

ננו-חומרים - שהקן חדש במגרש הבטיחות

**ננו-חומרים סינתטיים מיוצרים במגוון ענפים. שוק זה גדל בצורה מהירה וצפוי לדחוק בעתיד
טכנולוגיות ישנות וזולות יותר. אלא שיתרונותיהם הטכנולוגיים של הננו-חומרים עלולים
לטמון בחובם השלכות ביולוגיות שליליות. הסיכון הגדול ביותר טמון בחוסר המודעות
לעבודה עם. ארגון הבריאות העולמי ממליץ על דרכים שונות למזעור החשיפה**

מאת ד"ר עדי חן,
ראש יחידת הבטיחות

הטכניון, חיפה

שערת אדם, ולכן, אינם נראים ללא אמצעים לשיפור הראייה. אפשר להשוות את גודלם לאטומים או למולקולות. MNMs מחומרים כלשהם, שונים בתכונותיהם מאותם חומרים בדיוק, כאשר אלו האחרונים מופיעים בסדר גודל גדול יותר. בגדלים הזעירים, התנהגות החומרים משתנה - מהתנהגות לפי חוקי הפיזיקה הקלאסית, להתנהגות לפי חוקי הפיזיקה הקוונטית. כך, למשל, גודלם הזעיר לעומת שטח הפנים הגדול-יחסית שלהם, בצורתם האבקתית, עלול להציב סיכונים פיצוץ מוגברים, יחסית לאותם חומרים בסדר גודל פיזי אחר. חלקיק בעל רדיוס של 2.5 ננומטר וצפיפות של 5 גרם/סמ"ק הוא בעל שטח פנים של 240 מ"ר/גרם, בהנחה שצורתו היא כשל כדור. בקונפיגורציה זו, כ-20% מהאטומים שלו מסודרים על פני שטחו. זעוריותם של חלקיקי ה-MNMs גוררת עמה שינוי בתכונותיהם הכימיות והפיזיקליות, ספציפית מבחינת צורתם, הרכבם, מטענם, קצב המסתם ושטח הפנים שלהם.

באופן אירוני משהו, דווקא יתרונותיהם הטכנולוגיים הרבים של ה-MNMs, המתבטאים בתגובות פני שטח מצוינות וביכולתם לחצות ממברנות תאים, עלולים לטמון בחובם השלכות ביולוגיות שליליות [15], כגון עקה חמצונית ורעילות פוטנציאלית גדולות מאוד, המקשות כרגע על ביצוע הערכת סיכונים מהימנה והדירה [14] (repeatable). נוסף על כך, ההנחה הרווחת היא שגיליונות הבטיחות (SDS) אינם משקפים את פוטנציאל הסיכון האמיתי הטמון ב-MNMs, ולכן, מומלץ להתייחס לכולם כמסוכנים, בהיעדר מידע סותר. הוועדה המדעית לסיכונים מתהווים חדשים (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks - SCENIHR) קובעת, כי קיימים סיכונים רעילות מתוקפים, הקשורים למספר MNMs. בשל בתוליות התחום, הנושא עדיין נבדק ונחקר מקרה אחר מקרה, לדוגמה: השלכות MNMs על המערכת החיסונית עדיין נבדקות. כרגע, נראה ש-MNMs מסוגלים הן לשפעל והן לדכא את המערכת החיסונית [9], כשההתאמה (הקומפטביליות) שלהם למערכת החיסונית נקבעת ברובה על ידי

ננו-טכנולוגיה נחשבת בעיני רבים כשלב המתבקש הבא במהפכה המדעית, בשל יכולתה לשקלל הנדסה בצד כימיה, ביולוגיה ופיזיקה. שדה זה נגזר ממגמת המזעור המתמשכת, החל מאזכורה בחוק מור* וכלה בשילובה כיום בדיסציפלינות מדעיות אחרות [17]. באופן טבעי, אפשר למצוא ננו-חומרים בהתפרצויות געשיות או כתוצרי לוואי של פעילות האדם, למשל באדי דיזל או עשן סיגריות. ננו-חומרים סינתטיים (MNMs, Manufactured NanoMaterials) מיוצרים היום במגוון ענפים: MNMs מננו-טיטניום דיאוקסיד (TiO₂) מרכיבים קרמים חוסמי קרינת UV בענף הקוסמטיקה.

ענף זה ותעשיית הצבע משתמשים שנים רבות ב-MNMs מסוג תחמוצות טיטניום, אלומיניום וזירקוניום. חלקיקי ננו-כסף משמשים בתעשיית הטקסטיל לפיתוח בדים בלתי קמיטים ועמידים כתמים. MNMs, כגון פחמן שחור, משמשים בתעשיית הצבע והגומי זה עשרות שנים. אחרים מיושמים במוצרים רפואיים, כגון תחבושות, שסתומי לב וחומרי ניגוד ל-MRI, כמו גם במוצרי בנייה, המשתמשים בננו-צינוריות פחמן (Carbon Nanotubes) בשל חוזקן המכני וקלות משקלן. תכונות אידוי החום והמוליכות יוצאות הדופן של ננו-צינוריות הפחמן משמשות גם בתחומים כגון אלקטרוניקה, שימור אנרגיה, מעבורות ורכבי חלל וציוד ספורט. ענף התחבורה משתמש ב-MNMs לייצור מנועים חשמליים וגנרטורים. שוק ה-MNMs, שעבר זה כבר את מחזור הטריליון דולרים בשנה [5], גדל בצורה מהירה ביותר עקב ביקוש רב, אף שמוצרי יקרים יותר ממוצרים דומים נעדרי [17] MNMs, ובעתיד כנראה ידחוק טכנולוגיות עתיקות וזולות יותר.

מדובר בחלקיקים זעירים בגדלים אנלוגיים לגודלו של ניגף, אשר לפחות ממד אחד שלהם - גובה, רוחב או אורך - נע בין 0.1 ננומטר ל-100 ננומטרים [14, 17]. MNMs קטנים פי כ-10,000 מרוחב

*חוק מור עוסק בקצב הגידול של צפיפות הטרנזיסטורים שעל מעגל משולב בעל שבב יחיד, ללא גידול בעלויות הייצור.

אף שאינה מתייחסת אליהם מפורשות [1-3]. ככל חומר אחר, המעביד אמור להעריך, לבקר ולנהל את הסיכונים הטמונים בעבודה עם MNMs במקום העבודה.

ארגון הבריאות העולמי (WHO – World Health Organization) מחלק את העבודה עם MNMs לשתי קבוצות רעילות - 1. סיבי MNMs; 2. גרנולות (גררי) MNMs, וממליץ על עדכון גיליונות הבטיחות (SDS) לגבי עבודה עם MNMs והדרכות לעובדים בתחום זה, כדי לעורר מודעות ולהגביר את בטיחות העובדים [14]. במעבדות המכון הטכנולוגי בלואזן, שווייץ, משתמשים ב"עץ החלטות" סכמטי, המאפשר לחלק את המעבדות העוסקות ב-MNMs לשלוש קבוצות סיכון: דרגה "ננו 1" מבטאת את הסיכון הנמוך ביותר, ו"ננו 3" מבטאת את הסיכון הגבוה ביותר, בהתאם לדרכי החשיפה הפוטנציאליות והמעשיות, כמו גם מידע סטטיסטי לגבי השלכות החשיפה. בהתאם לכך, עבודה עם סיבי MNMs במצבם היבש או בתמיסה ממקמת את העבודה בדרגת סיכון של "ננו 3", בעוד עבודה עם MNMs במסגרת חומרים מרוכבים ממקמת את העבודה ברמות סיכון נמוכות יותר, משום שבמסגרת זו ה-MNMs מצויים באינטראקציה חזקה למצע, כך שאינם משתחררים לאוויר [4]. מעבדות בעלות דרגת סיכון "ננו 3" מחייבות אמצעי בקרה טכנית של המקור כדי לכנסו עם יציאתו, סינון אוויר יוצא (בעזרת פילטר מסוג F7, המסנן חלקיקים בגודל 0.4 מיקרון) והגבלת כניסה בעזרת דלת כפולה [4].

אמצעי המיגון הארגוני הכלליים לגבי מעבדות MNMs כוללים מינוי אחראי MNMs מעבדתי, איסור עבודה של נשים הרות אלא באישור רופא תעסוקתי וביקורות בטיחות רוטיניות על ידי ממוני בטיחות בשטח. כמו כן, מומלץ להכניס לנהל העבודה עם MNMs ביצוע בדיקות תעסוקתיות שנתיות של כל עובד, המועסק במעבדות שבהן דרגת סיכון "ננו 2" ומעלה. הבדיקות תתמקדנה בדרכי הנשימה העליונות ובמערכת הקרדיו-וסקולרית.

ציוד מיגון אישי עם MNMs צריך לכלול עבודה עם שני זוגות כפפות בכל מעבדה, שבה מוגדרת דרגת סיכון "ננו 2" ומעלה, ונשמית אקטיבית בעבודה של יותר משעתיים במעבדות שבהן מוגדרת דרגת סיכון "ננו 3". למשכי עבודה קצרים יותר אפשר להשתמש במסכות פילטר מסוג P3 או FFP3/P-100 [4].

רמת החשיפה תלויה כמובן בריכוז החומר שאליה נחשפים ובמשך זמן החשיפה [9]. באופן שמרני מתייחסים לרמות אלו כאל רמות ערך הסף הגבולי התקני, המגדיר למעשה את רמת החשיפה המשוקלת המרבית, המותרת לשמונה שעות עבודה ביום (TLV – Threshold Limit Value). עם זאת, רמת ה-TLV אינה ידועה לגבי MNMs. נוסף על כך, לא קיים היום ציוד, המסוגל למדוד רמה מרבית או חשיפה שגרתית של MNMs. אי לכך, ברור שעבודה עם MNMs כרגע מחייבת אקסטרפולציה (יצירת נקודות חדשות מחוץ לתחום סופי של נתונים ידועים) של העדויות הקיימות כיום ממחקרי In vitro לגבי חשיפה לחלקיקים בגודל ננומטרי, כולל מחקרים על השפעות זיהום אוויר [14]. מכון התקנים הבריטי הציע, לפיכך, שכלל שמדובר על כימיקל, המוגדר כמסרטן או מוטגני, או מחולל אסתמה או טרטוגני ובעל TLV ידוע - הרי שערך ה-TLV של צורת ה-MNMs של אותו כימיקל יוחמר פי עשרה, קרי: ערך TLV קטן פי עשרה; לגבי MNMs בלתי מסיסים - ערך ה-TLV יוחמר פי 15 [10]. גם ארגון הבריאות העולמי התייחס בהנחיותיו, אשר פורסמו לגבי MNMs רק לאחרונה, בדצמבר

כימיית שטח הפנים שלהם. מרבית המידע על השלכותיהם נחלק לשתי קבוצות עיקריות: 1. תגובות ל-MNMs שיוצרו במסגרת יישומים ביו-רפואיים, כדי לשפועל את המערכת החיסונית, כגון שינוע תרופות במחזור הדם או שימושי דימות. 2. תופעות לוואי בלתי רצויות כתוצאה מחשיפה ל-MNMs [6]. ההשלכות העיקריות של MNMs עדיין לא ברורות באופן מתוקף מדעית, מאחר שקיימים נתוני In vitro (מבחנה) לגבי בעלי חיים ובני אדם רק לגבי כמה סוגי MNMs [14]. כך לדוגמה, קיימים מחקרים, המורים על הימצאות MNMs בריאות, הגורמים לדלקות ולנוק רקמתי, לִיִּפֶת (fibrosis), ולהתפתחות גידולים במודלים של חיות [8, 15]. סוגים מסוימים של ננו-צינוריות פחמן עלולים להוביל להשלכות המדמות את השפעות החשיפה לאסבסט על הריאות. הקהילה המדעית מודאגת מרמת הרעילות / הקרצינוגניות של MNMs בעלי יחס אורך-קוטר גדול מ-3, בשל דמיונם המורפולוגי לאסבסט. בדרך כלל, MNMs בעלי שטח פנים גדול עלולים להיות רעילים או לזרז יצירת תוצרים רעילים [4]. בשנת 2009 דווח על מציאת MNMs בריאות של שבע נשים, שחלו עקב עבודתן במפעל צבע בסין [7]. שתיים מהן מתו מאוחר יותר [8]. למרות זאת, לא ברור אם מחלתן נגרמה עקב החשיפה ל-MNMs או לכימיקלים אחרים במסגרת עבודתן. עם זאת, קיים קונצנזוס לגבי העובדה ששימוש בציוד מגן אישי, כגון מסכות ופילטרים מתאימים, היה מונע את הופעת תסמיני המחלה הראשונים, שהופיעו חמישה חודשים לאחר תקלה במערכת המיזוג הראשית במפעל. נוסף על כך, קיימות עדויות ראשונות להשפעות על המערכת הקרדיו-וסקולרית, אף שמרבית העדויות נמצאו בחולי ריאות, החולים במחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease), שסביר שמקורותיה אינם קשורים לחשיפה לחלקיקים ננומטריים [17]. כמו כן, נמצא ש-MNMs, השוקעים בריאות ובמעיי במודלים של חיות, עלולים להגיע דרך מערכת הדם ורקמות אפיתליאליות גם לאיברים אחרים, כגון כבד, כליות, לב, שלד, רקמות רכות אחרות ומוח, דרך אפיתל (Epithelium) ריריות האף [11-13].

החומר הננו-חלקיקי באטמוספירה נחלק לשתי קבוצות: 1. חלקיקים ראשוניים, המיוצרים ישירות ממקורות או מתהליכים שונים, חלקם טבעיים, כגון שרפות, בליית סלעים (התפוררות), התפרצויות געשיות או אנתרופוגניות כתוצאה מפליטות רכבים ותעשייה. 2. חלקיקים שניוניים, הנוצרים עקב המרת גז-חלקיק, באמצעות תגובות כימיות, כאשר החלקיקים עצמם עוברים תהליכי קואגולציה (הקרשה) והופכים עקב כך לחלקיקים גדולים יותר באטמוספירה. חלקיקים קטנים מאוד יכולים להיווצר בגזי בעירה חמים מאוד או בתהליכים מטלורגיים, כולל ריתוך. עדויות ניכרות על השפעתם הביולוגית של MNMs מגיעות ממחקרים אפידמיולוגיים על חלקיקים ננומטריים וקטנים מכך, הנישאים בזיהום אוויר [15]. מחקרים אלו מראים באופן הדייר כי עלייה של כ-10 מיקרוגרם למ"ק בריכוזי החלקיקים באטמוספירה, שקוטרם 2.5 מיקרון, גורמים לעלייה של כ-0.9% ברישומי התמותה בטווח הקצר, וב-2.7% בתמותה ממחלות ריאה ספציפיות. אף על פי שהרגולציה כיום מכוונת כלפי חלקיקים, שקוטרם קטן מ-10 מיקרון, הרי שהמחקרים מצביעים על השפעות גיהותיות שליליות לגבי חלקיקים שקוטרם קטן מ-2.5 מיקרון [17]. החקיקה האירופית להגנת העובד ישימה כמובן גם לגבי MNMs,

- Environment, Meyer T. et al., Part Fibre Toxicol. Vol. 7, p. 40, 2010.
- [5] New Dimensions for Manufacturing, A UK Strategy for Nanotechnology, Department of Trade and Industry, 2002.
- [6] Immunological Properties of Engineered Nanomaterials, Dobrovolskaia M. A. and McNeil S. E., Nat Nanotechnol. Vol. 2(8), pp.469-478, 2007.
- [7] - New study seeks to link seven cases of occupational lung disease with nanoparticles and nanotechnology.
- [8] Exposure to Nanoparticles is Related to Pleural Effusion, Pulmonary Fibrosis and Granuloma, Song Y., Li X. and Du X., Eur Respir J., Vol. 34, pp. 559–567, 2009.
- [9] Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- [10] Nanotechnologies - Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials, British Standards Institution, 2007.
- [11] Translocation of Particles and Inflammatory Responses After Exposure to Fine Particles and Nanoparticles in an Epithelial Airway Model, Rothen-Rutishauser B., Mühlfeld C., Blank F., Musso C. and Gehr P., Part Fibre Toxicol., Vol. Sep 25; 4(0), p/ 9, 2007.
- [12] Polystyrene Nanoparticle Trafficking Across Alveolar Epithelium, Yacobi N. R., Demaio L., Xie J., Hamm-Alvarez S. F., Borok Z., Kim K. J. and Crandall E. D., Nanomedicine, Vol. Jun; 4(2), pp. 139-45, 2008.
- [13] A Relevant in vitro Rat Model for the Evaluation of Blood-Brain Barrier Translocation of Nanoparticles, Garcia-Garcia E., Gil S., Andrieux K., Desmaële D., Nicolas V., Georgin D., P. Andrieux J., Roux F. and Couvreur P., Cell Mol Life Sci., Vol. 62, pp. 1400–1408, 2005.
- [14] WHO Guidelines on Protecting Workers from Potential Risks of Manufactured Nanomaterials, December 2018.
- [15] Health Effects of Nanomaterials, Tetley T. D., Biochem. Soc. Trans., Vol. Jun; 35 (Pt 3), pp. 527-531, 2007.
- [16] The Potential Risks of Nanomaterials: A Review Carried Out for ECETOC, Oberdorster E. et al., Part Fibre Toxicol., Vol. 3, p. 11, 2006.
- [17] Toward Self-Organization and Complex Matter, Lehn J. M., Science, Vol. 295, pp. 2400–2403, 2002. ■

2018, בשל העלייה התלולה בשימוש ב-MNMs - לנושא אומדן החשיפה ל-MNMs. הארגון קבע נספח שבו מצוינים גבולות חשיפה תעסוקתית ספציפיים (OEL – Occupational Exposure Limits) לגבי MNMs שונים, המתכתבים עם ערכי ה-OEL של אותם חומרים כאשר הם מופיעים בצורה שאינה בסדרי גודל ננומטריים. ארגון הבריאות העולמי ממליץ בתוקף למנוע כל חשיפה ל-MNMs וליישם היררכיית מיגון ידועה. לפי הרכייה זו, רק כשאין אפשרות לא לייצר או להשתמש ב-MNMs, או להחליף את השימוש בהם בחומרים אחרים בעלי סיכון מופחת, יש למזער את חשיפת העובד על ידי אמצעי מנע, בתעודף הבא:

1. בקרה הנדסית של המקור, למשל, הכלת העבודה ב-MNMs הנדסי בעל אורור מתאים.
2. מיגון ארגוני, למשל, עבודה במשמרות.
3. ציוד מגן אישי לעובד עצמו (כמוצא אחרון).

היחס בין התכונות הפיזיוכימיות של החלקיקי הננומטרי, לבין תגובתיותו ברמה התאית והשלכותיו המערכתיות מבחינה ביולוגית עדיין אינו ידוע. מספר מצומצם בלבד של MNMs נחקר במספר מערכות, כאשר מדובר על MNMs שכיחים, כגון פחמן שחור, טיטניום דיאוקסיד (TiO₂) ותחמוצות ברזל. אקסטרפולציה מנתונים אלו לגבי חומרים אחרים אינה אפשרית, בעיקר כיוון שמדי יום מהונדסים MNMs חדשים, שמידת רעילותם אינה ידועה. הבנת מאפייני ה-MNMs הספציפיים מבחינת גודל, מטען, ליפופיליות (התחברות לשומן), ספיחה לחלבונים ותכונות אחרות, המשפיעות על יכולתם של ה-MNMs לבצע טרנסלוקציה (התקה) דרך ממברנות, יסייעו להבנת השפעות מנת החשיפה והיכולות הקינטיות הביולוגיות של ה-MNMs. בשל היעדר מידע מתוקף עד כה לגבי השפעות החשיפה מבחינת מינון, סף והשפעות מערכתיות של ה-MNMs השונים, כמו גם ציוד שאינו מסוגל כרגע למדוד ולהתמודד עם חלקיקים אלו, הגופים הרגולטוריים השונים ברחבי העולם מעודדים מודעות להערכת סיכונים לגבי סוגי ה-MNMs השונים, התקנת אמצעים הנדסיים למיגון המקור והתמגנות מקסימלית במקרי הצורך. כרגע, הסיכון הגדול ביותר כתוצאה מעבודה עם MNMs טמון בחוסר המודעות לעבודה עם, כיוון שדרכי החשיפה אליהם רבות: שאיפה, מגע עם העור ובלעיה.

מקורות:

- [1] Framework Directive 89/391/EEC.
- [2] Chemical Agent Directive 98/24/EC.
- [3] Carcinogen and Mutagen Directive 2004/37/EC.
- [4] Management of Nanomaterial Safety in Research



www.osh.org.il

מרכז מידע: *9214



המוסד לבטיחות ולגיהות
בטיחות ובריאות בעבודה - זה אנחנו.