

Tillägg om nanoformer tillämpligt på vägledningen om registrering och identifiering av ämnen

Version 1.0
December 2019



Det här dokumentet syftar till att hjälpa användare att uppfylla sina skyldigheter enligt Reach-förordningen. Vi vill dock påminna användarna om att texten i Reach-förordningen är den enda gällande rättsliga grunden och att den information som finns i detta dokument inte är avsedd som juridisk rådgivning. Hur informationen används är helt och hållet användarens ansvar. Europeiska kemikaliemyndigheten fransäger sig allt ansvar för hur informationen i detta dokument kan komma att användas.

Tillägg om nanoformer tillämpligt på vägledningen om registrering och identifiering av ämnen

Referens: ECHA-19-H-14-SV

ISBN: 978-92-9481-359-6

Katalognummer: ED-02-19-889-SV-N

DOI: 10.2823/81090

Publiceringsdatum: December 2019

Språk: SV

© Europeiska kemikaliemyndigheten, 2019
Omslag © Europeiska kemikaliemyndigheten

Om du har frågor eller kommentarer om detta dokument kan du skicka in dem genom att använda formuläret för informationsförfrågan (ange referens och publiceringsdatum).

Formuläret finns på Echas webbsida "Kontakt" på:

<http://echa.europa.eu/sv/contact>

Europeiska kemikaliemyndigheten

Postadress: Box 400, FI-00121 Helsingfors, Finland

Besöksadress: Telakkakatu 6, Helsingfors, Finland

Version	Ändringar	Datum
Version 1.0	Första utgåvan	December 2019

FÖRORD

Detta tillägg om nanomaterial har tagits fram för att ge vägledning till registranter som sammanställer registreringsunderlag som omfattar "nanoformer". Tillägget omfattar sådan frågor som specifikt rör nanomaterial i samband med registrering och karakterisering av dessa.

Detta tillägg utesluter inte tillämpligheten av de allmänna principerna i *Vägledning om registrering* [1] och *Vägledning om identifiering av ämnen* [2]. De allmänna vägledningarna gäller om ingen specifik information om nanoformer ges i detta tillägg.

Syftet med detta dokument är att ge riktlinjer för hur termen "nanoform" ska tolkas i registreringssammanhang, samt att ge råd om hur man skapar "uppsättningar av nanoformer" i ett registreringsunderlag. Här beskrivs också vad som förväntas vid karakterisering av nanoformer och uppsättningar av nanoformer i registreringsunderlaget.

Denna vägledning syftar inte till att ge potentiella registranter rådgivning om hur de uppfyller informationskraven för de ämnen de registrerar. Detta tas upp i andra vägledningsdokument (se [3], [4], [5], [6]).

Innehållsförteckning

1. INLEDNING	6
2. ALLMÄNNA ÖVERVÄGANDEN.....	6
2.1 Registreringsskyldigheter.....	7
3. NANOFORMER.....	7
3.1 Begreppet "nanoform"	8
3.1.1 Partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar.....	8
3.1.2 Form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper.....	10
3.1.3 Ytfunktionalisering eller ytbehandling och identifiering av varje agens med angivande av IUPAC - namn och CAS- eller EG-nummer.....	15
3.1.4 Ytarea (specifik ytarea uttryckt per volym, area per massenhet eller båda).....	18
4. UPPSÄTTNINGAR AV NANOFORMER.....	20
4.1 Partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar	22
4.1.1 Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer.....	22
4.1.2 Rapportering i registreringsunderlaget	22
4.2 Form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper	23
4.2.1 Form, inklusive längd-breddförhållande och information om helhetsstruktur.....	23
4.2.2 Kristallinitet.....	25
4.3 Ytfunktionalisering eller ytbehandling.....	27
4.3.1 Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer.....	27
4.3.2 Rapportering i registreringsunderlaget	28
4.4 Ytarea (specifik ytarea per volym, specifik ytarea per vikt, eller båda) för uppsättningar av nanoformer.....	28
4.4.1 Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer.....	28
4.4.2 Rapportering i registreringsunderlaget	29
5. NANOFORMER, UPPSÄTTNINGAR AV NANOFORMER OCH GEMENSAMT INLÄMNANDE.....	29
REFERENSER.....	32

Figurer

figur 1: Schematisk bild av formkategorier och exempel på former i de olika kategorierna a) sfäröida, b) avlånga, c) tvådimensionella och d) multimodala former.	12
Figur 2: Schematisk framställning av ytbehandling med organiskt silan XR-Si-(OR') ₃ och den kemiska förändringen på partikelytan efter ytbehandlingen.	17
Figur 3: Idealiserad schematisk bild av en nanoform vars yta har förändrats genom flera ytbehandlings följd.....	18
figur 4: Schematisk översikt över de olika stegen för att identifiera nanoformer, definiera uppsättningar för varje juridisk enhet samt för ett gemensamt inlämnande (gränssammansättningar) och slutligen lämna in datauppsättningen/-arna (med uppgifter enligt bilagorna VII-XI till Reach).	30

1. Inledning

Denna vägledning har tagits fram för att ge råd till registranter som sammanställer registreringsunderlag som omfattar "nanoformer".

I avsnitt 2 av vägledningen beskrivs de allmänna kraven för registrering av nanoformer.

I avsnitt 3 förklaras begreppet nanoform, hur man skiljer mellan olika nanoformer, samt vilka krav som gäller för karakterisering vid registrering av enskilda nanoformer.

Avsnitt 4 fokuserar på hur man skapar och motiverar uppsättningar av liknande nanoformer och beskriver karakteriserings- och rapporteringskraven vid registrering av uppsättningar av nanoformer i stället för enskilda nanoformer.

Avsnitt 5 handlar om begreppen nanoformer och uppsättningar av nanoformer vid ett gemensamt inlämnande.

2. Allmänna överväganden

I *Vägledning om registrering* beskrivs de steg som de potentiella registranterna måste utföra. Dessa omfattar att:

- fastställa sina registreringsskyldigheter, inbegripet att fastställa ämnets identitet och i förekommande fall överväga gemensamt inlämnande med andra registranter,
- samla in/ta fram relevanta data i enlighet med bilagorna VII–XI,
- slutligen lämna in denna information i en teknisk dokumentation till Echa.

Denna information kommer inte att upprepas i detta dokument, eftersom en registrering av nanomaterial följer samma principer som en registrering av ämnen vars sammansättning, och/eller andra relevanta komponenter, varierar. Mer information finns i Echas *Vägledning om identifiering och namngivning av ämnen enligt Reach och CLP* [2].

Denna vägledning ger i första hand råd om hur man uppfyller kraven i bilaga VI till Reach, dvs. de krav som gäller för varje enskild registrant i en gemensam registrering. De allmänna principerna för att skapa en uppsättning av nanoformer är dock tillämpliga även vid ett gemensamt inlämnande. I bilaga III till Echas *Vägledning om identifiering och namngivning av ämnen enligt Reach och CLP* [2] lämnas råd om hur principerna för identifiering av ämnen ska tillämpas vid kollektiv definition av identitet och tillämpningsområde för ett ämne som omfattas av en registrering i form av en ämnesidentitetsprofil (SIP, Substance Identity Profile). Ytterligare information finns i avsnitt 5, där det finns en översikt över hur identifiering av nanoformer och skapandet av uppsättningar av nanoformer passar in i ett gemensamt inlämnande.

Detta dokument ger ytterligare råd till potentiella registranter för att hjälpa dem att förstå vad nanoformer är och hur de ska karakteriseras vid en registrering. Här finns också råd om hur uppsättningar av nanoformer skapas och hur identifierade nanoformer och uppsättningar av nanoformer ska rapporteras på ett konsekvent och tydligt sätt i avsnitt 1.2 i registreringsunderlaget.

2.1 Registreringsskyldigheter

I kommissionens förordning (EU) 2018/1881 av den 3 december 2018 om ändring av Reach-förordningen så att den inbegriper nanoformer av ämnen, anges det uttryckligen att nanoformer av ett ämne måste omfattas av registreringsunderlaget. I bilaga VI definieras termerna "nanoformer" och " uppsättning av liknande nanoformer"¹, och kraven fastställs för karakterisering av de identifierade nanoformerna/ uppsättningarna av liknande nanoformer av samma ämne. I huvuddokumentet *Vägledning om registrering* [1] förklaras i avsnitt 4.1.1 vilken information som registranten minst måste lämna om ämnets inneboende egenskaper. Informationskraven beror på hur många ton av ämnet som tillverkas. När det gäller nanoformer anges i Reach-bilagorna VII–XI vissa specifika informationskrav (till exempel dammbildning), eller ändringar av befintliga krav i form av anpassningar eller begränsningar av möjligheten till undantag från informationskraven.

När skyldigheten utlöses att registrera ett ämne måste alla nanoformer av ämnet som tillverkas eller importeras rapporteras i registreringsunderlaget för ämnet. Om så inte sker strider nanoformen mot Reach-förordningen.

De olika kraven vid olika viktgränser gäller, se förklaring i *Vägledning om registrering* [1], på samma sätt som de gäller för alla olika sammansättningar av samma ämne.

Det innebär att viktgränsen för att registrera ett ämne avser den totala mängden av ett ämne som en och samma registrant tillverkar eller importerar [7]. För registranter av icke-nanoformer och nanoformer av samma ämne är det alltså den totala volymen som avgör om ämnet måste registreras och vilka informationskrav som gäller för det registrerade ämnet.

Registranterna måste se till att de uppgifter som lämnas för att uppfylla informationskraven för de registrerade ämnena, med nanoformer, är tillräckliga för bedömning av alla nanoformer som omfattas av registreringen.

Enligt bilaga VI till Reach gäller att "*[m]er än ett dataset kan krävas beträffande ett eller flera informationskrav när det finns väsentliga skillnader i de egenskaper som är relevanta för faro-, exponerings- och riskbedömningen samt riskhanteringen av nanoformer.*"

3. Nanoformer

Genom ändring av bilaga VI till Reach-förordningen infördes begreppet "nanoform" i förordningen. Här fastställs principen att alla nanoformer av ämnet som omfattas av registreringen måste rapporteras i registreringsunderlaget. Enligt ett undantag från denna princip i bilaga VI får registranterna rapportera flera nanoformer tillsammans om vissa villkor är uppfyllda. I följande avsnitt förklaras kriterier och villkor för rapportering av nanoformer (avsnitt 3.1) och uppsättningar av nanoformer (avsnitt 4).

¹ I detta dokument används för enkelhetens skull ofta termen "uppsättning av nanoformer" i stället för "uppsättning av liknande nanoformer", men detta ska alltid tolkas som "uppsättning av liknande nanoformer" enligt definitionen i bilaga VI.

3.1 Begreppet "nanoform"

Enligt bilaga VI i Reach-förordningen är en "nanoform" en form av ett naturligt eller tillverkat material² som innehåller partiklar, i fritt tillstånd eller i form av aggregat eller agglomerat, där minst 50 procent av partiklarna i antalsstorleksfördelningen har en eller flera yttre dimensioner i storleksintervallet 1–100 nm; genom en avvikelse från denna regel inbegrips dock även fullerener, grafenflagor och enkelväggiga kolnanorör med en eller flera yttre dimensioner under 1 nm. De begrepp och termer som används för nanoform i denna vägledning följer de begrepp och termer som används i kommissionens rekommendation om definition av nanomaterial [8] som beskrivs i rapporten från det gemensamma forskningscentrumet (JRC), *An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial* [9]. En ny rapport från JRC (*Practical guidance on how to identify nanomaterials through measurements*) håller på att utarbetas och syftar till att underlätta införandet av definitionen på nanomaterial [10].

En nanoform måste karakteriseras i enlighet med avsnitt 2.4 i bilaga VI till Reach. Ett ämne kan ha en eller flera olika nanoformer, baserat på skillnader i de parametrar som anges i punkterna 2.4.2–2.4.5 (storleksfördelning, form och annan morfologisk karakterisering, ytbehandling och ytfunktionalisering samt specifik ytarea hos partiklarna).

Variationer i en eller flera av de egenskaper som definieras i avsnitten 2.4.2–2.4.5 leder till en annan nanoform, såvida inte en sådan variation beror på variationer mellan olika tillverkningssteg. Variationer mellan tillverkningssteg är endast en följd av varierande parametrar i en viss tillverkningsprocess som definieras genom en serie processparametrar (till exempel utgångsmaterial, lösningsmedel, temperatur, tillverkningssteg, reningssteg osv.). I sådana fall får processparametrarna endast ändras för att minimera skillnaderna mellan tillverkningsstegen. Alla andra ändringar av processparametrarna leder till en annan nanoform.

Olika tillverkningsprocesser kan leda till nästan identiska egenskaper. Dessa olika nanoformer kan registreras som delar av en uppsättning nanoformer. I sådana fall blir skapandet av en uppsättning nanoformer enkel eftersom variationen mellan de olika egenskaperna är små (se avsnitt 4). Ju mindre variationer, desto lättare att motivera att nanoformerna registreras i samma uppsättning.

I avsnitt 3.1.1–3.1.4 nedan förklaras hur nanoformer bestäms i praktiken, för varje parameter som anges i avsnitt 2.4.2–2.4.5 i den ändrade bilaga VI till Reach-förordningen. Varje avsnitt som förklarar hur nanoformer identifieras innehåller ett underavsnitt om de karakteriseringskrav som gäller för en enskild nanoform för den parameter som beskrivs. För tydlighetens skull förklaras varje parameter för sig. När man överväger vad som utgör en annan nanoform måste dock de fyra parametrarna beaktas tillsammans.

3.1.1 Partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar

Enligt avsnitt 2.4.2 i bilaga VI till Reach måste antalsbaserad partikelstorleksfördelning, med uppgift om antalsandelen ingående partiklar i storleksintervallet 1 nm till 100 nm, anges. I vägledningen avses med "partikelstorleksfördelning" den antalsbaserade partikelstorleksfördelningen i enlighet med JRC-rapporten [9]. När vägledningen anger "antalsandel" (ingående partiklar eller nanopartiklar) avses den antalsandel ingående partiklar

² Observera att vissa ämnen inte behöver registreras. För ytterligare information om ämnen som är undantagna från Reach-förordningen, undantagna från registreringsplikten eller betraktas som redan registrerade, se avsnitten 2.2.2, 2.2.3 och 2.2.4 i *Vägledning om registrering*.

som har en storlek på 1 nm till 100 nm.

3.1.1.1 Att skilja en nanoform från en annan

Varje enskild nanoform har en specifik partikelstorleksfördelning, vars variationer ligger inom ramen för variabiliteten mellan tillverkningsstadierna. Alla variationer i partikelstorleksfördelningen som överskrider variabiliteten mellan tillverkningsstadierna leder till en annan nanoform. Intervallet för de värden som ska rapporteras enligt beskrivningen i avsnitt 3.1.1.2.1 avser variabiliteten mellan tillverkningsstadierna.

3.1.1.2 Krav på mät- eller beräkningsmetod

Mät- eller beräkningsmetoden för att bestämma partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar måste vara vetenskapligt sund. Vid val av lämplig mät- eller beräkningsmetod måste registranten vara medveten om att alla metoder inte är lämpliga för nanoformer, och att en del metoder endast är lämpliga för vissa nanoformer. Partiklarnas form, storlek samt kemiska och fysikaliska egenskaper måste till exempel beaktas vid val av metod [11], [12], [13]. Registranten rekommenderas att använda minst en metod som innefattar elektronmikroskopi för att mäta partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar. Elektronmikroskopi kan också ge viktig information för rapportering av längden på avlånga partiklar och de två laterala dimensionerna (rätvinkliga yttre dimensioner förutom tjocklek) hos tvådimensionella partiklar.

Partikelstorleksfördelningen ska mätas på nanoformen som den är när den tillverkats. Om partiklarna är ytbehandlade eller ytfunktionaliserade, ska metoden för att mäta partikelstorleksfördelning väljas så att resultatet ger information om partiklarnas ytterdimensioner i enlighet med definitionen av nanomaterial [8], [9]. Mer än en metod kan behövas för att ge dessa kompletterande resultat.

3.1.1.2.1 Rapportering i registreringsunderlaget

Registranten måste i underlaget ange partikelstorleksfördelningen vad gäller den yttre dimensionen hos partiklarna i nanoformen, enligt beskrivningen i JRC-rapporten [9] som ett histogram med en tabell som visar vilka värden som ligger till grund för histogrammet. Registranten måste också ange antalsandelen ingående partiklar, med åtminstone en av de yttre dimensionerna i intervallet 1 nm till 100 nm angivet som ett värde mellan 50 procent och 100 procent³. När det gäller avlånga partiklar och tvådimensionella partiklar utgörs de yttre dimensionerna av bredd respektive tjocklek. Vid rapportering av partikelstorleksfördelning måste ett värde för d_{10} ⁴, d_{50} ⁵ och d_{90} ⁶ rapporteras, var och en med ett intervall som visar variabiliteten mellan tillverkningsstadierna. För att bestämma antalsandelen ingående partiklar måste alla de uppmätta partiklarna i nanoformen tas med i beräkningen.

Registranten måste beskriva de metoder som använts och lämna alla relevanta litteraturhänvisningar i underlaget. Beskrivningen av metoden/metoderna måste innehålla en

³ För en nanoform måste värdet för antalsandelen vara minst 50 procent. Om en registrant tillverkar eller importerar en form vars antalsandel ligger under 50 procent ska registranten ändå informera om partikelstorleksfördelningen för dessa former som bevis vid eventuella verkställighetsåtgärder.

⁴ Den storlek där 10 procent av partiklarna är mindre än detta värde.

⁵ Partiklarnas medianstorlek.

⁶ Den storlek där 90 procent av partiklarna är mindre än detta värde.

beskrivning av provberedning, instrumentparametrar, funktioner och beräkningar som använts, i tillämpliga fall, liksom den egenskap (mätstorhet) som uppmätts eller det exakta namnet på den yttre dimensionen hos partiklarna (till exempel minsta Feret-diameter eller största inskrivna cirkeldiameter) och motsvarande mätosäkerhet. Mätosäkerheten måste uttryckas i enlighet med de principer som beskrivs i dokumentet JCGM 100:2008 [14].

3.1.2 Form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper

Enligt avsnitt 2.4.4 i bilaga VI till Reach-förordningen måste "form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper: kristallinitet, information om helhetsstruktur, inklusive till exempel skalliknande eller ihåliga strukturer, när så är lämpligt", anges för varje nanoform.

För att ange morfologiska egenskaper hos en nanoform måste man känna till partiklarnas form (inklusive information om längd-breddförhållande och helhetsstruktur) samt information om kristallinitet hos beståndsdel/-delarna i nanoformen. I detta dokument tas form (inklusive längd-breddförhållande och helhetsstruktur) upp i ett separat avsnitt (avsnitt 3.1.2.1) och kristallinitet i ett annat (se avsnitt 3.1.2.2).

Även om form och kristallinitet diskuteras i olika avsnitt i detta dokument måste registranten ta hänsyn till båda parametrarna vid beslutet om att skilja mellan nanoformer eller inte.

3.1.2.1 Form, inklusive längd-breddförhållande och helhetsstruktur

3.1.2.1.1 Att skilja en nanoform från en annan

Fasta partiklar kan finnas i många olika former, till exempel sfärer, kuber, rör, trådar, plattor osv. Till följd av specifik tillverkningsprocess kan en nanoform bestå antingen av partiklar med samma form (till exempel kuber), eller partiklar med olika form (till exempel 30 procent sfärer och 70 procent kuber). Alla variationer i partiklarnas form som överskrider variabiliteten mellan tillverkningssatserna leder till en annan nanoform. Vid bedömning av formvariationer mellan tillverkningssatser måste flera deskriptorer/parametrar beaktas, till exempel längd-breddförhållande och helhetsstruktur.

När en enskild nanoform definieras ska registranterna först kontrollera om det finns några variationer mellan tillverkningssatserna vad gäller storleksfördelning (till exempel varierande bredd hos nanoformer med högt längd-breddförhållande). Om bredden inte varierar men det finns förändringar i längd (och därmed ett annat längd-breddförhållande) blir detta en annan nanoform.

När det gäller helhetsstrukturen (till exempel flerväggiga kolnanorör eller "lökformade" nanoformer) kommer variationer i helhetsstrukturen (till exempel antalet skikt eller koncentrisk lager) sannolikt att ingå i andra parametrar, till exempel storleksfördelning, och resultatet blir i det fallet skapandet av en annan nanoform. Om variationer i helhetsstrukturen som överskrider variabiliteten mellan tillverkningssatserna inte redan avspeglas i storleksparametern måste registranten redovisa dessa variationer separat.

Variation mellan tillverkningssatser redovisas med hjälp av det värdeintervall som ska rapporteras enligt beskrivningen i avsnitt 3.1.2.1.3.

3.1.2.1.2. Krav på mät- eller beräkningsmetod

Som stöd för beskrivningen av formen hos de partiklar som utgör en nanoform måste registranten alltid bifoga en eller flera elektronmikroskopibilder med en linjär skala och bildstorlek angiven i pixlar (till exempel 2 000 px x 3 000 px) och upplösning i nm/px (till exempel 2 nm/px), åtföljt av en beskrivning av provberedningsmetod (till exempel dispersionsmedium och -energi, temperatur osv.), och med angivande av använda standarder och referensmaterial. Tekniker för elektronmikroskopi som kan användas för analys av partiklarnas morfologi är svepelektronmikroskopi (SEM) och transmissionselektronmikroskopi (TEM). Atomkraftsmikroskopi är en mikroskopiteknik som kan användas för att få topologiska bilder av ytan hos nanopartiklar fixerade på ett plant substrat. Registranten ska välja den teknik som är bäst lämpad för att fastställa partiklarnas morfologi grundat på materialets egenskaper. Det är av största vikt att ett representativt prov används för mätningarna. Frågan om provberedning och representativa prover diskuteras utförligt i dokumenten ISO/TR 16196:2016 [15], OECD/ENV/JM/MONO(2012)40 [16] och ISO 14488:2007 [17]. Specifika protokoll för beredning av produkter som innehåller nanopartiklar och som ska mikroskoperas finns i en teknisk rapport från NanoDefine-projektet [18].

3.1.2.1.3. Rapportering i registreringsunderlaget

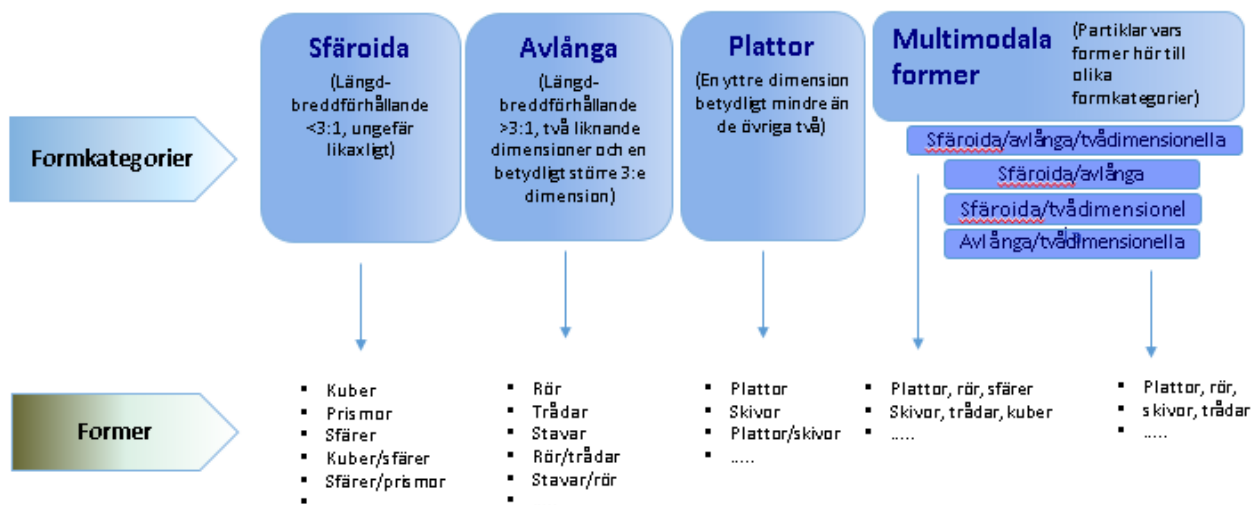
För att karakterisera formen (inbegripet längd-breddförhållande och helhetsstruktur) hos de partiklar som utgör en nanoform måste registranterna vid första inlämningstillfället bifoga en elektronmikroskopibild till registreringsunderlaget, som visar formen hos ett representativt antal av de partiklar som utgör nanoformen. Dessutom måste en kvalitativ beskrivning av partiklarnas form bifogas.

Eftersom det finns ett mycket stort antal partikelformer som kan utgöra nanoformer delas dessa, av organisatoriska skäl, in i fyra större *formkategorier* som beskrivs nedan:

- **Sfäroida:** Denna kategori omfattar partiklar med ett längd-breddförhållande på högst 3:1 och är alltså en kategori för partiklar som är ungefär "likaxliga". Exempel på former i denna kategori är sfärer, pyramider, kuber, tredimensionella stjärnformade partiklar, ortoromber, polyedrar osv.
- **Avlånga:** Denna kategori omfattar partiklar med två likartade yttre dimensioner och en betydligt större tredje dimension (längd-breddförhållande på minst 3:1). Exempel på former i denna kategori är rör (ihåliga partiklar), stavar (solida, ej ihåliga partiklar), trådar (elektriskt ledande eller halvledande partiklar) osv.
- **Tvådimensionella:** Denna kategori omfattar partiklar med en yttre dimension som är betydligt mindre än de två andra yttre dimensionerna. Den yttre dimension som är mindre än de övriga utgör partikelns tjocklek. Exempel på former i denna kategori är skivor, plattor osv.
- **Multimodala** former: I denna fjärde kategori ingår partiklar vars former tillhör olika formkategorier (till exempel 60 procent sfäroida och 40 procent avlånga). En nanoform bestående av partiklar med multimodala former är resultatet av en tillverkningsprocess och är därför per definition inte en följd av att man blandat partiklar med olika former.

Partiklar med oregelbundna former ingår i ovanstående kategorier och måste placeras i en av dessa kategorier, baserat på sitt längd-breddförhållande och om de har en, två eller tre likartade yttre dimensioner.

De fyra formkategorierna illustreras i figur 1.



figur 1: Schematisk bild av formkategorier och exempel på former i de olika kategorierna a) sfäroida, b) avlånga, c) tvådimensionella och d) multimodala former.

- För göra en kvalitativ beskrivning av de partiklar som utgör en viss nanoform måste registranten vid det första inlämningstillfället identifiera vilken av de fyra formkategorierna (sfäroida, avlånga, tvådimensionella eller multimodala former) den specifika nanoformen tillhör. För registreringsändamål måste formen hos de partiklar som utgör en nanoform tilldelas en av formkategorierna. Det bör dock noteras att partiklar som skapats vid olika tillverkningsprocesser och därvid fått olika former som faller under samma kategori (till exempel sfäriska och kubiska) ska betraktas som olika nanoformer.
- Efter denna allmänna indelning av formerna måste registranterna även lämna en mer exakt beskrivning av partiklarnas form (för nanoformer i kategorin sfäroida kan till exempel "sfäriska partiklar med regelbunden form" anges).
- Ytterligare information måste lämnas i nedanstående situationer:
 - För nanoformer som består av partiklar i formkategorin avlånga (dvs. längd-breddförhållande $\geq 3:1$) och för tvådimensionella partiklar måste längd-breddförhållandet anges. **Längd-breddförhållandet** är en geometrisk deskriptor som definieras som förhållandet mellan en partikels längd (eller längsta dimension) och dess bredd. Förhållandet erhålles genom mätning av en nanoforms partikelstorlek: genom mätning av längd/lateral dimension (eller längsta dimension) och bredd (eller minsta dimension vinkelrät mot längden) hos enskilda partiklar i nanoformen [19]. Om den aktuella nanoformen innehåller avlånga eller tvådimensionella partiklar ska registranten rapportera det genomsnittliga längd-breddförhållandet med angivande av variationsbredd (som intervall), samt längden/den laterala dimensionen (den längsta dimensionen hos partikeln) och dessutom partikels bredd/tjocklek (beskrivs även i punkt 3.1.1.2). Denna information gäller särskilt nanoformer som består av avlånga eller tvådimensionella partiklar.
 - För nanoformer bestående av partiklar med en **helhetsstruktur** måste även specifik information om helhetsstrukturens uppbyggnad lämnas. Exempel på helhetsstrukturer är sådana som finns i nanopartiklar med högt längd-breddförhållande, till exempel nanorör, eller "lökformade" sfäriska nanopartiklar uppbyggda av flera koncentriskt skikt, enligt beskrivning i ISO/TS 80004-2 [20, 21]. Ett annat exempel är de multiskikt som bildas i

tvådimensionella partiklar, till exempel i grafenbaserade material, som består av flera skikt i stället för ett monoskikt. När det gäller dessa material måste registranten informera om antalet väggar/skal/skikt som bildas.

- iii. För avlånga partiklar och för tvådimensionella sådana rekommenderas att registranterna lämnar uppgift om (böj)**styvhet**. I denna vägledning avses med styvhet förmågan hos en avlång eller tvådimensionell partikel att bibehålla sin form när den utsätts för mekaniska (böj)krafter. Styvheten, tillsammans med längd-breddförhållandet, påverkar toxiciteten hos alla nanopartiklar med högt längd-breddförhållande (HARN) [22]. Det finns för närvarande ingen överenskommen mätmetod för parametern "styvhet", men en ungefärlig uppfattning om styvheten hos en partikel kan erhållas från elektronmikroskopibilder (till exempel genom att jämföra spiralformade/hoptrasslade partiklar med raka sådana), baserat på partikelns bredd (omfattas av kravet i avsnitt 2.4.2 i bilaga VI till Reach) och längd, antal skikt (för partiklar med helhetsstruktur) osv.
- iv. För nanoformer med multimodala former beskrivs rapporteringen i sammanfattningen nedan.

Sammanfattning av rapportering av form

Sammanfattningsvis måste registranten vid rapportering av formen hos en nanoform

- uppge vilken formkategori som nanoformen tillhör (till exempel sfäroida),
- uppge nanoformens specifika form (till exempel kubisk),
- uppge (genomsnittligt) antal väggar eller skikt för partiklar med en helhetsstruktur (till exempel nanorör, flerskiktade "lökliknande" nanoformer) med uppgift om variationsbredd (som ett intervall),
- bifoga elektronmikroskopibild/-er.

I tillägg till ovanstående gäller följande:

Om en **nanoform** är tillverkad av **avlånga partiklar** måste registranten

- uppge genomsnittlig längd (längsta dimension) hos partiklarna, inom vilka värden längden kan variera mellan olika tillverkningsstyper, samt stödande analysuppgifter,
- uppge ett genomsnittligt längd-breddförhållande med angivande av variationsbredd (som intervall).
- Registranten rekommenderas att uppge ett ungefärligt värde för styvhet: att i underlaget ange om partiklarna som utgör nanoformen är styva eller inte.

För **tvådimensionella** nanoformer måste registranten

- uppge genomsnittsvärdet för de laterala dimensionerna hos de tvådimensionella formerna (två rätvinkliga yttre mått, dock ej tjocklek, som redan omfattas av kravet i avsnitt 2.4.2 i bilaga VI till Reach), inom vilka värden längden kan variera mellan olika tillverkningsstyper, samt stödande analysuppgifter,
- uppge ett genomsnittligt längd-breddförhållande med angivande av variationsbredd (som intervall).
- Registranten rekommenderas att uppge ett ungefärligt värde för styvhet: att i underlaget ange om de tvådimensionella partiklarna är styva eller inte.

För **nanoformer innehållande partiklar med olika form som faller under samma**

kategori måste registranten

- uppge formkategori (till exempel sfäroid)
- uppge ungefärlig sammansättning av formerna hos den enskilda nanoformen (till exempel 30 procent sfäriska och 70 procent kubiska partiklar, eller 90 procent sfäriska och 10 procent kubiska), samt inom vilka värden detta kan variera mellan olika tillverkningssatser
- rapportera partikelstorlek för den valda formkategorin. För sfäroida partiklar ska storleksfördelning rapporteras enligt beskrivning i punkt 3.1.1, för avlånga ytterligare uppgift om längd och längd-breddförhållande, för tvådimensionella uppgift om tjocklek, laterala dimensioner och längd-breddförhållande, enligt beskrivning ovan.

För **nanoformer innehållande partiklar med multimodala former (formerna faller under olika formkategorier)** måste registranten

- uppge formkategorier och de specifika formerna hos partiklarna,
- uppge ungefärlig sammansättning av de specifika formerna för den enskilda nanoformen, till exempel 30 procent sfäriska och 70 procent nanorör, eller 90 procent sfäriska och 10 procent nanorör), samt inom vilka värden detta kan variera mellan olika tillverkningssatser,
- rapportera partikelstorlek för de valda formkategorierna. Det betyder att om en nanoform består av 70 procent kubiska partiklar och 30 procent nanorör ska dimensionerna på de två olika formerna (enligt ovanstående regler) rapporteras separat.

3.1.2.2 Kristallinitet

Enligt avsnitt 2.4.4 i bilaga VI till Reach-förordningen måste kristallinitet uppges för varje nanoform. Nanoformer kan bestå av regelbundet ordnade atomer (kristallin nanoform) eller atomer som är slumpmässigt ordnade utan långa, upprepade atom- eller molekyldedjor (amorf nanoform). I kristallina nanoformer av ett ämne kan dessutom olika kristallstrukturer finnas samtidigt.

3.1.2.2.1 Att skilja en nanoform från en annan

Varje nanoform av ett ämne har en specifik amorf eller kristallin struktur eller en blandning av de båda. Alla förändringar av strukturen som överskrider variabiliteten mellan tillverkningssatser leder till en annan nanoform.

Det bör noteras att vissa nanoformer kan bestå av partiklar där olika kristallstrukturer förekommer samtidigt. Denna typ av nanoformer erhålls inte genom att man fysiskt blandar partiklar med två olika kristallstrukturer, utan är snarare tillverkade genom specifika processer som ger ett pulver som innehåller partiklar med olika kristallstrukturer. Ett exempel är titandioxidpulver som innehåller anatas- och rutilpartiklar [23]. Om andelen av de olika kristallstrukturerna varierar mer än vad som är följden av variationen mellan olika tillverkningssatser, skapas en annan nanoform.

3.1.2.2.2 Krav på mät- eller beräkningsmetod

Information om kristallinitet kan erhållas genom elektrondiffraktionsanalys eller (oftare) röntgendiffraktionsanalys (XRD) av materialet. XRD kan ge information om kristallstruktur (till exempel atomernas symmetri i enhetscellen och enhetscellens storlek). Analysen kan även möjliggöra identifiering och en ungefärlig kvantifiering av de kristallstrukturer som ingår i en blandning. Olika experimentella tekniker och diffraktions-/spridningstekniker kan användas (till

exempel diffraktion/spridning med liten vinkel eller stor vinkel) beroende på vilken information om strukturen man vill få fram [24].

För karakterisering av amorfa eller delvis amorfa nanoformer kan mer än en teknik behöva användas (till exempel XRD och röntgenabsorptionsspektroskopi (XAS)) för att få en fullständig bild av amorfa och kristallina fraktioner av nanoformer [25]. En kvantitativ analys enligt Rietveld-metoden kan utföras på ett röntgendiffraktionsmönster. Metoden går ut på att jämföra diffraktionsmönstret med kalkylerade profiler och bakgrunder för att erhålla en exakt kvantitativ analys av en form som innehåller partiklar med olika kristallina och/eller amorfa strukturer [26]. Högupplösta TEM-bilder kan också behövas för att visa nanoformers amorfa natur.

3.1.2.2.3 Rapportering i registreringsunderlaget

När registranten rapporterar om kristallinitet måste följande uppgifter lämnas i registreringsunderlaget:

- Analysuppgifter som bevisar nanoformens amorfa eller kristallina natur.
- En beskrivning av den använda analysmetoden (med information om referensmaterial), vilka funktioner och beräkningsmetoder som använts, samt en beskrivning av metodens osäkerhet. Beskrivningen ska vara så utförlig att det är möjligt att reproducera metoden.
- När det gäller kristallina nanoformer måste registranten uppges namnet på kristallstrukturen (till exempel rutil) eller relaterade kristallografiska parametrar (kristallsystem, Bravais gitter).

Förutom ovanstående måste registranten tydligt lämna följande uppgifter i underlaget:

För **kristallina nanoformer** bestående av partiklar med mer än **en kristallstruktur**:

- Procentandel och typ av alla kristallstrukturer som förekommer (till exempel 20 viktprocent rutil, 80 viktprocent anatas), samt intervall för variationen mellan tillverkningssatser.

För **delvis kristallina nanoformer**:

- Procentandel och typ av kristallstruktur(er), procentandel för amorf fraktion (till exempel 20 viktprocent rutil, 70 viktprocent anatas, 10 viktprocent amorf titandioxid), samt intervall för variationen mellan tillverkningssatser.

3.1.3 Ytfunktionalisering eller ytbehandling och identifiering av varje agens med angivande av IUPAC-namn och CAS- eller EG-nummer

Enligt avsnitt 2.4.3 i bilaga VI till Reach-förordningen måste karakteriseringen av en nanoform av ett ämne innehålla en *"Beskrivning av ytfunktionalisering eller ytbehandling och identifiering av varje agens med angivande av IUPAC-namn och CAS-nummer eller EG-nummer"*.

3.1.3.1 Att skilja en nanoform från en annan

Ytfunktionalisering eller ytbehandling kan definieras som en reaktion mellan funktionella grupper på en partikels yta och ett ämne som kallas ytbehandlingsmedel. Partiklarnas yta kan förändras med hjälp av en eller flera ytbehandlingar, och behandlingarna kan täcka hela eller delar av partikelytan.

Partiklar kan modifieras i stor utsträckning genom tillsats av olika ytbehandlingsmedel (till exempel behandling med oorganiska eller organiska ämnen) eller genom ändring av ytfunktionerna (till exempel oxidations- eller reduktionsbehandling). Partiklar av syntetisk amorf kiseldioxid kan till exempel förändras med hjälp av olika ytbehandlingsmedel (såsom aluminiumoxid, triklormetylsilan, silanolgrupper med låg densitet, silanolgrupper med hög densitet osv.).

Ytfunktionalisering/ytbehandling kan användas för att kontrollera partikelegenskaper som dispergerbarhet i vissa lösningsmedel (vatten, organiska lösningsmedel, polymerer osv.), reaktivitet (till exempel för att förstärka eller helt förhindra katalytisk aktivitet), löslighet/upplösningshastighet (till exempel behandling med kalciumkarbonat, silver, ZnO osv.) med mera.

Ytbehandling kan avse behandling med organiska ämnen (till exempel modifiering av ytan på kiseldioxidpartiklar med alkylsilan), med oorganiska ämnen (till exempel modifiering av ytan på TiO₂-partiklar med aluminiumoxid, zirkoniumoxid, kiseldioxid osv.) eller med sekventiella oorganiska och organiska behandlingar av en given partikelkärna (till exempel ytan på TiO₂-partiklar modifieras sekventiellt med zirkoniumoxid, aluminiumoxid, kiseldioxid och alkylsilan som ger skikt med olika kemiska egenskaper, där alkylsilan är det sista/yttre skiktet).

En god schematisk framställning av olika typer av ytbehandling/funktionalisering finns på DaNA-webbplatsen på följande länk: <https://nanopartikel.info/en/nanoinfo/cross-cutting/993-coatings-cross-cutting-section> [27].

All variation utöver variationen mellan tillverkningssatser hos det applicerade ytbehandlingsmedlet, av reaktionsbetingelser, molförhållande eller använt ytbehandlingsmedel, ger en annan nanoform.

3.1.3.2 Krav på mät- eller beräkningsmetod

Registranten måste välja den eller de lämpligaste analysmetoderna som ger en fullständig bild av nanoformens totala sammansättning (partikelns sammansättning i sin helhet, med ytbehandling). Registranten rekommenderas även att, när så är möjligt, bifoga analysuppgifter som stödjer identifieringen av funktionalitet/ytbehandlingsskikt på partikelytan. Beroende på beredningsmedlets karaktär (till exempel oorganiskt eller organiskt) kan olika typer av analystekniker (till exempel IR, NMR, TGA, ICP-MS, XRF, XPS, EDX, GC-MS, MALDI-TOF osv.) användas både för identifiering och kvantifiering av ytbehandlingen. Särskilda protokoll har tagits fram för kvantitativ analys av både oorganiska och organiska ytbeläggningar inom ramen för NANoREG [28] och av ISO [29].

3.1.3.3 Rapportering i registreringsunderlaget

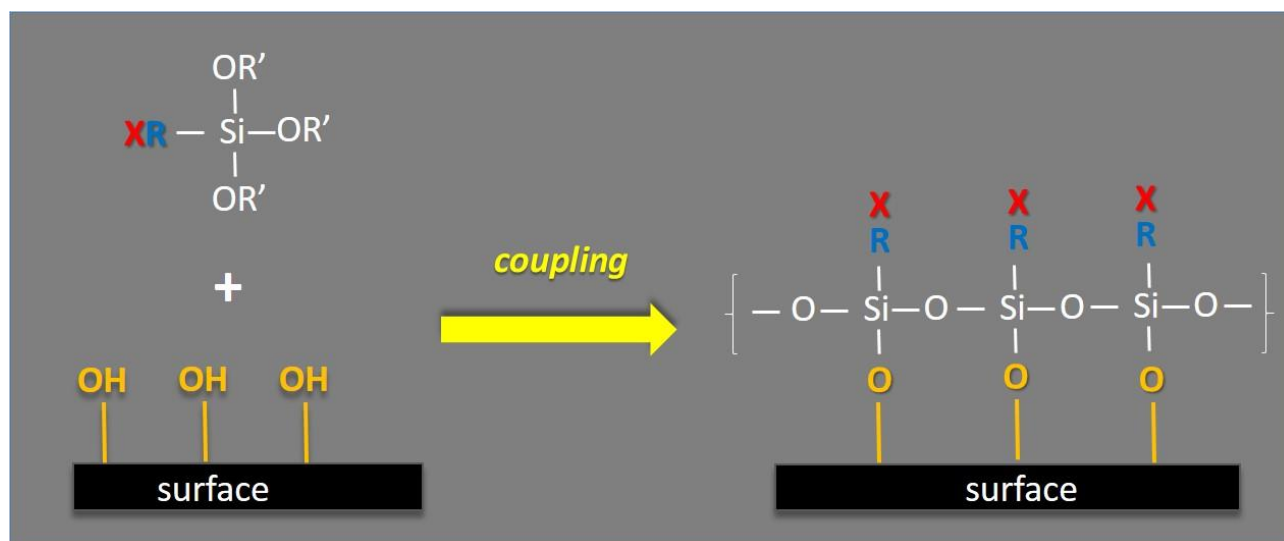
Vid rapportering av ytbehandling/ytfunktionalisering av en nanoform måste registranten uppgge följande:

- IUPAC-namn och CAS- eller EG-nummer för varje ämne som använts för ytfunktionalisering/ytbehandling.
- Beskrivning av huvuddragen i processen: typen av process/reaktion (hydrolys, syrebehandling, syratvätt osv.), med relevanta intervall för processparametrar såsom reaktionsbetingelser (pH, temperatur) och eventuella reningssteg som använts.
- Molförhållande för alla ytbehandlingsmedel som använts.
- Beskrivning av de funktionaliteter som påförts av behandlingen (till exempel karboxyl-, amino-, hydroxylgrupper).
- Information om ytbehandlingsmedlets/-medlens bidrag (i viktprocent) till partikelns

- totala vikt.
- Om möjligt en ungefärlig uppgift om hur stor procentandel av partikelytan som behandlats. Viktbidraget i viktprocent och en ungefärlig uppgift om hur stor procentandel av partikelytan som behandlats kan baseras på kännedom om typen av kemisk reaktion, mängden utgångsmaterial samt reningssteg, i kombination med information som erhållits genom standardmässiga analystekniker som ICP, XRF, IR, elementaranalys av C, H, N, O och S (som en del av bestämningen av nanoformens totala sammansättning).
- En beskrivning av den eller de analysmetoder som använts för att bestämma nanoformens totala sammansättning, inbegripet dess ytbehandling. Beskrivningen av metoderna ska vara så utförlig att det är möjligt att reproducera metoderna.

En schematisk framställning av funktionalisering/behandling kan också lämnas in för att ge en visuell beskrivning av behandlingen, inklusive de funktionaliteter som tillförts ytan på de partiklar som utgör specifika nanoformer.

Organiska silaner är till exempel viktiga kopplingsämnen som används för att förändra ytkemin [30]. Ett tydligt exempel på organiska silaners kopplingskemi ges i bilaga Figur 2.



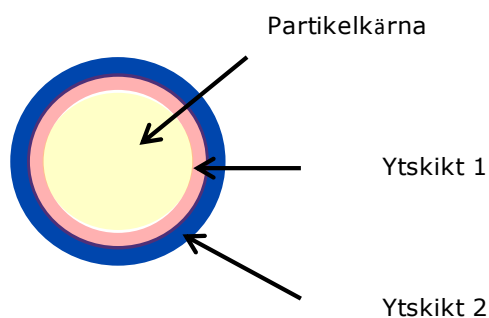
Figur 2: Schematisk framställning av ytbehandling med organiskt silan $\text{XR}-\text{Si}(\text{OR}')_3$ och den kemiska förändringen på partikelytan efter ytbehandlingen.

Alkoxysilangrupperna $-\text{Si}(\text{OR}')_3$ reagerar genom hydrolys och kondensation med hydroxylgrupper på ytan varvid funktionella polysiloxaner binds kovalent till ytan. Lägg märke till att de kemiska egenskaperna hos medlet respektive den behandlade ytan skiljer sig åt. $\text{X}-\text{R}-\text{Si}(\text{OR}')_3$ är en organisk silanmolekyl där X = en icke-hydrolyserbar organisk komponent, till exempel vinyl, OR' = en hydrolyserbar grupp, såsom en alkoxigrupp, som kan reagera med olika former av hydroxylgrupper. R är en distanshållare som till exempel kan vara en linjär alkylkedja.

Flera/sekventiella ytbehandlingar

När en nanoform ytbehandlas flera gånger efter varandra (sekventiellt) kan flera skikt bildas (se Figur 3) som antingen helt eller delvis täcker partikelns yta.

Om en partikel har flera ytbehandlingsskikt måste information om ytfunktionalisering/ytbehandling ges för varje skikt för sig, enligt beskrivningen ovan. Registranten måste därför identifiera alla medel som använts för varje sekventiell ytfunktionalisering/ytbehandling, med IUPAC-namn och CAS- eller EG-nummer.



Figur 3: Idealiserad schematisk bild av en nanoform vars yta har förändrats genom flera ytbehandlings i följd.

Registranten måste uppge hur stor andel av partikelns vikt som utgörs av respektive ytbehandlingsmedel (i viktprocent) och, om möjligt, uppgift om ungefär hur stor procentandel av partikelns yta som varje enskilt skikt täcker.

Om partikelytan inte är fullständigt eller inte homogent täckt rekommenderas att registranten ger ett ungefärligt värde (till exempel en schematisk framställning) över fördelningen och mängden av de olika ytbehandlingskomponenterna på partikelytan.

3.1.4 Ytarea (specifik ytarea uttryckt per volym, area per massenhet eller båda)

I enlighet med avsnitt 2.4.5 i bilaga VI till Reach-förordningen krävs uppgifter om ytarean (specifik ytarea per volym, area per massenhet eller båda) för nanoformerna av ett ämne.

Ett materials ytarea kan också vara ett användbart mått vid bestämning av om huruvida materialet uppfyller definitionen för ett nanomaterial. Enligt kommissionens gällande rekommendation om definition av nanomaterial är material med en volymspecifik ytarea på $> 60^2/\text{cm}^3$ nanomaterial, även om material med en volymspecifik ytarea på $< 60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ betraktas som nanomaterial om den antalsbaserade partikelstorleksfördelningen uppfyller kriterierna för definitionen. Ett flertal faktorer, till exempel partikelform, porositet och aggregation, kan påverka tillämpningen av detta kriterium för volymspecifik ytarea [31]. Ytterligare information om dess roll, liksom svårigheter med att använda ytarean för att bestämma om ett material är ett nanomaterial, finns i JRC-rapporten *An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial* [9], samt i handboken *NanoDefine methods* [11].

3.1.4.1 Att skilja en nanoform från en annan

Specifik ytarea är en av de karakteriseringsparametrar för nanoformer som krävs i förordningen. Varje nanoform har en specifik ytarea som kan variera mellan olika tillverkningsstaser. Alla variationer i specifik ytarea som överskrider variabiliteten mellan tillverkningsstaserna leder till en annan nanoform. Variation mellan tillverkningsstaser redovisas med hjälp av det värdeintervall som ska rapporteras enligt beskrivningen i avsnitt 3.1.4.3.

Eftersom den specifika ytarean i princip är avhängig partiklarnas storlek (där mindre partiklar i allmänhet har relativt större specifik yta och vice versa, om allt annat, inbegripet form och porositet, är lika), finns det en koppling mellan partikelstorleken och den specifika ytarean hos en specifik nanoform. På grund av att avsiktliga förändringar av partikelstorleksfördelningen ger upphov till nya nanoformer (se avsnittet om partikelstorleksfördelning), kommer detta i de flesta fall att åtföljas av ändringar av den specifika ytarean hos den (nya) nanoformen.

3.1.4.2 Krav på mät- eller beräkningsmetod

Ytarea mäts som ämnets totala yta, inräknat både dess inre och yttre yta. Uppgifterna kan visa nanoformens totala ytarea per massenhet (specifik ytarea per massenhet, i enheter på m^2/g), alternativt nanoformens ytarea per volymenhet (specifik ytarea per volym, i enheter på m^2/cm^3).

Specifik ytarea hos en nanoform mäts i allmänhet med hjälp av gasadsorption med Brunauer-Emmett-Teller (BET)-isotermen. Vid denna teknik används en inert gas, oftast kväve, som adsorbat. Det bör noteras att mätresultaten kan påverkas av vilken adsorberande gas som används. Vid mätning av den specifika ytarean per volym med användning av BET måste man känna till densiteten hos det ämne som ska mätas.

Mätmetoden går ut på att mäta hur mycket adsorbat som adsorberas till materialets yta som ett monoskikt. Med denna teknik mäts mängden adsorberad gas som funktion av trycket medan temperaturen hålls konstant och den adsorberade mängden plottas mot det relativa trycket för att få en adsorptionsisoterm. Adsorptionsisotermen används sedan för att med hjälp av BET-ekvationen beräkna ytan av det monoskikt som motsvarar mängden adsorberad gas. ISO-metoden ISO 9277:2010 [32] är en standardiserad metod för beräkning av specifik ytarea hos fasta ämnen, med hjälp av gasadsorptions-BET⁷. BET-metoden kan dock inte användas på alla material, och ISO-standarderna ovan är endast tillämpliga på adsorptionsisotemer av typ II och typ IV. Bilaga C till ISO-standarderna innehåller en strategi för bestämning av specifik ytarea hos material med typ I-isoterm. Ytterligare information om tillämpning av gasfysorption vid utvärdering av ytarean finns i IUPACS:s tekniska rapport i detta ämne. [33] Mätning av specifik ytarea kan utföras med andra metoder förutom gasadsorption, och kan i vissa fall faktiskt vara nödvändig (till exempel för suspensioner).

För att beräkna volymspecifik ytarea med användning av BET-metoden måste man känna till densiteten hos det ämne som ska mätas. Information om **relativ** densitet är ett informationskrav i punkt 7.4 i bilaga VII till Reach-förordningen, och detaljerad information om hur man mäter och rapporterar relativ densitet finns i relevant Echa-vägledning [34]. Vissa viktiga skillnader måste dock beaktas för att göra en korrekt beräkning av den volymspecifika ytarean.

- Termen densitet, liksom relativ densitet, kan syfta på olika värden/begrepp. Relativ densitet är ett ämnes densitet i förhållande till vattnets densitet och är ett dimensionslöst värde (se kapitel R.7 a i *Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning*) [34]. För att kunna rapportera relativ densitet behövs dock information om den faktiska densiteten. Densitet kan dessutom ofta avse olika värden, till exempel skrymdensitet, skaddensitet och absolut densitet.

⁷ I enlighet med JRC-rapporten *Requirements on measures for the implementation of the European Commission definition of the term "nanomaterial"* måste nanomaterial vara ett pulver eller en suspension av partiklar. JRC-rapport EUR 29647 EN, 2019

Dessa olika värden mäts med olika metoder. För att beräkna den volymspecifika ytarean behövs information om **absolut densitet** medan information om skrym- eller skakdensitet inte ska användas för beräkning av volymspecifika ytarean. Densiteten är kvoten mellan massan m och volymen V . Absolut densitet erhålles när volymmätningen inte inkluderar hålrum mellan partiklarna eller porositeter inuti en partikel. Absolut densitet mäts oftast med gaspyknometri (till exempel enligt ISO-standard ISO 12154:2014). I det gällande utkastet till OECD:s testriktlinjer för mätning av ytarea med hjälp av BET-metoden finns ytterligare information om hur densiteten mäts på lämpligt sätt för att omvandla viktspecifika ytarean till volymspecifik ytarean.

3.1.4.3 Rapportering i registreringsunderlaget

Vid rapportering om enskilda nanoformer måste registranterna uppges följande för varje nanoform:

- Specifik ytarea (antingen per vikt, volym eller båda).
- Värdeintervall för en separat nanoform som visar variabiliteten mellan tillverkningsbatcherna.
- Beskrivning av den metod som använts för att bestämma ytarean.
- Vid rapportering av volymspecifik ytarea som beräknats från BET-metoden ska registranten även lämna information om absolut densitet som behövs för bestämning av volymspecifik ytarea.

4. Uppsättningar av nanoformer

Enligt bilaga VI till Reach: *En "uppsättning av liknande nanoformer" är en grupp nanoformer som karakteriseras i enlighet med punkt 2.4, där de tydligt definierade gränserna för parametrarna i punkterna 2.4.2–2.4.5 för de enskilda nanoformerna inom uppsättningen ändå gör det möjligt att göra en gemensam farlighetsbedömning, exponeringsbedömning och riskbedömning av dessa nanoformer. En motivering ska ges för att visa att en variation inom dessa gränser inte påverkar farlighetsbedömningen, exponeringsbedömningen eller riskbedömningen av de liknande nanoformerna inom uppsättningen. En nanoform kan endast tillhöra en uppsättning av liknande nanoformer.*

Registranten kan således identifiera och karakterisera nanoformer i form av "uppsättningar av liknande nanoformer" om följande villkor är uppfyllda:

- 1) Gränserna för parametrarna i punkterna 2.4.2–2.4.5 måste vara klart angivna. Variationerna kommer i detta fall att uppstå genom att information om olika nanoformer slås samman (till exempel parametrar såsom form, partikelstorleksfördelning, ytbehandling, ytarea skiljer sig åt, se avsnitt 3 för ytterligare information om vilka situationer som leder till olika nanoformer).
- 2) En motivering måste lämnas till
 - varför farlighetsbedömningen kan göras gemensamt, dvs. varför alla nanoformer i uppsättningen har samma faroprofil. Små variationer är tillåtna så länge farlighetsbedömningen görs med försiktighet och endast en slutsats om farligheten kan dras för hela uppsättningen. Om det till exempel gäller partikelstorleksfördelningen kan

gradvisa förändringar av farligheten när partikelstorleken minskar finnas inom samma uppsättning. Detta kan motiveras genom lämpligt val av testmaterial.

Det bör noteras att detta gäller all information som lämnas i enlighet med bilagorna VII–X. Inlämnad information måste vara representativ för alla nanoformer som ingår i uppsättningen. Detta gäller även information som lämnas enligt nyare endpoints för nanomaterial, till exempel under punkt 7.14 i bilaga VII, som handlar om dammbildning.

Registranten får inte skapa en ny uppsättning nanoformer i stället för att göra en jämförelse (interpolering) mellan nanoformer. Om en registrant kan visa att farlighetsbedömningen gäller för flera nanoformer grundat på en motivering som generellt gäller för samtliga endpoints, kan registranten skapa en uppsättning. Om registranten måste förlita sig på specifika hypoteser för olika endpoints måste dock nanoformerna rapporteras separat.

Detta medför dock inte nödvändigtvis att registranten måste ta fram separata data för varje nanoform. Istället kan detta åtgärdas genom jämförelser (interpolering) mellan dessa nanoformer i enlighet med avsnitt 1.5 i bilaga XI till Reach.

Motiveringen ska alltid åtföljas av understödjande data och kan innehålla förslag till tester som stödjer hypotesen.

- Varför exponerings- och riskbedömningen också kan göras gemensamt för denna uppsättning nanoformer. I praktiken gäller att om samma faroprofil kan tillämpas och en gemensam slutsats om exponeringsbedömningen kan dras för uppsättningen, ska även riskbedömningen gälla för hela uppsättningen.

Farlighetsbedömningen för nanoformerna och exponeringsbedömningen ligger till grund för riskbedömningen. Framtagning av uppsättningar som nämns nedan fokuserar på de förhållanden under vilka farlighetsbedömningen för nanoformerna i en uppsättning kan göras gemensamt.

Vad gäller exponeringsbedömningen för nanoformerna eller uppsättningar av nanoformer: det är inget krav att skapa olika nanoformer eller uppsättningar endast på grund av att de enskilda nanoformerna har olika användningsområden. Emellertid måste en fullständig förteckning över alla användningsområden (och motsvarande verksamheter) ingå för alla enskilda nanoformer. I förekommande fall måste de identifierade användningarna bedömas och visas vara säkra. Denna bedömning måste vara relevant för samtliga nanoformer, även om en viss nanoform i praktiken inte har en specifik användning (ännu).

För att tydligt beskriva hur en uppsättning nanoformer skapas innehåller denna vägledning principer för varje parameter som klargör gränserna för en uppsättning av nanoformer. Principerna beskriver vilka skillnader i karakteriseringsparametrarna i 2.4.2–2.4.5 i bilaga VI som kan leda till att en annan uppsättning nanoformer måste skapas. Vägledningen ger också råd om vilken information som måste lämnas för varje uppsättning nanoformer.

På samma sätt som vid identifiering av nanoformer (se avsnitt 3) förklaras varje parameter för uppbyggnad av en uppsättning nanoformer för sig, för tydlighetens skull. När man bygger upp en uppsättning ska dock variabiliteten hos alla karakteriseringsparametrar under 2.4.2–2.4.5 i bilaga VI beaktas tillsammans med den kemiska sammansättningen.

När registranten skapar en uppsättning nanoformer måste alla uppgifter som lämnas gälla för hela uppsättningen. De rapporteringsprinciper för enskilda nanoformer som beskrivs i avsnitt 3 ska tillämpas vid rapportering av egenskaper hos de nanoformer som definierar gränserna för

uppsättningen.

En nanoform kan endast tillhöra en uppsättning nanoformer.

4.1 Partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar

4.1.1 Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

Om gällande forskningsrön visar att det finns ett tröskelvärde inom intervallet 1–100 nm för partikelstorleken hos ett visst ämne som leder till en viss effekt hos partiklar vars storlek under eller överstiger denna gräns, måste registranten definiera två uppsättningar av nanoformer. Om en viss nanoform innehåller partiklar som är mindre eller större än tröskelvärdet får registranten, med motivering, överväga var nanoformen ska placeras (exempelvis låta en nanoform ingå i en uppsättning baserat på värsta tänkbara scenario). Tröskelvärdet beror på ämnet i fråga och inverkan på vissa egenskaper kan vara större eller mindre i varje enskilt fall. Tröskeleffekten, som är beroende av partikelstorleken, kan bero på kvanttneslutning eller andra egenskaper som påverkar farligheten (till exempel styvhet). Registranten måste, på grundval av tillgängliga uppgifter, bedöma om det finns en tröskeleffekt för de nanoformer som ingår i uppsättningen. Denna bedömning måste ingå i motiveringen.

Med tanke på hur partikelstorleken påverkar ämnets egenskaper, inklusive ämnets farlighet, måste registranten ta hänsyn till effekterna av partikelstorleksfördelningen när uppsättningar skapas. Registranten måste motivera varför partikelstorleksfördelningen för de olika nanoformer som ingår i uppsättningen inte ändrar farlighetsbedömningen, exponeringsbedömningen eller riskbedömningen för dessa nanoformer. Registrantens motivering måste minst innehålla följande:

- Hur påverkar partikelstorleken hos de olika nanoformerna i uppsättningen deras upplösningshastighet och löslighet?
- Hur påverkar partikelstorleken hos de olika nanoformerna i uppsättningen deras toxikokinetiska beteende samt deras omvandling och (bio)tillgänglighet?
- Hur påverkar partikelstorleken hos de olika nanoformerna i uppsättningen deras (eko)toxicitet? Finns det något direkt samband mellan partikelstorlek och (eko)toxicitet?

4.1.2 Rapportering i registreringsunderlaget

Som ett minimum och i enlighet med kraven i avsnitt 3.1.1.2.1 för en enstaka nanoform måste en registrant som rapporterar en uppsättning nanoformer lämna uppgift om partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar för de nanoformer som ingår i uppsättningen, med minsta och största värden för d_{10} , d_{50} och d_{90} . Registranten måste också rapportera gränserna för uppsättningen av nanoformer definierat som minsta d_{10} - och största d_{90} -värde.

Registranten måste lämna en motivering som visar att farorna med de nanoformer som ingår i uppsättningen kan bedömas tillsammans. På grundval av de principer för gränser som beskrivs ovan måste en motivering bifogas som visar att farorna med nanoformerna som omfattas av uppsättningen kan bedömas tillsammans. Registranten måste dessutom lämna in relevanta och tillförlitliga vetenskapliga belegg som ligger till grund för denna motivering.

4.2 Form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper

4.2.1 Form, inklusive längd-breddförhållande och information om helhetsstruktur

4.2.1.1 Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

Partikelformen kan påverka interaktionsmekanismen mellan en nanoform och en cell (formen är till exempel en viktig faktor som bestämmer internaliseringen av nanopartiklar) [35] och kan påverka kinetiken för deponering och absorption i kroppen [36]. Partikelformen kan till exempel påverka deponeringen av nanomaterial i lungorna vid inhalation [36].

Med tanke på den inverkan som partiklarnas form kan ha på de (eko)toxikologiska egenskaperna hos nanoformer, måste skillnader i partikelform alltid beaktas när man skapar en uppsättning nanoformer. Om nanoformerna för ämnet som registreras faller under olika formkategorier (sfäröida, avlånga, tvådimensionella eller multimodala former enligt definition i avsnitt 3.1.2.1.3), får dessa nanoformer i princip inte ingå i samma uppsättning nanoformer. Registranten kan överväga att låta nanoformer ingå i samma uppsättning (till exempel sfäröida och avlånga) om det inte finns några betydande skillnader i längd-breddförhållandet (till exempel nanoformer med längd-breddförhållandet 3:1 och andra med längd-breddförhållandet 4:1), dock måste en motivering bifogas.

Sfäröida nanoformer

Nanoformer med partiklar som har olika form men som alla faller under kategorin sfäröida partiklar (till exempel sfäriska och pyramidala nanoformer) kan eventuellt ha olika faroprofiler. Separat rapportering i olika uppsättningar kan bli nödvändigt om vetenskapliga publikationer/(eko)toxikologiska tester visar att partiklarnas olika former leder till olika (eko)toxikologiska profiler. Om registranten beslutar sig för att i en och samma uppsättning rapportera nanoformer med olika form som alla faller under kategorin sfäröida partiklar, måste registranten motivera varför formskillnaden inte påverkar nanoformernas faroprofiler. Detta kan registranten till exempel visa genom att bifoga stödjande litteratur som visar att formskillnaden mellan nanoformerna inte påverkar faroprofilen eller att de följer kriterier i tillgängliga ramar för gruppering, till exempel ramen framtagna av ECETOC som är tillämplig för inhalationstoxicitet [37].

Tvådimensionella

Den specifika formen (plattor, skivor osv.), tjockleken och de laterala dimensionerna hos tvådimensionella partiklar kan variera. Registranten måste visa hur dessa parametrar kommer att påverka den (eko)toxikologiska profilen hos de olika nanoformerna. Om olika nanoformer rapporteras tillsammans måste registranten motivera varför variationerna inte påverkar faroprofilen.

Avlånga nanoformer

Nanoformer med partiklar med olika form (till exempel nanorör, nanotrådar, nanostavar) men som alla faller under kategorin avlånga partiklar har sannolikt olika egenskaper och faroprofiler. Dessa ska i princip inte ingå i samma uppsättning.

När det gäller avlånga partiklar och särskilt partiklar med högt längd-breddförhållande kan dessutom olika parametrar påverka deras (eko)toxicitet. Registranten måste först beakta variationen i partiklarnas bredd (dvs. tvärsnittsdiаметer).

Bredden, och längden, anses vara en kritisk parameter som kan användas som indikation på dessa nanoformers styvhet. Överväganden som gäller styvhet är därför kopplade till kraven på

partikelstorleksfördelning i punkt 2.4.2 i bilaga VI till Reach och registranten måste motivera hur den varierande partikelbredden hos olika former kommer att påverka partiklarnas styvhet och därmed de olika nanoformernas (eko)toxikologiska profil. Om bredden varierar hos de partiklar som utgör nanoformerna i uppsättningen måste registranten lämna en motivering som visar att denna variation inte påverkar den gemensamma farlighetsbedömningen för dessa nanoformer.

Registranten måste också ta hänsyn till variationer i längd och längd-breddförhållande hos avlånga partiklar när en uppsättning nanoformer skapas. Om längden och/eller längd-breddförhållande varierar hos partiklarna i nanoformsuppsättningen måste registranten lämna en motivering som visar att denna variation inte påverkar den gemensamma farlighetsbedömningen för dessa nanoformer.

Registranten måste därför besluta om fler uppsättningar ska skapas med dessa ytterligare parametrar, samt motivera valet i registreringsunderlaget. I de fall det finns kända tröskelvärden (exempelvis från litteratur eller tester) vid vilka ett annat beteende utlöses, till exempel den cancerframkallande förmågan som är typisk för trådliknande material, måste registranten beakta dessa tröskelvärden när en uppsättning skapas. Detta innebär att om en annan fara förutses när längden är större än till exempel 15 µm, och vissa nanoformer är längre och andra kortare än 15 µm, måste två olika uppsättningar skapas. Om en viss nanoform innehåller partiklar som är mindre eller större än tröskelvärdet får registranten, med motivering, överväga var nanoformen ska placeras (exempelvis låta en sådan nanoform ingå i en uppsättning baserat på värsta tänkbara scenario).

Multimodala former

Om en nanoform består av partiklar med former som faller inom olika formkategorier (till exempel sfärer och trådar), ska denna nanoform i princip rapporteras separat (dvs. en ny uppsättning ska definieras). Registranten kan fortfarande överväga att inkludera en sådan nanoform i en uppsättning där partiklarna för de andra nanoformerna faller under en av dessa formkategorier, men detta beslut måste motiveras så som beskrivs ovan för respektive form.

Det kan till exempel vara ett känt faktum att en nanoform med högt längd-breddförhållande har en högre (eko)toxicitet än en nanoform med andra former. Nanoformen med partiklar med andra former kan därför ingå i en uppsättning nanoformer med högt längd-breddförhållande baserat på värsta tänkbara scenario. Det måste betonas att motiveringen ska gälla alla olika endpoints, dvs. registranten ska kunna motivera att den specifika formen har lägre toxicitet för alla endpoints.

4.2.1.2 Rapportering i registreringsunderlaget

Vid rapportering av en uppsättning nanoformer måste registranten alltid uppge följande:

- Formkategori för uppsättningen (till exempel sfäroida).
- En förteckning över de specifika former som omfattas av en viss uppsättning (till exempel sfäriska, kubiska, pyramidala).
- Variationsbredd för antalet väggar eller skikt hos partiklar med helhetsstruktur (till exempel nanorör, flerskiktade "lökformade" nanopartiklar). Variationsbredden måste visa variationerna mellan de nanoformer som ingår i uppsättningen.
- En elektronmikroskopbild för varje nanoform med annan form som ingår i uppsättningen (till exempel en för den sfäriska, en för den kubiska) eller för varje nanoform med en annan kombination av avvikande former. Detta innebär i praktiken att om en uppsättning innehåller två nanoformer bestående av 100 procent sfäriska partiklar, två nanoformer bestående av 100 procent kubiska partiklar och tre nanoformer med olika mängd av både kubiska och sfäriska partiklar, måste totalt tre

elektronmikroskopibilder (en för 100 procent sfärisk, en för 100 procent kubisk och en representativ bild för nanoformerna med en kombination av sfärisk/kubisk) lämnas in.

I tillägg till ovanstående gäller följande:

För en uppsättning av **avlånga nanoformer** måste registranten uppge följande:

- Variationsbredd för längd- breddförhållandet hos de olika nanoformer som omfattas av uppsättningen.
- Längsta och kortaste mått på de nanoformer som ingår i uppsättningen.
- I tillämpliga fall (till exempel när styvhet ingår i motiveringen), en indikation på styvheten hos de nanoformer som ingår i uppsättningen (till exempel baserat på tvärsnittsdiаметer/bredd).

För en uppsättning av **tvådimensionella nanoformer** måste registranten uppge följande:

- Variationsbredd för längd- breddförhållandet hos de olika nanoformer som omfattas av uppsättningen.
- Gränserna för uppsättningen vad gäller de laterala dimensionerna (dvs. de två rätvinkliga dimensionerna, ej tjocklek). Största och minsta mått på de laterala dimensionerna hos de nanoformer som ingår i uppsättningen.
- I tillämpliga fall (till exempel när styvhet ingår i motiveringen), en indikation på styvheten hos de nanoformer som ingår i uppsättningen.

För **nanoformer innehållande partiklar med olika form som faller under samma formkategori** måste registranten uppge följande:

- Formkategori för nanoformerna i uppsättningen (till exempel sfäroida).
- Variationsbredd (uttryckt i procent baserat på antal) för formerna som ingår i uppsättningen (exempelvis kan uppsättningen innehålla nanoformer som består av 20–40 procent sfäriska och 80–60 procent kubiska partiklar).
- Rapportering av variationsbredd för partikelstorlek per formkategori.

För **en uppsättning av nanoformer som består av partiklar med olika form som faller under olika formkategorier (multimodala former)** måste registranten uppge följande:

- Formkategorierna för de olika nanoformer som ingår i uppsättningen.
- Variationsbredd (uttryckt i procent baserat på antal) för formerna som ingår i uppsättningen (exempelvis kan uppsättningen innehålla nanoformer som består av 20–40 procent sfäriska och 80–60 procent plattor).
- Rapportering av variationsbredd för partikelstorlek per formkategori.

På grundval av de principer för gränser som beskrivs ovan måste en motivering lämnas som visar att farorna med nanoformerna som omfattas av uppsättningen kan bedömas tillsammans. Registranten måste också lämna in relevanta och tillförlitliga vetenskapliga belägg som ligger till grund för denna motivering.

4.2.2 Kristallinitet

4.2.2.1 Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

Kristalliniteten kan påverka nanoformernas beteende och (eko)toxicitet. Amorfa och kristallina former (till exempel amorf respektive kristallin kiseldioxid) kan ha olika faroprofiler och detsamma kan även gälla olika kristallstrukturer av samma ämne.

Därför får helt amorfa och helt kristallina nanoformer i princip inte ingå i samma uppsättning nanoformer.

På samma sätt får nanoformer med olika kristallstruktur (till exempel en nanoform av rutil och en nanoform av antas) i princip inte ingå i samma uppsättning nanoformer.

Efter motivering kan nanoformer med olika kristallstruktur få ingå i en och samma uppsättning. Det kan till exempel vara fallet om det finns vetenskapliga belägg för att det inte finns några skillnader i faran mellan två strukturer, eller om nanoformerna är lösliga i relevanta biologiska medier och miljömedier.

Vad gäller nanoformer med blandad kristallinitet är följande situationer möjliga:

1. En nanoform som består av amorfa partiklar och partiklar med en specifik kristallstruktur (till exempel 30 viktprocent amorf TiO_2 och 70 viktprocent rutil).
2. En nanoform som består av amorfa partiklar och partiklar med mer än en kristallstruktur (till exempel 20 viktprocent amorf TiO_2 , 30 viktprocent rutil, 50 viktprocent anatas).
3. En nanoform som består av partiklar med två eller fler specifika kristallstrukturer (till exempel 70 viktprocent rutil, 30 viktprocent anatas).

Antalet kombinationer ökar snabbt när fler än två kristallina former är möjliga.

Alla dessa olika nanoformer måste rapporteras åtskilt från nanoformer som är unikt kristallina eller unikt amorfa, såvida inte en kristallstruktur är allmänt känd för att vara mer toxisk varvid överväganden som bygger på värsta tänkbara scenarier kan vara möjliga när uppsättningarna skapas.

Det måste betonas att information om kristallinitet som erhållits genom XRD-analys av nanoformen/-erna också kommer att användas i kombination med andra metoder (till exempel ICP, TGA osv.) för att få fram den nanoformens fullständiga kemiska sammansättning (koncentrationsområden för beståndsdelar/föroreningar/tillsatser).

4.2.2.2 Rapportering i registreringsunderlaget

När registranten i underlaget lämnar information om kristallinitet för en uppsättning nanoformer måste särskilt följande uppges:

För en **uppsättning som omfattar amorfa nanoformer**:

- En representativ analys (till exempel XRD) som visar den amorfa naturen hos den eller de nanoformer som ingår i uppsättningen.
- En beskrivning av de analysmetoder som använts.
- En tydlig indikation på att uppsättningen endast omfattar amorfa nanoformer.

För en **uppsättning som omfattar kristallina nanoformer med en specifik kristallstruktur**:

- Namnet på den specifika kristallstruktur som ingår (till exempel rutil).
- Ett typiskt diffraktionsmönster.
- En beskrivning av de analysmetoder som använts.
- En tydlig uppgift om att uppsättningen omfattar nanoformer av partiklar med enbart en specifik kristallstruktur (till exempel rutil).

Fören **uppsättning som omfattar kristallina nanoformer där enskilda nanoformer** består av partiklar **med mer än en kristallstruktur**:

- Namn och intervall (uttryckt i viktprocent) för olika kristallstrukturer som omfattas av uppsättningen (till exempel 20–40 viktprocent av kristallstruktur 1, 80–60 viktprocent av kristallstruktur 2).
- Typiskt diffraktionsmönster registrerat för nanoformer som representerar gränserna för uppsättningen.
- En beskrivning av de analysmetoder som använts.

Fören uppsättning som omfattar **delvis kristallina nanoformer**:

- Intervall (som viktprocent) och namn på de olika kristallstrukturerna samt intervall för den amorfa fraktionen (till exempel 20–40 viktprocent rutil, 60–10 viktprocent anatas, 20–50 viktprocent amorf titandioxid) som ingår i uppsättningen.
- Typiskt diffraktionsmönster registrerat för nanoformer som representerar gränserna för uppsättningen.
- En beskrivning av de analysmetoder som använts.

På grundval av de principer för gränser som beskrivs ovan måste en motivering lämnas som visar att farorna med nanoformerna som omfattas av uppsättningen kan bedömas tillsammans. Registranten måste också lämna in de relevanta och tillförlitliga vetenskapliga belägg som ligger till grund för denna motivering.

4.3 Ytfunktionalisering eller ytbehandling

4.3.1 Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

På grund av den stora specifika ytarean hos nanomaterial kan ytkemin hos en nanoform ha ett avgörande inflytande på dess egenskaper ([38], [39], [40]).

Om både ytbehandlade och icke-ytbehandlade nanoformer omfattas av en registrering, får i princip inte både de ytbehandlade och de icke-ytbehandlade nanoformerna ingå i en och samma uppsättning av nanoformer. Registranten måste i stället skapa minst två uppsättningar av nanoformer: en för de icke-ytbehandlade och en för de ytbehandlade nanoformerna (under förutsättning att övriga parametrar är lika).

Alla skillnader i ytbehandlingsmedel och/eller reaktionsbetingelser leder sannolikt till en annan ytkemi hos den resulterande nanoformen. De därav skilda kemiska ytegenskaperna kan leda till en nanoform som har en annan faroprofil.

När en nanoform av ett ämne genomgår olika ytbehandlingar måste därför i princip varje ytbehandling föranleda rapportering av en separat nanoform i avsnitt 1.2 i registreringsunderlaget.

Alternativt kan registranten besluta att dela in olika ytbehandlade nanoformer i grupper inom en och samma uppsättning av liknande nanoformer, men endast om följande villkor är uppfyllda:

- 1) De ytbehandlingsmedel som används är kemiskt lika (gemensamma funktionella grupper, liknande alkylkedjor osv.)
- 2) Ytkemin som är resultatet av behandlingen är densamma vad gäller de specifika funktionerna hos partikelytan och den totala sammansättningen av partikelytan.

- 3) Inga betydande variationer förväntas vad gäller hur stor procentandel av partikelytan som omfattas.
- 4) Det finns inga skillnader i (eko)toxicitet hos de ytbehandlingsmedel som använts och ytfunktionalisering/ytbehandling ändrar inte de toxikokinetiska egenskaperna.

Registranten måste förklara och motivera i registreringsunderlaget hur samtliga ovan nämnda punkter har uppfyllts för de nanoformer med olika ytbehandling som ingår i uppsättningen.

Om sekventiella ytbehandlingar appliceras och flera skikt bildas, måste skiktens ordningsföljd beaktas och inte enbart det yttersta skiktets art/sammansättning, när/omen uppsättning av nanoformer skapas.

4.3.2 Rapportering i registreringsunderlaget

När registranten lämnar information om ytkemin för en uppsättning nanoformer måste följande uppgifter lämnas:

- Förteckning över alla agens som använts för ytbehandling av alla nanoformer som ingår i en uppsättning (dvs. förteckning över IUPAC-namn, CAS- och EG-nummer).
- Beskrivning av den gemensamma typ av reaktion/behandling som tillämpats och de funktioner som är resultatet av den kemiska behandlingen. Schematisk framställning kan bifogas för att ge en visuell beskrivning av funktionalisering/behandling av de nanoformer som ingår i uppsättningen.
- Beskrivning av de funktionaliteter som påförts av behandlingen (till exempel karboxylgrupper, aminogrunder, hydroxylgrupper).
- Uppgift om största och minsta procentandel av partikelytan som omfattas, för de nanoformer som ingår i uppsättningen och deras relativa bidrag (i viktprocent) samt det ytbehandlingsmedel som är kopplat till dessa.
- Representativa analysuppgifter för bestämning av den totala sammansättningen av den eller de nanoformer som ingår i uppsättningen, inklusive deras ytbehandling och en beskrivning av de analysmetoder som använts.

På grundval av de principer för gränser som beskrivs ovan måste en motivering lämnas som visar att farorna med nanoformerna som omfattas av uppsättningen kan bedömas tillsammans. Registranten måste också lämna in relevanta och tillförlitliga vetenskapliga belägg som ligger till grund för denna motivering.

4.4 Ytarea (specifik ytarea per volym, specifik ytarea per vikt, eller båda) för uppsättningar av nanoformer

4.4.1 Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

Nanoformernas ytarea kan påverka farlighetsbedömningen för en specifik nanoform. Material med större ytarea, alla övriga egenskaper lika, uppvisar högre reaktivitet på nanoformens yta⁸. Detta kan i sin tur påverka andra egenskaper såsom upplösningskinetik, toxicitet och

⁸ Reaktiviteten kan normaliseras per ytareaenhet. Reaktiviteten per ytareaenhet kan förbli konstant när ytarean ökar, men den totala reaktiviteten kommer att öka.

ekotoxicitet.

Med tanke på hur ytarean påverkar andra egenskaper hos ämnet, bland annat ämnets farlighet, måste registranten ta hänsyn till ytarean när uppsättningar skapas. Registranten måste motivera varför de skilda specifika ytareorna hos de olika nanoformerna i uppsättningen inte ändrar farlighetsbedömningen, exponeringsbedömningen eller riskbedömningen för dessa nanoformer. Registrantens motivering måste minst innehålla följande:

- Hur påverkar ytarean hos de olika nanoformerna i uppsättningen deras upplösningshastighet och löslighet?
- Hur påverkar ytarean hos de olika nanoformerna i uppsättningen deras toxikokinetiska beteende samt deras omvandling och (bio)tillgänglighet?
- Hur påverkar ytarean hos de olika nanoformerna i uppsättningen deras (eko)toxicitet? Finns det något direkt samband mellan ytarea och (eko)toxicitet?

Om det behövs för farlighetsbedömningen ska registranterna skapa olika uppsättningar för nanoformer med stor respektive liten ytarea. Denna vägledning specificerar inte några numeriska gränser för ytareor i en specifik uppsättning. Gränserna beror på vilket material registreringen gäller.

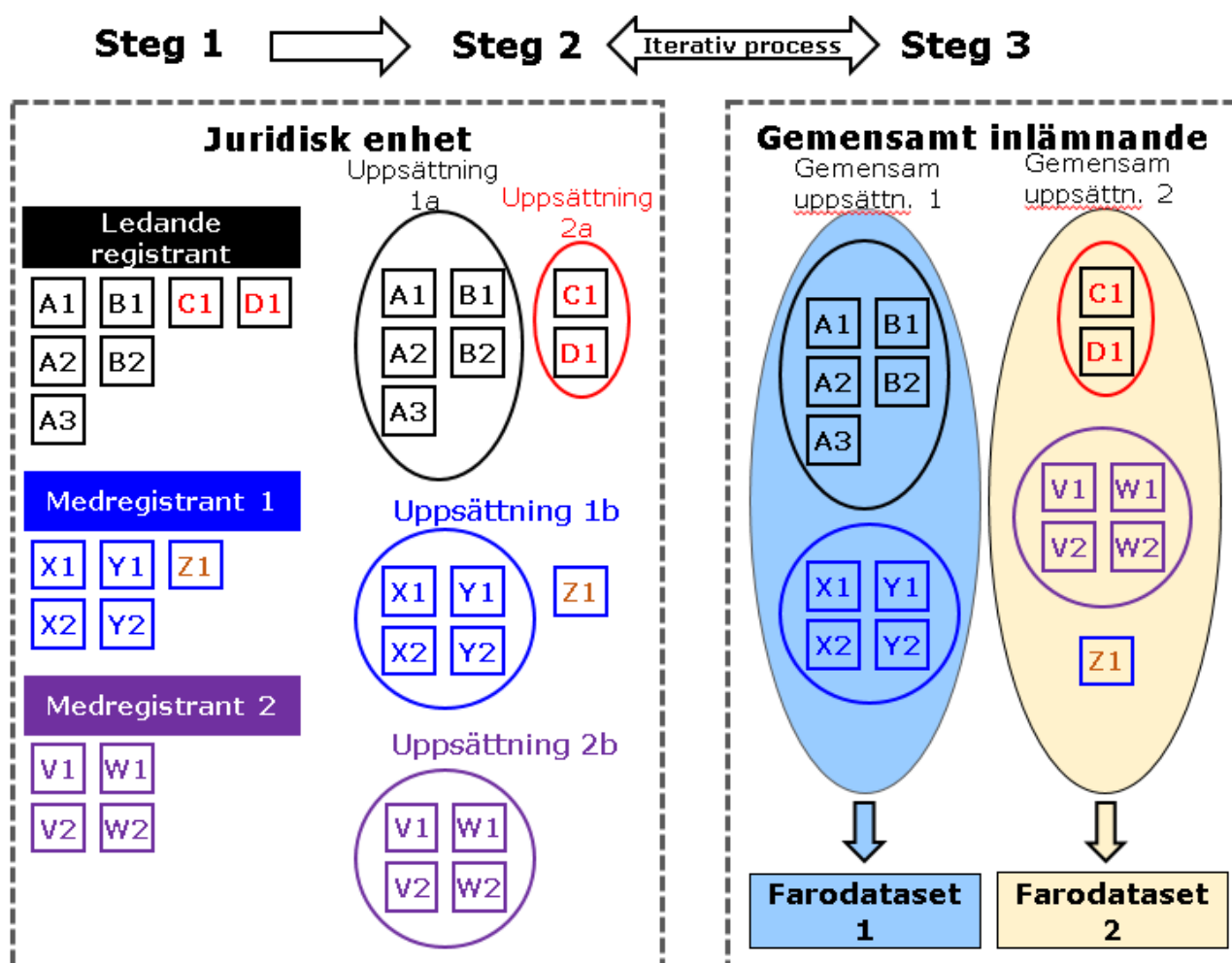
4.4.2 Rapportering i registreringsunderlaget

Eftersom en uppsättning nanoformer kan omfatta nanoformer med olika specifika ytareor, och med tanke på att gränserna för en viss uppsättning ska vara tydligt angivna, måste registranter som konstruerar en uppsättning nanoformer uppge inom vilka gränsvärden de specifika ytareorna i uppsättningen ligger (**den minsta och största** specifika ytarean som omfattas). När registranten rapporterar inom vilka gränsvärden de specifika ytareorna i uppsättningen ligger, beräknade med hjälp av BET-mätningar, ska också information om ämnets absoluta densitet lämnas i enlighet med avsnitt 1.2 i IUCLID. Information om metod(er) som använts för att mäta den (volym)specifika ytarean måste också lämnas.

På grundval av de principer för gränser som beskrivs ovan måste en motivering bifogas som visar att farorna med nanoformerna som omfattas av uppsättningen kan bedömas tillsammans. Registranten måste dessutom lämna in relevanta och tillförlitliga vetenskapliga belägg som ligger till grund för denna motivering.

5. Nanoformer, uppsättningar av nanoformer och gemensamt inlämnande

De föregående avsnitten i vägledningen är främst inriktade på principerna för hur nanoformer och uppsättningar ska definieras och vilka rapporteringsskyldigheter de enskilda registranterna har. I detta avsnitt ges en översikt över hur denna process sker vid ett gemensamt inlämnande. Det beskrivs i tre steg som i praktiken kan överlappa varandra eller vara en iterativ process. Utförlig information om hur rapportering i IUCLID görs kommer att finnas i relevanta handböcker för IUCLID. I figuren nedan finns en översikt över arbetet med att identifiera nanoformer och definiera uppsättningar av nanoformer.



figur 4: Schematisk översikt över de olika stegen för att identifiera nanoformer, definiera uppsättningar för varje juridisk enhet samt för ett gemensamt inlämnande (gränssammansättningar) och slutligen lämna in datauppsättningen/-arna (med uppgifter enligt bilagorna VII-XI till Reach).

Varje ruta i figur 4 innehållande en bokstav och en siffra representerar en nanoform. Nanoformer som har samma bokstav men olika siffror är nanoformer med samma specifikationer. Nanoformer i rutor med svart ram tillverkas/importeras av den ledande registranten, med blå ram av medregistrant 1 och med lila ram av medregistrant 2. Svarta, röda, blå och lila ovaler/cirklar visar gränserna för uppsättningar av nanoformer som definierats av respektive deltagande registrant (uppsättning 1a, 1b, 2a och 2b). Nanoform Z1 skiljer sig från nanoformerna X1, X2, Y1 och Y2 och får inte ingå i samma uppsättning som dessa. Den måste därför rapporteras separat.

Den gemensamma uppsättningen 1 (oval med ljusblå bakgrund) består av uppsättning 1a och 1b kombinerade för gemensamt inlämnande. Gränserna för dessa markeras för att göra det möjligt att koppla en fullständig uppsättning farodata (farodataset 1) till nanoformerna A1, A2, A3, B1, B2, X1, X2, Y1 och Y2 (som rapporteras som uppsättning 1a och 1b för den ledande registranten respektive medregistranten), och för att kunna motivera att farlighetsbedömning, exponeringsbedömning och riskbedömning för dessa nanoformer kan göras gemensamt. Detsamma gäller gemensam uppsättning 2 (oval med gul bakgrund) och farodataset 2. Farodataset 2 gäller för nanoformerna C1, D1, V1, V2, W1, W2 och Z1.

Steg 1

Varje registrant (medregistrant 1 och 2 och den ledande registranten i figur 4) måste först identifiera de nanoformer (till exempel A1, A2, X1, V2 osv.) som denne tillverkar eller importerar. Varje ruta i figur 4 representerar en nanoform (se avsnitt 3).

Steg 2

Uppsättningar av nanoformer kan definieras med hjälp av de karakteriseringsparametrar som anges i bilaga VI (partikelstorleksfördelning, form, ytbehandling och ytarea), i enlighet med de principer som beskrivs i denna vägledning (se avsnitt 4). Varje registrant kan sammanställa en första uppsättning av nanoformer, med hänsyn tagen till all tillgänglig vetenskaplig information som kan användas för att motivera vilka nanoformer som ska ingå i uppsättningen. I figur 4 skapar till exempel den ledande registranten uppsättning 1a och 2a, medregistrant 1 skapar uppsättning 1b och medregistrant 2 skapar uppsättning 2b.

Steg 3

Samtliga deltagande registranter av nanoformer av samma ämne måste diskutera och enas om hur uppsättningar av nanoformer ska rapporteras i det gemensamma inlämnandet. Samtliga parametrar i bilaga VI måste specificeras för uppsättningar som ska lämnas in gemensamt och de ska rapporteras i form av en gränssammansättning i IUCLID (gemensam uppsättning 1 och 2 i figur 4).

Att definiera uppsättningar för varje juridisk enhet och för det fullständiga gemensamma inlämnandet kan ses som en iterativ process. De uppsättningar som definieras för det gemensamma inlämnandet kan påverka de uppsättningar som varje juridisk enhet rapporterar i avsnitt 1.2 i det egna registreringsunderlaget, och vice versa. Dessutom måste man komma överens om en motivering till varför riskbedömning, exponeringsbedömning och farlighetsbedömning för nanoformerna i uppsättningen kan göras gemensamt.

För varje uppsättning som ska lämnas in gemensamt måste ett fullständigt farodataset tillhandahållas av den ledande registranten (i figur 4 farodataset 1 för gemensam uppsättning 1, samt farodataset 2 för gemensam uppsättning 2).

Varje juridisk enhet måste informera om gränserna för sina egna uppsättningar, vilka sannolikt är snävare än gränserna i den gemensamma uppsättningen (rapporterad som gränssammansättning), och alltid måste ligga inom dessa gränser. Varje juridisk enhet ska informera om kopplingen mellan de nanoformer eller uppsättningar som identifierats i de enskilda registreringarna och relevant information i det gemensamma inlämnandet, samt motivering till varför farlighetsbedömning, exponeringsbedömning och riskbedömning för nanoformerna i uppsättningen kan göras gemensamt.

Referenser

- [1] Echa "Vägledning om registrering", [online]. Finns på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.
- [2] Echa, "Vägledning om identifiering och namngivning av ämnen enligt Reach och CLP", [online]. Finns på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.
- [3] Echa, "Appendix R.6- 1: Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping", [online]. Finns på: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [4] Echa, "Appendix R7- 1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance", [online]. Finns på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [5] Echa, "Appendix R7- 1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7b Endpoint specific guidance", [online]. Finns på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [6] Echa, "Appendix R7- 2 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7c Endpoint specific guidance", [online]. Finns på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [7] "CA/59/2008: Nanomaterial in REACH", 2008.
- [8] Europeiska kommissionen, "Kommissionens rekommendation av den 18 oktober 2011 om definitionen av nanomaterial" [online]. Finns på: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32011H0696>.
- [9] H. Rauscher, G. Roebben, A. Mech, N. Gibson, V. Kestens, T. P. J. Linsinger och J. R. Sintes, "An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial," JRC, 2019.
- [10] H. Rauscher, A. Mech, N. Gibson, D. Gilliland, A. Held, V. Kestens, R. Koeber, T. P. J. Linsinger och E. A. Stefaniak, "Identification of nanomaterials through measurements, EUR 29942 EN, European Commission, JRC, Ispra, ISBN 978-92-76-10371-4, doi: 10.2760/053982, JRC118158", 2019.
- [11] C. Gaillard, A. Mech och H. Rauscher, "The NanoDefine Methods Manual - NanoDefine Technical Report D7.6", [online]. Finns på: http://www.nanodefine.eu/publications/reports/NanoDefine_TechnicalReport_D7.6.pdf.
- [12] C. Gaillard, A. Mech, W. Wohlleben, F. Babick, V. Hodoroaba, A. Ghanem, S. Weigel och H. Rauscher, "A technique-driven materials categorisation scheme to support regulatory identification of nanomaterials", *Nanoscale Adv.*, vol. 1, no. 2, pp. 781-791, 2019.
- [13] NanoDefine, "NanoDefiner e-tool", [online]. Finns på: <http://www.nanodefine.eu/index.php/nanodefiner-e-tool>.
- [14] Joint Committee for Guides in Metrology, "JCGM 100:2008, GUM 1995 with minor corrections. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement", 2008. [online]. Finns på: https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf. [öppnad i juni 2019].
- [15] ISO, "ISO/TR 16196:2016: Nanotechnologies – Compilation and description of sample preparation and dosing methods for engineered and manufactured nanomaterials."
- [16] OECD, "OECD/ENV/JM/MONO(2012)40. Guidance on sample preparation and dosimetry for the safety testing of manufactured nanomaterials." 2012.
- [17] ISO, "ISO 14488:2007. Particulate materials – sampling and sample splitting for the determination of particulate properties." 2007.

- [18] T. Uusimäki och P. Hallegot, "Protocols for preparation of products for microscopy methods", [online]. Finns på:
http://www.nanodefine.eu/publications/reports/NanoDefine_TechnicalReport_D2.4.pdf.
- [19] NIOSH, "NIOSH Manual of Analytical Methods. MEASUREMENT OF FIBERS", [online].
Finns på: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-I.pdf>.
- [20] ISO, "ISO/TS 80004-2 'Nanotechnologies — Vocabulary — Part 2: Nano-objects: nanoparticle, nanofibre and nanoplate'", [online].
- [21] ISO, "ISO/TS 80004-1: Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 1: Core terms", [online].
- [22] C. Tran, S. Hankin, B. Ross, R. Aitken och A. Jones, "An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres. IOM", 2008. [online]. Finns på:
[http://nanotech.law.asu.edu/Documents/2009/07/Michael%20Vincent%20IOM%20\(2008\),%20An%20outline%20scoping%20study_182_2184.pdf](http://nanotech.law.asu.edu/Documents/2009/07/Michael%20Vincent%20IOM%20(2008),%20An%20outline%20scoping%20study_182_2184.pdf).
- [23] T. Ohno, K. Sarukawa, K. Tokieda och M. Matsumura, "Morphology of a TiO₂ Photocatalyst (Degussa, P-25) Consisting of Anatase and Rutile Crystalline Phases", *Journal of Catalysis*, vol. 203, no. 1, pp. 82-86, 2001.
- [24] C. Giannini, M. Ladisa, D. Altamura, D. Siliqi, T. Sibillano och L. D. Caro, "X-ray Diffraction: A Powerful Technique for the Multiple- Length-Scale Structural Analysis of Nanomaterials", *Crystals*, vol. 6, no. 8, 2016.
- [25] L. M. Moreau, D.-H. Ha, H. Zhang, R. Hovden, D. A. Muller och a. R. D. Robinson, "Defining Crystalline/Amorphous Phases of Nanoparticles through X-ray Absorption Spectroscopy and X-ray Diffraction: The Case of Nickel Phosphide", *Chemistry of Materials*, vol. 25, no. 12, pp. 2394-2403, 2013.
- [26] D. L. Bish och S. Howard, "Quantitative phase analysis using the Rietveld method", *Journal of Applied Crystallography*, vol. 21, pp. 86-91, 1988.
- [27] "DaNa2.0 (Data and knowledge on Nanomaterials) Website", [online]. Finns på:
<https://nanopartikel.info/en/nanoinfo/cross-cutting/993-coatings-cross-cutting-section>.
[öppnad i juni 2019].
- [28] NANoREG Project, [online]. Finns på: <https://www.rivm.nl/en/about-rivm/mission-and-strategy/international-affairs/international-projects/nanoreg>.
- [29] ISO, "ISO/TR 14187:2011. Surface chemical analysis -- Characterization of nanostructured materials", 2011. [online].
- [30] L. Rösch, P. John och R. Reitmeier, *Silicon Compounds, Organic*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000.
- [31] W. Wohlleben, J. B. A. Mielke m.fl., "Reliable nanomaterial classification of powders using the volume-specific surface area method", *J Nanopart Res*, vol. 19, no. 61, 2017.
- [32] ISO, "ISO 9277:2010. Determination of the specific surface area of solids by gas adsorption. BET method", [online].
- [33] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J. P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol och K. S. Sing, "Physiosorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report)", *Pure Appl. Chem.*, vol. 87, no. 9-10, pp. 1051-1069, 2015.
- [34] Echa, "Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.7a: Endpoint-specifik vägledning", [online]. Finns på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [35] K. Kettler, K. Veltman, D. van de Meent, A. van Wezel och A. Hendriks, "Cellular uptake of nanoparticles as determined by particle properties, experimental conditions, and cell type", *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 33, no. 3, pp. 481-492, 2014.
- [36] G. Oberdörster, A. Maynard, K. Donaldson, V. Castranova, J. Fitzpatrick, K. Ausman, J. Carter, B. Karn, W. Kreyling, D. Lai, S. Olin, N. Monteiro-Riviere, D. Warheit och H.

- Yang, "Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy", *Particle and Fibre Toxicology*, vol. 2, no. 8, 2005.
- [37] J. Arts, M. Hadi, M. Irfan, A. Keene, R. Kreiling, D. Lyon, M. Maier, K. Michel, T. Petry, U. Sauer, D. Warheit, K. Wiench, W. Wohlleben och R. Landsiedel, "A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 71, no. 2, Supplement, pp. S1-S27, 2015.
- [38] ECETOC, "Synthetic Amorphous Silica. ECETOC JACC REPORT No. 51", [online]. Finns på: <http://www.ecetoc.org/publication/jacc-report-51-synthetic-amorphous-silica>.
- [39] US-EPA, "Fact Sheet: Nanoscale Materials", [online]. Finns på: <https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/fact-sheet-nanoscale-materials>.
- [40] Echa, "Assessing human health and environmental hazards of nanomaterials - Best practice for REACH Registrants-Second GAARN meeting", 2013. [online]. Finns på: http://echa.europa.eu/documents/10162/5399565/best_practices_human_health_environment_nano_en.pdf.
- [41] A. G. Wylie, "Fiber length and aspect ratio of some selected asbestos samples", [online]. Finns på: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1979.tb18766.x/pdf>.
- [42] NIOSH, "NIOSH method 7400. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM)", [online]. Finns på: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7400.pdf>.
- [43] US-EPA, "Code of Federal regulations – Title 40 – Protection of Environment – Part 763 Asbestos – Appendix A to Subpart E of Part 763 – Interim Transmission Electron Code of Federal regulations. Title 40. Protection of Environment. Part 763 Asbestos – Appendix A-E", [online]. Finns på: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2012-title40-vol32/pdf/CFR-2012-title40-vol32-part763-subpartE-appA.pdf>.

EUROPEISKA KEMIKALIEMYNDIGHETEN
ANNEGATAN 18, BOX 400
FI-00121 HELSINGFORS, FINLAND
ECHA.EUROPA.EU