ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 10801— 2015

НАНОТЕХНОЛОГИИ

Наноаэрозоли для оценки токсичности при ингаляционном поступлении в организм. Генерирование методом испарения/конденсации

(ISO 10801:2010, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2016

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным учреждением «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН) на основе собственного аутентичного перевода на русский язык международного стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 441 «Нанотехнологии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 ноября 2015 г. № 1709-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 10801:2010 «Нанотехнологии. Генерирование металлических наночастиц для испытаний токсичности ингаляции методом испарения/конденсации» (ISO 10801:2010 «Nanotechnologies — Generation of metal nanoparticles for inhalation toxicity testing using the evaporation/condensation method»).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5—2012 (пункт 3.5).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации и действующие в этом качестве межгосударственные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в ГОСТ Р 1.0—2012 (раздел 8). Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, 2016

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Введение

Ежегодно увеличивается производство нанопродукции, содержащей наночастицы серебра, золота, углерода, оксида цинка, диоксида титана и диоксида кремния. По мере расширения сфер применения нанопродукции возрастает риск воздействия наночастиц на здоровье человека. Работники нанотехнологических производств подвержены риску воздействия наночастиц на рабочих местах, а потребители — при высвобождении наночастиц из готовой продукции.

Существующие данные о токсичности наночастиц ограничены. Процессы производства наноматериалов и нанопродукции включают методы осаждения из газовой фазы и жидкой фазы (например, из коллоидных растворов), процессы истирания. Наночастицы могут попадать в организм человека при вдыхании, через кожные покровы и перорально. Воздействие наночастиц на организм человека может произойти при ингаляционном поступлении вследствие утечек в процессе синтеза наноматериалов методами осаждения из газовой фазы, при загрязнении воздуха рабочей зоны в результате обработки, переработки или упаковки нанопродукции [7]. Воздействие на здоровье человека промышленных наночастиц, содержащихся в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны, может произойти в процессе производства, применения и утилизации наноматериалов, поэтому должны быть предприняты соответствующие меры по обеспечению безопасности населения и охраны и труда работников.

Вызывает трудности отсутствие стандартизованных методов испытаний по оценке токсичности наночастиц при ингаляционном поступлении в организм и методов генерирования наноаэрозолей, состоящих из наночастиц. Аэрозольные наночастицы можно получать из порошков, однако размеры таких частиц могут превышать требуемые вследствие их агрегации и агломерации, что является препятствием для адекватной оценки влияния наночастиц на дыхательную систему. С целью получения данных о воздействии наночастиц на здоровье человека при вдыхании необходимо получить наночастицы, переместить их в зону дыхания экспериментальных животных и провести кратковременные и долговременные испытания по оценке токсичности. Метод испарения/конденсации, основанный на испарении металла (например, серебра) с последующей конденсацией, обеспечивает получение наноаэрозолей со стабильными характеристиками (распределением наночастиц по размерам и счетной концентрацией наночастиц), значения которых соответствуют требованиям, установленным к кратковременным и долговременным испытаниям по оценке токсичности при ингаляционном поступлении.

Настоящий стандарт устанавливает метод испарения/конденсации для генерирования наноаэрозолей, состоящих из наночастиц серебра размером не более 100 нм. Применяя метод испарения/конденсации, представленный в приложении А, можно проводить непрерывные испытания по оценке токсичности наноаэрозоля при ингаляционном поступлении в течение 90 дней. Полученные методом испарения/конденсации наночастицы могут быть использованы при проведении различных исследований, в том числе исследований на клетках человека с помощью устройств для диагностики *in vitro* и «лаборатории-на-чипе» [8]–[11], а также в исследованиях на животных, посредством экспозиции наночастицами всего тела животного, «только через голову» и «только через нос». Метод испарения/конденсации, приведенный в настоящем стандарте, может быть применен для генерирования наноаэрозолей, состоящих из наночастиц золота или других металлов, при условии, что температура плавления и скорость испарения исходного материала приблизительно такие же, как у серебра.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАНОТЕХНОЛОГИИ

Наноаэрозоли для оценки токсичности при ингаляционном поступлении в организм. Генерирование методом испарения/конденсации

Nanotechnologies. Nanoaerosols for inhalation toxicity testing. Generation by evaporation/condensation method

Дата введения — 2016—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на аэрозоли, состоящие из наночастиц серебра (далее — наноаэрозоли), для оценки токсичности при ингаляционном поступлении в организм и устанавливает метод испарения/конденсации для генерирования наноаэрозолей. Метод испарения/конденсации можно применять для генерирования наноаэрозолей, состоящих из наночастиц золота.

2 Нормативные ссылки

Нижеуказанные документы содержат положения, которые посредством ссылок в данном тексте составляют положения настоящего стандарта.

Для датированных ссылок применяют только ту версию, которая была упомянута в тексте. Для недатированных ссылок необходимо использовать самое последнее издание документа (включая любые поправки).

ИСО/ТС 27687 Нанотехнологии. Термины и определения нанообъектов. Наночастица, нановолокно и нанопластина (ISO/TS 27687, Nanotechnologies — Terminology and definitions for nano-objects — Nanoparticle, nanofibre and nanoplate)

ИСО 15900 Определение распределения частиц по размеру. Анализ дифференциальной подвижности частиц аэрозолей в электрическом поле (ISO 15900, Determination of particle size distribution — Differential electrical mobility analysis for aerosol particles)

ИСО/МЭК 17025 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий (ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories)

ОЭСР Тест № 403 Руководство по проведению тестирования химических веществ. Острая токсичность при ингаляционном поступлении [OECD Test Guideline (TG) 403, Acute Inhalation Toxicity]

ОЭСР Тест № 412 Руководство по проведению тестирования химических веществ. Подострая ингаляционная токсичность: 28-дневное исследование [OECD Test Guideline 412 (TG) 412, Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study]

ОЭСР Тест № 413 Руководство по проведению тестирования химических веществ. Субхроническая ингаляционная токсичность: 90-дневное исследование [OECD Test Guideline 413 (TG) 413, Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study]

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ИСО/ТС 27687, ИСО 15900, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1

система анализа дифференциальной электрической подвижности частиц; САДЭП (differential mobility analyzing system, DMAS): Система, применяемая для измерения распределения субмикронных частиц аэрозоля по размерам, состоящая из классификатора дифференциальной электрической подвижности частиц, нейтрализатора, счетчика частиц, соединительных трубок, компьютера и программного обеспечения.

[ИСО 15900:2009, статья 2.8]

Издание официальное

3.2

классификатор дифференциальной электрической подвижности частиц; КДЭП (differential electrical mobility classifier, DEMC); спектрометр дифференциальной электрической подвижности частиц; СДЭП (differential electrical mobility spectrometer, DEMS): Устройство, распределяющее аэрозольные частицы по размерам в соответствии с их электрической подвижностью и регистрирующее частицы только определенных размеров.

Примечание — Принцип распределения частиц по размерам в КДЭП основан на уравновешивании электрического заряда каждой частицы с силой ее аэродинамического сопротивления при прохождении через электрическое поле. Электрическая подвижность частиц зависит от их размеров, режимов работы и формы КДЭП. Размер частицы можно определить по числу зарядов на ней.

[ИСО 15900:2009, статья 2.7]

3.3

счетчик конденсированных частиц; СКЧ (condensation particle counter, CPC): Устройство, регистрирующее частицы и измеряющее их счетную концентрацию в аэрозоле при заданной скорости потока частиц.

Примечания

1 Диапазон размеров частиц, регистрируемых СКЧ, — от нескольких нанометров до нескольких сотен нанометров. СКЧ можно использовать совместно с КДЭП.

2 В некоторых случаях СКЧ называют счетчиком ядер конденсации (СЯК).

[ИСО 15900:2009, статья 2.5, определение термина изменено]

3.4

камера для ингаляционной экспозиции (inhalation exposure chamber); ингаляционная камера (inhalation chamber); камера для экспозиции (exposure chamber): Устройство, предназначенное для введения установленной дозы испытуемого газообразного вещества в организм экспериментального животного через его дыхательные пути, воздействуя «только через нос» или «через все тело», в течение заданного периода времени.

Примечание — Термин «только через нос» является синонимом терминов «только через голову» и «только через мордочку».

[ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413]

3.5 **система генерирования наноаэрозоля методом испарения/конденсации** (evaporation/condensation nanoparticle generator system): Совокупность устройств, применяемых для получения аэрозоля, состоящего из наночастиц, методом испарения/конденсации, подсоединяемых к камере для ингаляционной экспозиции или другому устройству для оценки токсичности.

3.6 **средний геометрический диаметр**; СГД (geometric mean diameter; GMD): Среднее значение распределения частиц по размерам, выраженное в виде логарифма и вычисленное по логарифму диаметров частиц, определенных с помощью САДЭП, по формуле

$$\ln(\text{СГД}) = \frac{\sum_{i=m}^{n} \Delta N_i \ln(d_i)}{N}, \quad (1)$$

где d_i — среднее геометрическое значение нижней и верхней границы диаметров частиц i-го диапазона размеров;

N — общая концентрация наночастиц;

ΔN_i — концентрация частиц i-го диапазона размеров;

m — нижняя граница диаметра частиц в размерном диапазоне;

n — верхняя граница диаметра частиц в размерном диапазоне.

Примечание — СГД можно вычислить по числу частиц, зная площадь поверхности или объемную концентрацию частиц в аэрозоле.

3.7 **стандартное геометрическое отклонение;** СГО (geometric standard deviation, GSD): Значение, характеризующее диапазон распределения наночастиц по размерам, вычисляемое для САДЭП по формуле

$$\ln(\text{СГО}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=m}^{n} N_i \left[\ln d_i - \ln(\text{СГД})\right]^2}{N-1}}. \quad (2)$$

3.8 **счетный медианный диаметр**; СМД (count median diameter, CMD): Диаметр, равный СГД, вычисленный при подсчете частиц с предполагаемым нормальным распределением.

Примечание — Формула для вычисления СМД представлена в [2]

$$\text{СМД} = x_{50,\text{г}} = x_{50,p}e^{(r-p)s^2}, \quad (3)$$

где e — основание натурального логарифма, e = 2,71828;

p — размерность распределения,

здесь p = 0 — число;

p = 1 — длина;

p = 2 — площадь;

p = 3 — объем или масса;

r — размерность распределения,

здесь r = 0 — число;

r = 1 — длина;

r = 2 — площадь;

r = 3 — объем или масса;

s — стандартное отклонение плотности распределения;

$x_{50,r}$ — медианный размер частиц из кумулятивного распределения частиц по размерам r.

4 Метод испарения/конденсации

4.1 Сущность метода

Наноаэрозоли получают путем нагревания исходного материала и последующего его испарения. В качестве исходного материала применяют чистое серебро в твердом состоянии с массовой долей серебра не менее 99,99 %. Пар серебра охлаждают до образования зародышей и конденсируют до формирования аэрозольных наночастиц серебра. Пример генерирования наноаэрозоля, состоящего из наночастиц серебра, методом испарения/конденсации представлен в приложении А.

4.2 Подготовка оборудования

4.2.1 Систему генерирования наноаэрозоля проверяют на соответствие установленным в программах и методиках испытаний требованиям к скорости потока воздуха, температуре испарения исходного материала, длине зоны охлаждения и температурным градиентам.

Перед подачей наноаэрозоля в камеру(ы) для ингаляционной экспозиции (далее — ингаляционная камера) определяют следующие характеристики наноаэрозоля:

- счетную концентрацию наночастиц;
- массовую концентрацию наночастиц;
- распределение наночастиц по размерам;
- стабильность наноаэрозоля.

В процессе испытаний в ингаляционной камере постоянно и/или периодически определяют распределение наночастиц по размерам, не прерывая процесс экспозиции.

При необходимости дополнительно определяют такую характеристику наноаэрозоля, как распределение электрических зарядов на наночастицах, в этом случае значение данной характеристики регистрируют в протоколе. Значения распределения электрических зарядов на наночастицах должны быть установлены в соответствующих программах и методиках испытаний.

4.2.2 Ингаляционные камеры и вспомогательное оборудование должны соответствовать ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413.

4.2.3 Ингаляционные камеры и вспомогательное оборудование должны быть подготовлены для проведения испытаний по оценке токсичности наноаэрозолей при ингаляционном поступлении в организм.

Примечания

1 Осаждение аэрозольных наночастиц на стенках ингаляционной камеры происходит вследствие броуновского движения, а изменение размеров наночастиц — вследствие их агрегации/агломерации. Процесс осаждения зависит от размеров наночастиц, значений электростатического заряда, концентрации наночастиц и времени их нахождения в камере [12].

2 В зависимости от цели исследования может возникнуть необходимость выполнить нейтрализацию заряда наноаэрозоля.

3 С целью уменьшения потерь наночастиц при их осаждении в оборудовании необходимо применять соединительные трубки минимальных длины и диаметра.

4.2.4 В целях получения достоверных результатов оценки токсичности наноаэрозолей ингаляционную камеру (или камеры) и вспомогательное оборудование (пробоотборники и систему соединительных трубок) перед проведением испытаний проверяют на соответствие требованиям ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413 и [31].

Примечание — Следует учитывать, что в пробоотборниках и соединительных трубках, электромагнитных клапанах и/или другом оборудовании, предназначенном для транспортирования проб наноаэрозоля из ингаляционной камеры к устройству, с помощью которого выполняют измерения и осуществляют контроль, может возникнуть возможность потерь наночастиц, что приведет к изменению результатов определения распределения наночастиц по размерам.

4.2.5 Измерительное оборудование должно быть откалибровано и/или поверено в соответствии с ИСО/МЭК 17025.

Система анализа дифференциальной электрической подвижности частиц (САДЭП) должна быть откалибрована на заводе-изготовителе. Сведения о калибровке САДЭП должны быть зарегистрированы в протоколе.

5 Общие требования

5.1 Требования к системе генерирования наноаэрозоля

Требования к системе генерирования наноаэрозоля должны быть установлены в соответствующих программах и методиках испытаний и быть достаточными для обеспечения заданных значений следующих характеристик:

a) скорости испарения исходного материала, мкг/ч;

b) расхода воздуха, $м^3$/ч;

c) продолжительности непрерывной работы системы генерирования наноаэрозоля при заданных значениях скорости испарения исходного материала и расхода воздуха.

5.2 Требования к наноаэрозолю

5.2.1 Наноаэрозоль должен состоять из наночастиц, имеющих средний геометрический диаметр (СГД) менее 100 нм. Для обеспечения выполнения этого требования контролируют скорость испарения и конденсации исходного материала, время его нахождения в каждой зоне системы генерирования наноаэрозоля. В случае если данное требование не выполнимо, представляют соответствующее экспертное заключение.

5.2.2 Стандартное геометрическое отклонение (СГО) должно быть не менее 2 и соответствовать СГО, установленному в ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413.

5.2.3 Наноаэрозоль должен содержать минимум примесей. Допустимое содержание примесей в наноаэрозоле должно быть установлено в соответствующих программах и методиках испытаний. В протокол включают сведения о наличии, наименовании и массовой доле примесей в наноаэрозоле [30].

Примечание — Для определения наличия и массовой доли примесей в наноаэрозоле может возникнуть необходимость проведения дополнительного исследования химического состава наночастиц.

5.3 Требования к воздуху в ингаляционной камере

5.3.1 Воздух в ингаляционной камере должен быть пригоден для дыхания экспериментальных животных, содержать не менее 19 % кислорода и соответствовать ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413 и [31]. С этой целью для генерирования наноаэрозоля используют атмосферный воздух.

5.3.2 Материалы, применяемые в оборудовании системы генерирования наноаэрозоля (герметики, склеивающие, смазывающие и отделочные материалы), не должны выделять летучих соединений.

5.3.3 Температура воздуха в ингаляционной камере должна соответствовать ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413 и [31].

5.3.4 Воздух, подаваемый в систему генерирования наноаэрозоля и ингаляционную камеру, должен быть очищен с помощью высокоэффективного (HEPA) фильтра (далее — HEPA фильтр) и не содержать загрязняющие вещества, в том числе пыль, микроорганизмы и посторонние наночастицы.

5.4 Требования безопасности

5.4.1 При работе с оборудованием персонал должен соблюдать установленные требования безопасности.

5.4.2 Должны быть приняты меры, исключающие возможность случайного контакта персонала с горячими поверхностями и электрическими проводами.

5.4.3 Отработанный воздух должен быть очищен с помощью HEPA фильтра.

5.4.4 Должны быть приняты меры, исключающие возможность выброса наноаэрозоля из системы генерирования в окружающую среду.

5.4.5 Для предотвращения выброса наноаэрозоля в окружающую среду и его воздействия на персонал давление в ингаляционной камере должно быть ниже давления окружающей среды. Перепад давления — не менее 49 Па. Для предотвращения попадания в ингаляционную камеру загрязняющих веществ допускается поддерживать в ней давление выше давления окружающей среды. В этом случае ингаляционную камеру помещают в дополнительный вентилируемый резервуар с целью минимизации воздействия наноаэрозоля на персонал.

Для экспозиции экспериментальных животных «только через нос» давление в ингаляционной камере должно быть выше давления окружающей среды. В этом случае для предотвращения выброса наноаэрозоля в окружающую среду испытания проводят в специальном закрытом помещении, оборудованным вытяжной вентиляцией [30].

Во время проведения испытаний выполняют непрерывный (визуальный и автоматический) контроль давления в ингаляционной камере с визуальной и звуковой сигнализацией.

Примечание — Для предотвращения выброса наноаэрозоля в окружающую среду осуществляют регулярный контроль герметичности применяемого оборудования, например, определяют места негерметичности по пузырькам воздуха (мыльным пузырям) в местах промазки мыльным раствором, или с помощью специальных приборов. При экспозиции экспериментальных животных «только через нос» предотвратить выброс наноаэрозоля в окружающую среду можно с помощью системы специальных герметичных трубок, однако при этом следует учитывать возможность увеличения температуры и влажности в ингаляционной камере [29].

6 Контроль рабочих характеристик системы генерирования наноаэрозоля

6.1 Определение характеристик наноаэрозоля

С целью контроля рабочих характеристик системы генерирования наноаэрозоля перед проведением испытаний определяют счетную концентрацию наночастиц, массовую концентрацию наночастиц и распределение наночастиц по размерам. Значения счетной концентрации наночастиц, массовой концентрации наночастиц и распределения наночастиц по размерам должны быть установлены в соответствующих программах и методиках испытаний.

Полученные значения массовой концентрации наночастиц и счетной концентрации наночастиц сравнивают и получают информацию об эффективности работы системы генерирования наноаэрозоля.

6.2 Требования к процессу определения распределения наночастиц по размерам

В процессе выполнения измерений для определения распределения наночастиц по размерам, счетной и массовой концентраций наночастиц, выполняют квазинепрерывный контроль стабильности наноаэрозоля и работы системы генерирования с помощью соответствующих приборов. Для определения распределения наночастиц по размерам, счетной и массовой концентраций наночастиц следует применять методы, позволяющие получать полную информацию о характеристиках наноаэрозоля, и оборудование, обеспечивающее точность измерений, соответствующую требованиям, необходимым для оценки токсичности наноаэрозоля при ингаляционном поступлении в организм. Во избежание ошибок диапазон измерений применяемого оборудования должен быть достаточным для определения размеров различных частиц и вычисления удельной площади поверхности наноаэрозоля по его массе или объему. Диапазон измерений применяемого оборудования должен быть установлен в соответствующих программах и методиках испытаний.

Примечание — Распределение наночастиц диаметром менее 100 нм по размерам определяют с помощью САДЭП.

6.2.1 Выполнение измерений

Распределение наночастиц по размерам определяют по ИСО 15900.

6.2.2 Отбор проб

Во избежание возникновения электрического заряда наноаэрозоля во время проведения измерений для отбора наночастиц применяют фильтры, имеющие покрытие из углеродных материалов. Фильтры помещают на специальные сеточки (200 ячеек) и просматривают на просвечивающем электронном микроскопе (ПЭМ). Для определения диаметра наночастиц используют 100 000-кратное увеличение ПЭМ. Размеры наночастиц определяют с помощью

энергодисперсионного рентгеновского спектрометра с ускоряющим напряжением, значение которого должно быть установлено в соответствующих программах и методиках испытаний. Отбор наночастиц и определение характеристик наноаэрозоля проводят в соответствии с требованиями, установленными в соответствующих программах и методиках испытаний. В зависимости от целей испытаний определяют дополнительные характеристики наноаэрозоля [3], [6], [13], [15], [17], [18], [27].

6.3 Требования к процессу определения массовой концентрации наночастиц

Массовую концентрацию наночастиц определяют гравиметрическим методом с использованием фильтра. Пробы воздуха отбирают из зоны дыхания животных. Массовую концентрацию наночастиц вычисляют путем деления массы наночастиц, собранных на фильтре, на объем воздуха, пропущенного через фильтр.

Примечание — Массовую концентрацию наночастиц можно определять методом измерения массы наночастиц, содержащихся в исследуемом воздухе, основанного на поглощении бета-лучей твердыми частицами, методами с использованием вибрационных микровесов с коническим элементом и пьезоэлектрических микровесов, а также другими методами, основанными на химическом анализе частиц, отобранных на фильтре.

Минимальная скорость потока воздуха должна быть выше, чем предел обнаружения метода, используемого для определения массовой концентрации наночастиц [5].

Массовую концентрацию наночастиц можно определить по значениям счетной концентрации наночастиц при условии, что известны (точно или предположительно) заряд и плотность наночастиц [19]. При этом следует учитывать, что если плотность наночастиц неизвестна или определена неточно, то могут быть получены ошибочные результаты.

6.3.1 Отбор проб

Наночастицы отбирают на мембранный фильтр при заданной скорости потока воздуха с помощью зонда. Скорость потока воздуха и периодичность отбора проб должны быть установлены в соответствующих программах и методиках испытаний. Периодичность отбора проб наноаэрозоля устанавливают с учетом времени, затрачиваемого на взвешивание фильтра с отобранными наночастицами на микровесах. Массовую концентрацию наночастиц выражают в мг/л или мг/м^3.

6.3.2 Частота отбора проб и контроль параметров процесса генерирования

6.3.2.1 Частота отбора проб наноаэрозоля должна быть установлена в соответствующих программах и методиках испытаний. Частоту отбора проб устанавливают в зависимости от потребности в определении массовой концентрации наночастиц, счетной концентрации наночастиц, распределения наночастиц по размерам. Значения массовой концентрации наночастиц, получаемые при отборе каждой пробы наноаэрозоля в ингаляционной камере, не должны отклоняться от среднего значения массовой концентрации наночастиц более чем на ± 20 % [30], [31].

6.3.2.2 В процессе генерирования наноаэрозоля осуществляют непрерывный контроль температуры и скорости потока воздуха в зонах испарения и конденсации.

7 Характеристики наноаэрозоля и требования к экспозиции экспериментальных животных

7.1 Определение содержания примесей в наноаэрозоле

Методы определения содержания примесей в наноаэрозоле должны быть установлены в соответствующих программах и методиках испытаний.

7.2 Диапазон размеров наночастиц

Наноаэрозоль, подаваемый в ингаляционную камеру, должен состоять из наночастиц, имеющих СГД менее 100 нм. Определение и контроль СГД наночастиц в ингаляционной камере осуществляют в соответствии с ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413.

7.3 Определение счетной концентрации наночастиц

Счетную концентрацию наночастиц в ингаляционной камере определяют и контролируют в соответствии с ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413. Единицей измерения счетной концентрации наночастиц является число отдельных наночастиц в единице объема воздуха (наночастиц/см^3).

7.4 Форма наночастиц

7.4.1 Наноаэрозоль, подаваемый в ингаляционную камеру, должен содержать наночастицы сферической формы. В зависимости от целей испытаний допускается генерирование наночастиц другой формы. В этом случае форма наночастиц должна быть установлена в соответствующих программах и методиках испытаний. Форму наночастиц контролируют, получая изображения с помощью ПЭМ или растрового электронного микроскопа (РЭМ).

Степень диспергирования или агрегации/агломерации наночастиц должна быть установлена в соответствующих программах и методиках испытаний.

7.4.2 При определении характеристик наноаэрозоля следует учитывать наличие и долю в нем неагломерированных наночастиц.

7.5 Стабильность наноаэрозоля

В зависимости от целей исследования наночастицы в наноаэрозоле должны быть агломерированы или не агломерированы. Агломерированность/неагломерированность наночастиц должна быть установлена в соответствующих программах и методиках испытаний. Стабильность наноаэрозоля должна быть подтверждена с помощью ПЭМ, РЭМ или другого аналогичного оборудования.

7.6 Требования к экспозиции экспериментальных животных

7.6.1 Система генерирования наноаэрозоля должна соответствовать требованиям, установленным к проведению испытаний по оценке токсичности при ингаляционном поступлении в организм.

7.6.2 Продолжительность работы системы генерирования наноаэрозоля при проведении испытаний по оценке токсичности при ингаляционном поступлении должна быть установлена в соответствующих программах и методиках испытаний.

7.6.3 Параметры экспозиции животных «через все тело» должны соответствовать ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413 и [31]:

- смену воздуха в ингаляционной камере осуществляют 10—15 раз в час;
- содержание кислорода в ингаляционной камере должно быть не менее 19 %;
- в любой точке рабочего объема камеры должны быть обеспечены одинаковые условия испытаний.

Параметры экспозиции животных «только через нос» должны соответствовать [30]:

- смену воздуха в ингаляционной камере осуществляют два-три раза за минутный объем дыхания животного (в опытах с крысами — не менее 0,5 л/мин на одну ингаляционную камеру);
- в каждой ингаляционной камере должны быть обеспечены одинаковые условия испытаний;
- содержание кислорода в ингаляционной камере должно быть не менее 19 %.

7.6.4 Оценку экспозиционной дозы и определение характеристик наночастиц, отобранных на фильтр, выполняют с помощью САДЭП.

8 Оценка процесса генерирования наноаэрозоля

Оценку стабильности и непрерывности процесса генерирования наноаэрозоля, применяемого для проведения кратковременных и долговременных испытаний, выполняют по ОЭСР Тест № 403, ОЭСР Тест № 412, ОЭСР Тест № 413. Значения общей и счетной концентраций наночастиц, СГД должны быть стабильны в течение всего времени проведения испытаний. Значения общей и счетной концентраций наночастиц в ингаляционной камере не должны отклоняться от средних значений более чем на ± 20 %.

Полученные результаты проверяют на соответствие требованиям, установленным в программах проверки на качество проведения испытаний.

9 Требования к протоколу испытаний

9.1 В протоколе указывают сведения о применяемых методах, средствах и условиях испытаний.

9.2 В протокол включают:

a) информацию об исходном материале (код изготовителя, химическое наименование или химическую формулу, номер партии и дату изготовления, торговое наименование и т. д.);

b) описание процедуры отбора проб наноаэрозоля для проведения испытаний;

c) значения счетной концентрации наночастиц, массовой концентрации наночастиц и распределения наночастиц по размерам, полученные с помощью САДЭП.

Приложение А
(справочное)

Пример генерирования наноаэрозоля, состоящего из наночастиц серебра, методом испарения/конденсации

А.1 Общая информация

Наноаэрозоли генерируют методом испарения/конденсации в трубчатой печи при атмосферном давлении. Исходный материал помещают в лодочку для сжигания, расположенную в центре печи, нагревают до заданной температуры, испаряя в газ-носитель, затем охлаждают в вытяжной трубе печи, получая наноаэрозоль, состоящий из наночастиц. С помощью метода испарения/конденсации получают наноаэрозоли, состоящие из наночастиц серебра, золота, свинца и фуллерены [11], [18], [21], [23]–[25].

Генерирование наноаэрозолей в трубчатой печи имеет следующие недостатки:

- трубчатая печь имеет большие габаритные размеры;
- трубчатая печь потребляет большое количество энергии (мощность — более 3 кВ);
- для достижения необходимых значений температуры в трубчатой печи требуется длительное время (более 30 мин);
- высокая температура внутри трубчатой печи (вокруг исходного материала) затрудняет процесс конденсации наночастиц;
- получаемый наноаэрозоль имеет высокую температуру и не пригоден для дыхания экспериментальных животных.

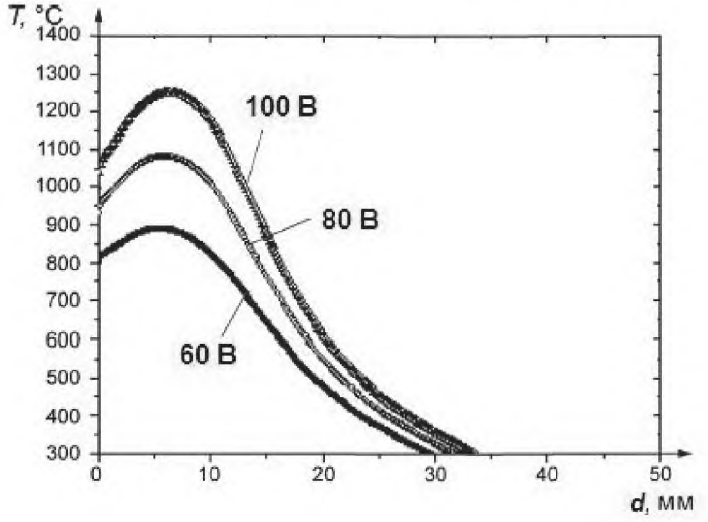
В настоящем стандарте приведен метод испарения/конденсации, применяемый для генерирования наноаэрозоля, в котором исходный материал (серебро с массовой долей серебра не менее 99,99 %) испаряют с помощью плоского керамического электрического нагревателя (далее — нагреватель).

А.2 Процесс генерирования

Исходный материал помещают на поверхность нагревателя, имеющего размеры 50 × 5 × 1,5 мм, с которого происходит испарение материала с образованием наночастиц и смешиванием их с газом-носителем [16]. Вследствие небольшой поверхности нагревателя и непродолжительного времени воздействия высоких температур на газ-носитель генерирование наноаэрозоля и его охлаждение до заданной температуры происходит быстрее, чем в трубчатой печи. Формирование наночастиц в газе-носителе происходит в тонком слое над поверхностью нагревателя. Коагуляция наночастиц снижена за счет быстрого охлаждения и смешивания с газом-носителем. Формированию неагломерированных сферических наночастиц способствуют наличие термофоретической силы, электрического поля (для получения положительно заряженных частиц) и перемешивание частиц за счет диффузии [17].

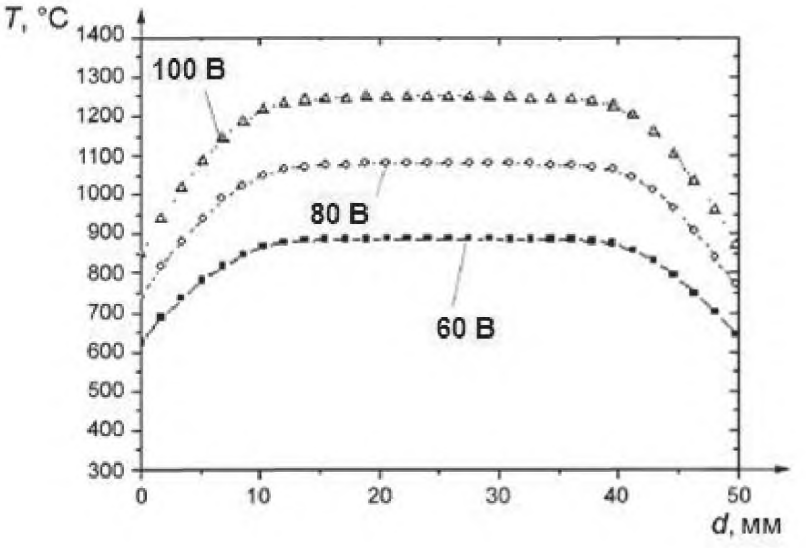
А.3 Требования к значениям температур поверхности нагревателя

Для получения наноаэрозоля с заданными характеристиками процесс генерирования должен проходить в стабильных термодинамических условиях. Значение температуры поверхности нагревателя должно быть максимально приближено к значению температуры плавления исходного материала. Значение температур поверхности нагревателя измеряют с помощью термопары или пирометра. График зависимости значений температур поверхности нагревателя от значений приложенного электрического напряжения (на осях *X* и *Y*) представлен на рисунке А.1.



T — температура, °С; *d* — расстояние, мм
а) ось *X*

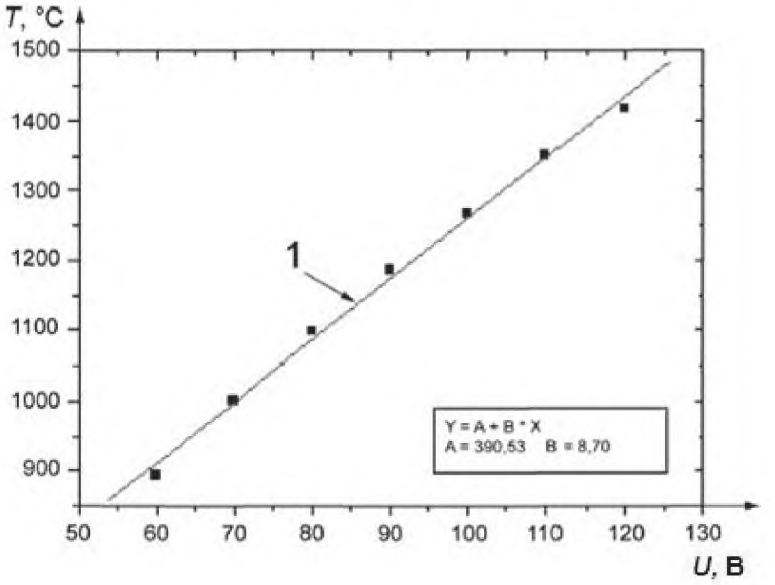
Рисунок А.1 — График зависимости значений температур поверхности нагревателя от значений приложенного электрического напряжения (на осях *X* и *Y*) [13]



T — температура, °C; *d* — расстояние, мм
b) ось *Y*
Рисунок А.1, лист 2

Измеряя и сравнивая значения температур поверхности нагревателя и значения ее излучательной способности, определяют значение относительной излучательной способности поверхности нагревателя. Значение относительной излучательной способности поверхности нагревателя составляет 0,9 для диапазона температур от 894 °C до 1417 °C.

Значение температуры поверхности нагревателя возрастает линейно с увеличением значений электрического напряжения. На рисунке А.2 представлен график зависимости значений температур поверхности нагревателя от значений приложенного электрического напряжения.



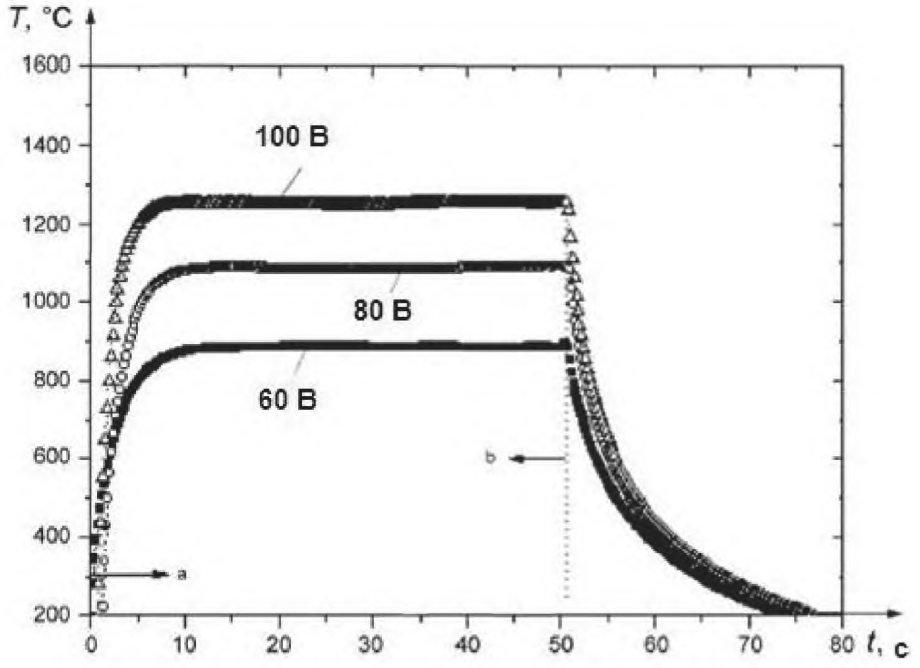
T — температура, °C; *U* — приложенное напряжение, В; *1* — линия регрессии

Рисунок А.2 — График зависимости значений температур поверхности нагревателя от значений приложенного электрического напряжения [13]

По значению относительной излучательной способности определяют распределение значений температур на поверхности нагревателя. Участок поверхности нагревателя с наибольшим значением температуры, на котором размещают исходный материал в методе испарения/конденсации (далее — зона испарения), имеет размеры 3 × 3 мм.

Время, требуемое для достижения необходимой температуры поверхности нагревателя для осуществления процесса генерирования наноаэрозоля, составляет 10 с. Далее температуру поверхности нагревателя поддерживают на постоянном уровне.

На рисунке А.3 представлен график зависимости значений температур поверхности нагревателя от времени, требуемого для достижения необходимой температуры, при различных значениях приложенного электрического напряжения.



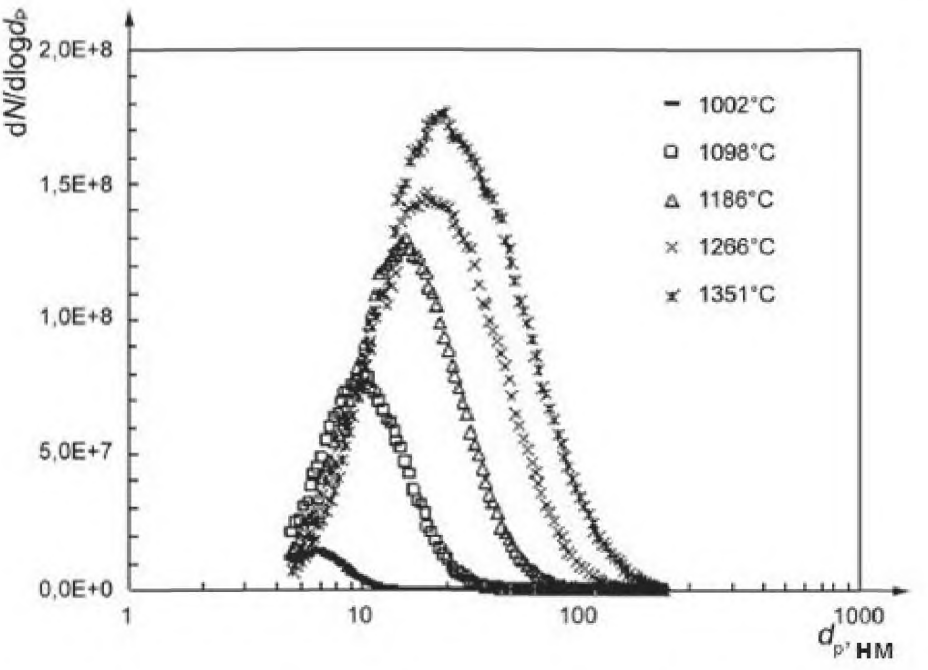
T — температура, °C; *t* — время, с; *a* — значение показателей при включении источника питания; *b* — значение показателей при выключении источника питания.

Рисунок А.3 — График зависимости значений температур поверхности нагревателя от времени, требуемого для достижения необходимой температуры, при различных значениях приложенного электрического напряжения [13]

В процессе испытаний температуру в ингаляционной камере контролируют и регистрируют в протоколе.

А.4 Определение распределения наночастиц по размерам в газе-носителе методами просвечивающей электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа

Распределение наночастиц по размерам в газе-носителе зависит от температуры поверхности нагревателя. На рисунке А.4 представлен график зависимости значений распределения наночастиц по размерам от значений температур поверхности нагревателя, при этом постоянная скорость потока газа-носителя — 4 л/мин, диаметр выпускного отверстия системы генерирования наноаэрозоля — 34 мм, масса исходного материала — 14,76 мг.

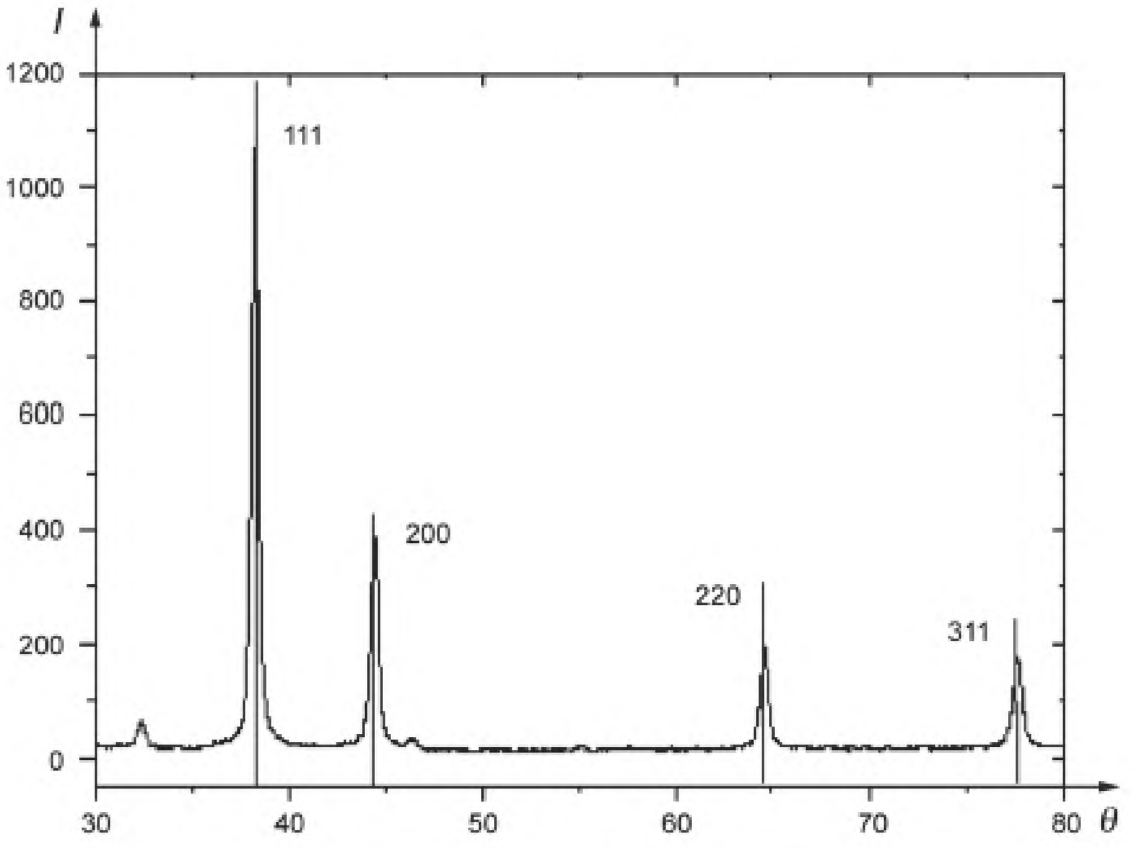


$dN/d\log d_p$ — счетная концентрация наночастиц, наночастиц/см^3; d_p — диаметр подвижности, нм

Рисунок А.4 — График зависимости значений распределения наночастиц по размерам от значений температур поверхности нагревателя [13]

Форму наночастиц контролируют, получая изображения с помощью ПЭМ. Наночастицы, сформированные при различных значениях температур поверхности нагревателя, имеют сферическую форму и не агломерированы [13]. Формирующиеся за счет коагуляции наночастицы приобретают сферическую форму благодаря высокой температуре вблизи исходного материала [20]. В методе испарения/конденсации формирование наночастиц сферической формы происходит вблизи поверхности нагревателя, имеющей высокую температуру. При удалении наночастиц с поверхности нагревателя потоком газа-носителя происходит ослабление коагуляции наночастиц вследствие быстрого охлаждения и смешивания их с газом-носителем. Формированию неагломерированных наночастиц сферической формы способствуют наличие термофоретической силы вблизи исходного материала, электрического поля (для получения положительно заряженных наночастиц) и перемешивание наночастиц за счет диффузии под воздействием высоких температур.

На рисунке А.5 представлены результаты рентгеноструктурного анализа наночастиц, выполненного с помощью рентгеновского дифрактометра и CuK излучения.



I — интенсивность пиков; θ — угол рассеяния, град

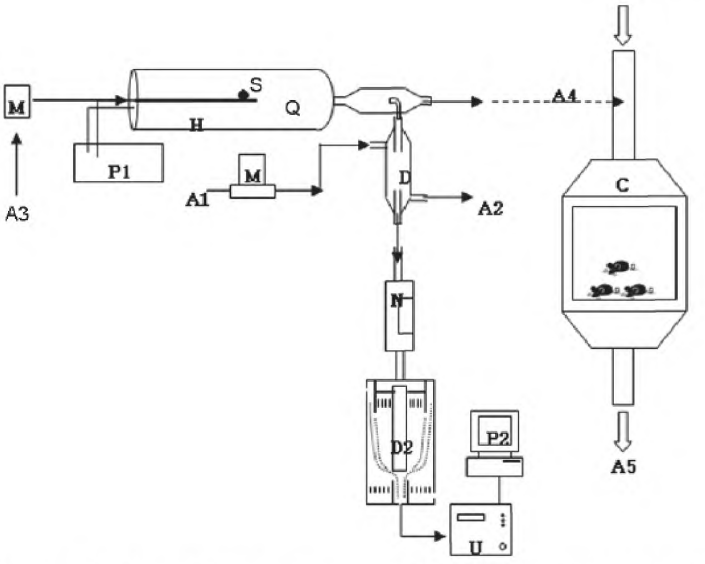
Рисунок А.5 — Результаты рентгеноструктурного анализа наночастиц, выполненного с помощью рентгеновского дифрактометра и CuK излучения [13]

Анализ интенсивности пиков показывает, что наночастицы в наноаэрозоле сформированы из чистого серебра (массовой долей серебра не менее 99,9 %), а не из его оксидов, даже при использовании воздуха в качестве газа-носителя. Используя метод испарения/конденсации, можно получать наночастицы и из оксида серебра.

А.5 Испытательная установка для оценки токсичности наноаэрозолей при ингаляционном поступлении в организм

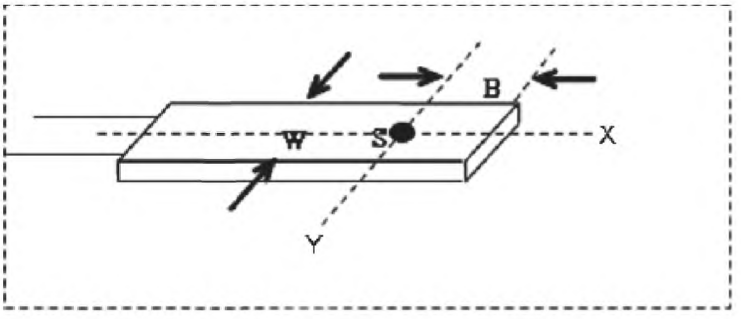
Для оценки токсичности наноаэрозолей при ингаляционном поступлении в организм применяют испытательную установку, состоящую из двух основных частей: системы генерирования наноаэрозоля методом испарения/конденсации и испытательного блока.

Схема испытательной установки для оценки токсичности наноаэрозолей при ингаляционном поступлении в организм представлена на рисунке А.6.



A1 — атмосферный воздух, очищенный HEPA фильтром и подаваемый со скоростью 200 л/мин; A2 — избыток подаваемого воздуха; A3 — газ-носитель; A4 — наноаэрозоль, подаваемый со скоростью 22 л/мин; A5 — отработанный воздух, выходящий со скоростью 222 л/мин; C — ингаляционная камера; D — дилютор; D2 — КДЭП; H — нагреватель; M — регулятор расхода воздуха (PPB); N — нейтрализатор электрического заряда (^{210}Po); P1 — Источник питания переменного тока; P2 — персональный компьютер; Q — кварцевая трубка; S — исходный материал; U — СКЧ

a) Расположение компонентов испытательной установки



B — расстояние от края нагревателя до зоны испарения, 6,2 мм; *S* — исходный материал; *W* — ширина нагревателя, 5 мм.

b) Схема нагревателя

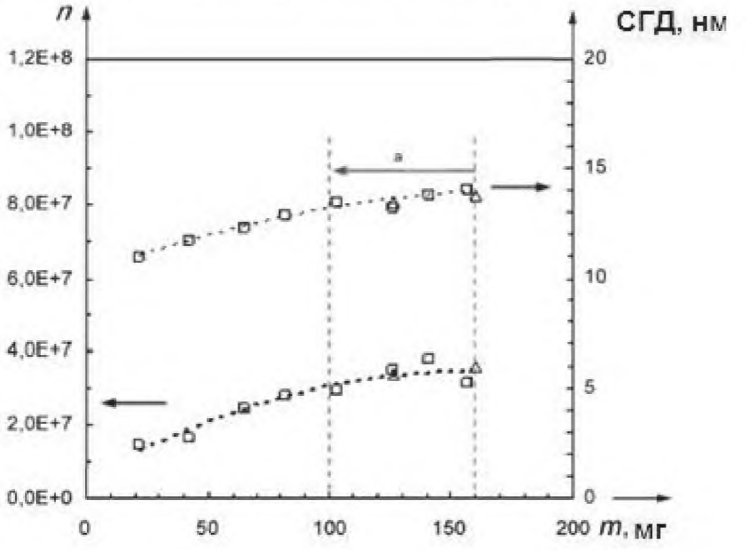
Рисунок А.6 — Схема испытательной установки для оценки токсичности наноаэрозолей при ингаляционном поступлении в организм [14]

Нагреватель должен соответствовать следующим требованиям: температура поверхности нагревателя должна быть не менее 1500 °С при размерах зоны испарения 5 × 10 мм. Нагреватель размерами 50 × 5 × 1,5 мм подсоединяют к источнику питания переменного тока и помещают в кварцевую трубку диаметром 70 мм и длиной 140 мм. На нагреватель подают напряжение 85 В, обеспечивая в зоне испарения максимальную температуру T_{max} 1140 °С. Исходный материал помещают в зону испарения. В качестве газа-носителя используют сухой атмосферный воздух, пропущенный через фильтр. Скорость наноаэрозоля поддерживают на уровне 22 л/мин (число Рейнолдса приблизительно 420) с помощью регулятора расхода воздуха (PPB). Распределение наночастиц по размерам определяют с помощью САДЭП и СКЧ.

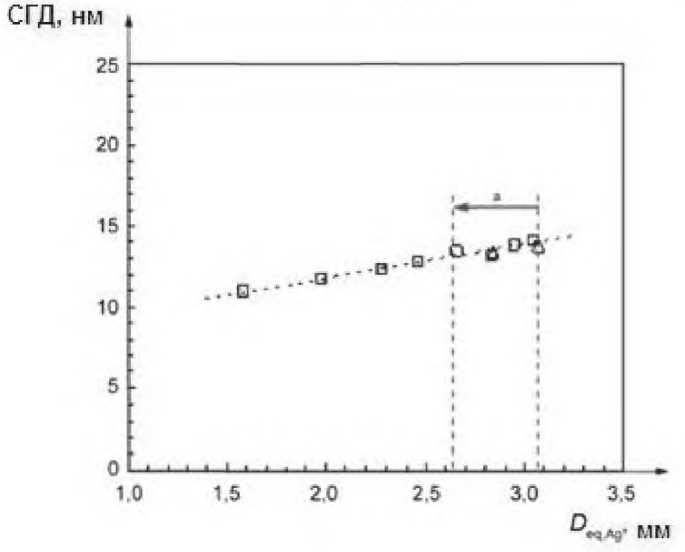
А.6 Определение зависимости значений счетной концентрации и СГД наночастиц от значений массы исходного материала

Методом испарения/конденсации генерируют наноаэрозоли со стабильными характеристиками: распределением наночастиц по размерам и счетной концентрацией наночастиц. В процессе проведения испытаний по оценке токсичности при ингаляционном поступлении наноаэрозоль подают в ингаляционную камеру с экспериментальными животными. Испытания проводят при кратковременной и длительной экспозициях наноаэрозолем.

Графики зависимости значений счетной концентрации и СГД наночастиц от значений массы и эквивалентного диаметра исходного материала представлены на рисунке А.7.



a) График зависимости значений счетной концентрации и СГД наночастиц от значений массы исходного материала



b) График зависимости значений СГД наночастиц от значений эквивалентного диаметра исходного материала

n — счетная концентрация наночастиц, наночастиц/см^3; m — масса исходного материала, расположенного на поверхности нагревателя, мг; СГД — средний геометрический диаметр наночастиц, нм; $D_{eq,Ag}$ — эквивалентный диаметр исходного материала, мм; □ — изменение массы исходного материала; Δ — стабильность значений счетной концентрации и СГД наночастиц; а — продолжительность процесса генерирования наноаэрозоля со стабильными характеристиками, 36 ч

Рисунок А.7 — Графики зависимости значений счетной концентрации и СГД наночастиц от значений масс и эквивалентного диаметра исходного материала [14]

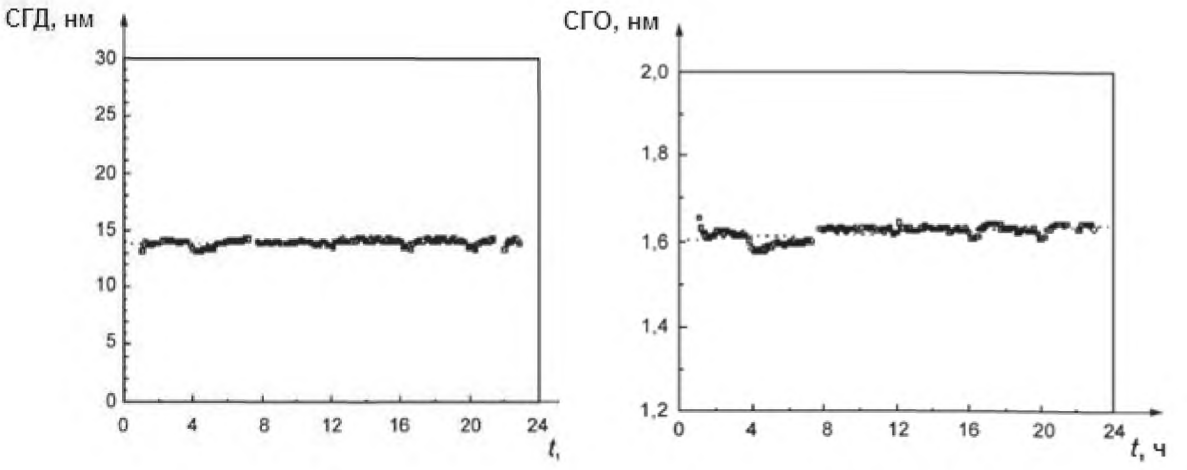
Графики зависимости, представленные на рисунке А.7, построены на основе сравнения экспериментальных данных долговременного 24-часового испытания наноаэрозоля на стабильность и данных, вычисленных по значениям начальной массы исходного материала и скорости его испарения, полученным в процессе кратковременных испытаний [14].

Диаметр кварцевой трубки, в которую помещают нагреватель с исходным материалом, — 70 мм. Начальная масса исходного материала — 160 мг.

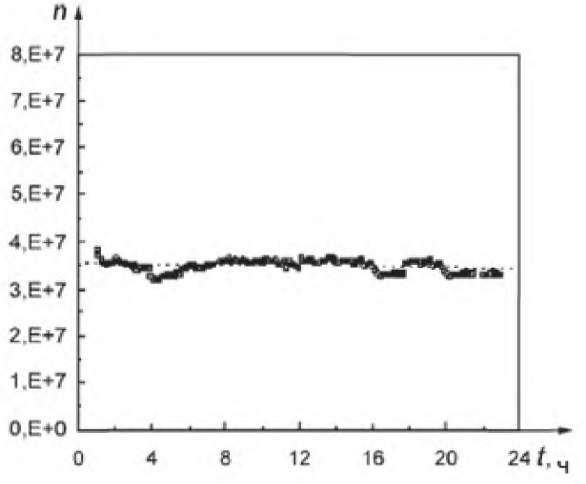
На рисунке А.7 (a) показано изменение значений счетной концентрации и СГД наночастиц в зависимости от изменения массы исходного материала в процессе испарения. На рисунке А.7 (b) показано изменение значений СГД наночастиц в зависимости от изменения массы со 160 до 100 мг и эквивалентного диаметра с 3,08 до 2,63 мм исходного материала в процессе испарения. При массе исходного материала менее 100 мг происходят увеличение скорости его испарения и уменьшение значений счетной концентрации и СГД наночастиц. Значения СГД наночастиц зависят от значений эквивалентного диаметра и площади поверхности исходного материала. Если начальная масса исходного материала 160 мг, то процесс генерирования наноаэрозоля с содержанием наночастиц требуемых размеров осуществляют до тех пор, пока масса исходного материала не уменьшится до 100 мг, т. е. для генерирования наноаэрозоля испаряют 60 мг исходного материала.

А.7 Определение характеристик наноаэрозоля в процессе долговременных испытаний на стабильность

На рисунке А.8 представлены диаграммы, показывающие изменения значений счетной концентрации наночастиц, СГД наночастиц и СГО в течение времени проведения долговременных испытаниях на стабильность.



a) СГД b) СГО



c) Счетная концентрация наночастиц

СГД — средний геометрический диаметр, нм; СГО — стандартное геометрическое отклонение, нм; t — время генерирования наноаэрозоля, ч;

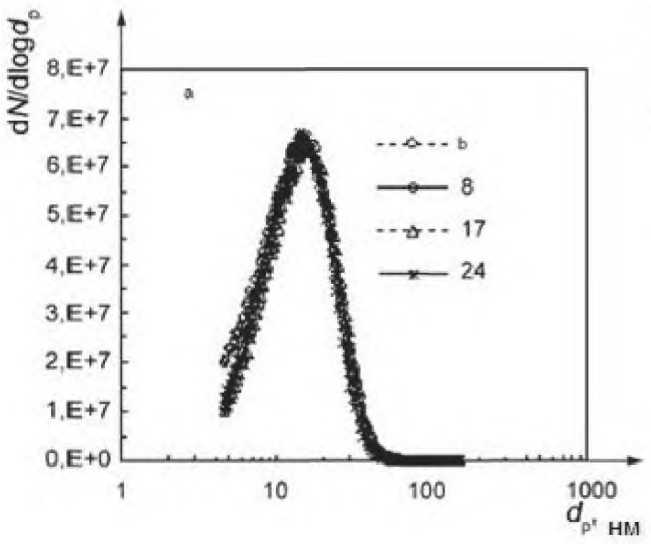
n — счетная концентрация наночастиц, наночастиц/см^3

Рисунок А.8 — Диаграммы, показывающие изменения значений счетной концентрации наночастиц, СГД наночастиц и СГО в течение времени проведения долговременных испытаний на стабильность [14]

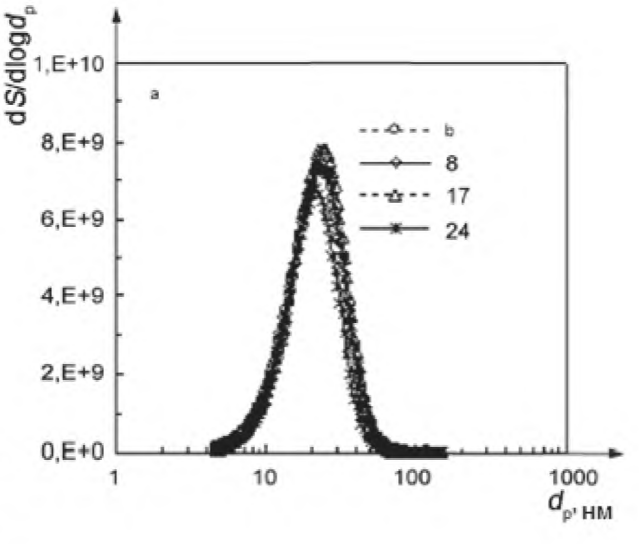
В долговременных испытаниях наноаэрозоля на стабильность применен исходный материал массой 160 мг в форме шара диаметром 3,08 мм. Скорость потока воздуха — 22 л/мин, электрическое напряжение — 85 В (T_{max} = 1140 °С), диаметр кварцевой трубки, в которую помещен нагреватель с исходным материалом, — 70 мм.

Полученные результаты долговременных испытаний наноаэрозоля: СГД наночастиц — 14 нм, СГО — 1,6 нм [см рисунки А.8 (a) и (b)], счетная концентрация наночастиц — $3,5 \cdot 10^7$ частиц/см^3 [см. рисунок А.8 (c)].

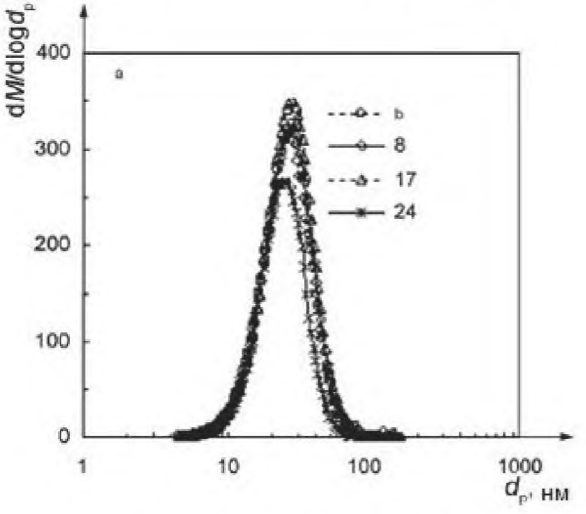
На рисунке А.9 представлены диаграммы, показывающие изменения значений счетной, объемной и массовой концентраций наночастиц в течение времени проведения долговременных 24-часовых испытаний по оценке токсичности наноаэрозоля при ингаляционном поступлении в организм.



a) Счетная концентрация наночастиц



b) Объемная концентрация наночастиц



c) Массовая концентрация наночастиц

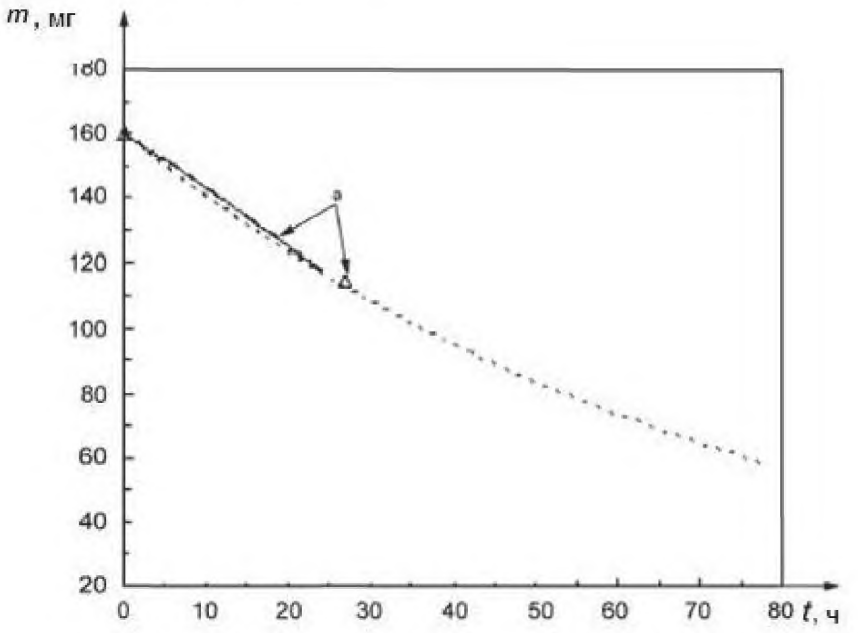
dN/dlogd_p — счетная концентрация наночастиц, наночастиц/см^3; dS/dlogd_p — объемная концентрация наночастиц, см^3/см^3; dM/dlogd_p — массовая концентрация наночастиц, мг/м^3; d_p — диаметр подвижности, нм; b — исходное состояние

Рисунок А.9 — Диаграммы, показывающие изменения значений счетной, объемной и массовой концентраций наночастиц в течение времени проведения долговременных 24-часовых испытаний по оценке токсичности наноаэрозоля при ингаляционном поступлении в организм [14]

Диаметр кварцевой трубки, в которую помещен нагреватель с исходным материалом, — 70 мм. Начальная масса исходного материала — 160 мг. При подаче напряжения на нагреватель исходный материал приобретает форму шара и сохраняет ее за счет поверхностного натяжения жидкого серебра в течение 24-часовых испытаний [14].

По значениям СГД наночастиц, с помощью САДЭП можно определить объемную и массовую концентрации наночастиц при условии, что наночастицы имеют сферическую форму. По значениям распределения наночастиц по размерам, можно определить объемную концентрацию наночастиц при условии, что наночастицы имеют сферическую форму и не агрегированы [14].

На рисунке А.10 представлена диаграмма, показывающая изменения массы исходного материала в течение времени проведения 24-часовых испытаний.



m — масса исходного материала, мг; t — время проведения испытаний, ч;
— – период времени проведения контроля с помощью сканирующего классификатора подвижности частиц (СКПЧ), ч; Δ — точки измерения массы исходного материала с помощью микровесов;
- - - - - - - — изменение массы исходного материала; а — данные о стабильности наноаэрозоля

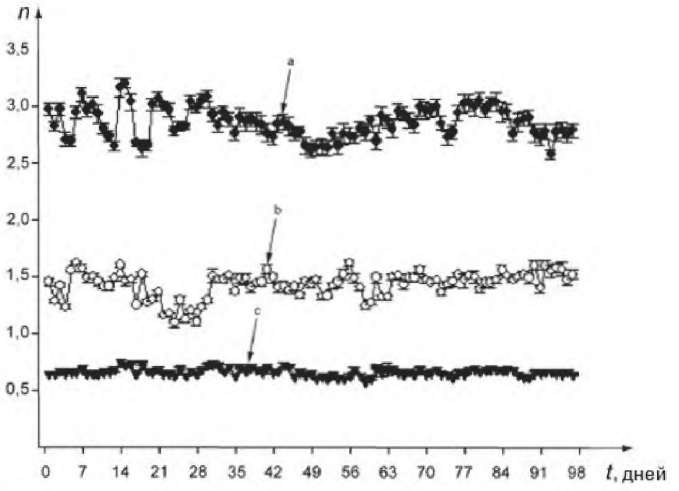
Рисунок А.10 — Диаграмма, показывающая изменения массы исходного материала в течение времени проведения 24-часовых испытаний [14]

Диаграмма, представленная на рисунке А.10, построена на основе сравнения экспериментальных данных долговременных 24-часовых испытаний наноаэрозоля на стабильность и данных, вычисленных по значениям начальной массы исходного материала и скорости его испарения, полученным в процессе кратковременных испытаний [14].

Начальная масса исходного материала — 160 мг. В процессе испытаний происходит уменьшение массы исходного материала. После 24 ч непрерывных испытаний определяют массу остатка исходного материала с помощью микровесов. Значения массовой концентрации наночастиц определяют гравиметрическим методом и/или по значениям счетной концентрации наночастиц, полученным с помощью САДЭП при непрерывном 24-часовом контроле. Данные, полученные гравиметрическим методом, и данные, полученные с помощью САДЭП при непрерывном 24-часовом контроле, должны быть одинаковы.

А.8 Стабильность наноаэрозоля в процессе 90-дневных испытаний по оценке его токсичности при ингаляционном поступлении в организм

На рисунке А.11 представлена диаграмма, показывающая стабильность наноаэрозоля в течение времени проведения 90-дневных испытаний по оценке его токсичности при ингаляционном поступлении в организм.



n — счетная концентрация наночастиц (# × 10^6 наночастиц/$см^3$); t — время, дней; a — значения, полученные в ингаляционной камере с высокой концентрацией наночастиц; b — значения, полученные в ингаляционной камере со средней концентрацией наночастиц; c — значения, полученные в ингаляционной камере с низкой концентрацией наночастиц

Рисунок А.11 — Диаграмма, показывающая стабильность наноаэрозоля в течение времени проведения 90-дневных испытаний по оценке его токсичности при ингаляционном поступлении в организм [26]

Как видно из рисунка А.11, система генерирования наноаэрозоля работает достаточно стабильно, позволяя поддерживать характеристики наноаэрозоля на постоянном уровне в течение всего времени проведения 90-дневных испытаний, и ее можно применять в испытательных установках для оценки подострой ингаляционной токсичности.

А.9 Генерирование наноаэрозолей, состоящих из наночастиц других металлов (например, золота)

Метод испарения/конденсации, приведенный в настоящем стандарте, может быть применен для генерирования наноаэрозолей, состоящих из наночастиц золота или других металлов при условии, что температура плавления и скорость испарения исходного материала приблизительно такие же, как у серебра. Скорость испарения золота ниже, чем у серебра, и процесс генерирования затруднен [22], однако наноаэрозоли, состоящие из наночастиц золота, с требуемыми характеристиками могут быть получены данным методом [28].

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации и действующим в этом качестве межгосударственным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального или межгосударственного стандарта
ИСО/ТС 27687:2008	IDT	ГОСТ ISO/TS 27687—2014 «Нанотехнологии. Термины и определения нанообъектов. Наночастица, нановолокно и нанопластина»
ИСО 15900:2009	NEQ	ГОСТ Р 8.775—2011 «Государственная система обеспечения единства измерений. Дисперсный состав газовых сред. Определение размеров наночастиц по методу дифференциальной электрической подвижности аэрозольных частиц»
ИСО/МЭК 17025:2005	IDT	ГОСТ ИСО/МЭК 17025—2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»
ОЭСР Тест № 403	IDT	ГОСТ 32542—2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при ингаляционном поступлении»
ОЭСР Тест № 412	IDT	ГОСТ 32643—2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Токсичность подострая ингаляционная: 28-дневное исследование»
ОЭСР Тест № 413	IDT	ГОСТ 32636—2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Субхроническая ингаляционная токсичность: 90-дневное исследование»
Примечание — В настоящей таблице использованы следующие условные обозначения степени соответствия стандартов: - IDT — идентичные стандарты; - NEQ — неэквивалентные стандарты.		

Библиография

[1] ISO 9276-1 Representation of results of particle size analysis — Part 1: Graphical representation (Гранулометрический анализ. Представление результатов. Часть 1. Графическое представление)

[2] ISO 9276-5 Representation of results of particle size analysis — Part 5: Methods of calculation relating to particle size analyses using logarithmic normal probability distribution (Гранулометрический анализ. Представление результатов. Часть 5. Методы расчета при гранулометрическом анализе с использованием логарифмического нормального распределения вероятностей)

[3] ISO 10312 Ambient air — Determination of asbestos fibres — Direct transfer transmission electron microscopy method (Воздух окружающий. Определение концентрации асбестовых волокон. Метод электронной микроскопии с прямым просвечиванием)

[4] ISO 10808 Nanotechnologies — Characterization of nanoparticles in inhalation exposure chambers for inhalation toxicity testing (Нанотехнологии. Наноаэрозоли, применяемые для оценки токсичности при ингаляционном поступлении в организм. Контроль характеристик)

[5] ISO/TR 12885 Nanotechnologies — Health and safety practices in occupational settings relevant to nanotechnologies (Нанотехнологии. Методы здравоохранения и безопасности в профессиональном окружении в связи с нанотехнологиями)

[6] ISO/TR 27628 Workplace atmospherics — Ultrafine, nanoparticle and nano-structured aerosols — Inhalation exposure characterization and assessment (Атмосферы на рабочем месте. Очень мелкие аэрозоли, аэрозоли с наночастицами и наноструктурой. Определение характеристик и оценка воздействия при вдыхании)

[7] Aitken, R.J., Creely, K.S. and Tran, C.L. Nanoparticles: An occupational hygiene review, Research report 274, Health and Safety Executive (HSE), Norwich, UK (2004)

[8] Bakand, S., Winder, C., Khahil, C. and Hayes, A. A novel in vitro technique for toxicity testing of selected volatile organic compounds. J. Environ. Monit., 8, pp.100–105 (2006)

[9] Bakand, S., Winder, C., Khahil, C. and Hayes, A. An experimental in vitro model for dynamic direct exposure of human cells to airborne contaminants. Toxicol. Letters, 165(1), pp. 1–10 (2006)

[10] Lestari, F., Hayes, A.J., Green, A.R. and Markovic, B. In vitro cytotoxicity of selected chemicals produced during fire combustion using human cell lines. Toxicol. In Vitro, 19, pp. 653–663 (2005)

[11] Goldberg, A.M. and Hartung, T. Protecting more than animals. Sci. Am., 294, pp. 84–91 (2006)

[12] Hinds, W.C., Aerosol Technology, Wiley-Interscience (1999).

[13] Jung, J.H., Oh, H.C., Hoh, H.S., Ji, J.H. and Kim, S.S. Metal nanoparticle generation using a small ceramic heater with a local heating area. Journal Aerosol Science, 37, pp. 1662–1670 (2006)

[14] Ji, J.H., Jung, J.H., Yu, I.J. and Kim, S.S. Long-term stability characteristics of metal nanoparticle generator using a small ceramic heater for inhalation toxicity studies. Inhalation Toxicology, 19, pp. 745–751 (2007)

[15] Ji, J.H., Jung, J.H., Kim, S.S., Yoon, J.U., Park, J.D., Choi, B.S., Chung, Y.H., Kwon, I.H., Jeong, J., Han, B.S., Shin, J.H., Sung, J.H., Song, K.S. and Yu, I.J. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. Inhalation Toxicology, 19(10), pp. 857–871 (2007)

[16] Jung, J.H., Oh, H.C., Ji, J.H. and Kim, S.S. In-situ gold nanoparticle generation using a small-sized ceramic heater with a local heating area. Materials Science Forum, 544-545, pp. 1001–1004 (2007)

[17] Ji, J.H., Bae, G.N., Yun, S.W., Jung, J.H., Noh, H.S. and Kim, S.S. Evaluation of silver nanoparticle generator using a small ceramic heater for inactivation of S. epidermidis bioaerosols. Aerosol Science and Technology, 41(8), pp. 786–793 (2007)

[18] Kruis, F.E., Fissan, H. and Rellinghaus, B. Sintering and evaporation characteristics of gas-phase synthesis of size-selected PbS nanoparticles. Materials Science and Engineering B, 69, pp. 329–334 (2000)

[19] Ku, B.K. and De la Mora, J.F. Relation between Electrical Mobility, Mass, and Size for Nanodrops 1–6.5 nm in Diameter in Air. Aerosol Science and Technology, 43(3), pp. 241–249 (2009)

[20] Ku, B.K. and Maynard, A.D. Comparing aerosol surface-area measurement of monodisperse ultrafine silver agglomerates using mobility analysis, transmission electron microscopy and diffusion charging. J. Aerosol Sci., 36, pp. 1108–1124 (2005)

[21] Magnusson, M.H., Deppert, K., Malm, J.O., Bovin, J.O. and Samuelson, L. Gold nanoparticles: production, reshaping, and thermal charging. Journal of Nanoparticle Research, 1, pp. 243–251 (1999)

[22] Peinekea, C., Attoui, M.B. and Schmidt-Ott, A. Using a glowing wire generator for production of charged uniformly sized nanoparticles at high concentrations. Journal Aerosol Science, 37, pp. 1651–1661 (2006)

[23] Scheibel, H.G. and Porstendorfer, J. Generation of monodisperse Ag and NaCl aerosols with particle diameters between 2 and 300 nm. Journal of Aerosol Science, 14, pp. 113–126 (1983)

[24] Schmidt-Ott, A. New approaches to in situ characterization of ultrafine agglomerates. Journal of Aerosol Science, 19, pp. 553–563 (1988)

[25] Shimeda, M., Seto, T. and Okuyama, K. Size change of very fine silver agglomerates by sintering in a heated flow. Journal of Chemical Engineering of Japan, 27, pp. 795–802 (1994)

[26] Sung, J.H., Ji, J.H., Yun, J.U., Kim, D.S., Song, M.Y., Jeong, J., Han, B.S., Han, J.H., Chung, Y.H., Kim, J., Kim, T.S., Change, H.K., Lee, E.J., Lee, J.H. and Yu, I.J. Lung function changes in Sprague-Dawley rats after prolonged inhalation exposure to silver nanoparticles. Inhalation Toxicology, 20, pp. 567–574 (2008)

[27] Sung, J.H., Ji, J.H., Park, J.D., Yoon, J.U., Kim, D.S., Jeon, K.S., Song, M.Y., Jeong, J., Han, B.S., Han, J.H., Chung, Y.H., Chang, H.K., Lee, J.H., Cho, M.H., Kelman, B.J. and Yu, I.J. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles. Toxicol. Sci., 108(2), pp. 452–461 (2009)

[28] Sung, J.H., Ji, J.H., Park, J.D., Yoon, J.U., Kim, D.S., Jeon, K.S., Song, M.Y., Jeong, J., Han, B.S., Han, J.H., Chung, Y.H., Chang, H.K., Lee, J.H., Cho, M.H., Kelman, B.J. and Yu, I.J. Subchronic inhalation toxicity of gold nanoparticles. Report submitted to National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration (2008)

[29] Phalen, R.F. Methods in Inhalation Toxicology. CRC Press, Boca Raton, FL (1997)

[30] ECD Guidance Document (GD) 39, Acute Inhalation Toxicity Testing

[31] United States Environmental Protection Agency, Prevention, pesticides and toxic substances (7101), EPA 712—C—98—204, EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3465 (1998) 90-Day Inhalation Toxicity, US EPA

УДК 57.08:006.354 ОКС 07.030

Ключевые слова: нанотехнологии, наноаэрозоль, наночастица, генерирование методом испарения/конденсации, оценка токсичности при ингаляционном поступлении

Редактор *Н.А. Шламкова*

Корректор *П.М.* Смирнов

Компьютерная вёрстка *Е.К. Кузиной*

Подписано в печать 08.02.2016. Формат 60x84 1/8.
Усл. печ. л. 3,26. Тираж 34 экз. Зак. 82.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта
ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»

123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru