

Apêndice relativo às nanoformas aplicável às Orientações sobre o registo e a identificação de substâncias

Versão 2.0
Janeiro de 2022



O presente documento destina-se a ajudar os utilizadores no cumprimento das suas obrigações ao abrigo do Regulamento REACH. No entanto, os utilizadores deverão estar cientes de que o texto do Regulamento REACH é a única referência legal autêntica, não constituindo as informações contidas no presente documento aconselhamento jurídico. A utilização das informações é da exclusiva responsabilidade do utilizador. A Agência Europeia dos Produtos Químicos não assume qualquer responsabilidade pelo uso que possa ser feito das informações contidas no presente documento.

Apêndice relativo às nanoformas aplicável às Orientações sobre o registo e a identificação de substâncias

Referência: ECHA-21-G-06-PT

N.º de catálogo: ED-08-21-370-PT-N

ISBN: 978-92-9468-025-9

DOI: 10.2823/1347

Data de Publicação: janeiro de 2022

Língua: PT

© Agência Europeia dos Produtos Químicos, 2022

Página de rosto © Agência Europeia dos Produtos Químicos

Todas as perguntas ou observações relacionadas com o presente documento devem ser enviadas (indicando a referência e a data de publicação) através do formulário de pedido de informações. O formulário de pedido de informações pode ser acedido através da página Contactos da ECHA, em:

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

Agência Europeia dos Produtos Químicos

Endereço postal: P.O. Box 400, FI-00121 Helsínquia, Finlândia

Endereço para visitantes: Telakkakatu 6, 00150, Helsínquia, Finlândia

Versão	Alterações	Data
Versão 1.0	Primeira edição	Dezembro de 2019
Versão 2.0	<p>Revisão do documento, nomeadamente a estrutura e o conteúdo. As principais alterações incluem o seguinte: orientações adicionais sobre a apresentação conjunta de dados, bem como esclarecimentos relativos à necessidade de um conjunto de dados por nanoforma/conjunto de nanoformas, tendo em conta as alterações às Orientações sobre o registo.</p> <p>As secções 3 e 4 não foram atualizadas na presente versão, pelo que se mantêm tal como na versão 1.</p>	janeiro de 2022

PREFÁCIO

O presente apêndice foi elaborado com o objetivo de prestar aconselhamento a registantes que preparam dossiês de registo que abrangem «nanoformas». O aconselhamento prestado abrange questões nanoespecíficas relacionadas com o registo e a caracterização de nanoformas.

O presente apêndice não prejudica a aplicabilidade dos princípios gerais enunciados nas *Orientações sobre o registo* [1] e nas *Orientações sobre identificação de substâncias* [2]. São aplicáveis os documentos de orientação precursores quando não é fornecida qualquer informação específica sobre nanoformas no presente apêndice.

O objetivo do presente documento é fornecer orientações sobre a interpretação do termo «nanoforma», para efeitos de registo e prestar aconselhamento sobre a forma de criar «conjuntos de nanoformas» para efeitos de registo. Este documento também descreve as indicações que deverão ser fornecidas relativamente à caracterização das nanoformas e aos conjuntos de nanoformas no dossiê de registo. Finalmente, contém informações importantes relativas à apresentação conjunta de dados sobre nanoformas e sobre aspetos de confidencialidade.

O presente documento não tem por objetivo aconselhar os potenciais registantes sobre como cumprir os requisitos de informação aplicáveis às substâncias que registam. Esse objetivo é abordado noutros materiais de orientação (consultar [3], [4], [5], [6]).

Índice

1. Introdução	7
2. Considerações gerais.....	7
2.1. Obrigações de registo	7
2.1.1. Agentes com obrigações de registo.....	8
2.1.2. Resumo do âmbito do registo.....	9
2.1.3. Isenções da obrigação de registo.....	10
3. Nanoformas	10
3.1. Conceito de nanoforma	10
3.1.1. Distribuição do tamanho das partículas e fração do número de partículas	11
3.1.2. Forma, rácio de aspetos e outras características morfológicas	12
3.1.3. Funcionalização ou tratamento da superfície e identificação de cada agente, incluindo a denominação IUPAC e o número CAS ou CE.....	18
3.1.4. Superfície específica (por volume, por massa ou por ambos)	21
4. Conjuntos de nanoformas.....	23
4.1. Distribuição do tamanho das partículas e fração do número de partículas.....	25
4.1.1. Princípios relativos aos limites dos conjuntos de nanoformas	25
4.1.2. Comunicação de informações no dossiê.....	25
4.2. Forma, rácio de aspetos e outras características morfológicas.....	26
4.2.1. Forma, incluindo o rácio de aspetos, e informações sobre a montagem estrutural.....	26
4.2.2. Cristalinidade.....	29
4.3. Funcionalização ou tratamento da superfície	30
4.3.1. Princípios relativos aos limites dos conjuntos de nanoformas	30
4.3.2. Comunicação de informações no dossiê.....	31
4.4. Superfície específica (por volume, por massa ou por ambos) para os conjuntos de nanoformas	32
4.4.1. Princípios relativos aos limites dos conjuntos de nanoformas	32
4.4.2. Comunicação de informações no dossiê.....	32
5. Processo de registo	34
5.1. Requisitos de informação	34
5.1.1. Cumprir os requisitos de informação para nanoformas individuais	35
5.1.2. Cumprir os requisitos de informação para conjuntos de nanoformas	35
5.2. Apresentação conjunta de dados.....	37
5.2.1. Registo de nanoformas individuais numa apresentação conjunta	37
5.2.2. Registo de conjuntos de nanoformas numa apresentação conjunta	38
5.2.3. Condições de autoexclusão dos dados apresentados conjuntamente	40
5.3. Confidencialidade e acesso público eletrónico às informações de registo.....	41
5.4. Atualizar um registo que inclui nanoformas	41
5.5. Resumo das principais etapas de registo de substâncias que incluem nanoformas	42
Referências	44

Índice de figuras

Figura 1: Representação esquemática das categorias de formas e exemplos de algumas formas para as categorias a) esferoidal, b) alongada, c) plaqueta e d) forma multimodal.	14
Figura 2: Esquema de um agente de tratamento de superfície organossilano XR-Si-(OR') ₃ e a química transmitida à superfície da partícula após o tratamento de superfície.	20
Figura 3: Representação esquemática idealizada de uma nanoforma cuja superfície foi modificada através de tratamentos de superfície sequenciais.	20
Figura 4: Representação esquemática das etapas para identificar nanoformas, definir os conjuntos iniciais de nanoformas ao nível de cada entidade jurídica e no âmbito de uma apresentação conjunta (composições-limite) e, em última análise, para apresentar o(s) conjunto(s) de dados (dados dos anexos VII a XI do Regulamento REACH).....	38

1. Introdução

O presente documento de orientação foi elaborado com o objetivo de prestar aconselhamento a registantes de substâncias que abrangem «nanoformas».

Na secção 2, são descritos os requisitos gerais relativos ao registo de nanoformas.

A secção 3 explica o conceito de nanoforma, como distinguir uma nanoforma de outra e os requisitos de caracterização aplicáveis quando são registadas nanoformas individuais.

A secção 4 aborda a forma de criar e justificar conjuntos de nanoformas semelhantes e especifica os requisitos de caracterização e de comunicação aplicáveis quando são registados conjuntos de nanoformas em vez de nanoformas individuais.

A secção 5 descreve o processo de registo e ilustra os conceitos de nanoformas e de conjuntos de nanoformas no contexto de uma apresentação conjunta. Também explica princípios importantes relacionados com a apresentação conjunta por oposição à apresentação separada das informações dos anexos VII a XI do Regulamento REACH.

2. Considerações gerais

As Orientações sobre o registo [1] apresentam as etapas que os potenciais registantes devem seguir ao prepararem o registo de uma substância, que são, nomeadamente:

- determinar as suas obrigações de registo, incluindo estabelecer a identidade da substância e considerar a necessidade de apresentação conjunta com outros registantes, se for caso disso,
- recolher/produzir dados relevantes dos anexos VII a XI,
- por último, apresentar estas informações à ECHA em dossiês técnicos.

Além disso, o Guia de orientação para a identificação e designação de substâncias no âmbito dos Regulamentos REACH e CRE [2] contém orientações sobre como comunicar a identidade de uma substância, incluindo:

- como designar uma substância,
- semelhança da substância,
- como aplicar princípios de identificação de substâncias quando se define coletivamente a identidade e o âmbito da substância abrangida por um registo.

O presente apêndice não repetirá as informações acima, na medida em que se aplica aos registos que abrangem nanoformas. Fornece algumas informações específicas aplicáveis apenas ao registo de nanoformas. O presente apêndice incide nos conceitos nanoespecíficos dos requisitos do anexo VI do Regulamento REACH, isto é, os requisitos aplicáveis a todos os registantes de nanoformas de uma substância. São fornecidas orientações nanoespecíficas sobre o cumprimento dos requisitos de informação dos anexos VII a IX do REACH nos apêndices nanoespecíficos do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química. O presente apêndice abrange, contudo, os aspetos particulares das nanoformas em apresentações conjuntas de dados. As orientações visam assegurar uma ligação inequívoca entre os dados relevantes para cumprir os requisitos de informação na apresentação conjunta e a nanoforma registada.

2.1. Obrigações de registo

O Regulamento (UE) 2018/1881 da Comissão, de 3 de dezembro de 2018, que altera o Regulamento REACH de modo a contemplar nanoformas de substâncias, torna explícito que o

dossiê de registo tem de incluir as características da(s) nanoforma(s) fabricada(s) ou importada(s) dessa substância e informações sobre perigos e riscos específicos da(s) nanoforma(s). A secção 3.1 do presente documento apresenta mais informações sobre o conceito.

Uma vez estabelecida a obrigação de registo de uma substância, além de qualquer não-nanoforma (se aplicável), cada uma das nanoformas fabricadas ou importadas dessa substância tem de ser comunicada no respetivo dossiê de registo. Caso contrário, o registante que fabrica ou importa essa nanoforma está em incumprimento das obrigações legais do Regulamento REACH.

2.1.1. Agentes com obrigações de registo

Os agentes com obrigações de registo no âmbito do Regulamento REACH estão descritos nas Orientações sobre o registo [1]. Os princípios estabelecidos nessas Orientações também são aplicáveis ao registo de substâncias com nanoformas. Esses agentes são fabricantes e importadores de substâncias estemes ou contidas em misturas estabelecidos na UE, produtores e importadores de artigos estabelecidos na UE, caso a substância se destine a ser libertada em condições de utilização normais ou razoavelmente previsíveis, e representantes únicos estabelecidos na UE e designados por um fabricante, formulador ou produtor de um artigo estabelecido fora da UE.

Uma vez que as nanoformas podem ser produzidas ou modificadas a partir de nanoformas ou não-nanoformas da mesma substância, são necessários alguns esclarecimentos relativamente aos agentes com obrigações de registo. As obrigações de registo aplicam-se apenas aos agentes acima mencionados ao nível da substância, independentemente de essa substância ser nanoforma ou não-nanoforma. Quando um agente da cadeia de abastecimento adquire uma substância e a converte de não-nanoforma para nanoforma, ou a modifica de uma nanoforma para outra nanoforma, esse agente é considerado um utilizador a jusante.

O Regulamento (UE) 2018/1881 da Comissão, de 3 de dezembro de 2018, torna explícito que os utilizadores a jusante não têm a obrigação de registar uma nova nanoforma da substância. O utilizador a jusante tem, contudo, de verificar que a sua utilização da nanoforma está contemplada, por exemplo, consultando a ficha de dados de segurança, que lhe é fornecida sempre que é exigida uma ficha de dados de segurança. Quando a nanoforma não está contemplada, o utilizador a jusante tem a opção de comunicar as novas nanoformas (e suas utilizações) a montante para que o fornecedor as inclua. Se o fornecedor se recusar a incluir a nanoforma ou o utilizador a jusante não quiser revelar as nanoformas e respetivas utilizações ao fornecedor, o utilizador a jusante tem de elaborar o seu próprio relatório de segurança química para demonstrar a utilização segura da sua nanoforma. Independentemente de a utilização estar contemplada no registo, na avaliação do próprio utilizador a jusante, ou de o utilizador a jusante estar abrangido por uma isenção, o utilizador a jusante tem de assegurar que os eventuais riscos da nanoforma estão controlados. Para mais informações, consultar o Guia de orientação para utilizadores a jusante da ECHA e a secção I (sobre as obrigações dos utilizadores a jusante) das P&R da ECHA sobre nanoformas de substâncias [7]. Quando o registo contempla uma nanoforma gerada na cadeia de abastecimento, as informações exigidas são as mesmas que as da nanoforma fabricada/importada.

Existem várias isenções previstas no artigo 37.º, n.º 4, do Regulamento REACH, ao abrigo das quais o utilizador a jusante não tem de elaborar um relatório de segurança química. Estas isenções estão relacionadas com a tonelagem, concentração ou utilização da substância para investigação e desenvolvimento orientados para produtos e processos (PPORD) entre outros. Para mais informações, consultar a secção 4.4.2 do *Guia de orientação para utilizadores a jusante*. Note que se, estiver abrangido pelas isenções previstas no artigo 37.º, n.º 4, alíneas c) ou f), do Regulamento REACH, relacionados com a tonelagem e a utilização para PPORD respetivamente, tem ainda assim de comunicar à ECHA que está abrangido por uma isenção,

indicando qual ou quais as isenções aplicáveis.

2.1.2. Resumo do âmbito do registo

A obrigação de registo genérica explicada, nas Orientações sobre o registo [1], também se aplica a substâncias que incluem nanoformas. Por outras palavras, é necessário registo para todas as substâncias fabricadas ou importadas numa quantidade total igual ou superior a uma tonelada por ano, por fabricante ou importador, independentemente da forma, exceto se estiverem abrangidas por uma isenção do âmbito de aplicação do registo.

Como tal, para um registante de uma substância que inclui nanoformas, é o volume total de todas as formas da substância fabricada ou importada, incluindo todas as nanoformas e não-nanoformas, que determinará a necessidade de registo e os requisitos de informação da substância registada. Uma vez estabelecida a obrigação de registo, todas as nanoformas contempladas no registo têm de ser comunicadas no dossiê de registo. O dossiê tem de conter dados relacionados que respondam a todos os requisitos de informação de todas as formas da substância registada.

Abaixo são apresentados alguns exemplos de cálculos de tonelagem.

Exemplo 1:

O registante 1 fabrica a substância A com uma tonelagem de nanoformas de 10 toneladas por ano, e uma tonelagem de não-nanoformas de 50 toneladas por ano. A tonelagem total do registo deste registante é de $50+10 = 60$ toneladas por ano. O registante deve apresentar os requisitos de informação aplicáveis à gama de tonelagem 10 a 100.

Exemplo 2:

O registante 1 fabrica a substância B apenas como nanoformas, com uma tonelagem de nove toneladas por ano. O registante 2 fabrica a mesma substância B como não-nanoforma, com uma tonelagem de 50 toneladas por ano. Os fabricantes 1 e 2 apresentam o seu respetivo registo como parte de uma apresentação conjunta da substância B. A tonelagem da apresentação conjunta não é a soma da tonelagem de todos os membros. Os requisitos das informações da apresentação conjunta devem incluir a gama de tonelagem mais elevada dos registantes, que neste caso é entre 10 e 100 toneladas. Os dados da apresentação conjunta devem incluir os requisitos de informação aplicáveis à gama de tonelagem 10 a 100. Cada registante é responsável pelo cumprimento dos requisitos de informação correspondentes à sua própria gama de tonelagem (1-10 toneladas no caso do registante 1 e 10-100 toneladas no caso do registante 2).

Exemplo 3:

O registante 1 fabrica a substância C apenas como nanoformas, com uma tonelagem de 10 toneladas por ano. O registante 2 fabrica 50 toneladas por ano dessa substância C como nanoformas e 45 toneladas por ano como não-nanoformas. A tonelagem do fabricante 1 é de 10 toneladas por ano e a tonelagem do fabricante 2 é de 95 toneladas por ano. Os fabricantes 1 e 2 apresentam o seu respetivo registo como parte da apresentação conjunta da substância C. A tonelagem da apresentação conjunta não é a soma da tonelagem de todos os membros. Os requisitos das informações da apresentação conjunta deve incluir a gama de tonelagem mais elevada dos registantes, que neste caso é entre 10 e 100 toneladas.

A obrigação de registar nanoforma(s) de uma substância é aplicável a todas as nanoformas que correspondem à definição estabelecida no Regulamento REACH, independentemente de o fabrico da nanoforma ter sido intencional ou não. As nanoformas fabricadas sob a forma de dispersão também têm de ser registadas.

Cada fabricante e/ou importador é responsável por determinar se a substância cumpre ou não os critérios de uma nanoforma. Se a forma de uma substância fabricada se qualificar como nanoforma, essa nanoforma tem de ser caracterizada e comunicada no dossiê de registo.

2.1.3. Isenções da obrigação de registo

Todas as isenções da obrigação de registo descritas nas Orientações sobre o registo originais também são aplicáveis às substâncias com nanoformas. Exemplos de substâncias que podem incluir nanoformas e que estão isentas da obrigação de registo são substâncias que se encontram na natureza, como minerais, minérios, etc. descritas no anexo V, ponto 7, do Regulamento REACH.

3. Nanoformas

O anexo VI revisto do REACH introduz o conceito de «nanoforma» no regulamento. Estabelece o princípio segundo o qual todas as nanoformas da substância abrangidas pelo registo devem ser comunicadas no dossiê de registo. Em derrogação a este princípio, o anexo VI revisto permite aos registantes comunicarem conjuntamente várias nanoformas, se estiverem reunidas determinadas condições. Nas secções seguintes, serão explicados os critérios e as condições relativos à comunicação de nanoformas (secção 3.1) e de conjuntos de nanoformas¹ (secção 4).

3.1. Conceito de nanoforma

De acordo com o anexo VI do Regulamento REACH, uma «nanoforma» é uma forma de uma substância natural ou fabricada² que contenha partículas num estado desagregado ou na forma de um agregado ou de um aglomerado, e em cuja distribuição número-tamanho 50 % ou mais das partículas tenham uma ou mais dimensões externas na gama de tamanhos compreendidos entre 1 nm e 100 nm (incluindo, também, a título de derrogação, os fulerenos, flocos de grafeno e nanotubos de carbono de parede simples com uma ou mais dimensões externas inferiores a 1 nm). Os conceitos e termos utilizados nas presentes orientações para nanoforma seguem os conceitos e termos utilizados na Recomendação da Comissão Europeia sobre a definição de nanomaterial [8], conforme delineado e explicado no relatório do Centro Comum de Investigação (JRC) intitulado *An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial* (Síntese dos conceitos e termos utilizados na definição de nanomaterial da Comissão Europeia) [8]. Um segundo relatório do JRC (relatório sobre a identificação de nanomateriais através de medições) visa apoiar a implementação da definição de nanomateriais [9].

As nanoformas devem ser caracterizadas em conformidade com o anexo VI, ponto 2.4, do REACH. Uma substância pode ter uma ou mais nanoformas diferentes, com base nas diferenças de parâmetros dos pontos 2.4.2 a 2.4.5 (distribuição por tamanho, forma e outras características morfológicas, tratamento e funcionalização da superfície e superfície específica das partículas).

¹ No presente documento, é frequentemente utilizado o termo «conjunto de nanoformas», em vez de «conjunto de nanoformas semelhantes», por motivos de simplificação, mas deve ser sempre interpretado como «conjunto de nanoformas semelhantes», conforme definido no anexo VI do Regulamento REACH.

² Note-se que algumas substâncias podem não requerer registo. Para mais informações sobre substâncias excluídas do Regulamento REACH, isentas de registo ou consideradas como já estando registadas, ver as secções 2.2.2, 2.2.3 e 2.2.4 das *Orientações sobre o registo*.

A variação de um ou vários elementos caracterizadores definidos nos pontos 2.4.2 a 2.4.5 resulta numa nanoforma diferente, a menos que tal variação resulte de uma variabilidade entre lotes. A variabilidade entre lotes resulta apenas da variação dos parâmetros inerentes a um processo de fabrico definido por uma série de parâmetros do processo (p. ex., material de base, solventes, temperatura, ordem das fases de fabrico, fases de purificação, etc.). Neste contexto, os parâmetros do processo só podem ser modificados para minimizar as variações entre lotes. Qualquer outra modificação nos parâmetros do processo resulta numa nanoforma diferente.

Diferentes processos de fabrico podem resultar em características quase idênticas. Essas diferentes nanoformas podem ser registadas como parte de um conjunto de nanoformas. Nesses casos, a criação de um conjunto de nanoformas será simples, já que a variação dos diferentes caracterizadores será pequena (ver secção 4). Quanto menor for a variação, mais facilmente se poderá justificar a apresentação de diferentes nanoformas num mesmo conjunto.

As secções 3.1.1 a 3.1.4 abaixo fornecem explicações sobre a determinação das nanoformas na prática para cada parâmetro definido no anexo VI, pontos 2.4.2 a 2.4.5, revisto do REACH. Cada uma das secções que explicam a forma de identificar as nanoformas inclui uma subsecção sobre os requisitos de caracterização de uma nanoforma individual para o parâmetro descrito. Por motivos de clareza, são fornecidas explicações para cada parâmetro específico. No entanto, no momento de determinar se uma nanoforma deve ou não ser considerada diferente, têm de ser tidos em conta os quatro parâmetros em conjunto.

3.1.1. Distribuição do tamanho das partículas e fração do número de partículas

De acordo com o anexo VI, ponto 2.4.2, do REACH, é necessário comunicar a distribuição do tamanho das partículas com indicação da fração do número de partículas na gama de tamanhos entre 1 nm e 100 nm. Quando as orientações se referem à «distribuição do tamanho das partículas», referem-se à distribuição número-tamanho das partículas, em conformidade com o relatório do JRC [9]. Quando as Orientações se referem à fração do número (de partículas ou de nanopartículas), referem-se à fração do número de partículas na gama de tamanhos compreendidos entre 1 nm e 100 nm.

3.1.1.1. Distinção entre cada nanoforma

Cada nanoforma individual apresenta uma distribuição específica do tamanho das partículas, em que a variabilidade na distribuição corresponde à variabilidade entre lotes. Qualquer variabilidade na distribuição do tamanho das partículas que não seja a variabilidade entre lotes significa que estamos perante outra nanoforma. A gama de tamanhos a comunicar conforme descrito na secção 3.1.1.2.1 reflete a variabilidade entre lotes.

3.1.1.2. Requisitos relativos ao método de medição ou de cálculo

O método de medição ou de cálculo para determinar a distribuição do tamanho das partículas e a fração do número de partículas deve ser cientificamente comprovado. Ao selecionar o(s) método(s) de medição ou de cálculo mais adequado(s), o registante deve ter em conta que nem todos os métodos são adequados para as nanoformas e que alguns métodos são apenas adequados para determinadas nanoformas. Por exemplo, a forma, a gama de tamanhos, assim como a natureza química e física das partículas, têm de ser tidas em consideração ao selecionar o método a utilizar [10], [11], [12]. Recomenda-se ao registante que utilize, no mínimo, uma técnica de microscopia eletrónica para medir a distribuição do tamanho das partículas e a fração do número de partículas. As técnicas de microscopia eletrónica também podem fornecer informações essenciais para comunicar o comprimento das partículas alongadas e as duas dimensões laterais (dimensões externas ortogonais, sem ser a espessura)

das plaquetas.

A distribuição do tamanho das partículas deve ser medida na nanoforma tal como fabricada. Quando as partículas foram objeto de funcionalização ou tratamento de superfície, o(s) método(s) para medir a distribuição do tamanho das partículas deve(m) ser selecionado(s) de modo a que os resultados forneçam informações sobre a dimensão externa das partículas, em conformidade com a definição de nanomaterial [8], [9]. Tal poderá exigir a utilização de mais de um método para fornecer resultados complementares.

3.1.1.2.1. Comunicação de informações no dossiê

O registante deve indicar no dossiê a distribuição do tamanho das partículas ao nível das dimensões externas das partículas da nanoforma, de acordo com os conceitos definidos no relatório do JRC [9] sob a forma de histograma com um quadro indicando os valores em que se baseia o histograma. O registante deve ainda indicar a fração do número de partículas com, pelo menos, uma das dimensões externas na gama de tamanhos de 1 nm a 100 nm, como um valor entre 50 % e 100 %³. No caso das partículas alongadas e das plaquetas, as dimensões externas correspondem à largura e à espessura, respetivamente. Quando é comunicada a distribuição do tamanho das partículas, devem ser indicados os valores d_{10}^4 , d_{50}^5 e d_{90}^6 com um intervalo que reflita a variabilidade entre lotes. Para determinar a fração do número de partículas constituintes, devem ser tidas em consideração todas as partículas medidas da nanoforma.

O registante deve descrever o(s) método(s) utilizado(s) e fornecer todas as referências bibliográficas pertinentes no dossiê. A descrição do(s) método(s) deve(m) incluir a descrição da preparação da amostra, os parâmetros do instrumento, as funções e os cálculos aplicados, consoante o caso, bem como a mesuranda ou a designação precisa da dimensão externa das partículas utilizada na medição (p. ex., diâmetro de Feret mínimo ou diâmetro máximo de círculo de circunscrição) e a respetiva incerteza de medição. A incerteza de medição deve ser expressa de acordo com os princípios definidos no documento JCGM 100:2008 [13].

3.1.2. Forma, rácio de aspetos e outras características morfológicas

De acordo com o anexo VI, ponto 2.4.4, do Regulamento REACH, têm de ser atribuídas às diferentes nanoformas informações sobre «forma, rácio de aspetos e outras características morfológicas: cristalinidade, informações sobre a montagem estrutural, incluindo, por exemplo, estruturas semelhantes a conchas ou estruturas ocas, se for caso disso».

A caracterização morfológica de uma nanoforma exige informações sobre a forma das partículas (incluindo informações sobre o rácio de aspetos e a montagem estrutural) e informações sobre a cristalinidade do(s) componente(s) da nanoforma. No presente documento, a forma (incluindo o rácio de aspetos e a montagem estrutural) é abordada numa secção distinta (secção 3.1.2.1) da secção dedicada à cristalinidade (secção 3.1.2.2).

Embora a forma e a cristalinidade sejam abordadas em secções diferentes, o registante deve ter em conta ambos os parâmetros ao decidir se deve ou não distinguir as nanoformas.

³ Para uma nanoforma, o valor da fração do número de partículas deve ser igual ou superior a 50 %. Se um registante fabricar ou importar uma forma cuja fração do número de partículas for inferior a 50 %, deverá conservar as informações sobre a distribuição do tamanho das partículas nessas formas para efeitos de prova em caso de eventuais medidas coercivas.

⁴ Tamanho máximo apresentado por 10 % das partículas

⁵ Tamanho mediano das partículas

⁶ Tamanho máximo apresentado por 90 % das partículas

3.1.2.1. Forma, incluindo o rácio de aspetos e a montagem estrutural

3.1.2.1.1. Distinção entre cada nanoforma

As partículas sólidas podem ter diversas formas, tais como as que se assemelham a esferas, cubos, cilindros, fios, placas, etc. Cada nanoforma, em função do processo de fabrico utilizado, pode ser formada por partículas com a mesma forma (p. ex., cúbicas) ou integrar partículas com formas diferentes (p. ex., 30 % com forma de esfera e 70 % com forma de cubo). Qualquer variabilidade na forma das partículas que não seja uma variabilidade entre lotes define uma nanoforma diferente. Ao avaliar a variabilidade entre lotes quanto à forma, têm de ser considerados vários descritores/parâmetros, como, por exemplo, o rácio de aspetos e a montagem estrutural.

Ao definir uma determinada nanoforma, os registantes devem verificar, em primeiro lugar, se ocorre qualquer variabilidade que não seja a variabilidade entre lotes na distribuição do tamanho das partículas (p. ex., variação da largura para as nanoformas com elevado rácio de aspetos). Se não houver variações de largura, mas alterações de comprimento (e, conseqüentemente, for registado um valor diferente no rácio de aspetos), é definida uma nanoforma diferente.

No que se refere à montagem estrutural (p. ex., nanotubos ou nanoesferas de carbono de paredes múltiplas), as variações das características da montagem estrutural (p. ex., número de paredes ou de camadas concêntricas) serão provavelmente determinadas através de outros parâmetros, como a distribuição do tamanho das partículas, e o resultado será, nesse caso, a criação de uma nanoforma diferente. Se, na montagem estrutural, as variações que excedem a variabilidade entre lotes não forem já detetadas através do parâmetro de tamanho, o registante deve considerar essas variações separadamente.

A variabilidade entre lotes é refletida pela gama de valores a comunicar conforme descrito na secção 3.1.2.1.3.

3.1.2.1.2. Requisitos relativos ao método de medição ou de cálculo

Para fundamentar a descrição da forma das partículas que constituem uma nanoforma, o registante deve fornecer sempre imagens representativas de microscopia eletrónica com uma barra de escala, em que o tamanho deve ser expresso em píxeis (p. ex., 2000 px x 3000 px) e a resolução expressa em nm/px (p. ex., 2 nm/px), acompanhadas de uma descrição do método de preparação da amostra (p. ex., meio de dispersão e energia, temperatura, etc.) e uma indicação das normas e dos materiais de referência utilizados. As técnicas de microscopia eletrónica que podem ser normalmente aplicadas na análise da morfologia das partículas são a microscopia eletrónica por varrimento (SEM) e a microscopia eletrónica de transmissão (TEM). A microscopia de força atómica (AFM) é uma técnica microscópica que pode ser usada para obter figuras topológicas da superfície de nanopartículas fixadas em substrato plano. O registante deve seleccionar, com base nas propriedades do material, a técnica mais adequada para determinar a morfologia das partículas. A representatividade da amostra utilizada nas medições é fundamental. A questão da preparação e representatividade das amostras é amplamente discutida nos documentos ISO/TR 16196:2016 [14], OCDE/ENV/JM/MONO(2012)40 [15] e ISO 14488:2007 [16]. Os protocolos específicos para a preparação de produtos que contêm nanopartículas para os métodos de microscopia estão disponíveis num relatório técnico do projeto Nanodefine [17].

3.1.2.1.3. Comunicação de informações no dossiê

Para caracterizar a forma (incluindo o rácio de aspetos e a montagem estrutural) das partículas que constituem uma nanoforma, os registantes devem fornecer no dossiê, em primeira instância, uma imagem de microscopia eletrónica que permita visualizar a forma de um número representativo das partículas que constituem a nanoforma. Deve também ser

fornecida uma descrição qualitativa da forma das partículas.

Uma vez que o número de formas possíveis de partículas de nanofomas é muito elevado, para efeitos de organização, foram definidas as quatro *categorias de formas* gerais seguintes:

- **esferoidal:** esta categoria inclui partículas com rácio de aspetos até 3:1, abrangendo deste modo as partículas com formas aproximadamente «equiaxiais». Exemplos de formas incluídas nesta categoria incluem as partículas esféricas, piramidais, cúbicas, com forma de estrela 3D, ortorrômbicas, poliédricas, etc.,
- **alongada:** esta categoria inclui as partículas com duas dimensões externas semelhantes e uma terceira dimensão significativamente maior (rácio de aspetos igual ou superior a 3:1). Exemplos de formas incluídas na categoria alongada incluem os tubos (partículas com estruturas ocas), as varetas (partículas sólidas, não ocas), os fios (partículas condutoras elétricas ou semicondutoras), etc.,
- **plaqueta:** esta categoria inclui as partículas com uma dimensão externa significativamente menor do que as outras duas dimensões externas. A dimensão externa menor corresponde à espessura da partícula. Exemplos de formas abrangidas por esta categoria incluem discos, placas, etc.,
- **multimodal:** esta quarta categoria inclui as partículas cujas formas pertencem a diferentes categorias de formas (p. ex., 60 % esferoideais e 40 % alongadas). Uma nanofoma constituída por partículas com formas multimodais é o resultado de um processo de fabrico e, por conseguinte, não é, por definição, obtida através da mistura de partículas de diferentes formas.

As partículas com forma irregular são abrangidas pelas categorias acima referidas e devem ser classificadas numa dessas categorias com base no seu rácio de aspetos e no facto de possuírem uma, duas ou três dimensões externas semelhantes.

Estas quatro categorias de formas são ilustradas na figura 1.

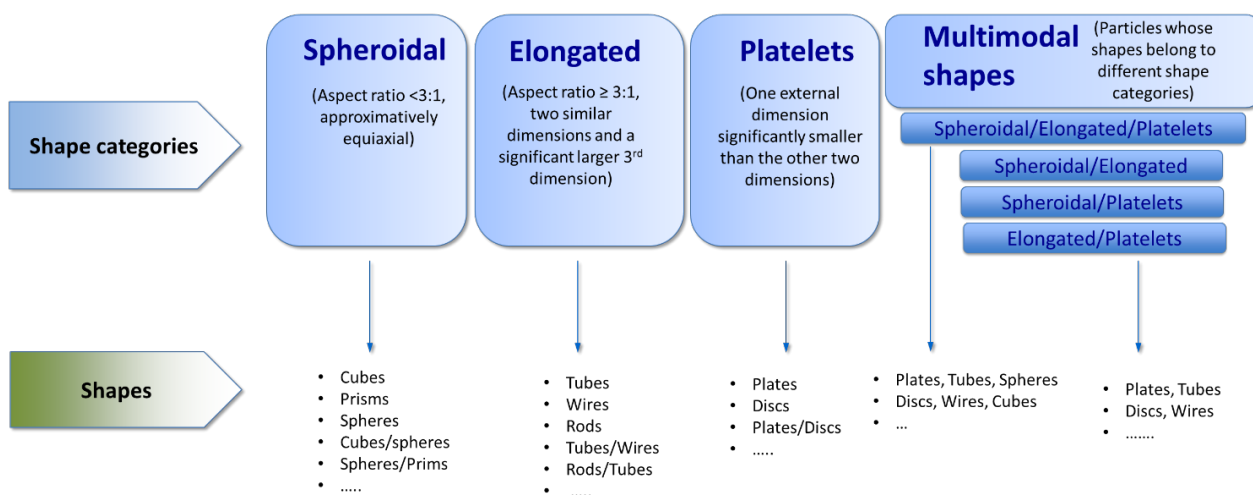


Figura 1: Representação esquemática das categorias de formas e exemplos de algumas formas para as categorias a) esferoideais, b) alongada, c) plaqueta e d) forma multimodal.

- A fim de descrever qualitativamente a forma das partículas que constituem uma determinada nanofoma, o registante deve, em primeiro lugar, identificar a categoria de forma (esferoidal, alongada, plaqueta, multimodal) a que pertence a nanofoma em

- causa. Será atribuída às partículas que constituem uma nanoforma uma das categorias de formas para fins de comunicação. No entanto, importa notar que as partículas provenientes de processos de fabrico distintos que resultam em diferentes formas pertencentes a uma mesma categoria (p. ex., esféricas e cúbicas) devem ser consideradas nanoformas diferentes.
- ii. Nestas categorias genéricas de forma, os registantes devem fornecer também uma descrição mais precisa da forma das partículas (p. ex., partículas esféricas com forma regular, para as nanoformas que se inserem na categoria esferoidal).
 - iii. Devem ser também indicadas outras informações específicas nas seguintes situações:
 - i. Para as nanoformas constituídas por partículas que se enquadram na categoria de forma alongada (isto é, com um rácio de aspetos de $\geq 3:1$) e para as plaquetas, deve ser indicado o rácio de aspetos. O **rácio de aspetos** é um descritor de forma geométrica definido como a relação entre o comprimento (ou dimensão mais comprida) e a largura de uma partícula. É determinado através de medições do tamanho das partículas na nanoforma: medindo a dimensão de comprimento/lateral (ou a dimensão mais comprida) e a largura (ou a dimensão mais curta, perpendicular à dimensão de comprimento) de cada partícula na nanoforma [18]. Se a nanoforma em questão contiver partículas alongadas ou plaquetas, o registante deve comunicar o rácio de aspetos médio, indicando a variação (expressa em gama) e a dimensão de comprimento/lateral (dimensão mais longa da partícula), além da largura/espessura da partícula (conforme também especificado no ponto 3.1.1.2). Estas informações contemplam especificamente as nanoformas constituídas por partículas alongadas ou plaquetas.
 - ii. Para as nanoformas constituídas por partículas que apresentam uma **montagem estrutural**, devem igualmente ser fornecidas informações específicas sobre a montagem estrutural. Exemplos de montagens estruturais incluem as que podem ser encontradas em nanopartículas de elevado rácio de aspetos com estruturas ocas, como os nanotubos, ou em nanopartículas esféricas de múltiplas camadas concêntricas, tal como descritas na norma ISO/TS 80004-2 [19, 20]. Outro exemplo é o das multicamadas formadas em plaquetas, por exemplo em materiais à base de grafeno, constituídas por multicamadas e não em monocamadas. Para esses materiais, é necessário fornecer informações sobre o número de paredes/capas/camadas múltiplas formadas.
 - iii. Para as partículas alongadas e para as plaquetas, recomenda-se aos registantes que forneçam informações sobre a **rigidez** (flexional). No contexto do presente documento, entende-se por rigidez a capacidade de uma partícula ou plaqueta alongada manter a sua forma sem sofrer danos quando sujeita a forças mecânicas (de flexão). Sabe-se que a rigidez, a par do rácio de aspetos, influencia a toxicidade de todas as nanopartículas com elevado rácio de aspetos (HARN) [21]. Embora não exista atualmente um método de medição oficialmente estabelecido para o parâmetro «rigidez», a informação sobre a rigidez das partículas pode ser fornecida, por exemplo, com base em imagens de microscopia eletrónica (p. ex., observando partículas torcidas/deformadas por oposição a partículas direitas), com base na largura das partículas (parâmetro abrangido pelo requisito enunciado no anexo VI, ponto 2.4.2, do REACH) e no comprimento, no número de paredes (para partículas com montagem estrutural), etc.
 - iv. Para as nanoformas com formas multimodais, o resumo a seguir apresentado especifica as informações que devem ser comunicadas.

Resumo das informações a comunicar sobre a forma:

Para resumir, quando comunicar informações sobre a forma de uma única nanoforma, o registante deve fornecer:

- a categoria de forma a que pertence a nanoforma (p. ex., esferooidal),
- a forma específica da nanoforma (p. ex., cúbica),
- o número (médio) de paredes ou camadas para as partículas que apresentam uma montagem estrutural (p. ex., nanotubos, nanoesferas com múltiplas camadas concêntricas) com indicação da variação (expressa em gama),
- uma ou várias imagens de microscopia eletrónica.

Além disso:

Para as **nanoformas** constituídas por **partículas alongadas**, o registante:

- tem de indicar o comprimento médio (dimensão mais comprida) das partículas, a gama que reflete a variabilidade entre lotes e os dados analíticos de apoio,
- tem de fornecer o valor do rácio de aspetos médio, com uma indicação da variação (expressa em gama),
- é recomendado fornecer uma indicação sobre a rigidez: o registante é aconselhado a indicar no dossiê se as partículas que constituem a nanoforma são ou não rígidas.

Para as **plaquetas**, o registante:

- tem de fornecer o valor médio das dimensões laterais (duas dimensões externas ortogonais, sem ser a espessura, visto que esta já está abrangida pelo requisito enunciado no anexo VI, ponto 2.4.2, do Regulamento REACH) das plaquetas, a gama que reflete a variabilidade entre lotes e os dados analíticos de apoio,
- tem de fornecer o valor do rácio de aspetos médio, com uma indicação da variação (expressa em gama),
- é recomendado fornecer uma indicação sobre a rigidez: o registante é aconselhado a indicar no dossiê se as plaquetas são ou não rígidas.

Para as **nanoformas constituídas por partículas de diferentes formas pertencentes a uma mesma categoria**, o registante deve indicar:

- a categoria de forma (p. ex., esferooidal),
- uma composição indicativa quanto às formas específicas da nanoforma individual (p. ex., 30 % de partículas esféricas e 70 % de partículas cúbicas ou 90 % de partículas esféricas e 10 % de partículas cúbicas) e a gama correspondente à variabilidade entre lotes,
- o tamanho das partículas de acordo com a categoria de forma selecionada: para as partículas esferoideais, indicar a distribuição do tamanho de partículas, conforme descrito no ponto 3.1.1; para as partículas alongadas, indicar adicionalmente o comprimento e o rácio de aspetos; e para as plaquetas, indicar a espessura, as dimensões laterais e o rácio de aspetos, conforme descrito anteriormente.

Para as **nanoformas constituídas por partículas com formas multimodais (formas abrangidas por diferentes categorias de formas)**, o registante deve indicar:

- as categorias de forma e as formas específicas das partículas,
- uma composição indicativa em termos de formas específicas da nanoforma individual (p. ex., 30 % de partículas esféricas e 70 % de nanotubos ou 90 % de partículas esféricas e 10 % de nanotubos) e a gama correspondente à variabilidade entre lotes,
- o tamanho das partículas de acordo com as categorias de forma. Isto significa que, se uma nanoforma for constituída por 70 % de partículas cúbicas e 30 % de nanotubos, o tamanho relativo às duas diferentes formas (de acordo com as regras descritas

anteriormente) deve ser indicado separadamente.

3.1.2.2. Cristalinidade

De acordo com o anexo VI, ponto 2.4.4, do Regulamento REACH, têm ser atribuídas informações sobre a cristalinidade atribuídas às diferentes nanoformas. As nanoformas podem ser constituídas por átomos organizados em matrizes periódicas (nanoforma cristalina) ou em átomos dispostos em conjuntos aleatórios sem periodicidade atômica/molecular alargada (nanoformas amorfas). Além disso, no caso das nanoformas cristalinas de uma substância, podem (co)existir diferentes estruturas de cristal.

3.1.2.2.1. Distinção entre cada nanoforma

Cada nanoforma de uma substância tem uma estrutura amorfa ou cristalina específica ou uma combinação destas duas estruturas. Qualquer alteração na estrutura que não seja uma variabilidade entre lotes implica a criação de outra nanoforma.

Importa notar que algumas nanoformas podem ser constituídas por partículas com diferentes estruturas de cristal presentes simultaneamente. Esse tipo de nanoformas não é obtido pela mistura física de partículas de duas estruturas de cristal diferentes, mas sim por processos específicos que resultam em pós contendo partículas com diferentes estruturas de cristal. Exemplos deste tipo incluem o pó de dióxido de titânio, em que o anatásio e as partículas de rutilo estão presentes no pó [22]. Quando ocorre uma variação na proporção das diferentes estruturas de cristal para além da variabilidade entre lotes, deve ser determinada uma nanoforma diferente.

3.1.2.2.2. Requisitos relativos ao método de medição ou de cálculo

As informações sobre a cristalinidade podem ser obtidas através da análise do material por difração de elétrons ou (mais frequentemente) difração de raios X (XRD). A XRD permite obter informações sobre a estrutura do cristal (p. ex., a simetria dos átomos na célula unitária e no tamanho da célula unitária); pode permitir a identificação e quantificação indicativa das estruturas de cristais contidas numa mistura. Podem ser utilizadas diferentes experiências ou técnicas de difração/dispersão (p. ex., difração/dispersão de pequena ou grande abertura angular) consoante o tipo de informação estrutural que se pretende obter [23].

Para a caracterização de nanoformas amorfas ou parcialmente amorfas, pode ser necessário utilizar mais de uma técnica (p. ex., XRD e espectroscopia de absorção de raios X - XAS) para obter uma imagem completa das frações amorfas e cristalinas das nanoformas [24]. Pode ser realizada uma análise quantitativa utilizando o método Rietveld num modelo de difração de raios X. O método consiste em ajustar o modelo de difração com perfis e contextos calculados, de modo a obter uma análise quantitativa precisa de uma forma que contenha partículas com diferentes estruturas cristalinas e/ou amorfas [25]. Poderá ser também necessário obter imagens TEM de alta resolução para demonstrar a natureza amorfa das nanoformas.

3.1.2.2.3. Comunicação de informações no dossiê

Ao indicar no dossiê informações sobre a cristalinidade de uma nanoforma individual, o registante deve fornecer especificamente:

- dados analíticos que comprovem a natureza amorfa/cristalina da nanoforma,
- uma descrição do(s) método(s) analítico(s) utilizado(s) (incluindo informações sobre o material de referência), as funções e o(s) método(s) de cálculo utilizados, bem como uma descrição das incertezas do método. A descrição deve ser feita com um nível de detalhe que permita reproduzir o método,
- para as nanoformas cristalinas, o registante deve indicar o nome da estrutura de

cristais (p. ex., rutilo) ou os parâmetros cristalográficos conexos (sistema cristalográfico, parâmetros de rede cristalina).

Além das informações acima referidas, o registante deve apresentar de forma clara no dossiê:

Para as **nanoformas cristalinas** constituídas por partículas com mais de **uma estrutura cristalina**:

- a percentagem e o tipo de cada estrutura cristalina diferente que esteja presente (p. ex., 20 % (m/m) de rutilo, 80 % (m/m) de anatásio) e a gama correspondente à variabilidade entre lotes.

Para as **nanoformas parcialmente cristalinas**:

- a percentagem e o tipo de estrutura(s) cristalina(s), a percentagem de fração amorfa (p. ex., 20 % (m/m) de rutilo, 70 % (m/m) de anatásio, 10 % (m/m) de dióxido de titânio amorfo) e as gamas correspondentes à variabilidade entre lotes.

3.1.3. Funcionalização ou tratamento da superfície e identificação de cada agente, incluindo a denominação IUPAC e o número CAS ou CE

De acordo com o anexo VI, ponto 2.4.3., do Regulamento REACH, a caracterização de uma nanoforma de uma substância deve incluir uma «Descrição da funcionalização ou do tratamento da superfície e identificação de cada agente, incluindo a denominação IUPAC e o número CAS ou CE».

3.1.3.1. Distinção entre cada nanoforma

A funcionalização ou o tratamento da superfície podem ser definidos como uma reação entre os grupos funcionais na superfície de uma partícula e uma substância designada de substância de tratamento de superfícies. A superfície das partículas pode ser modificada através de um ou vários tratamentos de superfície e o(s) tratamento(s) pode(m) cobrir total ou parcialmente a superfície das partículas.

As partículas podem ser extensivamente modificadas com a adição de vários agentes às suas superfícies (p. ex., tratamento inorgânico, tratamento orgânico) ou a alteração das suas funcionalidades de superfície (p. ex., tratamento oxidativo, tratamento redutor). Por exemplo, as partículas de sílica amorfa sintética podem ser funcionalizadas com agentes de tratamento de superfície muito diferentes (p. ex., alumina, triclorometilsilano, baixa densidade do grupo silanol, alta densidade do grupo silanol, etc.).

A funcionalização/tratamento de superfície pode ser aplicada para controlar propriedades das partículas como a capacidade de dispersão em solventes específicos (água, orgânicos, polímeros, etc.), a reatividade (p. ex., aumentar a atividade catalítica ou desativá-la totalmente), a solubilidade/velocidade de dissolução (p. ex., tratamento de carbonato de cálcio, prata, óxido de zinco, etc.), entre outros.

O tratamento de superfície pode ser referente a tratamento orgânico de superfície (p. ex., superfícies de partículas de sílica modificadas com alquilsilano), tratamento inorgânico de superfície (p. ex., superfícies de partículas de TiO₂ modificadas com alumina, zircónio, sílica, etc.) ou tratamentos sequenciais inorgânicos e orgânicos a um determinado núcleo de partículas (p. ex., superfícies de partículas de TiO₂ modificadas sequencialmente com zircónio, alumina, sílica e alquilsilano, originando camadas de químicas diferentes com o alquilsilano como última camada/camada exterior).

No sítio Web da DaNA, é apresentado um esquema útil de possíveis tipos de

tratamento/funcionalização de superfícies: <https://nanopartikel.info/en/nanoinfo/cross-cutting/993-coatings-cross-cutting-section> [26].

Para além da variabilidade entre lotes verificada no agente de tratamento de superfície aplicado, qualquer variação nas condições de reação, na razão molar do agente de tratamento de superfície aplicado implica a determinação de uma nanoforma diferente.

3.1.3.2. Requisitos relativos ao método de medição ou de cálculo

O registante deve selecionar o(s) método(s) analítico(s) mais adequado(s) que permita(m) obter uma imagem completa da composição global da nanoforma (a composição da partícula como um todo, incluindo o seu tratamento de superfície). Recomenda-se igualmente ao registante que forneça, sempre que possível, dados analíticos que apoiem especificamente a identificação das funcionalidades/camadas de tratamento formadas na superfície da partícula. Em função da natureza do agente de tratamento (p. ex., inorgânico ou orgânico), podem ser utilizados diferentes tipos de técnicas analíticas (p. ex., IR, NMR, TGA, ICP-MS, XRF, XPS, EDX, GC-MS, MALDI-TOF, etc.) para a identificação e quantificação do tratamento de superfície. Foram desenvolvidos protocolos específicos para a análise quantitativa de revestimentos de superfície inorgânicos e orgânicos no âmbito do NANOREG [27] e pela ISO [28].

3.1.3.3. Comunicação de informações no dossiê

Quando comunicar informações sobre o tratamento de superfície/funcionalização de uma nanoforma, o registante deve indicar o seguinte:

- a denominação IUPAC e número CAS ou CE de cada agente utilizado para a funcionalização/tratamento de superfície,
- uma descrição das principais características do processo: uma descrição do tipo de processo/reação (hidrólise, tratamento de oxigénio, lavagem ácida, etc.), juntamente com intervalos relevantes de parâmetros de processo, como as condições de reação (pH, temperatura) e qualquer fase de purificação aplicada,
- a razão molar de cada agente de tratamento de superfície utilizado,
- uma descrição das funcionalidades introduzidas pelo tratamento (p. ex., grupos carboxilo, amino, hidroxilo),
- informações sobre a contribuição indicativa, em massa, do(s) agente(s) de tratamento de superfície para o peso total da partícula,
- sempre que possível, a indicação da percentagem de cobertura da superfície da partícula, a contribuição em massa e a percentagem indicativa de cobertura da superfície da partícula podem ser fornecidas com base no conhecimento do tipo de reação que ocorre, na quantidade de material de base utilizado, nas fases de purificação, em combinação com as informações obtidas através da utilização de técnicas de análise normalizadas, como a ICP, XRF, IR, a análise elementar de C, H, N, O e S (como parte da determinação da composição global da nanoforma),
- uma descrição do(s) método(s) analítico(s) utilizado(s) para determinar a composição global da nanoforma, incluindo o seu tratamento de superfície. a descrição dos métodos deve ser feita com um nível de detalhe que permita a sua reprodução.

Podem também ser apresentados esquemas da funcionalização/tratamento para uma descrição visual do tratamento, incluindo das funcionalidades formadas à superfície das partículas que constituem determinadas nanoformas.

Por exemplo, os organossilanos são agentes de ligação importantes utilizados para modificar a química de superfície [29]. A figura

Figura2 apresenta um exemplo da química de ligação de um organossilano.

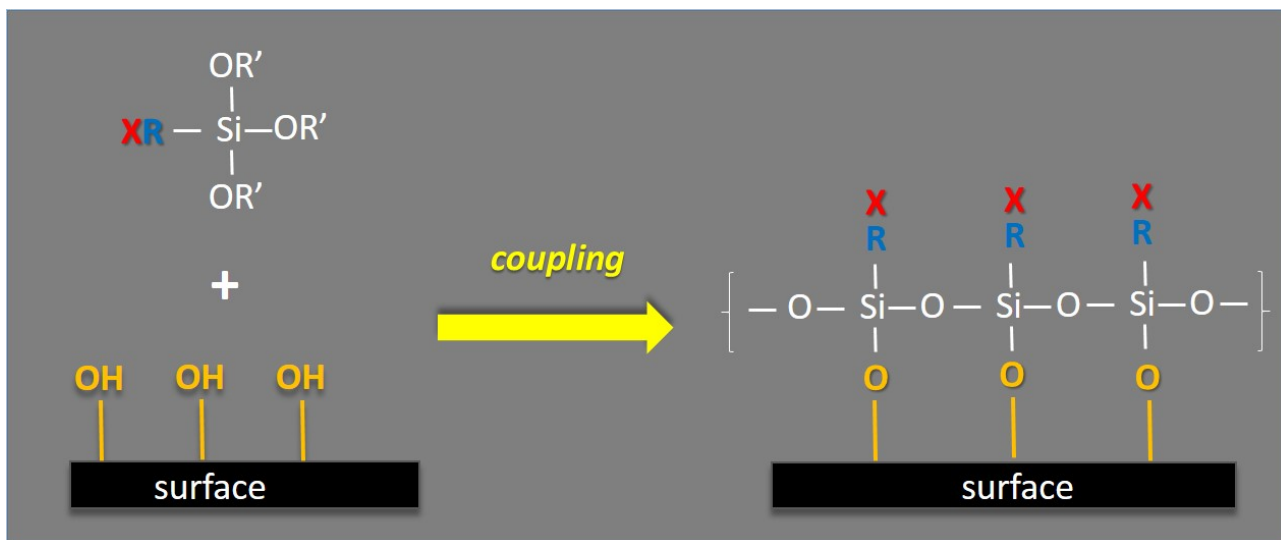


Figura 2: Esquema de um agente de tratamento de superfície organossilano $\text{XR}-\text{Si}-(\text{OR}')_3$ e a química transmitida à superfície da partícula após o tratamento de superfície.

Os grupos alcoxissilanos $-\text{Si}-(\text{OR}')_3$ reagem por hidrólise e por reações de condensação com grupos hidroxilo da superfície para formar ligações covalentes de polisiloxanos funcionais com a superfície. Importa referir que as químicas do agente e da superfície tratada são diferentes. $\text{X}-\text{R}-\text{Si}(\text{OR}')_3$ é uma molécula de organossilano em que X = uma fração orgânica não hidrolisável, por exemplo, vinilo, OR' = um grupo hidrolisável, tal como um grupo alcoxi que pode reagir com várias formas de grupos hidroxilo. R é um espaçador que pode ser, por exemplo, uma cadeia alquílica linear.

Tratamentos de superfície múltiplos/sequenciais

Quando são aplicados tratamentos sequenciais de superfície a uma nanoforma podem formar-se múltiplas camadas (ver figura 3) que podem cobrir total ou parcialmente a superfície da partícula.

Quando se formam múltiplas camadas, devem ser fornecidas informações sobre a funcionalização/tratamento de superfície, conforme descrito anteriormente, para cada camada superficial diferente. O registante deve, por conseguinte, fornecer a identificação de cada agente utilizado para cada funcionalização/tratamento de superfície sequencial, incluindo o nome IUPAC e o número CAS ou CE.

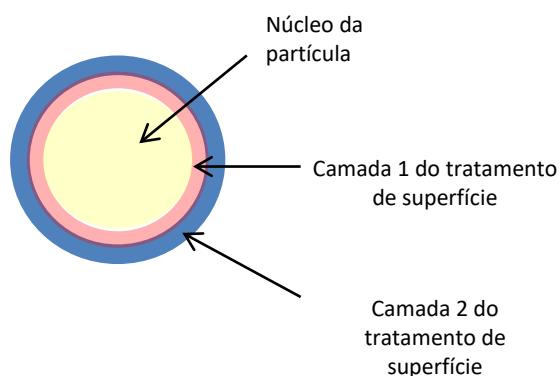


Figura 3: Representação esquemática idealizada de uma nanoforma cuja superfície foi

modificada através de tratamentos de superfície sequenciais.

O registante deve fornecer a contribuição em massa (m/m) de cada agente de tratamento de superfície e, sempre que possível, uma indicação da percentagem de cobertura da superfície da partícula para cada camada individual.

Quando for obtida uma cobertura incompleta ou não homogénea na superfície das partículas, recomenda-se ao registante que forneça uma indicação (p. ex., sob a forma de esquema) da distribuição e da quantidade dos diferentes componentes de tratamento de superfície na superfície das partículas.

3.1.4. Superfície específica (por volume, por massa ou por ambos)

De acordo com o anexo VI, ponto 2.4.5, do Regulamento REACH, devem ser comunicadas informações sobre a superfície (superfície específica por volume, por massa ou por ambos) para as nanoformas de uma substância.

A área superficial de um material também pode constituir um parâmetro útil para determinar se o material em questão corresponde à definição de nanomaterial. De acordo com a atual recomendação da CE relativa à definição de um nanomaterial, os materiais com uma superfície específica por volume $> 60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ são nanomateriais, embora os materiais com uma superfície específica por volume $< 60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ sejam também considerados nanomateriais se a distribuição número-tamanho das partículas cumprir os critérios da definição. Vários fatores, como a forma das partículas, a porosidade e a agregação, podem afetar a aplicação deste critério de VSSA [30]. Para mais informações sobre o papel, bem como sobre os desafios inerentes à utilização do critério de superfície para determinar se um material deve ser considerado um nanomaterial, consultar o relatório do JRC intitulado *An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial* [8], bem como o manual sobre métodos NanoDefine [10].

3.1.4.1. Distinção entre cada nanoforma

Para as nanoformas, a superfície específica representa um dos parâmetros de caracterização exigidos pela regulamentação. Cada nanoforma terá uma superfície específica com variabilidade entre lotes. Qualquer variabilidade na superfície específica para além da variabilidade entre lotes implica a determinação de uma nanoforma diferente. A variabilidade entre lotes é refletida pela gama de valores a comunicar conforme descrito na secção 3.1.4.3.

Uma vez que a superfície específica está, em princípio, relacionada com o tamanho das partículas (em que as partículas mais pequenas têm, em geral, superfícies específicas relativamente maiores, e vice-versa, sendo todas as outras características iguais, incluindo a forma e a porosidade), o tamanho das partículas e a superfície específica de qualquer nanoforma específica estão ligados entre si. Por conseguinte, uma vez que as alterações deliberadas na distribuição do tamanho das partículas dão origem a novas nanoformas (conforme descrito na secção relativa à distribuição do tamanho das partículas), daí resultam também, na maioria dos casos, alterações na superfície específica da (nova) nanoforma.

3.1.4.2. Requisitos relativos ao método de medição ou de cálculo

A área de superfície é medida como a superfície total da substância, incluindo a superfície interna e a superfície externa da substância. A informação pode representar a área de superfície total da nanoforma por unidade de massa (superfície específica por massa, em unidades de m^2/g) ou, em alternativa, a área de superfície da nanoforma por volume unitário (superfície específica por volume, em unidades de m^2/cm^3).

A superfície específica de uma nanoforma é geralmente medida por adsorção de gás utilizando

a isotérmica de Brunauer-Emmett-Teller (BET). Nessa técnica, é utilizado um gás inerte, tipicamente azoto, como adsorvato. Importa notar que a identidade do gás adsorvido utilizado na medição pode ter impacto nos resultados obtidos. A medição da superfície específica por volume utilizando o método BET exige informações sobre a densidade da substância em questão.

O princípio do método consiste em medir o gás adsorvido à superfície do material como monocamada. A técnica mede a quantidade de gás adsorvido em função da pressão, mantendo a temperatura constante, e esta quantidade adsorvida é determinada em relação à pressão relativa para obter uma isotérmica de adsorção. A isotérmica de adsorção é então utilizada para calcular a superfície da monocamada equivalente à quantidade de gás adsorvido, aplicando a equação BET. A norma ISO 9277:2010 [31] apresenta um método normalizado para determinar a superfície específica dos sólidos por adsorção de gás (BET)⁷. O método BET não é, todavia, aplicável a todos os materiais, e a referida norma ISO só é aplicável às isotérmicas de adsorção de tipo II e IV. O anexo C da norma ISO fornece uma estratégia para a determinação de uma superfície específica de materiais com uma isotérmica de tipo I. O relatório técnico da IUPAC sobre esta matéria fornece mais informações sobre a aplicação de métodos de adsorção física de gases para avaliar superfícies. [32] A medição de uma superfície específica pode ser efetuada com métodos diferentes da adsorção de gás, que poderão ser efetivamente necessários em alguns casos (p. ex., partículas em suspensão).

O cálculo de uma superfície específica por volume através do método BET exige informações sobre a densidade da substância em questão. A indicação de dados sobre a densidade **relativa** é um requisito de informação nos termos do anexo VII, ponto 7.4, Regulamento REACH, tendo a ECHA publicado orientações onde podem ser consultadas informações sobre como medir e comunicar a densidade relativa [33]. No entanto, é necessário ter em conta algumas distinções importantes para obter um valor correto nas medições de uma superfície específica por volume.

- O termo densidade, assim como o termo densidade relativa, pode referir-se a diferentes valores/conceitos. A densidade relativa representa a densidade de uma substância em relação à densidade da água, e este é um valor sem dimensão (ver capítulo R.7a do Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química) [33]. No entanto, para comunicar a densidade relativa, são necessárias informações sobre a densidade real. Além disso, a densidade pode muitas vezes referir-se a diferentes valores, incluindo: a densidade aparente, a densidade de compactação e densidade seca.

A medição destes diferentes valores é efetuada através de métodos diferentes. Para calcular a superfície específica por volume, são necessárias informações sobre a **densidade seca**, enquanto as informações sobre a densidade aparente ou de compactação são inadequadas para calcular a superfície específica por volume. Densidade é o quociente entre a massa m e o seu volume V . A densidade seca é obtida quando a medição do volume exclui os espaços vazios entre as partículas e os espaços porosos no interior de uma partícula. A densidade seca é normalmente medida por picnometria gasosa (p. ex., utilizando o método indicado pela norma ISO 12154:2014). O atual projeto de Orientações relativas a testes da OCDE sobre a medição de superfícies através do método BET fornece informações adicionais sobre a forma adequada de medir a densidade para converter a superfície específica por massa em superfície específica por volume.

3.1.4.3. Comunicação de informações no dossiê

Quando comunicarem informações sobre nanoformas individuais, os registantes devem indicar,

⁷ De acordo com o relatório do JRC [9], o nanomaterial tem de ser um material sólido que contém (ou consiste em) partículas.

para cada nanoforma:

- a superfície específica da nanoforma (por massa, por volume ou por ambos),
- a gama de valores para uma nanoforma individual, refletindo a variabilidade entre lotes,
- uma descrição do método utilizado para determinar a área de superfície,
- quando comunicarem a superfície específica por volume obtida através de medições por método BET, os registantes devem também apresentar informações sobre a densidade seca necessárias para determinar a superfície específica por volume.

4. Conjuntos de nanoformas

De acordo com o anexo VI do REACH: *Um «conjunto de nanoformas semelhantes» é um grupo de nanoformas caracterizadas de acordo com o ponto 2.4, em que a delimitação claramente definida dos parâmetros estabelecidos nos pontos 2.4.2 a 2.4.5 relativos a cada nanoforma incluída no conjunto permite ainda concluir que as respetivas avaliações dos perigos, da exposição e dos riscos destas nanoformas podem ser realizadas em conjunto. Deve ser fornecida uma justificação que demonstre que uma variação dentro destes limites não afeta as avaliações dos perigos, da exposição e dos riscos das nanoformas semelhantes incluídas no conjunto. Cada nanoforma apenas pode pertencer a um conjunto de nanoformas semelhantes.*

O(s) registante(s) pode(m) deste modo identificar e caracterizar nanoformas sob a forma de «conjuntos de nanoformas semelhantes», desde que sejam cumpridas condições explícitas:

- 1) A delimitação dos parâmetros referidos nos pontos 2.4.2 a 2.4.5 deve ser claramente definida. Neste caso, as variações decorrerão da combinação de informações sobre diferentes nanoformas (ou seja, parâmetros como a forma, a distribuição do tamanho das partículas, o tratamento de superfície, a superfície específica, etc.) são diferentes; ver secção 3, para mais informações sobre as situações que criam diferentes nanoformas).
- 2) Deve ser fornecida uma justificação sobre:
 - O motivo pelo qual a avaliação dos perigos pode ser realizada conjuntamente, ou seja, o motivo pelo qual foi atribuído o mesmo perfil de perigo a todas as nanoformas que fazem parte do conjunto. É permitida uma ligeira variabilidade, desde que a avaliação dos perigos seja conservadora e que seja possível chegar a uma única conclusão quanto ao perigo para todo o conjunto. Por exemplo, na tomada em conta da distribuição do tamanho das partículas: as alterações graduais ao nível dos perigos decorrentes da redução do tamanho das partículas podem aplicar-se ao mesmo conjunto. Tal pode ser justificado por uma escolha adequada do material de ensaio.

Importa notar que este caso contempla todas as informações fornecidas em conformidade com os anexos VII a X. As informações fornecidas têm de ser representativas para todas as nanoformas que fazem parte do conjunto. Tal inclui informações fornecidas de acordo com os novos parâmetros nanoespecíficos, como o anexo VII, ponto 7.14-A (Pulverulência).

O desenvolvimento de um conjunto de nanoformas não deve substituir a aplicação de métodos comparativos entre nanoformas. Se um registante puder demonstrar que a avaliação dos perigos é válida para várias nanoformas com base numa justificação que se aplica genericamente a todos os parâmetros, pode criar um conjunto de nanoformas. Todavia, se o registante tiver de considerar hipóteses específicas para diferentes

parâmetros, as nanoformas terão de ser contempladas separadamente.

Tal não significa necessariamente que o registante tenha de desenvolver diferentes conjuntos de dados para cada nanoforma. Poderá, em vez disso, aplicar um método comparativo por interpolação para essas diferentes nanoformas, em conformidade com o anexo XI, ponto 1.5, do REACH.

A justificação deve ser sempre acompanhada de dados comprovativos, podendo incluir propostas de ensaio que apoiem a hipótese.

- O motivo pelo qual a avaliação da exposição e dos riscos pode também ser realizada de forma comum para o conjunto de nanoformas. Na prática, se for aplicável o mesmo perfil de perigo e se for possível chegar a uma conclusão comum sobre a avaliação da exposição para o conjunto de nanoformas, a avaliação dos riscos deve abranger também esse conjunto.

A avaliação dos perigos das nanoformas e a avaliação da exposição servem de base à avaliação dos riscos. Os *desenvolvimentos a seguir mencionados centram-se nas condições em que* a avaliação dos perigos das nanoformas incluídas num conjunto pode ser realizada conjuntamente.

No que diz respeito à avaliação da exposição das nanoformas ou dos conjuntos de nanoformas: o facto de as nanoformas individuais terem utilizações diferentes não significa que seja necessário criar nanoformas ou conjuntos diferentes. No entanto, deverá ser elaborada para o conjunto de nanoformas uma lista completa de utilizações (e atividades contributivas correspondentes) para cada nanoforma individual. Se for caso disso, as utilizações identificadas têm de ser avaliadas e comprovadas como sendo seguras. Essa avaliação deve ser relevante para todas as nanoformas, mesmo que, na prática, uma nanoforma específica não tenha (ainda) uma utilização específica.

A fim de facilitar a formação de um conjunto de nanoformas, as presentes orientações preveem, para cada parâmetro, princípios que especificam os limites aplicáveis a um conjunto de nanoformas. Estes princípios indicam os casos em que as diferenças nos parâmetros de caracterização referidos no anexo VI, pontos 2.4.2 a 2.4.5, podem justificar a necessidade de formar um conjunto diferente de nanoformas. As orientações também fornecem conselhos sobre as informações que devem ser comunicadas para justificar cada conjunto de nanoformas.

Da mesma forma que para a identificação das nanoformas (ver secção 3), as explicações sobre como criar um conjunto de nanoformas são fornecidas por parâmetro individual, para maior clareza. No entanto, ao criar um conjunto, a variabilidade de todos os parâmetros de caracterização referidos no anexo VI, pontos 2.4.2 a 2.4.5, deve ser tida em conta juntamente com a composição química.

Se o registante criar um conjunto de nanoformas, as informações comunicadas devem ser aplicáveis a todo o conjunto. Os princípios de comunicação definidos na secção 3 para as nanoformas individuais devem ser aplicados para comunicar as características das nanoformas que definem os limites do conjunto.

Uma nanoforma só pode pertencer a um conjunto de nanoformas semelhantes.

4.1. Distribuição do tamanho das partículas e fração do número de partículas

4.1.1. Princípios relativos aos limites dos conjuntos de nanoformas

Se os atuais conhecimentos científicos demonstrarem que, para uma determinada substância, existe um limiar de tamanho de partículas na gama de 1 a 100 nm que induz um efeito específico em partículas de tamanho inferior/superior a esse valor, o registante deve definir dois conjuntos diferentes de nanoformas. Se uma determinada nanoforma contiver partículas de tamanho inferior ou superior ao limiar, o registante pode considerar, mediante justificação, em que conjunto será inserida a nanoforma (p. ex., incluindo essa nanoforma num conjunto baseado em considerações de pior cenário possível). O tamanho limiar varia consoante a substância, e o impacto nalgumas propriedades pode ser mais ou menos significativo conforme cada caso específico. O efeito de limiar relativo ao tamanho das partículas pode estar relacionado com o confinamento quântico ou com outras propriedades que afetam o perigo (p. ex., a rigidez). O registante deve avaliar, com base nas informações disponíveis, se existe um efeito de limiar para as nanoformas incluídas no conjunto. O registante deve incluir esta avaliação na justificação.

Tendo em conta o impacto do tamanho das partículas nas propriedades da substância, incluindo o perigo da substância, o registante deve ter em conta o impacto da distribuição do tamanho das partículas quando criar um conjunto de nanoformas. O registante deve justificar por que razão a distribuição do tamanho de partículas das diferentes nanoformas incluídas no conjunto não altera a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos dessas nanoformas. A justificação do registante deve contemplar, no mínimo, as seguintes questões:

- Em que medida o tamanho das partículas das diferentes nanoformas influencia a velocidade de dissolução e a solubilidade dos componentes do conjunto?
- Em que medida o tamanho das partículas das diferentes nanoformas que fazem parte do conjunto influencia o comportamento toxicocinético, assim como o destino e a (bio)disponibilidade ambiental dos componentes do conjunto?
- Em que medida o tamanho das partículas das diferentes nanoformas que fazem parte do conjunto influencia a (eco)toxicidade dos componentes do conjunto? Existe uma relação direta entre o tamanho das partículas e a (eco)toxicidade?

4.1.2. Comunicação de informações no dossiê

Em conformidade com os requisitos mencionados na secção 3.1.1.2.1 para uma nanoforma individual, um registante que comunique um conjunto de nanoformas deve indicar, no mínimo, a distribuição do tamanho das partículas e a fração do número de partículas das nanoformas incluídas no conjunto com o menor e o maior valor d_{10} , d_{50} e d_{90} . O registante deve também indicar os limites do conjunto de nanoformas definidos pelo menor valor d_{10} e o maior valor d_{90} .

O registante deve apresentar uma justificação demonstrando que os perigos das nanoformas que fazem parte do conjunto podem ser avaliados conjuntamente. Com base nos princípios relativos aos limites acima descritos, deve ser apresentada uma justificação para demonstrar que os perigos das nanoformas incluídas no conjunto podem ser avaliados conjuntamente. O registante deve igualmente apresentar provas científicas adequadas e fiáveis em que se baseia essa justificação.

4.2. Forma, rácio de aspetos e outras características morfológicas

4.2.1. Forma, incluindo o rácio de aspetos, e informações sobre a montagem estrutural

4.2.1.1. Princípios relativos aos limites dos conjuntos de nanoformas

O tamanho das partículas pode influenciar o mecanismo de interação de uma nanoforma com uma célula (p. ex., a forma é um fator importante que determina a internalização das nanopartículas) [34] e pode afetar a cinética de deposição e absorção no corpo [35]. Por exemplo, o tamanho das partículas pode influenciar a deposição de nanomateriais nos pulmões, após inalação [35].

Dado o impacto que a forma das partículas pode ter nas propriedades (eco)toxicológicas das nanoformas, as diferenças na forma das partículas devem ser sempre consideradas quando forem definidos conjuntos de nanoformas. Se as nanoformas da substância registada pertencerem a diferentes categorias de forma (esferoidais, alongadas, plaquetas ou formas multimodais, conforme definidas na secção 3.1.2.1.3), essas nanoformas não devem, *a priori*, ser incluídas num mesmo conjunto de nanoformas. O registante pode ponderar a inclusão de nanoformas num mesmo conjunto (p. ex., esférico e alongado), se não existirem diferenças significativas no rácio de aspetos (p. ex., nanoformas com rácio de aspetos de 3:1 e nanoformas com rácio de aspetos de 4:1), mas deve fornecer uma justificação para esse efeito.

Nanoformas esféricas

As nanoformas com partículas de diferentes formas que se enquadram na categoria de partículas esféricas (p. ex., nanoformas esféricas e piramidais) podem ter ou não um perfil de risco diferente. Poderão ter de ser incluídas em conjuntos diferentes se as publicações científicas/os ensaios (eco)toxicológicos indicarem que a diferença na forma das partículas implica uma diferença no perfil (eco)toxicológico. Por conseguinte, se o registante decidir comunicar, dentro de um mesmo conjunto de nanoformas, a existência de nanoformas com partículas de diferentes formas, mas pertencentes à categoria de partículas esféricas, deve justificar por que razão essas diferenças de forma não afetam o perfil de perigo das diferentes nanoformas. Para essa justificação, poderá, por exemplo, apresentar documentos de apoio que demonstrem que a diferença de forma de uma nanoforma não afeta o perfil de perigo, ou indicar os critérios enunciados em quadros estabelecidos sobre agrupamento de nanoformas; ver, por exemplo, o quadro definido pelo ECETOC aplicável à toxicidade por inalação [36].

Plaquetas

A forma específica (placas, discos, etc.), assim como a espessura e as dimensões laterais das plaquetas, podem variar. O registante deve justificar em que medida estes parâmetros irão afetar o perfil (eco)toxicológico das diferentes nanoformas. Quando forem comunicadas diferentes nanoformas em conjunto, o registante deve justificar em que medida as variações não afetam o perfil de perigo.

Nanoformas alongadas

As nanoformas com partículas de diferentes formas (p. ex., nanotubos, nanofios, nanovaretas) pertencentes à categoria das partículas alongadas são suscetíveis de ter propriedades diferentes e um perfil de risco diferente. Por princípio, não devem ser incluídas num mesmo conjunto.

Além disso, para as partículas alongadas, e especialmente para as partículas com elevado rácio de aspetos, existem diferentes parâmetros que podem influenciar a sua (eco)toxicidade. O registante tem de considerar, em primeiro lugar, a variação da largura (ou seja, o diâmetro transversal).

A largura, juntamente com o comprimento, é considerada um parâmetro crítico que pode ser usado como indicação da rigidez dessas nanoformas. A análise da rigidez está, deste modo, relacionada com o requisito relativo à distribuição do tamanho das partículas mencionado no anexo VI, ponto 2.4.2, do REACH, e o registante deve justificar de que forma a variação da largura das partículas das diferentes formas afetará a rigidez das partículas e, conseqüentemente, o perfil (eco)toxicológico das diferentes nanoformas. Quando houver uma variação na largura das partículas de nanoformas pertencentes a um conjunto, o registante deve apresentar uma justificação que demonstre que essa variação não afeta a avaliação dos perigos dessas nanoformas no seu conjunto.

Quando criar o conjunto de nanoformas, o registante deve igualmente ter em conta as variações de comprimento e de rácio de aspetos das partículas alongadas. Quando houver uma variação no comprimento e/ou no rácio de aspetos das partículas de nanoformas pertencentes a um conjunto, o registante deve apresentar uma justificação que demonstre que essa variação não afeta a avaliação dos perigos dessas nanoformas no seu conjunto.

O registante deverá, assim, determinar se criará outros conjuntos baseados nestes parâmetros adicionais e justificar as suas escolhas no dossiê de registo. Quando for reconhecido (p. ex., através da literatura ou de ensaios) que determinados valores-limite de comprimento são suscetíveis de gerar um comportamento diferente, por exemplo, por estarem associados ao potencial risco carcinogénico típico dos materiais semelhantes a fibras, o registante deve ter esses valores-limite em conta quando criar um conjunto de nanoformas. Isto significa que, se for previsto um risco diferente quando o comprimento for superior, por exemplo, a 15 µm, e houver algumas nanoformas com comprimento superior e outras com comprimento inferior a 15 µm, devem ser criados dois conjuntos diferentes de nanoformas. Se uma determinada nanoforma contiver partículas com valores de comprimento inferiores ou superiores ao limiar, o registante pode considerar, mediante justificação, em que conjunto será inserida a nanoforma (p. ex., incluindo essa nanoforma num conjunto baseado em considerações de pior cenário possível).

Formas multimodais

Quando uma nanoforma é constituída por partículas com formas que se enquadram em diferentes categorias de formas (p. ex., esferas e fios), esta nanoforma deve, em princípio, ser comunicada individualmente (ou seja, deve ser criado um novo conjunto). O registante pode, ainda assim, considerar a inclusão dessa nanoforma num conjunto, juntamente com outras nanoformas cujas partículas se enquadrem numa destas categorias de forma, devendo justificar essa inclusão com base nos motivos acima identificados para as respetivas formas.

Por exemplo, poderá ser reconhecido que uma nanoforma com um rácio de aspetos elevado tem uma (eco)toxicidade superior à de uma nanoforma constituída por partículas com outras formas, podendo, por conseguinte, esta última ser incluída num conjunto de nanoformas constituídas por partículas com rácio de aspetos elevado, justificando-se esta opção com base no pior cenário possível. Importa salientar que a justificação deve abranger todos os parâmetros, ou seja, o registante deve poder justificar que a forma específica tem uma (eco)toxicidade inferior tendo em conta todos os parâmetros.

4.2.1.2. Comunicação de informações no dossiê

Quando comunicar um conjunto de nanoformas, o registante deve sempre indicar:

- a categoria de forma do conjunto (p. ex., esférico),
- uma lista das formas específicas abrangidas por um determinado conjunto (p. ex., esférico, cúbico, piramidal),
- o número de paredes ou de camadas, expressa em gama, para as partículas com montagem estrutural (p. ex., nanotubos, nanoesferas com múltiplas camadas concêntricas), a gama deve refletir a variação entre as nanoformas que fazem parte do conjunto,
- uma imagem de microscopia eletrónica para cada nanoforma com forma diferente incluída no conjunto (ou seja, uma para a forma esférica, outra para a forma cúbica) ou para cada nanoforma com uma diferente combinação de formas diferentes. Isto significa, na prática, que, se um conjunto inclui duas nanoformas compostas por 100 % de partículas esféricas, duas nanoformas compostas por 100 % de partículas cúbicas e três nanoformas com diferentes concentrações de partículas cúbicas e esféricas, devem ser fornecidas no total três imagens de microscopia eletrónica (uma para as 100 % esféricas, uma para as 100% cúbicas e uma imagem representativa para as nanoformas com combinação de partículas esféricas/cúbicas).

Além disso:

Para um conjunto de **nanofomas alongadas**, o registante deve indicar:

- a gama de rácios de aspeto das diferentes nanoformas incluídas no conjunto,
- o comprimento máximo e mínimo das nanoformas que fazem parte do conjunto,
- quando relevante (p. ex., quando é referido o parâmetro de rigidez na justificação), uma indicação da rigidez das nanoformas que fazem parte do conjunto (p. ex., com base nos diâmetros/nas larguras transversais).

Para um conjunto de nanoformas constituído por **plaquetas**, o registante deve fornecer:

- a gama de rácios de aspeto das diferentes nanoformas incluídas no conjunto,
- os limites do conjunto no que diz respeito às dimensões laterais (ou seja, as duas dimensões ortogonais, sem ser a espessura): o valor máximo e mínimo das dimensões laterais das nanoformas que fazem parte do conjunto,
- quando relevante (p. ex., quando é referido o parâmetro de rigidez na justificação), uma indicação da rigidez das nanoformas que fazem parte do conjunto.

Para **um conjunto que inclui nanoformas constituídas por partículas com diferentes formas que se inserem numa mesma categoria de forma**, o registante deve fornecer:

- a categoria de forma das nanoformas incluídas no conjunto (p. ex., esférico),
- a gama (em percentagem do número) das formas incluídas no conjunto (p. ex., o conjunto inclui nanoformas constituídas por 20-40 % de partículas esféricas e 80-60 % de partículas cúbicas),
- uma indicação das gamas de tamanho de partículas para cada categoria de forma.

Para **um conjunto que inclui nanoformas constituídas por partículas com diferentes formas que se enquadram em diferentes categorias de formas (formas multimodais)**, o registante deve fornecer:

- as categorias de formas das diferentes nanoformas que fazem parte do conjunto,
- a gama (em percentagem do número) das formas incluídas no conjunto (p. ex., o conjunto inclui nanoformas constituídas por 20-40 % de partículas esféricas e 80-60 % de partículas com forma de placa),
- uma indicação das gamas de tamanho de partículas para cada categoria de forma.

Com base nos princípios relativos aos limites acima descritos, deve ser apresentada uma

justificação para demonstrar que os perigos das nanoformas incluídas no conjunto podem ser avaliados conjuntamente. o registante deve igualmente apresentar provas científicas adequadas e fiáveis em que se baseia essa justificação.

4.2.2. Cristalinidade

4.2.2.1. Princípios relativos aos limites dos conjuntos de nanoformas

A cristalinidade pode afetar o comportamento e a ecotoxicidade das nanoformas. As formas amorfa e cristalina (p. ex., sílica amorfa versus cristalina) podem ter um perfil de perigo diferente, e o mesmo se aplica a uma substância com diferentes estruturas de cristais.

Assim, as nanoformas totalmente amorfas e totalmente cristalinas não devem, *a priori*, ser incluídas num mesmo conjunto de nanoformas.

Do mesmo modo, as nanoformas com diferentes estruturas cristalinas (p. ex., uma nanoforma de rutilo e uma nanoforma de anatásio) não devem, *a priori*, ser incluídas num mesmo conjunto de nanoformas.

Mediante justificação, as nanoformas com estrutura cristalina diferente poderiam ser agrupadas num mesmo conjunto. Por exemplo, quando existem conhecimentos científicos demonstrando que não existe qualquer diferença no perfil de perigo entre duas estruturas ou quando as nanoformas são facilmente solúveis em meios biológicos e ambientais relevantes.

Em relação às nanoformas com cristalinidade mista, são possíveis as seguintes situações:

1. Nanoforma constituída por partículas amorfas e partículas com uma estrutura cristalina precisa (p. ex., 30 % (m/m) de TiO₂ amorfo e 70 % (m/m) de rutilo).
2. Nanoforma constituída por partículas amorfas e partículas com mais de uma estrutura cristalina (p. ex., 20 % (m/m) de TiO₂ amorfo, 30 % (m/m) de rutilo, 50% (m/m) de anatásio).
3. Nanoforma constituída por partículas com duas ou mais estruturas cristalinas precisas (p. ex., 70 % (m/m) de rutilo, 30 % (m/m) de anatásio).

O número de combinações aumenta substancialmente quando na presença de mais de duas formas cristalinas.

Todas estas diferentes nanoformas devem ser comunicadas separadamente das nanoformas que são exclusivamente cristalinas ou exclusivamente amorfas, a menos que uma estrutura cristalina seja amplamente conhecida por ser mais tóxica, podendo neste caso ser aplicadas considerações baseadas no pior cenário possível, quando forem criados os conjuntos de nanoformas.

Importa salientar que as informações sobre a cristalinidade da(s) nanoforma(s) obtidas através de técnicas XRD serão também utilizadas em combinação com informações obtidas através de outras técnicas (p. ex., ICP, TGA, etc.) para determinar a composição química completa da(s) nanoforma(s) (gamas de concentração dos constituintes/impurezas/aditivos).

4.2.2.2. Comunicação de informações no dossiê

Quando apresentar no dossiê informações sobre a cristalinidade de um conjunto de nanoformas, o registante deve fornecer especificamente:

Para um **conjunto constituído por nanoformas amorfas**:

- uma análise representativa (p. ex., XRD) que comprove a natureza amorfa da(s) nanoforma(s) incluídas(s) no conjunto,
- uma descrição do(s) método(s) analítico(s) utilizado(s),
- uma indicação clara de que o conjunto inclui apenas nanoformas amorfas.

Para um **conjunto constituído por nanoformas cristalinas com uma estrutura cristalina precisa**:

- o nome da estrutura cristalina específica em questão (p. ex., rutilo),
- um padrão de difração típico.
- uma descrição do(s) método(s) analítico(s) utilizado(s),
- uma indicação clara de que o conjunto inclui apenas nanoformas constituídas por partículas com uma estrutura cristalina específica (p. ex., rutilo).

Para um **conjunto incluindo nanoformas cristalinas, em que as nanoformas individuais são constituídas por partículas com mais de uma estrutura cristalina**:

- os nomes e as gamas (em percentagem de m/m) das diferentes estruturas cristalinas presentes no conjunto [p. ex., 20-40 % (m/m) de estrutura cristalina 1, 80-60 % (m/m) de estrutura cristalina 2],
- os esquemas de difração típicos registados em nanoformas que representam os limites do conjunto,
- uma descrição do(s) método(s) analítico(s) utilizado(s).

Para um conjunto constituído **parcialmente por nanoformas cristalinas**:

- a(s) gama(s) (em percentagem de m/m) e o nome da(s) diferente(s) estrutura(s) cristalinas e a gama de frações amorfas [p. ex., 20-40 % (m/m) de rutilo, 60-10 % (m/m) de anatásio, 20-50 % (m/m) de dióxido de titânio amorfo] presentes no conjunto,
- um esquema de difração típico registado em nanoformas que representam os limites do conjunto,
- uma descrição do(s) método(s) analítico(s) utilizado(s).

Com base nos princípios relativos aos limites acima descritos, deve ser apresentada uma justificação para demonstrar que os perigos das nanoformas incluídas no conjunto podem ser avaliados conjuntamente. O registante deve igualmente apresentar provas científicas adequadas e fiáveis em que se baseia essa justificação.

4.3. Funcionalização ou tratamento da superfície

4.3.1. Princípios relativos aos limites dos conjuntos de nanoformas

Devido à elevada superfície específica dos nanomateriais, a química de superfície de uma nanoforma pode ter uma influência muito significativa nas suas propriedades ([37], [38], [39]).

Quando forem comunicadas num registo nanoformas sujeitas a tratamento de superfície e nanoformas não sujeitas a tratamento de superfície, estes dois tipos de nanoformas não devem, *a priori*, ser incluídos num único conjunto. O registante deve antes criar, pelo menos, dois conjuntos de nanoformas; um para as nanoformas sujeitas a tratamento de superfície e outro para as nanoformas não sujeitas a tratamento de superfície (assumindo que os outros parâmetros sejam os mesmos).

Qualquer diferença no(s) agente(s) de tratamento de superfície aplicado(s) e/ou nas condições de reação pode dar origem a uma química de superfície diferente na nanoforma resultante.

Consequentemente, as diferentes químicas de superfície resultantes podem dar origem a uma nanoforma com um perfil de perigo diferente.

Assim, em princípio, quando uma nanoforma de uma substância é submetida a diferentes tratamentos de superfície, deverão ser comunicadas, na secção 1.2 do dossiê de registo, nanoformas separadas correspondentes a cada um destes tratamentos.

Em alternativa, o registante pode agrupar diferentes nanoformas sujeitas a tratamento de superfície num conjunto de nanoformas semelhantes, desde que sejam cumpridas todas as condições seguintes:

- 1) Os agentes de tratamento de superfície utilizados são quimicamente semelhantes (grupos funcionais comuns, cadeias alquílicas semelhantes, etc.).
- 2) A química das superfícies resultante do tratamento é semelhante em termos de funcionalidades específicas formadas na superfície das partículas e em termos de composição global da superfície das partículas.
- 3) Não se prevê qualquer variabilidade significativa na percentagem de cobertura da superfície das partículas.
- 4) Não há diferença na (eco)toxicidade do agente de tratamento de superfície utilizado e a funcionalização/tratamento da superfície não altera o comportamento toxicocinético.

O registante deve explicar e justificar no dossiê de que forma são cumpridos todos os requisitos acima mencionados para as nanoformas com diferentes tratamentos de superfície que fazem parte do conjunto.

Quando são aplicados tratamentos de superfície sequenciais e formadas múltiplas camadas, a ordem diferente das camadas deve ser tida em conta e não apenas a natureza/composição da camada mais externa, quando/se for criado um conjunto de nanoformas.

4.3.2. Comunicação de informações no dossiê

Quando comunicar informações sobre a química de superfície para um conjunto de nanoformas, o registante deve fornecer:

- uma lista de todos os agentes utilizados no tratamento de superfície de todas as nanoformas incluídas num conjunto (ou seja, uma lista de nomes IUPAC, números CAS e CE);
- uma descrição do tipo comum de reação/tratamento aplicado e das funcionalidades introduzidas pelo(s) tratamento(s) químico(s). podem ser apresentados esquemas para fornecer uma descrição visual da funcionalização/tratamento da(s) nanoforma(s) incluída(s) no conjunto,
- uma descrição das funcionalidades introduzidas pelo(s) tratamento(s) (p. ex., grupos carboxilo, amino, hidroxilo).
- uma indicação da percentagem superior e inferior de cobertura da superfície da partícula para as nanoformas que fazem parte do conjunto e uma indicação da contribuição relativa em massa, assim como do agente de tratamento de superfície associado,
- dados analíticos representativos para determinar a composição global da(s) nanoforma(s) que fazem parte do conjunto, incluindo o seu tratamento de superfície e uma descrição dos métodos analíticos utilizados.

Com base nos princípios relativos aos limites acima descritos, deve ser apresentada uma justificação para demonstrar que os perigos das nanoformas incluídas no conjunto podem ser

avaliados conjuntamente. O registante deve igualmente apresentar provas científicas adequadas e fiáveis em que se baseia essa justificação.

4.4. Superfície específica (por volume, por massa ou por ambos) para os conjuntos de nanoformas

4.4.1. Princípios relativos aos limites dos conjuntos de nanoformas

A área de superfície das nanoformas pode ter influência na avaliação dos perigos de uma determinada nanoforma. A presença de materiais mais altos na superfície, partindo do princípio de que todas as outras características se mantêm iguais, aumenta a reatividade na superfície da nanoforma⁸. Isto pode, por sua vez, ter impacto em propriedades como a cinética da dissolução, assim como na toxicidade e ecotoxicidade.

Tendo em conta o impacto da área de superfície noutras propriedades da substância, incluindo o perigo da substância, o registante deve ter em conta o impacto da área de superfície quando criar um conjunto de nanoformas. O registante deve justificar por que razão a variação de superfície específica das diferentes nanoformas incluídas no conjunto não altera a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos dessas nanoformas. A justificação do registante deve contemplar, no mínimo, as seguintes questões:

- Em que medida a superfície específica das diferentes nanoformas influencia a velocidade de dissolução e a solubilidade dos componentes do conjunto?
- Em que medida a superfície específica das diferentes nanoformas que fazem parte do conjunto influencia o comportamento toxicocinético, assim como o destino e a (bio)disponibilidade ambiental dos componentes do conjunto?
- Em que medida a superfície específica das diferentes nanoformas que fazem parte do conjunto influencia a (eco)toxicidade dos componentes do conjunto? Existe uma relação direta entre a superfície específica e a (eco)toxicidade?

Sempre que for necessário, para fins de avaliação dos perigos, os registantes devem criar conjuntos separados para as nanoformas com elevada área de superfície e as nanoformas com reduzida área de superfície. As presentes orientações não fornecem quaisquer limites numéricos específicos relativamente às gamas de superfície dentro de um determinado conjunto. Tal deve-se ao facto de se reconhecer que os limites dependerão do material em questão.

4.4.2. Comunicação de informações no dossiê

Tendo em conta que um conjunto de nanoformas pode incluir nanoformas com diferentes superfícies específicas e que os limites de um determinado conjunto devem ser claramente especificados, os registantes que criarem um conjunto de nanoformas devem comunicar a gama de superfícies específicas incluídas num conjunto (superfícies específicas **mínimas e máximas** abrangidas). Se o registante indicar a gama de superfícies específicas, em volume, das nanoformas incluídas no conjunto, medidas através do método BET, deve também fornecer informações sobre a densidade seca da substância na secção 1.2 da IUCLID. Deve também fornecer informações sobre o(s) método(s) utilizado(s) para medir a superfície específica (em volume).

Com base nos princípios relativos aos limites acima descritos, deve ser apresentada uma justificação para demonstrar que os perigos das nanoformas incluídas no conjunto podem ser avaliados conjuntamente. O registante deve igualmente apresentar provas científicas

⁸ A reatividade pode ser normalizada por unidade de superfície. A reatividade por unidade de superfície pode permanecer constante à medida que aumentar a área de superfície, embora a reatividade total tenda a aumentar.

adequadas e fiáveis em que se baseia essa justificação.

5. Processo de registo

O processo de registo para uma substância que inclui nanoformas é, em larga medida, semelhante ao de quaisquer outras formas de uma substância e está descrito nas Orientações sobre o registo [1]. A presente secção, aborda as principais especificidades relacionadas com o registo de substâncias quando estão incluídas nanoformas. A secção 5.5 apresenta um resumo das etapas nanoespecíficas do processo de registo.

Estão disponíveis instruções práticas para a elaboração de um dossiê de registo que abrange nanoformas nos guias *Como preparar dossiês de registo e PPORD* e *Como preparar dossiês de registo que abrangem nanoformas*, disponíveis em: <http://echa.europa.eu/manuals>.

5.1. Requisitos de informação

Nos termos do Regulamento REACH, os fabricantes e importadores têm a responsabilidade de gerar dados e obter informações sobre as substâncias que fabricam ou importam, de utilizar essas informações para avaliar os riscos decorrentes do fabrico e da utilização das substâncias e de assegurar que os riscos que as substâncias são suscetíveis de comportar estão controlados. Em seguida, têm de documentar todas as informações acima no dossiê de registo e apresentá-lo à ECHA.

A alteração aos anexos do Regulamento REACH para contemplar nanoformas de substâncias estabelece que todos os fabricantes ou importadores de nanoformas de uma substância têm de comunicar especificamente cada uma das suas nanoformas no dossiê de registo da substância correspondente.

Assim, de acordo com o anexo VI, ponto 2.4, do REACH, cada registante tem a obrigação de caracterizar cada nanoforma da substância que fabrica/importa e de comunicar essas informações no dossiê de registo.

Além disso, para cada gama de tonelagem, o REACH define as informações mínimas que o registante deve fornecer sobre as propriedades intrínsecas da sua substância. A secção 4.1.1 das Orientações sobre o registo contém informações pormenorizadas [1]. O volume total de todas as formas da substância fabricada ou importada, incluindo todas as nanoformas e não-nanoformas, determina os requisitos de informação aplicáveis à substância registada. As alterações aos anexos do Regulamento REACH introduziram algumas alterações aos requisitos de informação de propriedades intrínsecas quando está incluída uma nanoforma de uma substância:

- os anexos VII a XI do REACH incluem alguns requisitos de informação específicos para as nanoformas (p. ex., a pulverulência) e alterações aos requisitos existentes na forma de possibilidades de adaptação,
- as informações exigidas pelos artigos 10.º e 12.º do REACH (ou artigos 17.º e 18.º para substâncias intermédias isoladas) e os anexos relacionados têm de ser especificamente fornecidas para cada uma das nanoformas ou conjunto de nanoformas. Ou seja, têm de ser fornecidas informações específicas para cada nanoforma ou conjunto de nanoformas para cumprir cada requisito de informação na gama de tonelagem registada,
- informação sobre utilizações: devem ser fornecidas informações sobre o fabrico e as utilizações de cada nanoforma da substância como parte de um dossiê de registo. O dossiê tem de mostrar claramente que utilizações correspondem a cada nanoforma ou conjunto de nanoformas em específico.
O registo pode incluir uma «utilização a jusante justificada» correspondente à geração de uma nanoforma a partir de uma não-nanoforma da substância ou à modificação de

uma nanofórmula para uma nanofórmula diferente. Nesse caso, a descrição da «utilização a jusante justificada» no dossiê de registo tem de incluir a informação de caracterização descrita no anexo VI, ponto 2.4, da nanofórmula resultante dessa utilização, bem como informações relativas à (eco)toxicidade exigidas para essa nanofórmula, tal como indicado acima.

Para mais informações sobre o processo de recolha de informação e produção de dados para nanomateriais, consultar os apêndices do *Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química*, disponível em: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.

5.1.1. Cumprir os requisitos de informação para nanofórmulas individuais

Conforme indicado na secção 5.1, os requisitos de informação aplicáveis à substância têm de ser cumpridos em separado para cada nanofórmula ou conjunto de nanofórmulas em específico. Consequentemente, no caso de registos que incluem várias nanofórmulas, para cada nanofórmula e para cada requisito de informação descrito nos anexos VII a X, o registante tem de apresentar um dos seguintes:

- (i) um estudo realizado com as nanofórmulas em causa ou
- (ii) um estudo realizado com outra forma da substância acompanhado de uma justificação específica do parâmetro que explique o motivo pelo qual essa informação é adequada para avaliar a nanofórmula em causa ou
- (iii) uma adaptação relevante, conforme prevista no anexo XI do REACH ou na coluna 2 dos anexos VII a X relevantes ou
- (iv) uma proposta de ensaio para um estudo realizado com a nanofórmula em causa.

O registante tem de fornecer uma identificação e caracterização claras da(s) nanofórmula(s) usada(s) nos estudos para cumprir os requisitos de informação. Se as informações disponíveis relativas à identificação e caracterização da(s) nanofórmula(s) testada(s) não forem adequadas para demonstrar que o estudo diz respeito à nanofórmula em causa, têm de ser realizados ou propostos ensaios adicionais (no caso de estudos que envolvem animais vertebrados exigidos nos termos dos anexos IX e X).

Se forem utilizados dados gerados de uma não-nanofórmula da substância para cumprir um requisito de informação de uma nanofórmula da substância, tem de ser sempre fornecida uma justificação para essa interpolação conforme descrito no anexo XI, ponto 1.5. De igual modo, a utilização de dados gerados de uma nanofórmula da substância para cumprir um requisito de informação de outra nanofórmula da substância, tem de ser sempre justificada conforme descrito no anexo XI, ponto 1.5. Se forem necessários ensaios adicionais para cumprir os requisitos, têm de ser considerados, em primeiro lugar métodos, que não envolvam animais (*in silico*, *in chemico* e *in vitro*). O apêndice R.6-1 das orientações da ECHA contém mais informações sobre a utilização de interpolação para nanomateriais: «Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping» [em linha].

5.1.2. Cumprir os requisitos de informação para conjuntos de nanofórmulas

Conforme explicado na secção 4 do presente documento, em derrogação à obrigação de apresentar informações de caracterização e perigos, bem como informações sobre a avaliação da exposição e dos riscos de cada nanofórmula individual, o registante pode registar nanofórmulas individuais através de um conjunto de nanofórmulas, desde que sejam preenchidas duas condições:

- (i) o(s) registante(s) especifica(m) claramente limites definidos para o conjunto de nanofórmulas relativamente aos parâmetros de caracterização das nanofórmulas que integram o conjunto,

- (ii) o(s) registante(s) justifica(m) que a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos das nanoformas pode ser realizada em conjunto,

Quando as nanoformas individuais são registadas através de um conjunto de nanoformas, os requisitos dos anexos VII a X podem ser cumpridos submetendo um único de conjunto dados relativos aos perigos que contemple todas as nanoformas incluídas no conjunto. Do mesmo modo, o requisito para realizar a avaliação da segurança química para as nanoformas incluídas no conjunto pode ser cumprido através da realização da referida avaliação para o conjunto de nanoformas.

5.1.2.1. Limites claros para os conjuntos de nanoformas

Uma vez que um conjunto inclui várias nanoformas, os parâmetros de caracterização enumerados no anexo VI, ponto 2.4, têm de ser descritos como gama de variação (p. ex., intervalo de distribuição do tamanho das partículas) ou informação sobre uma ou várias características (p. ex., descrição de uma ou de várias formas). Têm de ser comunicadas informações sobre todos os parâmetros de caracterização enumerados no anexo VI, ponto 2.4, para cada conjunto de nanoformas. Estas informações também têm de ser indicadas no dossiê de registo como composição-limite.

5.1.2.2. Justificação para conjuntos de nanoformas

Conforme indicado acima, cada conjunto de nanoformas tem de ter por base uma justificação específica que demonstre que a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos das nanoformas desse conjunto pode ser realizado em conjunto. Essa justificação tem de ser aplicável a todos os requisitos de informação e ser sempre fundamentada por dados de apoio. Mais especificamente, a justificação tem de cumprir as seguintes condições:

- a justificação tem de contemplar todos os elementos caracterizadores enumerados no anexo VI, ponto 2.4, em separado,
- a justificação tem de ser fundamentada por evidência científica que demonstre que os requisitos de informação dos anexos VII a X (propriedades físico-químicas, destino ambiental, ecotoxicidade e toxicidade) relativos às nanoformas que se encontram dentro dos limites do conjunto de nanoformas podem ser avaliados em conjunto. Para cada um dos elementos caracterizadores, a justificação tem de resumir os dados de apoio,
- cada evidência científica que esteja na base da justificação tem de ser apresentada na forma de resumo (circunstanciado) do estudo respetivo,
- para cada elemento caracterizador, a justificação tem de explicar de que modo a evidência científica demonstra que todas as nanoformas do conjunto podem ser avaliadas em conjunto. Esta explicação tem de incluir uma demonstração de que as nanoformas utilizadas para gerar os dados de apoio são representativas de todas as nanoformas incluídas dentro dos limites do conjunto.

5.1.2.3. Dados dos anexos VII a X para conjuntos de nanoformas

Depois de estabelecido e cientificamente justificado o conjunto de nanoformas, têm de ser geradas e fornecidas as informações aplicáveis dos anexos VII a X para o conjunto de nanoformas. As informações a apresentar para cada requisito de informação de um conjunto de nanoformas são idênticas às descritas na secção 5.1.1.

O registo de várias nanoformas através de um conjunto de nanoformas semelhantes permite a apresentação de um conjunto de dados para cumprir todos os requisitos de informação dos anexos VII a X de todas as nanoformas incluídas no conjunto. Por conseguinte, todos os estudos apresentados têm de ser realizados com uma das nanoformas incluídas no conjunto de nanoformas. Os registantes têm de fornecer uma identificação clara e a caracterização

completa da(s) nanoforma(s) usada(s) nos estudos.

Se for usado um estudo realizado com uma não-nanoforma da substância ou com uma nanoforma não incluída no conjunto de nanoformas para cumprir um requisito de informação aplicável a esse conjunto, tem de ser sempre fornecida uma justificação para essa interpolação, conforme descrito no anexo XI, ponto 1.5. O apêndice R.6-1 das orientações da ECHA contém mais informações sobre a utilização de interpolação para nanomateriais: «Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping» [em linha].

5.2. Apresentação conjunta de dados

Independentemente de o registante escolher apresentar informações para uma nanoforma individual, um conjunto de nanoformas ou uma combinação de ambos, o Regulamento REACH exige que todos os registantes da mesma substância apresentem o seu registo na mesma apresentação conjunta e que cooperem na sua estratégia de registo para evitar duplicações desnecessárias de ensaios e para reduzir despesas.

As informações exigidas no anexo VI, incluindo a caracterização das nanoformas, têm de ser sempre apresentadas em separado por cada registante no seu respetivo dossiê IUCLID. As informações dos anexos VII a X podem ser apresentadas em conjunto no dossiê do registante principal em nome dos outros registantes. Em alternativa, estas informações podem ser apresentadas em separado por cada registante através do mecanismo de autoexclusão (consultar igualmente a secção 5.2.3 das presentes orientações). Em qualquer caso, é necessário clarificar que informações pertencem a cada nanoforma ou conjunto de nanoformas.

As subsecções seguintes contemplam as especificidades de registo de substâncias que incluem nanoformas numa apresentação conjunta, seja na forma de nanoformas individuais ou de conjuntos de nanoformas.

5.2.1. Registo de nanoformas individuais numa apresentação conjunta

Quando é registada uma nanoforma individual, não pode haver variabilidade nos parâmetros de caracterização do anexo VI para essa nanoforma, exceto a variabilidade entre os lotes da nanoforma resultante de um processo de fabrico específico, tal como definido na secção 3.1 do presente documento. Isto significa por exemplo que duas nanoformas fabricadas através de dois processos de fabrico diferentes não podem ser consideradas a mesma nanoforma (consultar também a definição de nanoforma na secção 3.1).

Conforme descrito na secção 3, diferentes processos de fabrico podem resultar em características quase idênticas. Essas diferentes nanoformas podem ser registadas como parte de um conjunto de nanoformas. Nesses casos, a criação de um conjunto de nanoformas será simples, já que a variação dos diferentes caracterizadores será pequena (ver secção 4). Quanto menor for a variação, mais facilmente se poderá justificar a apresentação de diferentes nanoformas num mesmo conjunto.

O(s) registante(s) podem ponderar incluir todas essas nanoformas num ou em vários conjuntos de nanoformas, caso cumpram as condições descritas na secção 5.1.2 acima. Caso contrário, os requisitos de informação têm de ser cumpridos para cada nanoforma da substância em separado.

5.2.2. Registo de conjuntos de nanofomas numa apresentação conjunta

A presente secção apresenta um resumo de como definir conjuntos de nanofomas numa apresentação conjunta e de quais são as obrigações de registo dos correģistantes. No manual relevante da IUCLID, são fornecidas informações pormenorizadas sobre como proceder a uma apresentação conjunta através da IUCLID. A figura 4 apresenta uma visão geral do processo para identificar nanofomas e criar conjuntos de nanofomas.

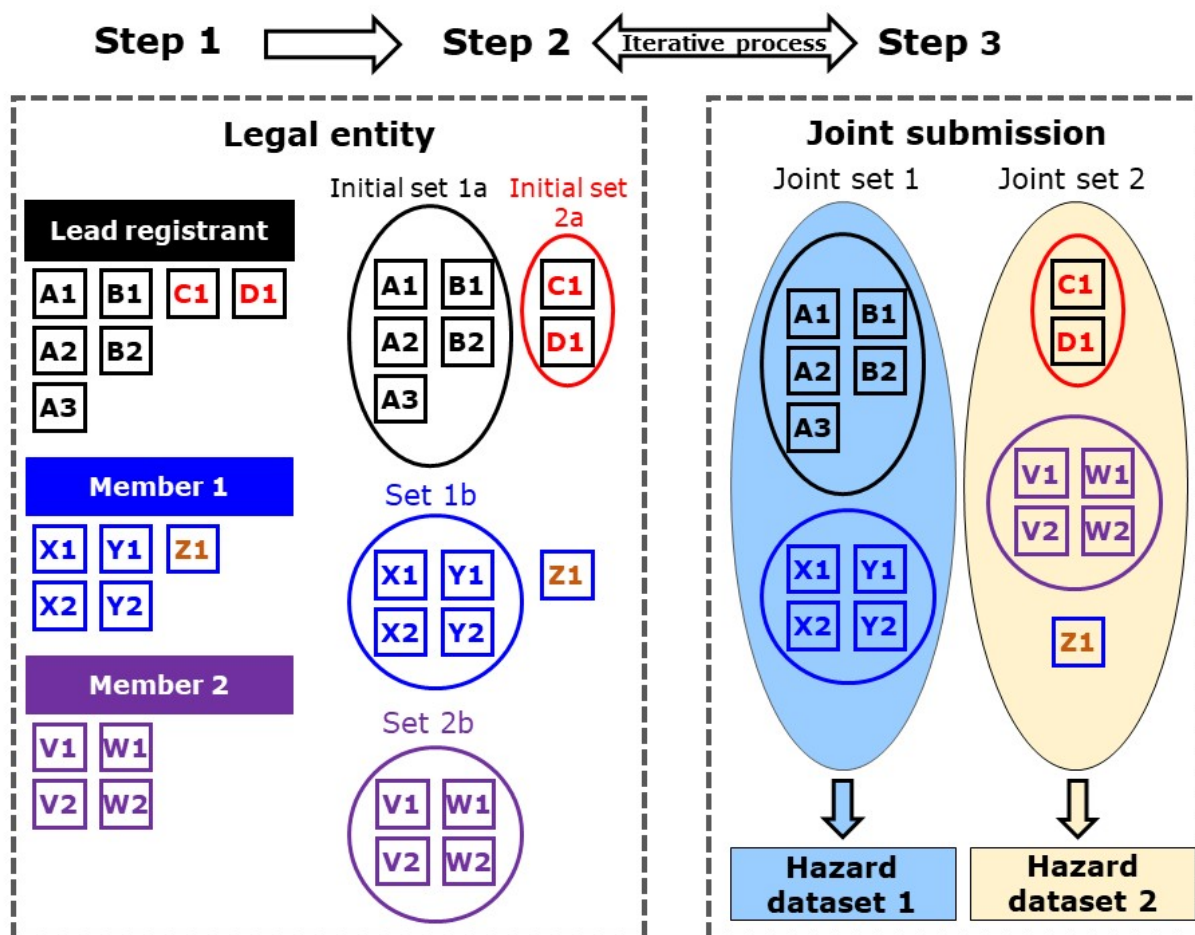


Figura 4: Representação esquemática das etapas para identificar nanofomas, definir os conjuntos iniciais de nanofomas ao nível de cada entidade jurídica e no âmbito de uma apresentação conjunta (composições-limite) e, em última análise, para apresentar o(s) conjunto(s) de dados (dados dos anexos VII a XI do Regulamento REACH).

Na figura 4, cada caixa com uma combinação de número e letra representa uma nanofoma. As nanofomas com uma combinação de letra-número da mesma cor são nanofomas para as quais o respetivo registante considera que se pode justificar uma avaliação conjunta dos perigos, da exposição e dos riscos. As figuras ovais/círculos pretos, vermelhos, azuis e roxos representam o conjunto de nanofomas tal como comunicado por cada registante no respetivo dossiê nos termos do anexo VI do REACH. A nanofoma Z1 representa uma nanofoma individual relativamente à qual o respetivo registante não consegue justificar uma avaliação conjunta dos perigos, da exposição e dos riscos em conjunto com outras nanofomas que fabrica ou importa.

O conjunto 1 (figura oval com fundo azul claro) representa o conjunto de nanofomas acordado por vários registantes para o qual é apresentado um conjunto de informações de perigo nos termos dos anexos VII a X do REACH (o conjunto de nanofomas descrito na composição-

limite), bem como a avaliação da exposição e dos riscos. Esta composição-limite é definida para associar o conjunto de dados de perigo total (conjunto de dados de perigo 1) às nanoformas A1, A2, A3, B1, B2, X1, X2, Y1 e Y2 (comunicadas através do conjunto 1a e 1b através do dossiê do registante principal e do dossiê do membro 1, respetivamente) e para justificar que a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos destas nanoformas pode ser efetuada conjuntamente. O mesmo se aplica, por analogia, ao conjunto 2 apresentado conjuntamente (figura oval com fundo amarelo) e ao conjunto de dados de perigo 2. O conjunto de dados de perigo 2 é aplicável às nanoformas C1, D1, V1, V2, W1, W2 e Z1.

Etapa 1: Identificação de cada nanoforma fabricada ou importada

Cada registante (membros 1 e 2 e registante principal na figura 4) deve primeiro identificar as nanoformas (p. ex., A1, A2, X1, V2, etc.) por si fabricadas/importadas. Os membros também devem discutir a inclusão de nanoformas geradas em utilizações a jusante que possam ser justificadas em conjunto. Cada caixa na figura 4 representa uma nanoforma (ver secção 3).

Etapa 2: Comunicar nanoformas nos termos do anexo VI do REACH

Cada registante tem de caracterizar as nanoformas que fabrica ou importa nos termos do anexo VI do REACH. O registante pode criar um conjunto de nanoformas quando considerar que a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos dessas nanoformas pode ser realizada em conjunto. Por exemplo, na figura 4, o registante principal regista dois conjuntos de nanoformas para os quais considera que a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos dessas nanoformas pode ser realizada em conjunto. O membro 1 e o membro 2 registam um conjunto de nanoformas para o qual consideram que a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos das nanoformas incluídas pode ser realizada em conjunto. O membro 1 também considera que tem uma nanoforma separada, Z1.

Etapa 3: Apresentação conjunta de informações sobre os perigos nos termos dos anexos VII a X do REACH

Neste caso específico, os correlistantes acordaram que as suas nanoformas individuais registadas nos termos do anexo VI podem ser agregadas em um ou mais conjuntos de nanoformas. Isto significa que, para cada conjunto de nanoformas na apresentação conjunta, eles consideraram que a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos das nanoformas incluídas podia ser realizada em conjunto. Os registantes têm de assegurar que cada conjunto de nanoformas cumpre as condições estabelecidas na secção 5.1.2 acima.

Para cada composição-limite do respetivo conjunto de nanoformas, o registante principal terá de fornecer:

- uma descrição clara do limite do conjunto de nanoformas, conforme descrito acima na secção 5.1.2.1,
- a justificação que demonstre que a avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos de todas as nanoformas desse conjunto pode ser realizada em conjunto, conforme descrito acima na secção 5.1.2.1.

Finalmente, para cada conjunto de nanoformas, as informações correspondentes dos anexos VII a X, bem como a avaliação da exposição e dos riscos, têm de ser fornecidas pelo registante principal (na figura 4, o conjunto de dados de perigo 1 para o conjunto 1 e o conjunto de dados de perigo 2 para o conjunto 2), de forma que seja claro que informações dizem respeito a que conjunto de nanoformas.

Cada correlistante tem de comunicar no seu dossiê de registo o(s) conjunto(s) de nanoformas relevante(s), para cumprir os requisitos de informação relativos aos perigos nos termos dos anexos VII a X do REACH, bem como a avaliação da exposição e dos riscos. Cada correlistante tem de estabelecer uma ligação entre as nanoformas comunicadas nos termos do anexo VI e a informação relativa aos perigos apresentada para o conjunto de nanoformas correspondente nos termos dos anexos VII a X. Essa ligação tem de ser estabelecida referindo a composição-

limite do conjunto de nanoformas correspondente comunicada no dossiê do registante principal.

5.2.3. Condições de autoexclusão dos dados apresentados conjuntamente

Conforme descrito nas Orientações sobre o registo [1], o objetivo do princípio «uma substância-um registo» é a apresentação de um conjunto de informações dos anexos VII a X por substância. Contudo, um registante pode apresentar uma parte ou a totalidade dos dados do dossiê de registo em separado através do mecanismo de autoexclusão quando é cumprida pelo menos uma das condições enumeradas no artigo 11.º, n.º 3, do REACH. Este princípio geral também se aplica à apresentação conjunta de dados de substâncias que incluem nanoformas. No entanto, aplicam-se algumas considerações especiais quando é utilizado conceito de conjuntos de nanoformas (secção 5.2.3.2).

Contudo, ao contrário das não-nanoformas de uma substância, quando o registo inclui nanoformas, o dossiê de registo tem de conter informações específicas de cada nanoforma (ou conjunto de nanoformas) para cada requisito de informação aplicável. Isto conduz a alguns cenários específicos que são explicados em seguida.

5.2.3.1. Registo de nanoformas individuais numa apresentação conjunta

Quando uma nanoforma é registada como nanoforma individual, é expectável que se inclua na atividade de fabrico/importação de um determinado registante e, como tal, que tenha a sua informação específica dos anexos VII a X (ver secção 5.2.1). A informação correspondente dos anexos VII a X para essa nanoforma só pode ser utilizada para cumprir o requisito de informação de outra nanoforma ou conjunto de nanoformas se isso for cientificamente justificado no dossiê.

Nesse caso em que a nanoforma está registada como nanoforma individual, e essa informação só é relevante para um dos correlistantes, os registantes têm de decidir como submeter as informações dos anexos VII a X para essa nanoforma em particular. Os registantes têm de decidir se essa nanoforma em particular será incluída na informação apresentada em conjunto no dossiê do registante principal, apesar de só ser relevante para um dos correlistantes, ou se o correlistante em questão será responsável por apresentar todas as informações sobre essa nanoforma em separado, através do mecanismo de autoexclusão. Caso seja utilizado o mecanismo de autoexclusão, as informações a apresentar em separado incluem todas as informações dos anexos VII a X correspondentes à nanoforma na gama de tonelagem do registante, bem como as informações resultantes da classificação e rotulagem, as conclusões relativas aos perigos e a avaliação de segurança.

5.2.3.2. Registo de um conjunto de nanoformas numa apresentação conjunta

Quando uma nanoforma é registada como conjunto de nanoformas, existem duas possibilidades: (i) o conjunto de nanoformas é acordado ao nível da apresentação conjunta; (ii) o conjunto de nanoformas é definido apenas por um ou mais correlistantes específicos. Abaixo são apresentadas recomendações para cada uma dessas situações:

- (i) o princípio fundamental para o registo de uma nanoforma de uma substância através de um conjunto de nanoformas é que os perigos, a exposição e os riscos de todas as nanoformas incluídas no conjunto podem ser avaliados em conjunto. Por conseguinte, se a apresentação conjunta utilizar a estratégia de criar um conjunto de nanoformas, os registantes que se baseiam nesse conjunto para registar as suas nanoformas têm de fazer referência a todas as informações apresentadas pelo registante principal para o conjunto de nanoformas por forma a cumprir os requisitos dos anexos VII a X. Um registante que se baseie num conjunto de nanoformas que tenha sido registado numa apresentação conjunta não pode apresentar nenhuma informação dos anexos VII a X

em separado,

- (ii) se um ou mais correlistantes definirem individualmente um conjunto de nanoformas específico, é necessário decidir se esse conjunto de nanoformas em particular já está ou será incluído na informação apresentada em conjunto no dossiê do registante principal, apesar de só ser relevante para um ou alguns dos correlistantes, ou se o(s) correlistante(s) em questão será(ão) responsável(is) por apresentar todas as informações sobre esse conjunto de nanoformas em separado, através do mecanismo de autoexclusão. Caso seja utilizado o mecanismo de autoexclusão, as informações a apresentar em separado têm de incluir todas as informações dos anexos VII a X correspondentes ao conjunto de nanoformas na gama de tonelagem do registante, a justificação para criar um conjunto, bem como as informações resultantes da classificação e rotulagem, e da avaliação dos perigos, da exposição e dos riscos. Se o conjunto de nanoformas for relevante para mais do que um correlistante e a informação correspondente for apresentada em separado pelo(s) correlistante(s) relevante(s), é essencial que a informação submetida seja idêntica.

Podem ser encontradas instruções para a apresentação de informações em diferentes cenários no manual Como preparar dossiês de registo que abrangem nanoformas disponível em <http://echa.europa.eu/manuals>.

5.3. Confidencialidade e acesso público eletrónico às informações de registo

A ECHA tem a obrigação de tornar acessíveis ao público algumas informações dos dossiês de registo disponíveis no seu sítio Web, nos termos do artigo 119.º do Regulamento REACH. Os registantes podem solicitar confidencialidade para parte destas informações, tal como previsto no artigo 119.º, n.º 2, apresentando uma justificação do motivo pelo qual essa publicação é potencialmente prejudicial para os interesses comerciais do registante, ou de qualquer outra parte interessada, e mediante o pagamento de uma taxa.

Considera-se que a maioria das informações relativas à caracterização das nanoformas exigida nos termos do anexo VI do Regulamento REACH se inclui nas informações disponíveis nas fichas de dados de segurança. Pode ser pedida a confidencialidade dessas informações nos termos do artigo 119.º, n.º 2, alínea d), do REACH.

Pode ser pedida a confidencialidade de um resumo (circunstanciado) de um estudo realizado com um nanomaterial nos termos do artigo 119.º, n.º 2, alínea c), do REACH. Um pedido de confidencialidade deste tipo não abrange todas as informações fornecidas no resumo do estudo. Os resultados de um estudo são sempre publicados, nos termos do artigo 119.º, n.º 1, alíneas c) e d), do Regulamento REACH, mesmo quando o resumo (circunstanciado) do estudo é considerado confidencial.

Para mais informações sobre pedidos de confidencialidade e publicação, consultar o manual «Divulgação e confidencialidade ao abrigo do Regulamento REACH», disponível em <http://echa.europa.eu/manuals>.

5.4. Atualizar um registo que inclui nanoformas

Nos casos em que o registo de uma substância tem de ser atualizado para incluir nanoformas adicionais, é necessário decidir se as nanoformas adicionais estão incluídas no dossiê de registo atual ou se (i) podem ser consideradas e registadas como nanoformas separadas; (ii) podem ser registadas como um novo conjunto de nanoformas; ou (iii) podem ser incluídas num conjunto de nanoformas já existente mediante alteração do conjunto de nanoformas já registado.

Se as nanoformas forem adicionadas ao dossiê da apresentação conjunta como nanoformas separadas ou como um novo conjunto de nanoformas, estas não terão impacto no conjunto de nanoformas já registado. Quando são registadas novas nanoformas ou novos conjuntos de nanoformas, importa referir que uma nanoforma apenas pode pertencer a um conjunto de nanoformas semelhantes. Do mesmo modo, para um conjunto de nanoformas já existente, este tem de ser registado incluindo no dossiê a caracterização adequada do conjunto, a justificação do conjunto e as informações dos anexos VII a X correspondentes ao conjunto.

Se forem adicionadas nanoformas a um registo de um conjunto de nanoformas já existente, o registante tem de assegurar que as nanoformas se enquadram nos limites claramente definidos dos elementos caracterizadores do conjunto existente. Se não for esse o caso, o registante tem de analisar se os limites do conjunto podem ser alargados sem que isso afete a avaliação conjunta dos perigos, da exposição e dos riscos de todas as nanoformas incluídas no conjunto. Esta análise tem de ser refletida na justificação fornecida para o conjunto.

Se um conjunto de nanoformas existente for modificado para introduzir alterações nos limites dos elementos caracterizadores, os dossiês relevantes do correstante têm de ser atualizados para refletir essa alteração. Do mesmo modo, se ocorrerem alterações às informações relevantes de um determinado conjunto (p. ex., novas informações que afetem os requisitos de informação dos anexos VII a X, informações sobre a utilização, a exposição, os volumes, etc.), o dossiê tem de ser atualizado para refletir essa alteração.

5.5. Resumo das principais etapas de registo de substâncias que incluem nanoformas

Em seguida, são resumidas as principais etapas de registo de substâncias que incluem nanoformas. O processo da etapa 2 é iterativo, estando a decisão relativa ao registo das nanoformas como nanoformas individuais ou conjuntos de nanoformas e a apresentação conjunta da informação dos anexos VII a X estreitamente interligada.

Etapas 1

Cada registante identifica cada nanoforma específica que fabrica ou importa e os dados disponíveis sobre as propriedades intrínsecas dessas nanoformas.

Etapas 2

Após a identificação das nanoformas por cada registante, todos os correstantes têm de discutir e chegar a um acordo sobre a estratégia de registo e decidir sobre:

- (i) a estratégia de registo das nanoformas por cada registante, se como nanoformas individuais, como conjuntos de nanoformas semelhantes ou uma combinação das duas,
- (ii) quais as nanoformas ou os conjuntos de nanoformas que serão incluídos na apresentação conjunta, ou seja na apresentação conjunta dos dados dos anexos VII a X, e quais as nanoformas ou os conjuntos de nanoformas que serão apresentados em separado pelo registante em causa.

Os registantes devem ter em conta questões relacionadas com a partilha de informações comerciais confidenciais quando decidem acerca da estratégia de registo. A criação de conjuntos de nanoformas e a apresentação conjunta dos dados dos anexos VII a X implicarão a partilha de informações sobre as características das nanoformas a registar, bem como o(s) material(is) de ensaio utilizado(s) para cumprir os requisitos de informação. Os registantes devem considerar implementar os mecanismos adequados (p. ex., o recurso a um mandatário) para evitar a divulgação de informações comerciais confidenciais.

Etapas 3

Os registantes chegam a um acordo sobre os dados a apresentar em conjunto e sobre a estratégia para a geração de dados em caso de dados em falta. Os dados apresentados em conjunto podem ser representativos das nanoforma(s) individual(is) e/ou do(s) conjunto(s) de nanoformas.

Etapas 4

O registante principal submete o dossiê de apresentação conjunta incluindo as nanoformas ou os conjuntos de nanoformas que os registantes concordaram em apresentar em conjunto. Para cada nanoforma ou conjunto de nanoformas incluídas na apresentação conjunta, o registante principal comunica uma composição-limite separada, que caracteriza a nanoforma ou o conjunto de nanoformas, bem como as informações do anexo VI relativas ao registante principal. As composições-limite referentes aos conjuntos de nanoformas têm de incluir uma justificação. A composição-limite tem de estar claramente relacionada com a informação dos anexos VII a X correspondente no dossiê.

Etapas 5

Os correlistantes apresentam os seus dossiês de registo. Se utilizarem as informações da apresentação conjunta para todas as suas nanoformas, só têm de incluir no seu dossiê de registo a caracterização das nanoformas nos termos do anexo VI, como nanoformas individuais ou conjuntos de nanoformas. Também têm de remeter cada nanoforma ou conjunto de nanoformas para a composição-limite correspondente no dossiê de registo do registante principal, estabelecer a respetiva ligação aos dados dos anexos VII a X e, no caso dos conjuntos de nanoformas, remeter para a justificação relativa ao conjunto de nanoformas.

Se um correlistante decidir apresentar informações sobre quaisquer nanoformas da sua substância em separado, tem de o fazer através do mecanismo de autoexclusão, tal como previsto no artigo 11.º, n.º 3, do REACH. Nesse caso, o correlistante tem de apresentar no seu dossiê a(s) composição(ões)-limite que caracterizam a nanoforma ou o conjunto de nanoformas para os quais está a apresentar as informações dos anexos VII a X em separado.

Referências

- [1] ECHA, «Orientações sobre o registo» [em linha]. Disponível em: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.
- [2] ECHA, «Guia de orientação para a identificação e designação de substâncias no âmbito dos Regulamentos REACH e CRE» [em linha]. Disponível em: <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» [em linha]. Disponível em: <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» [em linha]. Disponível em: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [5] ECHA, «Appendix R7-1 for nanomaterials applicable to Chapter R7b Endpoint specific guidance» [em linha]. Disponível em: <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» [em linha]. Disponível em: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [7] ECHA, «ECHA P&R nanoformas» [Em linha]. Disponível em: <https://echa.europa.eu/support/qas-support/browse/-/qa/70Qx/view/scope/REACH/Nanofoms+of+substances>.
- [8] COMISSÃO EUROPEIA, «Recomendação da Comissão, de 18 de outubro de 2011, sobre a definição de nanomaterial» [em linha]. Disponível em: <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 e J. R. Sintes, «An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial». Serviço de Publicações da União Europeia, 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, Serviço de Publicações da União Europeia, 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 e H. Rauscher, «A technique-driven materials categorisation scheme to support regulatory identification of nanomaterials», *Nanoscale Adv.*, vol. 1, n.º 2, p. 781-791, 2019.
- [12] NanoDefine, «NanoDefiner e-tool» [em linha]. Disponível em: <http://www.nanodefine.eu/index.php/nanodefiner-e-tool>.
- [13] Comité Misto para os Guias de Metrologia, «JCGM 100:2008, GUM 1995 with minor corrections. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement», 2008 [em linha]. Disponível: https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf. [Acedido em junho de 2019.]
- [14] ISO, «ISO/TR 16196:2016: Nanotechnologies – Compilation and description of sample

- preparation and dosing methods for engineered and manufactured nanomaterials».
- [15] OCDE, «OECD/ENV/JM/MONO(2012)40. Guidance on sample preparation and dosimetry for the safety testing of manufactured nanomaterials», 2012.
- [16] ISO, «ISO 14488:2007. Particulate materials – sampling and sample splitting for the determination of particulate properties», 2007.
- [17] T. Uusimäki e P. Hallegot, «Protocols for preparation of products for microscopy methods» [em linha]. Disponível em:
http://www.nanodefine.eu/publications/reports/NanoDefine_TechnicalReport_D2.4.pdf.
- [18] NIOSH, «NIOSH Manual of Analytical Methods. MEASUREMENT OF FIBERS» [em linha]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-I.pdf>.
- [19] ISO, «ISO/TS 80004-2 "Nanotechnologies –Vocabulary – Part 2: Nano-objects: nanoparticle, nanofibre and nanoplate"» [em linha].
- [20] ISO, «ISO/TS 80004-1: Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 1: Core terms» [em linha].
- [21] C. Tran, S. Hankin, B. Ross, R. Aitken e A. Jones, «An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres. IOM», 2008 [em linha]. Disponível em:
[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 e M. Matsumura, «Morphology of a TiO₂ Photocatalyst (Degussa, P-25) Consisting of Anatase and Rutile Crystalline Phases», *Journal of Catalysis*, vol. 203, nº 1, p. 82-86, 2001.
- [23] C. Giannini, M. Ladisa, D. Altamura, D. Siliqi, T. Sibillano e L. D. Caro, «X-ray Diffraction: A Powerful Technique for the Multiple-Length-Scale Structural Analysis of Nanomaterials», *Crystals*, vol. 6, n.º 8, 2016.
- [24] L. M. Moreau, D.-H. Ha, H. Zhang, R. Hovden, D. A. Muller e a. R. D. Robinson, «Defining Crystalline/Amorphous Phases of Nanoparticles through X-ray Absorption Spectroscopy and X-ray Diffraction: The Case of Nickel Phosphide», *Chemistry of Materials*, vol. 25, n.º 12, p. 2394-2403, 2013.
- [25] D. L. Bish e S. Howard, «Quantitative phase analysis using the Rietveld method», *Journal of Applied Crystallography*, vol. 21, p. 86-91, 1988.
- [26] «Sítio Web DaNa2.0 (Data and knowledge on Nanomaterials)» [em linha]. Disponível: <https://nanopartikel.info/en/nanoinfo/cross-cutting/993-coatings-cross-cutting-section>. [Acedido em junho de 2019.]
- [27] Projeto NANOREG [em linha]. Disponível em: <https://www.rivm.nl/en/about-rivm/mission-and-strategy/international-affairs/international-projects/nanoreg>.
- [28] ISO, «ISO/TR 14187:2011. Surface chemical analysis -- Characterization of nanostructured materials», 2011 [em linha].
- [29] L. Rösch, P. John e R. Reitmeier, Silicon Compounds, Organic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000.
- [30] W. Wohlleben, J. B. A. Mielke *et al.*, «Reliable nanomaterial classification of powders using the volume-specific surface area method», *J Nanopart Res*, vol. 19, n.º 61, 2017.
- [31] ISO, «ISO 9277:2010. Determination of the specific surface area of solids by gas adsorption. BET method» [em linha].

- [32] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J. P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol e K. S. Sing, «Physiosorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report)», *Pure Appl. Chem.*, vol. 87, n.º 9-10, p. 1051-1069, 2015.
- [33] ECHA, «Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.7a: Orientações específicas sobre parâmetros» [em linha]. Disponível em: <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 e A. Hendriks, «Cellular uptake of nanoparticles as determined by particle properties, experimental conditions, and cell type», *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 33, n.º 3, p. 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 e 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 e R. Landsiedel, «A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)», *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 71, n.º 2, suplemento, p. S1-S27, 2015.
- [37] ECETOC, «Synthetic Amorphous Silica. ECETOC JACC REPORT N.º 51» [em linha]. Disponível em: <http://www.ecetoc.org/publication/jacc-report-51-synthetic-amorphous-silica>.
- [38] US-EPA, «Fact Sheet: Nanoscale Materials» [em linha]. Disponível em: <https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/fact-sheet-nanoscale-materials>.
- [39] ECHA, «Assessing human health and environmental hazards of nanomaterials-Best practice for REACH Registrants-Second GAARN meeting», 2013. [em linha]. Disponível em: http://echa.europa.eu/documents/10162/5399565/best_practices_human_health_environment_nano_en.pdf.

**AGÊNCIA EUROPEIA DOS PRODUTOS QUÍMICOS
TELAKKAKATU 6, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSÍNQUIA, FINLÂNDIA
ECHA.EUROPA.EU**