

Poradnik praktyczny: Jak używać i zgłaszać (Q)SAR

Wersja 3.1 - lipiec 2016 r.

ABC

Wersja	Zmiany	Data
Wersja 1.0	Pierwsza wersja	Marzec 2010
Wersja 2.0	Zmiany w Poradniku praktycznym, dotyczące struktury i treści. Aktualizacja obejmuje następujące zmiany: <ul style="list-style-type: none"> • Poprawiono błędne hiperłączy w całej publikacji. • Zmiany w zrzutach ekranowych IUCLID i poprawa przejrzystości ich opisów. • Rozdział 2, „Jak zacząć z (Q)SAR”, dotyczący podejścia do narzędzi opracowanych w ramach projektów badań i rozwoju. 	Grudzień 2012
Wersja 3.0	Zmiany w Poradniku praktycznym, dotyczące struktury i treści. Aktualizacja obejmuje następujące zmiany: <ul style="list-style-type: none"> • Zaktualizowano informacje w rozdziałach 2 i 3. • Dodano rozdział (rozdział 4) przedstawiający praktyczne przykłady oceny wiarygodności przewidywań QSAR za pomocą programów QSAR. • Dodano załącznik (Załącznik 1) przedstawiający przykłady (lista nie jest wyczerpująca) programów (Q)SAR, dostępnych dla każdego z wymaganych parametrów docelowych REACH. 	Marzec 2016 r.
Wersja 3.1	Aktualizacja punktu 3.4, odzwierciedlająca zmiany wprowadzone przez IUCLID 6.	Lipiec 2016 r.

Poradnik praktyczny - jak używać i zgłaszać (Q)SAR 3.1

Nr referencyjny: ECHA-16-B-09-PL
Numer kat.: ED-AE-16-105-PL-N
ISBN: 978-92-9495-208-0
ISSN: 1831-6646
DOI: 10.2823/30142
Data publikacji: Lipiec 2016 r.
Język: PL

© Europejska Agencja Chemikaliów, 2016
 Strona tytułowa © Europejska Agencja Chemikaliów

Jeżeli mają Państwo pytania lub uwagi dotyczące niniejszego dokumentu, prosimy o przesłanie ich (z podaniem numeru referencyjnego i daty wydania) przy użyciu formularza zapytania. Formularz wniosku o udzielenie informacji jest dostępny na stronie internetowej „Kontakt z ECHA” pod następującym adresem:
<http://echa.europa.eu/contact>

Klauzula o wyłączeniu odpowiedzialności: Jest to tłumaczenie robocze dokumentu oryginalnie opublikowanego w języku angielskim. Oryginał dokumentu jest dostępny na stronie internetowej ECHA.

Europejska Agencja Chemikaliów

Adres do korespondencji: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia
 Adres dla odwiedzających: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

Spis treści

1. WPROWADZENIE	4
2. JAK ROZPOCZĄĆ PRACĘ Z (Q)SAR	5
2.1 Definicje.....	5
2.2 Charakterystyka substancji.....	5
2.3 Wyniki badań eksperymentalnych.....	5
2.4 Warunki wykorzystania wyników (Q)SAR.....	6
2.5 Strategia wykorzystania wyników (Q)SAR.....	6
3. JAK SPRAWDZIĆ PROGNOZĘ (Q)SAR	8
3.1 Czy dany model (Q)SAR jest ważny?.....	8
3.2 Czy substancja należy do dziedziny zastosowania danego modelu (Q)SAR?.....	9
3.3 Czy prognoza z modelu jest adekwatna do celów klasyfikacji i oznakowania oraz oceny ryzyka?.....	10
3.4 Jak zgłaszać prognozę (Q)SAR w systemie IUCLID?.....	12
4. PRZYKŁADY PRAKTYCZNE	17
4.1 Log K _{ow} (Pakiet EPI).....	17
4.2 Łatwa podatność na biodegradację (VEGA).....	21
4.3 Toksyczność krótkotrwała dla ryb (ECOSAR).....	24
4.4 Toksyczność ostra dla szczurów (T.E.S.T.).....	29
ZAŁĄCZNIK 1. MODELE QSAR ZWIĄZANE Z PARAMETRAMI DOCELOWYMI REACH	34
ZAŁĄCZNIK 2. DOKUMENTY DODATKOWE I ADRESY STRON INTERNETOWYCH	42

1. Wprowadzenie

Rozporządzenie REACH przewiduje w Załączniku XI, że standardowy tryb badań można zmodyfikować poprzez zastosowanie metod niebadawczych, np. (ilościowych) zależności struktura-aktywność [(Q)SAR], jeżeli spełnione są pewne warunki.

Niniejszy poradnik praktyczny stanowi rozszerzenie rozdziału o (Q)SAR, zamieszczonego w przewodniku praktycznym „Wykorzystanie alternatyw dla badań na zwierzętach w celu spełnienia wymagań w zakresie informacji w procesie rejestracji REACH”.

Przedstawia on przegląd aspektów, które należy wziąć pod uwagę, prognozując właściwości substancji z pomocą modeli (Q)SAR, zgodnie z definicjami w Rozporządzeniu REACH - aspektów, które ECHA również bierze pod uwagę, oceniając wyniki (Q)SAR. Niniejszy poradnik praktyczny pokazuje także użyteczne przykłady dobrych praktyk prognozowania, opartych na powszechnie używanych i bezpłatnych programach (Q)SAR.

Rozdział 2 niniejszego dokumentu zawiera informacje ogólne o (Q)SAR oraz ich stosowaniu.

Rozdział 3 omawia warunki, jakie muszą być spełnione, by prognozy (Q)SAR można było wykorzystywać w ramach REACH. Rejestrującym zaleca się uwzględnienie tych aspektów w ich dokumentacji rejestracyjnej.

Rozdział 4 przedstawia przykłady praktyczne, oparte na bezpłatnych i powszechnie używanych programach (Q)SAR.

Załącznik 1 przedstawia przykłady (lista nie jest wyczerpująca) programów (Q)SAR, dostępnych dla każdego z wymaganych parametrów docelowych REACH.

Załącznik 2 zawiera łącza do innych wytycznych i narzędzi, zapewniających dodatkowe informacje o stosowaniu (Q)SAR.

2. Jak rozpocząć pracę z (Q)SAR

2.1 Definicje

Modele zależności struktura-aktywność (SAR) i modele ilościowe zależności struktura-aktywność (QSAR) – łącznie nazywane (Q)SAR – są modelami matematycznymi, które można wykorzystywać do przewidywania fizykochemicznych, biologicznych (np. (eko)toksykologicznych parametrów docelowych) i związanych z losami w środowisku właściwości związków chemicznych na podstawie znajomości ich struktury chemicznej.

SAR to zależność jakościowa, która odnajduje związki pomiędzy (sub)strukturą substancji a obecnością lub brakiem określonych jej właściwości lub aktywności.

QSAR to model matematyczny odnoszący parametry ilościowe wyprowadzone ze struktury chemicznej do ilościowej miary danej właściwości lub aktywności.

W niniejszym dokumencie, substancja chemiczna, dla której parametr docelowy szacuje się za pomocą modelu (Q)SAR, nazywana jest substancją docelową. W innych źródłach substancje docelowe mogą być określane jako „związek chemiczny analizowany” lub „struktura wejściowa”.

2.2 Charakterystyka substancji

Struktura chemiczna substancji musi być dobrze zdefiniowana, zgodnie z [Wytycznymi dotyczącymi identyfikacji i nazewnictwa substancji w ramach systemu REACH](#). Należy zidentyfikować wszystkie poszczególne składniki substancji wieloskładnikowych. Skład substancji dobrze zdefiniowanych musi również uwzględniać znane zanieczyszczenia (i dodatki, jeżeli występują).

W przypadku substancji o nieznanym lub zmiennym składzie, złożonych produktów reakcji lub materiałów biologicznych (UVCB), niezbędna jest ocena eksperta, określająca, czy możliwe jest zidentyfikowanie struktur reprezentatywnych dla danej substancji. Stabilne produkty transformacji również należy zidentyfikować. Z reguły wymagane jest odpowiednie przedstawienie budowy substancji chemicznej (np. SMILES, plik mol itp.).

2.3 Wyniki badań eksperymentalnych

Generalnie, jeżeli dostępne są wiarygodne i adekwatne wyniki badań eksperymentalnych (pomiarowe), powinny one przeważać nad wartościami szacowanymi w ocenie ryzyka, oraz klasyfikacji i oznakowaniu substancji.

W związku z tym, krokiem o znaczeniu krytycznym przed zastosowaniem modeli (Q)SAR do prognozowania określonej właściwości substancji jest zebranie wszystkich dostępnych informacji o danej substancji. Istnieje wiele źródeł informacji przydatnych do tego celu; omawia je głębiej [Poradnik dotyczący wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego - rozdział R.3: Zbieranie informacji](#).

Spośród nich, [QSAR Toolbox](#) OECD zawiera jeden z największych zbiorów powszechnie dostępnych danych i zapewnia szczegółowe informacje na temat ich stosowania.

Ponadto większość programów (Q)SAR informuje, czy ich zbiory uczące¹ zawierają wyniki doświadczalne dla substancji docelowej. W tym przypadku użytkownik powinien przedłożyć dane doświadczalne nad wielkości przewidywane, jeżeli istnieją wystarczające wskazania, że dane doświadczalne są dobrej jakości.

2.4 Warunki wykorzystania wyników (Q)SAR

Kilka modeli (Q)SAR zostało zaimplementowanych w prostych w obsłudze programach komputerowych. Jednakże do weryfikacji ich wiarygodności i adekwatności konieczne jest doświadczenie i dogłębne zrozumienie modeli (Q)SAR.

Wyniki modelowania (Q)SAR można wykorzystać zamiast prób badawczych, jeżeli spełnione są warunki przedstawione w Załączniku XI (1.3) REACH:

- (i) należy wykorzystać model (Q)SAR, którego poprawność naukowa została potwierdzona;
- (ii) substancja musi należeć do dziedziny zastosowania danego modelu (Q)SAR;
- (iii) prognoza musi odpowiadać celowi prawnemu; a
- (iv) informacje muszą być dobrze udokumentowane.

Ocenę pierwszych trzech z wyżej wymienionych punktów należy zawrzeć w dokumentacji rejestracyjnej, jeżeli właściwości substancji są prognozowane z wykorzystaniem modeli (Q)SAR.

Rozdział 3 niniejszego przewodnika zawiera szczegółowe informacje na temat dokonywania oceny.

2.5 Strategia wykorzystania wyników (Q)SAR

Generalnie **zaleca się stosowanie wyników (Q)SAR w ramach podejścia opartego na wadze dowodów (weight of evidence, WoE)** lub jako informacje uzupełniające.

Przykładowo, prognozy (Q)SAR mogą uzupełniać wyniki badań, których nie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną (GLP) lub zgodnie z przyjętymi wytycznymi, jeżeli prognozy te zgadzają się z wynikami doświadczalnymi. Samo zestawienie kilku prognoz o niemożliwej do określenia jakości nie zapewnia adaptacji.

Jeżeli używa się (Q)SAR, **zalecane jest, by symulacje danego parametru docelowego przeprowadzić we wszystkich modelach (Q)SAR** dostępnych rejestrującemu, zwłaszcza, jeśli modele te są od siebie niezależne (np. algorytmy oparte są na różnych deskryptorach, alertach strukturalnych lub zbiorach uczących). Zgodność między przewidywaniami niezależnych i naukowo poprawnych modeli (Q)SAR zwiększa pewność przy korzystaniu z prognoz.

Prognozy spełniające tylko niektóre warunki, określone w Załączniku XI (1.3) do REACH, należy odrzucić, albo przedstawić powód ich uwzględnienia, jeżeli uważa się, że ich użycie przynosi pewne korzyści. Jeżeli pozostałe (ważne i adekwatne) prognozy wykazują niewielkie różnice ilościowe, do dalszych rozważań należy wybrać wynik najostrożniejszy. Jeżeli pozostałe prognozy wykazują znaczne różnice ilościowe, rejestrujący musi zdecydować, czy różnice te mogą mieć wpływ na ocenę ryzyka (dla wskazania bezpiecznego stosowania), klasyfikację i

¹ Zestaw danych, wykorzystany do konstrukcji modelu (Q)SAR.

oznakowanie.

Jeżeli wynik symulacji (Q)SAR jest wynikiem ilościowym, należy pamiętać, że **im bliżej progu prawnego jest dany wynik, tym dokładniejsza musi być prognoza**. Przykładowo, jeżeli model (Q)SAR przewiduje LC₅₀ (dla ryb po 96 godzinach) na poziomie 1,2 mg/l, prognoza ta musi być w pełni wiarygodna, aby zagwarantować, że faktyczna wartość LC₅₀ substancji nie jest poniżej progu prawnego CLP, wynoszącego 1 mg/l. Natomiast jeśli wszystkie wyniki symulacji (Q)SAR (również dla najczarniejszego scenariusza i szacunki nadmiernie ostrożne) nie przekraczają danego progu prawnego, mogą być argumentem na rzecz zaniechania badań doświadczalnych.

3. Jak sprawdzić prognozę (Q)SAR

3.1 Czy dany model (Q)SAR jest ważny?

Jak wskazano w Załączniku XI REACH (1.3), ważność modelu (Q)SAR to podstawowy warunek, jaki musi być spełniony, by można było wykorzystać wynik symulacji (Q)SAR. Aby to sprawdzić, ECHA postępuje zgodnie z zasadami OECD walidacji modeli (Q)SAR². Istnieje pięć zasad, z którymi model (Q)SAR powinien być zgodny:

1. **Określony parametr docelowy:** model musi przewidywać ten sam parametr docelowy, który będzie mierzony w celu spełnienia wymagań wymienionych w Załącznikach REACH VII do X. Na przykład, prognozy z modelu ogólnie symulującego „działanie mutagenne” nie mogą być przyjęte jako takie. Model musi przewidywać wynik określonego badania, np. „pozytywny”, „negatywny” albo „niejednoznaczny” w oznaczeniu odwrotnej mutacji bakterii (test Ames, wymagany w Załączniku VII do REACH, par. 8.4.1). Innym przykładem zbyt szerokiego parametru docelowego jest globalne przewidywanie „toksyczności dawki powtarzanej dla najniższego poziomu, przy którym obserwuje się szkodliwe zmiany (LOAEL)” ze zbioru uczącego wartości LOAEL, oparte na różnorodnych trybach działania, organach docelowych, gatunkach i procedurach badawczych. Zasada ta łączy się z adekwatnością przewidywań, opisaną w dalszej części niniejszego dokumentu.
2. **Jednoznaczny algorytm:** zasadniczy algorytm modelu musi być dostępny, by zagwarantować przejrzystość i odtwarzalność obliczeń. Prognozy na podstawie modelu, którego algorytm jest niedostępny (dla ECHA) do weryfikacji jego działania i odtworzenia jego prognoz, nie mogą być dopuszczone. Szczególną ostrożność należy zachować, jeżeli do zbudowania modelu (Q)SAR wykorzystano nieprzejrzyste i trudne do odtworzenia metody (np. sztuczne sieci neuronowe, używające wielu deskryptorów strukturalnych).
3. **Określona dziedzina zastosowania:** dziedzina zastosowania (applicability domain, AD) i ograniczenia modelu muszą zostać opisane, aby umożliwić ocenę AD dla danej prognozy (patrz rozdział 3.2 niniejszego dokumentu). Najczęstszym sposobem opisanie AD jest uwzględnienie zakresów poszczególnych deskryptorów i obecności fragmentów strukturalnych w zbiorze uczącym. Prognozy z modelu, pozbawione informacji o AD, nie będą przyjmowane.
4. **Odpowiednie środki określania zgodności, elastyczności i przewidywalności:** zasada ta jest wyrazem potrzeby walidacji statystycznej modelu. Muszą zostać udostępnione statystyki z walidacji wewnętrznej (zgodność i elastyczność) oraz zewnętrznej (przewidywalność). Na przykład, w przypadku modeli regresji, statystyki dla modelu można zgłaszać w postaci współczynnika korelacji (R^2), współczynnika korelacji walidowanego krzyżowo (Q^2) (np. z procedury „leave one out”), albo błędu standardowego modelu (s). Warto zwrócić uwagę, że R^2 poniżej 0,7, Q^2 poniżej 0,5 i s powyżej 0,3 powinny stanowić dla użytkownika (Q)SAR sygnał o potencjalnie niskiej przydatności modelu. Walidację zewnętrzną należy przeprowadzić, dokonując symulacji związków chemicznych ze zbioru zewnętrznego, czyli nie używanego do opracowania modelu. Statystyki z walidacji zewnętrznej przydają się do oceny niepewności prognoz.
5. **W miarę możliwości, mechanistyczna interpretacja:** wyjaśnienie związku przyczynowo-skutkowego między deskryptorami wykorzystanymi w modelu a

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)

przewidywanymi parametrami docelowymi zwiększa pewność wiarygodności przewidywań, np. model SAR, prognozujący działanie uczulające na skórę może być oparty na alertach strukturalnych. Jeżeli przedstawione zostanie wyjaśnienie, w jaki sposób alerty strukturalne powiązane są z działaniem uczulającym na skórę (np. uwzględniają grupy elektrofilowe, zdolne do wiązania białek), to pewność przewidywań wzrośnie ze względu na możliwość interpretacji danych wyjściowych modelu.

Generalnie, zaleca się podanie w dokumentacji rejestracyjnej odniesienia do dobrze udokumentowanego modelu albo formatu zgłaszania modeli (Q)SAR (QMRF). Więcej informacji o QMRF: patrz *Poradnik dotyczący wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego, rozdział R.6: (Q)SAR i grupowanie chemikaliów (R.6.1.9.1)*. [Baza danych modeli \(Q\)SAR JRC](#) zapewnia informacje o modelach (Q)SAR, przesłanych do JRC w celu dokonania wzajemnej oceny.

Nie istnieje proces formalnego przyjmowania istniejących lub przewidywanych modeli (Q)SAR w ramach REACH. Ważność, możliwość zastosowania i adekwatność modeli (Q)SAR ocenia się indywidualnie dla poszczególnych prognoz wygenerowanych dla danej substancji docelowej.

UWAGA: Ważny model (Q)SAR nie zawsze musi generować ważną prognozę. Należy ocenić, czy dana substancja należy do dziedziny zastosowania modelu (Q)SAR, czy wyniki są adekwatne do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka oraz czy zapewniona jest adekwatna i wiarygodna dokumentacja zastosowanej metody.

3.2 Czy substancja należy do dziedziny zastosowania danego modelu (Q)SAR?

Ważne jest, by sprawdzić, czy substancja docelowa należy do dziedziny zastosowania (AD) modelu. Koncepcję AD wprowadzono w celu oceny prawdopodobieństwa, że dana substancja będzie objęta zbiorem uczącym modelu (Q)SAR. Prognozy spoza AD zwykle nie są wiarygodne, a ich wykorzystanie jest trudne do uzasadnienia. Praktycznym sposobem sprawdzenia, czy substancja należy do AD, jest sprawdzenie następujących elementów:

1. **Dziedzina deskryptorowa:** jak wskazano w poprzednim rozdziale, AD modelu może być oparta na zakresie deskryptorów substancji chemicznych, znajdujących się w zbiorach uczących (np. masa cząsteczkowa, $\log K_{ow}$...) Jeśli zatem zakresy te zostały opisane, użytkownik modelu (Q)SAR winien sprawdzić, czy substancja docelowa znajduje się w tych zakresach. Oczekuje się, że deskryptory podlegać będą rozmieszczeniom normalnym, a jeśli występują znaczące odchylenia, muszą być one wyjaśnione. Kumulacje i inne anomalie w rozmieszczeniu danych (dotyczące zmiennych zależnych, niezależnych, albo jednych i drugich) mogą unieważnić model i jego prognozę.
2. **Dziedzina fragmentów strukturalnych:** użytkownik modelu (Q)SAR musi sprawdzić, czy (pod)struktury (np. grupy funkcyjne albo istotne fragmenty) jego substancji docelowej są reprezentowane w zbiorze uczącym. Dodatkowo, użytkownik modelu (Q)SAR musi także sprawdzić, czy w jego substancji docelowej nie występuje więcej powtórzeń danego fragmentu, niż wynosi maksimum dla wszystkich związków chemicznych ze zbioru uczącego (np. jeśli substancja docelowa zawiera trzy grupy hydroksylowe, a żaden ze związków chemicznych w zbiorze uczącym nie ma więcej niż dwie grupy hydroksylowe, substancja docelowa może być uznana za wykraczającą poza AD).
3. **Dziedzina mechanistyczna i metaboliczna, w miarę możliwości:** sprawdzenie tych punktów jest skomplikowane, ale bardzo przydatne dla potwierdzenia

wiarygodności prognozy. Można do tego podejść np. za pomocą programu OECD QSAR Toolbox. Opcja „profiling methods” (metody profilowania) tego narzędzia może wskazać, czy dana substancja wykazuje określone mechanizmy działania, nieobjęte modelem (Q)SAR (tj. nieobjęte przez jego dziedzinę algorytmiczną/mechanistyczną), zaś „Metabolism/Transformations” (metabolizm/transformacje) - dostępny także w module „Profiling” aplikacji - może wskazać metabolity/produkty rozkładu, które także należy uwzględnić. Znaczące potencjalne różnice we wchłanianiu, rozmieszczeniu, metabolizmie i eliminacji pomiędzy substancją docelową a substancjami w zbiorze uczącym także mogą spowodować unieważnienie prognoz, generowanych przez zasadniczo ważny model. Dostępne narzędzia nie odnoszą się bezpośrednio do tych kwestii, może być więc konieczne rozważenie ich niezależnie od modelu.

4. **Analogi w zbiorze uczącym:** jeżeli w zbiorze uczącym modelu występują bliskie analogi strukturalne, zwiększa to wiarygodność prognoz. W związku z tym, jeżeli zbiór uczący jest dostępny, a program nie robi tego automatycznie, użytkownik powinien samodzielnie poszukać bliskich analogów, albo ręcznie (w małych zbiorach), albo za pomocą narzędzi informatycznych, zapewniających funkcję wyszukiwania struktur.
5. **Dokładność prognoz modelu dla analogów:** jeżeli istnieją substancje podobne do substancji docelowej, dla których znane są wyniki doświadczalne dla danego parametru docelowego (np. analogi w zbiorze uczącym, w zbiorach walidacyjnych, albo w jakimkolwiek innym źródle), można przeprowadzić symulacje modelu dla tych analogów i porównać prognozy z wynikami doświadczalnymi (aby sprawdzić, jak dokładny jest model dla tych podobnych substancji).
6. **Uwzględnienie substancji szczególnych:** po pierwsze, jak wspomniano w rozdziale 2.2, szczególną uwagę należy poświęcić substancjom typu UVCB, substancjom wieloskładnikowym, dodatkom, zanieczyszczeniom, metabolitom i produktom rozkładu. Po drugie, większość modeli (Q)SAR jest opracowywana z myślą o związkach organicznych i nie uwzględnia specyfiki pewnych rodzajów substancji jak związki ulegające rozpadowi na jony (np. sole, słabe kwasy i zasady), substancje o dużej masie cząsteczkowej (np. polimery), substancje potencjalnie ulegające hydrolizie (np. estry, karbaminiany), surfaktanty (np. łańcuchy węglowodorowe z końcówką hydrofilową) i izomery (np. stereoisomery, tautomery).

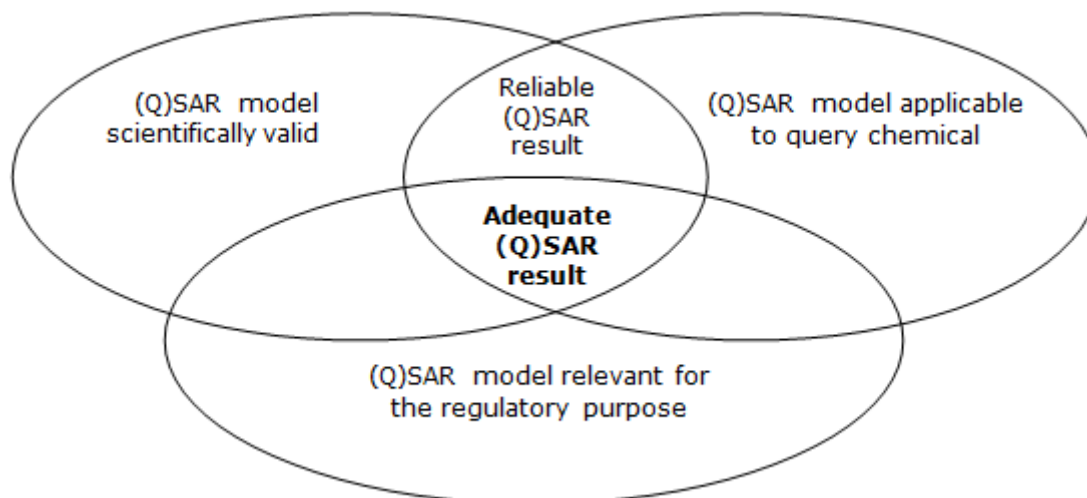
3.3 Czy prognoza z modelu jest adekwatna do celów klasyfikacji i oznakowania oraz oceny ryzyka?

Aby prognoza (Q)SAR była adekwatna, musi być nie tylko wiarygodna (tj. wyprowadzona z ważnego modelu (Q)SAR i należąca do jego dziedziny zastosowania), ale także odpowiednia dla decyzji prawnej.

Adekwatność prognozy z modelu do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka zależy w dużym stopniu od danego parametru docelowego. Do oceny adekwatności prognozy w kontekście decyzji prawnej niezbędne mogą być dodatkowe informacje.

Dlatego dla każdej prognozy należy ocenić ważność (czy spełnionych jest pięć zasad OECD, dotyczących ważności naukowej modelu?), przynależność do dziedziny zastosowania (czy przy zastosowaniu modelu do danej substancji można uzyskać wiarygodne prognozy?) oraz istotność (czy wygenerowano informacje konieczne do oceny ryzyka lub klasyfikacji i oznakowania?).

Rysunek 1: Kryteria identyfikacji adekwatnego modelu (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

Naukowo ważny model (Q)SAR

Wiarygodny wynik (Q)SAR

Adekwatny wynik (Q)SAR

Model (Q)SAR odpowiedni dla celów prawnych

Model (Q)SAR dotyczący substancji docelowej

Klasyfikacja i oznakowanie oraz ocena ryzyka oparte są na dobrze zdefiniowanych wymaganiach dotyczących badań (i parametrów docelowych), progów i analizy niepewności.

W związku z tym, wyniki z modeli (Q)SAR powinny odpowiadać wynikom uzyskanym w wymaganych badaniach doświadczalnych.

Poniżej wymieniono niektóre przykłady nieadekwatności:

- Nie istnieją jeszcze modele (Q)SAR w pełni obejmujące złożoność parametrów docelowych wyższego szczebla (np. toksyczności dawki powtarzanej albo szkodliwego wpływu na rozrodczość). Na chwilę obecną, symulacje (Q)SAR jako samodzielne źródło informacji dla takich parametrów docelowych nie mogą zostać przyjęte. Na przykład, badania toksyczności dawki powtarzanej zapewniają wiele punktów danych dotyczących skutków dla określonych tkanek (działanie toksyczne na organy docelowe), a wśród nich ważny jest nie tylko poziom dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (NOAEL). Co więcej, wyniki badań skutków są niezbędne do przeprowadzenia innych badań, takich jak szkodliwy wpływ na rozrodczość, albo na potrzeby klasyfikacji działania toksycznego na organy docelowe przy narażeniu jednokrotnym/wielokrotnym (STOT SE/RE).
- Jeżeli potrzebna jest ocena ilościowa (np. w celu obliczenia pochodnego poziomu niepowodującego zmian (DNEL), albo na potrzeby klasyfikacji), a dany model generuje tylko przewidywania jakościowe (np. wynik pozytywny albo negatywny), model ten prawdopodobnie nie jest adekwatny do danego celu.
- Niepewność związana z prognozami w pobliżu progów prawnych musi być uważnie zanalizowana. Na przykład, jeżeli przewidywana toksyczność pokarmowa LD50 dla szczura nie przekracza progu klasyfikacji, ale błąd standardowy modelu lub błąd szacunku są większe, niż ta różnica, to prognoza prawdopodobnie nie jest adekwatna.

- Zgodnie z wymaganiami dla oznaczenia odwrotnej mutacji bakterii (test Ames), zestaw uczący modelu (Q)SAR musi zawierać dane doświadczalne obejmujące wszystkie pięć szczepów bakterii w obecności i przy nieobecności aktywacji metabolicznej (S9). Informację tę należy zamieścić w dokumentacji modelu, a najlepiej także w raporcie prognozowym.
- Modele (Q)SAR toksyczności dla ryb, w których wyniki doświadczalne dla substancji ze zbioru uczącego uzyskano zgodnie z wytyczną badawczą 204 OECD (badania 14-dniowe), nie mogą być wykorzystane do prognozowania toksyczności długoterminowej dla ryb, ponieważ czas trwania badania jest zbyt krótki.
- Modele (Q)SAR, prognozujące czas połowicznej biodegradacji związku, nie mogą samodzielnie zastąpić badań symulacyjnych, gdyż nie uwzględniają potrzeby identyfikacji produktów rozkładu (wymagania Załącznika IX REACH 9.2.3).

3.4 Jak zgłaszać prognozę (Q)SAR w systemie IUCLID?

Jak omówiono już w punktach 2.4, 3.1, 3.2 i 3.3, w raporcie IUCLID muszą się znaleźć następujące informacje:

- Dane dotyczące ważności modelu (Q)SAR;
- Dane potwierdzające, że substancja należy do dziedziny zastosowania modelu (Q)SAR; oraz
- Ocenę adekwatności wyników do celów klasyfikacji i oznakowania lub oceny ryzyka.

Te trzy informacje należy skompilować zgodnie z formatem zgłaszania modeli (Q)SAR (QMRF) i formatem zgłaszania prognoz (Q)SAR (QPRF).

Formaty te dostępne są odpowiednio w rozdziałach R.6.1.9.1 i R.6.1.10.1 [Poradnika na temat wymagań informacyjnych i oceny bezpieczeństwa chemicznego](#).

QMRF zwykle dostarcza twórca modelu, zaś QPRF jest specyficzny dla prognozy i musi zostać przygotowany przez rejestrującego z użyciem informacji z raportu programu i z podręcznika użytkownika.

Zapis badania parametru docelowego dla prognozy (Q)SAR należy zgłosić w aplikacji IUCLID w sposób następujący:

Blok „Administrative data” (dane administracyjne)

- W polu „Type of information” (rodzaj informacji) wpisuje się „(Q)SAR”.
- W polu „Adequacy of study” (adekwatność badania) określa się, czy szacunek ma być wykorzystany jako badanie kluczowe, badanie pomocnicze, czy część podejścia opartego na wadze dowodu.
- W polu „Reliability” (wiarygodność) wpisuje się odpowiednią punktacją w skali wiarygodności, pamiętając, że dla prognoz (Q)SAR, wynosi ona zwykle nie więcej niż 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

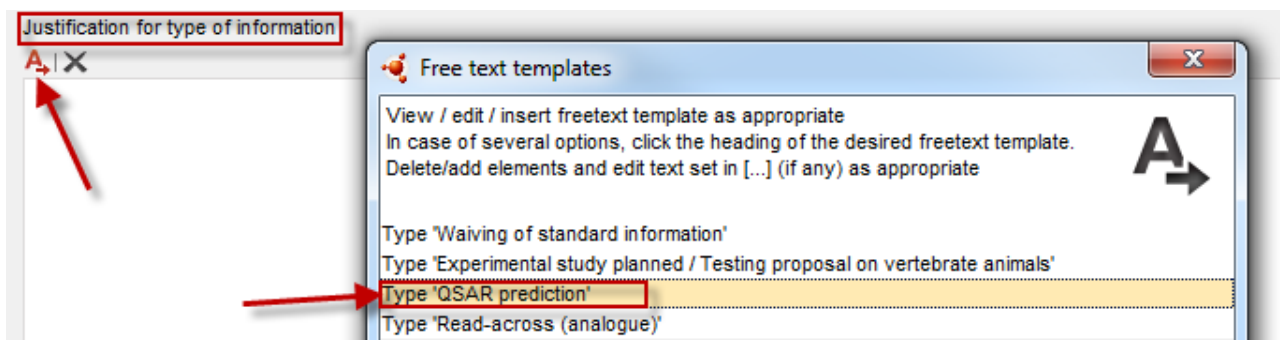
Study period

...

Reliability

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

- Pole „Justification for type of information” (uzasadnienie rodzaju informacji) można wykorzystać do zgłoszenia ekwiwalentu informacji podanych w QMRF i QPRF. Darmowy szablon tekstowy, pomocny przy wypełnianiu tego pola, można uzyskać, klikając przycisk  i wybierając opcję „Type 'QSAR prediction'” (rodzaj: 'prognoza QSAR').



- Alternatywnie można użyć pola „Attached justification” (załączone uzasadnienie), aby dołączyć QMRF i QPRF.

Attached justification

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

Blok „Data source” (źródło danych)

- Pola „Title” (tytuł) używa się, by podać nazwę i wersję programu, oraz tytuł publikacji. W polu „Year” (rok) należy podać rok wydania programu albo publikacji modelu (Q)SAR. Dodatkowo, w polu „Bibliographic source” (bibliografia) muszą znaleźć się informacje o modelu (Q)SAR.
- w polu „Data access” (dostęp do danych) podaje się dane na temat możliwości dostępu do modelu.

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 ...

Blok „Materials and methods” (materiały i metody)

Należy wypełnić albo pole „Guideline” (wytyczne) (w tabeli „Test guideline” - „wytyczne badania”), albo pole „Principles of method if other than guideline” (zasada metody, jeśli inna niż wytyczne).

- W polu „Guideline” (wytyczne) użytkownik może wybrać opcję „other guideline” (inne wytyczne) i wpisać tekst w polu obok. Tekst ten może np. stanowić odniesienie do Wytycznych REACH dotyczących QSAR R.6 albo wskazówek w zakresie badań zastosowanych do wygenerowania danych do zbioru uczącego.
- Alternatywnie, w polu „Principles of method if other than guideline” (zasada metody, jeśli inna niż wytyczne), użytkownik może podać dalsze informacje/odniesienia dla modelu (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

A | 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

Blok „Test materials” (materiały badane)

- W polu „Test material information” (dane materiału badanego) należy umieścić hiperłącze do substancji, dla której wygenerowano prognozę.
- Notację SMILES należy podać w polu „Specific details on test material used for the study” (dane szczegółowe materiału badanego, wykorzystanego w badaniu).

Test material ^

Test material information

4-Methyl-2-hexene > ∞ X

Specific details on test material used for the study

A | X

SMILES: CCC(C)C=CC

UWAGA: rejestrowana substancja może zawierać więcej niż jeden składnik i/lub zanieczyszczenia W takim przypadku przydatne może być sporządzenie indywidualnych raportów z badania parametru docelowego i formatów zgłaszania prognoz (Q)SAR (QPRF) dla każdego składnika głównego i zanieczyszczenia, aby uwzględnić każdą substancję chemiczną z osobna (zalecane, jeśli składniki mają różne właściwości i w związku z tym trzeba zastosować różne modele, oceny itp.).

Blok „Results and discussion” (wyniki i dyskusja)

- Wynik przewidziany przez model (Q)SAR należy zgłosić w ustrukturyzowanych polach wyniku. Pozwala to użytkownikowi na automatyczne przeniesienie informacji z pól wyniku do raportu bezpieczeństwa chemicznego (CSR), gdy użyje się generatora raportów IUCLID. Wykaz pól do wypełnienia w bloku „Results and discussion (Wyniki i dyskusja)” będzie się różniła w zależności od parametru docelowego.

W związku z tym zalecamy zapoznanie się z podręcznikiem „How to prepare registration and PPORD dossiers” (Jak przygotować dokumentację rejestracyjną i PPORD), gdzie znajdują się informacje, jak wprowadzić wyniki.

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 ^

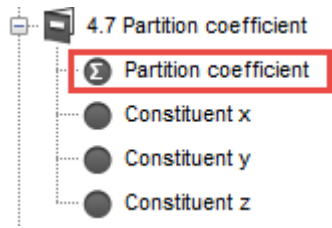
Normal Default font A B I U

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

- Jeżeli nie jest możliwe wypełnienie wszystkich ustrukturyzowanych pól wyniku, koniecznych do przejścia weryfikacji kompletności technicznej, można zamiast tego wykorzystać pola „Remarks” (uwagi) (na prawo od końca tabeli), albo „Any other information on results incl. tables” (wszelkie inne informacje o wynikach, w tym tabele).

Podsumowanie przebiegu badania parametru docelowego

Ponadto wskazane jest utworzenie podsumowania przebiegu badania parametru docelowego, jeżeli dostępny jest więcej niż jeden zapis badania parametru docelowego, i podać ogólną ocenę danego parametru docelowego. Pozwoli to na automatyczne przeniesienie informacji z uzupełnionych pól do CSR przy użyciu generatora raportów IUCLID.



4. Przykłady praktyczne

Niniejszy rozdział opisuje, jak dokonać oceny wiarygodności prognoz QSAR. Ocena ta zależy od oprogramowania i parametru docelowego. Przykłady przedstawione w tym rozdziale oparte są na programach komputerowych powszechnie stosowanych i bezpłatnych. Fakt, że programy te wykorzystano jako przykłady, nie stanowi ich rekomendacji ze strony ECHA.

(Q)SAR wykorzystywane są zwykle przez specjalistów. Celem niniejszych przykładów praktycznych jest umożliwienie osobom mniej doświadczonym stosowanie i interpretowanie (Q)SAR przynajmniej dla niektórych parametrów docelowych (jak w poniższych przykładach).

Programy wykorzystane w przykładach mogą prognozować kilka parametrów docelowych. Jednakże w przykładach wykorzystano tylko po jednym parametrze docelowym na każdy program (zgodnie z wymaganiami REACH). W większości przypadków, prognozy dla różnych parametrów docelowych z tego samego programu zgłasza się (i poddaje ocenie) w podobny sposób.

Parametry docelowe przewidywane w poniższych przykładach to: $\log K_{ow}$, łatwa podatność na biodegradację, toksyczność krótkotrwała dla ryb i toksyczność ostra dla ssaków. Wybrano te parametry docelowe jako reprezentatywne dla wymagań Załączników REACH VII i VIII dotyczących właściwości fizykochemicznych, losów w środowisku oraz danych ekotoksykologicznych i toksykologicznych.

4.1 Log K_{ow} (Pakiet EPI)

a) Wprowadzenie

Współczynnik podziału n-oktanol/woda to parametr wymagany w REACH dla wszystkich substancji produkowanych lub importowanych w ilościach powyżej 1 tony/rok (Załącznik REACH VIII). Powszechnie wyraża się go jako wartość logarytmiczną zapisywaną w postaci $\log K_{ow}$ lub $\log P$.

Dostępnych jest wiele modeli (Q)SAR prognozujących $\log K_{ow}$. Jednym z najczęściej używanych programów jest KOWWIN będący częścią pakietu EPI. KOWWIN wykorzystuje do prognozowania K_{ow} metodę „stałej fragmentowej”. Metody stałej fragmentowej dzielą strukturę chemiczną na mniejsze fragmenty cząsteczki (atomy lub większe grupy funkcyjne). Każdy fragment powiązany jest z przydzielonym wcześniej współczynnikiem, zwanym stałą fragmentową. Przewidywaną wartość $\log K_{ow}$ oblicza się, sumując wszystkie stałe fragmentowe występujące w danej strukturze chemicznej.

W chwili przygotowania niniejszego podręcznika aktualna była wersja EPI Suite™ 4.11 i to ją zastosowano w przykładzie.

Hiperłącze do programu (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>

b) Jak sprawdzić wiarygodność prognozy

Informacje o modelu QSAR	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
Opis algorytmu	Dostępny w pomocy programu KOWWIN ³ , w sekcji	Patrz rozdział 3.1 niniejszego poradnika praktycznego.

³Do pomocy programu KOWWIN można dotrzeć, klikając zakładkę „Help” (pomoc) na górze okna KOWWIN.

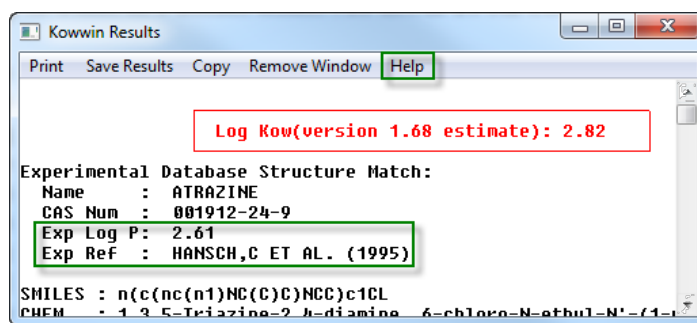
	„Methodology” (metodologia).	
Statystyki (zgodność i elastyczność)	Dostępne w pomocy programu KOWWIN, w sekcji „Accuracy & Domain” (dokładność i dziedzina).	Patrz rozdział 3.1 niniejszego poradnika praktycznego.
Informacje o dziedzinie zastosowania	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
Ogólna dziedzina zastosowania (klasy substancji chemicznych, objętych/nieobjętych modelem)	Dostępna na stronie tytułowej pakietu EPI („ <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> ”) („Zamierzoną dziedziną zastosowania są związki organiczne. Związki nieorganiczne i metaloorganiczne generalnie wykraczają poza zakres tej dziedziny”) oraz w pomocy programu KOWWIN, w sekcjach „Ionisation” (jonizacja) i „Zwitterion Considerations” (uwzględnienie jonów obojnych).	Jak wskazano w rozdziale 3.2, punkt 6 niniejszego poradnika praktycznego, pewnym rodzajom substancji należy poświęcić szczególną uwagę. Program KOWWIN obejmuje pewne „poprawki” na substancja ulegające jonizacji i jony obojne w celu poprawienia niskiej przewidywalności dla tych substancji.
Dziedzina deskryptorowa	Dostępne w pomocy programu KOWWIN, w sekcji „Accuracy & Domain” (dokładność i dziedzina).	Użytkownik winien sprawdzić, czy substancja docelowa znajduje się w zakresie mas cząsteczkowych związków chemicznych ze zbioru uczącego (tzn. między 18 a 720).
Dziedzina fragmentów strukturalnych	Okno wyników programu KOWWIN pokazuje listę fragmentów (i ich liczby), znalezionych w substancji docelowej. Załącznik D Pomocy programu KOWWIN podaje maksymalną liczbę fragmentów, jakie mogą wystąpić w pojedynczym związku chemicznym ze zbioru uczącego.	Użytkownik musi sprawdzić, czy liczba każdego fragmentu występującego w substancji docelowej (kolumna „NUM” w oknie wyników KOWWIN) nie przekracza maksymalnej liczby tego fragmentu, występującego w danym związku chemicznym ze zbioru uczącego (kolumna „Training set/Max” (zespół uczący/Maks) załącznika D Pomocy KOWWIN). Uwagi dla określonych substruktur: - Program KOWWIN zgłasza współczynniki korekcyjne dla pewnych substruktur. W takim przypadku użytkownik musi przeprowadzić taką samą weryfikację jak opisana powyżej dla liczby fragmentów. - W przypadku niektórych substruktur współczynniki są szacowane (jeśli ma to miejsce, zostanie zgłoszone jako uwaga w oknie wyników programu KOWWIN). Należy pamiętać, że szacunki te dodatkowo zwiększają ogólną niepewność prognozy.

Zbiór uczący i zbiór walidacyjny	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
	<p>Zbiory uczący i walidacyjny można pobrać z adresów podanych na dole sekcji „Accuracy & Domain” (dokładność i dziedzina) Pomocy programu KOWWIN.</p> <p>Pierwszy adres prowadzi do pliku Excela zawierającego nazwy chemiczne oraz doświadczalne i szacowane wartości log K_{ow}: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Drugi adres prowadzi do pliku SDF zawierającego te same informacje co arkusz Excel, oraz dane strukturalne⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>Użytkownik musi sprawdzić, czy zbiory uczący i walidacyjny zawierają bliskie analogi (albo ręcznie w arkuszu Excel albo automatycznie w pliku SDF). Jeżeli występują bliskie analogi są obecne, użytkownik winien sprawdzić, jak dobrze są one prognozowane przez program KOWWIN.</p>

c) Dodatkowe informacje o pakiecie EPI

- Spisy treści plików pomocy pakietu EPI dla poszczególnych programów prognozowych (KOWWIN, BIOWIN itd.) różnią się nieco od siebie. W związku z tym użytkownik powinien przejrzeć każdy plik pomocy z osobną, by określić informacje konieczne do sprawdzenia wiarygodności prognozy (jak pokazano w tabeli powyżej dla programu KOWWIN).
- Niektóre programy z pakietu EPI pokazują wyniki doświadczalne dla substancji docelowej, jeśli wchodzi ona w skład zbioru uczącego albo walidacyjnego. Na przykład, KOWWIN zawiera bazę danych ok. 13 500 doświadczalnych wartości log K_{ow} , i jeśli wartość doświadczalna log K_{ow} dla danej substancji docelowej jest dostępna, będzie ona wyświetlona w oknie „Results” (patrz zielony prostokąt na ilustracji poniżej). W takim przypadku zaleca się zgłoszenie danych doświadczalnych i oceny pakietu EPI w dwóch odrębnych zapisach badania parametru docelowego.

⁴ Dostępnych jest wiele narzędzi umożliwiających odczytanie plików SDF. Narzędzia te umożliwiają użytkownikowi wizualizację związków chemicznych, wyszukiwanie najbliższych analogów strukturalnych oraz określonych substruktur. Niektóre z tych narzędzi dostępne są bezpłatnie (np. Knime, albo OECD QSAR Toolbox).



4.2 Łatwa podatność na biodegradację (VEGA)

a) Wprowadzenie

Łatwa podatność na biodegradację to parametr wymagany w REACH dla wszystkich substancji produkowanych lub importowanych w ilościach powyżej 1 tony/rok (Załącznik REACH VII). Głównym wynikiem badania podatności na biodegradację jest zaklasyfikowanie substancji jako „łatwo podatna na biodegradację” albo „niepodatna na biodegradację”.

Platforma VEGA posiada kilka modeli QSAR dla różnych parametrów docelowych. Jeden z tych modeli prognozuje łatwą podatność na biodegradację (model opracowany przez Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Model ten opiera się na alertach strukturalnych.


W modelu zawarto cztery zbiory substruktur (czyli fragmentów), które sklasyfikowano jako „niepodatne na biodegradację”, „potencjalnie niepodatne na biodegradację”, „podatne na biodegradację” i „potencjalnie podatne na biodegradację”. Substancję docelową zawsze uważa się za niezdolną do szybkiej biodegradacji, jeśli znajduje się w niej choć jeden fragment związany z „niepodatnością na biodegradację”.

W chwili przygotowania niniejszego podręcznika, aktualna była wersja VegaNIC 1.1.0 i to ją zastosowano w przykładzie.

Hiperłącze do programu (Q)SAR: <http://www.vega-qsar.eu/>

b) Jak sprawdzić wiarygodność prognozy

Informacje o modelu (Q)SAR	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
Opis algorytmu	Dostępny w „Przewodniku po modelu podatności na biodegradację” ⁵ (w rozdz. 1.2, 1.4 i 1.5).	Patrz rozdział 3.1 niniejszego poradnika praktycznego.
Statystyki (zgodność i elastyczność)	Dostępne w „Przewodniku po modelu podatności na biodegradację” (w rozdz. 1.6).	Patrz rozdział 3.1 niniejszego poradnika praktycznego.


⁵ Przewodnik ten można pobrać z programu VEGA, wybierając zakładkę „SELECT”, potem zakładkę „Environ”, następnie klikając na ikonę znaku zapytania  obok „Ready Biodegradability model (IRFMN)”.

Informacje o dziedzinie zastosowania	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
Ogólna dziedzina zastosowania (klasy substancji chemicznych, objętych/nieobjętych przez model)	Częściowo dostępna w raporcie prognozy programu Vega.	<p>Jeżeli w Sekcji 1 raportu programu Vega wyświetlono mniej niż trzy „złote gwiazdki” oznacza to, że wykryto co najmniej jeden problem z prognozą i w związku z tym może być ona niewiarygodna. W takim przypadku użytkownik musi dokładnie zbadać problem. Warto zauważyć, że problemy opisano szczegółowo w Sekcji 3.2 raportu programu VEGA.</p> <p>Co więcej, jak wskazano w rozdziale 3.2, punkt 6 niniejszego poradnika praktycznego, pewnym rodzajom substancji należy poświęcić szczególną uwagę.</p>
Dziedzina deskryptorowa	Nie dotyczy, jako że model oparty jest na fragmentach/alertach strukturalnych.	<p>Zbiór uczący modelu opiera się na badaniach przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi OECD 301C. Wyniki uzyskane dla niektórych substancji (np. o niskiej rozpuszczalności w wodzie, lotnych lub chłonnych) według tych wytycznych nie były wiarygodne. Zatem jeżeli substancja docelowa ma niską rozpuszczalność w wodzie, wysoką prężność par lub duży log K_{oc}, użytkownik musi brać pod uwagę, że prognoza może być błędna.</p> <p>Ponadto użytkownik powinien sprawdzić, czy w zbiorze uczącym obecne są bliskie analogi (szczególnie, jeśli substancja docelowa ma dużą masę cząsteczkową).</p>
Dziedzina fragmentów strukturalnych	Dostępna w „Przewodniku po modelu podatności na biodegradację” i w raporcie prognozy programu Vega.	<p>Jeżeli substancja docelowa nie zawiera żadnych fragmentów wymienionych w rozdz. 1.4 i 1.5 przewodnika po modelu, narzędzie nie wygeneruje prognozy.</p> <p>Ponadto jeżeli w Sekcji 3.2 raportu prognozy programu Vega, w punkcie „Atom Centred Fragments similarity check” (sprawdzenie podobieństwa fragmentów centrowanych na atomach), indeks ACF < 1, oznacza to, że w substancji docelowej obecny jest co najmniej jeden fragment centrowany na atomie, którego nie znaleziono w żadnym ze związków chemicznych ze zbioru uczącego (albo który występuje rzadko). W takim przypadku użytkownik musi ustalić, czy nieobecne/rzadkie fragmenty (wymienione w Sekcji 4.1 raportu, jeśli są obecne) mogą mieć wpływ na biodegradację.</p>

Zbiór uczący i zbiór walidacyjny	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
	Dostępne w pliku „Training set (plain text with SMILES” ⁶ .	<p>Plik zawiera specyfikacje SMILES związków chemicznych ze zbioru uczącego i zbioru testowego.</p> <p>Raport programu VEGA pokazuje w Sekcji 3.1 najbardziej zbliżone związki chemiczne znalezione w zbiorze uczącym i zbiorze testowym. Użytkownik musi sprawdzić w tej sekcji, jak bardzo podobne są te związki chemiczne do substancji docelowej i czy ich wyniki doświadczalne zgadzają się z prognozami.</p>

c) Dodatkowe informacje o programie VEGA

Jeżeli zbiór uczący lub zbiór testowy zawierają wyniki doświadczalne dla substancji docelowej, dane te zostaną pokazane w raporcie programu VEGA (w Sekcji 1 raportu). W takim przypadku użytkownik musi poszukać dodatkowych informacji o tym badaniu - np. wyszukując je w QSAR Toolbox - i podać informacje szczegółowe o nim w zapisie badania parametru docelowego poświęconym wyłącznie temu konkretnemu badaniu.

⁶ Plik ten można pobrać z programu VEGA, wybierając zakładkę „SELECT”, potem zakładkę „Environ”, następnie klikając na ikonę znaku zapytania  obok „Ready Biodegradability model (IRFMN)”.

4.3 Toksyczność krótkotrwała dla ryb (ECOSAR)

a) Wprowadzenie

Badanie toksyczności krótkotrwałej dla ryb jest wymagane w REACH dla wszystkich substancji produkowanych lub importowanych w ilościach powyżej 10 ton/rok (Załącznik REACH VIII). Ten parametr docelowy jest pochodną LC50 czyli stężenia zabójczego dla 50% ryb.

Program klasyfikacji ekologicznych zależności struktura-aktywność (ECOSAR) to zbiór modeli QSAR prognozujących toksyczność w środowisku wodnym, w tym toksyczność krótkotrwałą dla ryb. Większość modeli ECOSAR oparta jest na zależnościach między $\log K_{ow}$ a toksycznością (LC50 lub EC50) i bierze pod uwagę różne klasy strukturalne.

UWAGA: Jeśli chodzi o pakiet EPI i ECOSAR, ECOSAR został opracowany i uważa się go jako samodzielny program. Choć najnowsza wersja ECOSAR (v. 1.11) została włączona do najnowszej wersji pakietu EPI (v. 4.11), nadal zalecane jest stosowanie ECOSAR jako samodzielnego programu, ponieważ będzie informował użytkownika, czy dostępne są wartości doświadczalne dla substancji docelowej, zaś ECOSAR zintegrowany z EPI nie

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

b) Jak sprawdzić wiarygodność prognozy

Informacje o modelu (Q)SAR	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
Opis algorytmu	Dostępny w pomocy ECOSAR ⁷ , w sekcji „Interpreting QSAR Class Ref Docs” (interpretacja dokumentacji referencyjnej klas QSAR) i w każdym „QSAR Equation Document” (dokument równania QSAR) dla poszczególnych klas substancji.	Patrz rozdział 3.1 niniejszego poradnika praktycznego.
Statystyki (zgodność i elastyczność)	Dostępne w pomocy ECOSAR, w każdym „Dokumencie równania QSAR” dla poszczególnych klas substancji.	Patrz rozdział 3.1 niniejszego poradnika praktycznego. Na przykład, użytkownik powinien sprawdzić, czy: <ul style="list-style-type: none"> - R^2 (czyli współczynnik korelacji albo determinacji) nie jest zbyt niski (tj. nie niższy niż 0,7), - Nie jest zbyt ubogi w dane. Jest to szczególnie ważne, gdyż część klas ECOSAR zawiera tylko po jednym albo po kilka punktów danych, co może prowadzić do niewiarygodnych prognoz. - Regresja liniowa nie jest oparta na rozproszonych punktach danych.

⁷ Do pomocy programu ECOSAR można dotrzeć, klikając zakładkę „Help” (pomoc) u góry okna ECOSAR.

Informacje o dziedzinie zastosowania	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
Ogólna dziedzina zastosowania (klasy substancji chemicznych, objętych/nieobjętych przez model)	Dostępna w pomocy programu ECOSAR, w sekcjach „Chemicals that should not be profiled” (substancje nie podlegające profilowaniu), „Surfactants” (surfaktanty) i „Special ECOSAR classes/dyes” (klasy specjalne ECOSAR/barwniki).	<p>Użytkownik musi sprawdzić, czy jego substancja należy do „nie podlegających profilowaniu” wg ECOSAR, czy też powinna być prognozowana w specjalnej klasie ECOSAR.</p> <p>Ponadto należy pamiętać, że większość modeli ECOSAR opiera się na zależnościach między log K_{ow} a toksycznością (LC50 lub EC50), związanych z wchłanianiem związków chemicznych poprzez fazę wodną.</p> <p>W przypadku substancji bardzo hydrofobowych lub silnie sorbowanych wchłanianie drogą pokarmową również może być istotną ścieżką narażenia.</p> <p>Co więcej, inne właściwości substancji mogą aktywować określone sposoby działania (np. substancja prawdopodobnie jest bardziej reaktywna, jeśli może wiązać białka).</p> <p>Na koniec należy też pamiętać, że niektóre klasy związków charakteryzujących się zwiększoną toksycznością (w stosunku do modelu poziomu tolerancji toksyczności) nie zostały jeszcze włączone do programu ECOSAR.</p>

Dziedzina deskryptorowa	Dostępna w pomocy ECOSAR, w każdym „QSAR Equation Document” (dokument równania QSAR) dla poszczególnych klas substancji oraz w oknie wyników programu ECOSAR.	<p>Użytkownik musi sprawdzić, czy masa cząsteczkowa (molecular weight, MW) substancji docelowej nie przekracza 1000. Masa cząsteczkowa substancji docelowej wyświetlana jest w oknie wyników programu ECOSAR.</p> <p>Jeżeli log K_{ow} związku chemicznego przekracza wartość maksymalną dla modelu dla danej klasy (np. w przypadku LC50 dla ryb po 96 h, log K_{ow} w modelach poszczególnych klas waha się od 2,6 do 8,2, a często wynosi 5), albo jeśli prognozowany skutek (np. LC50 dla ryb po 96 h) przekracza rozpuszczalność danego związku chemicznego w wodzie, prognoza może być niewiarygodna, a bardziej odpowiednie mogą okazać się dane dla toksyczności długotrwałej. Szczegółowa instrukcja, jak sprawdzić te kwestie, znajduje się w punkcie c) poniżej.</p>
Dziedzina fragmentów strukturalnych	Może być określona na podstawie każdego „Dokumentu równania QSAR” dla poszczególnych klas związków (za wyjątkiem klas specjalnych „barwniki” i „surfaktanty”).	<p>Każdy „Dokument równania QSAR” wskazuje zbiór uczący dla modelu danej klasy. W zbiorach tych podane są numery CAS i nazwy chemiczne (jeżeli nie zastrzeżono ich jako poufnych (CBI)).</p> <p>Wymaga to pracy ręcznej, gdyż zbiory uczące nie mają formatu umożliwiającego wyszukiwanie.</p> <p>W razie potrzeby istnieją programy komputerowe⁸ pomagające użytkownikowi określić struktury chemiczne. Ponadto określenie całej domeny strukturalnej modelu nie jest możliwe, jeżeli w zbiorze uczącym znajdują się związki CBI.</p>
Zbiór uczący i zbiór walidacyjny	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji

⁸ Część programów umożliwia użytkownikowi określenie struktury chemicznej na podstawie numeru CAS lub nazwy chemicznej. Niektóre z tych programów dostępne są bezpłatnie (np. Chemspider albo OECD QSAR Toolbox).

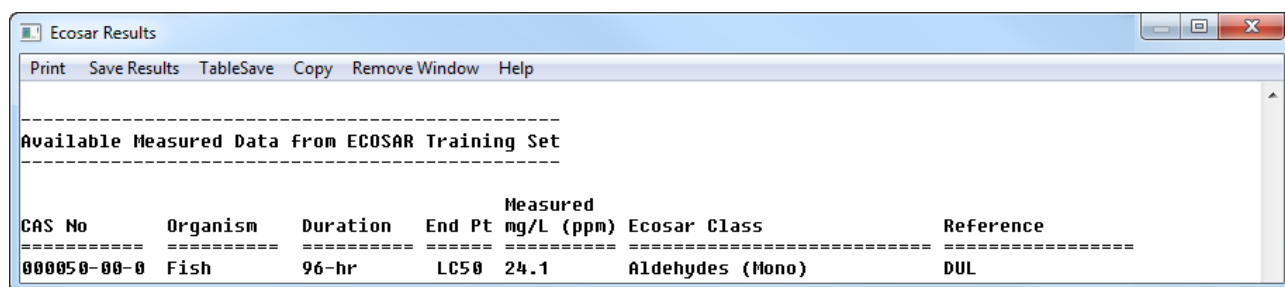
	<p>Zbiory uczące wszystkich modeli (poza klasami specjalnymi barwników i surfaktantów) można znaleźć w „Dokumentie równania QSAR” każdej klasy związków.</p> <p>Jednakże niektóre ze związków chemicznych w zbiorach uczących pozostają poufne (CBI).</p> <p>Zbiory walidacyjne (testowe) nie występują w programie ECOSAR.⁹</p>	<p>Użytkownik musi sprawdzić, czy w zbiorze uczącym dla modelu danej klasy znajdują się bliskie analogi (w oparciu o numery CAS albo podane nazwy chemiczne).</p> <p>Jeżeli bliskie analogi są obecne, użytkownik musi porównać ich wartości prognozowane i doświadczalne.</p>
--	---	--

c) Dodatkowe informacje o ECOSAR

- W programie ECOSAR wszystkie prognozy (z wyjątkiem surfaktantów i barwników) opierają się na log K_{ow} . Domyślnie ECOSAR szacuje K_{ow} używając programu KOWWIN. Jednakże jeśli użytkownik posiada wiarygodne pomiary log K_{ow} , należy wprowadzić je na ekranie danych wejściowych (patrz zrzut ekranu poniżej). Wartość ta zostanie uwzględniona przez model i obniży niepewność prognozy.

- Jeżeli zbiór uczący zawiera dane doświadczalne dla substancji docelowej, dane te zostaną pokazane w oknie wyników programu ECOSAR (patrz „Available Measured Data from ECOSAR Training Set” (dostępne dane pomiarowe ze zbioru uczącego ECOSAR) na ilustracji poniżej). W takim przypadku zaleca się zgłoszenie danych doświadczalnych i szacunku z programu ECOSAR w dwóch odrębnych zapisach badania parametru docelowego.

⁹ Istnieje jednak pewna liczba zrecenzowanych publikacji naukowych, oceniających zewnętrzne działanie ECOSAR.



The screenshot shows a window titled "Ecosar Results" with a menu bar containing "Print", "Save Results", "TableSave", "Copy", "Remove Window", and "Help". Below the menu bar, there is a section titled "Available Measured Data from ECOSAR Training Set". This section contains a table with the following data:

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

- Jeżeli związek chemiczny przypisano do określonej klasy (np. „Aldehydes (aldehydy), mono”), to należy wziąć pod uwagę poziom wpływu tej klasy, a nie tylko klasy „Neutral organics” (obojętne substancje organiczne) (tj. bazowy potencjał toksyczności). Ogólnie, jeśli program identyfikuje kilka klas, zalecane jest przyjęcie najostrożniejszej wartości natężenia skutków dla każdej z tych klas (i uwzględnienie potencjalnego efektu synergii między różnymi klasami).
- Każdy „Dokument równania QSAR” dotyczy określonej klasy, a niektóre zawierają więcej informacji niż pozostałe, w sekcjach „APPLICATION” (zastosowanie) i „LIMITATIONS” (ograniczenia) (patrz przykłady poniżej). Użytkownik powinien zatem uważnie zapoznać się z „Dokumentem równania QSAR” danej klasy/parametru docelowego, dla których pragnie wykonać prognozę.

APPLICATION:

This SAR may be used to estimate the toxicity of aldehydes (mono) with log K_{ow} 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.

- Jak wskazano w tabeli z punktu b) (dziedzina deskryptorowa), jeżeli log K_{ow} danego związku chemicznego przekracza maksymalny log K_{ow} modelu danej klasy, albo jeśli wartość prognozowana przekracza rozpuszczalność związku w wodzie, prognoza może być niewiarygodna (patrz okno wyników programu, poniżej).

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)

- Program ECOSAR może prognozować wartości ekotoksyczności przewlekłej (ChV). Jednakże użytkownicy muszą zwrócić uwagę na następujące kwestie:
 - Dostępne modele (Q)SAR, prognozujące wartości przewlekłe, często oparte są na małych albo bardzo małych zbiorach uczących.
 - Wartość przewlekła obliczana jest jako średnia geometryczna najwyższego stężenia nie wywołującego szkodliwych zmian (NOEC) i najniższego stężenia wywołującego zmiany (LOEC). Ale według REACH NOEC to stężenia wykorzystywane do oceny toksyczności długotrwałej dla organizmów wodnych. Zastępczym sposobem obliczenia NOEC jest podzielenie ChV przez $\sqrt{2}$.
 - ECOSAR wykorzystuje zależności ostre-przewlekłe (acute-to-chronic ratio, ACR), gdy w danej klasie brakuje danych pomiarowych. Prognozy takie oznaczone są znakiem wykrzyknika (!) w oknie wyników ECOSAR (patrz zrzut ekranu poniżej) i powinny być przyjmowane z ostrożnością.

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 Toksyczność ostra dla szczurów (T.E.S.T.)

a) Wprowadzenie

Toksyczność ostra drogą doustną to parametr wymagany w REACH dla wszystkich substancji

produkowanych lub importowanych w ilościach powyżej 1 tony/rok (Załącznik REACH VII). Preferowanym gatunkiem laboratoryjnym według wytycznych OECD jest szczur, a wyznaczany parametr docelowy to LD50 (zwykle wyrażany w mg/kg masy ciała).

Większość programów komputerowych, prognozujących ostrą toksycność pokarmową to produkty komercyjne, za wyjątkiem T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool) udostępnionego bezpłatnie przez amerykańską agencję EPA. Narzędzie to oferuje cztery różne metody prognozowania ostrej toksycności pokarmowej dla szczurów: hierarchiczną, FDA, najbliższych sąsiadów i konsensusową.

Metoda konsensusowa prognozuje toksycność, biorąc po prostu prognozowane wartości z trzech pozostałych metod (hierarchicznej, FDA i najbliższych sąsiadów).

Metodę konsensusową należy traktować jako preferowaną, gdyż osiągała ona najlepsze rezultaty pod względem dokładności prognoz i zapewnianych korzyści, w porównaniu do trzech pozostałych metod. Aby sprawdzić wiarygodność prognozy uzyskanej metodą konsensusową, użytkownik musi ocenić wiarygodność trzech pozostałych metod. Zatem informacje podane w poniższej tabeli dotyczą wszystkich czterech metod.

W chwili przygotowania niniejszego podręcznika aktualna była wersja T.E.S.T. 4.1 i to ją zastosowano w tym przykładzie.

Hiperłącze do programu (Q)SAR: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

b) Jak sprawdzić wiarygodność prognozy

Informacje o modelu (Q)SAR	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
Opis algorytmu	Dostępny w Przewodniku Użytkownika programu T.E.S.T. ¹⁰ , w rozdz. 1.2 i 2.2, pod tytułem „Metodologie QSAR”.	<p>Wszystkie cztery metody są przejrzysto opisane w rozdz. 2.2 Przewodnika Użytkownika. Należy zauważyć, że żadna z nich nie obejmuje interpretacji mechanistycznej.</p> <p>Metody hierarchiczna i FDA są oparte na grupowaniu klastrowym i algorytmach genetycznych prowadzących do równań (i deskryptorów), różniących się w zależności od substancji docelowej.</p> <p>W metodzie najbliższych sąsiadów, prognozowana toksycność jest średnią z toksycności trzech najbardziej podobnych związków chemicznych (analogów strukturalnych) w zbiorze uczącym.</p>

¹⁰ Do Przewodnika Użytkownika można dotrzeć, klikając zakładkę „Help” (pomoc) na górze okna T.E.S.T.

Statystyki (zgodność i elastyczność)	Dostępny w Przewodniku Użytkownika programu T.E.S.T., w rozdz. 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 i 4.4.1.	<p>W rozdziale 4.4.1 Przewodnika Użytkownika stwierdzono, że R^2 w metodzie hierarchicznej, FDA i najbliższych sąsiadów jest poniżej 0,6 oraz że $\frac{R^2-R_0^2}{R^2}$ jest we wszystkich metodach powyżej 0,1.</p> <p>W związku z tym metody te nie spełniają warunków dopuszczalnej zdolności prognozowej wskazanej w rozdziale 2.3.1 Przewodnika Użytkownika programu T.E.S.T.</p> <p>Ponadto w rozdz. 4.4.1 Przewodnika Użytkownika stwierdza się, że <i>Statystyki prognoz dla tego parametru docelowego nie były równie dobre jak dla innych parametrów docelowych. Nie stanowi to niespodzianki, gdyż ten parametr docelowy charakteryzuje się wyższym stopniem niepewności doświadczalnej i wykazano, że jest trudniejszy w modelowaniu niż inne parametry docelowe.</i></p>
Informacje o dziedzinie zastosowania	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji
Ogólna dziedzina zastosowania (klasy substancji chemicznych objętych/nieobjętych przez model)	Dostępny w Przewodniku Użytkownika programu T.E.S.T., rozdz. 3.4.	<p>Na przykład, w rozdziale 3.4 Przewodnika Użytkownika napisano „<i>sole, niezdefiniowane mieszaniny izomerów, polimery czy mieszaniny usunięto [ze zbioru uczącego]</i>”.</p> <p>W związku z tym nie należy używać programu T.E.S.T. do prognozowania tych substancji.</p>

Dziedzina deskryptorowa	Informacje można znaleźć w Przewodniku Użytkownika programu T.E.S.T. (rozdz. 2.1, 2.2.1 i 2.2.2).	<p>W metodach hierarchicznej i FDA, w równaniu modelu można użyć 797 deskryptorów, zależnie od substancji docelowej.</p> <p>Metody te generują prognozę jedynie, jeśli substancja docelowa znajduje się w zakresie wartości deskryptorów dla związków w danym klastrze (dla deskryptorów występujących w modelu klastrowym).</p> <p>W metodzie najbliższych sąsiadów różnice deskryptorów między substancją docelową a jej analogami strukturalnymi nie są uwzględniane w programie T.E.S.T.</p> <p>Aby zwiększyć pewność prognoz generowanych przez te trzy metody, użytkownik może sprawdzać, czy substancja docelowa znajduje się w zakresie log K_{ow} i masy cząsteczkowej związków w danym klastrze (albo trzech najbliższych sąsiadów).</p>
Dziedzina fragmentów strukturalnych	Informacje na ten temat można znaleźć w Przewodniku Użytkownika programu T.E.S.T. (rozdz. 2.2.1 i 2.2.2).	<p>Metody hierarchiczna i FDA generują prognozy jedynie, gdy związki chemiczne w klastrze posiadają przynajmniej po jednym przykładzie każdego z fragmentów w substancji docelowej.</p> <p>W metodzie najbliższych sąsiadów różnice strukturalne między substancją docelową a jej analogami strukturalnymi nie są uwzględniane w programie T.E.S.T.</p> <p>Użytkownik musi więc sprawdzić je wzrokowo w raporcie programu.</p>
Zbiór uczący i zbiór walidacyjny	Gdzie można znaleźć te informacje	Jak korzystać z tych informacji

Raport wyników dla każdej z metod przedstawia prognozy dla najbardziej zbliżonych substancji ze zbioru walidacyjnego (czyli zbioru prognozowego albo zewnętrznego zbioru testowego), a po nich - prognozy dla najbardziej zbliżonych substancji ze zbioru uczącego.

Ponadto zbiory uczący i walidacyjny można pobrać jako pliki SDF, korzystając z łącza na dole poniższej strony:
<http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

W raporcie dla każdej metody, w prognozach dla analogów ze zbioru walidacyjnego i uczącego użytkownik powinien sprawdzić:

- czy prognozowane wartości są bliskie wartościom doświadczalnym; oraz
- czy średni błąd bezwzględny (mean absolute error, MAE) dla tych analogów nie jest większy niż średni błąd bezwzględny całego zbioru (informacja ta zostanie wyświetlona jako komórka czerwona zamiast zielonej).

c) Dodatkowe informacje o programie T.E.S.T.

- Jeżeli zbiór uczący albo zbiór walidacyjny (czyli zbiór prognozowy albo zewnętrzny zbiór testowy) zawiera wyniki doświadczalne dla substancji docelowej, dane te będą pokazane w raporcie wyników programu T.E.S.T. (patrz uwaga^a na rzucie ekranowym poniżej). Użytkownik może sprawdzić tę wartość doświadczalną klikając nazwę źródła (na poniższym przykładzie, klikając „ChemidPlus”). W takim przypadku zaleca się zgłoszenie danych doświadczalnych i szacunku z programu T.E.S.T. w dwóch odrębnych zapisach badania parametru docelowego.

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.

- Niektóre metody (hierarchiczna, FDA i metoda wkładów grupowych) podają w raporcie wyników „przedział prognozy” (np. przedział ufności 90%). Korzystając z nich, użytkownik musi upewnić się, że przedział ten nie pokrywa się z progiem prawnym (np. progami CLP; trwałości, zdolności do bioakumulacji i toksyczności (PBT) albo oceny ryzyka).

Załącznik 1. Modele QSAR związane z parametrami docelowymi REACH

Programy komputerowe QSAR, wymienione w tym załączniku, są szeroko znane i podaje się je, by zapewnić rejestrującym informacje o dostępności modeli dla każdego z parametrów docelowych REACH. Jednakże nie jest to ani wyczerpująca lista dostępnych programów ani lista modeli QSAR, zatwierdzonych prawnie. Większości wymagań informacyjnych REACH w zakresie toksykologii i ekotoksykologii nie da się spełnić wyłącznie z wykorzystaniem prognoz QSAR.

a. Fizykochemiczne parametry docelowe

Parametr docelowy	Narzędzie programowe	Modele/moduły	Darmowy czy komercyjny
Temperatura topnienia/krzepnięcia	EPI Suite (amerykańska EPA)	MPBPVP	Darmowy
Temperatura wrzenia	EPI Suite (amerykańska EPA)	MPBPVP	Darmowy
	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Normalna temperatura wrzenia	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Temperatura wrzenia/Moduł prężności par	Komercyjny
Gęstość względna	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Gęstość	Darmowy
Prężność par	EPI Suite (amerykańska EPA)	MPBPVP	Darmowy
	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Prężność par w 25°C:	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Temperatura wrzenia/Moduł prężności par	Komercyjny
Napięcie powierzchniowe	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Napięcie powierzchniowe w 25°C:	Darmowy
Rozpuszczalność w wodzie	EPI Suite (amerykańska EPA)	WSKOW i WATERNT	Darmowy
	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Rozpuszczalność w wodzie w 25°C	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Moduł rozpuszczalności w wodzie	Komercyjny
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Moduł fizykochemiczny i biofarmaceutyczny	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Deskryptory ADMET	Komercyjny
Współczynnik podziału (log K _{ow})	EPI Suite (amerykańska EPA)	KOWWIN	Darmowy
	VEGA (IRFMN)	Modele logP	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Moduł logP	Komercyjny
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Moduł fizykochemiczny i biofarmaceutyczny	Komercyjny
	JChem (ChemAxon)	Moduł prognozowania logP/logD	Komercyjny
Temperatura zapłonu	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Temperatura zapłonu	Darmowy
Stała dysocjacji	Duńska baza danych	pKa z ACD/Labs	Darmowy

	QSAR (DTU)		
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Moduł pKa	Komercyjny
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Moduł fizykochemiczny i biofarmaceutyczny	Komercyjny
	JChem (ChemAxon)	Moduł prognozowania pKa	Komercyjny
Lepkość	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Lepkość w 25°C	Darmowy

b. Los w środowisku i parametry docelowe ścieżek

Parametr docelowy ¹¹	Narzędzie programowe	Modele/moduły	Darmowy czy komercyjny
Hydroliza	EPI Suite (amerykańska EPA)	HYDROWIN	Darmowy
Podatność na biodegradację	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Model niepodatności na biodegradację z DTU	Darmowy
	EPI Suite (amerykańska EPA)	BLOWIN i BioHCwin	Darmowy
	VEGA (IRFMN)	Model IRFMN	Darmowy
	CATALOGIC (LMC)	Kilka modeli OECD 301	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Model zdolności do biodegradacji tlenowej	Komercyjny
	Meta-PC (MultiCASE)	Zasady eksperckie biodegradacji przez mikroorganizmy tlenowe	Komercyjny
Bioakumulacja w gatunkach wodnych	EPI Suite (amerykańska EPA)	BCFBAF	Darmowy
	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Współczynnik bioakumulacji	Darmowy
	VEGA (IRFMN)	Modele CAESAR, Meylan i KNN/Read-Across	Darmowy
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pakiet modeli EcoTox	Komercyjny
	CATALOGIC (LMC)	Dwa modele poziomu tolerancji BCF	Komercyjny
Test przesiewowy adsorpcji/desorpcji	EPI Suite (amerykańska EPA)	KOCWIN	Darmowy

¹¹ Wymóg REACH „Symulacje badań w wodzie, glebie lub osadach oraz identyfikacja produktów rozkładu” nie jest wymieniony w tej tabeli, ponieważ - wedle naszej wiedzy - nie ma narzędzi/modeli QSAR dla tego parametru docelowego.

c. Ekotoksykologiczne parametry docelowe

Parametr docelowy ¹²	Narzędzie programowe	Modele/moduły	Darmowy czy komercyjny
Toksyczność krótkotrwała dla ryb	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Strzebla grubogłowa 96h LC50 z DTU	Darmowy
	ECOSAR (amerykańska EPA)	Ryby, 96-h, LC50	Darmowy
	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Strzebla grubogłowa LC50 (96 h)	Darmowy
	VEGA (IRFMN)	Klasyfikacja SarPy/IRFMN i model KNN/Read-Across	Darmowy
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Moduł toksyczności	Komercyjny
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pakiet modeli EcoTox	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Strzebla grubogłowa LC50	Komercyjny
Toksyczność długotrwała dla ryb	ECOSAR (amerykańska EPA)	Ryby, ChV ¹³	Darmowy
Toksyczność krótkotrwała dla bezkręgowców wodnych (rozwiłitka)	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Daphnia magna 48h EC50 z DTU	Darmowy
	ECOSAR (amerykańska EPA)	Młode rozwiłitki, 48-hr, LC50	Darmowy
	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Daphnia magna LC50 (48 h)	Darmowy
	VEGA (DEMETERA)	Daphnia Magna LC50 (48 h)	Darmowy
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Moduł toksyczności	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Rozwiłitka EC50	Komercyjny
Toksyczność długotrwała dla bezkręgowców wodnych (rozwiłitka)	ECOSAR (amerykańska EPA)	Młode rozwiłitki, ChV ¹¹	Darmowy
Toksyczność dla roślin wodnych (glony)	Duńska baza danych QSAR	Pseudokirchneriella s. 72h EC50 z DTU	Darmowy

12 Następujące wymogi REACH nie są wymienione w tej tabeli, ponieważ - wedle naszej wiedzy - nie ma narzędzi/modeli QSAR dostępnych dla tych parametrów docelowych: toksyczność dla mikroorganizmów wodnych (badanie zahamowania oddychania osadu czynnego), Badanie toksyczności długotrwałej dla organizmów osadu
 Toksyczność długotrwała dla bezkręgowców naziemnych
 Toksyczność krótkotrwała dla roślin
 Toksyczność długotrwała dla roślin lądowych
 Toksyczność dla mikroorganizmów naziemnych oraz
 Toksyczność długotrwała dla ptaków.

13 Więcej informacji o wartościach przewlekłych: patrz rozdz. 4.3 c) niniejszego poradnika praktycznego.

Parametr docelowy ¹²	Narzędzie programowe	Modele/moduły	Darmowy czy komercyjny
	(DTU)		
	ECOSAR (amerykańska EPA)	Zielenice, 96 h, EC50	Darmowy
Toksyczność krótkotrwała dla bezkręgowców naziemnych	ECOSAR (amerykańska EPA)	Dżdżownica, 14 dni, LC50	Darmowy

d. Toksykologiczne parametry docelowe

Parametr docelowy	Narzędzie programowe	Modele/moduły	Darmowy czy komercyjny
Toksyczność ostra	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Modele toksyczności ostrej dla gryzoni z ACD/Labs	Darmowy
	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Szczur, doustnie, LD50	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Moduł toksyczności ostrej	Komercyjny
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Moduł toksyczności	Komercyjny
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pakiet modeli AcuteTox	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Toksyczność dla szczura, pokarmowa LD50 i przy wdychaniu LC50	Komercyjny
Podrażnienie skóry lub działanie żrące na skórę	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Model podrażnienia skóry	Darmowy
	OECD QSAR Toolbox	Reguły uwzględnienia (i wyłączenia) podrażnienia skóry/działania żrącego na skórę, autorstwa BfR	Darmowy
	ToxTree (JRC)	Podrażnienie skóry/działanie żrące na skórę	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Moduł działania drażniącego	Komercyjny
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pakiet modułów SkinEye Toxicity	Komercyjny
	Derek (Lhasa)	Alerty działania drażniącego (na skórę)	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Działanie drażniące na skórę	Komercyjny
Działanie drażniące na oczy	OECD QSAR Toolbox	Reguły uwzględnienia (i wyłączenia) działania drażniącego/żrącego na oczy, autorstwa BfR	Darmowy
	ToxTree (JRC)	Działanie drażniące i żrące na oczy	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Moduł działania drażniącego	Komercyjny
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pakiet modułów SkinEye Toxicity	Komercyjny
	Derek (Lhasa)	Alerty działania drażniącego (na oczy)	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Działanie drażniące na oczy	Komercyjny
Działanie uczulające na skórę	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Model alergicznego, kontaktowego zapalenia skóry	Darmowy
	OECD QSAR Toolbox	Alerty wiązania białek dla działania uczulającego na skórę, autorstwa OASIS	Darmowy
	ToxTree (JRC)	Dziedziny reaktywności powiązanej z działaniem uczulającym na skórę	Darmowy
	VEGA (IRFMN)	Model CAESAR	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Moduł działania drażniącego	Komercyjny

Parametr docelowy	Narzędzie programowe	Modele/moduły	Darmowy czy komercyjny
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pakiet modułów SkinEye Toxicity	Komercyjny
	Derek (Lhasa)	Działanie uczulające na skórę	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Działanie uczulające na skórę	Komercyjny
	TIMES (LMC)	Działanie uczulające na skórę z utlenieniem samorzutnym	Komercyjny
Toksyczność dawki powtarzanej	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Moduł toksyczności	Komercyjny
	CASE Ultra (MultiCASE)	Kilka pakietów modeli, związanych z toksycznością dawki powtarzanej	Komercyjny
	Derek (Lhasa)	Kilka parametrów docelowych powiązanych z toksycznością dawki powtarzalnej	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Szczur, LOAEL chroniczny (doustnie)	Komercyjny
	Leadscope	Kilka modeli związanych z toksycznością dawki powtarzanej	Komercyjny
Badanie <i>in vitro</i> mutacji genowych u bakterii (test Ames)	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Modele dla testu Ames	Darmowy
	OECD QSAR Toolbox	Kilka modułów profilujących (alertów) związanych z tym parametrem docelowym	Darmowy
	T.E.S.T. (amerykańska EPA)	Działanie mutagenne	Darmowy
	ToxTree (JRC)	Alerty działania mutagennego <i>in vitro</i> (test Ames), autorstwa ISS	Darmowy
	VEGA (IRFMN)	Modele CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS i KNN/Read-Across	Darmowy
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Moduł genotoksyczności	Komercyjny
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pakiet modeli działania mutagennego na bakterie	Komercyjny
	Derek i Sarah (Lhasa)	Działanie mutagenne <i>in vitro</i>	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Działanie mutagenne Ames	Komercyjny
	Leadscope	Genetox Expert Alerts Suite i Non-human Genetic Toxicity Suite	Komercyjny
	TIMES (LMC)	Działanie mutagenne Ames	Komercyjny
Działanie mutagenne (parametry docelowe inne niż mutacja genów <i>in vitro</i> w bakteriach)	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Modele parametrów docelowych genotoksyczności	Darmowy
	OECD QSAR Toolbox	Kilka modułów profilujących (alertów) związanych z działaniem mutagennym	Darmowy
	ToxTree (JRC)	Kilka drzew decyzyjnych związanych z działaniem mutagennym	Darmowy
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pakiet modeli EcoTox	Komercyjny
	Derek (Lhasa)	Uszkodzenia chromosomów <i>in vitro</i>	Komercyjny
	Leadscope	Non-human Genetic Toxicity Suite	Komercyjny
	TIMES (LMC)	Kilka modułów związanych	Komercyjny

Parametr docelowy	Narzędzie programowe	Modele/moduły	Darmowy czy komercyjny
		z działaniem mutagennym	
Szkodliwy wpływ na rozrodczość	Duńska baza danych QSAR (DTU)	Modele z parametrami docelowymi gruczołów dokrewnych i model potencjału działania teratogennego u ludzi	Darmowy
	VEGA (IRFMN)	Modele CAESAR i PG	Darmowy
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Moduł toksyczności	Komercyjny
	CASE Ultra (MultiCASE)	Kilka pakietów modeli związanych z toksycznością dla rozrodczości i toksycznością rozwojową	Komercyjny
	Derek (Lhasa)	Kilka parametrów docelowych powiązanych związanych ze szkodliwym wpływem na rozrodczość	Komercyjny
	Discovery Studio (Accelrys)	Potencjał toksyczności rozwojowej	Komercyjny
	Leadscope	Kilka modeli związanych z toksycznością dla rozrodczości i toksycznością rozwojową	Komercyjny
	TIMES (LMC)	Modele powinowactwa do androgenu, AHR i estrogenu (receptory)	Komercyjny

e. Informacje o duńskiej bazie danych (Q)SAR

W listopadzie 2015 opublikowano nową wersję duńskiej bazy danych (Q)SAR; jest ona dostępna pod poniższym adresem: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Baza ta zawiera prognozy (Q)SAR dla właściwości fizykochemicznych, ekotoksyczności, losów w środowisku, ADME i toksyczności ponad 600 000 struktur chemicznych.

Tam gdzie było to możliwe, modele z Uniwersytetu Technicznego Danii oraz kilka modeli komercyjnych włączono do systemów Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) i SciQSAR. Niektóre prognozy modeli stworzonych przez ACD/Labs i amerykańską EPA (pakiet EPI i ECOSAR) również włączono do tej bazy danych.

Należy jednak pamiętać, że baza ta nie oferuje możliwości doskonalenia prognoz, w przeciwieństwie do niektórych programów źródłowych (np. ECOSAR). Ponadto baza nie zawiera tak szczegółowych informacji o wynikach jak programy źródłowe i nie jest regularnie aktualizowana. W związku z tym, o ile to możliwe, prognozy z duńskiej bazy danych należy porównywać z wynikami uzyskanymi za pomocą komputerowych programów źródłowych.

Rejestrujący, który chciałby w dokumentacji rejestracyjnej IUCLID załączyć prognozę pochodzącą z duńskiej bazy danych (Q)SAR, musi także sprawdzić, czy dany model (Q)SAR jest ważny, porównując parametry wymienione w rozdziale 3.1 niniejszego poradnika praktycznego z informacjami podanymi w QMRF modelu, oraz załączyć QPRF (dla każdej prognozy) w zapisie badania parametru docelowego IUCLID.

Załącznik 2. Dokumenty dodatkowe i adresy stron internetowych

a. Wytyczne zawierające informacje o (Q)SAR

Różne rozdziały *Poradnika dotyczącego wymagań w zakresie informacji i oceny bezpieczeństwa chemicznego* zawierają użyteczne informacje:

Rozdział R.4: Ocena dostępnych informacji: podsumowanie porad, jak używać danych nie pochodzących z badań, wykorzystując (Q)SAR (rozdział R.4.3.2.1 Dane (Q)SAR)

Rozdział R.6: (Q)SAR i grupowanie substancji chemicznych: zawiera część poświęconą metodom obliczeniowym (rozdział R.6.1 Wytyczne (Q)SAR)

Rozdział R.7: Wytyczne dotyczące parametrów docelowych: opisuje narzędzia i podejścia dotyczące parametrów docelowych, i specyficzne dla poszczególnych parametrów docelowych.

Rozdział R.8: Charakterystyka odpowiedzi na dawkę [stężenie] w przypadku zdrowia ludzkiego: wskazuje dostępne (Q)SAR, które mogą być najodpowiedniejsze przy identyfikowaniu zagrożeń w przypadku zdrowia ludzkiego, szczególnie w podejściu opartym na ciężarze dowodów.

Rozdział R.10: Charakterystyka odpowiedzi na dawkę [stężenie] w przypadku środowiska: przedstawia kilka narzędzi (Q)SAR, które można wykorzystać do wyznaczania przewidywanego stężenia nie powodującego zmian w środowisku (PNEC) (rozdział R.10.2.2.2 Podejścia do (Q)SAR i grupowania).

Rozdział R.11: Ocena PBT: omawia wykorzystanie danych o rozkładzie i bioakumulacji, nie pochodzących z badań, w przypadku substancji trwałych, zdolnych do bioakumulacji i toksycznych (PBT).

b. Inne przydatne adresy

(Q)SAR Toolbox OECD: <http://www.qsartoolbox.org/>

Strona globalna OECD (eChemPortal):

http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en

Podręcznik „Jak przygotować dokumentację rejestracyjną i PPORD”:

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

Poradnik praktyczny, dotyczący wykorzystania alternatyw dla badań na zwierzętach w celu spełnienia wymogów informacyjnych przy rejestracji REACH: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

Poradnik praktyczny dla małych i średnich przedsiębiorstw oraz koordynatorów REACH, dotyczący spełniania wymagań w zakresie informacji przy ilościach substancji 1-10 t/r i 10-100 t/r: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

EUROPEJSKA AGENCJA CHEMIKALIÓW (EUROPEAN CHEMICALS AGENCY)
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA
ECHA.EUROPA.EU