

Πρακτικοί οδηγοί:

Υποβολή εκθέσεων σχετικά με ποσοτικές
σχέσεις δομής - δραστηκότητας [Q(SAR)]

Έκδοση 3.1 - Ιούλιος 2016

ABC

Έκδοση	Αλλαγές	Ημερομηνία
Έκδοση 1.0	Πρώτη έκδοση.	Μάρτιος 2010
Έκδοση 2.0	<p>Αναθεώρηση του πρακτικού οδηγού όσον αφορά τη δομή και το περιεχόμενο. Η επικαιροποίηση περιλαμβάνει τα εξής:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διόρθωση κατεστραμμένων υπερσυνδέσμων σε όλο το κείμενο. • Αλλαγές στα στιγμιότυπα οθόνης της IUCLID με βελτίωση των σχετικών κειμένων για μεγαλύτερη σαφήνεια. • Ενότητα 2 «Προετοιμασία για τις (Q)SAR» σχετικά με την προσέγγιση εργαλείων που έχουν αναπτυχθεί στο πλαίσιο έργων έρευνας και ανάπτυξης. 	Δεκέμβριος 2012
Έκδοση 3.0	<p>Αναθεώρηση του πρακτικού οδηγού όσον αφορά τη δομή και το περιεχόμενο. Η επικαιροποίηση περιλαμβάνει τα εξής:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Επικαιροποίηση των πληροφοριών στις ενότητες 2 και 3. • Προσθήκη ενότητας (ενότητα 4) στην οποία παρατίθενται πρακτικά παραδείγματα σχετικά με τον τρόπο αξιολόγησης της αξιοπιστίας των προβλέψεων QSAR με ορισμένα προγράμματα QSAR. • Προσθήκη παραρτήματος (Παράρτημα 1) στο οποίο παρατίθενται παραδείγματα (μη εξαντλητικός κατάλογος) προγραμμάτων (Q)SAR διαθέσιμων για κάθε μία από τις παραμέτρους που απαιτούνται δυνάμει του κανονισμού REACH. 	Μάρτιος 2016
Έκδοση 3.1	Αναθεώρηση της ενότητας 3.4, ώστε να αντικατοπτρίζει τις αλλαγές που επέφερε η IUCLID 6.	Ιούλιος 2016

Πρακτικός οδηγός για τον τρόπο χρήσης και υποβολής εκθέσεων δεδομένων (Q)SAR

Κωδικός αναφοράς: ECHA-16-B-09-EL

Αριθμός Κατ. ED-AE-16-105-EL-N

ISBN: 978-92-9495-222-6

ISSN: 1831-6573

DOI: 10.2823/876700

Ημερ. έκδοσης: Ιούλιος 2016

Γλώσσα: EL

© Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων, 2016
Εξώφυλλο © Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων

Εάν έχετε απορίες ή σχόλια σχετικά με το παρόν έγγραφο, μπορείτε να τα υποβάλετε (παραθέτοντας τον κωδικό αναφοράς και την ημερομηνία έκδοσης) χρησιμοποιώντας το έντυπο αίτησης πληροφοριών. Το έντυπο αίτησης πληροφοριών διατίθεται στη σελίδα επικοινωνίας του δικτυακού τόπου του ECHA, στη διεύθυνση:
<http://echa.europa.eu/contact>

Παραίτηση από κάθε ευθύνη: Το παρόν κείμενο αποτελεί μετάφραση εργασίας ενός εγγράφου που δημοσιεύθηκε αρχικά στην αγγλική γλώσσα. Το πρωτότυπο κείμενο διατίθεται στον δικτυακό τοπο του ECHA.

Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων

Ταχυδρομική διεύθυνση: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Φινλανδία
Διεύθυνση του Οργανισμού: Annankatu 18, Helsinki, Φινλανδία

Πίνακας περιεχομένων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
2. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ (Q)SAR	5
2.1 Ορισμοί	5
2.2 Χαρακτηρισμός ουσιών	5
2.3 Πειραματικά αποτελέσματα	5
2.4 Προϋποθέσεις για τη χρήση των αποτελεσμάτων (Q)SAR.....	6
2.5 Στρατηγική για τη χρήση των αποτελεσμάτων (Q)SAR	6
3. ΤΡΟΠΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΟΒΛΕΨΕΩΝ QSAR	8
3.1 Είναι το μοντέλο (Q)SAR έγκυρο;	8
3.2 Η ουσία εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του μοντέλου (Q)SAR;	9
3.3 Η πρόβλεψη του μοντέλου επαρκεί για την ταξινόμηση και επισήμανση ή/και την αξιολόγηση κινδύνου;	10
3.4 Πώς υποβάλλεται μια πρόβλεψη (Q)SAR στο IUCLID 5;	13
4. ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ	18
4.1 Log Kow (EPI Suite)	18
4.2 Άμεση βιοαποδομησιμότητα (VEGA).....	22
4.3 Βραχυπρόθεσμη τοξικότητα σε ψάρια	26
4.4 Οξεία τοξικότητα σε αρουραίους (T.E.S.T.)	33
ΠΡΟΣΑΡΤΗ 1. ΜΟΝΤΕΛΑ QSAR ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ REACH	38
ΠΡΟΣΑΡΤΗ 2. ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΕΓΓΡΑΦΑ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ	47

1. Εισαγωγή

Ο κανονισμός REACH, στο παράρτημα XI προβλέπει ότι το τυπικό σύστημα δοκιμών μπορεί να προσαρμοστεί μέσω της χρήσης μεθόδων που δεν βασίζονται σε δοκιμές, όπως οι (ποσοτικές) σχέσεις δομής-δραστικότητας [(Q)SAR], εφόσον πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις.

Αυτός ο πρακτικός οδηγός επεκτείνει το κεφάλαιο για τις (Q)SAR που είναι διαθέσιμο στον πρακτικό οδηγό «How to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration» (Τρόπος χρήσης εναλλακτικών μεθόδων αντί των δοκιμών σε ζώα για την εκπλήρωση των απαιτήσεων πληροφοριών για καταχώριση REACH).

Παρέχει μια επισκόπηση σημαντικών πτυχών που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την πρόβλεψη ιδιοτήτων ουσιών με χρήση μοντέλων (Q)SAR, όπως ορίζεται στον κανονισμό REACH - πτυχές τις οποίες λαμβάνει υπόψη και ο ECHA προκειμένου να αξιολογήσει τα αποτελέσματα των (Q)SAR. Ο παρών πρακτικός οδηγός παρέχει επίσης χρήσιμα παραδείγματα σχετικά με ορθές πρακτικές πρόβλεψης βάσει ευρέως χρησιμοποιούμενων και δωρεάν διαθέσιμων προγραμμάτων λογισμικού (Q)SAR.

Η ενότητα 2 του παρόντος εγγράφου παρέχει γενικές πληροφορίες για τις (Q)SAR και τον τρόπο χρήσης τους.

Η ενότητα 3 εξηγεί τους όρους που πρέπει να πληρούνται για τη χρήση προβλέψεων (Q)SAR δυνάμει του κανονισμού REACH. Συνιστάται στους καταχωρίζοντες να συμπεριλαμβάνουν ρητά αυτές τις πληροφορίες στους φακέλους καταχώρισής τους.

Η ενότητα 4 παρέχει πρακτικά παραδείγματα βάσει δωρεάν διαθέσιμων και ευρέως χρησιμοποιούμενων προγραμμάτων (Q)SAR.

Το παράρτημα 1 παρέχει παραδείγματα (μη εξαντλητικός κατάλογος) προγραμμάτων (Q)SAR διαθέσιμων για κάθε μία από τις παραμέτρους που απαιτούνται δυνάμει του κανονισμού REACH.

Το παράρτημα 2 παραθέτει συνδέσμους προς άλλα έγγραφα καθοδήγησης και εργαλεία που παρέχουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των (Q)SAR.

2. Προετοιμασία για τις (Q)SAR

2.1 Ορισμοί

Τα μοντέλα της σχέσης δομής-δραστηκότητας (SAR) και της ποσοτικής σχέσης δομής-δραστηκότητας (QSAR) –τα οποία αναφέρονται από κοινού ως (Q)SAR– είναι μαθηματικά μοντέλα που μπορούν να χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη των φυσικοχημικών και βιολογικών ιδιοτήτων των ενώσεων, καθώς και των ιδιοτήτων τους σε σχέση με την τύχη στο περιβάλλον, με βάση τις γνώσεις όσον αφορά τη χημική δομή τους.

Η SAR είναι μια ποιοτική σχέση που συσχετίζει μια (επιμέρους) δομή με την παρουσία ή απουσία μιας ιδιότητας ή δράσης που αποτελεί το αντικείμενο ενδιαφέροντος.

Η QSAR είναι ένα μαθηματικό μοντέλο που συσχετίζει μία ή περισσότερες ποσοτικές παραμέτρους, οι οποίες οφείλονται στη χημική δομή, με έναν ποσοτικό δείκτη μιας ιδιότητας ή δράσης.

Σε αυτό το έγγραφο, η χημική ουσία για την οποία εκτιμάται μια παράμετρος με χρήση ενός μοντέλου (Q)SAR αναφέρεται ως η χημική ουσία-στόχος. Σε άλλες πηγές, η εν λόγω χημική ουσία-στόχος μπορεί να αναφέρεται ως «χημική ένωση διερεύνησης» ή «δομή εισαγωγής δεδομένων».

2.2 Χαρακτηρισμός ουσιών

Η χημική δομή μιας ουσίας πρέπει να είναι σαφώς καθορισμένη, σύμφωνα με την [Καθοδήγηση σχετικά με τον προσδιορισμό και την ονομασία ουσιών δυνάμει του κανονισμού REACH](#). Θα πρέπει να εξετάζονται όλα τα επιμέρους συστατικά των πολυσυστατικών ουσιών. Η σύνθεση των σαφώς καθορισμένων ουσιών πρέπει να περιλαμβάνει επίσης τις γνωστές προσμείξεις (και τα πρόσθετα, αν υπάρχουν).

Για ουσίες άγνωστης ή ασταθούς σύνθεσης, προϊόντα πολύπλοκων αντιδράσεων ή βιολογικά υλικά (UVCB), απαιτείται η κρίση εμπειρογνομόνων, προκειμένου να αποφασιστεί αν μπορούν να προσδιοριστούν χημικές δομές που είναι αντιπροσωπευτικές της ουσίας. Θα πρέπει επίσης να προσδιορίζονται προϊόντα σταθερής μετατροπής. Συνήθως απαιτείται μια κατάλληλη δομική αναπαράσταση του χημικού προϊόντος (SMILES, αρχείο mol κλπ.).

2.3 Πειραματικά αποτελέσματα

Σε γενικές γραμμές, εάν υπάρχουν διαθέσιμα αξιόπιστα και επαρκή πειραματικά (μετρηθέντα) αποτελέσματα, θα πρέπει να υπερισχύουν έναντι των εκτιμώμενων τιμών για την αξιολόγηση κινδύνων και την ταξινόμηση και επισήμανση της ουσίας.

Ως εκ τούτου, πριν χρησιμοποιηθούν μοντέλα (Q)SAR για την πρόβλεψη μιας συγκεκριμένης ιδιότητας μιας ουσίας, ένα σημαντικό βήμα είναι η συλλογή όλων των διαθέσιμων πληροφοριών για την ουσία. Για τον σκοπό αυτόν υπάρχουν πολλές διαθέσιμες πηγές πληροφοριών, οι οποίες εξηγούνται περαιτέρω στην [Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας - Κεφάλαιο R.3: Συλλογή πληροφοριών](#).

Μεταξύ των εν λόγω πηγών, επισημαίνεται ότι η [Εργαλειοθήκη QSAR](#) του ΟΟΣΑ συμπεριλαμβάνει μία από τις μεγαλύτερες συλλογές δημόσια διαθέσιμων δεδομένων, και παρέχει αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση τους.

Επιπλέον, τα περισσότερα προγράμματα λογισμικού QSAR θα υποδείξουν εάν το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης¹ περιέχει πειραματικά αποτελέσματα για τη χημική ουσία-στόχο. Σε αυτή την περίπτωση, ο χρήστης θα πρέπει να δώσει προτεραιότητα σε αυτά τα υφιστάμενα πειραματικά δεδομένα έναντι των δεδομένων πρόβλεψης, εφόσον υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ως προς την καλή ποιότητα των πειραματικών δεδομένων.

2.4 Προϋποθέσεις για τη χρήση των αποτελεσμάτων (Q)SAR

Στα προγράμματα λογισμικού έχουν ενσωματωθεί αρκετά μοντέλα (Q)SAR, τα οποία είναι εύκολα στη χρήση. Ωστόσο, απαιτείται εμπειρία και σε βάθος κατανόηση των (Q)SAR προκειμένου να επαληθευτεί η αξιοπιστία και επάρκειά τους.

Τα αποτελέσματα των (Q)SAR μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντί δοκιμών όταν πληρούνται οι προϋποθέσεις που παρατίθενται στο παράρτημα XI (1.3) του κανονισμού REACH:

- (i) θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα μοντέλο (Q)SAR κατοχυρωμένης επιστημονικής εγκυρότητας·
- (ii) Η ουσία εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του μοντέλου (Q)SAR;
- (iii) η πρόβλεψη θα πρέπει να είναι κατάλληλη για τον αντίστοιχο κανονιστικό σκοπό· και
- (iv) οι πληροφορίες θα πρέπει να είναι επαρκώς τεκμηριωμένες.

Η αξιολόγηση των τριών πρώτων προαναφερθέντων σημείων οφείλει να συμπεριληφθεί στον φάκελο καταχώρισης, αν η πρόβλεψη των ιδιοτήτων της ουσίας προκύπτει με χρήση μοντέλων (Q)SAR.

Η ενότητα 3 του παρόντος πρακτικού οδηγού παρέχει αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τη διενέργεια της εν λόγω αξιολόγησης.

2.5 Στρατηγική για τη χρήση των αποτελεσμάτων (Q)SAR

Σε γενικές γραμμές, **συνιστάται η χρήση των αποτελεσμάτων (Q)SAR στο πλαίσιο προσέγγισης του βάρους της απόδειξης** ή ως επεξηγηματικό στοιχείο. Για παράδειγμα, οι προβλέψεις (Q)SAR μπορούν να υποστηρίξουν αποτελέσματα από δοκιμές οι οποίες δεν έχουν διενεργηθεί σύμφωνα με ορθή εργαστηριακή πρακτική (ΟΕΠ) ή σύμφωνα με αποδεκτές κατευθυντήριες γραμμές, εάν οι εν λόγω προβλέψεις έρχονται σε αντίθεση με τα πειραματικά αποτελέσματα. Μια συλλογή διαφόρων προβλέψεων οι οποίες δεν έχουν αξιολογηθεί ποιοτικά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από μόνη της για προσαρμογή.

Όταν χρησιμοποιούνται (Q)SAR, **συνιστάται να εκτελούνται όλα τα μοντέλα (Q)SAR** που είναι διαθέσιμα στον καταχωρίζοντα για την εκπλήρωση της παραμέτρου υπό εξέταση, ιδίως όταν τα μοντέλα είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους (π.χ. οι αλγόριθμοι βασίζονται σε διαφορετικές περιγραφικές παραμέτρους, δομικά στοιχεία με υψηλό βαθμό κινδύνου ή σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης). Η συμφωνία μεταξύ προβλέψεων που παράγονται από ανεξάρτητα και επιστημονικώς έγκυρα μοντέλα (Q)SAR αυξάνει την εμπιστοσύνη στη χρήση των προβλέψεων.

Οι προβλέψεις που καλύπτουν μερικές μόνο προϋποθέσεις που καθορίζονται στο παράρτημα XI (1.3) του κανονισμού REACH θα πρέπει να απορρίπτονται ή να εξηγείται ο λόγος για την παροχή των εν λόγω προβλέψεων, εφόσον θεωρείται ότι η παροχή τους εμπεριέχει ορισμένα οφέλη. Εάν οι υπόλοιπες προβλέψεις (έγκυρες και επαρκείς) καταδείξουν μικρές ποσοτικές

¹ Σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του μοντέλου (Q)SAR.

διαφορές, θα πρέπει να επιλεγεί το πλέον συντηρητικό αποτέλεσμα για περαιτέρω εξέταση. Εάν οι εν λόγω υπόλοιπες προβλέψεις καταδείξουν σημαντικές ποσοτικές διαφορές, ο καταχωρίζων πρέπει να αποφασίσει εάν οι εν λόγω διαφορές θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αξιολόγηση κινδύνου (για την απόδειξη της ασφαλούς χρήσης) ή/και την ταξινόμηση και επισήμανση.

Εάν το αποτέλεσμα της πρόβλεψης (Q)SAR είναι ποσοτικό αποτέλεσμα, επισημαίνεται ότι **όσο πιο κοντά στο κανονιστικό όριο βρίσκεται το προβλεπόμενο αποτέλεσμα, τόσο πιο ακριβής πρέπει να είναι η πρόβλεψη**. Για παράδειγμα, εάν ένα μοντέλο (Q)SAR προβλέψει LC₅₀ (για ψάρια σε 96 ώρες) ή 1,2 mg/L, τότε αυτή η τιμή πρόβλεψης πρέπει να είναι πλήρως αξιόπιστη προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η πραγματική τιμή LC₅₀ της ουσίας δεν είναι κάτω από το κανονιστικό όριο CLP του 1 mg/L. Αντιθέτως, αν όλα τα αποτελέσματα (Q)SAR (ακόμα και τα υπερσυντηρητικά αποτελέσματα ή τα αποτελέσματα χειρότερης περίπτωσης) δεν υπερβαίνουν το κανονιστικό όριο που αποτελεί το αντικείμενο ενδιαφέροντος, αυτό μπορεί να υποστηρίξει την εξαίρεση της πειραματικής μελέτης.

3. Τρόπος ελέγχου προβλέψεων QSAR

3.1 Είναι το μοντέλο (Q)SAR έγκυρο;

Όπως επισημαίνεται στο παράρτημα XI (1.3) του κανονισμού REACH, η εγκυρότητα του μοντέλου (Q)SAR είναι η πρώτη προϋπόθεση που πρέπει να πληρούται προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ένα αποτέλεσμα (Q)SAR. Για να ελέγξει την εγκυρότητα, ο ECHA εφαρμόζει τις αρχές του ΟΟΣΑ για την επικύρωση μοντέλων (Q)SAR². Πρόκειται για πέντε αρχές, σύμφωνα με τις οποίες ένα μοντέλο (Q)SAR θα πρέπει να συσχετίζεται με τα εξής:

1. **Μια καθορισμένη παράμετρο:** το μοντέλο πρέπει να προβλέπει την ίδια παράμετρο που θα μετρηθεί για την εκπλήρωση των απαιτήσεων που αναγράφονται στα παραρτήματα VII έως X του κανονισμού REACH. Για παράδειγμα, δεν μπορούν να γίνουν αποδεκτές προβλέψεις από ένα μοντέλο το οποίο προβλέπει γενικά «μεταλλαξιγένεση». Το μοντέλο θα πρέπει να προβλέπει το αποτέλεσμα μιας συγκεκριμένης δοκιμής ως «θετικό», «αρνητικό» ή «ασαφές» σε μια δοκιμή βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (δηλ. δοκιμή κατά Ames, η οποία απαιτείται βάσει του παραρτήματος VII, 8.4.1 του κανονισμού REACH). Ένα άλλο παράδειγμα εξαιρετικά ευρείας παραμέτρου είναι η γενική πρόβλεψη του «κατώτατου επιπέδου στο οποίο παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις για την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης (LOAEL)», από ένα σύνολο δεδομένων LOAEL εκπαίδευσης τα οποία βασίζονται σε διάφορους τρόπους δράσης, όργανα-στόχους, είδη ή πρωτόκολλα δοκιμών. Η αρχή αυτή συνδέεται με τις προβλέψεις που περιγράφονται σε επόμενο σημείο του εγγράφου.
2. **Έναν σαφή αλγόριθμο:** ο αλγόριθμος στον οποίο βασίζεται το μοντέλο πρέπει να είναι διαθέσιμος, ώστε να διασφαλίζεται η διαφάνεια και αναπαραγωγιμότητα του υπολογισμού. Οι προβλέψεις από ένα μοντέλο με χρήση αλγόριθμου ο οποίος δεν είναι διαθέσιμος (στον ECHA) προκειμένου να επαληθευτεί η λειτουργία του και να αναπαραχθούν οι προβλέψεις δεν μπορούν να θεωρηθούν αποδεκτές. Συγκεκριμένα, απαιτούνται ειδικά μέτρα προφύλαξης όταν για τη δημιουργία του μοντέλου (Q)SAR έχουν χρησιμοποιηθεί αδιαφανείς μέθοδοι, οι οποίες δεν είναι εύκολο να αναπαραχθούν (π.χ. τεχνητά νευρωνικά δίκτυα τα οποία χρησιμοποιούν πολλές δομικές περιγραφικές παραμέτρους).
3. **Ένα καθορισμένο τομέα εφαρμογής:** ο τομέας εφαρμογής και οι περιορισμοί του μοντέλου πρέπει να περιγράφονται, ώστε να είναι δυνατή η αξιολόγηση του τομέα εφαρμογής για τη συγκεκριμένη πρόβλεψη (βλ. ενότητα 3.2 του παρόντος εγγράφου). Οι συνηθέστερες μέθοδοι για την περιγραφή του τομέα εφαρμογής είναι η συνεκτίμηση των ευρών των επιμέρους περιγραφικών παραμέτρων και η συμπερίληψη των δομικών θραυσμάτων στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Δεν μπορούν να γίνουν αποδεκτές προβλέψεις από ένα μοντέλο χωρίς πληροφορίες σχετικά με τον τομέα εφαρμογής.
4. **Κατάλληλα μέτρα ελέγχου καλής εφαρμογής, ευστάθειας και προγνωστικότητας:** η αρχή αυτή εκφράζει την ανάγκη στατιστικής επικύρωσης του μοντέλου. Πρέπει να είναι διαθέσιμα στατιστικά στοιχεία σχετικά με την εσωτερική επικύρωση (έλεγχος καλής εφαρμογής και ευστάθεια) και την εξωτερική επικύρωση (προγνωστικότητα). Για παράδειγμα, για τα μοντέλα παλινδρόμησης, τα στατιστικά στοιχεία του μοντέλου παλινδρόμησης μπορούν να υποβάλλονται μέσω του συντελεστή συσχέτισης (R^2), του συντελεστή συσχέτισης αντεπικύρωσης (π.χ. από μια διαδικασία «εξαίρεσης ενός στοιχείου») (Q^2) και του τυπικού σφάλματος του μοντέλου (s). Επισημαίνεται ότι ένας R^2 κάτω του 0,7, ένας Q^2 κάτω του 0,5 ή ένα s άνω του 0,3 θα

² [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)

πρέπει να προειδοποιεί τον χρήστη της (Q)SAR για ενδεχόμενη χαμηλή επίδοση του μοντέλου (Q)SAR. Η εξωτερική επικύρωση θα πρέπει να έχει διενεργηθεί μέσω πρόβλεψης ενώσεων από εξωτερικό σύνολο, δηλ. ενώσεων οι οποίες δεν χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη του μοντέλου. Τα στατιστικά στοιχεία για την εξωτερική επικύρωση είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της αβεβαιότητας που σχετίζεται με τις προβλέψεις.

5. **Μια μηχανιστική ερμηνεία, εφόσον είναι εφικτό:** η αιτιολόγηση της αιτιώδους συνάφειας μεταξύ των περιγραφικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο και της προβλεφθείσας παραμέτρου αυξάνει την αξιοπιστία των προβλέψεων, π.χ. ένα μοντέλο SAR το οποίο προβλέπει την ευαισθητοποίηση του δέρματος μπορεί να βασίζεται σε δομικά στοιχεία με υψηλό βαθμό κινδύνου. Αν παρέχεται αιτιολόγηση σχετικά με το πώς τα δομικά στοιχεία με υψηλό βαθμό κινδύνου σχετίζονται με την ευαισθητοποίηση του δέρματος (για παράδειγμα, περιέχουν ηλεκτρονιόφιλες ομάδες για τη συνένωση με πρωτεΐνες), τότε αυξάνεται η αξιοπιστία της πρόβλεψης λόγω της δυνατότητας ερμηνείας του αποτελεσμάτων του μοντέλου.

Σε γενικές γραμμές, συνιστάται η παραπομπή σε ένα καλώς τεκμηριωμένο μοντέλο ή ένα έντυπο υποβολής μοντέλων (Q)SAR (QMRF), συνημμένο στον φάκελο καταχώρισης. Στην Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας του ECHA, Κεφάλαιο R.16: *(Q)SAR και ομαδοποίηση χημικών προϊόντων (R.6.1.9.1)*. Η [βάση δεδομένων μοντέλων \(Q\)SAR του Κοινού Κέντρου Ερευνών \(ΚΚΕρ\)](#) (Ευρετήριο QMRF) προορίζεται για την παροχή πληροφοριών για τα μοντέλα (Q)SAR που υποβάλλονται στο ΚΚΕρ για αξιολόγηση από ομότιμους κριτές.

Δεν προβλέπεται κάποια επίσημη διαδικασία έγκρισης για τα μοντέλα (Q)SAR. Η εγκυρότητα, η δυνατότητα εφαρμογής και η επάρκεια των μοντέλων (Q)SAR αξιολογείται κατά περίπτωση με την πρόβλεψη που δημιουργείται για τη χημική ουσία-στόχο.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Από ένα έγκυρο μοντέλο (Q)SAR δεν προκύπτει απαραίτητα μια έγκυρη πρόβλεψη. Είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί κατά πόσον η ουσία εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του μοντέλου (Q)SAR, κατά πόσον τα αποτελέσματα επαρκούν για την ταξινόμηση και επισήμανση ή/και την αξιολόγηση κινδύνου, και κατά πόσον παρέχεται επαρκής και αξιόπιστη τεκμηρίωση της εφαρμοζόμενης μεθόδου. Η ουσία εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του μοντέλου (Q)SAR;

3.2 Η ουσία εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του μοντέλου (Q)SAR;

Είναι σημαντικό να επαληθευτεί ότι η ουσία στόχος εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του μοντέλου. Η έννοια του πεδίου εφαρμογής εισήχθη προκειμένου να αξιολογηθεί η πιθανότητα κάλυψης μιας χημικής ουσίας από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης της (Q)SAR. Οι προβλέψεις εκτός του πεδίου εφαρμογής κατά κανόνα δεν είναι αξιόπιστες και η χρήση τους δεν είναι εύκολο να αιτιολογηθεί. Μια πρακτική προσέγγιση για να επαληθεύσετε αν μια ουσία εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής είναι να ελέγξετε τα ακόλουθα στοιχεία:

1. **Τομέας περιγραφικής παραμέτρου:** όπως επισημαίνεται στην προηγούμενη ενότητα, ο τομέας εφαρμογής ενός μοντέλου μπορεί να βασίζεται στο εύρος των περιγραφικών παραμέτρων των χημικών ουσιών οι οποίες υπάρχουν στα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης (π.χ. μοριακό βάρος, log Kow...). Επομένως, αν τα εν λόγω εύρη έχουν περιγραφεί, οι χρήστες των μοντέλων (Q)SAR θα πρέπει να ελέγξουν εάν η χημική ουσία-στόχος εμπίπτει στα εν λόγω εύρη. Αναμένεται οι περιγραφικές παράμετροι να κατανέμονται φυσιολογικά και να επεξηγούνται τυχόν σημαντικές αποκλίσεις. Τα συμπλέγματα ή άλλα προβλήματα στην κατανομή δεδομένων [τα οποία αφορούν τη μία ή και τις δύο μεταβλητές (εξαρτώμενη και ανεξάρτητη)] μπορεί να καταστήσουν άκυρο το μοντέλο και την πρόβλεψη που προκύπτει από αυτό.

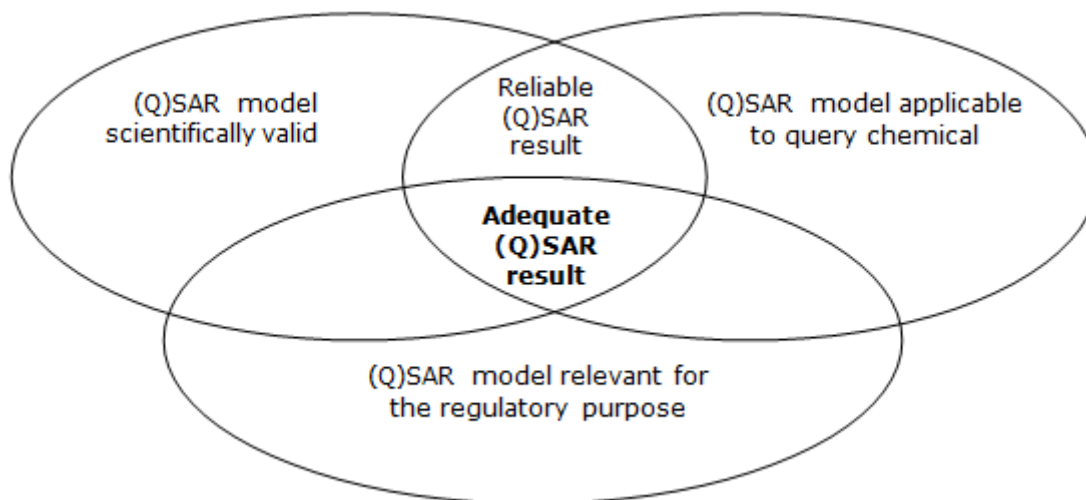
2. **Τομέας δομικών θραυσμάτων:** οι χρήστες των μοντέλων (Q)SAR θα πρέπει να ελέγχουν εάν οι (επιμέρους) δομές (δηλ. λειτουργικές ομάδες ή σημαντικά θραύσματα) της χημικής ουσίας-στόχου αντιπροσωπεύονται στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Επιπλέον, οι χρήστες μοντέλων (Q)SAR θα πρέπει επίσης να ελέγχουν εάν στη χημική ουσία-στόχο εμφανίζεται περισσότερες φορές ένα δεδομένο θραύσμα από τον μέγιστο αριθμό όλων των ενώσεων του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης (π.χ. αν η χημική ουσία-στόχος έχει τρεις ομάδες υδροξυλίου και οι ενώσεις στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης δεν έχουν περισσότερες από δύο ομάδες υδροξυλίου, τότε η χημική ουσία-στόχος μπορεί να θεωρηθεί ότι δεν εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής).
3. **Μηχανιστικός και μεταβολικός τομέας, εφόσον υπάρχει δυνατότητα:** ο έλεγχος των σημείων αυτών είναι περίπλοκος, ωστόσο εξακολουθεί να είναι εξαιρετικά πολύτιμος για την υποστήριξη της αξιοπιστίας της πρόβλεψης. Μία προσέγγιση θα ήταν η χρήση της εργαλειοθήκης QSAR του ΟΟΣΑ. Στο εργαλείο αυτό, οι «μέθοδοι δημιουργίας προφίλ» μπορούν να υποδείξουν εάν η χημική ουσία διαθέτει σχετικούς μηχανισμούς δράσης οι οποίοι δεν καλύπτονται από το μοντέλο (Q)SAR (δηλ. δεν καλύπτονται από τον αλγόριθμο/μηχανιστικό τομέα του), ενώ το κεφάλαιο «Μεταβολισμός/Μετατροπές» - το οποίο διατίθεται επίσης στην ενότητα «Δημιουργία προφίλ» της εργαλειοθήκης QSAR - μπορεί να υποδείξει μεταβολίτες/προϊόντα αποδόμησης που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Σημαντικές δυνητικές διαφορές ως προς την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση μεταξύ της χημικής ουσίας-στόχου και των χημικών ουσιών στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης μπορεί επίσης να καταστήσουν άκυρη την πρόβλεψη από ένα κατά τα άλλα έγκυρο μοντέλο. Τα σημεία αυτά δεν αντιμετωπίζονται διεξοδικά από τα εργαλεία και ενδεχομένως να πρέπει να εξεταστούν ξεχωριστά από το μοντέλο.
4. **Ανάλογα στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης:** η ύπαρξη στενών δομικών αναλόγων στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης του μοντέλου αυξάνει την αξιοπιστία της πρόβλεψης. Επομένως, εάν το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης είναι διαθέσιμο και το λογισμικό δεν το εκτελεί αυτόματα, ο χρήστης θα πρέπει να αναζητήσει στενά ανάλογα είτε χειροκίνητα (για μικρά σύνολα δεδομένων) ή με τη βοήθεια εργαλείων ΤΠ τα οποία παρέχουν λειτουργίες δομικής αναζήτησης.
5. **Ακρίβεια των προβλέψεων των μοντέλων για ανάλογα:** εάν υπάρχουν ουσίες παρόμοιες με την ουσία-στόχο, όταν τα πειραματικά αποτελέσματα για την παράμετρο που αποτελεί το αντικείμενο ενδιαφέροντος είναι γνωστά (π.χ. ανάλογα στα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης, στα σύνολα δεδομένων επικύρωσης ή από οποιαδήποτε άλλη πηγή), το μοντέλο μπορεί να εκτελεστεί για την πρόβλεψη των εν λόγω αναλόγων με τα πειραματικά αποτελέσματα (για να διαπιστωθεί πόσο ακριβές είναι τα μοντέλα για αυτές τις παρόμοιες ουσίες).
6. **Ζητήματα για συγκεκριμένες ουσίες:** κατ' αρχάς, και όπως αναφέρεται στην ενότητα 2.2, ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δίνεται στις ουσίες UVCB, τις πολυσυστατικές ουσίες, τα πρόσθετα, τις προσμείξεις, τους μεταβολίτες και τα προϊόντα αποδόμησης. Δεύτερον, τα περισσότερα μοντέλα (Q)SAR αναπτύσσονται για οργανικές χημικές ουσίες και δεν εξετάζουν την ιδιαιτερότητα ορισμένων τύπων χημικών ουσιών, όπως ιονιζόμενες ουσίες (π.χ. άλατα, ασθενή οξέα και βάσεις), ουσίες μεγάλου μοριακού βάρους (π.χ. πολυμερή), δυνητικά υδρολυόμενες ουσίες (π.χ. εστέρες, καρβαμικές ενώσεις), επιφανειοδραστικές ουσίες (π.χ. αλυσίδα υδρογονανθράκων με υδρόφιλη κεφαλή) και ισομερή (π.χ. στερεοϊσομερή, ταυτομερή).

3.3 Η πρόβλεψη του μοντέλου επαρκεί για την ταξινόμηση και επισήμανση ή/και την αξιολόγηση κινδύνου;

Για να είναι επαρκής μια πρόβλεψη (Q)SAR, δεν θα πρέπει απλώς να είναι αξιόπιστη (δηλ. να προκύπτει από ένα έγκυρο μοντέλο (Q)SAR και να εμπίπτει στον τομέα εφαρμογής του), αλλά και να είναι και κατάλληλο για τη λήψη κανονιστικής απόφασης.

Η επάρκεια της πρόβλεψης του μοντέλου για την ταξινόμηση και επισήμανση ή/και την αξιολόγηση κινδύνου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εκάστοτε παράμετρο. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερες πληροφορίες προκειμένου να αξιολογηθεί η επάρκεια της παραγόμενης πρόβλεψης στο πλαίσιο μιας κανονιστικής απόφασης.

Συνεπώς, για κάθε επιμέρους πρόβλεψη πρέπει να αξιολογείται η εγκυρότητα (τηρούνται οι πέντε αρχές του ΟΟΣΑ σχετικά με την επιστημονική εγκυρότητα ενός μοντέλου;), η εφαρμοσιμότητα (μπορούν να αναμένονται αξιόπιστες προβλέψεις αν εφαρμοστεί το μοντέλο στην υπό εξέταση ουσία;) και η καταλληλότητα (παράγονται οι απαιτούμενες πληροφορίες για την αξιολόγηση κινδύνου ή/και την ταξινόμηση και επισήμανση;). Πώς υποβάλλεται μια πρόβλεψη (Q)SAR στο IUCLID 5;

Εικόνα 1: Κριτήρια για τον προσδιορισμό ενός επαρκούς μοντέλου (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

Επιστημονικά έγκυρο μοντέλο (Q)SAR

Αξιόπιστο αποτέλεσμα (Q)SAR

Επαρκές αποτέλεσμα (Q)SAR

Μοντέλο (Q)SAR που είναι επαρκές για κανονιστικό σκοπό

Μοντέλο (Q)SAR που εφαρμόζεται στο υπό διερεύνηση χημικό προϊόν

Η ταξινόμηση και επισήμανση και η αξιολόγηση κινδύνων βασίζονται σε κατάλληλα διαμορφωμένες απαιτήσεις όσον αφορά τις δοκιμές (και τις παραμέτρους), τα όρια και την ανάλυση αβεβαιότητας.

Επομένως, τα αποτελέσματα από τα μοντέλα (Q)SAR θα πρέπει να είναι ισότιμα ως προς τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από την απαιτούμενη πειραματική δοκιμή.

Ορισμένα παραδείγματα ανεπάρκειας παρατίθενται εδώ:

- Δεν υπάρχουν ακόμη μοντέλα (Q)SAR τα οποία καλύπτουν πλήρως την περιπλοκότητα των παραμέτρων υψηλότερης βαθμίδας (π.χ. τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης ή τοξικότητα στην αναπαραγωγή). Μέχρι στιγμής, η χρήση των (Q)SAR ως αυτόνομων πληροφοριών για τις εν λόγω παραμέτρους δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή. Για παράδειγμα, οι δοκιμές τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης παρέχουν πολλά σημεία δεδομένων για επιπτώσεις σε συγκεκριμένους ιστούς (ειδική τοξικότητα στα όργανα-στόχους) και δεν αποτελούν το μόνο σημαντικό επίπεδο μη παρατήρησης δυσμενών επιδράσεων (NOAEL). Πράγματι, τα αποτελέσματα επιπτώσεων είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση άλλων δοκιμών όπως η τοξικότητα στην αναπαραγωγή ή για την ταξινόμηση εφάπαξ/επανειλημμένης έκθεσης (STOT SE/RE).
- Αν απαιτείται ένα ποσοτικό αποτέλεσμα [π.χ. για την παραγωγή ενός παράγωγου επιπέδου χωρίς επιπτώσεις (DNEL) ή για σκοπούς ταξινόμησης] και το μοντέλο παρέχει μόνο ποιοτικές προβλέψεις (π.χ. ένα αρνητικό ή θετικό αποτέλεσμα), τότε το μοντέλο πιθανώς δεν επαρκεί για τον συγκεκριμένο σκοπό.
- Η αβεβαιότητα που σχετίζεται με προβλέψεις κοντά στα κανονιστικά όρια πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Για παράδειγμα, αν η προβλεπόμενη από του στόματος LD50 σε αρουραίους δεν υπερβαίνει το όριο ταξινόμησης αλλά το τυπικό σφάλμα του μοντέλου

ή/και το σφάλμα της εκτίμησης είναι μεγαλύτερο από αυτό το κενό, τότε η πρόβλεψη πιθανώς να μην είναι επαρκής.

- Όπως απαιτείται για την πειραματική δοκιμή βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (δοκιμή κατά Ames), το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης του μοντέλου (Q)SAR θα πρέπει να περιλαμβάνει πειραματικά αποτελέσματα τα οποία καλύπτουν τα πέντε βακτηριακά στελέχη παρουσία και απουσία μεταβολικής δραστηριότητας (S9). Η πληροφορία αυτή πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην τεκμηρίωση του μοντέλου και ιδανικά και στην έκθεση πρόβλεψης.
- Τα μοντέλα (Q)SAR για την τοξικότητα στα ψάρια όπου τα πειραματικά αποτελέσματα για τις χημικές ουσίες στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης διενεργήθηκαν σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή δοκιμών του ΟΟΣΑ 204 (μελέτες 14 ημερών) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της μακροπρόθεσμης τοξικότητας στα ψάρια επειδή η διάρκεια της δοκιμής είναι πολύ σύντομη.
- Τα μοντέλα (Q)SAR που προβλέπουν την ημίσεια ζωή της βιοαποδόμησης μιας ένωσης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αυτόνομη αντικατάσταση μιας δοκιμής προσομοίωσης καθώς δεν καλύπτουν την ανάγκη προσδιορισμού των προϊόντων αποδόμησης (απαιτήσεις του παραρτήματος IX, 9.2.3 του κανονισμού REACH).

3.4 Πώς υποβάλλεται μια πρόβλεψη (Q)SAR στο IUCLID 5;

Όπως αναλύθηκε προηγουμένως στις ενότητες 2.4, 3.1, 3.2 και 3.3, οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να υποβάλλονται στο IUCLID:

- Πληροφορίες σχετικά με την εγκυρότητα του μοντέλου (Q)SAR.
- Επαλήθευση σύμφωνα με την οποία η ουσία εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του μοντέλου (Q)SAR.
- Αξιολόγηση της επάρκειας των αποτελεσμάτων για την ταξινόμηση και επισήμανση ή/και την αξιολόγηση κινδύνου.

Τα τρία αυτά στοιχεία πληροφοριών θα πρέπει να συντάσσονται σύμφωνα με το υπόδειγμα υποβολής μοντέλου (QMRF) και το υπόδειγμα υποβολής προβλέψεων (QPRF).

Τα υποδείγματα αυτά διατίθενται επίσης στα κεφάλαια R.6.1.10 και R.6.1.9 της [Καθοδήγησης σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας](#).

Η QMRF συνήθως παρέχεται από τον δημιουργό του μοντέλου ενώ η QPRF βασίζεται στην πρόβλεψη και θα πρέπει να καταρτίζεται από τον καταχωρίζοντα, βάσει των πληροφοριών στην έκθεση λογισμικού και στο εγχειρίδιο.

Το αρχείο μελέτης παραμέτρου για μια πρόβλεψη (Q)SAR πρέπει να υποβάλλεται στο IUCLID ως εξής:

Ομάδα πληροφοριών «Administrative data» (Διοικητικά στοιχεία)

- Το πεδίο «Type of information» (Τύπος πληροφοριών) όπου δηλώνεται «(Q)SAR».
- Πεδίο «Purpose flag» (Σημαία σκοπού) όπου δηλώνεται αν η εκτίμηση χρησιμοποιείται ως βασική μελέτη, επεξηγηματικό στοιχείο ή με προσέγγιση του βάρους της απόδειξης.
- Πεδίο «Reliability» (Αξιοπιστία) όπου δηλώνεται η βαθμολογία αξιοπιστίας, λαμβάνοντας υπόψη ότι για προβλέψεις (Q)SAR κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 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 ...

...

- Το πεδίο «Justification for type of information» (Αιτιολόγηση για τον τύπο πληροφοριών) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναφορά πληροφοριών ισότιμων με εκείνες που παρατίθενται στην QMRF και την QPRF. Κάνοντας κλικ στο πλήκτρο  και επιλέγοντας «Type 'QSAR prediction'» (Εισαγωγή πρόβλεψης QSAR) εμφανίζεται ένα πρότυπο ελεύθερου κειμένου που σας βοηθάει να συμπληρώσετε αυτό το πεδίο.

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)'

- Ειδάλλως, το πεδίο «Attached justification» (Συνημμένη αιτιολόγηση) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επισύναψη της QMRF και της QPRF.

Attached justification

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

Ομάδα πληροφοριών «Data source» (Πηγή δεδομένων)

- Το πεδίο «Title» (Τίτλος) χρησιμοποιείται για να δηλωθεί το όνομα και η έκδοση του προγράμματος ή/και ο τίτλος της δημοσίευσης. Το πεδίο «Year» (Έτος) πρέπει να συμπεριλαμβάνει το έτος έκδοσης του λογισμικού προγράμματος ή το έτος δημοσίευσης του μοντέλου (Q)SAR. Επιπλέον, το πεδίο «Bibliographic source» (Βιβλιογραφική πηγή) πρέπει να παρέχει πληροφορίες για το μοντέλο (Q)SAR.
- Πεδίο «Data access» (Πρόσβαση στα δεδομένα) όπου παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη δυνατότητα πρόσβασης στην πρόβλεψη.

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...						

+ Add... X Delete ↑ Move up ↓ Move down > Go to link target

Data access

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

Ομάδα πληροφοριών «Materials and methods» (Υλικά και μέθοδοι)

Θα πρέπει να είναι συμπληρωμένο είτε το πεδίο «Guideline» (Κατευθυντήρια γραμμή) [στον πίνακα, «Test guideline» (Κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής)] είτε το πεδίο «Principles of method if other than guideline» (Αρχές μεθόδου εάν διαφέρουν από την κατευθυντήρια γραμμή).

- Στο πεδίο «Guideline» (Κατευθυντήρια γραμμή), ο χρήστης μπορεί να επιλέξει «other guideline» (άλλη κατευθυντήρια γραμμή) και να συμπληρώσει κείμενο στο παρακείμενο πεδίο. Το κείμενο αυτό θα μπορούσε, επί παραδείγματι, να αναφέρεται στο έγγραφο καθοδήγησης R.6 του κανονισμού REACH για τις QSAR ή στις κατευθυντήριες γραμμές δοκιμών που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή δεδομένων για το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης.
- Διαφορετικά, στο πεδίο «Principles of method if other than guideline» (Αρχές μεθόδου εάν διαφέρουν από την κατευθυντήρια γραμμή), ο χρήστης μπορεί να παρέχει περισσότερες λεπτομέρειες/παραπομπές για το μοντέλο (Q)SAR.

Materials and methods ^

Test guideline

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

+ Add... Edit... X Delete ↑ Move up ↓ Move down

Principles of method if other than guideline

A₁ X

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

Ομάδα πληροφοριών «Test materials» (Υλικά δοκιμής)

- Το πεδίο «Test material information» (Πληροφορίες για το υλικό δοκιμής) θα πρέπει να περιλαμβάνει έναν σύνδεσμο προς την ουσία για την οποία διενεργήθηκε πρόβλεψη.
- Το σύστημα SMILES θα πρέπει να αναφέρεται στο πεδίο «Specific details on test material used for the study» (Ειδικά στοιχεία για το υλικό δοκιμής που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη).

Test material ^

Test material information

4-Methyl-2-hexene

Specific details on test material used for the study

A₁ X

SMILES: CCC(C)C=CC

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η καταχωρισμένη ουσία μπορεί να περιέχει περισσότερα από ένα συστατικά ή/και προσμείξεις. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ίσως είναι σκόπιμο να δημιουργείται ένα ξεχωριστό αρχείο μελέτης παραμέτρου για κάθε συστατικό/πρόσμειξη προκειμένου κάθε χημικό προϊόν να αντιμετωπίζεται χωριστά (αυτό συνιστάται αν τα συστατικά έχουν διαφορετικές ιδιότητες και άρα πρέπει να εφαρμοστούν διαφορετικά μοντέλα, αξιολογήσεις κλπ.).

Ομάδα πληροφοριών «Results and discussion» (Αποτελέσματα και συζήτηση)

- Το αποτέλεσμα της πρόβλεψης (Q)SAR θα πρέπει να αναφέρεται στα πεδία για τα δομημένα αποτελέσματα. Με αυτό τον τρόπο, ο χρήστης μπορεί να μεταφέρει αυτόματα πληροφορίες από αυτά τα πεδία αποτελεσμάτων στην έκθεση χημικής ασφάλειας (CSR), όταν χρησιμοποιηθεί το εργαλείο δημιουργίας αναφορών του IUCLID. Ο κατάλογος των προς συμπλήρωση πεδίων στην ομάδα πληροφοριών «Results and discussion» (Αποτελέσματα και συζήτηση) ποικίλλει ανάλογα με την παράμετρο.

Συνεπώς, συνιστάται στους χρήστες να συμβουλευονται το εγχειρίδιο «How to prepare registration and PPORD dossiers» (Οδηγίες για την κατάρτιση φακέλων καταχώρισης και PPORD), για οδηγίες σχετικά με τον τρόπο συμπλήρωσης των αποτελεσμάτων.

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

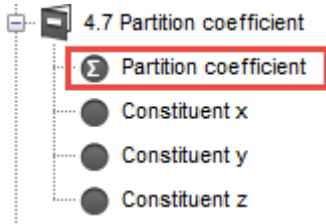
KOWWIN predicted that 4-Methyl-2-hexene has a log Kow = 3.49

- Αν δεν είναι δυνατή η συμπλήρωση όλων των πεδίων δομημένων αποτελεσμάτων που απαιτούνται για την επιτυχή ολοκλήρωση του ελέγχου τεχνικής πληρότητας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα πεδία «Remarks» (Παρατηρήσεις) (στο δεξιό άκρο του πίνακα) ή το πεδίο «Any other information on results incl. tables» (Κάθε άλλη πληροφορία για τα αποτελέσματα συμπ. πινάκων).

Περίληψη μελέτης παραμέτρου

Συνιστάται να δημιουργήσετε επιπλέον μια περίληψη μελέτης παραμέτρου όταν υπάρχουν

διαθέσιμα περισσότερα από ένα αρχεία μελέτης παραμέτρου και να παράσχετε τη συνολική αξιολόγηση για τη συγκεκριμένη παράμετρο. Αυτό θα επιτρέψει την αυτόματη μεταφορά των εν λόγω πληροφοριών στην CSR όταν χρησιμοποιηθεί το πρόσθετο εργαλείο CSR του IUCLID 5.



4. Πρακτικά παραδείγματα

Η ενότητα αυτή περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο αξιολογείται η αξιοπιστία των προβλέψεων QSAR. Η αξιολόγηση εξαρτάται από το λογισμικό και από τη στοχευόμενη παράμετρο. Τα παραδείγματα που χρησιμοποιούνται στην παρούσα ενότητα βασίζονται σε προγράμματα ηλεκτρονικού υπολογιστή τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως και διατίθενται δωρεάν. Το γεγονός ότι τα εν λόγω προγράμματα χρησιμοποιούνται σε αυτά τα παραδείγματα δεν συνεπάγεται την έγκρισή τους από τον ECHA.

Συνήθως, η χρήση των QSAR περιορίζεται μόνο σε ειδικούς. Σκοπός αυτών των πρακτικών παραδειγμάτων είναι να επιτραπεί σε λιγότερο έμπειρους χρήστες να χρησιμοποιούν και να ερμηνεύουν QSAR για ορισμένες τουλάχιστον παραμέτρους (όπως στα επόμενα παραδείγματα).

Τα προγράμματα που χρησιμοποιούνται στα παραδείγματα μπορούν να προβλέψουν διάφορες παραμέτρους. Ωστόσο, σε κάθε παράδειγμα έχει χρησιμοποιηθεί μόνο μία παράμετρος ανά πρόγραμμα (που αντιστοιχεί σε μία απαίτηση REACH). Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι προβλέψεις για διαφορετικές παραμέτρους από το ίδιο πρόγραμμα αναφέρονται (και μπορούν να αξιολογηθούν) με παρόμοιο τρόπο.

Οι τέσσερις παράμετροι που αποτέλεσαν αντικείμενο πρόβλεψης στα προηγούμενα παραδείγματα είναι παράμετροι log Kow, άμεσης βιοαποδομησιμότητας, βραχυπρόθεσμης τοξικότητας για τα ψάρια και οξείας τοξικότητας για θηλαστικά. Οι παράμετροι αυτές επιλέχθηκαν ως αντιπροσωπευτικές των απαιτήσεων των παραρτημάτων VII έως VIII του κανονισμού REACH για φυσικοχημικές ιδιότητες, την τύχη στο περιβάλλον, οικοτοξικολογικές και τοξικολογικές πληροφορίες.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

1) Εισαγωγή

Ο συντελεστής κατανομής n-οκτανόλη/νερό αποτελεί απαίτηση του κανονισμού REACH για όλες τις ουσίες που παράγονται ή εισάγονται σε ποσότητες άνω του ενός τόνου ετησίως (πάρτημα VII του κανονισμού REACH). Συνήθως εκφράζεται ως λογαριθμική τιμή, καλούμενη ως log Kow ή log P.

Υπάρχουν πολλά διαθέσιμα μοντέλα QSAR για την πρόβλεψη του log Kow. Το KOWWIN, το οποίο αποτελεί μέρος του προγράμματος EPI Suite, είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα προγράμματα. Το KOWWIN χρησιμοποιεί μια «σταθερά θραύσματος» για την πρόβλεψη του Kow. Οι μέθοδοι σταθεράς θραύσματος διαιρούν τη χημική δομή σε μικρότερα δομικά τμήματα (άτομα ή μεγαλύτερες λειτουργικές ομάδες). Κάθε θραύσμα σχετίζεται με μια προκαθορισμένη τομή συντελεστή, που ονομάζεται σταθερά θραύσματος. Η προβλεφθείσα τιμή log Kow λαμβάνεται από το άθροισμα όλων των σταθερών θραυσμάτων που εμφανίζονται στη χημική δομή.

Κατά τη στιγμή της σύνταξης του παρόντος εγχειριδίου, η τρέχουσα έκδοση του προγράμματος EPI Suite™ ήταν η 4.11, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την κατάρτιση του παρόντος παραδείγματος.

Σύνδεσμος στο πρόγραμμα (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>

2) Τρόπος ελέγχου της αξιοπιστίας της πρόβλεψης

Πληροφορίες για το μοντέλο QSAR	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
Περιγραφή του	Διαθέσιμες στη Βοήθεια του	Βλ. ενότητα 3.1 του παρόντος πρακτικού

σήματος	KOWWIN ³ στην ενότητα «Methodology» (Μεθοδολογία).	οδηγού.
Στατιστικά στοιχεία (έλεγχος καλής εφαρμογής και ευστάθεια)	Διαθέσιμες στη Βοήθεια του KOWWIN στην ενότητα «Accuracy & Domain» (Ακρίβεια και Τομέας).	Βλ. ενότητα 3.1 του παρόντος πρακτικού οδηγού.
Πληροφορίες σχετικά με τον τομέα εφαρμογής	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
Γενικός τομέας εφαρμογής (χημικές κατηγορίες που καλύπτονται/δεν καλύπτονται από το μοντέλο)	Διαθέσιμες στην πρώτη σελίδα του EPI Suite (« <i>Ο σκοπούμενος τομέας εφαρμογής είναι οι οργανικές χημικές ουσίες. Οι ανόργανες και οργανομεταλλικές χημικές ουσίες συνήθως δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής.</i> ») και στις ενότητες «Ionisation» (Ιονισμός) και «Zwitterion Considerations» (Ζητήματα σχετικά με τα επαμφοτερίζοντα ιόντα) της Βοήθειας του KOWWIN.	Όπως επισημαίνεται στην ενότητα 3.2 σημείο 6 του παρόντος πρακτικού οδηγού, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται σε ορισμένους τύπους χημικών ουσιών. Το KOWWIN περιλαμβάνει ορισμένες «διορθώσεις» για ιονίζουσες και επαμφοτερίζουσες ουσίες προκειμένου να βελτιώσει τη χαμηλή προγνωστικότητα για τις εν λόγω ουσίες.
Τομέας περιγραφικής παραμέτρου	Διαθέσιμες στη Βοήθεια του KOWWIN στην ενότητα «Accuracy & Domain» (Ακρίβεια και Τομέας).	Ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει εάν η χημική ουσία-στόχος εμπίπτει στο εύρος μοριακού βάρους των χημικών ενώσεων που περιλαμβάνονται στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (δηλ. μεταξύ 18 και 720).
Τομέας δομικού θραύσματος	Στο παράθυρο αποτελεσμάτων του KOWWIN παρατίθενται τα θραύσματα (και ο αριθμός τους) που υπάρχουν στη χημική ουσία-στόχο. Στο παράρτημα Δ της Βοήθειας του KOWWIN παρέχεται ο μέγιστος αριθμός θραυσμάτων που προκύπτουν σε κάθε επιμέρους χημική ένωση του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης.	Ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει εάν ο αριθμός κάθε θραύσματος που υπάρχει στη χημική ουσία-στόχο (στήλη «NUM» στο παράθυρο αποτελεσμάτων του KOWWIN) δεν υπερβαίνει τον μέγιστο αριθμό του εν λόγω θραύσματος που προκύπτει σε κάθε επιμέρους ένωση του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης (στήλη «Training set/Max» (Σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης/Μέγ. στο παράρτημα D της Βοήθειας του KOWWIN)). Σημειώσεις για συγκεκριμένες επιμέρους δομές: - Για ορισμένες επιμέρους δομές, το KOWWIN αναφέρει συντελεστές διόρθωσης. Σε αυτή την περίπτωση, ο χρήστης θα πρέπει να εκτελέσει την επαλήθευση που περιγράφεται ανωτέρω για τους αριθμούς των θραυσμάτων.

³ Κάνοντας κλικ στην καρτέλα «Help» (Βοήθεια) στο πάνω μέρος του παραθύρου KOWWIN, αποκτάτε πρόσβαση στη Βοήθεια του KOWWIN.

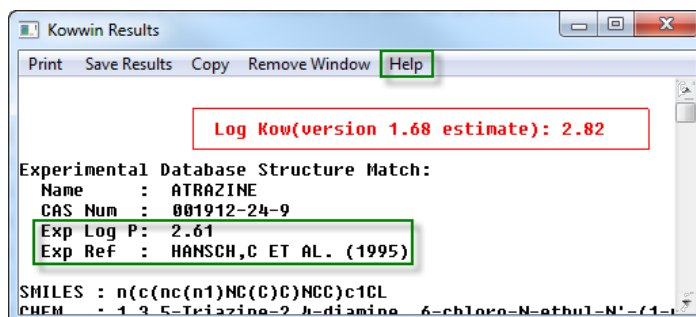
		- Για ορισμένες επιμέρους δομές, έχει εκτιμηθεί ο συντελεστής (σε αυτή την περίπτωση θα αναφέρεται ως σημείωση στο παράθυρο αποτελεσμάτων του KOWWIN). Επισημαίνεται ότι η εκτίμηση αυτή δημιουργεί επιπρόσθετη αβεβαιότητα για το σύνολο της πρόβλεψης.
Σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και σύνολο δεδομένων επικύρωσης	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
	<p>Ο χρήστης μπορεί να κάνει λήψη των συνόλων δεδομένων εκπαίδευσης και επικύρωσης μέσω του συνδέσμων που παρέχονται στο κάτω μέρος της ενότητας «Ακρίβεια και Τομέας» της Βοήθειας του KOWWIN.</p> <p>Ο πρώτος σύνδεσμος παρέχει ένα αρχείο Excel με χημικές ονομασίες και τις πειραματικές και εκτιμώμενες τιμές του log Kow: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Ο δεύτερος σύνδεσμος παρέχει ένα αρχείο SDF με τις ίδιες πληροφορίες όπως το αρχείο Excel, συν δομικές πληροφορίες⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>Ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει εάν υπάρχουν ανάλογα μεγάλης ομοιότητας στα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης και επικύρωσης (είτε χειροκίνητα στο αρχείο Excel είτε αυτόματα με το αρχείο SDF). Εάν υπάρχουν ανάλογα μεγάλης ομοιότητας, ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει πόσο έγκυρη είναι η πρόβλεψή τους από το KOWWIN.</p>

3) Πρόσθετες πληροφορίες για το EPI Suite

- Τα αρχεία της Βοήθειας του EPI Suite δεν έχουν ακριβώς τον ίδιο πίνακα περιεχομένων για τα διάφορα προγράμματα εκτίμησης (π.χ. για τα KOWWIN, BIOWIN...). Επομένως, ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει κάθε αρχείο Βοήθειας για να προσδιορίσει τις πληροφορίες που απαιτούνται για τον έλεγχο της αξιοπιστίας της πρόβλεψης (όπως έγινε για το KOWWIN στον παραπάνω πίνακα).

⁴ Υπάρχουν πολλά διαθέσιμα εργαλεία για την ανάγνωση αρχείων SDF. Τα εργαλεία αυτά επιτρέπουν στους χρήστες την απεικόνιση των χημικών ουσιών, την αναζήτηση δομικών αναλόγων μεγαλύτερης ομοιότητας ή την αναζήτηση συγκεκριμένων επιμέρους δομών. Ορισμένα από αυτά τα εργαλεία είναι διαθέσιμα δωρεάν (π.χ. το Ktime ή η Εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ).

- Αρκετά προγράμματα του EPI Suite εμφανίζουν το πειραματικό αποτέλεσμα της χημικής ουσίας-στόχου, εάν αποτελεί μέρος των συνόλων δεδομένων εκπαίδευσης ή επικύρωσης. Για παράδειγμα, το KOWWIN περιέχει μια βάση δεδομένων με περίπου 13.500 πειραματικά log Kow και αν μια πειραματική τιμή log Kow είναι διαθέσιμη για τη χημική ουσία-στόχο, θα εμφανιστεί στο παράθυρο «Results» (Αποτελέσματα) (βλ. το πράσινο ορθογώνιο στην παρακάτω εικόνα). Στην προκειμένη περίπτωση, συνιστάται η αναφορά των εν λόγω πειραματικών δεδομένων και η εκτίμηση των αποτελεσμάτων του EPI Suite σε δύο διαφορετικά αρχεία μελέτης παραμέτρων.



4.2 Άμεση βιοαποδομησιμότητα (VEGA)

1) Εισαγωγή

Η άμεση βιοαποδομησιμότητα αποτελεί απαίτηση του κανονισμού REACH για όλες τις ουσίες που παράγονται ή εισάγονται σε ποσότητες άνω του ενός τόνου ετησίως (παράρτημα VII του κανονισμού REACH). Το κύριο αποτέλεσμα μιας δοκιμής άμεσης βιοαποδομησιμότητας είναι η ταξινόμηση της χημικής ουσίας είτε ως «άμεσα βιοαποδομήσιμη» είτε ως «μη άμεσα βιοαποδομήσιμη».

Η πλατφόρμα VEGA περιέχει διάφορα μοντέλα QSAR για διάφορες παραμέτρους. Ένα από αυτά τα μοντέλα προβλέπει την άμεση βιοαποδομησιμότητα (μοντέλο που αναπτύχθηκε από το Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Το μοντέλο αυτό βασίζεται σε δομικές προειδοποιήσεις.

Τέσσερα σύνολα επιμέρους δομών (δηλ. θραυσμάτων) περιλαμβάνονται σε αυτό το μοντέλο και τα εν λόγω σύνολα ταξινομούνται ως «μη άμεσα βιοαποδομήσιμα», «πιθανώς μη άμεσα βιοαποδομήσιμα», «άμεσα βιοαποδομήσιμα» και «πιθανώς άμεσα βιοαποδομήσιμα». Μια χημική ουσία-στόχος θεωρείται πάντα μη βιοδιασπώμενη, αν εντοπιστεί τουλάχιστον ένα θραύσμα που σχετίζεται με «μη άμεση βιοαποδομησιμότητα».

Κατά τη στιγμή της σύνταξης του παρόντος εγχειριδίου, η τρέχουσα έκδοση του προγράμματος VegaNIC ήταν η 1.1.0, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την κατάρτιση του παρόντος παραδείγματος.

Σύνδεσμος στο πρόγραμμα (Q)SAR: <http://www.vega-qsar.eu/>

2) Τρόπος ελέγχου της αξιοπιστίας της πρόβλεψης

Πληροφορίες σχετικά με το μοντέλο (Q)SAR	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
Περιγραφή του σήματος	Διαθέσιμες στο κεφάλαιο «Guide to Ready Biodegradability Model» (Οδηγός για το μοντέλο άμεσης βιοαποδομησιμότητας) ⁵ (στις ενότητες 1.2, 1.4 και 1.5).	Βλ. ενότητα 3.1 του παρόντος πρακτικού οδηγού.
Στατιστικά στοιχεία (έλεγχος καλής εφαρμογής και ευστάθεια)	Διαθέσιμες στο κεφάλαιο «Guide to Ready Biodegradability Model» (Οδηγός για το μοντέλο άμεσης βιοαποδομησιμότητας) (στην ενότητα 1.6).	Βλ. ενότητα 3.1 του παρόντος πρακτικού οδηγού.

⁵ Αυτός ο οδηγός μπορεί να τηλεφορτωθεί από το πρόγραμμα VEGA κάνοντας κλικ στην καρτέλα «SELECT» (Επιλογή), στη συνέχεια στην καρτέλα «Environ» (Περιβάλλον) και τέλος στο εικονίδιο με το ερωτηματικό δίπλα στο στοιχείο «Ready Biodegradability model (IRFMN)» (Μοντέλο άμεσης βιοαποδομησιμότητας (IRFMN)).

Πληροφορίες σχετικά με τον τομέα εφαρμογής	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
Γενικός τομέας εφαρμογής (χημικές κατηγορίες που καλύπτονται/δεν καλύπτονται από το μοντέλο)	Μερικώς διαθέσιμες στην έκθεση πρόβλεψης Vega.	<p>Εάν εμφανίζονται λιγότερα από τρία «χρυσά αστέρια» στην ενότητα 1 της έκθεσης Vega, αυτό σημαίνει ότι τουλάχιστον ένα πρόβλημα εντοπίστηκε για την πρόβλεψη και ότι, επομένως, η πρόβλεψη μπορεί να μην είναι αξιόπιστη. Σε αυτή την περίπτωση, ο χρήστης θα πρέπει να διερευνήσει τα προβλήματα προσεκτικά. Επισημαίνεται ότι τα προβλήματα επεξηγούνται αναλυτικότερα στην ενότητα 3.2 της έκθεσης VEGA.</p> <p>Επιπλέον, όπως επισημαίνεται στην ενότητα 3.2 σημείο 6 του παρόντος πρακτικού οδηγού, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται σε ορισμένους τύπους χημικών ουσιών.</p>
Τομέας περιγραφικής παραμέτρου	Δεν ισχύει καθώς το μοντέλο αυτό βασίζεται μόνο σε θραύσματα/δομικές προειδοποιήσεις	<p>Το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης του μοντέλου βασίζεται σε δοκιμές που διενεργούνται σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία 301C του ΟΟΣΑ. Ορισμένες ουσίες οδήγησαν σε αναξιόπιστα αποτελέσματα με τη χρήση της εν λόγω οδηγίας (π.χ. ουσίες πτητικές, απορροφητικές και χαμηλής υδατοδιαλυτότητας). Επομένως, εάν η ουσία στόχος έχει χαμηλή υδατοδιαλυτότητα, υψηλή τάση ατμών ή υψηλό log K_{oc}, τότε ο χρήστης θα πρέπει να έχει υπόψη του ότι η πρόβλεψη μπορεί να είναι λανθασμένη.</p> <p>Επιπλέον, ο χρήστης θα πρέπει να επαληθεύσει εάν υπάρχουν ανάλογα μεγάλης ομοιότητας στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (ιδίως εάν η ουσία-στόχος έχει μεγάλο μοριακό βάρος).</p>

Τομέας δομικού θραύσματος	Διαθέσιμες στο κεφάλαιο «Guide to Ready Biodegradability Model» (Οδηγός για το μοντέλο άμεσης βιοαποδομησιμότητας) και στην έκθεση πρόβλεψης Vega.	Εάν η χημική ουσία-στόχος δεν περιέχει κανένα από τα θραύσματα που αναφέρονται στις ενότητες 1.4 και 1.5 του οδηγού του μοντέλου, τότε δεν παρέχεται πρόβλεψη από το εργαλείο. Επιπλέον, στην ενότητα 3.2 της έκθεσης πρόβλεψης Vega, εάν ο «έλεγχος ομοιότητας ατομοκεντρικών θραυσμάτων» παρέχει δείκτη ACF <1, αυτό σημαίνει ότι υπάρχει τουλάχιστον ένα ατομοκεντρικό θραύσμα της χημικής ουσίας-στόχο το οποίο δεν εντοπίστηκε στις ενώσεις του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης (ή το οποίο παρουσιάζεται σπάνια). Σε αυτή την περίπτωση, ο χρήστης θα πρέπει να προσδιορίσει εάν αυτά τα σπάνια θραύσματα ή τα θραύσματα που λείπουν (παρατίθενται στην ενότητα 4.1 της έκθεσης, εφόσον υπάρχει) θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη βιοαποδόμηση.
---------------------------	--	---

Σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και σύνολο δεδομένων επικύρωσης	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
	Διαθέσιμες στο αρχείο «Σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (απλό κείμενο με SMILES)» ⁶ .	Το αρχείο αυτό περιέχει το SMILES των ενώσεων του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης και των ενώσεων του συνόλου δεδομένων δοκιμής. Η έκθεση VEGA παρουσιάζει, στην ενότητα 3.1, τις ενώσεις με τη μεγαλύτερη ομοιότητα που υπάρχουν στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και στο σύνολο δεδομένων δοκιμής. Ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει στην εν λόγω ενότητα εάν οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν μεγάλες ομοιότητες με τη χημική ουσία-στόχο και αν το πειραματικό τους αποτέλεσμα συμφωνεί με το προβλεπόμενο.

3) Πρόσθετες πληροφορίες για τη χρήση

Εάν υπάρχει ένα πειραματικό αποτέλεσμα για τη χημική ουσία-στόχο στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης ή στο σύνολο δεδομένων δοκιμής, τα δεδομένα αυτά θα εμφανίζονται στην έκθεση

⁶ Το αρχείο αυτό μπορεί να τηλεφορτωθεί από το πρόγραμμα VEGA κάνοντας κλικ στην καρτέλα «SELECT» (Επιλογή), στη συνέχεια στην καρτέλα «Environ» (Περιβάλλον) και τέλος στο εικονίδιο με το ερωτηματικό δίπλα στο στοιχείο «Ready Biodegradability model (IRFMN)» (Μοντέλο άμεσης βιοαποδομησιμότητας (IRFMN)).

VEGA (στην ενότητα 1 της έκθεσης). Σε αυτή την περίπτωση, ο χρήστης θα πρέπει να αναζητήσει για περισσότερες πληροφορίες για τη συγκεκριμένη δοκιμή, π.χ. πραγματοποιώντας αναζήτηση για τη συγκεκριμένη πειραματική δοκιμή στην Εργαλειοθήκη QSAR, και να αναφέρει τις λεπτομέρειες της εν λόγω δοκιμής σε αρχείο μελέτης παραμέτρου το οποίο αφορά αποκλειστικά τη συγκεκριμένη πειραματική μελέτη.

4.3 Βραχυπρόθεσμη τοξικότητα σε ψάρια

1) Εισαγωγή

Η δοκιμή βραχυπρόθεσμης τοξικότητας στα ψάρια αποτελεί απαίτηση του κανονισμού REACH για όλες τις ουσίες που παράγονται ή εισάγονται σε ποσότητες άνω των δέκα τόνων ετησίως (παράρτημα VIII του κανονισμού REACH). Η παράμετρος που θα προκύψει είναι η LC50, η οποία είναι η θανατηφόρος συγκέντρωση για το 50% των ψαριών.

Το πρόγραμμα κατηγορίας οικολογικών σχέσεων δομής-δραστικότητας (ECOSAR) είναι μια συλλογή μοντέλων QSAR τα οποία εκτιμούν την τοξικότητα στο υδάτινο περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένης της βραχυπρόθεσμης τοξικότητας στα ψάρια. Τα περισσότερα μοντέλα ECOSAR βασίζονται στις σχέσεις μεταξύ του log Kow και της τοξικότητας (LC50 ή EC50) και λαμβάνουν υπόψη διάφορες δομικές κατηγορίες.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Όσον αφορά τα προγράμματα EPI Suite και το ECOSAR, το ECOSAR αναπτύχθηκε και συντηρείται ως αυτόνομο πρόγραμμα. Παρόλο που η τελευταία έκδοση του ECOSAR (v.1.11) έχει συμπεριληφθεί στην τελευταία έκδοση του EPI Suite (v.4.11), εξακολουθεί να συνιστάται η χρήση του αυτόνομου προγράμματος ECOSAR, καθώς ενημερώνει τον χρήστη εάν μια πειραματική τιμή είναι διαθέσιμη για τη χημική ουσία-στόχο,

Σύνδεσμος στο πρόγραμμα (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

2) Τρόπος ελέγχου της αξιοπιστίας της πρόβλεψης

Πληροφορίες σχετικά με το μοντέλο (Q)SAR	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
Περιγραφή του σήματος	Διαθέσιμες στη Βοήθεια του ECOSAR ⁷ , στην ενότητα «Interpreting QSAR Class Ref Docs» (Ερμηνεία των εγγράφων αναφοράς της κατηγορίας QSAR) και σε κάθε «Έγγραφο εξίσωσης QSAR» των διαφόρων κατηγοριών χημικών ουσιών.	Βλ. ενότητα 3.1 του παρόντος πρακτικού οδηγού.

⁷ Κάνοντας κλικ στην καρτέλα «Help» (Βοήθεια) στο πάνω μέρος του παραθύρου ECOSAR, αποκτάτε πρόσβαση στη Βοήθεια του ECOSAR.

<p>Στατιστικά στοιχεία (έλεγχος καλής εφαρμογής και ευστάθεια)</p>	<p>Διαθέσιμες στη Βοήθεια του ECOSAR, σε κάθε «Έγγραφο εξίσωσης QSAR» των διαφόρων κατηγοριών χημικών ουσιών.</p>	<p>Βλ. ενότητα 3.1 του παρόντος πρακτικού οδηγού. Για παράδειγμα, ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει ότι:</p> <ul style="list-style-type: none">- Το R^2 (δηλ. ο συντελεστής συσχετισμού ή προσδιορισμού) δεν είναι πολύ χαμηλός (π.χ. δεν είναι κάτω από 0,7),- Τα σημεία δεδομένων δεν είναι υπερβολικά λίγα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς αρκετές κατηγορίες ECOSAR περιέχουν μόνο ένα ή ελάχιστα σημεία δεδομένων τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αναξιόπιστες προβλέψεις.- Η γραμμική παλινδρόμηση δεν βασίζεται σε σποραδικά σημεία δεδομένων.
--	---	--

Πληροφορίες σχετικά με τον τομέα εφαρμογής	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
<p>Γενικός τομέας εφαρμογής (χημικές κατηγορίες που καλύπτονται/δεν καλύπτονται από το μοντέλο)</p>	<p>Διαθέσιμες στη Βοήθεια του ECOSAR, στις ενότητες «Chemicals that should not be profiled» (Χημικές ουσίες για τις οποίες δεν πρέπει να δημιουργηθεί προφίλ), «Surfactants» (Επιφανειοδραστικές ουσίες) και «Special ECOSAR classes/dyes» (Ειδικές κατηγορίες ECOSAR/βαφές).</p>	<p>Ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει εάν η χημική ουσία του είναι μία από αυτές «για τις οποίες δεν πρέπει να δημιουργηθεί προφίλ» με το ECOSAR, ή αν θα πρέπει να προβλεφθεί με τη χρήση ειδικής κατηγορίας ECOSAR.</p> <p>Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι τα περισσότερα μοντέλα ECOSAR βασίζονται σε σχέσεις μεταξύ του log Kow και της τοξικότητας (LC50 ή EC50) οι οποίες εξετάζουν την πρόσληψη χημικών ουσιών κατά την υδάτινη φάση.</p> <p>Για πολύ υδροφοβικές ή απορροφητικές ουσίες, η πρόσληψη από τα τρόφιμα μπορεί επίσης να αποτελεί σημαντική οδό έκθεσης.</p> <p>Επιπλέον, άλλες ιδιότητες της ουσίας μπορεί να ενεργοποιήσουν ειδικούς τρόπους δράσης (π.χ. η ουσία ενδέχεται να είναι πιο αντιδραστική εάν δεσμεύει πρωτεΐνες).</p> <p>Τέλος, θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ότι ορισμένες κατηγορίες χημικών ουσιών οι οποίες εκδηλώνουν υπερβάλλουσα τοξικότητα (σε σύγκριση με το βασικό μοντέλο τοξικότητας) δεν έχουν ακόμα συμπεριληφθεί στο πρόγραμμα ECOSAR.</p>

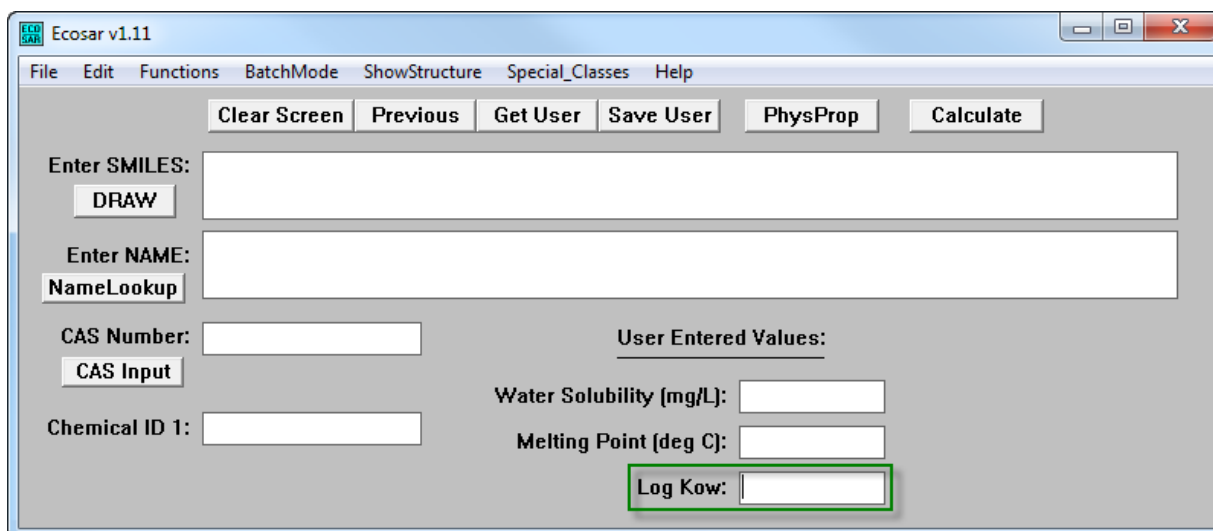
<p>Τομέας περιγραφικής παραμέτρου</p>	<p>Διαθέσιμες στη Βοήθεια του ECOSAR, σε κάθε «Έγγραφο εξίσωσης QSAR» των διαφόρων κατηγοριών χημικών ουσιών, και στο παράθυρο αποτελεσμάτων του ECOSAR.</p>	<p>Ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει ότι το μοριακό βάρος (MB) της χημικής ουσίας-στόχου δεν υπερβαίνει το 1.000. Το μοριακό βάρος της χημικής ουσίας-στόχου επισημαίνεται στο παράθυρο αποτελεσμάτων του ECOSAR.</p> <p>Αν το log Kow της ένωσης υπερβαίνει το μέγιστο log Kow του μοντέλου που αφορά ειδικά την κατηγορία (π.χ. LC50 για ψάρια σε 96 ώρες, η μέγιστη τιμή log Kow ποικίλλει μεταξύ των μοντέλων κατηγορίας από 2,6 έως 8,2 ενώ συχνά είναι 5) ή αν η προβλεπόμενη επίπτωση (π.χ. LC50 για ψάρια σε 96 ώρες) υπερβαίνει την υδατοδιαλυτότητα της ένωσης, τότε η πρόβλεψη μπορεί να είναι αναξιόπιστη και τα δεδομένα μακροπρόθεσμης τοξικότητας μπορεί να είναι πιο κατάλληλα. Αναλυτικές οδηγίες σχετικά με τον τρόπο ελέγχου των σημείων αυτών παρατίθενται στην ενότητα γ) κατωτέρω.</p>
<p>Τομέας δομικού θραύσματος</p>	<p>Μπορούν να προσδιοριστούν από κάθε «Έγγραφο εξίσωσης QSAR» των διαφόρων κατηγοριών χημικών ουσιών (εκτός από τις ειδικές κατηγορίες «βαφές» και «επιφανειοδραστικές ουσίες»).</p>	<p>Κάθε «Έγγραφο εξίσωσης QSAR» παρέχει το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης του συγκεκριμένου μοντέλου κατηγορίας. Σε αυτά τα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης, παρέχονται οι αριθμοί CAS και οι χημικές ονομασίες [εάν δεν θεωρούνται εμπιστευτικές (CBI)].</p> <p>Αυτό απαιτεί μη αυτόματες διαδικασίες, καθώς η μορφή των συνόλων δεδομένων εκπαίδευσης δεν είναι δομημένα κατάλληλα για αναζήτηση.</p> <p>Υπάρχουν διαθέσιμα προγράμματα λογισμικού⁸ που βοηθάνε τον χρήστη να εξαγάγει τις χημικές δομές εάν είναι απαραίτητο. Επιπλέον, το σύνολο του δομικού τομέα του μοντέλου δεν μπορεί να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν ενώσεις CBI στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης.</p>

⁸ Αρκετά προγράμματα λογισμικού επιτρέπουν στους χρήστες να εξαγάγουν τη χημική δομή από τον αριθμό CAS ή από τη χημική ονομασία. Ορισμένα από αυτά τα προγράμματα είναι διαθέσιμα δωρεάν (π.χ. το Chemspider ή η Εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ).

Σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και σύνολο δεδομένων επικύρωσης	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
	<p>Τα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης όλων των μοντέλων (εκτός των ειδικών κατηγοριών για τις βαφές και τις επιφανειοδραστικές ουσίες) είναι διαθέσιμα από την ενότητα «Έγγραφο εξίσωσης QSAR» κάθε κατηγορίας χημικής ένωσης.</p> <p>Ωστόσο, ορισμένες από τις ενώσεις στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης είναι εμπιστευτικές (CBI).</p> <p>Στο ECOSAR δεν υπάρχουν σύνολα δεδομένων επικύρωσης (δοκιμής).⁹</p>	<p>Ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει εάν υπάρχουν ανάλογα μεγάλης ομοιότητας στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης του συγκεκριμένου μοντέλου κατηγορίας (βάσει των παρεχόμενων αριθμών CAS ή των χημικών ονομασιών).</p> <p>Εάν υπάρχουν ανάλογα μεγάλης ομοιότητας, ο χρήστης θα πρέπει να συγκρίνει την τιμή πρόβλεψής τους με την πειραματική τιμή τους.</p>

3) Πρόσθετες πληροφορίες για τη χρήση

- Στο ECOSAR, όλες οι προβλέψεις (εκτός των επιφανειοδραστικών ουσιών και των βαφών) βασίζονται στο log Kow. Από προεπιλογή, το ECOSAR εκτιμά το Kow χρησιμοποιώντας το KOWWIN. Ωστόσο, εάν οι χρήστες έχουν στη διάθεσή τους μια τιμή log Kow που προκύπτει από αξιόπιστη μέτρηση, θα πρέπει να την εισαγάγουν στην οθόνη εισαγωγής δεδομένων (βλ. το στιγμιότυπο οθόνης παρακάτω). Η τιμή αυτή θα ληφθεί υπόψη από το μοντέλο και θα μειώσει την αβεβαιότητα της πρόβλεψης.



⁹ Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές εκδόσεις αναθεωρημένες από ομότιμους κριτές, οι οποίες αξιολογούν την εξωτερική απόδοση του ECOSAR.

- Εάν υπάρχει ένα πειραματικό αποτέλεσμα για τη χημική ουσία-στόχο στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης, τα δεδομένα αυτά θα εμφανίζονται στο παράθυρο αποτελεσμάτων ECOSAR (βλ. «Διαθέσιμα δεδομένα μέτρησης από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης ECOSAR» στην παρακάτω εικόνα). Στην προκειμένη περίπτωση, συνιστάται η αναφορά των εν λόγω πειραματικών δεδομένων και η εκτίμηση των αποτελεσμάτων

Available Measured Data from ECOSAR Training Set						
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

ECOSAR σε δύο διαφορετικά αρχεία μελέτης παραμέτρων.

- Εάν η ένωση έχει ταξινομηθεί σε ειδική κατηγορία (π.χ. κατηγορία «Αλδεΐδες, μονοσυστατική ουσία»), τότε θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο επίπτωσης αυτής της κατηγορίας και όχι μόνο εκείνο από την κατηγορία «Ουδέτερες, οργανικές» (δηλ. βασική πιθανότητα τοξικότητας). Σε γενικές γραμμές, εάν το πρόγραμμα προσδιορίσει διάφορες κατηγορίες, συνιστάται να χρησιμοποιήσετε το πιο συντηρητικό επίπεδο επίπτωσης από οποιαδήποτε από αυτές τις κατηγορίες (και να λάβετε υπόψη την πιθανή συνεργιστική επίπτωση τοξικότητας αυτών των επιμέρους κατηγοριών).
- Κάθε «Έγγραφο εξίσωσης QSAR» είναι ειδικό ανά κατηγορία και ορισμένα περιέχουν περισσότερες πληροφορίες από ό,τι άλλα, στις επικεφαλίδες «ΕΦΑΡΜΟΓΗ» και «ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ» (βλ. παραδείγματα κατωτέρω). Επομένως, οι χρήστες θα πρέπει να διαβάζουν προσεκτικά το «Έγγραφο εξίσωσης QSAR» της συγκεκριμένης κατηγορίας/παραμέτρου για την οποία θέλουν να διενεργήσουν πρόβλεψη.

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 LC₅₀ values that were ~100x more toxic than estimations predicted from the aliphatic amine class.

- Όπως επισημαίνεται στον πίνακα της ενότητας β) (βλ. τομέας περιγραφικής παραμέτρου), αν το log Kow της ένωσης υπερβαίνει το μέγιστο log Kow του μοντέλου που αφορά ειδικά την κατηγορία ή αν η τιμή της προβλεπόμενης επίπτωσης υπερβαίνει την υδατοδιαλυτότητα της ένωσης, τότε η πρόβλεψη μπορεί να είναι αναξιόπιστη (βλ. παράθυρο αποτελεσμάτων ECOSAR παρακάτω).

ECOSAR Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

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)

- Οι τιμές χρόνιας οξικτοξικότητας (ChV) μπορούν να προβλεφθούν με το ECOSAR. Ωστόσο, οι χρήστες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα ακόλουθα σημεία:
 - Τα μοντέλα (Q)SAR που είναι διαθέσιμα για την πρόβλεψη αυτών των τιμών χρόνιας τοξικότητας βασίζονται συχνά σε μικρά έως πολύ μικρά σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης.
 - Η τιμή χρόνιας τοξικότητας (ChV) ορίζεται ως ο γεωμετρικός μέσος όρος της συγκέντρωσης μη παρατηρούμενης επίδρασης (NOEC) και της κατώτατης συγκέντρωσης στην οποία παρατηρούνται επιπτώσεις (LOEC) Ωστόσο, σύμφωνα με τον κανονισμό REACH, οι NOEC είναι οι συγκεντρώσεις επίπτωσης που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των δεδομένων μακροπρόθεσμης τοξικότητας σε υδρόβιους οργανισμούς. Μια προσέγγιση για δημιουργία της NOEC είναι η διαίρεση της ChV με $\sqrt{2}$.
 - Οι λόγοι οξείας προς χρόνια τοξικότητα (ACR) χρησιμοποιούνται από το ECOSAR όταν λείπουν μετρούμενα δεδομένα σε μια κατηγορία. Οι προβλέψεις αυτές επισημαίνονται με ένα θαυμαστικό (!) στο παράθυρο αποτελεσμάτων ECOSAR (βλ. στιγμιότυπο οθόνης παρακάτω) και θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή.

ECOSAR Results

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Phenol Amines : Fish ChV 0.565 ?

NOTE: ? = exclamation designates: The toxicity value was estimated through application of acute-to-chronic ratios per methods outlined in the ECOSAR Methodology Document provided in the ECOSAR Help Menu.

4.4 Οξεία τοξικότητα σε αρουραίους (T.E.S.T.)

1) Εισαγωγή

Η από του στόματος οξεία τοξικότητα αποτελεί απαίτηση του κανονισμού REACH για όλες τις ουσίες που παράγονται ή εισάγονται σε ποσότητες άνω του ενός τόνου ετησίως (πάρτημα VII του κανονισμού REACH). Το προτιμώμενο είδος δοκιμής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές δοκιμών του ΟΟΣΑ είναι ο αρουραίος, και η παράμετρος που πρέπει να εξαχθεί είναι η LD50 (συνήθως εκφράζεται σε mg/kg σωματικού βάρους).

Τα περισσότερα προγράμματα λογισμικού που προβλέπουν οξεία τοξικότητα από το στόμα διατίθενται στο εμπόριο, εκτός από το T.E.S.T. (Εργαλείο λογισμικού εκτίμησης τοξικότητας) το οποίο διατίθεται δωρεάν από τον Οργανισμό Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ. Το εργαλείο αυτό παρέχει τέσσερις διαφορετικές μεθόδους για την πρόβλεψη της οξείας τοξικότητας από το στόμα σε αρουραίους: ιεραρχική, FDA, πλησιέστερης γειτνίασης και συναίνεσης.

Η μέθοδος συναίνεσης προβλέπει την τοξικότητα λαμβάνοντας απλώς υπόψη έναν μέσο όρο από τις προβλεπόμενες τιμές τοξικότητας από τις άλλες τρεις μεθόδους (ιεραρχική, FDA και πλησιέστερης γειτνίασης).

Αυτή η μέθοδος συναίνεσης θα πρέπει να είναι η προτιμώμενη μέθοδος χρήσης, καθώς επιτυγχάνει τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την ακρίβεια και την αξιοποίηση της πρόβλεψης σε σύγκριση με τις άλλες τρεις μεθόδους. Για τον έλεγχο της αξιοπιστίας των προβλέψεων που προκύπτουν από την εν λόγω μέθοδο συναίνεσης, ο χρήστης θα πρέπει να αξιολογήσει την αξιοπιστία των τριών άλλων μεθόδων. Επομένως, οι πληροφορίες που παρέχονται στον ακόλουθο πίνακα αφορούν και τις τέσσερις εν λόγω μεθόδους.

Κατά τη στιγμή της σύνταξης του παρόντος εγχειριδίου, η τρέχουσα έκδοση του προγράμματος T.E.S.T. ήταν η 4.1, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την κατάρτιση του παρόντος παραδείγματος.

Σύνδεσμος στο πρόγραμμα (Q)SAR: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

2) Τρόπος ελέγχου της αξιοπιστίας της πρόβλεψης

Πληροφορίες σχετικά με το μοντέλο (Q)SAR	Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;	Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου
Περιγραφή του σήματος	Διαθέσιμες στο T.E.S.T. Οδηγός χρήστη ¹⁰ , στις ενότητες 1.2 και 2.2 με τίτλο «Μεθοδολογίες QSAR».	<p>Οι τέσσερις μέθοδοι περιγράφονται αναλυτικά στην ενότητα 2.2 του Οδηγού Χρήστη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι καμία από τις εν λόγω μεθόδους δεν περιλαμβάνει μηχανιστικές ερμηνείες.</p> <p>Η ιεραρχική μέθοδος και η μέθοδος FDA βασίζονται σε αλγορίθμους ομαδοποίησης και γενετικούς αλγορίθμους οι οποίοι οδηγούν σε εξισώσεις (και περιγραφικές παραμέτρους) που ποικίλουν ανάλογα με τη χημική ουσία-στόχο.</p> <p>Στη μέθοδο πλησιέστερης γειτνίασης, η προβλεπόμενη τοξικότητα είναι ο μέσος όρος των τιμών τοξικότητας των τριών χημικών ουσιών με τις μεγαλύτερες ομοιότητες (δομικά ανάλογα) στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης.</p>

¹⁰ Κάνοντας κλικ στην καρτέλα «Help» (Βοήθεια) στην πάνω δεξιά γωνία του παραθύρου T.E.S.T., αποκτάτε πρόσβαση στον Οδηγό Χρήστη.

<p>Στατιστικά στοιχεία (έλεγχος καλής εφαρμογής και ευστάθεια)</p>	<p>Διαθέσιμες στο T.E.S.T. Οδηγός χρήστη, στις ενότητες 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 και 4.4.1.</p>	<p>Στην ενότητα 4.4.1 του Οδηγού χρήστη, αναφέρεται ότι η R^2 είναι μικρότερη από 0,6 για την ιεραρχική μέθοδο, τη μέθοδο FDA και τη μέθοδο πλησιέστερης γειτνίασης, και ότι η $\frac{R^2-R_0^2}{R^2}$ είναι μεγαλύτερη από 0,1 και για τις τέσσερις μεθόδους.</p> <p>Ως εκ τούτου, οι μέθοδοι αυτές δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για αποδεκτή ισχύ πρόβλεψης όπως επισημαίνεται στην ενότητα 2.3.1 του προγράμματος T.E.S.T. Χώρα χρήστη</p> <p>Επιπλέον, επισημαίνεται στην ενότητα 4.4.1 του Οδηγού χρήστη ότι «<i>Τα στατιστικά στοιχεία πρόβλεψης για αυτή την παράμετρο δεν ήταν τόσο ικανοποιητικά όσο εκείνα για τις άλλες παραμέτρους. Αυτό δεν αποτελεί έκπληξη καθώς η εν λόγω παράμετρος έχει υψηλότερο βαθμό πειραματικής αβεβαιότητας και έχει αποδειχθεί ότι η μοντελοποίησή της είναι πιο δύσκολη από ό,τι άλλες παράμετροι</i>».</p>
<p>Πληροφορίες σχετικά με τον τομέα εφαρμογής</p>	<p>Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;</p>	<p>Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου</p>
<p>Γενικός τομέας εφαρμογής (χημικές κατηγορίες που καλύπτονται/δεν καλύπτονται από το μοντέλο)</p>	<p>Διαθέσιμες στο T.E.S.T. Οδηγός χρήστη, στην ενότητα 3.4.</p>	<p>Για παράδειγμα, στην ενότητα 3.4 του Οδηγού χρήστη, αναφέρεται ότι «<i>τα άλατα, τα απροσδιόριστα ισομερικά μείγματα, τα πολυμερή ή τα μείγματα αφαιρέθηκαν [από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης]</i>».</p> <p>Ως εκ τούτου, οι εν λόγω τύποι ουσιών δεν θα πρέπει να προβλέπονται με το πρόγραμμα T.E.S.T.</p>

<p>Τομέας περιγραφικής παραμέτρου</p>	<p>Πληροφορίες είναι διαθέσιμες στο πρόγραμμα T.E.S.T. Οδηγός χρήστη (ενότητες 2.1 και 2.2.1, 2.2.2).</p>	<p>Για την ιεραρχική μέθοδο και τη μέθοδο FDA, μπορούν να χρησιμοποιηθούν 797 περιγραφικές παράμετροι στην εξίσωση του μοντέλου, ανάλογα με τη χημική ουσία-στόχο.</p> <p>Οι μέθοδοι αυτές παρέχουν πρόβλεψη μόνο εάν η χημική ουσία-στόχος κυμαίνεται εντός των ευρών των τιμών περιγραφικών παραμέτρων για τις χημικές ουσίες στην ομάδα (για τις περιγραφικές παραμέτρου που εμφανίζονται στο μοντέλο της ομάδας).</p> <p>Όσον αφορά τη μέθοδο πλησιέστερης γειτνίασης, οι διαφορές περιγραφικών παραμέτρων μεταξύ της χημικής ομάδας-στόχου και των δομικών αναλόγων της δεν λαμβάνονται υπόψη από το πρόγραμμα T.E.S.T.</p> <p>Για να αυξηθεί η εμπιστοσύνη στις προβλέψεις που παρέχονται από αυτές τις τρεις μεθόδους, ο χρήστης μπορεί ενδεχομένως να ελέγξει εάν η χημική ουσία-στόχος εμπίπτει στα εύρη του log Kow και του μοριακού βάρους των ενώσεων στην ομάδα (ή σε εκείνα των τριών πλησιέστερων ενώσεων).</p>
<p>Τομέας δομικού θραύσματος</p>	<p>Σχετικές πληροφορίες είναι διαθέσιμες στο πρόγραμμα T.E.S.T. Οδηγός χρήστη (ενότητες 2.2.1 και 2.2.2).</p>	<p>Η ιεραρχική μέθοδος και η μέθοδος FDA παρέχουν πρόβλεψη μόνο εάν οι ενώσεις στην ομάδα διαθέτουν τουλάχιστον ένα παράδειγμα για κάθε ένα από τα θραύσματα που περιέχονται στη χημική ουσία-στόχο.</p> <p>Όσον αφορά τη μέθοδο πλησιέστερης γειτνίασης, οι δομικές διαφορές μεταξύ της χημικής ομάδας-στόχου και των δομικών αναλόγων της δεν λαμβάνονται υπόψη από το πρόγραμμα T.E.S.T.</p> <p>Επομένως, οι χρήστες θα πρέπει να ελέγχουν οπτικά αυτό το σημείο από την έκθεση T.E.S.T.</p>
<p>Σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και σύνολο δεδομένων επικύρωσης</p>	<p>Πού θα αναζητήσετε γενικές πληροφορίες;</p>	<p>Τρόπος χρήσης του παρόντος εγχειριδίου</p>

Η έκθεση αποτελεσμάτων για κάθε μία από τις τέσσερις μεθόδους εμφανίζει τις προβλέψεις για τις χημικές ουσίες με τις μεγαλύτερες ομοιότητες στο σύνολο δεδομένων επικύρωσης (δηλ. το σύνολο δεδομένων πρόβλεψης ή το σύνολο δεδομένων εξωτερικής δοκιμής), και στη συνέχεια τις προβλέψεις για τις χημικές ουσίες με τις μεγαλύτερες ομοιότητες στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης.

Επιπλέον, ο χρήστης μπορεί να κάνει λήψη των συνόλων δεδομένων εκπαίδευσης και επικύρωσης σε μορφή αρχείων SDF μέσω του συνδέσμου που παρέχεται στο κάτω μέρος της ιστοσελίδας:

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

Στην έκθεση αποτελεσμάτων για κάθε μέθοδο, για τις προβλέψεις που διενεργούνται σε ανάλογα στα σύνολα δεδομένων επικύρωσης και εκπαίδευσης, ο χρήστης θα πρέπει να ελέγχει τα εξής:

- εάν οι εν λόγω τιμές πρόβλεψης είναι κοντά στις πειραματικές τιμές· και
- εάν το μέσο απόλυτο σφάλμα (MAE) για τα εν λόγω ανάλογα δεν είναι μεγαλύτερο από το MAE ολόκληρου του συνόλου (αυτό θα εμφανίζεται με τη μορφή ενός κόκκινου κελιού, αντί πράσινου κελιού).

3) Πρόσθετες πληροφορίες για τη χρήση

- Αν υπάρχει ένα πειραματικό αποτέλεσμα για τη χημική ουσία-στόχο στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης ή στο σύνολο δεδομένων επικύρωσης (δηλ. σύνολο δεδομένων πρόβλεψης ή σύνολο δεδομένων εξωτερικής δοκιμής), τα δεδομένα αυτά θα εμφανίζονται στην έκθεση αποτελεσμάτων T.E.S.T. (βλ. «^aNote» στο παρακάτω στιγμιότυπο οθόνης). Ο χρήστης μπορεί να ελέγξει αυτή την πειραματική τιμή κάνοντας κλικ στο όνομα της πηγής (στο παρακάτω παράδειγμα, κάνοντας κλικ στο «ChemidPlus»). Στην προκειμένη περίπτωση, συνιστάται η αναφορά των εν λόγω πειραματικών δεδομένων και η εκτίμηση των αποτελεσμάτων T.E.S.T. σε δύο διαφορετικά αρχεία μελέτης παραμέτρων.

Prediction results		
Endpoint	Experimental value (CAS= 28785-06-0) Source: ChemidPlus	Predicted value ^a
Oral rat LD ₅₀ -Log10(mol/kg)	1.97	1.92
Oral rat LD ₅₀ mg/kg	1599.21	1762.18

^aNote: the test chemical was present in the external test set.

- Ορισμένες μέθοδοι (ιεράρχηση, FDA και μέθοδος συμβολής ομάδας) παρέχουν το «διάστημα πρόβλεψης» (δηλ. 90 % διάστημα εμπιστοσύνης) στην έκθεση αποτελεσμάτων. Όταν χρησιμοποιούνται αυτά τα διαστήματα, ο χρήστης θα πρέπει να ελέγξει ότι δεν αλληλοεπικαλύπτονται με ένα κανονιστικό όριο (π.χ. όρια CLP, ανθεκτικής, βιοσυσσωρευσίμης και τοξικής ουσίας (ABT) ή αξιολόγησης κινδύνου).

Προσάρτη 1. Μοντέλα QSAR που σχετίζονται με παραμέτρους REACH

Τα υπολογιστικά προγράμματα QSAR που παρατίθενται στο παρόν προσάρτημα είναι ευρέως γνωστά και παρέχονται για ενημέρωση των καταχωριζόντων REACH σχετικά με τη διαθεσιμότητα των μοντέλων QSAR για κάθε μία από τις παραμέτρους REACH. Ωστόσο, το παρόν προσάρτημα δεν αποτελεί εξαντλητικό κατάλογο των διαθέσιμων προγραμμάτων, ούτε κατάλογο κανονιστικών επικυρωμένων μοντέλων QSAR. Μέχρι στιγμής, οι περισσότερες τοξικολογικές και οικοτοξικολογικές πληροφορίες που απαιτούνται δυνάμει του κανονισμού REACH σπάνια καλύπτονται μόνο με τις προβλέψεις QSAR.

1. Φυσικοχημικές παράμετροι

Παράμετρος	Εργαλείο λογισμικού	Μοντέλα / Ενότητες	Διατίθεται δωρεάν ή στο εμπόριο
Σημείο τήξης/πήξης	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	MPBPVP	Δωρεάν διαθέσιμο
Σημείο βρασμού	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	MPBPVP	Δωρεάν διαθέσιμο
	T.E.S.T. US EPA.	T _b = κανονικό σημείο ζέσεως	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα Σημείο βρασμού/Τάση ατμών	Εμπορικά
Σχετική πυκνότητα	T.E.S.T. US EPA.	Density	Δωρεάν διαθέσιμο
Πίεση ατμών	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	MPBPVP	Δωρεάν διαθέσιμο
	T.E.S.T. US EPA.	Τάση ατμών στους 25°C	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα Σημείο βρασμού/Τάση ατμών	Εμπορικά
Επιφανειακή τάση	T.E.S.T. US EPA.	Επιφανειακή τάση στους 25°C	Δωρεάν διαθέσιμο
Υδατοδιαλυτότητα	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	WSKOW και WATERNT	Δωρεάν διαθέσιμο
	T.E.S.T. US EPA.	Υδατοδιαλυτότητα στους 25°C	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα διαλυτότητας στο νερό	Εμπορικά
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Φυσικοχημική και βιοφαρμακευτική ενότητα	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Περιγραφικές παράμετροι ADMET	Εμπορικά
Συντελεστής κατανομής (log K _{ow})	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του	KOWWIN	Δωρεάν διαθέσιμο

	Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)		
	VEGA (IRFMN)	Μοντέλα QSAR	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα LogP	Εμπορικά
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Φυσικοχημική και βιοφαρμακευτική ενότητα	Εμπορικά
	JChem (ChemAxon)	Προλεκτήρας LogP/logD	Εμπορικά
Σημείο ανάφλεξης	T.E.S.T. US EPA.	Σημείο ανάφλεξης	Δωρεάν διαθέσιμο
Σταθερά διαστάσεως	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	pKa από την ACD/Labs	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα pKa	Εμπορικά
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Φυσικοχημική και βιοφαρμακευτική ενότητα	Εμπορικά
	JChem (ChemAxon)	Προλεκτήρας pKa	Εμπορικά
Ιξώδες	T.E.S.T. US EPA.	Ιξώδες στους 25°C	Δωρεάν διαθέσιμο

2. Οδοί και τύχη στο περιβάλλον

Παράμετρος ¹¹	Εργαλείο λογισμικού	Μοντέλα/Ενότητες	Διατίθεται δωρεάν ή στο εμπόριο
Υδρόλυση	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	HYDROWIN	Δωρεάν διαθέσιμο
Άμεση βιοαποδομησιμότητα	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Μοντέλο μη άμεσης βιοαποικοδομησιμότητας από την DTU	Δωρεάν διαθέσιμο
	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	BIOWIN και BioHCwin	Δωρεάν διαθέσιμο
	VEGA (IRFMN)	Μοντέλο IRFMN	Δωρεάν διαθέσιμο
	CATALOGIC (LMC)	Διάφορα μοντέλα 301 του ΟΟΣΑ	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Μοντέλο αερόβιας βιοαποδομησιμότητας	Εμπορικά
	Meta-PC (MultiCASE)	Κανόνες ειδικών για την αερόβια μικροβιακή βιοαποδόμηση	Εμπορικά
Βιοσυσσώρευση σε υδρόβια είδη	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	BCFBAF	Δωρεάν διαθέσιμο
	T.E.S.T. US EPA.	Συντελεστής βιοσυσσώρευσης	Δωρεάν διαθέσιμο
	VEGA (IRFMN)	Μοντέλα CAESAR, Meylan και KNN/Συγκριτικής ανάλυσης	Δωρεάν διαθέσιμο
	CASE Ultra (MultiCASE)	Δέσμη μοντέλων οικοτοξικότητας	Εμπορικά
	CATALOGIC (LMC)	Δύο βασικά μοντέλα ΣΒΣ	Εμπορικά
Έλεγχος προσρόφησης/εκρόφησης	EPI Suite (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	KOCWIN	Δωρεάν διαθέσιμο

11 Η απαίτηση του κανονισμού REACH «Δοκιμή προσομοίωσης στα ύδατα, το έδαφος ή τα ιζήματα και προσδιορισμός των προϊόντων αποδόμησης» δεν αναγράφεται σε αυτόν τον πίνακα καθώς, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν διαθέσιμα εργαλεία/μοντέλα QSAR για αυτή την παράμετρο.

3. Οικοτοξικολογικές παράμετροι

Παράμετρος ¹²	Εργαλείο λογισμικού	Μοντέλα / Ενότητες	Διατίθεται δωρεάν ή στο εμπόριο
Βραχυπρόθεσμη τοξικότητα σε ψάρια	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Λιποκέφαλος φοξίνος, LC50 στις 96 ώρες από την DTU	Δωρεάν διαθέσιμο
	ECOSAR (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	Ψάρια, LC50, 96 ώρες	Δωρεάν διαθέσιμο
	T.E.S.T. US EPA.	Λιποκέφαλος φοξίνος, LC50 (96 ώρες)	Δωρεάν διαθέσιμο
	VEGA (IRFMN)	Μοντέλο ταξινόμησης SarPy/IRFMN και KNN/Συγκριτικής ανάλυσης	Δωρεάν διαθέσιμο
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Ενότητα τοξικότητας	Εμπορικά
	CASE Ultra (MultiCASE)	Δέσμη μοντέλων οικοτοξικότητας	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Λιποκέφαλος φοξίνος, LC50	Εμπορικά
Μακροπρόθεσμη τοξικότητα σε ψάρια	ECOSAR (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	Ψάρια, ChV ¹³	Δωρεάν διαθέσιμο
Βραχυπρόθεσμη τοξικότητα σε υδρόβια ασπόνδυλα	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Daphnia magna EC50 στις 48 ώρες από την DTU	Δωρεάν διαθέσιμο
	ECOSAR (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	Δάφνια, LC50, 48 ώρες	Δωρεάν διαθέσιμο
	T.E.S.T. US EPA.	Daphnia magna LC50 (48 ώρες)	Δωρεάν διαθέσιμο
	VEGA (DEMETRA)	Daphnia Magna LC50 (48 ώρες)	Δωρεάν διαθέσιμο
	ADMET Predictor	Ενότητα τοξικότητας	Εμπορικά

12 Οι ακόλουθες απαιτήσεις του κανονισμού REACH δεν αναγράφονται σε αυτόν τον πίνακα καθώς, εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν διαθέσιμα εργαλεία/μοντέλα QSAR για τις συγκεκριμένες παραμέτρους: Τοξικότητα σε υδρόβιους μικροοργανισμούς (δοκιμή αναστολής της αναπνοής από ενεργοποιημένη ιλύ), Μακροπρόθεσμη τοξικότητα σε οργανισμούς ιζημάτων, Μακροπρόθεσμη τοξικότητα σε υδρόβια ασπόνδυλα, Βραχυπρόθεσμη τοξικότητα στα φυτά, Τοξικότητα σε χερσαία φυτά

Τοξικότητα σε χερσαίους μικροοργανισμούς, και Μακροπρόθεσμη τοξικότητα σε ψάριαN

13 Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτές τις τιμές χρόνιας τοξικότητας, βλ. ενότητα 4.3. γ) του παρόντος πρακτικού οδηγού.

Παράμετρος ¹²	Εργαλείο λογισμικού	Μοντέλα/Ενότητες	Διατίθεται δωρεάν ή στο εμπόριο
	(Simulations Plus)		
	Discovery Studio (Accelrys)	Δάφνια EC50	Εμπορικά
Μακροπρόθεσμη τοξικότητα σε υδρόβια ασπόνδυλα	ECOSAR (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	Δάφνια, ChV ¹¹	Δωρεάν διαθέσιμο
Τοξικότητα για τα υδρόβια φυτά (άλγες)	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Pseudokirchneriella s. EC50 στις 72 ώρες από την DTU	Δωρεάν διαθέσιμο
	ECOSAR (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	Πράσινες άλγες, EC50, 96 ώρες	Δωρεάν διαθέσιμο
Βραχυπρόθεσμη τοξικότητα σε υδρόβια ασπόνδυλα	ECOSAR (Οργανισμός Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ)	Γεωσκώληκες, LC50, 14 ημέρες	Δωρεάν διαθέσιμο

4. Τοξικολογικές παράμετροι

Παράμετρος	Εργαλείο λογισμικού	Μοντέλα/Ενότητες	Διατίθεται δωρεάν ή στο εμπόριο
Οξεία τοξικότητα	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Μοντέλα για την οξεία τοξικότητα σε τρωκτικά, από την ACD/Labs	Δωρεάν διαθέσιμο
	T.E.S.T. US EPA.	Από του στόματος LD50 σε αρουραίους	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Εκτίμηση οξείας τοξικότητας	Εμπορικά
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Ενότητα τοξικότητας	Εμπορικά
	CASE Ultra (MultiCASE)	Δέσμη μοντέλων οξείας τοξικότητας	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Από του στόματος LD50 σε αρουραίους και τοξικότητα δια της εισπνοής LD50 σε αρουραίους	Εμπορικά
Ερεθισμός του δέρματος ή διάβρωση του δέρματος	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Κατηγορία ερεθιστικών ουσιών του δέρματος	Δωρεάν διαθέσιμο
	Εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ	Κανόνες συμπερίληψης (και εξαίρεσης) ερεθιστικών/διαβρωτικών ουσιών του δέρματος από το BfR	Δωρεάν διαθέσιμο
	ToxTree (ΚΚΕρ)	Ερεθισμός ή διάβρωση του δέρματος	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα ερεθιστικών ουσιών του δέρματος	Εμπορικά
	CASE Ultra (MultiCASE)	Δέσμη μοντέλων τοξικότητας για το δέρμα/τους οφθαλμούς	Εμπορικά
	Derek (Lhasa)	Προειδοποιήσεις ερεθισμού (του δέρματος)	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Ερεθισμός του δέρματος	Εμπορικά
Οφθαλμικός ερεθισμός	Εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ	Κανόνες συμπερίληψης (και εξαίρεσης) ερεθιστικών/διαβρωτικών ουσιών των οφθαλμών από το BfR	Δωρεάν διαθέσιμο
	ToxTree (ΚΚΕρ)	Ερεθισμός και διάβρωση των οφθαλμών	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα ερεθιστικών ουσιών του δέρματος	Εμπορικά
	CASE Ultra (MultiCASE)	Δέσμη μοντέλων τοξικότητας για το δέρμα/τους οφθαλμούς	Εμπορικά
	Derek (Lhasa)	Προειδοποιήσεις ερεθισμού (των οφθαλμών)	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Ερεθισμός των οφθαλμών	Εμπορικά
Ευαισθητοποίηση του δέρματος	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Μοντέλο αλλεργικής δερματοπάθειας	Δωρεάν διαθέσιμο
	Εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ	Προειδοποιήσεις δέσμευσης πρωτεϊνών για την	Δωρεάν διαθέσιμο

Παράμετρος	Εργαλείο λογισμικού	Μοντέλα/Ενότητες	Διατίθεται δωρεάν ή στο εμπόριο
		ευαισθητοποίηση του δέρματος από το OASIS	
	ToxTree (ΚΚΕρ)	Τομείς αντιδρασσιμότητας της ευαισθητοποίησης του δέρματος	Δωρεάν διαθέσιμο
	VEGA (IRFMN)	Μοντέλο CAESAR	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα ερεθιστικών ουσιών του δέρματος	Εμπορικά
	CASE Ultra (MultiCASE)	Δέσμη μοντέλων τοξικότητας για το δέρμα/τους οφθαλμούς	Εμπορικά
	Derek (Lhasa)	Ευαισθητοποίηση του δέρματος	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Ευαισθητοποίηση του δέρματος	Εμπορικά
	TIMES (LMC)	Ευαισθητοποίηση του δέρματος με αυτοοξειδωση	Εμπορικά
Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Ενότητα τοξικότητας	Εμπορικά
	CASE Ultra (MultiCASE)	Διάφορες δέσμες μοντέλων που σχετίζονται με την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης	Εμπορικά
	Derek (Lhasa)	Διάφορες παράμετροι που σχετίζονται ε) τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	LOAEL χρόνιας τοξικότητας (από του στόματος) σε αρουραίους	Εμπορικά
	Leadscope	Διάφορα μοντέλα που σχετίζονται με την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης	Εμπορικά
<i>In vitro</i> μετάλλαξη γονιδίων σε βακτήρια	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Μοντέλα για δοκιμές κατά Ames	Δωρεάν διαθέσιμο
	Εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ	Διάφορα προφίλ (προειδοποιήσεις) που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη παράμετρο	Δωρεάν διαθέσιμο
	T.E.S.T. US EPA.	Μεταλλαξιγένεση	Δωρεάν διαθέσιμο
	ToxTree (ΚΚΕρ)	Προειδοποιήσεις <i>in vitro</i> μεταλλαξιγένεσης (δοκιμή κατά Ames) από το ISS	Δωρεάν διαθέσιμο
	VEGA (IRFMN)	Μοντέλα CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS και KNN/Συγκριτικής ανάλυσης	Δωρεάν διαθέσιμο
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Ενότητα γονιδιοτοξικότητας	Εμπορικά
	CASE Ultra (MultiCASE)	Δέσμη μοντέλων βακτηριακής μεταλλαξιγένεσης	Εμπορικά
	Derek and Sarah (Lhasa)	<i>In vitro</i> μεταλλαξιγένεση	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Μεταλλαξιγένεση κατά Ames	Εμπορικά
	Leadscope	Σουίτα προειδοποιήσεων	Εμπορικά

Παράμετρος	Εργαλείο λογισμικού	Μοντέλα/Ενότητες	Διατίθεται δωρεάν ή στο εμπόριο
		εμπειρογνομόνων για τη γενετική τοξικότητα και Σουίτα για τη γενετική τοξικότητα σε οργανισμούς πλην του ανθρώπου	
	TIMES (LMC)	Μεταλλαξιγένεση κατά Ames	Εμπορικά
Μεταλλαξιγένεση (άλλες παράμετροι πλην της <i>in vitro</i> γονιδιακής τοξικότητας σε βακτήρια)	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Μοντέλα για τις παραμέτρους γονιδιοτοξικότητας	Δωρεάν διαθέσιμο
	Εργαλειοθήκη QSAR του ΟΟΣΑ	Διάφορα προφίλ (προειδοποιήσεις) που σχετίζονται με τη μεταλλαξιγένεση	Δωρεάν διαθέσιμο
	ToxTree (KKEP)	Διάφορα δέντρα αποφάσεων που σχετίζονται με τη μεταλλαξιγένεση	Δωρεάν διαθέσιμο
	CASE Ultra (MultiCASE)	Δέσμη μοντέλων οικοτοξικότητας	Εμπορικά
	Derek (Lhasa)	<i>In vitro</i> χρωματοσωματική βλάβη	Εμπορικά
	Leadscope	Σουίτα για τη γενετική τοξικότητα σε οργανισμούς πλην του ανθρώπου	Εμπορικά
	TIMES (LMC)	Διάφορα μοντέλα που σχετίζονται με τη μεταλλαξιγένεση	Εμπορικά
Τοξικότητα στην αναπαραγωγή	Δανική βάση δεδομένων QSAR (DTU)	Μοντέλα για ενδοκρινικές παραμέτρους και μοντέλο για την πιθανότητα τερατογένεσης σε ανθρώπους	Δωρεάν διαθέσιμο
	VEGA (IRFMN)	Μοντέλα CAESAR και PG	Δωρεάν διαθέσιμο
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Ενότητα τοξικότητας	Εμπορικά
	CASE Ultra (MultiCASE)	Διάφορες δέσμες μοντέλων που σχετίζονται με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την τοξικότητα για την ανάπτυξη.	Εμπορικά
	Derek (Lhasa)	Διάφορες παράμετροι που σχετίζονται με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή	Εμπορικά
	Discovery Studio (Accelrys)	Πιθανότητα τοξικότητας στην ανάπτυξη	Εμπορικά
	Leadscope	Διάφορα μοντέλα που σχετίζονται με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την τοξικότητα για την ανάπτυξη.	Εμπορικά
	TIMES (LMC)	Μοντέλα συγγένειας (υποδοχέων) ανδρογόνων, AHR και οιστρογόνων	Εμπορικά

5. Πληροφορίες σχετικά με τη δανική βάση δεδομένων (Q)SAR

Μια νέα έκδοση της δανικής βάσης δεδομένων (Q)SAR κυκλοφόρησε τον Νοέμβριο του 2015 και είναι διαθέσιμη στο κοινό στον ακόλουθο σύνδεσμο: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Η εν λόγω βάση δεδομένων περιέχει προβλέψεις (Q)SAR για τις φυσικοχημικές ιδιότητες, την οικοτοξικότητα, την τύχη στο περιβάλλον, την ADME και την τοξικότητα για περισσότερες από 600.000 χημικές δομές.

Όποτε είναι εφικτό, τα μοντέλα από το Τεχνικό Πανεπιστήμιο της Δανίας και ορισμένα εμπορικά μοντέλα έχουν μοντελοποιηθεί στα τρία συστήματα λογισμικού Leadscore, CASE Ultra (MultiCASE) και SciQSAR. Ορισμένες προβλέψεις μοντέλων από την ACD/Labs και τον Οργανισμό Προστασίας του Περιβάλλοντος των ΗΠΑ (EPI Suite και ECOSAR) έχουν επίσης ενσωματωθεί στη βάση δεδομένων.

Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η βάση δεδομένων δεν παρέχει τη δυνατότητα λεπτομερέστερης ανάλυσης των προβλέψεων όπως έχουν ορισμένα από τα πηγαία προγράμματα λογισμικού (π.χ. το ECOSAR). Επιπλέον, η βάση δεδομένων δεν παρέχει τόσες πολλές λεπτομέρειες σχετικά με τα αποτελέσματα όσες τα πηγαία προγράμματα λογισμικού και δεν επικαιροποιείται σε τακτική βάση. Επομένως, όπου είναι εφικτό, οι προβλέψεις που παρέχονται από τη βάση δεδομένων θα πρέπει να συγκρίνονται με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από τα ίδια τα προγράμματα λογισμικού των πηγών.

Οι καταχωρίζοντες REACH οι οποίοι θα ήθελαν να αναφέρουν στον φάκελο καταχώρισης IUCLID πρόβλεψη η οποία προέρχεται από τη δανική βάση δεδομένων (Q)SAR, θα πρέπει επίσης να επαληθεύσουν την εγκυρότητα του μοντέλου (Q)SAR, συγκρίνοντας τα σημεία που παρατίθενται στην ενότητα 3.1 του παρόντος πρακτικού οδηγού με τις πληροφορίες που παρέχονται στην QMRF του μοντέλου, και θα πρέπει να επισυνάψουν μια QPRF (για κάθε πρόβλεψη) στο αρχείο μελέτης παραμέτρου του IUCLID.

Προσάρτη 2. Περισσότερα έγγραφα καθοδήγησης και σύνδεσμοι

1. Έγγραφα καθοδήγησης που παρέχουν πληροφορίες για τις (Q)SAR

Διάφορα κεφάλαια της [Καθοδήγησης σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας](#) παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες:

(Ενότητα 4.3.2.1) Αξιολόγηση διαθέσιμων πληροφοριών, με σύνοψη του τρόπου χρήσης δεδομένων τα οποία δεν βασίζονται σε δοκιμές και τα οποία προκύπτουν από την εφαρμογή (Q)SAR (κεφάλαιο R.4.3.2.1 Δεδομένα (Q)SAR)

(Ενότητα 4.3.2.1) (Q)SAR και ομαδοποίηση χημικών ουσιών περιέχει ένα τμήμα ειδικά για τις υπολογιστικές μεθοδολογίες [κεφάλαιο R.6.1 Καθοδήγηση για τις (Q)SAR]

(Ενότητα 4.3.2.1) Καθοδήγηση ειδικά για τις παραμέτρους παρέχει σχετικά εργαλεία και προσεγγίσεις για τις παραμέτρους που αποτελούν αντικείμενο ενδιαφέροντος και ειδικά για κάθε παράμετρο ξεχωριστά.

(Ενότητα 4.3.2.1) Χαρακτηρισμός της δόσης [συγκέντρωσης]-απόκρισης για την ανθρώπινη υγεία: προσδιορίζει για την ανθρώπινη υγεία, τις διαθέσιμες (Q)SAR που μπορεί να είναι κατάλληλες κυρίως για τον προσδιορισμό της επικινδυνότητας, ιδίως σε μια προσέγγιση βάρους της απόδειξης.

Κεφάλαιο R.12: Χαρακτηρισμός της δόσης [συγκέντρωσης]-απόκρισης για το περιβάλλον παρουσιάζει διάφορα εργαλεία (Q)SAR τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό των προβλεπόμενων συγκεντρώσεων χωρίς επιπτώσεις (PNEC) (κεφάλαιο R.10.2.2.2 (Q)SAR και προσεγγίσεις ομαδοποίησης).

Κεφάλαιο R.12: Η Αξιολόγηση ABT αναφέρεται σε πληροφορίες σχετικά με τη χρήση δεδομένων αποδόμησης και βιοσυσσώρευσης τα οποία δεν βασίζονται σε δοκιμές, για ανθεκτικές, βιοσυσσωρεύσιμες και τοξικές (ABT) χημικές ουσίες.

2. Άλλοι χρήσιμοι σύνδεσμοι

Εργαλειοθήκη (Q)SAR του ΟΟΣΑ: <http://www.qsartoolbox.org/>

<http://webnet.oecd.org/hrv/ui/ChemGroup.aspx> Παγκόσμια δικτυακή πύλη του ΟΟΣΑ (eChemPortal) http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en

How to prepare registration and PPORD dossiers (Οδηγίες για την κατάρτιση φακέλων καταχώρισης και PPORD)). <http://echa.europa.eu/manuals>

Πρακτικός οδηγός για τον τρόπο χρήσης εναλλακτικών λύσεων αντί των δοκιμών σε ζώα που πληρούν τις απαιτήσεις πληροφοριών <http://echa.europa.eu/practical-guides>

«Πρακτικός οδηγός για τους διαχειριστές MME και τους συντονιστές REACH σχετικά με τον τρόπο εκπλήρωσης των απαιτήσεων πληροφοριών για ποσότητες 1-10 τόνων ετησίως και 10-100 τόνων ετησίως»: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΧΗΜΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ
ECHA.EUROPA.EU