

## II

(Actos no legislativos)

## REGLAMENTOS

## REGLAMENTO (UE) 2018/1881 DE LA COMISIÓN

de 3 de diciembre de 2018

**por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH) en cuanto a sus anexos I, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII para tener en cuenta las nanoformas de sustancias**

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión<sup>(1)</sup>, y en particular su artículo 131,

Considerando lo siguiente:

- (1) El Reglamento (CE) n.º 1907/2006 fija deberes y obligaciones de registro específicos para que los fabricantes, importadores y usuarios intermedios obtengan información sobre las sustancias que fabrican, importan o usan, a fin de evaluar los riesgos que dichas sustancias puedan representar y de establecer y recomendar las medidas adecuadas de gestión del riesgo.
- (2) En la Comunicación de la Comisión «Segunda revisión de la normativa sobre los nanomateriales»<sup>(2)</sup> se llegó a la conclusión de que el Reglamento (CE) n.º 1907/2006 establece el mejor marco posible para la gestión del riesgo de los nanomateriales en caso de que se presenten como sustancias o mezclas, aunque son necesarios más requisitos específicos para los nanomateriales en este marco.
- (3) La Comisión llevó a cabo una evaluación de impacto<sup>(3)</sup> y concluyó, además, que es necesario aclarar los deberes y obligaciones de registro de los nanomateriales. El término «nanoforma» debe ser definido a efectos del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 sobre la base de la Recomendación de la Comisión de 18 de octubre de 2011, relativa a la definición de nanomaterial.
- (4) Las nanoformas pueden tener perfiles toxicológicos y modelos de exposición específicos y, por lo tanto, pueden exigir una evaluación de riesgo específica y medidas adecuadas de gestión del riesgo.
- (5) Sin la información estándar mínima en el expediente técnico y en el informe sobre la seguridad química específicamente dirigido a las nanoformas, no es posible verificar si los posibles riesgos se han evaluado adecuadamente. Procede aclarar los requisitos de registro de sustancias con nanoformas y las correspondientes obligaciones de los usuarios intermedios en los anexos I, III y VI a XII del Reglamento (CE) n.º 1907/2006. Esto debe garantizar una aplicación clara y eficaz, con costes proporcionados, que garantice un nivel elevado de protección de la salud humana y del medio ambiente sin afectar negativamente a la innovación y la competitividad. Las modificaciones que se adopten para las nanoformas deben entenderse sin perjuicio de la ejecución y documentación de la evaluación del riesgo de otras formas de la sustancia registrada, salvo que en la evaluación se hayan incluido implícitamente las nanoformas.

<sup>(1)</sup> DO L 396 de 30.12.2006, p. 1.

<sup>(2)</sup> COM(2012) 572 final.

<sup>(3)</sup> Evaluación de impacto de las posibles modificaciones de los anexos de REACH para el registro de nanomateriales [SWD(2018) 474].

- (6) Los fabricantes y los importadores deben evaluar y, en su caso, obtener la información necesaria y documentar en el informe sobre la seguridad química que los riesgos derivados de los usos identificados de la sustancia con las nanoformas que fabrican o importan están adecuadamente controlados. En aras de la claridad, el informe sobre la seguridad química debe especificar si la evaluación abarca diferentes nanoformas, cuáles son y cómo se recoge la información en el informe. Un uso puede modificar las nanoformas de una sustancia, transformar una nanoforma en otra o generar una nueva nanoforma. Los usuarios intermedios deben proporcionar esta información a los agentes anteriores en la cadena de suministro a fin de garantizar que el uso esté cubierto adecuadamente por el expediente de registro del fabricante o importador, o, como alternativa, cubrir el uso específico en su propio informe sobre la seguridad química.
- (7) Como cabe esperar que la mayoría de los nanomateriales sean nanoformas de sustancias en fase transitoria, deben establecerse las condiciones de los requisitos para obtener nueva información toxicológica y ecotoxicológica sobre volúmenes reducidos de sustancias en fase transitoria, para garantizar que los criterios de evaluación se basen también en las propiedades previstas de las nanoformas. Los actuales modelos de relación cualitativa o cuantitativa entre estructura y actividad (QSAR) y otras herramientas no permiten todavía establecer prioridades; por lo tanto, la información sobre la insolubilidad debe aplicarse como sustituto para los posibles aspectos toxicológicos y ecotoxicológicos de las nanoformas de una sustancia.
- (8) Hay que dar una información específica mínima de caracterización de las nanoformas como parte de la información sobre la composición que figura en la identificación de la sustancia. El tamaño de las partículas, la forma y las propiedades superficiales de una nanoforma pueden influir en su perfil toxicológico o ecotoxicológico, en la exposición y en su comportamiento en el medio ambiente.
- (9) Por motivos de viabilidad y proporcionalidad, debe permitirse agrupar las nanoformas con características similares en conjuntos de nanoformas similares. Las caracterizaciones de las diferentes nanoformas en conjuntos de nanoformas similares deben presentarse en intervalos de valores que definan con claridad los límites del conjunto de nanoformas similares. Al definir un conjunto de nanoformas similares, hay que justificar que una variación dentro de dichos límites no afecta a la evaluación del peligro, de la exposición ni del riesgo de cada una de las nanoformas que forman parte del conjunto de nanoformas similares.
- (10) En la demostración de la seguridad, el solicitante de registro tiene que tener en cuenta todas las diversas nanoformas contempladas en el registro. Debe asimismo dar información por separado sobre la fabricación, los usos de las diferentes nanoformas y la exposición a ellas, para demostrar su uso seguro. Una vez definido, un conjunto de nanoformas similares puede ser utilizado para documentar dicha información colectivamente, para todas las nanoformas del conjunto.
- (11) Las nanoformas o conjuntos de nanoformas, si se han definido, deben identificarse en la presentación conjunta utilizando los mismos principios de caracterización de las nanoformas y deben servir de enlace entre las nanoformas identificadas en cada registro y la correspondiente información que figura en la presentación conjunta.
- (12) El material de ensayo debe caracterizarse convenientemente, de modo que pueda procederse a una evaluación adecuada de la pertinencia de la información fisicoquímica, toxicológica y ecotoxicológica de las diversas nanoformas. Por las mismas razones, hay que documentar las condiciones de ensayo y presentar una justificación científica de la pertinencia y la idoneidad del material de ensayo utilizado para las diferentes nanoformas o conjuntos de nanoformas, así como documentar la pertinencia y la idoneidad de la información obtenida por medios distintos de los ensayos con las diversas nanoformas.
- (13) Para las nanoformas siempre hay que tener en cuenta la tasa de disolución en agua y en los medios biológicos y medioambientales pertinentes, pues constituye una importante información complementaria a la hidrosolubilidad como propiedad fisicoquímica básica, que puede ser determinante para abordar la determinación del riesgo y el ensayo de las nanoformas.
- (14) El coeficiente de reparto octanol/agua suele utilizarse como indicador de la adsorción o la acumulación, pero muchas veces puede no ser aplicable a las nanoformas. En tales casos, hay que considerar en su lugar el estudio de la estabilidad de la dispersión en los distintos medios de ensayo pertinentes que influye significativamente en estos parámetros, así como cualquier estimación de la exposición a las nanoformas.
- (15) Determinadas propiedades fisicoquímicas, como la solubilidad en agua o el coeficiente de reparto octanol/agua, sirven de entrada en QSAR y otros modelos predictivos bien establecidos que pueden utilizarse al adaptar algunos de los requisitos de información. Como los supuestos subyacentes no siempre son aplicables a los nanomateriales, tales adaptaciones para las nanoformas deben utilizarse únicamente con justificación científica. En casos específicos, en vez de ello puede utilizarse la tasa de disolución en el correspondiente medio de ensayo.

- (16) Para poder evaluar con eficiencia la posible exposición a nanoformas inhalables, sobre todo en el lugar de trabajo, se necesita información sobre la pulverulencia para las diferentes nanoformas.
- (17) A veces, las propiedades específicas de una nanoforma pueden impedir que atraviese la pared celular bacteriana, por lo cual el estudio *in vitro* de mutación génica en bacterias (Prueba de Ames B.13-14, TG 471 de la OCDE) resulta inadecuado. Para poder seguir estudiando la mutagénesis escalonadamente incluso en tales casos, deberán presentarse uno o más estudios *in vitro* de mutagénesis con células de mamífero u otros métodos *in vitro* reconocidos internacionalmente, también para sustancias de bajo volumen.
- (18) Aunque en el intervalo de tonelaje inferior se exige la prueba de toxicidad aguda por vía oral, en el caso de las nanoformas la vía inhalatoria puede considerarse la vía de exposición más adecuada, por lo que esta debe exigirse, salvo que la exposición humana sea improbable.
- (19) Para obtener información sobre la toxicidad por dosis repetidas a corto plazo y la toxicidad subcrónica por inhalación, entre los ensayos de una nanoforma siempre debe figurar un estudio histopatológico de tejido cerebral y pulmonar, un análisis de lavado broncoalveolar, una cinética y un período de recuperación adecuado, en consonancia con las guías técnicas de la OCDE.
- (20) Salvo que la nanoforma se disuelva con rapidez al penetrar en el organismo, la distribución de una nanoforma en el organismo puede afectar a su perfil toxicológico, en comparación con otras formas de la misma sustancia. Por eso debe disponerse de una evaluación del comportamiento toxicocinético para la evaluación de la seguridad química de la nanoforma, cuando esta sea necesaria. Esto debe permitir diseñar una estrategia de ensayo eficaz o adaptarla a la sustancia con nanoformas, con el fin de minimizar la experimentación animal. Cuando proceda, el solicitante de registro debe proponer un estudio para complementar la información toxicocinética existente; tal estudio también puede ser solicitado por la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas («la Agencia»), de conformidad con los artículos 40 o 41 del Reglamento (CE) n.º 1907/2006.
- (21) Determinadas propiedades fisicoquímicas específicas, además de las utilizadas para identificar las diferentes nanoformas, pueden considerarse pertinentes para comprender científicamente el peligro de un nanomaterial y la exposición al mismo; los parámetros necesarios dependen de cada caso. Por razones de viabilidad y de proporcionalidad, solo a los solicitantes de registro de sustancias (incluidas sus posibles nanoformas) comercializadas en volúmenes superiores a 10 toneladas/año se les debe exigir que consideren explícitamente tal información suplementaria si otras propiedades de las partículas influyen significativamente en los peligros o en la exposición a dichas nanoformas.
- (22) La adaptación del régimen estándar de ensayo establecido en los anexos VII a X del Reglamento (CE) n.º 1907/2006, según las normas generales expuestas en la sección 1 del anexo XI, deberá abordar por separado diferentes nanoformas. Al agrupar diferentes nanoformas, la similitud de la estructura molecular, por sí sola, no puede servir de justificación para aplicar la extrapolación o agrupación.
- (23) En colaboración con los Estados miembros y las partes interesadas, la Agencia debe seguir elaborando documentos de orientación sobre la aplicación de los métodos de ensayo y las posibles excepciones respecto a los requisitos de información estándar establecidos en el presente Reglamento a efectos de lo dispuesto en el Reglamento (CE) n.º 1907/2006.
- (24) Procede, por tanto, modificar en consecuencia los anexos I, III y VI a XII del Reglamento (CE) n.º 1907/2006.
- (25) El cumplimiento de lo dispuesto en el presente Reglamento no debe exigirse inmediatamente, a fin de que los solicitantes de registro y los usuarios intermedios dispongan de tiempo suficiente para adaptarse a los requisitos más específicos para sustancias con nanoformas. No obstante, debe permitirse a los solicitantes de registro cumplir dichas disposiciones ya antes de la fecha de aplicación.
- (26) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité establecido con arreglo al artículo 133 del Reglamento (CE) n.º 1907/2006.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

#### Artículo 1

Los anexos I, III y VI a XII del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifican con arreglo a lo dispuesto en el anexo del presente Reglamento.

*Artículo 2*

No obstante lo dispuesto en el párrafo segundo del artículo 3, los fabricantes e importadores que registren sustancias con nanoformas en fase transitoria o fuera de la fase transitoria con arreglo al artículo 5 del Reglamento (CE) n.º 1907/2006, así como los usuarios intermedios que elaboren informes sobre la seguridad química pueden cumplir con el presente Reglamento antes del 1 de enero de 2020.

*Artículo 3*

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 1 de enero de 2020.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 3 de diciembre de 2018.

*Por la Comisión*  
*El Presidente*  
Jean-Claude JUNCKER

---

## ANEXO

## 1. El anexo I del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifica como sigue:

## a) el punto 0.1 se sustituye por el texto siguiente:

«0.1. El objetivo del presente anexo es establecer el modo en que han de proceder los fabricantes e importadores para evaluar y documentar que los riesgos procedentes de las sustancias que fabrican o importan están controlados adecuadamente durante su fabricación y su propio uso o usos, y si otros agentes en las siguientes fases de la cadena de suministro pueden controlar dichos riesgos adecuadamente. El informe sobre la seguridad química indicará asimismo si se fabrican e importan diversas nanoformas (y, en tal caso, cuáles) de sustancias, tal y como se caracterizan en el anexo VI, y contendrá la debida justificación de cada requisito de información que describa cuándo y cómo la información relativa a una nanoforma se utiliza para demostrar la seguridad de otras nanoformas. Los requisitos específicos de las nanoformas de una sustancia del presente anexo se aplicarán a todas las nanoformas cubiertas por el registro, sin perjuicio de los requisitos aplicables a otras formas de esa sustancia. El presente anexo será asimismo de aplicación, con las adaptaciones necesarias, a los productores e importadores de artículos que deben efectuar una valoración de la seguridad química como parte de la solicitud de registro.»;

## b) el punto 0.3 se sustituye por el texto siguiente:

«0.3. Cuando un fabricante evalúe la seguridad química, abordará la fabricación de la sustancia de que se trate, así como todos sus usos identificados. Cuando un importador evalúe la seguridad química, abordará todos sus usos identificados. En la evaluación de la seguridad química se tendrá en cuenta el uso de la sustancia como tal (incluidos los principales aditivos e impurezas), en forma de mezcla y en un artículo, tal como se definen en los usos identificados. Se abordarán todas las fases del ciclo de vida de la sustancia resultante de la fabricación, así como los usos identificados. La evaluación tendrá en cuenta todas las nanoformas contempladas en el registro. Las justificaciones y las conclusiones que se extraigan de la evaluación serán pertinentes para estas nanoformas. La evaluación de la seguridad química se basará en la comparación de los posibles efectos negativos de una sustancia con la exposición razonablemente previsible o conocida del ser humano y del medio ambiente a dicha sustancia, teniendo en cuenta las medidas de gestión del riesgo aplicadas y recomendadas y las condiciones operativas.»;

## c) el punto 0.4 se sustituye por el texto siguiente:

«0.4. Las sustancias que tienen probabilidades de presentar propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas similares o siguen un patrón regular como resultado de una estructura similar podrán considerarse un grupo o “categoría” de sustancias. Si el fabricante o importador considera que la evaluación de la seguridad química a la que se ha sometido una sustancia es suficiente para evaluar y documentar que los riesgos derivados de otra sustancia o grupo o “categoría” de sustancias están controlados adecuadamente, podrá utilizar la misma evaluación de la seguridad química para esta última sustancia o grupo o “categoría” de sustancias. En tal caso, el fabricante o importador deberá aportar una justificación. Cuando alguna de las sustancias exista en una o más nanoformas y la información correspondiente a una de ellas se utilice como demostración del uso seguro de las otras, de conformidad con las normas generales establecidas en el anexo XI, deberá darse una justificación científica del modo en que, aplicando las normas sobre la agrupación y la extrapolación, los datos de un ensayo específico u otra información (por ejemplo, métodos, resultados o conclusiones) pueden utilizarse para las demás formas de la sustancia en cuestión. Consideraciones similares se aplican a los escenarios de exposición y a las medidas de gestión del riesgo.»;

## d) en el punto 0.5, el último párrafo se sustituye por el texto siguiente:

«Cuando el fabricante o importador considere que es necesario disponer de más información para elaborar su informe sobre la seguridad química y que solo puede obtener dicha información a través de ensayos realizados con arreglo a los anexos IX o X, presentará una propuesta de estrategia de ensayo, en la que explicará los motivos por los que considera que es necesario disponer de información adicional, y la incluirá en el epígrafe correspondiente del informe sobre la seguridad química. Si se considera necesario, la propuesta de estrategia de ensayo podrá referirse a varios estudios que aborden respectivamente las distintas formas de la misma sustancia para el mismo requisito de información. Mientras espera los resultados de los nuevos ensayos, el fabricante o importador indicará en su informe sobre la seguridad química, e incluirá en el escenario de exposición desarrollado las medidas provisionales de gestión del riesgo que ha aplicado, así como las medidas que recomienda a los usuarios intermedios para gestionar los riesgos que se estén explorando. En los escenarios de exposición y las medidas provisionales de gestión del riesgo recomendados se tendrán en cuenta todas las nanoformas contempladas en el registro.»;

## e) el punto 0.6.3 se sustituye por el texto siguiente:

«0.6.3. Cuando, como resultado de las etapas 1 a 4, el fabricante o el importador llegue a la conclusión de que la sustancia (o, en su caso, sus nanoformas) cumple los criterios para ser incluida en alguna de las siguientes

clases o categorías de peligro, establecidas en el anexo I del Reglamento (CE) n.º 1272/2008, o se determina su carácter PBT o mPmB, la evaluación de la seguridad química incluirá asimismo las etapas 5 y 6 de conformidad con las secciones 5 y 6 del presente anexo:

- a) clases de peligro 2.1 a 2.4, 2.6 y 2.7, 2.8 tipos A y B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 categorías 1 y 2, 2.14 categorías 1 y 2, 2.15 tipos A a F;
  - b) clases de peligro 3.1 a 3.6, 3.7 efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo, 3.8 efectos distintos de los narcóticos, 3.9 y 3.10;
  - c) clase de peligro 4.1;
  - d) clase de peligro 5.1.»;
- f) después del punto 0.11 se añade el punto 0.11.bis siguiente:
- «0.11.bis. Cuando las nanoformas estén cubiertas por la evaluación de la seguridad química, se empleará un sistema de unidades de medida adecuado para evaluar y presentar los resultados de las etapas 1 a 6 de la evaluación de la seguridad química de acuerdo con los puntos 0.6.1 y 0.6.2, cuya justificación se incluirá en el informe sobre la seguridad química y se resumirá en la ficha de datos de seguridad. Se preferirá que los datos se presenten en varios sistemas métricos, incluyendo información sobre medidas de masa. Se indicará, en la medida de lo posible, un método de conversión recíproca.»;
- g) después del primer párrafo del punto 1.0.3 se añade la frase siguiente:
- «La evaluación tendrá en cuenta todas las nanoformas contempladas en el registro.»;
- h) en el punto 1.3.1, el párrafo segundo se sustituye por el texto siguiente:
- «La evaluación deberá incluir siempre una declaración en la que se indique si la sustancia (o, en su caso, sus nanoformas) cumple los criterios que figuran en el Reglamento (CE) n.º 1272/2008 para ser clasificada en la clase de peligro de carcinogenicidad de categorías 1A o 1B, en la clase de peligro de mutagenicidad en células germinales de categorías 1A o 1B, o en la clase de peligro de toxicidad para la reproducción de categorías 1A o 1B.»;
- i) el punto 1.3.2 se sustituye por el texto siguiente:
- «1.3.2. Si la información no es adecuada para decidir si una sustancia (o, en su caso, sus nanoformas) debe clasificarse en una clase o categoría de peligro determinada, el solicitante de registro indicará y justificará la medida o decisión que finalmente haya tomado.»;
- j) en el punto 2.2, el párrafo segundo se sustituye por el texto siguiente:
- «Si la información no es adecuada para decidir si una sustancia (o, en su caso, sus nanoformas) debe clasificarse en una clase o categoría de peligro determinada, el solicitante de registro indicará y justificará la medida o decisión que finalmente haya tomado.»;
- k) al final del punto 3.0.2 se añade la frase siguiente:
- «La evaluación tendrá en cuenta todas las nanoformas contempladas en el registro.»;
- l) el punto 3.2.1 se sustituye por el texto siguiente:
- «3.2.1. Se presentará y justificará la clasificación adecuada, establecida con arreglo a los criterios del Reglamento (CE) n.º 1272/2008. Se presentará todo factor M derivado de la aplicación del artículo 10 del Reglamento (CE) n.º 1272/2008 y, si no está incluido en la parte 3 del anexo VI del Reglamento (CE) n.º 1272/2008, se justificará.
- La presentación y la justificación se aplicarán a todas las nanoformas contempladas en el registro.»;
- m) el punto 3.2.2 se sustituye por el texto siguiente:
- «3.2.2. Si la información no es adecuada para decidir si una sustancia (o, en su caso, sus nanoformas) debe clasificarse en una clase o categoría de peligro determinada, el solicitante de registro indicará y justificará la medida o decisión que finalmente haya tomado.»;
- n) el punto 4.0.2 se sustituye por el texto siguiente:
- «4.0.2. La valoración PBT y mPmB constará de las dos etapas siguientes, que estarán claramente identificadas como tales en la parte B, sección 8, del informe sobre la seguridad química. La evaluación tendrá en cuenta todas las nanoformas contempladas en el registro.»;
- Etapas 1 : Comparación con los criterios.  
Etapas 2 : Caracterización de la emisión.
- También se incluirá un resumen de la valoración en el epígrafe 12 de la ficha de datos de seguridad.»;

- o) el punto 4.2 se sustituye por el texto siguiente:

**«4.2. Etapa 2: Caracterización de la emisión**

Cuando la sustancia cumpla los criterios o sea considerada PBT o mPmB en el expediente de registro, se procederá a una caracterización de la emisión que incluya las partes pertinentes de la evaluación de la exposición, tal y como se describe en la sección 5. En concreto, constará de una estimación de las cantidades de la sustancia liberadas en los diferentes compartimentos ambientales durante las actividades llevadas a cabo por el fabricante o importador y a lo largo de todos los usos identificados, así como la identificación de las vías probables a través de las cuales las personas y el medio ambiente están expuestos a la sustancia. La estimación tendrá en cuenta todas las nanoformas contempladas en el registro.»;

- p) en el punto 5.0, el párrafo primero se sustituye por el texto siguiente:

«El objetivo de la evaluación de la exposición será realizar un cálculo cuantitativo y cualitativo de la dosis o concentración de la sustancia a la que las personas y el medio ambiente están o pueden estar expuestos. Se abordarán todas las fases del ciclo de vida de la sustancia resultante de la fabricación, así como los usos identificados, y se abarcarán todas las exposiciones que puedan estar relacionadas con los peligros valorados en las secciones 1 a 4. La evaluación tendrá en cuenta todas las nanoformas contempladas en el registro. La evaluación de la exposición constará de las dos etapas siguientes, que estarán claramente identificadas como tales en el informe sobre la seguridad química.»;

- q) al final del punto 5.2.2 se añade la frase siguiente:

«Cuando se contemplen nanoformas en el registro, en el cálculo de la emisión de estas se tendrán en cuenta, si procede, las situaciones en las que se cumplan las condiciones expuestas en el anexo XI, punto 3.2, letra c).»;

- r) el punto 5.2.3 se sustituye por el texto siguiente:

«5.2.3. Se procederá a la caracterización de los posibles procesos de degradación, transformación o reacción y se realizará una estimación de la distribución ambiental y el destino final.

Cuando se contemplen nanoformas en el registro, se incluirá una caracterización de la tasa de disolución, la agregación y la aglomeración de las partículas y de los cambios en la química de superficie de las partículas.».

2. El anexo III del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se sustituye por el texto siguiente:

**«CRITERIOS RELATIVOS A LAS SUSTANCIAS REGISTRADAS EN CANTIDADES COMPRENDIDAS ENTRE 1 Y 10 TONELADAS**

Criterios relativos a las sustancias y, en su caso, sus nanoformas registradas en cantidades comprendidas entre 1 y 10 toneladas, con referencia al artículo 12, apartado 1, letras a) y b):

- a) sustancias de las que se predice [esto es, mediante la aplicación de cálculos (Q)SAR o de otras pruebas] que, probablemente, cumplirán los criterios de clasificación en las categorías 1A o 1B de las clases de peligro de carcinogenicidad, mutagenicidad en células germinales o toxicidad para la reproducción o los criterios del anexo XIII;
- b) sustancias:
- con uso o usos dispersivos o difusos, en particular en caso de que se utilicen en mezclas destinadas a los consumidores o se incorporen a artículos destinados a los consumidores; y
  - de las que se predice [esto es, mediante la aplicación de cálculos (Q)SAR o de otras pruebas] que, probablemente, cumplirán los criterios de clasificación en cualquiera de las clases o diferenciaciones de peligro para la salud humana o para el medio ambiente establecidas en el Reglamento (CE) n.º 1272/2008 o sustancias con nanoformas, a menos que esas nanoformas sean solubles en medios biológicos y ambientales.».

3. El anexo VI del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifica como sigue:

- a) en el actual subtítulo «Nota orientativa sobre el cumplimiento de los requisitos de los anexos VI a XI», el subtítulo y el texto introductorio se sustituyen por el texto siguiente:

**«NOTA SOBRE EL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS DE LOS ANEXOS VI A XI**

En los anexos VI a XI figura la información que deberá presentarse para el registro y la evaluación de conformidad con los artículos 10, 12, 13, 40, 41 y 46. Los requisitos estándar para los tonelajes más pequeños figuran en el anexo VII; a partir de ahí, a medida que se alcance un nivel superior, se irán añadiendo los requisitos del anexo correspondiente. Los requisitos exactos de información serán diferentes para cada registro, dependiendo del tonelaje, el uso y la exposición. Por tanto, los anexos se considerarán en conjunto, combinados con los requisitos globales de registro, evaluación y deber de diligencia.

Una sustancia se define con arreglo al artículo 3, apartado 1, y se identifica con arreglo a la sección 2 del presente anexo. Una sustancia siempre se fabrica o importa al menos en una forma. Una sustancia puede también existir en más de una forma.

En el caso de las nanoformas contempladas en el registro, se presentarán determinados elementos específicos de información. Las nanoformas estarán caracterizadas según lo establecido en el presente anexo. El solicitante de registro justificará por qué la información facilitada en la presentación conjunta, que cubre los requisitos de información de las sustancias con nanoformas que se registran, es adecuada para evaluar las nanoformas. Cada uno de los solicitantes de registro podrá también presentar por separado la información pertinente para cubrir los requisitos de información para esa sustancia, si está justificado con arreglo al artículo 11, apartado 3.

Puede ser necesario más de un conjunto de datos para uno o más requisitos de información cuando existen diferencias significativas en las propiedades que afectan a la evaluación de los peligros, de la exposición y del riesgo, y a la gestión de las nanoformas. La información se comunicará de forma que quede claro qué parte de la presentación conjunta corresponde a qué nanoforma de la sustancia.

Cuando se “agrupen” en un expediente de registro dos o más formas de una sustancia a los efectos de uno, varios o todos los requisitos de información, deberán utilizarse las metodologías mencionadas en el punto 1.5 del anexo XI cuando técnica y científicamente se justifique.

Los requisitos específicos de las nanoformas se aplican sin perjuicio de los requisitos aplicables a otras formas de la sustancia.

Definición de nanoforma y de conjunto de nanoformas similares:

Sobre la base de la Recomendación de la Comisión, de 18 de octubre de 2011, relativa a la definición de nanomaterial <sup>(1)</sup>, una nanoforma es una forma de una sustancia natural o fabricada que contiene partículas, sueltas o formando un agregado o aglomerado y en el que el 50 % o más de las partículas en la granulometría numérica presenta una o más dimensiones externas en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 nm y 100 nm, incluidos los fullerenos, los copos de grafeno y los nanotubos de carbono de pared simple con una o más dimensiones externas inferiores a 1 nm.

A este efecto, se entiende por “partícula” una parte diminuta de materia con límites físicos definidos; por “aglomerado”, un conjunto de partículas o de agregados débilmente ligados en que la extensión de la superficie externa resultante es similar a la suma de las extensiones de las superficies de los distintos componentes; y por “agregado”, una partícula compuesta de partículas fuertemente ligadas o fusionadas.

Una nanoforma se caracterizará con arreglo al siguiente punto 2.4. Una sustancia puede tener una o más nanoformas diferentes, según las diferencias en los parámetros que figuran en los puntos 2.4.2 a 2.4.5.

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

Cuando en los demás anexos se haga referencia al término “nanoforma”, se referirá a una nanoforma o un conjunto de nanoformas similares, cuando se haya definido alguno, tal y como se definen en este anexo.»;

b) la etapa 1 se sustituye por el texto siguiente:

#### «ETAPA 1: RECOGIDA Y PUESTA EN COMÚN DE LA INFORMACIÓN EXISTENTE

El solicitante de registro deberá reunir todos los datos de ensayo disponibles relativos a la sustancia que pretende registrar, incluida una búsqueda bibliográfica de la información pertinente sobre esa sustancia.

Siempre que sea posible, se presentarán las solicitudes de registro conjuntamente, de conformidad con los artículos 11 o 19. De este modo, podrán compartirse los datos de ensayo, lo que evitará ensayos innecesarios y reducirá los costes. Asimismo, el solicitante de registro deberá reunir el resto de información disponible y pertinente sobre la sustancia y todas sus nanoformas contempladas en el registro, independientemente de que sean necesarios o no ensayos para un efecto determinado en el nivel específico de tonelaje. Se incluirá información de fuentes alternativas [por ejemplo, de (Q)SAR, extrapolación de otras sustancias, ensayos *in vivo* e *in vitro*, datos epidemiológicos, etc.] que pueda contribuir a identificar la presencia o la ausencia de propiedades peligrosas de la sustancia y, en determinados casos, utilizarse en lugar de los resultados de los ensayos con animales.

Asimismo, deberá recogerse información sobre la exposición, el uso y las medidas de gestión del riesgo con arreglo al artículo 10 y el presente anexo. A la vista de toda esta información, el solicitante de registro podrá determinar si es necesario obtener más información.»;

<sup>(1)</sup> DO L 275 de 20.10.2011, p. 38.

- c) la etapa 3 se sustituye por el texto siguiente:

«ETAPA 3: IDENTIFICACIÓN DE LAS LAGUNAS EN MATERIA DE INFORMACIÓN

A continuación, el solicitante de registro deberá cotejar las necesidades de información para la sustancia con la información ya disponible, determinar hasta qué punto esta última puede aplicarse a todas las nanoformas contempladas en el registro, y localizar las lagunas.

A partir de ahí, es importante asegurarse de que los datos disponibles son pertinentes y tienen suficiente calidad para cumplir los requisitos.»;

- d) la etapa 4 se sustituye por el texto siguiente:

«ETAPA 4: OBTENCIÓN DE NUEVOS DATOS/PROPUESTA DE ESTRATEGIA DE ENSAYO

En algunos casos no será necesario obtener nuevos datos. Sin embargo, cuando exista una carencia en materia de información, habrá que solucionarlo; para ello, se obtendrán nuevos datos (anexos VII y VIII) o se propondrá una estrategia de ensayo (anexos IX y X), en función del tonelaje. Solo se realizarán o propondrán nuevos ensayos con vertebrados como último recurso, cuando se hayan agotado todas las demás fuentes de datos.

Este enfoque también se aplicará si falta información sobre una o más nanoformas de la sustancia incluida en el expediente de registro presentado conjuntamente.

En algunos casos, con arreglo a las normas establecidas en los anexos VII a XI, puede ser necesario realizar determinados ensayos previamente o como complemento de los requisitos estándar.

NOTAS

Nota 1: Cuando no resulte posible desde el punto de vista técnico facilitar información o aparentemente no sea necesario desde el punto de vista científico, se expondrán claramente los motivos, de conformidad con las disposiciones pertinentes.

Nota 2: Puede que el solicitante de registro desee declarar que determinada información presente en el expediente de registro es sensible desde el punto de vista comercial y que su divulgación puede perjudicarle comercialmente. En ese caso, elaborará una lista con la información en cuestión y aportará una justificación.»;

- e) En la sección 2, «Identificación de la sustancia», el texto introductorio se sustituye por el texto siguiente:

«La información que se facilite para cada sustancia en la presente sección deberá ser suficiente para poder identificarla y para caracterizar sus distintas nanoformas. Cuando no resulte técnicamente posible facilitar información sobre uno o más de los puntos siguientes, o no se considere necesario desde el punto de vista científico, se expondrán claramente los motivos.»;

- f) el punto 2.3 se sustituye por el texto siguiente:

«2.3. Composición de la sustancia Cuando se registren una o más nanoformas, se caracterizarán con arreglo a lo dispuesto en el punto 2.4 del presente anexo.

2.3.1. Grado de pureza (%).

2.3.2. Naturaleza de las impurezas, incluidos los isómeros y subproductos.

2.3.3. Porcentaje de las principales impurezas (significativas).

2.3.4. Naturaleza y orden de magnitud (... ppm, ... %) de los aditivos (por ejemplo, agentes estabilizantes o inhibidores).

2.3.5. Datos espectrales (por ejemplo ultravioleta, infrarrojo, resonancia magnética nuclear o espectro de masa).

2.3.6. Cromatograma del líquido a alta presión (HPLC), cromatograma del gas (GC).

2.3.7. Descripción de los métodos analíticos o de las referencias bibliográficas adecuadas para la identificación de la sustancia y, en su caso, para la identificación de impurezas y aditivos. Esta información deberá ser suficiente para permitir que se reproduzcan los métodos.».

«2.4. Caracterización de las nanoformas de una sustancia: la información facilitada sobre cada parámetro de caracterización podrá ser aplicable bien a una nanoforma concreta o bien a un conjunto de nanoformas similares, siempre que se especifiquen claramente los límites del conjunto.

La información contemplada en los puntos 2.4.2 a 2.4.5 deberá asignarse claramente a las diversas nanoformas o conjuntos de nanoformas similares indicados en el punto 2.4.1.

- 2.4.1. Nombres u otros identificadores de las nanoformas o conjuntos de nanoformas similares de la sustancia
- 2.4.2. Granulometría numérica, con indicación de la fracción del número de partículas en el intervalo de tamaños comprendido entre 1 nm y 100 nm.
- 2.4.3. Descripción de la funcionalización de la superficie o tratamiento e identificación de cada agente, con inclusión de la denominación IUPAC y el número CAS o número CE.
- 2.4.4. Forma, relación entre dimensiones y demás caracterizaciones morfológicas: carácter cristalino, información sobre la estructura de ensamblaje, como, por ejemplo, estructuras concoideas o huecas, en su caso.
- 2.4.5. Área superficial (superficie específica por unidad de volumen, superficie específica por unidad de masa, o ambas).
- 2.4.6. Descripción de los métodos analíticos o de las referencias bibliográficas adecuadas de los elementos de información del presente punto. Esta información deberá ser suficiente para permitir la reproducción de los métodos.»;

- g) en la sección 3, «INFORMACIÓN SOBRE LA FABRICACIÓN Y EL USO O USOS DE LA SUSTANCIA O SUSTANCIAS», tras el título se añade el siguiente texto introductorio:

«Cuando una sustancia que va a registrarse se fabrica o importa en una o varias nanoformas, la información sobre su fabricación y uso que figura en los puntos 3.1 a 3.7 contendrá información independiente sobre las diferentes nanoformas o conjuntos de nanoformas similares que se caracterizan en el punto 2.4.»;

- h) en la sección 5, el texto introductorio se sustituye por el texto siguiente:

«Esta información deberá ser coherente con la que figura en la ficha de datos de seguridad cuando dicha ficha sea necesaria con arreglo al artículo 31.

«Cuando una sustancia que va a registrarse también se fabrica o importa en una o varias nanoformas, la información correspondiente a esta sección abordará las diferentes nanoformas o conjuntos de nanoformas similares que se caracterizan en el punto 2.4, cuando proceda.»;

- i) en la sección 6, «INFORMACIÓN SOBRE LA EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS REGISTRADAS EN CANTIDADES ENTRE 1 Y 10 TONELADAS POR AÑO Y POR FABRICANTE O IMPORTADOR», tras el título se añade el siguiente texto introductorio:

«Cuando una sustancia que va a registrarse se fabrica o importa en una o varias nanoformas, la información correspondiente a esta sección abordará por separado las diferentes nanoformas o conjuntos de nanoformas similares que se caracterizan en el punto 2.4.».

4. El anexo VII del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifica como sigue:

- a) en el texto introductorio, tras el párrafo tercero se añade el siguiente texto:

«Sin perjuicio de la información presentada para otras formas, cualquier información fisicoquímica, toxicológica y ecotoxicológica pertinente contendrá la caracterización de la nanoforma estudiada y las condiciones de los ensayos. Se justificará el empleo de QSAR o que se obtengan datos por medios distintos de los ensayos, y se describirá la gama de características o propiedades de las nanoformas a las que pueden aplicarse dichos datos.»;

- b) el punto 7.7 se sustituye por el texto siguiente:

<p>«7.7. Hidrosolubilidad</p> <p>En el caso de las nanoformas, se considerará también el estudio de la tasa de disolución en agua y en los correspondientes medios biológicos y medioambientales.</p>	<p>7.7. No es necesario realizar el estudio si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— si la sustancia es inestable por hidrólisis a pH 4, 7 y 9 (vida media inferior a 12 horas), o</li> <li>— si la sustancia es fácilmente oxidable en agua.</li> </ul> <p>«Cuando la sustancia parezca “insoluble” en agua, se realizará un ensayo límite hasta el límite de detección del método analítico.</p> <p>En el caso de las nanoformas, se evaluarán posibles confusiones derivadas de los efectos de la dispersión al realizar el estudio.»;</p>
---	---

c) el punto 7.8 se sustituye por el texto siguiente:

«7.8. Coeficiente de reparto n-octanol/agua	<p>7.8. No es necesario realizar el estudio si la sustancia es inorgánica. Si no es posible realizar el ensayo (por ejemplo, la sustancia se descompone, presenta un alto nivel de actividad superficial, reacciona violentamente durante la realización del ensayo, no se disuelve en agua o en octanol o no es posible obtener una sustancia suficientemente pura), se facilitará un valor calculado para log P, así como los detalles del método de cálculo.</p> <p>En el caso de las nanoformas, se evaluarán posibles confusiones derivadas de la dispersión en octanol y agua al realizar el estudio.»;</p> <p>En el caso de las nanoformas de sustancias, tanto orgánicas como inorgánicas, en las que el coeficiente de reparto n-octanol/agua no es aplicable, se considerará en su lugar el estudio de la estabilidad de la dispersión.»;</p>
---	---

d) después del punto 7.14 se añade el siguiente:

«7.14 bis Pulverulencia En el caso de las nanoformas	7.14 bis. No es necesario realizar el estudio si puede excluirse la exposición a la forma granular de la sustancia durante su ciclo de vida.»;
---	--

e) el punto 8.4.1 se sustituye por el texto siguiente:

«8.4.1. Estudio <i>in vitro</i> de la mutación génica en bacterias	8.4.1. No es necesario realizar el estudio de las nanoformas si no es apropiado. En este caso, se presentarán otros estudios <i>in vitro</i> de mutación génica en células de mamífero (anexo VIII, puntos 8.4.2. y 8.4.3) u otros métodos <i>in vitro</i> reconocidos internacionalmente.»;
--	--

f) el punto 8.5.1 se sustituye por el texto siguiente:

«8.5.1. Por vía oral	<p>8.5.1. No es necesario realizar el estudio si se dispone de un estudio sobre toxicidad aguda por vía inhalatoria (8.5.2).</p> <p>En el caso de las nanoformas, el estudio de toxicidad por vía oral se sustituirá por un estudio por vía inhalatoria, salvo que la exposición humana por inhalación sea improbable, teniendo en cuenta la posibilidad de exposición a aerosoles, partículas o gotitas de tamaño inhalable.»;</p>
----------------------	---

g) el punto 9.1.1 se sustituye por el texto siguiente:

<p>«9.1.1. Ensayos de toxicidad a corto plazo en invertebrados (especie preferida, las dafnias)</p> <p>El solicitante de registro podrá optar por realizar ensayos de toxicidad a largo plazo en lugar de a corto plazo.</p>	<p>9.1.1. No es necesario realizar el estudio si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— existen factores atenuantes que indiquen que es improbable que se produzca toxicidad acuática, como, por ejemplo, si la sustancia es muy insoluble en agua o si es poco probable que la sustancia atraviese membranas biológicas.</li> <li>— se dispone de un estudio de la toxicidad acuática a largo plazo en invertebrados, o</li> <li>— se dispone de información adecuada en materia de clasificación y etiquetado medioambiental.</li> </ul> <p>En el caso de las nanoformas, no podrá omitirse el estudio únicamente porque la sustancia sea muy insoluble en agua.</p> <p>Se planteará la realización del estudio de la toxicidad acuática a largo plazo en dafnias (punto 9.1.5 del anexo IX) cuando la sustancia sea poco hidrosoluble o, en el caso de las nanoformas, si muestran una baja tasa de disolución en los correspondientes medios de ensayo.»;</p>
--	--

h) el punto 9.1.2 se sustituye por el texto siguiente:

«9.1.2. Estudio de inhibición del crecimiento en plantas acuáticas (de preferencia en algas)	9.1.2. No es necesario realizar el estudio si existen factores atenuantes que indiquen que es improbable que se produzca toxicidad acuática, por ejemplo, si la sustancia es muy insoluble en agua o si es poco probable que la sustancia atraviese membranas biológicas.  En el caso de las nanoformas, no podrá omitirse el estudio únicamente porque la sustancia sea muy insoluble en agua.»
--	--

5. El anexo VIII del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifica como sigue:

a) en el texto introductorio, tras el párrafo primero se añade el siguiente texto:

«Sin perjuicio de la información presentada para otras formas, cualquier información fisicoquímica, toxicológica y ecotoxicológica pertinente contendrá la caracterización de la nanoforma estudiada y las condiciones de los ensayos. Se justificará el empleo de QSAR o que se obtengan datos probatorios por medios distintos de los ensayos, y se describirá la gama de características o propiedades de las nanoformas a las que pueden aplicarse dichos datos.»;

b) se añade una nueva sección:

«7. INFORMACIÓN SOBRE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LA SUSTANCIA

7.14 <i>ter.</i> Información suplementaria sobre las propiedades fisicoquímicas Solo para las nanoformas	El solicitante de registro propondrá otros estudios para las nanoformas contempladas en el registro o la Agencia podrá exigirlos con arreglo al artículo 41, si hay indicios de que otras propiedades específicas de las partículas influyen significativamente en el peligro de esas nanoformas, o en la exposición a ellas.»;
---	---

c) el punto 8.5 se sustituye por el texto siguiente:

«8.5. Toxicidad aguda	8.5. No es necesario realizar en general el estudio o estudios: — si la sustancia es clasificada como causante de corrosión cutánea.  Además de la vía oral (8.5.1) o la vía inhalatoria (8.5.2) para las nanoformas, en el caso de las sustancias diferentes de los gases, se facilitará la información a que hacen referencia los puntos 8.5.1 a 8.5.3 al menos en relación con una vía más. La elección de la segunda vía dependerá del tipo de sustancia y de cuál sea la vía de exposición probable en el caso de las personas. Si solo hay una vía de exposición, deberá facilitarse información solo para esa vía.»;
-----------------------	--

d) el punto 8.6.1 se sustituye por el texto siguiente:

«8.6.1. Estudio de la toxicidad por dosis repetidas a corto plazo (28 días), de una especie, macho y hembra; la vía de administración más adecuada se determinará teniendo en cuenta la vía probable de exposición en el caso de las personas	8.6.1. No es necesario realizar el estudio de la toxicidad a corto plazo (28 días) cuando: — exista un estudio fiable de toxicidad subcrónica (90 días) o crónica, siempre y cuando se hayan utilizado la especie, la dosis, el disolvente y la vía de administración adecuados, o — una sustancia sufra desintegración inmediata y existan datos suficientes sobre los productos de degradación, o — pueda excluirse la exposición en el caso de las personas de acuerdo con la sección 3 del anexo XI.  La vía adecuada se elegirá con arreglo a lo siguiente: Es adecuado realizar el ensayo por vía cutánea si: — es improbable la inhalación de la sustancia; y
---	---

- es probable el contacto con la piel durante la producción o el uso; y
- las propiedades fisicoquímicas y toxicológicas indican la posibilidad de una tasa de absorción significativa a través de la piel.

Es adecuado realizar el ensayo por vía inhalatoria si la vía de exposición probable en el caso de las personas es la inhalación teniendo en cuenta la presión de vapor de la sustancia y la posibilidad de exposición a aerosoles, partículas o gotitas de tamaño inhalable.

En el caso de las nanoformas, se tendrá en cuenta la toxicocinética, incluido el período de recuperación y, en su caso, el aclaramiento pulmonar.

El solicitante de registro propondrá un estudio de toxicidad subcrónica (90 días) (punto 8.6.2 del anexo IX) cuando la frecuencia y la duración de la exposición en el caso de las personas indique que es pertinente realizar un estudio a largo plazo;

y si se cumple una de las condiciones siguientes:

- otros datos disponibles indican que la sustancia puede presentar una propiedad peligrosa que no puede ser detectada en un estudio de toxicidad a corto plazo, o
- estudios toxicocinéticos concebidos adecuadamente revelan la existencia de una acumulación de la sustancia o de sus metabolitos en determinados tejidos u órganos que posiblemente no se detectaría en un estudio de toxicidad a corto plazo, pero que podría dar lugar a efectos negativos tras una exposición prolongada.

El solicitante de registro propondrá otros estudios o la Agencia podrá exigirlos con arreglo a los artículos 40 o 41 cuando:

- no se logre identificar un NOAEL en el estudio de 28 o de 90 días, a menos que el motivo sea la ausencia de efectos negativos tóxicos, o
- la toxicidad sea especialmente preocupante (por ejemplo, efectos graves o intensos), o
- haya indicios de un efecto en relación con el cual las pruebas disponibles no sean adecuadas en lo que se refiere a la caracterización toxicológica o del riesgo. En esos casos, también puede ser más adecuado realizar estudios toxicológicos específicos destinados a investigar tales efectos (por ejemplo, la inmunotoxicidad, la neurotoxicidad o, en particular en el caso de las nanoformas, la genotoxicidad indirecta), o bien
- la vía de exposición utilizada en el estudio inicial por dosis repetidas no era la adecuada en relación con la vía de exposición prevista en el caso de las personas y no se pueda llevar a cabo una extrapolación de vía a vía, o
- exista una preocupación particular en relación con la exposición (por ejemplo, un uso en productos para el consumo que conduce a niveles de exposición próximos a los niveles de dosis en los que se puede esperar que se genere toxicidad para las personas), o
- en el estudio de 28 o de 90 días no se hayan detectado efectos que aparecen en sustancias que presentan una clara relación en cuanto a la estructura molecular con la sustancia objeto del estudio.»;

e) el punto 8.8 se sustituye por el texto siguiente:

«8.8. Toxicocinética	
8.8.1. Evaluación del comportamiento toxicocinético de la sustancia, cuyo alcance dependerá de lo que se pueda obtener de la información pertinente disponible.	<p>En el caso de las nanoformas sin una elevada tasa de disolución en medios biológicos, el solicitante de registro propondrá un estudio toxicocinético, o la Agencia podrá exigirlo con arreglo a los artículos 40 o 41, cuando tal evaluación no pueda llevarse a cabo con la información pertinente disponible, incluida la del estudio realizado de conformidad con el punto 8.6.1.</p> <p>La elección del estudio dependerá de las lagunas de información que queden y de los resultados de la evaluación de la seguridad química.»;</p>

f) el punto 9.1.3 se sustituye por el texto siguiente:

«9.1.3. Ensayos de toxicidad a corto plazo en peces: el solicitante de registro podrá optar por realizar ensayos de toxicidad a largo plazo en lugar de a corto plazo	<p>9.1.3. No es necesario realizar el estudio si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— existen factores atenuantes que indiquen que es improbable que se produzca toxicidad acuática, como, por ejemplo, si la sustancia es muy insoluble en agua o si es poco probable que la sustancia atraviese membranas biológicas, o</li> <li>— se dispone de un estudio de toxicidad acuática en peces a largo plazo.</li> </ul> <p>En el caso de las nanoformas, no podrá omitirse el estudio únicamente porque la sustancia sea muy insoluble en agua.</p> <p>Se planteará el estudio de la toxicidad acuática a largo plazo, descrito en el anexo IX, si la evaluación de la seguridad química a la que se refiere el anexo I indica que es necesario seguir investigando los efectos en organismos acuáticos. La elección del o de los ensayos adecuados dependerá de los resultados de la evaluación de la seguridad química.</p> <p>Se planteará la realización del estudio de la toxicidad acuática a largo plazo en peces (punto 9.1.6 del anexo IX) cuando la sustancia sea poco hidrosoluble o, en el caso de las nanoformas, si muestran una baja tasa de disolución en los correspondientes medios de ensayo.»;</p>
---	--

g) el punto 9.1.4 se sustituye por el texto siguiente:

«9.1.4. Ensayos de inhibición de la respiración de lodos activos	<p>9.1.4. No es necesario realizar el estudio si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— no hay emisión en la depuradora de aguas residuales, o</li> <li>— existen factores atenuantes que indiquen que es improbable que se produzca toxicidad microbiana, por ejemplo, la sustancia es muy insoluble en agua, o</li> <li>— la sustancia resulta ser fácilmente biodegradable y las concentraciones del ensayo realizado se encuentran en el rango de concentraciones que pueden esperarse en el caso del influente de una depuradora de aguas residuales.</li> </ul> <p>En el caso de las nanoformas, no podrá omitirse el estudio únicamente porque la sustancia sea muy insoluble en agua.</p> <p>Cuando los datos disponibles muestren que la sustancia puede ser un inhibidor del crecimiento o de la función microbianos, en particular de la bacteria nitrificante, se puede sustituir el estudio por un ensayo de inhibición de la nitrificación.»;</p>
--	--

h) el punto 9.2 se sustituye por el texto siguiente:

«9.2. Degradación	<p>9.2. Se plantearán otros ensayos de degradación cuando la evaluación de la seguridad química, de conformidad con el anexo I, indique que es necesario seguir investigando la degradación de la sustancia.</p>
-------------------	--

	<p>En el caso de las nanoformas que no son solubles ni tienen una elevada tasa de disolución, dichos ensayos considerarán la transformación morfológica (por ejemplo, cambios irreversibles del tamaño de las partículas, de su forma y de sus propiedades superficiales, pérdida de recubrimiento), la transformación química (por ejemplo, oxidación o reducción) y demás tipos de degradación abiótica (por ejemplo, fotólisis).</p> <p>La elección del ensayo o ensayos adecuados dependerá de los resultados de la evaluación de la seguridad química.»;</p>
--	---

i) el punto 9.2.2 se sustituye por el texto siguiente:

<p>«9.2.2. Abiótica 9.2.2.1. La hidrólisis como función del pH</p>	<p>9.2.2.1. No es necesario realizar el estudio si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— la sustancia es fácilmente biodegradable, o</li> <li>— la sustancia es muy insoluble en agua.</li> </ul> <p>En el caso de las nanoformas, no podrá omitirse el estudio únicamente porque la sustancia sea muy insoluble en agua.»;</p>
--	---

j) el punto 9.3.1 se sustituye por el texto siguiente:

<p>«9.3.1. Análisis de la adsorción/desorción</p>	<p>9.3.1. No es necesario realizar el estudio si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— sobre la base de las propiedades fisicoquímicas, es posible que la sustancia presente un bajo potencial de adsorción (por ejemplo, la sustancia tiene un bajo coeficiente de reparto n-octanol/agua), o</li> <li>— la sustancia y sus correspondientes productos de degradación se descomponen rápidamente.</li> </ul> <p>En el caso de las nanoformas, cuando se recurra a alguna propiedad fisicoquímica (como el coeficiente de reparto n-octanol/agua) para explicar la omisión del estudio, se justificará adecuadamente su pertinencia por su bajo potencial de adsorción.».</p>
---	---

6. El anexo IX del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifica como sigue:

a) en el texto introductorio, tras el párrafo segundo se añade el siguiente texto:

«Sin perjuicio de la información presentada para otras formas, cualquier información fisicoquímica, toxicológica y ecotoxicológica pertinente contendrá la caracterización de la nanoforma estudiada y las condiciones de los ensayos. Se justificará el empleo de QSAR o que se obtengan datos probatorios por medios distintos de los ensayos, y se describirá la gama de características o propiedades de las nanoformas a las que pueden aplicarse dichos datos.»;

b) el punto 8.6.2 se sustituye por el texto siguiente:

<p>«8.6.2. Estudio de toxicidad subcrónica (90 días), una especie, roedores, macho y hembra, por la vía más adecuada de administración, teniendo en cuenta la vía probable de exposición humana.</p>	<p>8.6.2. No es necesario realizar el estudio de toxicidad subcrónica (90 días) cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— exista un estudio fiable de toxicidad a corto plazo (28 días) en el que se muestren graves efectos de toxicidad con arreglo a los criterios para la clasificación de sustancias como R48, respecto al cual el NOAEL-28 días observado, con la aplicación de un factor de incertidumbre adecuado, permita la extrapolación al NOAEL-90 días para la misma vía de exposición; o</li> <li>— exista un estudio fiable de toxicidad crónica, siempre y cuando se hayan utilizado la especie y la vía de administración adecuadas; o</li> <li>— la sustancia sufra desintegración inmediata y existan datos suficientes sobre los productos de degradación (tanto por lo que respecta a los efectos sistémicos como a los efectos en el punto de absorción); o</li> </ul>
--	--

- la sustancia no sea reactiva, soluble ni inhalable y, en un “ensayo límite” de 28 días, no existan pruebas de absorción ni de toxicidad, en particular cuando tales condiciones vayan acompañadas de una exposición limitada en el caso de las personas.

La vía adecuada se elegirá con arreglo a lo siguiente:

Es adecuado realizar el ensayo por vía cutánea si:

- 1) es probable el contacto con la piel durante la producción o el uso; y
- 2) las propiedades fisicoquímicas indican una velocidad de absorción significativa a través de la piel; y
- 3) se cumple una de las condiciones siguientes:
  - se observa toxicidad en el ensayo de toxicidad aguda por vía cutánea en dosis más bajas que en el ensayo de toxicidad por vía oral; o
  - se observan efectos sistémicos u otras pruebas de absorción en los estudios de irritación cutánea u ocular; o
  - los ensayos *in vitro* indican que la absorción cutánea es significativa; o
  - se sabe que sustancias estructuralmente relacionadas presentan un nivel significativo de toxicidad cutánea o de penetración cutánea.

Es adecuado realizar el ensayo por vía inhalatoria si:

- la vía de exposición probable en el caso de las personas es la inhalación, teniendo en cuenta la presión de vapor de la sustancia y la posibilidad de exposición a aerosoles, partículas o gotitas de tamaño inhalable.

En el caso de las nanoformas, se tendrá en cuenta la toxicocinética, incluido el período de recuperación y, en su caso, el aclaramiento pulmonar.

El solicitante de registro propondrá otros estudios o la Agencia podrá exigirlos con arreglo a los artículos 40 o 41 cuando:

- no se logre identificar un NOAEL en el estudio de 90 días, a menos que el motivo sea la ausencia de efectos negativos tóxicos; o
- la toxicidad sea especialmente preocupante (por ejemplo, efectos graves o intensos); o
- haya indicios de un efecto en relación con el cual las pruebas disponibles no sean adecuadas en lo que se refiere a la caracterización toxicológica o del riesgo. En esos casos, también puede ser más adecuado realizar estudios toxicológicos específicos destinados a investigar tales efectos (por ejemplo, la inmunotoxicidad, la neurotoxicidad o, en particular en el caso de las nanoformas, la genotoxicidad indirecta), o bien
- exista una preocupación particular en relación con la exposición (por ejemplo, un uso en productos para el consumo que conduce a niveles de exposición próximos a los niveles de dosis en los que se puede esperar que se genere toxicidad para las personas).»;

c) el punto 9.2.1.2. se sustituye por el texto siguiente:

«9.2.1.2. Ensayos de simulación de la máxima degradación final en aguas superficiales	9.2.1.2. No es necesario realizar el estudio si: la sustancia es muy insoluble en agua, o la sustancia es fácilmente biodegradable. En el caso de las nanoformas, no podrá omitirse el estudio únicamente porque la sustancia sea muy insoluble en agua.»;
---	---

d) el punto 9.3 se sustituye por el texto siguiente:

«9.3. Destino final y comportamiento en el medio ambiente	
9.3.2. Bioacumulación en una especie acuática, de preferencia los peces	9.3.2. No es necesario realizar el estudio si: la sustancia presenta un bajo potencial de bioacumulación (por ejemplo, $\log K_{ow} \leq 3$ ) o una probabilidad reducida de que la sustancia atraviese membranas biológicas, o es poco probable la exposición directa e indirecta del compartimento acuático. En el caso de las nanoformas, cuando se recurra a alguna propiedad fisicoquímica (como el coeficiente de reparto n-octanol/agua, la tasa de disolución o la estabilidad de la dispersión) para explicar la omisión del estudio, se justificará adecuadamente su pertinencia por su bajo potencial de bioacumulación o la poca probabilidad de exposición directa e indirecta del compartimento acuático.
9.3.3. Otra información sobre adsorción/desorción en función de los resultados del estudio requerido en el anexo VIII	9.3.3. No es necesario realizar el estudio cuando: sobre la base de las propiedades fisicoquímicas, sea posible que la sustancia presente un bajo potencial de adsorción (por ejemplo, la sustancia tiene un bajo coeficiente de reparto n-octanol/agua), o la sustancia y sus productos de degradación se descompongan rápidamente. En el caso de las nanoformas, cuando se recurra a alguna propiedad fisicoquímica (como el coeficiente de reparto n-octanol/agua, la tasa de disolución o la estabilidad de la dispersión) para explicar la omisión del estudio, se justificará adecuadamente su pertinencia por su bajo potencial de adsorción.»;

e) el punto 9.4 se sustituye por el texto siguiente:

«9.4. Efectos en organismos terrestres	9.4. No es necesario realizar estos estudios si la exposición directa o indirecta del compartimento terrestre es poco probable. Cuando no existan datos sobre toxicidad para los organismos terrestres, podrá aplicarse el método del equilibrio de partición, a fin de evaluar el riesgo de la exposición de los organismos terrestres. Cuando se aplique el método del equilibrio de partición a las nanoformas, se deberá justificarse científicamente. La elección de los ensayos adecuados dependerá del resultado de la evaluación de la seguridad química. En particular, para las sustancias que presentan un alto potencial de adsorción al suelo o que son muy persistentes, el solicitante de registro dará prioridad a los ensayos de toxicidad a largo plazo frente a los de corto plazo.»;
--	---

7. El anexo X del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifica como sigue:

a) en el texto introductorio, tras el párrafo segundo se añade el siguiente texto:

«Sin perjuicio de la información presentada para otras formas, cualquier información fisicoquímica, toxicológica y ecotoxicológica pertinente contendrá la caracterización de la nanoforma estudiada y las condiciones de los ensayos. Se justificará el empleo de QSAR o que se obtengan datos probatorios por medios distintos de los ensayos, y se describirá la gama de características o propiedades de las nanoformas a las que pueden aplicarse dichos datos.»;

b) el punto 8.6.3 se sustituye por el texto siguiente:

	<p>«8.6.3. El solicitante de registro podrá proponer un estudio de toxicidad repetida a largo plazo (de 12 meses como mínimo) o la Agencia podrá exigirlo con arreglo a los artículos 40 o 41 cuando la frecuencia y la duración de la exposición en el caso de las personas indique que conviene realizar un estudio de mayor duración y se cumpla una de las condiciones siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— si en el estudio de 28 días o en el de 90 días se observan efectos de toxicidad graves o intensos especialmente preocupantes, en relación con los cuales la evidencia disponible es inadecuada para la evaluación toxicológica o la caracterización del riesgo, o</li> <li>— los efectos que aparecen en sustancias que presentan una clara relación en cuanto a la estructura molecular con la sustancia objeto del estudio no se detectaron en el estudio de 28 días ni en el de 90, o</li> <li>— la sustancia puede presentar una propiedad peligrosa que no es posible detectar en un estudio de 90 días.</li> </ul> <p>En el caso de las nanoformas contempladas en el registro, se tendrán en cuenta sus características fisicoquímicas, en particular el tamaño de partícula, la forma y otros parámetros morfológicos, la funcionalización de la superficie y el área superficial, así como su estructura molecular al determinar si cumplen alguna de estas condiciones.»</p>
--	--

8. El anexo XI del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifica como sigue:

a) en el texto introductorio, tras el último párrafo se añade el siguiente texto:

«En el presente anexo, los requisitos específicos para las nanoformas se aplican sin perjuicio de los aplicables a otras formas de la sustancia.»;

b) el punto 1.1.3 se sustituye por el texto siguiente:

«1.1.3. *Datos humanos históricos*

Se tendrán en cuenta los datos humanos históricos, como los estudios epidemiológicos sobre las poblaciones expuestas, los datos de la exposición accidental o laboral y los estudios clínicos.

La consistencia de los datos relativos a un efecto específico para la salud humana depende, entre otras cosas, del tipo de análisis y los parámetros utilizados, así como de la magnitud y la especificidad de la respuesta y, en consecuencia, de la previsibilidad del efecto. Los criterios para valorar la adecuación de los datos son:

- 1) la selección y caracterización apropiadas de los grupos expuestos y de control;
- 2) la caracterización adecuada de la exposición;
- 3) la duración suficiente del seguimiento de la aparición de enfermedades;
- 4) la validez del método de observación de un efecto;
- 5) la consideración adecuada de los factores de desviación e interferencia; y
- 6) una fiabilidad estadística razonable para justificar la conclusión.

En todos los casos se aportará documentación adecuada y fiable.

En el caso de las nanoformas contempladas en el registro, el planteamiento anterior abordará cada nanoforma por separado.»;

c) el punto 1.2 se sustituye por el texto siguiente:

«1.2. **Ponderación de las pruebas**

Puede haber una ponderación suficiente de las pruebas, procedente de varias fuentes de información independientes, que permita extraer la hipótesis/conclusión de que una sustancia presenta o no una propiedad peligrosa particular, mientras que la información procedente de cada una de las fuentes por separado se considera insuficiente para apoyar dicha afirmación.

Puede haber una ponderación suficiente de las pruebas, procedente de la utilización de métodos de ensayo recientemente desarrollados que todavía no se han incluido entre los métodos de ensayo a que se refiere el artículo 13, apartado 3, o procedente de un método de ensayo internacional reconocido por la Comisión o la Agencia como equivalente, que lleve a la conclusión de que una sustancia presenta o no una propiedad peligrosa particular.

Cuando la ponderación de las pruebas sea suficiente para detectar la presencia o la ausencia de una propiedad peligrosa particular:

no se realizarán más ensayos con animales vertebrados en relación con dicha propiedad,

podrá omitirse la realización de nuevos ensayos en los que no se utilicen animales vertebrados.

En todos los casos se aportará documentación adecuada y fiable.

En el caso de las nanoformas contempladas en el registro, el planteamiento anterior abordará cada nanoforma por separado.»;

d) el punto 1.3 se sustituye por el texto siguiente:

**«1.3. Relación cualitativa o cuantitativa estructura-actividad [(Q)SAR]**

Los resultados obtenidos de modelos válidos de relación cualitativa o cuantitativa estructura-actividad [(Q)SAR] podrán indicar la presencia o la ausencia de una determinada propiedad peligrosa. Podrán utilizarse los resultados de (Q)SAR en lugar de ensayos cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- que los resultados se obtengan de un modelo de (Q)SAR cuya validez científica se haya establecido,
- que la sustancia esté incluida en el ámbito de aplicabilidad del modelo de (Q)SAR,
- que los resultados sean adecuados para los fines de clasificación y etiquetado o de evaluación del riesgo, y
- que se aporte documentación adecuada y fiable del método aplicado.

La Agencia, en colaboración con la Comisión, los Estados miembros y las partes interesadas, desarrollará y facilitará orientaciones para determinar cuáles son las (Q)SAR que cumplen dichas condiciones, y dará ejemplos.

En el caso de las nanoformas contempladas en el registro, el planteamiento anterior abordará cada nanoforma por separado.»;

e) en el punto 1.4, el último párrafo se sustituye por el texto siguiente:

«Podrá ignorarse dicha confirmación cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- 1) que los resultados se hayan obtenido a partir de un método *in vitro* cuya validez científica se haya establecido mediante un estudio de validación, de conformidad con los principios de validación acordados a escala internacional;
- 2) que los resultados sean adecuados para los fines de clasificación y etiquetado o de evaluación del riesgo; y
- 3) que se aporte documentación adecuada y fiable del método aplicado.

En el caso de las nanoformas contempladas en el registro, el planteamiento anterior de los puntos 1 a 3 abordará cada nanoforma por separado.»;

f) en el punto 1.5, el párrafo primero se sustituye por el texto siguiente:

«Las sustancias que tienen probabilidades de presentar propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas similares o siguen un patrón regular como resultado de una estructura similar podrán considerarse un grupo o “categoría” de sustancias. Para aplicar el concepto de grupo es necesario que se puedan predecir las propiedades fisicoquímicas, los efectos en la salud humana y en el medio ambiente, así como el destino final en el medio ambiente, a partir de datos relativos a sustancias de referencia que pertenezca al grupo, mediante interpolación con otras sustancias del grupo (extrapolación). Con esto se evita la necesidad de realizar ensayos con todas las sustancias para todos los parámetros. La Agencia, tras consultar con todas las partes interesadas, publicará orientaciones referentes a una metodología técnica y científicamente fundamentada para la agrupación de sustancias con antelación suficiente respecto del primer plazo de registro para las sustancias en fase transitoria.

En el caso de las nanoformas contempladas en el registro, el planteamiento anterior abordará cada nanoforma por separado. Al agrupar distintas nanoformas de la misma sustancia, la similitud de estructura molecular, por sí sola, no puede servir de justificación.

Si las nanoformas contempladas en el registro se agrupan o se sitúan en una “categoría” con otras formas (incluidas otras nanoformas) de la sustancia en el mismo expediente de registro, las obligaciones anteriores se aplicarán de la misma manera.».

9. El anexo XII del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 se modifica como sigue:

a) el texto introductorio se sustituye por el texto siguiente:

«INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente anexo es establecer el modo en que deberán proceder los usuarios intermedios para evaluar y documentar que los riesgos procedentes de las sustancias que utilizan están controlados adecuadamente durante su uso en el caso de usos no incluidos en la ficha de datos de seguridad que se les ha facilitado, así como que los usuarios posteriores de la cadena de suministro podrán controlar dichos riesgos adecuadamente. La evaluación abarcará el ciclo de vida de la sustancia desde su recepción por parte del usuario intermedio, tanto para su propio uso como para los usos identificados en las fases posteriores de la cadena de suministro, y tendrá en cuenta el uso de la sustancia como tal, en una mezcla o en un artículo.

La evaluación tendrá en cuenta todas las nanoformas contempladas en el registro. Las justificaciones y las conclusiones que se extraigan de la evaluación serán pertinentes para las nanoformas desde su recepción por parte del usuario intermedio, tanto para su propio uso como para los usos identificados en las fases posteriores de la cadena de suministro.

Para valorar la seguridad química y elaborar el informe sobre la seguridad química, el usuario intermedio tendrá en cuenta la información que le facilite el proveedor del producto químico con arreglo a los artículos 31 y 32 del presente Reglamento.

Cuando las nanoformas de una sustancia estén cubiertas por el uso propio o por los usos identificados a lo largo de la cadena de suministro, se empleará un sistema métrico adecuado para evaluar y presentar los resultados de las etapas 1 a 6 de la evaluación de la seguridad química de acuerdo con los puntos 0.6.1 y 0.6.2, cuya justificación se incluirá en el informe sobre la seguridad química y se resumirá en la ficha de datos de seguridad. Se preferirá que los datos se presenten en varios sistemas métricos, incluyendo información sobre medidas de masa.

En la valoración de la seguridad química también se tendrán en cuenta, si están disponibles y son apropiadas, las valoraciones realizadas en virtud de la legislación comunitaria [por ejemplo, las evaluaciones del riesgo realizadas con arreglo al Reglamento (CEE) n.º 793/93], que se reflejarán asimismo en el informe sobre la seguridad química. Se justificarán las divergencias con respecto a la evaluación mencionada. También podrán tenerse en cuenta las valoraciones realizadas en el marco de otros programas nacionales e internacionales.

El proceso que seguirá el usuario intermedio al valorar la seguridad de las sustancias y mezclas químicas y elaborar el correspondiente informe sobre la seguridad química comprende tres etapas:»;

b) en la etapa 2, tras el primer párrafo se añade el siguiente texto:

«Cuando las nanoformas de una sustancia estén cubiertas por el uso propio o por los usos identificados a lo largo de la cadena de suministro, se evaluará el peligro y el carácter PBT o mPmB de las nanoformas utilizadas.»;

c) en la etapa 2, el tercer párrafo se sustituye por el texto siguiente:

«Si el usuario intermedio considera que, para elaborar su informe sobre la seguridad química, necesita información adicional a la facilitada por el proveedor, recopilará dicha información. Si esta última solo puede obtenerse mediante ensayos con animales vertebrados, presentará una propuesta de estrategia de ensayo a la Agencia con arreglo al artículo 38 y explicará las razones por las que considera que necesita dicha información adicional. Mientras espera los resultados de los ensayos adicionales, registrará en su informe sobre la seguridad química las medidas de gestión del riesgo que ha aplicado con las que intenta gestionar los riesgos sobre los que esté indagando. En dicho registro se tendrán en cuenta todas las nanoformas que estén cubiertas por el uso propio o por los usos identificados a lo largo de la cadena de suministro. Dicha información será pertinente para las nanoformas.».

---