

Modeling the consumer exposure

Project Acronym: **NanoDesk**

Project Code: **SOE1/P1/E0215**

Deliverable Title

E.3.3.1. “Informe de especificaciones y funcionalidades del modelo de evaluación de la exposición en el consumidor”

Coordinator and Responsible of the Document

ITENE

Date of preparation

27/05/2019

Nature of the deliverable

Select Public / Restricted or Confidential

Dissemination Level

Public / **Restricted** / Confidential

Document Information				
Associated Task Group	T.G. 4	Desarrollo de modelos de estimación de la exposición		
Associated Activity	A 4.3	Desarrollo del modelo de evaluación de la exposición a NMs en consumidores		
Task Leader	ITENE			
Responsible Author	Name		E-mail	
	Beneficiary		Phone	

Rev. N°	Date	Author	Beneficiary name

Participants	Contact
--------------	---------

Packaging, Transport and logistics research center		Carlos Fito Email: cfito@itene.com
ProtoQSAR 2000 SL		Rafael Gozalbes rgozalbes@protoqsar.com
Universitat Rovira I Virgili		Alberto Fernandez alberto.fernandez@urv.cat
International Iberian Nanotechnology Laboratory		Begoña Espina Begona.Espina@inl.int
Centre National de la Recherche Scientifique		Virginie Serin serin@cemes.fr
Instituto Valenciano de Seguridad y Salud en el Trabajo		Esteban Santamaria santamaria_est@gva.es
Universidade do Porto		Riccardo Concu ric.concu@gmail.com

RESUMEN EJECUTIVO

El modelo objeto de este entregable permite la predicción de los valores de exposición a NMs en la fase de consumidor final de materiales poliméricos nanoestructurados. El modelo desarrollado combina diferentes ecuaciones que estiman tanto la liberación de NMs en diferentes situaciones (aerosol y migración desde envase), como el paso de este NM a diferentes compartimentos del cuerpo humano (tracto nasal, alveolar, traquebronquial y gastrointestinal). De esta manera, se pretende abordar la exposición de un consumidor a NMs, incluyendo las principales vías que facilitan la entrada de este tipo de partículas al organismo: las vías respiratorias por inhalación y el tracto gastrointestinal por ingestión, para las que se ha considerado el esprayado y migración, respectivamente.

Posteriormente, una vez que las NPs han sido puestas en suspensión y pueden ser inhaladas, o han migrado fuera del material matriz que las contiene, los procesos que rigen su entrada al organismo se incluyen en nuestro modelo con ecuaciones específicas. De esta manera, el resultado de los modelos de liberación de aerosol y migración se acoplan con las ecuaciones de incorporación al tracto respiratorio y gastrointestinal, respectivamente. Esto permite hacer una evaluación completa desde la liberación de NPs, de la cantidad de NM que alcanza determinado órgano.

Las ecuaciones que conforman el modelo han sido extraídas de fuentes científicas, de manera que se garantiza que el desarrollo ha sido llevado a cabo con rigor y a partir de criterios con fundamento físico. El modelo, como en el caso de los modelos ocupacional y ambiental, ha sido implementado en Python y se encuentra accesible a través de la plataforma del proyecto. Desde la propia web se puede ejecutar el código, que corre en el servidor contratado para alojar el proyecto, y en la misma vista de la plataforma desde donde se ejecuta, se mostrará el resultado de la evaluación.

Con este modelo se completa el conjunto de evaluación de la exposición a NMs, junto con los modelos ocupacional y ambiental. Su objetivo es el de estimular la demanda de productos de alto valor añadido, aportando información que ayude a garantizar un uso seguro de la nanotecnología. En este sentido, la aplicación del modelo de estimación de la exposición en el consumidor final puede ser utilizado para identificar productos con alto riesgo, propiciando mejores diseños y consecuentemente promocionando la intensificación del I+D+i empresarial.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN EJECUTIVO	3
TABLA DE CONTENIDOS.....	5
1. Introducción	6
2. Liberación de aerosol	6
2.1. Modelo específico para NPs	6
2.2. Modo de liberación instantánea	8
2.3. Transferencia al tracto respiratorio.....	8
3. Migración de NPs del envase (contenedor) a la comida/bebida (contenido)	10
3.1. <i>Transferencia al tracto gastrointestinal.....</i>	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>

1. Introducción

Son numerosos los modelos de exposición del consumidor disponibles en la literatura. Sin embargo, escasean los diseños específicos orientados a partículas de tamaño nano. Para el modelo de consumidor del proyecto NanoDESK, hemos considerado, siempre que estén disponibles, modelos específicos para nanopartículas (NPs).

Adicionalmente, para la selección de los modelos implementados se han tenido en cuenta cuáles son las principales vías por las que un NP puede llegar a entrar en el organismo de un consumidor en contacto con productos que contengan nanomateriales (NMs). De esta manera, el programa que presentamos está compuesto de varios modelos, independientes entre sí, cada uno de ellos ocupado de una parte del ciclo que va desde la emisión del NM hasta la incorporación al organismo por parte del consumidor. A continuación se incluye una breve descripción de cada uno de los modelos que forman el modelo de consumidor del proyecto NanoDESK.

En cuanto a los detalles técnicos, el modelo de consumidor se implementa en Python, de igual manera que los modelos ambiental y ocupacional. El usuario accederá a ellos desde la plataforma del proyecto, donde podrá ser ejecutado desde la misma web y la salida se mostrará también a en la misma página de la plataforma desde donde se ejecutó.

2. Liberación de aerosol

2.1. Modelo específico para NPsⁱ

Una de las principales fuentes de NPs a que se enfrenta un consumidor son los productos cosméticos y para el hogar. Este tipo de productos emplean NMs tanto para dar propiedades específicas a los envases como en el propio producto, bien en la sustancia matriz para conferirle por ejemplo viscosidad, color, bien como aditivo con alguna actividad funcional que puede ser la esencia del producto.

Los pulmones son una ruta principal de acceso de NPs al cuerpo humano, por lo que los aerosoles son un punto clave a la hora de tratar la exposición del consumidor a las sustancias tóxicas en general y a los NP en particular.

La tasa de deposición de NP inhalada se evalúa para tres partes diferentes del tracto respiratorio: las regiones alveolar, traqueobronquial y nasal. Esta tasa de deposición estará influenciada por el tamaño de la NP. Para simplificar el uso del modelo, el usuario solo debe especificar el tamaño de NP d en nm (yendo de 10 a 1000 nm en múltiplos de 10) como entrada. A partir de este valor se asignará automáticamente una fracción de deposición r_{dep} . La fracción de deposición para cada región y el tamaño de NP se han determinado gráficamente (ver Figura 1) a partir de Lorentz *et al.* Los datos originales se han extraído de la publicación ICRP 1994ⁱⁱ.

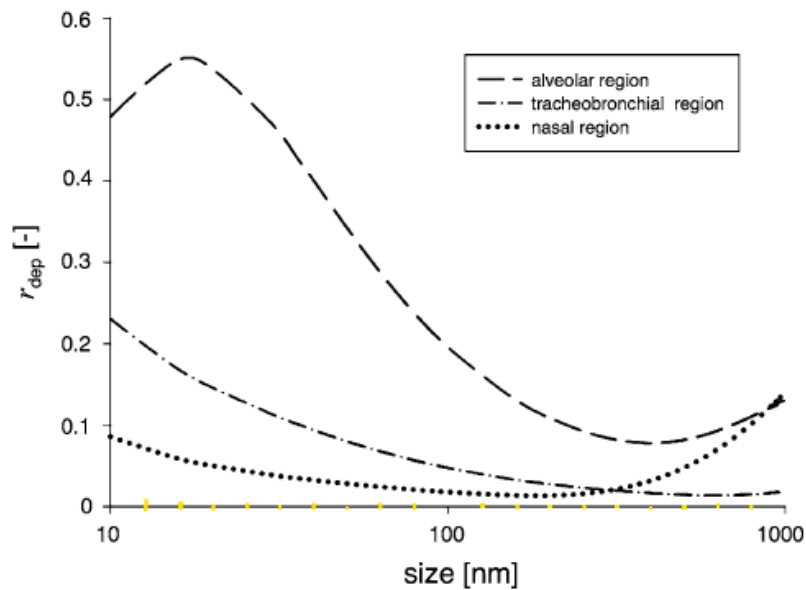


Figura 1: Fracción de deposición de acuerdo con ICRP, utilizado como r_{dep} en el modelo. Extraído de Lorentz et al.

La ecuación implementada para tratar la exposición a NPs liberadas por un aerosol en el modelo de consumidor tiene la forma:

$$E_j^{reg} = C_{aer} \cdot d \cdot ir \cdot t_{inh}$$

En esta expresión, C_{aer} [$\# \text{ cm}^{-3}$] es la concentración de la nanopartícula en el aerosol, d [nm] es el tamaño de la NP ($10 < d < 1000$ nm en múltiplos de 10), ir [cm min^{-3}] es la tasa de inhalación y t_{inh} [s] es el tiempo de exposición.

Para simplificar la entrada que se requiere por parte del usuario, las tasas de inhalación se promedian a partir de los datos de la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU.ⁱⁱⁱ De acuerdo con esa clasificación, cinco grados de intensidad de actividad son elegibles. No se considera diferencia entre hombre y mujer. La escala implementada se recoge en la tabla siguiente:

Input	Intensidad	ir [ms^{-3}]
0	sueño/siesta	$4.68 \cdot 10^{-3}$
1	sedentario/pasivo	$4.69 \cdot 10^{-3}$
2	intensidad leve	$1.66 \cdot 10^{-3}$
3	intensidad moderada	$2.4 \cdot 10^{-3}$
4	intensidad alta	$4.47 \cdot 10^{-3}$

La salida del modelo E_j^{reg} [#] será la deposición de aerosol (solo considerando la parte de tamaño nanométrico) de la fracción de tamaño j en una de las regiones consideradas por el modelo: alveolar, traqueobronquial o nasal, en el momento de la inhalación.

2.2. Modo de liberación instantánea^{iv}

Los modelos de aerosol o pulverización describen la inhalación en interiores de partículas no volátiles parcial o totalmente, ya que los componentes volátiles de un producto se modelan mejor con modelos de vapor.

Uno de los momentos de mayor introducción de partículas en el tracto respiratorio más fuertes se produce cuando la inhalación se realiza justo después de la generación del aerosol e inmediatamente después, exactamente el punto en que la concentración alcanza valores máximos. El material rociado se considera distribuido homogéneamente alrededor de la fuente emisora justo después del disparo. La concentración de aire de la sustancia es entonces:

$$C_{air} = \frac{A_0 w_f}{V} e^{-qt},$$

donde C_{air} es la concentración de la sustancia en el aire de la habitación, dada en unidades de $[A_0]/[V]$, A_0 es la masa liberada de la pulverización, w_f la fracción en peso de la sustancia en el producto pulverizado, V es el volumen de la habitación, q la tasa de ventilación como número de cambios de aire por unidad de tiempo (s^{-1}) y t [s] es el momento en el que se evalúa la concentración.

2.3. Transferencia al tracto respiratorio^v

El modelo revisado por Huang *et al.*^{vi} describe la cantidad de masa disponible en los alrededores de la persona que está inhalando la sustancia que pasará al tracto respiratorio, como el producto entre la tasa de inhalación ir , C_{air} y el tiempo de exposición t_{inh} :

$$m_{inh} = C_{air} \cdot ir \cdot t_{inh}.$$

La salida m_{inh} [μ g] es entonces la masa de sustancia que ingresa al tracto respiratorio por inhalación. La transferencia al tracto respiratorio se puede aplicar acoplada con los dos modelos descritos anteriormente, para así hacer una predicción completa de que cantidad de material consigue de hecho alcanzar los órganos vitales.

vii

2.4. Interfaz de entrada y salida

La vista web de datos de entrada y el informe de salida para el modelo de consumidor tiene el aspecto de la figura 2 y 3, respectivamente.

Inhaled aerosol

Sprayed mass:

Mass fraction:

Air changes per hour (ACH):

Volume:

Intensity:

Time:

Exposure duration:

Size:

Respirable fraction:

Aerosol concentration of ENP:

Figura 2: Vista del formulario de entrada para el modelo ocupacional, para exposición a NPs liberadas por la pulverización de producto en forma de aerosol y posterior inhalación.

Consumer Model	
Inhaled aerosol	
Input	Output
Released spary mass: 0.5 kg	Concentration of substance in the room air: 0.573 #/m ³
Room volume: 80 m ³	Chemical mass transferred to the respiratory tract via inhalation: 0.134 µg
Chemical weight fraction in the spray: 15 %	Number of ENPs deposited in alveolar region: 3.37 #
Ventilation rate: 12 air changes/hour	Number of ENPs deposited in tracheobronchial region: 0.842 #
Time after spray: 100 s	Number of ENPs deposited in nasal region: 0.337 #
Average inhalation rate: Sleep or nap	
Exposure duration: 50 s	
Aerosol ENP concentration: 120 #/cm ³	
Respirable fraction: 0.6	
Size: 100 nm	

Figura 3: Informe de datos de salida para la exposición a NMs producida por liberación mediante pulverización de aerosol.

3. Migración de NPs del envase (contenedor) a la comida/bebida (contenido)

En este apartado incluimos la descripción de otra de las situaciones que se modelizan de la exposición de un consumidor a NPs: la migración de NPs del envase al contenido del mismo. Este modelo mide la distancia promedio recorrida por las NPs en la matriz de un polímero que conforma el paquete alimentario. Como se explica en el artículo original, cualquier migración detectable de NP desde el envasado a los alimentos tendrá lugar para NP muy pequeños (~ 1 nm), en matrices con viscosidad dinámica relativamente baja, que además no muestran interacción con el NP^{viii}.

La migrabilidad del NP m se calcula según la siguiente expresión:

$$m = \sqrt{\frac{k_B T t}{24\pi^2 \eta a}},$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, T [K] es la temperatura, t [s] el tiempo de contacto entre el alimento y el paquete, η [Pa s - 1] la viscosidad de la matriz (polímero) y a [nm] el radio de la NP.

La viscosidad de la matriz η se calcula a partir de la viscosidad de la matriz (polímero) a la temperatura de transición vítrea T_g . La temperatura de transición vítrea para un polímero es la temperatura a la cual la energía libre de Gibbs es tal que se excede la energía de activación para el movimiento cooperativo de aproximadamente 50 elementos del polímero. Suele ser un parámetro conocido para los polímeros más comunes, lo que permite calcular la viscosidad a cualquier temperatura a partir de la siguiente expresión:

$$\eta(T) = \eta(T_g) \exp \left[- \frac{C_1(T - T_g)}{C_2 + T - T_g} \right].$$

C_1 y C_2 son parámetros empíricos que pueden considerarse fijos para la amplia variedad de polímeros $C_1 = 17.44$ K y $C_2 = 51.6$ K. $\eta(T_g)$ es la viscosidad a la temperatura de transición vítrea. A partir de la migrabilidad m , el número de NPs que migran desde el embalaje a la comida/bebida n se puede calcular fácilmente como

$$n = mSc_0,$$

donde c_0 es la concentración inicial de NPs en el plástico y S [m^2] la superficie del envase.

3.1. Transferencia al tracto gastrointestinal

A partir de la cantidad de NPs liberadas al alimento desde el polímero que conforma el envase, solo una parte llegará al tracto gastrointestinal por la ingestión de la dieta. Entre los modelos que intentan dar una estimación de cuán grande será este número, hemos elegido el descrito por la ecuación:

$$m_{ing} = f_w \cdot I_{food} \cdot 10^6,$$

donde f_w es la fracción en peso de la sustancia química en el producto e I_{food} [g] es la cantidad de alimento ingerida. El modelo calculará la masa de NM que se transfiere realmente al tracto gastrointestinal a través de la ingestión dietética m_{ing} [μ g], utilizando el resultado del modelo de migración descrito anteriormente. La cantidad ingerida de alimento I_{food} se calcula a partir del número de NPs transferidas al alimento n como:

$$I_{food} = \frac{n \cdot N_A \cdot M_w}{mass},$$

donde N_A es la constante de Avogadro, M_w [$g \text{ mol}^{-1}$] el peso molecular del NP y $mass$ [g] una estimación de la cantidad ingerida de alimentos.

3.2. Interfaz de entrada y salida

La vista web de datos de entrada y el informe de salida para el modelo de consumidor, exposición a NMs por migración de envase a comida/bebida, tiene el aspecto de la figura 4 y 5, respectivamente.

Migration packaging → food/beverage ☑

Radius:

Time:

Temperature:

Mass:

Initial Concentration:

Surface:

Glass transition T:

Matrix viscosity at glass transition T:

Molecular Weight:

Figura 4: Vista del formulario de entrada para el modelo ocupacional, donde la exposición a NM se produce por ingesta de alimento/líquido al que se produjo migración de NPs desde el envase.

Consumer Model	
Migration package -> food/beverage	
Input	
Particle radius: 50 nm	
Temperature: 300 K	
Time: 200 h	
Packaging surface: 300 cm ²	
Package ENP initial concentration: 120 #/m ³	
Ingested food mass: 70 g	
ENP molecular weight: 145 s	
Viscosity at glass transition temperature: 75 Pa*s	
Glass transition T: 372 K	
	Output
	Migrability: 42564610.434 m/h
	Total number of particles migrating into food in 200 h: 6.3640571476409E+35 #
	Mass of product that reaches gastrointestinal tract via dietary ingestion: 3.3543184222688E+32 g

Figura 5: Informe de datos de salida para la exposición a NMs producida por migración de envase a alimento/bebida.

-
- ⁱ Lorenz, C., Hagendorfer, H., von Goetz, N., Kaegi, R., Gehrig, R., Ulrich, A., Scheringer, M. and Hungerbühler, K. (2011), «Nanosized aerosols from consumer sprays: experimental analysis and exposure modeling for four commercial products», *Journal of nanoparticle research*, vol. 13 (8), pp. 3377–3391.
- ⁱⁱ Agency, U. E. P. (1994), «Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a Task Group of the international Commission on Radiological Protection».
- ⁱⁱⁱ Moya, J., Phillips, L., Schuda, L., Wood, P., Diaz, A., Lee, R., Clickner, R., Birch, R., Adjei, N., Blood, P. and others (2011), «Exposure factors handbook: 2011 edition», US Environmental Protection Agency.
- ^{iv} Delmaar, A. G., JE y Schuur (2016), «ConsExpo Web: Modelos de exposición del consumidor - Documentación del modelo».
- ^v Delmaar, A. G., JE y Schuur (2016), «ConsExpo Web: Modelos de exposición del consumidor - Documentación del modelo».
- ^{vi} Li, S., Huang, J., Chen, Z., Chen, G. and Lai, Y. (2017), «A review on special wettability textiles: theoretical models, fabrication technologies and multifunctional applications», *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 5 (1), pp. 31–55.
- ^{viii} ŠIMON, P., Chaudhry, Q. and BAKOŠ, D. (2008), «Migration of engineered nanoparticles from polymer packaging to food - a physicochemical view», *Journal of Food & Nutrition Research*, vol. 47 (3).