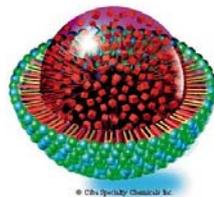


# CONANO

**CO**mparative Challenge of **NANO**materials

A Stakeholder Dialogue Project

Vergleichende Nutzen-Risiko-Analysen von abbaubaren und nicht abbaubaren Nano-Delivery-Systemen sowie konventionellen Mikro-Delivery-Systemen in pharmazeutischen und kosmetischen Anwendungen



Ein Dialogprojekt zwischen:

**Novartis International AG**  
**Ciba Spezialitätenchemie AG**  
**Öko-Institut e.V., Freiburg**  
**Österreichisches Ökologie Institut, Wien**  
**Stiftung Risiko-Dialog, St. Gallen**





**Inhalt:**

1	Einleitung.....	5
1.1	Geschichte der dialogischen Zusammenarbeit der Projektgruppe.....	5
1.2	Ziel des Dialogprojekts CONANO .....	6
1.2.1	Allgemeine Zielsetzung:.....	6
1.2.2	Inhaltliche Zielsetzung: .....	7
1.3	Methoden und Arbeitsschritte.....	7
1.3.1	Dialogmethode.....	7
1.3.2	Datenbasis.....	8
1.3.3	Nutzen- Risikoanalyse .....	9
1.3.4	Dialogprofile.....	12
1.3.5	Schlussfolgerungen .....	12
2	Eingrenzung des Forschungsgegenstands: Definitionen und Produktbeschriebe .....	14
2.1	Einführung in die Nanotechnologien.....	14
2.2	Definition Nano-Delivery-Systeme.....	18
2.3	Produktbeschreibungen.....	20
2.3.1	Nanotopes®: Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme - TINODERM®.....	20
2.3.2	Enzymatisch abbaubare Mikro-Delivery-Systeme .....	22
2.3.3	Nicht abbaubare Nano-Delivery Systeme.....	23
3	Matrix Analyse zur Toxizität und Exposition .....	24
3.1	Abbaubare Nano-Delivery-Systeme .....	24
3.1.1	Dialogprofil zu spaltbaren Nano-Delivery-Systeme (sNDS) .....	28
3.2	Spaltbare Mikro-Delivery-System .....	33
3.2.1	Dialogprofil zu spaltbaren Mikro-Delivery Systeme (sMDS) .....	35
3.3	Nicht abbaubare Nano-Delivery-Systeme: Carbonnanotubes und Fullerene.....	37
3.3.1	Dialogprofil zu Toxizität und Exposition bei nicht abbaubaren Nano-Delivery Systeme (naNDS).....	42
4	Ökobilanz und Nutzen .....	45
4.1	Verbesserte Wirksamkeit und Ressourceneinsparung.....	45
4.1.1	Dialogprofil zu Ökobilanz und Nutzen .....	51
5	Risikowahrnehmung bei Experten und in den Medien .....	53
5.1	Chancen- und Risikowahrnehmung bei Expertinnen und Experten .....	53
5.2	Chancen und Risikowahrnehmung in den Medien .....	57
5.2.1	Dialogprofil zur Risikowahrnehmung .....	63
6	CONANO: Empfehlungen.....	68
6.1	Empfehlungen zur Produktbewertung .....	68
6.1.1	Dialogprofil der Empfehlungen .....	72
7	Schlussbetrachtung.....	79
7.1	Novartis International AG .....	79
7.2	Ciba Spezialitätenchemie AG .....	79
7.3	Öko-Insitut Freiburg e.V. und Österreichisches Ökologie Institut .....	80
7.4	Stiftung Risiko-Dialog: .....	82
8	Glossar .....	84
9	Literatur .....	87
10	Abbildungsverzeichnis.....	90



# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der dialogischen Zusammenarbeit der Projektgruppe

Vor zwanzig Jahren erschütterten drei Grossereignisse die Technikeuphorie der 70er und 80er Jahre. Dem Absturz der Challenger Raumfähre im Januar 1986 folgte die Katastrophe von Tschernobyl im April und schliesslich im November ein Lagerbrand im Chemiekonzern Sandoz in Schweizerhalle. Die Kette von symbolischen Ereignissen bewirkte, dass der Brand in der Nähe von Basel, bei dem mit Chemikalien stark verschmutztes Löschwasser ein grosses Fischsterben im Rhein auslöste, in der Wahrnehmung mit den anderen Ereignissen nahezu auf eine Ebene gestellt wurde, obwohl keine Todesopfer oder Verletzte zu beklagen waren. Der Soziologe Ulrich Beck wertete dieses als typisches Phänomen der „Risikogesellschaft“. Die Kommunikation über potenzielle Risiken von Technologien, über Werte (Wie wollen wir in Zukunft leben?) und Fragen des Vertrauens in Unternehmen und Behörden rückten mehr und mehr in den Vordergrund der gesellschaftlichen Debatte. Die Chemieunternehmen der Schweiz reagierten schnell auf den wachsenden Druck der Öffentlichkeit. Die Ciba-Geigy AG wurde zu einem der wichtigsten Initiatoren für Dialoge zwischen Wirtschaft, Wissenschaft, Umweltorganisationen, Medienvertreter und Bürgerinnen und Bürger und unterstützte den Aufbau der Stiftung Risiko-Dialog, St. Gallen, um in der Schweiz eine neutrale Dialogplattform zu institutionalisieren. Erste Dialoge zwischen der Ciba-Geigy AG, Wissenschaftlern und Umweltorganisation zu generellen Fragen der gesellschaftlichen Risikowahrnehmung wurden seit 1989 von der Stiftung Risiko-Dialog organisiert. Kurz darauf fanden die ersten Projekte mit dem Österreichischen Ökologieinstitut und dem Öko-Institut Freiburg e.V. zur Problematik hormonähnlicher synthetischer Stoffe im Ökosystem statt. Seit 1996 wurde der dialogische Austausch intensiviert. Ciba-Geigy und die Sandoz AG hatten die Fusion zur Novartis International AG abgeschlossen und nahmen die Stakeholder-Dialoge wieder auf. Die Industrie-Divisionen der ehemaligen Ciba-Geigy wurden verselbstständigt und firmieren seitdem unter dem Namen Ciba Spezialitätenchemie AG. Die Kontakte zu Novartis und der ehemaligen Dialoggruppe blieben bestehen und wurden jährlich in Stiftungstreffen aufgefrischt. Gearbeitet wurde in den Folgejahren mit der Novartis International AG zu Fragen des Patentrechts (1997), zu Nachhaltigkeitsfragen der grünen Gentechnik am Beispiel vom Bt-Mais (1999-2000, vgl. hierzu Stiftung Risiko-Dialog (2000)) und zur Global Reporting Initiative / Corporate Citizenship (2001-2002). Darüber hinaus fanden weitere Dialogveranstaltungen mit Stakeholdern z.B. mit der Versicherungsindustrie statt. Während dieser Projekte vollzog sich ein Generationenwechsel bei allen vier Organisationen, der durch verschiedene Veranstaltungen zu aktuellen Risikothemen (2001, 2002, 2003) unterstützt wurde. 2004 startete gemeinsam mit Ciba Spezialitätenchemie AG der Dialog zur Nanotechnologie mit ersten Veranstaltungen zur Wissensgenerierung, Themenfindung und der Konkretisierung des Projektes CONANO (**CO**mparative Challenge of **NANO**materials). Die CONANO-Gruppe greift also auf eine gewachsene Dialogtradition zurück, die den produktiven Umgang mit Konflikten trotz unterschiedlicher Positionen unterstützt und ein vertrauensvolles Grundklima ermöglicht hat.

## 1.2 Ziel des Dialogprojekts CONANO

Im Dialogprojekt CONANO erarbeiteten Novartis International AG, Ciba Spezialitätenchemie AG, das Öko-Institut e.V., Freiburg, und das Österreichische Ökologie Institut, Wien mit der Stiftung Risiko-Dialog, St. Gallen eine gemeinsame Nutzen-Risikoanalyse zu Nano-Delivery-Systemen. CONANO (**C**omparative Challenge of **NANO**materials) versteht sich als proaktives Dialogprojekt, bei dem die Stakeholder gemeinsam prüfen, ob durch den Einsatz von Nanomaterialien neue, spezifische Risikopotenziale entstehen, die für den gut dokumentierten Mikro-Delivery-Bereich nicht bekannt sind.

Spaltbare und damit abbaubare sowie nicht-abbaubare Nano-Delivery-Produkte und konventionelle Mikro-Delivery-Produkte wurden vergleichend bewertet, um mögliche Gefährdungspotenziale wie auch unbedenkliche Wege (Go- and No-Go Areas) frühzeitig zu identifizieren. Die Bewertung ist in Form einer multidimensionalen Matrix angelegt, in der die einzelnen Produkte auf den verschiedenen Stufen des Produktlebenszyklus auf Toxizität, Exposition, Öko-Nutzenbilanz und die externe Risikowahrnehmung hin geprüft werden. Da es sich bei dem Projekt um einen proaktiven Ansatz handelt, der Unternehmen in ihren strategischen Entscheidungen unterstützen soll, werden im Sinne eines technology foresight auch zukünftige, noch nicht real existierende Nano-Produkte mit ihren Chancen- und Risikopotenzialen diskutiert. Die Bewertung basiert dann auf Vergleichen mit bestehenden anderen Nano-Delivery-Systemen, aus den Daten der Dialogpartner sowie aus der Literatur und auf Vergleichen mit bestehenden Mikro-Delivery-Systemen.

CONANO wurde finanziell von allen beteiligten Projektpartnern zu gleichen Teilen getragen.

### 1.2.1 Allgemeine Zielsetzung:

- Frühzeitiger, offener Dialog zwischen den Projektpartnern
- Kommunikation von Offenheit, Glaubwürdigkeit, Kompetenz, Umgang mit Nicht-Wissen
- Sachliche, substanzielle und differenzierende Debatte durch Arbeit an konkreten Produktbeispielen auf Basis einer soliden Vertrauensbasis
- Stakeholderübergreifende Kooperation zur Bewertung von Produkten im Bereich Nano-Delivery-Systemen in den Bereichen Kosmetik und Pharmazie
- Inhaltliche Wissensgenerierung, Identifizierung und Bearbeitung der vorhandenen Wissenslücken
- Reflexionstool zur Strategie- und Produktentwicklung
- Methodenentwicklung mit „Pilotcharakter“ durch die Verknüpfung von naturwissenschaftlichen und soziologischen Analyseverfahren mit Bewertungselementen (Dialogprofil und Kommentare der Stakeholder), die sich auf andere Produktbereiche und Fragen der Strategieentwicklung übertragen lässt
- Öffentlichkeitswirksame Kommunikation des Dialogs und zielgruppengerichtete Veröffentlichung in Deutsch und Englisch

### **1.2.2 Inhaltliche Zielsetzung:**

Nutzen-Risiko-Analyse von spaltbaren und somit abbaubaren Mikro-Delivery-Produkten, spaltbaren Nano-Delivery-Produkten und nicht abbaubaren Nano-Delivery-Produkten.

Ziel der Analyse:

- Identifizierung von Nutzen- und Risikopotenzialen für die verschiedenen Produkttypen entlang des gesamten Produktlebenszyklus (Matrixanalyse)
- Ist-Analyse des gesellschaftlichen Hintergrundes in Hinblick auf die Nutzen- und Risikowahrnehmung von verschiedenen Stakeholdern und den Medien
- Bewertung der ausgearbeiteten Kriterien mit Hilfe eines Dialogprofils und Visualisierung von Konsens und Dissensbereichen der Bewertung
- Kommentierung der Bewertungen durch die Stakeholder

Schlussfolgerungen

- Zukünftige Nutzen- und Innovationspotenziale von Nano-Delivery-Systemen
- Handlungsempfehlungen für die einzelnen Produkttypen und jeweiligen Lebenszyklusphasen
- Konsequenzen für die Kommunikation mit anderen Stakeholdern
- Weiterführende Handlungsempfehlungen aus dem Dialog

## **1.3 Methoden und Arbeitsschritte**

### **1.3.1 Dialogmethode**

Das Dialogprojekt CONANO wurde von Dezember 2004 bis August 2006 mit insgesamt 6 Dialogmeetings durchgeführt. Die methodische Abfolge mit jeweiligen Reflexionstools folgt dem 4-Phasen-Modell der Stiftung Risiko-Dialog (Hellmann-Grobe, A. 2000, Grobe, A. 2002). Die ersten beiden Treffen der Gruppe dienten der allgemeinen Wissensgenerierung zur Einführung in die Thematik, sowie der gemeinsamen Festlegung des konkreten Forschungsgegenstandes. Die möglichen Beispielprodukte wurden von der Gruppe im Dialog angepasst bis die gewünschte Vergleichbarkeit und nötige Datendichte hergestellt waren. Zusätzlich wurde die Gruppenzusammensetzung verändert, um die notwendige Kompetenz zu konzentrieren.

Im Sommer und Winter 2005 wurden in zwei Treffen Methoden abgestimmt, die Fragestellungen der Matrix verdichtet und der Datenstamm aufgebaut. Die Treffen im Frühjahr und Sommer 2006 dienten dann der inhaltlichen Matrixarbeit, bei der die Datenlage kritisch diskutiert und Produkte über den gesamten Lebenszyklus von der Gruppe bewertet wurden. Hierzu gehörte auch die Präsentation von Studienergebnissen z.B. aus den Teilen zur Öko-Nutzenbilanz, Medienanalyse und Experteninterviews sowie der Diskussion der Handlungsempfehlungen.

Die erste schriftliche Fassung der Matrixarbeit lag im Dezember 2006 vor. Im Frühjahr und Herbst 2007 wurden in einem zweistufigen Verfahren die Dialogprofile ausgearbeitet, bei denen die Dialogpartner ihre Bewertung der Datenlage und der Schlussfolgerungen dokumentierten. Gemeinsamkeiten und Unterschiede wurden abschliessend kommentiert. Die Veröffentlichung erfolgte im Winter 2007.



**Abbildung 1: 4-Phasen-Modell für Stakeholder-Dialoge (Grobe, A. 2002)**

Wichtig war allen Dialogpartnern die Arbeit an konkreten Handlungsempfehlungen, bei denen die Chancen und Risiken gleichermaßen berücksichtigt wurden.

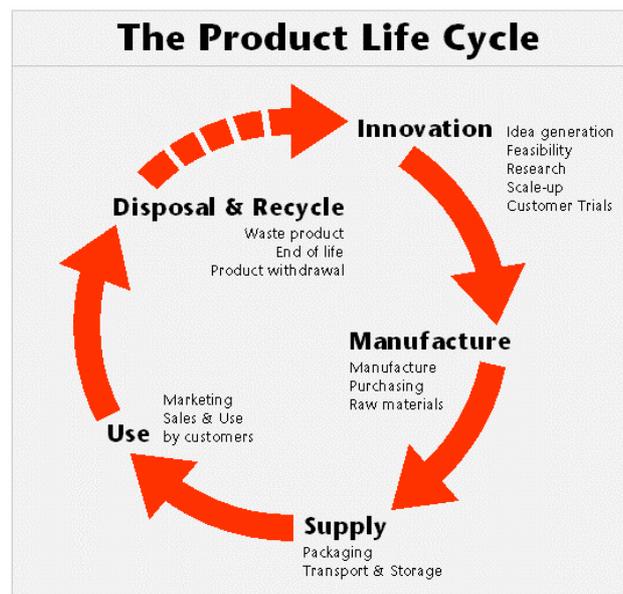
### 1.3.2 Datenbasis

Die vorliegende Studie greift im Bereich der toxikologischen Bewertung, der Exposition und der Öko-Nutzenbilanzen auf vorhandene Literatur und Daten zurück. Hierzu wurde zunächst zwischen den Industriepartnern und den Öko-Instituten Fachliteratur ausgetauscht. Anschliessend wurden Primärdaten aus Veröffentlichungen der Industriepartner hinzugezogen, so dass die verschiedenen Produktbeispiele belegt werden konnten. Novartis International stellte die Daten zu den enzymatisch spaltbaren, biologisch abbaubaren Mikro-Delivery-Systemen, Ciba Spezialitätenchemie die Daten für durch Dissoziation spaltbaren, biologisch abbaubaren Nano-Delivery-Systemen zur Verfügung. Die Öko-Institute reichten Vergleichsdaten und Studien zu Öko-Nutzenbilanzen ein. Für die nicht abbaubaren Nano-Delivery-Systeme fehlten konkrete Produktdaten, da keines der beteiligten Unternehmen in diesem Bereich forscht oder arbeitet. Die Entscheidung, dieses bis zum Abschluss der Studie auch nicht zu forcieren, fiel in einer sehr frühen Dialogphase. Dennoch waren beide Unternehmen sehr daran interessiert, diese Technologie zu betrachten und Chancen- und Risikopotenziale von biologisch abbaubaren und biologisch nicht abbaubaren Nano-Delivery-Systemen zu vergleichen. Die Öko-Institute wurden deshalb gebeten, in der Literatur beschriebene, nicht abbaubare Nanotransportsysteme zu bewerten. Die vorliegenden Studien konzentrieren sich dabei auf die Bewertung von Fullerenen, in welche das Metall Gadolinium eingebaut ist.

Für den Teil 4 der Matrix zur Risikobewertung wurde auf verschiedene Primärstudien der Stiftung Risiko-Dialog zurückgegriffen, die teilweise in Kooperation mit den Universitäten St. Gallen und Stuttgart durchgeführt wurden. Der Datensatz der 2006 erstellten Medienanalyse wurde hinsichtlich der Darstellung von Nano-Delivery-Systeme in Pharma und Kosmetik speziell ausgewertet. Zweitens wurden Experteninterviews aus den Jahren 2004-2006 analysiert, um Wahrnehmungsmuster und ihre Veränderungen bei Expertinnen und Experten der verschiedenen Stakeholdergruppen zu identifizieren.

### 1.3.3 Nutzen- Risikoanalyse

Gemeinsam definiertes Ziel der Gruppe war es, den Vergleich der Produkteigenschaften möglichst mehrdimensional durchzuführen, um die vier Kernfragen nach Toxizität, Exposition, Öko-Nutzen-Bilanz und Risikowahrnehmung über den gesamten Lebenszyklus zu beantworten. Für den Lebenszyklus wurden im Dialog die folgenden Untersuchungseinheiten identifiziert: Forschung und Entwicklung, Produktion, Lagerung, Verteilung, Anwendung und Entsorgung. Bewertet werden sollte, ob die verschiedenen Materialien Risikopotenziale in einem oder mehreren Abschnitten des Produkt-Lebenszyklus aufweisen.



**Abbildung 2: Schema des Produkt-Lebenszyklus (Quelle Ciba Spezialitätenchemie AG)**

Hieraus ergibt sich die folgende Matrix, bei der angegeben ist, welche Institution für die Datengenerierung den führenden Part übernimmt, während die anderen Organisationen kommentierende Funktion haben.

**Analyse Matrix mit Datenbringern:**

		Forschung& Entwicklung	Produktion	Lagerung	Verteilung	Anwendung	Entsorgung
<b>I. Toxikologie</b>	Mikro-Delivery spaltbar*	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba
	Nano-Delivery spaltbar*	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba
	Nano-Delivery nicht abbaubar	Alle*	Alle*	Alle*	Alle*	Alle*	Alle*
<b>II. Exposition</b>	Mikro-Delivery spaltbar*	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba
	Nano-Delivery spaltbar*	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba	Novartis Ciba
	Nano-Delivery nicht abbaubar	Alle*	Alle*	Alle*	Alle*	Alle*	Alle*
<b>III. Ökobilanz und Nutzen</b>	Mikro-Delivery spaltbar*	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute
	Nano-Delivery spaltbar*	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute
	Nano-Delivery nicht abbaubar	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute	Öko-Institute
<b>IV. Risiko-Wahrnehmung</b>	Mikro-Delivery spaltbar*	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog
	Nano-Delivery spaltbar*	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog
	Nano-Delivery nicht abbaubar	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog	Stiftung Risiko- Dialog

**Tabelle 1: CONANO- Matrix zum mehrdimensionalen Vergleich von Nano-Delivery-Systemen mit den jeweiligen Datenbringern**

\* Spaltbare Systeme bedeutet, dass das jeweilige Produkt in Einzelkomponenten aufgespalten wird (durch Dissoziation oder durch Enzyme). Die Einzelsubstanzen sind in den hier behandelten Mikro- und Nano-Delivery-Systemen in der Umwelt abbaubar.

\* Nicht spaltbare Nano-Delivery-Systeme werden weder von Ciba noch von Novartis hergestellt oder verkauft. Die Wertungen erfolgen unter Zugrundelegung von Literaturdaten, die alle Projektpartner eingebracht haben.

**Präzisierung der Fragestellungen:****Zu Position I der Matrix: Bewertung vorhandener toxikologischer Studien**

Folgende Fragen stehen im Mittelpunkt dieser Matrixposition: Welche Tests liegen konkret zu diesem Produkt vor oder sind generell zu diesem Themenbereich in der Literatur verfügbar? Sind diese relevant? Ist die bestehende Methodik adäquat? Wo liegt der grösste Forschungsbedarf?

Für die konkreten Produkte sollten die folgenden Faktoren erörtert werden:

- Sind toxische Effekte aufgrund des Einsatzes des Nano-Delivery-Systems zu erwarten?
- Hat das Nano-Delivery-System Einfluss auf die Toxizität des Wirkstoffes?
- Welche Daten liegen zu Humantoxikologie, Tiertoxikologie, Umwelttoxikologie vor?
- Wie wurden diese Daten generiert (z.B. Zellkulturtests)? Welche Rückschlüsse lassen sich aus den Tests für die realen Anwendungen ziehen?
- Verändern sich die toxischen Eigenschaften der Produkte während dem Produktlebenszyklus?

### **Zu Position II der Analysematrix: Bewertung vorhandener Daten zur Exposition**

In welchen Phasen des Produktlebenszyklus ist mit welcher Art von Exposition zu rechnen und welche Aufnahmewege sind relevant?

Zu bewerten sind die erwartbaren Effekte

- bei Aufnahme in den Körper (inhalativ, oral, dermal)
- bei Exposition in die Umwelt

Folgende Fragen zur Exposition in verschiedenen Lebenszyklusphasen wurden genauer erörtert:

- nicht beabsichtigte Exposition von Mitarbeitern oder Umwelt in der Produktionsphase
- beabsichtigte Exposition durch die Anwendung
- Exposition der Umwelt durch Ausscheidung (Frage der Persistenz)

### **Zu Position III der Analysematrix: Ökobilanzen und Nutzen**

Grundsätzliche Erörterung:

- Gibt es positive / negative Effekte aufgrund der Grösse der Nanomaterialien?
- Verbreitung und Beständigkeit der Nanomaterialien (abbaubar – nicht abbaubar)
- Relevanzstudie der für den Zusatznutzen erwarteten Effekte (Nutzen z.B. von verbesserter Bioverfügbarkeit)

### **Zu Position IV der Analysematrix: Risikowahrnehmung**

**Stakeholderanalyse:** Zusammenfassung bestehender „Experteninterviews“ zur generellen Chancen- und Risikowahrnehmung von Nano-Delivery-Produkten in Medizin und Kosmetik sowie Auswertung des Deutschen Experten-Delphis zur Nanotechnologie im Auftrag des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) in Berlin

- Wie werden die Bereiche Pharma und Kosmetik allgemein von Expertinnen und Experten wahrgenommen und wie haben sich die Einstellungen / Bewertungen der Expertinnen und Experten im Zeitverlauf verändert?

- Wie bewerten Expertinnen und Experten die Nanotechnologie allgemein, wie bewerten sie die Toxizität und Exposition von Substanzen, die in Pharma und Kosmetik angewendet werden?
- Gibt es Konfliktpotenziale zwischen den Stakeholdern, die ein Risiko darstellen könnten? Welche aktuellen Fragestellungen sollten Unternehmen im Sinne guter Stakeholder-Beziehungen berücksichtigen?

**Medienanalyse:** Medienwahrnehmung der Nanotechnologie allgemein, speziell von Delivery-Systemen bei Anwendungen in Medizin und Kosmetik zur Frage:

- Welche Chancen und Risiken werden von den Medien behandelt?
- Wie fällt der Vergleich zu anderen Branchen aus?
- Profitieren Pharma- und Chemieunternehmen von der Berichterstattung um die Nanotechnologie?

#### **1.3.4 Dialogprofile**

Die Matrix wurden inhaltlich Punkt für Punkt von der Gruppe diskutiert und eine Bewertung der vorliegenden Daten abgegeben. Kommentare von Datenbringern und kommentierenden Partnern sind zusammengefasst in Textform dokumentiert. In den anschließenden Dialogprofilen wird auf übersichtliche Weise gezeigt, in welchen Punkten Übereinstimmung oder Differenzen auftreten. Hierzu wurde die differenzierte Diskussion in Thesenform zugespitzt und ein grafisches Profil der Antwortmuster angelegt. Die Abfrage der Thesen, die sich an klassische Delphi-Methoden anlehnt<sup>1</sup> erfolgte in schriftlicher Form in zwei Runden (Frühjahr und Herbst 2007). Vorteile eines solchen dialogischen Moduls sind:

- Visualisierung von Konsens- und Dissensbereichen in der Bewertung der Matrixpositionen
- Visualisierung von Konsens- und Dissensbereichen in der Bewertung von Handlungsempfehlungen
- Qualitative Begründungen der Bewertung durch die Stakeholder in allen Dialogprofilen
- Angaben von Zeithorizonten zur Realisierung der Empfehlungen

Die Kombination von inhaltlicher Dialogmatrix und prozessorientiertem Dialogprofil wurde im CONANO-Projekt erstmals in dieser Form durchgeführt, was den Pilotcharakter der Vorgehensweise unterstreicht.

#### **1.3.5 Schlussfolgerungen**

In den Schlussfolgerungen wurden Gemeinsamkeiten und Differenzen aufgegriffen und unter den folgenden Punkten zusammengefasst:

- Nutzen- und Innovationspotenziale von Nano-Delivery-Systemen
- Empfehlungen zu Testverfahren und Schutzmassnahmen

---

<sup>1</sup> Vgl. zu Delphi Methoden: Gordon, T.J., Helmer, O., (1964); Limestone, H.A., Turoff, M., (2002), Renn, O. (1994), Webler, T., Renn, O. (1991)

- Konsequenzen für die Kommunikation mit anderen Stakeholdern
- Executive Summary

## 2 Eingrenzung des Forschungsgegenstands: Definitionen und Produktbeschriebe

### 2.1 Einführung in die Nanotechnologien

Nanotechnologien beschäftigen sich mit der Erforschung und Entwicklung von nanoskaligen Materialien ( $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$ ). Hauptaugenmerk von Nanotechnologien ist dabei die Entwicklung von Nanomaterialien, die aufgrund ihrer kleinen Dimensionen neue Eigenschaften und Qualitäten haben und damit eine verbesserte oder gar grundsätzlich neue Funktionalität der Materialien ermöglichen. Viele dieser Systeme wurden bereits in der Kolloidchemie entwickelt. Mit der Entwicklung der Raster-Tunnel-Mikroskopie (STM) und der Raster-Kraft-Mikroskopie (AFM) wurde der Grundstein für Nanotechnologien gelegt, denn hierdurch wurde es möglich, die in kolloidalen Systemen ablaufenden Vorgänge sichtbar zu machen und Materialien gezielt zu bewegen. Den folgenden Definitionen schließt sich die CONANO-Gruppe im Sprachgebrauch an:

*"Gegenstand der Nanotechnologie ist die Herstellung, Untersuchung und Anwendung von funktionalen Strukturen, deren Abmessungen im Bereich unter einhundert Nanometer liegen." (BMBF 2002)*

#### **Definitionen des VCI (Verband der Chemischen Industrie in Deutschland)**

**a) Nanopartikel:** *"Als "Nanopartikel" werden [...] als Pulver erzeugte oder in flüssigen Medien dispers erzeugte bzw. befindliche Feststoffe verstanden, deren Einzelpartikel in mindestens zwei Dimensionen eine Ausdehnung von unter 100 nm haben. Chemisch handelt es sich um Elemente, anorganische Verbindungen, organische Verbindungen und deren Kombinationen."*

**b) Nanoskalige Stoffe:** *"Aus primären Nanopartikeln gebildete Aggregate bzw. Agglomerate werden [...] als "nanoskalige Stoffe" bezeichnet, sofern die real existierenden Aggregate bzw. Agglomerate ebenfalls in mindestens zwei Dimensionen eine Ausdehnung von unter 100 nm haben." (VCI-Positionspapier, 1. Februar 2006, S. 1)*

Im Verlauf des Dialogprojektes wurde diese Definition weiter entwickelt: der VCI orientiert sich in seinem „Leitfaden für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz“, Stand 27.08.2007 am Definitionsentwurf des ISO Committees 229 "Nanotechnologies", der als Arbeitsdefinition von der OECD übernommen wurde.

*„Nanoobjekte sind Materialien, die entweder in ein, zwei, oder drei äußeren Dimensionen nanoskalig (näherungsweise 1-100 nm) sind; typische Vertreter sind Nanoplättchen, Nanostäbchen und Nanopartikel. Als Nanopartikel werden Materialien bezeichnet, die in drei äusseren Dimensionen nanoskalig sind. Nanostrukturierte Materialien haben eine innere nanoskalige Struktur. Typische Vertreter sind Aggregate und Agglomerate von Nanoobjekten (BAuA / VCI: Leitfaden für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz, Stand 27.08.2007, S. 1.)*

Die Dialoggruppe lehnt sich in der vorliegenden Dialogdokumentation an diese Definition an.

Prinzipiell ist zwischen „bewusst hergestellten“ oder „intendierten“ Nanomaterialien („intentionally produced nanomaterials“ ref. US EPA: Nanotechnology White Paper. External Review Draft 2005) und unbeabsichtigt hergestellten nanoskaligen Materialien zu unterscheiden.

Letztere „nicht intendierte“ Nanomaterialien sind oft natürlichen Ursprungs (Viren, Vulkanasche, natürliche Staubentwicklungen) oder werden durch den Menschen hergestellt (z.B. homogenisierte Milch, Öl in Wasser Nano-Emulsionen wie beispielsweise kosmetische Anwendungen, Dieselabgase, Schleifstäube, Silikatpartikel im Bergbau).

Bei der intendierten Herstellung von Nanomaterialien kommen grundsätzlich zwei Technologien zur Anwendung:

1. „Bottom-Up“-Herstellung:

Bei dieser Technologie erfolgt die Produktion von zusammengesetzten (assoziierten) Nanomaterialien aus oft heterogenen Einzelbestandteilen mit Hilfe chemischer und/oder physikalischer Methoden.

Nach dem „Bottom-up“-Verfahren lassen sich Nanopartikel sowie nicht partikuläre Nanomaterialien, z.B. Nanoemulsionen oder nanoskalige Lipidvesikel, wie sie für den Transport von pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt werden, herstellen.

2. „Top-Down“-Herstellung:

Die Herstellung von Nanopartikeln aus festen Materialien durch Vermahlen oder anderen Methoden der Verkleinerung wird als „Top-Down“-Verfahren bezeichnet.

Die so gewonnenen Nanopartikel sind homogen in ihrer Materialzusammensetzung. Sie können andere Eigenschaften haben als das chemisch identische Ausgangsmaterial.

Wie für konventionelle Materialien ist auch bei der Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien, die nach dem top-down oder dem bottom-up Prinzip hergestellt werden, grundsätzlich das Gefahrenpotential bei

- der Herstellung (Arbeitssicherheit),
- dem Gebrauch
- sowie der Entsorgung abzuklären.

In Anlehnung an die Prinzipien von Responsible Care® und „Product Stewardship“ sollte die Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien über die verschiedenen Stufen des Produktlebenszyklus durchgeführt werden, da sich Risikopotenziale je nach System und Exposition verändern können. Einzelkomponenten eines Nanomaterials könnten z.B. bei der Produktion im Falle einer Exposition über den inhalativen Weg ein toxisches Potenzial entfalten, während die selben Einzelkomponenten in einer Formulierung des Endproduktes so gebunden sein könnte, dass das Endprodukt, dermal appliziert, kein toxisches Potenzial aufweist. Für die human- und umwelttoxikologische Bewertung in den jeweiligen Stufen des Produktlebenszyklus spielt die Frage eine wichtige Rolle, ob die Nanomaterialien abbaubar sind oder nicht.

Biologisch abbaubare, spaltbare Trägersysteme zerfallen bei Freigabe der Wirksubstanz wieder in ihre Einzelkomponenten. Es wird unterschieden zwischen dissoziativ spaltbaren Systemen und enzymatisch spaltbaren Systemen. Bei durch Dissoziation spaltbaren

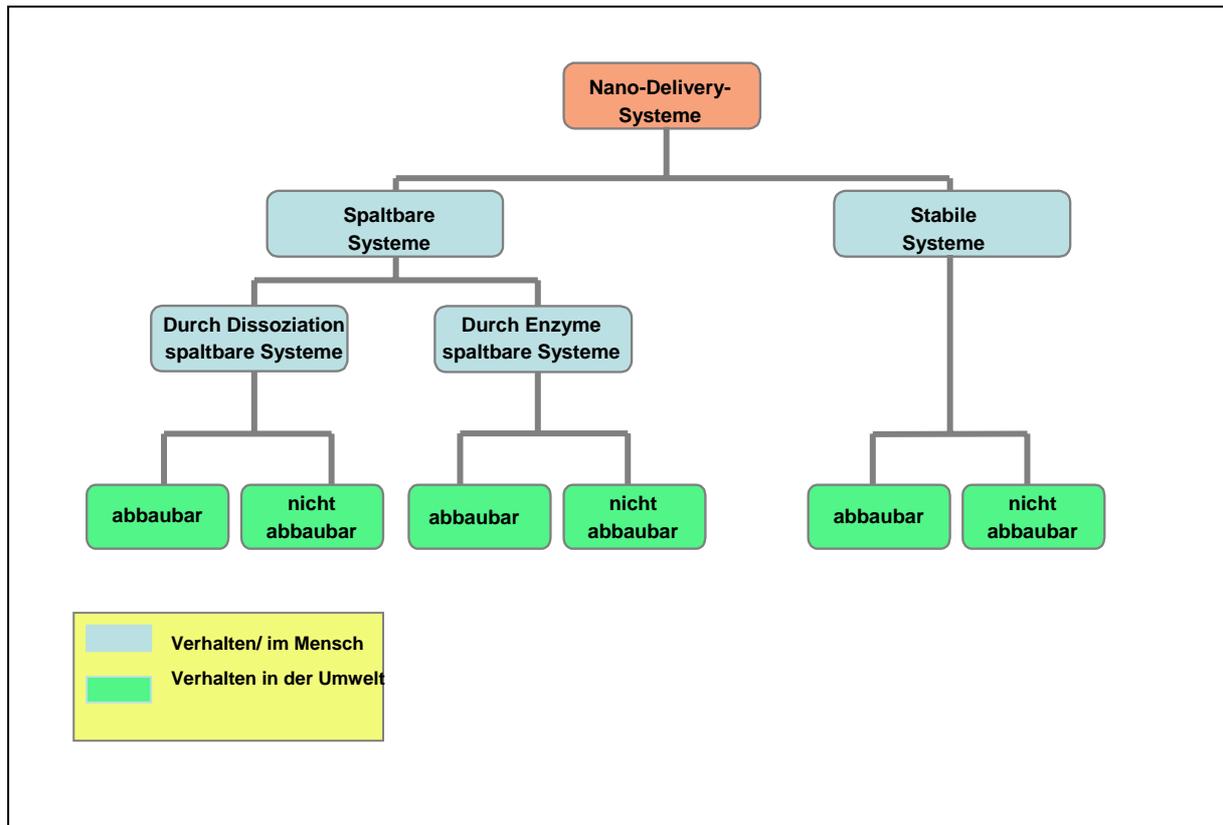
Systemen – wie z.B. liposomalen Produkten – werden Trägersystem und Wirksubstanz bei der Aufnahme in Organismen oder Organellen in Einzelteile zerlegt. Enzymatisch spaltbare Trägersysteme benötigen Enzyme zur Aufspaltung des Trägersystems, d.h. zur Freisetzung der Wirksubstanz.

Nach Ansicht der Industriegruppe wird für die Risikobewertung dieser Einzelbestandteile im nanoskaligen Bereich beim gegenwärtigen Kenntnisstand kein human- und umwelttoxikologischer Effekt erwartet, der sich von den gut charakterisierten Substanzen in grösseren Bereichen unterscheiden würde. Die Nanoskaligkeit wirke sich lediglich auf die Applikationsform aus, nicht aber auf die Eigenschaften der Materialien, so die Ergänzungen der Industrie zu diesem Abschnitt.

Die hier eingeführte Differenzierung ergab sich aus den schriftlichen Präzisierungen der Schlussfassung des Dialogberichts und wirft neue Fragestellungen auf, die aus Sicht der Öko-Institute derzeit nicht pauschal beantwortet werden können. Insbesondere hinsichtlich der stabilen Einzelkomponenten müsste die Frage diskutiert werden, welchen Umwelteinflüssen diese bei Applikation bzw. Entsorgung ausgesetzt sind (Enzyme, Mikroorganismen, Licht, Temperatur etc.).

**Stabile Trägersysteme** zeigen im Körper keine Desintegration. Hier handelt es sich oft um feste Nanomaterialien (d.h. Nanopartikel) mit darin dispergierten Wirkstoffen, die meist durch einen „Top-Down“ Prozess aus groberen Materialien hergestellt werden.

Wirkstoffe werden aus solchen Systemen durch Diffusion freigesetzt oder sie verbleiben im Partikel (z.B. GD-Fullerene als MRI-Kontrastmittel). Die Partikel selbst sind im Organismus stabil, also persistent. Sie können sich in der Umwelt - falls nicht abbaubar - anreichern. Die Nanoskaligkeit solcher stabiler Systeme sollte bei der Sicherheitsbewertung besonders berücksichtigt werden, da die Grösse der Partikel über die Möglichkeit einer Penetration biologischer Membranen entscheidet. Deshalb stellt sich die berechtigte Frage, ob Studien mit entsprechenden nicht-nanoskaligen Referenzmaterialien genügend Aussagekraft haben für die Sicherheitsbewertung der gleichen nanoskaligen Materialien bzw. inwieweit spezielle Untersuchungen mit dem Nanomaterial selbst durchgeführt werden sollten.



**Abbildung 3: Unterscheidung von Nano-Delivery-Systeme in spaltbare und stabile Systeme, Quelle: Ciba Spezialitätenchemie AG**

Bei der Risikobewertung von Nanomaterialien ist die Differenzierung in **spaltbare** und **stabile** Systeme notwendig, da sonst oft alleine die Nanoskaligkeit von Materialien als Begründung für Sicherheitsbedenken angeführt wird.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, eine differenzierte Betrachtung von spaltbaren und stabilen Nanomaterialien vorzunehmen unter besonderer Berücksichtigung möglicher Risikopotenziale während der verschiedenen Stufen des Produktlebenszyklus.

## 2.2 Definition Nano-Delivery-Systeme

Zur Entfaltung einer systemischen, also auf das ganze Körpersystem ausgedehnte Wirkung z.B. eines Arzneistoffes wird dieser parenteral typischerweise über die Haut, die Schleimhäute oder als Injektion verabreicht oder oral eingenommen und so via Resorption im Magen-Darmtrakt in den Blutkreislauf eingeschleust. Sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Verabreichung bestimmt die chemische Struktur des Wirkstoffes dessen Verteilung. In jedem Falle muss der Wirkstoff gelöst oder fein verteilt vorliegen. Eine Kristallbildung durch Wirkstoffmoleküle oder deren unkontrollierte Aggregation könnte im Gewebe das Ausbleiben einer Wirkung oder aber das Auftreten unerwünschter Wirkungen zur Folge haben. Ebenso müssten wesentlich höhere Konzentrationen eingesetzt werden, um am Zielort die gewünschte Wirkstoffkonzentration zu erreichen, wodurch sich auch die Möglichkeit unerwünschter Wirkungen drastisch erhöht. Um die Aufnahme von Arzneistoffe zu erleichtern, werden diese deshalb oft in entsprechende Trägersysteme eingebracht, die einerseits klein, bzw. flexibel genug sind, dass sie keine Kapillargefäße verstopfen. Andererseits sollten sie in den entsprechenden Körperflüssigkeiten stabil sein, um so die Wirkstoffmoleküle während des Transportes vor Degradation zu schützen und die Wirkstoffmoleküle in ihrem Inneren in gelöster Form speichern, um sie den entsprechenden Zielzellen in einer Weise zu präsentieren, dass möglichst viele der transportierten Wirkstoffmoleküle mit ihren Rezeptoren reagieren können. Transportsysteme sollen also möglichst klein sein, um einen möglichst großen Teil ihres Inhaltes an der Oberfläche präsentieren zu können.

### Als Trägersysteme werden deshalb verwendet:

1. **Durch Dissoziation spaltbare Systeme** (nicht kovalent gebunden, z. B. Nanotopes®)
2. **Kovalent gebundene, enzymatisch spaltbare Systeme** (z.B. chemisch vernetzte Polylactogluconate)
3. **Nicht abbaubare, stabile nanoskalige Trägersysteme** (z.B. Nanoröhrchen (Carbon Nanotubes) oder Fullerene)

Jedes der oben genannten Trägersysteme ist befähigt, seinen Wirkstoff ans Ziel zu transportieren und ihn je nach Trägersystem schneller oder langsamer wieder freizusetzen. Untersuchungsgegenstand dieser Studie der CONANO-Dialoggruppe sind die Nano-Delivery-Systeme, nicht die freigesetzten Wirkstoffe. Die Frage ist, ob Nano-Delivery-Systeme selbst über ein toxisches Potenzial verfügen oder nicht.

Nano-Delivery-Systeme in der Medizin und in der Kosmetik werden für folgende Anwendungen entwickelt:

- Verbesserung der Löslichkeit und Bio-Verfügbarkeit von schlecht wasserlöslichen Substanzen
- Stabilisierung von Aktivstoffen
- Gezielter Transport von Aktivstoffen, z.B. zu Krebszellen

- Kontrollierte Medikamentenabgabe an den Körper über längere Zeit (z.B. zur Wundheilungsverbesserung, Knochenheilung, Stabilisierung von Aktivstoffen)

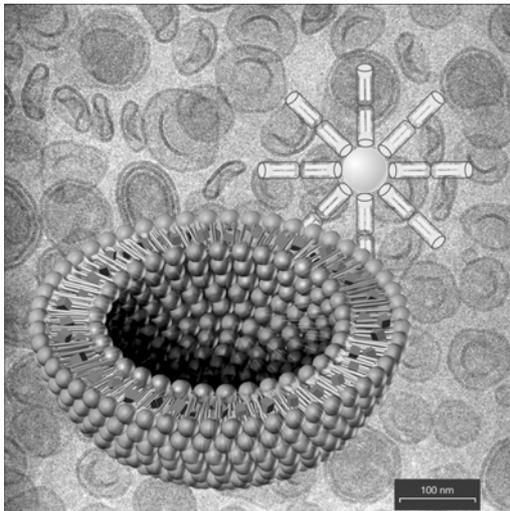
Verschiedene Delivery-Systeme mit den oben genannten Charakteristika befinden sich derzeit in der Evaluierungsphase bzw. sind bereits in verschiedenen Applikationsbereichen erhältlich (z.B. Kosmetika):

- Liposome: Kleine, mit Wirksubstanzen gefüllte Ölbläschen
- Dendrimere: Um einen Substanz-Kern arrangierte, verzweigte Körperchen, häufig aus Zucker
- Polymere, die mit Anti-Körper besetzt werden können
- Mizellen: Kolloidale Lösungen von nanoskaligen Wassertröpfchen in Öl (Kosmetika)
- Fullerene: Kohlenstoffkugeln mit 60 oder 80 Kohlestoffatomen, mit Medikamenten beladen und zum Teil noch weiter bearbeitet
- Nanoröhrchen von unterschiedlicher Länge und Dicke
- Medikamente in Nanoform: Medikamenten-Kristallen werden auf unter hundert Nanometer-Grösse verkleinert, um deren Löslichkeit zu erhöhen

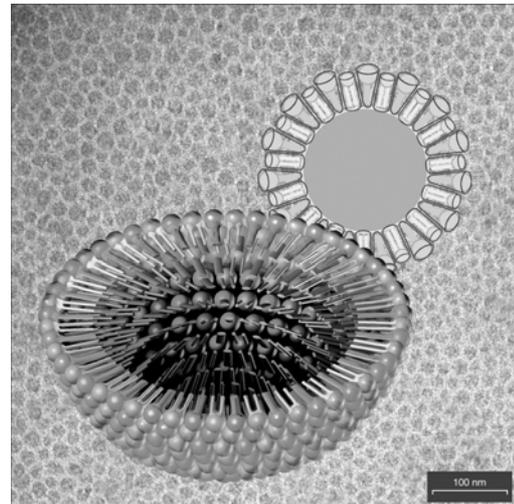
## 2.3 Produktbeschreibungen

### 2.3.1 *Nanotopes®: Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme - TINODERM®*

Micelläre Systeme wie die < 50 nm grossen Nanotopes® aber auch die wesentlich grösseren Liposomen entstehen durch Mischen von Wasser mit einem - in einem geeigneten kosmetisch-akzeptablen Öl gelösten - Aktivstoff (z.B. Provitamin Vitamin E Acetat) und amphiphilen Molekülen (z.B. Phospholipid Lecithin). Im Falle von Nanotopes, die ein nicht-ionisches kosmetisch-akzeptiertes Co-Tensid (z.B. Polysorbate-80) als zusätzliche Komponente enthalten, bilden sich bei einem klar vorgegebenen Verhältnis der Einzelkomponenten durch spontane Aggregation kugelförmige, in der Regel < 50 nm grosse Strukturen, so genannte "Nanotopes®". Im Falle von Liposomen und ähnlichen, meist mikroskaligen Systemen bilden sich bei entsprechend feiner mechanischer Bearbeitung bei der Homogenisierung (durch Rühren oder durch Ultraschall) in der Dispersion micelläre Partikel mit einer zwei oder mehrschichtigen Membran aus Lecithin.

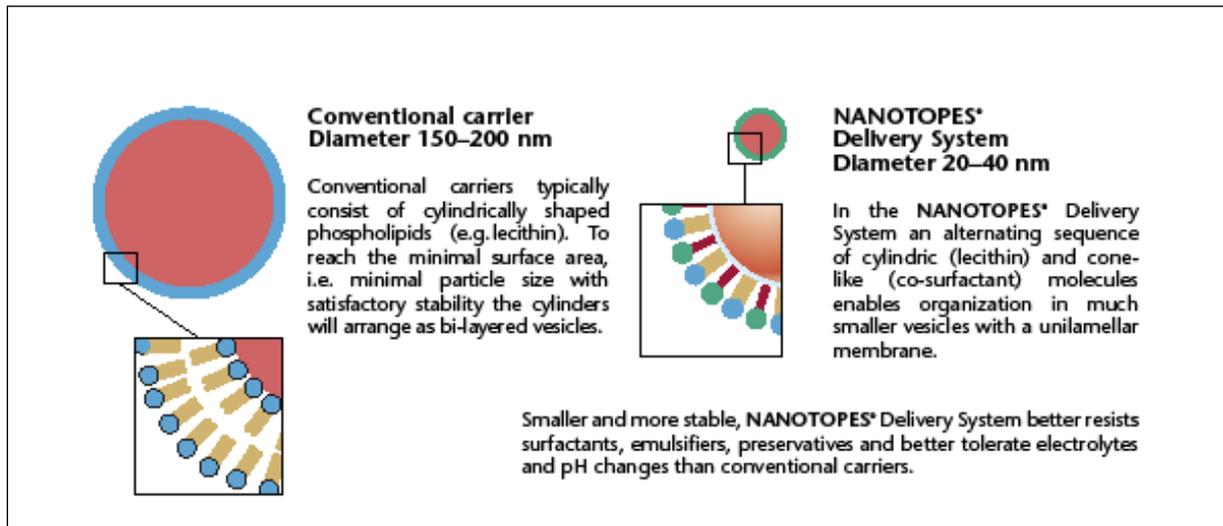


**Abbildung 4: Liposome, 100 – 150 nm**  
Quelle: Ciba Spezialitätenchemie AG



**Abbildung 5: Nanotopes® 20 – 40 nm**  
Quelle Ciba Spezialitätenchemie AG

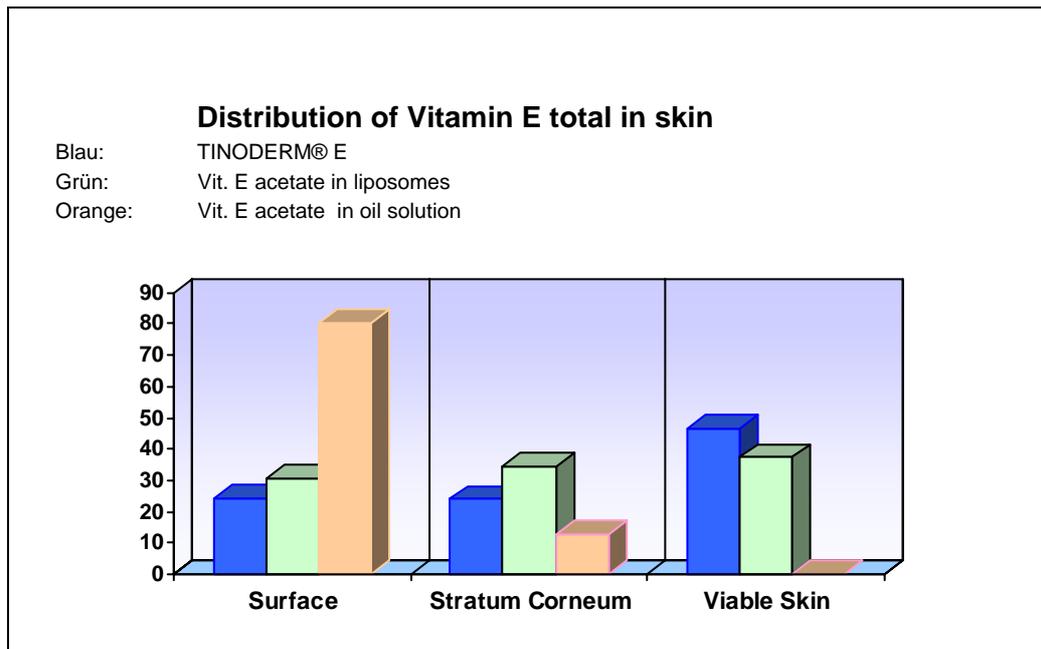
Bei Nanotope®-Systemen, umgibt sich der Kern aus Trägeröl mit einer einschichtigen Membran aus Lecithin und dem Co-Tensid. Die zylindrischen Lecithinmoleküle und das kegelförmige Co-Tensid der Nanotope®-Membran lassen sich in einer Kugel von wesentlich kleinerem Radius kompakter anordnen als die Lecithinmoleküle im Liposom, was sich direkt auf den Größenunterschied und letztendlich auf die Transporteigenschaften der beiden Partikelarten auswirkt (Baschong, W. et al., 2001). Beide Systeme sind reversibel assoziiert. Ihre Einzelkomponenten sind nicht durch chemische Bindungen vernetzt, sondern ihre Stabilität beruht auf der Bildung von in wässrigen Systemen energetisch sehr günstigen Assoziationen, welche, sobald sich das Verhältnis der Einzelkomponenten zu stark ändert, zerfallen.



**Abbildung 6 : Konventionelle Trägersysteme und Nanotopes® im Vergleich**

Wegen ihrer Kleinheit gewährleisten die Nanotopes® maximalen Kontakt mit der Hautoberfläche, was das Eindringen in die Hornschicht der Haut entsprechend verbessert. Beim Einziehen einer Formulierung, die Nanotopes®-System oder Liposome enthält, diffundieren diese unter Desaggregation durch die Hornschicht zur Lipidbarriere der Haut. Diese besteht unter anderem auch aus Lecithin, was das Verhältnis der Einzelkomponenten ändert und damit die Aktivstoffe in die unteren Schichten der Epidermis diffundieren lässt.

Diese Desaggregation wurde übrigens an Liposomen, die radioaktiv markiertes Lecithin enthielten, experimentell an Humanhaut gezeigt: Nach Einziehen der Liposomen fand sich die Radioaktivität weitgehend in der Hornschicht (Artmann, C. et al., 1990). Ebenso wurde beobachtet, dass die Lecithinmembran sich beim Eindringen in die Lipidbarriere der Haut in die vorhandenen Membranstrukturen integriert, die liposomalen Strukturen somit desintegrieren (Kirijavainen, M. et al., 1996). In den unteren Schichten, nicht aber im Stratum Corneum finden sich die lebenden Epidermiszellen, aber auch Enzyme wie die Esterasen, die notwendig sind, um die stabilen aber inaktiven Provitamine wie zum Beispiel Vitamin E Acetat oder Vitamin A Palmitat zu aktivieren (Baschong, W. et al, 2002).



**Abbildung 7 : Nachweis der Effizienz von Tinoderm® Nano-Delivery Systemen**

### 2.3.2 Enzymatisch abbaubare Mikro-Delivery-Systeme

#### Beispiel: Polylactogluconate:

Polyactogluconate Partikel dienen als Träger für Medikamente, welche parenteral (also nicht via Magen) verabreicht werden sollen. Die Polyactogluconate (PLGA) selbst gehören in die Gruppe der aliphatischen Polyester. Sie bestehen aus vernetztem Lactat und Gluconat-Molekülen in diversen Mischverhältnissen. Da es sich sowohl bei Lactat (Milchsäure) wie auch Gluconat (Zuckerart) um körpereigene Substanzen handelt, sind die Abbauprodukte der daraus synthetisierten Polymere grundsätzlich ungiftig. Ebenso gibt es keinerlei Hinweise darüber, dass allein die Größe dieser Partikel zu ungewünschten Reaktionen geführt hätte. Deshalb sind solche Substanzen als Klasse „Generally Regarded As Safe“ (GRAS) gelistet. PLGA-Träger können in diversen Formen synthetisiert werden (Stäbe, verschraubt, Kugeln etc). Sie lösen sich gut in den gängigen organischen Lösungsmitteln sowie in wässrigem Milieu. In alkoholischen Lösungsmitteln sind sie indessen unterschiedlich schlecht löslich. In wässrigem Milieu, wie es im Körper vorhanden ist, werden die PLGA in Abhängigkeit ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften unterschiedlich schnell enzymatisch in ihre Grundelemente gespalten. Ebenso werden diese organischen polymere (PLGA, PLA etc) rasch und vollständig in der Umwelt abgebaut.

Die PLGA-Polymere dienen als Grundlage für parenteral verabreichte Medikamente, um im menschlichen Körper entweder deren Transport zu ermöglichen oder deren Freigabe an den Körper zu verlängern.

### 2.3.3 Nicht abbaubare Nano-Delivery Systeme

#### **Beispiel: Kontrastmittel für Magnetresonanzbilder(MRI), Kohlenstoffröhrchen für Medikamententransport im Körper**

Gadolinium ist ein Metall, dessen Salze in der Medizin bei Magnetresonanzbildern (MRI) als Kontrastmittel eingesetzt werden. Die toxischen Eigenschaften dieser Substanzen schränken jedoch deren Verwendung deutlich ein.

Wird Gadolinium in Fullerene (Kugel mit 60 oder 80 Kohlenstoffatomen) eingepackt, so reduziert sich die für eine bestimmte Kontrastdarstellung benötigte Gadoliniummenge gegenüber nicht verkapseltem Material um über 90 Prozent, d.h. weniger als 10 Prozent der reinen Gadolinium-Dosis reichen aus, um einen gleich guten Kontrast im MRI zu erzeugen.

Neben der Verwendung von Nanoröhrchen in der Radiologie dürften auch andere Einsatzmöglichkeiten in der Medizin – beispielsweise die gezielte Verabreichung von Medikamenten in der Onkologie – von Interesse sein (Fatouros, P. et al. (2006)).

Vergleichsweise wurden in der Matrixarbeit noch Kohlenstoffröhrchen (Carbonnanotubes) als Beispiel für die Eigenschaften nicht abbaubarer Nano-Delivery-Systems angeführt.

Carbon Nanotubes werden im Nanobereich als mögliches Transportvehikel für Medikamente in frühen Laborarbeiten erforscht. Dabei gelten unbehandelte Kohlenstoffröhrchen als giftig, da sie die Entzündungskaskade des Immunsystems aktivieren. Allerdings zeigten mit Säure behandelte Kohlenstoffröhrchen keinerlei Veränderungen in Zellversuchen, was auf eine entfernbare Verunreinigung bei der Herstellung hindeuten könnte. Nanoröhrchen sind indessen in der Lage, auf einem noch zu erforschenden Weg in Zellen einzudringen bzw. Zellsysteme zu passieren (Bianco, A. et al, 2005, Ghibelli, L et al. 2005).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass derzeit sowohl Fullerene wie auch Kohlenstoffröhrchen in Nanogrösse weder in ihrem humantoxischen noch umwelttoxischen Verhalten genügend erforscht sind, um eine präzise Voraussage über eine mögliche Schädlichkeit solcher Systeme machen zu können.

Für Fullerene wie Kohlenstoffröhrchen sind biologische Barrieren (Zellmembranen) keine grossen Hindernisse. Fullerene werden rasch und über neuartige Wege in den Körper aufgenommen (Oberdörster, E. 2004). Deren Effekt hingegen wird kontrovers beurteilt, werden Fullerene doch sowohl für das Auflösen wie auch zum Schutz vor oxydativem Stress mit nachfolgendem Zelltod verantwortlich gemacht (Oberdörster, E, 2004, vgl. dagegen Gharbi, N. et al. 2005). Kohlenstoffröhrchen sind als solche noch unzureichend und nur in Tierversuchen untersucht worden. In Anlehnung an bekannte Staubexpositionen am Arbeitsplatz, postuliert Donaldson für Kohlenstoffröhrchen ein mögliches Vorhandensein unüblicher toxikologischer Eigenschaften. Durch diese Partikel ausgelöste mögliche biologische Effekte könnten chronische Entzündungen mit und ohne Narbenbildung vor allem in der Lunge aber auch in anderen Geweben sein (Donaldson, K. et al.: ToxSci Februar 2006).

Eine echte Risikoabschätzung ist deshalb zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Da weder Novartis International noch Ciba Spezialitätenchemie diese Materialien einsetzen, sind die Beispiele zur Bewertungsgrundlage aus der Literatur belegt.

### 3 Matrix Analyse zur Toxizität und Exposition

Die CONANO-Matrix zur vergleichenden Bewertung von abbaubaren und nicht-abbaubaren Nano-Delivery-Produkten sowie konventionellen Mikro-Delivery-Produkten wird nun im folgenden Abschnitt produktbezogen durchgeführt. Die zuvor beschriebenen Produkte stehen symbolisch für die jeweilige Klasse. Ihre Bewertung folgt schrittweise dem Produkt-Lebenszyklus und berücksichtigt

- A) Forschung und Entwicklung
- B) Produktion
- C) Lagerung
- D) Verteilung / Distribution
- E) Anwendung / Gebrauch
- F) Entsorgung

Für jedes Produkt wird in Kapitel 3 das toxische Potenzial und die mögliche Exposition abgefragt. Am Ende von jedem Abschnitt bewerten die Stakeholder aus Industrie und Umweltorganisationen die in den Daten aufgestellten Thesen und begründen diese. Im Kapitel 4 folgt dann eine gemeinsame Öko-Nutzenbilanz über alle Produkte und in Kapitel 5 die Ausführungen zur Risikowahrnehmung. Empfehlungen, die zu den einzelnen Schritten der Matrix Analyse gemacht werden oder sich generell über die verschiedenen Anwendungsformen ergeben haben, sind im Dialogprofil Kapitel 6 zusammengestellt und werden erneut von der gesamten Gruppe bewertet.

#### 3.1 Abbaubare Nano-Delivery-Systeme

##### A) Forschung und Entwicklung

Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme: Ciba TINODERM®

Das toxische Potenzial wird für die Einzelstoffe, aus denen der Träger aufgebaut ist, geprüft. Bei der Risikobewertung der Aktivsubstanzen wird wegen deren besserer Verfügbarkeit das Trägersystem ebenfalls berücksichtigt. Das Produkt wird als Gesamtheit getestet. Alle verwendeten Einzelstoffe des Carriers sind lebensmitteltauglich und GRAS-zertifiziert. Die deutlich verbesserte Wirksamkeit des Aktivstoffes durch bessere Überwindung der Hautbarriere ist belegt. Assoziierte, abbaubare Nano-Delivery-Systeme /Liposome selbst lösen sich beim Transport durch die Lipidbarriere auf, was eindeutig festgestellt worden ist. Daraus ergibt sich kein partikelabhängiges toxisches Potenzial für die Anwendung. Die kleineren Nanotopes verteilen sich besser in der Lipidbarriere und sind auch mit ihrer einschichtigen Membran stabiler als größere Verbindungen wie z.B. Liposome. Die mögliche Eindringtiefe in die Lipidbarriere durch geringere Größe und bessere Stabilität steigt, was eine bessere Diffusion der Aktivstoffe aus der Barrieremembran in tiefere Hautschichten bewirken kann. Carriermoleküle wurden in den tieferen Hautschichten jenseits der Lipidbarriere keine gefunden (Artmann, C. et al, 1990), Arzneimittelforschung), ebenso zeigte Kirjavainen, M. et al, 1996 ein Verschmelzen der Carriermembran mit den Barrierelipiden, woraus zu folgern ist, dass sich die Materialien aufgelöst haben. Durch Ableitungen aus den Tests ist davon auszugehen, dass kein Risikopotenzial besteht.

Eine Exposition im inhalativen Bereich ist nicht wahrscheinlich, da im flüssigen Medium ohne Überdruck oder Ultraschall gearbeitet wird. Zur Herstellung von Nanotopen sind keine festen Einträge nötig, deshalb entstehen keine Nanostäube oder Aerosole. Im F&E-Bereich wird in Bechergläsern /Erlenmeyer-Kolben (= offene/halboffene Systeme; Volumina: 10 – 50 ml) unter GLP-Bedingungen gearbeitet. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Einhaltung der notwendigen Arbeitshygiene (z.B. Einwegdosiergeräte).

Ab der Scale-up-Phase (1 bis 5 kg) wird in geschlossenen Systemen gearbeitet.

Auch hier liegt die Rührgeschwindigkeit bei 50 bis 500 UpM, d.h. es handelt sich um low energy mixing processes.

#### Enzymatisch spaltbare Mikro-Delivery-Systeme

Das enzymatisch spaltbare Mikro-Delivery-System von Novartis wird nicht selbst hergestellt, sondern vom Produzenten zugekauft. Ein enzymatisch abbaubares Nano-Delivery-System liegt nicht vor. Es sollte jedoch hypothetisch von der Dialoggruppe geprüft werden, ob bei einem zu entwickelnden Nano-Produkt Risikopotenziale zu erwarten sind. Aus Sicht von Novartis müssten die verwendeten Zucker-Stärkearten auch im Nanobereich in Bezug auf ihre Toxizität unproblematisch sein. Der Träger müsste ebenso wie im Mikrobereich aufgespalten resp. abgebaut werden. Geprüft werden sollte in Abhängigkeit von den Oberflächeneigenschaften: Entzündungen, Interaktion mit Enzymen oder Eiweißrezeptoren, Störung des Zellstoffwechsels.

Zur Vermeidung einer Exposition im Bereich Forschung und Entwicklung wird derzeit, wenn möglich, kein offenes Handling ausgeübt. Bei offenem Handling wird in Kapellen mit laminarem Abzug gearbeitet. Empfohlene Handschuhe: Nitrilhandschuhe (lösungsmitteldicht und staubdicht)

### **B) Produktion**

#### Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme: Ciba TINODERM®

Es besteht keine Exposition, da Wasser und Ölkomponente in einem geschlossenen System bei ca. 50 bis 500 UpM gerührt werden. Es findet keine Verwendung von Ultra-Turrax oder Ultraschall-Systemen statt. Daher ist davon auszugehen, dass keine Aerosole entstehen.

#### Enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme:

Bei Novartis entsteht keine Exposition, da die Herstellung des vorliegenden Mikro-Delivery-Systems extern durchgeführt wird. Durch Daten der Zulieferer ist ebenfalls bestätigt, dass keine Exposition aufgrund der gewählten, geschlossenen Herstellungsverfahren besteht. Bei einem angenommenen Nano-Delivery-System wären ähnliche anlagenbezogene und persönliche Schutzmaßnahmen zu ergreifen. Generell sollte in geschlossenen Systemen gearbeitet werden oder hohe persönliche Schutzmaßnahmen getroffen werden.

Im Dialog wurde das Beispiel einer ZDF WISO-Sendung vom 18.04.05 diskutiert, bei dem eine Umweltärztin über Gesundheitsbeschwerden ihres Patienten nach einer Exposition mit nanoskaligem Siliziumdioxid (SiO<sub>2</sub>) berichtete. Beide Unternehmen erklären, dass nach vorhandenem Wissenstand die Ergebnisse der epidemiologischen Studien zu SiO<sub>2</sub> und Titandioxid (TiO<sub>2</sub>) in der Industrie bisher unauffällig sind.

Die Gruppe diskutierte auch die Notwendigkeit regelmässiger Messungen von Nanopartikeln in der Produktion, sofern die Ausgangsstoffe nicht im flüssigen Medium gebunden sind.

### **C) Lagerung**

#### Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme: Ciba TINODERM®

Im Falle des Ciba-Produkts liegt der Einkauf der Rohstoffe und die Zwischenlagerung beim Zulieferer. Die verwendeten Rohstoffe liegen nicht im nanoskaligen Bereich, d.h. die Mitarbeiter sind nicht durch Feinstäube o.ä. gefährdet. Nach der Produktion werden die Produkte in HDPE-Gebinde abgefüllt, welche bzgl. Stabilität ein UN-geprüftes Zertifikat haben. Eine Exposition über den inhalativen Weg ist nicht möglich, da die Produkte in flüssiger Form vorliegen.

Informationen zum dermalen Expositionsweg siehe Abschnitt E) Anwendung, die Effekte sind gut belegt. Informationen zum oralen Expositionsweg liegen nicht vor.

#### Enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme:

Sackweiser Einkauf der Rohstoffe und Zwischenlagerung beim Zulieferer des bestehenden Mikro-Delivery-Produkts. Beim Einsatz von Nanomaterialien müsste eine mögliche inhalative Exposition messtechnisch überprüft werden und mit entsprechenden Schutzmassnahmen einer „Ultrafeinstaubproblematik“ vorgebeugt werden. Anschliessend würde das Zwischenprodukt als flüssige Substanz bei Novartis weiter verarbeitet.

### **D) Verteilung / Distribution**

#### Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme: Ciba TINODERM®

Das Produkt liegt als kosmetische Emulsion vor, die an Kosmetikhersteller weiter verkauft wird. Die Emulsion wird in stabilen Kunststoffgebinden angeliefert, so dass keine Exposition resultiert.

Enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme: Würde ein Produkt mit einem enzymatisch abbaubaren Carrier-System verteilt, läge dieses bereits abgepackt beim Verlassen des Werkes vor. Eine Exposition ist während der Distribution nicht zu erwarten. Darüber hinaus liegt bei einem möglichen Nano-Carriers aus Zucker-Stärkearten keine Toxizität vor, so dass auch bei denkbaren Transportschäden negative Effekte aufgrund des Carriers ausgeschlossen werden können.

### **E) Anwendung / Gebrauch**

#### Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme: Ciba TINODERM®

Die Gesamtsysteme werden vom Kosmetikhersteller gemäss der gesetzlichen Vorgaben auf Hautirritationen getestet. Kosmetikhersteller führen Patch-Tests zur Hautverträglichkeit durch. Dabei werden mögliche Hautirritationen untersucht. Es werden keine Tierversuche oder Fütterungsstudien mit dem Gesamtprodukt durchgeführt. Tierversuche und Langzeitstudien bzw. Fütterungsstudien werden nur für Einzelstoffe verlangt. Dies gilt allerdings nur für Substanzen generell, nicht aber für nanoskalige Substanzen in bestimmten Grössen.

Es gibt Studien, die zuverlässig einen Endpunkt für Liposome aufzeigen (Artmann, C. et al, 1990, Kirjavainen, M. et al 1996). Diese Autoren zeigten, dass die Membran des Carriers in der Lipidbarriere zwischen Hornschicht und Epidermis zerfällt, der Carrier somit desintegriert und dort die Aktivsubstanz freisetzt, die dann in tiefere Schichten der Epidermis diffundiert. Wie bereits in Abschnitt A) zu Forschung und Entwicklung gezeigt, stützen die eigenen Untersuchungen von Baschong et al. diese Ergebnisse auch für die kleineren TINODERM®-Produkte. Eventuell mitdiffundierende Bestandteile sind nach der Desintegration wieder als Einzelmoleküle zu werten.

#### Enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme:

Es handelt sich um Systeme für hochaktive Substanzen, die als Gesamtprodukt den strengen Auflagen der pharmazeutischen Zulassung unterliegen. Die Unternehmen müssen in international standardisierten Prozessen sowohl die Wirksamkeit des Produktes als auch die Unbedenklichkeit für Mensch und Umwelt aufwändig nachweisen. Bisher gilt dieses ohne Unterscheidung, ob es sich um einen Mikro-Delivery-System oder ein nanoskaliges Carrier-System handelt. Da es sich noch um eine hypothetische Fragestellung möglicher zukünftiger Produkte handelt, liegt eine toxikologische Untersuchung eines enzymatisch spaltbaren Nano-Delivery-System nicht vor.

#### **F) Entsorgung**

##### Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme: Ciba TINODERM®

Eine konventionelle Abfall-Verbrennung erscheint auf Basis vorhandener Daten keine Probleme zu erzeugen. Im Wasser ist das Produkt als biologisches Öl abbaubar.

Enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme: Beim Vergleichsprodukt im Mikro-Delivery-System besteht aufgrund der verwendeten Substanzen kein toxisches Potenzial bei der Entsorgung. Gleiches wird auch für Polylactogluconate im nanoskaligen Bereich vermutet. Industrieabfall der pharmazeutischen Industrie wird heute in der Regel verbrannt.

**Diskussion:** Die Gruppe diskutiert die Frage der Kennzeichnung von Nanomaterialien in allen Phasen des Produktlebenszyklus und Fragen des verantwortlichen Umgangs im Sinne des Arbeitsschutzes für die gesamte Wertschöpfungskette. Des Weiteren entwickelt sich eine lebhafte Debatte zur Notwendigkeit, vorhandene Sicherheitsdatenblätter nanospezifisch zu überarbeiten.

Ein dritter Diskussionskreis bildet sich um Fragen der vorsorgenden Schutzmassnahmen zum verantwortlichen Umgang mit Nanomaterialien, bis eine bessere Datenlage aufgebaut ist. Die Öko-Institute plädieren hier eindeutig für den Einsatz des Vorsorgeprinzips.

3.1.1 Dialogprofil zu spaltbaren Nano-Delivery-Systeme (sNDS)

■ Novartis ■ Ciba ■ Öko-Institute

Grundsätzliche Anmerkungen: Die gemachten Aussagen beziehen sich auf die von den Unternehmen hergestellten oder vertriebenen Systeme.

Bewertung TOXIZITÄT zu 3.1 Durch Dissoziation spaltbare und enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
<p>Tox sNDS1: Die Risikobewertung für die Wirksubstanz reicht aus, wenn der Hilfsstoff lebensmitteltauglich ist</p>	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<p>N Hilfsstoffe bei Medikamenten haben keine Eigenwirkung und müssen definitionsgemäss nicht toxisch sein</p> <p>C Entspricht den höchsten Anforderungen</p> <p>Ö These gilt nur, wenn der Träger leicht abbaubar ist; sehr große Unschärfe in der Fragestellung.</p>
<p>Tox sNDS 2: Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme selbst lösen sich beim Transport durch die Lipidbarriere auf.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<p>N Gradueller Abbau im Körper</p> <p>C Desintegration der Partikel in lebensmitteltaugliche Einzelteile.</p> <p>Ö</p>
<p>Tox sNDS 3: Es besteht für durch Dissoziation spaltbare Systeme kein toxisches Potenzial, das sich auf die Größe (&lt; 50 nm) zurückführen lässt.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<p>N Ist Wirkstoffabhängig</p> <p>C Wirkstoffabhängigkeit</p> <p>Ö s.o., abhängig vom Wirkstoff (Toxpotenzial und Abbaubarkeit)</p>
<p>Tox sNDS 4: Auch bei enzymatisch spaltbaren Delivery-Systemen (Zucker / Stärkearten) entstehen nach bisherigem Wissenstand keine Toxizität .</p>	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<p>N Ist Wirkstoffabhängig</p> <p>C Wirkstoffabhängigkeit</p> <p>Ö Nachweis fehlt, Wechselwirkungen noch unklar, ausserdem abhängig vom Wirkstoff (Toxpotenzial und Abbaubarkeit)</p>

Bewertung TOXIZITÄT zu 3.1 Durch Dissoziation spaltbare und enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
Tox sNDS 5: Die Rohmaterialien enzymatisch spaltbarer Nano-Delivery-Systems können inhalativ toxisch sein	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p><b>N</b> Dies ist nicht anzunehmen, da diese in wässrigem Millieu rasch abgebaut werden</p> <p><b>C</b> Wirkstoffabhängigkeit</p> <p><b>G</b> Dies hängt sehr stark von der Toxizität der Rohstoffe ab (Frage aufgrund des generischen Charakters schwer zu beantworten, Einzelfallprüfung notwendig).</p>
Tox sNDS 6: Die Rohmaterialien des durch Dissoziation spaltbaren Nano-Delivery-Systems können inhalativ toxisch sein	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p><b>N</b> Dazu gibt es keine Daten; Hilfsstoffe sollten aus GRAS-materialien sein</p> <p><b>C</b> Gilt nicht für die von Ciba hergestellten u. vertriebenen Systeme (GRAS-gelistet), für andere Systeme ja.</p> <p><b>G</b> Dies hängt sehr stark von der Toxizität der Rohstoffe ab (Frage aufgrund des generischen Charakters schwer zu beantworten, Einzelfallprüfung notwendig). Hohe Zustimmung speziell, wenn keine GRAS-Substanzen verwendet werden.</p>
Tox sNDS 7: Bei der Verteilung an die weiterverarbeitende Kosmetikindustrie in flüssiger Form besteht keine inhalative Expositionsmöglichkeit und kein toxisches Potenzial	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p><b>N</b> Inhalation ist vorwiegend durch Stäube gefährlich. Selten können ultrafeine Tröpfchen eine Rolle spielen</p> <p><b>C</b> Zustimmung im Fall von GRAS-gelistete Substanzen. Ansonsten nur, wenn Aerosolbildung verhindert wird.</p> <p><b>G</b> Zustimmung nur, wenn Aerosolbildung ausgeschlossen werden kann und GRAS-Substanzen verwendet werden.</p>

Bewertung TOXIZITÄT zu 3.1 Durch Dissoziation spaltbare und enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
<p>Tox sNDS 8: Bei der Verteilung des fertigen Produkts von enzymatischen Nano-Delivery Systemen in abgepackter Form besteht kein toxisches Gefahrenpotential und keine Exposition</p>	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p>N Eine Toxizität ist nur vom Wirkstoff zu erwarten. Exposition zu Hilfsstoff und Wirkstoff wegen Verarbeitung und sekundärer Verpackung (Blister) bei normalem Umgang unmöglich.</p> <p>C geschlossene Verpackung, kein Produktaustritt.</p> <p>G Zustimmung, falls sich dies ausschließlich auf die Verteilung im Sinne der Distribution in der Lieferkette zum Verkaufsort bezieht (Unfälle nicht betrachtet)</p>
<p>Tox sNDS 9: Patch-Tests zur Hautverträglichkeitsprüfung mit Tests auf Hautirritationen (ohne Tierversuche und ohne Fütterungsversuche) reichen zur Risikobewertung der Produkte aus.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p>N Das hängt von den verwendeten Rohmaterialien ab</p> <p>C Ciba-Produkte nur für topische Anwendung.</p> <p>G Patch-Test allein gibt keinen Aufschluss über chronisches Schädigungspotenzial.</p>
Bewertung EXPOSITION zu 3.1 Durch Dissoziation spaltbare und enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
<p>Expo sNDS 1: Es besteht für durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme keine Exposition, da Wasser und Ölkomponente in einem geschlossenen System bei ca. 50 bis 500 UpM gerührt werden.</p>	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p>N Keine Exposition bei Einhaltung der Arbeitsvorschriften</p> <p>C Keine Exposition bei Einhaltung der Arbeitsvorschriften</p> <p>G Gilt für das konkrete Beispiel, aber nur für Expositionen während F&amp;E und während der Produktion</p>

Bewertung EXPOSITION zu 3.1 Durch Dissoziaiton spaltbare und enzymatisch spaltbare Nano-Delivery-Systeme	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
Expo sNDS 2: Bei der Produktion von nanoskaligen Hilfsstoffen, deren Einzelkomponenten nicht in flüssigem Zustand vorliegen sollte in geschlossenen Systemen gearbeitet werden oder hohe persönliche Schutzmassnahmen (Nitrilhandschuhe, Lösungsmitteldicht und Staubdicht) getroffen werden.	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	N Gute Arbeitshygiene und korrekte Risikoanalyse beim Umgang mit Materialien von unklarer Toxizität unabdingbar C Arbeitshygiene -> u.a. auch Atemschutz G Geschlossene Systeme sind in jedem Fall PSM gegenüber zu bevorzugen. Bei PSM ist v.a. auf Atemschutz geachtet werden.
Expo sNDS 3: Bei der Lagerung der Rohstoffe / Zwischenlagerung beim Zulieferer von assoziierten Nano-Delivery-Systemen kann es zu einer Exposition mit „Ultrafeinstaub“ kommen	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	N Hilfsstoffe von Medikamenten dürfen keine Verunreinigungen haben. Sie sind entsprechend eingepackt. damit ist eine Exposition beim Hersteller bei der Lagerung kaum möglich C Ciba-Systeme sind flüssig, nicht fest G bei Unfällen mit Gebinden bzw. beim Umpacken
Expo sNDS 4: Bei der Lagerung der Rohstoffe / Zwischenlagerung beim Zulieferer von enzymatisch spaltbaren Nano-Delivery-Systemen kann es zu einer Exposition mit „Ultrafeinstaub“ kommen	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	N siehe oben C nicht Ciba-relevant, bei anderen Systemen nicht ausgeschlossen. G s.o.

### **Zusammenfassung der Stakeholderbewertung im Dialogprofil 3.1:**

Die grafische Darstellung verdeutlicht, dass die Bewertungen von Industrie und Umweltorganisationen keinesfalls polarisiert verlaufen. Je nach Fragestellung zeigen sich Übereinstimmungen oder Differenzen, wobei die Muster wechseln.

- Die Fertigung (Wasser in Öl; Rührprozess in geschlossenem System), Anwendung und Distribution von assoziierten abbaubaren Systemen wird für die vorliegenden Produkte gemeinsam als unproblematisch betrachtet. Dies wird tendenziell auch für andere spaltbare Nano-Delivery-Systeme erwartet, die GRAS-zertifiziert sind und während der Verarbeitung in wässrigem Millieu vorliegen. Eine Aerosolbildung ist dabei zu vermeiden.
- Aussagen zur möglichen Toxizität dieser noch zu entwickelnden Anwendungen werden nur mit der Einschränkung gemacht, dass Abhängigkeiten vom verwendeten Wirkstoff und Wechselwirkungen im Einzelfall zu prüfen sind.
- Gemeinsam fordert die Gruppe die Produktion in geschlossenen Systemen und hohe persönliche Schutzmaßnahmen beim Arbeiten mit Stäuben und Aerosolen, was besonders für die Zulieferer gilt. Die ergänzende Diskussion fokussierte die Notwendigkeit einer intensiven Kommunikation sowie den Ausbau nanospezifischer Sicherheitsdatenblätter, die auf die besonderen Arbeitsschutzmassnahmen im Umgang mit Nanomaterialien hinweisen. Die Gruppe zeigte hier grosse Übereinstimmung. Problematisiert wurde, dass ein Grossteil der „Verantwortung“ für einen sicheren Produktionsprozess nicht bei den beteiligten Hauptakteuren der Gruppe liegt, sondern bei deren Zulieferern, die nicht im flüssigen Medium arbeiten. In verschiedenen Dialogtreffen wurden deshalb Zulieferer als „Experten“ für die Bewertung der Produktionsprozesse hinzugezogen.
- Klare Differenzen gibt es in der Bewertung der Patch-Tests, die die Öko-Institute nicht für ausreichend zur Risikobewertung von Langzeiteffekten durch Nanomaterialien halten. Hier besteht Diskussionsbedarf zu passenden Testverfahren. Die Öko-Institute weisen ausserdem klar darauf hin, dass eine Übertragung der Unbedenklichkeitsbewertung bei enzymatisch spaltbaren Nano-Delivery-Systemen erst auf einer soliden Datenbasis und nach einer Einzelfallprüfung möglich ist.

## 3.2 Spaltbare Mikro-Delivery-System

### A) Forschung & Entwicklung

#### Durch Dissoziation spaltbares Mikro-Delivery-System Ciba:

Diese Systeme werden von Ciba nicht selbst hergestellt; vielmehr erfolgt die Produktion in Kooperation mit einem Partnerunternehmen.

Die Zusammensetzung der Systeme ist bei Mikro- und Nano-Systemen ähnlich: Während für die Herstellung von Liposomen (Mikro-Delivery-System) Soja-Lecithin verwendet wird, kommt bei den Nanotopes® (Nano-Delivery-System) eine Kombination von Soja-Lecithin und einem Surfactant (Polysorbat 80) zum Einsatz. Gearbeitet wird in flüssigem Medium, Schwebestoffe sind nicht vorhanden. Alle Bestandteile sind lebensmitteltauglich und haben kein toxisches Potenzial.

Enzymatisch spaltbares Mikro-Delivery-System Novartis: Eine GRAS Zertifizierung für alle Einzelmaterialien liegt vor. Es besteht kein toxisches Potenzial, da es sich um Milchzucker (Lactat) und Gluconat (ein Invertzucker) handelt. Diese Zuckerpolymere mit Mikrometerdimensionen sind seit Jahrzehnten in der klinischen Anwendung, ohne dass medizinische Probleme aufgetreten wären.

Novartis führt eine in der chemisch-pharmazeutischen Industrie übliche Arbeitsplatzrisikobeurteilung / Workplace-Health-Riskassessment durch. Diese besteht aus folgenden Elementen:

- Erfassen der verschiedenen Gefahren am Arbeitsplatz
- Erstellen einer Übersicht der vorhandenen Schutzmassnahmen
- Umsetzen von entsprechenden Massnahmen zur Optimierung des Arbeitsschutzes.

### B) Produktion

Mikro-Delivery-System Ciba: Bei der Herstellung wird ein Rührsystem eingesetzt. Beim Rührprozess werden keine Aerosole gebildet, so dass die Mitarbeiter keiner inhalativen Exposition ausgesetzt sind. Ein möglicher dermaler Kontakt mit den verwendeten Substanzen kann als unbedenklich eingestuft werden (GRAS-gelistet). Gleiches gilt für den (unwahrscheinlichen) oralen Kontakt, der jedoch bei Einhaltung der Arbeitsschutz- und Hygieneempfehlungen ausgeschlossen ist.

Mikro-Delivery-System Novartis: Es besteht genauso wie im Nano-Delivery-Bereich die Möglichkeit einer Exposition der Mitarbeiter beim Zulieferer. Fokus der Arbeitsschutzmassnahmen im Unternehmen ist der Schutz vor einer Exposition mit der Aktiv-Substanz, was den Carrier im Verlauf der Produktion mit einschliesst. Zum Mikro-Delivery-System liegen keine Erkenntnisse der Arbeitsmedizin wie der klinischen Medizin vor, die einen kritischen Hinweis auf den über 10 Jahren praktizierten Umgang mit den Substanzen zulassen.

**C) Lagerung**

Mikro-Deliver-System Ciba: Bei der Lagerung entsteht kein Staub, da es sich um ein flüssiges System handelt. Eine inhalative Exposition ist ausgeschlossen. Es besteht ausserdem kein toxisches Potenzial bei unsachgemässer Anwendung und versehentlicher dermalen oder oraler Exposition.

Mikro-Delivery-System Novartis: Sackweiser Einkauf der Rohstoffe und Zwischenlagerung beim Zulieferer ohne „Feinstaubproblematik“, da aus Qualitätsgründen die Materialien sehr rein sind und Verunreinigungen jeder Art vermieden werden.

Anschliessend wird die flüssige Substanz weiter vom Unternehmen verwendet. Es wurden wegen der GRAS-Zertifizierung keine expliziten Daten zu Polylactogluconaten aufgebaut.

**D) Verteilung**

Mikro-Delivery-System Ciba: Eine Beeinträchtigung der Umwelt ist bei einem Transportunfall oder -schaden nicht zu erwarten. Die Produkte liegen in flüssiger Form und sind in stabile Kunststoffgebinde abgepackt.

Mikro-Delivery-System Novartis: Bewiesenermassen nicht toxische Substanz, die in Plastiksäcke eingeschweisst wird. Die Plastiksäcke werden dann in Schachteln eingepackt für die Lagerung und Transport.

**E) Anwendung**

Mikro-Delivery-System Ciba: Die verwendeten Einzelsubstanzen sind alle lebensmitteltauglich. Es handelt sich ausserdem um kosmetische Formulierungen, die auf der Haut eingesetzt werden.

Mikro-Delivery-System Novartis: Im Pharmabereich werden Aussagen zur Toxizität des Gesamtsystems geprüft. Der Fokus liegt hierbei auf den Wirksubstanzen. Bisher zeigten sich keine Effekte, die auf eine mögliche Toxizität der Carrier hinweisen könnten. Die Verwendung von GRAS-Substanzen, die bewiesenermassen nicht toxisch sind, sollte dieses auch ausschliessen.

**F) Entsorgung**

Mikro-Delivery-System Ciba: Es wird kein toxisches Potenzial für den Carrier bei der Entsorgung erwartet.

Mikro-Delivery System Novartis: Studien zum Verhalten des pharmazeutischen Präparates in der Umwelt (Pharmaceuticals In Environment Prüfung) werden generell nur für Wirksubstanz angelegt. Im Falle der Polylactogluconate ist dies damit zu begründen, dass das enzymatisch abbaubare System im Körper zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O abgebaut wird.

Auch bei nicht bestimmungsgemässer Entsorgung ist der Carrier selbst unproblematisch wegen seiner Abbaubarkeit in der Umwelt.

Als unbedenklich gelten ebenfalls Produktionsabfälle des Delivery-Systems, die verbrannt werden. Wird das gesamte pharmazeutische Produkt verbrannt, gelten die Regeln zur Sondermüllentsorgung.

3.2.1 Dialogprofil zu spaltbaren Mikro-Delivery Systeme (sMDS)

■ Novartis ■ Ciba ■ Öko-Institute

Grundsätzliche Anmerkungen: Die gemachten Aussagen beziehen sich auf die von den Unternehmen hergestellten oder vertriebenen Systeme.

Bewertung TOXIZITÄT und EXPOSITION zu 3.2 Durch Dissoziation spaltbare und enzymatisch spaltbare Mikro-Delivery-Systeme	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
TOX sMDS 1: Sind alle Einzelbestandteile GRAS-Zertifiziert, besteht kein toxisches Potenzial für das Mikro-Delivery-System	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N</p> <p>C Wirksubstanzabhängig</p> <p>O Synergismen können nicht vollständig ausgeschlossen werden, daher lediglich hohe Zustimmung.</p>
EXPO sMDS 2: Wenn kein Ultraschall-Verfahren eingesetzt wird, sondern im geschlossenen System gerührt wird, entsteht keine Exposition in der Produktion von Mikro-Delivery-Systemen	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Es geht um geschlossene Systeme. Da kann auch Ultraschall verwendet werden, wenn vor dem Öffnen sichergestellt ist, dass keine Tröpfchen entweichen können</p> <p>C keine Exposition bei geschlossenen Einheiten.</p> <p>O auch bei geschlossenen Systemen sind nachgelagerte UmwelTEXPOSITIONEN über Abfallströme nicht auszuschließen. Bei Reinigung und ähnlichen Arbeiten am System können Expositionen am Arbeitsplatz kurzfristig auftreten (PSM erforderlich).</p>
EXPO sMDS: Beim der sackweisen Lagerung der Rohstoffe und einer Umfüllung in nicht geschlossenen Systemen entsteht eine „Feinstaubproblematik“.	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Die Säcke sind heute dicht. Wenn Staub entsteht, dann beim Umschütten</p> <p>C bei Flüssigprodukten nicht relevant, jedoch bei Feststoffen.</p> <p>O Feinstaubproblematik kann entstehen, da Säcke oft nicht 100% dicht sind. Beinhaltet die Frage auch Umfüllprozesse, ist in</p>

							noch höherem Maße von der Möglichkeit einer Feinstaubproblematik auszugehen.
E2: Polylactogluconat wird zu CO <sub>2</sub> und H <sub>2</sub> O im Körper abgebaut. Die nicht bestimmungsgemäße Entsorgung ist unproblematisch wg. Abbaubarkeit des Carriers.	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> Verstoffwechslung von Substanzen, die Grundnahrungsmittel sind ist ungefährlich <input checked="" type="checkbox"/> biolog. Abbaubarkeit gewährleistet. <input checked="" type="checkbox"/>			

**Zusammenfassung der Stakeholderbewertung Toxizität und Exposition zu 3.2 Abbaubare Mikro-Delivery-Systeme**

- Wie bei den spaltbaren Nano-Delivery-Systemen gehen Industrie und Öko-Institute davon aus, dass kein toxisches Potenzial entstehen kann, wenn die Einzelkomponenten GRAS-zertifiziert sind. Allerdings machen die Öko-Institute eine Einschränkung hinsichtlich der Synergismen, zu denen keine Daten bei der Bewertung vorlagen.
- Für den Arbeitsschutz im Umgang mit Mikro-Delivery-Systemen gelten ähnliche anlagenbezogene und persönliche Schutzmaßnahmen wie beim Umgang mit Nano-Delivery-Systemen, da auch hier in geschlossenen Systemen gearbeitet wird. Eine deutliche Lockerung der Schutzmaßnahmen wird nicht angeführt.
- Auch im Mirko-Delivery-Bereich wird die Schnittstellenproblematik deutlich als „Problembereich“ für den Arbeitsschutz angeführt. Zu nennen sind hier die Befüllung, Reinigung und Wartung geschlossenen Produktionsanlagen oder das Abfüllen bzw. Umfüllen von Mikromaterialien, die in Säcken geliefert werden.
- Von allen drei Partnern wird die Entsorgung von durch Dissoziation oder durch Enzyme spaltbaren Mikro-Delivery-Systemen als unbedenklich betrachtet.

### 3.3 Nicht abbaubare Nano-Delivery-Systeme (= stabile Systeme): Carbonnanotubes und Fullerene

In der Gruppe wurde während der Dialogtreffen 2005 und 2006 vorwiegend über Carbonnanotubes diskutiert und zwar sowohl über die Möglichkeiten ihrer Nutzung in der Medizin (Diagnose und gezielte Therapie) als auch deshalb weil CNT in mehreren Wirtschaftszweigen bereits Verwendung finden (z.B. Elektronikindustrie). Die Entscheidung, nicht abbaubare Nano-Delivery-Systeme mit in die vergleichende Bewertung einzubeziehen, obwohl keines der beiden Unternehmen diese Substanzen verwendet, fiel aus folgenden Gründen in einer der ersten Dialogsitzungen: 1) Die Gruppe wollte gemeinsam prüfen, in wie weit sich Wissens- und Nicht-Wissensbereiche eindeutig abgrenzen lassen und ob das vorhandene Wissen in der Literatur für eine Bewertung ausreicht. 2) Die Gruppe hatte ein verstärktes Interesse, Fragen der Toxizität und Exposition von nicht abbaubaren Nanomaterialien im Bereich Pharma und Kosmetik abzuhandeln, da sie in diesen Branchen einen vergleichsweise hohen Standard an bereits gut eingeführten Schutzmaßnahmen für die Mitarbeiter erwarten konnte. Dahinter lag die Idee, die Bewertungen auch für andere Branchen wie z.B. die Kunststoffindustrie oder Elektronikindustrie nachvollziehbar zu machen und die Aufmerksamkeit auch in diesen Branchen auf Fragen des Arbeits- und Umweltschutzes zu lenken. Erst im Sommer 2006, als die inhaltliche Arbeit bereits sehr weit fortgeschritten war, wurden Fullerene als weiteres Beispiel integriert, da sie im Zentrum der Friends of the Earth Broschüre „Nanomaterials, sunscreen and cosmetics: small ingredients, big risks“ stehen.

#### A) Forschung und Entwicklung:

Gemäß verschiedener Literaturhinweise erfolgt bereits der Einsatz von **Carbonnanotubes (CNT)** in der Röntgendiagnostik. Im Bereich der Medizin wird an einem breiten Feld weiterer möglicher Anwendungen geforscht:

*"Biological applications of f-CNT are currently under intense investigations.... CNT can form stable supra-molecular assemblies with nucleic acids, thus opening the way to diverse applications including gene therapy, genetic vaccination and immunopotential enhancement. ... However, the use of f-CNT for the delivery of anticancer, antibacterial and antiviral agents has not yet been fully ascertained."* (Vgl. Bianco, A., Kostarelos, K., Prato, M. 2005),

Bestehende Toxikologische Studien zu CNT zeigen, dass hier noch keine einheitlichen Aussagen zur Risikobewertung möglich sind. Unter den wenigen Studien sind die von Oberdörster et al. sicher die bekanntesten:

*"The biokinetics of NSPs are different from larger particles. When inhaled, they are efficiently deposited in all regions of the respiratory tract; they evade specific defense mechanisms; and they can translocate out of the respiratory tract via different pathways and mechanisms (endocytosis and transcytosis). When in contact with skin, there is evidence of penetration to the dermis followed by translocation via lymph to regional lymph nodes. A possible uptake into sensory nerves needs to be investigated. When ingested, systemic uptake via lymph into the organism can occur,*

*but most are excreted via feces. When in blood circulation, they can distribute throughout the organism, and they are taken up into liver, spleen, bone marrow, heart, and other organs” (Oberdörster, E. et.al. 2005)*

Die Studie von Warheit et al (2004) zeigte, dass die Mortalitätsrate der Versuchstiere bei einer Instillierung mit Carbonnanotubes um 15 % stieg. Die unbehandelten Kohlenstoffröhrchen aktivierten die Entzündungskaskade des Immunsystems. Die Warheit Studie wird immer noch häufig herangezogen, um die Gefährlichkeit von CNT und einen allfälligen Regulierungsbedarf zu belegen. Allerdings zeigten in einer nachgelagerten Studie mit Säure behandelte Kohlenstoffröhrchen keinerlei Veränderungen der Zellen, was auf eine entfernbare Verunreinigung bei der Herstellung hindeuten könnte. Die Autoren vermuten, dass im Produktionsprozess mitgeführte Verunreinigungen mit Nickel die Entzündungsprozesse ausgelöst haben könnten. Nanoröhrchen sind in der Lage, auf einem noch zu erforschenden Weg in Zellen einzudringen bzw. Zellsysteme zu passieren (Bianco, A. et al., 2005; Ghibelli, L. et al. 2005). Diese Eigenschaft macht sie interessant für Nano-Delivery-Systeme.

Für eine Risikobewertung der Carbonnanotubes ist der ausgewählte Blick auf die Zielorgane eine kritische Frage, denn das Trägersystem löst sich nicht im Stratum Corneum (obere Hautschichten) oder in den Membranen auf. Zum Zeitpunkt der Dialogtreffen war die Frage nach passenden Zielorganen noch offen. Es gab noch keine Tiermodelle, die das pharmakodynamische Verhalten von CNT zeigen könnten. Auch eine 3-jährige Fütterungsstudie lag noch nicht vor. In der Gruppe wurde kritisch diskutiert, dass Fütterungsstudien mit gut definierten Endpunkten für Hilfsstoffe rechtlich nicht zwingend vorgeschrieben sind. Was bei den abbaubaren Nano-Delivery-Systemen und dem erwartbaren nicht-toxischen Effekten aufgrund der GRAS-zertifizierten Einzelbestandteile noch unproblematisch erschien, wurde im Dialog am Beispiel der CNT scharf kritisiert. Eine einheitliche Regelung schien den Dialogpartnern wenig adäquat, sie sprachen sich erneut für eine Einzelfallbetrachtung aus, um eine Abwägung von Chancen und Risiken zu ermöglichen.

Gleiches gilt für das Beispiel der **Fullerene** als nicht abbaubares Nano-Delivery-System für den Transport von Kontrastmitteln und als mögliches Transportsystem von Medikamenten oder anderen Stoffen (Kosmetika, Vitamine). Ihre Toxizität ist noch weniger erforscht als die der CNT. Fullerene haben in einem Experiment sogar einen Schutz gegen oxydativen Stress (Zerstörung der Zellen) gezeigt (Gharbi, N. et al. Nanoletters Vol 5 No 12, 2005).

Die Gruppe befürwortete gemeinsam die Ausweitung der Risikobewertung /Assessments auf nanoskalige Hilfsstoffe, sofern sie nicht GRAS zertifiziert werden können. Für die Frage der Exposition im F&E Bereich ist anzumerken, dass aufgrund der toxischen Befunde und der unzureichenden Datenlage aus Gründen des Vorsorgeprinzips hohe Anforderungen an den Arbeitsschutz gestellt werden müssen.

## **B) Produktion**

Zum **toxischen Potenzial** ist anzumerken, dass sich CNT in Reinform inert verhalten, häufig aber durch die Katalysatoren, die zu ihrer Herstellung nötig sind, metallisch kontaminiert sind. Hersteller von CNT wie z.B. Bayer MaterialScience geben an, hochreine Materialien

herzustellen, die die in den Studien gezeigten Effekte keineswegs aufweisen. Ungeklärt ist, ob die im Labor gezeigte Toxizität nur durch die Kontamination entsteht.

CNT können durch Anlagerung verschiedener Moleküle zu wirksamen Drug-Delivery-Systemen werden, die wasserlöslich oder in organischen Lösemitteln löslich sind. Die Verwendung von in dieser Weise veränderten CNTs (sog. "f<sup>2</sup>-CNTs") zur Applikation von Medikamenten ist noch nicht ausreichend verifiziert. In den unten angeführten Studien konnte gezeigt werden, dass Antibiotika gebunden an CNT leicht und ohne toxische Wirkung von Säugetierzellen aufgenommen wurden. f-CNT haben eine große Neigung, Zellwände zu durchdringen. Gleichzeitig wird fest gehalten, dass es wichtig ist, den Metabolismus, die Verteilung im Körper und die Ausscheidung zu verstehen, wenn f-CNT eingesetzt werden sollen (Vgl. Bianco, A., Kostarelos, K., Prato, M. 2005).

Zu beachten ist auch die Fähigkeit von CNT, biologische Schranken zu überwinden. Die Auswirkungen dieser Wanderungen und mögliche Anlagerungen sind noch nicht ausreichend untersucht. (Donaldson, K. et al. 2006). CNT könnten analog zu Fasern eine Gefahr darstellen, wenn sie länger als 20 µm sind – was bisher in keiner Studie untersucht wurde. Wenn sich CNT wie andere ähnliche Nanomaterialien (gering toxisch, schwer löslich wie Graphit) verhalten, dann wird die Dosis-Wirkungsbeziehung für Entzündungen möglicherweise durch die Oberfläche bestimmt. Peer-reviewete Studien weisen darauf hin, dass die toxische Wirkung von CNT im Verhältnis zur Masse gravierender ausfällt und beispielsweise die schädliche Wirkung derselben Masse Nanopartikel aus Quarz übertrifft.

*"In particular CNT seem to have a special ability to stimulate mesenchymal cell growth and to cause granuloma formation and fibrogenesis"* (Donaldson, K. et al. 2006).

Ein definitiver Nachweis durch Inhalationsstudien fehlt vorerst.

Zum toxischen Potenzial von **Fullerenen** äussern sich Oberdörster et al. ebenfalls und beschreiben ein zytotoxisches Ranking, bei dem Fullerene hinter ein- und mehrwandigen Carbonnanotubes gelistet werden (Oberdörster et al. 2005)). Dies wird jedoch vor allem durch die Studie von Gharbi (Gharbi et al, Nanoletters Vol 5, No 12, 2005) relativiert, welche gar einen Schutz der Zellen vor deren Zerstörung durch Radikale (oxydativer Stress) nachweist.

Zur **Exposition** ist anzumerken, dass CNT ein Problem hinsichtlich ihrer Nachweisbarkeit am Arbeitsplatz darstellen. Die Schlussfolgerung von Donaldson et al. lautet: Solange nicht bessere Informationen verfügbar sind, müssen CNT im Arbeitsschutz wie andere bio-persistente Fasern behandelt werden. Darüber hinaus müssen die Wirkmechanismen besser erforscht werden (Donaldson, K. et al. 2006). In der Verarbeitung in der Pharma- und Kosmetikindustrie werden jedoch vorwiegend flüssige Prozesse angewandt. Ein Teil der inhalativen Expositionsproblematik entfällt damit. Besondere Vorsicht ist aber auf das Einfüllen des Trockenmaterials zu legen. Die anschließenden Rührprozesse finden meist in geschlossenen Behältern statt. Der Arbeitsschutz muss applikationsabhängig gestaltet werden.

---

<sup>2</sup> functionalized

Grösseres Risiko besteht offensichtlich in den anderen Branchen, in denen Carbonnanotubes in Pulverform eingesetzt und anderen Materialien beigemischt werden wie z.B. in der Halbleiter-Industrie, in der Elektro- oder in der Kunststoffindustrie. Hier kann abhängig von der Prozessführung auch eine Umweltexposition über Abluft, Abwasser oder Abfälle auftreten (Schnittstelle Maschine Umwelt / Reinraumbedingungen / Abluft / Filterung).

Carbonnanotubes (CNT) in Pulverform verhalten sich wie Feinstaubpartikel entsprechender Größe. Eine **Exposition** auf dem inhalativen Weg ist daher grundsätzlich wie bei allen Feinstäuben ein Risiko. CNT Staub kann darüber hinaus die Augen reizen, was auch in Sicherheitsdatenblättern ausgewiesen ist (Nanolab Inc. Material Safety Data Sheet). Die Gruppe diskutiert anhand eines vorliegenden Sicherheitsdatenblatts, dass in diesem Fall derzeit keine ausreichenden Kenntnisse zum Gefahrenpotenzial vermittelt werden. Hier sind wesentlich detailliertere Informationen zum Arbeitsschutz erforderlich, um einen sicheren Umgang mit dem Material in der betrieblichen Praxis sicherstellen zu können. Bisher orientieren sich Sicherheitsdatenblätter in der Pharma- und Kosmetikindustrie eher auf den Aktivstoff als auf den Umgang mit dem Hilfsstoff. Das untersuchte Sicherheitsdatenblatt bezog sich allerdings auf pulverförmige CNT; die auch in der Elektronik- oder der Kunststoffindustrie Anwendung finden. Dort ist das Risikobewusstsein beim Umgang mit diesen Materialien sehr viel geringer, so die Meinung der Mehrheit der Dialoggruppe. Im deutschen VCI-Dialog zum Arbeitsschutz 2007, den die Stiftung Risiko-Dialog konzipierte und moderierte, wurden Sicherheitsdatenblätter am Beispiel von „Baytubes“, einem CNT-Produkt von Bayer MaterialScience vorgestellt, die sehr ausführlich auf die Anforderungen an den Arbeitsschutz, den aktuellen Kenntnisstand zu CNT und mögliche Wissenslücken hinweisen. Die Dialogpartner von Ciba und den Öko-Instituten waren ebenfalls anwesend. Da der CONANO-Bericht aber bereits in der Schlussredaktion war, konnten die neuen Ergebnisse nicht mehr in einer Dialogsitzung diskutiert werden. 2008 wird der VCI-Dialog zu den Sicherheitsdatenblättern mit einer weiteren Veranstaltung vertieft. Zum Thema Arbeitsschutz in der Produktionsphase merkten die Ökoinstitute an, dass CNT-Feinstaub vermutlich explosionsgefährlich ist. Wie oben bereits beschrieben, entscheiden im Wesentlichen Stoffeigenschaften, Prozessführung bei der Produktion und die Anwendung von Emissionsminderungsmaßnahmen, ob und in welchem Umfang es zu Freisetzungen in die Umweltmedien kommt.

### **C) Lagerung**

Im Absatz zur Toxizität und Exposition in den Bereichen Forschung und Entwicklung sowie Produktion wurde deutlich, dass die bisherigen Studien widersprüchlich sind. Die Hinweise auf ein toxisches Potenzial sind allerdings insoweit ernst zu nehmen, als dass eine inhalative Exposition aus Gründen der Vorsorge dringend vermieden werden sollte. Dies gilt in allen Bereichen des Arbeitsschutzes, bei Transport und Handling sowie bei der Lagerung von CNT in Pulverform.

#### **D) Verteilung / Distribution**

Besondere Vorsicht ist im Umgang mit CNT in Pulverform angezeigt. Es können die bekannten Feinststaub-Probleme entstehen (s.o.). Weniger Risikopotenzial scheinen zunächst Darreichungsformen im flüssigen Medium darzustellen (Emulsion, Infusion). Hierzu ist jedoch anzumerken, dass es bei einer Exposition der Umwelt ebenfalls zu Risiken kommen kann, die derzeit noch nicht ausreichend erforscht sind. Die Datenlage hierzu ist derzeit noch ungenügend.

#### **E) Anwendung**

Für Carbonnanotubes und Fullerene als Nano-Delivery-Systeme wurde die intendierte Exposition bei Einnahme oder Infusion und das anschliessende Verhalten im Körper nach Ansicht der Gruppe nicht ausreichend untersucht. Bisher sind Carbonnanotubes nur im Forschungsbereich als Drug-Delivery-Systems getestet worden (Bianco, A. et al 2005). Fullerene werden in Kosmetika eingesetzt. Die Firma Zelens stellt z.B. Anti-Aging Cremes her, die ausdrücklich mit Fullerenen beworben werden<sup>3</sup>. Auf der anderen Seite liegen der Gruppe keine Hinweise vor, dass auch CNT in bestehenden Kosmetik-Produkten bereits eingesetzt werden. Auch in der Friends of the Earth-Broschüre, finden sich keine Hinweise auf den Einsatz von Carbonnanotubes im Bereich Kosmetik (Friends of the Earth, 2006). Generell erörtert die Gruppe das Problem, dass im Nanobereich Carrier beispielsweise Membranen oder die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Es stellt sich Frage der Persistenz sowie die Frage, ob der Carrier andere Substanzen aufnimmt. Beide Fragen sind wissenschaftlich noch nicht ausreichend belegt. Ebenfalls keine Aussagen kann die Gruppe zu gecoateten CNT machen (Nel, A et al. 2006).

#### **F) Entsorgung**

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass CNT-Abfall als gefährlicher Abfall zu betrachten ist, solange das Gegenteil nicht bewiesen ist, so die Ansicht der Öko-Institute. Hinsichtlich der geordneten Verbrennung in einer Müllverbrennungsanlage / Kehrichtverbrennungsanlage mit kontrollierten Parametern wird jedoch angenommen, dass sich CNT-Abfall unproblematisch verhält und zu Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) verbrennt. Ungeklärt ist auch das Verhalten von CNT oder Fullerenen nach Ausscheidung in der Umwelt (Pharmaceuticals in Environment), da bisherige Test nur auf den Aktivstoff fokussieren. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass CNT Böden durchdringen können und als stabile Systeme nicht biologisch abbaubar sind. Eine Anlagerung verschiedener Stoffe erscheint möglich. Hierbei wurde in der Gruppe auch unbeabsichtigte Carrierwirkungen, z.B. die Mobilisierung von Schwermetallen im Boden diskutiert.

---

<sup>3</sup> Vgl: <http://zelens.com/section/39/1/united-kingdom/13>

**3.3.1 Dialogprofil zu Toxizität und Exposition bei nicht abbaubaren Nano-Delivery Systeme (naNDS)**

■ Novartis ■ Ciba ■ Öko-Institute

Die Bewertungen beziehen sich ausschliesslich auf ausgewertete Literaturbelege

Bewertung TOXIZITÄT UND EXPOSITION zu 3.3 Nicht abbaubare Nano-Delivery-Systeme	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
<p>Tox naNDS 1: Das pharmakodynamische Verhalten von CNT sollte dringend im Tiermodelle untersucht werden. Auch eine 3-jährige Fütterungsstudie liegt noch nicht vor. Beides sollte schnellst möglich nachgeholt werden.</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<p>N Es gibt einige Zellmodelle für CNT und Fullerene. Weitere sind zu erwarten. Kritisch ist die Inhalation, weniger die Fütterung</p> <p>C Keine offizielle und normierte Methode.</p> <p>Ö</p>
<p>Tox naNDS 2: Eine pharmakodynamische Untersuchung ist derzeit rechtlich nicht zwingend vorgeschrieben für Hilfsstoffe. Eine rechtliche Anpassung ist aufgrund der vorliegenden Studien notwendig.</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<p>N Hilfsstoffe müssen von den Registrierungsbehörden akzeptiert werden und neue müssen getestet werden. Legislation besteht schon</p> <p>C Keine Arbeiten auf dem Gebiet; keine eigene Erfahrungen.</p> <p>Ö</p>
<p>Tox naNDS 3: Vor einem Einsatz von CNT oder Fullerenen im Bereich Drug-Delivery sind Inhalationsstudien und Studien über Wanderbewegungen zwischen Zellen vorzulegen</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<p>N Es zeichnen sich hier schon Unterschiede ab: native oder behandelte CNT/ Fullerene verhalten sich unterschiedlich</p> <p>C Keine Arbeiten auf dem Gebiet; keine eigene Erfahrungen.</p> <p>Ö Wir nehmen an, dass mit Wanderbewegungen Migrationsstudien und Studien zur Überwindung biologischer Membranen gemeint sind.</p>

Bewertung TOXIZITÄT UND EXPOSITION zu 3.3 Nicht abbaubare Nano-Delivery-Systeme	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
<p>Tox naNDS 4: Im Nanobereich können Carrier z.B. Membranen oder die Blut-Hirn-Schranke passieren. Es stellt sich Frage der Persistenz sowie die Frage, ob der Carrier andere Substanzen aufnimmt. Dieser Frage sollte wissenschaftlich nachgegangen werden.</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Das Gefahrenpotential von nicht abbaubaren NP ist noch zu eruieren. Bislang ist das nur eine Hypothese</p> <p>C Ciba stellt nur topische Systeme her.</p> <p>O</p>
<p>Expo naNDS 1: Für Carbonnanotubes und Fullerene als Nano-Delivery-Systeme ist die intendierte Exposition bei der Einnahme oder Infusion und das anschließende Verhalten im Körper nicht ausreichend analysiert</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Diese Materialien werden in anderen Industrien schon eingesetzt. Anwendung im Menschen erst am Anfang.</p> <p>C Ciba stellt nur topische Systeme her.</p> <p>O</p>
<p>Expo naNDS 2: Im Sinne des Vorsorgeprinzips ist jegliche Exposition mit Carbonnanotubes in Pulverform durch geeignete Arbeitsschutzmassnahmen in allen Schritten des Produktlebenszyklus zu vermeiden.</p>	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Guter Arbeitsschutz ist state of the art, unabhängig vom verwendeten Material. Risikoanalysen definieren den Umfang des Schutzes</p> <p>C Arbeitsschutz gilt für alle Systeme</p> <p>O Vorsorgeprinzip</p>
<p>Expo naNDS 3: Eine konventionelle Verbrennung von Kohlenstoffverbindungen ist vermutlich unproblematisch.</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Nur unter kontrollierten Bedingungen (Verbrennung)</p> <p>C Unter geordneten Bedingungen (KVA)</p> <p>O Konventionell kann vieles bedeuten. Hohe Zustimmung nur</p>			

							dann, wenn es sich um eine geordnete Verbrennung unter kontrollierten Bedingungen in einer Müllverbrennungsanlage / KVA handelt.
Expo naNDS 4: CNT-Abfall ist als gefährlicher Abfall zu betrachten, solange das Gegenteil nicht bewiesen ist.	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<p><b>N</b> Das stimmt nur, wenn hochaktive oder giftige Stoffe mit dabei sind</p> <p><b>C</b> ja, bei nicht ordnungsgemässer Verpackung</p> <p><b>Ö</b> Vorsorgeprinzip</p>
Expo naNDS 5: Das Verhalten von CNT oder Fullerenen nach Ausscheidung in der Umwelt (Pharmaceuticals in Enviroment) ist ungeklärt, da bisherige Test nur den Aktivstoff fokussieren. Eine Ausweitung des Untersuchungsgegenstandes ist angezeigt.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	<p><b>N</b> Die Frage ist falsch formuliert! PIE sind Aktiv-Substanzen, CNT sind nur Träger</p> <p><b>C</b> nicht Ciba-relevant</p> <p><b>Ö</b> Möglichkeit einer unbeabsichtigten Carrierwirkung in der Umwelt, z.B. Mobilisierung von Schadstoffen.</p>

### Zusammenfassung der Stakeholderbewertung Toxizität und Exposition zu 3.3 Nicht abbaubare Nano-Delivery Systeme

- In den grafischen Linien zeigen sich für die Bewertung der CNT ohne eigene Datenbasis deutliche Differenzen in den Bewertungsmustern der Dialogpartner. Während die Öko-Institute eher Forderungen formulieren, wählt Ciba die „weiss nicht“ –Option und verweist auf die mangelnde eigene Datenbasis. Die Antworten von Novartis spiegeln die sich schnell entwickelnde Datenbasis in der Literatur, die im Verlauf des Projektes verschiedenste, sich teils widersprechende Ergebnisse hervorbrachte, auf die in den Kommentaren hingewiesen wird.
- Novartis und die Öko-Institute stimmen gemeinsam den Thesen zu, die den zukünftigen Forschungsbedarf umreissen.
- Alle Stakeholder sind sich einig, dass das Vorsorgeprinzip (mit besonderem Schwerpunkt auf dem Arbeitsschutz) angewendet werden sollte, bis eine bessere Datenlage aufgebaut ist.
- Die Öko-Institute verweisen auf mögliche Carrierwirkungen der CNT (Mobilisierung von Schadstoffen) in der Umwelt.

## 4 Ökobilanz und Nutzen

### 4.1 Verbesserte Wirksamkeit und Ressourceneinsparung

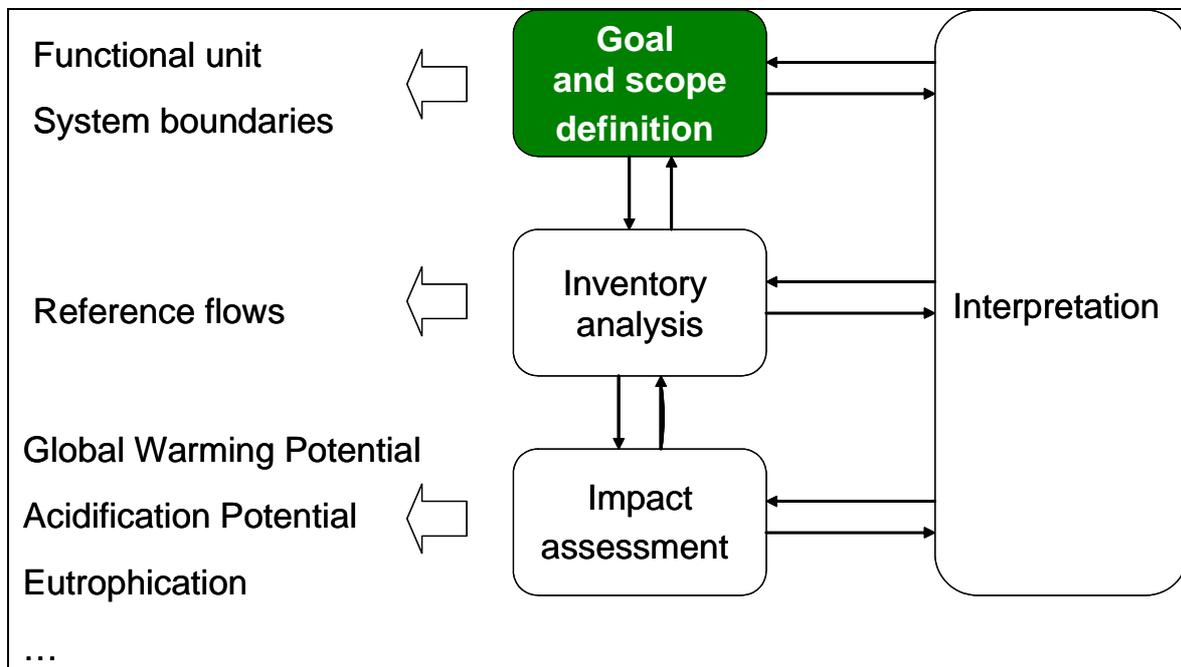
Nano-Carrier-Systeme können aufgrund ihres spezifischen Zusatznutzens zu einer Änderung der mit den Systemen verbundenen Stoff- und Energieströme beitragen. Zum Beispiel kann ein potenziell größerer Herstellungsaufwand zu einem höheren Stoff- und Energieeinsatz in der Produktion führen, andererseits können in der Nutzungsphase der Nano-Carrier-Systeme durch eine bessere Wirksamkeit Einsparungen etwa an Rohstoffen und Vorprodukten realisiert werden.

Innerhalb der hier zu betrachtenden Position III der Analysematrix wird daher untersucht, ob in diesem Zusammenhang signifikante (positive wie negative) potentielle Umwelteffekte zu erwarten sind.

Komparative Nutzenvorteile nanoskaliger Carrier-Systeme werden nach Einschätzung der Dialogpartner vor allem auf der Ebene eines verbesserten Transports und somit eine verbesserte Bioverfügbarkeit der transportierten Wirkstoffe vermutet. Aufgrund der vorhandenen Datenlage mussten sich die Untersuchungen innerhalb dieser Studie auf eine Relevanzeinschätzung für das Fallbeispiel Ciba (Nano-Delivery-System für Vitamin E) beschränken. Als methodischer Ansatz für die Identifizierung und Quantifizierung der Nutzeneffekte wurde die Vorgehensweise von orientierenden Ökobilanzen (screening Life Cycle Analysis) gewählt. Dieser Ansatz entspricht bereits dem der Analysematrix zu Grunde liegenden Lebenszyklusgedanken und bietet damit den Vorteil, prinzipiell alle in der Analysematrix aufgeführten Lebenswegabschnitte zu berücksichtigen. Zudem wurde dieser Ansatz bei anderen Fallstudien bereits erfolgreich angewendet (Steinfeld et al. 2004). Gemäß ISO 14040 ff gliedert sich die grundsätzliche Vorgehensweise bei Ökobilanzen in die folgenden vier Phasen (vgl. Abbildung 8):

- Festlegung von Ziel und Untersuchungsrahmen (goal and scope definition): Im Vordergrund stehen hier die Definition der funktionellen Einheit (functional unit) und der Systemgrenzen (system boundaries) der untersuchten Produktsysteme.
- Sachbilanzierung (inventory analysis): In dieser Analysephase werden für alle Lebenswegabschnitte und Prozesse innerhalb der Systemgrenzen die relevanten Referenzflüsse (reference flows) ermittelt, die für die Bereitstellung der funktionellen Einheit erforderlich sind. Durch umfassende Datensammlung und geeignete Berechnungsverfahren können auf dieser Basis alle relevanten Input- und Outputflüsse (z.B. Primärenergieeinsatz, Emissionen, Abfälle) der untersuchten Produktsysteme bestimmt werden.
- Wirkungsabschätzung (impact assessment): Im Zuge der Wirkungsabschätzung erfolgt eine Zuordnung der Sachbilanzdaten zu spezifischen Umweltwirkungspotenzialen wie Treibhauspotenzial (global warming potential), Versauerungspotenzial (acidification potential) sowie Eutrophierung (eutrophication) und dadurch eine Beurteilung der Bedeutung potenzieller Umweltauswirkungen der untersuchten Produktsysteme.
- Auswertung (Interpretation): In der abschließenden Phase werden die Ergebnisse aus Sachbilanzierung und Wirkungsabschätzung vor dem Hintergrund des

festgelegten Ziels und des Untersuchungsrahmens zusammengefasst und ggf. Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die Entscheidungsträger vorgelegt.



**Abbildung 8: Vorgehensweise in Ökobilanzen nach ISO 14040**

Aufgrund ihres Charakters als Relevanzeinschätzung lag der Schwerpunkt der Untersuchungen beim Fallbeispiel Ciba in der ersten Phase des Scopings. Auf der Basis einer gemeinsamen funktionellen Einheit, mit der der Nutzen des abbaubaren Nano-Delivery-System (ND) und des konventionellen Mikro-Delivery-System (MD) auf eine einheitliche Basis gestellt wird, erfolgt der Vergleich der Systeme.

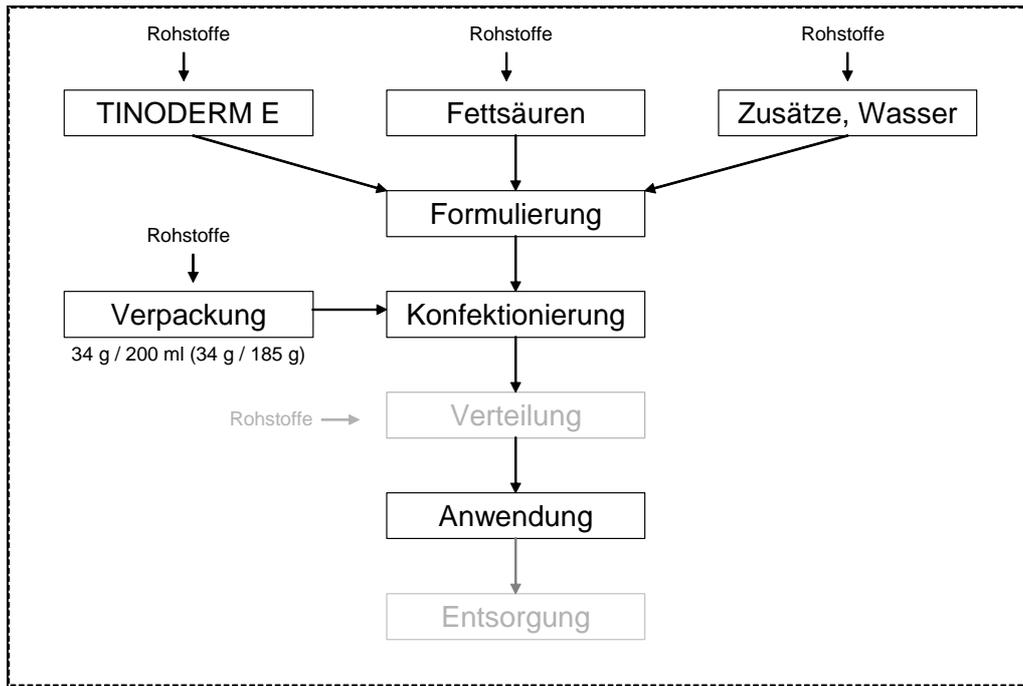
Für beide Vergleichssysteme wurde die Funktionalität des Carriers definiert als die gezielte Versorgung (Transport durch stratum corneum) der Haut mit dem Antioxidans Vitamin E, um auf diese Weise einen zusätzlichen Radikalschutz zu erreichen. Zur Quantifizierung dieses Nutzens wurde für die zugehörige funktionelle Einheit die dermale Applikation von 1 mg Vitamin E angenommen. Dieser Wert entspricht ca. 10% der empfohlenen Tagesdosis von 12-14 mg für Erwachsene und wurde von Ciba als eine eher konservative Annahme eingeschätzt. Unter der Annahme einer typischen Applikationsdosis für Cremes von ca. 10 mg / cm<sup>2</sup> Haut, einer behandelten Hautoberfläche von ca. 1 m<sup>2</sup>, einer Vitamin-E-Acetat-Konzentration in der Creme von 1 Promille und einer Penetrations- und Umwandlungseffizienz von 15% - 20% (vgl. Tabelle 2) ergäbe sich rechnerisch eine Applikationsmenge von ca. 15 - 20 mg.

Beim Vergleich des ND- mit dem MD-System muss nun berücksichtigt werden, dass zur Generierung der funktionellen Einheit Unterschiede in Hinblick auf die Penetrationsrate (Eindringen von Vitamin-E-Acetat in die gewünschten Hautschichten) und die Umwandlungsrate (Umwandlung von Vitamin-E-Acetat in das bioverfügbare Vitamin E) vorliegen. Diese unterschiedlichen Effizienzen werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2: Vergleich der Effizienzen für das Mikro-Delivery-System (MD) und das Nano-Delivery-System (ND) [Baschong / Ochs / Artmann 2005]

carrier system	penetration rate [%]	conversion rate [%]	overall efficiency [%]
MD (Liposome 5% basic emulsion)	36.8	39.4	<b>14.5</b>
ND (Nanotope 5% basic emulsion)	45.3	43.1	<b>19.5</b>

Vergleicht man die Gesamteffizienz beider Systeme, so ergibt sich beim ND-System im Vergleich zum MD-System eine Steigerung der Gesamteffizienz in Höhe von rund 34%. Dieses Effizienzpotenzial stellt ein Umwelt-Entlastungspotential bezüglich der Stoff- und Energieströme des ND-Systems dar, dessen Relevanz im Folgenden untersucht wird. Die im Rahmen dieser Abschätzung berücksichtigten Lebenszyklusabschnitte werden in der folgenden Abbildung dargestellt. Mit Ausnahme von Forschung & Entwicklung befinden sich alle Lebenswegabschnitte der Analysematrix innerhalb der gewählten Systemgrenzen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass im Bereich von Forschung & Entwicklung keine stoff- und energiestromrelevanten Unterschiede zwischen MD- und ND-Systemen bestehen. Weiterhin werden die ökobilanziell messbaren Effekte bei der Verteilung der Produkte als vernachlässigbar eingeschätzt. Der Lebenswegabschnitt der Entsorgung bleibt ebenfalls unberücksichtigt, da das Produkt im Falle der MD- und abbaubaren ND-Systemen (größtenteils) im Körper verbleibt bzw. umgewandelt wird. Allenfalls würden sich ökobilanziell relevante Effekte durch Unterschiede bei der Produktverpackung ergeben, die aufgrund des gewählten Screening-Ansatzes jedoch unberücksichtigt bleiben sollen. Folglich konzentriert sich die Relevanzabschätzung auf die bei der Anwendung auftretenden Effizienzunterschiede zwischen den beiden Vergleichssystemen und den daraus resultierenden Unterschieden bei der Herstellung des Wirkstoffes (TINODERM® E) sowie der anderen Formulierungsbestandteile (z.B. Fettsäuren, Zusätze, Wasser). Darüber hinaus wird der Aufwand für die Verpackung des Endprodukts (z.B. Sonnencreme, Feuchtigkeitscreme) in die Untersuchung mit einbezogen, da die genannten Produkte typischerweise relativ verpackungsintensiv sind.



**Abbildung 9: Festlegung der Systemgrenzen für die orientierende Ökobilanz (gültig sowohl für das Mikro-Delivery-System- und das Nano-Delivery-System)**

Zur Berechnung der Referenzflüsse wird eine typische Formulierung für eine Öl-in-Wasser-Emulsion herangezogen, wie sie in Baschong et al., 2005, veröffentlicht ist. Mit den o.g. Werten für die funktionelle Einheit, die unterschiedlichen Effizienzen für die beiden betrachteten Carrier-Systeme und einer effektiven Vitamin-E-Acetat-Konzentration von 1 Promille (vgl. Baschong, W. et al, 2005) in der fertigen Emulsion ergeben sich für das MD- und ND-System folgende Referenzflüsse (vgl. nachfolgende Abbildung):

Ingredient	weight %	MD system [mg / FU]	ND system [mg / FU]
Aqua	69,00	4759	3538
Glycerol	3,00	207	154
PEG-100 stearate	5,00	345	256
Glyceryl stearate	0,50	34	26
Caprylic / capric triglyceride	4,00	276	205
C12-C15 alkyl benzoate	3,00	207	154
Cetearyl isononoate	3,00	207	154
Sequalane	2,50	172	128
SALCARE SC 91	1,00	69	51
Cyclomethicone	3,00	207	154
Phenoxyetanol (...)	0,50	34	26
Isopropylparaben (...)	0,10	7	5
TINODERM E carrier system	5,00	345	256

**Tabelle 3 : Referenzflüsse für das für das Mikro-Delivery-System (MD) und das Nano-Delivery-System (ND) zur Realisierung der funktionellen Einheit**

Clustert man die einzelnen Formulierungsbestandteile in die Substanzklassen

Wasser (blau);

Fettalkohole (rot);

Fettsäuren (gelb);

Silikone (grün);

Verpackung (grau)

und errechnet für die jeweiligen Substanzklassen die Differenzen aus MD-System und ND-System, so erhält man für die Vorketten der Produktion des ND-Systems ein relatives Entlastungspotenzial pro funktionelle Einheit. Dieses beträgt z.B. bezüglich Wasser rund 1,2 g, für Fettsäuren 0,4 g und für Verpackung 0,3 g

Ingredient category	weight %	mg / FU	g / (P*a)	CH: t / a	AT: t / a	DE: t / a
Wasser	69.00	1220	445	3296	3652	36965
Fettsäuren	21.00	371	136	1003	1111	11250
Verpackung (PE)	18.38	324	118	874	969	9806
Fettalkohole	6.60	117	43	315	349	3536
Silikon	3.00	53	19	143	159	1607

**Tabelle 4 : Obergrenze der relativen Einsparpotenziale des Nano-Delivery-Systems (ND) bezogen auf die funktionelle Einheit (FU), pro Person (P), sowie für die Schweiz (CH), Österreich (AT) und Deutschland (DE)**

Diese scheinbar geringen Effekte verstärken sich erheblich, wenn die Entlastungspotenziale auf die Ebene eines Jahresverbrauches pro Person (Modellierungsannahme ist hier, dass eine Person an 365 Tagen im Jahr die Dosis der funktionellen Einheit (1 mg Vitamin E) appliziert.) , respektive Ländereinheiten (Modellierungsannahme ist hier, dass alle Einwohner der genannten Länder jeweils an 365 Tagen im Jahr die Dosis der funktionellen Einheit (1 mg Vitamin E) applizieren.) wie die Schweiz, Österreich und Deutschland hochgerechnet werden. Beispielsweise beträgt für die Schweiz das rechnerische Einsparpotenzial bei den Fettsäuren rund 1000 Tonnen, bei Verpackung rund 900 Tonnen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für das untersuchte Nano-Delivery-System ein signifikantes Effizienzpotenzial in Höhe von rund 34% vorhanden ist. Dies schlägt sich in Hinblick auf die ökobilanziell relevanten Stoff- und Energieströme v.a. im Lebenswegabschnitt der Produktion nieder, wobei die größten Umweltentlastungspotenziale bei den eingesparten Formulierungsbestandteile (v.a. Fettsäuren) und Verpackungsmengen verortet sind. Mengenmäßig das größte Einsparpotenzial ergibt sich beim Formulierungsbestandteil Wasser, jedoch ist die spezifische ökologische Relevanz („ökologischer Rucksack“ bei der Bereitstellung) relativ zu den Fettsäuren deutlich geringer.

Ob die genannten Einsparpotenziale jedoch tatsächlich realisiert werden können, hängt wesentlich von folgenden Fragestellungen bzw. Randbedingungen ab:

- Wie aufwändig ist die Herstellung des Nano-Carrier-Systems im Vergleich zum Mikro-Carrier-System? Nach Aussage von Ciba ist hierbei davon auszugehen, dass das verwendete abbaubare Nano-Carrier-System tendenziell sogar mit einem geringeren Herstellungsaufwand als das Mikro-Delivery-System verbunden ist. Andererseits gehen die Ökoinstitute davon aus, dass bei dem Einsatz eines nicht-abbaubaren

Nano-Carrier-Systems (Carbonnanotubes) mit erheblich höheren Aufwendungen gerechnet werden muss. Für eine Verifizierung dieser Annahme stehen derzeit zwar keine entsprechenden Ökobilanzdaten zur Verfügung, die Betrachtung des zum Einsatz kommenden Herstellungsverfahrens (bei Carbon Nanotubes: Gasphasenabscheidung, vgl. Steinfeld et al.(2004)) bestätigt aber eher diese Ersteinschätzung. Ob durch den erwarteten Zusatzaufwand bei der Herstellung der nicht-abbaubaren Nano-Carrier-Systeme ggf. sogar eine Überkompensierung der Umweltentlastungspotenziale eintreten kann, bedarf allerdings einer besseren Datenlage hinsichtlich der Herstellungsverfahren bei diesen Systemen.

- Kann der durch die dermale Applikation (Auftragen von Cremes) UV-Schutz der Haut tatsächlich nur durch den dermalen Aufnahmepfad erreicht werden oder ist ein vergleichbarer UV-Schutz auch durch eine Aufnahme von Vitamin E aus der Nahrung möglich? Nach Angaben von Ciba hierzu ist bei der dermalen Applikation von einer spezifischeren Wirkung auszugehen. In diesem Zusammenhang wäre die Kenntnis hinsichtlich des täglichen Bedarfs für diese spezifische UV-Schutz-Funktion von hohem Interesse, um die angenommene Arbeitshypothese dieser Untersuchung (1 mg / Tag) zu verifizieren.
- Führt die höhere Effizienz von Produkten mit Nano-Carrier-Systemen tatsächlich zu einer sparsameren Anwendung beim Verbraucher? Es wird betont, dass die ermittelten Effizienzpotenziale (34%) nur dann erzielt werden können, wenn der spezifische Verbrauch faktisch um den gleichen Betrag abnimmt.

Vor dem Hintergrund dieser Fragestellung wird ersichtlich, dass die genannten ökologischen Einsparpotenziale sicherlich eher die Obergrenze der zu erwartenden Nutzeneffekte darstellen. Ferner bleibt zu beachten, dass aus Nachhaltigkeitsgesichtspunkten auch positive wie negative Effekte im Bereich der ökonomischen und sozialen Dimension berücksichtigt werden sollten. Eine Behandlung dieser Aspekte würde jedoch den Rahmen dieser Untersuchung sprengen und bleibt daher zukünftigen Untersuchungen vorbehalten.

Bei den bisherigen Ausführungen wurde davon ausgegangen, dass die Produkte bestimmungsgemäß eingesetzt werden und Produktbestandteile (z.B. Verpackungen) ordnungsgemäß entsorgt werden. Dies ist – generell – bei Produkten, Anwendungen und Entsorgung öfter nicht der Fall (Fußnote)<sup>4</sup>. Bei der weiteren Anwendung und Vermarktung muss im Rahmen eines Monitorings sichergestellt werden, dass die untersuchten Produkte bestimmungsgemäß angewandt und Produktbestandteile adäquat entsorgt werden. Ebenso muss ausgeschlossen werden, dass Verwechslungen (beispielsweise Verwechslung Sonnencreme – Zahnpasta) keine bedenklichen Auswirkungen haben können.

---

<sup>4</sup> Typische Beispiele für nicht bestimmungsgemäße oder sachgemäße Anwendungen von Produkten waren oder sind: unsachgemäße Anwendung von Ledersprays (Sprühstrahl traf Personen oder Haustiere), Einsatz von FCKW in sogenannten Lärmtröten mit vollständiger Freisetzung bei Anwendung der Lärmtröte), Lösemittel in Klebstoffen wurden und werden „geschnüffelt“, Holz mit Holzschutzmitteln oder Lacken wurde in privaten Öfen verbrannt, Autos und Computer werden nach Gebrauch nicht wie vorgesehen nach europäischen Richtlinien aufgearbeitet, recycelt und entsorgt, sondern werden zum überwiegenden Teil nach Osteuropa, Nordafrika und Asien exportiert und dort unsachgemäß aufgearbeitet.

4.1.1 Dialogprofil zu Ökobilanz und Nutzen

■ Novartis ■ Ciba ■ Öko-Institute

Bewertung von Ökobilanz und Nutzen	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
Ökobilanz 1: Komparative Nutzenvorteile von Nano-Delivery-Systemen im Vergleich zu Mikro-Delivery-Systemen können mit der Methodik von (orientierenden) Ökobilanzen identifiziert und abgeschätzt werden.	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	N - C - Ö Ökobilanzen nach DIN EN ISO 14040 ff. berücksichtigen methodenimmanent alle relevante Lebenswegabschnitte eines Produktsystems				
Ökobilanz 2: Bei dem untersuchten durch Disziation abbaubaren Nano-Delivery-Systems konnten im Vergleich zum Mikro-Delivery-System auf der Ebene der Herstellung des reinen Delivery-Systems keine signifikanten Einsparungen bei den Stoff- und Energieströmen festgestellt werden.	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	N - C - Ö Das Nano-Delivery-System verfügt zwar laut Aussage von Ciba über einen geringeren spezifischen Fertigungsaufwand, aufgrund des geringen Anteils des Carrier-Systems am Fertigprodukt (z.B. Feuchtigkeitscreme) macht sich dies beim Gesamtsystem kaum bemerkbar.				
Ökobilanz 3: Signifikante Einsparpotenziale ergaben sich bei dem untersuchten durch Dissoziation abbaubaren Nano-Delivery-System jedoch auf der Ebene der Formulierungsbestandteile und der Verpackungsmaterialien für das Endprodukt (z.B. Feuchtigkeitscreme).	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> Ö	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> Ö	N Einsparung von Material C gemäss Ermittlung durch die Öko-Institute Ö Die Obergrenze der Einsparpotenziale liegen bei den Formulierungsbestandteilen (Fettsäuren) und den Verpackungsmaterialien im Bereich von ca. 1.000 Tonnen (Bezugssystem Schweiz).				

<p>Ökobilanz 4: Die erzielbaren Einsparpotenziale bei den Stoff- und Energieströmen beruhen auf der Annahme, dass die Verbraucherinnen und Verbraucher die höhere Effizienz tatsächlich realisieren und das Endprodukt entsprechend sparsamer anwenden.</p>	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N -  O Würden die Verbraucherinnen und Verbraucher die Endprodukte unverändert anwenden, blieben auch die Verbrauchsmengen bei Fettsäuren und Verpackungsmaterialien konstant.</p>					
<p>Ökobilanz 5: Die Pflicht der Hersteller besteht darin, im Rahmen der Product Stewardship den Verbraucherinnen und Verbrauchern auf die Möglichkeit einer sparsameren Anwendung hinzuweisen, um die vorhandenen Nutzenpotenziale tatsächlich zu erschließen.</p>	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Medikamente müssen sparsam eingesetzt werden, auch nicht verschreibungspflichtige.  C Ciba ist Zulieferer der Kosmetik-Industrie; Promotion beim Endverbraucher kann nur über Kosmetikfirmen erfolgen.  O</p>					

### Zusammenfassung der Stakeholderbewertung zu Ökobilanz und Nutzen

Auffällig an diesem Dialogprofil zur Bewertung von Ökobilanz und Nutzen ist die völlige Übereinstimmung der Stakeholderbewertungen.

- Die Nutzensvorteile liegen vor allem in der verbesserten Wirksamkeit des Produktes und seinen Anwendungseigenschaften für den Nutzer und erst in zweiter Linie in den Einsparungspotenzialen und einer verbesserten Ressourceneffizienz.
- Die größten Einsparpotenziale liegen auf der Ebene der Formulierungsbestandteile und der Verpackungen
- Eine höhere Effizienz setzt allerdings einen sparsameren Verbrauch der Konsumentinnen voraus, der im Dialog kritisch hinterfragt wurde. Ausschlaggebend für eine verbesserte Ökoeffizienz wäre dann vor allem ein Einstellungswechsel bei den Anwenderinnen.
- Mögliches Bindeglied könnte eine entsprechende Aufklärungskampagne sein, wobei im Dialog die Partner darauf hinwiesen, dass in diesem Fall vermutlich Nachhaltigkeitsinteressen den konventionellen Marketingstrategien entgegenstehen.

## 5 Risikowahrnehmung bei Experten und in den Medien

Wichtiger Bestandteil einer Risikobewertung von Produkten, die mit Hilfe von Nanotechnologien oder Nanomaterialien hergestellt werden, ist die Chancen- und Risikowahrnehmung von Expertinnen und Experten, in den Medien und in der Öffentlichkeit.

Die Debatte um Anwendungen der Gentechnik in Landwirtschaft und Ernährung hat gezeigt, dass eine naturwissenschaftliche Betrachtung von Toxizität, Exposition und Ökobilanzen nicht ausreichte, um die Konsumentinnen und Konsumenten vom Nutzen der Gentechnik zu überzeugen. Obwohl zu Hochzeiten der Debatte kaum Gefährdungspotenziale nachgewiesen werden konnten, reichte die diffuse Risikowahrnehmung aus, um die Gentechnik-Produkte im Lebensmittelbereich in Europa scheitern zu lassen, wo immer sie öffentlich wurden.

Die negative Wahrnehmung wurde zum eigentlichen Risiko für die Unternehmen.

Position IV der Dialogmatrix focussiert deshalb die Bewertung der Risikowahrnehmung von medizinischen oder kosmetischen Anwendungen und von Nano-Deliver-Systemen im Besonderen.

Für die Bewertung wurde auf den Datenpool der Stiftung Risiko-Dialog sowie der Universitäten St. Gallen und Stuttgart zurückgegriffen, an denen verschiedene quantitative und qualitative Studien zur Wahrnehmung von Experten und in den Medien durchgeführt wurden.

### 5.1 Chancen- und Risikowahrnehmung bei Expertinnen und Experten

In den Jahren 2004-2006 wurden an den Universitäten Stuttgart und St. Gallen qualitative, offene Tiefeninterviews mit 40 Expertinnen und Experten zu Chancen und Risiken von Nanotechnologien durchgeführt. Befragt wurden Vertreterinnen und Vertreter von Wissenschaft, Wirtschaft, Politik/Behörden, NGO's und Medien, die zum Thema Nanotechnologie arbeiten<sup>5</sup>. Die Interviews wurden auf Band aufgenommen, wörtlich transkribiert und in Atlas Ti ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass der Vergleich mit der Gendebatte in allen Stakeholdergruppen ein dominantes Argumentationsmuster ist. Auf Platz zwei liegt der Asbestvergleich, der besonders 2005 durch die kurz vorher veröffentlichte Swiss Re Studie noch sehr häufig genannt wurde. Im Zeitverlauf schwächte sich die Anzahl der Nennungen deutlich ab. In 36 von 40 Interviews werden Anwendungen von Nanotechnologien oder Nanomaterialien in der Medizin als Beispiel für die Chancen der Nanotechnologie angeführt. Häufig fällt in diesem Zusammenhang der Hinweis auf neue Krebstherapien, wobei Drug-Delivery (Semantisches Feld: Drug-Delivery, Nano-Carrier, Nano-Transporter, medizinische Anwendung mit definierten Targets) als eigentliche Innovationsleistung angesehen wird. Dieses Muster bleibt im Zeitverlauf konstant. Für die Nennungen im Bereich Kosmetik ist das Bild uneinheitlicher. In 2004, 2005 und im Frühjahr

<sup>5</sup> Grobe, A., Schetula, V. Veller, M. (2006), Chancen- und Risiken der Nanotechnologien aus Expertensicht, unveröffentlichtes Forschungspapier der Universität Stuttgart und der Universität St. Gallen, Veröffentlichung geplant für 2008.

2006 wurde Kosmetik unter dem Stichwort der Sonnencremes diskutiert, wobei sich die Konnotationen hier von eindeutig negativ zu eher neutral verschoben. Zunächst wurden Studien zitiert, die die Toxizität von Titandioxid zeigten, später wurde auf Wissenslücken bei verletzter Haut hingewiesen. Kosmetische Nano-Produkte bekommen von den Experten dann ein hohes Marktpotenzial zugewiesen, wenn sie für die Konsumentinnen und Konsumenten einen extrem hohen Nutzen versprechen z.B. durch effektive Anti-Falten-Cremes. Häufig folgt ein Verweis auf die Risikotoleranz der Konsumentinnen und Konsumenten beim Thema Anti-Aging. Nano-Delivery wird in diesem Zusammenhang selten erwähnt (nur von Hersteller selbst), das Detailwissen scheint hier deutlich niedriger zu sein, als im Bereich Medizin.

Im deutschen Experten-Delphi zur Nanotechnologie wurden 2006 100 Teilnehmende zur Bewertung von Nanotechnologien in den Bereichen Lebensmittel, Kosmetik und Bedarfsgegenstände befragt<sup>6</sup>. In der konkreten Bewertung der Toxizität werden abbaubare Materialien (hier ohne Differenzierung in assoziierte und enzymatisch abbaubare Nanomaterialien) von der Mehrheit als unbedenklich eingestuft. Rot markiert sind Stoffe, die in einer bestimmten Darreichungsform 20 oder mehr Nennungen hinsichtlich ihres toxischen Potenzials erhielten. Gelb markiert sind Stoffe mit 10-20 Nennungen, also einem mittleren toxischen Potenzial. Weis sind Stoffe markiert die weniger als 10 Nennungen erhielten und von den Expertinnen und Experten als weitgehend unproblematisch eingestuft wurden.

Substanz	als flüchtige Partikel	in einem Aerosol	natürlich aggregiert	gecoatet	im flüssigen Medium	in einer Matrix
Siliciumdioxid	26	28	4	9	8	1
Titandioxid	32	29	5	10	12	2
Zinkoxid	32	28	8	8	14	3
Chrom(III)-oxid	22	29	11	12	15	4
Nickeloxid	24	30	14	13	17	7
Aluminiumoxid	21	25	4	7	9	3
Eisenoxid	21	26	4	7	10	3
Silikate	17	23	8	6	6	2
Anorganische Farbpigmente	19	28	7	5	11	3
Organische Farbpigmente	17	25	6	5	11	3
Carbonnanotubes	25	31	13	7	15	4
Fullerene	25	26	7	8	18	2
Polymere	15	18	4	4	8	3
Nanokomposite	13	17	3	4	5	1
Silber	17	21	10	7	11	4
Vitamine	6	8	4	3	6	1
Abbaubare Materialien: Lipidverbindungen, Biopolymere	7	9	4	6	2	5
Nanotone / Schichtsilikate	10	16	5	4	6	3

**Abbildung 10 : Bewertung der Toxizität verschiedener Nanomaterialien im deutschen Experten-Delphi zur Nanotechnologie (N=66), Grobe et al. 2007**

<sup>6</sup> Grobe, A., et al. (2007); Delphi-Befragung zu Risiken nanotechnologischer Anwendungen in den Bereichen Lebensmittel, Kosmetika und Bedarfsgegenstände im Auftrag des Bundesinstituts für Risikobewertung, Berlin

Diese Ergebnisse lassen sich gut auf Nano-Delivery-Systeme in Pharma und Kosmetik anwenden. Sie zeigen auch, dass bei der Arbeit in flüssigem Medium weniger Risikopotenzial gesehen wird, als bei Stäuben oder Aerosolen. Die Risikowahrnehmung der Delphi-Experten deckt sich in diesem Punkt mit den Bewertungen der Dialoggruppen. Weiter wurden für die kosmetischen Anwendungen konkrete, typisierte Produkte auf ihr toxisches Potenzial hin bewertet. Von sieben abgefragten Anwendungen wurden vier als unproblematisch bewertet. Hierzu gehören: Hydroxylapatit-Nanopartikel in Zahnpasta, Zinkoxid und Titandioxid in Kontaktlinsen, Zinkoxid-Dispersionen als UV-Schutz, Nano-Emulsion (Avocado/ Jojobaöl) in Haarkuren. Ein geringes toxisches Potenzial sahen die Experten für TiO<sub>2</sub> in Sonnencremes und Silber-Nanopartikel in Seifen, wobei letztere eine gewollte bakteriozide Wirkung haben. Lediglich den Anwendungen von C-60 Fullerenen in Anti-Aging Kosmetik wurde ein mittleres toxisches Potenzial zugewiesen.



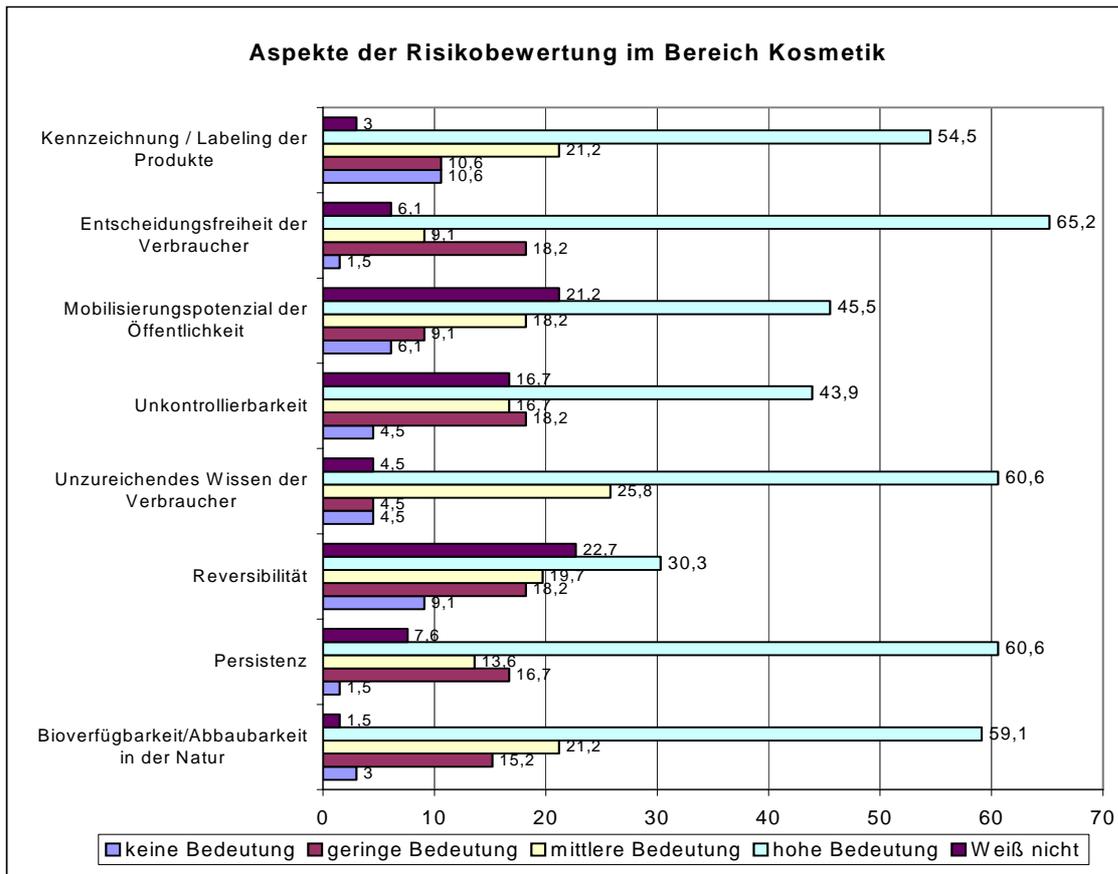
Die Fullereene bekamen damit die schlechteste Bewertung des Delphis, was sich auch in den folgenden Grafiken zeigt.

87% erwarten negative gesundheitliche Effekte, obwohl in der Überprüfungsfrage 57% angaben, über keine ausreichende Wissensbasis zu verfügen.

Interessant ist, dass die Expertinnen und Experten bei schlechter Datenlage ein hohes Risikopotenzial erwarten und ähnliche Bewertungsmuster zeigen, wie die CONANO-Dialoggruppe.

**Abbildung 11 : Erwartung von gesundheitlichen Effekte nach Exposition mit Fullerenen (N= 56) im Deutschen Experten-Delphi zur Nanotechnologie (Grobe et al. 2007)**

Anschliessend wurde nach den „weichen“ Faktoren der Risikobewertung gefragt: Es zeigte sich, dass im Bereich Kosmetik die Relevanz der angegebenen Aspekte wie z.B. Labeling, Entscheidungsfreiheit der Verbraucher, deren unzureichendes Wissen oder Fragen der Persistenz in der Umwelt über 10% höher liegt als im Durchschnitt aller Anwendungen. Kosmetik gehört damit gemeinsam mit dem Lebensmittelbereich zu den „high interest applications“, die im Fokus der öffentlichen Risikodebatte stehen.



**Abbildung 12 : Weiter Aspekte der Risikobewertung im Bereich Kosmetik, Grobe et al. 2007**

Auffällig bei der Auswertung waren die Stakeholder-Differenzen zwischen Industrie, Wissenschaft, Behörden, NGO's und Netzwerkorganisation. Die Industriegruppe wertete als einzige in sich extrem heterogen. Während die anwendende Kosmetikindustrie geschlossenen Fragen des Labelings, der Entscheidungsfreiheit der Verbraucher und im nächsten Frageblock auch Stakeholder- und Bürger-Dialogen eine geringe bis keine Bedeutung zuwies, sahen die Grundstoffhersteller (zu denen die Dialogpartner gehören) sowie alle anderen Stakeholder diese Themen und Maßnahmen als besonders wichtig an.

Für die Dialoggruppe lassen sich folgende Schlussfolgerungen aus den Studien zur Expertenwahrnehmung ableiten:

- Die Anwendungen in der Medizin werden durchweg mit Chancenaspekten assoziiert, Nano-Delivery-Systeme werden explizit genannt und als eigentliche Innovationsleistung beschrieben.
- Die Anwendung in der Kosmetik werden von den Experten in den qualitativen Interviews häufig in Zusammenhang mit der Risikodebatte um Sonnencremes genannt, negativ auch die Beispiele zu Fullerenen. Das Nutzenpotenzial von Nano-Delivery-Systemen wird nicht explizit aufgegriffen, der Kenntnisstand ist eher gering.
- Hintergrund könnte hier die im Delphi auffällig zurückhaltende Kommunikationsstrategie der anwendenden Kosmetikindustrie sein, die Ursache für den niedrigen Kenntnisstand und die wenigen Aussagen zu den Potenzialen von Nano-Delivery unter den Experten aus Industrie, Wissenschaft, Behörden und NGO's sein könnte.

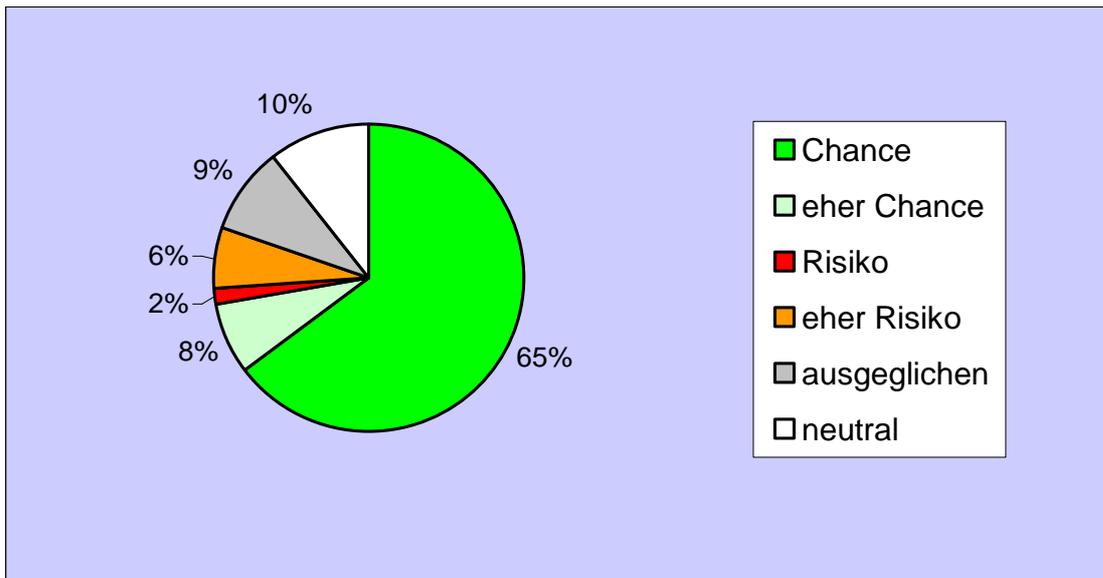
- Übereinstimmung zeigt das Experten-Delphi in der Bewertung von Toxizität und Exposition vor. Abbaubare Materialien gelten tendenziell als unproblematisch, wobei der Differenzierungsgrad im CONANO-Projekt sehr viel höher liegt. Übereinstimmend wird die Vermeidung der inhalativen Exposition als höchste Priorität im Arbeitsschutz betrachtet.
- Auffällig ist, dass es – ähnlich wie in der grünen Gentechnik – weniger die konkreten toxischen Potenziale als vielmehr die Risikowahrnehmung und die Ungleichgewichte in den Schwerpunkten der Kommunikationsstrategien sind, die zu Differenzen zwischen den Expertinnen und Experten führen.

## 5.2 Chancen und Risikowahrnehmung in den Medien

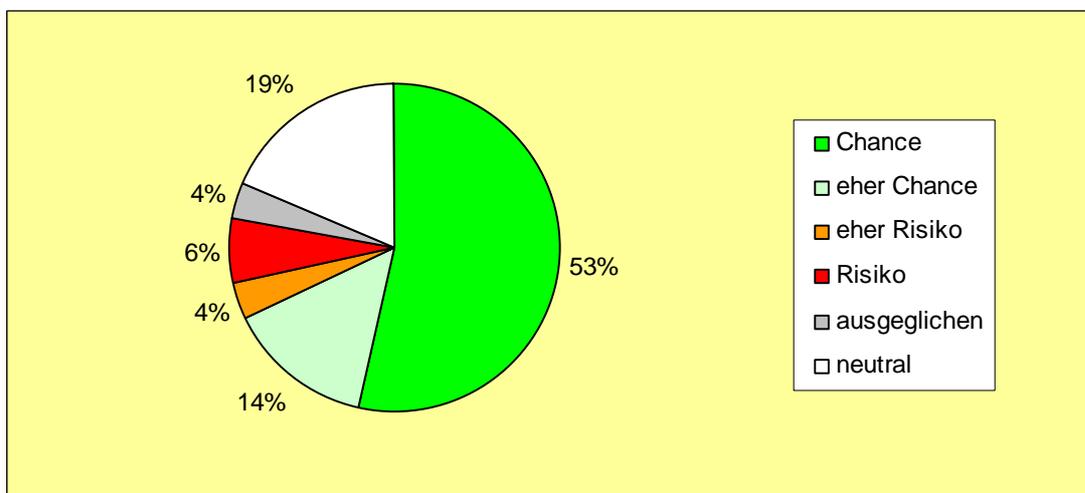
Die Wahrnehmung der Nanotechnologie in den Medien ist positiv. Dieses Ergebnis der Medienanalyse der Stiftung Risiko-Dialog 2005<sup>7</sup> ist eine wichtige Basis für das CONANO-Dialogprojekt, denn es bedeutet, dass der Dialog ohne eine aufgeheizte Mediendebatte im Hintergrund frühzeitig begonnen wurde. Die positive Berichterstattung insbesondere in den Jahren 2004 und 2005 gab Raum, sich mit den Risikothemen auseinander zu setzen und möglicherweise entscheidende strategische Weichenstellungen vorzunehmen, bevor die Unternehmen „am Pranger“ der medienvermittelten Öffentlichkeit stehen.

In der Medienanalyse der Stiftung Risiko-Dialog wurden in einer ersten Studie 249 Artikel aus 47 Organen ausgewertet (Sample 1), die Referenzstudie (Sample 2) erfasste noch einmal 190 Artikel aus vier ausgewählten Meinungsführer-Organen (FAZ, NZZ, Die Zeit, Financial Times Deutschland). Die Medienanalyse wurde als eigenständige Studie 2005 veröffentlicht. Die gezielte Auswertung für die Anwendungen in der Medizin und Kosmetik sowie eine spezielle Auswertung der Artikel hinsichtlich der Darstellung von Nano-Delivery-Systemen erfolgte exklusiv für das CONANO-Projekt im Winter 2005 und ist hier erstmals veröffentlicht. Die Sonderauswertung wurde der Gruppe in Form eines 15-seitigen Berichts zur Verfügung gestellt und wird im Folgenden gekürzt wieder gegeben. Die Studien berücksichtigen den Zeitraum zwischen Januar 2001 und April 2005 und zeigen eine große Übereinstimmung. Nur etwa 10 % der Artikel stellen Risiken in den Vordergrund oder berichten eher über Risiken (8 % in der ersten Erhebung, 10 % in den Meinungsführer-Organen). Um die 20 % der Artikel berichten entweder ausgeglichen, d.h. sie gewichten Chancen und Risiken gleichermassen, oder neutral über Nanotechnologie, d.h. sie thematisieren weder Chancen noch Risiken ausdrücklich. Um die 70 % der gesichteten Artikel beschreiben eindeutig die Chancen oder berichten eher chancenbezogen. Dies ist ein überraschend eindeutiges Ergebnis. Allerdings zeigt sich erwartungsgemäß in der breit angelegten Studie ein etwas höherer Wert für die eindeutig chancenbezogenen Artikel (65 % zu 53 % in der zweiten Studie). Die vier Organe der zweiten Studie zeigen dagegen doppelt so viele Artikel mit Relativierungen oder Differenzierungen, die aber dennoch als eher chancenbezogen zu werten sind.

<sup>7</sup> Grobe, A., Eberhard, C., Hutterli, M.(2005) Nanotechnologie im Spiegel der Medien: Medienanalyse zur Berichterstattung über Chancen und Risiken der Nanotechnologie, Januar 2001-April 2005, Herausgegeben von der Stiftung Risiko-Dialog, St. Gallen

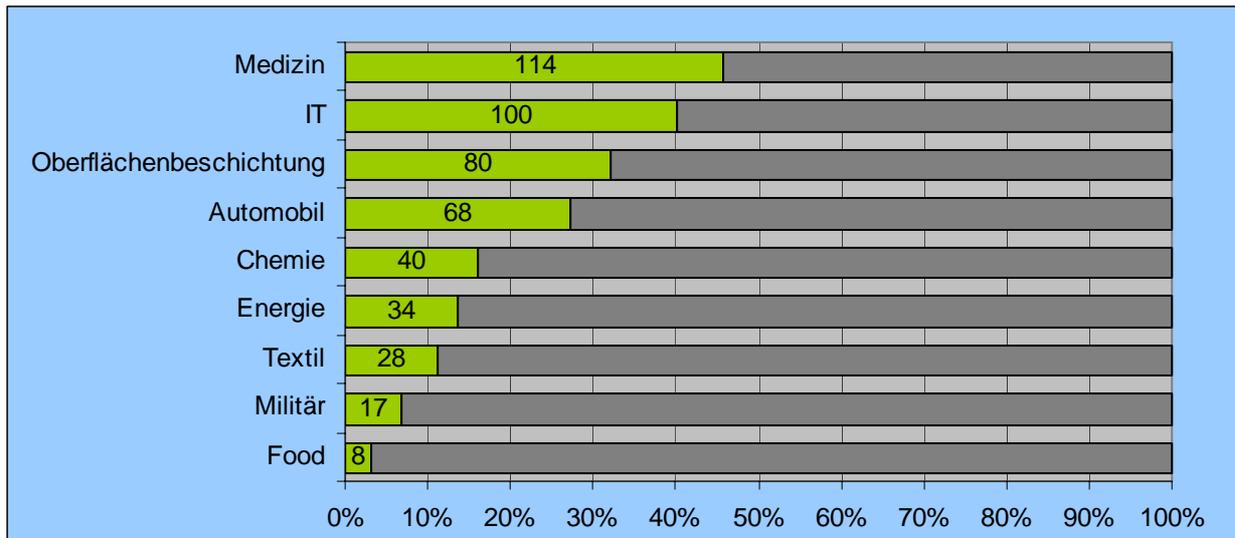


**Abbildung 13: Generelle Chancen-Risiko-Bewertung des ersten Samples der Medienanalyse**



**Abbildung 14: Generelle Chancen-Risiko-Bewertung des zweiten Samples der Medienanalyse**

Topthemen in der Berichterstattung über Chancen sind beiden Studien Anwendungen aus dem Bereich der Medizin und der Informations- und Kommunikationstechnologien. Man erwartet Durchbrüche bei der Bekämpfung von Krankheiten wie Krebs und Alzheimer genauso wie eine neue Generation von leistungsfähigen Computer-Chips. Interessant ist, dass bei den vier Organen der Referenzstudie die IT-Anwendungen im Vordergrund stehen, in deren Zusammenhang sehr selten Risikopotenziale erwähnt werden. Ein genauerer Blick auf die genannten Anwendungen führt näher an die Berichterstattung über Nano-Delivery-Systeme, denn es zeigt sich eine gewisse Hierarchie.

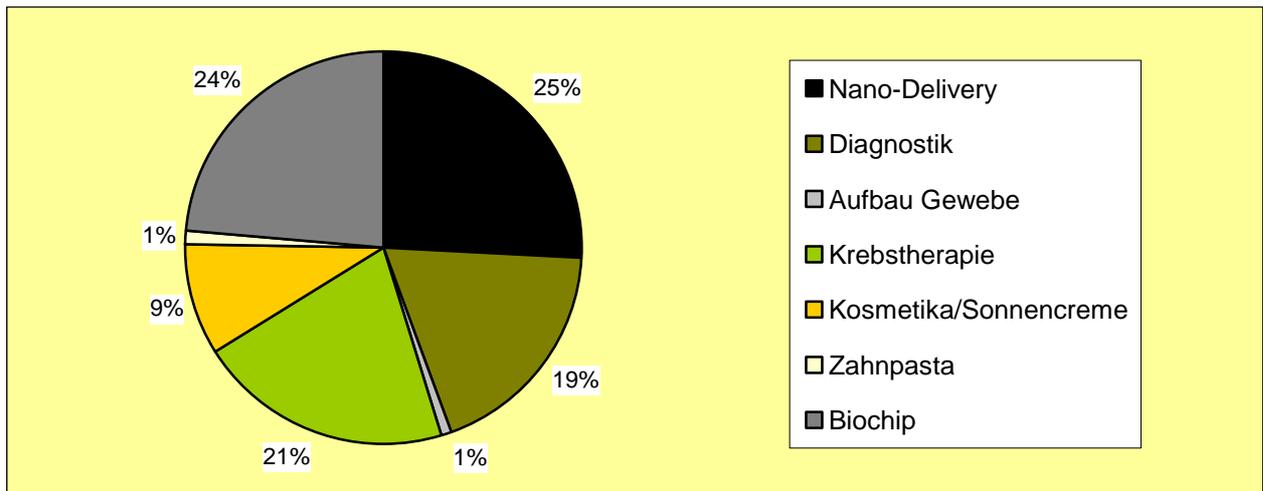


**Abbildung 15: Anwendungsfelder der Nanotechnologie Nennungen in % der Artikel des 1. Samples**

Während in der breiter angelegten Studie mit mehr Organen der lokalen Tagespresse klar die Medizin den Spitzenplatz belegt, fallen die häufigsten Nennungen des zweiten Samples in den IT-Bereich. Medizinische Anwendungen und IT wechseln also in den Erhebungen die Platzierung. 45% der Artikel des ersten Samples und 28% der Artikel des zweiten Samples fallen auf Nennungen des Medizinischen Bereichs.

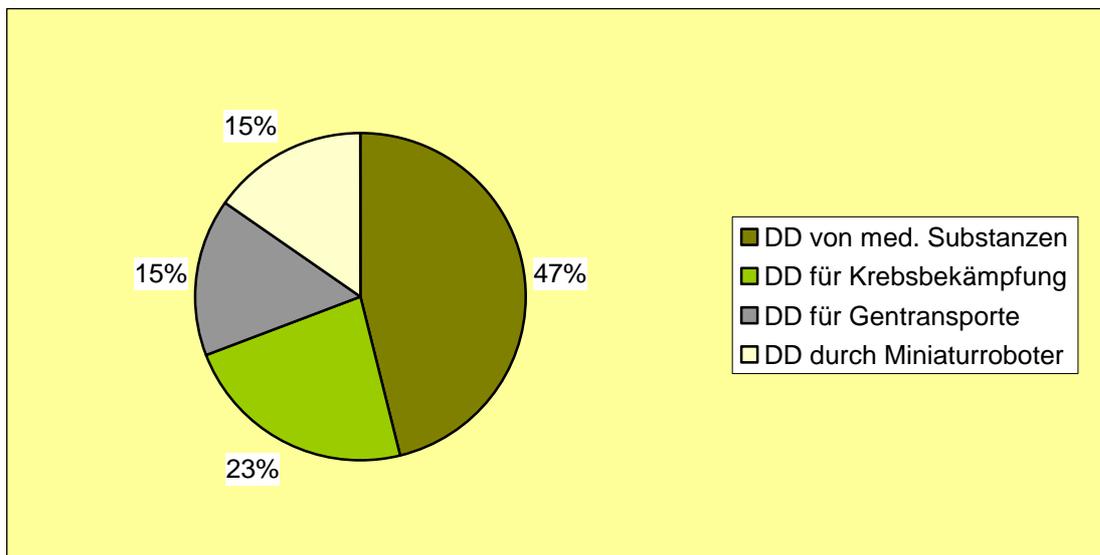
Für die Auswertung im Bereich Nano-Delivery ist wichtig, dass die Anwendungen aus dem Bereich Medizin zu den führenden Beispielen der stark chancenorientierten Berichterstattung gehört. Man könnte auch sagen, dass die positive Berichterstattung der Jahre 2001-2005 über Nanotechnologien zum einem Grossteil den Hoffnungen, die auf die medizinische Weiterentwicklung und Heilungschancen durch den Einsatz von Nanotechnologie geschuldet ist. Im Folgenden sind die genannten Themen aufgelistet. Zusammengefasst wurden unter der übergeordneten Kategorie „Medizin / Pharma“ verschiedene Unterkategorien. Hierzu gehören in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: Nano-Delivery (26% im ersten Sample, 25% im zweiten Sample) und der Bereich der Krebstherapie (25%, 21%), Biochips/Sensoren (7%, 24%), der Aufbau von Gewebe (2%, 1%). Als Anwendungsfelder für Kosmetik werden Sonnencremes (27%, 9%), Diagnostik (10%, 19%) und der Bereich Zahnpflege (1%, 1%) genannt.

Mehrfachnennungen sind hier ebenfalls möglich, denn ein Artikel über Krebstherapien kann allgemein gehalten sein oder Nano-Delivery-Systeme dabei explizit erwähnen. Gleiches gilt für den Bereich der Kosmetika, bei dem einige Artikel auf Verfahren hinweisen, die Wirkstoffe in tiefere Hautschichten transportieren, ohne Nano-Delivery explizit zu erwähnen.



**Abbildung 16: Anwendungsgebiete der Pharma/Medizin im 2. Sample**

Innerhalb der Kategorie Nano-Delivery werden hauptsächlich drei Anwendungsgebiete erwähnt: Krebsbekämpfung (insbesondere durch Eisenoxid, 6 Nennungen). Gentransport mit 4 Nennungen und allgemein der Transport von pharmazeutischen Substanzen an den Krankheitsherd (12 Nennungen). 4 Nennungen beziehen sich auf Miniaturroboter, die aktiv Krebszellen angreifen und zerstören. Bei Anwendungsgebieten aus der Kosmetik wird wie bereits erwähnt kein direkter Zusammenhang zu Nano-Delivery-Systeme hergestellt.



**Abbildung 17: Genannte Funktionen des Drug-Delivery (DD)**

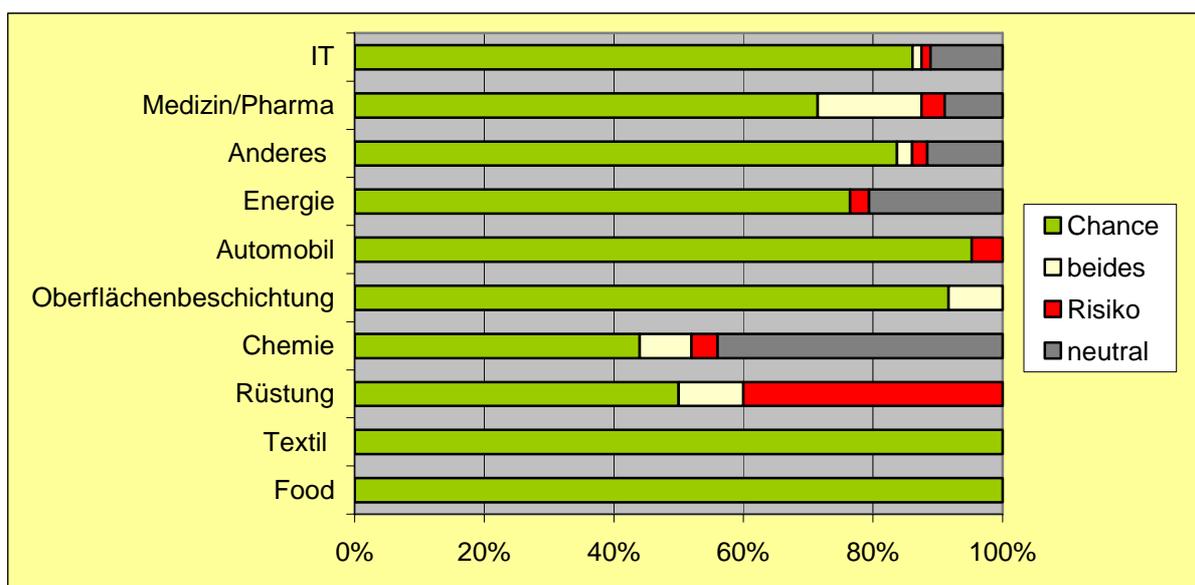
Mit 12 Artikeln liegt der Anteil derer, die sich vor allem mit dem allgemeinen Transport von pharmazeutischen Substanzen beschäftigen am höchsten. Sie dienen in erster Linie dazu, dem Leser das Grundprinzip mit seinem Hauptvorteil der geringeren Dosen und dadurch reduzierten Nebenwirkungen zu erläutern.

Ein besonderer Abschnitt soll der Darstellung verschiedener Industriezweige und ihrem Image dienen. Hintergrund ist die Frage, ob die chemische Industrie oder die pharmazeutische Industrie in einer besonderen Weise erwähnt werden, ob sie von der positiven Berichterstattung zur Nanotechnologie profitieren. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass dieses eher nicht der Fall ist. Denn auffallender Weise wird die chemische Industrie eher selten im Zusammenhang mit den verschiedenen Applikationen genannt. Ein Beispiel sind Oberflächenbeschichtungen, die zwar häufig erwähnt werden, nicht aber dabei die Chemische Industrie als Innovationsbringer. Im Vergleich zu anderen Branchen stehen weniger innovative Leistungen im Vordergrund sondern eher „Business as usual“:

*Für viele Sparten wie die chemischen Industrie ist die Beschäftigung mit Produkten, die einen Durchmesser von nur wenigen Millionstel Millimeter haben, schon seit Jahren gang und gäbe. (Stuttgarter Zeitung, 29.12.2004)*

Von den 26 erwähnten Anwendungen der Nanotechnologie in der Oberflächenbeschichtung wird die Chemische Industrie nur 7 Mal explizit erwähnt. Dasselbe gilt für Nano-Lack für die Automobilindustrie. In 14 der 190 Artikel wurde Nanolack erwähnt, jedoch nur in 3 Artikel in Zusammenhang mit der Chemischen Industrie. Generell zeigt die Analyse, dass in den Medien zurückhaltend über die Chemische Industrie und deren Nanoprodukte beziehungsweise Nano-Werkstoffe berichtet wird. In Zusammenhang mit Anwendungen in der Medizin werden Heilungschancen etc. thematisiert, nicht aber die chemische oder pharmazeutische Industrie. Auch in den Artikel mit expliziter Erwähnung von Nano-Delivery-Systemen finden sich zwar Hinweise auf einzelne Forscher und deren Start-ups, grosse Pharma- oder Chemieunternehmen und ihre Leistungen werden aber kaum erwähnt. Dass die Branche als solche genannt ist, liegt signifikant unter dem Wert vergleichbarer anderer Branchen wie z.B. Automobil- oder IT.

Die Abbildung zeigt noch einmal die Anzahl der Nennungen von Anwendungsfeldern und Branchen.



Insgesamt wird die Chemische Industrie in 16 Artikeln erwähnt, d.h. in nur rund 9% aller Artikel. Damit liegt die Chemische Industrie knapp hinter Oberflächenbeschichtungen, aber noch vor der Militärindustrie mit 19 respektive 10 Nennungen. Obschon die Chemische Industrie für etliche Nano-Produkte und Nano-Anwendungen die Grundstoffe liefert und damit der eigentliche Treiber von Innovationen ist, wird sie selten erwähnt. Einige Medien äussern sich 2004 irritiert, über das zurückhaltende Kommunikationsverhalten:

*Tatsächlich stellen fast alle Chemie- und Pharmakonzerne Nanomaterialien her, ohne es an die grosse Glocke zu hängen. (Financial Times Deutschland, 5.10.2004)*

Zusammenfassung zu den Medienanalysen:

- Die Berichterstattung in den Medien ist zu ca. 90% klar chancenorientiert oder lässt sich den Kategorien „eher chancenorientiert“ bis „neutral“ zuweisen. Von den Topthemen der Berichterstattung belegen die Artikel, die sich mit medizinischen Anwendungen befassen, die Spitzenpositionen
- Innerhalb der medizinischen Anwendungen dominieren klar die Nano-Delivery-Systeme die Berichterstattung. Dies trifft auf den Bereich der Kosmetik nicht in dieser Weise zu. Die Daten der Medienanalyse spiegeln damit die Ergebnisse aus der qualitativen Expertenbefragung wider.
- Ein wichtiger Hinweis könnte noch sein, dass trotz der durchweg positiven Berichterstattung die großen Pharma – und Chemieunternehmen nur sehr selten in Zusammenhang mit den Innovationen genannt werden und entsprechend wenig vom positiven Image der Nanotechnologien profitieren können. Es ist an dieser Stelle hinzuzufügen, dass die Daten aus den Folgejahren 2006 und 2007 vermutlich eine leichte Verschiebung zugunsten großer Unternehmen zeigen werden.

Im Folgenden sind das Dialogprofil zur Position IV Risikowahrnehmung und deren Handlungsempfehlungen aus den Dialogworkshops abgebildet.

5.2.1 Dialogprofil zur Risikowahrnehmung

Novartis 
  Ciba 
  Öko-Institute

Bewertung der Thesen zur Risikowahrnehmung bei Experten und Medien	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Weiss nicht	Begründung
1. Die Anwendungen im medizinischen Bereich werden überwiegend als Chance wahrgenommen und speziell Nano-Delivery-Systeme als Innovationssträger genannt. Die Unternehmen sollte dieses kommunikativ für sich im Kontakt mit Stakeholdern und Medien nutzen.	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p><b>N</b> Verbesserungen von bestehenden oder neue Therapien werden grundsätzlich positiv wahrgenommen.</p> <p><b>C</b> Der medizinische Bereich sowie die entspr. Anwendungen sind sehr emotionale Themen, die nahezu Jeden berühren. Neue, Erfolg versprechende Produkte und Verfahren sollten unbedingt proaktiv kommuniziert werden, so dass das Gesamtbild der Nano-Thematik positiv belegt ist/bleibt.</p> <p><b>O</b> Die überwiegende Wahrnehmung als Chance ist abhängig von der jeweiligen Krankheit, der Wahl des Carrier-Systems (abbaubares System) und der Qualität der Risikokommunikation.</p>
2. In der Wahrnehmung von Experten und Medien werden in Zusammenhang mit den Chancen der Medizin häufig auch die Risiken angeführt. Unternehmen sind deshalb gut beraten, einen verantwortungsvollen Umgang mit Risikofragen proaktiv zu kommunizieren	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p><b>N</b> Neue Therapien oder Therapieformen können erst nach einiger Zeit vollumfänglich beurteilt werden. Das muss in die Kommunikation einfließen.</p> <p><b>C</b> Es liegt auf der hand, dass grundsätzlich die Chancen-/Nutzenseite wie auch potentielle Risiken offen kommuniziert werden.</p> <p><b>O</b> Nur wenn die Konsumentinnen und Konsumenten gut über Chancen und Risiken informiert sind, können Sie ein profundes Vertrauen entwickeln („informed trust“).</p>

<p>3. Im Bereich der Kosmetik fällt die Wahrnehmung von Experten und Journalisten sehr viel kritischer aus. Es dominieren Bewertungen für Sonnencremes und Fullerenen, die negativ konnotiert sind. Wenn die Bedenken nicht anhand von konkreten Beispielen ausgeräumt werden können (wissenschaftliche Belege) und in den Medien wiedergegeben werden, wird sich eine negative Wahrnehmung des Kosmetikbereichs verfestigen.</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Zur Zeit ist das kein Thema in den Medien und die Kosmetika Industrie verhält sich reaktiv (Vortrag L'Oreal Nano-fair St.Gallen 2007)</p> <p>C siehe unter 4.</p> <p>O Besonders hilfreich für vertrauensbildende Maßnahmen wäre es, wenn die Branche insgesamt auf einer freiwilligen Basis auf besonders risikoreiche Nanomaterialien wie Fullerene und Carbon Naotubes bis auf Weiteres verzichten würde.</p>
<p>4. Im Bereich Kosmetik werden bereits mehr Risiken wahrgenommen als in anderen Bereichen (Medizin, IT, Automotive...). Eine Kommunikationsstrategie sollte Chancen und Risiken gleichermaßen gewichten und den verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien belegen können.</p>	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Die Gefahrenpotentiale sind z.Zt nur den Wissenschaftern bekannt.</p> <p>C Die kritischere Betrachtung des Themas „Kosmetik“ erscheint logisch, denn Experten betrachten Kosmetik-Produkte als nicht unbedingt „lebensnotwendig“, sondern eher als Attribut der „Wohlstandsgesellschaft“. Bei medizin. Applikationsfeldern (speziell beim Thema „Krebsbehandlung“), geht jeder davon aus, dass entspr. Medikamente lebensnotwendig sind. Risiken werden im Medizinbereich zwangsläufig in Kauf genommen (kleineres Übel), wohingegen beim Thema „Lifestyle“ absolute Sicherheit der eingesetzten Produkte vorausgesetzt wird.</p> <p>O Siehe hierzu auch die Anmerkungen zu den Fragen 1-3</p>

<p>5. Offenheit gegenüber kritischen Fragen und gute Stakeholderbeziehungen zu NGO's, Wissenschaft und Behörden sollten proaktiv kommuniziert werden.</p>	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p>N Fortschritt kann nur erreicht werden, wenn die Bedenken der Konsumenten aufgenommen und ehrlich beantwortet werden.</p> <p>C Offenheit, Kompetenz sowie Verantwortungsbewusstsein sind die drei wichtigsten Grundbegriffe für eine erfolgreiche interne und externe Kommunikation. Dies gilt in besonderem Masse für Stakeholder-Kontakte - nur so können Verständnis, Akzeptanz und Vertrauen aufgebaut werden.</p> <p>G Es reicht nicht, nur über gute Stakeholderbeziehungen zu sprechen. Entscheidend ist vielmehr, welche Ergebnisse sich im Rahmen eines Stakeholderdialoges ergeben haben.</p>
<p>6. Die beteiligten Unternehmen haben sich noch nicht als wichtige Akteure im Bereich Nano-Delivery-Systeme bei Experten oder Journalisten positioniert. Dieses sollte von den Kommunikationsstrategien aufgegriffen werden.</p>	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p>N Im Bereiche der Medizin sind wir erst am Anfang</p> <p>C Da Ciba Zulieferer für die Kosmetik-industrie ist - die Werbung für Kosmetika jedoch ausschliesslich über die „Weiterverarbeiter“ erfolgt, müsste von hier aus (ev. mit Unterstützung der Delivery-System-Hersteller) verstärkt Promotion betrieben werden. Relativ komplexe Themen in die Kosmetik-Werbung zu integrieren, dürfte jedoch etwas schwierig sein, da speziell die Kosmetik-Werbung eigenen Gesetzen unterliegt.</p> <p>G Die Öffentlichkeitswirksamkeit hat sich in letzter Zeit deutlich verbessert (Auftritt von Ciba SC auf einer Publikumsveranstaltung „Forum Zukunft“ des VCI am 25.10.2006 in Berlin, Präsentation von Novartis bei der Konferenz „Nanoregulation“ am 12.09.2007 in St. Gallen), kann aber immer noch besser werden...</p>

<p>7. CONANO sollte als Beispiel offener Stakeholder-Dialoge zwischen Industrie und Umweltorganisationen aktiv kommuniziert werden</p>	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p><b>N</b> Der Prozess des Dialoges hat dazu geführt, dass Novartis Nanomaterialien in die möglichen Arbeitsplatzgefahren aufgenommen und sich für die vordringliche Forschung an abbaubaren Nanomaterialien ausgesprochen hat.</p> <p><b>C</b> Diese Forderung wird voll unterstützt; durch entspr. externe Präsentationen gelingt es vielleicht, andere Unternehmen zu ähnlichen Aktivitäten zu bewegen, was letztendlich der Vertrauensbildung der Öffentlichkeit gegenüber der gesamten (chemischen) Industrie nützt.</p> <p><b>O</b> Vergleichbare Aktivitäten existieren bislang nur in den USA (Stakeholderdialog zwischen DuPont und Environmental Defense). Siehe hierzu auch die Schlussbemerkungen der Öko-Institute.</p>				
--	---	--	--	--	--	--	---

### **Zusammenfassung der Stakeholderbewertung zur Risikowahrnehmung**

- Die Dialogpartner betonen die Notwendigkeit einer ausgewogenen Kommunikationsstrategie, die Chancen- und Risiken differenziert darstellt und Verbrauchern wie Patienten eine gute Informationsbasis zur Verfügung stellt („Informed trust“).
- Kritisch betrachtet wird die eher reaktive Haltung im Aussenauftritt der Kosmetikindustrie
- Die Öko-Institute empfehlen, auf den Einsatz von CNT und Fullerenen in Kosmetika zu verzichten, bis eine fundierte Datenlage verfügbar ist.
- Die Gruppe betont die Notwendigkeit, in Dialogen kritische Fragen offen zu diskutieren und ehrlich zu beantworten. Gute Stakeholderbeziehungen lassen sich an den Ergebnissen ihrer Dialoge messen. Solche Ergebnisse erfüllen eine zweifache Funktion. Sie stärken die Beziehungen zu den beteiligten Stakeholdern und bauen Wissen für die interne und externe Kommunikation auf.
- Die Gruppe spricht sich für eine aktive Kommunikation des Dialogprojekts aus und betont die strategischen Konsequenzen, die sich aus dem Projekt entwickelt haben. Beide Unternehmen folgen der Empfehlung der Dialoggruppe und setzen auf abbaubare Nano-Delivery-Systeme. Fragen der Risikobewertung und des Arbeitsschutzes entlang des Produktlebenszyklus haben einen höheren Stellenwert bekommen.

## 6 CONANO: Empfehlungen

### 6.1 Empfehlungen zur Produktbewertung

In den Dialogtreffen zu den Matrixpositionen I-IV wurde die Frage nach Schlussfolgerungen und Konsequenzen intensiv diskutiert. Diese Dialogteile sind im folgenden Schlusskapitel zu den Empfehlungen zusammengefasst. Da die Thesen oder Empfehlungen von den verschiedenen Gruppen vorgeschlagen wurden, visualisiert das anschliessende Dialogprofil, ob Konsens oder Dissens besteht.

Empfehlung zur vergleichenden Bewertung von abbaubaren und nicht abbaubaren Nano-Delivery-Systemen und konventionellen Mikro-Delivery-Systemen:

Empfehlungen zur Produktbewertung:

#### 1. GRAS-Zertifizierung:

Nano-Delivery-Systeme, die als desintegrierende, biologisch spaltbare Systeme konzipiert sind und aus durch Dissoziation spaltbaren oder enzymatisch spaltbaren Systemen bestehen, gelten dann als unbedenklich, wenn die Einzelbestandteile GRAS zertifiziert sind. Unternehmen oder Zulieferer sollten diesen Nachweis erbringen können.

#### 2. Vorsorgliche Prüfung von enzymatisch spaltbaren Nano-Delivery Systemen:

Bei enzymatisch spaltbaren Nano-Delivery-Systemen sollte in Abhängig von den Oberflächeneigenschaften mögliche Entzündungen, Interaktion mit Enzymen oder Eiweissrezeptoren sowie mögliche Störung des Zellstoffwechsels vorsorglich geprüft werden.

#### 3. Ausweitung der Risikobewertung auf nanoskalige Hilfsstoffe:

Generell wird die Ausweitung der Risikobewertung auf nanoskalige Hilfsstoffe gefordert. Ein Teil der Gruppe empfiehlt eine Risikobewertung für Hilfsstoffe, sofern sie **nicht** GRAS zertifiziert werden können, andere empfehlen eine **generelle** Risikobewertung für alle nanoskalige Hilfsstoffe.

#### 4. Fütterungs- und Langzeitstudien für Hilfsstoffe und Gesamtsystem:

Eine Ausweitung der Risikobewertung durch Tiermodelle u.a. auch durch Fütterungs- und Langzeitstudien sollten nicht nur für Einzelstoffe, sondern auch für nanoskalige Hilfsstoffe und das gesamte Nano-Delivery-Produkt getestet werden

#### 5. CNT nur mit entsprechenden Arbeitsschutzmassnahmen:

CNT weisen in verschiedenen Studien eine besondere Toxizität auf, die Entzündungseffekte in den Zellen auslösen. Dies gilt vermutlich weniger für hochreine CNT. Im Sinne des **Vorsorgeprinzips** wird trotz teils widersprüchlicher Datenlage empfohlen, CNT nur mit entsprechenden Arbeitsschutzmassnahmen zu bearbeiten. Eine Exposition insbesondere auf inhalativem Weg ist konsequent zu vermeiden.

**6. Verringerung der Konzentration des Wirkstoffs:**

Nanomaterial als Trägersubstanz in der Pharmazie und Kosmetik ermöglicht den Einsatz geringerer Wirkstoffmengen und verringert so die Umweltbelastung. Da Konsumgewohnheiten schwer zu verändern sind, wird die Verringerung der Konzentration des Wirkstoffs durch Verdünnung empfohlen.

**7. Unbeabsichtigte Nebenwirkungen:**

Die verbesserte Wirkung und die möglicherweise damit einhergehende Verstärkung **unbeabsichtigter Wirkungen** der Aktivstoffe sind zu prüfen. Ebenfalls zu prüfen sind unbeabsichtigte Wirkungen des Delivery-Systems.

**8. Kennzeichnung von Nanomaterialien:**

Aus Arbeitsschutzgründen ist eine **Kennzeichnung von Nanomaterialien** in allen Phasen des Produktlebenszyklus empfehlenswert. Dies ist zur durchgängigen Umsetzung von Arbeitsschutzmassnahmen dringend erforderlich.

**9. Nanomaterialien und Sicherheitsdatenblätter:**

Sicherheitsdatenblätter bleiben das zentrale Kommunikationsmittel zu gefahrstoffhaltigen Produkten. Bei nanoskaligen Delivery-Systemen sollten auch die risikoentscheidenden Informationen für die Hilfsstoffe in den entsprechenden Unterkapiteln aufgeführt werden (Partikelgrößenverteilung, Abbaubarkeit, GRAS-Zertifizierung). Von Teilen der Projektgruppe wird eine Berücksichtigung von nanoskaligen Stoffen in Sicherheitsdatenblättern gefordert, auch wenn es sich nicht um Gefahrstoffe handelt.

**Zusätzliche Schlussfolgerungen:****10. Klassifizierung in GRAS- und GRAU-Einzelkomponenten:**

Empfohlen wird eine differenzierte, produktbezogene Einstufung einzelner Nano-Delivery-Systeme, die auf einer Betrachtung der Einzelkomponenten beruht. Angelehnt an bestehende Kategorien könnten zwei Klassen unterschieden werden.

- A) Sicher anwendbare Nanoprodukte, deren Einzelkomponenten GRAS (Generally Regarded As Safe) zertifiziert sind. Auf der Grundlage vorliegender Erfahrungen werden sie im nanoskaligen Bereich als sicher eingestuft.
- B) Nano-Delivery-Systeme, bei denen eine abschliessende Risikobewertung derzeit aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage nicht möglich ist, werden mit der Bezeichnung GRAU klassifiziert (GRAU=Generally Regarded As Unknown).

Im Falle von Produkten mit Einzelkomponenten der Klasse B) muss eine Einzelfallprüfung erfolgen und das Vorsorgeprinzip angewendet werden.

**11. Vorsorgeprinzip**

Es gilt das Vorsorgeprinzip, d.h. der höchst mögliche Arbeitsschutz ist unabhängig von GRAU oder GRAS-Zertifizierung zu gewährleisten. Die Einstufungen sollten im Stoffrecht

verankert sein und könnten je nach Grad der Informationslücken bis zum Verwendungsverbot reichen.

## **12. Bewertung im Einzelfall**

Relevante Aspekte sind dabei

- a) die Art des Herstellungsverfahrens (offene oder geschlossene Systeme),
- b) die Exposition am Arbeitsplatz (inhalativ, dermal, oral),
- c) die Exposition bei der Nutzung (intendiert, nicht intendiert),
- d) die Freisetzung bei bestimmungsgemäßer Anwendung (liegt eine umweltoffene Anwendung vor, z.B. Abriebe aus Lacken) sowie
- e) die Emission und Exposition bei Reparatur, Verwertung (z.B. Recycling) und Beseitigung (Verbrennung).

## **13. Regelmässige Arbeitsplatzmessungen und Epidemiologie:**

Es sollten regelmässige Messungen von Nanopartikeln in der Produktion durchgeführt werden, sofern die Ausgangsstoffe nicht im flüssigen Medium gebunden sind. Bei der Verwendung von Nano-Delivery-Systemen sollte generell Aufmerksamkeit auf epidemiologische Erkenntnisse der Arbeitsmediziner gelegt werden.

## **14. Betrachtung über den gesamten Produkt-Lebenszyklus:**

Grundsätzlich wird bei der fallspezifischen Bewertung der Nano-Delivery-Systeme ein Lebenszyklus-Ansatz empfohlen. Dies bedeutet, dass bei der Beurteilung der möglichen Risiken, aber auch hinsichtlich des vermuteten Nutzens die Systemgrenzen der Untersuchung ausreichend gross gewählt werden. So können sich beispielsweise Effizienzsteigerungen bei der Anwendung (z.B. geringer Verbrauch einer kosmetischen Creme bei gleicher Funktionalität) auch im Bereich der Verpackungsmaterialien und der Herstellung der benötigten Rohstoffe bemerkbar machen. Andererseits sollten in Hinblick auf die Risiken auch die Wirkmechanismen der verwendeten Nanomaterialien in der Nachgebrauchsphase untersucht werden (z.B. Zerfall in toxische Abbauprodukte, Mobilisierung von Nähr- und Schadstoffen im Boden).

## **15. Abbaubarkeit und Agglomeration in der Umwelt**

Effekte der Agglomeration und des biologischen Abbaus in der Umwelt müssen im Lebenszyklus berücksichtigt werden. Es ist zu klären, wie lange die Nanostrukturierung und die Nanoeigenschaften erhalten bleiben – und unter welchen Umständen diese während oder nach ihrer Nutzung wieder "verloren" gehen, sodass dann für die Bewertung die toxikologischen Daten der konventionellen Systeme gelten.

## **16. Nanomaterialien und Registrierung:**

Bei Materialien, die aufgrund ihrer Nanoskalierung neue Eigenschaften erhalten, ist im Rahmen des geltenden und des zukünftigen Stoffrechtes eine eigenständige Registrierung sinnvoll.

### **17. Risikowahrnehmung und Kommunikation**

Unternehmen aus Pharma und Kosmetik sollten Chancen- und Risikothemen ausbalanciert kommunizieren und den verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien gut belegen können.

### **18. Offener Dialog**

Der offene Dialog mit kritischen Stakeholdern sollte intensiviert bzw. weitergeführt werden

6.1.1 Dialogprofil der Empfehlungen

■ Novartis ■ Ciba ■ Öko-Institute

Empfehlung	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Begründung	Zeithorizont der Umsetzung		
							Kurz 1 J.	Mittel 2-4 J.	Lang 5-10 J.
1 Nano-Delivery-Systeme, die als desintegrierende, biologisch spaltbare Systeme konzipiert sind und aus durch Dissoziation oder enzymatisch spaltbaren Carriern bestehen, gelten dann als unbedenklich, wenn die <b>Einzelbestandteile GRAS zertifiziert</b> sind. Unternehmen / Zulieferer müssen diesen Nachweis erbringen können	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N GRAS-listen werden von Reulatoren erstellt und nicht von Unternehmen  C wenn sie als pharmazeut. Hilfsstoffe zugelassen sind.  O „enzymatisch abbaubar“ muss sich auf körpereigene Enzyme oder in der Umwelt verbreitete Enzyme beziehen.	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
2 Bei enzymatisch spaltbaren Nano-Delivery-Systemen sollten in Abhängigkeit von den Oberflächeneigenschaften <b>mögliche Entzündungen, Interaktion mit Enzymen oder Eiweissrezeptoren sowie mögliche Störung des Zellstoffwechsels</b> vorsorglich geprüft werden.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Da sie ja abgebaut werden, spielt das keine Rolle  C Ciba stellt nur desintegrierende Systeme her, keine enzymatisch abbaubaren Systeme (daher keine Angaben zum Zeithorizont)  O Aufgrund der Abbaubarkeit ist dies nicht unbedingt erforderlich. Dies gilt jedoch nur dann, wenn die Metabolite ebenfalls untoxisch / GRAS-zertifiziert sind.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
3 a Nanoskalige Hilfsstoffe sollten einer <b>Risikobewertung</b> nur dann unterliegen, wenn sie <b>nicht GRAS-zertifiziert</b> sind.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N  C nicht GRAS-gelistete pharmazeut. Hilfsstoffe  O GRAS muss auch die nanoskalige Modifikation des Stoffes abdecken.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O

Empfehlung	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Begründung	Zeithorizont der Umsetzung		
							Kurz 1 J.	Mittel 2-4 J.	Lang 5-10 J.
3 b <b>Alle nanoskaligen Hilfsstoffe</b> sollten in Zukunft generell einer Risikobewertung unterliegen	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	N Das würde bedeuten, dass viele Prozesse, die seit Jahren problemlos angewandt werden, unnötig getestet würden  C Widerspruch -> siehe 1  O siehe Frage 3a	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
4 Eine Ausweitung der Risikobewertung durch Tiermodelle u.a. auch durch <b>Fütterungs- und Langzeitstudien</b> sollten nicht nur für Einzelstoffe, sondern auch für nanoskalige Hilfsstoffe und das gesamte Nano-Delivery-Produkt getestet werden	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Hilfsstoffe werden durch die Regulatoren zugelassen und müssen ohne Aktivsubstanz getestet werden  C nicht relevant für Pharma.  O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
5 CNT weisen in verschiedenen Studien eine besondere Toxizität auf, die asbestähnliche Effekte auslöst. Im Sinne des <b>Vorsorgeprinzips</b> wird trotz teils widersprüchlicher Datenlage empfohlen, <b>CNT nur mit entsprechenden Arbeitsschutzmassnahmen</b> zu bearbeiten. Eine Exposition insbesondere auf inhalativen Weg ist konsequent zu vermeiden	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N siehe Donaldson  C grundsätzlich für Produkte mit ungewisser Tox.lage notwendig.  O Ebenso sollte ein Exposition am Ende des Lebensweges (z.B. bei Recyclingprozessen) vermieden werden.	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O

Empfehlung	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Begründung	Zeithorizont der Umsetzung		
							Kurz 1 J.	Mittel 2-4 J.	Lang 5-10 J.
6 Nanomaterial als Träger in der Pharmazie und Kosmetik ermöglicht den Einsatz geringerer Wirkstoffmengen und verringert so Umweltbelastung. Da Konsumgewohnheiten schwer zu verändern sind, wird die <b>Verringerung der Konzentration des Wirkstoffs</b> durch Verdünnung empfohlen.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<p>N</p> <p>C eine gewisse Menge an Formulierungsmittel ist grundsätzlich notwendig (siehe auch Anmerkung der Öko-Institute)</p> <p>G Umweltvorteil wird durch Verdünnung des Wirkstoffs wieder aufgehoben (vgl. Kapitel 4)</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G
7 Die Verbesserte Wirkung und möglicherweise damit einhergehende Verstärkung <b>unbeabsichtigter Wirkungen</b> der Aktivstoffe sind zu prüfen. Ebenfalls zu prüfen sind Wirkungen des Hilfsstoffes.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p>N</p> <p>C Für Risikobewertung wird Trägersystem verwendet.</p> <p>G</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G
8 Aus Arbeitsschutzgründen ist eine <b>Kennzeichnung von Nanomaterialien</b> in allen Phasen des Produktlebenszyklus empfehlenswert.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<p>N Einzig die Partikelgröße sollte angegeben werden. Heute müssen mittels Arbeitsplatzrisikoanalysen sowieso alle Gefahren abgeschätzt und der Schutz entsprechend eingerichtet werden. Die bestehenden Gesetze reichen aus.</p> <p>C Abhängig von der vorhandenen Prüfmethode</p> <p>G Kennzeichnung von Nanomaterialien nur dann sinnvoll, wenn ein Gefährdungspotenzial vorliegt.</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> G

Empfehlung	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Begründung	Zeithorizont der Umsetzung		
							Kurz 1 J.	Mittel 2-4 J.	Lang 5-10 J.
<p>9 <b>Sicherheitsdatenblätter</b> bleiben das zentrale Kommunikationsmittel zu gefahrstoffhaltigen Produkten. Bei nanoskaligen Träger-Systemen sollten auch die risiko-entscheidenden Informationen für die Hilfsstoffe in den entsprechenden Unterkapiteln aufgeführt werden (Partikelgrößenverteilung, Abbaubarkeit, GRAS-Zertifizierung).</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N die Qualität der jetzigen MSDS ist häufig ungenügend</p> <p>C „Lex Nano“ ? Erst wenn Methoden erarbeitet sind.</p> <p>O</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
<p>10 Eine Klassifizierung in <b>GRAS</b>-Einzelkomponenten (Generally Regarded As Safe) und <b>GRAU</b>-Einzelkomponenten (Generally Regarded As Unknown) wird empfohlen</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Kann im Rahmen von REACH abgehandelt werden</p> <p>C Ist mit bestehenden Gesetzen abgedeckt. Daher kein Zeithorizont.</p> <p>O</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
<p>11 Die Anwendung von Delivery-Systemen mit GRAU-Einzelkomponenten muss mit <b>fallspezifischen und konkreten Massnahmen zur Risikominimierungen</b> flankiert werden.</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<p>N Die Risikoabschätzung muss zuerst erfolgen. Dazu braucht es aber die richtigen Tests!</p> <p>C Es gilt das Vorsorgeprinzip</p> <p>O</p>	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O

Empfehlung	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Begründung	Zeithorizont der Umsetzung		
							Kurz 1 J.	Mittel 2-4 J.	Lang 5-10 J.
12 Es gilt das <b>Vorsorgeprinzip</b> , d.h. der höchst mögliche Arbeitsschutz ist zu gewährleisten. Diese Einstufung sollte im Stoffrecht verankert sein und können je nach dem Grad der Informationslücken bis zum Verwendungsverbot reichen.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Mit bisheriger Gesetzgebung erledigt  C Ist im Stoffrecht bereits verankert, daher kein Zeithorizont  O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
13 Im Einzelfall ist zu prüfen:  a) die <b>Art des Herstellungsverfahrens</b> (offene oder geschlossene Systeme),  b) die <b>Exposition am Arbeitsplatz</b> (inhalativ, dermal, oral),  c) die <b>Exposition bei der Nutzung</b> (intendiert, nicht intendiert),  d) die <b>Freisetzung bei bestimmungsgemäßer Anwendung</b> (liegt eine umweltoffene Anwendung vor, z.B. Abriebe aus Lacken) sowie  e) die <b>Emission und Exposition bei Reparatur, Verwertung</b> (z.B. Recycling) und <b>Beseitigung</b> (Verbrennung).	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Das ist state of the art im Gesundheits- und Umweltschutz!  C Ist bereits Stand der Technik, daher kein Zeithorizont  O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O

Empfehlung	Sehr Hohe Zustimmung	Hohe Zustimmung	Mittlere Zustimmung	Geringe Zustimmung	Keine Zustimmung	Begründung	Zeithorizont der Umsetzung		
							Kurz 1 J.	Mittel 2-4 J.	Lang 5-10 J.
14 Es sollten regelmässige <b>Messungen</b> von Nanopartikeln in der Produktion durchgeführt werden, sofern die Ausgangsstoffe nicht im flüssigen Medium gebunden sind. Bei der Verwendung von Nano-Delivery-Systemen sollte generell Aufmerksamkeit auf <b>epidemiologische</b> Erkenntnisse der Arbeitsmediziner gelegt werden.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Das ist state of the art im Gesundheits- und Umweltschutz!  C Teil A: Teil unseres workplace assessments,; generell wegen noch nicht harmonisierter Methodik ein mittelfristiger Zeithorizont  O Zuvor Standardisierung der Messverfahren erforderlich.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
15 Grundsätzlich wird bei der fallspezifischen Bewertung der Nano-Delivery-Systemen ein <b>Lebenszyklus-</b> Ansatz empfohlen.	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Interessanter Ansatz, eventuell zu aufwändig  C Teil des Product Stewardship-Gedankens  O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
16 Effekte der <b>Agglomeration und des biologischen Abbaus</b> in der Umwelt müssen im Lebenszyklus berücksichtigt werden. Es ist zu klären, wie lange die Nanostrukturierung und die Nanoeigenschaften erhalten bleiben – und unter welchen Umständen diese während oder nach ihrer Nutzung wieder "verloren" gehen, sodass dann für die Bewertung die	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N  C  O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O

toxikologischen Daten der konventionellen Systeme gelten.									
17 Bei Materialien, die aufgrund ihrer Nanoskalierung neue Eigenschaften erhalten, ist im Rahmen des geltenden und des zukünftigen Stoffrechtes eine eigenständige Registrierung sinnvoll.	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Mit Reach abgedeckt C Nur wenn neue Eigenschaften resultieren, ist das Thema von Relevanz. O Gruppen-Registrierung sinnvoll und möglich	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
18 Unternehmen aus Pharma und Kosmetik sollten Chancen- und Risikothemen ausbalanciert kommunizieren und den verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien gut belegen können.	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Das stellt den Grundsatz von „corporate citizenship“ dar (s. www.novartis.com) C O Die Transparenz des internen Abwägungsprozesses ist entscheidend für das Vertrauen und die Akzeptanz bei den Verbraucherinnen und Verbrauchern	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O
19 Der offene Dialog mit kritischen Stakeholdern sollte intensiviert bzw. weitergeführt werden	<input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> C <input checked="" type="checkbox"/> O	<input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	N Diese Massnahme ist vertrauensbildend und erhält einer Firma die „Lizenz zur Arbeit“ C O siehe oben	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> O

## **7 Schlussbetrachtung**

### **7.1 Novartis International AG**

Die positiven Erfahrungen von Novartis International AG mit der Methode des Risiko-Dialogs, untermauert mit erfolgreichen Diskussionen und deren Resultate um Patentrechte (1997), Gen-technologie (1999-2000) und Corporate Citizenship (2001-2002), haben sich auch in der jetzigen Diskussion um nanoskalige Medikamentensysteme bestätigt.

Die Diskussionen in diesem Risiko-Dialog waren engagiert, offen, konstruktiv und auf einem hohen professionellen Niveau.

Die kompetente Diskussions- und Projektführung durch die Stiftung Risiko-Dialog (A. Grobe) erreichte das gesteckte Ziel einer vergleichenden Nutzen-Risiko Analyse von abbaubaren und nicht-abbaubaren nanoskalig aufbereiteten Darreichungsformen von Medikamenten, der alle Diskussionsteilnehmer zustimmen können.

Das Thema „Nanotechnologie“ und „Nanokörperchen“ sorgt immer wieder für Gesprächsstoff, sei es als neue, bahnbrechende Technologie, sei es als aufschreckende Meldung über Probleme bei der Anwendung.

Der durchgeführte Risiko-Dialog zeigte klar auf, dass auch bei fehlenden Daten bezüglich Gefahrenpotential einer Einzelsubstanz wie einer Substanzgruppe, sehr wohl eine annähernde Risikobetrachtung mit vernünftigen Handhabungs- und Weiterentwicklungsvorschlägen gemacht werden können. Das resultiert dann darin, dass Missverständnisse ausgeräumt und die Kommunikation verbessert werden können. Dieser Umstand ist ein wichtiger Schritt in Richtung Reduktion von Unbehagen und Ängsten sowie der Verbesserung der Akzeptanz einer neuen Technologie in der Bevölkerung.

Ein weiteres Resultat dieses Risiko-Dialoges war, dass sich Novartis zum jetzigen Zeitpunkt primär auf abbaubare nanoskalig aufbereitete Darreichungsformen von Medikamenten konzentriert. Andere Systeme werden erst nach Vorliegen von weiteren Daten evaluiert werden.

### **7.2 Ciba Spezialitätenchemie AG**

Wie bereits im einleitenden Kapitel beschrieben, werden von Ciba Spezialitätenchemie schon seit vielen Jahren Stakeholder-Dialoge durchgeführt.

Während nach dem Brand in Schweizerhalle 1986 mit den Dialogveranstaltungen primär das gegenüber der chemische Industrie verlorene Vertrauen verschiedener Stakeholdergruppen wieder hergestellt werden sollte (= reaktive Dialogmassnahmen), konzentrieren sich die heute behandelten Themen primär auf potentielle zukünftige Konfliktfelder, um diese proaktiv anzugehen. Dies gilt auch für das in diesem Bericht behandelte CONANO-Projekt.

Da sich die an dem CONANO-Projekt beteiligten Gruppen schon von vorangegangenen Dialog-Projekten her kannten, konnte auf gewisse „Vorbereitungsmassnahmen“ für einen erfolgreichen Dialogprozess verzichtet werden - gegenseitiges Vertrauen und die für den Dialog notwendige Offenheit waren aus früheren Projekten schon vorhanden.

Unabhängig davon ist das Hinzuziehen eines unabhängigen Moderators und Projekt-Koordinators unabdingbar für den erfolgreichen Abschluss eines Stakeholder-Dialogs. Dies war in dem Projekt dadurch gewährleistet, dass die Moderation durch die Stiftung Risiko-Dialog (Moderation und Koordination: A. Grobe) erfolgte, die auf Grund der vorhandenen Expertise sowohl hinsichtlich Stakeholder-Dialoge wie auch zum Thema Nanotechnologie von allen Beteiligten auf hohe Akzeptanz und Vertrauen stiess.

Die Projektsitzungen verliefen stets sehr offen und konstruktiv, Wissens- und Meinungsunterschiede konnten schnell beseitigt resp. geklärt werden - insgesamt verliefen die Besprechungen sehr harmonisch, auch wenn nicht in allen Punkten ein einstimmiger Konsens gefunden werden konnte.

Für Ciba Spezialitätenchemie war das CONANO-Projekt einmal mehr ein Beweis dafür, dass potentielle Issue-Themen proaktiv in Stakeholder-Dialogen behandelt werden sollten, denn nur so können mögliche Ängste und Unbehagen zu bestimmten Themenfeldern in der Öffentlichkeit im Vorfeld erkannt und durch geeignete Massnahmen (z.B. Schaffung von Akzeptanz, Überdenken des Themas) beseitigt werden.

### **7.3 Öko-Insitut Freiburg e.V. und Österreichisches Ökologie Institut**

Aufbauend auf der fast 20-jährigen Tradition des Risikodialogs zwischen den Firmen Ciba CS und Novartis einerseits und dem Österreichischen Ökologie-Institut sowie dem Öko-Institut andererseits war auch das CONANO-Projekt von Beginn an durch eine große Offenheit und eine vertrauensvolle Zusammenarbeit gekennzeichnet. Diese Vertrauensbasis ermöglichte einen umfassenden Austausch von z.T. sensiblen Informationen, von der alle Projektpartner profitierten und die sich positiv auf den weiteren Verlauf des Projekts sowie den Erkenntnisgewinn aller Beteiligten auswirkte.

Bereits in der Anfangsphase des Projekts konnte als eines der wichtigsten Ergebnisse festgehalten werden, dass Nanomaterialien keine homogene Stoffgruppe darstellen. Es handelt sich vielmehr um physikalisch, chemisch und strukturell sehr unterschiedliche Stoffe. Eine angemessene Beurteilung der Risiken kann deshalb nur in einem fallbezogenen Prozess erfolgen, in dem bei der Diskussion stets die spezifischen Sachverhalte des betrachteten Nanomaterials zu Grunde gelegt werden müssen. Die undifferenzierte Übertragung von Erkenntnissen über ein Nanomaterial auf ein anderes widerspricht hingegen einer fundierten naturwissenschaftlichen Vorgehensweise.

Auf der Grundlage dieser Erkenntnis wurden frühzeitig, d.h. in einem entwicklungsbegleitenden Prozess unterschiedliche Varianten für Nano-Carrier-Systeme entlang ihres gesamten Lebensweges untersucht, um auf diese Weise mögliche Risikoschwerpunkte rechtzeitig zu erkennen und noch während der Entwicklung adäquat zu berücksichtigen. Ein weiteres charakteristisches Merkmal von CONANO war ferner, dass zusätzlich zur Diskussion ebenfalls eine simultane Bewertung der Chancen vorgenommen sowie Aspekte der Risikokommunikation behandelt wurden. Auch bei der Analyse der Chancen erwies sich der gewählte Lebenszyklusansatz als hilfreich und zielführend. Die integrierte Bewertung der Chancen und Risiken führte schliesslich zu der von allen Projektpartnern geteilten Einschätzung, dass nicht abbaubare Nano-Carrier-Systeme (z.B.

Carbon Nanotubes) derzeit für kosmetische und medizinische Zwecke aufgrund ihres hohen Risikopotenzials insgesamt kritisch zu beurteilen sind. Stattdessen sind abbaubare Nano-Carrier-Systeme zu bevorzugen, da sie bei ähnlich hohem Nutzen als deutlich weniger risikoreich angesehen werden. Die Übereinstimmung bei dieser Fragestellung wird auch anhand der Dialogmatrix deutlich, so wie sich auch die Einschätzungen zu anderen zentral wichtigen Diskussionspunkten (z.B. Ökobilanz und Nutzen) durch einen hohen Grad an Übereinstimmung auszeichnen. Wenn andererseits bei der Dialogmatrix auch Dissenspunkte ersichtlich werden, so schadet dies in keiner Weise dem Gesamtergebnis, sondern bringt vielmehr den Challenger-Charakter der Projekts und den Respekt vor der jeweiligen Gegenposition zum Ausdruck. Insofern kann CONANO als ein wegweisender Stakeholder-Ansatz für eine fallspezifische und technologiebegleitende Chancen-Risiko-Analyse nanotechnologischer Neuentwicklungen betrachtet werden.

Entscheidend für die dauerhafte Akzeptanz von nanotechnologischen Innovationen bei Stakeholdern und Konsument/-innen wird jedoch sein, ob es gelingt, die prognostizierten bzw. vermuteten Potenziale für Mensch und Umwelt in reale Problemlösungen bzw. Umweltentlastungen zu überführen. Darüber hinaus wird das Vertrauen bei den Konsument/-innen in hohem Maße von der Transparenz beim Prozess der Risikoregulierung abhängen.

Spannend verlief auch der gesamte Dialogprozess als solcher. Im Wesentlichen lässt er sich in 3 Etappen unterteilen:

- Zu Beginn gelang es sehr schnell, einen gemeinsamen Nenner für die inhaltliche Konstituierung und für das methodische Vorgehen zu finden
- Deutlich länger dauerte – logischerweise – die grundsätzliche Ausarbeitung des Textes, die aufgrund der doch ungewöhnlichen Autorenkonstellation besonders sorgfältig erfolgte
- Zeitaufwändiger noch als die beiden ersten Teile zusammen gestaltete sich dann der Feinschliff des gemeinsamen Beitrags. Hier schlugen dann doch einige „hidden agendas“ durch, wurden „Rucksäcke sichtbar, die beide Partner (Industrie und Öko-Institute) zu tragen haben. Da wurde nicht nur um Absätze gerungen, wir feilschten gar um einzelne Worte. Das alles, um sich gegenüber der jeweiligen gesellschaftlichen Gruppe, der sich die Partner im Allgemeinen zugehörig fühlen, abzusichern.

Über den gesamten Prozess und vor dem gesellschaftlichen Hintergrund betrachtet war dieser Spannungsbogen aber nur logisch. Das Verhältnis chemische Industrie – Ökologie war über viele Jahre von teils heftigen Auseinandersetzungen geprägt. Sich auf einem Gebiet, in dem es zwar noch keine bis wenige offensichtliche Konflikte, aber auch keinen allgemein anerkannten Grundkonsens gibt, zu einer gemeinsamen Aussage zusammen zu raufen, ist für beide Seiten durchaus heikel.

Die gewählte Methode erlaubte es, sowohl Konsens wie Dissens sichtbar zu machen, ohne die gemeinsam gefundene Basis verlassen zu müssen. Das war der Fähigkeit der gesamten Gruppe, sich zuzuhören und sich auf gegenseitiges Vertrauen einzulassen, ebenso geschuldet wie der umsichtigen Dialogführung durch die Stiftung Risiko-Dialog.

Fazit:

- Der Dialog ist im Allgemeinen einfacher als befürchtet und im Konkreten mühsamer als erhofft.
- Ein derart oder ähnlich geführter Risiko- (oder Chancen-)Dialog ist im Sinne der Lösungsorientierung in heiklen gesellschaftlichen Fragen unabdingbar.
- Der Dialog ersetzt nicht den Konflikt, er ergänzt und erweitert das Spektrum der Auseinandersetzung und bietet (mehr) Perspektive.

#### **7.4 Stiftung Risiko-Dialog:**

Wenn gestandene Chemiker der Produktentwicklung, mit Risikomanagern, Toxikologen, Arbeitsmedizinern, Expertinnen und Experten für Ökobilanzen und Lebenszyklus-Analysen sowie Risikoforscherinnen einen Dialog führen, so grenzt dies an ein Abenteuer. Dass 2004 gemeinsam beschlossen wurde, mit dem Themenfeld Nanotechnologie Neuland zu betreten, ist sicher den langjährigen positiven Dialogerfahrungen geschuldet, die mehrfach beschrieben wurden. Eine eingespielte Mannschaft machte sich also daran, Wissensressourcen aus sehr verschiedenen Perspektiven aufzubauen und über Schlussfolgerungen zu diskutieren. Dass dabei Sprach- und Denkkulturen aufeinander stiessen war durchaus gewollt. Die Gruppe bildete im Kleinen die verschiedenen gesellschaftlichen Perspektiven ab. Typische Argumentationsmuster, Fragen des Umgangs mit der sich schnell verändernden Datenlage, oder die Problematik, Empfehlungen und Entscheidungen trotz Wissenslücken generieren zu müssen, wurden früh sichtbar und nahmen die spätere gesellschaftliche Debatte vorweg. Ein früher Wissensgewinn für alle Dialogbeteiligten, von dem nicht nur die Industrie für die Entwicklung von Forschungs- und Kommunikationsstrategien, sondern auch die Öko-Institute und die Stiftung Risiko-Dialog bis heute profitieren.

Methodisch wurde ebenfalls Neuland betreten, denn die komplexe Matrix entstand aus dem Bedürfnis, bestehende Produkte über den gesamten Lebenszyklus zu betrachten und Erkenntnisse für bestehende und zukünftige nanoskalige Produkte abzuleiten. Die Matrix erwies sich als geeignetes Reflexionstool, ob für die verschiedenen Schritte im Lebenszyklus ausreichende Daten bei den Unternehmen vorliegen. Zulieferer wurden hinzugezogen, die Frage von Informationsweitergabe und Sicherheitsdatenblättern diskutiert. Wissenslücken konnten sichtbar gemacht werden. Die Matrixergebnisse lesen sich deshalb wie eine Liste von Arbeitsaufträgen, wobei der Wissensstand und die offenen Frage gut dokumentiert vorliegen.

Im Dialogprofil wird zusammenfassend visualisiert, welche Schlussfolgerungen aus der Datenlage zu ziehen sind. Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Industrie und Umweltorganisationen lassen sich so auf den ersten Blick ausmachen, die qualitativen Begründungen verweisen auf den Handlungsbedarf. In den Schlussempfehlungen wurden grundlegende Prinzipien für den verantwortungsvollen, nachhaltigen Umgang mit Nanomaterialien aufgestellt, die sicher alle Dialogbeteiligten in den nächsten Jahren begleiten werden.

CONANO ist ein Dialogprojekt mit bescheidenen Ansprüchen. Es sollte keine Referenzmethode geschaffen werden für internationale Regulierungen, kein Pflichtenheft der Risikobewertung von Nanomaterialien für kleine wie grosse Unternehmen. CONANO ist

vielmehr ein Reflexionsinstrument, um mit Hilfe von Stakeholder-Dialogen, eigene Wissenslücken systematisch aufzuzeigen und wichtige gesellschaftliche Anliegen frühzeitig zu antizipieren. CONANO ist auch ein Beispiel dafür, dass gerade aus der Verschiedenheit der fachlichen Perspektiven und dem schonungslosen Blick auf Unsicherheiten und Wissenslücken neue Lösungen entstehen können, die allen Beteiligten einen deutlichen Wettbewerbsvorteil sichern.

CONANO ist durch seine lange Laufzeit eher prozessbegleitend aufgebaut gewesen. Die methodischen Elemente sind aber durchaus geeignet in einem sehr viel knapperen Zeitrahmen bearbeitet zu werden. Insofern darf gespannt darauf gewartet werden, zu welchen neuen Ufern die Gruppe zwischen Novartis International, Ciba Spezialitätenchemie, dem deutschen Öko-Institut e.V., dem Österreichischen Ökologieinstitut und der Stiftung Risiko-Dialog in Zukunft aufbrechen wird.

...

## 8 Glossar

### **BAUA**

Abkürzung für **B**undesanstalt für **A**rbeitsschutz und **A**rbeitsmedizin: Die BAuA ist eine Behörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales.

Die Ziele und Arbeitsschwerpunkte der BAuA orientieren sich gemäß der ihr übertragenen Aufgaben am Grundanliegen der Wahrung und Verbesserung von Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Arbeit. Leitbilder hierfür sind die sichere Gestaltung von Technik und die menschengerechte Gestaltung der Arbeitsbedingungen. Dazu gehören auch wesentlich der Erhalt und die Förderung von Gesundheit und Arbeitsfähigkeit auf der Grundlage eines umfassenden Gesundheitsverständnisses und -verhaltens.

### **Carbonnanotubes (Abk. CNT)**

Englische Bezeichnung für Kohlenstoff-Nanoröhrchen. Carbonnanotubes

### **CONANO**

Abkürzung für: **C**omparative Challenge of **N**ANOmaterials

### **Delivery System**

Englische Bezeichnung für Transport-, Behälter- oder Container-System zur Aufnahme und Transport von Wirksubstanzen. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Systeme handelt es sich um Mikro- und Nano Delivery Systeme.

### **Durch Dissoziation spaltbare Nano-Delivery-Systeme**

In Projekt verwendetes Systeme: TINODERM® als Vitamintransporter, nicht kovalent gebunden (Nanotopes®):

### **Durch Enzyme spaltbare Nano-Delivery-Systeme**

Im Projekt verwendetes Systeme: Polylactogluconate als kovalent gebundene, enzymatisch spaltbare Systeme

### **Fullerene**

Als Fullerene (Einzahl: *Fulleren*) werden sphärische [Moleküle](#) aus [Kohlenstoffatomen](#) bezeichnet, die die dritte Element-Modifikation des Kohlenstoffs (neben [Diamant](#) und [Graphit](#)) darstellen. Unter anderem wird das C<sub>60</sub>-Molekül auch in Anti-Aging-Cremes eingesetzt..

### **GD-Fullerene**

GD-Fullerenen sind mit Gadolinium modifizierte Fulleren-Nanopartikel, welche in der sogenannten nicht-toxischen Krebs-Chemotherapie eingesetzt werden.

### **GRAS**

Abkürzung für „**g**enerally **r**egarded **a**s **s**afe“. Es handelt sich um eine Klassifizierung der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) für Inhalts- und Zusatzstoffe in Lebensmitteln, Mikroorganismen und pflanzlichen Arzneidrogen, die von Experten als sicher angesehen werden.

**HDPE-Gebinde**

HDPE ist die Abkürzung für **High Density** [Polyethylen](#), d.h. für Polyethylen mit einer hoher [Dichte](#).

**Kolloidchemie**

Die Kolloidchemie ist ein Teilgebiet der [Chemie](#), bei der die Herstellung, Charakterisierung und Modifizierung kolloiddisperser Systeme im Vordergrund steht. Derartige Systeme bestehen aus [Kolloiden](#), d.h. fein verteilten festen [Stoffen](#) mit Teilchen im [Größenbereich](#) von einem Millionstel bis einigen Tausendstel [Millimetern](#).

**Lipidvesikel**

Hierbei handelt es sich um Wirkstoffträger, welche in der Regel sehr flexible Membranen haben. Hauptbestandteil sind (Phospho)Lipide. Gibt man diese in Wasser, so ordnen sie sich selbstständig in Form von ein- bzw. mehrschaligen Vesikel an, die auch als Liposome bezeichnet werden

**Liposom**

Unter einem Liposom versteht man eine bestimmte, kugelförmige Anordnung von oberflächenaktiven [Molekülen](#) in einer Flüssigkeit. Moleküle, welche zwei unterschiedlich strukturierte Enden haben (ein [hydrophiles](#) also wasseranziehendes und ein [hydrophobes](#), das heißt wasserabstoßendes) sind bestrebt, sich in einer Flüssigkeit so anzuordnen, dass das hydrophobe Ende möglichst nicht mit Molekülen der wässrigen Flüssigkeit in Kontakt kommt. Eine Möglichkeit dafür ist, dass sie eine Doppelschicht bilden, bei der die gleich gerichteten hydrophoben Enden jeweils zueinander schauen, während die hydrophilen Enden jeweils eine eigene Schicht bilden. Aus den resultierenden Doppelschichten entstehen typischerweise spontan kugelförmige, Säckchenartige Strukturen. Ein solches kleines Säckchen („Vesikel“) wird als Liposom bezeichnet. Dabei ist es möglich, dass ein Liposom sehr klein und nur von einer einzelnen Lipiddoppelschicht umgeben ist. Ein Liposom kann aber auch größer und von mehreren, konzentrischen Doppelschichten umgeben sein.

**Nano**

Nano (griech. „Zwerg“) steht für:

- den milliardsten ( $10^{-9}$ ) Teil als Vorsatz vor einer Maßeinheit
- eine Kurzform für den Nanometer, ( $=10^{-9}$  m)

**Nanomaterialien**

Nach dem Entwurf des ISO Technical Committee 299, der als Arbeitsdefinition von der OECD

<b>Nanoobjekte</b>	<p>übernommen wurde, werden unter Nanomaterialien entweder sogenannte Nanoobjekte oder nanostrukturierte Materialien verstanden Nanopartikel (BAuA / VCI: Leitfaden für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz, Stand 27.08.2007, S. 1.)</p> <p>„<i>Nanoobjekte</i> sind Materialien, die entweder in ein, zwei, oder drei äußeren Dimensionen <i>nanoskalig (näherungsweise 1-100 nm)</i> sind; typische Vertreter sind Nanoplättchen, Nanostäbchen und Nanopartikel (BAuA / VCI: Leitfaden für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz, Stand 27.08.2007, S. 1.).</p>
<b>Nanopartikel</b>	<p>„Als "Nanopartikel" werden Materialien bezeichnet, die in drei äusseren Dimensionen nanoskalig sind (BAuA / VCI: Leitfaden für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz, Stand 27.08.2007, S. 1.).</p>
<b>Nanostrukturierte Materialien</b>	<p>Nanostrukturierte Materialien haben eine innere nanoskalige Struktur. Typische Vertreter sind Aggregate und Agglomerate von Nanoobjekten.</p>
<b>Nanotechnologie</b>	<p>Nanotechnologie ist bereits heute ein wichtiges Werkzeug der Chemie, Materialtechnik, Optik, Elektronik, den Biowissenschaften und der Medizin. Nanotechnologie ist somit keine klar definierte einzelne Technologie und auch kein bestimmtes Produkt, sondern ein Sammelbegriff unter dem verschiedene Forschungsaktivitäten, Techniken, Produkte und Methoden zusammengefasst werden (Beispiele: Nanostrukturierte Oberflächen mit dem sogenannten Lotuseffekt, Herstellung von Computerchips, Krebstherapie unter Einsatz von Nanopartikeln).</p>
<b>Nanotopes®</b>	<p>Durch Dissoziation spaltbare nicht kovalent gebundene Nano Delivery Systeme.</p>
<b>Poly lactogluconate</b>	<p>Kovalent gebundene, enzymatisch spaltbare Nano Delivery Systeme</p>
<b>TINODERM®</b>	<p>Registrierter Handelsname für Nano Delivery Systeme der Ciba Spezialitätenchemie AG für die Kosmetik-Industrie</p>

## 9 Literatur

- Artmann, C., Rohding, J., Ghyczy, Pratzel, HG. (1990), Liposomes from soya phospholipids as percutaneous drug carriers. 1st communication: qualitative in vivo investigations with antibody-loaded liposomes, in: *Arzneimittelforschung*. 1990 Dec;40(12):1363-5.
- Aston, R.(2005), *Nanotechnology Applications for Drug Delivery*, in: Pharmatech Europe, April 2005 Vol. 17 No. 4
- Baschong, W. et al. (2001), Direct evidence of bioconversion of vitam E acetate into vitamin E: an ex vivo study in viable human skin. *Journal of cosmetic Science* 52, 2001, p. 155-161
- Baschong, W., Lueder, M. (2002), Nano-Delivery-System zur Förderung der Bio-Conversion von Provitamin Vitamin E Acetate in freies Vitamin E durch den Transport in die lebende Haut. Carrier System and Formulation determine performance of esther-protected cosmetic active, in: *SÖFW Journal*,128 (5) 10-13 (2002).
- Bianco, A. et al (2005), *Current Opinion in Chemical Biology*, 2005, 9: 674 – 679,
- Bianco, A., Kostarelos, K., Prato, M. (2005), Application of carbon nanotubes in drug delivery, in: *Current Opinion in Chemical Biology* 2005, 9: 674 - [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
- Donaldson, K. et al. (2006), Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety, *ToxSci Advance Access* published February 16, 2006
- Duncan, R. (2003), The Dawining Era of Polymertherapeutics, in: *Nature Review Drug Discovery*, May 2003, Volume 2 PP 347 – 360
- Fatouros, P., et al.(2006), In vitro and in vivo imaging, of a new endohedral metallo-Fullerene Nanoparticle, *Radiology* 2006, published online before print, July 12, 2006.
- Friends of the Earth (2006), *Nanomaterials, sunscreens and cosmetics: small ingredients – big risks*, Report May 2006
- Gharbi N. et al. (2005), *Nanoletters* Vol 5, No 12, 2005
- Gharbi, N., Pressac, M., Hadchouel, M., Szwarc, H., Wilson, S.R., Moussa, F. (2005) Fullerene is an Powerful Antioxidant in Vivo with No Acute or Subacute Toxicity, in: *NANO LETTERS* 2005, Vol.5 No.12
- Ghibelli, L. et al. (2005), *Gltal Med. Lav Erg.* 2005, 27: 3: 383 – 384
- Gordon, T.J., Helmer, O. (1964), *Report on an Long Range Forecasting Study*, RAND Paper P-2982, Santa Monica, 1964
- Grobe A. (2006 a): *Harmonie auf Zeit. Nanotechnologie im Dialog*. In: *politische ökologie* 101, *Nanotechnologie*, S. 46-49
- Grobe A. (2006 b): *Konsequenzen aus dem Fall „Magic Nano“*. In: *Hessisches Ministerium für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung (Hrsg.), NanoKommunikation, Leitfaden zur Kommunikation von Chancen und Risiken der Nanotechnologien für kleine und mittelständische Unternehmen in Hessen*, S. 15
- Grobe A. (2006 c) *Nano als Risiko-Thema für Experten? Prognosen für die zukünftige Debatte*. In: *Punkt um*, Oktober 2006, S. 3-4

- Grobe A., Eberhard C., Hutterli M. (2005): Nanotechnologie im Spiegel der Medien: Medienanalyse zur Berichterstattung über Chancen und Risiken der Nanotechnologie. Stiftung Risiko-Dialog, St. Gallen
- Grobe, A., Jäger, A., Riede, M., Schetula, V., Veller, M., Zimmer, R. (2007a), Experten-Delphi zu Risiken nanotechnologischer Anwendungen in den Bereichen Lebensmittel, kosmetische Erzeugnisse und Verbraucherprodukte, in: UMIT Nr. 1/2007, Umweltmedizinischer Informationsdienst des Umweltbundesamtes, Berlin, S. 10-14
- Grobe A., Jäger A., Riede M., Schetula V., Veller M., Zimmer, R. (2007b), Delphi-Befragung zu Nanotechnologien in den Bereichen Nahrungsmittel, kosmetische Erzeugnisse und Bedarfsgegenstände im Auftrag des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), Berlin, Abschlussbericht im Erscheinen
- Grobe, A. (2007c), Europa setzt auf Dialoge, Neue Wege der (Risiko)Kommunikation für Nanotechnologien, in: André Gzásó; Sabine Greßler; Fritz Schiemer (Hrsg.), Nano - Chancen und Risiken aktueller Technologien, Springer Verlag, 2007, S. 199-214.
- Grobe, A., Eberhard, C., Hutterli, M.(2005) Nanotechnologie im Spiegel der Medien: Medienanalyse zur Berichterstattung über Chancen und Risiken der Nanotechnologie, Januar 2001-April 2005, Herausgegeben von der Stiftung Risiko-Dialog, St. Gallen
- Haas, K.-H., Hutter, F., Warnke, P., Wengel, J.(2003) Produktion von und mit Nanopartikeln – Untersuchung des Forschungs- und Handlungsbedarfes für die industrielle Produktion. Gefördert durch BMBF Förderkennzeichen: 02PH 2107, Projektträger PTF. Würzburg Juli 2003.
- Haller, M. / Hellmann-Grobe, A. (2001), Bewältigung von Risiken und Gefahren: Der 11. September und seine Folgen, Internet-Publication for the SATW (Swiss Academy for Technical Science) 2001.
- Hardman, R. (2006), A Toxicological Review of Quantum Dots: Toxicity Depends on Physicochemical and Environmental Factors, in: Environmental health perspective, Vol. 114, No 2, February 2006
- Hellmann-Grobe, A. (2000), Dialogprozesse: Gestaltungsansätze für Dialoge im globalisierten Umfeld, Bamberg, 2000
- Hellmann-Grobe, A. (2001), Wege in die Zukunft: Risiko-Dialoge in den Brennpunkten der Gesellschaft, in: Zucker, B.(Hrsg.), Risiko-Dialog – Von der Idee zur konkreten Umsetzung, St. Gallen, 2001, S. 21-36.
- Kirijavainen, M., et al. (1996), Interaction of liposomes with human skin in vitro--the influence of lipid composition and structure, in: Biochim Biophys Acta. 1996 Dec 13;1304(3):179-89.
- Linestone, H.A., Turoff, M., (2002), The Delphi Method: Techniques and Applications. Adison-Wesley Pub. Co.
- Linestone. H.A. (1978), The Delphi Technique. In: Fowles, J.(Hrsg.) Handbook of Future Research. Conneticut, S. 273-300.
- Nel, A., Xia, T., Mädler, L., Li, L. (2006), Toxic Potential of Material at the Nanolevel, in: Science 3. February 2006
- Oberdörster, E. (2004), Environmental Health Perspectives, vol. 112, No 10: 2004
- Ogilvie Robichaud, C., Tanzil, D., Weilenmann, U., Wiesner, M.R.(2005), Relative Risk Analysis of Several Manufactured Nanomaterials: an Insurance Industry Context, in: Environmental Science & Technology 2005, 39, 8985-8994

- Renn, O. (1994): Politische Entscheidungen und die Multidimensionalität von Technikfolgenabschätzung – ein unaufhebbares Dilemma. In: Grunwald, A., Sax, H. (Hrsg.), Technikbeurteilung in der Raumfahrt, Anforderungen, Methoden, Wirkungen, Berlin, 1994, S. 105-124
- Steinfeld et al. (2004), Nachhaltigkeitseffekte durch die Herstellung und Anwendung nanotechnologischer Produkte, Schriftenreihe des IÖW 177/04, Berlin 2004.
- Stiftung Risiko-Dialog (2000), Nachhaltigkeit in Landwirtschaft und Ernährung: Differenzierte Standpunkte zum Bt-Mais von Novartis, RiskDok Nr. 001, 2000.
- US Environmental Protection Agency (EPA) (2005), Nanotechnology White Paper Draft December, 2005
- Warheit, D. B. et al (2004) Toxicol Sci, 2004, 77,117
- Webler, T., Renn, O.(1991), The Group Delphi: A Novel Instrument To Reduce Uncertainty. In: Technological Forecasting and Social Change 39/3, 1991
- Zucker, B.(Hrsg.) (2001), Risiko-Dialog – Von der Idee zur konkreten Umsetzung, St. Gallen, 2001

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 4-Phasen-Modell für Stakeholder-Dialoge (Grobe, A. 2002).....	8
Abbildung 2: Schema des Produkt-Lebenszyklus (Quelle Ciba Spezialitätenchemie AG) .....	9
Abbildung 3: Unterscheidung von Nano-Delivery-Systeme in spaltbare und stabile Systeme, Quelle: Ciba Spezialitätenchemie AG .....	17
Abbildung 4: Liposome, 100 – 150 nm    Abbildung 5 :Nanotopes® 20 – 40 nm Quelle: Ciba Spezialitätenchemie AG    Quelle Ciba Spezialitätenchemie AG .....	20
Abbildung 6 : Konventionelle Trägersysteme und Nanotopes® im Vergleich .....	21
Abbildung 7 : Nachweis der Effizienz von Tinoderm® Nano-Delivery Systemen.....	22
Abbildung 8: Vorgehensweise in Ökobilanzen nach ISO 14040 .....	46
Abbildung 9: Festlegung der Systemgrenzen für die orientierende Ökobilanz (gültig sowohl für das Mikro-Delivery-System- und das Nano-Delivery-System) .....	48
Abbildung 10 : Bewertung der Toxizität verschiedener Nanomaterialien im deutschen Experten-Delphi zur Nanotechnologie (N=66), Grobe et al. 2007.....	54
Abbildung 11 : Erwartung von gesundheitlichen Effekte nach Exposition mit Fullerenen (N= 56) im Deutschen Experten-Delphi zur Nanotechnologie (Grobe et al. 2007) .....	55
Abbildung 12 : Weiter Aspekte der Risikobewertung im Bereich Kosmetik, Grobe et al. 2007 .....	56
Abbildung 13: Generelle Chancen-Risiko-Bewertung des ersten Samples der Medienanalyse .....	58
Abbildung 14: Generelle Chancen-Risiko-Bewertung des zweiten Samples der Medienanalyse .....	58
Abbildung 15: Anwendungsfelder der Nanotechnologie Nennungen in % der Artikel des 1. Samples .....	59
Abbildung 16: Anwendungsgebiete der Pharma/Medizin im 2. Sample.....	60
Abbildung 17: Genannte Funktionen des Drug-Delivery (DD) .....	60