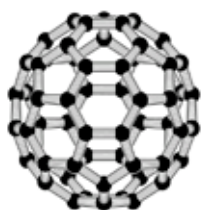


# Nanomaterial

– aktiviteter för att identifiera och uppskatta risker



En nanopartikels storlek  
förhåller sig till en fotbolls storlek  
som en fotbolls storlek till jordens.

Best.nr. 510 933  
Sundbyberg, maj 2009  
Utgivare: Kemikalieinspektionen©  
Beställningsadress: CM Gruppen, Box 11063, 161 11 Bromma  
Tel: 08-5059 33 35, fax 08-5059 33 99, e-post: kemi@cm.se  
Rapporten finns som nedladdningsbar pdf på [www.kemi.se](http://www.kemi.se)

Bilder på framsidan:  
Fullerenmolekyl: Bilden är utgiven under "GNU Free Documentation License".  
Fotboll: Bilden är utgiven under "Creative Commons Attribution 2.0 Licence".  
Jorden: Med tillstånd från NASA/JPL-Caltech.

## Förord

Enligt Regeringens regleringsbrev för budgetåret 2008 avseende Kemikalieinspektionen har Kemikalieinspektionen bevakat utvecklingen inom området nanoteknik samt deltagit i utvecklingen av nya testmetoder för att bedöma risker för hälsa och miljö.

Kemikalieinspektionen har dessutom genomfört en analys och en framtida prognos av förekomst av användning av nanomaterial i kemiska produkter och varor i samråd med berörda myndigheter och branschorganisationer. Denna analys har publicerats som ett separat dokument ”Analys av förekomsten av användning av nanomaterial i Sverige 2008”; se *PM från KemI (1/09)*.

Kemikalieinspektionen har i föreliggande PM sammanställt gjorda insatser och identifierat angelägna aktiviteter. Ansvarig för genomförandet av projektet, som presenteras i föreliggande *PM från KemI (2/09)* har varit Agneta Falk Filipsson. Rapporten har sammanställts av Maria Wallén i samarbete med Lars Andersson, Stefan Gabring, Ivar Lundbergh, Margareta Warholm, Emma Wikstad och Margareta Östman samtliga vid Kemikalieinspektionen.

Innehållet i föreliggande PM är en uppföljning av dokumentationen som finns i *KemI Rapport Nr 6/07*.

## Innehållsförteckning

1.	Sammanfattning	7
2.	Inledning	11
3.	Förekomst	11
4.	Miljö- och hälsorisker med nanomaterial	14
4.1	Miljörisker	14
4.1.1	Källor, utsläpp och spridning i miljön	14
4.1.2	Upptag och bioackumulering	15
4.1.3	Effekter i miljön	15
4.2	Hälsorisker	15
4.2.1	Passage över och påverkan på blod-hjärnbarriären	16
4.2.2	Hudpenetration	16
4.2.3	Indikationer på genotoxicitet	16
4.2.4	Skador efter exponering via luftvägarna	17
5.	Nordiska aktiviteter	17
5.1	Nordiska kemikaliegruppen	17
6.	EU-aktiviteter	18
6.1	EU-arbetsgrupp för nanomaterial	18
7.	Internationella aktiviteter	19
7.1	OECD Working Party for Manufactured Nanomaterials (WPNM)	19
7.1.1	Testning av ett antal representativa nanomaterial (SG3)	19
7.1.2	Testmetoder (SG4)	20
7.1.3	Alternativa testmetoder (SG7)	23
7.2	ISO	24
7.3	SAICM	24
8.	Stöd till forskning i Sverige	25
8.1	Formas	25
8.2	Vinnova	26
8.3	Stiftelsen för strategisk forskning	26
8.4	ERA-Net SKEP	26
9.	För Kemikalieinspektionen angelägna aktiviteter	27
9.1	Lagstiftning	27
9.2	Fortsatt bevakning och utveckling av testmetoder	27
9.3	Svensk strategi för nanoteknologisk utveckling	27
9.4	Förekomst och användning	28
10.	Referenser	28

# 1. Sammanfattning

Kemikalieinspektionen har under de senaste åren följt utvecklingen inom området nanoteknologi och nanomaterial enligt uppdrag från regeringen. Bevakningen har skett dels nationellt och inom EU:s program för nanomaterial och dels internationellt speciellt inom OECD:s program om nanomaterial men även inom SAICM.

Under 2008 inventerade Kemikalieinspektionen förekomst och användning av nanomaterial i Sverige samt presenterade en sammanställning av liknande kartläggningar gjorda av andra myndigheter och organisationer. Kemikalieinspektionen bevakar vidare den vetenskapliga litteraturen om hälso- och miljöskador orsakade av nanomaterial. Kemikalieinspektionen verkar dessutom aktivt för att svensk forskning inom området ska få starkt stöd. I detta sammanhang finns förväntningar att svensk nanoforskning stärks och att svenska forskare tar ledande roller inom EU:s ramprogram för forskning genom Vinnovas regeringsuppdrag att ta fram en svensk strategi för nanoteknologisk utveckling.

Information om genomförda och planerade aktiviteter nationellt såväl som internationellt samt om den kunskap som byggs upp om nanoteknologi och nanomaterial ges i form av föredrag till industrin, myndigheter och andra organisationer. Informationsutbyte sker också vid behov med kontaktpersoner på olika myndigheter i ett informellt nätverk. Under året har *KemI Rapport Nr 6/07* "Nanoteknik - stora risker med små partiklar?" översatts till engelska; *KemI Report Nr 3/08* "Nanotechnology – high risks with small particles?" för att få större spridning.

## *Förekomst*

Från ett tio-tal kartläggningar världen över baserade på olika system för rapportering av förekomst av nanomaterial i produkter noteras att konsumentprodukter som elektronisk utrustning, bilar, kosmetiska och hygieniska artiklar, kläder och textil, hushålls- och livsmedelsrelaterade produkter, sportutrustning och leksaker kan innehålla nanomaterial. Kimrök har en mycket stor användning i bildäck, som trycksvärta och i en stor del av all elektronik. Andra aktuella nanomaterial är titan-, kisel- och zinkoxider, metaller, nanoleror, polymerer, nitrider och kolnanorör och kolfibrer. En amerikansk databas över internationellt förekommande nanoteknologibaserade produkter innehåller för närvarande drygt 800 olika produkter, som innehåller nanomaterial. Databasen uppdateras ständigt sedan starten 2006 och får ett tillskott av 3 – 4 produkter i veckan.

I den svenska undersökningen ingår ett knappt hundratal produkter. De flesta produkter är importerade och vår inhemska produktion av nanomaterial är fortfarande låg medan stor aktivitet finns på forsknings- och utvecklingsområdet. Åtkomligheten av produkter innehållande nanomaterial är emellertid gränsöverskridande och är tillgängliga för konsumenterna via Internethandeln.

## *Hälso- och miljörisker*

Kunskapen om hälso- och miljöskador orsakade av nanomaterial är fortfarande bristfällig. Detta beror bl.a. på att det finns en okunskap om huruvida existerande standardiserade metoder är adekvata för att undersöka hälso- och miljöfarlighet av olika nanomaterial eller om nya och/eller modifierade metoder måste tas fram. Detta gäller testmetoder och mätningar med fokus på källor, utsläpp och spridning i miljön, fysikalisk-kemiska egenskaper, inre och yttre exponering, dosimetri och testmetoder både *in vivo* och *in vitro*. Här kommer OECD:s

pågående arbete med uppgiften att verka för internationell samverkan om hälso- och miljöriskrelaterade frågor om testning av avsiktligt tillverkade nanomaterial (OECD/WPMN; Working Party on Manufactured Nanomaterials) att vara av stor betydelse (se nedan).

En översiktlig genomgång av den vetenskapliga toxikologiska litteraturen över hälsoeffekter som kan sättas i samband med exponering för material i nanoskala och som publicerats under det senaste året visar att få nya fynd har gjorts. Däremot har resultat som stödjer och bekräftar tidigare kunskap tagits fram. Rapportering som väcker mycket uppmärksamhet är indikationer på genotoxicitet, uppkomst av skador efter exponering via andningsvägarna, nanomaterialens passage över och påverkan på blod-hjärnbarriären samt om nanomaterial som används i solkrämer och kosmetika kan penetrera huden. I övrigt finns fortfarande sparsamt med relevant information för att bedöma hälsoeffekterna av nanomaterial efter långtidsexponering. På vissa områden är informationen speciellt begränsad som för effekter på reproduktionssystemet och foster. Kunskapen om exponering samt kroppens upptag, fördelning, omvandling och utsöndring av nanomaterial är också mycket dålig eftersom undersökningar saknas. Ett område med frekvent rapportering är det om nanomaterialens tidigare kända celltoxicitet.

Kunskap om olika nanomaterials spridning, fördelning och omvandling i miljön är nödvändig för att kunna uppskatta vilka exponeringsnivåer och därmed vilka risker användningen av nanomaterial kan ge upphov till. Detta är ett intensivt forskningsområde men det är sannolikt långt kvar till att pålitliga uppskattningar av enskilda nanomaterials koncentration i olika delar av miljön kan göras.

Det är likaså i dagsläget svårt att dra några säkra slutsatser om effektnivåer i miljön. I det sammanhanget krävs utökad kunskap om upptagsmekanismer för olika nanomaterial och det behövs fler toxicitetstester såväl med avseende på olika nanomaterial som olika testorganismer.

#### *EU-kommissionens arbetsgrupp om nanoteknik (CASG-nano)*

EU-kommissionen har under 2008 upprättat en arbetsgrupp om nanoteknik för behöriga myndigheter för Reach-förordningen, Competent Authorities Subgroup on Nanomaterials (CASG Nano). Gruppen förväntas lämna råd och rekommendationer till EU-kommissionen och ECHA (European Chemicals Agency) om hur nanomaterial ska hanteras i de olika processerna under Reach-förordningen, t.ex. registrering och information i distributionskedjan, utvärdering och tillstånd.

Under 2008 har arbetet bland annat inriktats på att ta fram en beskrivning av hur nanomaterial omfattas av Reach-förordningen. Många frågor kvarstår dock att besvara innan det går att avgöra om man kan formulera en hållbar tolkning att tillämpa vid genomförandet. Kommissionen anser att en eventuell särskild reglering av nanomaterial kan övervägas i samband med den översyn av Reach-förordningen som ska presenteras 1 juni 2012.

Arbete med utkast till rådgivande dokument angående ämnesidentifiering, registrering samt klassificering och märkning av nanomaterial har påbörjats och kommer att fortsätta under våren 2009.

#### *OECD:s arbetsgrupp om tillverkade nanomaterial (WPMN)*

Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) under OECD:s Kemikaliekommitté ska verka för internationell samverkan om hälso- och miljöriskrelaterade frågor när det gäller avsiktligt tillverkade nanomaterial. För detta ändamål har WPMN tillsatt ett antal styrgrupper inriktade på information om forskningsprojekt och forskningsstrategier, testning av

representativa nanomaterial (Sponsorship Programme), översyn av OECD:s riktlinjer för testning, utbyte och jämförelse av data, riskbedömning, alternativa (icke *in vivo*) testmetoder och exponering. Dessutom finns en grupp med representation från flera av styrgrupperna med uppgift att ta fram ett vägledningsdokument för testprogrammet (Guidance Manual for Sponsors of the OECD Sponsorship Programme for the Testing of Manufactured Nanomaterials).

*Styrgruppen för testning av representativa nanomaterial* utformar en arbetsplan så att ett antal representativa avsiktligt tillverkade nanomaterial blir testade med adekvata testmetoder för potentiella hälso- och miljöeffekter (Sponsorship Programme). För närvarande finns utkast på testningsdossierer för fullerener, kolnanorör, silvernanoartiklar, järnnanoartiklar, titandioxid, ceriumoxid, zinkoxid, kiseldioxid och dendrimerer.

Nordens bidrag till testningen av nanomaterial i OECD:s Sponsorship Programme sker genom ett projekt finansierat av Nordiska Kemikaliegruppen. Projektgruppen består av forskare från Danmark, Sverige, Finland och Norge. Silver och järn har valts som testmaterial och testning som ska göras är akut och kronisk toxicitet för daggmusk.

*Styrgruppen för fysikalisk kemiska egenskaper* arbetar med att utveckla testmetoder bland annat för tillverkade nanomaterials fysikaliska och kemiska egenskaper samt materialkaraktisering. För nanomaterial är det delvis nya egenskaper som behöver testas. I arbetet har luckor identifierats där informationen är viktig att få fram men där validerade testmetoder och i vissa fall även vedertagna analysmetoder saknas. Det gäller bland annat aggregation och agglomeration, ytladdning och katalytiska egenskaper.

*Styrgrupperna för testmetoder för hälso- och miljöeffekter* har gått igenom OECD:s riktlinjer för testning av hälso- och miljöeffekter av kemikalier. Slutsatsen är generellt att befintliga riktlinjer för testning troligtvis går att använda även för nanomaterial men att de kan behöva modifieras t.ex. när det gäller karaktisering av testmaterialet och exponeringen. Det kan heller inte uteslutas att forskning kan komma att visa att nanomaterial har verkningsmekanismer som är unika och som medför att nya riktlinjer för testning behöver utvecklas. I *styrgruppen för alternativa testmetoder* diskuteras användbarheten av *in vitro* testmetoder.

### SAICM

Inom den globala kemikaliestrategin SAICM (Strategic Approach to International Chemicals Management) under FN:s miljöprogram UNEP presenterades i februari 2009 ett informationsdokument om nanoteknologi och nanomaterial samt ett antal förslag till möjliga gemensamma åtgärder inom området.

Försiktighetsprincipen framhålls som ett viktigt verktyg för myndigheter och industri innan egentlig kunskap finns om riskerna med nanomaterial och nanoteknologi. Bland förslagen till möjliga gemensamma åtgärder finns att relevant arbete på mellanstatliga och internationella organisationer bör utnyttjas för att sprida kunskap om nanoteknologins risker och möjligheter, att göra information om nanoteknologi tillgänglig samt att initiera nationella program inom nanoteknologiområdet. Dessutom betonas vikten av att nationer som lägger stora resurser på nanoteknologisk utveckling även fokuserar på och om möjligt omdisponerar resurser till forskning kring hälso- och miljöriskerna.

### Stöd till forskning i Sverige

Svensk forskning av hög kvalitet är en nödvändig förutsättning för en säker nanoteknologisk utveckling i landet, både när det gäller forskning och utveckling och när det gäller ämnens

hälso- och miljöfarlighet. Några anslagsgivare som har gjort utlysningar inom nanoteknologi och nanomaterial är Formas (Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande), Vinnova (Verket för innovationssystem), Stiftelsen för strategisk forskning och ERA-Net SKEP (European Research Area; Scientific Knowledge for Environmental Protection).

#### *För Kemikalieinspektionen angelägna aktiviteter*

Vid avrapportering av uppdraget om nanoteknik i Kemikalieinspektionens regleringsbrev 2007 föreslogs ett antal åtgärder som alla hör sammats av Regeringen. Ett antal områden är dock fortfarande angelägna mot bakgrund av våra erfarenheter under 2008.

Ett sådant område är lagstiftningen. Kemikalieinspektionen kommer enligt uppdrag i 2009 års regleringsbrev (i) att genomföra en analys av behovet av reglering eller andra åtgärder inom EU och nationellt samt (ii) att medverka i utarbetandet av en workshop kring Reach-förordningen och nanomaterial under det kommande svenska EU-ordförandeskapet. Parallellt med genomförandet av uppdragen enligt regleringsbrevet fortsätter Kemikalieinspektionen dessutom att delta i aktiviteterna inom EU-kommissionens pågående översyn av hur gällande lagstiftning kan tillämpas på material i nanoskala (CASG-nano).

Det är också av stor vikt att Kemikalieinspektionen även fortsättningsvis bevakar och deltar i utveckling av testmetoder speciellt inom OECD-samarbetet om nanomaterial.

Kemikalieinspektionen kommer att samråda med Vinnova i Vinnovas uppdrag från Regeringen att ta fram en svensk strategi för nanoteknologisk utveckling. Målet med att ha en strategi är att kunna samordna insatserna kring nanoteknologin såväl beträffande utveckling och tillämpningar som i forskning kring nanomaterials hälso- och miljörisker samt integrering av sådan kunskap vid utveckling och kommersialisering av nanomaterial.

En förnyad analys när det gäller förekomst och användning av nanomaterial i kemiska produkter och varor bör göras inom den närmsta 5-årsperioden.

## 2. Inledning

Kemikalieinspektionen fick under 2008 i uppdrag av regeringen att bevaka utvecklingen inom området nanoteknik samt att delta i utvecklingen av nya testmetoder för att bedöma risker för hälsa och miljö. Kemikalieinspektionen gjorde även en analys och en framtida prognos av förekomst av användning av nanomaterial i kemiska produkter. Gjorda insatser och vid behov förslag till åtgärder skulle rapporteras.

Kemikalieinspektion har under de senaste åren följt utvecklingen inom området nanoteknologi och nanomaterial enligt uppdraget från regeringen. Bevakningen har skett dels nationellt och inom EU:s program för nanomaterial och dels internationellt speciellt inom OECD:s program om nanomaterial men även inom SAICM. Kemikalieinspektionen deltar aktivt i EU- och OECD-programmen.

Under 2008 inventerade Kemikalieinspektionen förekomst och användning av nanomaterial i Sverige samt presenterade en sammanställning av liknande kartläggningar gjorda av andra länders myndigheter och organisationer. Kemikalieinspektionen bevakar vidare den vetenskapliga litteraturen om hälso- och miljöskador orsakade av nanomaterial. Kemikalieinspektionen verkar dessutom aktivt för att svensk forskning inom området ska få starkt stöd.

Under året har *KemI Rapport Nr 6/07 "Nanoteknik - stora risker med små partiklar?"* (KemI, 2007) översatts till engelska *KemI Report Nr 3/08 "Nanotechnology – high risks with small particles?"* (KemI, 2008) för att få större spridning.

## 3. Förekomst

En nyligen avslutad analys av förekomst av användning av nanomaterial i Sverige inriktades i huvudsak på nyare nanomaterial och de användningar som de fått (KemI, 2009). I studien gjordes dessutom en kartläggning baserad på litteraturstudier av den globala marknaden för nanomaterial. Nanomaterial som använts sedan länge som t.ex. kimirök (carbon black) och som förekommer i stort sett överallt i samhället i form av svart färg, t.ex. i däck, tidningstryck, svart plast och gummidetaljer, inkluderades inte i undersökningen.

Det visade sig finnas stora metodproblem vid undersökning av förekomst och användning av nanomaterial. Det berodde bland annat på att det ofta inte framgår av produktinformationen om produkten innehåller nanomaterial, och i förekommande fall inte heller vilket material. Ett annat problem vid uppskattning av vilka nanoprodukter som används i Sverige är att nanoprodukter köps in av konsumenter direkt på den globala Internetmarknaden.

I studien påträffades ett hundratal enskilda produkter som uppges vara nanoprodukter vilket kan jämföras med de uppskattningsvis miljontals andra produkter som finns i Sverige. Av detta drogs slutsatsen att det förefaller som att det ännu finns relativt få nanoprodukter av nyare slag på den svenska marknaden. De nanoprodukter som påträffades var i stort sett av samma slag som de som hittats i ett tio-tal liknande kartläggningar världen över baserade på olika system för insamling av förekomst av nanomaterial i konsumentprodukter. En amerikansk databas över internationellt förekommande nanoteknologibaserade produkter innehåller för närvarande drygt 800 olika produkter, som innehåller nanomaterial. Databasen uppdateras ständigt sedan starten 2006 och får ett tillskott av 3 – 4 produkter i veckan (PEN, 2009). Exempel på nanoteknologibaserade konsumentprodukter på den globala marknaden finns sammanställda i Tabell 1.

Tabell 1. Exempel på nanoteknologibaserade konsumentprodukter på den globala marknaden (efter en sammanställning gjord av Consumer Council of Canada, 2008)(KemI, 2009)

BILAR	KLÄDER OCH TEXTIL	KOSMETIK
luft- och oljefilter, motoroljor anti-repbelagda ytor bilvax luftrenare katalysatorer i bränsle däck	skrynk- och fläckfribehandlingar antibakterie-behandlingar av kläder och tyger UV-resistenta kläder luktskyddade kläder flamskyddade tyger	hud- och fuktighetskrämer hudrengöringsmedel solskyddsmedel läppstift, maskara, underlagskräm sminkborttagningsmedel
ELEKTRONIK	LIVSMEDELSRELATERADE PRODUKTER	HUSHÅLL
batterier displayer organiska lysdioder (organic light emitting diods; OLED och LED) dataminnen antibakterie- och antistat- beläggningar på tangentbord, musar, mobiler DVD-yltor MP3-spelare dataprocessorer och chips	energidrycker kosttillskott livsmedelsbehållare antibakterie-behandlade redskap t.ex. skärbrädor plastomslag och film chokladdrycker aktiv rapsolja	antibakterie-behandlingar av möbler och madrasser antibakterie-beläggningar i hushållsapparater filter och luftrenare självrengörande glas bakterie- och UV-resistent färg strykjärn, dammsugare solceller rengöringsprodukter desinfektionssprayer textilmjukgörningsmedel
PERSONLIG HYGIEN /HÄLSA	SPORTUTRUSTNING	LEKSAKER OCH BARNARTIKLAR
hörhjälpmedel kontaktlinser kroppstvtmedel tandkräm/pulver schampo, hårgeler, deodoranter insektsavskräckningsmedel antibakterie- krämer bandage läkemedelsavsöndrande plåster graviditetstester för hemmabruk medel för cellulitbehandling konstgjord hud	golfklubbor och bollar tennisracket och bollar basebollslagträ hockeyklubbor skidor och snowboards skidvallor cykeldelar vådräkter innesulor till skor antifuktbehandling	fläckresistenta mjukisdjur antibakteriebehandlade sugnappar, muggar och flaskor spelkonsoller antibakteriebehandlade stoppningar i leksaker

Tillverkning av nanomaterial i Sverige sker vid högskolor och branschinstitut och på ett fåtal industrier. Tillverkningen av nanomaterial i sådana mängder att de i dag utgör bas för industriell tillverkning sker förutom av kimrök för kiselsol (kiseldioxiddispersioner), hyperförgrenade polymerer och nanopartikelförstärkt stål. Dendrimerer, nanotunna polymertrådar och olika kompositblandningar tillverkas för försöksverksamhet med produkter.

De nanomaterial som uppges att finnas i produkter i Sverige är, förutom kimrök, bland andra titandioxid, kiseldioxid och zinkoxider, metaller, nanoleror, polymerer, nitrider och kolnanorör. Totalt består nanomaterial i de svenska nanoprodukterna av till ungefär 75 % keramiska material, 13 % kolbaserade, 7 % metaller och 5 % polymerer. Exempel på nanomaterial, som ingår i varor på den svenska marknaden finns i Tabell 2.

Aktörer på den svenska marknaden uppges i studien inta en avvaktande hållning till introduktionen av nanomaterial bland annat på grund av att man inväntar pågående översyn av hur testmetoder och gällande lagstiftning kan tillämpas på material i nanoskala (se vidare kap 6 och 7). Sannolikt kommer dock utvecklandet och forskningen av själva teknikerna att fortsätta på högskolor och branschinstitut. Eftersom det även fortsättningsvis kommer att vara möjligt att beställa produkter via Internet väntas den svenska användningen av nanomaterial under de kommande åren bero helt på vilka nanoprodukter som utvecklas i världen.

Tabell 2. Exempel på nanomaterial, som ingår i varor på den svenska marknaden (KemI, 2009)

VAROR PÅ SVENSK MARKNAD	TROLIGT NANOMATERIAL
ytseläggningar för skydd och självrengörande effekt på bilar, kakel, sten, glas, textil	titandioxid, kiseldioxid/glas, polymerer
färger och plaster	hyperförgrenade polymerer
raketar	kolnanorör, kiseldioxidkomposit
cyklar	kolnanorörkomposit, aluminium
skidor och hockeyklubbor	epoxi-kolnanorörkomposit
tennisbollar	nanolerakomposit
bildelar	polymer-lerkomposit
füllmedel i gummidäck, svart färg	kimrök
filter för luftrening av tilluft till motorer	nanofiber av polymerer
sockor, sulor, förband	silvernanostråd
kläder	fluorerade fibrer
vattenavvisande behandlade textilier	dendrimerer; hydrofoberade
solskyddskrämer	titandioxid, zinkoxid
tandkrämer	hydroxiapatit
papperskemikalier	kiseldioxid
framkallare vid elektronmikroskopi	guldpartiklar

## 4. Miljö- och hälsorisker med nanomaterial

### 4.1 Miljörisker

Med utgångspunkt från Kemikalieinspektionens kunskapssammanställning om risker med nanoteknik (KemI, 2007) ges här en kortfattad sammanställning av utvecklingen inom området med avseende på risker för miljö.

#### 4.1.1 Källor, utsläpp och spridning i miljön

Av sammanställningen 2007 (KemI, 2007) framgår att de studier som då gjorts pekade på att spridning, omvandling och upptag i miljön är mer komplicerat för nanomaterial än för ämnen som förekommer i molekyllär form samt att nya verktyg för att förstå och uppskatta exponering kommer att behövas.

Det finns en hel del erfarenheter och kunskap om hur kolloidalt material (humus, proteiner, peptider, oorganiska kolloider etc.) uppträder i naturen som man försöker tillvarata och bygga vidare på för att se i vilken grad det är tillämpligt även för avsiktligt framställda nanopartiklar (Klaine *et al.* 2008).

Nanopartiklar som släpps ut i miljön kommer i mer eller mindre grad att bilda aggregat som uppträder annorlunda än den fria nanopartikeln. Graden av aggregation och aggregatens storlek beror på vilken sorts nanopartikel det är, dess koncentration och dess egenskaper i kombination med de aktuella miljöförhållandena (Boxall *et al.* 2007). Hur nanopartiklar sprids och fördelas i miljön är således inte bara beroende på vilken sorts nanopartikel utan också på dess storlek, dess koncentration och de aktuella miljöförhållandena. Naturligt organiskt material kan interagera med nanopartiklar och t.ex. motverka aggregation och stabilisera suspensioner (Hyung *et al.* 2007). Nanopartiklar bör kunna interagera med naturligt kolloidalt material såsom humus- och fulvosyror. Humusämnen kan genom att täcka nanopartiklarna stabilisera suspensioner medan fibrillära kolloider kan gynna aggregation (Klaine *et al.* 2008).

För bedömningen av hur nanomaterial i olika former kan uppträda i miljön är det också viktigt att det tas fram kunskap kring deras löslighet (gäller kanske främst oorganiska) och nedbrytbarhet (gäller kanske främst organiska) (Boxall *et al.* 2007).

Kunskap om olika nanomaterials spridning, fördelning och omvandling i miljön är nödvändig för att kunna uppskatta vilka exponeringsnivåer och därmed vilka risker användningen av nanomaterial kan ge upphov till. Detta är också ett intensivt forskningsområde men det är sannolikt långt kvar till att pålitliga uppskattningar av enskilda nanomaterials koncentration i olika delar av miljön kan göras.

I sammanställningen 2007 efterlyses utveckling av spridningsmodeller för nanomaterial för att kunna göra uppskattningar av exponeringssituationen för riskbedömningar av olika ämnen och material. Det tar naturligtvis lång tid att utveckla pålitliga sådana modeller men i en engelsk rapport från Central Science Laboratory for Department of Environment Food and Rural Affairs (Boxall *et al.* 2007) har man med hjälp av enkla box-modeller tagit ett första steg. Man har försökt att utifrån nuvarande kunskaper på ett konservativt sätt uppskatta möjliga koncentrationer i miljön. Beräkningarna bygger på förenklade antaganden om nanomaterials användning, deras utsläpp och uppträdande i miljön. Med antagandet att den andel av en produkttyp på marknaden som innehåller avsiktligt framställda nanomaterial är 10 %, uppskattas av modellen koncentrationer i vatten av olika nanomaterial upp till kanske som högst 100 µg/l. Avsiktligt framställda silver- och aluminium-nanopartiklar uppskattas till

lägre än 10 ng/l, C60-fullerener till omkring 100 ng/l medan exempelvis titandioxid, zinkoxid, nanolatex och hydroxyapatit uppskattas till µg/l-nivåer (Boxall *et al.* 2007).

Ett sätt att belysa komplexiteten och svårigheten med att i praktiken identifiera och mäta avsiktligt framställda nanomaterial ute i naturen kan vara att ställa nivån på modellens uppskattningar på mindre än 100 µg/l i relation till naturliga koncentrationer av löst och kolloidalt organiskt material i sötvatten i storleksordningen 1-10 mg/l (Klaine *et al.* 2008).

#### **4.1.2 Upptag och bioackumulering**

I Kemikalieinspektionens sammanställning 2007 konstaterades att väldigt lite var känt om nanomaterials tendens att tas upp av organismer i miljön. Det fanns indikationer på att vissa nanomaterial kan tas upp i biologiska vävnader, men att dra några generella slutsatser om nanomaterials tendens att bioackumulera gick inte.

I dagsläget finns lite mer underlag när det gäller upptag av nanomaterial som visar att testsubstanserna tas upp och även i vissa fall att de kan omfördelas i kroppen på testorganismerna (t.ex. Stone *et al.* 2007, Oughton *et al.* 2008). Nanopartiklar verkar kunna komma in i celler både genom att passera genom cellmembranen och via endocytos (Lin *et al.* 2006, Kim *et al.* 2006). Upptagsmekanismer och vidare fördelning i olika organismer är angelägna forskningsområden och vidare så saknas fortfarande i stort sett kvantitativa uppgifter om bioackumulering, t.ex. i form av biokoncentrationsfaktorer (BCF).

#### **4.1.3 Effekter i miljön**

En slutsats i Kemikalieinspektionens sammanställning 2007 var att det fanns få ekotoxikologiska studier på nanomaterial ditintills. Vidare att man därför inte kunde dra några generella slutsatser om huruvida avsiktligt framställda nanomaterial generellt skulle kunna utgöra ett större hot mot miljön än avsiktligt framställda ämnen i allmänhet.

Så mycket fler ekotoxikologiska tester har inte publicerats att man kan dra några sådana generella slutsatser. Men det har tillkommit ekotoxikologiska tester för flera olika nanomaterial och samtidigt för fler testorganismer som visar att effekter förekommer i testsystemen. Det verkar emellertid fortfarande svårt att dra några säkra slutsatser om effektnivåer. I det sammanhanget krävs utökad kunskap om upptagsmekanismer för olika nanomaterial och det behövs fler toxicitetstester såväl med avseende på olika nanomaterial som olika testorganismer [se t.ex. Handy *et al.* (2008), Navarro *et al.* (2008), Baun *et al.* (2008)].

För att kunna tolka resultat från ekotoxikologiska tester på nanomaterial så att de går att använda i riskbedömningar är det viktigt att utveckla (standardiserade) metoder för att kunna hålla definierade och relevanta storleksfraktioner i stabila suspensioner så att man kan ha kontroll över vad testorganismerna verkligen exponeras för, vad de tar upp och vad de påverkas av. Utveckling av metoder för detta liksom för hur man ska mäta och ange koncentrationen/dosen i toxicitetstester (t.ex. baserat på partiklarnas sammanlagda yta eller deras vikt, s.k. dosimetri) pågår inom OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (OECD/WPMN; se kap 7.1).

## **4.2 Hälsorisker**

En översiktlig genomgång av den vetenskapliga toxikologiska litteraturen som publicerats under det senaste året visar att antalet rapporter om nanomaterial fortfarande ökar jämfört med tidigare år. Ur hälsoskyddsaspekt viktig rapportering handlar om effekter orsakade av kolnanorör och nanoformer av metaller och metalloxider.

Få nya fynd har gjorts under det senaste året - istället har resultat som stödjer och bekräftar tidigare kunskap tagits fram. Rapportering som väcker mycket uppmärksamhet är indikationer på genotoxicitet, uppkomst av skador efter exponering via andningsvägarna, nanomaterialens passage över och påverkan på blod-hjärnbarriären samt om nanomaterial som används i solkrämer och kosmetika kan penetrera huden.

Fortfarande saknas adekvat information om nanomaterial för att bedöma deras hälsorisker och framför allt saknas rapporter om effekter efter långtidsexponering. På vissa områden är informationen speciellt begränsad vilket gäller till exempel effekter på reproduktionssystemet och foster. Kunskapen om exponering och toxikokinetik är också mycket sparsam eftersom undersökningar saknas. Det enda område med frekvent rapportering är det om nanomaterialens tidigare kända celltoxicitet orsakad av oxidativ stress – en mekanism som troligen är gemensam för många nanomaterial.

I många av de nedan refererade arbetena och även andra finns kommentarer om behovet och avsaknaden av standardiserade metoder för att undersöka hälsofarlighet av olika nanomaterial. Det gäller samtliga basala delar som behövs för att göra en adekvat riskbedömning med fokus på fysikalisk-kemiska egenskaper, inre och yttre exponering, dosimetri och testmetoder både *in vivo* och *in vitro*. I detta sammanhang kommer OECD:s pågående arbete med uppgiften att verka för internationell samverkan om hälso- och miljöriskrelaterade frågor när det gäller avsiktligt tillverkade nanomaterial att vara av stor betydelse.

#### **4.2.1 Passage över och påverkan på blod-hjärnbarriären**

Det har tidigare visats att nanopartiklar kan ta sig över blodhjärnbarriären (Kreuter *et al.* 2002; Oberdörster *et al.* 2004; Kim *et al.* 2005) och dessutom påverka blod-hjärnbarriärens egenskaper (Lockman, 2004) vilket skulle kunna innebära ökad toxicitet när det gäller nanopartiklar och även andra substanser. Dessa fynd har senare bekräftats då Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> visats påverka speciella protein-nätverk (tight junction proteins) i blodhjärnbarriären både *in vitro* på humana endotelceller från hjärnan (human brain microvascular endothelial cells; HBMEC) och *in vivo* på råttor (Chen *et al.* 2008).

#### **4.2.2 Hudpenetration**

Vissa data tyder på att nanoformer av olösliga former av TiO<sub>2</sub> och ZnO som finns i solskyddskrämer ej penetrerar oskadad, frisk hud. Bland flera studier refererade i en översiktsartikel av Nohynek *et al.* (2007) noterades i en studie av Mavon *et al.* (2007) att penetration av TiO<sub>2</sub> begränsades till överhudens hornlager. Detta visades på hud från människa såväl *in vitro* som *in vivo* på försökspersoner. Att TiO<sub>2</sub> sannolikt ej absorberas eller tas upp via huden konstaterades även i ett tidigt utlåtande från EU SCCNFP; Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products intended for Consumers (EU SCCNFP, 2000).

Till skillnad från olösliga former av TiO<sub>2</sub> och ZnO har kvantprickar i glycerolvehikel (carboxy QD; Invitrogen ITK 565) i *in vivo*-försök på möss visats penetrera UV-bestrålad hud i något större omfattning än icke UV-bestrålad hud (Mortensen *et al.* 2008) vilket visar på betydelsen av hudens kondition. Vidare, för vissa medicinska tillämpningar har nanoemulsioner använda som vehiklar visats öka genomsläppligheten av läkemedel via huden (Shakeel *et al.* 2007, Baboota *et al.* 2007).

#### **4.2.3 Indikationer på genotoxicitet**

Kunskap om skada på arvsmassan orsakad av nanomaterial är fortfarande bristfällig. Det finns emellertid nya rapporter från studier *in vitro* att kolnanorör (Muller *et al.* 2008; Zhu *et al.* 2008), C60-fullerener (Pacheco *et al.* 2007) och kimrök (Mroz *et al.* 2008; Jacobsen *et al.*

2007) liksom titandioxid (Wang *et al.* 2007a) och kisel (Wang *et al.* 2007b; Pacheco *et al.* 2007) kan ge upphov till genotoxicitet. Kolnanorör har även visats vara genotoxiska i *in vivo*-studier på råttor efter tillförsel via andningsvägarna (Muller *et al.* 2008). För närvarande är det svårt att dra några generella slutsatser från dessa enskilda studier huruvida nanomaterial kan skada arvsmassan bland annat beroende på ett mycket begränsat antal data.

Mot bakgrund till dessa data är det dock mycket angeläget att fler studier görs på olika nanomaterials genotoxiska potential som kan användas för riskbedömning och eventuella riskbegränsande åtgärder. Detta understryks ytterligare då inflammation och fibros i lungorna kan associeras med en ökad risk för lungcancer (Hubbard *et al.* 2000) och att oxidativ stress troligen är den generella mekanismen för nanomaterialens celltoxicitet.

#### **4.2.4 Skador efter exponering via luftvägarna**

Lungorna är det organsystem som är mest undersökt efter exponering för nanomaterial. Tidigare har man observerat både systemiska och lokala effekter hos gnagare efter inhalation och/eller instillation i lungorna av nanomaterial, speciellt kolnanorör.

Skador på kardiovaskulära systemet har bland annat visats efter intrafaryngeal instillation av kolnanorör i luftvägarna hos möss. Hos en musstam (FVB/N-TgN (Hol luc) Xen) påvisades en markör för oxidativ stress i mössens lungor, aorta och hjärtvävnad efter en engångsexponering för kolnanorör (SWCNT; single walled carbon nanotubes) (Li *et al.* 2007). Samma forskargrupp observerade i en annan musstam (C57BL/6) och med samma försöksuppläggning även påverkan på mitokondriellt DNA och reduktion av mitokondriell glutationnivå i cellvävnad från aorta en vecka och upp till två månader efter exponeringen. Dessutom observerades en påverkan på blodkärlen i form av plackbildning (ApoE<sup>-/-</sup> -möss).

Stort fokus ligger på att studera om kolnanorör i sin egenskap av fibrer kan ge upphov till liknande effekter som asbestfibrer. Asbestfibrer ger inflammation med utveckling av granulom, skada på arvsmassan, fibros och slutligen mesoteliom dvs. cancer i lungsäckens mesotel (det skikt av platta celler som täcker insidan av bl. a bukhinnan, lungsäcken och hjärtsäcken).

Det har visats att långa, flerväggiga kolnanorör (MWCNT; multiple walled carbon nanotubes) men inte korta, som injicerades i bukhålan på möss, inom en vecka gav upphov till samma typ av inflammatoriskt svar (granulom) som orsakades av motsvarande exponering för asbestfibrer (Poland *et al.* 2008). Författarna konstaterar att kolnanorörens biopersistens, som är en förutsättning för utveckling av mesoteliom, dock inte studerades. Även inhalation av en aerosol av kolnanorör (SWCNT) till möss gav upphov till inflammation och oxidativ stress som övergick i granulom och fibros i lungorna (Shvedova *et al.* 2008).

Dessa studier bör ses i ljuset av tidigare observationer. Gnagare, som exponerades för kolnanorör via andningsvägarna (intratracheal instillation) uppvisade ett lokalt inflammatoriskt svar och bildning av granulom i lungorna (Warheit *et al.* 2004, Lam *et al.* 2004). Efter faryngal aspiration av kolnanorör (SWCNT) till möss observerades dessutom fibros och försämrad lungkapacitet (Shvedova *et al.* 2005). Det kan noteras att varken kimrök eller SiO<sub>2</sub> i motsvarande doser inducerade granulom. Kimrök och SiO<sub>2</sub> orsakade dessutom ett avsevärt mindre uttalat inflammatoriskt svar (Shvedova *et al.* 2005).

## **5. Nordiska aktiviteter**

### **5.1 Nordiska kemikaliegruppen**

Kemikalieinspektionen har representation i styrgruppen till projektet ”Nordic group regarding health and environmental risk of nanomaterials – with focus on contributing OECDs work on

nanomaterials”. Projektet finansieras av Nordiska kemikaliegruppen och är Nordens bidrag till OECD:s Sponsorship Programme för testning av utvalda nanomaterial (se Kap 7.1). Projektgruppen består av forskare från Danmark, Sverige, Finland och Norge. Silver och järn har valts som testmaterial och det OECD-test som ska göras är: OECD Test Guideline 222 (OECD, 2008) akut och kronisk toxicitetstest för daggmusk. Det laborativa arbetet påbörjas under våren 2009 och beräknas vara avslutat i december. Tidplanen är flexibel eftersom projektet är beroende av hur arbetet fortskrider inom OECD.

## 6. EU-aktiviteter

### 6.1 EU-arbetsgrupp för nanomaterial

EU-kommissionen har under 2008 upprättat en arbetsgrupp om nanoteknik för behöriga myndigheter för Reach-förordningen (EU, 2007). Gruppen, Competent Authorities Subgroup on Nanomaterials (CASG Nano), förväntas lämna råd och rekommendationer till EU-kommissionen och ECHA (European Chemicals Agency) om hur nanomaterial ska hanteras i de olika processerna under Reach-förordningen, t.ex. registrering och information i distributionskedjan, utvärdering, tillstånd etc. (se arbetsplan i Tabell 3). En person från Kemikalieinspektionen är nominerad som medlem och har deltagit i de två möten som hållits under året.

Under 2008 har arbetet bland annat inriktats på att ta fram en beskrivning av hur nanomaterial omfattas av Reach-förordningen. Många frågor kvarstår dock att besvara innan det går att avgöra om man kan formulera en hållbar tolkning att tillämpa vid genomförandet.

Tabell 3. CASG Nano aktiviteter under åren 2008 - 2012

CASG NANO - AKTIVITET	PÅBÖRJAS	AVSLUTAS	ANVÄNDARE
0. Nanomaterial i Reach	Dec 2008	Jan 2009	Pre-SIEFs*
1. Kol och grafit; Bilaga IV och V i Reach-förordn.	Dec 2008	Jan 2009	Pre-SIEFs*
2. Substansidentifiering	Dec 2008	Jan 2009	Pre-SIEFs*
3. Registrering av nanomaterial	Maj 2008	Vår 2009	SIEFs*
4. Klassificering och märkning av nanomaterial	Maj 2008	Vår 2009	SIEFs*
5. Information i distributionskedjan	Jun 2009	Dec 2010	Företag
6. Testning: Fysikalisk-kemiska egenskaper			Företag, CA**
7. Kemikaliesäkerhetsbedömning för nanomaterial		Dec 2010	Företag, CA**
8. Testning: Hälsosäkerhet			Företag, CA**
9. Bilaga XIV – tillståndsprövning för nanomaterial Substances of Very High Concern (SVHC)			Företag, CA**
10. Testning: Miljöfarlighet	Jun 2010	Dec 2010	Företag, CA**
11. Testning: Spridn. o nedbrytn. i miljön; akv.tox.			Företag, CA**
12. Riskhanteringsåtgärder	Dec 2010	Dec 2010	Företag, CA**
13. Alternativa testmetoder för nanomaterial			Företag, CA**
14. Avslutning av Reach-vägledning	Jun 2011	Reach rev.	Företag, CA**
15. Avslutning av teststrategier för nanomaterial		Juni 2012	Företag, CA**
16. Rekommendationer för vidare forskning			Företag, CA**

\*SIEF: Substance Information Exchange Fora (forum för informationsutbyte av ämnen inom Reach-förordningen)

\*\*CA: Competent Authority (behörig myndighet)

Kommissionen anser att en eventuell särskild reglering av nanomaterial kan övervägas i samband med den översyn av Reach-förordningen som ska presenteras 1 juni 2012.

Arbete med utkast till rådgivande dokument angående ämnesidentifiering, registrering samt klassificering och märkning av nanomaterial har påbörjats och kommer att fortsätta under våren 2009.

## 7. Internationella aktiviteter

### 7.1 OECD Working Party for Manufactured Nanomaterials (WPMN)

Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) under OECD:s Kemikaliekommitté bildades i september 2006 med uppgiften att verka för internationell samverkan om hälso- och miljöriskrelaterade frågor när det gäller avsiktligt tillverkade nanomaterial. För detta ändamål har sedan dess åtta olika styrgrupper bildats under WPMN. Dessa styrgrupper är inriktade på information om forskningsprojekt (databas) och forskningsstrategier (SG1 + SG2), testning av representativa nanomaterial (SG3), översyn av OECD:s riktlinjer för testning (SG4), utbyte och jämförelse av data (SG5), riskbedömning (SG6), alternativa (icke *in vivo*) testmetoder (SG7) och exponering (SG8).

WPMN har hittills haft 5 möten. Förutom representation i WPMN har Kemikalieinspektionen representation i tre av styrgrupperna; de om testning av representativa nanomaterial, översyn av OECD:s riktlinjer för testning och alternativa (icke *in vivo*) testmetoder.

Nedan följer korta sammanfattningar av det arbete som hittills skett i de styrgrupper där Kemikalieinspektionen deltar.

#### 7.1.1 Testning av ett antal representativa nanomaterial (SG3)

Styrgruppen för testning av representativa nanomaterial har utformat en arbetsplan (Sponsorship Programme) så att ett antal representativa avsiktligt tillverkade nanomaterial blir testade med adekvata testmetoder för potentiella hälso- och miljöeffekter.

Styrgruppen har till uppgift att göra ett urval av de representativa nanomaterial, som ska ingå i testprogrammet och tillse att sponsorer finns för de olika ämnena. En sammanställning av sådana nanomaterial och sponsorer finns i "Sponsorship Arrangements" (Tabell 4).

För att ge riktlinjer till sponsorerna om hur testningen ska genomföras har styrgruppen utarbetat ett vägledningsdokument - Guidance Manual for Sponsors of the OECD Sponsorship Programme for the Testing of Manufactured Nanomaterials. Styrgruppen har tagit fram vägledningsdokumentet i samarbete med de styrgrupper (SG4 och SG7), som har gjort en bedömning av vilka testmetoder för fysikalisk-kemiska egenskaper, hälsofarlighet och miljöfarlighet, som kan anses vara adekvata för testning av material i nanoskala.

I vägledningen ingår vidare information om hur en dossié för enskilda ämnens testning ska utformas (Dossier Development Plans; DDP). Dessutom utformas planer för hur dossiéerna ska granskas (Review Mechanism for DDPs) och för hur information ska spridas (Clearing house for information sharing).

Den första fasen i testprogrammet är att genomföra testning av nanomaterialen enligt en lista av tester för fysikalisk-kemiska egenskaper, hälsofarlighet och miljöfarlighet, som presenteras i vägledningsdokumentet. Så snart som möjligt sker därefter en bedömning om ytterligare testning behöver göras för att man ska kunna bedöma hälso- och miljöeffekter av de testade nanomaterialen. Den första fasen har påbörjats och beräknas ta ca två år.

För närvarande finns utkast på testningsdossierer för fullerener, kolnanorör (SWCNT; single walled carbon nanotubes och MWCNT; multiple walled carbon nanotubes), silvernanopartiklar, järnnanopartiklar, titandioxid, ceriumoxid, zinkoxid, kiseldioxid och dendrimerer.

Tabell 4. Nanomaterial och sponsorer i Sponsorship Programme (Sponsorship Arrangement; uppdaterad i mars 2009)

NANOMATERIAL	HUVUD-SPONSOR	CO-SPONSOR	ÖVRIGA SPONSORER
Fullerener	Japan, USA*		Danmark, Kina
Kolnanorör (SWCNT)	Japan, USA*		Kanada, Frankrike, Tyskland, EU, Kina, BIAC
Kolnanorör (MWCNT)	Japan, USA*	Korea, BIAC	Kanada, Frankrike, Tyskland, EU, Kina, BIAC
Silver-nanopartiklar	Korea, USA	Kanada, Tyskland, NMR**	Australien, Frankrike, EU, Kina
Järn-nanopartiklar	Kina, BIAC		Kanada, USA, NMR**
Kimrök (carbon black)			Danmark, Tyskland, USA
Titandioxid	Frankrike, Tyskland	Australien, Kanada, Danmark, Korea, Spanien, USA*, BIAC	Kina
Aluminiumoxid			Australien, Tyskland, Kina, USA
Ceriumoxid	USA*, UK/BIAC	Nederländerna	Australien, Tyskland, EU
Zinkoxid	UK/BIAC	Australien, USA, BIAC	Kanada
Kiseldioxid	Frankrike, EU	Belgien, Korea, BIAC	Danmark
Polystyren			Korea
Dendrimerer		Spanien, USA*	USA
Nanoleror			Danmark, USA

\* Alternativa testmetoder integreras i testprogrammet

\*\*NMR: Nordiska Ministerrådet

### 7.1.2 Testmetoder (SG4)

Styrgrupp 4 "Manufactured Nanomaterials and Test Guidelines" har till uppgift att gå igenom befintliga OECD test guidelines (OECD, 2008) och bedöma hur användbara de är för att testa nanomaterial samt att identifiera eventuella behov av att utveckla nya guidelines eller revidera befintliga guidelines.

Det praktiska arbetet utförs av fyra undergrupper som går igenom olika delar av OECD test guidelines; SG4-1 ser över vägledning för testning av fysikalisk kemiska egenskaper, SG4-2 för ekotoxikologiska tester, SG4-3 för testning av nedbrytbarhet och ackumulation och SG4-4 för toxikologiska tester.

Kemikalieinspektionen följer framför allt arbetet i SG4-1, SG4-2 och SG4-4.

## Testmetoder för fysikalisk-kemiska egenskaper (SG4-1)

Styrgruppen för testmetoder för fysikalisk-kemiska egenskaper (SG4-1) bedriver arbetet med att utvärdera existerande samt utveckla nya testmetoder för nanomaterialens fysikaliska och kemiska egenskaper.

Kunskap om de fysikaliska och kemiska egenskaperna hos ett ämne utgör en viktig grund vid en hälso- och miljöriskbedömning av ett ämne. I ”Nanoteknik – stora risker med små partiklar?” (KemI, 2007) noterades följande om fysikaliska och kemiska egenskaper för nanomaterial: ”De fysikaliska och kemiska parametrar som är viktiga att ha kunskap om vid riskbedömning av ämnen i mikroskala är bl. a. smältpunkt, kokpunkt, ångtryck, oktanolvatten fördelningskonstanten ( $\log K_{ow}$ ) och vattenlöslighet. För dessa parametrar finns det fastställda och harmoniserade testmetoder inom EU (”OECD Guidelines for the Testing of Chemicals” och direktiv 67/548/EEG<sup>1</sup>). Parametrarna ovan kan komma att vara viktiga för vissa nanomaterial, men andra egenskaper såsom partikelstorlek, storleksfördelning, form och andra morfologiska egenskaper, andel partiklar i förhållande till agglomererat (dispersions-tillstånd), kvoten mellan yta och volym, magnetiska egenskaper, ytladdning, ytbeläggning och konduktivitet förväntas vara viktigare för majoriteten av nanomaterialen.”

Alla av dagens testmetoder för fysikalisk-kemiska egenskaper fungerar inte för ämnen i nanoskala. Därför är det viktigt att ta reda på vilka som fungerar och dessutom att utveckla testmetoder där sådana saknas. Här återstår mycket utvecklingsarbete.

Nanostorleken gör att det blir delvis nya egenskaper som blir intressanta, till exempel ytkemin, ytladdningen och eventuell tendens att bilda agglomerat. Aggregation och agglomeration handlar om hur partiklar dras till varandra och bildar större partiklar. Om det sker i tillräckligt stor utsträckning så är partiklarna inte längre i nanostorlek, men innebär det också att alla (nano)egenskaper ändras? Kan agglomeraten sönderfalla igen? Information om kristallitstorlek är också viktig. Om nanopartiklarna går ihop till större partiklar, blir det ett homogent material eller ett heterogent bestående av många kristalliter? Eftersom ytan i förhållande till volymen är så stor för nanomaterial blir kunskap om materialets yta väldigt viktig, till exempel ytkemi och ytladdning.

Read-across-data bör användas med försiktighet. Exempel som ges är att det skulle kunna användas för ytegenskaper i fall där materialet har tomma hålrum i ena fallet och fyllda hålrum i andra. Även här kanske man dock bör vara försiktig innan slutsatsen dras att det som fyller hålrum inte påverkar utsidans yta.

Vid utarbetandet av ”Guidance Manual for Sponsors of OECD Sponsorship Programme for the Testing of Manufactured Nanomaterials” har ingått att ta fram vilka fysikaliska och kemiska egenskaper som är relevanta att testa samt att ta fram lämpliga analysmetoder.

För varje fysikalisk-kemisk egenskap har en utvärdering av lämpliga metoder gjorts och tillgång till standardiserade metoder (OECD, ISO m fl metoder) har angetts (Tabell 5). Arbetet med utvärderingen av tillgång till standardiserade testnings- och analysmetoder har utförts av WPMN och de sponsorer som har åtagit sig att testa de utvalda nanomaterialen. Synpunkter har också lämnats från ISO.

Det finns ett antal exempel på egenskaper som kan vara kritiska vid en riskbedömning av nanomaterial och där vi idag saknar validerade metoder. En handfull egenskaper har identifierats där avsaknaden av erkända testmetoder är som störst. Det är bland annat

---

<sup>1</sup> Red anm: Nu gällande lagstiftning: Europaparlamentets och Rådets Förordning (EG) nr 1272/2008 av den 16 december 2008 om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar, ändring och upphävande av direktiven 67/548/EEG och 1999/45/EG samt ändring av förordning (EG) nr 1907/2006

aggregation och agglomeration, ytladdning och katalytiska egenskaper. För andra egenskaper kanske internationellt validerade testmetoder saknas, men erkända analysmetoder finns att tillgå, till exempel bilder från transmissionselektronmikroskopi (TEM-bilder). Förutom de fysikalisk-kemiska egenskaper, som är listade i Tabell 5, har man identifierat egenskaper där information bör lämnas om den finns, till exempel brännbarhet och explosivitet.

Tabell 5. Fysikalisk-kemiska egenskaper och utvärdering av testmetod enligt sammanställning i *Guidance Manual for Sponsors of the OECD Sponsorship Programme for the Testing of Manufactured Nanomaterials*

FYSIKALISKA OCH KEMISKA EGENSKAPER SAMT MATERIALKARAKTERISERING	ISO/OECD/ANNAN VALIDERAD METOD
Agglomeration/aggregation	-
Vattenlöslighet	x
Kristallfas	-
Dammbildningsförmåga	x
Kristallitstorlek	-
Representativ(a) TEM-bild(er)	-
Partikelstorleksfördelning	-
Specifik ytareal	x
Ytladdning	-
Ytkemi	-
Fotokatalytisk aktivitet	/
Pordensitet	/
Porositet	x
Oktanolvatten fördelningskonstanten	x
Redoxpotential	-
Potential att bilda radikal	-
Annan relevant information	

Teckenförklaring: x standardiserad metod finns att tillgå; / del av standardiserad metod kan användas, - ingen standardiserad metod finns.

### Testmetoder för miljörisker (SG4-2)

SG4-2 har gått igenom 24 OECD-guidelines som ger riktlinjer för olika ekotoxicitetstester.

Slutsatsen är att i princip är alla ”endpoints” som de befintliga guidelines omfattar relevanta också för nanomaterial. Det kan däremot inte uteslutas att forskningen kan komma att visa att nanomaterial har verkningsmekanismer som är unika, men det är för tidigt att göra några rekommendationer om nya guidelines.

Däremot behöver befintliga guidelines anpassas så att de ger bättre vägledning för testning av nanomaterial. Det som särskilt uppmärksammas är att det kan behövas andra deskriptorer för att karakterisera nanomaterial än de som används för lösliga kemiska ämnen, exempelvis kan partikelstorlek och storleksfördelning, laddning och andra ytegenskaper vara mer relevanta än till exempel löslighet och ångtryck för att beskriva testmaterialet. Vägledningen för hur nanomaterial ska doseras behöver också utvecklas eftersom nanomaterial t.ex. ofta

aggregerar. Vägledning för hur man ska mäta och kontrollera exponeringen av nanomaterial i testerna behöver också utvecklas. De traditionella effektparametrarna (EC<sub>50</sub>, NOEC, LOEC etc.) som bygger på effekten i förhållande till ämnets koncentration kan också komma att behöva kompletteras med andra parametrar som kan vara mer relevanta för nanomaterial (t.ex. partikelstorlek, specifik yta, ytladdning etc.).

SG4-2 har också gått igenom OECD:s vägledningsdokument för testning av svårtestade ämnen (OECD Guidance Document: Aquatic Toxicity Testing of Difficult Substances and Mixtures). I stort ger vägledningen en bra grund också för testning av nanomaterial, men den behöver kompletteras med mer nanomaterialspecifik vägledning på samma sätt som enskilda test guidelines. Dessutom kan det behövas liknande vägledning för terrestra toxicitetstester.

Slutligen har gruppen gått igenom ett litet urval (5 st) icke OECD guidelines för att se om de innehåller någon mer specifik vägledning för testning av nanomaterial, men det gjorde de inte.

#### **Testmetoder för hälsorisker (SG4-4)**

SG4-4 har gått igenom samtliga 52 OECD-guidelines som ger riktlinjer för att testa hälsoeffekter av kemikalier. Slutsatsen är generellt att befintliga guidelines troligtvis går att använda för att testa nanomaterial, men de måste modifieras när det gäller karakterisering av testmaterialet och exponeringen (dosen). Det är t.ex. viktigt att beakta eventuell agglomeration/deagglomeration av nanopartiklarna under testningen. Hur dosen ska anges är också betydelsefullt och om det är oklart vilket dosmått som är mest relevant bör data för flera olika dosmått tas fram (såsom massa, antal partiklar, ytarea etc.). Arbetsgruppen föreslår vidare lämpliga OECD-testmetoder för akut toxicitet, hud- och ögonirritation, hudsensibilisering, upprepad exponering (28 respektive 90 dagar), genotoxicitet, reproduktionstoxicitet samt toxikokinetik.

Toxikokinetiska data, i synnerhet data om absorption och distribution till olika organ och vävnader, är av stor vikt för att tolka resultaten från olika toxicitetstester med nanomaterial. OECD-vägledningen för toxikokinetik, som håller på att omarbetas, är mycket generell och sannolikt behöver protokoll för toxikokinetiska studier av nanomaterial anpassas från ämne till ämne. En svårighet som förutses är att kunna följa nanopartiklar i kroppen. Troligtvis behövs (radioaktivt) märkta nanopartiklar för dessa studier.

Vägledningarna för inhalationsstudier behöver sannolikt modifieras för att kunna användas för testning av nanomaterial. Det pågår ett arbete med att sammanställa för- och nackdelar med inhalation jämfört med andra exponeringssätt, såsom instillation i luftstrupe eller luftrör, när det gäller lungtoxicitetsstudier.

Baserat på slutsatserna från genomgången av befintliga OECD guidelines pågår nu ett arbete med att ta fram ett vägledningsdokument om provberedning och dosimetri. Ett utkast presenterades på WPMNs möte i mars 2009.

#### **7.1.3 Alternativa testmetoder (SG7)**

Styrgruppen för alternativa testmetoder (SG7) har till uppgift att undersöka vilka *in vitro* testmetoder som är tillgängliga och att undersöka deras potentiella användning vid testning av representativa nanomaterial inom Sponsorship-programmet (SG3). Dessutom planeras att i testprogrammet jämföra en överenskommen serie av *in vitro*-testdata med *in vivo*-testdata (gäller både tester för hälso- och miljöeffekter) och att i ett längre perspektiv ta fram ett vägledningsdokument med strategier för användning av alternativa testmetoder i stället för djurförsök vid testning av nanomaterial.

Med alternativa testmetoder menas här att följa ”3R-principen” dvs. att minska antalet djur i djurförsök, att minska djurens lidande och att ersätta djurtester med icke djurtester. Icke djurtester innefattar förutom *in vitro*-testmetoder även så kallade non-testing methods (*in silico*) som (Q)SAR (Quantitative structure-activity relationship), kemiska kategorier och read-across.

Vid möten under 2008 har styrgruppens representanter diskuterat användbarheten (relevans och tillförlitlighet) av *in vitro* testmetoder uppdelat på befintliga OECD TG, testmetoder där OECD-validering pågår och andra testmetoder ännu ej validerade. I samband med bedömning av användbarheten av olika *in vitro* testmetoder poängteras värdet av att utgå från OECD:s vägledningsdokument om validering ”Guidance Document No 34 on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment” (OECD, 2005).

För att integrera alternativa testmetoder i *in vivo* testningen av de 14 utvalda nanomaterialen bildas för närvarande en projektgrupp, som ska arbeta över gränserna mellan SG3, SG4 och SG7 (Task Group: Integrating Alternative Testing Methods into Nanomaterials Mammalian Toxicity Testing). Målet är att för de 14 utvalda nanomaterialen utföra *in vitro*-testning parallellt med *in vivo*-testningen. Resultat från *in vitro*-testdata ska sedan jämföras med *in vivo*-testdata, som är identifierade i DDPs och bedöma vilka *in vitro*-tester som ger utfall i överensstämmelse med motsvarande observationer *in vivo*. Projektgruppens uppgift är att bland annat säkerställa koordination och effektivitet i insatserna. I Tabell 4 finns uppgift om vilka sponsorer som för närvarande avser att integrera alternativa testmetoder för testning av de enskilda nanomaterialen.

## 7.2 ISO

Den globala standardiseringsorganisationen ISO (International Organization for Standardization) inledde under hösten 2005 standardisering inom nanoteknikområdet (Nanotechnology ISO/TC229) (ISO, 2009). Arbetet inriktar sig på att ta fram standarder för (i) terminologi och nomenklatur, (ii) mätmetoder och karaktärisering, (iii) hälso-, säkerhets- och miljörelaterade aspekter av nanoteknik samt (iv) materialspecifikationer.

ISO-standardiseringen inom nanoteknik utgår från en eller båda av två förutsättningar. Den ena förutsättningen är att skapa förståelse för och kontroll av material och processer på nanonivå, vanligtvis, men inte uteslutande, under 100 nanometer i en eller flera dimensioner där uppkomsten av storleksberoende fenomen ger möjligheter till nya tillämpningar. Den andra förutsättningen är utnyttjandet av de speciella egenskaperna hos material i nanoskala, som skiljer sig från egenskaperna hos enskilda atomer, molekyler och bulkmaterial.

Det globala arbetet med nanoteknologi inom ISO samverkar med motsvarande europeiska arbete. På europeisk nivå har den europeiska standardiseringsorganisationen, CEN (Comité Européen, de Normalisation) tagit fram en strategi för europeisk standardisering inom nanoteknikområdet. En standardiseringsgrupp bildades i slutet av 2005 med syfte att genomföra och koordinera standardisering inom nanoteknikområdet [CEN/TC 352 nanoteknik (CEN, 2006)].

## 7.3 SAICM

Inom den globala kemikaliestrategin SAICM (Strategic Approach to International Chemicals Management) (SAICM, 2009a) under FN:s miljöprogram UNEP presenterades i februari 2009 ett informationsdokument (SAICM, 2009b) om nanoteknologi och nanomaterial samt ett antal förslag till möjliga gemensamma åtgärder inom området (SAICM, 2009c).

Informationsdokumentet ger en översikt över nuvarande kunskapsläge med inriktning på kunskapsbristen om hälso- och miljörisker såväl som möjliga fördelar med nanoteknologi t.ex. användning vid dricksvattenrening. Försiktighetsprincipen framhålls som ett viktigt verktyg för myndigheter och industri innan vi har egentlig kunskap om riskerna med nanomaterial och nanoteknologi.

Områden som anses prioriterade för fortsatt diskussion är acceptabla/icke acceptabla risker, grad av nytta/risk samt risker i arbetslivet kontra risker för allmänheten. Dessutom tar man upp aspekter som i vilken grad olika nationer kan tillgodogöra sig ökad kunskap inom nanoteknologi t.ex. på grund av dålig infrastruktur i utvecklingsländer. I dokumentet behandlas vidare vikten av att ha god kännedom om hur samhället (olika regioner och olika länder) bäst kan utnyttja nanoteknologin t.ex. med avseende på klimatförändringar, vattenbrist och svält.

Bland förslagen till möjliga gemensamma åtgärder finns att relevant arbete på mellanstatliga och internationella organisationer bör utnyttjas för att sprida kunskap om nanoteknologins risker och möjligheter, att göra information om nanoteknologi tillgänglig samt att initiera nationella program inom nanoteknologiområdet. Dessutom betonas vikten av att nationer som lägger stora resurser på nanoteknologisk utveckling även fokuserar på och om möjligt omdisponerar resurser till forskning kring hälso- och miljöriskerna. Det finns vidare ett behov att säkerställa att användningen av tillverkade nanomaterial medför en hållbar utveckling och förhindrar miljöförorening så att målen 2020 uppsatta vid FN-konferensen WSSD (World Summit on Sustainable Development; 2002 Johannesburg) kan uppnås. Under tiden ska myndigheter och industri vidta åtgärder som att ge information via säkerhetsdatablad för att minimera exponering i arbetslivet och för konsumenter samt utsläpp till den yttre miljön.

## **8. Stöd till forskning i Sverige**

Svensk forskning av hög kvalitet är en nödvändig förutsättning för en säker nanoteknologisk utveckling i landet, både när det gäller forskning och utveckling och när det gäller ämnens hälso- och miljöfarlighet. Svenska experter inom området är betydelsefulla både för företagen och när det gäller möjligheten för svenska myndigheter att delta aktivt i utvecklingen av testmetoder och riskbedömningsmetoder inom EU och andra relevanta internationella fora.

I och med Vinnovas regeringsuppdrag att ta fram en svensk strategi för nanoteknologisk utveckling förväntas att svensk nanoforskning stärks och att svenska forskare tar ledande roller i projekt kring nanoteknologi inom EU:s ramprogram för forskning. Satsningen ska innehålla forskning kring nanoteknologin och dess tillämpningar såväl som forskning kring nanomaterials hälso- och miljörisker, samt integrering av sådan kunskap vid utveckling och kommersialisering av nanomaterial.

Några anslagsgivare som har gjort utlysningar presenteras nedan:

### **8.1 Formas**

Formas (Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande) (Formas, 2009) satsning inom området nanoteknik avser starka forskningsmiljöer med fokus på både utveckling av nanomaterial inom områden med relevans för Formas och på eventuella risker för människa och miljö. Formas ansvarsområde ligger primärt inom riskområdet, men eftersom riskerna med största sannolikhet kommer att vara kopplade till såväl typen av material som till användningsområdet för nanomaterialet, bör utveckling av nanomaterial och risker kopplas tätt samman i projekten. Formas kommer att finansiera ett antal större

satsningar med ett anslag på högst 5 miljoner kronor per år och projekt i upp till fem år. Minst en av dessa satsningar kommer att vara inom området Nanoteknikrisker med nya material.

Ansökan och beredning skedde i två steg. I det första steget lämnades en skiss till ett projekt. Efter beredning beslutade Formas forskarråd under februari 2009 att tilldela de fyra bästa förslagen ett planeringsanslag om vardera 200 000 kronor. De som fått planeringsanslag välkomnas att lämna en fullständig ansökan, senast den 1 juni 2009, enligt särskilda instruktioner. Slutligt beslut om vilka förslag som ska tilldelas stöd fattas därefter av Formas forskarråd i september 2009.

## 8.2 Vinnova

Vinnovas (Verket för innovationssystem) (Vinnova, 2009) satsning Grön Nano ska underlätta och korta ledtiden för kommersialisering av forskningsresultat som utnyttjar nanoteknikens möjligheter för en bättre miljö. Grön Nano innehåller två dimensioner, dels nanoteknik - som inbegriper förståelsen och den kontrollerade manipuleringen av strukturer och tillämpningar på molekylär och atomär nivå – och dels att den föreslagna lösningen har högre prestanda och är mindre skadlig för miljö och människa än idag tillgängliga alternativ. Sammanlagt satsar Vinnova 37,5 miljoner kronor under tre år på fem projekt.

## 8.3 Stiftelsen för strategisk forskning

Stiftelsen för Strategisk Forskning (SSF, 2009) har under åren gjort ett antal strategiska satsningar och uppskattar själva att de står för omkring 50 miljoner kronor av de totalt 70 miljoner kronor som under 2003 satsades inom nanorelaterad forskning i landet. Stiftelsen har bland annat satsat på kvantmaterial, kvantkomponenter, nanooptik, nanorör, nanokemi, sensorteknologi, mikrosystem, medicinsk teknologi och biomimetik. Med tanke på nanoområdets stora strategiska betydelse och multidisciplinära natur finns det behov av att identifiera unga lovande disputerade forskare och erbjuda dessa en högklassig postdoktoral Nano-X utbildning för att säkerställa landets framtida internationella position inom fältet.

Stiftelsen för Strategisk Forskning har därför avsatt 80 miljoner kronor på Nano-X för perioden 2006 - 2010 (dvs. 16 miljoner kr/år) för att stödja vidareutbildning och etablering av unga forskare, och därigenom stärka svensk forskning, inom tillämpad nanovetenskap med strategisk relevans för svenskt näringsliv och samhälle. Med Nano-X menas att forskning inom nanoområdet knyts till och tillämpas inom annat område, med fokus på någon avsedd funktion. Det är inte nanovetenskaplig forskning *per se* som avses, utan användning av nanostrukturer som framställs på ett kontrollerbart sätt för en teknisk funktion, inom exempelvis elektronik, bioteknik/medicin, materialvetenskap eller kemi. Forskningen bör företrädesvis ha en tvärvetenskaplig karaktär och omfatta mer än en disciplin.

## 8.4 ERA-Net SKEP

ERA-Net-programmet (European Research Area) introducerades i EU:s sjätte ramprogram för forskning och utveckling. Vid sidan av ramprogrammen är detta EU-kommissionens instrument för att öka samarbetet och koordineringen av nationell och regional forskning. Inom ERA-Net-programmet kan medel för första gången sökas av forskningsråd och andra nationella forskningsfinansiärer i Europa för att i olika samarbeten utveckla "best practice" avseende administration av ansökningar om forskningsbidrag samt på sikt ha gemensamma utlysningar. ERA-Net SKEP (Scientific Knowledge for Environmental Protection) (ERA-Net SKEP, 2009) pekar i en aktuell utlysning ut teknologier, som konvergerar och binds starkare mot varandra. Nanoteknologi ingår där som en av fyra teknologier (NBIC; Nanotechnology-Biotechnology-Informatics-Cognitive Science).

## 9. För Kemikalieinspektionen angelägna aktiviteter

För närvarande pågår en snabb utveckling av nanoteknik, men kunskapen om risker med nanoteknik för hälsa och miljö är fortfarande bristfällig. Klart är dock att lagstiftningen lägger samma ansvar på företagen när det gäller nanomaterial som för kemikalier, kemiska produkter och varor i allmänhet. Under 2008 har Kemikalieinspektionen bevakat kunskapsutvecklingen om testmetoder för att bedöma risker med nanoteknik för hälsa och miljö. En analys av förekomst av användning av nanomaterial i kemiska produkter och varor har också gjorts i samråd med berörda myndigheter och branschorganisationer (KemI, 2009).

Vid avrapportering av uppdraget om nanoteknik i Kemikalieinspektionens regleringsbrev 2007 föreslogs ett antal åtgärder som alla hör sammats av Regeringen. Nedanstående områden är dock fortfarande angelägna mot bakgrund av våra erfarenheter under 2008.

### 9.1 Lagstiftning

Enligt regleringsbrevet för 2009 kommer Kemikalieinspektionen att ”genomföra en analys av behovet av reglering eller andra åtgärder inom EU och nationellt för att uppnå en god utvärdering av miljö- och hälsoriskerna med nanomaterial. I analysen kommer konsekvenserna av föreslagna regleringar eller andra åtgärder redovisas”.

En förutsättning för ett tillfredsställande resultat i detta arbete är att Kemikalieinspektionen aktivt deltar i EU-kommissionens arbetsgrupp om nanomaterial i Reach-förordningen för behöriga myndigheter (CASG Nano). I aktiviteten ingår bland annat att se över behovet av eventuella kompletteringar av befintlig lagstiftning eller ett särskilt regelverk för nanomaterial på kemikalieområdet. En ytterligare uppgift är utveckling av bedömningsprinciper vid framtagande av vägledningsdokument.

Kemikalieinspektionen kommer enligt regleringsbrevet även att medverka i utarbetandet av en workshop kring Reach-förordningen och nanomaterial under det kommande svenska EU-ordförandeskapet. Workshopen kommer att utformas i anslutning till arbetet i kommissionens arbetsgrupp CASG Nano.

### 9.2 Fortsatt bevakning och utveckling av testmetoder

Kemikalieinspektionen bevakar fortlöpande utvecklingen inom området. Vidare fortsätter Kemikalieinspektionen att aktivt delta i utvecklingen av nya eller modifierade testmetoder inom OECD-samarbetet. Testmetoder ligger inom Kemikalieinspektionens ansvarsområde och det har nyligen påbörjats aktiviteter för att utveckla och validera testmetoder för nanoteknologiska ämnen inom ramen för OECD där Kemikalieinspektionen deltar aktivt. Programmet befinner sig i ett tidigt skede och när det blir möjligt beroende på utfall av svensk forskning kan denna aktivitet behöva öka.

### 9.3 Svensk strategi för nanoteknologisk utveckling

Det finns ett stort behov av en svensk strategi för nanoteknologisk utveckling med mål att samordna insatserna kring nanoteknologin såväl utveckling och tillämpningar som forskning kring nanomaterials hälso- och miljörisker samt integrering av sådan kunskap vid utveckling och kommersialisering av nanomaterial.

Vinnova har därför av Regeringen i regleringsbrevet för budgetåret 2009 fått i uppdrag ”att i samråd med Vetenskapsrådet och efter samråd med Formas och Kemikalieinspektionen utifrån deras respektive kompetensområde utarbeta en strategi för hur möjligheter och risker, som kan vara förknippade med användning av nanoteknologi, kan tillvaratas och beaktas mot bakgrund av den snabba utvecklingen inom området”.

## 9.4 Förekomst och användning

En förnyad analys när det gäller förekomst och användning av nanomaterial i kemiska produkter och varor bör göras inom den närmsta 5-årsperioden.

## 10. Referenser

Baboota S, Shakeel F, Ahuja A, Ali J, Shafiq S (2007) Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib. *Acta Pharm.* 2007, Sep; 57(3):315-32

Baun A, Hartmann NB, Grieger K, Kusk KO (2008) Ecotoxicity of engineered nanoparticles to aquatic invertebrates: a brief review and recommendations for future toxicity testing. *Ecotoxicology* 17:387-395

Boxall ABA, Chaudhry Q, Sinclair C, Jones A, Aitken R, Jefferson B, and Watts C. (2007) Current and future predicted environmental exposure to engineered nanoparticles. Central Science Laboratory, Department of the Environment and Rural Affairs, London, UK.

CEN (2006) Business Plan CEN/TC 352; Draft 2006-05-26

Consumer Council of Canada (2008) Nanotechnology and Its Impact on Consumers. EBN Consulting, February 26

Chen L, Yokel R, Hennig B (2008) Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *J Neuroimmune Pharmacol* 3:286–295

ERA-Net SKEP (2009) Scientific Knowledge for Environmental Protection.  
[http://www.skep-era.net/site/files/WP5\\_JC3\\_Applicants%20Guide\\_final2.pdf](http://www.skep-era.net/site/files/WP5_JC3_Applicants%20Guide_final2.pdf)

EU SCCNFP (2000) EU SCCNFP Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers Concerning Titanium Dioxide. Brussels, European Commission, 2000  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/04\\_sccp\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/04_sccp_en.htm)

EU (2007) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 av den 18 december 2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach), inrättande av en europeisk kemikaliemyndighet, ändring av direktiv 1999/45/EG och upphävande av rådets förordning (EEG) nr 793/93 och kommissionens förordning (EG) nr 1488/94 samt rådets direktiv 76/769/EEG och kommissionens direktiv 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG och 2000/21/EG

Formas (2009) Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande  
<http://www.formas.se/>

Handy RD, Henry TR, Scown TM, Johnston BD, Tyler RT (2008) Manufactured nanoparticles: their uptake and effects on fish—a mechanistic analysis. *Ecotoxicology* 17:396-409

Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J (2000) Lung cancer and cryptogenic fibrosis alveolitis. A population-based cohort study. Comments in: *Am J Respir Crit Care Med* Jan; 161(1):1-2

Hyung H, Fortner JD, Hughes JB, and Kim J-H. (2007). Natural organic matter stabilizes carbon nanotubes in the aqueous phase. *Environ Sci Technol.* 41:179–184

ISO (2009) International Organization for Standardization  
[http://www.iso.org/iso/iso\\_technical\\_committee.html?commid=381983](http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee.html?commid=381983)

Jacobsen NR, Saber AT, White P, Möller P, Pojana G, Vogel U, Loft S, Gingerich J, Soper L, Douglas GR, Wallin H (2007) Increased mutant frequency by carbon black, but not quartz, in the lacZ and cII transgenes of muta mouse lung epithelial cells. *Environ Mol Mutagen*. Jul; 48(6):451-61

KemI (2007) Nanoteknik – stora risker med små partiklar? En kunskapssammanställning om risker med nanoteknik för hälsa och miljö, samt förslag till hur identifierade kunskapsluckor bör åtgärdas. *KemI Rapport* Nr 6/07, Kemikalieinspektionen

KemI (2008) Nanotechnology – high risks with small particles? A compilation of available knowledge concerning risks for health and environment from nanotechnology, and proposals on measures for how to fill the identified knowledge gaps. *KemI Report* Nr 3/08, Kemikalieinspektionen

KemI (2009) Analys av förekomsten av användning av nanomaterial i Sverige 2008. *KemI PM* 1/09, Kemikalieinspektionen

Kim JS, Yoon T-J, Yu KN, Kim BG, Park SJ, Kim HW, Lee KH, Park SB, Lee J-K, and Cho MH. (2006). Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice. *Toxicol Sci*. 89:338–347

Kim JS, Yoon T-J, Yu KN, Kim GB, Park SJ, Kim HW, Lee, HK, Parl SB, Lee J-K, Cho MH (2005) Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice. *Toxicological Sciences* 89(1), 338-347

Klaine SJ, Alvarez PJ, Batley GE, Fernandes TF, Handy RD, *et al.* (2008) Nanomaterials in the environment: behaviour, fate, Bioavailability, and effects. *Environmental Toxicology and Chemistry*: Vol. 27, No. 9 pp. 1825–1851

Kreuter J, Shamenkov D, Petrov V, Ramge P, Cychutek K, Koch-Brand C (2002) Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier. *J Drug Target* 10:317-325

Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL (2004) Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after instillation. *Toxicol Sci* 77:126-34

Li Z, Hulderman T, Salmen R, Chapman R, Leonard SS, Young S-H.(2007) Cardiovascular effects of pulmonary exposure to single-wall carbon nanotubes. *Environ Health Perspect* 115(3):377-382

Lin S, Keskar D, Wu Y, Wang X, Mount AS, Klaine SJ, More JM, Rao AM, and Ke PC. (2006). Detection of phospholipid-carbon nanotube translocation using fluorescence energy transfer. *Applied Physics Letters*. 89:143118.

Lockman PR, Koziara JM, Mumper RJ, Allen DD (2004) Nanoparticle surface charges alter blood-brain barrier integrity and permeability. *J Drug Target* 12(9-10):635-641

Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P (2007). *In vitro* percutaneous absorption and *in vivo* stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 20:10–20

Mortensen LJ, Oberdorster G, Pentland AP, Delouise LA (2008) *In vivo* skin penetration of quantum dot nanoparticles in the murine model: the effect of UVR. *Nano Lett.* 2008, Sep; 8(9):2779-87

- Mroz RM, Schins RP, Li H, Jimenez LA, Drost EM, Holownia A, MacNee W, Donaldson K (2008) Nanoparticle-driven DNA damage mimics irradiation-related carcinogenesis pathways. *Eur Respir J*. Feb; 31(2):241-51
- Muller J, Decordier I, Hoet PH, Lombaert N, Thomassen L, Huaux F, Lison D, Kirsch-Volders M. (2008) Clastogenic and aneugenic effects of multi-wall carbon nanotubes in epithelial cells. *Carcinogenesis*. Feb; 29(2):427-33
- Navarro E, Baun A, Behra R, Hartmann NB, Filser J, Miao A-J, Quigg A, Santschi PH, Sigg L (2008) Environmental behaviour and ecotoxicity of engineered nanoparticles to algae, plants, and fungi. *Ecotoxicology* 17:372-386
- Nohynec G J, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS (2007) 'Grey Goo on the Skin? Nanotechnology, Cosmetic and Sunscreen Safety'. *Critical Reviews in Toxicology* 37:3,251-277
- Oberdörster E (2004) Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environ Health Perspect*. 112:1058-1062
- OECD (2008) Chemicals Testing Guidelines: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals - Sections 1-5  
[http://www.oecd.org/findDocument/0,2350,en\\_2649\\_34377\\_1\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/findDocument/0,2350,en_2649_34377_1_1_1_1_1,00.html)
- OECD (2005) OECD Series on Testing and Assessment, Number 34 Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment  
[http://www.oilis.oecd.org/oilis/2005doc.nsf/LinkTo/NT00002EAE/\\$FILE/JT00188291.PDF](http://www.oilis.oecd.org/oilis/2005doc.nsf/LinkTo/NT00002EAE/$FILE/JT00188291.PDF)
- Oughton DH, Hertel-Aas T, Pellicer E, Mendoza E, Joner EJ (2008) Activation of engineered nanoparticles as a tool for tracing their environmental fate and uptake in organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*: Vol. 27, No. 9 pp. 1883–1887
- Pacheco S, Mashayekhi H, Jiang W, Xing B, Arcaro KF (2007) DNA damaging effects of nanoparticles in breast cancer cells. Proceedings; AACR (*American Association for Cancer Research*) Apr 14-18; Los Angeles, CA
- PEN (2009) Project on Emerging Nanotechnologies, Inventories. Woodrow Wilson International Center for Scholars and the Pew Charitable Trusts.  
<http://www.nanotechproject.org/inventories/>
- Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WAH, Seaton A, Stone V, Brown S, MacNee W, Donaldson K (2008) Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol*. Jul; 3(7):423-8
- SAICM (2009a) Strategic Approach to International Chemicals Management  
<http://www.saicm.org/>
- SAICM (2009b) Emerging policy issues Draft information document on nanotechnology and manufactured nanomaterials. Draft 27 February 2009, Prepared by Switzerland and USA.
- SAICM (2009c) Revised draft document setting out possible cooperative actions on nanotechnology and manufactured nanomaterials [Resolution on co-operative Actions on Nanotechnology and Manufactured Nanomaterials] Draft 27 February 2009, Prepared by Switzerland and USA.
- Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, Aqil M, Shafiq S (2007) Baboota S, Shakeel F, Ahuja A, Ali J, Shafiq S (2007) Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib. *Acta Pharm*. Sep; 57(3):315-32

Shvedova AA, Kisin E, Murray AR, Johnson VJ, Gorelik O, Arepalli S, Hubbs AF, Mercer RR, Keohavong P, Sussman N, Jin J, Yin J, Stone S, Chen BT, Deye G, Maynard A, Castranova V, Baron PA, Kagan VE (2008) Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice: inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295: L552-L565

Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, Murray AR, Johnson VJ, Potapovich AI, Tyurina YY, Gorelik O, Arepalli S, Schwegler-Berry D, Hubbs AF, Antonini J, Evans DE, Ku BK, Ramsey D, Maynard A, Kagan VE, Castranova V, Baron P (2005) Unusual inflammatory and fibrinogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289:L698-L708

Stone V, Kinloch I, Clift M, Fernandes TF, Ford A, Christofi N, Griffiths A, and Donaldson K. 2007. Nanoparticle toxicology and ecotoxicology: The role of oxidative stress. In Zhao Y, Nalwa HS, eds, *Nanotoxicology*. American Scientific, Los Angeles, CA, USA, pp 281–296.

SSF (209) Stiftelsen för strategisk forskning  
<http://www.stratresearch.se/>

Vinnova (2009) Verket för innovationssystem  
<http://www.vinnova.se/>

Wang JJ, Sanderson BJ, Wang H (2007a) Cyto- and genotoxicity of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutat Res.* Apr 2; 628(2):99-106

Wang JJ, Sanderson BJ, Wang H (2007b) Cytotoxicity and genotoxicity of ultrafine crystalline SiO<sub>2</sub> particulate in cultured human lymphoblastoid cells. *Environ Mol Mutagen.* Mar; 48(2):151-7

Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GA, Webb TR (2004) Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci.*, Jan; 77(1):117-25

Zhu L, Chang DW, Dai L, Hong Y (2007) DNA damage induced by multiwalled carbon nanotubes in mouse embryonic stem cells. *Nano Lett.* Dec; 7(12):3592-7

**[www.kemi.se](http://www.kemi.se)**

**Kemikalieinspektionen, Box 2, 172 13 Sundbyberg. Besöksadress: Esplanaden 3A  
Tel: 08-519 41 100, Fax: 08-735 76 98, E-post: kemi@kemi.se**