

Apéndice relativo a las nanoformas aplicable al Documento de orientación sobre el registro y la identificación de las sustancias

Versión 2.0
Enero de 2022



Este documento tiene por objeto ayudar a los usuarios a cumplir con sus obligaciones en virtud del Reglamento REACH. No obstante, se recuerda a los usuarios que el texto del Reglamento REACH es la única referencia jurídica auténtica y que la información que contiene el presente documento no constituye asesoramiento jurídico alguno. El uso de la información es responsabilidad exclusiva del usuario. La Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas no acepta responsabilidad alguna en relación con el uso que pueda hacerse de la información incluida en el presente documento.

Apéndice relativo a las nanoformas aplicable al Documento de orientación sobre el registro y la identificación de las sustancias

Referencia: ECHA-21-G-06-ES

Número de catálogo: ED-08-21-370-ES-N

ISBN: 978-92-9468-027-3

DOI: 10.2823/511399

Fecha de publ.: Enero de 2022

Lengua: ES

© Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, 2022
Portada © Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

Si tiene alguna duda o comentario en relación con este documento, envíelos a la Agencia, indicando la referencia y la fecha de publicación, mediante el formulario de solicitud de información. El formulario de solicitud de información está disponible en la página de contacto de la ECHA en el siguiente enlace:

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

Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

Dirección postal: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia
Dirección física: Telakkakatu 6, 00150, Helsinki, Finlandia

Versión	Cambios	Fecha
Versión 1.0	Primera edición	Diciembre 2019
Versión 2.0	Revisión del documento en la que se aborda su contenido y estructura. Los principales cambios son: orientaciones complementarias sobre la presentación conjunta de datos, así como aclaraciones relativas a la necesidad de un conjunto de datos por nanoforma o conjunto de nanoformas, teniendo en cuenta los cambios en el Documento de orientación sobre el registro. Las secciones 3 y 4 quedaban fuera del alcance de la presente actualización y se mantienen como en la versión 1.	Enero de 2022

PREFACIO

El presente apéndice relativo a los nanomateriales se ha elaborado con objeto de proporcionar orientaciones a los solicitantes de registro en relación con la preparación de expedientes de registro que incluyan «nanoformas». Las orientaciones proporcionadas abordan cuestiones nanoespecíficas relacionadas con el registro y la caracterización de las nanoformas.

El presente apéndice no impide que puedan aplicarse los principios generales establecidos en el *Documento de orientación sobre el registro* [1] y en el *Documento de orientación para la identificación de las sustancias* [2]. Los documentos de orientación principales se aplican cuando no se proporcione información específica sobre las nanoformas en este apéndice.

La finalidad de este documento es proporcionar orientaciones en cuanto a cómo interpretar el término «nanoforma» a efectos de registro, así como orientaciones en cuanto a cómo crear «conjuntos de nanoformas» a efectos de registro. También indica qué se espera en términos de caracterización de las nanoformas y los conjuntos de nanoformas en el expediente de registro. Finalmente, aporta información importante relacionada con la presentación conjunta de datos sobre las nanoformas, así como aspectos sobre la confidencialidad.

El presente documento no tiene por objeto orientar a posibles solicitantes de registro acerca del modo de cumplir los requisitos de información relativos a las sustancias que estén registrando. Esto se trata en otros documentos de orientación (véanse [3], [4], [5] y [6]).

Índice

1. Introducción	7
2. Consideraciones generales	7
2.1. Obligaciones de registro	8
2.1.1. Agentes con obligaciones de registro	8
2.1.2. Ámbito de aplicación del registro	9
2.1.3. Exenciones al cumplimiento de la obligación de registro	10
3. Nanoformas	10
3.1. Concepto de nanoforma	10
3.1.1. Granulometría y fracción del número de partículas	11
3.1.2. Forma, relación entre dimensiones y demás caracterizaciones morfológicas	12
3.1.3. Funcionalización de la superficie o tratamiento e identificación de cada agente, con inclusión de la denominación IUPAC y el número CAS o número CE	19
3.1.4. Área superficial (superficie específica por unidad de volumen, superficie específica por unidad de masa, o ambas)	22
4. Conjuntos de nanoformas	24
4.1. Granulometría y fracción del número de partículas	26
4.1.1. Principios relativos a los límites de los conjuntos de nanoformas	26
4.1.2. Notificación de información en el expediente	26
4.2. Forma, relación entre dimensiones y demás caracterizaciones morfológicas	27
4.2.1. Forma, incluidas la relación entre dimensiones y la información sobre la estructura de ensamblaje	27
4.2.2. Cristalinidad	30
4.3. Funcionalización o tratamiento de superficie	32
4.3.1. Principios relativos a los límites de los conjuntos de nanoformas	32
4.3.2. Notificación de información en el expediente	32
4.4. Área superficial (superficie específica por unidad de volumen, superficie específica por unidad de masa, o ambas) para conjuntos de nanoformas	33
4.4.1. Principios relativos a los límites de los conjuntos de nanoformas	33
4.4.2. Notificación de información en el expediente	34
5. El proceso de registro	35
5.1. Requisitos de información	35
5.1.1. Cumplimiento de los requisitos de información para nanoformas individuales	36
5.1.2. Cumplimiento de los requisitos de información para conjuntos de nanoformas	37
5.2. Presentación conjunta de datos	38
5.2.1. Registro de una sola nanoforma en una presentación conjunta	38
5.2.2. Registro de conjuntos de nanoformas en una presentación conjunta	39
5.2.3. Condiciones para la exclusión voluntaria de los datos presentados conjuntamente	41
5.3. Confidencialidad y acceso público electrónico a la información de registro	42
5.4. Actualizar un registro que incluye nanoformas	43
5.5. Resumen de los pasos principales del registro de sustancias que incluyen nanoformas	43

Documentos de referencia	45
---------------------------------------	-----------

Índice de figuras

Figura 1: Esquema de las categorías de forma y ejemplos de algunas formas para las categorías a) esferoidales, b) alargadas, c) plaquetas y d) formas multimodales.	15
Figura 2: Esquema del agente de tratamiento de superficie de un organosilano XR-Si-(OR') ₃ y la química que imparte a la superficie de la partícula tras el tratamiento de superficie.	21
Figura 3: Representación esquemática idealizada de una nanoforma cuya superficie se ha modificado mediante tratamientos de superficie secuenciales.	21
Figura 4: Resumen esquemático de los pasos para identificar las nanoformas, definir los conjuntos iniciales en el nivel de cada entidad jurídica y en el nivel de la presentación conjunta (composiciones límite) y, por último, presentar el conjunto o conjuntos de datos (datos pertinentes para los anexos VII a XI de REACH).	39

1. Introducción

El presente documento se ha elaborado con objeto de proporcionar orientaciones a los solicitantes de registro en cuanto a las sustancias que incluyan «nanoformas».

En la sección 2 del documento se explican los requisitos generales relativos al registro de las nanoformas.

En la sección 3 se explica el concepto de nanoforma, cómo distinguir una nanoforma de otra, así como los requisitos de caracterización cuando se registran nanoformas individuales.

La sección 4 se centra en cómo crear y justificar los conjuntos de nanoformas similares, y describe en detalle los requisitos de caracterización y notificación cuando se registran conjuntos de nanoformas en lugar de nanoformas individuales.

En la sección 5 se describe el proceso de registro y se ilustran los conceptos de nanoformas y conjuntos de nanoformas en el contexto de una presentación conjunta. También se explican principios importantes relacionados con la presentación conjunta o la presentación independiente de la información de los anexos VII a X de REACH.

2. Consideraciones generales

El Documento de orientación sobre el registro [1] indica los pasos que los posibles solicitantes de registro deben seguir para preparar el registro de una sustancia. Esto son:

- determinar sus obligaciones de registro, incluido el establecimiento de la identidad de la sustancia, y considerar las presentaciones conjuntas con otros solicitantes, cuando proceda;
- recopilar o generar los datos pertinentes para los anexos VII a XI;
- por último, presentar a la ECHA esta información en expedientes técnicos.

Además, el Documento de orientación para la identificación y denominación de las sustancias en REACH y CLP [2] proporciona orientaciones sobre la notificación de la identidad de una sustancia, en particular:

- cómo denominar una sustancia;
- equiparación de la sustancia;
- cómo aplicar los principios de identificación de las sustancias cuando se definen colectivamente la identidad y el ámbito de aplicación de la sustancia contemplados en el registro.

El presente apéndice no repetirá la información anterior, en la medida en la que sea aplicable a registros que incluyan nanoformas. Ofrece varias orientaciones específicas aplicables exclusivamente al registro de nanoformas. El objetivo de este apéndice son los conceptos nanoespecíficos de los requisitos del anexo VI de REACH, esto es, los requisitos aplicables a cada solicitante de registro de una o varias nanoformas de una sustancia. Las orientaciones nanoespecíficas sobre el cumplimiento de los requisitos de información conforme a los anexos VII a IX de REACH se ofrecen como apéndices nanoespecíficos al Documento de orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química pertinente. Sin embargo, este apéndice incluye los aspectos particulares de las nanoformas en la presentación conjunta de datos. El fin del Documento de orientación es garantizar el vínculo inequívoco de los datos pertinentes que cumplen los requisitos de información en la presentación conjunta con la nanoforma registrada.

2.1. Obligaciones de registro

El Reglamento (UE) 2018/1881 de la Comisión, de 3 de diciembre de 2018, por el que se modifica el Reglamento REACH para tener en cuenta las nanoformas de sustancias establece de forma explícita que el expediente de registro debe incluir las características de la(s) nanoforma(s) fabricada(s) o importada(s) de la sustancia e información sobre los peligros y riesgos específicos de la(s) nanoforma(s). En la sección 3.1 del presente documento se ofrece información más detallada sobre el concepto.

Una vez que se asocia la obligación de registro a una sustancia, además de cualquier forma no nanotecnológica (si corresponde), cualquiera de sus nanoformas fabricadas o importadas debe notificarse en el expediente de registro de la sustancia. De lo contrario, un solicitante de registro que fabrique o importe dicha nanoforma estará incumpliendo las obligaciones jurídicas del Reglamento REACH.

2.1.1. Agentes con obligaciones de registro

Los agentes con obligaciones de registro en virtud de REACH se describen en el Documento de orientación sobre el registro [1]. Los principios establecidos en dicho Documento de orientación también se aplican al registro de sustancias con nanoformas. Estos agentes son los fabricantes e importadores de sustancias como tales o en forma de mezclas establecidos en la UE; los productores e importadores de artículos establecidos en la UE en el caso de que la sustancia esté destinada a ser liberada en condiciones de uso normales o razonablemente previsibles, y los representantes exclusivos establecidos en la UE y designados por un fabricante, formulador o productor de un artículo establecido fuera de la UE.

Habida cuenta de que las nanoformas pueden producirse a partir de nanoformas o formas no nanotecnológicas de la misma sustancia, o modificarse a partir de ellas, son necesarias ciertas aclaraciones en relación con los agentes con obligaciones de registro. Las obligaciones de registro solo se aplican a los agentes anteriormente citados a nivel de la sustancia, independientemente de si la sustancia es una nanoforma o una forma no nanotecnológica. Cuando un agente de la cadena de suministro adquiere la sustancia y la convierte de una forma no nanotecnológica en una nanoforma, o cuando la modifica de una nanoforma a otra nanoforma, dicho agente se considera un usuario intermedio.

El Reglamento (UE) 2018/1881 de la Comisión, de 3 de diciembre de 2018, establece de forma explícita que los usuarios intermedios no tienen la obligación de registrar las nuevas nanoformas de la sustancia. Sin embargo, un usuario intermedio debe comprobar que el uso que hace de la nanoforma está cubierto, p. ej., a través de la ficha de datos de seguridad que se le suministra cuando dicha ficha es necesaria. Cuando la nanoforma no está cubierta, el usuario intermedio tiene la opción de comunicar las nuevas nanoformas (y sus usos) a la fase previa de la cadena de suministro para que el proveedor los cubra. Si el proveedor se niega a cubrir la nanoforma o si el usuario intermedio no quiere informar al proveedor de las nanoformas y sus usos, el usuario intermedio debe preparar su propio informe sobre la seguridad química para demostrar el uso seguro de dicha nanoforma. Independientemente de si el uso está cubierto en un registro, por la evaluación propia de un usuario intermedio o si el usuario intermedio se acoge a una excepción, el usuario intermedio deberá garantizar que los riesgos que puede presentar la nanoforma están controlados. Más información en el Documento de orientación de la ECHA para usuarios intermedios y la sección I (sobre las obligaciones de los usuarios intermedios) de *ECHA Q&As for nanoforms of substances* [«ECHA, Preguntas y respuestas para nanoformas de sustancias», página web en inglés] [7]. Cuando un registro incluye una nanoforma generada en la cadena de suministro, la información requerida es la misma que para la nanoforma fabricada o importada.

Existen una serie de excepciones en virtud del artículo 37, apartado 4, de REACH, por las cuales un usuario intermedio no está obligado a preparar un informe sobre la seguridad

química. Dichas excepciones se relacionan con el tonelaje, la concentración o el uso de la sustancia con fines de investigación y desarrollo orientados a productos y procesos (IDOPP), entre otras cosas. Para más detalles, véase la sección 4.4.2 del *Documento de orientación para usuarios intermedios*. Tenga en cuenta que, si usted se acoge a las excepciones recogidas en el artículo 37, apartado 4, letras c) o f), de REACH, relacionadas con el tonelaje y el uso para IDOPP, respectivamente, deberá informar a la ECHA de que se acoge a una excepción e indicar qué excepción o excepciones se aplican.

2.1.2. Ámbito de aplicación del registro

Las obligaciones de registro genéricas explicadas en el Documento de orientación sobre el registro [1] también son válidas para las sustancias que incluyen nanoformas. Dicho de otro modo, el registro es obligatorio para todas las sustancias fabricadas o importadas en una cantidad total anual igual o superior a una tonelada, por fabricante o importador, independientemente de la forma, a menos que estén exentas del ámbito de aplicación del registro.

Por tanto, para un solicitante de registro de una sustancia que incluye nanoformas, lo que determinará la necesidad de registro y los requisitos de información para la sustancia registrada es el volumen total de todas las formas de la sustancia fabricada o importada, incluidas todas las nanoformas y las formas no nanotecnológicas. Una vez que se asocia la obligación de registro, todas las nanoformas incluidas en el registro deben notificarse en el expediente de registro. El expediente debe contener los datos asociados que cubren todos los requisitos de información para todas las formas de la sustancia registrada.

A continuación, se presentan varios ejemplos del cálculo del tonelaje.

Ejemplo 1:

El solicitante de registro 1 fabrica la sustancia A con un tonelaje anual de nanoformas de 10 toneladas y un tonelaje anual de la forma no nanotecnológica de 50 toneladas. El tonelaje total del registro para este solicitante de registro es $50+10 = 60$ toneladas anuales. El solicitante de registro debe proporcionar los requisitos de información para incluir el intervalo de tonelaje de 10 a 100 toneladas.

Ejemplo 2:

El solicitante de registro 1 fabrica la sustancia B exclusivamente como nanoformas, con un tonelaje anual de 9 toneladas. El solicitante de registro 2 fabrica la misma sustancia B como forma no nanotecnológica, con un tonelaje anual de 50 toneladas. Los fabricantes 1 y 2 presentan cada uno su registro como parte de la presentación conjunta para la sustancia B. El tonelaje de la presentación conjunta no es la suma del tonelaje de todos los miembros. Los requisitos de la información presentada conjuntamente deben incluir el intervalo de tonelaje más alto de los solicitantes de registro que, en este caso, es de 10 a 100 toneladas. Los datos presentados conjuntamente deben incluir los requisitos de información del intervalo de tonelaje de 10 a 100 toneladas. Cada solicitante de registro es responsable de cumplir los requisitos de información correspondientes a su respectivo intervalo de tonelaje (1-10 toneladas para el solicitante de registro 1 y 10-100 toneladas para el solicitante de registro 2).

Ejemplo 3:

El solicitante de registro 1 fabrica la sustancia C exclusivamente como nanoformas, con un tonelaje anual de 10 toneladas. El solicitante de registro 2 fabrica 50 toneladas anuales de la misma sustancia C como nanoformas y 45 toneladas anuales como formas no

nanotecnológicas. El tonelaje anual del fabricante 1 es 10 toneladas y el tonelaje anual del fabricante 2 es 95 toneladas. Los fabricantes 1 y 2 presentan cada uno su registro como parte de la presentación conjunta para la sustancia C. El tonelaje de la presentación conjunta no es la suma del tonelaje de todos los miembros. Los requisitos de la información presentada conjuntamente deben incluir el intervalo de tonelaje más alto de los solicitantes de registro que, en este caso, es de 10 a 100 toneladas.

La obligación de registro de la nanoforma o nanoformas de una sustancia se aplica a todas las nanoformas que se ajustan a la definición establecida en el Reglamento REACH, independientemente de si la fabricación de una nanoforma ha sido intencionada o no. Las nanoformas fabricadas como dispersión también deben registrarse.

Cada fabricante o importador es responsable de determinar si la sustancia cumple, o no, los criterios de una nanoforma. Si una forma de la sustancia fabricada se califica como nanoforma, dicha nanoforma debe caracterizarse y notificarse en el expediente de registro.

2.1.3. Exenciones al cumplimiento de la obligación de registro

Todas las exenciones de registro indicadas en el Documento de orientación sobre el registro principal también se aplican a las sustancias con nanoformas. Ejemplos de sustancias que pueden incluir nanoformas y que están exentas del cumplimiento de la obligación de registro son las sustancias de origen natural, como los minerales, las menas, etc., descritas en la sección 7 del anexo V del Reglamento REACH.

3. Nanoformas

El anexo VI revisado de REACH introduce el concepto de «nanoforma» en el Reglamento. Establece el principio de que todas las nanoformas de la sustancia contempladas en el registro deben comunicarse en el expediente de registro. Como excepción a este principio, el anexo VI revisado permite a los solicitantes de registro notificar conjuntamente varias nanoformas si se cumplen determinadas condiciones. En las siguientes secciones se explicarán los criterios y las condiciones para notificar las nanoformas (sección 3.1) y los conjuntos de nanoformas¹ (sección 4).

3.1. Concepto de nanoforma

De conformidad con el anexo VI del Reglamento REACH, una «nanoforma» es una forma de una sustancia natural o fabricada² que contiene partículas, sueltas o formando un agregado o aglomerado y en el que el 50 % o más de las partículas en la granulometría numérica presenta una o más dimensiones exteriores en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 nm y 100 nm, incluidos los fullerenos, los copos de grafeno y los nanotubos de carbono de pared simple con una o más dimensiones exteriores inferiores a 1 nm. Los conceptos y los términos para la nanoforma que se utilizan en este documento siguen los conceptos y los términos empleados en la Recomendación de la Comisión Europea relativa a la definición de nanomaterial [8], tal como se indica y explica en el informe del Centro Común de Investigación (JRC, por sus siglas en inglés) «An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial» (Resumen de los conceptos y términos utilizados en la definición de

¹ En el presente documento, el término «conjunto de nanoformas» a menudo se utiliza en lugar de «conjunto de nanoformas similares», para mayor simplicidad, pero siempre debe interpretarse como «conjunto de nanoformas similares», tal como se define en el anexo VI del Reglamento REACH.

² Cabe señalar la posibilidad de que algunas sustancias no requieran registro. Para más información sobre las sustancias exentas del Reglamento REACH, exentas de registro o consideradas como ya registradas véanse las secciones 2.2.2, 2.2.3 y 2.2.4 del *Documento de orientación sobre registro*.

nanomaterial de la Comisión Europea)[8]. Un segundo informe del JRC [«Identification of nanomaterials through measurements» (Identificación de nanomateriales a través de mediciones)] tiene por finalidad respaldar la aplicación de la definición de nanomateriales[9].

Una nanoforma se debe caracterizar con arreglo a la sección 2.4 del anexo VI de REACH. Una sustancia puede tener una o varias nanoformas distintas, sobre la base de las diferencias que existan en los parámetros de las secciones 2.4.2 a 2.4.5 (la granulometría, la forma y otras clases de caracterizaciones morfológicas, el tratamiento y funcionalización de la superficie y la superficie específica de las partículas).

Si se producen variaciones de una o varias de las caracterizaciones definidas en la sección 2.4.2 a 2.4.5, se genera una nanoforma diferente, a menos que dichas variaciones sean el resultado de una variabilidad entre lotes. Una variabilidad entre lotes puede ser únicamente resultado de la variación de los parámetros inherentes al proceso de fabricación, que está definido por una serie de parámetros del proceso (por ejemplo, materiales de partida, disolventes, temperatura, orden de los pasos de fabricación, pasos de purificación, etc.). En este contexto, los parámetros del proceso solo se pueden modificar para minimizar las variaciones entre lotes. Cualquier otra modificación en los parámetros del proceso generará una nanoforma diferente.

Los distintos procesos de fabricación podrán generar caracterizaciones casi idénticas. Estas nanoformas diferentes se pueden registrar como parte de un conjunto de nanoformas. En tales casos, la creación de un conjunto de nanoformas será sencilla, ya que la variación entre las distintas caracterizaciones será pequeña (véase la sección 4). Cuanto más pequeña sea la variación, más fácil será justificar el hecho de que se contemplen nanoformas diferentes en el mismo conjunto.

En las siguientes secciones 3.1.1 a 3.1.4 se explica cómo se determinan las nanoformas en la práctica para cada parámetro establecido en las secciones 2.4.2 a 2.4.5 del anexo VI revisado de REACH. Cada una de las secciones donde se explica cómo se identifican las nanoformas incluye una subsección sobre los requisitos de caracterización de una nanoforma individual para el parámetro descrito. Para mayor claridad, se dan explicaciones para cada parámetro en particular. Sin embargo, a la hora de considerar lo que constituye una nanoforma diferente, se deben tener en cuenta los cuatro parámetros de forma conjunta.

3.1.1. Granulometría y fracción del número de partículas

La sección 2.4.2 del anexo VI de REACH exige la notificación de la granulometría numérica, con indicación de la fracción del número de partículas en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 nm y 100 nm. Cuando el documento de orientación se refiere a «granulometría», se refiere a la granulometría numérica de conformidad con el informe del JRC [9]. Cuando el documento de orientación se refiere a «fracción del número» (de partículas o nanopartículas), se refiere a la fracción del número de partículas en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 nm y 100 nm.

3.1.1.1. Distinguir una nanoforma de otra

Cada una de las nanoformas tiene una determinada granulometría si su variabilidad forma parte de la variabilidad entre lotes. Toda variabilidad en la granulometría que vaya más allá de la variabilidad entre lotes generará otra nanoforma. El intervalo de valores que debe notificarse tal como se describe en la sección 3.1.1.2.1 refleja la variabilidad entre lotes.

3.1.1.2. Requisitos para el método de medición o cálculo

El método de medición o cálculo para determinar la granulometría y la fracción del número de partículas debe tener una base científica sólida. A la hora de seleccionar el método o métodos

de medición o cálculo más adecuados, el solicitante de registro debe tener en cuenta que no todos los métodos son apropiados para las nanoformas y que algunos métodos solo son adecuados para determinadas nanoformas. Por ejemplo, es preciso tener en cuenta la forma, el intervalo de tamaños, así como la naturaleza tanto química como física de las partículas cuando se selecciona el método [10], [11] y [12]. Se recomienda que el solicitante de registro utilice al menos una técnica de microscopía electrónica para medir la granulometría y la fracción del número de partículas. Las técnicas de microscopía electrónica también ofrecen información esencial para notificar la longitud de las partículas alargadas y las dos dimensiones laterales (dimensiones exteriores ortogonales distintas al grosor) de las plaquetas.

La granulometría debe medirse en la nanoforma tal como ha sido fabricada. Si las partículas han recibido un tratamiento de superficie o funcionalización, se debe seleccionar el método o métodos para medir la granulometría con el fin de que los resultados aporten información sobre el tamaño exterior de las partículas con arreglo a la definición de nanomaterial [8] y [9]. Puede que para ello sea necesario utilizar más de un método que proporcione resultados complementarios.

3.1.1.2.1. Notificación de información en el expediente

En el expediente, el solicitante de registro debe facilitar la granulometría de la dimensión exterior de las partículas de la nanoforma con arreglo a los conceptos definidos en el informe del JRC [9] en forma de histograma con una tabla que muestra los valores en los que se basa el histograma. Asimismo, el solicitante de registro debe facilitar la fracción del número de partículas que tengan al menos una de las dimensiones exteriores en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 nm y 100 nm expresada mediante un valor entre el 50 % y 100 %³. En el caso de las partículas alargadas y las plaquetas, las dimensiones exteriores son la anchura y el grosor, respectivamente. En el contexto de la notificación de la granulometría, se debe indicar un valor d_{10}^4 , d_{50}^5 y d_{90}^6 , cada uno de ellos con un intervalo que indique la variabilidad entre lotes. Para determinar la fracción del número de partículas, se deben tener en cuenta todas las partículas medidas de la nanoforma.

El solicitante de registro debe describir el método o métodos utilizados para proporcionar todas las referencias bibliográficas pertinentes en el expediente. En la descripción del método o métodos se debe incluir la descripción de la preparación de la muestra, los parámetros de los instrumentos, las funciones y los cálculos aplicados, cuando proceda, así como el mesurando o el nombre preciso de la dimensión exterior de las partículas utilizadas en la medición (por ejemplo, el diámetro de Feret mínimo o el diámetro del círculo interior máximo) y la correspondiente incertidumbre de medición. La incertidumbre de medición debe expresarse conforme a los principios establecidos en el documento «JCGM 100:2008» [13].

3.1.2. Forma, relación entre dimensiones y demás caracterizaciones morfológicas

De conformidad con la sección 2.4.4 del anexo VI del Reglamento REACH, se debe asignar a cada nanoforma la información sobre «Forma, relación entre dimensiones y demás caracterizaciones morfológicas: cristalinidad, información sobre la estructura de ensamblaje, como, por ejemplo, estructuras concoideas o huecas, en su caso».

La caracterización morfológica de una nanoforma requiere información sobre la forma de las partículas (incluida la información sobre la relación entre dimensiones y la estructura de

³ En el caso de una nanoforma, el valor de la fracción del número debe ser del 50 % o superior. Si un solicitante de registro fabrica o importa una forma donde la fracción del número es inferior al 50 %, este debe conservar la información sobre la granulometría de dichas formas como prueba para cualquier posible acción de cumplimiento de la normativa.

⁴ Tamaño para el cual el 10 % de las partículas tienen un tamaño inferior a este valor.

⁵ Tamaño medio de las partículas.

⁶ Tamaño para el cual el 90 % de las partículas tienen un tamaño inferior a este valor.

ensamblaje) e información sobre la cristalinidad del constituyente o los constituyentes de la nanoforma. En el presente documento, la forma (incluida la relación entre dimensiones y la estructura de ensamblaje) se analiza en una sección distinta (sección 3.1.2.1) de la cristalinidad (sección 3.1.2.2).

Aunque en este documento la forma y la cristalinidad se aborden en secciones diferentes, el solicitante de registro debe tener en cuenta ambos parámetros a la hora de decidir si establecer una distinción o no entre las nanoformas.

3.1.2.1. Forma, incluida la relación entre dimensiones y la estructura de ensamblaje

3.1.2.1.1. Distinguir una nanoforma de otra

Las partículas sólidas pueden existir en una amplia variedad de formas, como las esferas, los cubos, los tubos, los hilos, las placas, etc. Cada nanoforma, como resultado de un proceso de fabricación definido, puede estar compuesta de partículas de la misma forma (por ejemplo, cúbicas) o de partículas con formas distintas que existen simultáneamente (por ejemplo, el 30 % esferas y el 70 % cubos). Toda variabilidad en la forma de las partículas que vaya más allá de la variabilidad entre lotes define una nanoforma diferente. Al evaluar la variabilidad entre lotes para la forma, se deben tener en cuenta varios descriptores/parámetros, como la relación entre dimensiones y la estructura de ensamblaje.

Cuando se define una nanoforma en particular, el solicitante de registro debe comprobar, en primer lugar, si se produce cualquier variabilidad más allá de la variabilidad entre lotes en cuanto a la granulometría (por ejemplo, la variación en la anchura para las nanoformas con una relación entre dimensiones alta). Si no se produce ninguna variación en cuanto a la anchura pero sí en cuanto a la longitud (por lo que se obtiene otro valor para la relación entre dimensiones), se define una nanoforma distinta.

Con respecto a la estructura de ensamblaje (por ejemplo, los nanotubos de carbón de varias paredes o las nanocebollas), las variaciones en las características de la estructura de ensamblaje (por ejemplo, el número de paredes o de capas concéntricas formadas) probablemente serán reflejadas por otros parámetros, como la granulometría, y, en tal caso, el resultado será la creación de una nanoforma diferente. Si el tamaño del parámetro no hubiese reflejado ya estas variaciones en cuanto a la estructura de ensamblaje más allá de la variabilidad entre lotes, el solicitante de registro deberá considerar estas variaciones por separado.

La variabilidad entre lotes queda reflejada en el intervalo de valores que se debe notificar, tal como se describe en la sección 3.1.2.1.3.

3.1.2.1.2. Requisitos para el método de medición o cálculo

Para apoyar la descripción de la forma de las partículas que constituyen una nanoforma, el solicitante de registro siempre debe proporcionar imágenes representativas de microscopía electrónica con una barra graduada y el tamaño en píxeles (por ejemplo, 2 000 px x 3 000 px) y la resolución en nm/px (por ejemplo, 2 nm/px) de la imagen, junto con una descripción del método de preparación de la muestra (por ejemplo, medio de dispersión y energía, temperatura, etc.) y una referencia a las normas y los materiales de referencia utilizados. Las técnicas de microscopía electrónica que se suelen aplicar al análisis de la morfología de las partículas son el microscopio electrónico de barrido (MEB) y el microscopio electrónico de transmisión (TEM). El microscopio de fuerzas atómicas (MFA) es una técnica microscópica que se puede utilizar para obtener imágenes topológicas de la superficie de las nanopartículas fijadas en un sustrato plano. El solicitante de registro debe seleccionar, según las propiedades del material, la técnica más apropiada para determinar la morfología de las partículas. La representatividad de la muestra utilizada en las mediciones es fundamental. La cuestión de la preparación y la representatividad

de las muestras se analiza ampliamente en los documentos ISO/TR 16196:2016 [14], OECD/ENV/JM/MONO(2012)40 [15] e ISO 14488:2007 [16]. Se pueden encontrar protocolos específicos para preparar productos que contienen nanopartículas para los métodos de microscopía en un informe técnico perteneciente al proyecto NanoDefine [17].

3.1.2.1.3. Notificación en el expediente

A fin de caracterizar la forma (incluida la relación entre dimensiones y la estructura de ensamblaje) de las partículas que constituyen una nanoforma, los solicitantes de registro deben proporcionar en el expediente, en primera instancia, una imagen de microscopía electrónica que permite visualizar la forma de un número representativo de las partículas que constituyen la nanoforma. También se debe facilitar una descripción cualitativa de la forma de las partículas.

Dado el elevado número de posibles formas de partícula para nanoformas, a efectos de organización, se han definido cuatro amplias *categorías de formas* que se indican a continuación:

- **Esferoidales:** esta categoría incluye partículas con una relación entre dimensiones de hasta 3:1, por lo que se trata de una categoría para partículas aproximadamente «equiaxiales». Entre los ejemplos de formas incluidas en esta categoría se encuentran las partículas esféricas, piramidales, cúbicas, con forma de estrella tridimensional, ortorrómbicas, poliédricas, etc.
- **Alargadas:** esta categoría incluye partículas con dos dimensiones similares a las dimensiones exteriores y una tercera dimensión significativamente mayor (relación entre dimensiones superior o igual a 3:1). Entre los ejemplos de formas incluidas en esta categoría se encuentran los tubos (partículas con estructuras huecas), barras (partículas macizas no huecas), cables (partículas conductoras o semiconductoras de la electricidad), etc.
- **Plaquetas:** en esta categoría se incluyen partículas con una dimensión exterior significativamente más pequeña que las otras dos dimensiones exteriores. La dimensión exterior más pequeña corresponde al grosor de la partícula. Entre los ejemplos de formas incluidas en esta categoría se encuentran los discos, las placas, etc.
- **Formas multimodales:** en esta cuarta categoría se incluyen partículas cuyas formas pertenecen a otras categorías (por ejemplo, el 60 % es esferooidal y el 40 % es alargada). Una nanoforma compuesta por partículas con formas multimodales es el resultado de un proceso de fabricación, por lo que, por definición, no se obtiene al mezclar partículas de distintas formas.

Las partículas con formas irregulares se incluyen en las categorías anteriormente mencionadas y se deben asignar a una de estas categorías en función de su relación entre dimensiones y del hecho de tener una, dos o tres dimensiones exteriores similares.

Estas cuatro categorías de forma se ilustran en la figura 1.

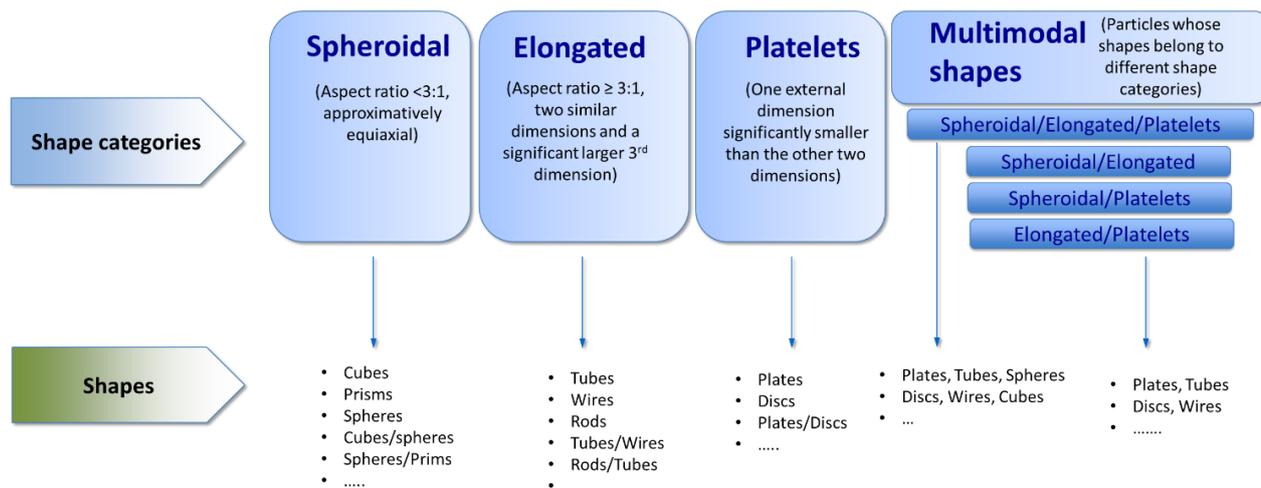


Figura 1: Esquema de las categorías de forma y ejemplos de algunas formas para las categorías a) esferoidales, b) alargadas, c) plaquetas y d) formas multimodales.

- i. Para describir de forma cualitativa las formas de las partículas que constituyen una determinada nanoforma, en primera instancia, el solicitante de registro debe identificar a cuál de las cuatro categorías de forma (esferoidales, alargadas, plaquetas y formas multimodales) pertenecería la nanoforma en cuestión. La forma de las partículas que constituyen una nanoforma se asignará a una de las categorías de forma a efectos de elaboración de los informes. Sin embargo, cabe señalar que las partículas que se originan en procesos de fabricación distintos y que dan lugar a diferentes formas dentro de una misma categoría (por ejemplo, esférica y cúbica) se deben considerar como nanoformas diferentes.
- ii. Dentro de estas categorías de forma genéricas, los solicitantes de registro también deben proporcionar una descripción más precisa sobre la forma de las partículas (por ejemplo, partículas esféricas con forma regular, para nanoformas incluidas en la categoría de esferoidales).
- iii. Se debe notificar información más específica en las siguientes situaciones:
 - i. En el caso de nanoformas compuestas de partículas que pertenecen a la categoría de forma alargada (es decir, con una relación entre dimensiones $\geq 3:1$), y en el caso de las plaquetas se debe facilitar la relación entre dimensiones. La **relación entre dimensiones** es un descriptor de la forma geométrica, como la relación entre la longitud (o la dimensión más larga) y la anchura de una partícula. Se obtiene al medir el tamaño de partícula en la nanoforma: midiendo la longitud/dimensión lateral (o la dimensión más larga) y la anchura (o la dimensión más pequeña que sea perpendicular a la dimensión de longitud) de las partículas individuales de la nanoforma [18]. Si la nanoforma en cuestión contiene partículas alargadas o plaquetas, el solicitante de registro debe notificar la relación media entre dimensiones indicando la variación (intervalo), así como la longitud/dimensión lateral (dimensión más larga de la partícula), además de la anchura/grosor de la partícula (tal como se especifica en la sección 3.1.1.2). Esta información se aplica específicamente a las nanoformas compuestas de partículas alargadas o plaquetas.
 - ii. En el caso de las nanoformas compuestas de partículas con una **estructura de ensamblaje**, también se debe proporcionar información específica sobre dicha estructura. Un ejemplo de estructuras de ensamblaje podría ser las nanopartículas de elevada relación entre dimensiones y con estructuras huecas, como los nanotubos, o

también las nanopartículas esféricas de tipo nanocebolla que cuentan con varias estructuras concóideas concéntricas, tal como se describe en ISO/TS 80004-2 [19, 20]. Otro ejemplo serían las estructuras en múltiples capas formadas en las plaquetas, como en los materiales basados en el grafeno, que constan de varias capas, en lugar de una estructura monocapa. Para estos materiales, se debe proporcionar información sobre el número de estructuras multicapas/paredes/estructuras concóideas formadas.

- iii. En el caso de las partículas alargadas y de las plaquetas, se recomienda que los solicitantes de registro proporcionen información sobre la **rigidez** (flexural). La rigidez, en el contexto del presente documento de orientación, es la capacidad de una partícula alargada o una plaqueta para conservar su forma, sin sufrir daños, cuando se somete a fuerzas mecánicas (de flexión). Se tiene constancia de que la rigidez, junto con la relación entre dimensiones, influye en la toxicidad de todas las nanopartículas de relación entre dimensiones elevada (HARN, por sus siglas en inglés) [21]. Si bien en la actualidad no existe un método acordado para medir la «rigidez» de los parámetros, es posible proporcionar una indicación de la rigidez de las partículas, por ejemplo basada en las imágenes de microscopía electrónica (por ejemplo, partículas afiladas frente a partículas enmarañadas), en función de la anchura de la partícula (cubierta por el requisito de la sección 2.4.2 del anexo VI de REACH) y de la longitud, el número de paredes (para partículas que tengan una estructura de ensamblaje), etc.
- iv. Para las nanoformas con formas multimodales, se ofrecen detalles relativos a la notificación de la información en el siguiente resumen.

Resumen de la notificación de la información sobre la forma:

En resumen, cuando el solicitante de registro notifica información sobre la forma de una sola nanoforma, debe proporcionar:

- la categoría de forma a la que pertenece la nanoforma (por ejemplo, esferoidal);
- la forma específica de la nanoforma (por ejemplo, cúbica);
- una indicación del número (medio) de paredes o capas de las partículas que tienen una estructura de ensamblaje (por ejemplo, nanotubos o nanocebollas) con una indicación de la variación (como intervalo);
- una imagen o imágenes de microscopía electrónica.

Además de lo anterior:

Para una **nanoforma** compuesta de **partículas alargadas**, el solicitante de registro:

- debe proporcionar la longitud media (dimensión más larga) de las partículas, el intervalo que indique la variabilidad entre lotes y los datos analíticos de apoyo;
- debe proporcionar el valor de la relación entre dimensiones media con una indicación de la variación (intervalo);
- se recomienda que proporcione una indicación de la rigidez: se recomienda que el solicitante de registro indique en el expediente si las partículas que constituyen la nanoforma son rígidas o no.

Para las **plaquetas**, el solicitante de registro:

- debe proporcionar el valor medio de las dimensiones laterales (dos dimensiones exteriores ortogonales distintas al grosor, que está cubierto por el requisito de la sección 2.4.2 del anexo VI de REACH) de las plaquetas, el intervalo que indique la variabilidad entre lotes y los datos analíticos de apoyo;
- debe proporcionar el valor de la relación entre dimensiones media con una indicación de la variación (intervalo);

- se recomienda que proporcione una indicación de la rigidez: se recomienda que el solicitante de registro indique en el expediente si las plaquetas son rígidas o no.

Para una **nanoforma que contiene partículas con formas diferentes comprendidas dentro de la misma categoría**, el solicitante de registro debe proporcionar:

- la categoría de forma (por ejemplo, esferoideal);
- una composición indicativa en términos de formas específicas de la nanoforma individual (por ejemplo, partículas que son el 30 % esféricas y el 70 % cúbicas o partículas que son el 90 % esféricas y el 10 % cúbicas) y un intervalo que indique la variabilidad entre lotes;
- la notificación del tamaño de las partículas con arreglo a la categoría de forma que se haya seleccionado: para las partículas esferoideales, la notificación de la granulometría se hará tal como se describe en la sección 3.1.1, para las partículas alargadas se hará una notificación adicional de la longitud y de la relación entre dimensiones, y para las plaquetas se hará una notificación del grosor, las dimensiones laterales y la relación entre dimensiones, tal como se describe anteriormente.

Para una **nanoforma que contiene partículas con formas multimodales (comprendidas dentro de categorías de forma distintas)**, el solicitante de registro debe proporcionar:

- las categorías de forma y las formas específicas de las partículas;
- una composición indicativa en términos de formas específicas de la nanoforma individual (por ejemplo, el 30 % de partículas esféricas y el 70 % de nanotubos o bien el 90 % de partículas esféricas y el 10 % de nanotubos) y un intervalo que indique la variabilidad entre lotes;
- la notificación del tamaño de las partículas con arreglo a la categoría de forma. Esto significa que, si una nanoforma está compuesta del 70 % de partículas cúbicas y el 30 % de nanotubos, se deben notificar por separado las dimensiones relacionadas con estas dos formas diferentes (siguiendo las normas descritas anteriormente).

3.1.2.2. Cristalinidad

Con arreglo a la sección 2.4.4 del anexo VI del Reglamento REACH, se debe asignar a cada nanoforma información sobre la cristalinidad. Las nanoformas pueden estar compuestas de átomos organizados en matrices periódicas (nanoforma cristalina) o de átomos dispuestos en ensamblajes casuales sin una periodicidad atómica/molecular de largo alcance (nanoforma amorfa). Asimismo, en el caso de las nanoformas cristalinas de una sustancia, pueden (co)existir diferentes estructuras cristalinas.

3.1.2.2.1. Distinguir una nanoforma de otra

Cada nanoforma de una sustancia tiene una estructura cristalina o amorfa específica o bien una mezcla de ambas. Todo cambio en la estructura que vaya más allá de la variabilidad entre lotes generará otra nanoforma.

Cabe señalar que determinadas nanoformas pueden estar compuestas de partículas con diferentes estructuras cristalinas que existen simultáneamente. Este tipo de nanoformas no se obtiene mezclando físicamente las partículas de dos estructuras cristalinas diferentes, sino que se fabrican mediante procesos específicos que dan lugar a polvos que contienen partículas con estructuras cristalinas diferentes. Un ejemplo es el polvo de dióxido de titanio, donde las partículas de anatasa y de rutilo están presentes en el polvo [22]. Cuando se produce una variación en la proporción de las diferentes estructuras cristalinas que va más allá de la variabilidad entre lotes, se define una nanoforma diferente.

3.1.2.2.2. Requisitos para el método de medición o cálculo

La información sobre la cristalinidad puede obtenerse a través de un análisis del material mediante difracción de electrones o (con mayor frecuencia) difracción de rayos X. La difracción de rayos X puede proporcionar información sobre la estructura cristalina (por ejemplo, simetría de los átomos de la célula unitaria y del tamaño de la célula unitaria). Asimismo, permite la identificación y la cuantificación indicativa de las estructuras cristalinas contenidas en una mezcla. Se pueden utilizar distintos experimentos o técnicas de difracción/dispersión (por ejemplo, una difracción/dispersión de ángulo reducido o amplio) en función del tipo de información estructural que se desee obtener [23].

Para la caracterización de las nanoformas amorfas o parcialmente amorfas, la interacción entre más de una técnica (por ejemplo, la difracción de rayos X y la espectroscopia de absorción de rayos X) puede ser necesaria para obtener una imagen completa de las fracciones amorfas y cristalinas de las nanoformas [24]. Se puede realizar un análisis cuantitativo usando el método Rietveld en un esquema de difracción de rayos X. El método implica ajustar el esquema de difracción con la información previa y los perfiles ya calculados para obtener un análisis cuantitativo preciso de una forma que contiene partículas con diferentes estructuras cristalinas y/o amorfas [25]. Las imágenes de alta resolución TEM también pueden ser necesarias para demostrar la naturaleza amorfa de las nanoformas.

3.1.2.2.3. Notificación de información en el expediente

Al notificar la información sobre la cristalinidad de una nanoforma individual en el expediente, el solicitante de registro debe proporcionar específicamente:

- datos analíticos que demuestren la naturaleza amorfa/cristalina de la nanoforma;
- una descripción del método o métodos analíticos utilizados (incluida la información sobre el material de referencia), las funciones y el método o métodos de cálculo utilizados, así como una descripción de las incertidumbres del método. La descripción debe ser lo suficientemente detallada como para que sea posible reproducir el método;
- para las nanoformas cristalinas, el solicitante de registro debe notificar el nombre de la estructura cristalina (por ejemplo, rutilo) o los parámetros cristalográficos relacionados (parámetros del sistema cristalino o de la red cristalina).

Asimismo, el solicitante de registro debe notificar con claridad en el expediente:

Para las **nanoformas cristalinas** que se componen de partículas con más de **una estructura cristalina**:

- el porcentaje y el tipo de cada estructura cristalina diferente que haya (por ejemplo, el 20 % (w/w) de rutilo y el 80 % (w/w) de anatasa) y el intervalo que indique la variabilidad entre lotes.

Para las **nanoformas parcialmente cristalinas**:

- el porcentaje y el tipo de la estructura o estructuras cristalinas, el porcentaje de la fracción amorfa (por ejemplo, el 20 % (w/w) de rutilo, el 70 % (w/w) de anatasa y el 10 % (w/w) de dióxido de titanio amorfo) y los intervalos que indiquen la variabilidad entre lotes.

3.1.3. Funcionalización de la superficie o tratamiento e identificación de cada agente, con inclusión de la denominación IUPAC y el número CAS o número CE

De conformidad con la sección 2.4.3 del anexo VI del Reglamento REACH, la caracterización de una nanoforma de una sustancia debe incluir una «*Descripción de la funcionalización de la superficie o tratamiento e identificación de cada agente, con inclusión de la denominación IUPAC y el número CAS o número CE*».

3.1.3.1. Distinguir una nanoforma de otra

La funcionalización de la superficie o tratamiento se puede definir como una reacción entre los grupos funcionales de la superficie de una partícula y una sustancia denominada sustancia de tratamiento de superficie. La superficie de las partículas se puede modificar mediante tratamientos de superficie simples o múltiples y el tratamiento o tratamientos pueden cubrir total o parcialmente la superficie de las partículas.

Las partículas pueden modificarse ampliamente al añadir varios agentes a sus superficies (por ejemplo, un tratamiento inorgánico u orgánico) o bien modificando las funcionalidades de su superficie (por ejemplo, un tratamiento oxidante o reductor). Por ejemplo, las partículas de sílice amorfa sintética se pueden funcionalizar con agentes de tratamiento de superficie muy distintos (alúmina, triclorometilsilano, baja densidad de grupos silanol, alta densidad de grupos silanol, etc.).

Se puede aplicar la funcionalización o el tratamiento de la superficie para controlar propiedades de las partículas como la dispersabilidad en disolventes concretos (agua, orgánicos, polímeros, etc.), la reactividad (intensificación de la actividad catalítica o desactivación completa de aquella), la tasa de solubilidad o disolución (tratamiento de carbonato de calcio, plata, ZnO, etc.), etc.

El tratamiento de superficie puede referirse a un tratamiento de superficie orgánico (superficies de partículas silíceas modificadas con alquilsilano), un tratamiento de superficie inorgánico (superficies de partículas de TiO₂ modificadas con alúmina, circonita, sílice, etc.) o a tratamientos inorgánicos y orgánicos secuenciales de un núcleo de partículas determinado (superficies de partículas de TiO₂ modificadas secuencialmente con alúmina, circonita, sílice y alquilsilano, lo que da lugar a capas de químicas de superficie distintas, siendo la del alquilsilano la última capa o la capa externa).

Se puede consultar un buen esquema de los posibles tipos de funcionalización o tratamiento de la superficie en el sitio web de DaNA, en el siguiente enlace:
<https://nanopartikel.info/en/nanoinfo/cross-cutting/993-coatings-cross-cutting-section>. [26].

Cualquier variación más allá de la variabilidad entre lotes relativa al agente de tratamiento de superficie aplicado, las condiciones de reacción y la fracción molar del agente de tratamiento de superficie aplicado generará una nanoforma diferente.

3.1.3.2. Requisitos para el método de medición o cálculo

El solicitante de registro debe seleccionar el método o métodos analíticos más apropiados que permitan obtener una imagen completa de la composición global de la nanoforma (la composición de la partícula en su conjunto, incluido su tratamiento de superficie). Asimismo, se recomienda que el solicitante de registro proporcione, cuando sea factible, datos analíticos que apoyen de forma específica la identificación de las funcionalidades/capas de tratamiento formadas en la superficie de la partícula. En función de la naturaleza del agente de tratamiento (inorgánico u orgánico), se podrán utilizar distintos tipos de técnicas analíticas (IR, NMR, TGA, ICP-MS, XRF, XPS, EDX, GC-MS, MALDI-TOF, etc.) tanto para la identificación como para la

cuantificación del tratamiento de superficie. Se han creado protocolos específicos para el análisis cuantitativo de los revestimientos superficiales, tanto inorgánicos como orgánicos, en el contexto del proyecto NANOREG [27] y en la norma ISO [28].

3.1.3.3. Notificación de información en el expediente

Al notificar la información sobre la funcionalización o el tratamiento de la superficie de una nanoforma, el solicitante de registro debe proporcionar:

- la denominación IUPAC y el número CAS o número CE de cada agente utilizado en la funcionalización o el tratamiento de la superficie;
- la descripción de las principales características del proceso: una descripción del tipo de proceso/reacción (hidrólisis, tratamiento de oxígeno, lavado ácido, etc.), junto con los correspondientes intervalos de los parámetros del proceso, tales como las condiciones de reacción (pH, temperatura, etc.) y cualquier paso de purificación que se haya aplicado;
- la fracción molar de cada agente de tratamiento de superficie utilizado;
- una descripción de las funcionalidades que haya introducido el tratamiento (grupos hidroxilos, carboxilos o amino);
- información sobre la contribución al porcentaje en peso indicativa del agente o agentes de tratamiento de superficie sobre el peso total de la partícula;
- cuando sea posible, una indicación del porcentaje de cobertura de la superficie de la partícula. Se puede proporcionar la contribución al porcentaje en peso y el porcentaje de cobertura indicativo de la superficie de la partícula en función del conocimiento sobre el tipo de reacción producida que se tenga, la cantidad de materiales de partida que se utilicen, las fases de purificación, en combinación con la información obtenida al utilizar las técnicas analíticas estándar, como ICP, XRF, IR, análisis elemental de C, H, N, O y S (como parte de la determinación de la composición global de la nanoforma);
- una descripción del método o métodos analíticos utilizados para determinar la composición global de la nanoforma, incluido su tratamiento de superficie. Dicha descripción se debe proporcionar con un nivel de detalle que permita reproducir los métodos.

También se puede proporcionar un esquema de funcionalización o tratamiento para describir visualmente el tratamiento, incluidas las funcionalidades formadas en la superficie de las partículas que constituyan una determinada nanoforma o nanoformas.

Por ejemplo, los organosilanos son importantes agentes de acoplamiento empleados para modificar la química de superficies [29]. En la figura 2 se presenta un ejemplo ilustrativo de la química de acoplamiento de un organosilano.

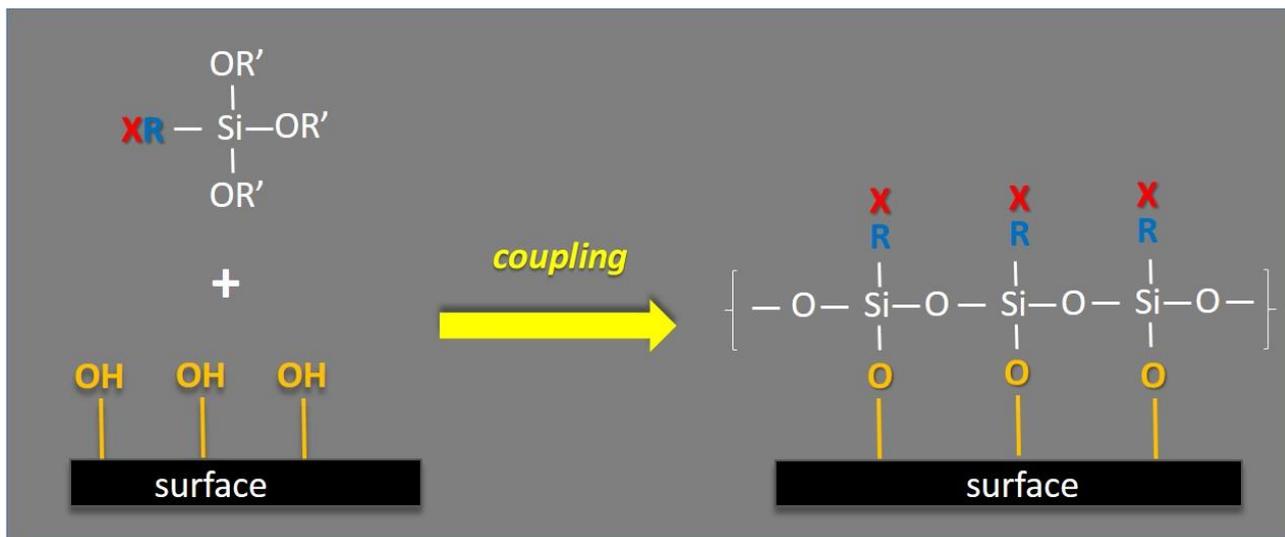


Figura 2: Esquema del agente de tratamiento de superficie de un organosilano XR-Si(OR')_3 y la química que imparte a la superficie de la partícula tras el tratamiento de superficie.

Los grupos alcoxisilanos $-\text{Si(OR')}_3$ reaccionan, mediante reacciones de hidrólisis y condensación, con los grupos hidroxilos de la superficie para formar un enlace covalente con polisiloxanos superficiales. Observe que las químicas del agente y de la superficie tratada son distintas. X-R-Si(OR')_3 es una molécula de organosilano en la que X = fracción orgánica no hidrolizable (p. ej., vinilo), OR' = grupo hidrolizable (p. ej., un grupo alcoxi), que puede reaccionar con diversas formas de los grupos hidroxilos. R es un separador que puede ser, por ejemplo, una cadena de alquilo lineal.

Tratamientos de superficie múltiples o secuenciales

Cuando se aplican tratamientos de superficie secuenciales a una nanoforma, se crean múltiples capas (véase la figura 3) que pueden cubrir total o parcialmente la superficie de la partícula.

Cuando se forman múltiples capas, se debe proporcionar información sobre la funcionalización o el tratamiento de la superficie tal como se describe anteriormente para cada una de las capas de la superficie. Por tanto, el solicitante de registro debe facilitar la identificación de cada agente que se haya utilizado para cada funcionalización o tratamiento de superficie secuencial, con inclusión de la determinación IUPAC y el número CAS o número CE.

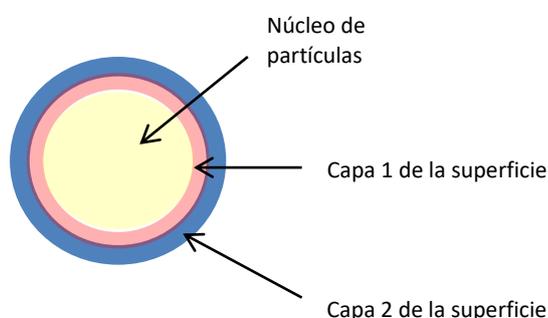


Figura 3: Representación esquemática idealizada de una nanoforma cuya superficie se ha modificado mediante tratamientos de superficie secuenciales.

El solicitante de registro debe proporcionar la contribución al porcentaje en peso de cada agente de tratamiento de superficie y, cuando sea posible, una indicación del porcentaje de cobertura de la superficie de la partícula para cada una de las capas.

Cuando se obtenga una cobertura incompleta o no homogénea en la superficie de las partículas, se recomienda que el solicitante de registro proporcione una indicación (esquema) de la distribución y la cantidad de los distintos componentes del tratamiento de superficie que estén presentes en la superficie de las partículas.

3.1.4. Área superficial (superficie específica por unidad de volumen, superficie específica por unidad de masa, o ambas)

De conformidad con la sección 2.4.5 del anexo VI del Reglamento REACH, es preciso proporcionar información sobre el área superficial (superficie específica por unidad de volumen, superficie específica por unidad de masa, o ambas) para las nanoformas de una sustancia.

El área superficial de un material también podrá ser una medida útil para decidir si este material cumple la definición de un nanomaterial. Conforme a la actual Recomendación de la Comisión relativa a la definición de nanomaterial, los materiales que tienen una superficie específica por unidad de volumen $> 60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ son nanomateriales, pero los materiales que tienen una superficie específica por unidad de volumen $< 60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ se deben considerar nanomateriales si su granulometría numérica cumple los criterios de la definición. Son diversos los factores, como la forma de la partícula, la porosidad y la agregación, que pueden influir en la aplicación de este criterio de superficie específica por unidad de volumen [30]. Se puede encontrar más información sobre la función, así como retos vinculados al uso del área superficial para determinar si un material es nanomaterial o no en el informe del JRC «An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial» (Resumen de los conceptos y términos utilizados en la definición de nanomaterial de la Comisión Europea) [8], así como el manual sobre métodos del proyecto NanoDefine [10].

3.1.4.1. Distinguir una nanoforma de otra

Para las nanoformas, la superficie específica constituye uno de los parámetros de caracterización que exige el Reglamento. Cada nanoforma tendrá una superficie específica con una variabilidad entre lotes. Toda variabilidad en la superficie específica que vaya más allá de la variabilidad entre lotes generará otra nanoforma. La variabilidad entre lotes queda reflejada en el intervalo de valores que se debe notificar, tal como se describe en la sección 3.1.4.3.

Dado que en principio la superficie específica está relacionada con el tamaño de las partículas (de modo que las partículas más pequeñas en general tengan superficies específicas relativamente más grandes, y viceversa, todos los demás factores, incluida la forma y la porosidad, sean iguales), el tamaño de partícula y la superficie específica de cualquier nanoforma en particular estarán interrelacionados. Por tanto, dado que los cambios deliberados en la granulometría generan nuevas nanoformas (tal como se describe en la correspondiente sección), en la mayoría de los casos estos irán acompañados de cambios en la superficie específica de la (nueva) nanoforma.

3.1.4.2. Requisitos para el método de medición o cálculo

El área superficial se mide como la superficie total de la sustancia, incluida la superficie interna y externa de la sustancia. La información puede representar la superficie total de la nanoforma por unidad de masa (superficie específica por unidad de masa, en unidades de m^2/g) o, como alternativa, el área superficial de la nanoforma por unidad de volumen (superficie específica por unidad de volumen, en unidades de m^2/cm^3).

La superficie específica de una nanoforma por lo general se mide mediante la adsorción de gas usando la isoterma BET (Brunauer-Emmett-Teller). En esta técnica, se utiliza un gas inerte (normalmente nitrógeno) como adsorbato. Cabe señalar que la identidad del gas adsorbato empleado en la medición puede influir en los resultados obtenidos. Para medir la superficie específica por unidad de volumen usando la ecuación BET se precisa información sobre la densidad de la sustancia en cuestión.

El principio del método es medir el adsorbato que se adsorbe en la superficie del material como monocapa. Con esta técnica se mide la cantidad de gas que se adsorbe como una función de la presión, manteniendo constante la temperatura, y dicha cantidad adsorbida se registra con respecto a la presión relativa a fin de obtener una isoterma de adsorción. Por tanto, la isoterma de adsorción se utiliza para calcular el área de la monocapa equivalente a la cantidad de gas adsorbido al aplicar la ecuación BET. La ISO 9277:2010 [31] ofrece un método normalizado para determinar la superficie específica de sólidos mediante la ecuación BET de adsorción de gas⁷. Sin embargo, el método BET no es aplicable a todos los materiales, y dicha norma ISO solo es aplicable a las isotermas de adsorción de tipo II y tipo IV. El anexo C de la norma ISO ofrece una estrategia para determinar la superficie específica de los materiales con una isoterma de tipo I. Se puede encontrar más información sobre la aplicación de la adsorción física de gas a la evaluación del área superficial en el informe técnico de la IUPAC en relación con esta cuestión. [32] La medición de la superficie específica se puede realizar usando métodos distintos al de adsorción de gas y, de hecho, en algunos casos puede ser necesario (por ejemplo, en las suspensiones).

Para calcular la superficie específica por unidad de volumen usando el método BET se precisa información sobre la densidad de la sustancia en cuestión. La información sobre la densidad **relativa** es un requisito de información recogido en la sección 7.4 del anexo VII del Reglamento REACH, y se puede obtener información más detallada sobre cómo medir y notificar la densidad relativa en el correspondiente documento de orientación de la ECHA [33]. No obstante, es preciso tener en cuenta algunas distinciones importantes a fin de obtener el valor correcto para la superficie específica por unidad de volumen.

- El término densidad, así como densidad relativa, puede referirse a distintos valores o conceptos. La densidad relativa constituye la densidad de una sustancia en relación con la densidad del agua, y se trata de un valor sin dimensión (véase el capítulo R.7a del Documento de orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química) [33]. No obstante, para notificar la densidad relativa, se precisa información sobre la densidad real. Además, la densidad a menudo puede referirse a distintos valores, entre los que se incluye: la densidad aparente, la densidad batida y la densidad esquelética.

La medición de estos distintos valores se realiza usando diversos métodos. Para calcular la superficie específica por unidad de volumen, es necesaria la información sobre la **densidad esquelética**, mientras que la información sobre la densidad aparente o densidad batida no son apropiadas para calcular la superficie específica por unidad de volumen. La densidad es el cociente de su masa m por su volumen V . La densidad esquelética se obtiene cuando la medición del volumen excluye la medición del espacio vacío entre partículas y del espacio intergranular dentro de una partícula. Por lo general, la densidad esquelética se mide usando picnometría de gas (por ejemplo, usando la norma ISO 12154:2014). El actual proyecto de directrices de ensayo de la OCDE relativo a las mediciones de la superficie usando el método BET ofrece más información sobre la medición de la densidad más adecuada para convertir la superficie específica por unidad de masa en superficie específica por unidad de volumen.

⁷ Según el informe del JRC [9], el nanomaterial debe ser un material sólido que contiene (o está formado por) partículas.

3.1.4.3. Notificación de información en el expediente

Al notificar información sobre las nanoformas individuales, los solicitantes de registro deben proporcionar los siguientes datos para cada nanoforma:

- la superficie específica de la nanoforma (por unidad de peso, volumen, o ambas);
- el intervalo de valores para una sola nanoforma, que indique la variabilidad entre lotes;
- una descripción del método empleado para determinar el área superficial;
- al notificar la superficie específica por unidad de volumen obtenida con el método BET, el solicitante de registro también debe presentar la información sobre la densidad esquelética necesaria para determinar la superficie específica por unidad de volumen.

4. Conjuntos de nanoformas

De conformidad con el anexo VI de REACH: *Un «conjunto de nanoformas similares» es un grupo de nanoformas caracterizado con arreglo al punto 2.4., en el que los límites claramente definidos de los parámetros que figuran en los puntos 2.4.2 a 2.4.5. para cada una de las nanoformas del conjunto aún permiten concluir que la evaluación del peligro, de la exposición y del riesgo de esas nanoformas puede realizarse de forma conjunta. Se justificará debidamente que una variación dentro de dichos límites no afecta a la evaluación del peligro, de la exposición y del riesgo de las nanoformas similares del conjunto. Una nanoforma solo puede pertenecer a un conjunto de nanoformas similares.*

Por tanto, el solicitante o solicitantes de registro pueden identificar y caracterizar nanoformas en la forma de «conjuntos de nanoformas similares», sujeto a las siguientes condiciones explícitas:

- 1) Los límites de los parámetros deben estar claramente definidos en los puntos 2.4.2 a 2.4.5. En este caso, las variaciones surgirán al combinar información de nanoformas diferentes, es decir, parámetros como la forma, la granulometría, el tratamiento de superficie o el área superficial serán diferentes (véase la sección 3 para obtener más información sobre cuáles son las situaciones que crean nanoformas diferentes).
- 2) Se debe proporcionar una justificación de:
 - Por qué la valoración del peligro se puede realizar colectivamente, es decir, por qué el perfil de riesgo de todas las nanoformas del conjunto es el mismo. Se permite una pequeña variabilidad siempre que la valoración del peligro sea conservadora y se pueda alcanzar una sola valoración del peligro para todo el conjunto. Por ejemplo, al considerar la granulometría: en el mismo conjunto podrán contemplarse cambios graduales en el peligro cuando se reduce el tamaño de partícula. Esto se podría justificar mediante una selección adecuada del material de ensayo.

Cabe señalar que este es el caso de toda la información proporcionada con arreglo a los anexos VII a X. La información presentada debe ser representativa de cada nanoforma contemplada en cada conjunto. Se incluiría información conforme a los nuevos parámetros específicos de las nanoformas, como los que se recogen en el anexo VII, punto 7.14 *bis*, Pulverulencia.

La creación de un conjunto de nanoformas no debe sustituir la creación de una extrapolación entre nanoformas. Si el solicitante de registro puede demostrar que la valoración del peligro es válida para varias nanoformas basadas en una justificación que

se aplica de forma genérica a todos los parámetros, podrá crear un conjunto. Sin embargo, si el solicitante de registro necesita basarse en hipótesis específicas para los distintos parámetros, deberá notificar las nanoformas por separado.

No obstante, esto no significa necesariamente que el solicitante de registro tenga que desarrollar grupos de datos diferentes por nanoforma. Esta cuestión puede abordarse mediante la extrapolación entre dichas nanoformas, con arreglo a la sección 1.5 del anexo XI de REACH.

La justificación siempre debe ir acompañada de datos de apoyo, entre los que podrían incluirse propuestas de ensayo para respaldar la hipótesis.

- Por qué la evaluación de la exposición y los riesgos también se puede realizar colectivamente para el conjunto de nanoformas. En la práctica, si se puede aplicar el mismo perfil de riesgo y se puede alcanzar una conclusión común sobre la evaluación de la exposición para el conjunto, la evaluación de riesgos también debe abarcar el conjunto.

La evaluación de los peligros de las nanoformas y la evaluación de la exposición sirven de base para la evaluación de riesgos. Los *desarrollos que se mencionan a continuación se centran en las condiciones necesarias para que se pueda realizar colectivamente la valoración del peligro de las nanoformas en un conjunto.*

Teniendo en cuenta la evaluación de la exposición para las nanoformas o los conjuntos de nanoformas: no es preciso crear nanoformas diferentes ni conjuntos solo porque las nanoformas individuales tengan usos diferentes. No obstante, el conjunto de nanoformas debe detallar la lista completa de usos (y las correspondientes actividades que contribuyen a su realización) para todas las nanoformas individuales. Cuando proceda, se deben evaluar los usos identificados y demostrar que son seguros. Esta evaluación debe ser pertinente para todas las nanoformas, incluso si en la práctica una nanoforma específica no tenga (aún) un uso específico.

Para facilitar la creación de un conjunto de nanoformas, el presente documento de orientación ofrece para cada parámetro principios que clarifican los límites de un conjunto de nanoformas. Estos principios explican cuándo las diferencias en los parámetros de caracterización de las secciones 2.4.2 a 2.4.5 del anexo VI pueden requerir la creación de un conjunto diferente de nanoformas. Asimismo, proporciona orientaciones sobre la información que se tiene que presentar para justificar cada conjunto de nanoformas.

Del mismo modo, en lo que respecta a la identificación de las nanoformas (véase la sección 3), las explicaciones sobre cómo crear un conjunto de nanoformas se ofrecen para cada uno de los parámetros individuales, para mayor claridad. Sin embargo, cuando se crea un conjunto, la variabilidad de todos los parámetros de caracterización en las secciones 2.4.2 a 2.4.5 del anexo VI se debe tener en cuenta junto con la composición química.

Si el solicitante de registro crea un conjunto de nanoformas, la información presentada se debe aplicar al conjunto en su totalidad. Los principios relativos a la notificación definidos en la sección 3 para las nanoformas individuales se deben aplicar para notificar las características de las nanoformas que definen los límites del conjunto.

Una nanoforma solo puede pertenecer a un conjunto de nanoformas.

4.1. Granulometría y fracción del número de partículas

4.1.1. Principios relativos a los límites de los conjuntos de nanoformas

Si el conocimiento científico actual demuestra que para una determinada sustancia existe un tamaño de partícula límite, en un intervalo entre 1 y 100 nm, que induce un efecto específico en las partículas que estén por debajo o por encima de dicho tamaño, el solicitante de registro debe definir dos conjuntos de nanoformas diferentes. Si una determinada nanoforma contiene partículas con un tamaño inferior y superior a dicho umbral, el solicitante de registro debe considerar, previa justificación, dónde asignar la nanoforma (por ejemplo, incluir esta nanoforma en un conjunto basado en la hipótesis menos favorable). El tamaño del umbral dependerá de la sustancia y el impacto que tenga en algunas propiedades puede ser más o menos importante en cada caso concreto. El efecto umbral dependiente del tamaño de la partícula puede estar vinculado al confinamiento cuántico o a otras propiedades que influyen en el riesgo (rigidez). El solicitante de registro debe realizar la evaluación sobre la base de la información disponible sobre la existencia de un efecto umbral para las nanoformas incluidas en el conjunto. El solicitante de registro debe incluir esta evaluación en la justificación.

Dado el impacto que tiene el tamaño de partícula en las propiedades de la sustancia, incluido su peligro, el solicitante de registro debe tener en cuenta el impacto de la granulometría a la hora de crear un conjunto. El solicitante de registro debe justificar por qué la granulometría de las diferentes nanoformas incluidas en el conjunto no cambia la valoración del peligro, la evaluación de la exposición ni la evaluación de riesgos de dichas nanoformas. La justificación del solicitante debe abordar como mínimo los siguientes aspectos:

- ¿De qué manera el tamaño de partícula de las diferentes nanoformas tiene un impacto en la tasa de disolución y solubilidad de los miembros del conjunto?
- ¿De qué manera el tamaño de partícula de las diferentes nanoformas del conjunto tiene un impacto en el comportamiento toxicocinético, así como en el destino final y la (bio)disponibilidad de los miembros del conjunto?
- ¿De qué manera el tamaño de partícula de las diferentes nanoformas del conjunto tiene un impacto en la (eco)toxicidad de los miembros del conjunto? ¿Existe una relación directa entre el tamaño de partícula y la (eco)toxicidad?

4.1.2. Notificación de información en el expediente

Como mínimo, y de conformidad con los requisitos recogidos en la sección 3.1.1.2.1 para una sola nanoforma, el solicitante de registro que notifica un conjunto de nanoformas debe proporcionar la granulometría y la fracción del número de partículas que tengan las nanoformas incluidas en el conjunto, con el valor menor y mayor de d_{10} , d_{50} y d_{90} . Asimismo, el solicitante de registro debe notificar los límites del conjunto de nanoformas definido por el valor menor de d_{10} y el valor mayor de d_{90} .

El solicitante de registro debe presentar una justificación que demuestre que los peligros de las nanoformas incluidas en el conjunto se pueden evaluar colectivamente. Sobre la base de los principios relativos a los límites descritos anteriormente, se debe presentar una justificación para demostrar que los peligros de las nanoformas incluidas en el conjunto se pueden evaluar colectivamente. El solicitante de registro también debe presentar pruebas científicas adecuadas y fiables en las que esté basada la justificación.

4.2. Forma, relación entre dimensiones y demás caracterizaciones morfológicas

4.2.1. Forma, incluidas la relación entre dimensiones y la información sobre la estructura de ensamblaje

4.2.1.1. Principios relativos a los límites de los conjuntos de nanoformas

La forma de la partícula puede influir en el mecanismo de interacción de una nanoforma con una célula (por ejemplo, la forma es un factor importante que determina la internalización de las nanopartículas) [34] y puede afectar a los aspectos cinéticos de deposición y absorción en el organismo [35]. Por ejemplo, la forma de partícula también puede influir en la deposición de nanomateriales en los pulmones al inhalarlos [35].

Dado el impacto que puede tener la forma de las partículas en las propiedades (eco)toxicológicas de las nanoformas, siempre se deben tener en cuenta las diferencias relativas a la forma de las partículas al crear los conjuntos de nanoformas. Si las nanoformas de la sustancia registrada pertenecen a diversas categorías de forma (esferoidal, alargada, plaquetas o formas multimodales, tal como se define en la sección 3.1.2.1.3), *a priori* dichas nanoformas no deben formar parte del mismo conjunto de nanoformas. El solicitante de registro puede considerar la posibilidad de incluir nanoformas en un mismo conjunto (esferoidal y alargada), si las diferencias en cuanto a la relación entre dimensiones no fuesen significativas (por ejemplo, nanoformas con una relación entre dimensiones de 3:1 y nanoformas con una relación entre dimensiones de 4:1), aunque para ello debe proporcionar una justificación.

Nanoformas esferoidales

Las nanoformas con partículas que tienen diversas formas pertenecientes a la categoría de partículas esferoidales (por ejemplo, nanoformas esféricas y piramidales) podrán o no tener un perfil de riesgo diferente. Puede que en los distintos conjuntos sea necesario realizar una notificación por separado si las publicaciones científicas o las pruebas (eco)toxicológicas indican que la diferencia en la forma de las partículas produce una diferencia en el perfil (eco)toxicológico. Por tanto, si el solicitante de registro decide notificar en un mismo conjunto de nanoformas que tiene partículas con formas diferentes pertenecientes todas ellas a la categoría de partículas esferoidales, debe justificar el motivo por el que las diferencias en cuanto a la forma no afectan al perfil de riesgo de las diferentes nanoformas. Por ejemplo, esto se puede justificar proporcionando bibliografía de apoyo que demuestre que la diferencia en cuanto a la forma de una nanoforma no influye en el perfil de riesgo ni en los siguientes criterios del marco disponible sobre agrupamientos, véase por ejemplo el marco que ha creado ECETOC aplicable a la toxicidad por inhalación [36].

Plaquetas

La forma específica (placas, discos, etc.) y el grosor y las dimensiones laterales de las plaquetas pueden variar. El solicitante de registro debe justificar cómo estos parámetros van a influir en el perfil (eco)toxicológico de las distintas nanoformas. Cuando se notifican de forma conjunta nanoformas diferentes, el solicitante de registro debe justificar por qué estas variaciones no influyen en el perfil de riesgo.

Nanoformas alargadas

Las nanoformas compuestas por partículas con formas diferentes (nanotubos, nanocables y nanobarras) englobadas todas ellas en la categoría de partículas alargadas probablemente

tengan propiedades distintas y un perfil de riesgo diferente. Como principio, no se deben incluir en el mismo conjunto.

Además, en el caso de las partículas alargadas y, especialmente, de las partículas con una relación entre dimensiones elevada, los parámetros diferentes pueden influir en su (eco)toxicidad. En primer lugar, el solicitante de registro debe tener en cuenta la variación de la anchura (es decir, del diámetro transversal).

La anchura, junto con la longitud, se considera un parámetro crítico que se puede emplear como indicación de la rigidez de las nanoformas. Por tanto, tener en cuenta la rigidez va asociado al requisito sobre la granulometría del punto 2.4.2 del anexo VI de REACH y el solicitante de registro debe justificar cómo la variación en la anchura de las partículas de las distintas formas va a influir en la rigidez de las partículas y, por tanto, en el perfil (eco)toxicológico de las diferentes nanoformas. Cuando existe una variabilidad en la anchura de las partículas que componen las nanoformas incluidas en el conjunto, el solicitante de registro debe proporcionar una justificación que demuestre que esta variación no influye en la valoración del peligro conjunto de estas nanoformas.

El solicitante de registro también debe tener en cuenta las variaciones en la longitud y la relación entre dimensiones de las partículas alargadas al crear el conjunto de nanoformas. Cuando existe una variación en la longitud y/o la relación entre dimensiones de las partículas de las nanoformas incluidas en el conjunto, el solicitante de registro debe proporcionar una justificación que demuestre que esta variación no influye en la valoración del peligro conjunto de estas nanoformas.

Por tanto, el solicitante de registro debe decidir si ha de crear conjuntos adicionales basados en estos parámetros adicionales y justificar las decisiones tomadas en el expediente de registro. Cuando se conozcan valores umbral relativos a la longitud (procedentes de la bibliografía o los ensayos) que causen una conducta distinta, por ejemplo, si están vinculados al potencial carcinógeno típico en los materiales similares a las fibras, el solicitante de registro deberá tener en cuenta estos umbrales al crear un conjunto. Esto significa que si se prevé un peligro distinto cuando la longitud es superior a $15 \mu\text{m}$, por ejemplo, y algunas nanoformas tienen una longitud superior y otras inferior a $15 \mu\text{m}$, se deben crear dos conjuntos diferentes. Si una determinada nanoforma contiene partículas con valores de longitud inferiores y superiores a dicho umbral, el solicitante de registro debe considerar, previa justificación, dónde asignar la nanoforma (por ejemplo, incluir esta nanoforma en un conjunto basado en la hipótesis menos favorable).

Formas multimodales

En caso de que una nanoforma esté compuesta de partículas con formas incluidas en diferentes categorías (por ejemplo, esferas y cables), como principio, esta nanoforma se debe notificar como tal (es decir, se debe definir un nuevo conjunto). El solicitante de registro aún puede considerar la posibilidad de incluir esta nanoforma en un conjunto en el que las partículas de las otras nanoformas pertenezcan a una de estas categorías de forma, aunque esta decisión se debe justificar con arreglo a los motivos identificados anteriormente para las correspondientes formas.

Por ejemplo, podría ser conocido que una forma compuesta por partículas con una relación entre dimensiones elevada tiene una (eco)toxicidad más alta que la nanoforma compuesta por partículas con otras formas, por lo que la nanoforma compuesta por partículas con otras formas se puede incluir en un conjunto de nanoformas con partículas que tienen una relación entre dimensiones elevada proporcionando una justificación basada en la hipótesis menos favorable. Cabe señalar que la justificación debe contemplar todos los diferentes parámetros, es decir, el solicitante de registro debe poder justificar que la forma específica presenta una menor (eco)toxicidad para todos los parámetros.

4.2.1.2. Notificación de información en el expediente

Al notificar un conjunto de nanoformas, el solicitante de registro siempre debe proporcionar:

- la categoría de forma del conjunto (por ejemplo, esférico);
- una lista de las formas específicas contempladas en un determinado conjunto (por ejemplo, esférica, cúbica o piramidal);
- el intervalo del número de paredes o de capas de las partículas que tienen una estructura de ensamblaje (nanotubos, nanocebollas, etc.). Este intervalo debe indicar la variación entre las nanoformas que forman parte del conjunto;
- una imagen de microscopía electrónica para cada nanoforma que tenga una forma diferente y pertenezca al conjunto (es decir, una para la esférica, otra para la cúbica, etc.) o para cada nanoforma que tenga otra combinación de formas distintas. En la práctica, esto significa que si un conjunto incluye dos nanoformas compuestas de partículas 100 % esféricas, dos nanoformas compuestas de partículas 100 % cúbicas y tres nanoformas con diferentes concentraciones de partículas tanto cúbicas como esféricas, se deben proporcionar tres imágenes de microscopía electrónica en total (una para la 100 % esférica, una para la 100 % cúbica y una imagen representativa de las nanoformas con una combinación de formas esféricas y cúbicas).

Además de lo anterior:

Para un conjunto de **nanoformas alargadas**, el solicitante de registro debe proporcionar:

- el intervalo de relación entre dimensiones de las diferentes nanoformas incluidas en el conjunto;
- la longitud máxima y mínima de las nanoformas que forman parte del conjunto;
- cuando proceda (por ejemplo, cuando la rigidez forme parte de la justificación), una indicación de la rigidez de las nanoformas que forman parte del conjunto (por ejemplo, en función de las anchuras o los diámetros transversales).

Para un conjunto de nanoformas compuestas de **plaquetas**, el solicitante de registro debe proporcionar:

- el intervalo de relación entre dimensiones de las diferentes nanoformas incluidas en el conjunto;
- los límites del conjunto con respecto a las dimensiones laterales (es decir, las dos dimensiones ortogonales, distintas al grosor): el valor máximo y mínimo de las dimensiones laterales de las nanoformas que forman parte del conjunto;
- cuando proceda (por ejemplo, cuando la rigidez forme parte de la justificación), una indicación de la rigidez de las nanoformas que forman parte del conjunto.

Para un **conjunto de nanoformas compuestas de partículas con formas diferentes que pertenecen a la misma categoría de forma**, el solicitante de registro debe proporcionar:

- la categoría de forma de las nanoformas incluidas en el conjunto (esférico);
- el intervalo (expresado como porcentaje numérico) de las formas incluidas en el conjunto (por ejemplo, el conjunto incluye nanoformas compuestas de partículas 20-40 % esféricas y 60-80 % cúbicas);
- la notificación del intervalo de tamaños de las partículas con arreglo a la categoría de forma.

Para un **conjunto de nanoformas compuestas de partículas con formas diferentes que pertenecen a distintas categorías de forma (formas multimodales)**, el solicitante de registro debe proporcionar:

- las categorías de forma de las diferentes nanoformas que forman parte del conjunto;
- el intervalo (expresado como porcentaje numérico) de las formas incluidas en el conjunto (por ejemplo, el conjunto incluye nanoformas compuestas de partículas 20-40 % esféricas y 60-80 % plaquetas);
- la notificación del intervalo de tamaños de las partículas con arreglo a la categoría de forma.

Sobre la base de los principios relativos a los límites descritos anteriormente, se debe presentar una justificación para demostrar que los peligros de las nanoformas incluidas en el conjunto se pueden evaluar colectivamente. El solicitante de registro también debe presentar pruebas científicas adecuadas y fiables en las que esté basada la justificación.

4.2.2. Cristalinidad

4.2.2.1. Principios relativos a los límites de los conjuntos de nanoformas

La cristalinidad puede afectar al comportamiento y la (eco)toxicidad de las nanoformas. Las formas amorfas y cristalinas (por ejemplo, partículas silíceas amorfas frente a cristalinas) pueden tener un perfil de riesgo distinto y esto mismo es aplicable a las diferentes estructuras cristalinas de la misma sustancia.

Por tanto, las nanoformas totalmente amorfas y las totalmente cristalinas *a priori* no deben formar parte de un mismo conjunto de nanoformas.

Del mismo modo, las nanoformas con distintas estructuras cristalinas (por ejemplo, una nanoforma de rutilo y una nanoforma de anatasa) *a priori* no deben formar parte de un mismo conjunto de nanoformas.

Previa justificación, podrían agruparse nanoformas con diferente estructura cristalina en un mismo conjunto. Por ejemplo, si el conocimiento científico demuestra que no hay ninguna diferencia en cuanto al peligro para dos estructuras o cuando las nanoformas son fácilmente solubles en el medio biológico y medioambiental pertinente.

En relación con las nanoformas de cristalinidad combinada, se pueden dar las siguientes situaciones:

1. una nanoforma compuesta de partículas amorfas y de partículas con una determinada estructura cristalina (el 30 % (w/w) de TiO₂ amorfo y el 70 % (w/w) de rutilo);
2. una nanoforma compuesta de partículas amorfas y de partículas con más de una estructura cristalina (el 20 % (w/w) de TiO₂ amorfo, el 30 % (w/w) de rutilo y el 50 % (w/w) de anatasa);
3. una nanoforma compuesta de partículas con dos o más estructuras cristalinas determinadas (el 70 % (w/w) de rutilo y el 30 % (w/w) de anatasa).

El número de combinaciones aumenta rápidamente cuando son posibles más de dos formas cristalinas.

Todas estas diferentes nanoformas se deben notificar por separado, desde las nanoformas que son únicamente cristalinas o únicamente amorfas, a menos que se sepa que una estructura cristalina sea más tóxica, en cuyo caso se podrán aplicar las consideraciones basadas en las hipótesis menos favorables al crear los conjuntos.

Cabe señalar que la información sobre la cristalinidad obtenida mediante los análisis de XRD realizados en la(s) nanoforma(s) también se utilizarán en combinación con otras técnicas (por ejemplo ICP, TGA, etc.) para obtener la composición química completa de la(s) nanoforma(s) (intervalos de concentración de los constituyentes/impurezas/aditivos).

4.2.2.2. Notificación de información en el expediente

Al notificar la información sobre la cristalinidad de un conjunto de nanoformas en el expediente, el solicitante de registro debe proporcionar específicamente:

Para un **conjunto con nanoformas amorfas**:

- un análisis representativo (XRD) que demuestre la naturaleza amorfa de la(s) nanoforma(s) incluidas en el conjunto;
- una descripción del método o métodos analíticos utilizados;
- una indicación clara de que el conjunto solo incluye nanoformas amorfas.

Para un **conjunto con nanoformas cristalinas que tienen una determinada estructura cristalina**:

- el nombre de la estructura cristalina específica (por ejemplo, rutilo);
- un esquema de difracción típico;
- una descripción del método o métodos analíticos utilizados;
- una indicación clara de que el conjunto incluye nanoformas compuestas de partículas que solo tienen una estructura cristalina específica (por ejemplo, rutilo).

Para un **conjunto con nanoformas cristalinas donde las nanoformas individuales** están compuestas de partículas **con más de una estructura cristalina diferente**:

- los nombres y los intervalos (expresados como porcentaje w/w) de las diferentes estructuras cristalinas incluidas en el conjunto [por ejemplo, el 20-40 % (w/w) de la estructura cristalina 1, el 80-60 % (w/w) de la estructura cristalina 2];
- los esquemas de difracción típicos registrados sobre las nanoformas que representan los límites del conjunto;
- una descripción del método o métodos analíticos utilizados.

Para un **conjunto con nanoformas parcialmente cristalinas**:

- el intervalo o intervalos (expresados como porcentaje w/w) y el nombre de la estructura o estructuras cristalinas distintas y el intervalo de la fracción amorfa [por ejemplo, el 20-40 % (w/w) de rutilo, el 60-10 % (w/w) de anatasa y el 20-50 % (w/w) de dióxido de titanio amorfo] incluidos en el conjunto;
- el esquema de difracción típico registrado sobre las nanoformas que representan los límites del conjunto;
- una descripción del método o métodos analíticos utilizados.

Sobre la base de los principios relativos a los límites descritos anteriormente, se debe presentar una justificación para demostrar que los peligros de las nanoformas incluidas en el conjunto se pueden evaluar colectivamente. El solicitante de registro también debe presentar pruebas científicas adecuadas y fiables en las que esté basada la justificación.

4.3. Funcionalización o tratamiento de superficie

4.3.1. Principios relativos a los límites de los conjuntos de nanoformas

Debido a la elevada superficie específica de los nanomateriales, la química de superficie de una nanoforma puede ejercer una gran influencia en sus propiedades ([37], [38] y [39]).

Si en un registro se contemplan tanto nanoformas con superficie tratada como nanoformas con superficie no tratada, *a priori* no deben incluirse ambos tipos de nanoformas en un único conjunto de nanoformas. En su lugar, el solicitante de registro debe crear, como mínimo, dos conjuntos de nanoformas: uno para las nanoformas con superficie no tratada y otros para las nanoformas con superficie tratada (suponiendo que no se modifican los demás parámetros).

Cualquier diferencia en el agente o agentes de tratamiento de superficie aplicados y/o en las condiciones de reacción puede dar lugar a una química de superficies diferente para la nanoforma resultante. Por consiguiente, las distintas químicas de superficies resultantes pueden dar lugar a una nanoforma con un perfil de riesgo diferente.

Por tanto, en principio, cuando una nanoforma de una sustancia está sujeta a distintos tratamientos de superficie, para cada uno de ellos se debe generar una notificación independiente de nanoforma en la sección 1.2 del expediente de registro.

Como alternativa, el solicitante de registro puede decidir agrupar distintas nanoformas con superficie tratada en un mismo conjunto de nanoformas similares, pero solo si se cumplen cada una de las siguientes condiciones:

- 1) Los agentes de tratamiento de superficie empleados son químicamente similares (grupos funcionales comunes, cadenas de alquilo similares, etc.);
- 2) La química de superficies que resulta de aplicar el tratamiento es similar en términos de funcionalidades específicas formadas en la superficie de las partículas y la composición global de la superficie de la partícula.
- 3) No se espera una variabilidad significativa en el porcentaje de cobertura de la superficie de la partícula.
- 4) No hay diferencia en la (eco)toxicidad del agente de tratamiento de superficie utilizado y la funcionalización o tratamiento de superficie no altera el comportamiento toxicocinético;

El solicitante de registro debe explicar y justificar en el expediente cómo se cumplen todos los aspectos anteriormente mencionados para las nanoformas con diferentes tratamientos de superficie que forman parte del conjunto.

Si se aplican tratamientos de superficie secuenciales y se forman múltiples capas, se debe tener en cuenta el diferente orden de las capas y no solo la naturaleza o composición de la capa más exterior, cuando/si se crea un conjunto de nanoformas.

4.3.2. Notificación de información en el expediente

Al notificar la información sobre la química de superficies de un conjunto de nanoformas, el solicitante de registro debe proporcionar:

- una lista de todos los agentes utilizados en el tratamiento de superficie para todas las nanoformas incluidas en un conjunto (es decir, la lista de denominaciones IUPAC y los números CAS y CE);

- una descripción del tipo común de reacción o tratamiento aplicado y de las funcionalidades que haya introducido el tratamiento o tratamientos químicos. Se puede proporcionar un esquema para describir visualmente la funcionalización o el tratamiento de la nanoforma o nanoformas incluidas en el conjunto;
- una descripción de las funcionalidades que haya introducido el tratamiento o tratamientos (grupos hidroxilos, carboxilos o amino);
- una indicación del porcentaje de cobertura superior e inferior de la superficie de la partícula para las nanoformas que forman parte del conjunto, así como de la contribución relativa al porcentaje en peso y el agente de tratamiento de superficie vinculado a ellos;
- los datos analíticos representativos para determinar la composición global de la nanoforma o nanoformas que forman parte del conjunto, incluido su tratamiento de superficie y una descripción de los métodos analíticos empleados.

Sobre la base de los principios relativos a los límites descritos anteriormente, se debe presentar una justificación para demostrar que los peligros de las nanoformas incluidas en el conjunto se pueden evaluar colectivamente. El solicitante de registro también debe presentar pruebas científicas adecuadas y fiables en las que esté basada la justificación.

4.4. Área superficial (superficie específica por unidad de volumen, superficie específica por unidad de masa, o ambas) para conjuntos de nanoformas

4.4.1. Principios relativos a los límites de los conjuntos de nanoformas

El área superficial de las nanoformas puede influir en la valoración del peligro de una nanoforma en particular. Los materiales de las superficies más altas —siempre que no se modifiquen los demás factores— presentan una mayor reactividad en la superficie de la nanoforma⁸. Esto, a su vez, puede influir en las propiedades, como la cinética de disolución, así como en la toxicidad y la ecotoxicidad.

Dado el impacto que tiene el área superficial en las otras propiedades de la sustancia, incluido su peligro, el solicitante de registro debe tener en cuenta el impacto del área superficial a la hora de crear un conjunto. El solicitante de registro debe justificar por qué el intervalo de superficies específicas de las diferentes nanoformas incluidas en el conjunto no cambia la valoración del peligro, la evaluación de la exposición ni la evaluación de riesgos de dichas nanoformas. La justificación del solicitante debe abordar como mínimo los siguientes aspectos:

- ¿De qué manera el área superficial de las diferentes nanoformas tiene un impacto en la tasa de disolución y solubilidad de los miembros del conjunto?
- ¿De qué manera el área superficial de las diferentes nanoformas del conjunto tiene un impacto en el comportamiento toxicocinético, así como en el destino final y la (bio)disponibilidad de los miembros del conjunto?
- ¿De qué manera el área superficial de las diferentes nanoformas del conjunto tiene un impacto en la (eco)toxicidad de los miembros del conjunto? ¿Existe una relación directa entre el área superficial y la (eco)toxicidad?

Cuando sea preciso a efectos de la valoración del peligro, el solicitante de registro debe crear conjuntos separados para las nanoformas con superficie alta y las nanoformas con superficie baja. El presente documento de orientación no proporciona límites numéricos específicos para los intervalos de superficie de un conjunto en particular, ya que reconoce que los límites dependerán de cada material en cuestión.

⁸La reactividad puede normalizarse por unidad de superficie. La reactividad por unidad de superficie puede permanecer constante a medida que aumenta el área superficial, aunque aumente la reactividad total.

4.4.2. Notificación de información en el expediente

Dado que en el conjunto de nanoformas se pueden incluir nanoformas con diferentes superficies específicas, y que los límites de un determinado conjunto se debe especificar con claridad, el solicitante de registro que cree un conjunto de nanoformas debe notificar el intervalo de superficies específicas incluidas en un determinado conjunto (las superficies específicas **mínimas y máximas** contempladas). Cuando el solicitante de registro notifique el intervalo de superficies específicas por unidad de volumen del conjunto, obtenida con el método BET, también debe proporcionar información sobre la densidad esquelética de la sustancia recogida en la sección 1.2 de la IUCLID. También se debe proporcionar información sobre el método o métodos utilizados para medir la superficie específica (por unidad de volumen).

Sobre la base de los principios relativos a los límites descritos anteriormente, se debe presentar una justificación para demostrar que los peligros de las nanoformas incluidas en el conjunto se pueden evaluar colectivamente. El solicitante de registro también debe presentar pruebas científicas adecuadas y fiables en las que esté basada la justificación.

5. El proceso de registro

El proceso de registro para una sustancia que incluye nanoformas es, en gran medida, similar al de cualquier otra forma de una sustancia y se describe en el Documento de orientación sobre el registro [1]. Esta sección se centra en explicar las especificidades principales relacionadas con el registro de sustancias cuando incluyen nanoformas. La sección 5.5 ofrece un resumen de los pasos nanoespecíficos del proceso de registro.

Se pueden encontrar instrucciones para la preparación de un expediente de registro que cubra las nanoformas en los manuales *How to prepare registration and PPORD dossiers* (Cómo preparar el registro y los expedientes IDOPP) y *How to prepare registration dossiers covering nanoforms* (Cómo preparar expedientes de registro que incluyan nanoformas), accesible en: <http://echa.europa.eu/manuals>.

5.1. Requisitos de información

En virtud del Reglamento REACH, los fabricantes e importadores tienen la responsabilidad de generar datos y obtener información sobre las sustancias que fabrican o importan; utilizar esta información para evaluar los riesgos que presentan la fabricación y los usos de las sustancias, y garantizar que los riesgos que pueden presentar las sustancias están controlados. A continuación, deben documentar toda la información anterior en el expediente de registro y presentarlo a la ECHA.

La enmienda a los anexos del Reglamento REACH para abordar las nanoformas de sustancias establece que cada fabricante o importador de nanoformas de una sustancia debe notificar específicamente cada una de sus nanoformas en el expediente de registro de la sustancia correspondiente.

Por lo tanto, conforme a la sección 2.4 del anexo VI del Reglamento REACH, cada solicitante de registro tiene la obligación de caracterizar cada nanoforma de la sustancia que fabrica o importa y notificar dicha información en el expediente de registro.

Por tanto, para cada intervalo de tonelaje, REACH define la información mínima que deberá aportar el solicitante de registro sobre las propiedades intrínsecas de la sustancia. Estas se explican en la sección 4.1.1 del Documento de orientación sobre el registro [1]. El volumen total de todas las formas de la sustancia fabricada o importada, incluidas todas las nanoformas y formas no nanotecnológicas, determina los requisitos de información aplicables para la sustancia registrada. La enmienda a los anexos del Reglamento REACH introdujo determinados cambios a los requisitos de información para las propiedades intrínsecas cuando se incluye una nanoforma de una sustancia:

- los anexos VII a XI de REACH incluyen determinados requisitos de información específicos para las nanoformas (por ejemplo, la pulverulencia) y modificaciones de los ya existentes, en forma de posibilidades de adaptación;
- la información exigida por los artículos 10 y 12 del Reglamento REACH (o los artículos 17 y 18 para sustancias intermedias aisladas) y los anexos conexos debe proporcionarse para cada una de las nanoformas o conjunto de nanoformas. Dicho de otro modo, debe proporcionarse información específica para cada nanoforma o conjunto de nanoformas para cumplir cada uno de los requisitos de información del intervalo de tonelaje del registro;
- información sobre los usos: la información sobre la fabricación y los usos de cada nanoforma de la sustancia deberá facilitarse como parte de un expediente de registro. El expediente debe mostrar claramente qué usos corresponden específicamente a cada nanoforma o conjunto de nanoformas.

Un registro puede incluir un «uso argumentado intermedio» correspondiente a la generación de una nanoforma a partir de una forma no nanotecnológica de la sustancia o a la modificación de una nanoforma en una nanoforma diferente. En dicho caso, la descripción del «uso argumentado intermedio» en el expediente de registro debe incluir la información de caracterización establecida en la sección 2.4 del anexo VI de la nanoforma resultante de dicho uso, así como la información sobre (eco)toxicidad requerida para dicha nanoforma, según lo indicado anteriormente.

Para más información sobre el proceso de recopilación de información y generación de datos para nanomateriales, consúltense los apéndices al *Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química*, disponibles en: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.

5.1.1. Cumplimiento de los requisitos de información para nanoformas individuales

Tal y como señala la sección 5.1, los requisitos de información aplicables a la sustancia deben cumplirse separadamente para cada nanoforma o conjunto de nanoformas específico. Como consecuencia, para los registros que incluyen varias nanoformas, para cada nanoforma y para cada requisito de información conforme a lo establecido en los anexos VII a X, el solicitante de registro debe presentar:

- (i) un estudio realizado en las nanoformas correspondientes;
- (ii) un estudio realizado en otra nanoforma de la sustancia acompañado de una justificación específica de los parámetros de por qué dicha información es adecuada para evaluar la nanoforma correspondiente;
- (iii) una adaptación pertinente conforme a lo previsto en el anexo XI del Reglamento REACH o en la columna 2 del anexo VII a X pertinente, o
- (iv) una propuesta de ensayo para un estudio realizado en la nanoforma correspondiente.

Los solicitantes de registro deben proporcionar una identificación y caracterización claras de la nanoforma o las nanoformas utilizadas en los estudios para cumplir los requisitos de información. Cuando la información disponible sobre la identificación y caracterización de la nanoforma o las nanoformas sometidas a ensayo no es adecuada para demostrar que el estudio se relaciona con la nanoforma correspondiente, se deben realizar o proponer ensayos complementarios en dicha nanoforma (en el caso de los estudios en animales vertebrados exigidos según los anexos IX y X).

Cuando se utilicen datos generados sobre una forma no nanotecnológica de la sustancia para cumplir un requisito de información de una nanoforma de dicha sustancia, debe proporcionarse siempre una justificación para dicha extrapolación de acuerdo con la sección 1.5 del anexo XI. Del mismo modo, el uso de los datos generados sobre una nanoforma de la sustancia para cumplir un requisito de información de otra nanoforma de la sustancia debe estar siempre justificado de acuerdo con la sección 1.5 del anexo XI. En el caso de que sean necesarios ensayos complementarios, deben considerarse siempre en primer lugar métodos alternativos sin animales (*in silico*, *in chemico*, *in vitro*) para cumplir los requisitos. Se puede encontrar más información sobre el uso de la extrapolación para nanomateriales en el apéndice «R.6-1: Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping» (R.6-1: Recomendaciones relativas a los nanomateriales aplicables al Documento de orientación sobre QSAR y agrupamiento de sustancias químicas) del Documento de orientación de la ECHA.

5.1.2. Cumplimiento de los requisitos de información para conjuntos de nanoformas

Tal y como se explica en la sección 4 del presente documento, los solicitantes de registro pueden, como excepción a la obligación de presentación de la información de caracterización y de peligros, así como de la información sobre la evaluación de la exposición y de los riesgos de cada nanoforma única, registrar las nanoformas individuales mediante un conjunto de nanoformas si se cumplen dos condiciones:

- (i) el solicitante o los solicitantes de registro especifican límites claramente definidos para el conjunto de nanoformas en cuanto a los parámetros de caracterización de las nanoformas, las cuales forman parte del conjunto;
- (ii) el solicitante o los solicitantes de registro justifican que la evaluación de peligros, de la exposición y de riesgos de las nanoformas puede realizarse colectivamente.

Cuando las nanoformas individuales se registran a través de un conjunto de nanoformas, los requisitos de los anexos VII a X pueden cumplirse mediante la presentación de un conjunto de datos de peligros único que incluya todas las nanoformas incluidas en el conjunto. Del mismo modo, el requisito de realización de una valoración de la seguridad química para las nanoformas incluidas en el conjunto puede abordarse mediante una VSQ del conjunto de nanoformas.

5.1.2.1. Límites claros de los conjuntos de nanoformas

Habida cuenta de que un conjunto incluye varias nanoformas, los parámetros de caracterización recogidos en la sección 2.4 del anexo VI deben describirse en forma de un intervalo de variación (p. ej., intervalo de granulometría) o como información sobre una o varias características (p. ej., la descripción de una o de varias formas). Debe notificarse información sobre todos los parámetros de caracterización recogidos en la sección 2.4 del anexo VI para cada conjunto de nanoformas. Esta información debe notificarse en el expediente de registro como composición límite.

5.1.2.2. Justificación para los conjuntos de nanoformas

Tal y como se ha señalado anteriormente, cada conjunto de nanoformas debe basarse en una justificación específica que demuestre que la evaluación de peligros, la evaluación de la exposición y la evaluación de riesgos de las nanoformas de dicho conjunto pueden realizarse colectivamente. La justificación debe aplicarse a todos los requisitos de información aplicables y debe estar siempre fundamentada mediante datos justificativos. Más concretamente, la justificación debe cumplir las siguientes condiciones:

- La justificación debe abordar por separado todas las características que figuran en la sección 2.4 del anexo VI.
- La justificación debe fundamentarse mediante evidencias científicas que demuestren que los requisitos de información de los anexos VII a X (propiedades fisicoquímicas, de destino final en el medio ambiente, de ecotoxicidad y de toxicidad) de las nanoformas que se encuentran dentro de los límites del conjunto de nanoformas pueden evaluarse colectivamente. La justificación debe resumir los datos justificativos para cada caracterización.
- Cada una de las evidencias científicas en las que se basa la justificación debe presentarse en forma de resumen (amplio) de un estudio.
- Para cada caracterización, la justificación debe explicar cómo la evidencia científica demuestra que todas las nanoformas en el conjunto pueden evaluarse colectivamente. Esta explicación debe incluir una demostración de que las nanoformas utilizadas para generar los datos justificativos son representativas de todas las formas incluidas en los límites del conjunto.

5.1.2.3. Datos de los anexos VII a X para los conjuntos de nanoformas

Cuando un conjunto de nanoformas ha sido establecido y justificado científicamente, debe generarse y proporcionarse la información aplicable de los anexos VII a X para el conjunto de nanoformas. La información que debe presentarse para cada requisito de información para un conjunto de nanoformas es la misma que se describe en la sección 5.1.1.

El registro de varias nanoformas mediante un conjunto de nanoformas similares permite la presentación de un conjunto de datos para cumplir con todos los requisitos de información de los anexos VII a X de todas las nanoformas del conjunto. Por tanto, cualquier estudio presentado debe realizarse en una de las nanoformas incluidas en el conjunto de nanoformas. Los solicitantes de registro deben proporcionar una identificación clara y una caracterización completa de la nanoforma o las nanoformas utilizadas en el estudio.

Cuando se utiliza un estudio realizado en una forma no nanotecnológica de la sustancia o en una nanoforma no incluida en el conjunto para cumplir un requisito de información aplicable al conjunto de nanoformas, la justificación para dicha extrapolación deberá proporcionarse siempre conforme a la sección 1.5 del anexo XI. Se puede encontrar más información sobre el uso de la extrapolación para nanomateriales en el apéndice R.6-1 del Documento de orientación de la ECHA. Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping» (Recomendaciones relativas a los nanomateriales aplicables al Documento de orientación sobre QSAR y agrupamiento de sustancias químicas).

5.2. Presentación conjunta de datos

Independientemente de si los solicitantes de registro eligen presentar la información para nanoformas individuales, conjuntos de nanoformas o una combinación de ambas modalidades, el Reglamento REACH exige que todos los solicitantes de registro de la misma sustancia presenten sus registros dentro de la misma presentación conjunta y que cooperen en su estrategia de registro para evitar duplicaciones de los ensayos innecesarias y para reducir los costes.

La información requerida por el anexo VI, incluida la caracterización de las nanoformas, deberá presentarse siempre separadamente por cada solicitante de registro en su expediente de IUCLID. La información de los anexos VII a X puede presentarse conjuntamente en el expediente del solicitante de registro principal en nombre de los solicitantes de registro miembros. De forma alternativa, cada solicitante de registro puede presentar esta información por separado mediante el mecanismo de exclusión (véase también la sección 5.2.3 de este Documento de orientación). En cualquier caso, debe quedar claro qué información pertenece a cada nanoforma o conjunto de nanoformas.

Las siguientes subsecciones cubren las especificidades del registro de sustancias que incluyen nanoformas en una presentación conjunta, cuando esta se realiza como nanoformas individuales y mediante conjuntos de nanoformas.

5.2.1. Registro de una sola nanoforma en una presentación conjunta

Cuando se registra una sola nanoforma, no debe haber ninguna variabilidad de los parámetros de caracterización del anexo VI para dicha nanoforma, excepto la variabilidad entre lotes de la nanoforma que resulta de un proceso de fabricación específico, tal y como se define en la sección 3.1 del presente documento. Esto significa que, por ejemplo, dos nanoformas fabricadas en dos procesos de fabricación diferentes no pueden considerarse como la misma nanoforma (véase también la sección 3.1 sobre la definición de una nanoforma).

Tal y como describe la sección 3, los distintos procesos de fabricación podrán generar

caracterizaciones casi idénticas. Estas nanofórmulas diferentes se pueden registrar como parte de un conjunto de nanofórmulas. En tales casos, la creación de un conjunto de nanofórmulas será sencilla, ya que la variación entre las distintas caracterizaciones será pequeña (véase la sección 4). Cuanto más pequeña sea la variación, más fácil será justificar el hecho de que se contemplen nanofórmulas diferentes en el mismo conjunto.

El solicitante o los solicitantes de registro pueden considerar la inclusión todas estas nanofórmulas dentro de uno o de varios conjuntos de nanofórmulas, si estos cumplen las condiciones descritas en la sección 5.1.2 anterior. En caso contrario, los requisitos de información deberán cumplirse por separado para cada nanofórmula de la sustancia.

5.2.2. Registro de conjuntos de nanofórmulas en una presentación conjunta

Esta sección ofrece un resumen de cómo definir los conjuntos de nanofórmulas en una presentación conjunta y cuáles son las obligaciones de notificación de los cosolicitantes de registro. Se ofrece información detallada sobre cómo se realiza esta notificación en IUCLID en el manual de IUCLID pertinente. La figura 4 ofrece un resumen del proceso seguido para identificar las nanofórmulas y definir conjuntos de nanofórmulas.

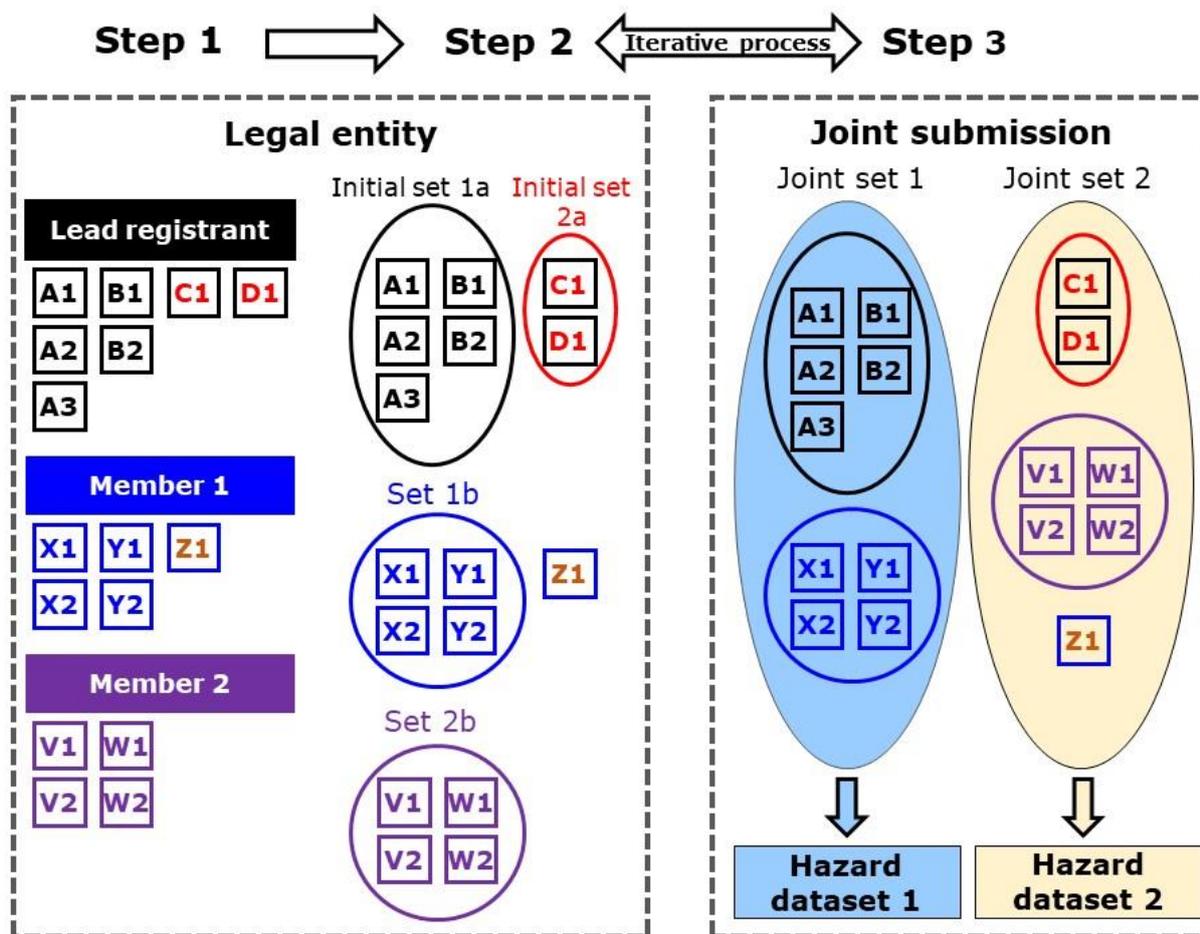


Figura 4: Resumen esquemático de los pasos para identificar las nanofórmulas, definir los conjuntos iniciales en el nivel de cada entidad jurídica y en el nivel de la presentación conjunta (composiciones límite) y, por último, presentar el conjunto o conjuntos de datos (datos pertinentes para los anexos VII a XI de REACH).

En la figura 4, cada cuadro con una combinación de letra y número representa una nanofórmula específica. Las nanofórmulas con el mismo color de la combinación de letra y número son

nanoformas para las que el solicitante de registro correspondiente considera que está justificada una evaluación de peligros, de la exposición y de riesgos conjunta. Los óvalos o círculos negros, rojos, azules y morados representan el conjunto de nanoformas tal y como ha sido notificado por cada solicitante de registro en su expediente conforme al anexo VI del Reglamento REACH. La nanoforma Z1 representa a una única nanoforma para la que el solicitante de registro correspondiente no puede justificar una evaluación de peligros, de la exposición y de riesgos conjunta con las otras nanoformas que fabrica o importa.

El conjunto común 1 (el óvalo con fondo azul claro) representa al conjunto de nanoformas acordado por varios solicitantes de registro para el cual se presenta un conjunto común de información sobre peligros en virtud de los anexos VII a X del Reglamento REACH (el conjunto de nanoformas descrito en la composición límite), así como la evaluación de la exposición y de riesgos. Esta composición límite se define al objeto vincular conjuntos de datos de peligro completos (conjunto de datos de peligro 1) con las nanoformas A1, A2, A3, B1, B2, X1, X2, Y1 e Y2 (notificadas como conjuntos 1a y 1b en los expedientes del solicitante de registro principal y el miembro 1, respectivamente) y para crear una justificación de que la valoración del peligro, la evaluación de la exposición y la evaluación de riesgos de estas nanoformas se puedan realizar colectivamente. Esto mismo se aplica por analogía al conjunto colectivo 2 (óvalo con fondo amarillo) y al conjunto de datos de peligro 2. El conjunto de datos de peligro 2 se aplica a las nanoformas C1, D1, V1, V2, W1, W2 y Z1.

Paso 1: Identificación de cada nanoforma fabricada o importada

Cada solicitante de registro (miembros 1 y 2 y solicitante de registro principal en la figura 4) debe en primer lugar identificar las nanoformas (A1, A2, X1, V2, etc.) que fabrica o importa. Los miembros también deben analizar la inclusión de las nanoformas generadas en usos intermedios que están apoyadas colectivamente. Cada cuadro de la figura 4 representa una nanoforma (véase la sección 3).

Paso 2: Notificación de nanoformas conforme al anexo VI del Reglamento REACH

Cada solicitante de registro debe caracterizar las nanoformas que fabrica o importa de conformidad con el anexo VI del Reglamento REACH. Un solicitante de registro puede crear un conjunto de nanoformas cuando considera que puede justificar que la evaluación de peligros, de la exposición y de riesgos de dichas nanoformas puede realizarse colectivamente. Por ejemplo, en la figura 4, el solicitante de registro principal notifica dos grupos de nanoformas para los que considera que la evaluación de peligros, de la exposición y de riesgos puede realizarse colectivamente. El miembro 1 y el miembro 2 notificaron un grupo de nanoformas para el cual consideraron que la evaluación de peligros, de la exposición y de riesgos de dichas nanoformas puede realizarse colectivamente. El miembro 1 también consideró que tenía una nanoforma Z1 independiente.

Paso 3: Presentación conjunta de la información relacionada con peligros conforme a los anexos VII a X del Reglamento REACH

En este caso específico, los cosolicitantes de registro acordaron que sus nanoformas individuales notificadas en virtud del anexo VI podían unirse en uno o más conjuntos de nanoformas. Esto significa que, para cada conjunto de nanoformas de la presentación conjunta, consideraron que la evaluación de peligros, de la exposición y de riesgos de las nanoformas incluidas podría realizarse colectivamente. Los solicitantes de registro deben garantizar que cada conjunto de nanoformas cumple las condiciones establecidas en la sección 5.1.2 anterior.

En cada composición límite del respectivo conjunto de nanoformas, el solicitante de registro principal proporcionará:

- una descripción clara del límite del conjunto de nanoformas, tal y como se describe en la sección 5.1.2.1 anterior;
- la justificación por la que la evaluación de peligros, la evaluación de la exposición y la

evaluación de riesgos de todas las nanoformas del conjunto pueden realizarse colectivamente, tal y como se describe en la sección 5.1.2.1 anterior.

Finalmente, para cada conjunto de nanoformas, el solicitante de registro principal proporcionará la información correspondiente a los anexos VII a X, así como la evaluación de la exposición y de riesgos (en la figura 4, el conjunto de datos de peligros 1 para el conjunto común 1 y el conjunto de datos de peligros 2 para el conjunto común 2), de tal forma que quede claro qué información pertenece a cada conjunto de nanoformas.

Cada cosolicitante de registro debe notificar en su expediente de registro el conjunto o los conjuntos de nanoformas en los que se basa para cumplir los requisitos de información de peligros conforme a lo establecido en los anexos VII a X del Reglamento REACH, así como la evaluación de la exposición y de los riesgos. Cada cosolicitante de registro debe vincular sus nanoformas notificadas conforme al anexo VI a la información relacionada con los peligros correspondiente presentada para el correspondiente conjunto de nanoformas en virtud de los anexos VII a X. Dicho vínculo debe establecerse mediante la remisión a la composición límite del correspondiente conjunto de nanoformas notificado en el expediente del solicitante de registro principal.

5.2.3. Condiciones para la exclusión voluntaria de los datos presentados conjuntamente

Tal y como se describe en el Documento de orientación sobre el registro [1], el objetivo del principio «una sustancia, un registro» es la presentación de un único conjunto de información conforme a los anexos VII a X por sustancia. Sin embargo, un solicitante de registro puede presentar una parte o la totalidad de los datos del expediente de registro separadamente mediante el mecanismo de exclusión cuando se cumpla, al menos, una de las condiciones recogidas en el artículo 11, apartado 3, del Reglamento REACH. Este principio general también se aplica a la presentación conjunta de los datos para las sustancias que incluyen nanoformas. Sin embargo, se aplican consideraciones especiales a la hora de usar el concepto de conjuntos de nanoformas (sección 5.2.3.2).

Sin embargo, a diferencia de las formas no nanotecnológicas de una sustancia, cuando se incluyen nanoformas en el registro, el expediente de registro debe contener información específica de cada nanoforma (o conjunto de nanoformas) para cada requisito de información aplicable. Esto conduce a determinados escenarios específicos que se explican a continuación.

5.2.3.1. Registro de una sola nanoforma en una presentación conjunta

Cuando una nanoforma se registra como una sola nanoforma, se espera que pertenezca a la actividad de fabricación o importación de un solicitante de registro particular y que, como tal, cuente con su información específica de los anexos VII a X (véase la sección 5.2.1). La información de los anexos VII a X para dicha nanoforma solo puede utilizarse para incluir los requisitos de información de otra nanoforma o de un conjunto de nanoformas si está científicamente justificado en el expediente.

En el caso de que una nanoforma se registre como una sola nanoforma, y dicha información sea solo pertinente para uno de los cosolicitantes, los solicitantes de registro deben decidir cómo presentar la información de los anexos VII a X para esta nanoforma en particular. Los solicitantes de registro deben decidir si dicha nanoforma en particular estará incluida en la información presentada conjuntamente en el expediente del solicitante de registro principal a pesar de ser solo pertinente para uno de los cosolicitantes o si el cosolicitante de registro en cuestión será el responsable de la presentación de toda la información para esta nanoforma separadamente, mediante el mecanismo de exclusión. En el caso de que se recurra al mecanismo de exclusión, la información que debe presentarse por separado incluye toda la información de los anexos VII a X correspondiente a la nanoforma en el intervalo de tonelaje

del solicitante de registro, así como la clasificación y etiquetado resultantes, las conclusiones de peligros y la evaluación de seguridad.

5.2.3.2. Registro de un conjunto de nanoformas en una presentación conjunta

Cuando se registra una nanoforma como un conjunto de nanoformas, existen dos posibilidades: i) el conjunto de nanoformas se acuerda a nivel de la presentación conjunta; ii) el conjunto de nanoformas es definido solo por un cosolicitante o por varios cosolicitantes de registro específicos. A continuación, se ofrece asesoramiento para estas dos circunstancias:

- (i) El principio fundamental para el registro de una nanoforma de una sustancia mediante el uso de un conjunto de nanoformas es que los peligros, la exposición y los riesgos de todas las nanoformas incluidas en el conjunto deben evaluarse colectivamente. Por lo tanto, si la presentación conjunta utiliza el método de la creación de un conjunto de nanoformas, un solicitante de registro que se basa en dicho conjunto para registrar sus nanoformas deberá hacer referencia a toda la información presentada conjuntamente por el solicitante de registro principal para el conjunto de nanoformas, con el fin de cumplir los requisitos de los anexos VII a X. Un solicitante de registro que se basa en un conjunto de nanoformas presentado conjuntamente no puede presentar separadamente ninguna información requerida en virtud de los anexos VII a X.
- (ii) Si uno o varios solicitantes de registro particulares han definido un conjunto de nanoformas por sí mismos, debe decidirse si dicho conjunto de nanoformas particular ya está incluido o si se incluirá en la información presentada conjuntamente en el expediente del solicitante de registro principal a pesar de ser solo pertinente para uno o varios de los cosolicitantes de registro o si el cosolicitante o los cosolicitantes pertinentes serán los responsables de la presentación de toda la información para este conjunto de nanoformas separadamente, mediante el mecanismo de exclusión. En el caso de que se recurra al mecanismo de exclusión, la información que debe presentarse por separado debe incluir toda la información de los anexos VII a X correspondiente al conjunto de nanoformas en el intervalo de tonelaje del solicitante de registro y la justificación para la creación del conjunto, así como la clasificación y etiquetado resultantes, y las evaluaciones de peligros, de la exposición y de riesgos. Si el conjunto de nanoformas es pertinente para más de un cosolicitante de registro y el cosolicitante o los cosolicitantes de registro pertinentes presentan por separado la información correspondiente, es fundamental que la información presentada sea idéntica.

Se pueden encontrar instrucciones sobre cómo notificar la información en diferentes escenarios en el manual «Cómo preparar expedientes de registro que incluyan nanoformas», accesible en <http://echa.europa.eu/manuals>.

5.3. Confidencialidad y acceso público electrónico a la información de registro

La ECHA tiene la obligación de poner a disposición del público determinada información de los expedientes de registro en su sitio web, en conformidad con el artículo 119 del Reglamento REACH. Los solicitantes de registro pueden solicitar la confidencialidad de las partes de esta información especificadas en el artículo 119, apartado 2, mediante la presentación una justificación de por qué dicha publicación es potencialmente dañina para los intereses comerciales del solicitante de registro o de cualquier otra parte interesada, y mediante el abono de una tasa.

Se considera que la mayor parte de la información de caracterización sobre las nanoformas exigida en virtud del anexo VI del Reglamento REACH está incluida en la información

disponible en las fichas de datos de seguridad. Puede solicitarse que dicha información sea confidencial en virtud del artículo 119, apartado 2, letra d), del Reglamento REACH.

Se puede solicitar la confidencialidad del resumen (amplio) de un estudio realizado en un nanomaterial en virtud del artículo 119, apartado 2, letra c), del Reglamento REACH. Dicha solicitud de confidencialidad no incluye toda la información proporcionada en el resumen del estudio. Los resultados de un estudio siempre se publican, conforme al artículo 119, apartado 1, letras d) y e) del Reglamento REACH, incluso si se solicita la confidencialidad del resumen (amplio) del estudio.

Se puede encontrar más información sobre las solicitudes de confidencialidad y la publicación en el manual «Divulgación y confidencialidad en el Reglamento REACH», accesible en <http://echa.europa.eu/manuals..>

5.4. Actualizar un registro que incluye nanoformas

En aquellos casos en los que sea necesaria una actualización del registro de una sustancia para incluir nanoformas adicionales, la decisión debe tomarse independientemente de si las nanoformas adicionales están incluidas por el expediente de registro actual o si i) se consideran y registran como nanoformas independientes; ii) se registran como un nuevo conjunto de nanoformas; o iii) si pueden incluirse en un conjunto de nanoformas ya existente mediante la modificación del conjunto de nanoformas ya registrado.

Si las nanoformas se añaden al expediente de presentación conjunta como nanoformas independientes o como un nuevo conjunto de nanoformas, estas no afectarán al conjunto de nanoformas ya existente. Cuando se notifican nanoformas o conjuntos de nanoformas nuevos, cabe destacar que una nanoforma solo puede pertenecer a un conjunto de nanoformas similares. Del mismo modo, en cuanto al conjunto ya existente, debe registrarse mediante la inclusión en el expediente de la caracterización adecuada del conjunto, la justificación del conjunto y la información de los anexos VII a X correspondiente al conjunto.

Si las nanoformas se añaden al registro de un conjunto de nanoformas ya existente, el solicitante de registro debe asegurarse de que las nanoformas se ajustan a los límites claramente definidos de las caracterizaciones del conjunto ya existente. Si ese no es el caso, el solicitante de registro debe analizar si los límites del conjunto pueden ampliarse sin afectar a la evaluación de peligros, la evaluación de la exposición y la evaluación de riesgos conjuntas de todas las nanoformas incluidas en el conjunto. Dicho análisis deberá reflejarse en la justificación proporcionada para el conjunto.

Si un conjunto de nanoformas ya existente se modifica para cambiar los límites de las caracterizaciones, los expedientes del cosolicitante de registro pertinente deberán actualizarse para reflejar dicho cambio. Del mismo modo, cuando cambia la información pertinente para el conjunto (p. ej., nueva información que afecta a los requisitos de información de los anexos VII a X, información de los usos, exposición, volúmenes, etc.), el expediente debe actualizarse para reflejar dicho cambio en el expediente pertinente.

5.5. Resumen de los pasos principales del registro de sustancias que incluyen nanoformas

A continuación, se resumen los pasos principales del registro de una sustancia que incluye nanoformas. El proceso dentro del paso 2 es iterativo, con una interrelación estrecha entre las decisiones sobre el registro de las nanoformas como nanoformas individuales o conjuntos de nanoformas y la aportación conjunta de la información de los anexos VII a X.

Paso 1

Cada solicitante de registro identifica cada nanoforma que fabrica o importa, así como los datos disponibles sobre las propiedades intrínsecas de dichas nanoformas.

Paso 2

Tras la identificación de la nanoformas por parte de cada solicitante de registro, todos los cosolicitantes de registro deben debatir y acordar la estrategia de registro y decidir:

- (i) El método para registrar las nanoformas de los solicitantes de registro como nanoformas individuales o mediante conjuntos de nanoformas similares, o como combinación de ambas opciones.
- (ii) Qué nanoforma o conjunto de nanoformas se incluirá en la presentación conjunta, esto es, mediante los datos de los anexos VII a X presentados conjuntamente, y qué nanoforma o conjunto de nanoformas presentará separadamente el solicitante de registro interesado.

Los solicitantes de registro deberán considerar las cuestiones relacionadas con el intercambio de información comercial confidencial a la hora de considerar la estrategia de registro. La formación de los conjuntos de nanoformas y la presentación conjunta de los datos de los anexos VII a X requerirá el intercambio de información sobre la caracterización de las nanoformas que estén registrando, así como del material o los materiales de ensayo utilizados para cumplir cualquiera de los requisitos de información. Los solicitantes de registro considerarán los mecanismos apropiados (p. ej., el uso de un fideicomisario) para evitar la difusión de información comercial confidencial.

Paso 3

Los solicitantes de registro acuerdan los datos que se presentarán conjuntamente y el método para generar los datos en el caso de que estos falten. Los datos presentados conjuntamente pueden ser representativos de la nanoforma o las nanoformas individuales, o del conjunto o conjuntos de nanoformas de interés.

Paso 4

El solicitante de registro principal presenta el expediente de presentación conjunta que incluye las nanoformas o conjuntos de nanoformas que se han acordado presentar conjuntamente. Para cada nanoforma o conjunto de nanoformas que se incluirán en la presentación conjunta, el solicitante de registro principal notifica una composición límite independiente, la cual caracteriza a la nanoforma o al conjunto de nanoformas, así como la información del anexo VI para el solicitante de registro principal. Debe incluirse una justificación de las composiciones límite relativas a los conjuntos de nanoformas. La composición límite debe estar claramente vinculada con la correspondiente información de los anexos VII a X en el expediente.

Paso 5

Los cosolicitantes de registro presentan sus expedientes de registro. Si se basan en la información presentada conjuntamente para todas sus nanoformas, solo deben incluir en su expediente de registro la caracterización de sus nanoformas conforme al anexo VI como nanoformas individuales o conjuntos de nanoformas. Por tanto, deben remitir cada una de sus nanoformas o conjuntos de nanoformas a la composición límite correspondiente en el expediente de registro principal, para establecer el vínculo a los datos de los anexos VII a X y, en el caso de un conjunto de nanoformas, a la justificación del conjunto de nanoformas común.

Si un cosolicitante de registro decide presentar información por separado sobre cualquiera de las nanoformas de su sustancia, debe hacerlo a través del mecanismo de exclusión, según lo previsto en el artículo 11, apartado 3, del Reglamento REACH. En dicho caso, el cosolicitante de registro debe notificar en su expediente la composición o las composiciones límite que caracterizan a la nanoforma o conjunto de nanoformas para el cual presenta por separado la información de los anexos VII a X.

Documentos de referencia

- [1] ECHA, «Documento de orientación sobre el registro», [en línea]. Disponible: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.
- [2] ECHA, «Documento de orientación para la identificación y denominación de las sustancias en REACH y CLP», [en línea]. Disponible: <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» [Apéndice R.6-1: Recomendaciones relativas a los nanomateriales aplicables al Documento de orientación sobre QSAR y agrupamiento de sustancias químicas], [en línea]. Disponible: <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» [Apéndice R7-1: Recomendaciones relativas a los nanomateriales aplicables al capítulo R7a del Documento de orientación específico de parámetros], [en línea]. Disponible: <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» [Apéndice R7-1: Recomendaciones relativas a los nanomateriales aplicables al capítulo R7b del Documento de orientación específico de parámetros], [en línea]. Disponible: <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» [Apéndice R7-2: Recomendaciones relativas a los nanomateriales aplicables al capítulo R7c del Documento de orientación específico de parámetros], [en línea]. Disponible: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [7] ECHA, «ECHA Q&A nanoforms» [Preguntas y respuestas sobre nanoformas], [en línea]. Disponible: <https://echa.europa.eu/support/qas-support/browse/-/qa/70Qx/view/scope/REACH/Nanoforms+of+substances>.
- [8] COMISIÓN EUROPEA, «Recomendación de la Comisión, de 18 de octubre de 2011, relativa a la definición de nanomaterial», [en línea]. Disponible: <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 y J. R. Sintès, «An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial» [Resumen de los conceptos y términos utilizados en la definición de nanomaterial de la Comisión Europea]. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo, EUR 29647 EN, doi: 10.2760/459136, JRC113469," JRC, 2019.
- [10] A. e. a. Mech, "A. Mech et al., The NanoDefine Methods Manual. EUR 29876 EN, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo, ISBN 978-92-76-11950-0, doi: 10.2760/79490, JRC117501," 2020.
- [11] C. Gaillard, A. Mech, W. Wohlleben, F. Babick, V. Hodoroaba, A. Ghanem, S. Weigel y H. Rauscher, «A technique-driven materials categorisation scheme to support regulatory identification of nanomaterials» [Esquema de categorización de los materiales basado en la técnica para la identificación reglamentaria de los nanomateriales], *Nanoscale Adv.*, vol. 1, n.º 2, pp. 781-791, 2019.

- [12] NanoDefine, «NanoDefiner e-tool» [Herramienta electrónica NanoDefiner], [en línea]. Disponible: <http://www.nanodefine.eu/index.php/nanodefiner-e-tool>.
- [13] 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» [JCGM 100:2008, GUM 1995 con pequeñas correcciones. Evaluación de los datos de las mediciones. Guía para la expresión de la incertidumbre de medida], 2008, [en línea]. Disponible: https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf. [Acceso en junio de 2019].
- [14] ISO, «ISO/TR 16196:2016: Nanotechnologies – Compilation and description of sample preparation and dosing methods for engineered and manufactured nanomaterials» [Nanotecnologías: compilación y descripción de la preparación de las muestras y métodos de dosificación para nanomateriales artificiales y de ingeniería].
- [15] OCDE, «OECD/ENV/JM/MONO(2012)40. Guidance on sample preparation and dosimetry for the safety testing of manufactured nanomaterials» [Documento de orientación sobre la preparación de las muestras y la dosimetría para las pruebas de seguridad de los nanomateriales artificiales], 2012.
- [16] ISO, «ISO 14488:2007. Particulate materials – sampling and sample splitting for the determination of particulate properties» [Materiales particulados: muestreo y división de muestras para determinar las propiedades de las partículas], 2007.
- [17] T. Uusimäki y P. Hallegot, «Protocols for preparation of products for microscopy methods» [Protocolos para preparar productos para los métodos de microscopía], [en línea]. Disponible: http://www.nanodefine.eu/publications/reports/NanoDefine_TechnicalReport_D2.4.pdf.
- [18] NIOSH, «NIOSH Manual of Analytical Methods. MEASUREMENT OF FIBERS» [Manual de métodos analíticos de NIOSH. MEDICIÓN DE FIBRAS], [en línea]. Disponible: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-l.pdf>.
- [19] ISO, «ISO/TS 80004-2 "Nanotecnologías. Vocabulario. Parte 2: Nano-objetos: nanopartícula, nanofibra y nanoplaca», [en línea].
- [20] ISO, «ISO/TS 80004-1: Nanotecnologías. Vocabulario. Parte 1: Conceptos básicos», [en línea].
- [21] C. Tran, S. Hankin, B. Ross, R. Aitken y A. Jones, «An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres. IOM» [Estudio exploratorio descriptivo para determinar si las nanopartículas con una relación entre dimensiones elevada deben suscitar las mismas preocupaciones que las fibras de amianto], 2008. [En línea]. Disponible: [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).
- [22] T. Ohno, K. Sarukawa, K. Tokieda y M. Matsumura, «Morphology of a TiO₂ Photocatalyst (Degussa, P-25) Consisting of Anatase and Rutile Crystalline Phases» [Morfología de un fotocatalizador de TiO₂ (P-25, Degussa) compuesto de fases cristalinas de anatasa y rutilo], *Journal of Catalysis*, vol. 203, n.º 1, pp. 82-86, 2001.
- [23] C. Giannini, M. Ladisa, D. Altamura, D. Siliqi, T. Sibillano y L. D. Caro, «X-ray Diffraction: A Powerful Technique for the Multiple-Length-Scale Structural Analysis of Nanomaterials» [Difracción de rayos X: una técnica eficaz para el análisis estructural de nanomateriales a escala de múltiples longitudes], *Crystals*, vol. 6, n.º 8, 2016.

- [24] L. M. Moreau, D.-H. Ha, H. Zhang, R. Hovden, D. A. Muller y R. D. Robinson, «Defining Crystalline/Amorphous Phases of Nanoparticles through X-ray Absorption Spectroscopy and X-ray Diffraction: The Case of Nickel Phosphide» [Definición de las fases cristalinas o amorfas de las nanopartículas mediante espectroscopia de absorción de rayos X y difracción de rayos X: el caso del fosforo de níquel], *Chemistry of Materials*, vol. 25, n.º 12, pp. 2394-2403, 2013.
- [25] D. L. Bish y S. Howard, «Quantitative phase analysis using the Rietveld method» [Análisis cuantitativo de fases con el método Rietveld], *Journal of Applied Crystallography*, vol. 21, pp. 86-91, 1988.
- [26] Sitio web de DaNa2.0 (Data and knowledge on Nanomaterials), [en línea]. Disponible: <https://nanopartikel.info/en/nanoinfo/cross-cutting/993-coatings-cross-cutting-section>. [Acceso en junio de 2019].
- [27] Proyecto NANOREG, [en línea]. Disponible: <https://www.rivm.nl/en/about-rivm/mission-and-strategy/international-affairs/international-projects/nanoreg>.
- [28] ISO, «ISO/TR 14187:2011: Análisis químico de la superficie. Caracterización de los materiales nanoestructurados», 2011, [en línea].
- [29] L. Rösch, P. John y R. Reitmeier, «Silicon Compounds, Organic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry» [Compuestos de silicio, orgánicos. Enciclopedia de química industrial de Ullmann], 2000.
- [30] W. Wohlleben, J. B. A. Mielke et al., «Reliable nanomaterial classification of powders using the volume-specific surface area method» [Clasificación fiable de nanomateriales en forma de polvos mediante el método para medir la superficie específica por unidad de volumen], *J Nanopart Res*, vol. 19, n.º 61, 2017.
- [31] ISO, «ISO 9277:2010. Determinación de la superficie específica de sólidos mediante la adsorción de gas. Método BET», [en línea].
- [32] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J. P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol y K. S. Sing, «Physiosorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report)» [Fisiorción de gases, con especial referencia a la evaluación del área superficial y la distribución del tamaño de poro (Informe técnico de la IUPAC)], *Pure Appl. Chem.*, vol. 87, n.º 9-10, pp. 1051-1069, 2015.
- [33] ECHA, «Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.7a: Orientaciones específicas de parámetros», [en línea]. Disponible: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [34] K. Kettler, K. Veltman, D. van de Meent, A. van Wezel y A. Hendriks, «Cellular uptake of nanoparticles as determined by particle properties, experimental conditions, and cell type» [Absorción de las nanopartículas en las células tal como determinan las propiedades de las partículas, las condiciones experimentales y el tipo de célula], *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 33, n.º 3, pp. 481-492, 2014.
- [35] 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 y 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, n.º 8, 2005.

- [36] 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 y R. Landsiedel, «A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)» [Marco para la toma de decisiones para el agrupamiento y prueba de nanomateriales (DF4nanoGrouping)], *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 71, n.º 2, Supplement, pp. S1-S27, 2015.
- [37] ECETOC, «Synthetic Amorphous Silica. ECETOC JACC REPORT No. 51», [en línea]. Disponible: <http://www.ecetoc.org/publication/jacc-report-51-synthetic-amorphous-silica>.
- [38] US-EPA, «Fact Sheet: Nanoscale Materials», [en línea]. Disponible: <https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tasca/fact-sheet-nanoscale-materials>.
- [39] ECHA, «Assessing human health and environmental hazards of nanomaterials-Best practice for REACH Registrants-Second GAARN meeting» [Evaluación de la salud humana y los peligros para el medio ambiente de los nanomateriales - Mejores prácticas para los solicitante de registro de REACH - Segunda reunión de GAARN], 2013. [En línea]. Disponible: http://echa.europa.eu/documents/10162/5399565/best_practices_human_health_environment_nano_en.pdf.

**AGENCIA EUROPEA DE SUSTANCIAS Y MEZCLAS QUÍMICAS
TELAKKAKATU 6, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA
ECHA.EUROPA.EU**