

# Praktični vodnik

# Kako uporabljati in sporočiti (Q)SAR

Različica 3.1 – julij 2016

# ABC

Različica	Spremembe	Datum
Različica 1.0	Prva različica	Marec 2010
Različica 2.0	Sprememba zgradbe in vsebine praktičnega vodnika. Posodobljena različica vključuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpravljanje nedelujočih hiperpovezav v dokumentu;</li> <li>• spremembe posnetkov zaslona IUCLID z boljšim in jasnejšim spremnim besedilom;</li> <li>• oddelek 2 „Kako začeti delo z modeli (Q)SAR“ o pristopu do orodij, razvitih v okviru raziskovalnih in razvojnih projektov.</li> </ul>	December 2012
Različica 3.0	Sprememba zgradbe in vsebine praktičnega vodnika. Posodobljena različica vključuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• posodobitev informacij v oddelkih 2 in 3;</li> <li>• vključitev oddelka (oddelek 4) s praktičnimi primeri o ocenjevanju napovedi QSAR in nekaj programi za modele QSAR;</li> <li>• vključitev dodatka (Dodatek 1) s primeri (neizčrpan seznam) programov za modele (Q)SAR, ki so na voljo za vse končne točke, za katere se zahtevajo informacije na podlagi uredbe REACH.</li> </ul>	Marec 2016
Različica 3.1	Sprememba oddelka 3.4 v skladu s spremembami v programu IUCLID 6.	Julij 2016

## Praktični vodnik – Kako uporabljati in sporočiti (Q)SAR

**Referenčna št.:** ECHA-16-B-09-SL  
**Kat. številka:** ED-AE-16-105-SL-N  
**ISBN:** 978-92-9495-202-8  
**ISSN:** 1831-6670  
**DOI:** 10.2823/418445  
**Datum objave:** julij 2016  
**Jezik:** SL

© Evropska agencija za kemikalije, 2016  
 Naslovnica © Evropska agencija za kemikalije

Če imate v zvezi s tem dokumentom vprašanja ali pripombe, jih pošljite na obrazcu za zahtevek po informacijah (navedite referenčno številko in datum izdaje). Obrazec za zahtevek po informacijah je na voljo v zavihku Kontakt na spletišču agencije ECHA na naslovu: <http://echa.europa.eu/sl/contact>.

Izjava o omejitvi odgovornosti: To je delovni prevod dokumenta, ki je bil v izvirniku objavljen v angleščini. Izvirni dokument je na voljo na spletni strani ECHA.

### Evropska agencija za kemikalije

Poštni naslov: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finska  
 Naslov za obiskovalce: Annankatu 18, Helsinki, Finska

## Kazalo vsebine

<b>1. UVOD</b>	<b>4</b>
<b>2. KAKO ZAČETI DELO Z MODELI (Q)SAR</b>	<b>5</b>
2.1 Opredelitev pojmov .....	5
2.2 Opredelitev snovi.....	5
2.3 Rezultati preskusov.....	5
2.4 Pogoji za uporabo rezultatov iz modelov (Q)SAR .....	6
2.5 Strategija za uporabo rezultatov iz modelov (Q)SAR .....	6
<b>3. KAKO PREVERITI NAPOVED QSAR</b>	<b>7</b>
3.1 Ali je model (Q)SAR veljaven?.....	7
3.2 Ali snov spada v področje uporabe modela (Q)SAR?.....	8
3.3 Ali je napoved primerna za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja?.....	9
3.4 Kako sporočiti napoved iz modela (Q)SAR v programu IUCLID .....	11
<b>4. PRAKTIČNI PRIMERI</b>	<b>16</b>
4.1 Porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda (EPI Suite) .....	16
4.2 Lahka biorazgradljivost (VEGA) .....	20
4.3 Kratkodobna strupenost za ribe (ECOSAR) .....	23
4.4 Akutna strupenost za podgane (T.E.S.T.).....	28
<b>DODATEK 1. MODELI QSAR, POVEZANI S KONČNIMI TOČKAMI V SKLADU Z UREDBO REACH</b>	<b>32</b>
<b>DODATEK 2. DODATNE SMERNICE IN POVEZAVE</b>	<b>41</b>

## 1. Uvod

Priloga XI k uredbi REACH določa, da se lahko pod določenimi pogoji standardni režim testiranja prilagodi z uporabo netestnih metod, kot so (kvantitativna) razmerja med strukturo in aktivnostjo ((Q)SAR).

Ta praktični vodnik predstavlja nadaljevanje poglavja o modelih (Q)SAR iz praktičnega vodnika „Kako uporabiti alternative testiranju na živalih za izpolnitev zahteve po informacijah na podlagi uredbe REACH“.

V vodniku je podan pregled pomembnih vidikov, ki jih je treba upoštevati pri napovedovanju lastnosti snovi z modeli (Q)SAR, kot so opredeljeni v uredbi REACH. Te vidike upošteva tudi agencija ECHA pri evalvaciji rezultatov, pridobljenih z modeli (Q)SAR. Navedeni so tudi praktični primeri dobrih praks napovedovanja na osnovi prosto dostopnih programov za modele (Q)SAR, ki so v širši rabi.

V oddelku 2 tega dokumenta so splošne informacije o modelih (Q)SAR in napotki za njihovo uporabo.

V oddelku 3 so razloženi pogoji, ki morajo biti izpolnjeni za uporabo napovedi iz modela (Q)SAR na podlagi uredbe REACH. Registracijskim zavezancem svetujemo, da so pri pripravi registracijske dokumentacije pozorni na te pogoje.

V oddelku 4 so navedeni praktični primeri, ki temeljijo na prosto dostopnih programih za modele (Q)SAR, ki so v širši rabi.

Dodatek 1 vsebuje primere (neizčrpan seznam) programov za modele (Q)SAR, ki so na voljo za vsako od končnih točk, za katere se zahtevajo informacije na podlagi uredbe REACH.

V Dodatku 2 so povezave do drugih smernic in orodij z dodatnimi podrobnostmi glede uporabe modelov QSAR.

## 2. Kako začeti delo z modeli (Q)SAR

### 2.1 Opredelitev pojmov

Modeli razmerja med strukturo in aktivnostjo (SAR) in kvantitativnega razmerja med strukturo in aktivnostjo (QSAR), ki se skupaj imenujejo (Q)SAR, so teoretični modeli, ki se lahko uporabljajo za kvantitativno ali kvalitativno napovedovanje fizikalno-kemijskih in bioloških lastnosti (npr. (eko)toksikološka končna točka) ter značilnosti usode v okolju za spojine na podlagi poznavanja njihove kemijske strukture.

SAR je kvalitativno razmerje, ki povezuje (pod)strukturo s prisotnostjo ali odsotnostjo zadevne lastnosti ali aktivnosti.

QSAR je matematični model, ki povezuje enega ali več kvantitativnih parametrov, izpeljanih iz kemijske strukture, s kvantitativnim merilom lastnosti ali aktivnosti.

V tem dokumentu se kemikalija, za katero poteka ocenjevanje končne točke z modelom (Q)SAR, imenuje ciljna kemikalija. V drugih virih se lahko taka ciljna kemikalija imenuje „spojina iz poizvedbe“ ali „vhodna struktura“.

### 2.2 Opredelitev snovi

Kemijsko strukturo je treba natančno opredeliti na podlagi [Smernic za identifikacijo in poimenovanje snovi v skladu z uredbo REACH](#). Pri večkomponentnih snoveh je treba obravnavati vse sestavine. Sestava natančno opredeljenih snovi mora obsegati tudi znane nečistote (in dodatke, če jih vsebuje).

Za snovi z neznanom ali spremenljivo sestavo, kompleksne reakcijske produkte ali biološke materiale (UVCB) je za odločitev, ali se lahko opredelijo strukture, ki so za snov reprezentativne, potrebna strokovna presoja. Opredeliti je treba tudi stabilne produkte pretvorbe. Običajno je potrebna primerna strukturna predstavitev kemikalije (zapis SMILES, datoteka mol itd.).

### 2.3 Rezultati preskusov

Na splošno velja, da če so na voljo zanesljivi in primerni rezultati preskusov (meritev), imajo ti pri oceni tveganja ter razvrščanju in označevanju snovi prednost pred ocenjenimi vrednostmi.

Zato morate pred uporabo modelov (Q)SAR za napovedovanje določene lastnosti snovi najprej zbrati vse razpoložljive informacije o njej. V ta namen so na voljo številni viri informacij. Ti so podrobneje razloženi v [Smernicah za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti – Poglavje R.3: Zbiranje informacij](#).

Med temi viri orodje OECD [QSAR Toolbox](#) vključuje eno največjih zbirk javno dostopnih podatkov in podaja podrobne napotke za uporabo zbirke.

Poleg tega je v večini programov za modele (Q)SAR navedeno, ali učna množica<sup>1</sup> v njih vključuje rezultate preskusov za ciljno kemikalijo. V tem primeru mora uporabnik dati prednost tem obstoječim preskusnim podatkom pred podatki iz napovedi, če lahko zanesljivo oceni, da je kakovost preskusnih podatkov dobra.

---

<sup>1</sup> Nabor podatkov za izgradnjo modela (Q)SAR.

## 2.4 Pogoji za uporabo rezultatov iz modelov (Q)SAR

Številni modeli (Q)SAR so vgrajeni v programe, enostavne za uporabo. Za preverjanje zanesljivosti in primernosti modelov (Q)SAR pa so potrebne izkušnje in dobro razumevanje modelov.

Rezultati iz modelov (Q)SAR se lahko uporabijo namesto testiranja, če so izpolnjeni naslednji pogoji iz Priloge XI k uredbi REACH (oddelek 1.3):

- (i) uporabiti je treba model (Q)SAR z ugotovljeno znanstveno veljavnostjo;
- (ii) za snov velja področje uporabe modela (Q)SAR;
- (iii) napoved mora biti primerna za regulativne namene in
- (iv) informacije je treba dobro dokumentirati.

Če se lastnosti snovi napovedujejo z uporabo modelov (Q)SAR, se pričakuje, da je v registracijsko dokumentacijo vključena ocena prvih treh zgornjih točk.

V oddelku 3 tega praktičnega vodnika je podrobno razloženo, kako opraviti to oceno.

## 2.5 Strategija za uporabo rezultatov iz modelov (Q)SAR

Na splošno **je priporočljivo, da se rezultate iz modelov (Q)SAR uporabi v okviru pristopa z ugotavljanjem zanesljivosti dokazov** ali kot podporne informacije. Napovedi (Q)SAR lahko na primer podpirajo rezultate testov, ki niso bili opravljeni v skladu z dobro laboratorijsko prakso ali sprejetimi smernicami, če se te napovedi ujemajo z rezultati preskusov. Zbirka več napovedi z nejasno kakovostjo sama po sebi ne zadošča za prilagoditev.

Pri uporabi modelov (Q)SAR **je priporočljiva izvedba vseh modelov (Q)SAR**, ki so registracijskemu zavezancu na voljo za končno točko, za katero se zahtevajo informacije, zlasti če so modeli medsebojno neodvisni (npr. algoritmi temeljijo na različnih deskriptorjih, opozorilnih strukturah ali učnih množicah). Skladnost napovedi, pridobljenih iz neodvisnih in znanstveno veljavnih modelov (Q)SAR, povečuje verodostojnost in zanesljivost napovedi.

Napovedi, ki izpolnjujejo samo nekatere pogoje iz Priloge XI k uredbi REACH (oddelek 1.3), se ne smejo upoštevati ali pa je treba navesti razlog za njihovo vključitev, če to prinaša določene koristi. Če so med preostalimi (veljavnimi in primernimi) napovedmi majhne kvantitativne razlike, je treba za nadaljnje delo uporabiti najbolj konservativen rezultat. Če so med preostalimi napovedmi velike kvantitativne razlike, se mora registracijski zavezanec odločiti, ali bi lahko te vplivale na oceno tveganja (pri dokazovanju varne uporabe) in/ali razvrščanje in označevanje.

Če je rezultat napovedi (Q)SAR kvantitativen rezultat, velja, da **bližje kot je rezultat iz napovedi regulativnemu pragu, natančnejša mora biti napoved**. Če je na primer na podlagi modela (Q)SAR predvidena koncentracija LC<sub>50</sub> (za ribe, 96 ur) 1,2 mg/l, mora biti ta predvidena vrednost popolnoma zanesljiva in zagotoviti, da dejanska koncentracija LC<sub>50</sub> snovi ni pod pragom iz uredbe CLP, ki je 1 mg/l. Če pa nasprotno vsi rezultati iz modelov (Q)SAR (tudi tisti za najslabši možni primer in pretirano konservativni) ne presežejo zadevnega regulativnega praga, lahko to podpre opustitev eksperimentalne študije.

## 3. Kako preveriti napoved QSAR

### 3.1 Ali je model (Q)SAR veljaven?

V skladu s Prilogo XI k uredbi REACH (oddelek 1.3) je prvi pogoj za uporabo rezultata iz modela (Q)SAR veljavnost modela. Za preverjanje tega agencija ECHA uporablja načela Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD) za preverjanje veljavnosti modelov (Q)SAR<sup>2</sup>. V nadaljevanju je navedenih pet načel, ki opisujejo, s čim mora biti model (Q)SAR povezan:

1. **Opređeljena končna točka:** model mora napovedati isto končno točko, kot bi jo izmerili za izpolnjevanje zahtev iz Prilog VII–X k uredbi REACH. Napovedi iz modela, ki na splošno napovedujejo „mutagenost“, ni mogoče sprejeti kot takih. Model mora napovedati izid določenega testa, npr. „pozitiven“, „negativen“ ali „nejasen“ v bakterijskem testu povratnih mutacij (če se v skladu z oddelkom 8.4.1 Priloge VII k uredbi REACH zahteva Amesov test). Še en primer presplošne končne točke je globalna napoved „najnižje ravni z opaženim škodljivim učinkom (LOAEL) za strupenost pri ponovljenih odmerkih“ na podlagi učne množice podatkov o LOAEL, ki temeljijo na različnih načinih delovanja, ciljnih organih, vrstah ali preskusnih protokolih. To načelo je povezano s primernostjo napovedi, opisano v nadaljevanju dokumenta.
2. **Nedvoumen algoritem:** algoritem, na katerem temelji model, mora biti na voljo za zagotovitev preglednosti in ponovljivosti izračuna. Napovedi iz modela z algoritmom, ki (agenciji ECHA) ni na voljo za preverjanje delovanja in ponovitev napovedi, skorajda ni mogoče sprejeti. Zlasti je potrebna posebna previdnost, kadar so bile za izgradnjo modela (Q)SAR uporabljene nepregledne in težko ponovljive metode (npr. umetna nevralna omrežja s številnimi strukturnimi deskriptorji).
3. **Opređeljeno področje uporabe:** področje uporabe in omejitve modela je treba opisati, da se omogoči ocena področja uporabe za določeno napoved (glejte oddelek 3.2 tega dokumenta). Najpogostejše metode za opisovanje področja uporabe vključujejo proučitev območij posameznih deskriptorjev in prisotnosti strukturnih fragmentov v učni množici. Napovedi iz modela brez informacij o področju uporabe ni mogoče sprejeti.
4. **Primerni ukrepi za prileganje, robustnost in predvidljivost:** to načelo izraža potrebo po statističnem preverjanju modela. Zagotoviti je treba statistične podatke o notranjem (prileganje in robustnost) in zunanjem preverjanju (predvidljivost). Za regresijske modele se lahko na primer statistične podatke o regresijskem modelu sporoči prek korelacijskega koeficienta ( $R^2$ ), navzkrižno preverjenega (npr. iz postopka z zaporednim izpuščanjem enega objekta) korelacijskega koeficienta ( $Q^2$ ) in standardne napake modela ( $s$ ). V primeru vrednosti  $R^2$  pod 0,7, vrednosti  $Q^2$  pod 0,5 ali vrednosti  $s$  nad 0,3 mora uporabnik modela (Q)SAR upoštevati, da ta morda ni dovolj kakovosten. Zunanje preverjanje je treba opraviti z napovedovanjem spojin iz zunanje množice, tj. množice, ki ni bila uporabljena za izgradnjo modela. Statistične podatke o zunanjem preverjanju se lahko uporabi za oceno negotovosti, povezane z napovedmi.
5. **Mehanistična razlaga, če je mogoča:** utemeljitev vzročne povezave med deskriptorji, uporabljenimi v modelu, in napovedano končno točko poveča verodostojnost napovedi, npr. model SAR, ki napoveduje preobčutljivost kože, lahko temelji na opozorilnih strukturah. Če utemeljitev temelji na načinu, kako so opozorilne strukture povezane s preobčutljivostjo kože (na primer vključujejo elektrofilne skupine,

---

<sup>2</sup> [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2007\)2](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2007)2).

ki se lahko vežejo na beljakovine), bi se verodostojnost napovedi povečala zaradi možnosti razlage izida modela.

Na splošno je priporočljivo sklicevanje na dobro dokumentiran model ali obrazec za navedbo modela (Q)SAR (QMRF), ki je priložen registracijski dokumentaciji. Za več podrobnosti o obrazcu QMRF glejte *Smernice za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti, poglavje R.6: (Q)SARs and grouping of chemicals (QSAR in združevanje kemikalij v skupine) (R.6.1.9.1)*. [Podatkovna zbirka modelov \(Q\)SAR Skupnega raziskovalnega središča](#) (popis obrazcev QMRF) je namenjena zagotavljanju informacij o modelih (Q)SAR, predloženih Skupnemu raziskovalnemu središču v strokovni pregled.

V skladu z uredbo REACH ni uradnega postopka za sprejemanje modelov (Q)SAR in tak postopek tudi ni predviden. Veljavnost, uporabnost in primernost modelov (Q)SAR se ocenjuje za vsak model posebej z napovedjo, ustvarjeno za ciljno kemikalijo.

OPOMBA: veljavni model (Q)SAR ne zagotavlja nujno veljavne napovedi. Treba je oceniti, ali snov spada v področje uporabe modela (Q)SAR, ali so rezultati primerni za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja ter ali je za uporabljeno metodo zagotovljena primerna in zanesljiva dokumentacija.

### 3.2 Ali snov spada v področje uporabe modela (Q)SAR?

Pomembno je preveriti, ali ciljna snov spada v področje uporabe modela. Pojem področja uporabe je bil uveden za oceno verjetnosti, ali je določena kemikalija zajeta v učni množici modela (Q)SAR. Napovedi zunaj področja uporabe običajno niso zanesljive, zato je njihovo uporabo težko utemeljiti. Ali snov spada v področje uporabe, se na praktičen način preveri s preverjanjem naslednjih elementov:

- Področje deskriptorja:** kot je bilo opisano v prejšnjem oddelku, lahko področje uporabe modela temelji na območju deskriptorjev kemikalij v učni množici (npr. molekulska masa, porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda itn.). Zato morajo v primerih, ko so bila ta območja opisana, uporabniki modelov (Q)SAR preveriti, ali ciljna kemikalija spada v ta območja. Pričakuje se, da deskriptorji sledijo običajnim porazdelitvam; morebitna velika odstopanja je treba pojasniti. V primeru skupin ali drugih nepravilnosti pri porazdelitvi podatkov (v zvezi z odvisnimi in/ali neodvisnimi spremenljivkami) je lahko model razveljavljen, prav tako pa z njim pridobljena napoved.
- Področje strukturnega fragmenta:** uporabniki modelov (Q)SAR morajo preveriti, ali so (pod)strukture (tj. funkcijske skupine ali pomembni fragmenti) njihove ciljne kemikalije zajete v učni množici. Poleg tega morajo uporabniki modelov (Q)SAR preveriti tudi, ali njihova ciljna kemikalija vključuje število primerkov določenega fragmenta, ki presega najvišje število za vse spojine v učni množici (npr. če ima ciljna kemikalija tri hidroksilne skupine in nobena od spojin v učni množici nima več kot dve hidroksilni skupini, se lahko za ciljno kemikalijo šteje, da je zunaj področja uporabe).
- Mehanistično področje in področje metabolizma, če sta mogoča:** preverjanje teh točk je kompleksno, a občutno prispeva k zanesljivosti napovedi. Eden od možnih pristopov je uporaba orodja OECD QSAR Toolbox. V tem orodju lahko „metode za profiliranje“ označujejo, ali kemikalija kaže ustrezne mehanizme delovanja, ki niso vključeni v model (Q)SAR (tj. niso vključeni v algoritem/mehanistično področje modela), medtem ko možnost „Metabolism/Transformations“ (Metabolizem /pretvorbe), ki je na voljo tudi v modulu „Profiling“ (Profiliranje) orodja QSAR Toolbox, lahko kaže na metabolite/razgradne produkte, ki jih je treba upoštevati. Zaradi morebitnih velikih



razlik v absorpciji, porazdelitvi, metabolizmu in izločanju med ciljno kemikalijo in kemikalijami v učni množici je lahko napoved iz sicer veljavnega modela neveljavna. Teh dejavnikov orodja morda ne obravnavajo izrecno in jih je treba proučiti neodvisno od modela.

4. **Analogi v učni množici:** če so v učni množici modela bližnje strukturne analoge, se zanesljivost napovedi poveča. Če ima torej uporabnik na voljo učno množico in njegov program tega ne opravi samodejno, naj bližnje analoge poišče bodisi ročno (pri manjših množicah) bodisi s pomočjo računalniških orodij s funkcijo iskanja struktur.
5. **Natančnost napovedi iz modela za analoge:** če so določene snovi podobne ciljni snovi, za katero so znani rezultati preskusov za zadevno končno točko (npr. analogi v učnih množicah, validacijskih množicah ali drugih virih), se lahko z modelom napove te analoge in pridobljene napovedi primerja z rezultati preskusov (da se ugotovi, kako natančen je model za te podobne snovi).
6. **Premisleki za posebne snovi:** kot je omenjeno tudi v oddelku 2.2, je treba posebno pozornost nameniti snovem UVCB, večkomponentnim snovem, dodatkom, nečistotam, metabolitom in razgradnim produktom. Poleg tega večina modelov (Q)SAR ni bila razvita za organske kemikalije in ne obravnava posebnosti nekaterih vrst kemikalij, kot so snovi, ki ionizirajo (npr. soli, šibke kisline in baze), snovi z veliko molekulsko maso (npr. polimeri), snovi, ki lahko hidrolizirajo (npr. estri, karbamati), površinsko aktivne snovi (npr. verige ogljikovodikov s hidrofilno glavo) in izomeri (npr. stereoizomeri, tautomeri).

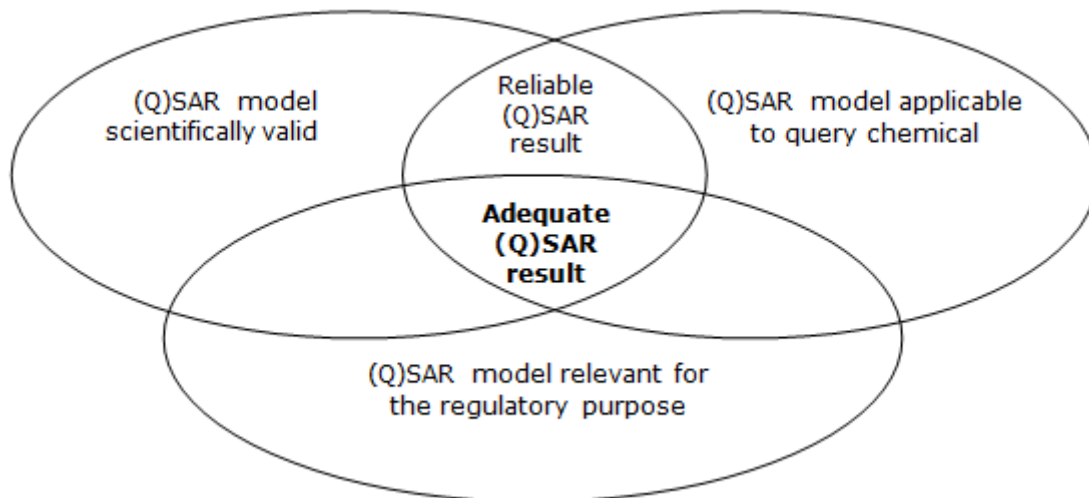
### 3.3 Ali je napoved primerna za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja?

Primerna napoved iz modela (Q)SAR mora biti ne samo zanesljiva (tj. izpeljana iz veljavnega modela (Q)SAR in znotraj njegovega področja uporabe), ampak mora biti tudi ustrezna za regulativno odločitev.

Primernost napovedi za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja je v veliki meri odvisna od končne točke. Za oceno primernosti napovedi za regulativno odločitev bodo morda potrebne dodatne informacije.

Zato je treba za vsako posamezno napoved oceniti veljavnost (Ali je izpolnjenih vseh pet načel OECD za znanstveno veljavnost modela?), uporabnost (Ali se lahko pričakujejo zanesljive napovedi, če se model uporabi za ciljno snov?) in ustreznost (Ali so pridobljene informacije, ki so potrebne za oceno tveganja in/ali razvrščanje in označevanje?).

Slika 1: Merila za opredelitev primernega modela (Q)SAR



(Q)SAR model scientifically valid

Reliable (Q)SAR result

Adequate (Q)SAR result

(Q)SAR model relevant for the regulatory purpose

(Q)SAR model applicable to query chemical

Znanstveno veljaven model (Q)SAR

Zanesljiv rezultat iz modela (Q)SAR

Primeren rezultat iz modela (Q)SAR

Model (Q)SAR ustreza regulativnemu namenu

Model (Q)SAR velja za kemikalijo iz proizvodbe

Razvrščanje in označevanje ter ocena tveganja temeljijo na natančno opredeljenih zahtevah za teste (in končne točke), pragove in analize negotovosti.

Zato morajo biti rezultati iz modelov (Q)SAR enaki rezultatom, pridobljenim z zahtevanim eksperimentalnim testom.

Nekaj primerov neprimernih rezultatov je navedenih tukaj:

- Modeli (Q)SAR, ki bi lahko v celoti zajeli kompleksnost končnih točk višje stopnje, še ne obstajajo (npr. strupenost pri ponovljenih odmerkih ali strupenost za razmnoževanje). Za zdaj za te končne točke ni mogoče sprejeti uporabe modelov (Q)SAR kot samostojnih informacij. S testi strupenosti pri ponovljenih odmerkih se na primer pridobijo številne podatkovne točke za učinke v specifičnih tkivih (specifična strupenost za ciljne organe), pri čemer ni pomembna zgolj raven brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL). Rezultati o učinkih so vsekakor potrebni za sprožitev drugih testov, kot so testi strupenosti za razmnoževanje, ali za razvrščanje glede na specifično strupenost za ciljne organe pri enkratni/ponavljajoči se izpostavljenosti.
- Če je potreben kvantitativen rezultat (npr. za izpeljavo izpeljane ravni brez učinka (DNEL) ali za razvrščanje), z modelom pa se lahko izpelje le kvalitativne napovedi (npr. negativen ali pozitiven rezultat), model verjetno ne ustreza namenu.
- Pozorno je treba proučiti negotovost, povezano z napovedmi blizu regulativnih pragov. Če na primer napovedana vrednost LD50 pri podganah (oralno) ne presega pragu za razvrščanje, vendar je standardna napaka modela in/ali napaka v oceni večja od te vrzeli, napoved verjetno ni primerna.
- Kot se zahteva za eksperimentalni bakterijski test povratnih mutacij (Amesov test), mora učna množica modela (Q)SAR vključevati rezultate preskusov pri petih bakterijskih sevih z metabolično aktivacijo in brez nje (S9). To informacijo je treba vključiti v dokumentacijo modela, in če je možno, tudi v poročilo o napovedi.

- Modelov (Q)SAR za strupenost za ribe, kjer so bili rezultati preskusov za kemikalije v učni množici pridobljeni v skladu s smernico OECD za testiranje št. 204 (14-dnevne študije), ni mogoče uporabiti za napoved dolgodobne strupenosti za ribe, saj je trajanje testa prekratko.
- Modelov (Q)SAR, ki se uporabljajo za napovedovanje razpolovne dobe za biorazgradnjo spojine, ni mogoče samostojno uporabiti namesto simulacijskega testa, saj ne zajemajo potrebe po opredelitvi razgradnih produktov (zahteve iz oddelka 9.2.3 Priloge IX k uredbi REACH).

### 3.4 Kako sporočiti napoved iz modela (Q)SAR v programu IUCLID

Kot je bilo opisano že v oddelkih 2.4, 3.1, 3.2 in 3.3, je treba v programu IUCLID navesti naslednje informacije:

- informacije o veljavnosti modela (Q)SAR;
- potrditev, da snov spada v področje uporabe modela (Q)SAR; in
- oceno primernosti rezultatov za razvrščanje in označevanje in/ali oceno tveganja.

Te tri informacije je treba zbrati v skladu z obrazcem za navedbo modela (Q)SAR (QMRF) in obliko za navedbo napovedi (Q)SAR (QPRF).

Te oblike so na voljo v poglavjih R.6.1.9.1 in R.6.1.10.1 [Smernic za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti](#).

Obrazec QMRF običajno zagotovi razvijalec modela, medtem ko je oblika QPRF značilna za posamezno napoved in jo mora pripraviti registracijski zavezanec s pomočjo informacij iz poročila, ki ga pripravi program, in priročnika.

Zapis o študiji končne točke za napoved (Q)SAR je treba v programu IUCLID navesti v skladu z navodili v nadaljevanju.

#### Blok „Administrative data“ (Administrativni podatki)

- V polju „Type of information“ (Vrsta informacij) je navedeno „(Q)SAR“.
- V polju „Adequacy of study“ (Primernost študije) je navedeno, ali se ocena uporablja kot ključna študija, dodatna študija ali pri pristopu z ugotavljanjem zanesljivosti dokazov.
- V polju „Reliability“ (Zanesljivost) je navedena vrednost zanesljivosti, vendar je treba upoštevati, da lahko vrednost za napovedi (Q)SAR običajno znaša največ 2.

**Administrative data** ^

Endpoint

partition coefficient ... Remarks ...

Type of information

(Q)SAR ... Other ... Remarks ...

Adequacy of study

weight of evidence ...

Robust study summary

Used for classification


Used for SDS

Study period


...

Reliability

2 (reliable with restrictions) ... Other ...

- Polje „Justification for type of information“ (Utemeljitev za vrsto informacij) se lahko uporabi za sporočanje informacij, ki so enake informacijam, navedenim v obrazcu QMRF in obliki QPRF. Predlogo za prosto besedilo, ki je v pomoč pri izpolnjevanju tega polja, se odpre s klikom na gumb  in izbiro možnosti „Type ‚QSAR prediction‘“ (Vnos napovedi QSAR).

**Justification for type of information**

 X

**Free text templates**

View / edit / insert freetext template as appropriate  
In case of several options, click the heading of the desired freetext template.  
Delete/add elements and edit text set in [...] (if any) as appropriate

Type 'Waiving of standard information'

Type 'Experimental study planned / Testing proposal on vertebrate animals'

Type 'QSAR prediction'

Type 'Read-across (analogue)'

- Sicer pa se lahko obrazec QMRF in obliki QPRF priloži z uporabo polja „Attached justification“ (Priložena utemeljitev).

**Attached justification**

Attached justification	Reason / purpose
QPRF_constituent1.docx	(Q)SAR prediction reporting (QPRF)
QMRF_modelX.docx / 24.	(Q)SAR model reporting (QMRF)

### Blok „Data source“ (Vir podatkov)

- Polje „Title“ (Naziv) se uporablja za navedbo imena in različice programa in/ali naslova publikacije. V polju „Year“ (Leto) mora biti navedeno leto izdaje programa ali objave modela (Q)SAR. Poleg tega je treba v polju „Bibliographic source“ (Vir literature) navesti informacije o modelu (Q)SAR.
- V polju „Data access“ (Dostop do podatkov) so navedene informacije o dostopu do modela.

**Data source** ^

Reference										
Title	Author	Reference type	Year	Bibliographic source	Testing labo...	Report no.	Compan...	Company s...	Report d...	Remarks
EPI Suite Version 4.11			2012	KOWWIN - Meylan and Howard (19...						

**Data access**

data published ... Other ... Remarks ...

### Blok „Materials and methods“ (Materiali in metode)

Izpolniti je treba polje „Guideline“ (Navodila) (v preglednici „Test guideline“ (Navodila za testiranje)) ali „Principles of method if other than guideline“ (Načela metode, če se razlikujejo od navodil).

- V polju „Guideline“ (Navodila) lahko uporabnik izbere možnost „other guideline“ (druga navodila) in v sosednje polje vnese besedilo. V tem besedilu se lahko uporabnik na primer sklicuje na poglavje R.6 Smernic o uredbi REACH o razmerjih QSAR ali smernice za testiranje, s katerimi je pridobil podatke za učno množico.
- V nasprotnem primeru lahko uporabnik v polju „Principles of method if other than guideline“ (Načela metode, če se razlikujejo od navodil) navede dodatne podatke o modelu (Q)SAR oz. sklice nanj.

**Materials and methods** ^

Test guideline

Qualifier	Guideline	Version / remarks	Deviations
	other: REACH Guidance on QSARs R.6		

Principles of method if other than guideline

Meylan, W.M and P.H Howard. 1995. Atom/fragment contribution method for estimating ocanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92 ...

### Blok „Test material“ (Material za testiranje)

- V polje „Test material information“ (Informacije o materialu za testiranje) je treba vnesti povezavo na snov, za katero je bila opravljena napoved.
- V polju „Specific details on test material used for the study“ (Posebni podatki o materialu za testiranje, ki je bil uporabljen v študiji) je treba navesti zapis SMILES.

**Test material** ^

Test material information

Specific details on test material used for the study

SMILES: CCC(C)C=CC ...

OPOMBA: registrirana snov lahko vključuje več kot eno sestavino in/ali nečistoto. V takih primerih je morda koristno pripraviti zapis o študiji končne točke in obliko za navedbo napovedi (Q)SAR (QPRF) za vsako sestavino/nečistoto, da se lahko obravnava vsaka kemikalija posebej (to je priporočljivo, če imajo sestavine različne lastnosti in je zato treba uporabiti različne modele, ocene itn.).

### Blok „Results and discussion“ (Rezultati in razprava)

- Rezultate napovedi (Q)SAR je treba navesti v strukturiranih poljih za rezultate. Na ta način lahko uporabniki informacije samodejno prenesejo iz teh polj za rezultate v poročilo o kemijski varnosti, ko uporabijo generator poročil IUCLID. Seznam polj, ki jih je treba izpolniti v bloku „Results and discussion“ (Rezultati in razprava), se razlikuje glede na končno točko.

Zato priporočamo, da si za navodila o vnosu rezultatov ogledate priročnik „Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“.

**Results and discussion** ^

Partition coefficient

Key result	Type	Partition coefficient	Temp.	pH	Remarks on result
<input type="checkbox"/>	log Pow	3.49			other: / QSAR predicted value

+ Add... Edit... Delete Move up Move down

Details on results

**Any other information on results incl. tables** ^

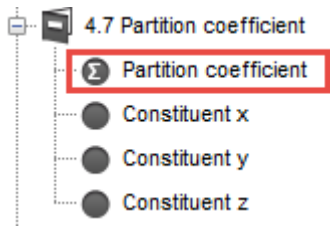
Normal Default font A B I U

KOWWIN predicted that 4-Methyl-2-hexene has a log Kow = 3.49

- Če ni možno izpolniti vseh strukturiranih polj za rezultate, ki so potrebna za uspešno opravljeno preverjanje tehnične popolnosti, se lahko namesto njih uporabi polje „Remarks“ (Pripombe) (na desnem koncu preglednice) ali polje „Any other information on results incl. tables“ (Druge informacije o rezultatih, vključno s preglednicami).

### Povzetek študije končne točke

Priporočljivo je ustvariti tudi povzetek študije končne točke, če je na voljo več zapisov o študiji končne točke, in opraviti splošno oceno za določeno končno točko. To bo omogočilo samodejni prenos teh informacij v poročilo o kemijski varnosti, ko bo uporabljen generator poročil IUCLID.



## 4. Praktični primeri

V tem oddelku je opisano, kako oceniti zanesljivost napovedi QSAR. Ocena je odvisna od programa in ciljne končne točke. Primeri, navedeni v tem oddelku, temeljijo na prosto dostopnih računalniških programih, ki so v splošni rabi. Vendar pa uporaba teh programov v primerih v nadaljevanju ne pomeni, da jih je odobrila agencija ECHA.

Običajno je uporaba razmerij QSAR omejena na strokovnjake. Namen teh praktičnih primerov je manj izkušenim posameznikom omogočiti uporabo in razlago razmerij QSAR vsaj za nekatere končne točke (kot v spodnjih primerih).

S programi, uporabljenimi v primerih, je mogoče napovedati več končnih točk. Vendar pa je bila za vsak primer uporabljena samo ena končna točka na program (v skladu z ustrezno zahtevo iz uredbe REACH). V večini primerov se napovedi za različne končne točke iz istega programa sporočajo (in jih je mogoče oceniti) na podoben način.

Štiri končne točke, napovedane v spodnjih primerih, so porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda, lahka biorazgradljivost, kratkodobna strupenost za ribe in akutna strupenost za sesalce. Te končne točke so bile izbrane, ker predstavljajo zahteve po informacijah iz Priloge VII ali VII k uredbi REACH, in sicer po informacijah o fizikalno-kemijskih lastnostih, usodi v okolju ter ekotoksikoloških in toksikoloških informacijah.

### 4.1 Porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda (EPI Suite)

#### a) Uvod

Informacija o porazdelitvenem koeficientu n-oktanol/voda se v skladu z uredbo REACH zahteva za vse snovi, ki se proizvajajo ali uvažajo v količini nad eno tono/leto (Priloga VII k uredbi REACH). Koeficient je običajno izražen kot logaritmična vrednost, imenovana log Kow ali log P.

Porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda lahko napoveste s številnimi modeli QSAR. KOWWIN – ki je del programskega paketa EPI Suite – je eden od najpogosteje uporabljenih programov. Za napovedovanje porazdelitvenega koeficienta uporablja metodo „fragmentne konstante“. Z metodami fragmentnih konstant se kemijske strukture razdelijo na manjše strukturne fragmente (atome ali večje funkcijske skupine). Vsak fragment je povezan z vnaprej dodeljeno vrednostjo koeficienta, imenovano fragmentna konstanta. Napovedana vrednost porazdelitvenega koeficienta n-oktanol/voda je seštevek vseh fragmentnih konstant, ki se pojavijo v kemijski strukturi.

V času pisanja tega priročnika je bila aktualna različica paketa EPI Suite™ 4.11; ta se je uporabila tudi za pripravo tega primera.

Povezava na program za model (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>.

#### b) Kako preveriti zanesljivost napovedi

Informacije o modelu QSAR	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
Opis algoritma	Na voljo v sistemu za pomoč programa KOWWIN <sup>3</sup> v oddelku	Glejte oddelek 3.1 tega praktičnega vodnika.

<sup>3</sup> Do sistema za pomoč programa KOWWIN se dostopa s klikom na zavihek „Help“ (Pomoč) na vrhu okna programa KOWWIN.



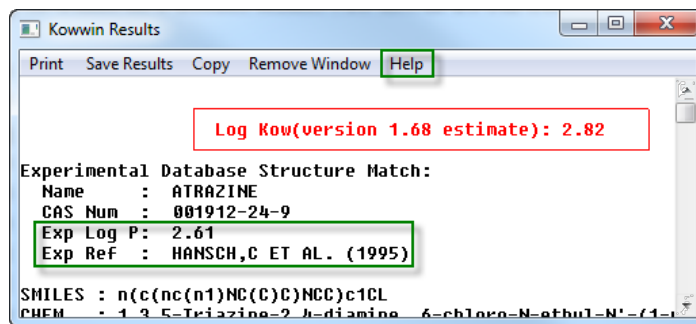
Statistični podatki (prileganje in robustnost)	„Methodology“ (Metodologija). Na voljo v sistemu za pomoč programa KOWWIN v oddelku „Accuracy & Domain“ (Natančnost in področje).	Glejte oddelek 3.1 tega praktičnega vodnika.
<b>Informacije o področju uporabe</b>	<b>Kje poiskati te informacije</b>	<b>Kako uporabiti te informacije</b>
Področje splošne uporabe (kemijski razredi so/niso zajeti v modelu)	Na voljo na domači strani paketa EPI Suite („ <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> “) (Področje predvidene uporabe so organske kemikalije. Anorganske in organokovinske kemikalije so praviloma zunaj področja uporabe.) in v sistemu za pomoč programa KOWWIN v oddelkih „Ionisation“ (Ionizacija) in „Zwitterion Considerations“ (Premisleki glede Zwitterionov).	Kot je navedeno v točki 6 oddelka 3.2 tega praktičnega vodnika, je treba posebno pozornost nameniti nekaterim vrstam kemikalij. Program KOWWIN omogoča „popravke“ za nekatere snovi, ki ionizirajo, in zwitterionske snovi, da se izboljša nizka predvidljivost zanje.
Področje deskriptorja	Na voljo v sistemu za pomoč programa KOWWIN v oddelku „Accuracy & Domain“ (Natančnost in področje).	Uporabnik mora preveriti, ali je ciljna kemikalija v območju molekulske mase spojnin v učni množici (tj. med 18 in 720).
Področje strukturnega fragmenta	V oknu z rezultati v programu KOWWIN so navedeni fragmenti (in njihovo število) v ciljni kemikaliji.  V dodatku D v sistemu za pomoč programa KOWWIN je navedeno najvišje število fragmentov, ki se pojavijo v kateri koli posamezni spojini v učni množici.	Uporabnik mora preveriti, ali število posameznega fragmenta v ciljni kemikaliji (stolpec „NUM“ (Število) v oknu z rezultati v programu KOWWIN) ne presega najvišjega števila za ta fragment, ki se pojavi v kateri koli posamezni spojini v učni množici (stolpec „Training set/Max“ (Učna množica/najvišje število) v dodatku D sistema za pomoč programa KOWWIN).  Opombe glede posebnih podstruktur: - Za nekatere podstrukture program KOWWIN navede korekcijske faktorje. V tem primeru mora uporabnik preverjanje opraviti na enak način, kot je zgoraj opisano za število fragmentov. - Za nekatere podstrukture je na voljo ocena koeficienta (to se pojavi kot opomba v oknu z rezultati v programu KOWWIN). Upoštevati je treba, da se zaradi te ocene dodatno poveča negotovost celotne napovedi.
<b>Učna in</b>	<b>Kje poiskati te informacije</b>	<b>Kako uporabiti te informacije</b>

validacijska množica		
	<p>Učne in validacijske množice se lahko prenesejo prek povezav, ki so na voljo na dnu oddelka „Accuracy &amp; Domain“ (Natančnost in področje) v sistemu za pomoč programa KOWWIN.</p> <p>Prek prve povezave je na voljo dostop do Excelove datoteke s kemijskimi imeni ter eksperimentalnimi in ocenjenimi vrednostmi porazdelitvenega koeficienta n-oktanol/voda:  <a href="http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm">http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm</a>.</p> <p>Prek druge povezave je na voljo dostop do datoteke SDF, ki vsebuje enake informacije kot Excelova datoteka in dodatno še informacije o strukturi<sup>4</sup>:  <a href="http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm">http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</a>.</p>	<p>Uporabnik mora preveriti, ali učne in validacijske množice vsebujejo bližnje analoge (bodisi ročno v Excelovi datoteki ali samodejno z datoteko SDF). Če bližnji analogi obstajajo, mora uporabnik preveriti, kako dobro so bili napovedani s programom KOWWIN.</p>

### c) Dodatne informacije o paketu EPI Suite

- Kazala vsebine v datotekah s pomočjo paketa EPI Suite se med različnimi programi za pripravo ocen razlikujejo (npr. med programoma KOWWIN in BIOWIN ter drugimi). Zato mora uporabnik pregledati vse posamezne datoteke s pomočjo, da ugotovi, katere informacije so potrebne za preverjanje zanesljivosti napovedi (kot je za program KOWWIN opisano v zgornji preglednici).
- V več programih paketa EPI Suite so prikazani rezultati preskusov za ciljno kemikalijo, če je ta vključena v učno ali validacijsko množico. Na primer, program KOWWIN vsebuje podatkovno zbirko s približno 13 5000 eksperimentalnimi vrednostmi porazdelitvenega koeficienta n-oktanol/voda. Če je eksperimentalna vrednost porazdelitvenega koeficienta za ciljno kemikalijo na voljo, se prikaže v oknu „Results“ (Rezultati) (glejte zeleni pravokotnik na spodnji sliki). V tem primeru je priporočljivo, da se te preskusne podatke in oceno iz paketa EPI Suite navede v dveh različnih zapisih o študiji končne točke.

<sup>4</sup> Datoteke SDF so berljive s številnimi orodji. S temi orodji lahko uporabniki vizualizirajo kemikalije ali pa poiščejo najbližje strukturne analoge ali posebne podstrukture. Nekatera od teh orodij so prosto dostopna (npr. Knime ali orodje OECD QSAR Toolbox).



## 4.2 Lahka biorazgradljivost (VEGA)

### a) Uvod

Informacija o lahki biorazgradljivosti se v skladu z uredbo REACH zahteva za vse snovi, ki se proizvajajo ali uvažajo v količini nad eno tono/leto (Priloga VII k uredbi REACH). Glavni rezultat testa lahke biorazgradljivosti je, da se kemikalija razvrsti kot „lahko biorazgradljiva“ ali „težko biorazgradljiva“.

Platforma VEGA vsebuje več modelov QSAR za različne končne točke. Z enim od teh modelov je mogoče napovedati lahko biorazgradljivost (ta model so razvili na italijanskem inštitutu Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Temelji na opozorilnih strukturah.


Vanj so vključeni štirje nizi podstruktur (tj. fragmenti), ki so razvrščeni kot „težko biorazgradljiv“, „možno težko biorazgradljiv“, „lahko biorazgradljiv“ in „možno lahko biorazgradljiv“. Za ciljno kemikalijo se vedno šteje, da je težko biorazgradljiva, če se odkrije vsaj en fragment, povezan s „težko biorazgradljivostjo“.

V času pisanja tega priročnika je bila aktualna različica programa VegaNIC 1.1.0; ki je bila uporabljena tudi za pripravo tega primera.

Povezava na program za model (Q)SAR: <http://www.vega-qsar.eu/>.

### b) Kako preveriti zanesljivost napovedi

Informacije o modelu (Q)SAR	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
Opis algoritma	Na voljo v dokumentu „Guide to Ready Biodegradability Model“ (Navodilo za model lahke biorazgradljivosti) <sup>5</sup> (v oddelkih 1.2, 1.4 in 1.5).	Glejte oddelek 3.1 tega praktičnega vodnika.
Statistični podatki (prileganje in robustnost)	Na voljo v dokumentu „Guide to Ready Biodegradability Model“ (Navodilo za model lahke biorazgradljivosti) (v oddelku 1.6).	Glejte oddelek 3.1 tega praktičnega vodnika.

<sup>5</sup> Navodilo se iz programa VEGA prenese s klikom na zavihek „SELECT“ (Izberi), nato na zavihek „Environ“ (Okolje) in zatem še na ikono vprašaja  zraven možnosti „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ (Model lahke biorazgradljivosti (IRFMN)).


Informacije o področju uporabe	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
Področje splošne uporabe (kemijski razredi so/niso zajeti v modelu)	To je delno na voljo v poročilu o napovedi programa VEGA.	<p>Če se v oddelku 1 poročila programa VEGA prikažejo manj kot tri „zlate zvezdice“, to pomeni, da je bila v zvezi z napovedjo zaznana vsaj ena težava in da zato napoved morda ni zanesljiva. V tem primeru mora uporabnik podrobno proučiti težave. Več podrobnosti o težavah je v oddelku 3.2 poročila programa VEGA.</p> <p>Poleg tega je treba posebno pozornost nameniti nekaterim vrstam kemikalij, kot je navedeno v točki 6 oddelka 3.2 tega praktičnega vodnika.</p>
Področje deskriptorja	Se ne uporablja, saj model temelji samo na fragmentih/opozorilnih strukturah.	<p>Učna množica modela temelji na testih, opravljenih v skladu s smernico OECD št. 301C. Z uporabo te smernice so bili pri nekaterih snoveh pridobljeni nezanesljivi rezultati (npr. snovi, slabo topne v vodi, hlapne ali absorpcijske snovi). Če je torej ciljna snov slabo topna v vodi, ima visok parni tlak ali visok porazdelitveni koeficient organski ogljik/voda, mora uporabnik upoštevati, da je napoved morda napačna.</p> <p>Uporabnik mora poleg tega preveriti, ali so v učni množici bližnji analogi (zlasti če ima ciljna snov veliko molekulsko maso).</p>
Področje strukturnega fragmenta	Na voljo v dokumentu „Guide to Ready Biodegradability Model“ (Navodilo za model lahke biorazgradljivosti) in poročilu o napovedi programa VEGA.	<p>Če ciljna kemikalija ne vsebuje nobenega od fragmentov iz oddelkov 1.4 in 1.5 navodila za model, orodje ne izdela napovedi.</p> <p>Če je poleg tega v oddelku 3.2 poročila o napovedi programa VEGA pod možnostjo „Atom Centred Fragments similarity check“ (Preverjanje podobnosti fragmentov s centralnim atomom) indeks ACF nižji od 1, bi to pomenilo, da vsaj en fragment ciljne kemikalije s centralnim atomom ni bil odkrit v spojinah v učni množici (ali pa je ta redko prisoten). V tem primeru mora uporabnik določiti, ali bi ti manjkajoči/redki fragmenti (navedeni v oddelku 4.1 poročila, če obstajajo) lahko vplivali na biorazgradljivost.</p>

Učna in validacijska množica	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
	Na voljo v datoteki „Training set (plain text with SMILES)“ (Učna množica (navadno besedilo z zapisom SMILES)) <sup>6</sup> .	V datoteki je zapis SMILES za spojine v učni in testni množici.  V poročilu programa VEGA so prikazane najpodobnejše spojine v učni in testni množici v oddelku 3.1. Uporabnik mora v tem oddelku preveriti, ali so te spojine močno podobne ciljni kemikaliji in ali se rezultat preskusa ujema z rezultatom iz napovedi.

### c) Dodatne informacije o programu VEGA

Če obstaja rezultat preskusa za ciljno kemikalijo v učni ali testni množici, se ti podatki prikažejo v poročilu programa VEGA (v oddelku 1 poročila). V tem primeru mora uporabnik poiskati dodatne informacije o tem testu – npr. tako, da ta eksperimentalni test poišče v orodju QSAR Toolbox – in podrobnosti o njem navesti v zapisu o študiji končne točke, ki je namenjen samo tej eksperimentalni študiji.

---

<sup>6</sup> Navodilo se iz programa VEGA prenese s klikom na zavihek „SELECT“ (Izberi), nato na zavihek „Environ“ (Okolje) in zatem še na ikono vprašaja  zraven možnosti „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ (Model lahke biorazgradljivosti (IRFMN)).

### 4.3 Kratkodobna strupenost za ribe (ECOSAR)

#### a) Uvod

Testiranje kratkodobne strupenosti za ribe se v skladu z uredbo REACH zahteva za snovi, ki se proizvajajo ali uvažajo v količini nad 10 ton/leto (Priloga VIII k uredbi REACH). Končna točka, ki jo je treba izpeljati, je vrednost LC50, tj. smrtonosna koncentracija za 50 % rib.

Program z razredi razmerij med ekološko strukturo in aktivnostjo (ECOSAR) je zbirka modelov QSAR, ki ocenjujejo strupenost za vodno okolje, vključno s kratkodobno strupenostjo za ribe. Večina modelov ECOSAR temelji na razmerjih med porazdelitvenim koeficientom n-oktanol/voda in strupenostjo (LC50 ali EC50), pri čemer upoštevajo različne strukturne razrede.

OPOMBA: glede povezanosti med paketom EPI Suite in programom ECOSAR je treba opozoriti, da je bil ta razvit in se vzdržuje kot samostojen program. Zadnja različica programa ECOSAR (1.11) je sicer vključena v zadnjo različico paketa EPI Suite (4.11), vendar je kljub temu priporočljiva uporaba samostojnega programa ECOSAR, saj je v njem uporabnik obveščen, če je za ciljno kemikalijo na voljo eksperimentalna vrednost, medtem

Povezava na program za model (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>.

#### b) Kako preveriti zanesljivost napovedi

Informacije o modelu (Q)SAR	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
Opis algoritma	Na voljo v sistemu za pomoč programa ECOSAR <sup>7</sup> v oddelku „Interpreting QSAR Class Ref Docs“ (Razlaga referenčnih dokumentov za razrede QSAR) in v dokumentih „QSAR Equation Document“ (Dokument z enačbo QSAR) za različne kemijske razrede.	Glejte oddelek 3.1 tega praktičnega vodnika.
Statistični podatki (prileganje in robustnost)	Na voljo v sistemu za pomoč programa ECOSAR v dokumentih „QSAR Equation Document“ (Dokument z enačbo QSAR) za različne kemijske razrede.	Glejte oddelek 3.1 tega praktičnega vodnika. Uporabnik mora na primer preveriti, da: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>R^2</math> (tj. korelacijski ali determinacijski koeficient) ni prenizek (npr. ni pod 0,7);</li> <li>- ni premalo podatkovnih točk. To je zlasti pomembno, ker več razredov ECOSAR vsebuje samo eno ali malo podatkovnih točk, kar lahko vodi k nezanesljivim napovedim;</li> <li>- linearna regresija ne temelji na razpršenih podatkovnih točkah.</li> </ul>

<sup>7</sup> Do sistema za pomoč programa ECOSAR se dostopa s klikom na zavihek „Help“ (Pomoč) na vrhu okna programa ECOSAR.

Informacije o področju uporabe	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
<p>Področje splošne uporabe (kemijski razredi so/niso zajeti v modelu)</p>	<p>Na voljo v sistemu za pomoč programa ECOSAR v oddelkih „Chemicals that should not be profiled“ (Kemikalije, ki se ne smejo profilirati), „Surfactants“ (Površinsko aktivne snovi) and „Special ECOSAR classes/dyes“ (Posebni razredi ECOSAR/barvila).</p>	<p>Uporabnik mora preveriti, ali njegova kemikalija spada med kemikalije, ki se ne smejo profilirati s programom ECOSAR, ali za katero je treba napoved izpeljati s posebnim razredom ECOSAR.</p> <p>Poleg tega je treba upoštevati, da večina modelov ECOSAR temelji na razmerjih med porazdelitvenim koeficientom n-oktanol/voda in strupenostjo (LC50 ali EC50), ki obravnavajo izpostavitve kemikalijam v celotni vodni fazi.</p> <p>Za zelo hidrofobne ali zelo sorpcijske snovi je lahko pomembna pot izpostavljenosti tudi privzem iz hrane.</p> <p>Posebne načine delovanja lahko sprožijo tudi druge lastnosti snovi (npr. snov je verjetno bolj reaktivna, če se veže na beljakovine).</p> <p>Treba pa je upoštevati tudi, da nekateri kemijski razredi, ki izražajo prekomerno strupenost (v primerjavi z modelom osnovne strupenosti), še niso bili vključeni v program ECOSAR.</p>
<p>Področje deskriptorja</p>	<p>Na voljo v sistemu za pomoč programa ECOSAR v dokumentih „QSAR Equation Document“ (Dokument z enačbo QSAR) za različne kemijske razrede in v oknu z rezultati v programu ECOSAR.</p>	<p>Uporabnik mora zagotoviti, da molekulska masa ciljne kemikalije ne presega 1 000. Molekulska masa ciljne kemikalije je navedena v oknu z rezultati v programu ECOSAR.</p> <p>Če porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda spojine presega najvišji porazdelitveni koeficient modela, značilnega za določen razred (npr. za vrednost LC50 za ribe, 96 ur, najvišji porazdelitveni koeficient v različnih modelih razreda znaša od 2,6 do 8,2, pogosto pa je 5), ali če predvideni učinek (npr. vrednost LC50 za ribe, 96 ur) presega topnost spojine v vodi, napoved morda ni zanesljiva in so morda primernejši podatki o dolgodobni strupenosti. Podrobna navodila o preverjanju teh točk so v oddelku c) v nadaljevanju.</p>



Področje strukturnega fragmenta	Določi se ga lahko s pomočjo dokumentov „QSAR Equation Document“ (Dokument z enačbo QSAR) za različne kemijske razrede (razen za posebna razreda barvil in površinsko aktivnih snovi).	V vsakem dokumentu „QSAR Equation Document“ (Dokument z enačbo QSAR) je učna množica za posamezen model, značilen za razred. V teh učnih množicah so navedeni številke CAS in kemijska imena (če se zanje ne zahteva varovanje zaupnosti (ZPI)).  Potrebno je ročno delo, saj oblika učnih množic ne omogoča iskanja struktur.  Uporabniki si lahko pri izpeljavi kemijskih struktur, če je to potrebno, pomagajo z različnimi programi <sup>8</sup> . Poleg tega celotnega področja strukture modela ni mogoče določiti, če so v učni množici spojine, za katere se zahteva varovanje zaupnosti.
Učna in validacijska množica	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
	<p>Učne množice vseh modelov (razen za posebna razreda barvil in površinsko aktivnih snovi) so na voljo v dokumentu „QSAR Equation Document“ (Dokument z enačbo QSAR) za posamezen kemijski razred.</p> <p>Vendar pa se za nekatere spojine v učni množici zahteva varovanje zaupnosti (ZPI).</p> <p>V programu ECOSAR ni validacijskih (testnih) množic<sup>9</sup>.</p>	<p>Uporabnik mora preveriti, ali so v učni množici posameznega modela, značilnega za razred, bližnji analogi (na podlagi navedenih številke CAS ali kemijskih imen).</p> <p>Če bližnji analogi obstajajo, mora uporabnik primerjati predvidene in eksperimentalne vrednosti zanje.</p>

### c) Dodatne informacije o programu ECOSAR

- V programu ECOSAR vse napovedi (razen za površinsko aktivne snovi in barvila) temeljijo na porazdelitvenem koeficientu n-oktanol/voda. Po privzeti nastavitvi program ECOSAR porazdelitveni koeficient oceni s pomočjo programa KOWWIN. Če pa imajo uporabniki zanesljiv, izmerjen porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda, naj ga vstavijo v okno za vnos podatkov (glejte spodnji posnetek zaslona). To vrednost bo model neposredno upošteval, s čimer se bo zmanjšala negotovost napovedi.

<sup>8</sup> Uporabniki lahko kemijsko strukturo iz številke CAS ali kemijskega imena izpeljejo s pomočjo različnih programov. Nekateri so prosto dostopni (npr. Chemspider ali orodje OECD QSAR Toolbox).

<sup>9</sup> Vendar pa je bila zunanja uspešnost programa ECOSAR ocenjena v več strokovno pregledanih publikacijah.

- Če za ciljno kemikalijo v učni množici obstaja rezultat preskusa, bo ta podatek prikazan v oknu z rezultati v programu ECOSAR (glejte naslov „Available Measured Data from ECOSAR Training Set“ (Razpoložljivi izmerjeni podatki iz učne množice ECOSAR) na spodnji sliki). V tem primeru je priporočljivo, da se te preskusne podatke in oceno iz programa ECOSAR navede v dveh različnih zapisih o študiji končne točke.

CAS No	Organism	Duration	End Pt	Measured mg/L (ppm)	Ecosar Class	Reference
000050-00-0	Fish	96-hr	LC50	24.1	Aldehydes (Mono)	DUL

- Če je bila spojina dodeljena določenemu razredu (npr. razredu „Aldehydes, mono“ (Aldehidi, mono)), je treba upoštevati raven z učinkom za ta razred, in ne samo ravni za razred „Neutral organics“ (Nevtralne organske spojine), tj. zmožnosti za osnovno strupenost. Na splošno velja, da če program opredeli več razredov, je priporočljiva uporaba najbolj konservativne ravni z učinkom med vsemi razredi (in upoštevanje možnega sinergijskega strupenega učinka teh različnih razredov).
- Vsak dokument „QSAR Equation Document“ (Dokument z enačbo QSAR) je značilen za določen razred, nekateri pa pod naslovoma „APPLICATION“ (Uporaba) in „LIMITATIONS“ (Omejitve) vsebujejo več informacij kot drugi (glejte primera v nadaljevanju). Zato morajo uporabniki pozorno prebrati „QSAR Equation Document“ (Dokument z enačbo QSAR) za določen razred/končno točko, za katero želijo izpeljati napoved.

**APPLICATION:**

This SAR may be used to estimate the toxicity of aldehydes (mono) with log Kow values of less than 5.0 and molecular weights less than 1000. Acrolein is about 1400 times more toxic than predicted by this SAR.

## LIMITATIONS:

Aliphatic polyamines with greater than 3 aliphatic amines and/or an amine-nitrogen composition of  $\geq 25\%$  exhibit excess toxicity based on available CBI data. Insufficient data were available to construct a QSAR, but fish toxicity test data of compounds with 27% amine-nitrogen resulted in LC<sub>50</sub> values that were ~100x more toxic than estimations predicted from the aliphatic amine class.

- Kot je navedeno v preglednici v oddelku b) (glejte področje deskriptorja), če porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda spojine presega najvišji porazdelitveni koeficient modela, značilnega za določen razred, ali če vrednost predvidenega učinka presega topnost spojine v vodi, napoved morda ni zanesljiva (glejte okno z rezultati v programu ECOSAR spodaj).

The screenshot shows the 'Ecosar Results' window with the following content:

**Values used to Generate ECOSAR Profile**

Log Kow: 5.252 (EPISuite Kowwin v1.68 Estimate)  
 Wat Sol: 0.052 (mg/L, PhysProp DB exp value)

**ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations**

**Neutral Organics**

ECOSAR Class	Organism	Duration	End Pt	Predicted mg/L (ppm)
Neutral Organics	: Fish	96-hr	LC50	0.140 *
Neutral Organics	: Fish		ChV	0.020

**Note:** \* = asterisk designates: Chemical may not be soluble enough to measure this predicted effect. If the effect level exceeds the water solubility by 10X, typically no effects at saturation (NES) are reported.

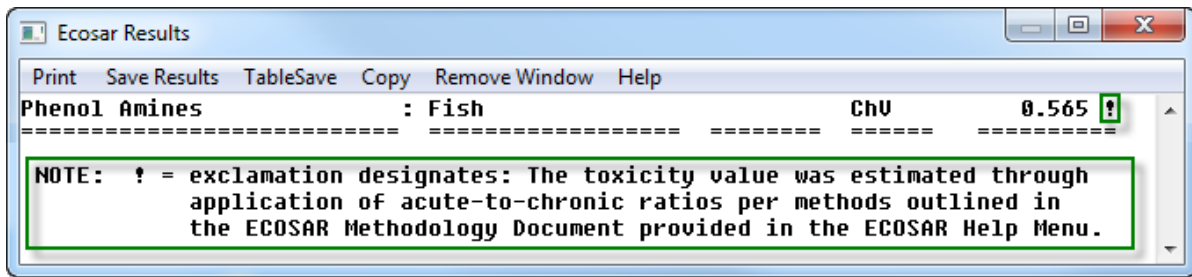
**Class Specific LogKow Cut-Offs**

If the log Kow of the chemical is greater than the endpoint specific cut-offs presented below, then no effects at saturation are expected for those endpoints.

**Neutral Organics:**

Maximum LogKow: 5.0 (Fish 96-hr LC50; Daphnid LC50, Mysid LC50)

- S programom ECOSAR lahko napoveste kronične vrednosti strupenosti za okolje. Vendar pa mora biti uporabnik pozoren na naslednje:
  - Modeli (Q)SAR, s katerimi lahko napoveste te kronične vrednosti, pogosto temeljijo na majhnih oz. zelo majhnih učnih množicah.
  - Kronična vrednost je opredeljena kot geometrijska sredina koncentracije brez opaznega učinka (NOEC) in najnižje koncentracije z opaženim učinkom (LOEC). V skladu z uredbo REACH pa so koncentracije NOEC učinkovite koncentracije, ki se uporabljajo za ocenjevanje podatkov o dolgodobni strupenosti za vodne organizme. Koncentracijo NOEC se izpelje tako, da se kronično vrednost deli s  $\sqrt{2}$ .
  - V primeru premajhnega števila izmerjenih podatkov znotraj razreda program ECOSAR se uporabijo razmerja med akutno in kronično strupenostjo. Take napovedi so v oknu z rezultati v programu ECOSAR označene s klicajem (!) (glejte spodnji posnetek zaslona) in jih je treba uporabljati previdno.



## 4.4 Akutna strupenost za podgane (T.E.S.T.)

### a) Uvod

Informacije o akutni oralni strupenosti se v skladu z uredbo REACH zahtevajo za vse snovi, ki se proizvajajo ali uvažajo v količini nad eno tono/leto (Priloga VII k uredbi REACH). Prednostna testna vrsta so v skladu s smernico za testiranje OECD podgane, končna točka, ki jo je treba izpeljati, pa je vrednost LD50 (na splošno izražena v mg/kg telesne mase).

Večinoma so programi, ki se uporabljajo za napovedovanje akutne oralne strupenosti, plačljivi, razen programa T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool – Programsko orodje za oceno strupenosti), katerega brezplačno uporabo omogoča EPA ZDA, Agencija ZDA za varovanje okolja. V tem orodju so za napovedovanje akutne oralne strupenosti za podgane na voljo štiri različne metode: hierarhična metoda, metoda FDA, metoda najbližjega soseda in metoda konsenza.

Z metodo konsenza se strupenost napove tako, da se preprosto upošteva povprečje napovedanih strupenosti iz drugih treh metod (hierarhične metode, metode FDA in metode najbližjega soseda).

Metoda konsenza je najprimernejša za uporabo, saj je z njo mogoče doseči najboljše rezultate glede natančnosti in moči napovedi v primerjavi z drugimi tremi metodami. Zanesljivost napovedi, izpeljanih z metodo konsenza, lahko uporabnik preveri tako, da oceni zanesljivost drugih treh metod. Zato se informacije v spodnji preglednici nanašajo na vse štiri metode.

V času pisanja tega priročnika je bila aktualna različica programa T.E.S.T. 4,1; ta se je uporabila tudi za pripravo tega primera.

Povezava na program za model (Q)SAR: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>.

## b) Kako preveriti zanesljivost napovedi

Informacije o modelu (Q)SAR	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
Opis algoritma	Na voljo v navodilih za uporabo programa T.E.S.T. <sup>10</sup> v oddelkih 1.2 in 2.2 z naslovom „QSAR methodologies“ (Metodologije QSAR).	<p>Omenjene štiri metode so pregledno opisane v oddelku 2.2 navodil za uporabo. Upoštevati je treba, da nobena od njih ne vključuje mehanističnih razlag.</p> <p>Hierarhična metoda in metoda FDA temeljita na razvrščanju v skupine in genetskih algoritmih, s katerimi se izpeljejo enačbe (in deskriptorji), ki se razlikujejo glede na ciljno kemikalijo.</p> <p>Pri metodi najbližjega soseda pa je predvidena strupenost povprečje strupenosti treh najbolj podobnih kemikalij (strukturnih analogov) v učni množici.</p>
Statistični podatki (prileganje in robustnost)	Na voljo v navodilih za uporabo programa T.E.S.T. v oddelkih 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 in 4.4.1.	<p>V oddelku 4.4.1 navodil za uporabo je navedeno, da je <math>R^2</math> nižji od 0,6 za hierarhično metodo, metodo FDA in metodo najbližjega soseda ter da je <math>\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}</math> višji od 0,1 za vse štiri metode.</p> <p>Zato te metode ne izpolnjujejo pogojev za sprejemljivo napovedno moč, kot je navedeno v oddelku 2.3.1 navodil za uporabo programa T.E.S.T.</p> <p>Poleg tega je v oddelku 4.4.1 navodil za uporabo navedeno: „<i>The prediction statistics for this endpoint were not as good as those for the other endpoints. This is not surprising since this endpoint has a higher degree of experimental uncertainty and has been shown to be more difficult to model than other endpoints</i>“. (Kakovost statističnih podatkov iz napovedi za to končno točko ni tako dobra kot za druge končne točke. To ni presenetljivo, saj ima ta končna točka večjo stopnjo eksperimentalne negotovosti in se je izkazalo, da je zanjo težje izpeljati model kot za druge končne točke.)</p>

<sup>10</sup> Do navodil za uporabo se dostopa s klikom na zavihek „Help“ (Pomoč) v zgornjem desnem kotu okna programa T.E.S.T.

Informacije o področju uporabe	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije
Področje splošne uporabe (kemijski razredi so/niso zajeti v modelu)	Na voljo v navodilih za uporabo programa T.E.S.T. v oddelku 3.4.	<p>V oddelku 3.4 navodil za uporabo je na primer navedeno: „salts, undefined isomeric mixtures, polymers, or mixtures were removed [from the training set]” (soli, neopredeljene zmesi izomerov, polimeri ali zmesi so bile odstranjene [iz učne množice]).</p> <p>Zato se napovedi za te vrste snovi ne sme opraviti s programom T.E.S.T.</p>
Področje deskriptorja	Informacije so na voljo v navodilih za uporabo programa T.E.S.T. (oddelki 2.1, 2.2.1 in 2.2.2).	<p>Za hierarhično metodo in metodo FDA se lahko v enačbi modela uporabi 797 deskriptorjev, odvisno od ciljne kemikalije.</p> <p>S tema metodama se lahko napoved izpelje samo, če je ciljna kemikalija v območju vrednosti deskriptorjev za kemikalije v skupini (za deskriptorje, ki se pojavijo v modelu skupine).</p> <p>Pri metodi najbližjega soseda program T.E.S.T. ne upošteva razlik med deskriptorji med ciljno kemikalijo in njenimi strukturnimi analogi.</p> <p>Za povečanje zanesljivosti napovedi, izpeljanih s temi tremi metodami, lahko uporabnik preveri, ali je ciljna kemikalija v območju porazdelitvenega koeficienta n-oktanol/voda in molekulske mase spojin v skupini (ali treh najbližjih sosedov).</p>
Področje strukturnega fragmenta	Informacije v zvezi s tem so na voljo v navodilih za uporabo programa T.E.S.T. (oddelka 2.2.1 in 2.2.2).	<p>S hierarhično metodo in metodo FDA se lahko napoved izpelje samo, če imajo spojine v skupini vsaj en primerek vsakega od fragmentov v ciljni kemikaliji.</p> <p>Pri metodi najbližjega soseda program T.E.S.T. ne upošteva strukturnih razlik med ciljno kemikalijo in njenimi strukturnimi analogi.</p> <p>Zato morajo uporabniki to sami preveriti vizualno na podlagi poročila programa T.E.S.T.</p>
Učna in validacijska množica	Kje poiskati te informacije	Kako uporabiti te informacije

V poročilu z rezultati za vsako od štirih metod so prikazane napovedi za najbolj podobne kemikalije v validacijski množici (tj. množici napovedi ali zunanji testni množici) ter napovedi za najbolj podobne kemikalije v učni množici.

Poleg tega se lahko učne in validacijske množice prenesejo kot datoteke SDF s povezave, navedene na dnu te spletne strani:

<http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>.

V poročilu z rezultati za posamezno metodo mora uporabnik za napovedi, izpeljane z analogi v validacijski in učni množici, preveriti:

- ali so te predvidene vrednosti blizu eksperimentalnim vrednostim in
- ali srednja absolutna napaka za te analoge ni višja od srednje absolutne napake za celotno množico (v tem primeru se namesto zelene prikaže rdeča celica).

### c) Dodatne informacije o programu T.E.S.T.

- Če je za ciljno kemikalijo v učni ali validacijski množici (tj. množici napovedi ali zunanji testni množici) na voljo rezultat preskusa, se to prikaže v poročilu z rezultati programa T.E.S.T. (glejte vrstico „<sup>a</sup>Note“ (Opomba) na spodnjem posnetku zaslona). Uporabnik lahko to eksperimentalno vrednost preveri s klikom na ime vira (v spodnjem primeru s klikom na „ChemidPlus“). V tem primeru je priporočljivo, da se te preskusne podatke in oceno iz programa T.E.S.T. navede v dveh različnih zapisih o študiji končne točke.

Prediction results		
Endpoint	Experimental value (CAS= 28785-06-0) Source: <a href="#">ChemidPlus</a>	Predicted value <sup>a</sup>
Oral rat LD <sub>50</sub> -Log10(mol/kg)	1.97	1.92
Oral rat LD <sub>50</sub> mg/kg	1599.21	1762.18

<sup>a</sup>Note: the test chemical was present in the external test set.

- Pri nekaterih metodah (hierarhična metoda, metoda FDA in metoda prispevkov funkcionalnih skupin) se v poročilu z rezultati prikaže „Prediction interval“ (Interval napovedi), tj. 90-odstotni interval zaupanja. Če uporabnik uporablja te metode, mora zagotoviti, da se ta interval ne prekriva z regulativnim pragom (npr. pragom v skladu z uredbo CLP, pragom za snovi, ki so obstojne, se kopičijo v organizmih in so strupene, ali pragom za oceno tveganja).

## Dodatek 1. Modeli QSAR, povezani s končnimi točkami v skladu z uredbo REACH

Ta dodatek, v katerem so navedeni splošno znani računalniški programi za modele QSAR, je namenjen seznanitvi registracijskih zavezancev v skladu z uredbo REACH z modeli QSAR, ki so na voljo za posamezno končno točko, za katero se v skladu z uredbo REACH zahtevajo informacije. Vendar pa dodatek ne predstavlja izčrpnega seznama razpoložljivih programov ali seznama regulativno potrjenih modelov QSAR. Za zdaj večine toksikoloških in ekotoksikoloških informacij, ki se zahtevajo v skladu z uredbo REACH, ni mogoče pridobiti samo z napovedmi QSAR.

### a. Fizikalno-kemijske končne točke

Končna točka	Programsko orodje	Modeli/moduli	Brezplačno ali plačljivo
Tališče/ledišče	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Tališče, vrelišče in parni tlak	Brezplačno
Vrelišče	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Tališče, vrelišče in parni tlak	Brezplačno
	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Normalno vrelišče	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za vrelišče/parni tlak	Plačljivo
Relativna gostota	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Gostota	Brezplačno
Parni tlak	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Tališče, vrelišče in parni tlak	Brezplačno
	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Parni tlak pri 25 °C	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za vrelišče/parni tlak	Plačljivo
Površinska napetost	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Površinska napetost pri 25 °C	Brezplačno
Topnost v vodi	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	WSKOW in WATERNT	Brezplačno
	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Topnost v vodi pri 25 °C	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za topnost v vodi	Plačljivo
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fizikalno-kemijski in biofarmacevtski modul	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Deskriptorji za absorpcijo, porazdelitev, metabolizem, izločanje in strupenost	Plačljivo
Porazdelitveni koeficient (log Kow)	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za	KOWWIN	Brezplačno



	varovanje okolja)		
	VEGA (IRFMN)	Modeli za porazdelitveni koeficient	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za porazdelitveni koeficient	Plačljivo
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fizikalno-kemijski in biofarmaceutski modul	Plačljivo
	JChem (ChemAxon)	Orodje za napovedovanje porazdelitvenega koeficienta/distribucijskega koeficienta	Plačljivo
Plamenišče	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Plamenišče	Brezplačno
Disociacijska konstanta	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	pKa iz ACD/Labs	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul pKa	Plačljivo
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fizikalno-kemijski in biofarmaceutski modul	Plačljivo
	JChem (ChemAxon)	Orodje za napovedovanje vrednosti pKa	Plačljivo
Viskoznost	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Viskoznost pri 25 °C	Brezplačno

**b. Končne točke za usodo in porazdelitev v okolju**

Končna točka <sup>11</sup>	Programsko orodje	Modeli/moduli	Brezplačno ali plačljivo
Hidroliza	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	HYDROWIN	Brezplačno
Lahka biorazgradljivost	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	Model težke biorazgradljivosti iz DTU	Brezplačno
	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	BLOWIN in BioHCwin	Brezplačno
	VEGA (IRFMN)	Model IRFMN	Brezplačno
	CATALOGIC (LMC)	Več modelov OECD 301	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Model aerobne biorazgradljivosti	Plačljivo
	Meta-PC (MultiCASE)	Strokovna pravila o aerobni mikrobni biorazgradnji	Plačljivo
Kopičenje v vodnih vrstah	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Biokoncentracijski faktor, faktor kopičenja v organizmih	Brezplačno
	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Faktor kopičenja v organizmih	Brezplačno
	VEGA (IRFMN)	Modeli CAESAR, Meylan in modeli k-najbližjega soseda/z navzkrižnim branjem	Brezplačno
	CASE Ultra (MultiCASE)	Sklop ekotoksikoloških modelov	Plačljivo
	CATALOGIC (LMC)	Dva modela izhodiščnega biokoncentracijskega faktorja	Plačljivo
Preverjanje adsorpcije/desorpcije	EPI Suite (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	KOCWIN	Brezplačno

11 Zahteva iz uredbe REACH glede simulacijskega preskušanja v vodi, tleh ali sedimentu in opredelitve razgradnih produktov v tej preglednici ni navedena, saj po našem vedenju za to končno točko ni orodij/modelov QSAR.

### c. Ekotoksikološke končne točke

Končna točka <sup>12</sup>	Programsko orodje	Modeli/moduli	Brezplačno ali plačljivo
Kratkodobna strupenost za ribe	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	LC50 za Pimephales promelas, 96 ur, iz DTU	Brezplačno
	ECOSAR (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	LC50 za ribe, 96 ur	Brezplačno
	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	LC50 za Pimephales promelas (96 ur)	Brezplačno
	VEGA (IRFMN)	Razvrstitev z orodjem SarPy/IRFMN in model k-najbližjega soseda/z navzkrižnim branjem	Brezplačno
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul za strupenost	Plačljivo
	CASE Ultra (MultiCASE)	Sklop ekotoksikoloških modelov	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	LC50 za Pimephales promelas	Plačljivo
Dolgodobna strupenost za ribe	ECOSAR (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Ribe, kronična vrednost <sup>13</sup>	Brezplačno
Kratkodobna strupenost za vodne nevretenčarje (Daphnia)	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	EC50 za Daphnia magna, 48 ur, iz DTU	Brezplačno
	ECOSAR (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	LC50 za vodne bolhe iz rodu Daphnia, 48 ur	Brezplačno
	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	LC50 za Daphnia magna (48 ur)	Brezplačno
	VEGA (DEMETRA)	LC50 za Daphnia magna (48 ur)	Brezplačno
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul za strupenost	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	EC50 za Daphnia	Plačljivo
Dolgodobna strupenost za	ECOSAR (EPA ZDA)	Vodne bolhe iz rodu Daphnia,	Brezplačno

12 V tej preglednici niso navedene naslednje zahteve iz uredbe REACH, saj po našem vedenju ni orodij/modelov QSAR, ki bi bili na voljo za te končne točke: strupenost za vodne mikroorganizme (preskušanje inhibicije respiracij aktivnega blata),

dolgodobna strupenost za organizme v usedlinah,  
dolgodobna strupenost za kopenske nevretenčarje,  
kratkodobna strupenost za kopenske rastline,  
dolgodobna strupenost za kopenske rastline,  
strupenost za kopenske mikroorganizme in  
dolgodobna strupenost za ptice.

13 Glejte oddelek 4.3 c) tega praktičnega vodnika za več informacij o teh kroničnih vrednostih.

Končna točka <sup>12</sup>	Programsko orodje	Modeli/moduli	Brezplačno ali plačljivo
vodne nevretenčarje (Daphnia)	– Agencija ZDA za varovanje okolja)	kronična vrednost <sup>11</sup>	
Strupenost za vodne rastline (alge)	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	EC50 za Pseudokirchneriella s., 72 ur, iz DTU	Brezplačno
	ECOSAR (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	EC50 za zelene alge, 96 ur	Brezplačno
Kratkodobna strupenost za kopenske nevretenčarje	ECOSAR (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	LC50 za deževnike, 14 dni	Brezplačno

**d. Toksikološke končne točke**

Končna točka	Programsko orodje	Modeli/moduli	Brezplačno ali plačljivo
Akutna strupenost	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	Modeli za akutno strupenost za glodavce iz ACD/Labs	Brezplačno
	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	LD50 za podgane (oralna)	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za akutno strupenost	Plačljivo
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul za strupenost	Plačljivo
	CASE Ultra (MultiCASE)	Sklop modelov akutne strupenosti	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Oralna strupenost za podgane (LD50) in strupenost za podgane pri vdihavanju (LC50)	Plačljivo
Draženje kože ali jedkost za kožo	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	Model za draženje kože	Brezplačno
	OECD QSAR Toolbox	Pravila za vključitev (in izključitev) za draženje kože/jedkost za kožo, ki jih je oblikoval nemški zvezni inštitut za oceno tveganja (BfR)	Brezplačno
	ToxTree (Skupno raziskovalno središče)	Draženje kože/jedkost za kožo	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za draženje	Plačljivo
	CASE Ultra (MultiCASE)	Sklop modelov za strupenost za kožo in oči	Plačljivo
	Derek (Lhasa)	Opozorila za draženje (kože)	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Draženje kože	Plačljivo
Draženje oči	OECD QSAR Toolbox	Pravila za vključitev (in izključitev) za draženje oči/jedkost za oči, ki jih je oblikoval nemški zvezni inštitut za oceno tveganja (BfR)	Brezplačno
	ToxTree (Skupno raziskovalno središče)	Draženje oči in jedkost za oči	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za draženje	Plačljivo
	CASE Ultra (MultiCASE)	Sklop modelov za strupenost za kožo in oči	Plačljivo
	Derek (Lhasa)	Opozorila za draženje (oči)	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Draženje oči	Plačljivo
Preobčutljivost kože	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	Model za alergijski kontaktni dermatitis	Brezplačno
	OECD QSAR Toolbox	Opozorila o vezavi na beljakovine za preobčutljivost kože iz orodja OASIS	Brezplačno
	ToxTree (Skupno	Področja reaktivnosti za	Brezplačno

Končna točka	Programsko orodje	Modeli/moduli	Brezplačno ali plačljivo
	raziskovalno središče)	preobčutljivost kože	
	VEGA (IRFMN)	Model CAESAR	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za draženje	Plačljivo
	CASE Ultra (MultiCASE)	Sklop modelov za strupenost za kožo in oči	Plačljivo
	Derek (Lhasa)	Preobčutljivost kože	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Preobčutljivost kože	Plačljivo
	TIMES (LMC)	Preobčutljivost kože pri avtooksidaciji	Plačljivo
Strupenost pri ponovljenih odmerkih	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul za strupenost	Plačljivo
	CASE Ultra (MultiCASE)	Več sklopov modelov, povezanih s strupenostjo pri ponovljenih odmerkih	Plačljivo
	Derek (Lhasa)	Več končnih točk, povezanih s strupenostjo pri ponovljenih odmerkih	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Kronična LOAEL za podgane (oralno)	Plačljivo
	Leadscope	Več modelov, povezanih s strupenostjo pri ponovljenih odmerkih	Plačljivo
Genska mutacija <i>in vitro</i> pri bakterijah (Amesov test)	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	Modeli za Amesov test	Brezplačno
	OECD QSAR Toolbox	Več orodij za izdelavo profilov (opozoril), povezanih s to končno točko	Brezplačno
	T.E.S.T. (EPA ZDA – Agencija ZDA za varovanje okolja)	Mutagenost	Brezplačno
	ToxTree (Skupno raziskovalno središče)	Opozorila za mutagenost <i>in vitro</i> (Amesov test), ki jih je razvil italijanski inštitut ISS	Brezplačno
	VEGA (IRFMN)	Modeli CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS in k-najbližjega soseda/z navzkrižnim branjem	Brezplačno
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul za genotoksičnost	Plačljivo
	CASE Ultra (MultiCASE)	Sklop modelov za bakterijsko mutagenost	Plačljivo
	Derek in Sarah (Lhasa)	Mutagenost <i>in vitro</i>	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Amesov test mutagenosti	Plačljivo
	Leadscope	Paket za strokovna opozorila o genski strupenosti in paket za gensko strupenost, razen pri ljudeh	Plačljivo
TIMES (LMC)	Amesov test mutagenosti	Plačljivo	
Mutagenost (druge končne točke, razen	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	Modeli za končne točke genske strupenosti	Brezplačno

Končna točka	Programsko orodje	Modeli/moduli	Brezplačno ali plačljivo
genske mutacije <i>in vitro</i> pri bakterijah)	OECD QSAR Toolbox	Več orodij za izdelavo profilov (opozoril), povezanih z mutagenostjo	Brezplačno
	ToxTree (Skupno raziskovalno središče)	Več odločitvenih dreves, povezanih z mutagenostjo	Brezplačno
	CASE Ultra (MultiCASE)	Sklop ekotoksikoloških modelov	Plačljivo
	Derek (Lhasa)	Poškodbe kromosov <i>in vitro</i>	Plačljivo
	Leadscope	Paket za gensko strupenost, razen pri ljudeh	Plačljivo
	TIMES (LMC)	Več modelov, povezanih z mutagenostjo	Plačljivo
Strupenost za razmnoževanje	Danska podatkovna zbirka z napovedmi QSAR (DTU)	Modeli za endokrine končne točke in model za teratogeni potencial pri ljudeh	Brezplačno
	VEGA (IRFMN)	Modela CAESAR in PG	Brezplačno
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul za strupenost	Plačljivo
	CASE Ultra (MultiCASE)	Več sklopov modelov, povezanih s strupenostjo za razmnoževanje in razvoj	Plačljivo
	Derek (Lhasa)	Več končnih točk, povezanih s strupenostjo za razmnoževanje	Plačljivo
	Discovery Studio (Accelrys)	Zmožnost za strupenost za razvoj	Plačljivo
	Leadscope	Več modelov, povezanih s strupenostjo za razmnoževanje in razvoj	Plačljivo
	TIMES (LMC)	Modeli o afiniteti vezave androgenov, aromatskih ogljikovodikovih receptorjev in estrogenov (oz. njihovih receptorjev)	Plačljivo

### e. Informacije o danski podatkovni zbirki z napovedmi (Q)SAR

Nova različica danske podatkovne zbirke z napovedmi (Q)SAR je bila izdana novembra 2015 in je prosto dostopna na naslednji povezavi: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

V podatkovni zbirki so napovedi (Q)SAR za fizikalno-kemijske lastnosti, strupenost za okolje, usodo v okolju, absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje ter strupenost za več kot 600 000 kemijskih struktur.

Kjer je bilo možno, so bili modeli, pripravljani na Danski tehnični univerzi, in nekateri komercialni modeli izpeljani v treh programskih sistemih – Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) in SciQSAR. V podatkovno zbirko so vključene tudi napovedi iz modelov družbe ACD/Labs in ameriške agencije za varovanje okolja (EPI Suite in ECOSAR).

Vendar pa je treba upoštevati, da zbirka ne omogoča izboljšav napovedi, kar je na voljo v nekaterih izvornih programih (npr. programu ECOSAR). Poleg tega v podatkovni zbirki ni toliko podrobnosti o rezultatih kot v izvornih programih in zbirka se ne posodablja redno. Zato je treba napovedi iz podatkovne zbirke primerjati z rezultati iz samih izvornih programov, če je le možno.

Registracijski zavezanci v skladu z uredbo REACH, ki želijo v registracijski dokumentaciji IUCLID navesti napoved iz danske podatkovne zbirke z napovedmi (Q)SAR, morajo prav tako preveriti, ali je model (Q)SAR veljaven, in sicer tako, da primerjajo točke iz oddelka 3.1 tega praktičnega vodnika z informacijami v obrazcu QMRF za model, zapisu o študiji končne točke v programu IUCLID pa morajo priložiti obliko QPRF (za vsako napoved).



## Dodatek 2. Dodatne smernice in povezave

### a. Smernice z informacijami o razmerjih (Q)SAR

Koristne informacije so na voljo v različnih poglavjih [Smernic za zahteve po informacijah in oceno kemijske varnosti](#):

Poglavje R.4: Evaluation of available information (Evalvacija razpoložljivih informacij), ki vsebuje povzetek navodil za uporabo podatkov, ki niso bili pridobljeni s testiranjem, ampak z uporabo razmerij (Q)SAR (poglavje R.4.3.2.1 (Q)SAR data (Podatki o razmerjih (Q)SAR)).

Poglavje R.6: QSAR and grouping of chemicals (Razmerja QSAR in združevanje kemikalij v skupine) vsebuje del, namenjen posebej računalniškim metodologijam, in sicer poglavje R.6.1 Guidance on QSARs (Navodila o razmerjih QSAR).

Poglavje R.7: Endpoint specific Guidance (Navodila za posamezne končne točke) vsebuje ustrezna orodja in pristope za zadevne končne točke ter take, ki so značilni za posamezno končno točko.

Poglavje R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health (Opredelitev odziva v odvisnosti od odmerka [koncentracije] pri zdravju ljudi): v zvezi z zdravjem ljudi opredeljuje razmerja (Q)SAR, ki so morda najprimernejša za opredelitev nevarnosti, zlasti pri pristopu z ugotavljanjem zanesljivosti dokazov.

V poglavju R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment (Opredelitev odziva v odvisnosti od odmerka [koncentracije] v okolju) je navedenih več orodij za modele (Q)SAR, ki se lahko uporabijo za določanje predvidenih koncentracij brez učinka (PNEC) (poglavje R.10.2.2.2 (Q)SAR and grouping approaches (Razmerja (Q)SAR in pristopi za združevanje v skupine)).

Poglavje R.11: PBT Assessment (Ocena PBT) se nanaša na uporabo podatkov, ki niso bili pridobljeni s testiranjem, o razgradnji in kopičenju v organizmih za kemikalije, ki so obstojne, se kopičijo v organizmih in so strupene.

### b. Druge uporabne povezave

OECD QSAR Toolbox: <http://www.qsartoolbox.org/>.

OECD Global Portal (eChemPortal):

[http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request\\_locale=en](http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en).

Priročnik „Kako pripraviti dokumentacijo za registracijo in prijavo PPORD“:

<http://echa.europa.eu/sl/manuals>.

„Praktični vodnik, kako uporabiti alternative testiranju na živalih za izpolnitev zahteve po informacijah za registracijo na podlagi uredbe REACH“: <http://echa.europa.eu/sl/practical-guides>.

„Praktični vodnik za upravljavce malih in srednje velikih podjetij in koordinatorje REACH o izpolnjevanju zahtev po informacijah za snovi v količinah med 1 in 10 ton na leto ter 10 in 100 ton na leto“: <http://echa.europa.eu/sl/practical-guides>.

---

EVROPSKA AGENCIJA ZA KEMIČALIJE  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINSKA  
ECHA.EUROPA.EU