Toxicity of Multiwall Carbon Nanotubes in Rats Exposed for 3 Months

Lan Ma-Hock,* Silke Treumann,* Volker Strauss,* Sandra Brill,* Frederic Luizi,† Michael Mertler,‡ Karin Wiench,* Armin O. Gamer,* Bennard van Ravenzwaay,*¹ and Robert Landsiedel*

*Product Safety, BASF SE, 67056 Ludwigshafen, Germany; †Nanocyl S. A., 5060 Sambreville, Belgium; and ‡Process Engineering, BASF SE, 67056 Ludwigshafen, Germany

TOXICOLOGICAL SCIENCES **113**(1), 226–242 (2010)
doi:10.1093/toxsci/kfp247
Advance Access publication October 12, 2009

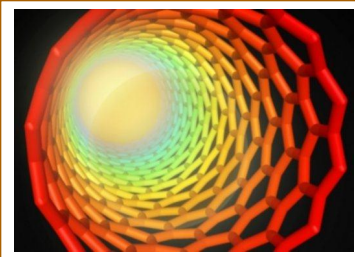
Subchronic 13-Week Inhalation Exposure of Rats to Multiwalled Carbon Nanotubes: Toxic Effects Are Determined by Density of Agglomerate Structures, Not Fibrillar Structures

Jürgen Pauluhn¹

Department of Inhalation Toxicology, Institute of Toxicology, Bayer Schering Pharma, Building Number 514, 42096 Wuppertal, Germany

Två företagssponsrade studier

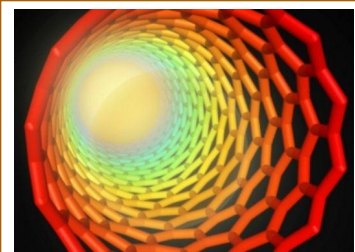




Effekter efter 90 dagar

- **Fibros och granulom i luftvägarna vid 0,25 mg/m³**
- **Makrofager med kolnanorör**
- **Inflammatoriska celler**
- **Inga mesoteliom**
- **Negativa effekter vid 0,2-0,3 mg/kg kroppsvikt (0,1 mg/m³)**



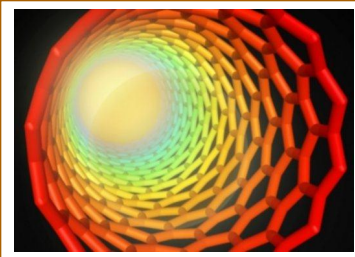


Kolnanorör och cancer

- **Asbestfibrer kan orsaka mesoteliom i lungorna**
- **MWCNT kan orsaka mesoteliom i bukhålan och i skrotum**
- **Ej påvisat i luftvägarna**
- **Inte helt okomplicerat att tolka**
- **Asbest hade ingen effekt i en studie**

Diameter	Längd	Referens
70-110 nm (82%)	1-4 μm (72,5%)	Sakamoto et al 2010
70-170 nm	1-5 μm (72,5%)	Takagi et al 2008





Teorier kring effekter

Kortare,
kompaktare rör

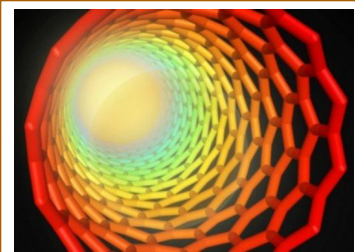
Längre mer
fibrösa rör



Ökad effekt

**Biopersistens påverkar
biologiska effekter**



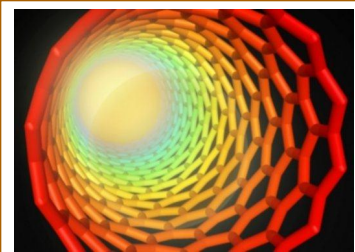


Föreslagna hygieniska gränsvärden

Typ av kolnanorör	Hygienisk nivågränsvärde	Referenser
MWCNT	2,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Nanocyl, 2009
MWCNT	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Bayer, 2010
MWCNT	7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Schulte et al., 2010
kolnanorör	0,01 fiber/cm ^{3a}	IFA, 2009

^aRiktvärde; ej hälsobaserat

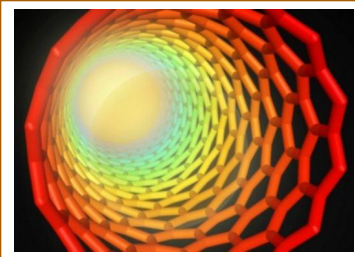




Råd och riktlinjer för arbete med kolnanorör

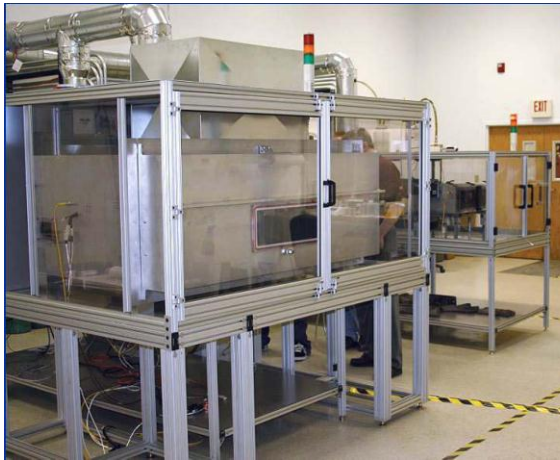
- Utifrån nationella organisationerna NIOSH, HSE, IFA
- Försiktighetsprincipen bör råda tills man...
 - har mer kunskap om toxicitet
 - satt hygieniska gränsvärden
- Om användning inte kan undvikas, bör en hög grad av eliminationsåtgärder användas för att reducera den yrkesmässiga exponeringen till lägsta möjliga nivå
 - Tekniskt arbetarskydd
 - Personlig skyddsutrustning





Tekniskt arbetarskydd

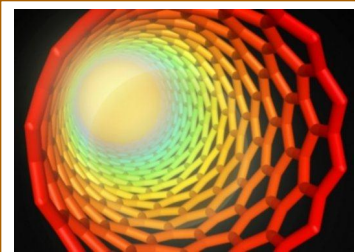
- Undvika emission av nanopartiklar till luften genom t ex. inkapslingar, dragskåp, dragbänkar, punktutsug...



Bilder från CL Garcia, NIOSH



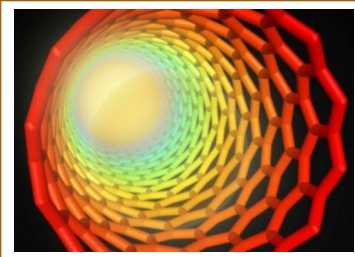
Bild från Methner et al. 2008



Personlig skyddsutrustning – kan behöva användas

- **Andningsskydd (skyddsfaktor ≥ 40)**
 - **Fläktassiterade andningsskydd (P3-filter)**
 - **Högst skyddsfaktor**
 - **Mest komfortabelt**
 - **Halvmask med partikelfilter P3**
- **Används tillsammans med tekniskt arbetarskydd**
- **Utbildning + tillpassningstest**





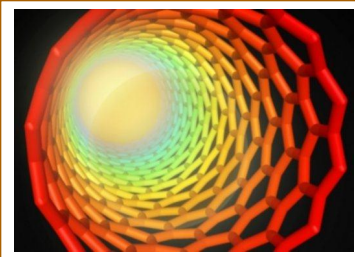
Skyddsklädsel

- **Skyddshandskar**
 - Engånshandskar av nitril verkar vara bäst lämpade för arbete med nanopartiklar
- **Skyddskläder**
 - Tillverkade i membranmaterial förhindrar bäst hudexponering



Bild från CL Garcia, NIOSH

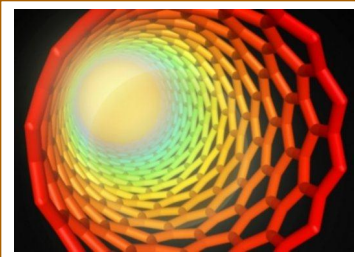




Forskningsbehov

- Enas om mätmetodik för att mäta yrkesmässig exponeringen för kolnanorör
 - Hittills har olika mätmetoder använts vilket försvårar jämförelser
- Exponeringsdata baserad på analys med TEM/SEM bedöms vara mest relevant för kolnanorör
- I dagsläget arbetar NIOSH med att validera om NIOSH-metod för dieselpartiklar (analys av elementärt kol), kan användas även för att massbestämna kolnanorör
- Fler arbetsplatser måste undersökas
 - Personburna exponeringsmätningar
 - Heldagsmätningar
 - Fler arbetsmoment





Forskningsbehov

- **Enas om vilken dos-metrik man bör använda i studier**
 - Hur skall man klassificera olika typer av kolnanorör?
- **Längre inhalationsstudier**
- **Effekter på hud**
- **Effekter på reproduktion**
- **Effekter hos människa**

