



Enti Organizzatori: Agenzie di Tutela della Salute

ATS BRESCIA - ATS BRIANZA - ATS INSUBRIA - ATS MILANO - ATS MONTAGNA - ATS VAL PADANA

SEMINARIO PER LE IMPRESE

**LO SVILUPPO DI NANOTECNOLOGIE E LA
VALUTAZIONE E GESTIONE DEL RISCHIO:
ASPETTI SALIENTI DI UN BINOMIO POSSIBILE**

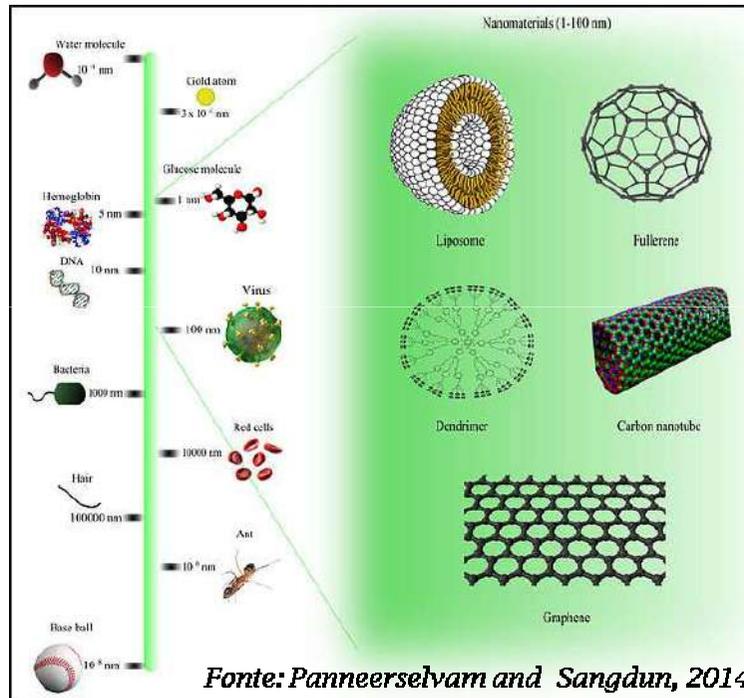
Milano, 10 ottobre 2018

**MONITORAGGIO AMBIENTALE DELL'ESPOSIZIONE
PROFESSIONALE A NANOMATERIALI**

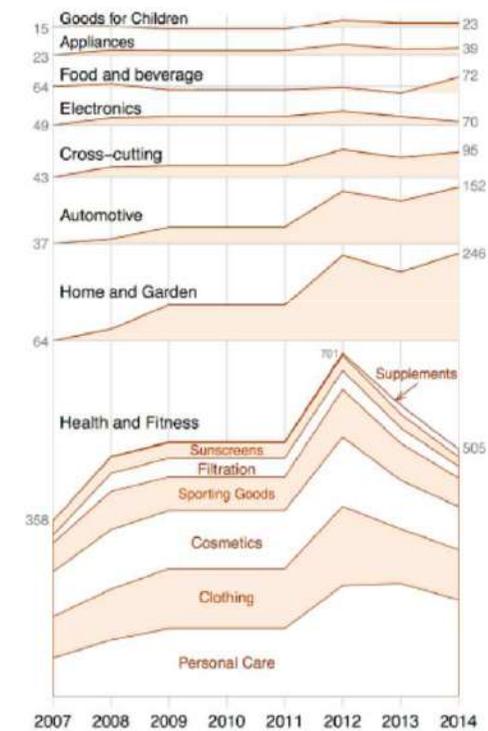
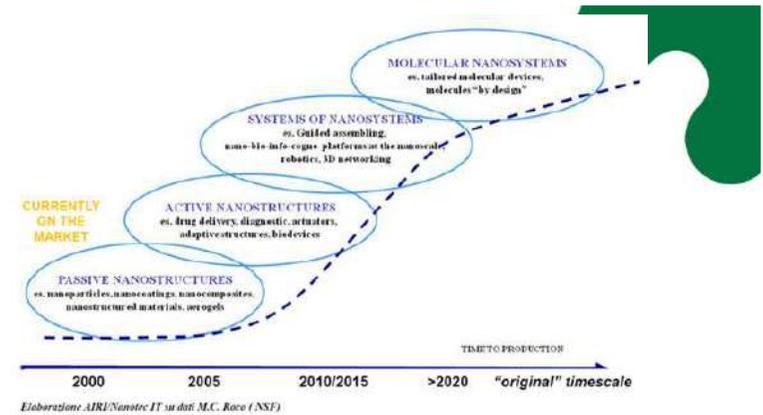
**Domenico Maria Cavallo · Andrea Cattaneo · Andrea Spinazzé
DiSAT - Università degli Studi dell'Insubria (Como)**

Introduzione

Nanomateriali ingegnerizzati (NM)
 Materiali progettati e prodotti per avere
 almeno una dimensione < 100 nm
 [COM(2011)696]



Proprietà peculiari - rendono i NM interessanti per applicazioni industriali, tecniche o biomediche



Fonte: Vance et al. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory Beilstein J. Nanotechnol. 2015, 6, 1769–1780

Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

Proprietà peculiari - rendono i NM interessanti per applicazioni industriali, tecniche o biomediche

Queste stesse proprietà:

- possono definire un'attività biologica particolare (differente dallo stesso materiale in forma 'bulk')
- possono influenzare il potenziale tossicologico dei NM (e renderli pericolosi per la salute umana)

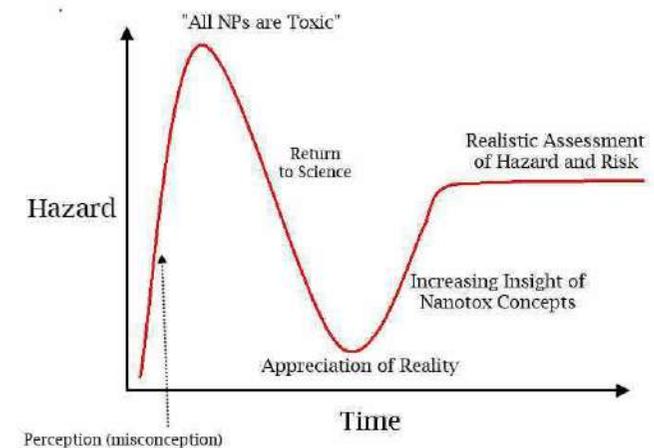
Ad oggi non esiste un'opinione univoca sulle correlazioni specifiche tra NM e effetti tossici

Importanza di una valutazione critica dell'esposizione e delle caratteristiche fisico-chimiche dei NM



Fonte:

<http://www.directa-plus.com>





Per un ulteriore sviluppo (sostenibile) dei NM, è **necessario valutare l'eventuale impatto dei NM sulla salute e sull'ambiente**

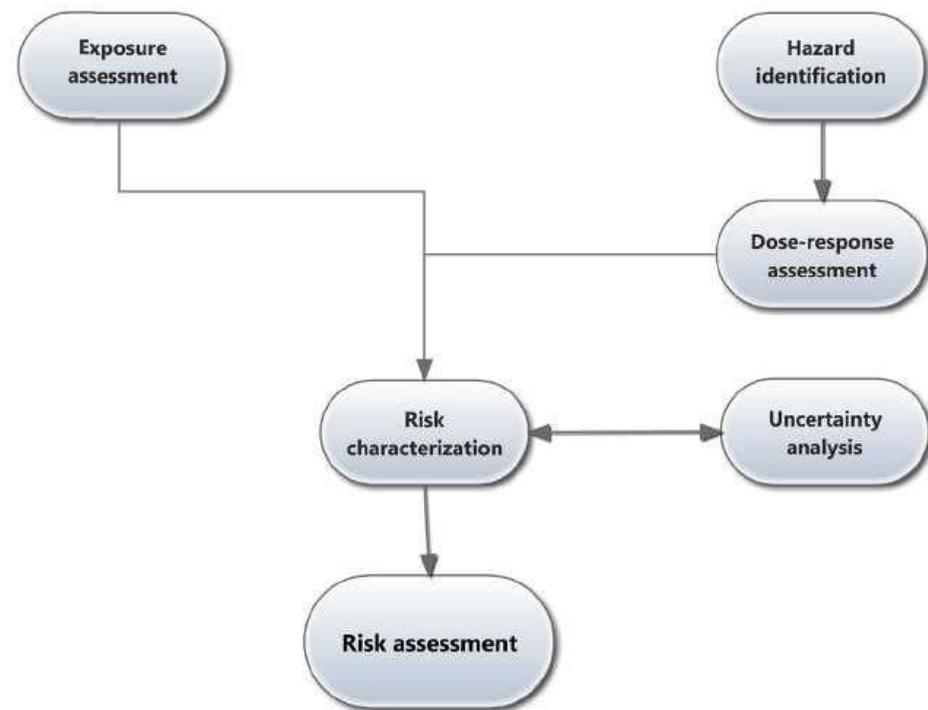
Necessità di strumenti per valutare adeguatamente gli impatti potenziali
→ **Risk Assessment (RA)**

La **metodologia** da utilizzare nel processo RA per i NM è la **stessa che viene utilizzata per altri agenti chimici**



A livello pratico, il processo RA nel contesto delle nanotecnologie appare problematico, a causa delle **informazioni estremamente limitate attualmente disponibili** relative all'identificazione dei pericoli, alla relazione dose-risposta e alla valutazione dell'esposizione

M.-O. Mattsson, M. Simkó / Regulatory Toxicology and Pharmacology 84 (2017) 105–115

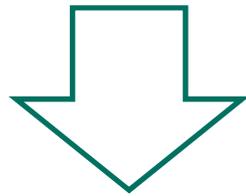


Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

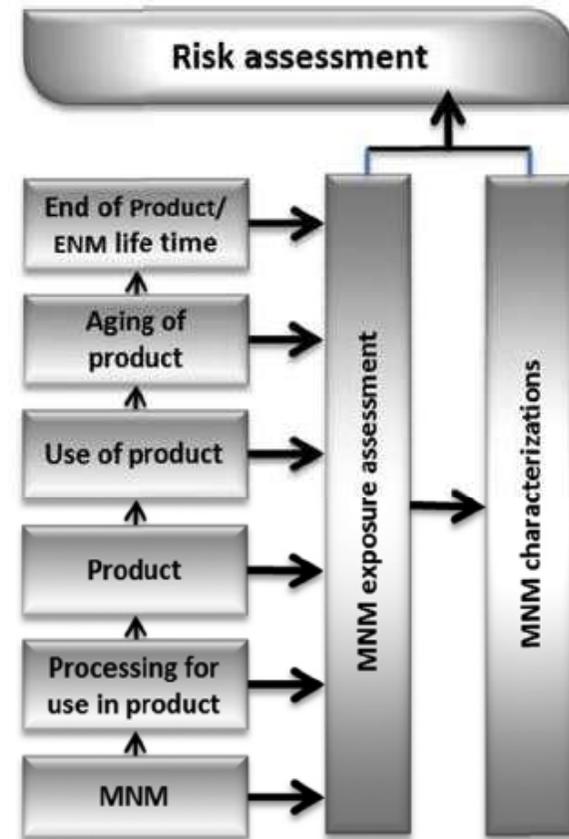
RA è essenziale a **fini regolatori** e per la **gestione del rischio**

RA richiede conoscenze sull'esposizione e un'adeguata valutazione del pericolo e della relazione dose-risposta, per poter giungere alla caratterizzazione del rischio



Diversi approcci al RA dei NM
sono stati proposti o sono in fase di sviluppo

Ad oggi nessuno di questi è stato validato in maniera
definitiva



M.-O. Mattsson, M. Simko / Regul Toxicol Pharmacol
84 (2017) 105-115

Diversi approcci al RA dei NM sono stati proposti o sono in fase di sviluppo

Ad oggi nessuno di questi è stato testato e convalidato in maniera definitiva, per cui la loro adeguatezza resta da determinare

Kuempel et al., 2012

Propone il **raggruppamento dei NM basato sui rischi e pericoli** mediante un'analisi comparativa della potenza delle particelle respirabili poco solubili e di una particella solubile associata al cancro polmonare nei ratti. L'approccio fornisce una descrizione della modalità di azione possibile per un'**analisi comparativa**.

NanoSafety Cluster Working Group approach (Oomen et al. 2014)

Approccio graduale (Tiered Approach):

- Definizione di **scenari di esposizione realistici (RES)**
- **Caratterizzazione** delle proprietà fisico-chimiche, QSAR e valutazione dei dati esistenti
- Serie limitata di **test in vitro e in vivo**
- Ulteriori test (se necessario)

Hendren et al. 2015

Approccio basato sui **test funzionali** (e non su proprietà fisico-chimiche) per misurare il comportamento di NM nei sistemi biologici

MARINA (www.marinafp7.eu; Bos et al. 2015)

Protocollo in due fasi:

- Definizione del problema e **identificazione degli scenari di esposizione rilevanti**
- Valutazione del rischio (**caratterizzazione dei rischi, identificazione dei dati necessari, la raccolta e l'analisi dei dati**)

Il processo si chiude quando è possibile concludere sui possibili rischi nello scenario specifico di esposizione rilevante

NANoREG project (www.nanoreg.eu; Dekkers et al. 2016)

Valutazione di specifici determinanti dell'esposizione: il potenziale di esposizione, la dissoluzione, la trasformazione, l'accumulo, la genotossicità e l'immunotossicità.

Necessità di notevoli quantità di dati di riferimento.

Sono necessari casi di studio specifici per testare e raffinare l'approccio



Review article

Frameworks and tools for risk assessment of manufactured nanomaterials



Danail Hristozov ^{a,*}, Stefania Gottardo ^b, Elena Semenzin ^a, Agnes Oomen ^c, Peter Bos ^c, Willie Peijnenburg ^c, Martie van Tongeren ^d, Bernd Nowack ^e, Neil Hunt ^f, Andrea Brunelli ^g, Janeck J. Scott-Fordsmand ^h, Lang Tran ^d, Antonio Marcomini ^a

Hristozov et al. Environ Int, 2016, 95: 36-53

INCERTEZZE NELLE PROCEDURE DI RA PER NM PER LA SALUTE UMANA E L'AMBIENTE

NON ESISTE AD OGGI UN APPROCCIO COMPLETO CHE SODDISFI TUTTI I CRITERI DI VALUTAZIONE

LO SVILUPPO DI MODELLI QUANTITATIVI A PIÙ LIVELLI (CHE INCLUDANO LA VALUTAZIONE DELLE INCERTEZZE) RAPPRESENTA LA SOLUZIONE PIÙ PROMETTENTE



REVIEW ARTICLE

Occupational Risk Assessment of Engineered Nanomaterials: Limits, Challenges and Opportunities

Veruscka Leso^a, Luca Fontana^a, Maria Chiara Mauriello^b and Ivo Iavicoli^{b,*}

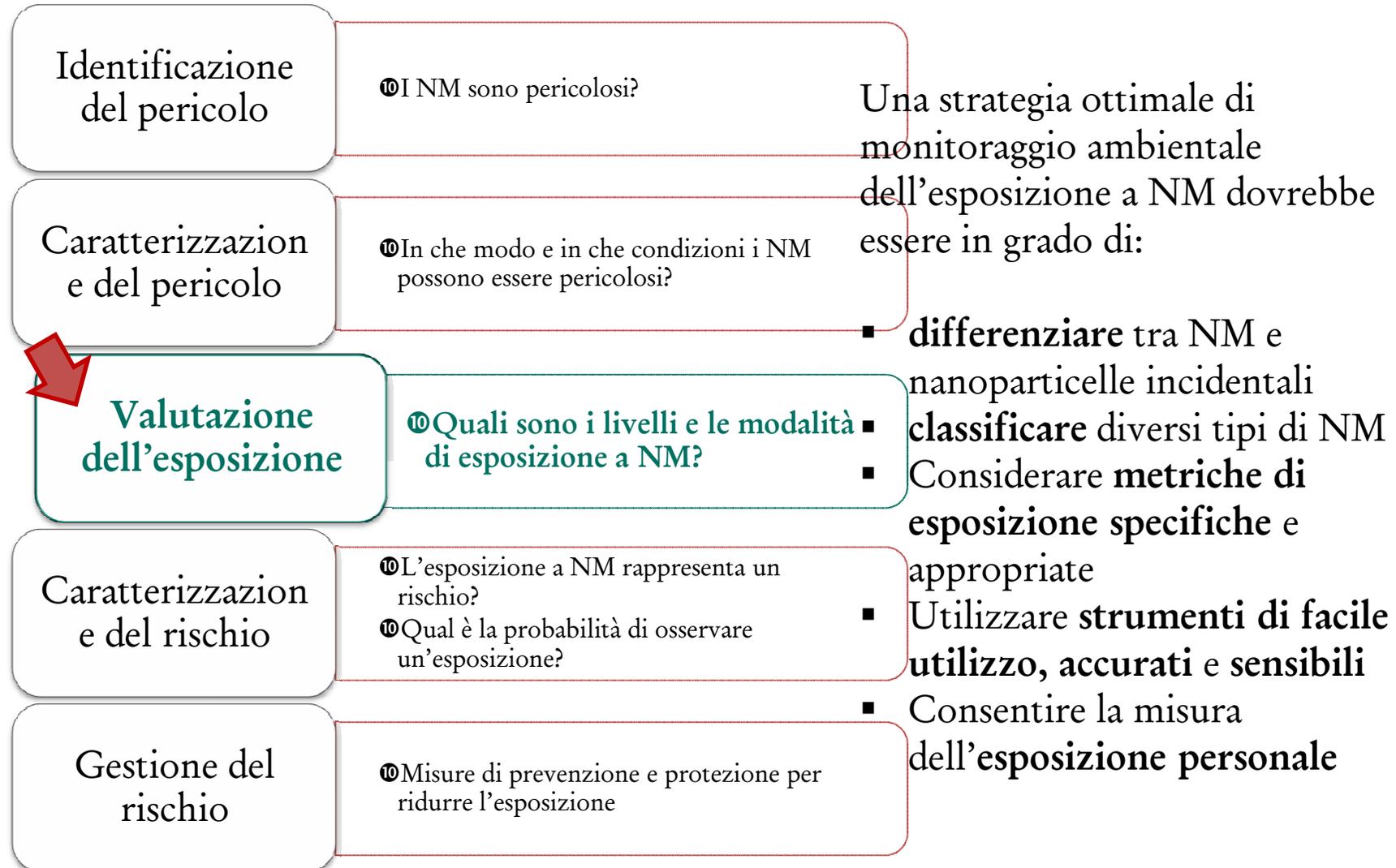
Tra i fattori che rendono la procedura di RA particolarmente difficoltosa per i NM

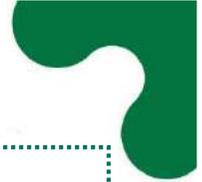
- il grande numero di materiali
- la complessità dei cicli di vita dei NM
- le possibili variazioni di proprietà dei NM
- [...]
- la **difficoltà di ottenere dati appropriati sull'esposizione** (e con una metrica di misura adeguata)

Questo contributo si pone l'obiettivo di **analizzare e presentare alcuni aspetti rilevanti e possibili criticità riscontrabili nell'ambito del processo di valutazione dell'esposizione occupazionale a NM**, considerando lo stato dell'arte, le possibili integrazioni tra tecniche di misura e strategie di monitoraggio differenti, e proposte sperimentali definite nella letteratura scientifica



Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali





Problemi nella valutazione dell'Esposizione a NM



REVIEW

www.ijohey.it - Italian Journal of Occupational and Environmental Hygiene

Engineered nanomaterials: current status of occupational exposure assessment

Nanomateriali ingegnerizzati: stato attuale della valutazione dell'esposizione professionale

Andrea Spinazzè¹, Andrea Cattaneo¹, Luca Del Buono², Luca Fontana³, Ivo Iavicoli⁴, Domenico Maria Cavallo¹

- Scelta della misura di riferimento
- Scelta della tecnica di misura
- Scelta della strategia di monitoraggio
- Discriminazione dal valore di fondo
- Definizione valori limite di esposizione



REVIEW ARTICLE

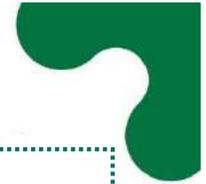
Occupational Risk Assessment of Engineered Nanomaterials: Limits, Challenges and Opportunities

Veruscka Leso^a, Luca Fontana^a, Maria Chiara Mauriello^b and Ivo Iavicoli^{b,*}

“La misura dell'esposizione è fondamentale per valutare correttamente il rischio occupazionale associato ai NM [...]. Il monitoraggio ambientale dell'esposizione a NM presenta numerose questioni potenzialmente limitanti relative all'attendibilità delle misure (in termini di capacità di rilevamento, quantificazione e caratterizzazione) di NM. Nel contesto della valutazione dell'esposizione è assolutamente essenziale e **necessario sviluppare e attuare metodologie di monitoraggio e campionamento innovative e tecniche analitiche per consentire la realizzazione di un monitoraggio ambientale affidabile, accurato e preciso**”.

«Teoricamente, una strategia di campionamento ottimale dovrebbe essere in grado di i) *differenziare* tra NM ingegnerizzati e nanoparticelle incidentali; ii) *classificare* diversi tipi di NM ingegnerizzati; iii) utilizzare *metriche di esposizione specifiche e appropriate* (legate all'induzione di effetti avversi); iv) utilizzare *strumenti pratici e maneggevoli* (e semplici da usare).

“Inoltre, le tecniche analitiche per la valutazione dell'esposizione dovrebbero essere in grado di valutare il comportamento dinamico dei NM una volta disperse nell'ambiente, nonché di definire i rapidi cambiamenti nelle loro proprietà fisico-chimiche a causa di specifiche condizioni ambientali nonché possibili interazioni con altre co-esposte sostanze”.



Problemi nella valutazione dell'Esposizione a NM

Risk Analysis

DOI: 10.1111/risa.12954

Perspective

The Essential Elements of a Risk Governance Framework for Current and Future Nanotechnologies

Vicki Stone,¹ Martin Führ,² Peter H. Feindt,³ Hans Bouwmeester,^{3,4} Igor Linkov,⁵ Stefania Sabella,⁶ Finbarr Murphy,⁷ Kilian Bizer,⁸ Lang Tran,⁹ Marlene Ågerstrand,¹⁰ Carlos Fito,¹¹ Torben Andersen,¹² Diana Anderson,¹³ Enrico Bergamaschi,¹⁴ John W. Cherric,^{1,9} Sue Cowan,¹ Jean-Francois Dalemcourt,¹⁵ Michael Faure,^{16,17} Silke Gabbert,³ Agnieszka Gajewicz,¹⁸ Teresa F. Fernandes,¹ Danail Hristozov,¹⁹ Helinor J. Johnston,¹ Terry C. Lansdown,¹ Stefan Linder,²⁰ Hans J. P. Marvin,⁴ Martin Mullins,⁷ Kai Purnhagen,³ Tomasz Puzyn,¹⁸ Araceli Sanchez Jimenez,⁹ Janeck J. Scott-Fordsmand,²¹ George Streftaris,¹ Martie van Tongeren,²² Nicolas H. Voelcker,²³ George Voyiatzis,²⁴ Spyros N. Yannopoulos,²⁴ and P. Marijn Poortvliet^{3,*}

“[...]” Sono stati proposti screening del rischio e schemi di classificazione definiti sulla base del peso dell'evidenza che hanno stimato in modo esplicito l'incertezza derivante dalle valutazioni di rischio ed esposizione.

“È stato proposto un approccio quantitativo di analisi decisionale multicriterio (MCDA) per la **definizione delle priorità di scenari di esposizione occupazionali a nanomateriali** ed è stata sviluppata una metodologia quantitativa MCDA per la **classificazione del rischio per la salute umana di NMs**”.

Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazze A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018



Problemi metodologici e strategici

- **Mancanza di approcci (e metriche) standardizzati** per misurare l'esposizione
- **Mancanza di armonizzazione dei dati** ottenuti da di monitoraggio ambientale
- **Il monitoraggio ambientale richiede l'impiego di grandi risorse** (tecniche e metodiche molto sofisticate)

European NanoSafety Cluster
- NanoSafetyCluster Research Regulatory Roadmap 2017 -
Research priorities relevant to development or updating of nano-relevant regulations and guidelines

Problemi tecnici e strumentali

- **Strumenti di misura** (a lettura diretta) non specifici per i NM
- **Accuratezza delle misure in genere scarsa**
- **Limitata disponibilità di strumenti portatili per il monitoraggio personale**
- **Differenziazione difficoltosa tra NM ingegnerizzati e nanoparticelle di origine accidentale e/o naturale**
- **Analisi ex-situ** (es. TEM / SEM) spesso utilizzate solo per la caratterizzazione qualitativa

European NanoSafety Cluster - NanoSafetyCluster Research Regulatory Roadmap 2017 -
Research priorities relevant to development or updating of nano-relevant regulations and guidelines

Priorità e necessità nelle il RA dei NM

- Utilizzo di una **definizione chiara e univoca di NM**
- Identificare gli **aspetti più rilevanti per la sicurezza**
- Sviluppare **strategie adeguate di RA** (raggruppamento e read-across)
- Sviluppare strategie di **mitigazione del rischio** (Progettazione sicura, Controllo dell'esposizione professionale)
- **Validare strategie RA** per NM
- Implementare strategie RA pertinenti nei framework regolamentari



Priorità e necessità per la **Valutazione dell'Esposizione** a NM

Aspetti metodologici e strategici

- **Identificare e armonizzare le strategie di monitoraggio dell'esposizione**
- **Comprendere l'incertezza associata ai dati attualmente disponibili**

Aspetti tecnici e strumentali

- **Identificare le metriche di misura pertinenti per la valutazione del pericolo e dell'esposizione**
- Produrre dati di esposizione di alta qualità**

Scelta della misura ('metric') di riferimento (cosa misurare?)

Definire opportune metriche di dose ed esposizione nella valutazione del rischio e dell'esposizione.

La concentrazione in massa potrebbe non essere l'indicatore ottimale dell'esposizione per i NM.

Altre metriche che sono state suggerite per descrivere meglio l'esposizione a NM: il **numero di particelle** e la **concentrazione di area superficiale** depositata nel polmone (LDSA).

Altre caratteristiche chimico fisiche possono influenzare la risposta biologica

- La presenza di specie di particelle di forma eterogenea
- Aggregazione e l'agglomerazione di NM

Approccio integrato nella misurazione di diversi parametri

(concentrazione numerica, area superficiale e concentrazione in massa)

Concentrazione in massa

Concentrazione numerica

Area superficiale

Forma

Dimensione / Distribuzione dimensionale

Composizione Chimica

Agglomerazione / aggregazione

Funzionalizzazione

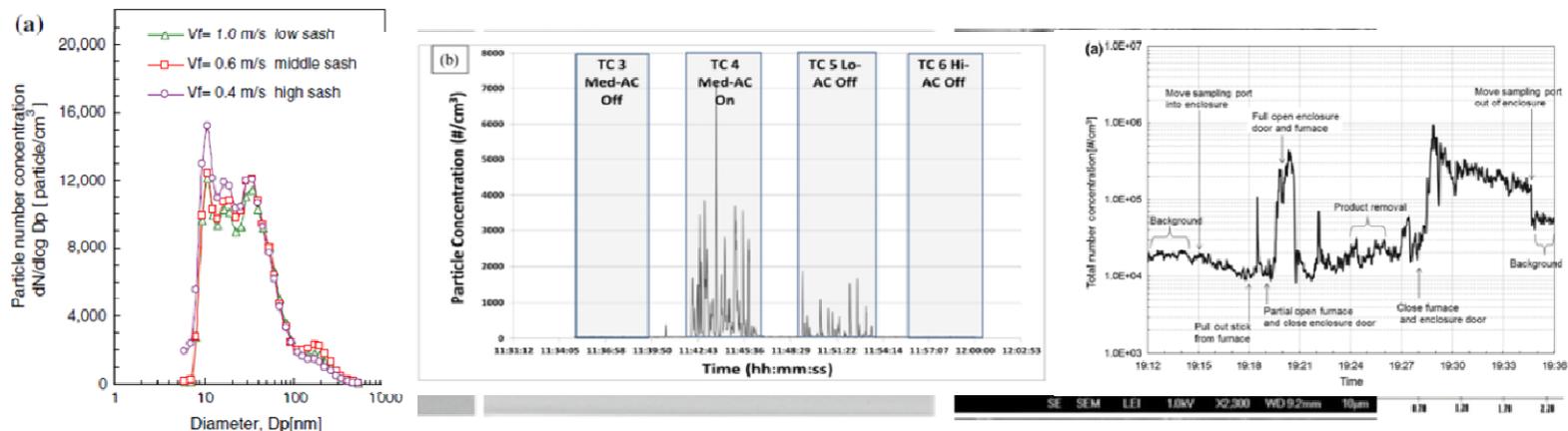
Carica superficiale

Reattività chimica

Scelta della tecnica di monitoraggio

Nessuna tecnica è in grado di misurare contemporaneamente tutti i parametri rilevanti ai fini di un'adeguata valutazione dell'esposizione occupazionale a NM

- strumenti a lettura diretta (contatori delle particelle) per la misura in continuo delle concentrazioni (massa, numerica, area superficiale) di NM aerodispersi
- Campionamenti attivi indiretti (su filtro) e successive analisi chimiche e microscopiche per la caratterizzazione morfologica e chimica dei NM



Fonti (a) Tsai et al., *J Nanopart Res* (2009) 11:147–161; (b) Dunn et al., *J Occup Environ Hyg* (2014) 11(10): D164–D173; (c) Lo et al., *J Nanopart Res* (2015) 17:435
Fonti: (a, b) Lo et al., *J Nanopart Res* (2015) 17:435; (c) Tsai et al., *J Nanopart Res* (2009) 11:147–161

Scelta della tecnica di monitoraggio

- Un **requisito fondamentale** per consentire una strategia affidabile di monitoraggio è l'**utilizzo di metodi di misura** (o stima) **attendibili**.
- Il monitoraggio ambientale si dovrebbe basare su un **approccio multi-livello** (Tiered) che prevede l'uso di **diverse tecniche di campionamento e di analisi** per arrivare a una misura o stima accurata
- **Attualmente**, la maggior parte degli studi sull'esposizione sono stati eseguiti misurando le concentrazioni numeriche di particelle, le concentrazioni di massa e/o le dimensioni delle particelle attraverso **misure centro-ambiente**
- L'esposizione a NM aerodispersi dovrebbe essere **misurata a livello personale** (in zona respiratoria) usando campionatori o monitor portatili e specifici.

Scelta della tecnica di monitoraggio



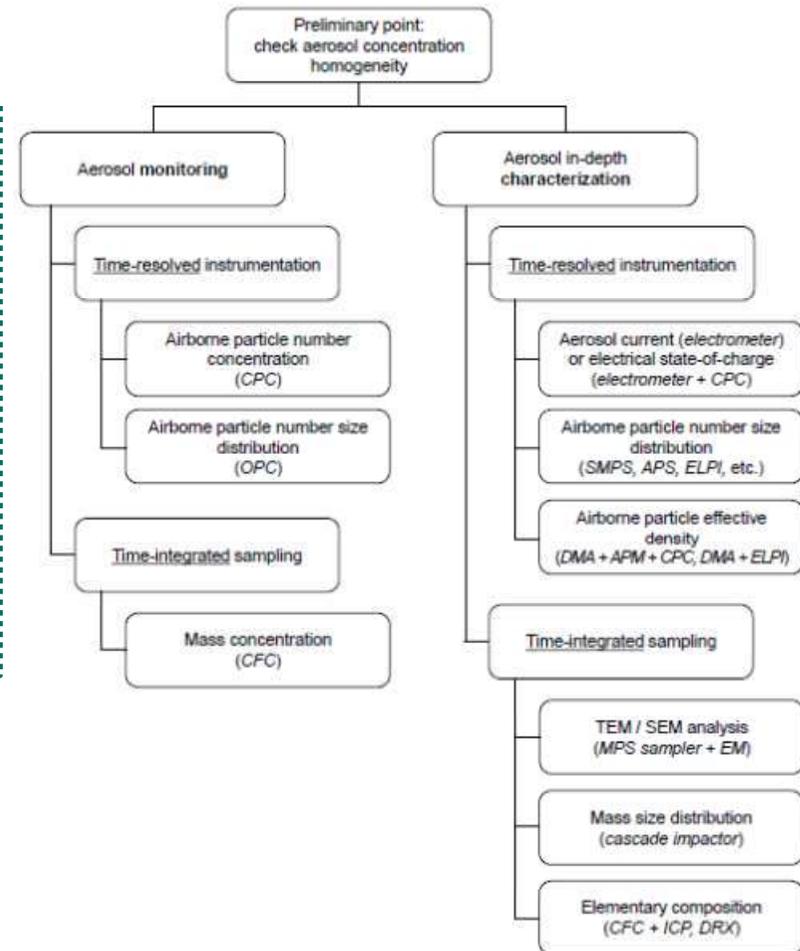
- Il progetto nanoIndEx ha valutato le **prestazioni e l'applicabilità di campionatori personali** in laboratorio e in scenari di esposizione reale e ha fornito un documento di orientamento per misurare l'esposizione individuale a NM.
- Gli **strumenti portatili testati sono robusti e applicabili per l'uso sul campo** e mostrano buone prestazioni in termini di accuratezza e comparabilità
- Tuttavia sono emerse **diverse limitazioni**, per quanto riguarda il **range dimensionale**, la **precisione e comparabilità** dagli strumenti portatili, che in genere sono inferiori rispetto ai corrispettivi strumenti di riferimento.
- Sono necessari materiali e **procedure di riferimento per la calibrazione degli strumenti di misura**

Identificare e armonizzare le strategie di monitoraggio dell'esposizione

Necessità di metodi per distinguere tra NM primari, aggregati e agglomerati (oltre che per distinguere NM da nanoparticelle naturali e incidentali)

- Sono disponibili diversi metodi → mancanza di consenso sulle metodologie da adottare
- Il progetto NANOREG ha sviluppato protocolli di preparazione del campione e protocolli TEM per consentire l'identificazione di NM in base alla distribuzione dimensionale dei singoli nano-oggetti e degli aggregati
- Priorità per i nanomateriali puri («pristine NM») e successivamente per NM non sferici e non granulari miscela di NM e NM dispersi in matrici

NANOREG



Scelta della strategia di monitoraggio (come misurare?)

NanoImpact 10 (2018) 11–25

Contents lists available at ScienceDirect

 **NanoImpact**

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nanoimpact



Review article

Nanomaterial exposures for worker, consumer and the general public

Thomas A.J. Kuhlbusch^{a,b,*}, Susan W.P. Wijnhoven^c, Andrea Haase^d



“Un importante prerequisito per condurre valutazioni dell'esposizione affidabili e solide è la disponibilità di documenti di orientamento ben sviluppati e procedure operative standard (SOP). Le SOP possono riguardare l'uso dei dispositivi di misura oppure le strategie per la conduzione delle campagne di misura e l'interpretazione dei risultati. Le valutazioni di questi standard e SOP devono essere condotte per consentire la definire affidabilità e riproducibilità di una strategia di valutazione»

Questo è stato finora fatto solo in pochi casi come nel progetto NanoIndEx (SIINN ERA-Net; Asbach et al., 2016), il progetto nanoGEM (BMBF; Asbach et al., 2012b) e Nanomaterial Exposure Assessment Technique (NIOSH ; Eastlake et al., 2016) e NANoREG (2017).



Scelta della strategia di monitoraggio (come misurare?)

Diversi Approcci

- **Brouwer D et al.**, From workplace air measurement results towards estimates of exposure? Development of a strategy to assess exposure to manufactured nano-objects. *J Nanopart Res* 2009;11:1867-81.
- **Guidance working safely with nanomaterials and nano-products**, the guide for employers and employees. FNV, VNO/NCW, CNV. (Cornelissen et al., 2012)
- **NanoGEM** standard operation procedures for assessing exposure to nanomaterials, following a tiered approach (Asbach et al., 2012)
- **NEAT**: Nanoparticle Emission Technical Assessment (NIOSH) (Methner et al., 2009)
- **OECD**: "Harmonized Tiered Approach to Measure and Assess the Potential Exposure to Airborne Emissions of Engineered Nano-Objects and their Agglomerates and Aggregates at Workplaces". In *Safety of Manufactured Nanomaterials: Organisation for Economic Cooperation and Development*, 2015.
- **NEAT 2.0**: Nanoparticle Emission Technical assessment (NIOSH) (Eastlake et al., 2016)
- **The SUN tiered modeling-based** inhalation, dermal, oral and inadvertent oral exposure assessment framework for nanomaterials (Jensen et al., 2017)

Identificare e armonizzare le strategie di monitoraggio dell'esposizione

Necessità di metodi convalidati e standardizzati

Scelta della strategia di monitoraggio (come misurare?)

NanoGEM standard operation procedures for assessing exposure to nanomaterials, following a tiered approach (Asbach et al., 2012)

Livello 1: raccolta di informazioni (sopralluogo)

Verificare se i NM utilizzati possono essere liberati nel ciclo di lavorazione. Se non si può escludere un rilascio di NM, l'esposizione potenziale deve essere determinata nel livello 2

Livello 2: valutazione di base

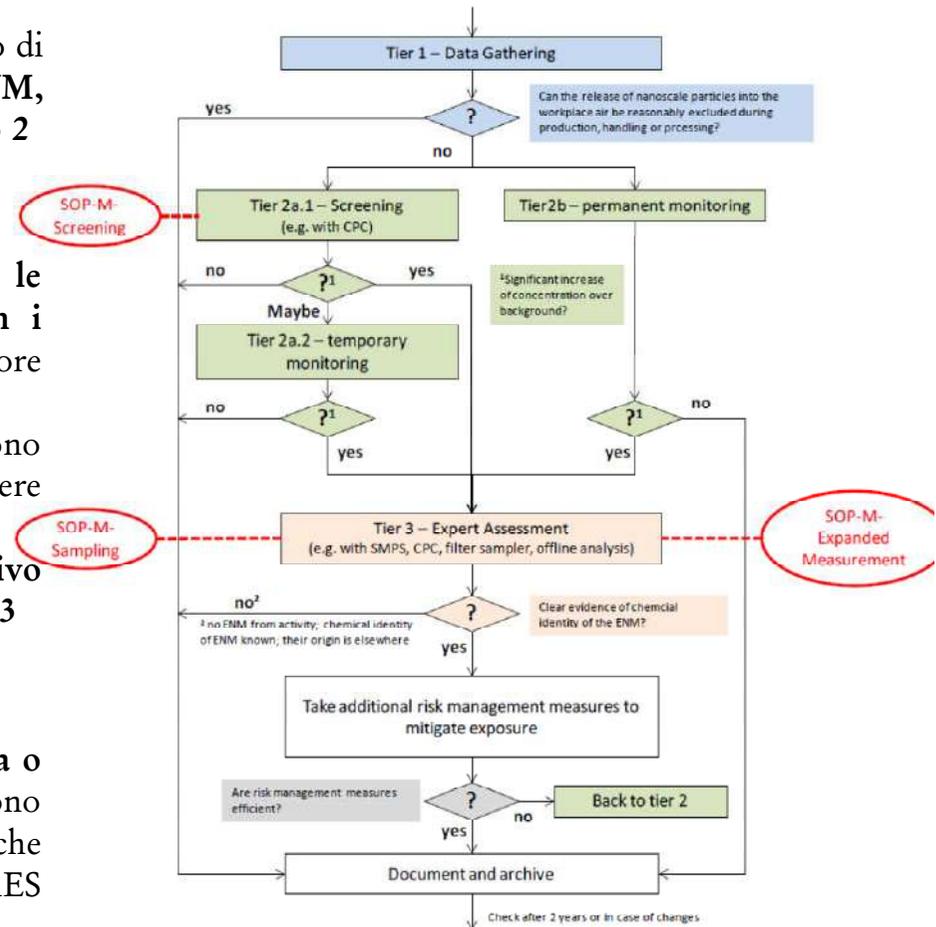
In assenza di un valore limite (health based) per i NM, le concentrazioni misurate devono essere confrontate con i livelli di concentrazione di fondo per determinare un valore realistico per l'esposizione ai nanomateriali progettati.

Le misure di esposizione (semplificate nel livello 2) sono condotte usando dispositivi più semplici misurando in genere la concentrazione totale di particelle aerodisperse.

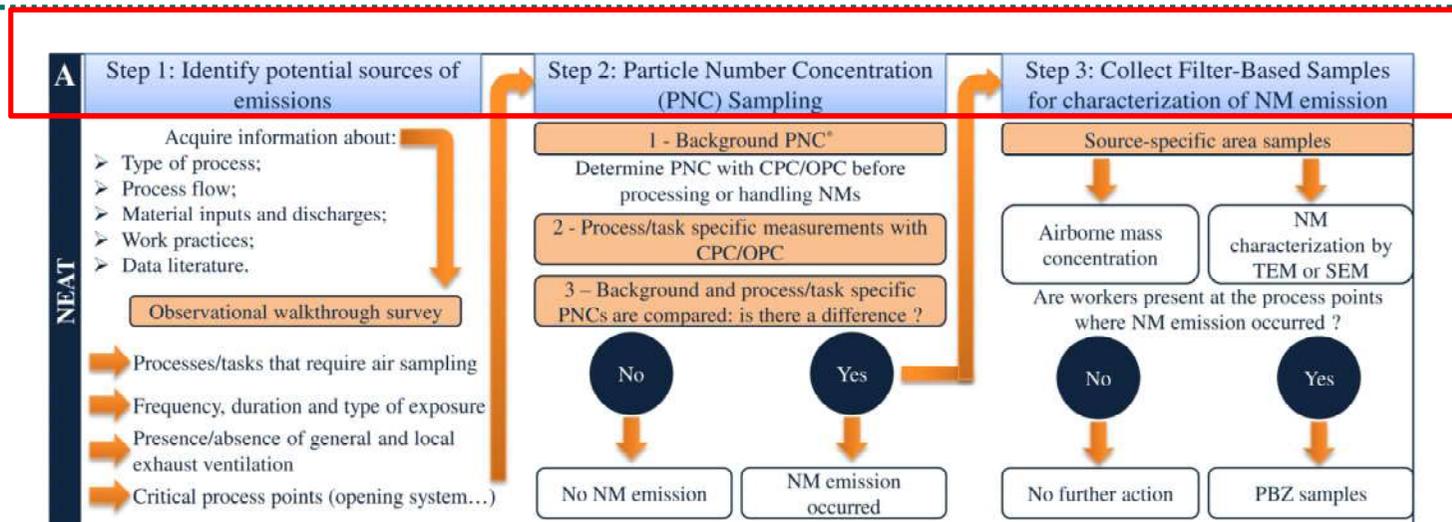
Nel caso in cui venga osservata un incremento significativo delle concentrazioni, è richiesta una valutazione di livello 3

Livello 3: Valutazione approfondita

L'obiettivo è ottenere una chiara evidenza per la presenza o l'assenza di NM aerodispersi. Le misure di livello 2 sono integrate da sistemi di campionamento delle particelle che consentono approfondimenti analitici (SEM, TEM, ICP-AES o TXRF)



NEAT (Methner et al., 2009)



Fonte: Leso et al., *Current Nanoscience*, 2017, 13, 55-78

Il protocollo **NEAT** si è dimostrato capace di **rilevare l'eventuale rilascio di NM e di stimare l'entità delle emissioni** in studi sul campo, ma presenta alcuni **importanti limiti**:

Mancanza di specificità - gli strumenti utilizzati non sono in grado di discriminare la fonte di particelle emessa basandosi sulla composizione chimica (difficile distinguere i NM da particelle incidentali)

Limitata accuratezza - con tendenza alla sottostima - di CPC e OPC nella valutazione della concentrazione numerica di NM

Monitoraggio personale - la strumentazione necessaria (campionamento su filtro) è in genere ingombrante e limita l'esecuzione di campionamenti personali, a favore di campionamenti centro-ambiente

Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. *Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali*

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

NEAT 2.0 (Eastlake et al., 2016)

NEAT era focalizzato sull'identificazione di potenziali fonti di emissione.

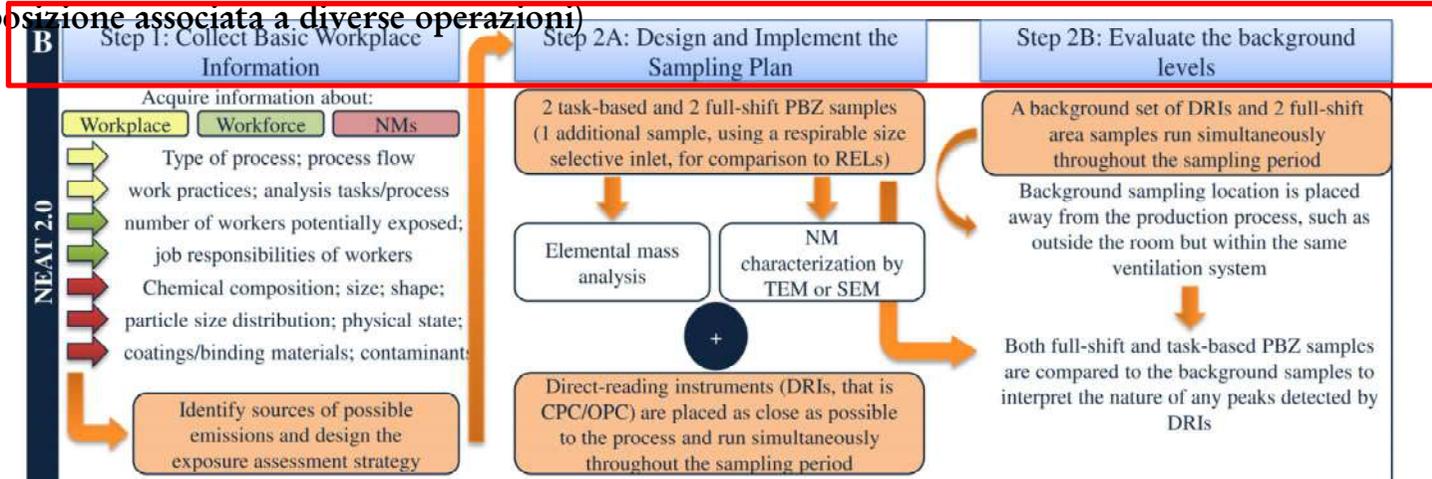
NEAT 2.0 riserva particolare attenzione alla valutazione - qualitativa e quantitativa - dell'esposizione personale del lavoratore.

Utilizzo **simultaneo**, durante l'intero turno di lavoro, di

- **campionamenti su filtro eseguiti in zona respiratoria** per valutare l'**esposizione media ponderata nel tempo**, associata a CPC e OPC (I cui dati sono utili per interpretare e integrare le informazioni ottenute con la campionatura TWA PBZ)
- **Strumenti a lettura diretta** (OPC e CPC) per interpretare e integrare le informazioni ottenute con il campionamento attivo indiretto

Aspetti innovativi:

- Utilizzo di due dispositivi per il campionamento su filtro in zona respiratoria: uno per l'**analisi della massa elementare e una per la caratterizzazione dei NM**
- Suggerito di condurre campionamenti short-term e mansione-specifici (per meglio **caratterizzare la potenziale esposizione associata a diverse operazioni**)



Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

- Sviluppare e implementare metodologie innovative di campionamento e tecniche analitiche per consentire la realizzazione di un efficace monitoraggio ambientale dei NM
- Definire metodi convalidati e standardizzati
- Armonizzare le strategie di monitoraggio dell'esposizione

Diversi Workshop dedicati al tema dell'armonizzazione delle strategie di misura per NM, dell'analisi, interpretazione e condivisione delle misure e dei dati contestualmente raccolti nello scenario di esposizione.

Commentary

Harmonization of Measurement Strategies for Exposure to Manufactured Nano-Objects; Report of a Workshop

DERK BROUWER^{1*}, MARKUS BERGES², MOHAMMED ABBAS VIRJI³,
WOUTER FRANSMAN¹, DHIMITER BELLO⁴, LAURA HODSON⁵,
STEFAN GABRIEL² and ERIK TIELEMANS¹

Ann. Occup. Hyg., Vol. 56, No. 1, pp. 1–9, 2012
© The Author 2011. Published by Oxford University Press
on behalf of the British Occupational Hygiene Society
doi:10.1093/annhyg/mer099

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

Sono state definite raccomandazioni preliminari

- un **approccio multi-metrico alla valutazione dell'esposizione**
- insieme minimo di **dati da raccogliere**
- **analisi e presentazione dei dati fondamentali**
- insieme minimo di **informazioni contestuali da raccogliere** e segnalare
- necessità di **orientamenti sui metodi statistici** per analizzare i dati della serie temporale
- necessità di **orientamenti sui metodi di analisi** chimica e microscopia elettronica
- la necessità e l'eventuale struttura di un **database per l'archiviazione e la condivisione dei dati**

Linee guida e norme tecniche sono già disponibili

- *OECD WPMN SG8 (es. No. 55 - Harmonized Tiered Approach to Measure and Assess the Potential Exposure to Airborne Emissions of Engineered Nano-Objects and their Agglomerates and Aggregates at Workplaces)*
- *ISO TR 27628:2007 (Nanotechnologies - Workplace atmosphere - Ultrafine, nanoparticles and nanostructured aerosols – inhalation exposure characterisation and assessment)*
- Il Comitato europeo di normalizzazione (CEN) sta sviluppando un metodo standard per valutare l'inalazione e l'esposizione cutanea a NM.

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

Unclassified

ENV/JM/MONO(2015)19

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

17-Jun-2015

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

HARMONIZED TIERED APPROACH TO MEASURE AND ASSESS THE POTENTIAL EXPOSURE
TO AIRBORNE EMISSIONS OF ENGINEERED NANO-OBJECTS AND THEIR AGGLOMERATES
AND AGGREGATES AT WORKPLACES

Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials
No. 55

“Questo documento si concentra sulle implicazioni per la salute umana e la sicurezza ambientale dei nanomateriali prodotti (limitato principalmente al settore chimico) e mira a garantire che l'approccio alla valutazione del pericolo, dell'esposizione e del rischio sia di livello elevato, basato su principi scientifici e armonizzato a livello internazionale.

Questo programma promuove la cooperazione internazionale in materia di salute umana e sicurezza ambientale dei nanomateriali e comprende i test di sicurezza e la valutazione del rischio dei prodotti ingegnerizzati.”

Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio



ENV/JM/MONO(2017)30
Unclassified

Unclassified

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

ENV/JM/MONO(2017)30

30-Oct-2017

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

Cancels & replaces the same document of 24 October 2017

STRATEGIES, TECHNIQUES AND SAMPLING PROTOCOLS FOR DETERMINING THE
CONCENTRATIONS OF MANUFACTURED NANOMATERIALS IN AIR AT THE WORKPLACE

Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials
No. 82

“L'obiettivo di questo documento è di contribuire a incrementare le conoscenze esistenti sui metodi per misurare le caratteristiche delle nanoparticelle aerodisperse e controllare l'esposizione professionale a nanomateriali aerodispersi, e per raccogliere dati sull'emissione e il trasporto di nanoparticelle in vari luoghi di lavoro.

In quanto tale, il documento include i risultati delle ricerche svolte in ambienti di lavoro non industriali nanotecnologici che implicano la misurazione delle emissioni e delle esposizioni dei nanomateriali ”

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio



EN/ISO/ONC(2017)30
Unclassified

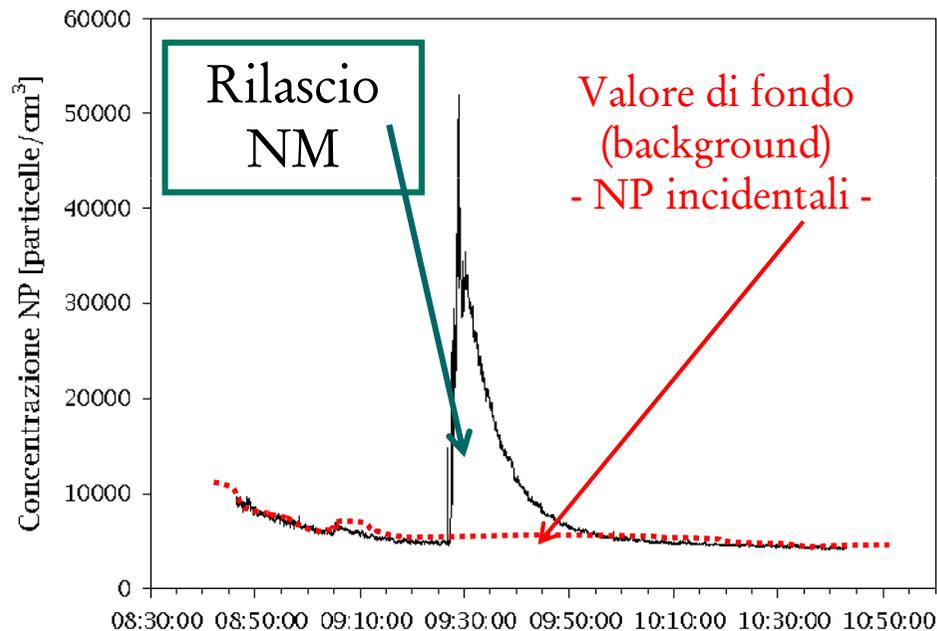
“*La misurazione delle concentrazioni di fondo (background) delle particelle* (cioè senza processi in funzione), ha dimostrato che i lavoratori coinvolti in processi produttivi di nanomateriali sono costantemente esposti a concentrazioni variabili di particelle sub-micrometriche e super-micrometriche. Questa esposizione a particelle di fondo deriva da fonti di particelle ubiquitarie nell'ambiente generale. Pertanto è essenziale che la concentrazione locale delle particelle di fondo sia presa in considerazione quando si caratterizza l'emissione di particelle e si valuta l'esposizione dei lavoratori a nanomateriali derivanti dal funzionamento dei processi nanotecnologici [...]”.

"La caratterizzazione dei valori di concentrazione di picco, per diverse frazioni dimensionali, rispetto al valore fondo **è un indicatore pratico per valutare se un processo può richiedere il controllo dell'emissione di particelle**. Questo tipo di misura consente anche di **utilizzare strumenti non complessi come CPC, OPC e fotometri**. "

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

“Ci sono **due tipi di particelle a cui i lavoratori possono essere esposti** come risultato di processi che coinvolgono nanomateriali; (a) **nanomateriali ingegnerizzati** emessi dal processo e (b) **nanoparticelle «incidentali»**, (ad esempio particelle derivanti da processi di combustione, risultanti dal funzionamento delle macchine di processo). **È necessario distinguere tra i due**

EN V/JM/M/ONO(2017)30
Unclassified



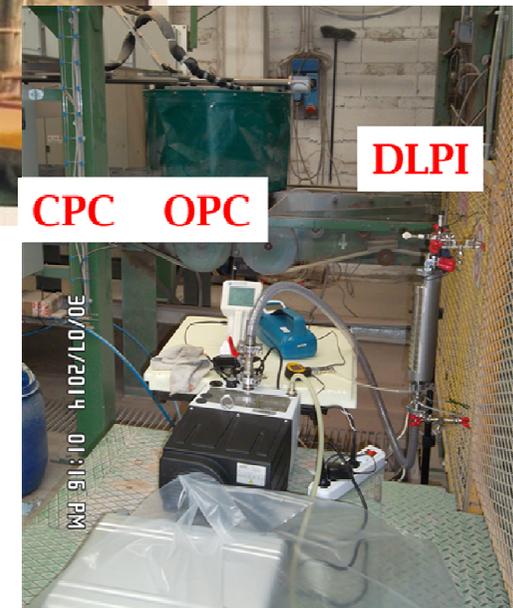
Discriminazione NM aerodispersi dal valore di fondo

1. **Stima**
(per differenza di concentrazione)
 - Approccio temporale
 - Approccio spaziale
 - Approccio comparativo
2. **Analisi chimiche e/o morfologiche (size-resolved)**

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

"Una **valutazione dettagliata dell'esposizione occupazionale e delle emissioni di nanomateriali** comporta **la caratterizzazione delle concentrazioni numerica e ponderale (in massa) di particelle e delle loro variazioni temporali e spaziali** ai fini della valutazione delle sorgenti di emissione, **l'esposizione personale (in zona respiratoria)** degli operatori, **la quantificazione delle concentrazioni di nanoparticelle incidentali e di fondo** e l'efficacia dei controlli delle emissioni di particelle. [...]"

"[...] un **set complementare di strumenti**, come un contatore portatile di particelle a condensazione (CPC) (ad esempio il P-Trak), un contatore ottico di particelle (OPC) e un fotometro (ad esempio il DustTrak) **può essere utilizzato per raccogliere dati relativi a (variazioni spaziali e temporali) di emissione di particelle** [...] Inoltre, se richiesto, i campioni raccolti su filtro e/o attraverso precipitatori elettrostatici possono essere raccolti con relativa facilità per l'**analisi off-line (mediante SEM-EDS)**"



EN/1M/M/ONO(2017)30
Unclassified

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

Un processo di valutazione delle particelle a tre livelli può essere utilizzato efficacemente

Livello 1 - Indagine standard di igiene industriale nell'area del processo, principalmente incentrata sulla **raccolta di informazioni qualitative**.

I dati quantitativi vengono raccolti per **identificare i possibili punti di emissione di particelle** rispetto al valore di fondo. Le informazioni raccolte durante nel livello 1 vengono utilizzate per impostare il processo di misurazione del Livello Due se ritenuto necessario

(ad es. se nel Livello 1 sono state identificate o ipotizzate emissioni di nanomateriali, ma le informazioni sono insufficienti per il prendere decisioni sui sistemi di controllo)



EN/ISO 17025
Unclassified

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

Un processo di valutazione delle particelle a tre livelli può essere utilizzato efficacemente

Livello 2 - Il processo di valutazione di Livello Due è progettato per essere **relativamente semplice** da implementare e come tale non comporta analisi offline. **Vengono utilizzati strumenti di lettura diretta (CPC, OPC e fotometro)**.

- Misurare in continuo (con strumenti a lettura diretta) **le concentrazioni di particelle di fondo** locali in termini di **concentrazione di numero e di massa** durante i periodi in cui il processo di interesse non è in funzione
- Misurare in continuo (con strumenti a lettura diretta) **le concentrazioni di particelle** in termini di **concentrazione di numero e di massa**, mediante **monitoraggio personale (zona respiratoria)** dei lavoratori, presso i **potenziali punti di emissione individuati, lungo il perimetro dei sistemi di contenimento e nei punti dell'impianto di estrazione** (durante il funzionamento del processo)
- Calcolare il rapporto tra il valore di picco rispetto al valore di riferimento (background) di particelle locale
- Considerare i risultati ottenuti ai fini della **revisione delle misure di controllo e/o per condurre una valutazione di Livello Tre**

EN/IM/MONO(2017)30
Unclassified

Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

Un processo di valutazione delle particelle a tre livelli può essere utilizzato efficacemente

Livello 3 - Ripetizione delle misurazioni di livello due, ma questa volta con la **raccolta simultanea di particelle (campionamento su filtro) per l'analisi off-line della concentrazione di massa, della morfologia delle particelle e della composizione chimica**. I risultati dell'analisi off-line possono anche essere confrontati con i risultati delle misurazioni in tempo reale. Una valutazione di livello tre può includere:

- **Raccolta di aerosol su una membrana** collegata a una pompa di campionamento o un supporto per TEM all'interno di un precipitatore elettrostatico → **analisi morfologica/caratterizzazione chimica (SEM/XRD e TEM/XRD o analisi chimica ICP-MS)**.
- **Uso di strumenti di misurazione a lettura diretta più complessi**, ad esempio un SMPS (scanning mobility particle sizer) con sensibilità e limite di detezione migliori rispetto a CPC e OPC e in grado di consentire la **misurazione del diametro delle particelle** (analisi dimensionale).
- Misure con **Aerodynamic Particle Sizer (APS) o Optical Particle Sizer (OPS)** per ottenere informazioni sulla distribuzione dimensionale di particelle di dimensioni superiori a 300 nm (ad es. agglomerati e aggregati)
- Differenziazione tra aggregati, agglomerati e particelle primarie usando una combinazione di TEM e analisi di superficie specifica



EN/1/M/M/ONO(2017)30
Unclassified



Armonizzazione delle strategie di monitoraggio

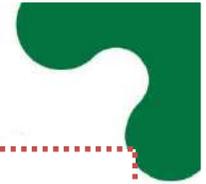


EN/ISO/ONC(2017)30
Unclassified

Un processo di valutazione delle particelle a tre livelli può essere utilizzato efficacemente

La valutazione di livello 3 è necessaria per:

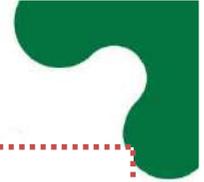
- a) *valutare le esposizioni rispetto agli standard o ai limiti di esposizione*
- b) *confronto delle esposizioni rispetto ai benchmark di concentrazione numerica*
- c) *esaminare i processi che possono potenzialmente emettere sostanze ad alta tossicità (laddove le basse emissioni sono di particolare interesse)*



Valori limite di esposizione

- Non esistono valori limite di esposizione occupazionali cogenti specifici per NM
- Il principio di precauzione deve essere applicato (informazioni inadeguate)

BSI (UK)	<p>Categorization of nanomaterials (<i>Fibrous; CMAR; insoluble/biopersistent; soluble</i>).</p> <p>OELs expressed as numeric or mass concentrations</p> <p>Safety factor from the bulk form : 0,066 (15 times lower) for insoluble ENPs; 0.5 (2 times lower) for soluble ENPs; 0.1 (10 times lower) for CMAR ENPs</p>
IFA (Germany)	<p>No distinct groups for CMAR, soluble and liquid ENPs</p>
DMSAE (The Netherlands)	<p>OELs are mainly based on number concentration</p> <p>Proposed limit of number concentration for low- density ($4 \cdot 10^{10}$ pt/m³) and high-density ($2 \cdot 10^{10}$ pt/m³) nanoparticles (corresponds to a mass concentration of 0.1 mg/m³)</p>
SWA (Australia)	<p>OELs mainly based on mass concentration, except for fibrous ENPs (100000 particles/m³ ; = 10 * BSI, IFA and DMSAE OELS)</p> <p>Safety factor from the bulk form : 0.5 (2 times lower) for soluble ENPs; 0.1 (10 times lower) for CMAR ENPs</p>



Valori limite di esposizione

- Non esistono valori limite di esposizione occupazionali cogenti specifici per NM
- Il principio di precauzione deve essere applicato (informazioni inadeguate)

NIOSH (U.S.A.)	Mass concentration-based OELs for a limited number of ENPs (Carbon black, CNTs; TiO ₂)
AIST (Japan)	
KML (Korea)	
IVAM (The Netherlands)	Nano reference values (number concentration as reference metric) for different ENPs categories

Other OELs developed by companies and research groups

- Es. CNTs: BASF - internal NOEL level for CNTs; Bayer Material Science manufacturer's recommendation in the MSDS Baytubes
- DNELS proposti ENRHES project (fullerene, CNTs, silver, TiO₂)

Valori limite di esposizione

**Le informazioni utilizzate per sviluppare gli OEL possono essere diverse
Portando a diversi limiti per lo stesso NM (in alcuni casi)**

Intervallo di dimensioni delle particelle a cui si riferiscono questi OEL:
Rigorosamente limitato a particelle nell'intervallo 1-100 nm (IFA, Germania)
Compresi gli aggregati e gli agglomerati > 100 nm (Australia SWA)

- Gli OEL esistenti rappresentano un livello di avvertenza: quando vengono superati, devono essere prese misure di controllo dell'esposizione.
- In quanto tali, possono aiutare il datore di lavoro a garantire gli aspetti di salute e sicurezza sul posto di lavoro secondo lo stato dell'arte della tecnologia e della scienza.
- L'uso razionale degli OEL proposti per NM può essere consigliabile in contesti lavorativi dove è possibile l'esposizione a questo materiale.

Valori limite di esposizione

- Gli OEL si riferiscono in genere a valori medi ponderati nel tempo di 8 ore
- L'esposizione più probabile nei luoghi di lavoro è rappresentata da picchi transitori che si verificano durante alcune particolari procedure sul posto di lavoro
- Un processo di nanotecnologia potrebbe richiedere un'ulteriore valutazione se
 - (i) le esposizioni a breve termine superano di 3 volte il valore limite per più di 30 min per 8 ore lavorative o se
 - (ii) un singolo valore supera il valore limite di 5 volte
- La comunità scientifica ha concordato sulla necessità di una valutazione del rischio per l'esposizione a NM in un periodo di 15-min pari a due volte l'OEL di 8 ore.

Comprendere e gestire l'incertezza associata ai dati attualmente disponibili

I fattori di incertezza nella valutazione dell'esposizione e nel RA principali sono relativi all'identità fisico-chimica dei NM, alla loro tossicità, al livello di esposizione e degli scenari di rilascio ambientale (le incertezze si accumulano per «propagazione degli errori»)

- Incertezze sono spesso scarsamente riportate, non ben definite, o addirittura non note.
- Approcci deterministici comunemente applicati non possono stimare adeguatamente la probabilità di rischio derivanti da scenari in cui l'incertezza è notevole.
- Metodi probabilistici e stocastici (es. simulazioni Monte Carlo) possono stimare la distribuzione di probabilità di parametri di pericolo e di esposizione.
- In mancanza di un numero dati sufficienti queste distribuzioni possono spesso essere troppo ampie per generare informazioni significative per RA.



È stato proposto un approccio probabilistico alla valutazione del rischio per le fasi di valutazione del pericolo, stima della relazione dose-risposta e valutazione dell'esposizione per un caso di studio (produzione di nanoparticelle di biossido di titanio in sette scenari di esposizione)

Comprendere e gestire l'incertezza associata ai dati attualmente disponibili

Il caso studio discute le modalità con cui **l'incertezza o la variabilità dei dati di base utilizzati per la valutazione del rischio possono essere integrati** nelle fasi di valutazione dose-risposta, valutazione dell'esposizione e quindi nella caratterizzazione del rischio

I dati relativi alla tossicità e all'esposizione non sono in genere ben definiti nella letteratura scientifica per la maggior parte dei NM

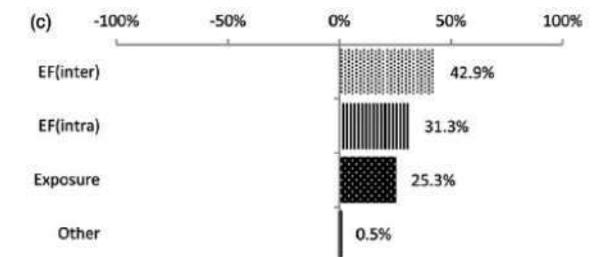
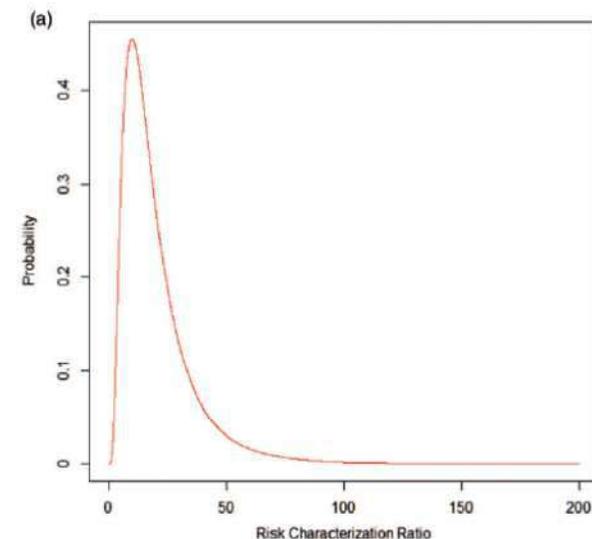
Questo **elevato livello di incertezza iniziale** comporta la **propagazione e amplificazione degli errori** fino alla valutazione finale del rischio.

Incorporando con **tecniche probabilistiche** l'incertezza dei parametri di tossicità e esposizione nel corso della valutazione del rischio (e valutando la loro influenza sulla caratterizzazione del rischio), è possibile **ottimizzare la caratterizzazione dei rischi** associati all'esposizione a NM

L'approccio probabilistico può confermare se tale rischio ha una **probabilità alta o bassa** (e in che misura)

Probabilistic risk assessment of emerging materials: case study of titanium dioxide nanoparticles

Michael P. Tsang, Danail Hristozov, Alex Zabeo, Antti Joonas Koivisto, Alexander Christian Østerskov Jensen, Keld Alstrup Jensen, Chengfang Pang, Antonio Marcomini & Guido Sonnemann



Valutazione dell'esposizione - necessità e sviluppi

Comprendere e gestire l'incertezza associata ai dati attualmente disponibili

L'approccio probabilistico adottato ha permesso di:

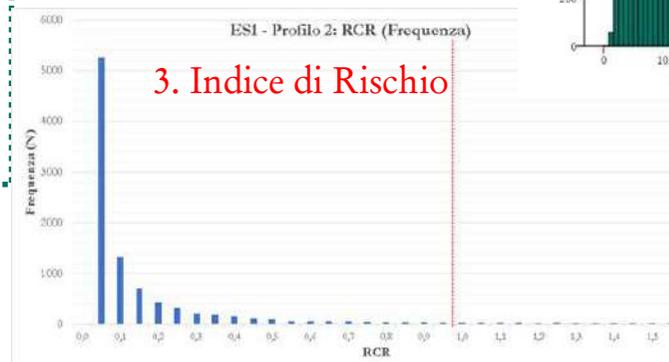
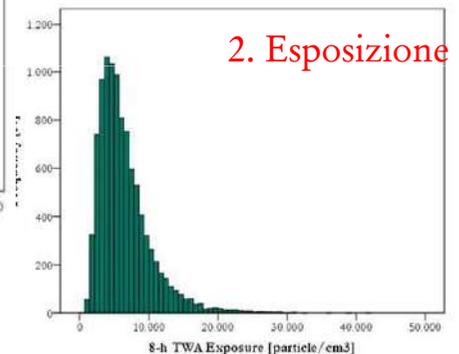
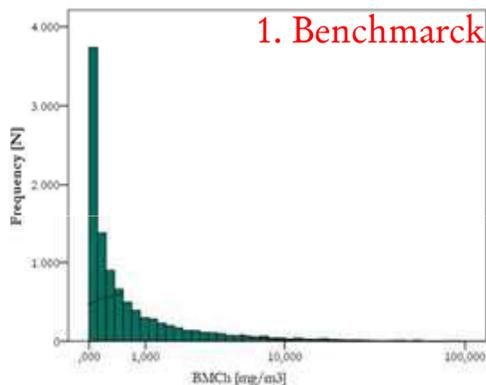
- Definire quantitativamente la **probabilità che si verifichi una condizione di rischio**, consentendo la valutazione di specifiche misure di gestione del rischio
- Considerare la **variabilità intrinseca e l'incertezza** nelle fasi di valutazione dose-risposta, **valutazione dell'esposizione e caratterizzazione del rischio**

Lo studio convalida l'uso dell'approccio probabilistico per la valutazione del rischio per la salute umana per le **tecnologie emergenti, come i nanomateriali ingegnerizzati**



Probabilistic approach for the risk assessment of nanomaterials: A case study for graphene nanoplatelets

Andrea Spinazzè*, Andrea Cattaneo, Francesca Borghi, Luca Del Buono, Davide Campagnolo, Caterina Donelli, Domenico M. Cavallo



Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

Approcci alternativi alla misura dell'esposizione

Una serie di strumenti qualitativi o semi-quantitativi sono stati sviluppati per la stima dell'esposizione a NM di consumatori (**ConsExpoNano**), e lavoratori, tra cui **Stoffenmanager Nano** (Duuren-Stuurman et al., 2011), **NanoSafer** (Jensen et al., 2013), e **I-NANO tool**.

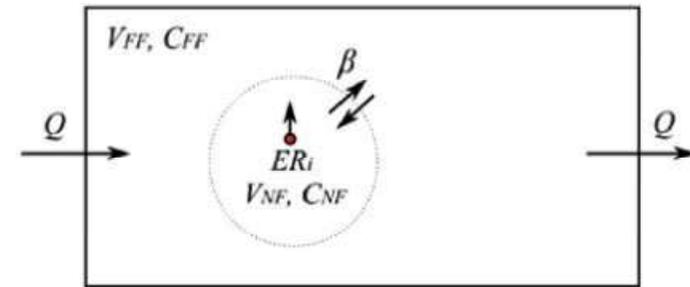
Nanosafes e I-NANO consentono stime *time-resolved* e consente la valutazione dell'esposizione sul breve periodo o in termini di media ponderata nel tempo.

Necessità di strumenti quantitativi che possano affrontare efficacemente le **incertezze** per consentire una buona valutazione dell'esposizione.

Incorporare nei modelli **processi dinamici degli aerosol** e funzioni di analisi dell'incertezza (progetto SUN)

La maggior parte dei modelli **non sono stati calibrati o convalidati** a causa della scarsa rilevanza dei dati sperimentali rilevanti.

Nanosafes - Fonte: Tsang et al., *Nanotoxicology* (2017), 11(4): 558-568



$$V_{NF} \frac{dC_{NF}(t)}{dt} = ER_i(t) + \beta C_{FF}(t) - \beta C_{NF}(t),$$
$$V_{FF} \frac{dC_{FF}(t)}{dt} = \beta C_{NF}(t) - (\beta + Q)C_{FF}(t),$$

I-NANO; fonte: NANoREG: Improved and validated occupational exposure models of release, exposure, dispersion and transfer

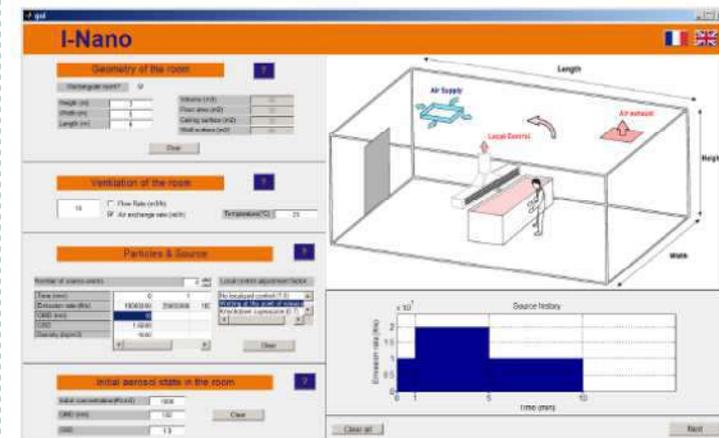


Figure 15 I-Nano tool interface incorporating the two-box nano-specific model

Approcci alternativi alla misura dell'esposizione

RISK-GOVERNANCE MODEL	APPLICATION
Nanosafer CB	Occupational health and safety - Generic
Control Banding Nanotool	Occupational health and safety in Laboratories
StoffenmanagerNano	Risk analysis focusing on occupational health
LICARA nanoscan	Risk-benefit analysis by comparing nano-enabled with conventional ones
SimpleBox4Nano (SB4N)	Environmental exposure assessment - Screening level
Swiss Precautionary Matrix	Risk screening in an early stage-gate
GUIDEnano	Performing risk assessment at prototype level (TRL 4-6)
SUNDS	Risk-benefit analysis along the life-cycle



Risk Model Testing

“Attualmente nessuno dei modelli di stima dell'esposizione definiti in ambito REACH è validato per la valutazione del rischio di esposizione occupazionale a nanomateriali ingegnerizzati, e molti limiti di esposizione esistenti non sono adatti per i nanomateriali”.

La struttura caLIBRAte collegherà diversi modelli e metodi di valutazione per i nanomateriali in un system-of-systems (SoS), che aziende, sviluppatori e autorità possono utilizzare per la valutazione del rischio, la definizione delle priorità (control banding) e la gestione dei rischi professionali, ambientali e per i consumatori associati alla produzione e all'uso di NM o prodotti contenenti NM.

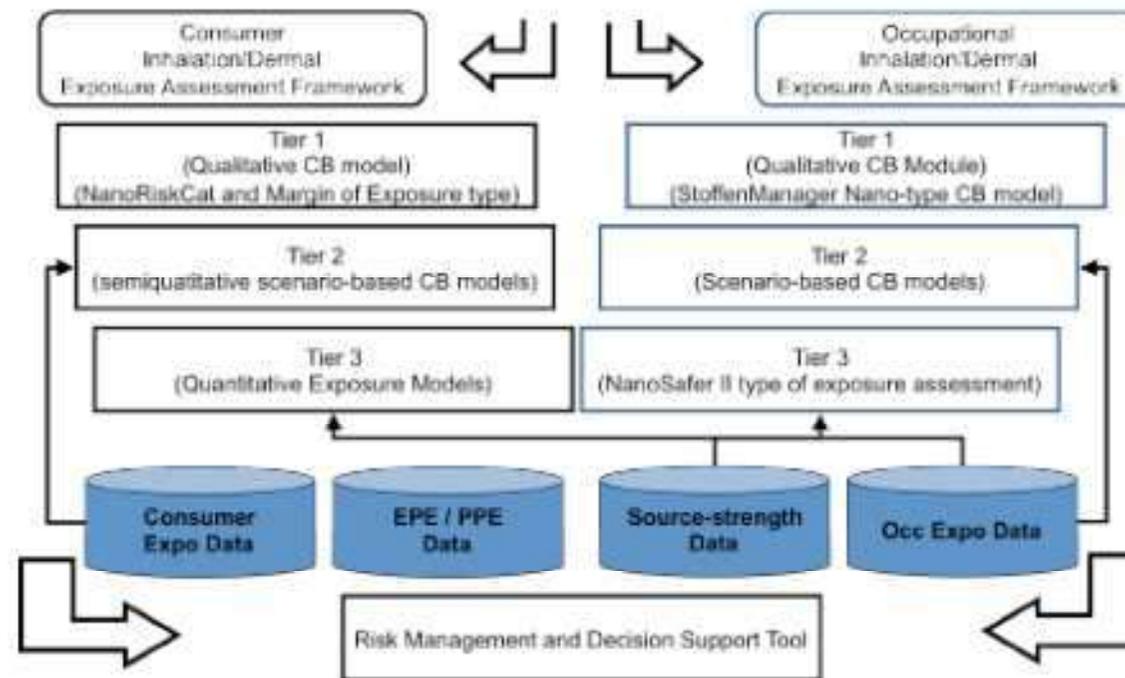
Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

Approcci alternativi alla misura dell'esposizione

The SUN tiered modeling-based inhalation, dermal, oral and inadvertent oral exposure assessment framework for nanomaterials (Jensen et al., 2017)

Sviluppo e la validazione di approccio a tre livelli per la valutazione dell'esposizione occupazionale e del consumatore mediante modelli di stima



Biomarker e monitoraggio biologico

Non sono stati ad oggi definiti biomarcatori di esposizione validi e riconosciuti per i NM

- Un potenziale indicatore di dose interna per NM metallici è il contenuto di metalli nelle urine, nel sangue o nel siero
- Un potenziale indicatore di esposizione è rappresentato dalla valutazione delle relazioni dei NM con proteine, enzimi o DNA

Scarsa conoscenza del profilo tossicologico e tossico-cinetico dei NM

Necessari ulteriori studi per definire e convalidare eventuali biomarcatori sensibili e specifici di esposizione o di effetto



Biomarkers of susceptibility: State of the art and implications for occupational exposure to engineered nanomaterials

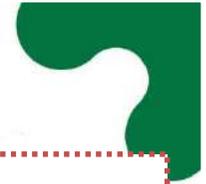
Ivo Iavicoli ^{a*}, Veruscka Leso ^b, Paul A. Schulte ^c

J Nanopart Res (2014) 16:2302
DOI 10.1007/s11051-014-2302-9

REVIEW

Biomarkers of nanomaterial exposure and effect: current status

Ivo Iavicoli · Veruscka Leso · Maurizio Manno · Paul A. Schulte



Biomarker e monitoraggio biologico

Non sono stati ad oggi definiti biomarcatori di esposizione validi e riconosciuti per i NM

- Crescente campo di ricerca che sta preparando il terreno per l'uso del monitoraggio biologico per integrare le valutazioni dell'esposizione ambientale per ottenere una valutazione e gestione del rischio NM adeguate in contesti occupazionali.
- Indicatori di effetto possono anche essere usati per valutare l'esposizione e avere requisiti di sviluppo simili a quelli di indicatori di esposizione, con la necessità aggiuntiva di spiegare la non specificità e le influenze omeostatiche. Se si intende utilizzare il monitoraggio biologico per valutare gli effetti iniziali o potenziali sulla salute, sarà necessario studi prospettici a supporto di tale uso.
- Nel complesso, esiste una ricca base di ricerca per il monitoraggio biologico dell'esposizione a NM. Tuttavia, **sono necessarie ulteriori ricerche prima che il monitoraggio biologico per esposizione a NM possa essere utilizzato efficientemente.**



Biological monitoring of workers exposed to engineered nanomaterials

P. Schulte^{a,*}, V. Leso^b, M. Niang^c, I. Iavicoli^b

^aNational Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention, 1090 Tusculum Avenue, MS C-14, Cincinnati, OH 45226, USA

^bDepartment of Public Health, University of Naples Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Naples, Italy

^cUniversity of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazze A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

Valutazione dell'esposizione Cutanea

La maggior parte delle strategie di misurazione si concentra sull'esposizione inalatoria

Anche l'esposizione per via dermica e l'assorbimento cutaneo (soprattutto per cute danneggiata) potrebbero essere rilevanti

Attualmente, sono disponibili poche indicazioni sulle strategie di monitoraggio per l'esposizione cutanea a NM

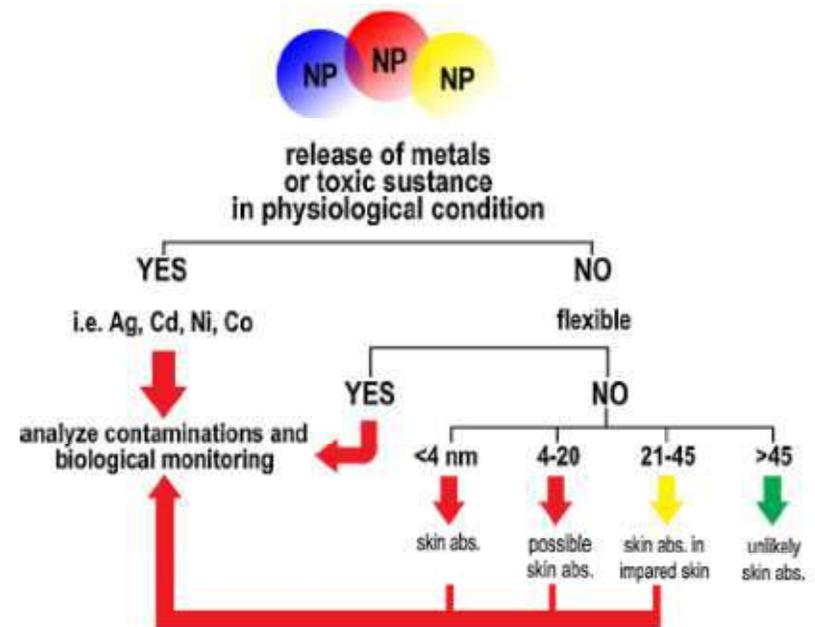
Proposto un approccio multi-livello per valutare la potenziale esposizione cutanea in modo sistematico (Larese Filon et al., 2016; Brouwer et al., 2016)

La metodologia DREAM (CEN, 2006°), anche in una versione semplificata (van Duuren-Stuurman et al., 2010) può essere utilizzata per valutare in maniera sistematica l'Esposizione dermica

Sono necessari ad ogni modo ulteriori studi per lo sviluppo di nuovi metodi di campionamento e analisi per l'esposizione cutanea a NM

Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018



Fonte: F. Larese Filon et al.
Int J Hyg Environ Health 219 (2016) 536-544

Valutazione dell'esposizione Cutanea

Approccio multi-livello per valutare la potenziale esposizione cutanea in modo

International Journal of Hygiene and Environmental Health 219 (2016) 536–544

Contents lists available at ScienceDirect
International Journal of Hygiene and Environmental Health
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijheh

International Journal of Hygiene and Environmental Health 219 (2016) 503–512

Contents lists available at ScienceDirect
International Journal of Hygiene and Environmental Health
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijheh

Occupational dermal exposure to nanoparticles and nano-enabled products: Part I—Factors affecting skin absorption

Francesca Larese Filon^{a,*}, Dhimiter Bello^b, John W. Cherrie^{c,d}, Anne Sleuwenhoek^e, Suzanne Spaan^a, Derk H. Brouwer^{a,f}

F. Larese Filon et al. / International Journal of Hygiene and Environmental Health 219 (2016) 536–544

Occupational dermal exposure to nanoparticles and nano-enabled products: Part 2, exploration of exposure processes and methods of assessment

Derk H. Brouwer^{a,b,*}, Suzanne Spaan^a, Martin Roff^c, Anne Sleuwenhoek^d, Ilse Tuijnman^e, Henk Goede^a, Birgit van Duuren-Stuurman^a, Francesca Larese Filon^a, Dhimiter Bello^f, John W. Cherrie^{d,g}

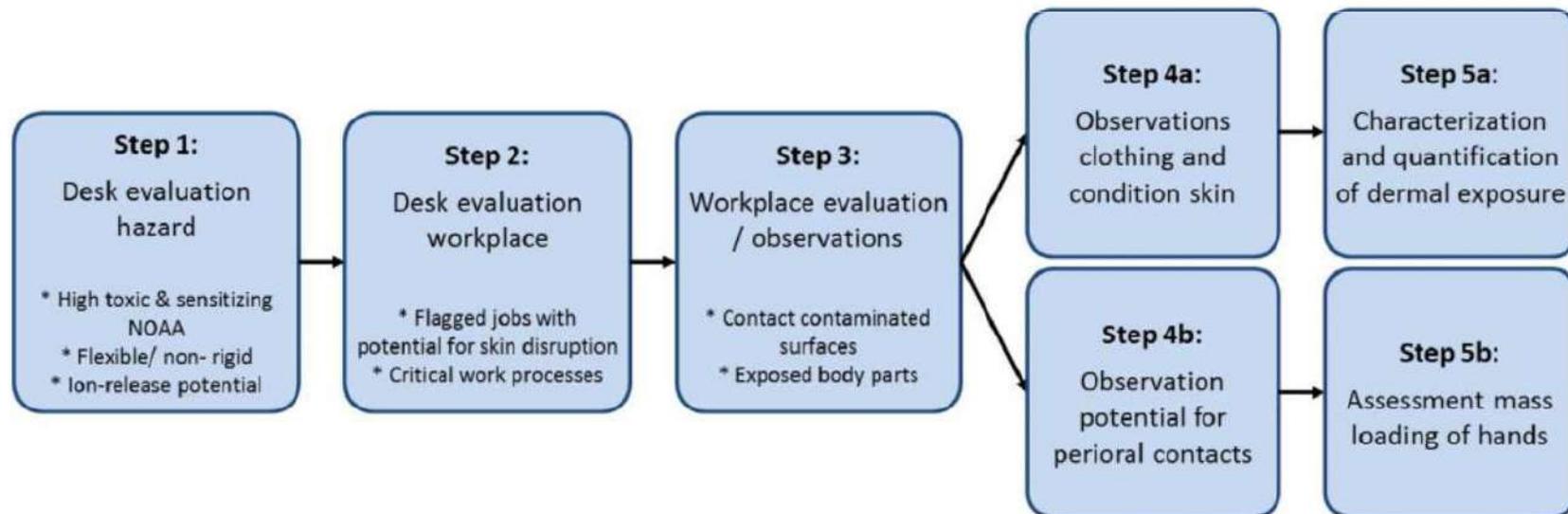
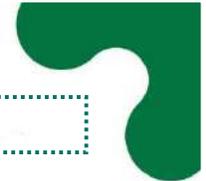


Fig. 2. Overview of stepwise approach for assessment of dermal exposure to NOAAs.



Quali ambienti indagare? Laboratori di R&D



Assessment of occupational exposure to engineered nanomaterials in research laboratories using personal monitors

Ivo Iavicoli ^{1,2,3,*}, Luca Fontana ⁴, Pasqualantonio Pingue ⁵, Ana Maria Todea ⁶, Christof Asbach ⁷

J Nanopart Res (2018) 20:48
<https://doi.org/10.1007/s11051-018-4136-3>

RESEARCH PAPER

Particle release and control of worker exposure during laboratory-scale synthesis, handling and simulated spills of manufactured nanomaterials in fume hoods

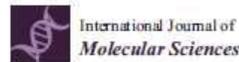
Ana S. Fonseca · Eelco Kuijpers · Kirsten I. Kling · Marcus Levin · Antti J. Koivisto · Signe H. Nielsen · W. Fransman · Yiiri Fedutik · Keld A. Jensen · Ismo K. Kononen

Science of the Total Environment 630 (2018) 1283–1291



Dip coating of air purifier ceramic honeycombs with photocatalytic TiO₂ nanoparticles: A case study for occupational exposure

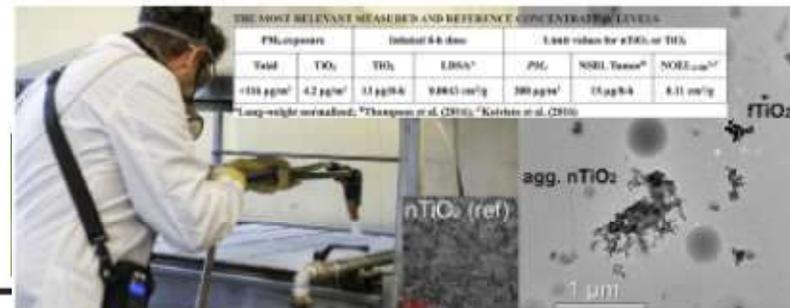
Antti Joonas Koivisto ^{1,2,*}, Kirsten Inga Kling ³, Ana Sofia Fonseca ⁴, Anders Broström Bluhme ^{5,6}, Marcel Moreman ⁷, Mingzhou Yu ^{8,9}, Anna Luisa Costa ¹⁰, Baldi Giovanni ¹¹, Simona Ortelli ¹², Wouter Fransman ¹³, Ulla Vogel ¹⁴, Keld Alstrup Jensen ¹⁵



Article

Workers' Exposure to Nano-Objects with Different Dimensionalities in R&D Laboratories: Measurement Strategy and Field Studies

Fabio Boccuni ^{1,*}, Riccardo Ferrante ¹, Francesca Tombolini ¹, Daniela Lega ², Alessandra Antonini ², Antonello Alvino ², Pasqualantonio Pingue ³, Fabio Beltram ³, Lucia Sorba ³, Vincenzo Piazza ^{4,†}, Mauro Gemmi ⁴, Andrea Porcari ⁵ and Sergio Iavicoli ¹



Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

“[...] la manipolazione di NM può rappresentare un potenziale rischio di contaminazione dell'ambiente di lavoro e quindi dell'esposizione degli operatori coinvolti. Tuttavia, **alcune condizioni operative possono essere regolate per evitare una significativa esposizione personale e la contaminazione dell'ambiente di lavoro** da parte degli stessi NM, **così da garantire condizioni più sicure**. [...] **Procedure di laboratorio sono state definite** per la gestione dei NM”

Exposure to airborne particles associated with the handling of graphene nanoplatelets

ANDREA SPINAZZÈ, ANDREA CATTANEO, FRANCESCA BORGHI, LUCA DEL BUONO, DAVIDE CAMPAGNOLO, SABRINA ROVELLI, DOMENICO M. CAVALLO
Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria, Como (Italia)



Procedure Sicurezza	DP-PPROD-29.05
PROCEDURA OPERATIVA di manipolazione del materiale	Rev. 2
	Pag. 1 di 2

Cavallo DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018

Exposure to airborne particles associated with the handling of graphene nanoplatelets

ANDREA SPINAZZÈ, ANDREA CATTANEO, FRANCESCA BORGHI, LUCA DEL BUONO,
DAVIDE CAMPAGNOLO, SABRINA ROVELLI, DOMENICO M. CAVALLO
Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria, Como (Italia)

Di seguito si riportano buone pratiche di laboratorio da considerare allo scopo di definire procedure appropriate per la manipolazione di NM sotto cappa chimica (derivati da indicazioni nella letteratura scientifica e linee guida internazionali)

- **L'altezza del vetro di sicurezza deve essere mantenuta al livello più basso possibile (nel caso: 30 cm)** mantenendo una velocità frontale adeguata
- La **velocità frontale** della cappa chimica deve essere impostata tra **0,4 e 0,6 m/s**; velocità più basse o più alte ($> 0,8$ m/s) possono provocare la dispersione del NM.
- **Cappe a volume costante** rappresentano una scelta adeguata per questo tipo di applicazione.
- La manipolazione dei NM sotto cappe chimiche deve essere effettuata preferendo tecniche di manipolazione che prevedano la minor dispersione di materiale possibile ed evitando di indurre forti turbolenze

Exposure to airborne particles associated with the handling of graphene nanoplatelets

ANDREA SPINAZZÈ, ANDREA CATTANEO, FRANCESCA BORGHİ, LUCA DEL BUONO,
DAVIDE CAMPAGNOLO, SABRINA ROVELLI, DOMENICO M. CAVALLO
Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria, Como (Italia)

Queste indicazioni sono state integrate considerando le prove ottenute durante questo studio:

- La simulazione effettuata con una **velocità frontale di $0,50 \pm 0,05$ m/s** ha mostrato risultati coerenti con l'indicazione esistente, cioè queste condizioni hanno assicurato un adeguato contenimento della potenziale contaminazione generata dalla manipolazione del NM. Si possono prendere in considerazione anche altre condizioni di cautela: è stata **osservata una minore dispersione di particelle per una velocità di $0,65 \pm 0,05$ m/s**.
- **Prevedere un periodo di intervallo alla fine della manipolazione NM, prima di procedere con altre attività, per consentire la riduzione della concentrazione di particelle sospese nella cappa.** In questo studio, **un intervallo di 5 minuti** è stato sufficiente a compensare gli aumenti delle concentrazioni di NM che potrebbero essere stati risospesi durante la manipolazione NM.
- **Pulizia della superficie di lavoro della cappa dopo qualsiasi attività di manipolazione di NM.** In questo studio, il **wet wiping si è rivelato una tecnica efficiente**; metodi equivalenti o più efficienti (ad esempio, la pulizia con un **aspiratore dotato di filtro assoluto**) sono ugualmente validi per il contenimento della potenziale contaminazione.
- Data l'incertezza relativa al potenziale tossico di GFNs e NMs in generale, è consigliabile garantire la protezione dei lavoratori impegnati nei processi di manipolazione e pulizia con adeguati **dispositivi di protezione individuale** (ad esempio, filtraggio di mezze facciali con (FFP2- o FFP3-filtro di classe), guanti di nitrile e occhiali protettivi).



Sono stati proposti diversi approcci multi-livello di monitoraggio dell'esposizione, che coinvolgono l'identificazione dei NM e il monitoraggio ambientale. Tuttavia, le strategie proposte **riguardano principalmente la gestione dei rischi e non sono attualmente integrate in metodi di valutazione dei rischi.**

Tra le priorità per studi futuri vi è lo **sviluppo di strategie di monitoraggio dell'esposizione in grado di fornire stime di esposizione che possono essere utilizzate in metodi quantitativi di valutazione del rischio.**

Lo sviluppo di tali strategie richiederà di affrontare le incertezze e i limiti legati al **monitoraggio e alla valutazione dell'esposizione** come quelle associate alle prestazioni degli strumenti di misura, delle tecniche di analisi chimica e morfologica, alla variabilità spazio-temporale delle concentrazioni di NM, alla variabilità delle proprietà chimico-fisiche dei NM e alle interazioni dei NM con nanoparticelle incidentali e naturali e con i sistemi biologici.

La maggior parte delle valutazioni di monitoraggio sono state focalizzate su misure di emissione sul breve periodo o mansioni-specifici e raramente sull'esposizione personale. **L'esposizione a lungo termine non è ancora stata investigata in maniera approfondita.**

Cavallò DM, Cattaneo A, Spinazzè A. Monitoraggio Ambientale dell'esposizione professionale a nanomateriali

Lo sviluppo di Nanotecnologie e la Valutazione e Gestione del Rischio: Aspetti Salienti di un Binomio Possibile - Regione Lombardia, Ottobre 2018



È necessario ottenere dati di esposizione di alta qualità

- Nell'ambito del Risk Assessment l'ammontare, il tipo e la qualità dei dati utilizzati per la valutazione del pericolo e le rispettive incertezze sono aspetti fondamentali da considerare
- Attualmente molti dati sono prodotti utilizzando metodi non convalidati, che sono principalmente idonei per identificare ma non per caratterizzare adeguatamente l'esposizione.
- **Dati di elevata qualità** - e contestuali informazioni sullo scenario di esposizione - sono anche necessari per **generare e validare modelli, protocolli e approcci sperimentali adeguati**
- La **pertinenza, l'accuratezza e la validità di questi dati deve essere sistematicamente controllata e gestita**, per evitare la generazione di dati in eccesso o di lacune di informazioni.
- Oltre alla raccolta di dati, è necessario sviluppare **strategie per analizzare e interpretare i risultati delle misurazioni e sviluppare metodi per ridurre dell'incertezza e migliorare la precisione**.
- **Operare seguendo le indicazioni di enti autorevoli per l'impostazione e l'esecuzione di campagne di monitoraggio (affidabilità, rappresentatività, accuratezza delle misure effettuate)**

Condivisione delle informazioni

- La condivisione dei dati (grezzi), dei processi e delle esperienze consentirà anche la valutazione e il confronto dei risultati delle indagini di monitoraggio, che porteranno a miglioramenti complessivi e gradualmente delle strategie di monitoraggio.
- **È essenziale che i risultati degli studi di esposizione siano condivisi**



Development of Exposure Scenarios
for Manufactured Nanomaterials
(NANEX)



Nano Exposure & Contextual Information
Database(NECID)

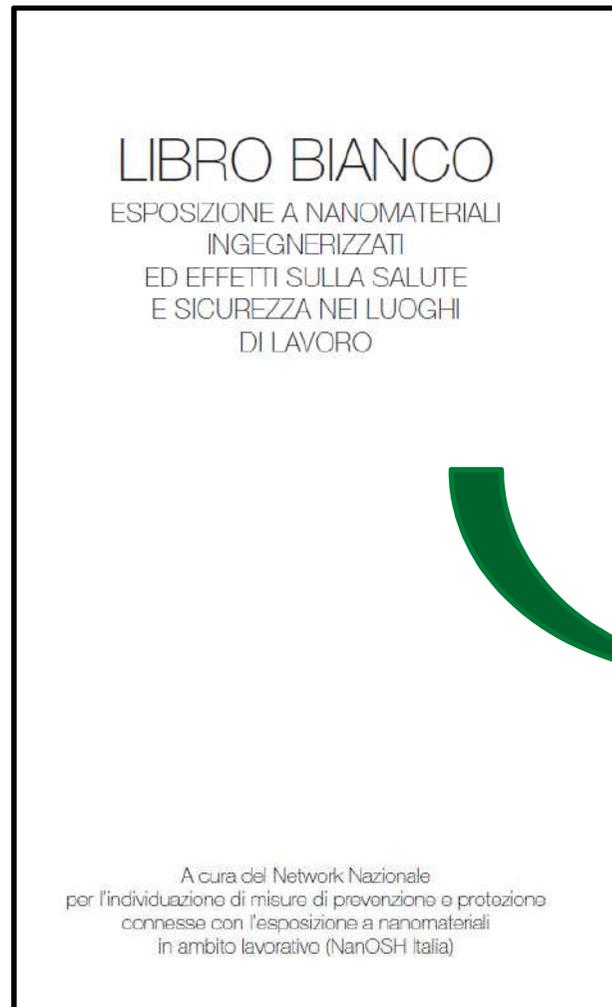


Managing Risk of
Nanomaterials



(MARINA)
Sustainable Nanotechnology
(SUN) Database

Indicazioni utili



capitolo 4

Protocolli di acquisizione
delle informazioni e metodi
di caratterizzazione
dell'esposizione a nanomateriali

**Monografia INAIL “Esposizione a
nanomateriali nei luoghi di lavoro: gestione
e comunicazione del rischio”
(in corso di pubblicazione)**



- Asbach, et al., 2012. *NanoGEM standard operation procedures for assessing exposure to nanomaterials, following a tiered approach*
- Brouwer et al., *Int J Hyg Environ Health* 2016, 219: 503-512
- Eastlake, et al., *J Occup Environ Hyg*, 2016, 13 (9): 708 - 717.
- Hristozov et al., *Environ Int*, 2016, 95: 36-53
- Iavicoli et al., *J Nanopart Res*, 2014, 16: 2302
- Iavicoli et al., *Toxicol Appl Pharmacol* 2016, 299: 112-124
- Kuhlbusch e t al., *NanoImpact* 2018, 10: 11-25
- Larese Filon et al., *Int J Hyg Environ Health* 2016, 219: 536-544
- Methner, et al., *J Occ Environ Hyg*, 2009, 7 (3): 127 - 132.
- Leso et al., *Curr Nanosci*, 2017, 13: 55-78
- Spinazzè et al., *Ital J Occup Environ Hyg*, 2016, 7(2): 81-98
- Tsang et al., *Nanotoxicology*, 2017, 11(4): 558-568



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Prof. Domenico M. Cavallo (domenico.cavallo@uninsubria.it)

Dott. Andrea Cattaneo (andrea.cattaneo@uninsubria.it)

Dott. Andrea Spinazzè (andrea.spinazze@uninsubria.it)



Risk Assessment and Human Health -
Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia
Università degli studi dell'Insubria
Como

