

Tillägg om nanoformer till Vägledning om registrering och identifiering av ämnen

Version 2.0
januari 2022



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

Tillägg om nanoformer till Vägledning om registrering och identifiering av ämnen

Referens: ECHA-21-G-06-SV
Kat. nummer: ED-08-21-370-SV-N
ISBN: 978-92-9468-028-0
DOI: 10.2823/758585
Publ. datum: januari 2022
Språk: SV

© Europeiska kemikaliemyndigheten, 2022
Omslag © Europeiska kemikaliemyndigheten

Om du har frågor eller kommentarer om detta dokument kan du skicka in dem genom att använda formuläret för informationsförfrågan (ange referens och publiceringsdatum). Formuläret finns på Echas webbsida "Kontakt" på:
<http://echa.europa.eu/contact>

Europeiska kemikaliemyndigheten

Postadress: Box 400, FI-00121 Helsingfors, Finland
Besöksadress: Docksgatan 6, 00150 Helsingfors, Finland

Version	Ändringar	Datum
Version 1.0	Första utgåvan	December 2019
Version 2.0	Omarbetning av dokumentet avseende innehåll och struktur. De viktigaste ändringarna är följande: ytterligare vägledning om gemensamt inlämnande av uppgifter samt förtydliganden om behovet av en datauppsättning per nanoform/upsättning av nanoformer med beaktande av ändringar i Vägledning om registrering Avsnitten 3 och 4 omfattades inte av denna uppdatering och kvarstår som i version 1.	Januari 2022

FÖRORD

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

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

Syftet med detta dokument är att ge vägledning om hur termen "nanoform" ska tolkas i registrerings syfte och ge råd om hur man skapar "uppsättningar av nanoformer" för registrering. Här beskrivs också vad som förväntas när det gäller karakterisering av nanoformer och uppsättningar av nanoformer i registreringsunderlaget. Slutligen ges viktig information om det gemensamma inlämnandet av uppgifter om nanoformer samt om sekretessaspekter.

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

Innehållsförteckning

1. Inledning	7
2. Allmänna överväganden	7
2.1. Registreringsskyldigheter	7
2.1.1. Aktörer med registreringskyldigheter.....	8
2.1.2. Översikt över registreringsens omfattning.....	8
2.1.3. Undantag från registreringskyldigheten.....	9
3. Nanoformer	10
3.1. Begreppet nanoform	10
3.1.1. Partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar	11
3.1.2. Form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper	12
3.1.3. Ytfunktionalisering eller ytbehandling och identifiering av varje agens med angivande av IUPAC- namn och CAS- eller EG-nummer	17
3.1.4. Ytarea (specifik ytarea uttryckt per volym, specifik ytarea per massenhet eller båda)	20
4. Uppsättningar av nanoformer	22
4.1. Partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar	23
4.1.1. Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer	23
4.1.2. Rapportering i registreringsunderlaget	24
4.2. Form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper.....	24
4.2.1. Form, inklusive längd-breddförhållande och information om helhetsstruktur	24
4.2.2. Kristallinitet	27
4.3. Ytfunktionalisering eller ytbehandling.....	29
4.3.1. Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer	29
4.3.2. Rapportering i registreringsunderlaget	29
4.4. Ytarea (specifik ytarea per volym, specifik ytarea per massa eller båda) för uppsättningar av nanoformer	30
4.4.1. Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer	30
4.4.2. Rapportering i registreringsunderlaget	30
5. Registreringsförfarandet	32
5.1. Informationskrav	32
5.1.1. Att uppfylla informationskrav för enskilda nanoformer.....	33
5.1.2. Uppfyllande av informationskrav för uppsättningar av nanoformer.....	33
5.2. Gemensamt inlämnande av data	35
5.2.1. Registrering av enskilda nanoformer i ett gemensamt inlämnande.....	35
5.2.2. Registrering av uppsättningar av nanoformer inom ett gemensamt inlämnande	35
5.2.3. Villkor för undantag från gemensamt inlämnande av data	37
5.3. Sekretess och allmänhetens tillgång till information på elektronisk väg	39
5.4. Uppdatering av en registrering som omfattar nanoformer.....	39
5.5. Översikt över de viktigaste stegen i registreringen av ämnen som omfattar nanoformer	40
Referenser	42

Figurer

Figur 1: Schematisk bild av formkategorier och exempel på former i de olika kategorierna a) sfäroida, b) avlånga, c) tvådimensionella och d) multimodala former.....	14
Figur 2: Schematisk framställning av ytbehandling med organiskt silan XR-Si-(OR') ₃ och den kemiska förändringen på partikelytan efter ytbehandlingen.	19
Figur 3: Idealiserad schematisk bild av en nanoform vars yta har förändrats genom flera ytbehandlingar i följd.	20
Figur 4: Schematisk översikt över de olika stegen för att identifiera nanoformer, definiera uppsättningar för varje juridisk enhet samt för ett gemensamt inlämnande (gränssammansättningar) och slutligen lämna in datauppsättningarna (med uppgifter enligt bilagorna VII–XI till Reach).	36

1. Inledning

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

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

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

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

Avsnitt 5 handlar om registreringsprocessen och belyser begreppen nanoformer och uppsättningar av nanoformer vid gemensamt inlämnande. Där förklaras också viktiga principer för det gemensamma jämfört med det enskilda inlämnandet av information enligt bilagorna VII–X till Reach.

2. Allmänna överväganden

I Vägledning om registrering [1] beskrivs de steg som potentiella registranter bör följa när de förbereder sig för att registrera ett ämne. Dessa är att

- fastställa sina registreringskyldigheter, inbegripet att fastställa ämnets identitet och i förekommande fall överväga gemensamt inlämnande med andra registranter,
- samla in och generera relevanta uppgifter enligt bilagorna VII–XI,
- slutligen lämna in denna information i en teknisk dokumentation till Echa.

Dessutom ger Vägledning för identifiering och namngivning av ämnen enligt Reach och CLP [2] vägledning om rapportering av ett ämnes identitet, bland annat om

- hur man namnger ett ämne,
- ämnens likvärdighet,
- hur principerna för identifiering av ämnen ska tillämpas när man kollektivt definierar identiteten och omfattningen av det ämne som omfattas av en registrering.

I detta tillägg upprepas inte ovanstående information, i den mån den är tillämplig på registreringar som omfattar nanoformer. Tillägget ger vissa särskilda råd som endast är tillämpliga på registrering av nanoformer. Fokus i detta tillägg ligger på de nanospecifika begreppen i kraven enligt bilaga VI till Reach, dvs. krav som gäller för varje registrant av en nanoform/nanoformer av ett ämne. Nanospecifik vägledning om uppfyllande av informationskraven i bilagorna VII–IX till Reach ges tillsammans med de nanospecifika tilläggen till den relevanta Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning. Detta tillägg omfattar dock de särskilda aspekter som rör nanoformer vid gemensamt inlämnande av uppgifter. Vägledningen syftar till att säkerställa en entydig koppling mellan relevanta uppgifter som uppfyller informationskraven i det gemensamma inlämnandet och den registrerade nanoformen.

2.1. Registreringskyldigheter

I kommissionens förordning (EU) 2018/1881 av den 3 december 2018 om ändring av Reachförordningen så att den inbegriper nanoformer av ämnen anges uttryckligen att registreringsunderlaget måste innehålla uppgifter om egenskaperna för den eller de nanoformer som tillverkas eller importeras samt information om specifika faror och risker med

nanoförmen/nanoförmena. Mer information om begreppet finns i avsnitt 3.1 i detta dokument.

När registreringskyldigheten utlöses för ett ämne ska, utöver eventuella icke-nanoförmen (i tillämpliga fall), var och en av dess nanoformer som tillverkas eller importerar rapporteras i registreringsunderlaget för ämnet. I annat fall bryter en registrant som tillverkar eller importerar en sådan nanoform mot de rättsliga skyldigheterna i Reachförordningen.

2.1.1. Aktörer med registreringskyldigheter

De aktörer som har registreringskyldigheter enligt Reach beskrivs i Vägledning om registrering [1]. De principer som anges i vägledningen är också tillämpliga på registrering av ämnen med nanoformer. Dessa aktörer är tillverkare och importörer av ämnen som sådana eller i blandningar lokaliserade inom EU, tillverkare och importörer av varor lokaliserade inom EU om ämnet är avsett att släppas ut under normala eller rimligen förutsebara användningsförhållanden och enda representanter etablerade i EU och utsedda av en tillverkare, formulerare eller varuproducent som är etablerad utanför EU.

Med tanke på att nanoformer kan framställas av, eller modifieras från, nanoformer eller icke-nanoformer av samma ämne är vissa förtydliganden nödvändiga när det gäller aktörer med registreringskyldigheter. Registreringskraven gäller endast för ovannämnda aktörer på ämnesnivå, oavsett om ämnet är en nanoform eller icke-nanoform. När en aktör i distributionskedjan köper ämnet och omvandlar det från en icke-nanoform till en nanoform, eller ändrar det från en nanoform till en annan nanoform, anses denna aktör vara nedströmsanvändare.

I kommissionens förordning (EU) 2018/1881 av den 3 december 2018 anges uttryckligen att nedströmsanvändare inte är skyldiga att registrera nya nanoformer av ämnet. En nedströmsanvändare måste dock kontrollera att användningen av nanoformen omfattas, t.ex. via det säkerhetsdatablad som tillhandahålls när ett säkerhetsdatablad krävs. Om nanoformen inte omfattas har nedströmsanvändaren möjlighet att kommunicera de nya nanoformerna (och deras användning) i tidigare led för att få den omfattad av leverantören. Om leverantören vägrar att omfatta nanoformen eller om nedströmsanvändaren inte vill informera leverantören om nanoformerna och deras användning måste nedströmsanvändaren utarbeta sin egen kemikaliesäkerhetsrapport för att visa att denna nanoform används på ett säkert sätt. Oavsett om användningen omfattas av en registrering, av en nedströmsanvändares egen utvärdering eller om nedströmsanvändaren förlitar sig på ett undantag, måste nedströmsanvändaren se till att de risker som nanoformen kan medföra kontrolleras. För ytterligare information, se Echas Vägledning för nedströmsanvändare och avsnitt I (om nedströmsanvändares skyldigheter) i Echas frågor och svar beträffande nanoformer av ämnen [7]. När en registrering omfattar en nanoform som genereras i distributionskedjan är den information som krävs densamma som för den tillverkade/importerade nanoformen.

Det finns ett antal undantag enligt artikel 37.4 i Reachförordningen då en nedströmsanvändare inte är skyldig att utarbeta en kemikaliesäkerhetsrapport. Dessa avser mängd, koncentration eller användning av ämnet för produkt- och processinriktad forskning och utveckling (PPORD) bland annat. Närmare uppgifter ges i avsnitt 4.4.2 i *Vägledning för nedströmsanvändare*. Observera att om du förlitar dig på undantagen i artikel 37.4 c eller f i Reach när det gäller mängd- och PPORD-användning måste du fortfarande rapportera till Echa att du förlitar dig på ett undantag och ange vilka undantag som gäller.

2.1.2. Översikt över registrerings omfattning

Den allmänna registreringsplikt som förklaras i Vägledning om registrering [1] gäller även för ämnen som omfattar nanoformer. Med andra ord krävs registrering för alla ämnen som tillverkas eller importerar i en total mängd på minst ett ton per år, per tillverkare eller importör, oavsett form, såvida de inte är undantagna från registreringsplikten.

För en registrant av ett ämne som omfattar nanoformer är det därför den totala volymen av alla former av det tillverkade eller importerade ämnet, inklusive alla nanoformer och icke-nanoformer, som avgör behovet av registrering och informationskraven för det registrerade ämnet. När registreringskyldigheten har utlösts måste alla nanoformer som omfattas av registreringen rapporteras i registreringsunderlaget. Dokumentationen ska innehålla tillhörande uppgifter som täcker alla informationskrav för alla former av det registrerade ämnet.

Nedan hittar du några exempel på mängdberäkningar.

Exempel 1:

Registrant 1 tillverkar ämne A, där mängden nanoformer är 10 ton per år och mängden icke-nanoformer är 50 ton per år. Registreringens totala mängd för denna registrant är $50 + 10 = 60$ ton per år. Registranten bör tillhandahålla de uppgifter som krävs för att täcka mängdintervallet 10–100 ton per år.

Exempel 2:

Registrant 1 tillverkar ämne B endast som nanoformer med en vikt på 9 ton per år. Registrant 2 tillverkar samma ämne B som icke-nanoform med en mängd på 50 ton per år. Tillverkare 1 och 2 lämnar båda in sin registrering som en del av det gemensamma inlämnandet för ämne B. Mängden för det gemensamma inlämnandet är inte ett tillägg av mängderna för alla medlemmar. Kraven för den information som lämnas in gemensamt bör omfatta registranternas högre mängdintervall, som i detta fall är 10–100 ton. De uppgifter som lämnas in gemensamt bör omfatta informationskraven för mängdintervallet 10–100 ton. Varje registrant ansvarar för att uppfylla de informationskrav som motsvarar det egna mängdintervallet (1–10 ton för registrant 1 och 10–100 ton för registrant 2).

Exempel 3:

Registrant 1 tillverkar ämne C endast som nanoformer med en vikt på 10 ton per år. Registrant 2 tillverkar 50 ton per år av samma ämne C som nanoformer och 45 ton per år som icke-nanoformer. Mängden för tillverkare 1 är 10 ton per år och mängden för tillverkare 2 är 95 ton per år. Tillverkare 1 och 2 lämnar in sin registrering som en del av det gemensamma inlämnandet för ämne C. Mängden i det gemensamma inlämnandet är inte summan av alla medlemmars mängd. Kraven i den information som lämnas in gemensamt bör omfatta det högre mängdintervallet för registranterna, som i detta fall är 10–100 ton.

Skyldigheten att registrera ett ämnes nanoformer gäller för alla nanoformer som motsvarar definitionen i Reachförordningen, oavsett om tillverkningen av en nanoform var avsiktlig eller inte. Nanoformer som tillverkas som dispersion måste också registreras.

Varje tillverkare och/eller importör ansvarar för att avgöra om ämnet uppfyller kriterierna för en nanoform. Om en form av det tillverkade ämnet klassificeras som en nanoform måste denna nanoform beskrivas och rapporteras i registreringsunderlaget.

2.1.3. Undantag från registreringskyldigheten

Alla undantag från registrering som anges i den allmänna vägledningen om registrering gäller även ämnen med nanoformer. Exempel på ämnen som kan omfatta nanoformer och som är undantagna från registreringsplikten är naturligt förekommande ämnen såsom mineraler,

malmer osv. som beskrivs i bilaga V.7. till Reachförordningen.

3. Nanoformer

Genom ändring av bilaga VI till Reachförordningen infördes begreppet "nanoform" i förordningen. Här fastställs principen att alla nanoformer av ämnet som omfattas av registreringen måste rapporteras i registreringsunderlaget. Genom ett undantag från denna princip i bilaga VI får registranterna rapportera flera nanoformer tillsammans om vissa villkor är uppfyllda. I följande avsnitt förklaras kriterier och villkor för rapportering av nanoformer (avsnitt 3.1) och uppsättningar av nanoformer¹ (avsnitt 4).

3.1. Begreppet nanoform

Enligt bilaga VI till Reachförordningen är en "nanoform" en form av ett naturligt eller tillverkat material² som innehåller partiklar, i ett obundet tillstånd eller i form av ett aggregat eller ett agglomerat, där minst 50 procent av partiklarna i antalsstorleksfördelningen har en eller flera yttre dimensioner i storleksintervallet 1–100 nm, vilket även genom ett undantag inbegriper fullerener, grafenflagor och enkelväggiga kolnanorör med en eller flera yttre dimensioner under 1 nm. De begrepp och termer som används för nanoform i denna vägledning följer de begrepp och termer som används i Europeiska kommissionens rekommendation om definition av nanomaterial [8] som de beskrivs och förklaras i rapporten från det gemensamma forskningscentrumet (JRC), "An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial" (en översikt över begrepp och termer som används i Europeiska kommissionens definition av nanomaterial) [8]. En andra rapport från JRC, "Identification of nanomaterials through measurements" (identifiering av nanomaterial genom mätningar) syftar till att stödja införandet av definitionen av nanomaterial [9].

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

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

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

I avsnitt 3.1.1–3.1.4 nedan förklaras hur nanoformer bestäms i praktiken för varje parameter som anges i avsnitt 2.4.2–2.4.5 i den ändrade bilaga VI till Reachförordningen. Varje avsnitt som förklarar hur nanoformer identifieras innehåller ett underavsnitt om de karakteriseringskrav som gäller för en enskild nanoform för den parameter som beskrivs. För

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

² Observera att vissa ämnen kanske inte behöver registreras. För ytterligare information om ämnen som är undantagna från Reachförordningen, undantagna från registrering eller anses redan registrerade, se avsnitten 2.2.2, 2.2.3 och 2.2.4 i *Vägledning om registrering*.

tydlighetens skull förklaras varje parameter för sig. När man överväger vad som utgör en annan nanoform måste dock de fyra parametrarna beaktas tillsammans.

3.1.1. Partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar

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

3.1.1.1. Att skilja en nanoform från en annan

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

3.1.1.2. Krav på mät- eller beräkningsmetod

Mät- eller beräkningsmetoden för att bestämma partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar måste vara vetenskapligt underbyggd. Vid val av lämplig mät- eller beräkningsmetod måste registranten vara medveten om att alla metoder inte är lämpliga för nanoformer och att en del metoder endast är lämpliga för vissa nanoformer. Partiklarnas form, storlek samt kemiska och fysikaliska egenskaper måste till exempel beaktas vid val av metod [10], [11], [12]. Registranten rekommenderas att använda minst en metod som innefattar elektronmikroskopi för att mäta partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar. Elektronmikroskopi kan också ge viktig information för rapportering av längden på avlånga partiklar och de två laterala dimensionerna (rätvinkliga yttre dimensioner förutom tjocklek) för tvådimensionella partiklar.

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

3.1.1.2.1. Rapportering i registreringsunderlaget

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

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

⁴ Storlek för vilken 10 procent av partiklarna har mindre storlek än detta värde.

⁵ Partiklarnas medianstorlek.

⁶ Storlek för vilken 90 procent av partiklarna har mindre storlek än detta värde.

uppmätta partiklarna av nanoformen tas med i beräkningen.

Registranten måste beskriva de metoder som använts och lämna alla relevanta litteraturhänvisningar i registreringsunderlaget. Beskrivningen av metoden/metoderna måste innehålla en beskrivning av provberedning, instrumentparametrar, funktioner och beräkningar som använts, i tillämpliga fall, liksom den egenskap (mätstorhet) som uppmätts eller det exakta namnet på den yttre dimensionen för partiklarna (till exempel minsta Feret-diameter eller största inskrivna cirkeldiameter) och motsvarande mätosäkerhet. Mätosäkerheten måste uttryckas i enlighet med de principer som beskrivs i dokumentet JCGM 100:2008 [13].

3.1.2. Form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper

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

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

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

3.1.2.1. Form, inklusive längd-breddförhållande och helhetsstruktur

3.1.2.1.1. Att skilja en nanoform från en annan

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

När en enskild nanoform definieras ska registranterna först kontrollera om det finns några variationer mellan tillverkningsattsarna vad gäller storleksfördelning (till exempel varierande bredd för nanoformer med högt längd-breddförhållande). Om bredden inte varierar men längden förändras (och därmed också längd-breddförhållandet) blir detta en annan nanoform.

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

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

3.1.2.1.2. Krav på mät- eller beräkningsmetod

Som stöd för beskrivningen av formen på de partiklar som utgör en nanoform måste registranten alltid bifoga en eller flera elektronmikroskopbilder med en linjär skala och

bildstorlek angiven i pixlar (till exempel 2 000 px x 3 000 px) och upplösning i nm/px (till exempel 2 nm/px), åtföljt av en beskrivning av provberedningsmetod (till exempel dispersionsmedium och -energi, temperatur osv.) och med angivande av använda standarder och referensmaterial. Tekniker för elektronmikroskopi som kan användas för analys av partiklarnas morfologi är svepelektronmikroskopi (SEM) och transmissionselektronmikroskopi (TEM). Atomkraftsmikroskopi är en mikroskopiteknik som kan användas för att få topologiska bilder av ytan på nanopartiklar fixerade på ett plant substrat. Registranten ska välja den teknik som är lämpligast för att fastställa partiklarnas morfologi grundat på materialets egenskaper. Det är av största vikt att ett representativt prov används för mätningarna. Frågan om provberedning och representativa prover diskuteras utförligt i dokumenten ISO/TR 16196:2016 [14], OECD/ENV/JM/MONO(2012)40 [15] och ISO 14488:2007 [16]. Specifika protokoll för beredning av produkter som innehåller nanopartiklar och som ska mikroskoperas finns i en teknisk rapport från NanoDefine-projektet [17].

3.1.2.1.3. Rapportering i registreringsunderlaget

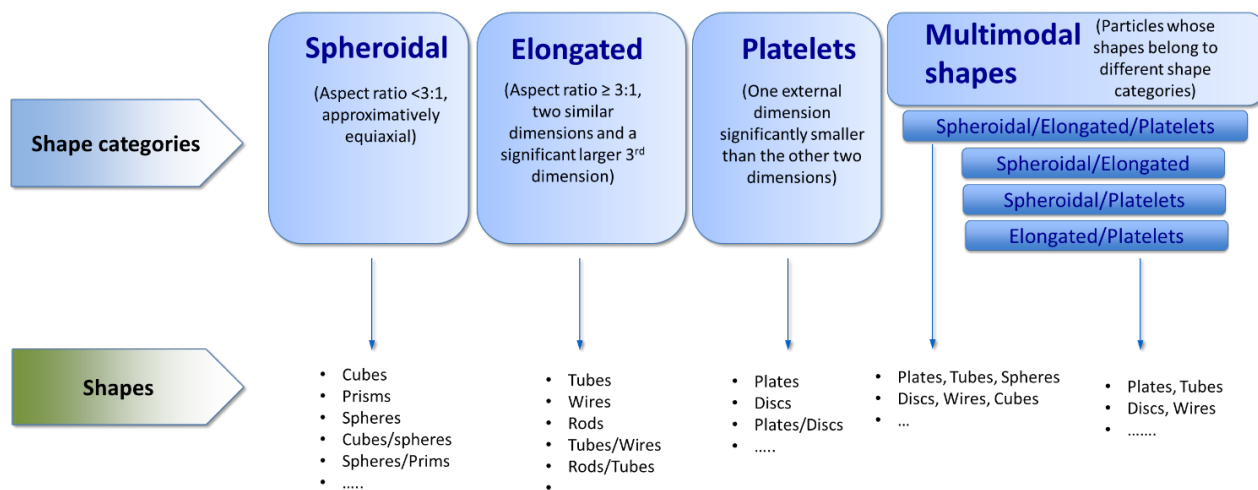
För att karakterisera formen (inbegripet längd-breddförhållande och helhetsstruktur) på de partiklar som utgör en nanoform måste registranterna vid första inlämningstillfället bifoga en elektronmikroskopbild till registreringsunderlaget som visar formen på ett representativt antal av de partiklar som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

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

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

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

De fyra formkategorierna illustreras i figur 1.



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

- i. För att göra en kvalitativ beskrivning av de partiklar som utgör en viss nanoform måste registranten vid det första inlämningstillfället identifiera vilken av de fyra formkategorierna (sfäroida, avlånga, tvådimensionella eller multimodala former) som den specifika nanoformen tillhör. För rapporteringsändamål måste formen på de partiklar som utgör en nanoform tilldelas en av formkategorierna. Det bör dock noteras att partiklar som skapats vid olika tillverkningsprocesser och därvid fått olika former som faller under samma kategori (till exempel sfäriska och kubiska) ska betraktas som olika nanoformer.
- ii. Efter denna allmänna indelning av formerna måste registranterna även lämna en exaktare beskrivning av partiklarnas form (för nanoformer i kategorin sfäroida kan till exempel "sfäriska partiklar med regelbunden form" anges).
- iii. Ytterligare information måste lämnas i nedanstående situationer:
 - i. För nanoformer som består av partiklar i formkategorin avlånga (dvs. längd-breddförhållande $\geq 3:1$) och för tvådimensionella partiklar måste längd-breddförhållandet anges. **Längd-breddförhållandet** är en geometrisk deskriptor som definieras som förhållandet mellan en partikels längd (eller längsta dimension) och dess bredd. Förhållandet erhålles genom mätning av en nanoforms partikelstorlek: genom mätning av längd/lateral dimension (eller längsta dimension) och bredd (eller minsta dimension vinkelrät mot längden) för enskilda partiklar i nanoformen [18]. Om den aktuella nanoformen innehåller avlånga eller tvådimensionella partiklar ska registranten rapportera det genomsnittliga längd-breddförhållandet med angivande av variationsbredd (som intervall) samt längden/den laterala dimensionen (den längsta dimensionen för partikeln) och dessutom partikelns bredd/tjocklek (beskrivs även i punkt 3.1.1.2). Denna information gäller särskilt nanoformer som består av avlånga eller tvådimensionella partiklar.
 - ii. För nanoformer bestående av partiklar med en **helhetsstruktur** måste även specifik information om helhetsstrukturens uppbyggnad lämnas. Exempel på helhetsstrukturer är sådana som finns i nanopartiklar med högt längd-breddförhållande, till exempel nanorör, eller "lökformade" sfäriska nanopartiklar uppbyggda av flera koncentrisk skal, enligt beskrivning i ISO/TS 80004-2 [19, 20]. Ett annat exempel är de multiskikt som bildas i tvådimensionella partiklar, till exempel i grafenbaserade material, som består

av flera skikt i stället för ett monoskikt. När det gäller dessa material måste registranten informera om antalet väggar/skal/skikt som bildas.

- iii. För avlånga partiklar och för tvådimensionella sådana rekommenderas att registranterna lämnar uppgift om (böj)**styvhet**. I denna vägledning avses med styvhet förmågan för en avlång eller tvådimensionell partikel att bibehålla sin form när den utsätts för mekaniska (böj)krafter. Styvheten, tillsammans med längd-breddförhållandet, påverkar toxiciteten av alla nanopartiklar med stort längd-breddförhållande (HARN) [21]. Det finns för närvarande ingen överenskommen mätmetod för parametern "styvhet", men en ungefärlig uppfattning om styvheten för en partikel kan erhållas från elektronmikroskopbilder (till exempel genom att jämföra spiralformade/hoptrasslade partiklar med raka sådana) baserat på partikelns bredd (omfattas av kravet i avsnitt 2.4.2 i bilaga VI till Reach) och längd, antal väggar (för partiklar med helhetsstruktur) osv.
- iv. För nanoformer med multimodala former beskrivs rapporteringen i sammanfattningen nedan.

Sammanfattning av rapportering av form

Sammanfattningsvis måste registranten vid rapportering av formen på en enskild nanoform

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

I tillägg till ovanstående gäller följande:

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

- uppge genomsnittlig längd (längsta dimension) av partiklarna, varvid intervallet speglar variabiliteten mellan olika tillverkningssatser samt stödande analysuppgifter
- uppge ett genomsnittligt längd-breddförhållande med angivelse av variationen (som ett intervall)
- uppge ungefärligt värde för styvhet: registranten rekommenderas att i underlaget ange om partiklarna som utgör nanoformen är styva eller inte.

För **tvådimensionella** nanoformer måste registranten

- uppge medelvärdet för de laterala dimensionerna av de tvådimensionella formerna (två rätvinkliga yttre mått, dock inte tjocklek, som redan omfattas av kravet i avsnitt 2.4.2 i bilaga VI till Reach), varvid intervallet speglar variabiliteten mellan olika tillverkningssatser samt stödande analysuppgifter
- uppge ett genomsnittligt längd-breddförhållande med en angivelse av variationen (som ett intervall)
- uppge ett ungefärligt värde för styvhet: registranten rekommenderas att i underlaget ange om de tvådimensionella partiklarna är styva eller inte.

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

- uppge formkategori (till exempel sfäroid)
- uppge ungefärlig sammansättning av de specifika formerna på den enskilda

nanoformen (till exempel 30 procent sfäriska och 70 procent kubiska partiklar eller 90 procent sfäriska och 10 procent kubiska partiklar) samt intervallet som speglar variabiliteten mellan olika tillverkningssatser

- rapportera partikelstorlek för den valda formkategorin. För sfäroida partiklar ska storleksfördelning rapporteras enligt beskrivning i punkt 3.1.1, för avlånga ytterligare uppgift om längd och längd-breddförhållande, för tvådimensionella uppgift om tjocklek, laterala dimensioner och längd-breddförhållande enligt beskrivning ovan.

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

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

3.1.2.2. Kristallinitet

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

3.1.2.2.1. Att skilja en nanoform från en annan

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

Det bör noteras att vissa nanoformer kan bestå av partiklar där olika kristallstrukturer förekommer samtidigt. Denna typ av nanoformer erhålls inte genom att man fysiskt blandar partiklar med två olika kristallstrukturer, utan är snarare tillverkade genom specifika processer som ger ett pulver som innehåller partiklar med olika kristallstrukturer. Ett exempel är titandioxidpulver som innehåller anatas- och rutilpartiklar [22]. Om andelen av de olika kristallstrukturerna varierar mer än vad som är följden av variabiliteten mellan olika tillverkningssatser skapas en annan nanoform.

3.1.2.2.2. Krav på mät- eller beräkningsmetod

Information om kristallinitet kan erhållas genom elektrondiffraktionsanalys eller (oftare) röntgendiffraktionsanalys (XRD) av materialet. XRD kan ge information om kristallstruktur (till exempel atomernas symmetri i enhetscellen och enhetscellens storlek). Analysen kan även möjliggöra identifiering och en ungefärlig kvantifiering av de kristallstrukturer som ingår i en blandning. Olika experimentella tekniker och diffraktions-/spridningstekniker kan användas (till exempel diffraktion/spridning med liten vinkel eller stor vinkel) beroende på vilken information om strukturen man vill få fram [23].

För karakterisering av amorfa eller delvis amorfa nanoformer kan fler än en teknik behöva användas (till exempel XRD och röntgenabsorptionspektroskopi (XAS)) för att få en fullständig bild av amorfa och kristallina fraktioner av nanoformer [24]. En kvantitativ analys enligt

Rietveld-metoden kan utföras på ett röntgendiffraktionsmönster. Metoden går ut på att jämföra diffraktionsmönstret med kalkylerade profiler och bakgrunder för att erhålla en exakt kvantitativ analys av en form som innehåller partiklar med olika kristallina och/eller amorfa strukturer [25]. Högupplösta TEM-bilder kan också behövas för att visa nanoformernas amorfa natur.

3.1.2.2.3. Rapportering i registreringsunderlaget

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

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

Förutom ovanstående måste registranten tydligt lämna följande uppgifter i underlaget:

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

- procentandel och typ av alla kristallstrukturer som förekommer (till exempel 20 viktprocent rutil, 80 viktprocent anatas) samt intervall som speglar variabiliteten mellan tillverkningssatser.

För **delvis kristallina nanoformer**:

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

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

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

3.1.3.1. Att skilja en nanoform från en annan

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

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

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

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

En god schematisk framställning av olika typer av ytbehandling/-functionalisering finns på DaNA-webbplatsen på följande länk: <https://nanopartikel.info/en/nanoinfo/cross-cutting/993-coatings-cross-cutting-section> [26].

All variation utöver variabiliteten mellan tillverkningssatser för det använda ytbehandlingsmedlet, av reaktionsbetingelser, molförhållande eller använt ytbehandlingsmedel, ger en annan nanoform.

3.1.3.2. Krav på mät- eller beräkningsmetod

Registranten måste välja den eller de lämpligaste analysmetoderna som ger en fullständig bild av nanoformens totala sammansättning (partikelns sammansättning i sin helhet, med ytbehandling). Registranten rekommenderas även att, när så är möjligt, bifoga analysuppgifter som stöder identifieringen av funktion/ytbehandlingsskikt på partikelytan. Beroende på beredningsmedlets karaktär (till exempel oorganiskt eller organiskt) kan olika typer av analystekniker (till exempel IR, NMR, TGA, ICP-MS, XRF, XPS, EDX, GC-MS, MALDI-TOF osv.) användas både för identifiering och kvantifiering av ytbehandlingen. Särskilda protokoll har tagits fram för kvantitativ analys av både oorganiska och organiska ytbeläggningar inom ramen för NANoREG [27] och av ISO [28].

3.1.3.3. Rapportering i registreringsunderlaget

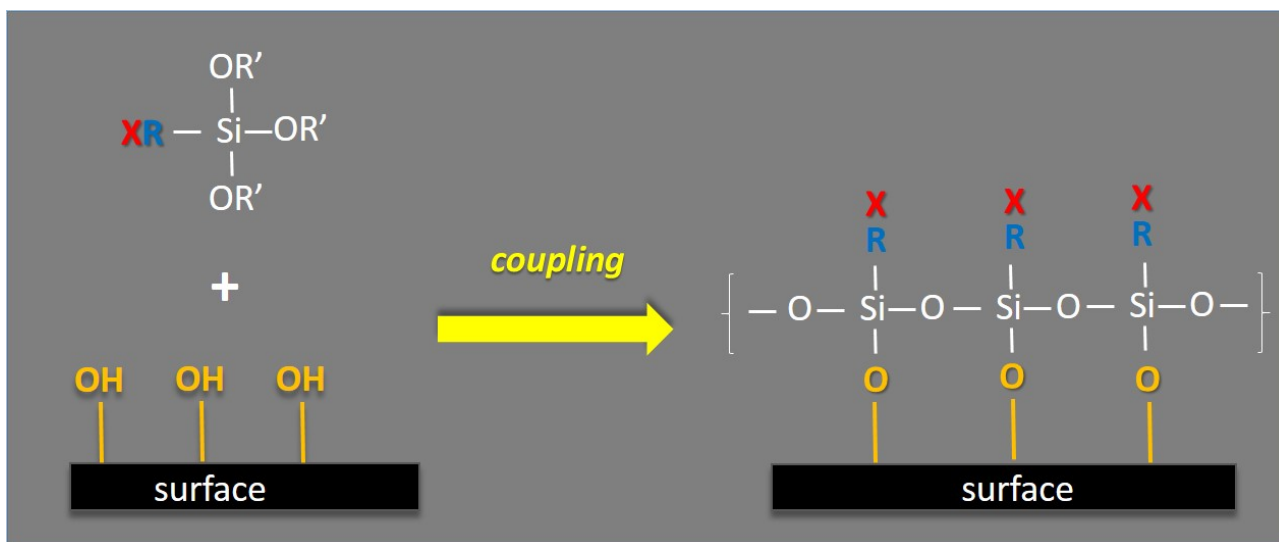
Vid rapportering av ytbehandling/ytfunctionalisering av en nanoform måste registranten uppge följande:

- IUPAC-namn och CAS- eller EG-nummer för varje ägens som använts för ytfunktionalisering/ytbehandling.
- Beskrivning av huvuddragen i processen: typen av process/reaktion (hydrolys, syrebehandling, syratvätt osv.) med relevanta intervall för processparametrar såsom reaktionsbetingelser (pH, temperatur) och eventuella reningssteg som tillämpas.
- Molförhållande för alla ytbehandlingsmedel som används.
- Beskrivning av de funktioner som påförts genom behandlingen (till exempel karboxyl-, amino-, hydroxylgrupper).
- Information om ytbehandlingsmedlets/-medlens bidrag (i viktprocent) till partikelns totala vikt.
- Om möjligt en ungefärlig uppgift om hur stor procentandel av partikelytan som täcks. Viktbidraget i viktprocent och en ungefärlig uppgift om hur stor procentandel av partikelytan som täcks kan baseras på kännedom om typen av kemisk reaktion, mängden utgångsmaterial samt reningssteg i kombination med information som erhållits genom standardmässiga analystekniker som ICP, XRF, IR, elementaranalys av C, H, N, O och S (som en del av bestämningen av nanoformens totala sammansättning).
- En beskrivning av den eller de analysmetoder som använts för att bestämma

nanoforens totala sammansättning, inbegripet dess ytbehandling. Beskrivningen av metoderna ska vara så utförlig att det är möjligt att reproducera dem.

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

Organiska silaner är till exempel viktiga kopplingsämnen som används för att förändra ytkemin [29]. Ett tydligt exempel på organiska silaners kopplingskemi ges i figur 2.



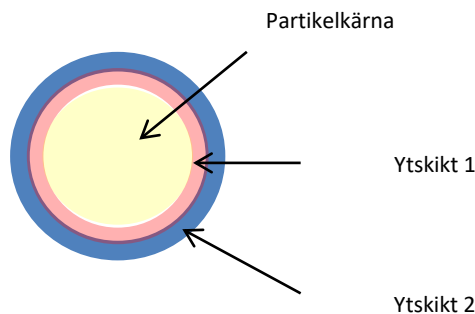
Figur 2: Schematisk framställning av ytbehandling med organiskt silan $\text{XR-Si}-(\text{OR}')_3$ och den kemiska förändringen på partikelytan efter ytbehandlingen.

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

Flera/sekventiella ytbehandlingar

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

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



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

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

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

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

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

Ett materials ytarea kan också vara ett användbart mått vid bestämning av huruvida materialet uppfyller definitionen för ett nanomaterial. Enligt Europeiska kommissionens gällande rekommendation om definition av nanomaterial är material med en volymspecifik ytarea som är större än $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ nanomaterial, även om material med en volymspecifik ytarea som är mindre än $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ betraktas som nanomaterial om den antalsbaserade partikelstorleksfördelningen uppfyller kriterierna för definitionen. Ett flertal faktorer, till exempel partikelform, porositet och aggregation, kan påverka tillämpningen av detta kriterium för volymspecifik ytarea [30]. Ytterligare information om dess roll, liksom svårigheter med att använda ytarean för att bestämma om ett material är ett nanomaterial, finns i JRC-rapporten "An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial" [8] samt i "NanoDefine methods manual" [10].

3.1.4.1. Att skilja en nanoform från en annan

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

Eftersom den specifika ytarean i princip är beroende av partiklarnas storlek (där mindre partiklar i allmänhet har relativt större specifik ytarea och tvärtom om allt annat, inbegripet form och porositet, är lika) finns det en koppling mellan partikelstorleken och den specifika ytarean för en specifik nanoform. Eftersom avsiktliga förändringar av

partikelstorleksfördelningen ger upphov till nya nanoformer (se avsnittet om partikelstorleksfördelning) kommer detta i de flesta fall att åtföljas av ändringar av den specifika ytarean för den (nya) nanoformen.

3.1.4.2. Krav på mät- eller beräkningsmetod

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

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

Mätmetoden går ut på att mäta hur mycket adsorbat som adsorberas till materialets yta som ett monoskikt. Med denna teknik mäts mängden adsorberad gas som funktion av trycket medan temperaturen hålls konstant och den adsorberade mängden plottas mot det relativa trycket för att få en adsorptionsisoterm. Adsorptionsisotermen används sedan för att med hjälp av BET-ekvationen beräkna ytan av det monoskikt som motsvarar mängden adsorberad gas. ISO-metoden ISO 9277:2010 [31] är en standardiserad metod för beräkning av specifik ytarea för fasta ämnen med hjälp av gasadsorptions-BET⁷. BET-metoden kan dock inte användas på alla material och ISO-standarden ovan är endast tillämplig på adsorptionsisotemer av typ II och typ IV. Bilaga C till ISO-standarden innehåller en strategi för bestämning av specifik ytarea för material med typ I-isoterm. Ytterligare information om tillämpning av gasfysorption vid utvärdering av ytarean finns i IUPACS:s tekniska rapport om detta ämne. [32] Mätning av specifik ytarea kan utföras med andra metoder förutom gasadsorption och kan i vissa fall faktiskt vara nödvändig (till exempel för suspensioner).

För att beräkna volymspecifik ytarea med användning av BET-metoden måste man känna till densiteten för det ämne som ska mätas. Information om **relativ** densitet är ett informationskrav i punkt 7.4 i bilaga VII till Reachförordningen och detaljerad information om hur man mäter och rapporterar relativ densitet finns i relevant Echa-vägledning [33]. Vissa viktiga skillnader måste dock beaktas för att göra en korrekt beräkning av den volymspecifika ytarean.

- Termen densitet, liksom relativ densitet, kan syfta på olika värden/begrepp. Relativ densitet är ett ämnes densitet i förhållande till vattnets densitet och är ett dimensionslöst värde (se kapitel R.7 a i Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning) [33]. För att kunna rapportera relativ densitet behövs dock information om den faktiska densiteten. Densitet kan dessutom ofta avse olika värden, till exempel skrymdensitet, skakdensitet och absolut densitet.

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

⁷Enligt JRC:s rapport [9] måste nanomaterialet vara fast material som innehåller (eller består av) partiklar.

volymspecifik ytarea.

3.1.4.3. Rapportering i registreringsunderlaget

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

- specifik ytarea för nanoformen (antingen per vikt, volym eller båda)
- värdeintervall för en separat nanoform, vilket visar variabiliteten mellan tillverkningssatserna
- beskrivning av den metod som använts för att bestämma ytarean
- vid rapportering av volymspecifik ytarea som beräknats med hjälp av BET-metoden ska registranten även lämna information om absolut densitet som behövs för bestämning av volymspecifik ytarea.

4. Uppsättningar av nanoformer

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

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

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

Det bör noteras att detta gäller all information som lämnas i enlighet med bilagorna VII–X. Inlämnad information måste vara representativ för alla nanoformer som omfattas av uppsättningen. Detta gäller även information enligt de nya nanospecifika resultatmått, till exempel dammbildning enligt punkt 7.14 i bilaga VII.

Registranten får inte skapa en uppsättning av nanoformer i stället för att göra en jämförelse (interpolering) mellan nanoformer. Om en registrant kan visa att farlighetsbedömningen gäller för flera nanoformer grundat på en motivering som

generellt gäller för samtliga resultatmått kan registranten skapa en uppsättning. Om registranten måste förlita sig på specifika hypoteser för olika resultatmått måste de dock rapportera nanoformerna separat.

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

Motiveringen ska alltid åtföljas av understödande data och kan innehålla förslag till tester som stöder hypotesen.

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

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

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

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

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

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

En nanoform kan endast tillhöra en uppsättning av nanoformer.

4.1. Partikelstorleksfördelningen och antalsandelen ingående partiklar

4.1.1. Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

Om gällande forskningsrön visar att det finns ett tröskelvärde inom intervallet 1–100 nm för partikelstorleken av ett visst ämne som leder till en viss effekt för partiklar vars storlek under eller överstiger denna gräns, måste registranten definiera två uppsättningar av nanoformer. Om en viss nanoform innehåller partiklar som är mindre eller större än tröskelvärdet får

registranten, med motivering, överväga var nanoformen ska placeras (exempelvis låta en nanoform ingå i en uppsättning baserat på värsta tänkbara scenario). Tröskelvärdet beror på ämnet i fråga och inverkan på vissa egenskaper kan vara större eller mindre i varje enskilt fall. Tröskeleffekten, som är beroende av partikelstorleken, kan bero på kvantineslutning eller andra egenskaper som påverkar farligheten (till exempel styvhet). Registranten måste, på grundval av tillgängliga uppgifter, bedöma om det finns en tröskeleffekt för de nanoformer som ingår i uppsättningen. Denna bedömning måste ingå i motiveringen.

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

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

4.1.2. Rapportering i registreringsunderlaget

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

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

4.2. Form, längd-breddförhållande och andra morfologiska egenskaper

4.2.1. Form, inklusive längd-breddförhållande och information om helhetsstruktur

4.2.1.1. Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

Partikelformen kan påverka interaktionsmekanismen mellan en nanoform och en cell (formen är till exempel en viktig faktor som bestämmer internaliseringen av nanopartiklar) [34] och kan påverka kinetiken för deponering och absorption i kroppen [35]. Partikelformen kan till exempel påverka deponeringen av nanomaterial i lungorna vid inandning [35].

Med tanke på den inverkan som partiklarnas form kan ha på de (eko)toxikologiska egenskaperna för nanoformer måste skillnader i partikelform alltid beaktas när man skapar en uppsättning av nanoformer. Om nanoformerna för ämnet som registreras faller under olika formkategorier (sfäroida, avlånga, tvådimensionella eller multimodala former enligt definition i avsnitt 3.1.2.1.3) får dessa nanoformer i princip inte ingå i samma uppsättning av nanoformer.

Registranten kan överväga att låta nanoformer ingå i samma uppsättning (till exempel sfäroida och avlånga) om det inte finns några betydande skillnader i längd-breddförhållandet (till exempel nanoformer med längd-breddförhållandet 3:1 och andra med längd-breddförhållandet 4:1), dock måste en motivering bifogas.

Sfäroida nanoformer

Nanoformer med partiklar som har olika form men som alla faller under kategorin sfäroida partiklar (till exempel sfäriska och pyramidala nanoformer) kan eventuellt ha olika faroprofiler. Separat rapportering i olika uppsättningar kan bli nödvändigt om vetenskapliga publikationer/(eko)toxikologiska tester visar att partiklarnas olika former leder till olika (eko)toxikologiska profiler. Om registranten beslutar sig för att i en och samma uppsättning rapportera nanoformer med olika form som alla faller under kategorin sfäroida partiklar måste registranten motivera varför formskillnaden inte påverkar nanoformernas faroprofiler. Detta kan registranten till exempel visa genom att bifoga stödjande litteratur som visar att formskillnaden mellan nanoformerna inte påverkar faroprofilen eller att de följer kriterier i tillgängliga ramverk om gruppering, till exempel ramverket framtaget av ECETOC som är tillämpligt för inandningstoxicitet [36].

Tvådimensionella nanoformer

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

Avlånga nanoformer

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

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

Bredden, tillsammans med längden, anses vara en kritisk parameter som kan användas som indikation på dessa nanoformers styvhet. Överväganden som gäller styvhet är därför kopplade till kraven på partikelstorleksfördelning i punkt 2.4.2 i bilaga VI till Reach och registranten måste motivera hur den varierande partikelbredden för olika former kommer att påverka partiklarnas styvhet och därmed de olika nanoformernas (eko)toxikologiska profil. Om bredden varierar för de partiklar som utgör nanoformerna i uppsättningen måste registranten lämna en motivering som visar att denna variation inte påverkar den gemensamma farlighetsbedömningen för dessa nanoformer.

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

Registranten måste därför besluta om fler uppsättningar ska skapas med dessa ytterligare parametrar samt motivera valet i registreringsunderlaget. I de fall som det finns kända

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

Multimodala former

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

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

4.2.1.2. Rapportering i registreringsunderlaget

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

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

I tillägg till ovanstående gäller följande:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.2. Kristallinitet

4.2.2.1. Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

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

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

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

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

Vad gäller nanoformer med blandad kristallinitet är följande situationer möjliga:

1. En nanoform som består av amorfa partiklar och partiklar med en specifik kristallstruktur (till exempel 30 viktprocent amorf TiO_2 och 70 viktprocent rutil).
2. En nanoform som består av amorfa partiklar och partiklar med fler än en kristallstruktur

(till exempel 20 viktprocent amorf TiO_2 , 30 viktprocent rutil, 50 viktprocent anatas).

3. En nanoform som består av partiklar med två eller fler specifika kristallstrukturer (till exempel 70 viktprocent rutil, 30 viktprocent anatas).

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

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

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

4.2.2.2. Rapportering i registreringsunderlaget

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

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

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

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

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

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

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

För en uppsättning som omfattar **delvis kristallina nanoformer**:

- intervall (uttryckt i viktprocent) och namn på de olika kristallstrukturerna samt intervall för den amorfa fraktionen (till exempel 20–40 viktprocent rutil, 60–10 viktprocent anatas, 20–50 viktprocent amorf titandioxid) som ingår i uppsättningen
- ett typiskt diffraktionsmönster som registrerats för nanoformer som representerar uppsättningens gränser
- en beskrivning av de analysmetoder som använts.

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

4.3. Ytfunktionalisering eller ytbehandling

4.3.1. Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

På grund av den stora specifika ytarean för nanomaterial kan ytkemin för en nanoform ha ett avgörande inflytande på dess egenskaper ([37], [38], [39]).

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

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

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

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

- 1) De ytbehandlingsmedel som används är kemiskt lika (gemensamma funktionella grupper, liknande alkylkedjor osv.).
- 2) Ytkemin som är resultatet av behandlingen är densamma vad gäller de specifika funktionerna för partikelytan och den totala sammansättningen av partikelytan.
- 3) Inga betydande variationer förväntas vad gäller hur stor procentandel av partikelytan som omfattas.
- 4) Det finns inga skillnader i (eko)toxicitet för de ytbehandlingsmedel som använts och ytfunktionalisering/ytbehandling ändrar inte de toxikokinetiska egenskaperna.

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

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

4.3.2. Rapportering i registreringsunderlaget

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

- En förteckning över alla ämnen som använts för ytbehandling av alla nanoformer som ingår i en uppsättning (dvs. förteckning över IUPAC-namn, CAS- och EG-nummer).

- En beskrivning av den gemensamma typ av reaktion/behandling som tillämpats och de funktioner som är resultatet av den kemiska behandlingen. Schematisk framställning kan bifogas för att ge en visuell beskrivning av funktionalisering/behandling av de nanoformer som ingår i uppsättningen.
- En beskrivning av de funktioner som införts genom behandlingen (till exempel karboxylgrupper, aminogrunder, hydroxylgrupper).
- En indikation om största och minsta procentandel av partikelytan som omfattas för de nanoformer som ingår i uppsättningen och deras relativa bidrag (i viktprocent) samt det ytbehandlingsmedel som är kopplat till dessa.
- representativa analysuppgifter för bestämning av den totala sammansättningen av den eller de nanoformer som ingår i uppsättningen, inklusive deras ytbehandling och en beskrivning av de analysmetoder som använts.

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

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

4.4.1. Principer för gränserna för uppsättningar av nanoformer

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

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

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

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

4.4.2. Rapportering i registreringsunderlaget

Eftersom en uppsättning av nanoformer kan omfatta nanoformer med olika specifika ytareor, och med tanke på att gränserna för en viss uppsättning ska vara tydligt angivna, måste registranter som konstruerar en uppsättning av nanoformer uppge inom vilka gränsvärden de specifika ytareorna i uppsättningen ligger (**den minsta och största** specifika ytarean som omfattas). När registranten rapporterar inom vilka gränsvärden de specifika ytareorna i

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

uppsättningen ligger, beräknade med hjälp av BET-mätningar, ska också information om ämnets absoluta densitet lämnas i enlighet med avsnitt 1.2 i IUCLID. Information om metod(er) som använts för att mäta den (volym)specifika ytarean måste också lämnas.

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

5. Registreringsförfarandet

Registreringsförfarandet för ett ämne som omfattar nanoformer liknar i stor utsträckning det för alla andra former av ett ämne och beskrivs i Vägledning om registrering [1]. Detta avsnitt är inriktat på att förklara de viktigaste särdragen i samband med registrering av ämnen då nanoformer omfattas. En översikt över de nanospecifika stegen i registreringsförfarandet finns i avsnitt 5.5.

Praktiska instruktioner för utarbetandet av ett registreringsunderlag som omfattar nanoformer finns i handböckerna *How to prepare registration and PPORD dossiers* (hur man sammanställer registrerings- och PPORD-underlag) och *How to prepare registration dossiers covering nanoforms* (hur man utarbetar registreringsunderlag som omfattar nanoformer), som finns på <http://echa.europa.eu/manuals>.

5.1. Informationskrav

Enligt Reachförordningen ansvarar tillverkare och importörer för att generera data och inhämta information om ämnena som de tillverkar eller importerar, att använda denna information för att bedöma de risker som uppstår i samband med tillverkning och användning av ämnena samt för att säkerställa att dessa risker kontrolleras. De måste sedan dokumentera all ovan nämnda information i registreringsunderlaget och lämna in det till Echa.

Ändringen av bilagorna till Reachförordningen för att ta hänsyn till nanoformer av ämnen innebär att varje tillverkare eller importör av nanoformer av ett ämne specifikt måste rapportera var och en av sina nanoformer i registreringsunderlaget för motsvarande ämne.

Enligt punkt 2.4 i bilaga VI till Reach är därför varje registrant skyldig att karakterisera varje nanoform av det ämne som de tillverkar/importerar och rapportera denna information i registreringsunderlaget.

För varje mängdintervall fastställs dessutom i Reach den minimiinformation som registranten måste lämna om ämnets inneboende egenskaper. Dessa förklaras i avsnitt 4.1.1 i Vägledning om registrering [1]. Den totala volymen av alla former av det tillverkade eller importerade ämnet, inklusive alla nanoformer och icke-nanoformer, avgör vilka informationskrav som gäller för det registrerade ämnet. Genom ändringen av bilagorna till Reachförordningen infördes vissa ändringar av informationskraven för inneboende egenskaper när ett ämnes nanoform omfattas:

- Bilagorna VII–XI till Reach innehåller vissa särskilda informationskrav för nanoformer (t.ex. dammbildning) och ändringar av befintliga krav i form av anpassningsmöjligheter.
- Den information som krävs enligt artiklarna 10 och 12 i Reach (eller artiklarna 17 och 18 för isolerade intermediärer) och tillhörande bilagor måste tillhandahållas specifikt för varje nanoform eller uppsättning av nanoformer. Med andra ord måste särskild information lämnas för varje nanoform eller uppsättning av nanoformer för att uppfylla varje informationskrav för det mängdintervall som registreras.
- Information om användningar: information om tillverkning och användning av varje nanoform av ämnet ska tillhandahållas som en del av registreringsunderlaget. Underlaget ska tydligt visa vilka användningar som motsvarar varje specifik nanoform eller uppsättning av nanoformer. En registrering kan omfatta en "understödd nedströmsanvändning" som motsvarar generering av en nanoform från en icke-nanoform av ämnet eller modifiering av en nanoform till en annan nanoform. I detta fall måste beskrivningen av den "understödda nedströmsanvändningen" i registreringsunderlaget innehålla den

karaktiseringsinformation som anges i avsnitt 2.4 i bilaga VI för den nanoform som är resultatet av den användningen samt den information om (eko)toxicitet som krävs för denna nanoform, enligt vad som anges ovan.

Mer information om hur man går till väga för att samla in information och generera data finns i *Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning* som finns på <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.

5.1.1. Att uppfylla informationskrav för enskilda nanoformer

Såsom anges i avsnitt 5.1 måste de informationskrav som gäller för ämnet uppfyllas separat för varje specifik nanoform eller uppsättning av nanoformer. För registreringar som omfattar flera nanoformer måste registranten därför för varje nanoform och för varje informationskrav enligt bilagorna VII–X lämna in antingen

- (i) en studie av de berörda nanoformerna eller
- (ii) en studie som utförts på en annan form av ämnet tillsammans med en motivering som är specifik för resultatmättet till att denna information är tillräcklig för att bedöma den berörda nanoformen eller
- (iii) en relevant anpassning enligt bilaga XI till Reach eller kolumn 2 i relevant bilaga VII–X eller
- (iv) ett förslag till testning av den berörda nanoformen.

Registranterna måste tydligt identifiera och karakterisera de nanoformer som används i studierna för att uppfylla informationskraven. Om den tillgängliga informationen om identifiering och karakterisering av de nanoformer som testats inte är tillräcklig för att visa att studien avser den berörda nanoformen, måste ytterligare testning av den nanoformen utföras eller föreslås (när det gäller studier på ryggradsdjur som krävs enligt bilagorna IX och X).

När data som genererats om en icke-nanoform av ämnet används för att uppfylla ett informationskrav för en nanoform av ämnet måste en motivering för denna jämförelse alltid lämnas i enlighet med avsnitt 1.5 i bilaga XI. På samma sätt måste användningen av data som genererats för en nanoform av ämnet för att uppfylla ett informationskrav för en annan nanoform av ämnet alltid motiveras i enlighet med avsnitt 1.5 i bilaga XI. Om det behövs ytterligare tester ska andra försök än djurförsök (in silico, in chemico och in vitro) övervägas först för att uppfylla kraven. Mer information om användningen av jämförelser för nanomaterial finns i Echas vägledning bilaga R. 6-1: "Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping" (rekommendationer för nanomaterial tillämpliga på vägledningen om QSAR och gruppering).

5.1.2. Uppfyllande av informationskrav för uppsättningar av nanoformer

Såsom förklaras i avsnitt 4 av detta dokument kan registranter, genom undantag från skyldigheten att lämna karakteriserings- och faroinformation samt information om exponering och riskbedömning för varje enskild nanoform, registrera enskilda nanoformer via en uppsättning av nanoformer, om två villkor är uppfyllda:

- (i) Registranten anger tydligt definierade gränser för uppsättningen av nanoformer när det gäller karakteriseringsparametrar för de nanoformer som ingår i uppsättningen.
- (ii) Registranten motiverar att faro-, exponerings- och riskbedömningen av nanoformerna kan utföras gemensamt.

När enskilda nanoformer registreras genom en uppsättning av nanoformer kan kraven i bilagorna VII–X uppfyllas genom att en enda farodatauppsättning lämnas in som omfattar alla nanoformer som ingår i uppsättningen. På samma sätt kan kravet på att göra en kemikaliesäkerhetsbedömning för de nanoformer som ingår i uppsättningen hanteras genom

en kemikaliesäkerhetsbedömning för uppsättningen av nanoformer.

5.1.2.1. Tydliga gränser för uppsättningarna av nanoformer

Eftersom en uppsättning omfattar flera nanoformer måste de karakteriseringsparametrar som anges i avsnitt 2.4 i bilaga VI beskrivas i form av ett variationsintervall (t.ex. intervall för partikelstorleksfördelning) eller som information om en eller flera egenskaper (t.ex. beskrivning av en eller flera former). Information måste lämnas om alla de karakteriseringsparametrar som anges i avsnitt 2.4 i bilaga VI för varje uppsättning av nanoformer. Denna information ska rapporteras i registreringsunderlaget som en gränssammansättning.

5.1.2.2. Motivering för uppsättningar av nanoformer

Såsom anges ovan måste varje uppsättning av nanoformer baseras på en särskild motivering som visar att farobedömningen, exponeringsbedömningen och riskbedömningen av nanoformerna i den uppsättningen kan utföras gemensamt. Motiveringen måste gälla alla tillämpliga informationskrav och måste alltid styrkas med stödande uppgifter. Närmare bestämt måste motiveringen uppfylla följande villkor:

- Motiveringen ska behandla alla de egenskaper som anges i avsnitt 2.4 i bilaga VI separat.
- Motiveringen måste styrkas med vetenskapliga belägg som visar att informationskraven i bilagorna VII–X (fysikalisk-kemiska egenskaper, omvandling, spridning och nedbrytning i miljön, ekotoxicitet och toxicitet) för nanoformer som ligger inom gränserna för uppsättningen av nanoformer kan bedömas gemensamt. För varje egenskap måste motiveringen innehålla en sammanfattning av de uppgifter som ligger till grund för dem.
- Alla vetenskapliga belägg som åberopas i motiveringen ska lämnas in i form av en (fyllig) rapportsammanfattning.
- För varje egenskap måste motiveringen förklara hur de vetenskapliga beläggen visar att alla nanoformer i uppsättningen kan bedömas gemensamt. Denna förklaring måste innehålla en demonstration av att de nanoformer som används för att generera stödande data är representativa för alla nanoformer som ingår inom uppsättningens gränser.

5.1.2.3. Uppgifter enligt bilagorna VII–X för uppsättningar av nanoformer

När en uppsättning av nanoformer har fastställts och vetenskapligt motiverats måste tillämplig information enligt bilagorna VII–X tas fram och tillhandahållas för uppsättningen av nanoformer. Den information som ska lämnas för varje informationskrav för en uppsättning av nanoformer är densamma som beskrivs i avsnitt 5.1.1.

Registrering av flera nanoformer via en uppsättning liknande nanoformer gör det möjligt att lämna in en uppsättning av data för att uppfylla alla informationskraven i bilagorna VII–X för alla nanoformer i uppsättningen. Alla studier som lämnas in måste därför utföras på någon av de nanoformer som omfattas av uppsättningen av nanoformer. Registranterna ska tillhandahålla tydlig identifiering och fullständig karakterisering av de nanoformer som används i studien.

Då en studie som utförs på en icke-nanoform av ämnet eller på en nanoform som inte omfattas av uppsättningen används för att uppfylla ett informationskrav som är tillämpligt på uppsättningen av nanoformer ska denna jämförelse alltid motiveras i enlighet med avsnitt 1.5 i bilaga XI. Mer information om användningen av jämförelser för nanomaterial finns i Echas vägledning, bilaga R.6-1: "Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping" (rekommendationer för nanomaterial tillämpliga på vägledningen om

QSAR och gruppering).

5.2. Gemensamt inlämnande av data

Oavsett om registranter väljer att lämna information om enskilda nanoformer, uppsättningar av nanoformer eller en kombination av båda krävs enligt Reachförordningen att alla registranter av samma ämne lämnar in sina registreringar inom ramen för samma gemensamma inlämnande och samarbetar om sin registreringsstrategi för att undvika onödigt dubbelarbete och minska kostnaderna.

Den information som krävs enligt bilaga VI, inklusive karakteriseringen av nanoformer, ska alltid lämnas in separat av varje registrant i deras IUCLID-dokumentation. Informationen enligt bilagorna VII–X kan lämnas in gemensamt i den ledande registrantens dokumentation å medlemmarnas vägnar. Alternativt kan denna information lämnas in separat av varje registrant via undantagsmekanismen (se även avsnitt 5.2.3 i denna vägledning). Under alla omständigheter måste det vara tydligt vilken information som rör vilken nanoform eller uppsättning av nanoformer.

I de följande underavsnitten behandlas särdragen för registrering av ämnen som omfattar nanoformer inom ramen för ett gemensamt inlämnande, när detta görs som enskilda nanoformer och via uppsättningar av nanoformer.

5.2.1. Registrering av enskilda nanoformer i ett gemensamt inlämnande

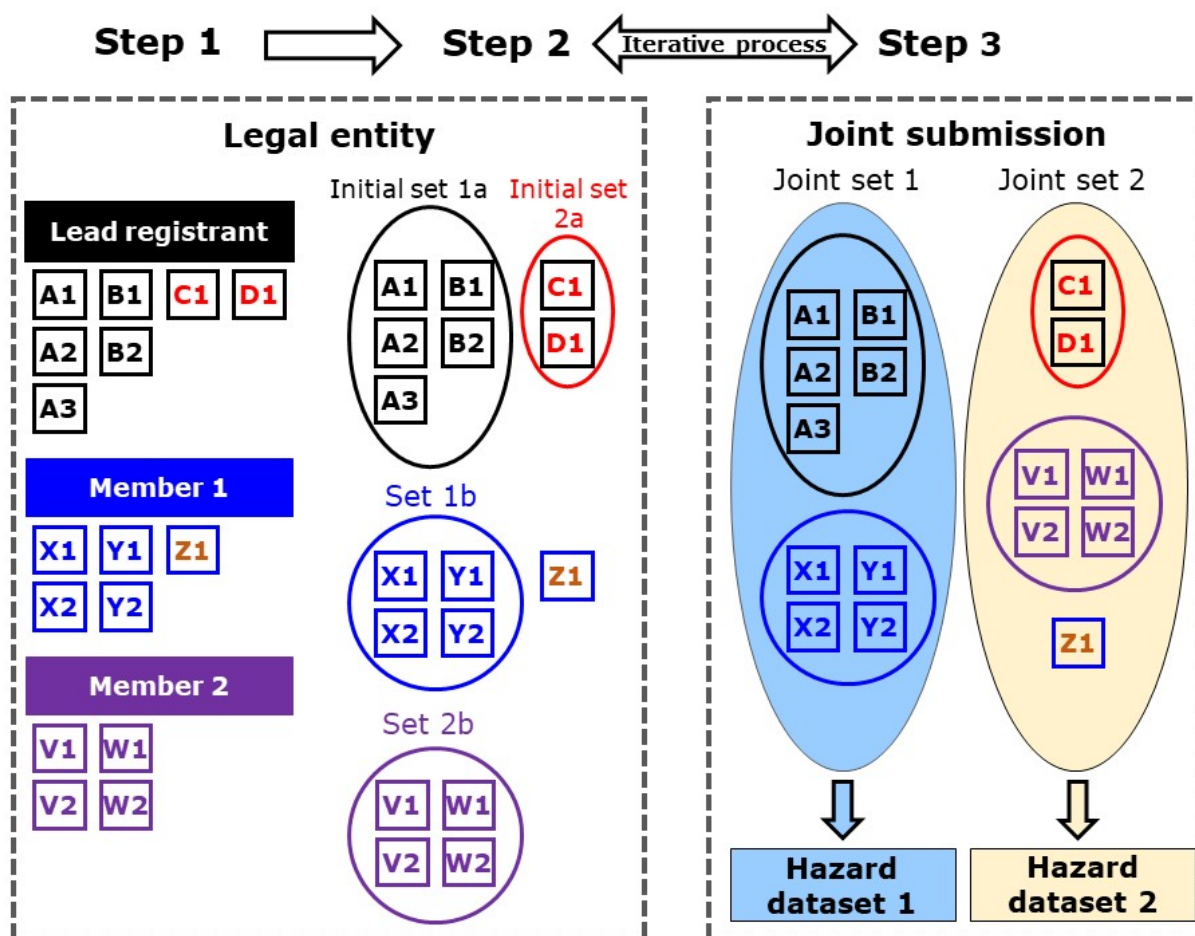
Vid registrering av en enda nanoform får det inte finnas några variationer i karakteriseringsparametrarna enligt bilaga VI för denna nanoform, med undantag för variabiliteten mellan olika tillverkningssatser av nanoformen till följd av en specifik tillverkningsprocess, enligt definitionen i avsnitt 3.1 i detta dokument. Detta innebär till exempel att två nanoformer som tillverkas genom två olika tillverkningsprocesser inte kan betraktas som samma nanoform (se även avsnitt 3.1 om definitionen av en nanoform).

Såsom beskrivs i avsnitt 3 kan olika tillverkningsprocesser leda till nästan identiska egenskaper. Dessa olika nanoformer kan registreras som delar av en uppsättning av nanoformer. I sådana fall blir skapandet av en uppsättning av nanoformer enkel eftersom variationen mellan de olika egenskaperna är små (se avsnitt 4). Ju mindre variationer, desto lättare att motivera att nanoformerna registreras i samma uppsättning.

Registranten kan överväga att omfatta alla dessa nanoformer under en eller flera uppsättningar av nanoformer, om de uppfyller villkoren i avsnitt 5.1.2 ovan. Om så inte är fallet måste informationskraven uppfyllas separat för varje nanoform av ämnet.

5.2.2. Registrering av uppsättningar av nanoformer inom ett gemensamt inlämnande

I detta avsnitt ges en översikt över hur uppsättningar av nanoformer ska definieras i ett gemensamt inlämnande och vilka rapporteringsskyldigheter medregistranterna har. Utförlig information om hur rapportering i IUCLID utförs tillhandahålls i relevanta handböcker för IUCLID. I figur 4 nedan finns en översikt över arbetet med att identifiera nanoformer och definiera uppsättningar av nanoformer.



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

Varje ruta i figur 4 som innehåller kombinationer av bokstäver och siffror representerar en nanoform. Nanoformer med samma färg på bokstav-sifferkombinationen är nanoformer för vilka motsvarande registrant anser att en gemensam faro-, exponerings- och riskbedömning kan motiveras. Svarta, röda, blå och lila ovaler/cirklar representerar den uppsättning av nanoformer som varje registrant rapporterat i sin dokumentation enligt bilaga VI till Reach. Nanoformen Z1 utgör en enda nanoform för vilken motsvarande registrant inte kan motivera en gemensam faro-, exponerings- och riskbedömning med de andra nanoformer som registranten tillverkar eller importerar.

Gemensam uppsättning 1 (oval med ljusblå bakgrund) motsvarar den uppsättning av nanoformer som olika registranter kommit överens om och för vilken en gemensam uppsättning av faroinformation lämnas in enligt bilagorna VII–X till Reach (den uppsättning av nanoformer som beskrivs i gränssammansättningen) samt även exponerings- och riskbedömning. Denna gränssammansättning definieras för att göra det möjligt att koppla en fullständig uppsättning av farodata (farodatauppsättning 1) till nanoformerna A1, A2, A3, B1, B2, X1, X2, Y1 och Y2 (som rapporteras som uppsättning 1a och 1b i dokumentationen för den ledande registranten respektive medregistrant 1) och för att kunna motivera att farobedömning, exponeringsbedömning och riskbedömning för dessa nanoformer kan göras gemensamt. Detsamma gäller gemensam uppsättning 2 (oval med gul bakgrund) och farodatauppsättning 2. Farodatauppsättning 2 gäller för nanoformerna C1, D1, V1, V2, W1, W2 och Z1.

Steg 1: Identifiering av varje nanoform som tillverkas eller importeras

Varje registrant (medregistrant 1 och 2 och den ledande registranten i figur 4) måste först identifiera de nanoformer (till exempel A1, A2, X1, V2 osv.) som denne tillverkar eller importerar. Medlemmarna bör också diskutera att inkludera nanoformer som genereras i nedströmsanvändningar vilka får gemensamt stöd. Varje ruta i figur 4 representerar en nanoform (se avsnitt 3).

Steg 2: Rapportering av nanoformer enligt bilaga VI till Reach

Varje registrant måste enligt bilaga VI till Reach karakterisera de nanoformer som de tillverkar eller importerar. Registranter kan skapa en uppsättning av nanoformer tillsammans om de anser att de kan motivera att faro-, exponerings- och riskbedömningarna av dessa nanoformer kan göras gemensamt. I figur 4 rapporterar till exempel den ledande registranten två grupper av nanoformer för vilka registranten anser att faro-, exponerings- och riskbedömningarna av dessa nanoformer kan göras gemensamt. Medregistrant 1 och medregistrant 2 rapporterade en grupp av nanoformer för vilka registranterna anser att faro-, exponerings- och riskbedömningarna av dessa nanoformer kan göras gemensamt. Medregistrant 1 ansåg också att de har en separat nanoform Z1.

Steg 3: Gemensamt inlämnande av faroinformation enligt bilagorna VII–X till Reach

I detta specifika fall enades medregistranterna om att deras enskilda nanoformer enligt bilaga VI kan knytas till en eller flera uppsättningar av nanoformer. Detta innebär att de för varje uppsättning av nanoformer i det gemensamma inlämnandet ansåg att faro-, exponerings- och riskbedömningarna av de nanoformer som ingår kunde göras gemensamt. Registranterna måste se till att varje uppsättning av nanoformer uppfyller villkoren i avsnitt 5.1.2 ovan.

För varje gränssammansättning för respektive uppsättning av nanoformer ska den ledande registranten tillhandahålla följande:

- En tydlig beskrivning av gränsen för uppsättningen av nanoformer enligt beskrivningen i avsnitt 5.1.2.1 ovan.
- Motiveringen till att farobedömningen, exponeringsbedömningen och riskbedömningen av alla nanoformer i uppsättningen kan utföras gemensamt enligt beskrivningen i avsnitt 5.1.2.1 ovan.

Slutligen måste den ledande registranten för varje uppsättning av nanoformer tillhandahålla motsvarande information enligt bilagorna VII–X samt exponerings- och riskbedömning (i figur 4 farodatauppsättning 1 för gemensam uppsättning 1 och farodatauppsättning 2 för gemensam uppsättning 2) på ett sådant sätt att det är tydligt vilken information som rör vilken uppsättning av nanoformer.

Varje medregistrant måste i sitt registreringsunderlag rapportera de uppsättningar av nanoformer de förlitar sig på för att uppfylla kraven på faroinformation enligt bilagorna VII–X till Reach samt exponerings- och riskbedömning. Varje medregistrant måste koppla sina nanoformer som rapporterats enligt bilaga VI till motsvarande faroinformation som lämnats in för motsvarande uppsättning av nanoformer enligt bilagorna VII–X. Denna koppling måste göras genom hänvisning till gränssammansättningen för motsvarande uppsättning av nanoformer som rapporterats i den ledande registrantens dokumentation.

5.2.3. Villkor för undantag från gemensamt inlämnande av data

Syftet med principen om en registrering per ämne, som beskrivs i Vägledning om registrering [1], är att lämna in en uppsättning av uppgifter enligt bilagorna VII–X per ämne. En registrant får dock lämna in en del av eller alla uppgifter i registreringsunderlaget separat via undantagsmekanismen om minst ett av de villkor som anges i artikel 11.3 i Reach är uppfyllt. Denna allmänna princip gäller också för det gemensamma inlämnandet av data om

ämnen som omfattar nanoformer. Särskilda aspekter bör dock beaktas vid användning av begreppet uppsättningar av nanoformer (avsnitt 5.2.3.2).

Till skillnad från icke-nanoformer av ett ämne måste registreringsunderlaget, när nanoformer omfattas av registreringen, innehålla information som är specifik för varje nanoform (eller uppsättning av nanoformer) för varje tillämpligt informationskrav. Detta leder till vissa specifika scenarier som förklaras nedan.

5.2.3.1. Registrering av enskilda nanoformer i ett gemensamt inlämnande

Då en nanoform registreras som en enskild nanoform förväntas den avse en viss registrants tillverknings- eller importverksamhet och som sådan ha sin egen specifika information enligt bilagorna VII–X (se avsnitt 5.2.1). Informationen enligt bilagorna VII–X för denna nanoform kan endast användas för att täcka informationskraven för en annan nanoform eller en uppsättning av nanoformer om detta är vetenskapligt motiverat i dokumentationen.

Om en nanoform registreras som en enskild nanoform, och denna information endast är relevant för en av medregistranterna, måste registranterna besluta hur de ska lämna in informationen enligt bilagorna VII–X för denna specifika nanoform. Registranterna måste avgöra om denna specifika nanoform ska omfattas av den gemensamt inlämnade informationen i den ledande registrantens dokumentation, trots att den endast är relevant för en av medregistranterna, eller om medregistranten i fråga ska ansvara för att lämna in all information om denna nanoform separat via undantagsmekanismen. Om undantagsmekanismen används ska den information som ska lämnas separat omfatta all information enligt bilagorna VII–X som motsvarar nanoformen i registrantens mängdintervall samt den klassificering och märkning, faroslutsatser och säkerhetsbedömning som följer av detta.

5.2.3.2. Registrering av en uppsättning av nanoformer i ett gemensamt inlämnande

Då en nanoform registreras som en uppsättning av nanoformer finns det två möjligheter: i) uppsättningen av nanoformer har överenskommit på nivån för det gemensamma inlämnandet, ii) uppsättningen av nanoformer definieras endast av en eller flera specifika medregistranter. Råd om dessa två omständigheter ges nedan:

- (i) Den grundläggande principen för registrering av ett ämnes nanoform genom användning av en uppsättning av nanoformer är att farorna, exponeringen och riskerna med alla nanoformer som ingår i uppsättningen måste bedömas gemensamt. Om det gemensamma inlämnandet använder metoden att bygga upp en uppsättning av nanoformer måste en registrant som förlitar sig på denna uppsättning för att registrera sina nanoformer hänvisa till all information som lämnats gemensamt av den ledande registranten för uppsättningen av nanoformer för att uppfylla kraven i bilagorna VII–X. En registrant som förlitar sig på en uppsättning av nanoformer som lämnas in gemensamt kan inte separat lämna in den information som krävs enligt bilagorna VII–X.
- (ii) Om en eller flera registranter själva har definierat en uppsättning av nanoformer måste det avgöras om denna specifika uppsättning av nanoformer redan omfattas av, eller kommer att omfattas av, den gemensamt inlämnade informationen i den ledande registrantens dokumentation, trots att den endast är relevant för en eller några av medregistranterna eller om medregistranten(-erna) i fråga ska ansvara för att lämna in all information om denna uppsättning av nanoformer separat via undantagsmekanismen. Om undantagsmekanismen används måste den information som ska lämnas in separat innehålla all information enligt bilagorna VII–X som motsvarar uppsättningen av nanoformer i registrantens mängdintervall, motiveringen

till att bilda en uppsättning samt den klassificering och märkning, faro-, exponerings- och riskbedömning som följer därav. Om uppsättningen av nanoformer är relevant för fler än en medregistrant och motsvarande information kommer att lämnas in separat av den eller de berörda medregistranterna är det viktigt att den information som lämnas in är identisk.

Instruktioner om hur information ska rapporteras vid olika scenarier finns i handboken "How to prepare registration dossiers covering nanoforms" (Hur man utarbetar registreringsunderlag som omfattar nanoformer) som finns tillgänglig på <http://echa.europa.eu/manuals>.

5.3. Sekretess och allmänhetens tillgång till information på elektronisk väg

Echa har en skyldighet att offentliggöra viss information från registreringsunderlag på sin webbplats i enlighet med artikel 119 i Reach. För delar av denna information, som anges i artikel 119.2, kan registranter begära konfidentiell behandling genom att lämna en motivering till att ett sådant offentliggörande kan skada registrantens eller någon annan berörd parts kommersiella intressen och genom att betala en avgift.

Merparten av den karakteriseringsinformation om nanoformer som krävs enligt bilaga VI till Reach anses fall inom ramen för den information som är tillgänglig i säkerhetsdatabladet. Sådan information kan begäras vara konfidentiell i enlighet med artikel 119.2 d i Reach.

En (fyllig) rapportsammanfattning som utförts på ett nanomaterial kan hävdas vara konfidentiell i enlighet med artikel 119.2 c i Reach. En sådan begäran om konfidentiell behandling omfattar inte all information som lämnas i rapportsammanfattningen. Resultaten av en studie offentliggörs alltid, i enlighet med artikel 119.1 d och 119.1 e i Reach, även om den (fylliga) rapportsammanfattningen hävdas vara konfidentiell.

Mer information om begäran om konfidentiell behandling och offentliggörande finns i handboken om spridning och begäran om konfidentiell behandling enligt Reachförordningen som finns på <http://echa.europa.eu/manuals>.

5.4. Uppdatering av en registrering som omfattar nanoformer

Om en registrering av ett ämne behöver uppdateras för att omfatta ytterligare nanoformer måste beslut fattas om huruvida de ytterligare nanoformerna omfattas av det nuvarande registreringsunderlaget eller om de i) ska betraktas och registreras som separata nanoformer, ii) ska registreras som en ny uppsättning av nanoformer eller iii) kan ingå i en redan befintlig uppsättning av nanoformer genom att ändra den redan registrerade uppsättningen av nanoformer.

Om nanoformerna läggs till i det gemensamma inlämnandet som separata nanoformer eller som en ny uppsättning av nanoformer kommer de inte att påverka den redan registrerade uppsättningen av nanoformer. Vid rapportering av nya nanoformer eller uppsättningar av nanoformer bör det noteras att en nanoform endast kan tillhöra en uppsättning av liknande nanoformer. På samma sätt som för den befintliga uppsättningen måste de registreras genom att dokumentationen innehåller en lämplig karakterisering av uppsättningen, motiveringen till uppsättningen och den information enligt bilagorna VII–X som motsvarar uppsättningen.

Om nanoformerna läggs till i registreringen av en befintlig uppsättning av nanoformer måste registranten se till att nanoformerna passar in inom de klart definierade gränserna för egenskaperna för den befintliga uppsättningen. Om så inte är fallet måste registranten analysera om uppsättningens gränser kan utvidgas utan att det påverkar den gemensamma farobedömningen, exponeringsbedömningen och riskbedömningen av alla nanoformer som

ingår i uppsättningen. Denna analys måste återspeglas i motiveringen till uppsättningen.

Om en befintlig gemensam uppsättning av nanoformer ändras för att ändra gränserna för egenskaperna måste den relevanta dokumentationen för medregistranterna uppdateras för att återspegla denna ändring. Då relevant information om uppsättningen ändras (t.ex. ny information som påverkar informationskraven enligt bilagorna VII–X, information om användning, exponering, volymer osv.) måste dokumentationen uppdateras för att också återspegla denna ändring i den relevanta dokumentationen.

5.5. Översikt över de viktigaste stegen i registreringen av ämnen som omfattar nanoformer

Nedan sammanfattas de viktigaste stegen i registreringen av ett ämne som omfattar nanoformer. Förfarandet inom steg 2 är iterativt, med besluten om registrering av nanoformer som enskilda nanoformer eller uppsättningar av nanoformer och det gemensamma tillhandahållandet av information enligt bilagorna VII–X nära sammanlänkade.

Steg 1

Varje registrant identifierar varje specifik nanoform som de tillverkar eller importerar och tillgängliga uppgifter om dessa nanoformers inneboende egenskaper.

Steg 2

När var och en av registranterna har identifierat nanoformerna måste alla medregistranter diskutera och enas om registreringsstrategin och besluta om:

- (i) Metoden att registrera registranternas nanoformer som enskilda nanoformer eller via uppsättningar av liknande nanoformer eller en kombination av dessa två.
- (ii) Vilken nanoform eller uppsättning av nanoformer som kommer att omfattas av det gemensamma inlämnandet, dvs. av gemensamt inlämnade uppgifter enligt bilagorna VII–X och vilken nanoform eller uppsättning av nanoformer som den berörda registranten kommer att lämna in separat.

Registranterna bör beakta frågor som rör utbyte av konfidentiell affärsinformation när de överväger registreringsstrategin. Skapandet av uppsättningar av nanoformer och det gemensamma inlämnandet av data enligt bilagorna VII–X kommer att kräva utbyte av information om karakteriseringen av de nanoformer som registreras samt det eller de testmaterial som används för att uppfylla eventuella informationskrav. Registranterna bör överväga lämpliga mekanismer (t.ex. användning av en förtroendeman) för att undvika att konfidentiell affärsinformation lämnas ut.

Steg 3

Registranterna enas om vilka uppgifter som ska lämnas in gemensamt och hur data ska tas fram om det finns luckor i uppgifterna. De gemensamt inlämnade uppgifterna kan vara representativa för enskilda nanoformer och/eller uppsättningar av nanoformer.

Steg 4

Den ledande registranten lämnar in den gemensamma dokumentationen som omfattar de nanoformer eller uppsättningar av nanoformer som man enats om att lämna in gemensamt. För varje nanoform eller uppsättning av nanoformer som ska omfattas av det gemensamma inlämnandet rapporterar den ledande registranten en separat gränssammansättning, som karakteriserar nanoformen eller uppsättningen av nanoformer, samt informationen enligt bilaga VI för den ledande registranten. För gränssammansättningar som avser uppsättningar av nanoformer måste en motivering bifogas. Gränssammansättningen ska vara tydligt kopplad till motsvarande information enligt bilagorna VII–X i underlaget.

Steg 5

Medregistranterna lämnar in sina registreringsunderlag. Om de förlitar sig på gemensamt inlämnad information för alla sina nanoformer får de i registreringsunderlaget endast ange karakteriseringen av sina nanoformer enligt bilaga VI, som enskilda nanoformer eller uppsättningar av nanoformer. De måste dessutom hänföra var och en av sina nanoformer eller uppsättningar av nanoformer till motsvarande gränssammansättning i registreringsunderlaget för den ledande registranten för att fastställa kopplingen till uppgifterna enligt bilagorna VII–X och när det gäller en uppsättning nanoformer till motiveringen för den gemensamma uppsättningen av nanoformer.

Om en medregistrant beslutar att lämna separat information om någon av ämnens nanoformer måste denne rapportera detta via den undantagsmekanism som anges i artikel 11.3 i Reach. I detta fall måste medregistranten i sitt underlag redovisa den eller de gränssammansättningar som kännetecknar den nanoform eller uppsättning av nanoformer för vilken/vilka medregistranten lämnar separat information enligt bilagorna VII–X.

Referenser

- [1] Echa "Vägledning om registrering" [online]. Tillgänglig på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.
- [2] Echa, "Vägledning om identifiering och namngivning av ämnen enligt Reach och CLP" [online]. Tillgänglig på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.
- [3] Echa, "Appendix R.6-1: Recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on QSARs and Grouping" [online]. Tillgänglig på: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [4] Echa, "Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance" [online]. Tillgänglig på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [5] Echa, "Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7b Endpoint specific guidance" [online]. Tillgänglig på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [6] Echa, "Appendix R7-2 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7c Endpoint specific guidance" [online]. Tillgänglig på: <http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.
- [7] Echa, "ECHA Q&A nanoforms" [online]. Tillgänglig på: <https://echa.europa.eu/support/qas-support/browse/-/qa/70Qx/view/scope/REACH/Nanoforms+of+substances>.
- [8] Europeiska kommissionen, "Kommissionens rekommendation av den 18 oktober 2011 om definitionen av nanomaterial" [online]. Tillgänglig på: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32011H0696>.
- [9] H. Rauscher, G. Roebben, A. Mech, N. Gibson, V. Kestens, T. P. J. Linsinger och J. R. Sintes, "An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial". Europeiska unionens publikationsbyrå, Luxemburg, EUR 29647 EN, doi: 10.2760/459136, JRC113469, "JRC, 2019.
- [10] A. Mech et al., "The NanoDefine Methods Manual". EUR 29876 EN, Europeiska unionens publikationsbyrå, Luxemburg, 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 och H. Rauscher, "A technique-driven materials categorisation scheme to support regulatory identification of nanomaterials", *Nanoscale Adv.*, vol. 1, nr 2, s. 781-791, 2019.
- [12] NanoDefine, "NanoDefiner e-tool" [online]. Tillgänglig på: <http://www.nanodefine.eu/index.php/nanodefiner-e-tool>.
- [13] Joint Committee for Guides in Metrology, "JCGM 100:2008, GUM 1995 with minor corrections. Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement", 2008. [Online]. Tillgänglig: https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf. [Åtkomst i juni 2019].
- [14] ISO, "ISO/TR 16196:2016: Nanotechnologies – Compilation and description of sample preparation and dosing methods for engineered and manufactured nanomaterials."
- [15] OECD, "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 och P. Hallegot, "Protocols for preparation of products for microscopy methods" [online]. Tillgänglig på:
http://www.nanodefine.eu/publications/reports/NanoDefine_TechnicalReport_D2.4.pdf.
- [18] NIOSH, "NIOSH Manual of Analytical Methods. MEASUREMENT OF FIBERS" [online]. Tillgänglig på: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/chapter-l.pdf>.
- [19] ISO, "ISO/TS 80004-2 'Nanotechnologies — Vocabulary — Part 2: Nano-objects: nanoparticle, nanofibre and nanoplate'" [online].
- [20] ISO, "ISO/TS 80004-1: Nanotechnologies -- Vocabulary -- Part 1: Core terms" [online].
- [21] C. Tran, S. Hankin, B. Ross, R. Aitken och A. Jones, "An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres. IOM", 2008. [Online]. Tillgänglig på:
[http://nanotech.law.asu.edu/Documents/2009/07/Michael%20Vincent%20IOM%20\(2008\),%20An%20outline%20scoping%20study_182_2184.pdf](http://nanotech.law.asu.edu/Documents/2009/07/Michael%20Vincent%20IOM%20(2008),%20An%20outline%20scoping%20study_182_2184.pdf).
- [22] T. Ohno, K. Sarukawa, K. Tokieda och M. Matsumura, "Morphology of a TiO₂ Photocatalyst (Degussa, P-25) Consisting of Anatase and Rutile Crystalline Phases", *Journal of Catalysis*, vol. 203, nr 1, s. 82-86, 2001.
- [23] C. Giannini, M. Ladisa, D. Altamura, D. Siliqi, T. Sibillano och L. D. Caro, "X-ray Diffraction: A Powerful Technique for the Multiple-Length-Scale Structural Analysis of Nanomaterials", *Crystals*, vol. 6, nr 8, 2016.
- [24] L. M. Moreau, D.-H. Ha, H. Zhang, R. Hovden, D. A. Muller och a. R. D. Robinson, "Defining Crystalline/Amorphous Phases of Nanoparticles through X-ray Absorption Spectroscopy and X-ray Diffraction: The Case of Nickel Phosphide", *Chemistry of Materials*, vol. 25, nr 12, s. 2394-2403, 2013.
- [25] D. L. Bish och S. Howard, "Quantitative phase analysis using the Rietveld method", *Journal of Applied Crystallography*, vol. 21, s. 86-91, 1988.
- [26] "DaNa2.0 (Data and knowledge on Nanomaterials) Website" [online]. Tillgänglig: <https://nanopartikel.info/en/nanoinfo/cross-cutting/993-coatings-cross-cutting-section>. [Åtkomst i juni 2019].
- [27] NANoREG Project [online]. Tillgänglig på: <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. [Online].
- [29] L. Rösch, P. John och 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, nr 61, 2017.
- [31] ISO, "ISO 9277:2010. Determination of the specific surface area of solids by gas adsorption. BET method" [online].
- [32] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J. P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol och K. S. Sing, "Physiosorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report)", *Pure Appl. Chem.*, vol. 87, nr 9-10, s. 1051-1069, 2015.
- [33] Echa, "Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.7a:

Specifik vägledning för effektmått" [online]. Tillgänglig på:

<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 och A. Hendriks, "Cellular uptake of nanoparticles as determined by particle properties, experimental conditions, and cell type", *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 33, nr 3, s. 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 och H. Yang, "Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy," *Particle and Fibre Toxicology*, vol. 2, nr 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 och R. Landsiedel, "A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 71, nr 2, tillägg, s. S1-S27, 2015.
- [37] ECETOC, "Synthetic Amorphous Silica. ECETOC JACC REPORT nr 51" [online]. Tillgänglig på: <http://www.ecetoc.org/publication/jacc-report-51-synthetic-amorphous-silica>.
- [38] US-EPA, "Fact Sheet: Nanoscale Materials" [online]. Tillgänglig på: <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. [Online]. Tillgänglig på: http://echa.europa.eu/documents/10162/5399565/best_practices_human_health_environment_nano_en.pdf.

EUROPEISKA KEMIKALIEMYNDIGHETEN
DOCKSGATAN 6, BOX 400,
FI-00121 HELSINGFORS, FINLAND
ECHA.EUROPA.EU