

## Praktinis vadovas

# Kaip taikyti (Q)SAR modelius ir apie juos pranešti

3.1 versija – 2016 m. liepos mėn.

# ABC

Versija	Pakeitimai	Data
1.0 versija	Pirmoji versija	2010 m. kovo mėn.
2.0 versija	Praktinio vadovo struktūros ir turinio pakeitimai. Atnaujinimų sąrašas: <ul style="list-style-type: none"> <li>visame dokumente pataisyti neveikiantys saitai;</li> <li>aiškumo sumetimais pakeisti IUCLID ekranvaizdžiai ir susiję tekstai;</li> <li>atnaujintas 2 skyrius „Kaip pradėti taikyti (Q)SAR modelius“, aptariant, kaip taikyti priemones, parengtas įgyvendinant mokslinių tyrimų ir technologinės plėtros projektus.</li> </ul>	2012 m. gruodžio mėn.
3.0 versija	Praktinio vadovo struktūros ir turinio pakeitimai. Atnaujinimų sąrašas: <ul style="list-style-type: none"> <li>atnaujinta 2 ir 3 skyriuose pateikta informacija;</li> <li>įtrauktas papildomas skyrius (4 skyrius), kuriame pateikta praktinių pavyzdžių, kaip įvertinti QSAR modeliais grindžiamų prognozių, rengiamų naudojantis kai kuriomis QSAR programomis, patikimumą;</li> <li>pridėtas priedas (1 priedas), kuriame pateikta (Q)SAR programų, kuriomis galima naudotis kiekvienam iš REACH reglamente reikalaujamų pakitimų apibūdinti, pavyzdžių (sąrašas neišsamus).</li> </ul>	2016 m. kovo mėn.
3.1 versija	Atsižvelgiant į pasikeitimus, susijusius su IUCLID 6 išleidimu, padaryta 3.4 skirsnio pakeitimų.	2016 m. liepos mėn.

### Praktinis vadovas „Kaip taikyti (Q)SAR modelius ir apie juos pranešti“

**Nuoroda:** ECHA-16-B-09-LT  
**Kat. numeris** ED-AE-16-105-LT-N  
**ISBN:** 978-92-9495-217-2  
**ISSN:** 1831-6603  
**DOI:** 10.2823/893510  
**Išleidimo data:** 2016 m. liepos mėn.  
**Kalba:** LT

© Europos cheminių medžiagų agentūra, 2016 m.  
Viršelis © Europos cheminių medžiagų agentūra

Jei turite klausimų ar pastabų dėl šio dokumento, siųskite juos (pateikę dokumento nuorodą ir išleidimo datą) naudodami informacijos užklauso formą. Informacijos užklauso formą rasite ECHA kontaktų interneto puslapyje:

<http://echa.europa.eu/contact>

Teisinės atsakomybės apribojimas. Tai yra anglų kalba paskelbto dokumento darbinis vertimas. Dokumento originalą galima rasti ECHA tinklalapyje.

#### Europos cheminių medžiagų agentūra

Pašto adresas: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland  
Adresas lankytojams: Annankatu 18, Helsinki, Suomija

## Turinys

<b>1. ĮVADAS</b>	<b>4</b>
<b>2. KAIP PRADĖTI TAIKYTI (Q)SAR MODELIOUS</b>	<b>5</b>
2.1 Apibrėžtys .....	5
2.2 Cheminės medžiagos apibūdinimas .....	5
2.3 Eksperimentiniai rezultatai .....	5
2.4 (Q)SAR rezultatų naudojimo sąlygos .....	6
2.5 (Q)SAR rezultatų naudojimo strategija .....	6
<b>3. KAIP PATIKRINTI QSAR PROGNOZĖS TINKAMUMĄ</b>	<b>8</b>
3.1 Ar (Q)SAR modelis yra pripažintas modelis? .....	8
3.2 Ar cheminė medžiaga patenka į (Q)SAR modelio taikymo sritį? .....	9
3.3 Ar prognozė tinkama naudoti klasifikavimo, ženklavimo ir (arba) rizikos įvertinimo tikslais? .....	10
3.4 Kaip pranešti apie (Q)SAR prognozę naudojantis IUCLID? .....	12
<b>4. PRAKTINIAI PAVYZDŽIAI</b>	<b>17</b>
4.1 Log Kow („EPI Suite“) .....	17
4.2 Lengvas biologinis skaidumas (VEGA) .....	21
4.3 Trumpalaikis toksiškumas žuvims (ECOSAR) .....	24
4.4 Ūmus toksiškumas žiurkėms (T.E.S.T.) .....	29
<b>1. PRIEDAS. SU REACH PAKITIMAIS SUSIJĘ QSAR MODELIAI</b>	<b>33</b>
<b>2. PRIEDAS. KITI REKOMENDACINIAI DOKUMENTAI IR NUORODOS</b>	<b>41</b>

## 1. Įvadas

REACH reglamento XI priede nustatyta, kad, laikantis tam tikrų sąlygų, standartinę bandymų tvarką galima pritaikyti taikant netiriamuosius metodus, pvz., (kiekybinių) struktūros ir savybių ryšių nustatymo modelius ((Q)SAR).

Šis praktinis vadovas parengtas išplečiant praktinio vadovo „Kaip, taikant bandymams su gyvūnais alternatyvius metodus, įvykdyti REACH registracijos tikslais jūsų pateiktinai informacijai keliamus reikalavimus“ skyrių apie esamus (Q)SAR modelius.

Jame apžvelgiami svarbūs aspektai, į kuriuos, kaip nustatyta REACH reglamente, būtina atsižvelgti pagal (Q)SAR modelius prognozuojant cheminių medžiagų savybes, t. y. aspektai, į kuriuos ECHA atsižvelgia vertindama (Q)SAR modeliais pagrįstus rezultatus. Be to, šiame praktiniame vadove, remiantis įvairiomis plačiai naudojamomis nemokamomis (Q)SAR programinės įrangos programomis, pateikiama naudingų gerosios prognozavimo patirties pavyzdžių.

Šio dokumento 2 skyriuje pateikiama bendra informacija apie (Q)SAR modelius ir kaip juos taikyti.

3 skyriuje paaiškinamos sąlygos, kurių būtina laikytis, kad pagal REACH reglamentą būtų galima naudotis (Q)SAR modeliais grindžiamomis prognozėmis. Registruotojams patariama šiuos aspektus aiškiai aprašyti savo registracijos dokumentacijose.

4 skyriuje, remiantis nemokamomis plačiai naudojamomis (Q)SAR programomis, pateikiama praktinių pavyzdžių.

1 priede pateikiama (Q)SAR programų, kuriomis galima naudotis kiekvienam iš REACH reglamente reikalaujamų pakitimų apibūdinti, pavyzdžių (sąrašas neišsamus).

2 priede pateikiama nuorodų į kitus rekomendacinius dokumentus ir priemones, padedančias geriau susipažinti su QSAR modelių taikymu.

## 2. Kaip pradėti taikyti (Q)SAR modelius

### 2.1 Apibrėžtys

Struktūros ir savybių ryšio (SAR) ir kiekybinio struktūros ir savybių ryšio (QSAR) nustatymo modeliai (bendrai vadinami (Q)SAR modeliais) yra teoriniai modeliai, kuriuos galima naudoti kiekybinėms ir kokybinėms junginių fizikinių ir cheminių, biologinių (t. y. (eko)toksikologinių pakitimų) ir išlikimo aplinkoje savybių prognozėms rengti, remiantis žiniomis apie šių junginių cheminę struktūrą.

SAR yra kokybinis ryšys tarp struktūros (postruktūrio) ir dominančios savybės arba aktyvumo buvimo arba nebuvimo.

QSAR modelis – tai matematinis modelis, pagal kurį, remiantis vienu arba daugiau kiekybinių parametru, nustatomų remiantis chemine sandara, apskaičiuojamas kiekybinis savybės arba aktyvumo įvertis.

Šiame dokumente cheminė medžiaga, kuriai, taikant (Q)SAR modelį, apskaičiuojamas tam tikras įvertis, vadinama tiksline chemine medžiaga. Kituose šaltiniuose tikslinė cheminė medžiaga gali būti vadinama tiriamuoju junginiu arba įvadine struktūra.

### 2.2 Cheminės medžiagos apibūdinimas

Cheminė sandara turi būti tinkamai apibrėžta remiantis [„Rekomendacijomis dėl cheminių medžiagų identifikavimo ir pavadinimo joms suteikimo pagal REACH reglamento reikalavimus“](#). Turėtų būti nurodytos visos atskiros daugiakomponenčių cheminių medžiagų sudedamosios dalys. Norint aiškiai apibrėžti cheminės medžiagos sandarą, turi būti nurodytos ir žinomos priemaišos (ir priedai, jeigu jų yra).

Jei tai yra nežinomos ar kintamos sudėties medžiaga, sudedamasis reakcijų produktas ar biologinė medžiaga, norint nuspręsti, ar galima nustatyti tipinę cheminės medžiagos sandarą, reikia remtis ekspertų vertinimu. Taip pat būtina nustatyti stabilus virsmo produktus. Paprastai reikalaujama pateikti tinkamą informaciją apie cheminės medžiagos sandarą (SMILES, molekulinę formulę ir t. t.).

### 2.3 Eksperimentiniai rezultatai

Paprastai, jei turima patikimų ir tinkamų eksperimentinių (išmatuotųjų) rezultatų, jiems turėtų būti teikiama pirmenybė apskaičiuotųjų cheminės medžiagos rizikos vertinimo, klasifikavimo ir ženklavimo verčių atžvilgiu.

Todėl, norint prognozuoti konkrečią cheminės medžiagos savybę, prieš taikant (Q)SAR modelius, labai svarbu visų pirma apie tą cheminę medžiagą surinkti visą esamą informaciją. Šiuo tikslu galima naudotis daugybe informacijos šaltinių – jie išsamiau paaiškinti [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“ R.3 skyriuje „Informacijos rinkimas“](#).

Atkreipkite dėmesį, kad tarp šių šaltinių yra EBPO [QSAR priemonių rinkinys](#), kuriame pateikiami didžiausi viešai prieinamų duomenų rinkiniai ir išsami informacija, kaip jais naudotis.

Be to, naudojantis daugeliu (Q)SAR programinės įrangos programų bus nurodyta, ar į jų

mokomąjį rinkinį<sup>1</sup> įtraukti su tiksline chemine medžiaga susiję eksperimentiniai rezultatai. Tokiu atveju, jei pakankamai pagrįstai galima manyti, kad šie eksperimentiniai duomenys yra geros kokybės, naudotojas pirmenybę turėtų teikti šiems esamiems eksperimentiniams duomenims, o ne prognozavimo būdu gautiems duomenims.

## 2.4 (Q)SAR rezultatų naudojimo sąlygos

Keletas (Q)SAR modelių yra integruoti į nesudėtingai naudojamą programinės įrangos programas. Tačiau, norint patikrinti jų patikimumą ir tinkamumą, būtina gerai išmanyti (Q)SAR modelius.

Jei laikomasi toliau nurodytų REACH reglamento XI priedo 1.3 skirsnyje nustatytų sąlygų, vietoj bandymų gali būti naudojami (Q)SAR modeliais pagrįsti rezultatai:

- (i) turėtų būti taikomas moksliskai pripažintas (Q)SAR modelis;
- (ii) cheminė medžiaga turėtų patekti į (Q)SAR modelio taikymo sritį;
- (iii) prognozė turėtų būti tinkama siekti teisės aktais nustatyto tikslo;
- (iv) informacija turėtų būti tinkamai pagrįsta dokumentais.

Jei cheminės medžiagos savybės prognozuojamos taikant (Q)SAR modelius, nurodytų pirmųjų trijų punktų vertinimas turėtų būti įtrauktas į registracijos dokumentaciją.

Šio praktinio vadovo 3 skyriuje pateikiama išsami informacija, kaip atlikti šį vertinimą.

## 2.5 (Q)SAR rezultatų naudojimo strategija

Paprastai **rekomenduojama (Q)SAR rezultatus**, kaip patvirtinamąją informaciją, **naudoti taikant įrodomosios duomenų galios metodą**. Pvz., (Q)SAR prognozės gali būti naudojamos kaip bandymų, kurie buvo atlikti nesilaikant geros laboratorinės praktikos (GLP) arba priimtinių rekomendacijų, rezultatams patvirtinti, kai šios prognozės sutampa su eksperimentiniais rezultatais. Kelių neaiškios kokybės prognozių rinkinys negali būti vienintelis pritaikymo pagrindas.

Jei taikomi (Q)SAR modeliai, **rekomenduojama pasinaudoti visais (Q)SAR modeliais**, kurie yra prieinami registruotojui ir yra susiję su atitinkamu įverčiu, ypač jei modeliai yra tarpusavyje nesusiję (pvz., algoritmai yra pagrįsti skirtingais deksriptoriais, struktūriniais požymiais arba mokomaisiais rinkiniais). Kai nepriklausomais ir moksliskai pripažintais (Q)SAR modeliais pagrįstos prognozės sutampa, prognozėmis galima labiau pasikliauti.

Jei prognozės atitinka tik kai kurias iš REACH reglamento XI priedo 1.3 skirsnyje nustatytų sąlygų, jų neturėtų būti paisoma arba, jei manoma, kad pateikti tokias prognozes vis dėlto yra naudinga, turėtų būti paaiškinta tokių prognozių pateikimo priežastis. Jei likusių (pagrįstų ir tinkamų) prognozių kiekybiniai rezultatai šiek tiek skiriasi, toliau turėtų būti naudojamas pats konservatyviausias rezultatas. Jei likusių prognozių kiekybiniai rezultatai gerokai skiriasi, registruotojas turi nuspręsti, ar šie skirtumai gali turėti neigiamos įtakos rizikos vertinimui (saugaus naudojimo įrodymui) ir (arba) klasifikavimui ir ženklavimui.

Jei (Q)SAR prognozės rezultatas yra kiekybinis, atminkite, kad **kuo mažiau šis prognozės rezultatas skiriasi nuo teisės aktais nustatytos ribinės vertės, tuo didesnis turi būti**

---

<sup>1</sup> Duomenų rinkinys, kuriuo remiantis parengtas konkretus (Q)SAR modelis.

**prognozės tikslumas.** Pvz., jei pagal (Q)SAR modeliu pagrįstą prognozę gaunama, kad  $LC_{50}$  (96 val. trukmės poveikis žuvims) yra 1,2 mg/l, ši prognozės būdu gauta vertė turi būti visiškai patikima, nes būtina užtikrinti, kad faktinė su ta chemine medžiaga susijusi  $LC_{50}$  vertė nebūtų mažesnė už CLP reglamente nustatytą 1 mg/l ribinę vertę. Tačiau, jei visi (Q)SAR rezultatai (net ir blogiausio atvejo ir (arba) viršijantys konservatyvius įverčius) nėra blogesni už dominančią teisės aktais nustatytą ribinę vertę, tai gali būti pagrindas atsisakyti atlikti eksperimentinį tyrimą.

## 3. Kaip patikrinti QSAR prognozės tinkamumą

### 3.1 Ar (Q)SAR modelis yra pripažintas modelis?

Kaip nurodyta REACH reglamento XI priedo 1.3 skirsnyje, tai, ar (Q)SAR modelis yra pripažintas modelis, yra pirmoji sąlyga, kuri turi būti patenkinta, kad būtų galima naudoti (Q)SAR rezultata. Norėdama tai patikrinti, ECHA remiasi EBPO nustatytais (Q)SAR modelių pripažinimo principais<sup>2</sup>. Yra penki principai, pagal kuriuos (Q)SAR modelis turi būti susietas su:

1. **nustatytu pakitimu:** taikant modelį turi būti prognozuojamas toks pat pakitimas, koks būtų nustatytas siekiant įvykdyti REACH reglamento VII–X prieduose nurodytus reikalavimus. Pvz., prognozės negali būti priimtinos, jei jos gautos remiantis modeliu, pagal kurį tik apskritai prognozuojamas mutageniškumas. Pagal modelį turėtų būti prognozuojamas konkretaus bandymo rezultatas, pvz., „teigiamas“, „neigiamas“ arba „neaiškus“ bakterijų grįžtamosios mutacijos analizės rezultatas (t. y. pagal REACH reglamento VII priedo 8.4.1 punktą privalomas Ameso testas). Kitas pernelyg bendro pobūdžio pakitimo pavyzdys – bendra kartotinių dozių toksiškumo žemiausios pastebėto neigiamo poveikio ribos (LOAEL) prognozė, pagrįsta mokomuoju LOAEL duomenų rinkiniu ir įvairiais poveikio būdais, tiksliniais organais, rūšimis arba bandymų protokolais. Šis principas susijęs su toliau šiame dokumente aprašytų prognozių tinkamumu;
2. **aiškiu algoritmu:** siekiant užtikrinti skaičiavimo skaidrumą ir atkuriamumą, turi būti žinomas algoritmas, kuriuo grindžiamas modelis. Prognozės, gautos taikant modelį, kurio algoritmas Europos cheminių medžiagų agentūrai nėra žinomas ir dėl to negalima patikrinti jo veikimo ir atkurti prognozių, vargu ar gali būti priimtinos. Atsargumo priemonių pirmiausia būtina imtis tokiu atveju, jei (Q)SAR modelis buvo grindžiamas neskaidriais ir sunkiai pakartojamais metodais (pvz., dirbtiniais neuroniniais tinklais, naudojant daug struktūrinių deskriptorių);
3. **nustatyta taikymo sritimi:** kad būtų galima įvertinti su konkrečia prognoze susijusią taikymo sritį, turi būti apibūdinta modelio taikymo sritis ir apribojimai (žr. šio dokumento 3.2 skirsnį). Dažniausiai taikomi tokie taikymo srities apibūdinimo metodai, kuriais atsižvelgiama į atskirų deskriptorių intervalus ir struktūrinių fragmentų buvimą mokomajame rinkinyje. Jei neturima informacijos apie modelio taikymo sritį, tokiu modeliu pagrįstos prognozės negali būti priimtinos;
4. **tinkamomis suderintumo, patikimumo ir nuspėjamumo užtikrinimo priemonėmis:** šis principas reiškia, kad turi būti įvertintas modelio statistinis pagrįstumas. Turi būti pateikta statistikos duomenų apie vidinį tinkamumo įvertinimą (suderintumą ir patikimumą) ir išorinį tinkamumo įvertinimą (nuspėjamumą). Pvz., jei taikomi regresijos modeliai, pranešant regresijos modelių statistikos duomenis, galėtų būti nurodomas koreliacijos koeficientas ( $R^2$ ), kryžmiškai patikrintas (pvz., pagal išbraukimo po vieną objektą metodą) koreliacijos koeficientas ( $Q^2$ ) ir modelio standartinė paklaida ( $s$ ). Galima atkreipti dėmesį, kad tokiu atveju, kai  $R^2$  reikšmė yra mažesnė nei 0,7,  $Q^2$  – mažesnė nei 0,5 arba  $s$  – didesnė nei 0,3, QSAR modelio naudotojui tai turėtų būti įspėjimas, kad (Q)SAR modelis gali būti nekokybiškas. Išorinis tinkamumo vertinimas turėtų būti atliekamas prognozuojant į išorinį rinkinį įtrauktus junginius, t. y. junginius, kurie nebuvo naudojami rengiant modelį. Išorinio tinkamumo vertinimo statistikos duomenys yra naudingi vertinant prognozių neapibrėžtumą;

---

<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)



5. **mechanistiniu paaiškinimu, jei jis galimas:** pagrindus pagal modelį naudojamų deskriptorių ir prognozuojamo pakitimo priežastinį ryšį, padidės prognozių patikimumas, pvz., SAR modelis, pagal kurį prognozuojamas odos jautrinimas, gali būti grindžiamas struktūriniais požymiais. Jei pagrindžiama, kaip struktūriniai požymiai yra susiję su odos jautrinimu (pvz., pagal šiuos požymius, izoliuojamos elektrofilinės grupės, galinčios suriši baltymus), prognozės patikimumas padidės, nes bus galima paaiškinti modelio rezultatą.

Apskritai rekomenduojama prie registracijos dokumentacijos pridėti nuorodą į tinkamai dokumentais pagrįstą modelį arba informacijos apie (Q)SAR modelį teikimo formą (QMRF). Daugiau informacijos apie QMRF pateikta „*Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų*“ R.6 skyriuje „(Q)SAR modeliai ir cheminių medžiagų grupavimas“ (R.6.1.9.1 skirsnis). [JRC's \(Q\)SAR modelių duomenų bazė](#) (QMRF inventorius) yra skirtas informacijai apie (Q)SAR modelius, kurie buvo pateikti JRC tarpusavio peržiūrai, pateikti.

Formalios pagal REACH reglamentą nustatytos arba šiame reglamente numatytos (Q)SAR modelių pripažinimo procedūros nėra. (Q)SAR modelių pagrįstumas, taikymas ir tinkamumas vertinami atskirai, atsižvelgiant į tikslinei medžiagai parengtą prognozę.

**PASTABA:** taikant pripažintą (Q)SAR modelį nebūtinai gaunamos pagrįstos prognozės. Būtina įvertinti, ar cheminė medžiaga patenka į (Q)SAR modelio taikymo sritį, ar rezultatai yra tinkami naudoti klasifikavimo, ženklavimo ir (arba) rizikos vertinimo tikslais ir ar pateikti tinkami ir patikimi taikyto metodo dokumentai.

### 3.2 Ar cheminė medžiaga patenka į (Q)SAR modelio taikymo sritį?

Svarbu patikrinti, ar tikslinė cheminė medžiaga patenka į šio modelio taikymo sritį. Taikymo srities sąvoka pradėta taikyti tam, kad būtų galima įvertinti cheminės medžiagos įtraukimo į (Q)SAR mokomąjį rinkinį tikimybę. Į taikymo sritį nepatenkančios prognozės paprastai nėra patikimos, jų naudojimą sunku pagrįsti. Vienas iš praktinių būdų, kuriais galima patikrinti, ar cheminė medžiaga patenka į taikymo sritį, yra patikrinti šiuos aspektus:

1. **deskriptorių sritį:** kaip nurodyta pirmesniame skyriuje, modelio taikymo sritis gali būti grindžiama į mokomuosius rinkinius įtrauktų cheminių medžiagų deksriptorių intervalu (pvz., molekulinės masės, log Kow ir t. t.) Todėl, jei šie intervalai yra apibūdinti, (Q)SAR modelių naudotojai turėtų patikrinti, ar tikslinė cheminė medžiaga patenka į šiuos intervalus. Deskriptorių pasiskirstymas turėtų būti normalus; jei yra didelių nuokrypių, jie turėtų būti paaiškinti. Dėl grupių arba kitokių anomalijų, susijusių su duomenimis (priklausomais arba nepriklausomais kintamaisiais arba viena iš šių kintamųjų dydžių rūšių) pasiskirstymu, modelis ir juo pagrįsta prognozė gali būti netinkami;
2. **struktūrinių fragmentų sritį:** (Q)SAR modelių naudotojai turėtų patikrinti, ar mokomajame rinkinyje reprezentuojamos jų tikslinės cheminės medžiagos struktūros ir postruktūriai (t. y. funkcinės grupės arba reikšmingi fragmentai). Be to, (Q)SAR modelių naudotojai turėtų patikrinti, ar konkretus jų tikslinės cheminės medžiagos fragmentų skaičius yra didesnis už didžiausiąjį visų į mokomąjį rinkinį įtrauktų junginių skaičių (pvz., jei į mokomąjį rinkinį įtrauktos tikslinės cheminės medžiagos sudėtyje yra ne daugiau kaip dvi hidroksilinės grupės, tikslinė cheminė medžiaga gali būti laikoma nepatenkančia į taikymo sritį);
3. **jei įmanoma – mechanistines ir metaboline sritis:** šiuos aspektus patikrinti sudėtinga, tačiau, norint užtikrinti didesnę prognozės patikimumą, tai padaryti vis tik būtų labai naudinga. Vienas iš galimų būdų – pasinaudoti EBPO QSAR priemonių

rinkiniu. Į šį rinkinį įeina profiliavimo metodai, kuriais remiantis galima išsiaiškinti, ar cheminei medžiagai yra būdingi svarbūs veikimo mechanizmai, kurie nėra įtraukti į (Q)SAR modelį (t. y. neįtraukti į jo algoritmą ir (arba) nepatenkantys į jo mechanistinę sritį), o naudojantis į QSAR priemonių rinkinį modulį „Profilavimas“ įtraukta priemonė „Metabolizmas / Transformacijos“, galima išsiaiškinti metabolitus ir (arba) skilimo produktus, į kuriuos reikėtų atkreipti dėmesį. Net ir pripažintu modeliu pagrįsta prognozė gali būti netinkama dėl galimų didelių tikslinės cheminės medžiagos ir į mokomąjį rinkinį įtrauktų cheminių medžiagų absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir šalinimo skirtumų. Priemonėse į šiuos aspektus atskirai neatsižvelgiama, todėl juos gali reikėti įvertinti atskirai, ne pagal modelį;

4. **į mokomąjį rinkinį įtrauktus analogus:** jei modelio mokomajame rinkinyje yra labai panašios struktūros analogų, prognozės patikimumas bus didesnis. Todėl, jei yra mokomasis rinkinys ir jei programinė įranga to nepadaro automatiškai, naudotojas turėtų atlikti rankinę analogų paiešką (jei rinkiniai yra maži) arba atlikti paiešką pasitelkdamas IT priemones su struktūrinės paieškos funkcija;
5. **modeliais pagrįsto analogų savybių prognozavimo tikslumą:** jei yra į tikslinę cheminę medžiagą panašių cheminių medžiagų ir yra žinomi su dominančiu pakitimu susiję eksperimentiniai rezultatai (pvz., remiantis į mokomuosius rinkinius, patikrinimo rinkinius arba kitus šaltinius įtrauktais analogais), modelis gali būti taikomas šiems analogams prognozuoti ir gautoms prognozės palyginti su eksperimentiniais rezultatais (norint išsiaiškinti modelio tikslumą vertinant šias panašias chemines medžiagas);
6. **su konkrečiomis cheminėmis medžiagomis susijusius aspektus:** pirma, kaip minėta 2.2 skirsnyje, ypatingą dėmesį reikėtų skirti UVCB, daugiakomponentėms cheminėms medžiagoms, priedams, priemaišoms, metabolitams ir skilimo produktams. Antra, daugelis (Q)SAR modelių yra parengti organinėms cheminėms medžiagoms ir pagal juos neatsižvelgiama į kurių rūšių cheminių medžiagų, pvz., jonizuojamųjų medžiagų (pvz., druskų, silpnų rūgščių ir bazių), didelės molekulinės masės cheminių medžiagų (pvz., polimerų), potencialiai hidrolizuojamų medžiagų (pvz., esterių, karbamatų), paviršinio aktyvumo medžiagų (pvz., angliavandenilio grandinės su hidrofiline galvute) ir izomerų (pvz., stereozomerų, tautomerų) specifiką.

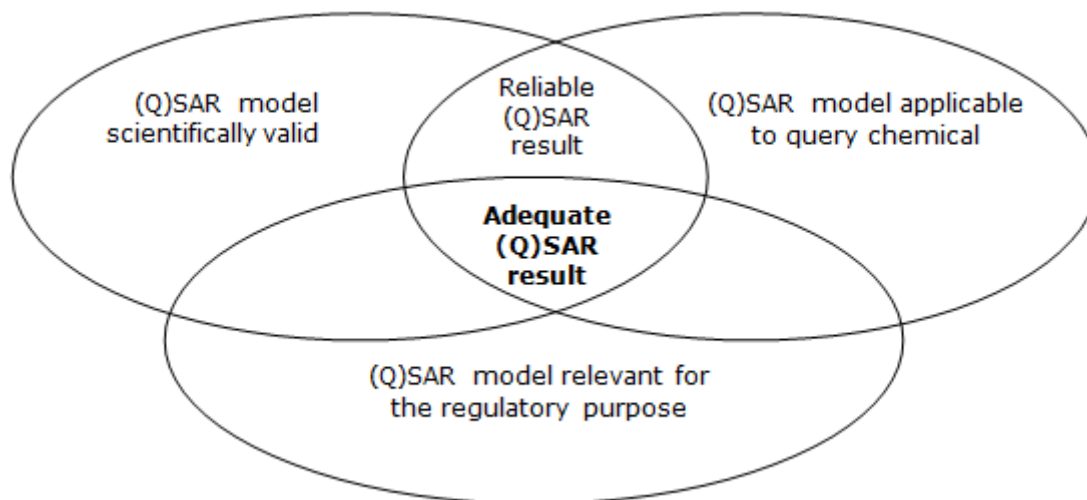
### 3.3 Ar prognozė tinkama naudoti klasifikavimo, ženklinimo ir (arba) rizikos įvertinimo tikslais?

Kad (Q)SAR prognozė būtų tinkama, ji turėtų būti ne tik patikima (t. y. gauta taikant pripažintą (Q)SAR modelį ir priklausanti jo taikymo sričiai), bet taip pat tinkama reguliavimo sprendimui parengti.

Prognozės tinkamumas naudoti klasifikavimo, ženklinimo ir (arba) rizikos įvertinimo tikslais labai priklauso nuo konkretaus pakitimo. Norint įvertinti, ar prognozė yra tinkama reguliavimo sprendimams parengti, gali reikėti papildomos informacijos.

Todėl kiekvieną kartą prognozuojant turi būti vertinamas pagrįstumas (ar laikomasi visų penkių EBPO principų, susijusių su modelio moksliniu pripažinimu), pritaikomumas (ar modelį taikant tikslinei cheminei medžiagai galima tikėtis patikimų prognozių) ir svarbumas (ar gauta tokia informacija, kokios reikia rizikos vertinimo ir (arba) klasifikavimo ir ženklinimo tikslais).

### 1 pav. (Q)SAR modelio tinkamumo nustatymo kriterijai



(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

(Q)SAR modelis yra moksliskai pripazintas

(Q)SAR rezultatas yra patikimas

(Q)SAR rezultatas yra tinkamas

(Q)SAR modelis yra tinkamas reguliavimo sprendimui parengti

(Q)SAR modelis taikomas tiriamai cheminei medziagai

Klasifikavimas, ženklavimas ir rizikos vertinimas grindžiami tinkamai apibrėžtais reikalavimais dėl bandymų (ir pakitimų), ribinių verčių ir neapibrėžtumo analizės.

Todėl (Q)SAR modelių taikymo rezultatai turėtų būti lygiaverčiai rezultatams, gautiems atlikus reikiamą eksperimentinį bandymą.

Toliau pateikta keletas netinkamumo pavyzdžių:

- dar nėra (Q)SAR modelių, kuriais būtų galima atsižvelgti į visą aukštesnės pakopos pakitimų sudėtingumą (pvz., kartotinių dozių toksiškumą arba toksinį poveikį reprodukcijai). Kol kas (Q)SAR modelių taikymas negali būti priimtinas kaip vienintelis informacijos apie šiuos pakitimus šaltinis. Pvz., atliekant kartotinių dozių toksiškumo bandymus, gaunama daug įvairių duomenų apie poveikį konkreitiems audiniams (konkretų toksiškumą tiksliniam organui) ir svarbu atkreipti dėmesį ne tik į nepastebėto neigiamo poveikio ribą (NOAEL). Poveikio rezultatai reikalingi tam, kad būtų galima pradėti kitus bandymus, pvz., toksinio poveikio reprodukcijai, arba klasifikuoti vienkartinio poveikio ir (arba) pakartotinio poveikio specifinį toksiškumą tiksliniam organui (STOT SE/RE).
- Jei reikiamas rezultatas yra kiekybinis (pvz., reikia apskaičiuoti išvestinę ribinę poveikio nesukeliantį vertę (DNEL) arba toks rezultatas yra reikalingas klasifikavimo tikslais), o taikant modelį gaunamos tik kokybinės prognozės (pvz., neigiamas arba teigiamas rezultatas), modelis veikiausiai nėra tinkamas šiam tikslui.
- Būtina atidžiai išanalizuoti prognozių, kurių įverčiai yra panašūs į teisės aktais nustatytas ribines vertes, neapibrėžtumą. Pvz., jei prognozuojama prarijus žiurkėms sukeliama poveikio LD50 vertė neviršija klasifikavimo tikslais taikomos ribinės vertės, tačiau standartinė modelio paklaida ir (arba) įverčio paklaida yra didesnė už šį skirtumą, prognozė veikiausiai nėra tinkama.

- Kaip reikalaujama atliekant eksperimentinį bakterijų grįžtamosios mutacijos tyrimą (Ameso testas), i (Q)SAR modelio mokomąjį rinkinį turėtų būti įtraukti eksperimentiniai rezultatai, susiję su penkiomis bakterijų atmainomis ir gauti taikant metabolinį aktyvinimą bei jo netaikant (S9). Ši informacija turi būti įtraukta į modelio dokumentus; taip pat būtų labai gerai, jei jie būtų įtraukti ir į prognozės ataskaitą.
- Su toksiškumu žuvims susiję (Q)SAR modeliai, kuriuos taikant pagal EBPO bandymų gaires Nr. 204 (14 dienų tyrimai) buvo naudojami mokomajame rinkinyje esantys cheminių medžiagų eksperimentinių tyrimų rezultatai, negali būti naudojami ilgalaikiam toksiškumui žuvims prognozuoti, nes bandymo trukmė yra pernelyg trumpa.
- (Q)SAR modeliai, pagal kuriuos prognozuojama junginio biologinio skaidymosi pusėjimo trukmė, negali būti taikomi kaip vienintelis metodas modeliuojamajam bandymui pakeisti, nes pagal tokius modelius nereikalaujama nustatyti skilimo produktų (REACH reglamento IX priedo 9.2.3 punkte nustatyti reikalavimai).

### 3.4 Kaip pranešti apie (Q)SAR prognozę naudojantis IUCLID?

Kaip jau aptarta 2.4, 3.1, 3.2 ir 3.3 skirsniuose, IUCLID sistemoje turi būti pateikta tokia informacija:

- informacija apie (Q)SAR modelio pagrįstumą;
- patikrinimas, ar cheminė medžiaga patenka į (Q)SAR modelio taikymo sritį;
- įvertinimas, ar rezultatai yra tinkami naudoti klasifikavimo, ženklinimo ir (arba) rizikos įvertinimo tikslais.

Ši trejopa informacija turėtų būti parengiama naudojant informacijos apie (Q)SAR modelį teikimo formą (QMRF) ir informacijos apie (Q)SAR prognozes teikimo formą (QPRF).

Šios formos atitinkamai pateiktos [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“](#) R.6.1.9.1 ir R.6.1.10.1 skyriuose.

Informacijos apie (Q)SAR modelį teikimo formą (QMRF) paprastai parengia modelio kūrėjas, o informacijos apie (Q)SAR prognozes teikimo forma (QPRF) priklauso nuo konkrečios prognozės, todėl ją, naudodamasis programinės įrangos ataskaitoje ir vadove pateikta informacija, turėtų parengti registruotojas.

(Q)SAR prognozės pakitimų tyrimo įrašas IUCLID sistemoje turi būti pateiktas taip, kaip nurodyta toliau.

#### Skirsnis „Administrative data“ („Administraciniai duomenys“)

- Lauke „Type of information“ („Informacijos tipas“) nurodoma „(Q)SAR“.
- Lauke „Adequacy of study“ („Tyrimo tinkamumas“) nurodoma, ar įvertis naudojamas kaip pagrindinis tyrimas, kaip patvirtinamasis tyrimas ar kaip įrodomosios duomenų galios metodas.
- Lauke „Reliability“ („Patikimumas“) nurodomas patikimumo balas, atsižvelgiant į tai, kad (Q)SAR prognozių atveju jis paprastai turėtų būti ne didesnis kaip 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

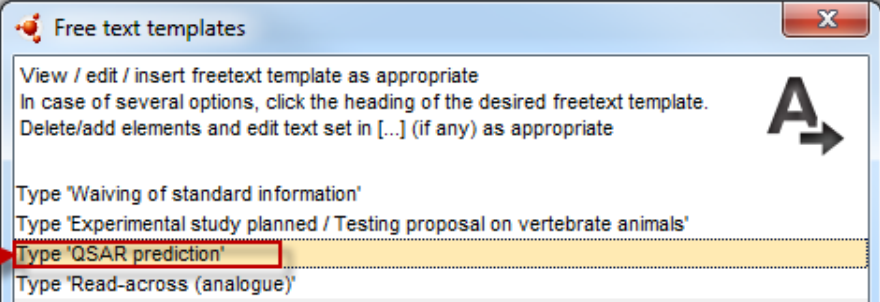
2 (reliable with restrictions) ... Other ...

...

- Informacijai, kuri yra lygiavertė QMRF ir QPRF nurodytai informacijai, pateikti gali būti naudojami laukai „Justification for type of information“ („Informacijos tipo pagrindimas“). Paspaudus mygtuką  ir pasirinkus „Type 'QSAR prediction'“ („Tipas „QSAR prognozė“), pateikiamas laisvojo teksto šablonas, padėsiantis užpildyti šį lauką.

**Justification for type of information**

 X



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)'

- Arba QMRF ir QPRF gali būti pridėamos lauke „Attached justification“ („Pridėtas pagrindimas“).

**Attached justification**

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

### Skirsnis „Data source“ („Duomenų šaltinis“)

- Lauke „Title“ („Pavadinimas“) nurodomas programos pavadinimas ir versija ir (arba) laidos pavadinimas. Lauke „Year“ („Metai“) turi būti nurodyti programinės įrangos programos išleidimo arba (Q)SAR modelio paskelbimo metai. Lauke „Bibliographic source“ („Bibliografijos šaltinis“) turi būti pateikta kita informacija apie (Q)SAR modelį.
- Lauke „Data access“ („Duomenų prieinamumas“) pateikiama informacija apie modelio prieinamumą.

**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 ...

### Skirsnis „Materials and methods“ („Medžiagos ir metodai“)

Turėtų būti užpildytas laukas „Guideline“ („Gairės“) (esantis lentelėje „Test guideline“ („Bandymų gairės“) arba „Principles of method if other than guideline“ („Metodo principai, jeigu jie kitokie nei nurodyta gairė“)).

- Lauke „Guideline“ („Gairės“) naudotojas gali pasirinkti „other guideline“ („kitos gairės“) ir gretimame lauke pateikti tekstinę informaciją. Pvz., pateikiant šią tekstinę informaciją gali būti nurodytas REACH rekomendacijų R.6 skyrius dėl QSAR modelių arba bandymų gairės, kuriomis remtasi rengiant mokomojo rinkinio duomenis.
- Arba lauke „Principles of method other than guideline“ („Metodo principai, jeigu jie kitokie nei nurodyta gairė“) naudotojas gali pateikti papildomą informaciją ir (arba) nuorodas, susijusias su (Q)SAR modeliu.

**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 ...

### Skirsnis „Test materials“ („Bandomosios medžiagos“)

- Lauke „Test material information“ („Informacija apie bandomąją medžiagą“) turėtų būti pateikta nuoroda į cheminę medžiagą, kurios savybės buvo prognozuojamos.
- Lauke „Specific details on test material used for the study“ („Konkretni informacija apie tirtą bandomąją informaciją“) turėtų būti nurodytas SMILES žymuo.

**Test material** ^

Test material information

Specific details on test material used for the study

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

**PASTABA:** registruojamos cheminės medžiagos sudėtyje gali būti daugiau nei viena sudedamoji dalis ir (arba) priemaišų. Tokiais atvejais gali būti naudinga kiekvienai sudedamajai daliai ir (arba) priemaišai parengti po atskirą pakitimo tyrimo įrašą ir informacijos apie QSAR modelį teikimo formą (QRPF), kad kiekvieną cheminę medžiagą būtų galima išnagrinėti atskirai (rekomenduojama, kai sudedamųjų dalių savybės yra skirtingos, todėl turi būti taikomi skirtingi modeliai, vertinimai ir t. t.).

### Skirsnis „Results and discussion“ („Rezultatai ir aptarimas“)

- Taikant (Q)SAR modelį gautas prognozės rezultatas turėtų būti pateikiamas struktūriniuose rezultatų laukuose. Taip, naudojantis IUCLID ataskaitų rengimo priemone, naudotojui suteikiama galimybė informaciją iš šių rezultatų laukų automatiškai perkelti į cheminės saugos ataskaitą (CSR). Atsižvelgiant į pakitimą, laukų, kuriuos reikėtų užpildyti skirsnyje „Results and discussions“ („Rezultatai ir aptarimas“), sąrašas gali būti įvairus.

Todėl rekomenduojame remtis vadove „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“ pateiktais nurodymais, kaip įvesti šiuos rezultatus.

**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** ^

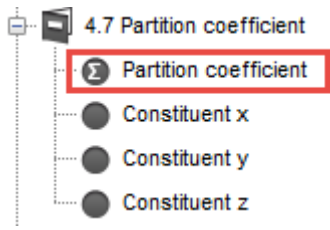
Normal Default font A B I U

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

- Jei visų struktūrinių rezultatų laukų užpildyti neįmanoma, norint, kad techninio išsamumo patikra būtų sėkminga, vietoj jų galima naudoti lauką „Remarks“ („Pastabos“) (dešinėje lentelės pusėje) arba „Any other information on results incl. tables“ („Visa kita informacija apie rezultatus, įskaitant lenteles“).

### Pakitimo tyrimo santrauka

Jeigu pakitimo tyrimo įrašų yra daugiau nei vienas, taip pat rekomenduojama parengti pakitimo tyrimo santrauką ir pateikti bendrą konkretaus pakitimo įvertinimą. Tuomet, naudodamiesi IUCLID ataskaitų teikimo priemone, galėsite automatiškai perkelti šią informaciją į CSR.





## 4. Praktiniai pavyzdžiai

Šiame skyriuje aprašoma, kaip įvertinti QSAR prognozių patikimumą. Šis vertinimas priklauso nuo programinės įrangos ir tiriamo pakitimo. Šiame skyriuje pateikti pavyzdžiai yra pagrįsti plačiai naudojamomis ir nemokamai platinamomis kompiuterių programomis. Tai, kad šie pavyzdžiai pateikti remiantis tokiomis programomis, nereiškia, kad ECHA pritaria jų naudojimui.

Paprastai QSAR modelių taikymu užsiima tik ekspertai. Šiuos praktinius pavyzdžius pateikiame norėdami mažiau patyrusiems asmenims suteikti galimybę taikyti ir aiškinti QSAR modelius bent kai kurių pakitimų atžvilgiu (kaip nurodyta toliau pateiktuose pavyzdžiuose).

Naudojantis pavyzdžiuose nurodytomis programomis, galima prognozuoti keletą pakitimų. Tačiau kiekviename pavyzdyje aptariama tik po vieną (vieną REACH reglamento reikalavimą atitinkantį) pakitimą, kuris gali būti prognozuojamas naudojant programą. Apie skirtingų pakitimų prognozes, rengiamas naudojant tą pačią programą, dažniausiai pranešama panašiu būdu (ir jos dažniausiai gali būti vertinamos panašiu būdu).

Toliau pateiktuose pavyzdžiuose aptariami keturi pakitimai – log Kow, lengvas biologinis skaidumas, trumpalaikis toksiškumas žuvims ir ūmus toksiškumas žinduoliams. Šie pakitimai buvo atrinkti kaip tipiniai, atsižvelgiant į REACH reglamento VII arba VIII priedų reikalavimus dėl fizikinių ir cheminių savybių, išlikimo aplinkoje, ekotoksikologinės ir toksikologinės informacijos.

### 4.1 Log Kow („EPI Suite“)

#### a) Įvadas

Vienas iš dalykų, kuriuos REACH reglamente reikalaujamų nurodyti dėl visų cheminių medžiagų, kurių per metus pagaminama arba importuojama daugiau kaip viena tona, yra oktanolio / vandens pasiskirstymo koeficientas (REACH reglamento VII priedas). Jis dažniausiai išreiškiamas logaritmine verte, vadinama log Kow arba log P.

QSAR modelių, pagal kuriuos galima prognozuoti log Kow, yra daug. Viena plačiausiai naudojamų programų yra KOWWIN – „EPI Suite“ sudedamoji dalis. Programoje KOWWIN Kow vertei prognozuoti taikomas vadinamasis fragmento konstantos metodas. Pagal fragmento konstantos metodus, cheminė sandara padalijama į smulkesnius struktūrinius fragmentus (atomus arba stambesnes funkcines grupes). Kiekvienam fragmentui priskiriama iš anksto nustatyta koeficiento vertė, vadinama fragmento konstanta. Prognozuojama log Kow vertė gaunama sudedant visas fragmento konstantas, susijusias su konkrečia chemine sandara.

Kai buvo rengiamas šis vadovas, einamoji „EPI Suite“<sup>TM</sup> versija, kuria naudotasi šiam pavyzdžiui parengti, buvo 4.11.

Nuoroda į (Q)SAR programą: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>

## b) Kaip patikrinti prognozės patikimumą

Informacija apie (Q)SAR modelį	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
Algoritmo aprašymas	Pateikta KOWWIN žinyno <sup>3</sup> skyriuje „Methodology“ („Metodika“)	Žr. šio praktinio vadovo 3.1 skirsnį.
Statistika (suderintumas ir patikimumas)	Pateikta KOWWIN žinyno skyriuje „Accuracy & Domain“ („Tikslumas ir sritis“).	Žr. šio praktinio vadovo 3.1 skirsnį.
Informacija apie taikymo sritį	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
Bendra taikymo sritis (į modelį įtrauktos ir neįtrauktos cheminių junginių klasės)	Pateikta „EPI Suite“ pirmame puslapyje („ <i>Numatytoji taikymo sritis – organinės cheminės medžiagos. Neorganinės ir organometalinės cheminės medžiagos paprastai nepatenka į šią taikymo sritį.</i> “) ir KOWWIN žinyno skyriuose „Ionisation“ („Jonizavimas“) ir „Zwitterion Considerations“ („Cviterjoniniai aspektai“).	Kaip nurodyta šio praktinio vadovo 3.2 skirsnio 6 punkte, kai kurių rūšių cheminėms medžiagoms reikėtų skirti ypatingą dėmesį. Siekiant pagerinti menką jonizuojamųjų ir cviterjoninių cheminių medžiagų nuspėjumą, programoje KOWWIN šioms cheminėms medžiagoms taikomos tam tikros pataisos.
Deskriptorių sritis	Pateikta KOWWIN žinyno skyriuje „Accuracy & Domain“ („Tikslumas ir sritis“).	Naudotojas turėtų patikrinti, ar tikslinės cheminės medžiagos molekulinė masė patenka į mokomajame rinkinyje nustatytą junginių molekulinės masės intervalą (t. y. nuo 18 iki 720).
Struktūrinių fragmentų sritis	KOWWIN rezultatų lange pateikiamas rastų tikslinės cheminės medžiagos fragmentų sąrašas (ir jų kiekis).  KOWWIN žinyno D priede nurodytas didžiausias galimas vieno į mokomąjį rinkinį įtraukto junginio fragmentų skaičius.	Naudotojas turėtų patikrinti, ar rastų atskirų tikslinės cheminės medžiagos fragmentų skaičius (KOWWIN rezultatų lango skiltis „NUM“) neviršija didžiausio galimo šių fragmentų skaičiaus bet kuriame atskirame į mokomąjį rinkinį įtrauktame junginyje (KOWWIN žinyno D priedo skiltis „Training set/Max“ („Mokomasis rinkinys / Maks.“)).  Pastabos dėl tam tikrų postruktūrinių: – programa KOWWIN nurodo kai kuriems postruktūriams taikytinus pataisos koeficientus. Tokiu atveju naudotojas turėtų atlikti tokią pat fragmentų skaičiaus patikrą, kaip aprašyta pirmiau; – kai kuriems postruktūriams taikytini koeficientai buvo nustatyti apskaičiavimo būdu (tokiu atveju KOWWIN rezultatų lange bus pateikta atitinkama pastaba). Reikėtų atminti,

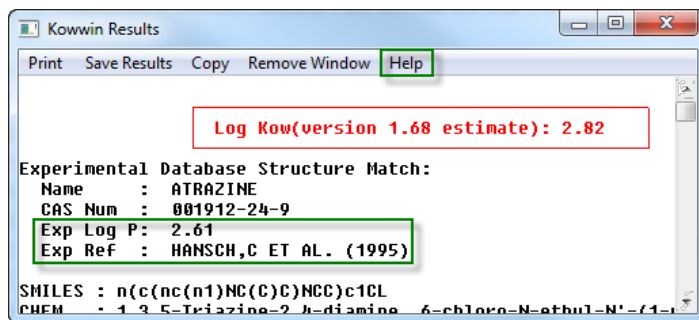
<sup>3</sup> KOWWIN žinynas pateikiamas KOWWIN lango viršuje spustelėjus kortelę „Help“ („Pagalba“).

		kad dėl šio apskaičiavimo didėja bendros prognozės neapibrėžtumas.
Mokomasis rinkinys ir patikrinimo rinkinys	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
	<p>Mokomuosius ir patikrinimo rinkinius galima atsisiųsti pasinaudojant KOWWIN žinyno skirsnio „Accuracy &amp; Domain“ („Tikslumas ir sritis“) apačioje pateiktomis nuorodomis.</p> <p>Paspaudus pirmąją nuorodą, pateikiamas „Excel“ failas su cheminiais pavadinimais ir eksperimentinėmis bei apskaičiuotomis log Kow vertėmis.  <a href="http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm">http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm</a>.</p> <p>Paspaudus antrąją nuorodą, pateikiamas SDF failas su tokia pat informacija, kaip ir „Excel“ faile, ir struktūrine informacija<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>Naudotojas turėtų patikrinti, ar mokomuosiuose arba patikrinimo rinkiniuose yra labai panašių analogų („Excel“ faile tai atliekama rankiniu būdu, SDF faile – automatiškai). Jei yra panašių analogų, naudotojas turėtų patikrinti, ar pasinaudojant programa KOWWIN joms parengtos prognozės yra tinkamos.</p>

### c) Papildoma informacija apie „EPI Suite“

- Įvairių „EPI Suite“ vertinimo programų (pvz., KOWWIN, BIOWIN ir t. t.) žinyno failų turinys nėra visiškai vienodas. Todėl, norėdamas rasti prognozės patikimumui įvertinti reikalingą informaciją, naudotojas turėtų peržiūrėti kiekvieną konkretų žinyno failą (kaip tai KOWWIN atveju padaryta pirmiau pateiktoje lentelėje).
- Kelios į „EPI Suite“ įeinančios programos tikslinės cheminės medžiagos eksperimentinį rezultatą pateikia tuo atveju, jei ta cheminė medžiaga yra įtraukta į mokomuosius arba patikrinimo rinkinius. Pvz., programoje KOWWIN yra duomenų bazė, kurioje yra apie 13 500 eksperimentinių log Kow verčių; jei šioje duomenų bazėje yra tikslinės cheminės medžiagos eksperimentinė log Kow vertė, ji bus rodoma lange „Results“ („Rezultatai“) (žr. žalią stačiakampį toliau pateiktame paveiksle). Tokiu atveju rekomenduojama apie šiuos eksperimentinius duomenis ir „EPI Suite“ įvertį pranešti dviem skirtingais pakitimų tyrimo įrašais.

<sup>4</sup> Yra daug SDF failams peržiūrėti skirtų priemonių. Naudodamiesi šiomis priemonėmis, naudotojai gali vizualizuoti chemines medžiagas, ieškoti panašiausių struktūrinių analogų arba konkrečių postruktūrinių. Kai kuriomis iš šių priemonių galima naudotis nemokamai (pvz., „Knime“ arba EBPO QSAR priemonių rinkiniu).



## 4.2 Lengvas biologinis skaidumas (VEGA)

### a) Įvadas

Vienas iš dalykų, kuriuos REACH reglamente reikalaujama pateikti dėl visų cheminių medžiagų, kurių per metus pagaminama arba importuojama daugiau kaip viena tona, yra informacija apie lengvą biologinį skaidumą (REACH reglamento VII priedas). Pagrindinis lengvo biologinio skaidumo bandymo rezultatas yra cheminės medžiagos priskyrimas lengvo biologinio skaidumo arba nelengvo biologinio skaidumo medžiagoms.

VEGA platformoje yra keletas įvairiems pakitimams skirtų QSAR modelių. Pagal vieną iš šių modelių prognozuojamas lengvas biologinis skaidumas (modelį parengė *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*). Šis modelis grindžiamas struktūriniais požymiais.


Šis modelis apima keturis postruktūrių (t. y. fragmentų) rinkinius, kuriais postruktūriai suskirstyti į nelengvo biologinio skaidumo, galbūt nelengvo biologinio skaidumo, lengvo biologinio skaidumo ir galbūt lengvo biologinio skaidumo. Jei randamas bent vienas fragmentas, siejamas su nelengvu biologiniu skaidumu, tikslinė cheminė medžiaga visada laikoma nelengvai biologiškai skaidoma.

Kai buvo rengiamas šis vadovas, einamoji „VegaNIC“ versija, kuria naudotasi šiam pavyzdžiui parengti, buvo 1.1.0.

Nuoroda į (Q)SAR programą: <http://www.vega-qsar.eu/>

### b) Kaip patikrinti prognozės patikimumą

Informacija apie (Q)SAR modelį	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
Algoritmo aprašymas	Pateikta dokumente „Guide to Ready Biodegradability Model“ („Lengvo biologinio skaidumo modelio vadovas“) <sup>5</sup> (1.2, 1.4 ir 1.5 skirsniuose).	Žr. šio praktinio vadovo 3.1 skirsnį.
Statistika (suderintumas ir patikimumas)	Pateikta dokumente „Guide to Ready Biodegradability Model“ („Lengvo biologinio skaidumo modelio vadovas“) (1.6 skirsnyje).	Žr. šio praktinio vadovo 3.1 skirsnį.

<sup>5</sup> Šį vadovą galima atsisiųsti naudojantis VEGA programa: paspauskite kortelę „SELECT“ („PASIRINKTI“), paskui – kortelę „Environ“ („Aplinka“), o tada – šalia užrašo „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ („Lengvo biologinio skaidumo modelis (IRFMN)“ esančią piktogramą su klausuku  .


Informacija apie taikymo sritį	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
Bendra taikymo sritis (į modelį įtrauktos ir neįtrauktos cheminių junginių klasės)	Iš dalies pateikiama VEGA prognozės ataskaitoje.	<p>Jei VEGA ataskaitos 1 skyriuje rodomos mažiau nei trys auksinės spalvos žvaigždutės, tai reiškia, kad prognozuojant susidurta bent su viena problema, todėl prognozė gali būti nepatikima. Tokiu atveju naudotojas turėtų nuodugniai išnagrinėti tas problemas. Atkreipkite dėmesį, kad šios problemos išsamiau aprašytos VEGA ataskaitos 3.2 skirsnyje.</p> <p>Be to, kaip nurodyta šio praktinio vadovo 3.2 skirsnio 6 punkte, kai kurių rūšių cheminėms medžiagoms reikėtų skirti ypatingą dėmesį.</p>
Deskriptorių sritis	Netaikoma, nes modelis grindžiamas tik fragmentais ir (arba) struktūriniais požymiais.	<p>Modelio mokomasis rinkinys grindžiamas bandymais, atliktais pagal EBPO gaires Nr. 301C. Vadovaujantis šiomis gairėmis, kai kurių cheminių medžiagų (pvz., mažai tirpių vandenyje, lakių arba absorbuojamųjų cheminių medžiagų) atveju buvo gauti nepatikimi rezultatai. Todėl, jei tikslinei cheminei medžiagai būdingas mažas tirpumas vandenyje, didelis garų slėgis arba didelė log Kox vertė, naudotojas turėtų atminti, kad prognozė gali būti klaidinga.</p> <p>Be to, naudotojas turėtų patikrinti, ar mokomajame rinkinyje yra panašių analogų (visų pirma, jei tikslinės cheminės medžiagos molekulinė masė yra didelė).</p>
Struktūrinių fragmentų sritis	Pateikta dokumente „Guide to Ready Biodegradability Model“ („Lengvo biologinio skaidumo modelio vadovas“) ir VEGA prognozės ataskaitoje.	<p>Jeį tikslinės cheminės medžiagos sudėtyje nėra modelio vadovo 1.4 ir 1.5 skirsniuose nurodytų fragmentų, priemonė prognozės nepateikia.</p> <p>Be to, jei pasinaudojus funkcija „Atom Centred Fragments similarity check“ („Fragmentų su atomu centre panašumo patikra“), gaunamas mažesnis nei 1 ACF indeksas (kaip nurodoma VEGA prognozės ataskaitos 3.2 skirsnyje), tai reiškia, kad yra bent vienas tikslinės cheminės medžiagos fragmentas su atomu centre, kurio nebuvo rasta į mokomąjį rinkinį įtrauktuose junginiuose (arba kuris randamas retai). Tokiu atveju naudotojas turėtų išsiaiškinti, ar šie trūkstami arba reti fragmentai (jei jų yra, jie nurodomi ataskaitos 4.1 skirsnyje) galėtų turėti įtakos biologiniam skaidymuisi.</p>

Mokomasis rinkinys ir patikrinimo rinkinys	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
	Pateikta faile „Training set (plain text with SMILES)“ („Mokomasis rinkinys (paprastasis tekstas su SMILES žymenimis“)⁶.	Šiame faile yra į mokomąjį rinkinį įtrauktų junginių ir į bandomąjį rinkinį įtrauktų junginių SMILES žymenys.  VEGA ataskaitos 3.1 skirsnyje rodomi panašiausi junginiai, rasti mokomajame ir bandomajame rinkiniuose. Šiame skirsnyje naudotojas turėtų patikrinti, ar šie junginiai yra labai panašūs į tikslinę cheminę medžiagą ir ar jų eksperimentinis rezultatas atitinka prognozės rezultatą.

### c) Papildoma informacija apie VEGA

Jei mokomajame arba bandomajame rinkinyje yra su tiksline chemine medžiaga susijęs eksperimentinis rezultatas, šie duomenys bus pateikti VEGA ataskaitoje (ataskaitos 1 skirsnyje). Tokiu atveju naudotojas turėtų paieškoti daugiau informacijos apie šį bandymą, pvz., naudodamasis QSAR priemonių rinkiniu, atlikti šio eksperimentinio bandymo paiešką, ir tik šiam eksperimentiniam bandymui skirtame pakitimo tyrimo įrašė pateikti išsamią informaciją apie šį bandymą.

---

⁶ Šį failą galima atsisiųsti naudojantis VEGA programa: paspauskite kortelę „SELECT“ („PASIRINKTI“), paskui – kortelę „Environ“ („Aplinka“), o tada – šalia užrašo „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ („Lengvo biologinio skaidumo modelis (IRFMN)“ esančią piktogramą su klausuku .

### 4.3 Trumpalaikis toksiškumas žuvims (ECOSAR)

#### a) Įvadas

Vienas iš REACH reglamente nustatytų reikalavimų, taikomų visoms cheminėms medžiagoms, kurių per metus pagaminama arba importuojama daugiau kaip 10 tonų, yra reikalavimas atlikti trumpalaikio toksiškumo žuvims bandymus (REACH reglamento VIII priedas). Įvertis, kurį reikia nustatyti, yra LC50, t. y. 50 proc. žuvų mirtina koncentracija.

Ekologinių struktūros ir savybių ryšių (ECOSAR) klasifikavimo programa yra QSAR modelių, kuriais vertinamas toksiškumas vandens organizmams, įskaitant trumpalaikį toksiškumą žuvims, rinkinys. Daugelis ECOSAR modelių yra grindžiami log Kow ir toksiškumo (LC50 arba EC50) sąryšiais, taip pat atsižvelgiama į įvairias struktūrines klases.

PASTABA: dėl „EPI Suite“ ir ECOSAR reikia pasakyti, kad ECOSAR sukurta ir palaikoma kaip atskira programa. Nors naujausia ECOSAR versija (1.11) yra įtraukta į naujausią „EPI Suite“ versiją (4.11), vis dėlto rekomenduojama naudotis atskira ECOSAR programa, nes naudojant šią programą naudotojas bus informuojamas, ar yra su tiksline chemine medžiaga susijusi eksperimentinė vertė, o į „EPI Suite“ integruotoje ECOSAR programoje

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

#### b) Kaip patikrinti prognozės patikimumą

Informacija apie (Q)SAR modelį	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
Algoritmo aprašymas	Pateikta ECOSAR žinyno <sup>7</sup> skirsnyje „Interpreting QSAR Class Ref Docs“ („QSAR klasių informacinių dokumentų aiškinimas“) ir kiekviename įvairioms cheminių junginių klasėms skirtame „QSAR Equation Document“ („QSAR lygčių dokumente“).	Žr. šio praktinio vadovo 3.1 skirsnj.
Statistika (suderintumas ir patikimumas)	Pateikta ECOSAR žinyne, kiekviename įvairioms cheminių junginių klasėms skirtame „QSAR Equation Document“ („QSAR lygčių dokumente“).	Žr. šio praktinio vadovo 3.1 skirsnj. Pvz., naudotojas turėtų patikrinti, ar: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>R^2</math> (t. y. koreliacijos arba nustatymo koeficientas) nėra per mažas (pvz., ar jis nėra mažesnis kaip 0,7);</li> <li>– duomenų taškų nėra per mažai. Tai labai svarbu, nes keletas ECOSAR klasių apima tik vieną arba kelis duomenų taškus, todėl gali būti gautos nepatikimos prognozės;</li> <li>– tiesinė regresija nėra sudaryta remiantis išsibarsčiusiais duomenų taškais.</li> </ul>

<sup>7</sup> ECOSAR žinynas pateikiamas ECOSAR lango viršuje spustelėjus kortelę „Help“ („Pagalba“).



Informacija apie taikymo sritį	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
<p>Bendra taikymo sritis (į modelį įtrauktos ir neįtrauktos cheminių junginių klasės)</p>	<p>Pateikta ECOSAR žinyne skirsniuose „Chemicals that should not be profiled“ („Neprofiliuotinos cheminės medžiagos“), „Surfactants“ („Paviršinio aktyvumo medžiagos“) ir „Special ECOSAR classes/dyes“ („Specialiosios ECOSAR klasės / dažai“).</p>	<p>Naudotojas turėtų patikrinti, ar cheminė medžiaga yra viena iš naudojamų ECOSAR neprofiliuotinių cheminių medžiagų arba tai, ar ji turėtų būti prognozuojama remiantis specialiąja ECOSAR klase.</p> <p>Be to, reikėtų atminti, kad daugelis ECOSAR modelių yra pagrįsti log Kow ir toksiškumo (LC50 ir EC50) sąryšiais, kuriais įvertinama cheminių medžiagų sugertis vandeninėje fazėje.</p> <p>Jei cheminė medžiaga yra hidrofobinė arba labai gerai sugerama, sugertis iš maisto taip pat gali būti svarbus poveikio būdas.</p> <p>Be to, tam tikrus veikimo būdus gali paskatinti kitos cheminės medžiagos savybės (pvz., tikėtina, kad cheminė medžiaga bus reaktyvesnė, jei ji suriša baltymus).</p> <p>Galiausiai taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad į ECOSAR programą dar nėra įtrauktos kai kurios cheminių junginių, kuriems būdingas per didelis toksinis poveikis (palyginti su pamatiniu modeliu), klasės.</p>
<p>Deskriptorių sritis</p>	<p>Pateikta ECOSAR žinyne, kiekviename įvairioms cheminių junginių klasėms skirtame „QSAR Equation Document“ („QSAR lygčių dokumente“) ir ECOSAR rezultatų lange.</p>	<p>Naudotojas turėtų patikrinti, ar tikslinės cheminės medžiagos molekulinė masė neviršija 1 000. Tikslinės cheminės medžiagos molekulinė masė nurodoma ECOSAR rezultatų lange.</p> <p>Jei junginio log Kow viršija pagal konkrečiai klasei skirtą modelį didžiausią galimą log Kow vertę (pvz., kalbant apie 96 val. poveikio žuvims LC50 vertę, didžiausia galima log Kow vertė skirtingoms klasėms skirtų modelių atveju gali būti nuo 2,6 iki 8,2, dažnai ji lygi 5) arba jei prognozuojamas poveikis (pvz., 96 val. poveikio žuvims LC50 vertė) viršija junginio tirpumo vandenyje vertę, prognozė gali būti nepatikima ir labiau tiktų naudoti ilgalaikio toksiškumo duomenis. Išsamios instrukcijos, kaip patikrinti šiuos aspektus, pateiktos c skirsnyje.</p>

Struktūrinių fragmentų sritis	Galima nustatyti remiantis kiekvienu įvairioms cheminių junginių klasėms skirtu „QSAR equation document“ („QSAR lygčių dokumentu“) (išskyrus specialias dažų ir paviršinio aktyvumo medžiagų klases).	Kiekviename „QSAR equation document“ („QSAR lygčių dokumente“) pateikiamas konkrečiai klasei skirtas mokomasis rinkinys. Šiuose mokomuosiuose rinkiniuose pateikiami CAS numeriai ir cheminiai pavadinimai (jei nepateiktas prašymas juos laikyti konfidencialiais (KVI)).  Tai galima padaryti tik rankiniu būdu, nes mokomųjų rinkinių formatas nėra tinkamas struktūrinei paieškai atlikti.  Yra programinės įrangos programų <sup>8</sup> , prireikus naudotojui padedančių nustatyti cheminę sandarą. Be to, jei mokomajame rinkinyje yra junginių, su kuriais susijusi informacija laikoma KVI, neįmanoma nustatyti visos struktūrinės modelio srities.
<b>Mokomasis rinkinys ir patikrinimo rinkinys</b>	<b>Kur ši informacija pateikta?</b>	<b>Kaip naudotis šia informacija?</b>
	Visų modelių (išskyrus specialias dažų ir paviršinio aktyvumo medžiagų klases) mokomieji rinkiniai pateikiami kiekvienai cheminių junginių klasei skirtame „QSAR equation document“ („QSAR lygčių dokumente“).  Tačiau kai kurie iš mokomųjų rinkinių įtraukti junginiai laikomi konfidencialiais (KVI).  ECOSAR programoje patikrinimo (bandomųjų) rinkinių nėra <sup>9</sup> .	Naudotojas turėtų patikrinti (pagal pateiktus CAS numerius arba cheminius pavadinimus), ar konkrečios klasės modelio mokomajame rinkinyje yra panašių analogų.  Jei tokių analogų yra, naudotojas turėtų palyginti jų prognozuojamas ir eksperimentines vertes.

### c) Papildoma informacija apie ECOSAR

- ECOSAR programoje visos prognozės (išskyrus susijusias su paviršinio aktyvumo medžiagomis ir dažais) grindžiamos log Kow. Pagal numatytąją nuostatą, Kow vertę

<sup>8</sup> Naudodamiesi keletu programinės įrangos programų, naudotojai cheminę sandarą gali nustatyti pagal CAS numerį arba cheminį pavadinimą. Kai kuriomis iš šių programų galima naudotis nemokamai (pvz., „Chemspider“ arba EBPO QSAR priemonių rinkiniu).

<sup>9</sup> Tačiau yra keletas tarpusavio peržiūros būdu patikrintų leidinių, kuriuose įvertintas ECOSAR išorinis veiksmingumas.

ECOSAR programa nustato naudodamasi KOWWIN. Tačiau, jei naudotojai turi patikimai nustatytą log Kow vertę, jie ją turėtų įrašyti duomenų įvesties ekrane (žr. toliau pateiktą ekranvaizdį). Modelis atsižvelgs į šią vertę ir taip bus sumažintas prognozės neapibrėžtumas.

- Jei mokomajame rinkinyje yra su tiksline chemine medžiaga susijęs eksperimentinis rezultatas, šie duomenys bus parodyti ECOSAR rezultatų lange (žr. „Available Measured Data from ECOSAR Training Set“ („Turimi matavimo duomenys, gauti iš ECOSAR mokomojo rinkinio“) toliau pateiktame paveiksle. Tokiu atveju rekomenduojama apie šiuos eksperimentinius duomenis ir ECOSAR įvertį pranešti sukuriant du atskirus pakitimų tyrimo įrašus.

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

- Jei junginys yra priskirtas konkrečiai klasei (pvz., klasei „Aldehydes, mono“ („Aldehydai, mono“), reikėtų atsižvelgti į šios klasės junginių poveikio lygį, bet ne tik į lygį, susijusį su klase („Neutral organics“) („Neutralūs organiniai junginiai“) (t. y. į pamatinį toksiškumo potencialą). Apskritai, jei programa nustato kelias klases, rekomenduojama naudoti su kuria nors iš šių klasių susijusį konservatyviausią poveikio lygį (ir atsižvelgti į galimą bendrą šių įvairių klasių junginių toksinį poveikį).
- Kiekvienas „QSAR equation document“ („QSAR lygčių dokumentas“) yra skirtas konkrečiai klasei; kai kurių iš šių dokumentų dalyse „APPLICATION“ („TAIKYMAS“) ir „LIMITATIONS“ („APRIBOJIMAI“) yra daugiau informacijos nei atitinkamose kitų dokumentų dalyse (žr. toliau pateiktus pavyzdžius). Todėl naudotojai turėtų atidžiai perskaityti konkrečiai klasei ir (arba) pakitimui, kurį jie nori prognozuoti, skirtą „QSAR equation document“ („QSAR lygčių dokumentą“).

**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.

- Kaip nurodyta b punkte pateiktoje lentelėje (žr. deskriptorių sritį), jei junginio log Kow vertė viršija didžiausią galimą konkrečiai klasei skirto modelio log Kow vertę arba jei prognozuojama poveikio vertė viršija junginio tirpumo vandenyje vertę, prognozė gali būti nepatikima (žr. toliau pateiktą ECOSAR rezultatų langą).

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.

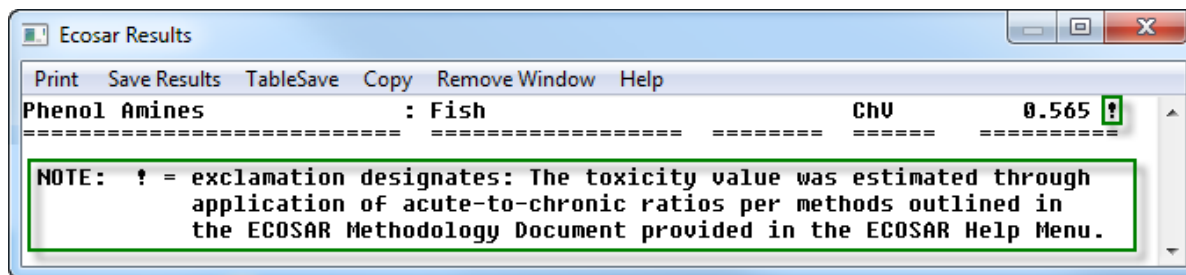
**Class Specific LogKow Cut-Offs**

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)

- Naudojantis ECOSAR, galima prognozuoti ilgalaikio ekotoksinio poveikio vertes. Tačiau naudotojai turėtų atkreipti dėmesį į šiuos aspektus:
  - šioms ilgalaikio poveikio vertėms prognozuoti skirti (Q)SAR modeliai dažnai būna pagrįsti mažais arba labai mažais mokomaisiais rinkiniais;
  - ilgalaikio poveikio vertė nustatoma kaip nepastebėto poveikio koncentracijos (NOEC) ir mažiausios pastebėto poveikio koncentracijos (LOEC) geometrinis vidurkis. Tačiau, pagal REACH reglamentą, NOEC yra poveikio koncentracijos, naudojamos ilgalaikio toksinio poveikio vandens organizmams duomenims įvertinti. NOEC apskaičiuojama ilgalaikio poveikio vertę padalijant iš  $\sqrt{2}$ ;
  - jei trūksta su tam tikra klase susijusių matavimo duomenų, ECOSAR programa naudoja ūmaus ir ilgalaikio poveikio santykius. ECOSAR rezultatų lange tokios prognozės pažymimos šauktuku (!) (žr. toliau pateiktą ekranvaizdį) ir turėtų būti vertinamos atsargiai.



## 4.4 Ūmus toksiškumas žiurkėms (T.E.S.T.)

### a) Įvadas

Vienas iš dalykų, kuriuos REACH reglamente reikalaujama pateikti dėl visų cheminių medžiagų, kurių per metus pagaminama arba importuojama daugiau kaip viena tona, yra informacija apie ūmų toksiškumą prarijus (REACH reglamento VII priedas). Pagal EBPO bandymų gaires, atliekant bandymus pirmenybė turėtų būti teikiama žiurkėms, o įvertintinas pakitimas turėtų būti LD50 (paprastai išreiškiamas mg/kg kūno masės).

Daugelis programinės įrangos programų, kuriomis naudojantis galima prognozuoti ūmų toksiškumą prarijus, yra komercinės, išskyrus T.E.S.T. (programinė toksiškumo vertinimo priemonė), kurią nemokamai platina JAV Aplinkos apsaugos agentūra. Naudojantis šia priemone galima taikyti keturis skirtingus prarijus žiurkėms sukeliama ūmaus toksiškumo prognozavimo metodus – hierarchinį, JAV Maisto ir vaistų administracijos, artimiausio kaimyno ir bendro sutarimo.

Pagal bendro sutarimo metodą, toksiškumas prognozuojamas tiesiog apskaičiuojant pagal kitus tris metodus (hierarchinį, JAV Maisto ir vaistų administracijos ir artimiausio kaimyno) prognozuojamo toksiškumo vidurkį.

Bendro sutarimo metodui turėtų būti teikiama pirmenybė, nes pagal jį, palyginti su kitais trim metodais, buvo gauti geriausi prognozių tikslumo ir veiksmingumo rezultatai. Norėdamas patikrinti pagal bendro sutarimo metodą gautų prognozių patikimumą, naudotojas turėtų įvertinti kitų trijų metodų patikimumą. Todėl toliau pateiktoje lentelėje aptarti visi keturi minėti metodai.

Kai buvo rengiamas šis vadovas, einamoji T.E.S.T. versija, kuria naudotasi šiam pavyzdžiui parengti, buvo 4.1.

Nuoroda į (Q)SAR programą: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

### b) Kaip patikrinti prognozės patikimumą

Informacija apie (Q)SAR modelį	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?
Algoritmo aprašymas	Pateikta T.E.S.T. naudotojo vadovo <sup>10</sup> 1.2 ir 2.2 skirsniuose „QSAR methodologies“ („QSAR metodikos“).	<p>Šie keturi metodai aiškiai aprašyti naudotojo vadovo 2.2 skirsnyje. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad nė pagal vieną iš šių metodų nepateikiami mechanistiniai paaiškinimai.</p> <p>Hierarchinis ir JAV Maisto ir vaistų administracijos metodas yra pagrįsti grupavimo ir genetiniu algoritmais, pagal kuriuos, atsižvelgiant į konkrečią tikslinę cheminę medžiagą, sudaromos įvairios lygtys (ir nustatomi deksriptoriai).</p> <p>Pagal artimiausio kaimyno metodą prognozuojamas toksiškumas yra į mokomąjį rinkinį įtrauktų trijų pačių panašiausių cheminių medžiagų (struktūrinių analogų) toksiškumo vidurkis.</p>
Statistika (suderintumas ir patikimumas)	Pateikta T.E.S.T. naudotojo vadovo 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 ir 4.4.1 skirsniuose.	<p>Naudotojo vadovo 4.4.1 skirsnyje rašoma, kad pagal hierarchinį, JAV Maisto ir vaistų administracijos ir artimiausio kaimyno metodus gaunama <math>R^2</math> vertė yra mažesnė nei 0,6, o pagal visus keturis metodus reiškinių <math>\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}</math> rezultatas yra didesnis nei 0,1.</p> <p>Todėl šie metodai neatitinka T.E.S.T. naudojimo vadovo 2.3.1 skirsnyje nurodytų prognozuojamosios galios priimtumo sąlygų.</p> <p>Be to, naudotojo vadovo 4.4.1 skirsnyje nurodyta, kad „Šio pakitimo prognozės statistikos duomenys buvo ne tokie geri, kaip kitų pakitimų atveju. Tai neturėtų stebinti, nes su šiuo pakitimu susijęs eksperimentinis neapibrėžtumas yra didesnis, ir buvo įrodyta, kad šis pakitimas sunkiau modeliuojamas nei kiti pakitimai“.</p>
Informacija apie taikymo sritį	Kur ši informacija pateikta?	Kaip naudotis šia informacija?

<sup>10</sup> Naudotojo žinynas pateikiamas T.E.S.T. lango viršuje dešinėje pusėje spustelėjus kortelę „Help“ („Pagalba“).

<p>Bendra taikymo sritis (į modelį įtrauktos ir neįtrauktos cheminių junginių klasės)</p>	<p>Pateikta T.E.S.T. naudotojo vadovo 3.4 skirsnyje.</p>	<p>Pvz., naudotojo vadovo 3.4 skirsnyje teigiama, kad „<i>druskos, neaiškūs izomeriniai mišiniai, polimerai arba mišiniai buvo pašalinti [iš mokomojo rinkinio]</i>“.</p> <p>Todėl šių rūšių cheminės medžiagos neturėtų būti prognozuojamos naudojant T.E.S.T. programą.</p>
<p>Deskriptorių sritis</p>	<p>Informacijos galima rasti T.E.S.T. naudotojo vadove (2.1, 2.2.1 ir 2.2.2 skirsniuose).</p>	<p>Taikant hierarchinį ir JAV Maisto ir vaistų administracijos metodus, atsižvelgiant į tikslinę cheminę medžiagą, modelio lygtyje gali būti naudojami 797 deskriptoriai.</p> <p>Taikant šiuos metodus, prognozės parengiamos tik tokiu atveju, jei tikslinė cheminė medžiaga patenka į grupę priskirtų cheminių medžiagų deskriptorių verčių intervalus (tai taikoma pagal grupavimo modelį naudojamiems deskriptoriams).</p> <p>Taikant artimiausio kaimyno metodą, T.E.S.T. programoje neatsižvelgiama į tikslinės cheminės medžiagos ir jos struktūrinių analogų deskriptorių skirtumus.</p> <p>Norėdamas padidinti pagal šiuos tris metodus rengiamų prognozių patikimumą, naudotojas gali patikrinti, ar tikslinė cheminė medžiaga patenka į grupę priskirtų junginių (arba trijų artimiausių kaimynų) log Kow ir molekulinės masės intervalus.</p>
<p>Struktūrinių fragmentų sritis</p>	<p>Susijusios informacijos galima rasti T.E.S.T. naudotojo vadove (2.2.1 ir 2.2.2 skirsniuose).</p>	<p>Pagal hierarchinį ir JAV Maisto ir vaistų administracijos metodus, prognozė parengiama tik tokiu atveju, jei tarp grupę priskirtų junginių yra bent po vieną kiekvieno tikslinės cheminės medžiagos fragmento pavyzdį.</p> <p>Taikant artimiausio kaimyno metodą, T.E.S.T. programoje neatsižvelgiama į tikslinės cheminės medžiagos ir jos struktūrinių analogų struktūrų skirtumus.</p> <p>Todėl naudotojai tai turėtų patikrinti tiesiog peržiūrėdami T.E.S.T. ataskaitą.</p>
<p><b>Mokomasis rinkinys ir patikrinimo rinkinys</b></p>	<p><b>Kur ši informacija pateikta?</b></p>	<p><b>Kaip naudotis šia informacija?</b></p>

	<p>Pagal kiekvieną iš keturių metodų gautų rezultatų ataskaitoje pateikiamos patikrinimo rinkinyje (t. y. prognozių arba išoriniame bandomajame rinkinyje) esančioms panašiausioms cheminėms medžiagoms parengtos prognozės ir mokomajame rinkinyje esančioms panašiausioms cheminėms medžiagoms parengtos prognozės.</p> <p>Be to, pasinaudojant šio tinklalapio apačioje pateikta nuoroda, mokomąjį ir patikrinimo rinkinius galima atsiųsti kaip SDF failus:  <a href="http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test">http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</a></p>	<p>Remdamasis pagal kiekvieną metodą parengta rezultatų ataskaita, naudotojas turėtų patikrinti tokius į patikrinimo ir mokomąjį rinkinius įtrauktiems analogams parengtų prognozių aspektus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ar šios prognozuojamos vertės yra panašios į eksperimentines vertes;</li> <li>• ar su šiais analogais susijusi vidutinė absoliučioji paklaida (VAP) nėra didesnė už viso rinkinio VAP (tokiu atveju langelis būtų nuspalvintas raudonai, o ne žaliai).</li> </ul>
--	--	--

### c) Papildoma informacija apie T.E.S.T.

- Jei mokomajame arba patikrinimo rinkinyje (t. y. prognozių arba išoriniame bandomajame rinkinyje) yra su tiksline chemine medžiaga susijęs eksperimentinis rezultatas, šie duomenys bus pateikti T.E.S.T. rezultatų ataskaitoje (žr. <sup>a</sup> pastabą toliau pateiktame ekranvaizdyje). Šią eksperimentinę vertę naudotojas gali patikrinti spustelėdamas šaltinio pavadinimą (toliau nurodytame pavyzdyje – spustelėdamas „ChemidPlus“ („Papildoma informacija apie cheminės medžiagos tapatybę“). Tokiu atveju rekomenduojama apie šiuos eksperimentinius duomenis ir T.E.S.T. įvertį pranešti sukuriant du atskirus pakitimų tyrimo įrašus.

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.

- Pagal kai kuriuos metodus (hierarchinį, JAV Maisto ir vaistų administracijos ir grupinio įnašo metodus), rezultatų ataskaitoje pateikiamas rodiklis „Prediction interval“ („Prognozės intervalas“) (t. y. 90 proc. pasikliautinis intervalas). Taikydamas šiuos metodus, naudotojas turėtų patikrinti, ar šis intervalas nesutampa su teisės aktais nustatyta ribine verte (pvz., CLP reglamente nustatytais ribinėmis vertėmis, patvarumo, bioakumuliacijos ir toksiškumo ribinėmis vertėmis arba rizikos vertinimo ribinėmis vertėmis).



## 1. priedas. Su REACH pakitimais susiję QSAR modeliai

Šiame priede nurodytos QSAR kompiuterinės programos yra plačiai žinomos, jos pateikiamos siekiant informuoti REACH registruotojus apie esamus QSAR modelius, susijusius su kiekvienu iš REACH reglamente nurodytų pakitimų. Tačiau šiame sąrašė nurodytos ne visos esamos programos ir teisės aktais patvirtinti QSAR modeliai. Kol kas, remiantis vien tik QSAR prognozėmis, neįmanoma pateikti didžiosios dalies pagal REACH reglamentą reikalaujamos toksikologinės ir ekotoksikologinės informacijos.

### a. Fizikiniai ir cheminiai pakitimai

Pakitimas	Programinės įrangos priemonė	Modelis / Moduliai	Nemokama ar komercinė
Lydimosi / užšalimo temperatūra	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Lydimosi ir virimo temperatūros, garų slėgis	Nemokama
Virimo temperatūra	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Lydimosi ir virimo temperatūros, garų slėgis	Nemokama
	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Įprasta virimo temperatūra	Nemokama
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	Virimo temperatūros / garų slėgio modulis	Komercinė
Santykinis tankis	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Tankis	Nemokama
Garų slėgis	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Lydimosi ir virimo temperatūros, garų slėgis	Nemokama
	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Garų slėgis esant 25 °C temperatūrai	Nemokama
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	Virimo temperatūros / garų slėgio modulis	Komercinė
Paviršiaus įtemptis	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Paviršiaus įtemptis esant 25 °C temperatūrai	Nemokama
Tirpumas vandenyje	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	WSKOW ir WATERNT	Nemokama
	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Tirpumas vandenyje esant 25 °C temperatūrai	Nemokama
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	Tirpumo vandenyje modulis	Komercinė
	„ADMET Predictor“ (Simulations Plus)	Fizikinėms ir cheminėms savybėms ir biologiniams vaistams skirtas modulis	Komercinė
	„Discovery Studio“ (Accelrys)	ADMET deskriptoriai	Komercinė
Pasiskirstymo koeficientas (log Kow)	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	KOWWIN	Nemokama
	VEGA (IRFMN)	log P modeliai	Nemokama
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	log P modulis	Komercinė
	„ADMET Predictor“ (Simulations Plus)	Fizikinėms ir cheminėms savybėms ir biologiniams	Komercinė

		vaistams skirtas modulis	
	„JChem“ ( <i>ChemAxon</i> )	log P / log D prognozavimo priemonė	Komercinė
Pliūpsnio temperatūra	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Pliūpsnio temperatūra	Nemokama
Disociacijos konstanta	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	pKa (sukurta <i>ACD/Labs</i> )	Nemokama
	„ACD/Percepta“ ( <i>ACD/Labs</i> )	pKa modulis	Komercinė
	„ADMET Predictor“ ( <i>Simulations Plus</i> )	Fizikinėms ir cheminėms savybėms ir biologiniams vaistams skirtas modulis	Komercinė
	„JChem“ ( <i>ChemAxon</i> )	pKa prognozavimo priemonė	Komercinė
Klampa	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Klampa esant 25 °C temperatūrai	Nemokama

## b. Su išlikimu aplinkoje ir patekimo į aplinką keliais susiję pakitimai

Pakitimas <sup>11</sup>	Programinės įrangos priemonė	Modelis / Moduliai	Nemokama ar komercinė
Hidrolizė	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	HYDROWIN	Nemokama
Lengvas biologinis skaidumas	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	DTU nelengvo biologinio skaidumo modelis	Nemokama
	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	BLOWIN ir BioHCwin	Nemokama
	VEGA (IRFMN)	IRFMN modelis	Nemokama
	CATALOGIC (LMC)	Keletas EBPO 301 modelių	Komercinė
	„Discovery Studio“ (Accelrys)	Aerobinio biologinio skaidumo modelis	Komercinė
	„Meta-PC“ (MultiCASE)	Aerobinio mikrobinio biologinio skaidumo ekspertinio vertinimo taisyklės	Komercinė
Bioakumuliacija vandens gyvūnų rūšyse	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	BCFBAF	Nemokama
	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Bioakumuliacijos koeficientas	Nemokama
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, „Meylan“ ir k artimiausių kaimynų / analogijos modeliai	Nemokama
	„CASE Ultra“ (MultiCASE)	Ekotoksiškumo modelių rinkinys	Komercinė
	CATALOGIC (LMC)	Du biokoncentracijos koeficientais pagrįsti baziniai modeliai	Komercinė
Adsorbcijos / desorbcijos tikrinimas	„EPI Suite“ (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	KOCWIN	Nemokama

11 REACH reglamento reikalavimas „simuliaciniai bandymai vandenyje, dirvožemyje arba nuosėdose ir skilimo produktų nustatymas“ į šią lentelę neįtrauktas, nes, mūsų žiniomis, nėra šiam pakitimui skirtų QSAR priemonių ir (arba) modelių.

## c. Ekotoksikologiniai pakitimai

Pakitimas <sup>12</sup>	Programinės įrangos priemonė	Modelis / Moduliai	Nemokama ar komercinė
Trumpalaikis toksiškumas žuvims	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	Juodoji drūtagalvė rainė, 96 val., LC50, remiantis DTU	Nemokama
	ECOSAR (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Žuvis, 96 val., LC50	Nemokama
	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Juodoji drūtagalvė rainė, LC50 (96 val.)	Nemokama
	VEGA (IRFMN)	SarPy/IRFMN klasifikacija ir k artimiausių kaimynų / analogijos modelis	Nemokama
	„ADMET Predictor“ ( <i>Simulations Plus</i> )	Toksiškumo modulis	Komercinė
	„CASE Ultra“ ( <i>MultiCASE</i> )	Ekotoksiškumo modelių rinkinys	Komercinė
	„Discovery Studio“ ( <i>Accelrys</i> )	Juodoji drūtagalvė rainė, LC50	Komercinė
Ilgalaikis toksiškumas žuvims	ECOSAR (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Žuvis, ilgalaikio poveikio vertė <sup>13</sup>	Nemokama
Trumpalaikis toksiškumas vandens bestuburiams gyvūnams (dafnijoms)	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	Didžioji dafnija, 48 val., EC50, iš DTU	Nemokama
	ECOSAR (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Dafnijos, 48 val., LC50	Nemokama
	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Didžioji dafnija, LC50 (48 val.)	Nemokama
	VEGA (DEMETRA)	Didžioji dafnija, LC50 (48 val.)	Nemokama
	„ADMET Predictor“ ( <i>Simulations Plus</i> )	Toksiškumo modulis	Komercinė
	„Discovery Studio“ ( <i>Accelrys</i> )	Dafnija, EC50	Komercinė
Ilgalaikis toksiškumas vandens bestuburiams gyvūnams (dafnijoms)	ECOSAR (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Dafnijos, ilgalaikio poveikio vertė <sup>11</sup>	Nemokama

12 Į šią lentelę neįtraukti toliau nurodyti REACH reikalavimai (nes, mūsų žiniomis, nėra šiems pakitimams skirtų QSAR priemonių ir (arba) modelių): toksiškumas vandens mikroorganizmams (aktyviojo dumblo kvėpavimo slopinimo bandymai),

ilgalaikis toksiškumas nuosėdų organizmams,  
 trumpalaikis toksiškumas sausumos bestuburiams gyvūnams,  
 trumpalaikis toksiškumas sausumos augalams,  
 ilgalaikis toksiškumas sausumos augalams,  
 toksiškumas sausumos mikroorganizmams  
 ilgalaikis toksiškumas paukščiams.

13 Daugiau informacijos apie šias ilgalaikio poveikio vertes pateikta šio praktinio vadovo 4.3 skirsnio c punkte.

Pakitimas <sup>12</sup>	Programinės įrangos priemonė	Modelis / Moduliai	Nemokama ar komercinė
Toksiškumas vandens augalams (jūrų dumbliams)	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	<i>Pseudokirchneriella s.</i> , 72 val., EC50, iš DTU	Nemokama
	ECOSAR (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Žalieji dumbliai, 96 val., EC50	Nemokama
Trumpalaikis toksiškumas sausumos bestuburiams gyvūnams	ECOSAR (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Sliekas, 14 dienų, LC50	Nemokama

## d. Toksikologiniai pakitimai

Pakitimas	Programinės įrangos priemonė	Modelis / Moduliai	Nemokama ar komercinė
Ūmus toksiškumas	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	ACD/Labs sukurti ūmaus toksinio poveikio žiurkėms vertinimo modeliai	Nemokama
	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Prarijus, žiurkėms, LD50	Nemokama
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	Ūmaus toksiškumo modulis	Komercinė
	„ADMET Predictor“ (Simulations Plus)	Toksiškumo modulis	Komercinė
	„CASE Ultra“ (MultiCASE)	Ūmaus toksiškumo modelių rinkinys	Komercinė
	„Discovery Studio“ (Accelrys)	Poveikis žiurkėms, prarijus, LD50, ir poveikis žiurkėms, įkvėpus, LC50	Komercinė
Odos dirginimas arba odos ėsdinimas	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	Odos dirginimo modelis	Nemokama
	EBPO (Q)SAR priemonių rinkinys	Odos dirginimas / ėsdinimas, įtraukimo (ir atmetimo) taisyklės, parengtos BfR	Nemokama
	„ToxTree“ (JRC)	Odos dirginimas / ėsdinimas	Nemokama
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	Dirginimo modulis	Komercinė
	„CASE Ultra“ (MultiCASE)	Toksinio poveikio odai ir akims modelių rinkinys	Komercinė
	„Derek“ (Lhasa)	(Odos) dirginimo požymiai	Komercinė
Akių dirginimas	EBPO (Q)SAR priemonių rinkinys	Akių dirginimas / ėsdinimas, įtraukimo (ir atmetimo) taisyklės, parengtos BfR	Nemokama
	„ToxTree“ (JRC)	Akių dirginimas ir ėsdinimas	Nemokama
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	Dirginimo modulis	Komercinė
	„CASE Ultra“ (MultiCASE)	Toksinio poveikio odai ir akims modelių rinkinys	Komercinė
	„Derek“ (Lhasa)	(Akių) dirginimo požymiai	Komercinė
	„Discovery Studio“ (Accelrys)	Akių dirginimas	Komercinė
Odos jautrinimas	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	Alerginio kontaktinio dermatito modelis	Nemokama
	EBPO (Q)SAR priemonių rinkinys	Su odos jautrinimu susiję baltymų surišimo požymiai, parengti OASIS	Nemokama
	„ToxTree“ (JRC)	Su odos jautrinimu susijusios reaktyvumo sritys	Nemokama
	VEGA (IRFMN)	CAESAR modelis	Nemokama
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	Dirginimo modulis	Komercinė
	„CASE Ultra“ (MultiCASE)	Toksinio poveikio odai ir akims modelių rinkinys	Komercinė
„Derek“ (Lhasa)	Odos jautrinimas	Komercinė	

Pakitimas	Programinės įrangos priemonė	Modelis / Moduliai	Nemokama ar komercinė	
	„Discovery Studio“ (Accelrys)	Odos jautrinimas	Komercinė	
	TIMES (LMC)	Odos jautrinimas su autooksidacija	Komercinė	
Kartotinės dozės toksiškumas	„ADMET Predictor“ (Simulations Plus)	Toksiškumo modulis	Komercinė	
	„CASE Ultra“ (MultiCASE)	Keletas modelių rinkinių, susijusių su kartotinių dozių toksiškumu	Komercinė	
	„Derek“ (Lhasa)	Keletas pakitimų, susijusių su kartotinių dozių toksiškumu	Komercinė	
	„Discovery Studio“ (Accelrys)	Ilgalaikio poveikio žiurkėms (prarijus) LOAEL	Komercinė	
	„Leadscope“	Keletas modelių, susijusių su kartotinių dozių toksiškumu	Komercinė	
Genų mutacijos bakterijose tyrimas <i>in vitro</i> (Ameso testas)	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	Ameso testui skirti modeliai	Nemokama	
	EBPO (Q)SAR priemonių rinkinys	Keletas profiliavimo priemonių (požymių), susijusių su šiuo pakitimu	Nemokama	
	T.E.S.T. (JAV Aplinkos apsaugos agentūra)	Mutageniškumas	Nemokama	
	„ToxTree“ (JRC)	<i>In vitro</i> mutageniškumo (Ameso testas) požymiai, parengti ISS	Nemokama	
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS ir k artimiausių kaimynų / analogijos modeliai	Nemokama	
	„ACD/Percepta“ (ACD/Labs)	Genotoksiškumo modulis	Komercinė	
	„CASE Ultra“ (MultiCASE)	Bakterijų mutageniškumo modelių rinkinys	Komercinė	
	„Derek“ ir „Sarah“ (Lhasa)	<i>In vitro</i> mutageniškumas	Komercinė	
	„Discovery Studio“ (Accelrys)	Ameso testu pagrįstas mutageniškumo tyrimas	Komercinė	
	„Leadscope“	Genotoksiškumo ekspertinio vertinimo požymių rinkinys ir toksinio poveikio ne žmonių genams tyrimo priemonių rinkinys	Komercinė	
	TIMES (LMC)	Ameso testu pagrįstas mutageniškumo tyrimas	Komercinė	
	Mutageniškumas (kiti pakitimai, be <i>in vitro</i> bakterijų genų mutacijos)	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	Genotoksinių pakitimų tyrimo modeliai	Nemokama
		EBPO (Q)SAR priemonių rinkinys	Keletas profiliavimo priemonių (požymių), susijusių su mutageniškumu	Nemokama
„ToxTree“ (JRC)		Keletas sprendimų priėmimo schemų, susijusių su mutageniškumu	Nemokama	
„CASE Ultra“ (MultiCASE)		Ekotoksiškumo modelių rinkinys	Komercinė	
„Derek“ (Lhasa)		Chromosomų aberacija <i>in vitro</i>	Komercinė	
„Leadscope“		Toksinio poveikio ne žmonių genams tyrimo priemonių rinkinys	Komercinė	

Pakitimas	Programinės įrangos priemonė	Modelis / Moduliai	Nemokama ar komercinė
	TIMES (LMC)	Keletas modelių, susijusių su mutageniškumu	Komercinė
Toksiniis poveikis reprodukcijai	Danijos QSAR duomenų bazė (DTU)	Endokrininių pakitimų tyrimo modeliai ir teratogeninio poveikio žmonėms galimybės tyrimo modelis	Nemokama
	VEGA (IRFMN)	CAESAR ir PG modeliai	Nemokama
	„ADMET Predictor“ ( <i>Simulations Plus</i> )	Toksiškumo modulis	Komercinė
	„CASE Ultra“ ( <i>MultiCASE</i> )	Keletas modelių rinkinių, susijusių su toksiniu poveikiu reprodukcijai ir vystymuisi	Komercinė
	„Derek“ ( <i>Lhasa</i> )	Keletas pakitimų, susijusių su toksiniu poveikiu reprodukcijai	Komercinė
	„Discovery Studio“ ( <i>Accelrys</i> )	Toksinio poveikio vystymuisi galimybė	Komercinė
	„Leadscope“	Keletas modelių, susijusių su toksiniu poveikiu reprodukcijai ir vystymuisi	Komercinė
	TIMES (LMC)	Androgenų, augimo hormonų ir estrogenų (receptorių) giminiškumo tyrimo modeliai	Komercinė

### e. Informacija apie Danijos (Q)SAR duomenų bazę

2015 m. lapkričio mėn. išleista nauja Danijos (Q)SAR duomenų bazės versija, viešai prieinama šiuo adresu: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Šioje duomenų bazėje laikomos (Q)SAR prognozės, susijusios su daugiau kaip 600 000 cheminių junginių fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis, ekotoksiškumu, išlikimu aplinkoje, absorbcinėmis, pasiskirstymo, metabolizmo ir šalinimo savybėmis ir toksiškumu.

Kai buvo įmanoma, Danijos technikos universiteto modeliai ir kai kurie komerciniai modeliai buvo integruoti į tris programinės įrangos sistemas – „Leadscope“, „CASE Ultra“ (*MultiCASE*) ir „SciQSAR“. Be to, į duomenų bazę buvo įtrauktos kai kurios modeliavimo būdu gautos prognozės, kurias parengė *ACD/Labs* ir JAV Aplinkos apsaugos agentūra („EPI Suite“ ir ECOSAR).

Visgi reikėtų atkreipti dėmesį, kad naudojantis duomenų baze negalima patikslinti prognozių, kaip tai galima padaryti naudojantis kai kuriomis pirminėmis programinės įrangos programomis (pvz., ECOSAR). Be to, duomenų bazėje nepateikiama tokios išsamios informacijos apie rezultatus, palyginti su ta, kuri pateikiama naudojantis programinės įrangos programomis, ir ji nėra reguliariai atnaujinama. Todėl, jei įmanoma, duomenų bazėje pateiktas prognozes reikėtų palyginti su rezultatais, gautais naudojantis pirminėmis programinės įrangos programomis.

REACH registruotojas, norintis savo IUCLID registracijos dokumentacijoje pateikti iš Danijos (Q)SAR duomenų bazės gautą prognozę, taip pat turėtų patikrinti, ar (Q)SAR modelis yra tinkamas – tai jis gali padaryti šio praktinio vadovo 3.1 skirsnyje nurodytus elementus palygindamas su modelio QMRF pateikta informacija – ir prie IUCLID pakitimo tyrimo įrašo pridėti (kiekvienos prognozės) QPRF.



## 2. priedas. Kiti rekomendaciniai dokumentai ir nuorodos

### a. Rekomendaciniai dokumentai, kuriuose pateikiama informacijos apie (Q)SAR modelius

Naudingos informacijos pateikta įvairiuose [„Informacijai keliamų reikalavimų ir cheminės saugos vertinimo rekomendacijų“](#) skyriuose:

R.4 skyrius „Turimo informacijos vertinimas“: čia pateiktos glaustos instrukcijos, kaip, taikant (Q)SR modelius, panaudoti ne bandymu būdu gautus duomenis (R.4.3.2.1 skyrius „(Q)SAR duomenys“);

R.6 skyrius „(Q)SAR modeliai ir cheminių medžiagų grupavimas“: šiame skyriuje yra dalis, specialiai skirta skaičiavimo metodikoms (R.6.1 skyrius „(Q)SAR modelių gairės“);

R.7 skyrius „Su konkrečiai pakitimais susijusios gairės“: čia nurodytos konkrečios kiekvienam dominančiam pakitimui taikytinos priemonės ir metodai;

R.8 skyrius „Dozės (koncentracijos) poveikio žmonių sveikatai apibūdinimas“: čia nurodyti esami su žmonių sveikata susiję (Q)SAR metodai, kurie daugiausia gali būti tinkami pavojingumui nustatyti, pirmiausia – pagal įrodomosios duomenų galios metodą;

R.10 skyrius „Dozės (koncentracijos) poveikio aplinkai apibūdinimas“: čia aprašyta keletas (Q)SAR priemonių, kurios gali būti taikomos prognozuojamoms poveikio nesukeliančioms koncentracijoms (PNEC) nustatyti (R.10.2.2.2 skyrius „(Q)SAR ir grupavimo metodai“);

R.11 skyrius „Patvarių, bioakumuliacinių ir toksiškų medžiagų vertinimas“: čia nurodoma informacija apie ne bandymų būdu gautus skilimo ir bioakumuliacijos duomenis, susijusius su patvariomis, bioakumuliacinėmis ir toksiškomis cheminėmis medžiagomis.

### b. Kitos naudingos nuorodos

EBPO (Q)SAR priemonių rinkinys: <http://www.qsartoolbox.org/>

EBPO pasaulinis informacijos apie chemines medžiagas portalas („eChemPortal“): [http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request\\_locale=en](http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en)

Vadovas „Kaip parengti registracijos ir PPORD dokumentacijas“: <http://echa.europa.eu/manuals>

„Praktinis vadovas, kaip, taikant bandymams su gyvūnais alternatyvius metodus, įvykdyti REACH registracijos tikslais jūsų pateiktinai informacijai keliamus reikalavimus“: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

„Praktinis vadovas MVI vadovams ir REACH koordinatoriams, kaip įvykdyti jūsų pateiktinai informacijai apie chemines medžiagas, kurių kiekio tonomis lygis yra 1–10 tonų per metus ir 10–100 tonų per metus, keliamus reikalavimus“: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

**EUROPOS CHEMINIŲ MEDŽIAGŲ AGENTŪRA**  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINLAND (SUOMIJA)  
ECHA.EUROPA.EU