

REGULAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA E NANOPLÁSTICOS DE UMA PERSPECTIVA GLOBAL

REGULATION OF NANOTECHNOLOGY AND NANOPLASTICS UNDER A GLOBAL PERSPECTIVE

Daniel Francisco Nagao Menezes*

SUMÁRIO: 1 Introdução. 2 Considerações sobre definições, terminologias e classificações. 2.1 Nanomateriais. 2.2 Neoplásticos. 3 Cenário regulatório global sobre nanomateriais e nanoplásticos. 3.1 União Europeia. 3.2 Estados Unidos. 3.3 Canadá. 3.4 Ásia. 3.5 Internacional. 4 Nanotecnologia no setor de agricultura, alimentos e rações. 5 Exemplos e desafios nas avaliações de segurança de nanomateriais. 5.1 Desafios relativos aos nanoplásticos. 5.2 Padrões documentais e materiais. 6 Conclusão.

RESUMO: A nanotecnologia e, mais particularmente, os produtos e materiais baseados em nanotecnologia forneceram um enorme potencial para novas soluções para muitos dos desafios atuais que a sociedade enfrenta. No entanto, a nanotecnologia também é uma área de inovação de produtos que às vezes está se desenvolvendo mais rapidamente do que as estruturas regulatórias. Embora tenha havido um avanço significativo relacionado às abordagens analíticas para fins de rotulagem, bem como ao desenvolvimento de diretrizes de teste adequadas para nanomateriais e sua avaliação de segurança, ainda há necessidade de maior colaboração e consenso global no campo regulatório. Além disso, com as crescentes preocupações da sociedade sobre lixo plástico e pequenos detritos produzidos pela degradação de objetos plásticos espalhados, o impacto dos micro e nanoplásticos nos seres humanos e no meio ambiente é uma questão emergente. Apesar do aumento da pesquisa e das discussões regulatórias iniciais sobre micro e nanoplásticos, ainda existem lacunas de conhecimento e, portanto, uma necessidade urgente de ação. O objetivo do texto é apresentar incertezas e lacunas de conhecimento em relação às propriedades físico-químicas, comportamento ambiental e efeitos toxicológicos, especialmente porque os testes descritos na literatura internacional são muitas vezes feitos no início do processo de desenvolvimento do produto, e o material no produto final pode comportar-se de forma diferente. A metodologia utilizada é a hipotético dedutiva com uso da revisão bibliográfica.

Palavras-chave: nanotecnologia; nanomateriais; nanoplásticos; harmonização; ciência regulatória.

¹ * Graduação em Direito (PUC-Campinas), Especializações em Direito Constitucional e Direito Processual Civil (PUC-Campinas), em Didática e Prática Pedagógica no Ensino Superior (Centro Universitário Padre Anchieta), Mestre e Doutor em Direito Político e Econômico (Universidade Presbiteriana Mackenzie), Pós-Doutor em Direito (USP). Pós-Doutor em Economia (UNESP-Araraquara). Professor do Programa de Pós-Graduação em Direito Político e Econômico da Faculdade de Direito da Universidade Presbiteriana Mackenzie. Professor Colaborador da Maestría em Economía Social da Universidad Autónoma de Guerrero (Acapulco, México). Membro do CIRIEC-Brasil.

Artigo recebido em 16/08/2022 e aceito em 17/11/2022.

Como citar: MENEZES, Daniel Francisco Nagao. Regulação da nanotecnologia e nanoplásticos de uma perspectiva global. **Revista de Estudos Jurídicos UNESP**, Franca, ano 26, n. 43, p. 181, jan./jun. 2022. Disponível em: <https://ojs.franca.unesp.br/index.php/estudosjuridicosunesp/issue/archive>.

ABSTRACT: *Nanotechnology and more particularly nanotechnology-based products and materials have provided enormous potential for new solutions to many of the current challenges facing society. However, nanotechnology is also an area of product innovation that is sometimes developing faster than regulatory frameworks. While there has been significant advancement related to analytical approaches for labeling purposes, as well as the development of appropriate testing guidelines for nanomaterials and their safety assessment, there is still a need for greater collaboration and global consensus in the regulatory field. Furthermore, with society's growing concerns about plastic waste and small debris produced by the degradation of scattered plastic objects, the impact of micro and nanoplastics on humans and the environment is an emerging issue. Despite increased research and initial regulatory discussions on micro and nanoplastics, there are still knowledge gaps and therefore an urgent need for action. The text seeks to demonstrate that there are still some uncertainties and knowledge gaps in relation to physicochemical properties, environmental behavior and toxicological effects, especially since the tests described in the international literature are often carried out at the beginning of the product development process, and the material in the final product may behave differently. The methodology used is the hypothetical deductive with the use of the bibliographic review.*

Keywords: *nanotechnology; nanomaterials; nanoplastics; harmonization; regulatory science.*

INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é uma área de inovação de produtos que está se desenvolvendo mais rapidamente do que as estruturas regulatórias (estruturas jurídicas). Não apresenta uma situação de tamanho único; existem muitas variantes possíveis e características associadas de qualquer tipo de material. Desde os anos 2000, o desenvolvimento da nanotecnologia levou a um enorme investimento na produção de nanomateriais. O mercado de nanomateriais pode chegar a US\$ 100 bilhões até 2025 (Savollainen *et al.*, 2013; Research and Markets, 2020). Os nanomateriais oferecem uma ampla gama de funcionalidades devido às suas propriedades físicas e químicas específicas, que promovem seu uso para atender às necessidades de uma ampla gama de aplicações. Eles oferecem novos caminhos em diagnósticos e terapias na área da saúde, por exemplo, e abrem a oportunidade de abordar necessidades médicas anteriormente não atendidas (Gajanan, Tijare, 2018; McNamara, Tofail, 2017) com um aumento gradual de produtos médicos que utilizam nanomateriais. A nanotecnologia também encontra aplicações nos setores de alimentos e agricultura, produtos de consumo, transporte e logística, energia e meio ambiente. O número e a variedade de nanomateriais novos e modificados que estão sendo desenvolvidos e a gama de aplicações aumentaram significativamente nos últimos dez anos (Patra *et al.*, 2018; Urmann *et al.*, 2017). Portanto, é de primordial importância que a ciência regulatória possa acompanhar os novos desenvolvimentos. A avaliação da segurança dos nanomateriais é um elemento importante a este respeito. O conceito

“safe-by-design” é valioso para o desenvolvimento de nanomateriais seguros (Kraegeloh *et al.*, 2018). Nas últimas duas décadas, cientistas e órgãos reguladores em todo o mundo desenvolveram diretrizes para avaliações toxicológicas e métodos analíticos para implementar definições e outros requisitos regulatórios, como rotulagem. No entanto, o crescente número de diferentes tipos de novos materiais com maior complexidade complica ainda mais os desafios, mesclando nanotecnologias com outras tecnologias emergentes, que são incorporadas em novos produtos.

Os nanomateriais em geral são muitas vezes feitos propositalmente devido às suas propriedades únicas, mas também podem estar presentes involuntariamente em produtos devido à distribuição do tamanho das partículas. Um tipo específico de nanomateriais, os nanoplásticos, são encontrados principalmente como produtos de degradação de materiais plásticos. Embora os benefícios do plástico para a sociedade sejam inquestionáveis, há uma necessidade urgente de gerenciar melhor sua cadeia de valor. Além das crescentes preocupações com o lixo plástico, pequenos fragmentos de plástico tornaram-se outra grande preocupação, pois foram detectados de forma onipresente e podem entrar em contato com o corpo humano através da exposição do ar, água e alimentos. Esses fragmentos de plástico são chamados de nano e microplásticos, pois seu tamanho externo varia de nanômetros até muito além da escala micrométrica. Tornou-se cada vez mais evidente que é necessária uma abordagem ampla e sistêmica para alcançar ações e soluções sustentáveis ao longo de toda a cadeia de suprimentos de plástico, com uma necessidade global urgente de monitoramento do meio ambiente e alimentos (Alexy *et al.*, 2020). A composição de micro e nanoplásticos é heterogênea, pois eles se degradam a partir de muitos diferentes plásticos contendo muitos aditivos e outras substâncias. Apesar do número crescente de projetos de pesquisa, faltam métodos analíticos adequados e validados para amostragem, identificação e quantificação de micro e nanoplásticos, bem como falta de dados de perigo e destino, que permitiriam sua avaliação de risco. No entanto, há uma sobreposição relacionada aos desafios para a avaliação de risco de nanomateriais em geral e o campo mais específico de nanoplásticos.

Os membros da Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) – criada em 2013 sob a liderança da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA – é composta por órgãos reguladores de dez países, incluindo a União Europeia (UE). O objetivo desta parceria global é melhorar a pesquisa científica regulatória sobre a segurança e

eficácia de produtos de consumo, incluindo alimentos e medicamentos. O foco está em tecnologias emergentes e ciência de big data por meio da facilitação e promoção do desenvolvimento de ciência regulatória avançada que é diretamente aplicável à saúde pública. Desde 2013, o GCRSR sedia conferências anuais do GSRS como uma plataforma para melhorar a comunicação entre os reguladores internacionais (Healy *et al.*, 2016; Pettit *et al.*, 2016; Sliker *et al.*, 2018; Tong *et al.*, 2015; Thakkar *et al.*, 2020).

O foco do GCRSR é em tópicos da nanotecnologia relacionados a avanços em padrões, dispositivos médicos/medicamentos e alimentos, a avaliação de segurança de nanomateriais e os nanoplásticos poluentes emergentes, fornecendo uma plataforma para reguladores, formuladores de políticas e cientistas trocarem opiniões sobre tecnologias inovadoras, métodos e avaliações regulatórias, bem como harmonizar estratégias por meio de colaboração global.

A cúpula do GCRSR de 2019 foi concluída com uma discussão focada em quais ações precisam ser tomadas e realizadas nessas áreas e identificadas lacunas de pesquisa e/ou prioridades na ciência regulatória. O foco foi o estabelecimento de plataformas, mecanismos, comunidades de prática e redes para facilitar colaborações efetivas entre parceiros internacionais.

O objetivo do artigo é analisar criticamente os principais tópicos discutidos no GSRS 2019, incluindo a estrutura regulatória de vários órgãos reguladores e sua comparação e as conclusões sobre o caminho a seguir para enfrentar os desafios emergentes relacionados à nanotecnologia e nanoplásticos. Para isto foi utilizada metodologia hipotético dedutiva, com emprego de revisão bibliográfica, centrada em obras estrangeiras, para demonstrar a hipótese e construção dos argumentos.

1 CONSIDERAÇÕES SOBRE DEFINIÇÕES, TERMINOLOGIAS E CLASSIFICAÇÕES

1.1 Nanomateriais

Há muitos anos, a nanotecnologia e, mais particularmente, os produtos e materiais baseados em nanotecnologia têm demonstrado um enorme potencial para novas soluções para muitos dos desafios atuais que a sociedade enfrenta. Os nanomateriais manufaturados são componentes-chave de produtos inovadores, e muitos produtos de consumo (incluindo alimentos) contendo nanomateriais podem ser encontrados atualmente

no mercado global. Para obter aceitação dos consumidores destes novos produtos, é importante que sejam seguros para os seres humanos e para o ambiente. Portanto, é de extrema importância que os reguladores acompanhem os rápidos desenvolvimentos, pois alguns nanomateriais podem ter um potencial de risco maior do que outros. Para avaliações de segurança comparáveis – seguindo o conceito de “*safe-by-design*” – é importante usar abordagens harmonizadas. Isso requer a disponibilidade de métodos analíticos apropriados para a detecção e determinação de nanomateriais em uma variedade de matrizes (por exemplo, meio ambiente e bens de consumo) para avaliação da exposição, mas também métodos toxicológicos apropriados para avaliações de perigos.

Devido à alta complexidade dos nanomateriais e aos diferentes escopos de regulamentação, uma definição uniforme em todas as áreas regulatórias é muito desafiadora, dificultando a identificação e quantificação uniforme de tais materiais. Idealmente, uma definição regulatória deve ser abrangente para incluir os nanomateriais que representam riscos, mas, por outro lado, não deve ser excessivamente ampla para que a implementação seja possível. Uma definição muito ampla provavelmente levará a uma sobrecarga de informações para os reguladores e a altos custos de conformidade regulatória para todas as partes interessadas (Dana, 2010). Várias definições foram elaboradas pelos vários intervenientes, sendo muitas vezes inconsistentes nos seus elementos e âmbito (Rauscher *et al.*, 2019a). É importante notar que esta definição não diferencia entre materiais perigosos e não perigosos. As definições regulatórias e consultivas do termo “nanomateriais” foram revisadas juntamente com uma avaliação comparativa (Boverhof *et al.*, 2015), concluindo que as definições não estão alinhadas. Mais recentemente, foi realizada uma avaliação sobre os desafios legais e práticos na classificação de nanomateriais de acordo com as definições regulatórias (Miernicki *et al.*, 2019). A Comissão Europeia empreendeu um esforço muito considerável para fornecer esclarecimentos sobre os principais conceitos e termos usados na definição de Nanomateriais da CE (Rauscher *et al.*, 2019a; Mech *et al.*, 2020b), resultando em vários projetos de pesquisa europeus e elaborar orientações e métodos para a legislação setorial.

Em relação ao termo “Nanobiotecnologia” ou “Bionanotecnologia” não há uma definição clara, mas há um alto ritmo de desenvolvimento científico e uma convergência de tecnologias. O termo “bionano” refere-se a moléculas biológicas que são usadas para projetar e desenvolver estruturas complexas em nanoescala para uma funcionalidade específica

(por exemplo, o chamado DNA-origami, RNA-origami e estruturas de proteínas de design) em combinação com nanomateriais (Puchner *et. al.*, 2014). O origami de DNA é uma automontagem de moléculas de DNA, geralmente uma longa fita de DNA à qual fitas de DNA menores se ligam em locais pré-determinados para formar a estrutura e o tamanho 2-D ou 3-D desejados (tipicamente entre 25 nm e 15 nm) em que moléculas de superfície e nanomateriais podem ser acoplados.

1.2 Neoplásticos

Os detritos plásticos são formados principalmente no meio ambiente pela fragmentação de objetos maiores que consistem em polímeros naturais sintéticos ou modificados como ingrediente essencial e que não cumprem a função pretendida. Os detritos plásticos podem ser ainda categorizados de acordo com o tamanho (incluindo microplásticos, submicrônicos e nanoplásticos), forma, cor e origem (Hartmann, 2019). Quando a fragmentação de pequenas partículas de plástico continua e as dimensões externas das partículas de plástico caem abaixo de um determinado tamanho (1000 nm ou 100 nm, dependendo da definição usada), os microplásticos tornam-se nanoplásticos, que podem ser considerados como um tipo específico de nanomaterial.

Os microplásticos primários são materiais fabricados intencionalmente, como pellets, pós e depuradores, enquanto os microplásticos secundários resultam da decomposição do material plástico que chega, por exemplo, ao ambiente marinho (por exemplo, de artes de pesca, gaiolas, boias, barcos e embalagens) ou da degradação em uso (por exemplo, fibras têxteis e pneus). Ainda não está claro o quanto os microplásticos tendem a adsorver contaminantes que estão presentes em seu entorno, por exemplo água marinha, ou atrair (microrganismos) vivos (invertebrados marinhos, bactérias, fungos, vírus) que podem usá-los até mesmo como substrato. Esses microplásticos podem entrar na cadeia alimentar e podem ser ingeridos pelos humanos através do consumo de peixes e frutos do mar, principalmente aqueles consumidos completamente, ou seja, sem a remoção de seu trato digestivo (Alexy *et al.*, 2020). Neste contexto, deve-se ressaltar que o número de partículas plásticas primárias em relação às secundárias é menos relevante.

Na literatura científica, existe atualmente um acordo geral (com algumas exceções, por exemplo ISO) que os microplásticos incluem

partículas e fibras de plástico com menos de 5 mm, enquanto a definição de nanoplásticos é menos bem estabelecido. O termo nanoplásticos pode ser ligado ao termo mais geral nanomaterial, considerando não apenas as dimensões externas das partículas como critério, mas também a composição química das partículas. Como o termo nanomaterial está bem estabelecido – pelo menos na legislação da UE -, seria útil basear uma definição de nanoplásticos na de nanomaterial. Seguindo esta lógica, os nanoplásticos seriam um nanomaterial que cumpre a Recomendação da CE para uma definição de nanomaterial e contém polímero(s) sintético(s) ou semi-sintético(s). No entanto, é uma questão em aberto quão grande deve ser a fração de polímero para que o material possa se qualificar, como um todo, como nanoplástico. Uma proposta feita pela Agência Europeia de Produtos Químicos (ECHA) em 2019 para uma definição de microplásticos mostra que tal decisão está longe de ser trivial (ECHA, 2019). Se os nanoplásticos adicionados intencionalmente forem considerados um tipo específico de nanomaterial, as disposições legais para os nanomateriais também se aplicam aos nanoplásticos. Uma abordagem análoga pode ser concebida também para outras jurisdições em todo o mundo, que utilizam o termo nanomaterial, embora sem definição formal.

Para concluir, quanto aos nanomateriais, uma definição adequada e harmonizada (e implementável) é importante para fins de monitoramento confiável dessas pequenas partículas de plástico no meio ambiente, alimentos e produtos de consumo, bem como para sua avaliação de segurança (Frias, Nash, 2019; Gigault *et al.*, 2018; Hartmann, 2019).

2 CENÁRIO REGULATÓRIO GLOBAL SOBRE NANOMATERIAIS E NANOPLÁSTICOS

Conforme mencionado acima, a avaliação de segurança é parte essencial do processo de desenvolvimento de produtos e pré-requisito para sua liberação no mercado. Portanto, é importante considerar esses elementos o mais cedo possível e continuamente na cadeia de valor. A nanotecnologia é uma área de inovação de produtos para, por exemplo, melhorar as propriedades dos materiais, reduzir o consumo de materiais, aliviar o desperdício e apoiar a redução de emissões para o meio ambiente. O compartilhamento de resultados de pesquisa e instalações de pesquisa está fortalecendo a base científica para a regulamentação de nanomateriais e produtos baseados em nanotecnologia (Devasahayam, 2019; Hodge *et al.*, 2009).

Embora a invenção dos plásticos possa ser vista como um verdadeiro sucesso na satisfação das necessidades da sociedade moderna, alguns dos seus impactos adversos têm sido um pouco negligenciados, levando a ameaças ao meio ambiente e, portanto, também representando um desafio social. Globalmente, apenas cerca de 15% dos resíduos plásticos são coletados para reciclagem, enquanto a maioria acaba em aterros sanitários ou no meio ambiente, e nos oceanos. Portanto, há uma necessidade premente de medidas regulatórias, incluindo aquelas voltadas para as questões associadas aos microplásticos, maior transparência no uso de aditivos em plásticos e melhoria da reciclabilidade (Alexy *et al.*, 2020). A este respeito e como um bom começo, a UE adotou recentemente disposições para reduzir o uso de produtos plásticos de uso único, que representam a maior parte de todo o lixo marinho (Addamo *et al.*, 2018). No entanto, são necessários mais esforços em nível global, como a revisão da legislação de resíduos em todo o mundo, a implementação de um sistema de gerenciamento de resíduos eficiente, possíveis restrições de microplásticos primários adicionados intencionalmente; e medidas de rotulagem adequadas para sensibilizar os consumidores para melhorar a qualidade da recolha de resíduos. Os formuladores de políticas precisam alcançar as indústrias, pressionando pela inovação e facilitando a aceitação regulatória de novos materiais. Até o momento, dados robustos para entender a exposição de humanos e do meio ambiente a micro e nanoplásticos são escassos e, conseqüentemente, os riscos ainda são desconhecidos, tornando este tema importante na área de ciência regulatória.

2.1 União Europeia

Para a UE, uma abordagem cada vez mais importante para a nanossegrurança é o conceito de *safe-by-design*: criando os nanomateriais do futuro. Os produtos baseados em nanomateriais ou em nanotecnologia precisam ser seguros para uso em todo o ciclo de vida, desde a produção até o descarte, ou reciclagem e reutilização. *Safe-by-design* é um conceito geral estabelecido em inovação industrial e foi inicialmente formulado para nanomateriais no projeto emblemático da UE NANoREG (Gottardo *et al.*, 2017). A abordagem *safe-by-design* deve ser um meio de impulsionar a inovação. Os mecanismos de apoio incluem hubs de inovação digital e bancos de teste de inovação aberta. Com a organização de pesquisa no centro, os Digital Innovation Hubs pretendem ser um balcão único para

empresas – especialmente PMEs, start-ups e mid-caps (empresas com valor de mercado entre US\$ 2 e US\$ 10 bilhões) – para acessar tecnologia, incluindo instrumentos de teste, receber aconselhamento financeiro e fazer uso de inteligência de mercado e oportunidades de networking. Os bancos de testes de inovação aberta oferecem acesso às instalações físicas, capacidades e serviços necessários para o desenvolvimento, teste e upscaling de materiais avançados em ambientes industriais (Lima da Cunha, 2019).

A Agência Europeia de Produtos Químicos (ECHA), uma agência executiva europeia independente financiada pela União Europeia, aborda a avaliação de segurança de produtos químicos, incluindo nanomateriais fabricados, regulamentados pela legislação química europeia REACH EC 1907/2006. O Regulamento REACH estabelece o sistema na União Europeia para o registro, avaliação, autorização e restrição de produtos químicos. Os pilares são o registro de produtos químicos com base nas informações fornecidas pelas empresas e a avaliação desses produtos químicos pelos Estados-Membros da UE. No entanto, o REACH é apenas parte da legislação da UE que trata dos nanomateriais, uma vez que eles também podem se enquadrar em leis sobre segurança no trabalho, cosméticos, embalagens de alimentos, biocidas, alimentos e rações. Em 2018, a alteração do REACH introduziu requisitos de informação nanoespecíficos e novas disposições para a avaliação da segurança química e obrigações do usuário a jusante (ECHA, 2020). Além de seu papel regulador, a ECHA hospeda o Observatório de Nanomateriais da UE que visa fornecer informações objetivas e confiáveis ao público e outros sobre aspectos de inovação e segurança de nanomateriais no mercado da UE (Sumrein, 2019).

A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), outra agência executiva europeia independente, avalia os riscos associados aos alimentos e à cadeia alimentar (segurança dos alimentos e dos alimentos para animais). Isso inclui alegações nutricionais e de saúde, riscos biológicos, saúde e bem-estar animal, contaminantes, aditivos para rações e alimentos, proteção e saúde de plantas. A EFSA fornece aconselhamento científico adequado para informar os decisores políticos europeus e apoiar a regulamentação e a sua implementação para a saúde humana, animal e vegetal. Também utiliza a avaliação de risco ambiental para explorar o possível impacto da cadeia alimentar na biodiversidade dos habitats de plantas e animais. Para abordar o uso de nanotecnologias e nanomateriais,

a EFSA estabeleceu uma rede científica para avaliação de risco do uso de nanotecnologias em alimentos e rações (EFSA, 2020) para facilitar a troca de informações entre os Estados-Membros da UE e priorizar as atividades de avaliação de risco. Além disso, possui um grupo de trabalho específico sobre nanotecnologias em alimentos e rações e publicou um Guia sobre avaliação de risco da aplicação de nanociências e nanotecnologias na cadeia alimentar e animal. Os aspectos regulatórios da nanotecnologia no setor de agricultura/rações/alimentos em países da UE e fora da UE foram revisados por Amenta e outros em 2015 (Amenta *et al.*, 2015).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é outra agência da União Europeia. Opera uma definição funcional de nanomedicamentos como medicamentos que são sistemas propositadamente concebidos para aplicações clínicas e têm pelo menos um componente à nanoescala, conduzindo a propriedades específicas definíveis e caracteriza-se por proporcionar vantagens clínicas, oferecendo a nanotecnologia benefícios específicos em, por exemplo, dosagem, direcionamento de drogas ou toxicidade reduzida (Perez de la Ossa, Bremer-Hoffmann, 2019).

O Green Deal da Comissão Europeia é um roteiro ambicioso que visa uma economia neutra em termos de clima, poluição zero, sustentável, circular e inclusiva. Ela impulsiona a “Nova Estratégia Industrial para a Europa” e a próxima nova Estratégia de Sustentabilidade para Produtos Químicos da UE. O Pacto Ecológico Europeu é parte integrante da estratégia da CE para implementar a Agenda 2030 das Nações Unidas para o Desenvolvimento Sustentável. O Green Deal especifica que a Comissão Europeia dará seguimento à estratégia de plásticos de 2018, concentrando-se, entre outras questões, em medidas para combater microplásticos adicionados intencionalmente e liberações não intencionais de plásticos, por exemplo, de têxteis e pneus, e a CE irá desenvolver um quadro regulamentar para plásticos biodegradáveis e de base biológica. A CE já implementou medidas sobre plásticos de uso único e proporá outras medidas para combater a poluição do escoamento urbano e de fontes de poluição novas ou particularmente nocivas, como microplásticos e produtos químicos. Uma ação sobre os plásticos já foi identificada como prioritária no Plano de Ação para a Economia Circular, para ajudar as empresas e os consumidores europeus a utilizar os recursos de forma mais sustentável. A Estratégia Europeia para Plásticos em uma Economia Circular foi adotada em janeiro de 2018 para transformar a forma como os produtos plásticos são projetados, usados, produzidos e reciclados na UE. Entre

outras medidas, propõe um melhor design de produtos plásticos, taxas mais altas de reciclagem de resíduos plásticos, mais reciclados e de melhor qualidade para impulsionar o mercado de plásticos reciclados. A Comissão Europeia já iniciou o processo para restringir o uso de microplásticos adicionados intencionalmente. Atendendo a um pedido da CE, a ECHA preparou uma proposta de restrição para partículas de microplástico que são adicionadas intencionalmente a misturas utilizadas por consumidores ou profissionais. Se adotada, a restrição pode reduzir a quantidade de microplásticos liberados no meio ambiente na UE em cerca de 400 mil toneladas ao longo de 20 anos. A quantidade crescente de microplásticos da fragmentação de pedaços maiores de resíduos plásticos, mas também entrando diretamente no meio ambiente, é reconhecida como um desafio fundamental na estratégia de plásticos. Embora a Diretiva da UE 2019/904 seja, em primeiro lugar, uma medida para reduzir o aumento constante na geração de resíduos plásticos e o vazamento de resíduos plásticos no meio ambiente, também ajuda, como consequência, a reduzir a quantidade de microplásticos vindo da fragmentação. De acordo com a estratégia de plásticos, será estabelecido um marco regulatório para plásticos com propriedades biodegradáveis que também deve ajudar a retardar o acúmulo de micro e nanoplásticos no meio ambiente.

2.2 Estados Unidos

O US-FDA define ciência regulatória como a ciência de desenvolver novas ferramentas, padrões e abordagens para avaliar a segurança, eficácia, qualidade e desempenho de todos os produtos regulamentados pela FDA (Goering, 2019). A abordagem da FDA para a regulamentação da nanotecnologia é aceitar que a promessa, o risco e a incerteza acompanham todas as tecnologias emergentes. Isso resulta na decisão de não introduzir novas regulamentações específicas apenas para nanomateriais, com a suposição de que a estrutura existente é suficiente para regular nanomateriais e produtos contendo nanomateriais. A esse respeito, a varredura de horizonte e as revisões internas de envios de produtos são componentes-chave na abordagem da FDA.

As instalações principais de nanotecnologia fornecem capacidade de teste laboratorial na FDA, permitindo o desenvolvimento de métodos e padrões de teste relacionados à avaliação de segurança de nanomateriais ou de produtos contendo nanomateriais ou baseados no envolvimento de

nanotecnologias. O programa FDA CORES (Collaborative Opportunities for Research Excellence in Science) foi estabelecido para promover pesquisas colaborativas e interdisciplinares sobre caracterização de produtos e avaliação de segurança. Além disso, o FDA possui um programa de treinamento específico para sua equipe avaliar dados científicos para aplicações regulatórias envolvendo nanotecnologias e realiza análises de lacunas com posterior pesquisa colaborativa. O resultado resulta em documentos de orientação, especialmente aqueles de apoio à indústria e no desenvolvimento e reconhecimento de padrões. Para isso, a FDA colabora com outros departamentos e agências governamentais dos EUA por meio da Iniciativa Nacional de Nanotecnologia e busca um diálogo com a indústria na fase inicial de desenvolvimento do produto. O NNI é um esforço colaborativo de mais de 20 departamentos e agências dos EUA, operando sob o Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia do Escritório de Política Científica e Tecnológica da Casa Branca. Ele se concentra em seis tópicos principais: infraestrutura de medição de nanomateriais, avaliação da exposição humana, saúde humana, meio ambiente, avaliação de risco e gerenciamento de risco, informática e modelagem. Isso inclui documentos de orientação que abrangem tópicos como segurança dos trabalhadores e a organização de webinars relacionados à caracterização e quantificação de nanomateriais (Friedersdorf, 2019). O Escritório Nacional de Coordenação de Nanotecnologia (NNCO) e a Comissão Europeia facilitam através das Comunidades de Pesquisa em Nanotecnologia (CoRs) UE-EUA, um esforço liderado pela ciência, aberto a pesquisadores em todo o mundo. Um projeto importante nesse sentido é a colaboração do Laboratório de Caracterização de Nanomedicina da UE (EU-NCL) – uma instituição descentralizada composta por vários laboratórios especializados europeus – com seu equivalente nos EUA, o laboratório de caracterização de nanotecnologia do Instituto Nacional do Câncer dos EUA (NCI-NCL).

No que diz respeito às atividades em nanoplásticos, existe um Grupo de Interesse de Nanoplásticos informal dos EUA com mais de 20 agências dos EUA. Este grupo está interessado em alavancar os avanços aprendidos com a nanotecnologia, construindo relacionamentos e mecanismos de colaboração e concentrando-se em abordar as preocupações atuais e prevenir a contaminação do meio ambiente e da cadeia alimentar.

O objetivo do Escritório da FDA na Europa é promover a colaboração e compartilhar conhecimento e informações com as autoridades reguladoras homólogas da FDA na Europa. Isso não se limita apenas à UE,

pois inclui a Rússia e a Ásia Central. Este Escritório apoia principalmente a cooperação regulatória geral entre os EUA e a UE, com foco na coerência de políticas, diálogo regulatório, análise de políticas e engajamento estratégico. As tecnologias emergentes estão entre as áreas de trabalho recentes do Escritório, conforme destacado no Acordo de Reconhecimento Mútuo (MRA) UE-EUA. Outros temas foram o acordo sobre inspeções de boas práticas de fabricação farmacêutica (BPF), a colaboração com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), mantendo parceria com a EFSA, em dispositivos médicos e certificações de exportação. O MRA foi o resultado do culminar de cinco anos de estreita colaboração entre a FDA, CE, EMA e Estados Membros da UE, o que significa que os EUA e a UE podem agora confiar nas inspeções farmacêuticas de cada um, evitando a duplicação e permitindo a realocação de recursos para prioridades riscos à saúde pública em todo o mundo (Nalubola, 2019).

2.3 Canadá

Vários departamentos e agências canadenses realizam projetos para o uso seguro da nanotecnologia, mas também na avaliação de risco de nanoplásticos, incluindo Health Canada, Environment and Climate Change Canada, Agriculture and Agri-Food Canada e a Agência Canadense de Inspeção de Alimentos. Essas organizações adotam um foco regulatório na mitigação de riscos, no estabelecimento de um inventário de produtos no mercado contendo nanomateriais e na avaliação dos efeitos biológicos de nanomateriais específicos. Isso inclui o entendimento de como os produtos nanomateriais são usados ou consumidos, considerando o ciclo de vida e a exposição. O Plano de Gerenciamento Químico do Governo Canadense (CMP) exige ações sobre substâncias novas e existentes potencialmente nocivas, incluindo nanomateriais.

A abordagem regulatória canadense de nanomateriais segue a recomendação do Conselho da OCDE (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico) sobre testes de segurança e avaliação de nanomateriais manufaturados para regulamentação sob a Lei Ambiental Canadense. A Lei Canadense de Alimentos e Medicamentos, Lei de Segurança de Produtos de Consumo e Produtos Perigosos, Lei de Produtos de Controle de Pragas, Lei de Alimentos, Lei de Fertilizantes e Lei de Saúde dos Animais também podem ser aplicadas no âmbito dos nanomateriais. Como há muita semelhança em relação à definição de nanomateriais dos

EUA e do Canadá e uma estreita colaboração regulatória por meio do Conselho de Cooperação Regulamentar Canadá-EUA, os departamentos relevantes trabalham em estreita colaboração para desenvolver uma abordagem comum para priorizar ações e realizar avaliações comuns de risco de nanomateriais. Isso inclui um esquema de classificação comum para nanomateriais com base em sua composição química e propriedades únicas. Este esquema permitirá a identificação de nanomateriais que se comportam de forma diferente de produtos não nanométricos. A avaliação dos nanomedicamentos é realizada no Centro Nacional Canadense de Excelência em Nanomedicina, visando a entrega de medicamentos, terapia genética e diagnóstico. O Canadá está há muito tempo na vanguarda no desenvolvimento de nanomedicamentos para quimioterapia e terapia genética. Foi revelado que os sistemas de nanopartículas não virais são benéficos na entrega da informação genética, facilitam o processo de fabricação e têm custos mais baixos. Embora os resultados da pesquisa sejam promissores, ainda existem muitos desafios regulatórios, principalmente quando os medicamentos são individualizados para pacientes ou pequenos grupos de pacientes (Cullis, 2019). Por meio das atividades da OCDE, as agências canadenses também trabalham em estreita colaboração com as agências reguladoras da UE.

2.4 Ásia

A ciência regulatória no Japão visa alcançar o melhor resultado para a saúde humana e a sociedade, definido pela política de saúde apropriada com o objetivo de transferir rapidamente os resultados da pesquisa para aplicações práticas. A responsabilidade pela regulamentação e ciência regulatória nesta área é do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão (MHLW), da Agência de Dispositivos Farmacêuticos e Médicos (PMDA), do Instituto Nacional de Ciências da Saúde (NIHS) e da Agência de Pesquisa e Desenvolvimento (AMED). Dentro do PMDA, um Centro de Ciência Regulatória foi estabelecido em 2018 para promover – entre outras – abordagens inovadoras para terapias e tecnologias avançadas, incluindo nanotecnologias, com foco principal na varredura do horizonte para permitir que os reguladores acompanhem os novos desenvolvimentos. Há um esforço robusto no uso de dados clínicos e dados de registros eletrônicos de saúde para identificar eventos adversos e apoiar o desenvolvimento e avaliação de produtos em grandes populações.

A pesquisa está no centro de todas as atividades deste sistema integrado. A pesquisa científica regulatória sobre produtos farmacêuticos de ponta foi intensificada pela Lei de Promoção das Indústrias de Saúde e Avanço das Tecnologias de Saúde.

Em 2019, o governo indiano divulgou diretrizes para a avaliação de nanofármacos que abrangem a fundamentação científica para o desenvolvimento de tais novos medicamentos e a comparação com medicamentos existentes para alcançar - por meio de estudos *in vitro* e *in vivo* - maior segurança, eficácia, redução no perfil de toxicidade, redução da dose necessária ou frequência de administração, melhorias para os pacientes, custo-benefício e/ou outros benefícios (Dinda, 2019).

Nanomedicina é uma área de pesquisa da Universidade Nacional de Cingapura, que fornece suporte a desenvolvedores de medicamentos e órgãos reguladores em testes clínicos e laboratoriais, identificando os atributos críticos de qualidade dos nanomedicamentos a partir de conjuntos de dados clínicos e determinando quais métodos *in vitro* e *in vivo* podem fornecer marcadores relevantes para o desempenho clínico. Desafios importantes incluem a previsão precisa para a eliminação de lipossomas de longa circulação, o problema de que mesmo modelos *in vitro* cada vez mais complexos ainda não melhoram as previsões do desempenho clínico e os dados limitados disponíveis na literatura no que diz respeito à caracterização de nanocarreadores (Wacker, 2019).

2.5 Internacional

O International Pharmaceutical Regulators Program (IPRP) – sob a égide do International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use (ICH) – identifica e aborda questões emergentes de interesse compartilhado na regulamentação farmacêutica. Seu escopo abrange nanomedicamentos, nanomateriais em medicamentos, produtos limítrofes e combinados e metodologias utilizadas para o desenvolvimento e avaliação. Os membros do grupo de trabalho específico de nanomedicinas do IPRP incluem representantes de governos e agências de países das Américas, Ásia, Europa e Oceania. Seus objetivos são compartilhamento de informações não confidenciais, harmonização regulatória, colaboração entre reguladores internacionais na organização de treinamento e divulgação para comunidades de inovadores em nanomedicina e outras partes interessadas.

Deve ser finalmente mencionado aqui que o que realmente precisa ser relatado sobre nanomateriais aos reguladores e em quais métricas (ou seja, com base em números ou peso de partículas) depende da regulamentação aplicável em setores e jurisdições específicos. Por exemplo, a distribuição do tamanho das partículas com base no número de partículas é necessária para a identificação de nanoformas de acordo com a legislação REACH na UE, enquanto a fração em peso de partículas em nanoescala determina se a notificação de um material à EPA dos EUA é necessária sob o Controle de Substâncias Tóxicas dos EUA. Às vezes, ambas as métricas são necessárias, por exemplo, para notificação de um nanomaterial no Portal de Notificação de Produtos Cosméticos da Comissão Europeia (CPNP).

3 NANOTECNOLOGIA NO SETOR DE AGRICULTURA, ALIMENTOS E RAÇÕES

Os nanomateriais podem ser usados intencionalmente como/em formulações de alimentos ou podem estar presentes involuntariamente, especialmente quando se trata de sua forma em pó. Um exemplo proeminente é o dióxido de titânio. Na UE, como aditivo alimentar, deve ser rotulado de acordo com o disposto no Regulamento (UE) n.º 1169/2011. Se estiver presente também na forma de nanomateriais de engenharia, de acordo com o artigo 18.º, n.º 3, do presente regulamento, deve ser claramente indicado na lista de ingredientes. Neste caso, o nome do ingrediente deve ser seguido da palavra ‘nano’ entre parênteses (Geiss *et al.*, 2020).

Os benefícios da nanotecnologia para a produção de ingredientes alimentícios usando encapsulamento incluem melhor biodisponibilidade e/ou absorção; mascarar sabores ou sabores indesejáveis; alcançar a liberação controlada dos ingredientes encapsulados (por exemplo, de vitaminas ou minerais); proteger as substâncias encapsuladas do ambiente externo; e alcançar uma interação controlada entre o ingrediente encapsulado e a matriz alimentar. Existem, no entanto, muitas variáveis em tais sistemas de entrega de tamanho nano. Algumas estruturas funcionam bem na água, mas não são necessariamente transferíveis para outras matrizes alimentares. Os sistemas de entrega precisam ser de grau alimentício, seguros e compatíveis com a matriz alimentar. A liberação do ingrediente encapsulado depende de muitas variáveis, incluindo a

forma e as dimensões do sistema de liberação; sua composição química; o tipo de ingrediente e sua difusividade e solubilidade no encapsulante; a proporção de ingredientes no sistema de entrega e no meio externo; e a carga de encapsulamento e a eficiência de carregamento. Os mecanismos de liberação de sistemas de entrega de tamanho nanométrico resultam em vários processos de difusão no corpo humano, entre outros, a degradação por enzimas digestivas. Embora já existam vários produtos à venda, há uma forte motivação para desenvolver uma formulação ideal. O objetivo é usar menos ingredientes e ter uma biodisponibilidade melhorada. É de grande importância ter informações sobre os riscos potenciais à mão antes que os materiais nanométricos encontrem ampla aplicação no setor de alimentos. Ainda não está claro se os materiais nanométricos são digeridos de maneira diferente de seus respectivos cursos ou materiais a granel. Caso a absorção e a biodisponibilidade de nutrientes nanométricos/encapsulados possam ser melhoradas, podem ser necessárias modificações na dieta para chegar às ingestões diárias aceitas para os materiais em sua forma nano. Há uma necessidade urgente de experimentos *in vitro* e *in vivo* para estudar a eficácia dos sistemas de entrega, bem como os potenciais efeitos adversos (Greiner, 2019).

O principal fator para a aplicação da nanotecnologia na área de proteção fitossanitária é abordar as deficiências dos produtos existentes. Os pesticidas atualmente autorizados e aplicados podem ser melhorados através de três vias principais: aplicação mais eficiente de suspensões estáveis dando cobertura homogênea; redução de perdas e transporte para áreas não-alvo; e interações melhoradas com o hospedeiro ou com o alvo (por exemplo, melhor absorção). Já existe uma grande variedade de pesticidas nano-ativados no mercado, sendo a primeira geração incluindo metais e óxidos metálicos e a segunda geração contendo nanotransportadores carregados com uma substância ativa. Este último pode ser, por exemplo, um pesticida existente, um novo nanopesticida ou nanotransportadores inspirados na natureza. A durabilidade de um nano-pesticida é quanto tempo ele mantém as propriedades que são específicas ao seu tamanho nano. Os nanopesticidas podem ter distribuição de tamanho ou taxa de liberação diferente. As abordagens de medição são atualmente limitadas e é necessário mais trabalho para caracterizar os nanopesticidas ao longo do tempo após a aplicação em campo (Kah, 2019).

Outra aplicação dos nanomateriais na cadeia agroalimentar/alimentar é a redução do desperdício. Além de muitas outras causas, o

desperdício de alimentos pode ser devido à deterioração bacteriana, química ou fúngica. A detecção precoce e rápida de patógenos não é apenas de extrema importância para a segurança alimentar e saúde pública, mas também para a indústria de processamento de alimentos. Dispositivos de detecção de deterioração usam cada vez mais nanomateriais, como em tecnologias de detecção de gás semicondutor de óxido metálico, encontrando aplicação na indústria de carnes. A sensibilidade dos sensores é aprimorada pelo uso de nanomateriais que oferecem uma área de superfície mais alta por volume de material de detecção. Dispositivos nano habilitados também estão sendo desenvolvidos para a detecção rápida, sensível e seletiva de, por exemplo, salmonela e patógenos da hepatite C. Esses biossensores de tamanho nano podem reduzir o tempo de detecção de dias para algumas horas, reduzindo também os custos (Bosnick, 2019). A pesquisa está em andamento em sensores baseados em nano imprimíveis para a detecção de resíduos de patógenos nos campos agrícolas e sobre o comportamento diferente do corpo humano em comparação com animais de controle (Chen, 2019).

Os nanocompósitos também podem ser usados para embalagens de alimentos (renováveis e degradáveis). Enquanto a mistura, por exemplo, de nanobastões de nanocristais de celulose com embalagens derivadas de fontes renováveis adiciona apenas reforço passivo, a funcionalidade inteligente pode ser obtida pela síntese de híbridos projetados com materiais ativos. Isso pode levar a embalagens inteligentes e renováveis que podem detectar a deterioração da carne, por exemplo, usando nanopartículas de óxido de zinco como meio para detectar opticamente aminas biogênicas.

Como já mencionado anteriormente, de acordo com a legislação da UE, os nanomateriais são substâncias químicas e são regulamentados pelo REACH com o Regulamento CE 2018/1881 modificando os anexos do REACH para incluir esclarecimentos e requisitos nano-específicos. A recomendação da Comissão Europeia sobre a definição de nanomateriais fornece uma definição do termo “nanomateriais” em toda a legislação da UE. Em relação à nanotecnologia na cadeia alimentar, que é regida pela legislação alimentar, as orientações da EFSA foram disponibilizadas em 2011 e atualizadas em 2018. A EFSA prescreve e avalia a adequação das avaliações de risco para os dossiês de aplicação relevantes. Estes referem-se principalmente às duas áreas de materiais em contacto com alimentos e aditivos alimentares, mas também foram apresentados à EFSA pedidos de aditivos para alimentos para animais e novos alimentos. A EFSA está

atualmente a trabalhar numa orientação técnica mais detalhada para os requerentes relativamente à caracterização físico-química, que permitirá, nomeadamente, à EFSA fornecer critérios para a compreensão da presença de uma nanofração num produto, uma vez que existe uma escassez de dados específicos e relevantes para nanopartículas. Ressalte-se que todos os novos produtos estão sujeitos ao atual quadro legislativo; no entanto, existem produtos no mercado que foram lançados quando nenhuma orientação nano-específica estava disponível. Quando esses produtos forem renovados, os requerentes terão de demonstrar a segurança, tendo em conta as orientações atuais da EFSA. A orientação abrange áreas como novos alimentos, materiais de contato com alimentos, aditivos para alimentos e rações e pesticidas, e destina-se em particular a avaliadores de risco, gerentes de risco e candidatos. A identificação e caracterização de perigos devem levar em consideração que um nanomaterial pode perder sua nanoforma em preparações alimentícias ou ao chegar ao trato digestivo do corpo humano. Nesse ponto, a orientação nanoespecífica não seria mais relevante (Schoonjans, 2019).

Conforme já discutido, a caracterização físico-química de nanomateriais é um processo fundamental na avaliação de risco, juntamente com a quantificação de nanomateriais em alimentos e rações para avaliação da exposição. Além de um número considerável de parâmetros, incluindo tamanho de partícula, forma de partícula, composição elementar, estrutura cristalina, carga superficial, área superficial e estado de aglomeração ou agregação, existem também outras propriedades a serem consideradas, como estabilidade física e química de nanomateriais e revestimentos; solubilidade em meios relevantes; dispersibilidade de nanomateriais pouco solúveis; e reatividade química/atividade catalítica. A preparação da amostra no processo analítico é desafiadora (Correla *et al.*, 2019) e é importante observar que um único método analítico pode não ser suficiente. Até o momento, não existem métodos genéricos para a caracterização de nanomateriais, mas existe uma grande variedade de métodos de caracterização individual disponíveis, com diferentes capacidades e campos de aplicação. Um conhecimento profundo das capacidades das técnicas de medição e informações detalhadas das propriedades físico-químicas dos materiais permitem selecionar o(s) método(s) mais adequado(s) para medir os atributos de um material com propriedades físico-químicas específicas (Mech *et al.*, 2020a, 2020b; Rauscher *et al.*, 2019b).

É necessário desenvolver métodos analíticos avançados que sejam específicos para certas combinações de nanopartículas/matrizes e, às vezes, até mesmo para características específicas de nanopartículas (por exemplo, propriedades de superfície) (Mech *et al.*, 2020b; Rasmussen *et al.*, 2019).

Como os nanomateriais da mesma química central podem existir em muitas formas diferentes (ou seja, forma, superfícies, tamanhos), seria desejável aplicar o agrupamento de substâncias juntamente com o uso de dados de substâncias estruturalmente relacionadas (leitura cruzada) para avaliação de risco (Stone *et al.*, 2020; Giusti *et al.*, 2019). No entanto, o agrupamento e a comparação são raramente aplicados no setor de alimentos. Obstáculos específicos que precisam ser superados para colocar em prática o agrupamento de nanomateriais incluem o número muito baixo de estudos de caso dessa abordagem. Há apenas informações mecanísticas limitadas disponíveis e dados confiáveis *in vivo* são escassos. Ainda faltam conjuntos de dados sistemáticos e comparativos com incertezas resultantes da qualidade insuficiente dos dados e falta de materiais de referência. Além disso, os avaliadores de risco enfrentam dificuldades em correlacionar as propriedades físico-químicas com a toxicidade devido às incertezas sobre os parâmetros relevantes e variações devido a modificações do ciclo de vida, por exemplo, onde o material muda durante o uso que pode resultar em alterações em seu comportamento toxicológico (Herzberg, 2019). Tais desafios foram identificados ao avaliar os riscos potenciais decorrentes de nanopartículas de alumínio. O alumínio é um material de embalagem amplamente encontrado em contato direto com alimentos e pode ocorrer em aditivos alimentares, aromatizantes e auxiliares de processamento. É preciso enfatizar que o acordo sobre os requisitos de qualidade de dados é fundamental, exigindo mais pesquisas para o desenvolvimento de conjuntos de dados comparativos baseados em métodos padronizados e validados (Comandella *et al.*, 2020) e incluindo também nanomateriais de próxima geração (Herzberg, 2019; Fessard, 2019).

4 EXEMPLOS E DESAFIOS NAS AVALIAÇÕES DE SEGURANÇA DE NANOMATERIAIS

Embora produtos derivados de nanotecnologias e nanomateriais já tenham chegado ao mercado global, ainda há a necessidade de entender o destino e os efeitos desses materiais no meio ambiente, em

aplicações biomédicas e outros produtos de consumo. Muitos esforços nos EUA, UE e outras organizações em todo o mundo abordaram e ainda estão trabalhando na avaliação de segurança de nanomateriais. Embora existam muitos esforços internacionais em andamento a esse respeito, por exemplo, o trabalho realizado por grupos de trabalho específicos da OCDE, ainda há muito a alcançar e a entender. Este capítulo resume as ações de agências governamentais e órgãos de pesquisa em todo o mundo visando a harmonização da avaliação de nanomateriais por meio de padrões de diretrizes de teste e estruturas de avaliação de risco.

No que diz respeito ao impacto dos nanomateriais e produtos derivados da nanotecnologia no ambiente marinho, a Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA) possui um programa de pesquisa específico para entender, entre outros, os níveis de toxicidade e bioacumulação. Verificou-se que a salinidade é um fator chave que afeta a estabilidade do nanomaterial e sua biodisponibilidade (Burgess, 2019). Enquanto grandes nanopartículas aglomeradas tendem a se depositar no sedimento, resultando em menos preocupações para o ecossistema marinho, alguns íons tóxicos foram lixiviados de alguns tipos de nanomateriais para a água, resultando em efeitos adversos. No entanto, é importante ter à mão os métodos analíticos corretos para extrair e identificar nanomateriais do ecossistema marinho. Isso é desafiador, pois os nanomateriais fabricados são frequentemente misturados com materiais naturais, tornando difícil avaliá-los no ambiente marinho em comparação com a quantidade de nanomateriais naturais. A caixa de ferramentas para medir os efeitos adversos no ambiente marinho também é limitada e os métodos geralmente se concentram na toxicidade aguda, enquanto métodos toxicológicos subletais também são necessários (Burgess, 2019).

A ECHA, em estreita colaboração com a EFSA – responsável pela avaliação da segurança dos nanomateriais na cadeia alimentar e animal – e outros órgãos da Comissão Europeia, está a finalizar documentos de orientação, ferramentas e métodos a este respeito. A orientação baseia-se nos métodos disponíveis (e idealmente normalizados), uma área de enfoque do CCI em colaboração com organismos internacionais, incluindo a OCDE, o Comitê Europeu de Normalização (CEN) e a Organização Internacional de Normalização (ISO). A ECHA avalia os dossiês de registo de substâncias recebidos (até à data, cerca de 40 contendo informações sobre nanoformas) caso a caso para compreender a solidez dos dados incluídos e a sua integralidade.

Conforme mencionado acima, o Regulamento de Cosméticos da UE No. 1223/2009 abrange também o uso seguro de nanomateriais como ingredientes em produtos cosméticos. Um exemplo de destaque são os protetores solares contendo dióxido de titânio em sua nanoforma com o objetivo de fornecer um alto nível de proteção à saúde humana. Existem disposições regulamentares específicas para os nanomateriais, como a notificação às autoridades seis meses antes do lançamento no mercado. O Comitê Científico de Segurança do Consumidor da UE (SCCS) aborda, entre outras preocupações de segurança, que podem estar relacionadas ao cruzamento de barreiras de membrana no corpo humano, acúmulo e biopersistência. No entanto, até o momento não existem dossiês de segurança completos abordando nanomateriais em cosméticos, mas o SCCS emitiu pareceres sobre nanomateriais como ingredientes cosméticos para várias aplicações (De Jong, 2019) e a última revisão do Guia do SCCS sobre a avaliação de segurança de nanomateriais em cosméticos foi publicada em 2019. No entanto, ainda existem algumas incertezas e lacunas de conhecimento em relação às propriedades físico-químicas, comportamento ambiental e efeitos toxicológicos, especialmente porque os testes descritos nos dossiês geralmente são feitos no início do processo de desenvolvimento do produto, e o material no produto final pode se comportar de maneira diferente. Portanto, os principais desafios para avaliação de dossiês de nanomateriais usados como ingredientes cosméticos incluem as seguintes necessidades: caracterização de alta qualidade dos materiais; entender a incerteza se os materiais descritos e apresentados no dossiê são os mesmos que o material que foi realmente testado quanto à segurança; ter em conta a possibilidade de exposição interna devido à translocação dos nanomateriais; incluir métodos de teste sem animais e entender o que precisa ser uma abordagem robusta de peso de evidência para avaliação de segurança.

As avaliações de segurança e avaliação de nanomedicamentos pela EMA incluem lipossomas, nanopartículas de ferro, nanocristais, nanopartículas de albumina e nanopartículas lipídicas, com muitos outros tipos de sistemas em pesquisa (Genchi *et al.*, 2017; Perez de la Ossa, Bremer-Hoffmann, 2019). Como o termo “nanomedicina” abrange uma grande variedade de materiais e estruturas, com características únicas e distintas, não existe um “tamanho único” para avaliação dos produtos. A EMA apoia os desenvolvedores de medicamentos no lançamento de produtos seguros e benéficos por meio de documentos de orientação.

Nos EUA, a avaliação de segurança de dispositivos médicos contendo ou derivados de nanotecnologia é realizada pelo Centro de Dispositivos e Saúde Radiológica (CDRH) da US-FDA, abrigando um Programa de Pesquisa em Ciência Regulatória de Nanotecnologia que se baseia em três pilares: físico-químico métodos de caracterização, modelos *in vitro* e *in vivo* e avaliação de risco (toxicológico). Os tipos de dispositivos que incorporam a nanotecnologia incluem dispositivos antimicrobianos, odontológicos, ortopédicos, neurológicos e combinados e ferramentas de diagnóstico *in vitro*. Eles usam vários nanomateriais, incluindo prata, zircônia, titânio e dióxido de titânio, óxidos de ferro, polímeros, ouro, grafeno etc. testes *in vitro* para o efeito seriam desejáveis. Além disso, abordagens avançadas de avaliação de risco toxicológico devem apoiar a compreensão dos resultados de liberação e exposição do paciente em impactos adversos à saúde. É importante saber se as nanopartículas afetam a precisão e/ou confiabilidade dos ensaios padrão de biocompatibilidade ou toxicidade, como para citotoxicidade e genotoxicidade. Devido ao grande número de tamanhos, formas e química dos nanomateriais, há a necessidade do desenvolvimento de modelos *in vitro* (2D, 3D, órgão em um chip, organoides) e modelos *in silico* para prever as respostas humanas e melhorar extrapolações *in vitro* para *in vivo* (Goering, 2019).

Um foco do NIHS japonês está na avaliação de risco de nanopartículas de prata, pois são usadas em muitos tipos de produtos de consumo, incluindo materiais de contato com alimentos, tecidos têxteis e cosméticos devido às suas propriedades antimicrobianas (Ogawa, 2019). Estudos em animais em várias nanopartículas de prata (10 nm, 60 nm, 100 nm) mostraram que o grau de toxicidade não é definido pela área total da superfície, mas também pelo tamanho das partículas, sendo as nanopartículas de prata de tamanho 10 nm as mais tóxicas como a prata iônica pôde ser observada no fígado dos animais tratados (Boudreau *et al.*, 2016). É de extrema importância realizar a avaliação de risco usando doses que se relacionam com o ambiente real (provavelmente muito menor do que o usado em muitas pesquisas).

A avaliação da segurança dos nanomedicamentos também é importante. Exemplos de nanopartículas usadas por empresas farmacêuticas incluem nanopartículas poliméricas que encapsulam medicamentos que são liberados por difusão e medicamentos conjugados com polímeros liberados por meio de química de ligação (dendrimeros). Para entender seu comportamento em condições fisiológicas, é necessário explorar as

agregações e o comportamento em solução das nanopartículas. Isso é crítico para medicamentos dendrímeros, em que o ingrediente farmacêutico ativo e o dendrímero (nanopartículas) são ligados covalentemente, e o perfil de liberação do cavado depende da composição do dendrímero e do tempo. Os desafios em biofármacos são enormes, pois a mudança de um parâmetro pode afetar muitas características diferentes e pode alterar fundamentalmente a formulação médica sob investigação. Portanto, métodos robustos de caracterização de nanomateriais são de extrema importância para permitir que a bioequivalência seja demonstrada juntamente com o entendimento do impacto dos parâmetros do processo nos atributos do produto. Isso deve ser sustentado por correlações *in vitro* e *in vivo* com estratégias de ponte biofarmacêutica para garantir flexibilidade para um produto completo Akhtar, 2019).

Drogas complexas derivadas de bio e nanotecnologias têm um enorme potencial no tratamento de doenças graves, como câncer e anemia. No entanto, como o processo de fabricação define suas características, é um desafio garantir a homogeneidade que afeta o desenvolvimento de medicamentos de seguimento e sua avaliação para autorização de comercialização (Schellekens *et al.*, 2011). Os principais desafios regulatórios são a falta de nomenclatura padronizada e métodos de teste para avaliação de segurança (De Vlieger, 2019).

Usando um modelo de dendrímero de poliamidoamina é possível investigar a toxicidade sanguínea e endotelial de nanopartículas projetadas. Pesquisadores da FDA se concentraram nos efeitos dos nanomateriais nas plaquetas sanguíneas e nas células que revestem artérias e veias (células endoteliais vasculares). É importante entender quais ensaios precisam ser usados para prever quaisquer efeitos adversos potenciais (Simak, 2019). Os desafios na avaliação dos efeitos dos nanomateriais na coagulação sanguínea e as principais preocupações para esses ensaios são: preparação adequada das amostras; caracterização do nanomaterial em condições de teste (distribuição de tamanho, agregação de partículas, carga superficial, etc.); dosimetria de nanomateriais (que deve ser baseada na área de superfície); seleção apropriada de ensaios para diferentes propósitos (por exemplo, triagem e investigação de mecanismos); e a necessidade de padronização e estudos interlaboratoriais (Simak, 2019).

Os riscos potenciais dos produtos derivados da bionanotecnologia (por exemplo, DNA e RNA-origami) ainda não são conhecidos, dado o comportamento cinético (farmacocinético e farmacodinâmico) relativamente desconhecido das estruturas bionano ou na absorção pelo

corpo humano. In vitro, parece ser absorvido pelas células, embora seu caminho de degradação e produtos permaneçam obscuros. Os riscos incluem que tais DNA, RNA e proteínas estranhos possam evocar uma resposta imune, embora essa possa ser a característica desejada para o futuro projeto de adjuvantes para vacinas. Portanto, muitas lacunas de conhecimento precisam ser resolvidas para essas novas formas de materiais (Oomen *et al.*, 2019).

Embora existam muitas ações nacionais e globais tomadas até o momento sobre avaliações de segurança de nanomateriais, pode-se concluir que as abordagens de avaliação de risco ainda estão incompletas devido ao grande número de tamanhos, formas, químicas e funcionalidades de superfície das nanopartículas. Embora os resultados de estudos recentes possam ser usados para desenvolver valores de ingestão toleráveis para as vias de exposição clinicamente relevantes (oral, inalação, dérmica etc.), ainda existem lacunas em relação à disponibilidade de avaliações robustas para exposição e dose-resposta. A determinação da margem de segurança continua difícil com a tendência atual de redução do número de estudos em animais. Os métodos alternativos aos testes em animais precisam ser mais desenvolvidos e incorporados nas abordagens de testes de segurança. A ciência regulatória não deve negligenciar a dosimetria de nanomateriais (métricas de massa, área de superfície e número) e precisa garantir que as doses usadas na avaliação de risco sejam de relevância clínica, mas métodos de medição precisos desses parâmetros em produtos ainda são elusivos. Além disso, há uma necessidade de colaboração científica acadêmica e regulatória intensificada em todo o mundo. A harmonização das metodologias de avaliação de risco e a transparência do resultado da ciência regulatória são ferramentas importantes.

4.1 Desafios relativos aos nanoplásticos

Conforme discutido na seção anterior, há um grande esforço por parte de cientistas e órgãos reguladores para entender os benefícios e riscos potenciais dos nanomateriais/nanotecnologias a serem aplicados em diversas áreas. Para nanomateriais manufaturados (incluindo materiais à base de polímeros), há muito progresso na análise de risco-benefício e, se necessário, algumas medidas clássicas de gerenciamento de risco podem ser aplicadas. Embora ainda existam muitos desafios a serem enfrentados e superados, eles são muito mais proeminentes quando se trata de micro e

nanoplásticos. Pode-se supor que, de longe, a maior parte dessas partículas de plástico no meio ambiente deriva da degradação de produtos plásticos, e não de microplásticos adicionados intencionalmente aos produtos. Até o momento, há apenas informações limitadas sobre nanoplásticos sintetizados (Nguyen, Tufenkji, 2020), mas não há informações disponíveis sobre a estabilidade de nanoplásticos secundários. Portanto, há uma necessidade urgente de uma gestão de resíduos mais adequada para minimizar a poluição. Além disso, tendo em conta os conhecimentos atuais, a ECHA concluiu que a liberação de microplásticos adicionados intencionalmente pode representar um risco que não é adequadamente controlado. Ao mesmo tempo, reconhece-se que os dados atuais fornecem uma imagem incompleta da situação. Um problema significativo é a falta de uma definição consistente e amplamente aceita/harmonizada dos termos “microplásticos” e “nanoplásticos”. A restrição proposta de microplásticos e nanoplásticos adicionados intencionalmente inclui diferentes medidas regulatórias: proibição de colocação no mercado; usos derogados (para polímeros naturais/biodegradáveis e usos sem liberação previsível de microplásticos; obrigações de rotulagem (para usos em que a liberação de microplásticos pode ser minimizada com instruções de uso); e requisitos obrigatórios de relatório (de identidade, descrição de uso, tonelagem, liberações). o escopo da restrição da ECHA seria materiais que ocorrem na natureza e não foram quimicamente modificados, ou materiais que são (bio)degradáveis (Bintein, 2019).

Embora muitos esforços sejam feitos para desenvolver métodos para a determinação de microplásticos – incluindo estudos interlaboratoriais em andamento – e para entender melhor a exposição a partículas de tamanho micro, atualmente não há metodologia analítica adequada disponível para detectar e caracterizar nanoplásticos. Embora a presença de nanoplásticos na natureza seja geralmente considerada altamente plausível, ainda há pouca ou nenhuma informação sobre sua presença em água doce, solo ou atmosfera, na biota, água potável ou alimentos. Estudos sobre microplásticos mostraram, por exemplo, efeitos adversos em lentilhas, fotossíntese de algas, biota marinha e moluscos. Supõe-se que os nanoplásticos passam por barreiras biológicas, como o epitélio intestinal. No entanto, os estudos realizados nesta área usam concentrações de plásticos muito mais altas do que as atualmente relatadas no meio ambiente – embora os dados sobre este último ainda sejam incertos, novamente devido à falta de métodos analíticos confiáveis. Além disso, os

poucos estudos relatados usaram principalmente partículas esféricas que não representam partículas do “mundo real”, ou foram conduzidos usando tempos de exposição relativamente curtos. Até agora, não está claro se os nano e microplásticos causam toxicidade em organismos marinhos e se tais detritos plásticos podem apresentar um risco atribuível à saúde humana quando expostos à contaminação ambiental ou através de a cadeia alimentar (Hantoro *et al.*, 2019).

Além de seu constituinte principal, ou seja, o(s) polímero(s), os plásticos também podem conter pequenas moléculas orgânicas (aditivos, monômeros residuais, auxiliares de polimerização) que podem se infiltrar nos alimentos e no meio ambiente quando os nano e microplásticos são liberados. Ao mesmo tempo, o material plástico de detritos pode absorver outros produtos químicos orgânicos hidrofóbicos do meio ambiente. Estudos de laboratório indicam que essas substâncias podem ser transferidas de plásticos para tecidos de diversos organismos. No entanto, as evidências hoje são fracas para apoiar a ocorrência de efeitos adversos ecologicamente significativos na vida aquática. Como já mencionado acima, há uma lacuna entre a exposição ambiental real (em termos de concentrações, tamanhos, formas, tipos de polímeros, estados de intemperismo) e exposição em estudos de laboratório, dificultando avaliações de risco sólidas e ainda não confiáveis na prática (Hartmann, 2019).

Descobriu-se que os nanoplásticos são altamente móveis no solo e as substâncias orgânicas neles parecem ter uma forte influência no destino dos detritos plásticos. Os aditivos plásticos podem aumentar a eficiência do transporte, enquanto o aumento do tamanho e da forma assimétrica podem estar ligados ao aumento da deposição. Deve-se tomar cuidado contra a extrapolação de um nanomaterial (um nanoplástico específico) sendo um perigo potencial para todos os nanomateriais (todos os nanoplásticos) sendo perigosos (Gigault *et. al.*, 2018).

Pequenos detritos plásticos podem derivar de embalagens plásticas, mas também de processos de fabricação. Embora os microplásticos ocorram em alimentos (Toussaint *et al.*, 2019), não há uma definição harmonizada de microplásticos (em termos de tamanho e morfologia) e nenhum método de quantificação adequado e validado. Como o risco depende do perigo potencial, da exposição e da absorção, não há dados suficientes para fazer uma avaliação de risco clara (Lynch, 2019). É necessário empregar vários métodos para detecção e caracterização, e os métodos disponíveis até o

momento para microplásticos podem não ser apropriados para detectar e quantificar nanoplásticos (Lampen, 2019).

As evidências atuais sobre os efeitos ecotoxicológicos dos micro e nanoplásticos são limitadas. No entanto, se as taxas de emissão ambiental permanecerem inalteradas, os riscos ecológicos dessas partículas podem se espalhar dentro de um século. São necessárias mais informações (quantitativas e qualitativas) sobre a exposição ambiental e humana aos nanoplásticos, possibilitadas por métodos de medição adequados à finalidade e idealmente harmonizados. Comparando micro com nanoplásticos, verificou-se que os nanoplásticos são fisicamente menos propensos a assentar do que os microplásticos e podem ser transportados por distâncias maiores do que as partículas de plástico maiores (Al-Abed, 2019).

Considerando se os métodos analíticos de nanopartículas existentes podem ser usados para nano e microplásticos, é importante notar que muitos nanomateriais projetados são de natureza inorgânica e mais facilmente identificados e quantificados. Em contraste, os micro e nanoplásticos sendo compostos principalmente pelos mesmos elementos que as matrizes biológicas (carbono, oxigênio, hidrogênio, nitrogênio) são mais difíceis de serem identificados e determinados de forma inequívoca. Quanto às nanopartículas inorgânicas, uma identificação e quantificação experimental confiável de uma distribuição de partículas de micro e nanoplásticos requer a análise de um número suficientemente grande de partículas. Os métodos integrais ou ensemble medem, em princípio, um grande número de partículas simultaneamente e seu sinal composto é usado para extrair informações sobre a distribuição do tamanho das partículas. No entanto, esta vantagem é contrastada pela perda de informação sobre partículas individuais e muitas vezes uma tendência muito forte para a detecção de partículas maiores. As técnicas de contagem ou de imagem investigam as partículas individualmente, mas exigem muito mais tempo para analisar um número suficiente de partículas (Rauscher *et al.*, 2019b). Existem alguns métodos analíticos estabelecidos que podem ser aplicados para identificar microplásticos, embora haja a necessidade de um maior desenvolvimento de métodos e, acima de tudo, harmonização e padronização. Para os nanoplásticos de tamanho menor, esses métodos não são eficazes e precisam de desenvolvimento urgente de métodos (Gilliland, 2019).

A pesquisa em microplásticos e especialmente em nanoplásticos começou apenas recentemente e, portanto, há muitas questões não resolvidas de definições, amostragem, caracterização e avaliação de

perigo e exposição que, em combinação, tornam muito difícil avaliar e regular o risco potencial de nanoplásticos. Embora algumas informações sobre microplásticos estejam disponíveis, os dados de pesquisa sobre nanoplásticos são praticamente inexistentes. São necessários esforços coordenados em todas essas áreas para produzir materiais de referência que imitem as misturas do mundo real, métodos padronizados robustos, orientação e legislação. Tais esforços podem e devem se basear no conhecimento existente e nas lições aprendidas na área de nanomateriais e com os mecanismos nacionais e internacionais existentes, incluindo órgãos governamentais e intergovernamentais. O foco deve ser na avaliação de misturas complexas, desde a caracterização, perigo, exposição e avaliação de risco, e deve utilizar as lições aprendidas em décadas de pesquisa em nanomateriais. É necessária uma plataforma para troca de informações sobre nano e microplásticos, juntamente com a coordenação global de atividades sobre métodos, normas documentais e materiais para perigos, exposição e avaliação de risco para discutir e verificar os efeitos sobre o meio ambiente e a saúde humana.

Mais trabalho precisa ser feito para determinar até que ponto os nanoplásticos são formados no ambiente e para entender onde essas partículas se acumulariam. É importante esclarecer a relação entre a morfologia, comportamento e impacto das partículas, incluindo o entendimento se algumas formas de nanoplásticos (por exemplo, fibras) são particularmente problemáticas para a saúde ambiental e humana.

4.2 Padrões documentais e materiais

Padrões são a consolidação de conhecimento bem estabelecido, o que significa que a padronização geralmente não é a principal maneira de compartilhar novas informações de pesquisa. O desenvolvedor geralmente financia o desenvolvimento de padrões. Os padrões documentais tratam, entre outros, de classificação e terminologia, fornecem orientação e boas práticas e descrevem métodos de teste e abordagens analíticas, que são acordados com base no princípio do consenso. Padrões de materiais, por outro lado, são amostras físicas usadas como referência com uma propriedade declarada e, se apropriado, uma incerteza de medição.

Devido ao fato de que até o momento há apenas um conhecimento limitado sobre o desempenho analítico dos métodos usados para a detecção, quantificação e identificação de perigos de micro e nanoplásticos, este

capítulo trata principalmente da harmonização e padronização relacionada à nanotecnologia/fabricado/engenharia nanomateriais.

Existem muitos esforços complementares relacionados ao desenvolvimento de padrões documentais, especialmente no campo da nanotecnologia/nanomateriais. A partir do GSRS 2016, concluiu-se que, para a regulamentação de nanomateriais, são necessários padrões documentais adequados. Isso inclui padrões para caracterização físico-química de nanomateriais (identificação e quantificação, atributos de qualidade considerados críticos para a regulação apropriada, como tamanho de partícula e propriedades de superfície e métodos comuns), avaliação *in vitro* (por exemplo, interação de nanomateriais com o sistema imunológico, carga de drogas e liberação de sistemas de entrega de drogas) e outras considerações, como materiais que já são amplamente utilizados e caracterização em meios biologicamente relevantes. As organizações de normalização estão a trabalhar muito activamente no desenvolvimento de tais normas documentais aplicáveis a nanomateriais e nanotecnologia. A ASTM International, por exemplo, tomou medidas para abordar algumas dessas necessidades regulatórias identificadas na GSRS 2016, embora muitas normas estejam em andamento, pois leva de 12 a 18 meses para redigir um documento padrão. O processo de desenvolvimento de um padrão é demorado, pois a padronização requer extensos estudos interlaboratoriais. A ASTM International visa evitar a duplicação do trabalho de outros organismos de normalização.

A International Organization for Standardization (ISO) é uma organização internacional não governamental que desenvolve padrões internacionais baseados em consenso. Especificamente, o Comitê Técnico ISO (TC) 229 está trabalhando na padronização no campo das nanotecnologias. A ISO TC 229 dá as boas-vindas aos contatos oficiais e convida outros órgãos de padronização para colaboração, conforme descrito abaixo (Koltsov, 2019). Ainda assim, pode ser difícil evitar a duplicação, pois o trabalho da ASTM é proposto por membros individuais, por exemplo, uma empresa ou agência reguladora, mas alguns outros órgãos de padronização, por exemplo, A ISO ou a OCDE, podem já ter uma atividade semelhante em andamento (Kaiser, 2019).

As Diretrizes de Teste da OCDE (TG) são métodos reconhecidos regulatórios usados para avaliação de segurança de produtos químicos, incluindo nanomateriais (OECD, 2020b). Os TGs da OCDE se enquadram no sistema de Aceitação Mútua de Dados na Avaliação de Produtos

Químicos (MAD), o que significa que os resultados dos testes obtidos após um TG da OCDE são legalmente aceitos nos países membros da OCDE e outros aderentes. A MAD está estabelecida para produtos químicos industriais, pesticidas, biocidas, aditivos para alimentos e rações e cosméticos. Destina-se a reduzir a duplicação de testes e uso de animais e reduzir as barreiras comerciais. Uma compreensão clara do contexto regulatório apoia a aceitação científica e regulatória de um TG em vários países, e é importante conhecer os requisitos regulatórios antes de realizar a coleta de dados. Um TG da OCDE pode ser desenvolvido e publicado em um período de dois anos, mas alguns podem levar até 10 anos para serem finalizados. Para facilitar o processo, é importante ter discussões precoces entre os desenvolvedores de métodos e os reguladores, e todos os interessados precisam adotar uma atitude de resolução de problemas. Deve haver clareza sobre o uso pretendido do ensaio ou bateria de ensaios e sua finalidade, por exemplo, para definição de prioridades, identificação de perigos ou avaliação de riscos. Os dados obtidos devem estar disponíveis em domínio público (Gonzalez, 2019). Com relação às normas para nanomateriais, o Grupo de Trabalho da OCDE sobre Nanomateriais Manufaturados (WPMN) trabalha em estreita colaboração com a ISO. A OCDE desenvolve diretrizes de teste para testes regulatórios que são aplicáveis a todos ou grupos específicos de produtos químicos ou nanomateriais, não a indivíduos. As diretrizes da OCDE geralmente se referem a ISO ou outras normas, que são aplicadas como tal ou adaptadas para implementar requisitos específicos.

O processo de desenvolvimento de padrões ISO começa com um desenvolvido e aceito como melhor prática em nível nacional por meio de consulta a todas as partes interessadas, que será transferido para um documento preliminar ISO recebendo comentários de todos os membros da ISO e aceitação de especialistas ISO. Esse processo normalmente leva de dois a quatro anos, antes que um documento internacional ISO final seja aprovado. A ISO/TC 229 (Nanotecnologias) foi fundada em 2009 e tem como membros 33 países participantes e 10 países observadores. Até agora, desenvolveu mais de 70 normas e documentos informativos relacionados e mais de 40 estão em desenvolvimento. O escopo principal da ISO/TC 229 é o desenvolvimento de padrões para terminologia e nomenclatura, metrologia e instrumentação, incluindo especificações para materiais de referência, metodologias de teste, modelagem e simulação e práticas de saúde, segurança e meio ambiente baseadas na ciência. Como

mencionado acima, a ISO trabalha em estreita colaboração com o WPMN da OCDE, mas também com o CEN e a ASTM internacional (Koltsov, 2019). O Comitê Técnico de Nanotecnologias 352 do CEN - fundado já em 2005 - envolve 34 países europeus.

O CEN tem um acordo de cooperação técnica com a ISO. O Acordo de Viena, assinado em 1991, foi elaborado com o objetivo de evitar a duplicação de esforços e reduzir o tempo de elaboração das normas. Como resultado, novos projetos de normas são planejados em conjunto entre CEN e ISO. Sempre que apropriado, é dada prioridade à cooperação com a ISO, desde que as normas internacionais atendam aos requisitos legislativos e de mercado europeus e que os players globais não europeus também implementem essas normas. Atualmente quase todas as normas relacionadas às nanotecnologias e publicadas pelo CEN/TC 352 são normas ISO adotadas ou levemente modificadas.

Na China, a Administração de Padronização da República Popular da China (SAC) fornece orientação e padrões sobre nanotecnologia por meio de seu TC 279. Até agora, os padrões foram desenvolvidos para aplicações de nanopartículas de prata e ouro e nanomateriais à base de carbono. Mais de 40 protocolos técnicos foram desenvolvidos, dos quais 14 são no campo físico-químico e cerca de 30 em efeitos biológicos *in vitro* e *in vivo*. Existe uma estreita colaboração com a Administração Nacional de Produtos Médicos da China (NMPA) – anteriormente conhecida como FDA chinesa. Além disso, existe uma plataforma conjunta entre o NMPA e a Academia Chinesa de Ciências (CAS) sobre ciência regulatória para medicamentos inovadores. Mais colaboração internacional está planejada em padrões, caracterização e outras questões-chave da ciência regulatória. Como muitos documentos estão disponíveis apenas em mandarim, seria benéfico para a cooperação internacional traduzi-los para o inglês e submetê-los à ISO (Xie, 2019).

O Escritório de Pesquisa e Padrões (ORS) da FDA dos EUA visa disponibilizar medicamentos genéricos seguros e eficazes ao público americano e implementar padrões com base na melhor ciência disponível. Para os medicamentos de nanotecnologia aprovados pela FDA, foi desenvolvido um conceito de orientação específica do produto. Os produtos aprovados contendo nanomateriais são baseados em lipossomas, nanopartículas inorgânicas, nanopartículas de proteínas, nanopartículas poliméricas, emulsões, complexos lipídicos, nanotubos e nanocristais e micelas, todos produtos utilizados no combate a doenças como câncer, anemia, degeneração macular e outras. O banco de dados de padrões

de nanotecnologia dos EUA é hospedado pelo American National Standards Institute (ANSI), o órgão membro dos EUA da ISO, e contém documentos publicados e governamentais. Os desafios em relação aos nanomedicamentos são destacados abaixo (Jiang, 2019).

O Canadian National Research Council (NRC) empreende esforços para entender a ciência da medição em nanoescala para melhor compreensão e adoção de novos nanomateriais por meio de métodos avançados de caracterização e desenvolvimento de padrões e materiais. Entre outros, o NRC está desenvolvendo protocolos quantitativos de avaliação metrológica para a caracterização de nanotubos e materiais relacionados ao grafeno. Um grupo de interesse especial do NRC facilita o desenvolvimento de padrões para grafeno feitos por métodos de esfoliação. O Canadá apoia ativamente os esforços mundiais de medição em nanoescala e metrologia de nanomateriais e contribui para os órgãos internacionais de padronização, conforme mencionado acima (Zou, 2019).

O Grupo de Trabalho da OCDE sobre Nanomateriais Manufaturados (WPMN), juntamente com o Programa de Diretrizes de Teste da OCDE (TGP) explorou a necessidade de adaptação dos TGs e Documentos de Orientação (GDs) da OCDE existentes, bem como o desenvolvimento de novos TGs e GDs para abordar especificamente questões de nanomateriais (Rasmussen *et al.*, 2019).

Com o domínio da nanotecnologia em rápido desenvolvimento, é particularmente importante que o trabalho sobre materiais e padrões de referência seja acelerado por meio de uma melhor colaboração e comunicação. Embora existam alguns esforços internacionais empreendidos por organizações como ISO, OCDE, ASTM International, Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia dos EUA (NIST) e a Comissão Europeia por meio de esforços realizados pelo CCI relacionados à validação de métodos e materiais de referência, mais coordenação de esforços seria desejável evitar a duplicação de trabalho.

No que diz respeito aos métodos de caracterização para o desenvolvimento de padrões, é preciso enfatizar que, até o momento, a maioria dos métodos são altamente específicos do produto, com vários métodos diferentes desenvolvidos por diferentes laboratórios. Além disso, muitos dos métodos analíticos avançados que exigem muita experiência e instrumentos caros nem sempre são os métodos mais prontamente disponíveis para serem aplicados em laboratórios de rotina. Ações precisam ser tomadas em vários níveis para desenvolver e validar métodos

analíticos adequados à finalidade que possam ser facilmente aplicados por todas as partes interessadas. Os critérios de avaliação de validação do método precisam ser acordados e harmonizados. É necessário desenvolver métodos específicos para certas combinações de nanopartículas/matrizes e às vezes até para características específicas de nanopartículas.

O Grupo de Tecnologia de Superfícies do Laboratório Nacional de Física (NPL) do Reino Unido também está desenvolvendo materiais de referência e padrões documentais e está organizando estudos interlaboratoriais por meio do Projeto Versalhes sobre Materiais e Padrões Avançados (VAMAS). O trabalho centra-se na análise química de superfícies, populações de nanopartículas, grafeno etc., que alimenta os projetos do CEN e ISO (Clifford, 2019).

Alguns dos principais desafios em métodos de teste e padrões documentais para ensaios *in vitro* para avaliação de medicamentos incluem que métodos de teste de alta qualidade são difíceis, demorados e caros de desenvolver, enquanto mesmo o que é considerado de alta qualidade pode sofrer com uma variabilidade de dados de origem. Há também uma escassez crítica de métodos de teste pré-competitivos e padrões documentais em comparação com o número crescente de envios de medicamentos contendo nanomateriais. Além disso, a transferibilidade de ensaios *in vitro* também é difícil e o número de métodos testados entre laboratórios com sucesso é baixo (Nelson, 2019).

Ainda há muitas deficiências nas comparações entre laboratórios, e resultados comparáveis robustos são escassos. No que diz respeito aos estudos interlaboratoriais, pode-se notar que existem colaborações valiosas existentes, por exemplo, projetos europeus como NANoREG (Gottardo *et al.*, 2017) e NANoREG 2 (Comissão Europeia, 2020).

É importante notar que um único material pode ser um material de referência certificado (CRM) para uma propriedade, mas também um material de referência não certificado (MR) para outra propriedade, e também pode ser um material de teste representativo (RTM) para uma propriedade. terceira propriedade (Roebben *et al.*, 2013). MRs e RTMs podem desempenhar um papel crucial na garantia da confiabilidade dos resultados da avaliação toxicológica. No contexto legislativo, a medição deve ser baseada em métodos confiáveis (de acordo com as normas CEN e ISO, por exemplo) com materiais bem caracterizados (RTMs, MRs) usados para desenvolvimento e implementação de métodos. MRs e CRMs são necessários para garantia de qualidade para garantir que os resultados da

medição sejam comparáveis e corretos, como para acreditação de laboratório e validação de método (Held, 2019). Em apoio à implementação da legislação da UE, incluindo alimentos e rações, materiais em contacto com alimentos, produtos químicos, cosméticos, medicamentos e biocidas, mas também no apoio à investigação relacionada com toxicologia e ecotoxicologia, o CCI desenvolve e fornece MRC, MR e RTM em estreita colaboração com outros fornecedores proeminentes de materiais de referência, como o US NIST.

Além de dados de boa qualidade e reproduzíveis, deve haver maior clareza na terminologia dos padrões. Padrões sobrepostos de diferentes organizações devem ser evitados. Embora existam vários documentos de padronização baseados no uso de tipos e técnicas de instrumentos específicos, pode ser mais apropriado desenvolver padrões sobre as propriedades dos nanomateriais que sejam definidos por métodos. Além disso, tais padrões devem abranger idealmente todo o método, começando com a preparação da amostra, escolha do instrumento e materiais de referência. Isso remediaria a necessidade frequente de usar uma combinação de padrões para obter o resultado desejado.

Como já mencionado acima, até agora, menos se conseguiu na área de padrões para micro/nanoplásticos em comparação com nanomateriais, o que pode explicar por que ainda não existem requisitos regulatórios claros. No entanto, devido à crescente preocupação pública, há uma necessidade urgente de desenvolvimento, validação e harmonização/padronização de abordagens analíticas para entender os muitos desafios relacionados à contaminação ambiental, exposição humana e possíveis riscos de pequenas partículas de plástico.

Ponto negativo a ser registrado é o distanciamento cada vez maior do Brasil em relação aos avanços jurídicos internacionais a ponto de afirmarmos que não há uma regulação jurídica adequado no país. O atraso jurídico leva ao atraso institucional a ponto não conseguirmos mensurar os impactos da nanotecnologia no Brasil (Ferreira, Sant'Anna, 2015)

CONCLUSÃO

Desde GSRS 2016, quando o tema da nanotecnologia também foi discutido, muitos novos esforços foram realizados para a harmonização de diretrizes e abordagens analíticas para quantificação de nanomateriais e sua avaliação de risco. Isto deve-se ao aumento gradual de produtos médicos que utilizam nanomateriais juntamente com um número crescente

de nanomedicamentos, mas também devido às muitas outras aplicações no setor agroalimentar e outras áreas.

Embora muito progresso tenha sido feito, esses tópicos merecem atenção de cientistas e agentes regulatórios, bem como de financiadores de pesquisas. O desenvolvimento tecnológico está caminhando para a manipulação em nanoescala, com os desenvolvimentos em bionanotecnologia representando apenas alguns exemplos. Do ponto de vista regulatório e político, muitas aplicações estão em um estágio inicial e ainda não estão no mercado, com a pesquisa nesses estágios iniciais sendo orientada tecnologicamente, sem muita consideração sobre riscos potenciais ou segurança ou efeitos adversos potenciais. À medida que o campo se desenvolve, riscos e benefícios devem ser levados em consideração, idealmente o mais cedo possível no processo de desenvolvimento. Uma visão mais holística sobre os benefícios e riscos potenciais, especialmente de nanomedicamentos complexos, é necessária e pode ser alcançada se as comunidades científicas, regulatórias e financiadores de pesquisa trabalharem mais de perto. Deve haver maiores esforços para garantir que o teste de nanomateriais e nanomedicamentos seja rigoroso, reprodutível e comparável entre amostras e situações, em todo o processo de desenvolvimento de métodos e avaliações de risco. Testes analíticos adequados à finalidade devem ser desenvolvidos (e complementares) para produtos complexos específicos. É muito desejado, por exemplo, pelas empresas farmacêuticas, que as autoridades reguladoras se envolvam nas fases iniciais do processo, não apenas quando se trata de autorização (Pottier, 2019). As parcerias público-privadas são consideradas essenciais para o desenvolvimento de novas soluções médicas para os pacientes.

Por enquanto, os marcos legais aplicáveis apenas passam a considerar as especificidades dos novos materiais em nanoescala e seus potenciais impactos. *Safe-by-design* pode ser uma abordagem apropriada para esses materiais, começando cedo no processo de inovação e equilibrando segurança e funcionalidade, levando em consideração as questões de segurança mencionadas aqui. Para facilitar a implementação do *safe-by-design*, as principais etapas incluirão o diálogo com as partes interessadas em um ambiente confiável. Vice-versa, os reguladores serão informados em um ambiente tão confiável sobre as inovações recebidas em tempo útil e isso garantirá a preparação regulatória. Ao todo, isso contribuirá para a meta de governança adequada da nanotecnologia, tendo no mercado produtos mais rápidos, baratos, eficazes e seguros.

Existe uma preocupação generalizada decorrente do aumento do lixo plástico nos oceanos e no ambiente terrestre que pode afetar os ecossistemas, a biodiversidade e potencialmente a saúde humana. Isso está tornando a questão dos micro/nanoplásticos uma questão global multidisciplinar. A pesquisa nesta área começou apenas recentemente, e ainda há muitas questões não resolvidas de terminologia, definições, amostragem, caracterização e avaliação de perigo e exposição. Como o termo nanoplásticos pode ser derivado do termo mais genérico nanomateriais, deve-se explorar até que ponto as definições existentes e, além disso, as abordagens metodológicas usadas para nanomateriais também podem ser aplicadas aos nanoplásticos.

No entanto, para ambas as áreas, nanotecnologia/nanomateriais e nanoplásticos, os principais desafios regulatórios são a falta de padronização global de nomenclatura, métodos de teste ou caracterização, o que pode levar a divergências nas abordagens regulatórias globalmente. Isso pode ser abordado por meio de regulamentação, legislação, alinhamento e harmonização, mas não importa qual seja a abordagem ou combinação de abordagens, o principal sucesso será o envolvimento de todas as partes interessadas na criação de um sistema regulatório adequado à finalidade.

Para utilizar sinergias evidentes relacionadas à padronização, um grupo de trabalho internacional deve ser estabelecido - idealmente sob o GCRSR, por meio de um futuro Grupo de Padrões GCRSR - para monitorar o desenvolvimento de documentos de orientação e padrões em todo o mundo e identificar áreas prioritárias e lacunas que possam ser abordadas em conjunto. O GCRSR poderia ter um papel de facilitador da comunicação entre os diferentes organismos de normalização. Isso incluiria mais coordenação de atividades relacionadas ao laboratório, como validação interlaboratorial.

REFERÊNCIAS

ADDAMO, A. M., *et al.* **Top marine beach litter items in Europe: a review and synthesis based on beach litter data.** Luxemburg: European Union, 2017.

ALEXY, P. *et al.* Managing the analytical challenges related to micro-and nanoplastics in the environment and food: filling the knowledge gaps. **Food Additives & Contaminants**, n. 37, p. 1-10, 2020.

AMENTA, V. *et al.* Regulatory aspects of nanotechnology in the agri/food sector in EU and non EU countries. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, n. 73, p. 463-476, 2015.

BINTEIN, S. Proposal of ECHA (the European chemicals agency) for a restriction of intentionally-added microplastics and nanoplastics. **Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics**, 2019.

BOSNICK, K. **Nanomaterials for reducing food-related waste.** Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics.

BOUDREAU, M. *et al.* Differential effects of silver nanoparticles and silver ions on tissue accumulation, distribution, and toxicity in the Sprague dawley rat following daily oral gavage administration for 13 weeks. **Toxicological Science**, v. 150, p. 131-160, 2016.

BOVERHOF, D. R. *et al.* Comparative assessment of nanomaterial definitions and safety evaluation considerations. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 74, p. 137-150, 2015.

BURGESS, R. **Overview of ecological studies on the fate and effects of nanomaterials in the marine environment.** Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

CHEN, H. **Observations of nano-agrochemicals and nanoplastics in food and agriculture research.** Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

CLIFFORD, C. **Normative and pre-normative activities for nanomaterials measurement and characterisation.** Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

COMANDELLA, D. *et al.* Quality of physicochemical data on nanomaterials: an assessment of data completeness and variability. **Nanoscale**, v. 12, p. 4695-4708, 2020.

CORRELA, M. *et al.* Analytical challenges and practical solutions for enforcing labelling of nanoingredients in food products in the European Union. In RUBIO, A. L. *et al.* (orgs.) **Nanomaterials for Food Applications.** Amsterdã: Elsevier, 2019, p. 273-311.

CULLIS, P. **Nanomedicines innovation network (NMIN): Canada's national centre of excellence in nanomedicines**. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

DANA, D. A. Can the law track scientific risk and technological innovation? The problem of regulatory definitions and nanotechnology. **Faculty working papers, paper 113**, 2010. Disponível em: <http://scholarlycommons.law.northwestern.edu/facultyworkingpapers/113>. Acesso em: 13 jul. 22.

DE JONG, W. **Safety assessment of nanomaterials as ingredients for cosmetic products**. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

DEVASAHAYAM, S. Nanotechnology and nanomedicine in market: a global perspective on regulatory issues. in MOHAPATRA, S. S. et. al. (orgs.) **Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery; Micro & Nano Technologies Series**. Amsterdã: Elsevier, 2019, p. 488-522.

DE VLIEGER, J. **Science-based regulations for non-biological complex drugs (NBCDs), nanomedicines and their similar**. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

DINDA, A. **Challenges in the development of an Indian guideline for nanopharmaceuticals**. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

FERREIRA, A. P. ; SANT'ANNA, L. S. A Nanotecnologia e a Questão da sua Regulação no Brasil: Impactos à Saúde e ao Ambiente. **Revista Uniandrade**, v. 16, n. 3, p. 119-128, 2015.

FESSARD, V. **Genotoxicity of aluminium nanoparticles**. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

FRIEDERSDORF, L. **Leveraging advances in nanotechnology and international collaboration to address emerging contaminants**. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

GAJANAN, K.; TIJARE, S. N. Applications of nanomaterials. **Material Today**, v. 5, p. 1093-1096, 2018.

GEISS, O. *et al.* Characterisation of food grade titania with respect to nanoparticle content in pristine additives and in their related food products. **Food Additives & Contaminants**, vol. 37, p. 239-253, 2020.

GENCHI, G. G. *et al.* Smart materials meet multifunctional biomedical device: current and prospective implications for nanomedicine. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 5, p. 80, 2017.

GIGAULT, J. *et al.* Current opinion: what is a nanoplastic? **Environmental Pollution**, v. 235, p. 1030-1034, 2018.

GILLILAND, D. What can the analytics of nanomaterials bring to the detection of nanoplastics? Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

GIUSTI, A. *et al.* Nanomaterial grouping: existing approaches and future recommendations. **NanoImpact**, v. 16, p. 100-182, 2019.

GOERING, P. Nanotechnology and medical devices: a regulatory science approach involving research, standards, and risk assessment. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

GONZALEZ, M. OECD work supporting the regulation of nanomaterials. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

GOTTARDO, S. *et al.* **NANoREG framework for the safety assessment of nanomaterials**. Ispra: European Union, 2017.

GREINER, R. Nano-sized delivery systems for food applications. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

HANTORO, I. *et al.* Microplastics in coastal areas and seafood: implications for food safety. **Food Additives & Contaminants**, v. 36, p. 674-711, 2019.

HARTMANN, N. B. Risks of micro- and nanoplastics to humans and the environment. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

HEALY, M. J. *et al.* Regulatory bioinformatics for food and drug safety. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p. 342-347, 2016.

HELD, A. Reference materials supporting legislation. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

HERZBERG, F. Towards grouping of nanomaterials: lessons learnt and remaining challenges. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

HODGE, G. et. al. **New Global Frontiers in Regulation. The Age of Nanotechnology. Monash Studies in Global Movements Series.** Cheltenham: Edward Elgar Publishing, 2009.

KAH, M. Nanopesticides and their deliberate application in agriculture. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

KAISER, D. Nanotechnology standards: progress on GSRS16 needs and ASTM international committee E56. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

KOLTSOV, D. Nanotechnology standards for industry, regulators and other stakeholders. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

LAMPEN, A. Micro- and nanoplastics in food: oral uptake, toxicology and initial aspects of risk assessment. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

LIMA DA CUNHA, C. E. Safe by design: creating nanomaterials of tomorrow. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

LYNCH, I. Harmonising detection, quantification and impact assessment of micro/nanoplastics in freshwater environmental hotspots. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

MCNAMARA, K.; TOFAIL, S. A. M. Nanoparticles in biomedical applications. **Advances in Physics**, v. 2, p. 54-88, 2017.

MECH, A *et al.* Nano or not nano? A structured approach for identifying nanomaterials according to the European Commission's definition. *Small*, v. 16, p. 200-228, 2020.

MECH, A. *et al.* **The NanoDefine Methods Manual.** Ispra: European Union, 2020.

MIERNICKI, M. *et al.* Legal and practical challenges in classifying nanomaterials according to regulatory definitions. **Nature Nanotechnology**, v. 14, p. 208-216, 2019.

NALUBOLA, R. The FDA - Europe Office: our role and how you can engage with us. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

NELSON, B. Challenges in standardising in vitro assays for the evaluation of nano-enabled drug products. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

NGUYEN, B.; TUFENJI, N. Single particle-resolution fluorescence microscopy of nanoplastics. **Environmental Science & Technology**, v. 56, n. 10, p. 6426-6435, 2022.

OGAWA, K. Size-dependent toxicity of silver nanoparticles. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

OOMEN, A. *et al.* **Bionanotechnologie – een verkenning. RIVM Briefrapport 2019-0001**. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2019.

PATRA, J. K. *et al.* Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal Nanobiotechnology**, v.16, 2018.

PEREZ DE LA OSSA, D. H.; BREMER-HOFFMANN, S. **Nanomedicines: EU regulatory experience, challenges and regulatory research work**. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

POTTIER, A. **NBTXR3, a first-in-class hafnium oxide nanoparticle radio-enhancer: journey from concept to clinical application**. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

PUCHNER, E. M. *et al.* Nanopores formed by DNA origami: a review. **FEBS Letters**, v. 588, p. 3564-3570, 2014.

RASMUSSEN, K. Developing OECD test guidelines for regulatory testing of nanomaterials to ensure mutual acceptance of test data. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 104, p. 74-83, 2019.

RAUSCHER, H. *et al.* **An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterials.** Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2019.

RAUSCHER, H. *et al.* **Identification of nanomaterials through measurements.** Ispra: European Union, 2019.

RESEARCH AND MARKETS. **World Nanotechnology Markets to 2025: Robust R&D Scenario Characterizes Nanotechnology Industry,** 2020. Disponível em www.prnewswire.com. Acesso em: 14 jul. 22.

ROEBBEN, G. *et al.* Reference materials and representative test materials: the nanotechnology case. **Journal of Nanoparticle Research,** v. 15, p. 1455, 2013.

SCHELLEKENS, H. *et al.* The therapeutic equivalence of complex drugs. **Regulatory Toxicology and Pharmacology,** v. 59, p. 176-183, 2011.

SCHOONJANS, R. Guidance on the human and animal risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnology in the agri/food sector. Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

SIMAK, J. **Investigation of blood and endothelial toxicity of engineered nanoparticles using a PAMAM (polyamidoamine) dendrimer model.** Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

STONE, V. *et al.* A framework for grouping and read-across of nanomaterials supporting innovation and risk assessment. **Nano Today,** v. 35, 2020.

SUMREIN, A. **Safety assessment of nanomaterials under Reach.** Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

THAKKAR, S. *et al.* Regulatory landscape of dietary supplements and herbal medicines from a global perspective. **Regulatory Toxicology and Pharmacology,** v. 114, 2020.

TONG, W. *et al.* Genomics in the land of regulatory **Science Regulatory Toxicology and Pharmacology,** v. 72, p. 102-116, 2015.

TOUSSAINT, B. *et al.* Review of micro- and nanoplastics contaminations in the food chain. **Food Additives & Contaminants**, v. 36, p. 639-673, 2019.

URMANN, K. *et al.* Aptamer-modified nanomaterials: principles and applications. **BioNanoMaterials**, v. 18, 2017.

WACKER, M. **Translational nanomedicine how to predict clinical performance?** Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.

ZOU, S. **Characterisation of nanomaterials and their cytotoxicity assessment.** Global Summit On Regulatory Science 2019 On Nanotechnology And Nanoplastics, 2019.