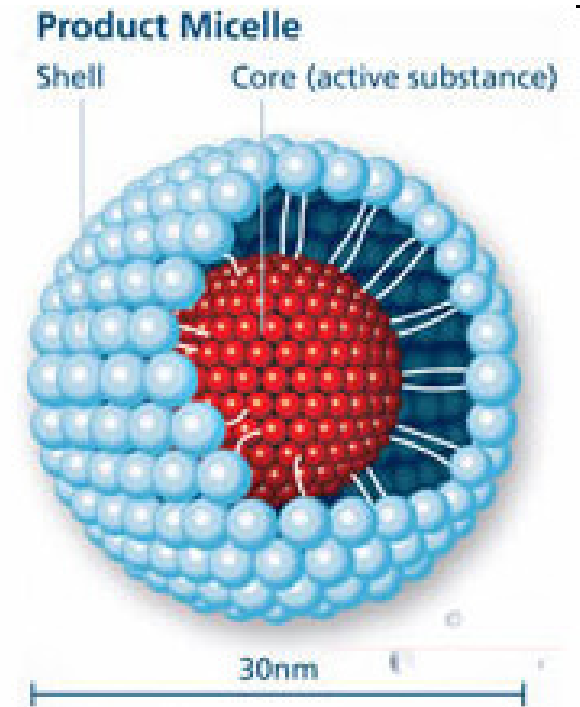


Nanotechnologie und Lebensmittelsicherheit

Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen
Abteilung Lebensmittelsicherheit,
Bundesinstitut für Risikobewertung
(BfR), Berlin

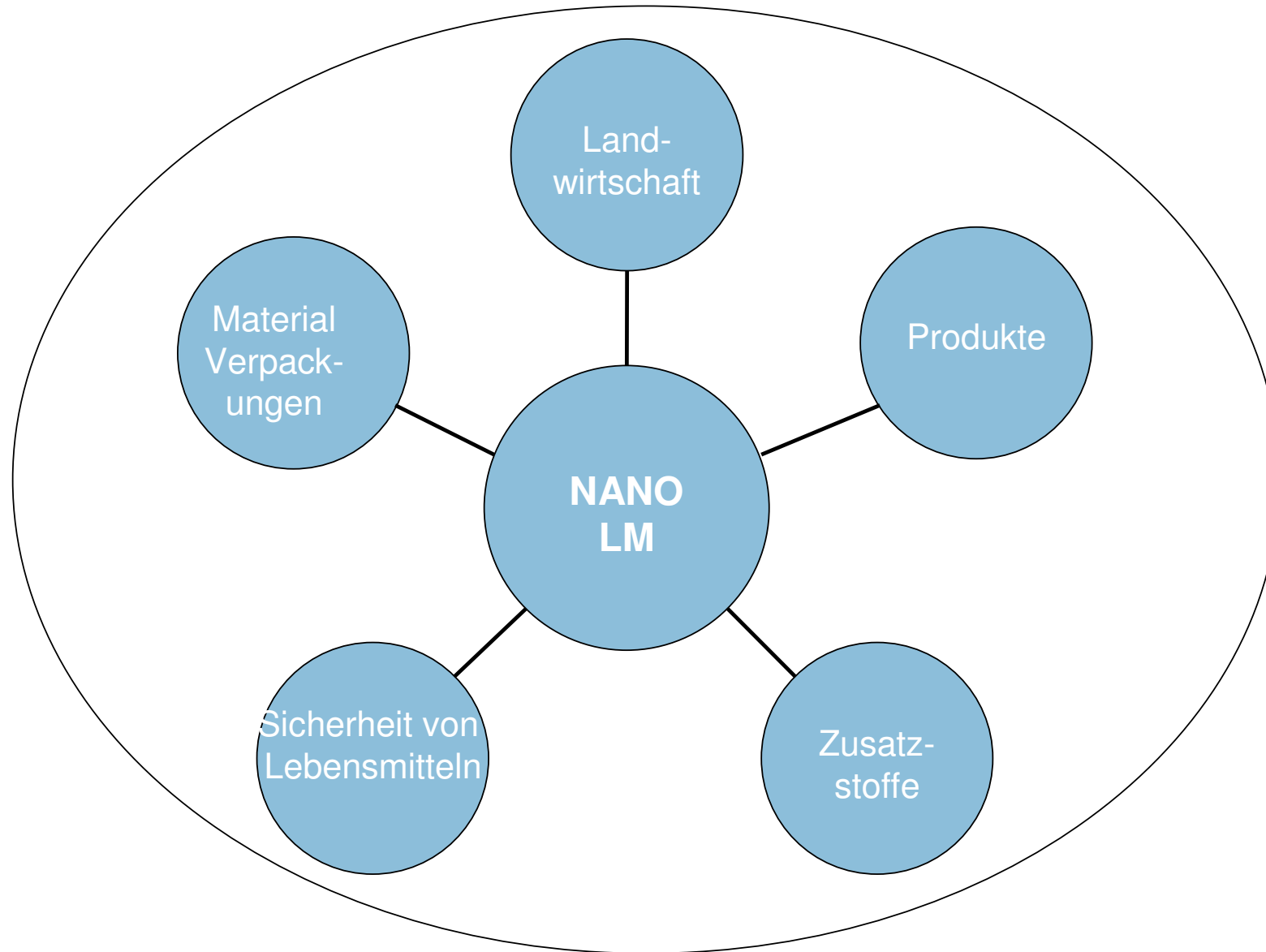
Übersicht zum Vortrag

- Verwendung von Nanopartikel im Lebensmittelsektor
- Organische und Anorganische Trägerstoffe, Charakteristika von NP
- Gefährdungspotentiale – orale Aufnahme, Kenntnislücken
- Folgen für die Risikobewertung



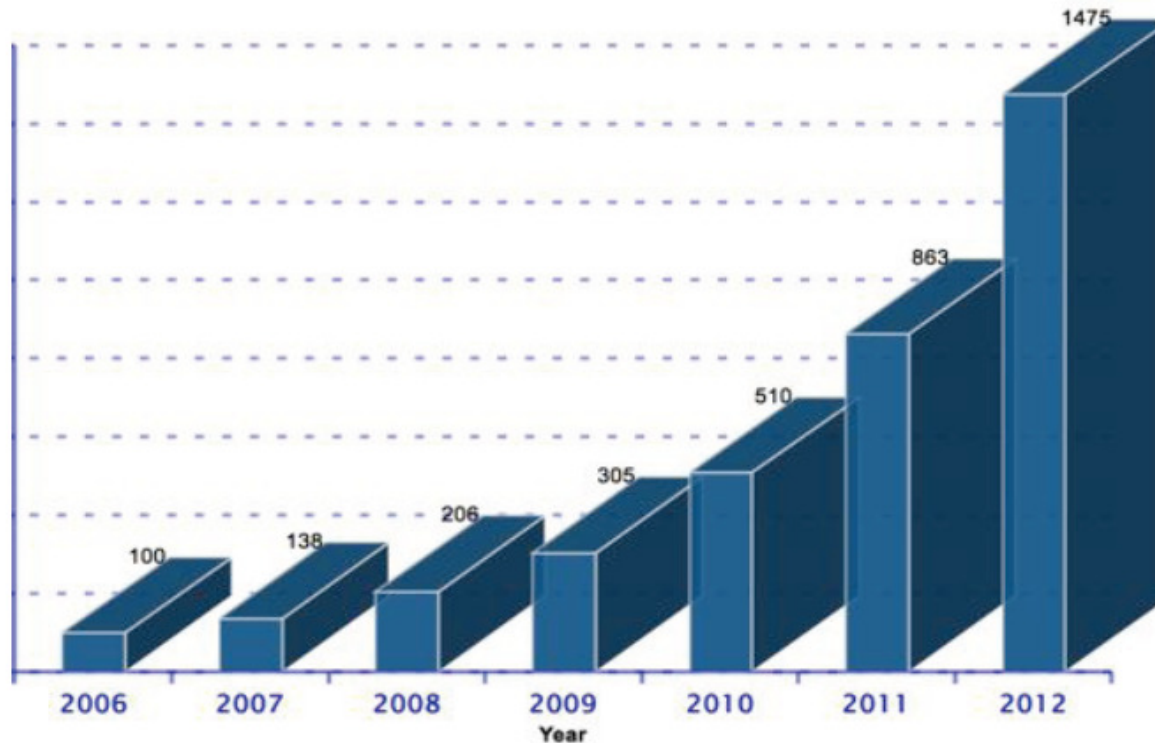
Unter dem Begriff „Nanopartikel“ werden ein- bis dreidimensionale Strukturen mit komplexen physikalischen Formen und den unterschiedlichsten chemischen Zusammensetzungen zusammengefasst. Dementsprechend ist von einer „einheitlichen“ Toxizität nicht auszugehen.

Potentielle Einsatzbereiche von Nanotechnologie im Lebensmittelbereich



Quelle: eigene Darstellung
nach Meili (2005)

Nanotechnology in Food Ingredients/Food Additives Market 2006-2012



Nanotechnologie: bis 2015 ein globaler Markt von 1 Trillion US \$ und ca. 2 Millionen Arbeitsplätzen (Roco & Bainbridge, 2001)

USA

Japan

China

Asiatische Länder werden als größter Markt für Nanofood erwartet (Kaiser Consultant Report, 2004)

Quelle: Cientifica, 2006

Potentielle Anwendungen im Lebensmittelbereich

- Stabilität und Lebensdauer von LM verbessern
- Bioverfügbarkeit von wichtigen Inhaltsstoffen erhöhen
- Optische Eigenschaften, Geschmack u. Konsistenz verändern
- Trägerstoffe für andere Substanzen (Liposomen, Mizellen, Vesikel)
- Functional Foods („nano-ceuticals“)
- Verpackungen (Sensoren um Frische zu kontrollieren)
- Pestizide (verpackt in NP um Aufnahme in Pflanzen zu verbessern)
- Lebensmittelsicherheit (syn. NP, die irreversibel Mikroorganismen binden)



Beispiele:

Nano-Grüntee - bessere Verfügbarkeit des in Teeblättern enthaltenen Selens
Steigerung der antioxidativen Wirkung

Bratöl „Canola Active Oil“ enthält Nano-Phytosterolkapseln (30 nm), - Cholesterin
Aufnahme wird verhindert u. so das Risiko für Herzkrankheiten
gesenkt

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) – im Zentrum: Nano-Vitamine, Nano-Calzium,
Nano-Magnesium und Nano Silizium (z.b. Neosino Kapseln)

Carotinoide – wasserunlöslich, relativ schlecht resorbierbar;
gesundheitsfördernd – Carotinoidpartikel im Nanomaßstab herstellen, und damit
die Resorbierbarkeit zu steigern

Organische Verbindungen als Trägerstoffe

Nutrarelease™

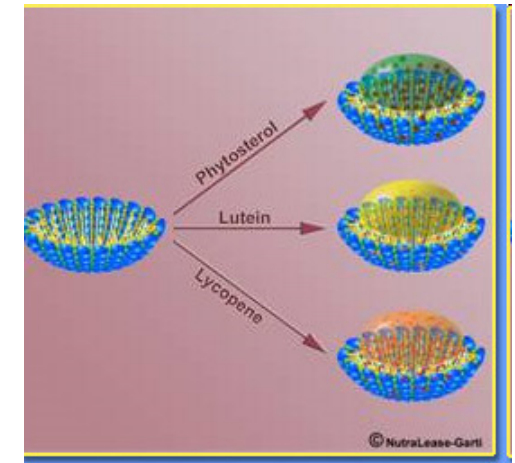
Co-enzyme Q10 (Ubiquinon)

Lutein

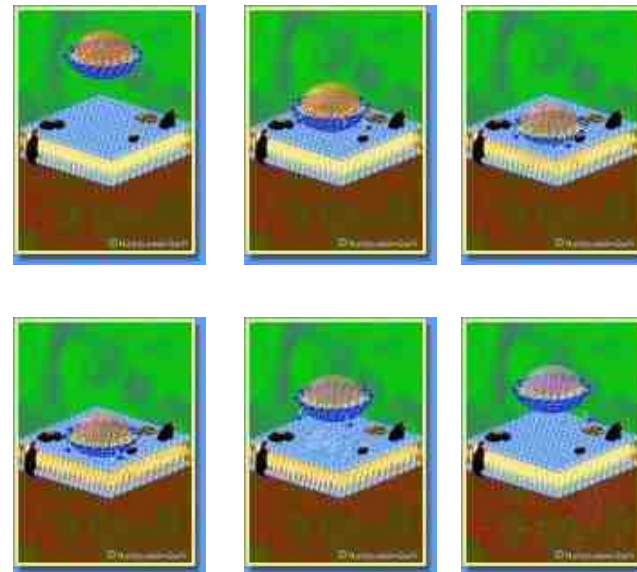
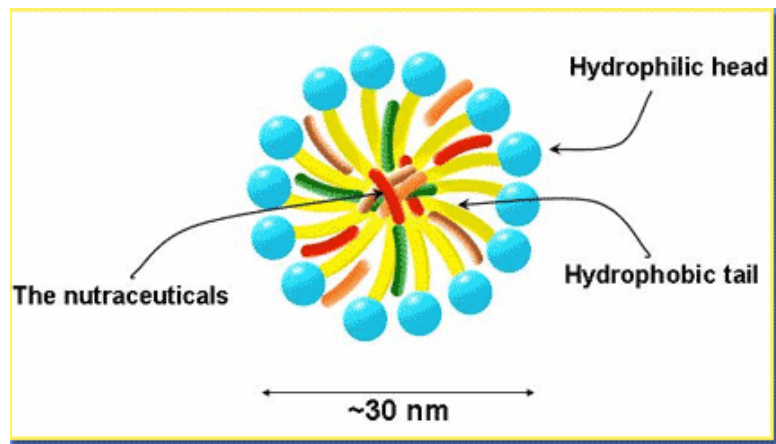
Lycopene Phytosterol

Vitamin D

Vitamin E



Im Patent-Verfahren, nano-sized self-assembled liquid structures
Mizellen (ca 30 nm) als Vehikel

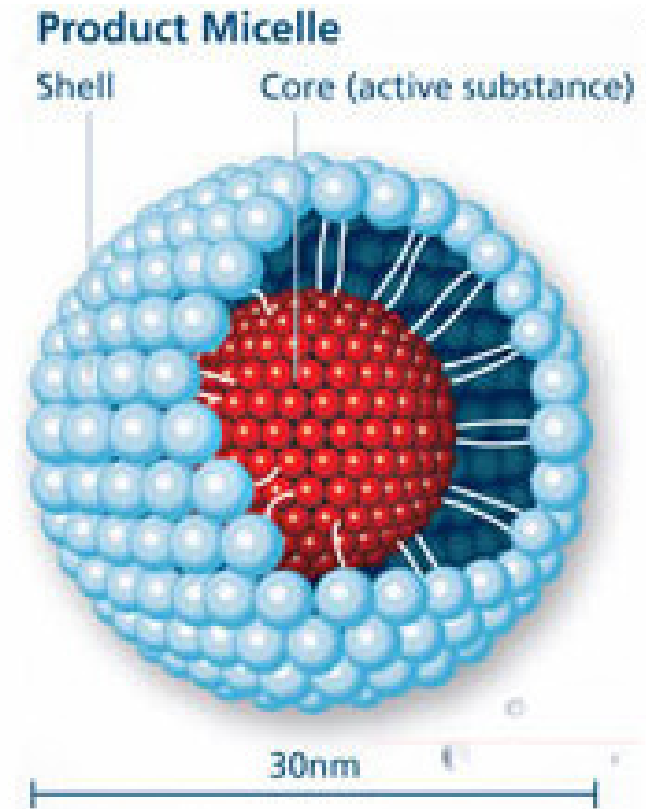


Organische Verbindungen als Trägerstoffe

Aquanova, Deutschland

Nanotechnologie zur Herstellung von Mizellen

- um unlösliche bioaktive Substanzen in Lösung zu bringen
- um wasser/fett löslichkeit von Inhaltsstoffen zu ändern
- Vitamine A, C, D, E, K
- β -carotin
- Isoflavone
- Omega-Fettsäuren



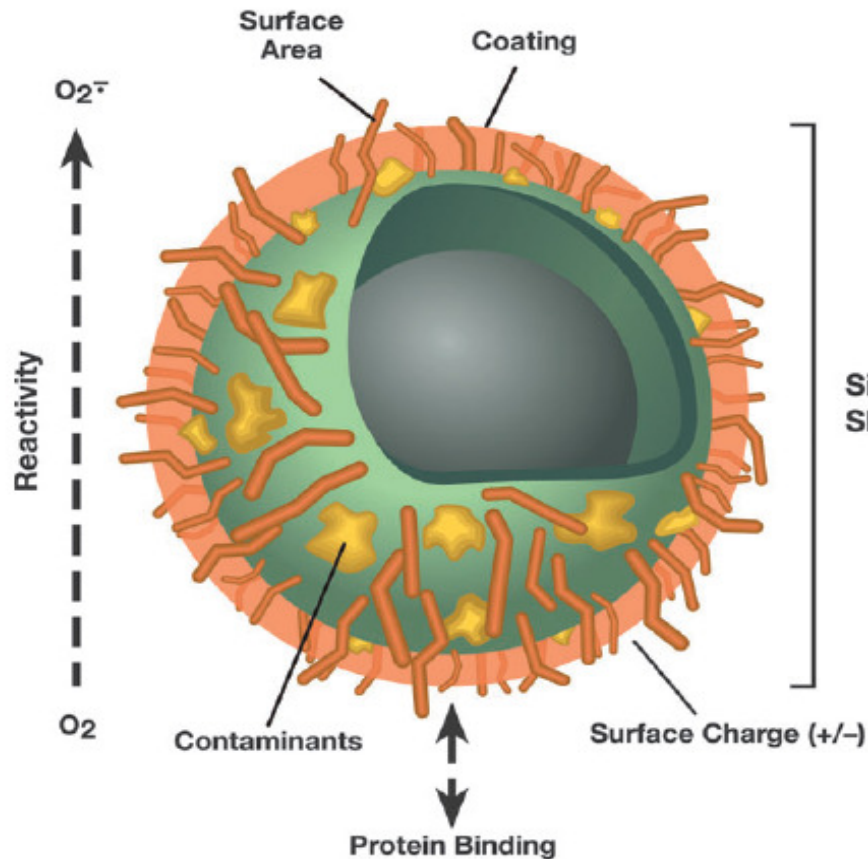
Offene Fragen hinsichtlich NP für “nutrient delivery”

- Sicherheit der NP per se
- Veränderte Wirkung (Toxizität) von Inhaltsstoffen/Bioaktiven in Folge erhöhter Bioverfügbarkeit oder veränderter Verteilung im Körper
 - Inhaltstoffe mit bekannter Toxizität
 - Substanzen mit geringer Bioverfügbarkeit
 - Auswirkungen auf physiologischen Stoff/Metaboliten Transport im Organismus?
 - Haben „Nano-Carrier“ Effekte auf Darmepithel oder Darmfunktionen?
Auswirkung auf die Kennzeichnung?

Bioverfügbarkeit von NP nach oraler Exposition

- Wasser lösliches Vitamin E (Back et al, 2007)
- Vitamin E (PEG Kapseln) „nanospheres“ (Shea et al., 2005)
- Selen (Zhang et al., 2001)
- Zink (Wang et al., 2006)
- Kupfer (Chen et al., 2006)

Eigenschaften von NP, welche die biologische Wirkung beeinflussen können



Form
Größe/Oberfläche
Elektr. Leitfähigkeit
Feldstärke
Ladung
Komposition
Kristall-Struktur

Löslichkeit

Biodispersion

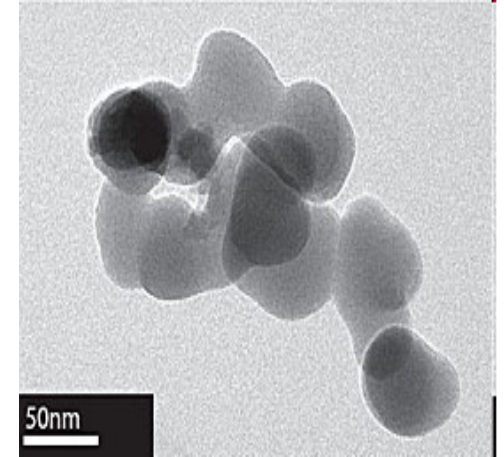
Clearance

Lösung von tox.
Substanzen

Quelle: verändert nach S.T. Stern and S.E. McNeil, 2007

Anorganische Verbindungen

- SiO₂ (Siliziumdioxid), Synthetisch amorphe Kieselsäure:
Verwendung als Lebensmittelzusatzstoff (E 551)
- Als Fließhilfsmittel von Bedeutung (Tomatenpulver, Speisesalz, Gewürze)
- Als Eintrags- u. Dispergierhilfe (z.B. Vitaminzusätze)
- Spezifikation enthält keine Beschränkungen hinsichtlich Partikelgröße
- Bericht, dass SiO₂-Materialien (amorphe Kieselsäure) im Organismus von Enzymen aufgelöst werden können.



Gefährungspotential

In vitro Hinweise – Effekte auf Zellkern

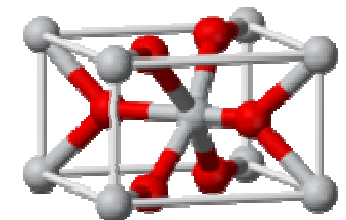
Ansammlung von NP (40-70 nm) im Zellkern, Störung Replikation und Transkription, Cytotox Assay jedoch negativ. Herstellerfirmen bezweifeln, dass NP vorliegen

- Herstellungsverfahren (Flammhydrolyse) erzeugen größere Agglomerate (1-25 µm)
Nassverfahren (ca. 500 µm), Gelverfahren (ca. 1 µm).

> Neubewertung bei Verwendung von Nanopartikeln erforderlich

TiO₂ (Titandioxid): Verwendung als Lebensmittelzusatzstoff (E 171)

Hinweise auf ein Verfahren, bei dem TiO₂-Nanopartikel auf Oberfläche von Schokoriegeln aufgetragen werden – Haltbarkeit Verbesserung



Risikobewertung erforderlich hinsichtlich

- Zulassung geregelter Stoffe
- Vorhandensein von NP als potentielle Kontaminanten in Lebens- und Futtermitteln
- Allgemeine Anfragen zur Applikation von NT in LM Produktion
 - Auswirkungen auf Bioverfügbarkeit, Nährwert etc.

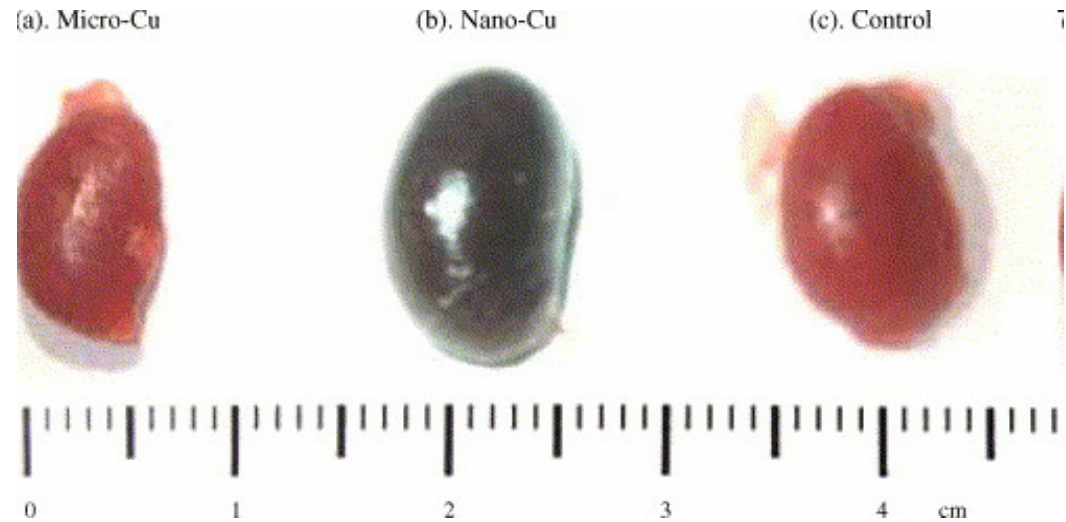
Risikoforschung notwendig

Viele offene Fragen:

- Physikochemische Eigenschaften industrieller NP als potentielle LM-Zusatzstoffe
- Binden diese an andere LM-Bestandteile oder bleiben sie als freie NP im GI-Trakt?
- Haben NP als LM-Zusatzstoffe Effekte auf GI-Funktionen oder auf GI-Mikroflora?
- Größenbeschreibung der veränderten Absorption und BV und toxikologische Signifikanz
- Abgrenzung zu Novel Food
- Risiken durch indirekte Kontamination? Migration aus Verpackungen?

Anorganische Verbindungen - Kupfer

Akute Toxizität von Kupfer:
 Vergleich von Micro- und Nanopartikel
 Hintergrund: - Cu ist ein Mikronährstoff
 Cu-Toxizität führt zu Hämolyse
 und zu Leber sowie Nierenschädigungen



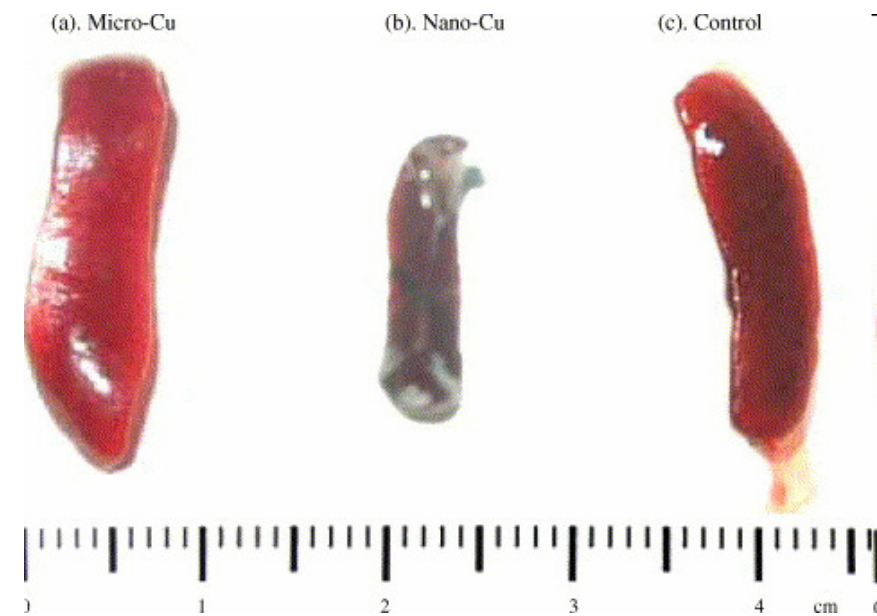
Ziel: Vergleich Akute Toxizität von Cu-Mikro- und Nanopartikel nach oraler Gabe

- Nano-Cu (23 nm, SSA $2,95 - 10^5 \text{ cm}^2/\text{g}$, $1,7 - 10^{10}$ (Partikel Anzahl) / μg)
- Micro-Cu (17 μm , SSA $3,99 - 10^2 \text{ cm}^2/\text{g}$, 44/ μg)
- Maus, Einzeldosis (oral), Gewebe nach 48 h analysiert)

Rel. Toxizität: Ionisch > NP > MP

	Micro-Cu	Nano-Cu	Kontrolle
Niere	keine -	Nekrosis, Glomerulitis	-
Milz	keine -	Atrophie, Fibrosis	-
Leber	keine -	Schädigung, ALP, Cr +++++	-

(Chen et al., 2006)
 SSA; Specific Surface Area)



- Die Größenunterschiede hatten unterschiedlichen biologische Effekte zur Folge
- Wahrscheinlich indirekte Wirkung durch die Freisetzung der Cu Ionen
- Vergleich der biologischen Aktivitäten zeigt, die Oberfläche/Masse Angaben (SSA) im Vergleich zu mg/kg erscheinen besser
- Daten demonstrieren, dass nicht-toxische Substanzen nicht unbedingt nicht-toxisch bleiben, wenn Partikel verkleinert werden
- Wenn physikalische Eigenschaften sich ändern, ist es erforderlich, die biologischen Effekte zu untersuchen

Toxische Effekte von NP (v.a. Oxide, Metalloxide) nach oraler Aufnahme bisher wenig untersucht; Langzeitstudien/Kanzerogenitätsstudien bisher nicht durchgeführt.

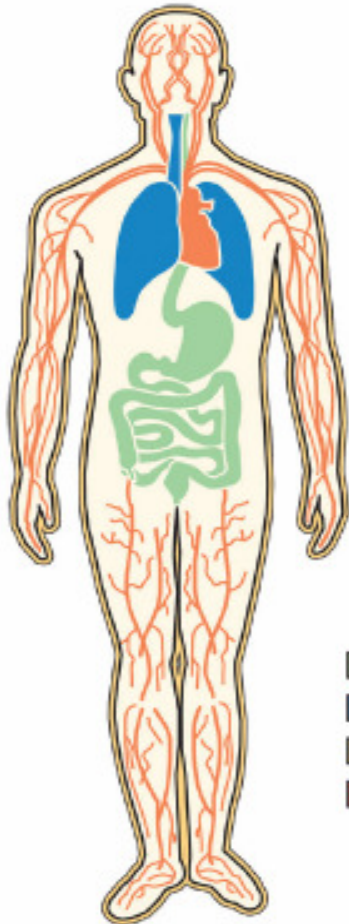
Generelle Aspekte “nanoskaliert im Vergleich zu mikroskaliert”

- Höhere Exposition hinsichtlich Teilchenanzahl pro Masseneinheit
 - Geringe Größe, große Oberfläche könnte vermehrt ROS (reaktive Sauerstoff Radikale) produzieren
 - Expositionswege können differieren z.B. olfaktorischer Transport
 - Verschiedene Verteilung im Gewebe aufgrund verschiedener Größe oder Oberflächen-Chemie (z.B. inflammatorische Immunantwort ist mehr induziert durch feines und ultrafeines (~ 21 nm) TiO_2)
 - Neue Eigenschaften von nanoskalierten Material kann einen neuen Wirkmechanismus zur Folge haben.
-

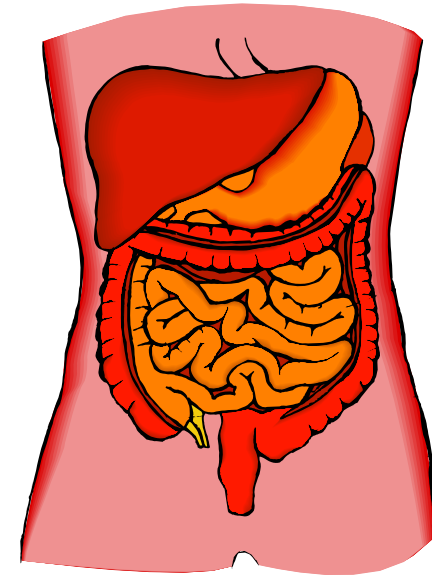
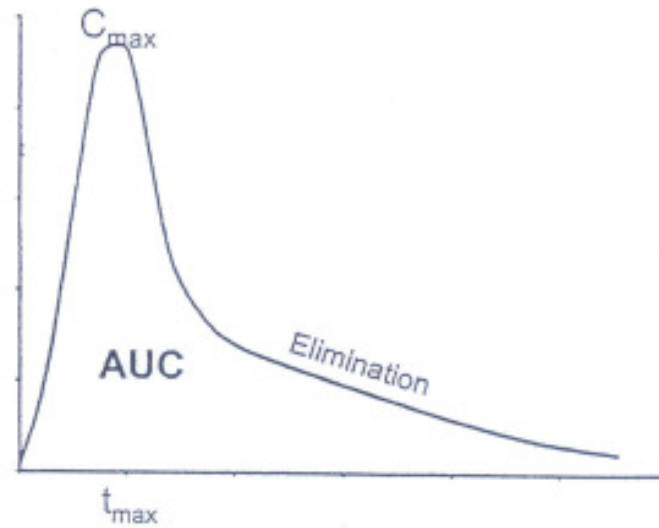
Notwendigkeit einer Risikoforschung für Risikobewertung

- 1, nanoskalierte Substanzen können durchaus im Vergleich zum Ursprungsmaterial verschiedene physikalische und chem. Eigenschaften besitzen
Folge: mögliche Änderungen der toxikologischen Eigenschaften
2. Mizellen könnten Verteilung/Bioverfügbarkeit von Inhaltsstoffen erhöhen mit der Folge, dass ADI-Werte erreicht oder ggf. überschritten werden

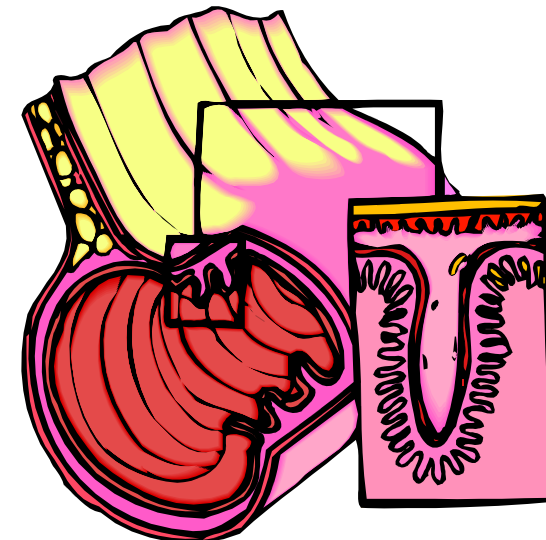
Aufnahme, Distribution, Elimination = Toxikokinetik nach oraler Aufnahme



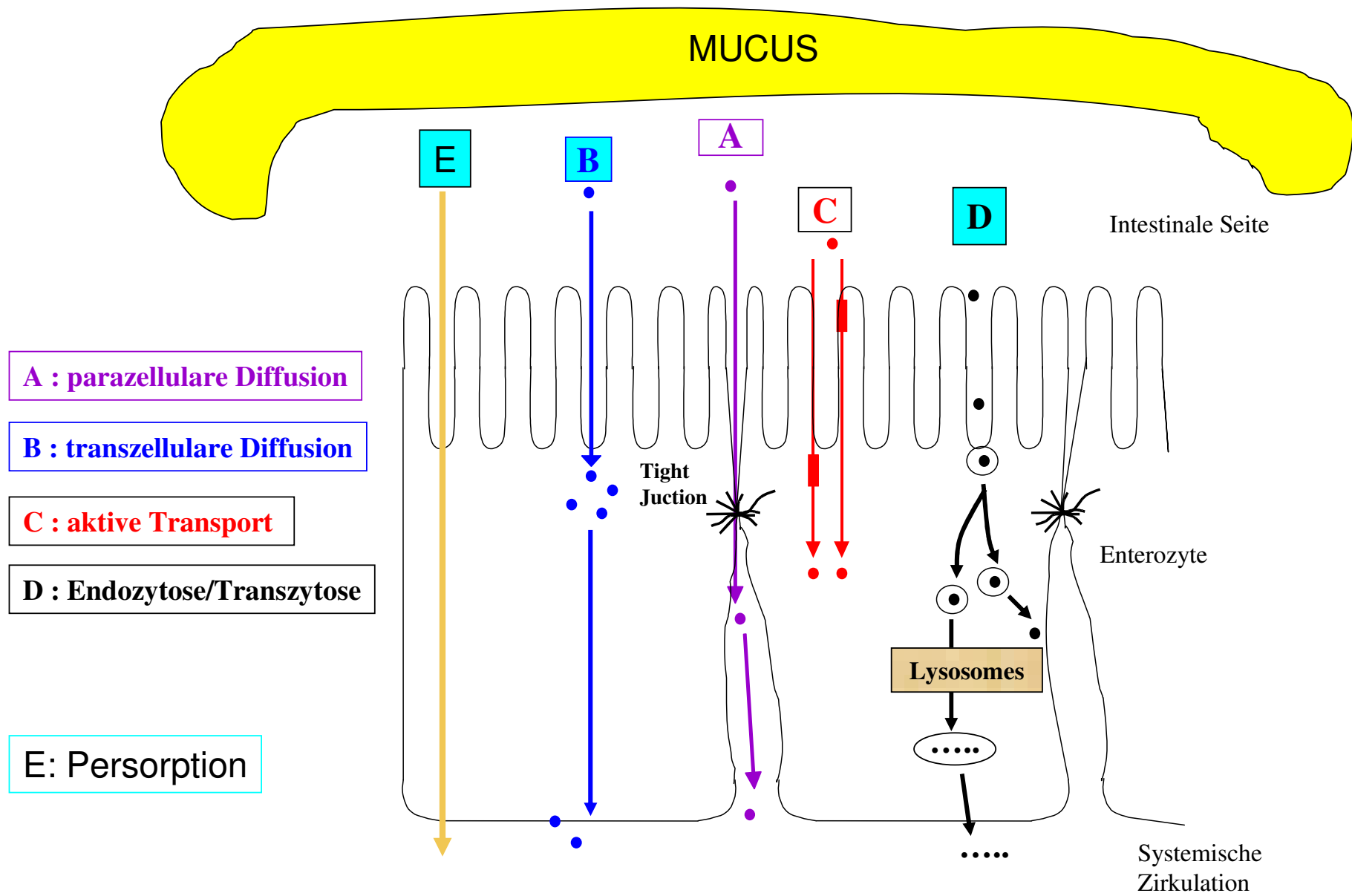
- Ingestion
- Inhalation
- Dermal
- Parenteral



Intestine



Resorptionsmechanismen im Dünndarm :



A : parazellulare Diffusion

B : transzellulare Diffusion

C : aktive Transport

D : Endozytose/Transzytose

E: Persorption

Faktoren die orale Aufnahme von NP beeinflussen

- Durchmesser
 - unter 1 μm , abnehmender Durchmesser führt zu zunehmender Aufnahme
- Oberflächen Ladung
 - nicht ionische NP werden besser aufgenommen
- Form und Elastizität
 - Form hat keinen klaren Effekt, Elastizität fördert Durchgang durch Kapillaren
- Physikalische und chemische Stabilität
 - Aggregatbildung; chemische Stabilität beeinflusst die Abbaubarkeit und die Freilassung von eingekapseltem Material
- Physiologie der GI-Traktes (normal vs geschädigt)

Verteilung im Körper – Größenabhängigkeit

Elimination – wenig bekannt

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

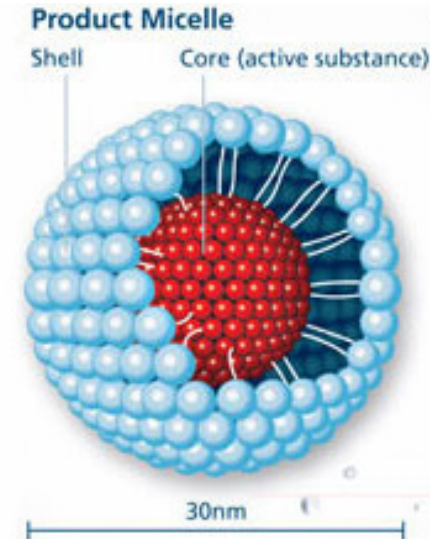
- Nanotechnologie kann die Formulierung wie die Löslichkeit von Stoffen ändern – bei gleichen oder anderen physiologischen Eigenschaften
- Nanotechnologie kann die Bioverfügbarkeit von schlecht absorbierbaren LM-Inhaltstoffen verbessern
- Dies ist u. U. vorteilhaft bei Malabsorptions-Störungen oder bei erwünschter verstärkter Supplementation

➤ ... Aber

- ❖ Viele offene Fragen
- ❖ Definition und Unterscheidung (NP, synthetisch vs natürliche NM, matrixgebunden, frei)
- ❖ Methoden zur Analyse/Erfassung notwendig hinsichtlich Risikoabschätzung
- ❖ Anwendung der gültigen Risk Assessment Paradigmen hier möglich (EFSA)
- ❖ Notwendigkeit von toxikologischen Daten (v.a. nach oraler Exposition)
- ❖ Notwendigkeit von Expositionsdaten
- ❖ Risikokommunikation (Lernen aus den Erfahrungen mit „Gentechnik“)

EFSA (2008): Draft scientific opinion for public consultation; www.efsa.europa.eu

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**



Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen

Abteilung Lebensmittelsicherheit

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 3747 • Fax 0 30 - 84 12 - 36 85

Alfonso.Lampen@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de