

## Guía práctica

# Cómo utilizar y comunicar los análisis (Q)SAR

Versión 3.1 - Julio de 2016

# ABC

Versión	Cambios	Fecha
Versión 1.0	Primera versión	Marzo de 2010
Versión 2.0	Revisión de la estructura y el contenido de la Guía práctica. La actualización consta de lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corrección de los hipervínculos dañados en todo el documento.</li> <li>• Cambios en las capturas de pantallas de IUCLID y mejora del texto asociado para que gane en claridad.</li> <li>• La sección 2 sobre «Primeros pasos con los análisis Q(SAR)» explica cómo comenzar a utilizar los instrumentos elaborados en los proyectos de investigación y desarrollo.</li> </ul>	Diciembre de 2012
Versión 3.0	Revisión de la estructura y el contenido de la Guía práctica. La actualización consta de los siguientes elementos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Actualización de la información en las secciones 2 y 3.</li> <li>• Añadido de una sección (sección 4) que proporciona ejemplos prácticos sobre cómo evaluar la fiabilidad de las predicciones de QSAR con algunos programas de QSAR.</li> <li>• Añadido de un apéndice (Apéndice 1) que proporciona ejemplos (una lista no exhaustiva) de los programas (Q)SAR disponibles para cada uno de los parámetros necesarios de REACH.</li> </ul>	Marzo de 2016
Versión 3.1	Revisión de la sección 3.4 para reflejar los cambios que incorpora IUCLID 6.	Julio de 2016

**Referencia:** ECHA-16-B-09-ES  
**Cat. Número:** ED-AE-10-005-ES  
**ISBN:** 978-92-9495-209-7  
**ISSN:** 1831-6581  
**DOI:** 10.2823/563860  
**Fecha public.:** Julio de 2016  
**Lengua:** ES

© Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, 2016  
 Portada © Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

Si tiene alguna duda o comentario acerca de este documento, envíelos a la agencia, indicando la referencia y la fecha de publicación, mediante el formulario de solicitud de información. El formulario de solicitud de información está disponible en la página de contacto de la ECHA en el siguiente enlace:

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

Cláusula de exención de responsabilidad: El presente documento es una traducción operativa de un documento original en inglés. Dicho original puede encontrarse en la página web de la ECHA.

**Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas**

Dirección postal: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia  
 Dirección física: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

## Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>2. PRIMEROS PASOS CON LOS ANÁLISIS Q(SAR)</b>	<b>5</b>
2.1 Definiciones .....	5
2.2 Caracterización de la sustancia .....	5
2.3 Resultados experimentales .....	5
2.4 Condiciones para utilizar los resultados de (Q)SAR.....	6
2.5 Estrategia para el uso de los resultados de (Q)SAR .....	6
<b>3. CÓMO COMPROBAR UNA PREDICCIÓN DE QSAR</b>	<b>8</b>
3.1 ¿Es válido el modelo (Q)SAR? .....	8
3.2 ¿Corresponde la sustancia al ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR? .....	9
3.3 ¿Es la predicción del modelo adecuada para los fines de clasificación y etiquetado o de valoración del riesgo? .....	10
3.4 ¿Cómo comunicar una predicción (Q)SAR en IUCLID 5?.....	13
<b>4. EJEMPLOS PRÁCTICOS</b>	<b>18</b>
4.1 Log Kow (EPI Suite) .....	18
4.2 Biodegradabilidad fácil (VEGA) .....	22
4.3 Toxicidad a corto plazo para peces.....	25
4.4 Toxicidad aguda en ratas (T.E.S.T.) .....	31
<b>APÉNDICE 1. MODELOS DE QSAR RELACIONADOS CON LOS PARÁMETROS DE REACH</b>	<b>36</b>
<b>APÉNDICE 2. ENLACES Y DOCUMENTOS DE ORIENTACIÓN ADICIONALES</b>	<b>44</b>

## 1. Introducción

REACH prevé en el anexo XI la posibilidad de adaptar el régimen de ensayos estándar mediante el uso de métodos que prescinden de ensayos, como las relaciones (cuantitativas) de estructura-actividad [(Q)SAR], si se cumplen determinadas condiciones.

Esta guía práctica amplía el capítulo sobre las (Q)SAR disponible en la guía práctica sobre «Cómo utilizar alternativas a los ensayos en animales para cumplir los requisitos de información de registro de REACH».

Proporciona una perspectiva general de aspectos importantes que deben tenerse en cuenta al predecir propiedades de sustancias que utilizan modelos (Q)SAR tal como se definen en el Reglamento REACH, aspectos que la ECHA también tiene en cuenta para evaluar los resultados de las (Q)SAR. Esta guía práctica también proporciona ejemplos útiles para la incorporación de buenas prácticas de predicción basadas en los programas de software de (Q)SAR ampliamente utilizados y libremente disponibles.

La sección 2 de este documento proporciona información general sobre los análisis (Q)SAR y sobre cómo utilizarlos.

La sección 3 explica las condiciones que se deben cumplir para usar las predicciones de los análisis (Q)SAR de conformidad con REACH. Los solicitantes de registro deben incluir de forma explícita estas consideraciones en sus expedientes de registro.

La sección 4 proporciona ejemplos prácticos basados en los programas de (Q)SAR que suelen utilizarse habitualmente y que están disponibles gratuitamente.

El apéndice 1 proporciona ejemplos (una lista no exhaustiva) de los programas (Q)SAR disponibles para cada uno de los parámetros necesarios de REACH.

El apéndice 2 proporciona enlaces a otros documentos de orientación y herramientas que proporcionan datos adicionales sobre el uso de los análisis QSAR.

## 2. Primeros pasos con los análisis Q(SAR)

### 2.1 Definiciones

Los modelos de relación estructura-actividad (SAR) y de relación cuantitativa entre estructura y actividad (QSAR), colectivamente conocidos como (Q)SAR, son modelos teóricos que pueden utilizarse para predecir cuantitativa o cualitativamente las propiedades de destino fisicoquímicas, biológicas (por ejemplo, un parámetro (eco) toxicológico) y ambientales de los compuestos a partir del conocimiento de su estructura química.

Un SAR es una relación cualitativa que relaciona una (sub)estructura con la presencia o ausencia de una propiedad o actividad de interés.

Un QSAR es un modelo matemático que relaciona uno o varios parámetros cuantitativos – obtenidos de la estructura química– con una medición cuantitativa de una propiedad o actividad.

En el presente documento, el producto químico para el que se calcula un parámetro mediante un modelo de (Q)SAR se entenderá como el producto químico de referencia. En otras fuentes, este producto químico de referencia puede denominarse «compuesto de consulta» o «estructura de entrada».

### 2.2 Caracterización de la sustancia

La estructura química ha de estar bien definida, siguiendo la [Orientación para la identificación y la denominación de sustancias en REACH](#). Hay que examinar todos los componentes individuales de las sustancias multicomponente. La composición de las sustancias bien definidas ha de incluir también las impurezas conocidas (y aditivos, si los hubiere).

Para sustancias de composición desconocida o variable, productos de reacción compleja y materiales biológicos (UVCB), será preciso contar con el juicio de especialistas para decidir si es posible identificar estructuras que sean representativas de la sustancia. También deberían identificarse los productos de transformación estables. Por lo general es preciso una representación estructural adecuada de la sustancia química (SMILES, archivo mol, etc).

### 2.3 Resultados experimentales

En general, si se dispone de resultados experimentales (medidos) fiables y adecuados, estos deberían prevalecer sobre los valores estimados para la evaluación de riesgos y la clasificación y etiquetado de la sustancia.

Por tanto, antes de utilizar los modelos de (Q)SAR con el fin de predecir una propiedad específica de una sustancia, el primer paso esencial consiste en recopilar toda la información disponible sobre la sustancia. Existen muchas fuentes de información disponibles para este propósito, que se explican con detalle en la [Orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química - Capítulo R.3: Recopilación de información](#).

Entre estas fuentes, tenga en cuenta que la [QSAR Toolbox](#) (Caja de herramientas QSAR) de la OCDE incluye una de las recopilaciones de datos más amplias disponibles públicamente y proporciona información detallada sobre cómo debe utilizarse.

Además, la mayoría de los programas de software (Q)SAR indicarán si su conjunto de formación<sup>1</sup> contiene resultados experimentales para el producto químico de referencia. En este caso, el usuario debe conceder prioridad a estos datos experimentales existentes sobre los datos predichos, siempre que existan suficientes indicaciones de que los datos experimentales son de buena calidad.

## 2.4 Condiciones para utilizar los resultados de (Q)SAR

Se han integrado varios modelos de (Q)SAR en los programas de software que son de fácil utilización. Sin embargo, se necesita experiencia y una comprensión en profundidad de los análisis (Q)SAR para verificar su fiabilidad y adecuación.

Pueden utilizarse los resultados de los análisis (Q)SAR en lugar de los ensayos cuando se cumplan las condiciones estipuladas en el anexo XI de REACH (1.3):

- (i) debe utilizarse un modelo de (Q)SAR en el que se haya establecido la validez científica;
- (ii) Que la sustancia esté incluida en el ámbito de aplicabilidad del modelo de (Q)SAR.
- (iii) la predicción debe adecuarse al cometido reglamentario; y
- (iv) la información debe estar bien documentada.

El expediente de registro ha de incluir una evaluación de los tres primeros puntos si las propiedades de la sustancia se predicen utilizando modelos (Q)SAR.

La sección 3 de la presente guía práctica proporciona información detallada sobre cómo realizar esta evaluación.

## 2.5 Estrategia para el uso de los resultados de (Q)SAR

En general, **se recomienda utilizar los resultados (Q)SAR como parte de un enfoque de ponderación de las pruebas (WoE)** o como información de apoyo. Por ejemplo, las predicciones de (Q)SAR pueden respaldar resultados de pruebas que no se han realizado de acuerdo con buenas prácticas de laboratorio (BPL) o de acuerdo con las directrices aceptadas, siempre que estas predicciones coincidan con los resultados experimentales. Una recopilación de varias predicciones de calidad no atribuible no puede proporcionar por sí misma una adaptación.

Al utilizar los análisis (Q)SAR, **se recomienda ejecutar todos los modelos de (Q)SAR** a disposición del solicitante de registro para el cumplimiento del parámetro, especialmente cuando los modelos son independientes entre sí (por ejemplo, los algoritmos se basan en diferentes descriptores, alertas estructurales o conjuntos de formación). La concordancia entre las predicciones obtenidas a partir de modelos (Q)SAR científicamente válidos e independientes aumenta la confianza en las predicciones.

Las predicciones que cumplen solamente algunas de las condiciones especificadas en el anexo XI (1.3) de REACH deben descartarse o bien debe explicarse el motivo para proporcionar estas predicciones, si se considera que proporcionarlas supone algún beneficio. Si las predicciones restantes (válidas y adecuadas) muestran pequeñas diferencias cuantitativas, debe seleccionarse el resultado más conservador para una consideración posterior. Si esas

---

<sup>1</sup> Conjunto de datos utilizados para crear el modelo de (Q)SAR.

predicciones restantes muestran diferencias cuantitativas significativas, el solicitante de registro debe decidir si dichas diferencias podrían afectar a la evaluación de riesgos (para demostrar un uso seguro) o a la clasificación y el etiquetado.

Si el resultado de la predicción de (Q)SAR es un resultado cuantitativo, tenga cuenta que **cuanto más cerca esté el resultado previsto de un umbral reglamentario, más precisa debe ser la predicción**. Por ejemplo, si un modelo (Q)SAR predice un LC<sub>50</sub> (para peces a s 96 horas) de 1,2 mg/L, este valor previsto debe ser plenamente fiable para garantizar que el LC<sub>50</sub> real de la sustancia no está por debajo del umbral reglamentario de CLP de 1 mg/L. No obstante, si ninguno de los resultados (Q)SAR (incluso los de peor escenario y los excesivamente conservadores) sobrepasa el umbral reglamentario de interés, esto puede avalar la exención del estudio experimental.

## 3. Cómo comprobar una predicción de QSAR

### 3.1 ¿Es válido el modelo (Q)SAR?

Según indica el anexo XI (1.3) de REACH, la primera condición que debe cumplirse para utilizar un resultado de (Q)SAR es la validez del modelo (Q)SAR. Para verificar esto, la ECHA sigue los principios de la OCDE para validar los modelos (Q)SAR<sup>2</sup>. Se trata de cinco principios que indican que un modelo (Q)SAR debe estar asociado a:

1. **Un parámetro definido:** el modelo debe predecir el mismo parámetro que se mediría para cumplir los requisitos indicados en los anexos VII a X de REACH. Por ejemplo, las predicciones de un modelo que predicen de manera genérica la «mutagenicidad» no pueden aceptarse como tales. El modelo debe predecir el resultado de una prueba específica como «positivo», «negativo» o «ambiguo» en un ensayo de mutación bacteriana inversa (es decir, el ensayo de Ames exigido en el anexo VII, 8.4.1 de REACH). Otro ejemplo de un parámetro demasiado amplio es una predicción global de un «nivel más bajo con efecto adverso observado (LOAEL) en toxicidad por dosis repetidas» de un conjunto de datos LOAEL de formación basados en diversos modos de acción, órganos de destino, especies o protocolos de prueba. Este principio guarda relación con la idoneidad de las predicciones descritas posteriormente en el documento.
2. Debe disponerse de **un algoritmo inambiguo:** el algoritmo subyacente al modelo debe estar disponible para garantizar la transparencia y la reproducibilidad del cálculo. Las predicciones de un modelo con un algoritmo que no esté disponible (para la ECHA) con el fin de verificar su funcionamiento y para reproducir las predicciones, difícilmente podrán ser aceptadas. En particular, se necesitan precauciones especiales en caso de que se hayan utilizado métodos no transparentes y difíciles de reproducir para crear el modelo (Q)SAR (por ejemplo, redes neuronales artificiales que utilizan múltiples descriptores estructurales).
3. **Un ámbito de aplicación definido:** deben describirse el ámbito de aplicación (AA) y las limitaciones del modelo para permitir la evaluación del AA para la predicción específica (véase la sección 3.2 de este documento). Los métodos más comunes para describir el AA consisten en considerar los intervalos de descriptores individuales y la presencia de fragmentos estructurales en el conjunto de formación. No pueden aceptarse predicciones de un modelo sin información sobre el AA.
4. **Medidas adecuadas de bondad del ajuste, solidez y predictibilidad:** este principio expresa la necesidad de validación estadística del modelo. Debe disponerse de estadísticas sobre la validación interna (bondad del ajuste y solidez) y la validación externa (predictibilidad). Por ejemplo, para los modelos de regresión, podrían comunicarse las estadísticas del modelo de regresión a través del coeficiente de correlación ( $R^2$ ), del coeficiente de correlación de validación cruzada ( $Q^2$ ) (por ejemplo, el procedimiento de dejar uno fuera) y el error estándar del modelo ( $s$ ). Cabe destacar que un valor  $R^2$  por debajo de 0,7, un valor  $Q^2$  por debajo de 0,5 o un valor  $s$  por encima de 0,3 debe advertir al usuario de la (Q)SAR de un rendimiento potencial bajo del modelo (Q)SAR. La validación externa debe realizarse mediante la predicción de los compuestos a partir de un conjunto externo, es decir, no utilizado para el desarrollo del modelo. Las estadísticas sobre la validación externa son útiles para estimar la incertidumbre asociada a las predicciones.

---

<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. **Una interpretación mecánica, si es posible:** el razonamiento sobre la relación causal entre los descriptores utilizados en el modelo y el parámetro previsto añade confianza en la fiabilidad de las predicciones, por ejemplo, un modelo SAR que predice la sensibilización de la piel puede basarse en alertas estructurales. Si se proporciona razonamiento sobre cómo se asocian las alertas estructurales con la sensibilización de la piel (por ejemplo, incluyen grupos electrófilos capaces de unirse a proteínas), la confianza en la predicción aumentaría dada la posibilidad de interpretar el resultado del modelo.

En general, se recomienda una referencia a un modelo bien documentado o a un formato de informe del modelo (Q)SAR (QMRF) adjunto al expediente de registro. Véase el *Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6: El análisis (Q)SAR y la agrupación de sustancias químicas (R.6.1.10.1)*. La [base de datos de modelos \(Q\)SAR del Centro Común de Investigación \(JRC\)](#) (catálogo QMRF) tiene por objeto proporcionar información sobre los modelos (Q)SAR presentados al JRC para su revisión por expertos.

No se ha contemplado un proceso formal de adopción de los modelos (Q)SAR. La validez, aplicabilidad y adecuación de los modelos (Q)SAR se evalúan de forma individual con la predicción generada para el producto químico de referencia.

NOTA: Un modelo (Q)SAR válido no produce necesariamente una predicción válida. Es necesario evaluar si la sustancia corresponde al ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR, si los resultados son adecuados para los fines de clasificación y etiquetado o valoración de riesgos y si se aporta documentación fiable y adecuada sobre el método aplicado.

### 3.2 ¿Corresponde la sustancia al ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR?

Es importante verificar que la sustancia de referencia corresponda al ámbito de aplicación (AA) del modelo. El concepto de AA se introdujo para evaluar la probabilidad de que un producto químico esté cubierto por el conjunto de formación (Q)SAR. Las predicciones fuera del AA no suelen ser fiables y su uso es difícil de justificar. Un enfoque práctico para comprobar si una sustancia corresponde con el AA es comprobar los siguientes elementos:

1. **Ámbito del descriptor:** como se indicó en la sección anterior, el AA de un modelo puede basarse en el intervalo de descriptores de los productos químicos que se incluyen en los conjuntos de formación (por ejemplo, peso molecular, log Kow...). Por tanto, si se han descrito estos intervalos, los usuarios de los modelos (Q)SAR deberán comprobar si el producto químico de referencia está incluido dentro de estos intervalos. Se espera que los descriptores sigan las distribuciones normales y si existen desviaciones significativas, estas deberán ser explicadas. Las agrupaciones u otras anomalías en la distribución de datos (en relación con una o ambas variables dependientes e independientes) pueden invalidar el modelo y, por tanto, su predicción.
2. **Ámbito de fragmento estructural:** los usuarios de los modelos (Q)SAR deben comprobar si las (sub)estructuras (es decir, grupos funcionales o fragmentos significativos) de su producto químico de referencia están representados en el conjunto de formación. Además, los usuarios de (Q)SAR deben comprobar también si el producto químico de referencia presenta más casos de un fragmento dado que el máximo para todos los compuestos del conjunto de formación (por ejemplo, si el producto químico de interés tiene tres grupos hidroxilo y los compuestos de la formación no tienen más de dos grupos hidroxilo, el producto químico de interés puede considerarse fuera del AA).

3. **Ámbitos mecánicos y metabólicos, si es posible:** la comprobación de estos puntos es compleja, pero de gran valor, para respaldar la fiabilidad de la predicción. Un enfoque podría consistir en utilizar la QSAR Toolbox de la OCDE. Con esta herramienta, los «métodos de creación de perfiles» pueden indicar si el producto químico muestra mecanismos de acción relevantes que no estén cubiertos por el modelo de (Q)SAR (es decir, no cubiertos por su ámbito de algoritmo/mecánico), mientras que «metabolismo/transformaciones», también disponibles en el módulo «creación de perfiles» de QSAR Toolbox, pueden indicar metabolitos/productos de degradación que deben tenerse en cuenta. Las diferencias potenciales significativas en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación entre el producto químico de referencia y las sustancias químicas en el conjunto de formación también podrían invalidar la predicción de un modelo por lo demás válido. Las herramientas no tienen en cuenta estas consideraciones de forma explícita, por lo que deberían considerarse por separado respecto al modelo.
4. **Análogos en el conjunto de formación:** tener análogos estructurales cercanos en el conjunto de formación del modelo aumenta la fiabilidad de la predicción. Por tanto, si el conjunto de formación está disponible y el software no lo hace automáticamente, el usuario debe buscar análogos cercanos, ya sea manualmente (para grupos pequeños) o con ayuda de herramientas de TI que proporcionen funcionalidades de búsqueda estructural.
5. **Exactitud de las predicciones de los modelos para análogos:** si hay sustancias similares a la sustancia de destino, en las que se conocen los resultados experimentales para el parámetro de interés (por ejemplo, análogos en los conjuntos de formación, en los conjuntos de validación o procedentes de cualquier otra fuente), puede ejecutarse el modelo para predecir estos análogos y comparar estas predicciones con los resultados experimentales (para ver en qué medida es exacto el modelo para estas sustancias similares).
6. **Consideraciones para sustancias específicas:** en primer lugar, y tal como se menciona en la sección 2.2, debe prestarse especial consideración a las UVCB, los multiconstituyentes, los aditivos, las impurezas, los metabolitos y los productos de degradación. En segundo lugar, la mayoría de los modelos (Q)SAR se desarrollan para productos químicos orgánicos y no abordan la especificidad de algunos tipos de productos químicos, como las sustancias ionizables (por ejemplo, sales, bases y ácidos débiles), sustancias de peso molecular elevado (como los polímeros), sustancias potencialmente hidrolizables (por ejemplo, ésteres y carbamatos), tensioactivos (por ejemplo, la cadena de hidrocarburos con cabeza hidrófila) e isómeros (por ejemplo, estereoisómeros y tautómeros).

### 3.3 ¿Es la predicción del modelo adecuada para los fines de clasificación y etiquetado o de valoración del riesgo?

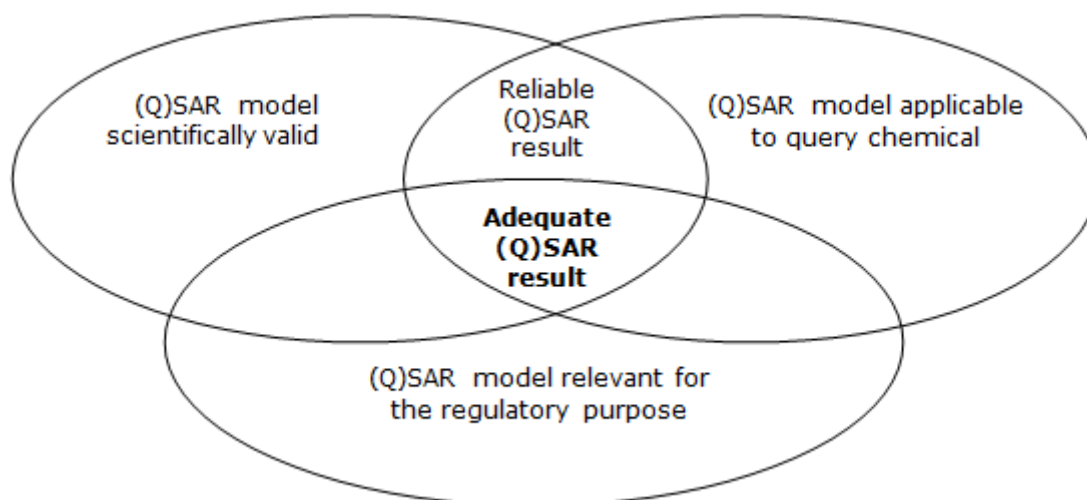
Para que una predicción (Q)SAR sea adecuada, no solo debe ser fiable (es decir, obtenida de un modelo (Q)SAR válido y dentro de su ámbito de aplicación), sino que también debe ser relevante para la decisión reglamentaria.

La adecuación de la predicción del modelo para los fines de clasificación y etiquetado (C&L) o valoración de riesgos dependerá en gran medida del parámetro. Podría ser necesaria información adicional para valorar la adecuación de la predicción generada en el contexto de una decisión reglamentaria.

Por lo tanto, es necesario valorar la validez (¿se cumplen los cinco principios de la OCDE sobre la validez científica de un modelo?), la aplicabilidad (¿cabe esperar predicciones fiables si se aplica el modelo a la sustancia de referencia?) y la pertinencia (¿se genera la información necesaria para la evaluación de riesgos o la clasificación y el etiquetado C&L?) de cada

predicción concreta.

Figura 1: Criterios para identificar un modelo (Q)SAR adecuado



(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

Modelo (Q)SAR científicamente válido

Resultado de (Q)SAR fiable

Resultado de (Q)SAR adecuado

Modelo (Q)SAR pertinente para fines reglamentarios

Modelo (Q)SAR aplicable a la sustancia química de consulta

La clasificación y etiquetado, así como la evaluación del riesgo, se basan en requisitos bien definidos en términos de ensayos (y parámetros), umbrales y análisis de incertidumbre.

Por tanto, los resultados de los modelos (Q)SAR deben ser equivalentes a los resultados obtenidos a partir del ensayo experimental necesario.

Aquí se indican algunos ejemplos de no idoneidad:

- Todavía no existen modelos (Q)SAR que puedan cubrir por completo la complejidad de los parámetros de nivel superior (como por ejemplo, toxicidad por dosis repetidas o toxicidad para la reproducción). Hasta ahora, no puede aceptarse el uso de (Q)SAR como información independiente para estos parámetros. Por ejemplo, los ensayos de toxicidad por dosis repetidas proporcionan muchos datos sobre efectos en tejidos específicos (toxicidad específica para órganos específicos), y son importantes junto con el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). De hecho, se necesitan resultados de efecto para activar otros ensayos como la toxicidad para la reproducción o para la clasificación de exposición sencilla/exposición repetida de la toxicidad específica para determinados órganos (SE/RE STOT).
- Si se necesita un resultado cuantitativo (por ejemplo, para obtener un nivel sin efecto derivado o DNEL) y el modelo solo ofrece predicciones cualitativas (por ejemplo, un resultado negativo o positivo), el modelo probablemente no es adecuado para la finalidad.
- La incertidumbre asociada a las predicciones próximas a umbrales normativos debe examinarse con precaución. Por ejemplo, si la LD50 oral en ratas predicha no supera el umbral de la clasificación pero el error estándar del modelo y/o el error de la estimación es mayor que esta diferencia, es posible que la predicción no sea adecuada.

- Como requiere un ensayo de mutación inversa en bacterias (ensayo de Ames), el conjunto de formación del modelo (Q)SAR debe incluir resultados experimentales que cubran las cinco cepas bacterianas en presencia y ausencia de activación metabólica (S9). Esta información debe incluirse en la documentación del modelo, y lo ideal sería que también se incluyese en el informe de predicciones.
- Los modelos (Q)SAR para toxicidad en peces en los que se han obtenido los resultados experimentales para las sustancias químicas en el conjunto de formación conforme a la directriz 204 de ensayos de la OCDE (estudios a 14 días) no pueden utilizarse debido a que la duración del ensayo es demasiado breve.
- Los modelos (Q)SAR que predicen la semivida de biodegradación de un compuesto no pueden utilizarse como sustitución independiente de un ensayo de simulación, ya que no cubren la necesidad de identificar los productos de degradación (anexo IX de REACH, requisitos 9.2.3).

### 3.4 ¿Cómo comunicar una predicción (Q)SAR en IUCLID 5?

Como se analizó anteriormente en las secciones 2.4, 3.1, 3.2 y 3.3, debe comunicarse la siguiente información en IUCLID:

- Información sobre la validez del modelo (Q)SAR.
- Verificación de que la sustancia está incluida dentro del ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR.
- Evaluación de la adecuación de los resultados para los fines de clasificación y etiquetado o de valoración del riesgo.

Estos tres documentos informativos deben recopilarse de acuerdo con el formato de comunicación del modelo (Q)SAR (QMFR) y el formato de comunicación de predicción de (Q)SAR (QPRF).

Estos formatos están disponibles, respectivamente, en los capítulos R.6.1.9.1 y R.6.1.10.1 de la [Orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química](#).

El QMFR lo proporciona normalmente el desarrollador del modelo, mientras que el QPRF es específico de la predicción y debe ser elaborado por el solicitante de registro utilizando la información que consta en el informe del software y el manual.

El registro de estudios de parámetros para una predicción de (Q)SAR debe comunicarse en IUCLID del siguiente modo.

#### Bloque «Administrative data»

- El campo «Type of information» (Tipo de información) indica «(Q)SAR».
- El campo «Purpose flag» indica si la estimación se utiliza como estudio clave, como información complementaria/**estudio de apoyo** o en un procedimiento de ponderación de las pruebas.
- El campo «Fiabilidad» indica la puntuación de fiabilidad, teniendo en cuenta que normalmente su máximo debería ser 2 para las predicciones (Q)SAR.

**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

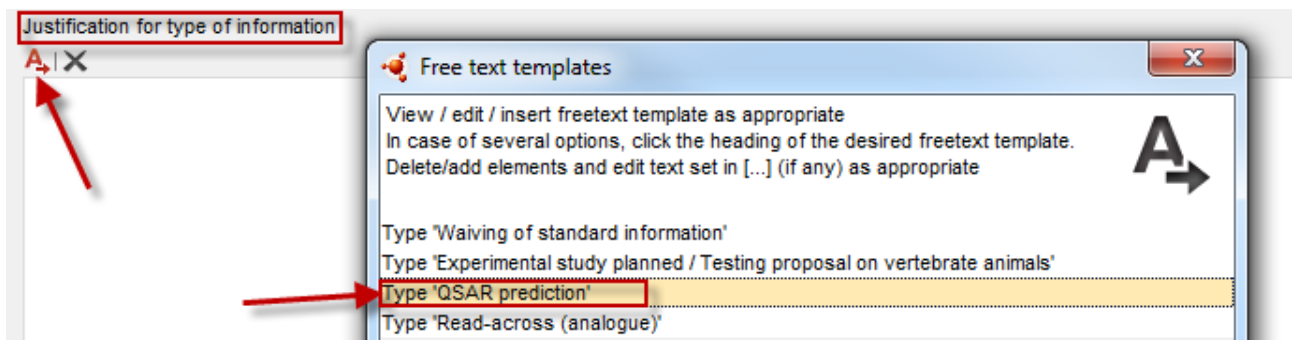
Study period

...

Reliability

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

- El campo «Justification for type of information» (Justificación para el tipo de información) puede utilizarse para comunicar información equivalente a la indicada en el QMRF y el QPRF. Está disponible una plantilla con texto sin formato para ayudar a rellenar este campo haciendo clic en el botón  y seleccionando «Type 'QSAR prediction'» (Escribir 'Predicción QSAR').



- Por otro lado, el campo «Attached justification» (Justificación adjunta) se puede usar para el QMRF y el QPRF.

**Attached justification**

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

### Bloque «Data source»

- El campo «Title» (Título) se utiliza para indicar el nombre y la versión del programa o el título de la publicación. El campo «Year» (Año) debe incluir el año en el que se comercializó el software o en que se publicó el modelo (Q)SAR. Además, la «Bibliographic source» (Fuente bibliográfica) debe proporcionar información sobre el modelo (Q)SAR.
- El campo «Data access» proporciona información sobre la accesibilidad del modelo.

**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 ...

### Bloque «Materials and methods»

Debe rellenarse el campo «Guideline» (Directriz) (en la tabla «Test guideline» [Directriz del ensayo]) o el campo «Principles of method if other than guideline» (Principios del método si son distintos a los de la directriz).

- En el campo «Guideline» (Directriz), el usuario puede seleccionar «other guideline» (otra directriz) e introducir texto en el campo adyacente. Este texto podría hacer referencia, por ejemplo, a las Directrices de REACH sobre QSAR R.6 o a las directrices del ensayo utilizadas para generar los datos para el conjunto de formación.
- Además, el usuario podría proporcionar detalles/referencias adicionales sobre el modelo (Q)SAR en el campo «Principles of method if other than guideline» (Principios del método si son distintos a los de la directriz).

**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 ...

### Bloque «Test materials»

- El campo «Test material information» (Información del material del ensayo) debe incluir un enlace a la sustancia para la que se ha realizado la predicción.
- Se debe indicar la notación SMILES en el campo «Specific details on test material used for the study» (Detalles específicos sobre el material del ensayo utilizado para el estudio).

**Test material** ^

**Test material information**

**Specific details on test material used for the study**

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

NOTA: La sustancia registrada puede contener más de un constituyente e impurezas. En tales casos, puede ser útil preparar un registro de estudios de parámetros específico de cada componente y un QPRF para cada constituyente o impureza, a fin de tratar cada sustancia química por separado (recomendado si los componentes tienen diferentes propiedades y, por tanto, hay que aplicar diferentes modelos, evaluaciones, etc.).

### Bloque «Results and discussion»

- Los resultados previstos por (Q)SAR deben notificarse en los campos de resultados estructurados. Esto permite al usuario transferir información automáticamente desde estos campos de resultados al informe sobre la seguridad química (ISQ) cuando se utiliza el generador de informes de IUCLID. La lista de campos que debe cumplimentarse en el bloque «Results and discussion» variará en función del parámetro.

Por consiguiente, se recomienda consultar el manual sobre «Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP» para obtener instrucciones sobre cómo cumplimentar los resultados.

**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

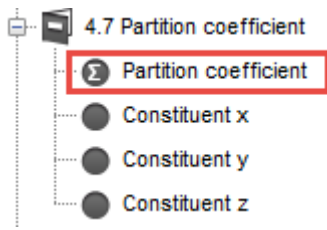
- Si no es posible cumplimentar todos los campos de resultados estructurados necesarios para superar la comprobación de la integridad técnica, en su lugar podrían utilizarse los campos «Remarks» (Observaciones) (en el extremo derecho de la tabla) o el campo «Any other information on results incl. tables» (Cualquier otra información sobre los resultados incluidas tablas).

### Resumen de estudios de parámetros

Es aconsejable crear también un resumen de estudios de parámetros cuando haya más de un registro de estudios de parámetros y facilitar la evaluación global del parámetro concreto. Esto permitiría transferir automáticamente esta información al ISQ cuando se use el generador de



informes de IUCLID.



## 4. Ejemplos prácticos

Esta sección describe cómo evaluar la fiabilidad de las predicciones QSAR. La evaluación depende del software y del parámetro de referencia. Los ejemplos utilizados en esta sección se basan en programas informáticos cuya utilización está generalizada y que están libremente disponibles. El hecho de que dichos programas se utilicen en estos ejemplos no implica el respaldo de la ECHA.

Normalmente, el uso de los QSAR está limitado a los expertos. Con estos ejemplos prácticos, el objetivo es permitir que las personas con menos experiencia utilicen e interpreten los QSAR para al menos algunos parámetros (como en los siguientes ejemplos).

Los programas utilizados en los ejemplos pueden predecir varios parámetros. Sin embargo, solamente se ha utilizado un parámetro por programa (que corresponde a un requisito de REACH) para cada ejemplo. En la mayoría de los casos, las predicciones de diferentes parámetros del mismo programa se comunican (y pueden evaluarse) de manera similar.

Los cuatro parámetros previstos en los siguientes ejemplos son log Kow, biodegradabilidad fácil, toxicidad a corto plazo para peces y toxicidad aguda para mamíferos. Estos parámetros se han seleccionado como representativos de los requisitos de los anexos VII o VIII de REACH para las propiedades fisicoquímicas, el destino final en el medio ambiente, y la información toxicológica y ecotoxicológica.

### 4.1 Log Kow (EPI Suite)

#### a) Introducción

El coeficiente de reparto n-octanol-agua es un requisito de REACH para todas las sustancias que se producen o importan en más de una tonelada/año (anexo VII de REACH). Se expresa normalmente como un valor logarítmico denominado log Kow o log P.

Están disponibles múltiples modelos QSAR para predecir el log Kow. KOWWIN, que forma parte de EPI Suite, es uno de los programas más habitualmente utilizados. KOWWIN utiliza un método de "fragment constant" (constante de fragmentos) para predecir Kow. Los métodos de constante de fragmentos dividen la estructura química en fragmentos estructurales más pequeños (átomos o grupos funcionales más grandes). Cada fragmento se asocia a un valor de coeficiente asignado previamente denominado constantes de fragmentos. El valor del log Kow se obtiene sumando todas las constantes de fragmentos que aparecen en la estructura química.

En el momento de redactar este manual, la versión actual de EPI Suite™ era la versión 4.11, que se utilizó para preparar este ejemplo.

Enlace al programa (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite™-estimation-program-interface>

#### b) Cómo comprobar la fiabilidad de la predicción

<b>Información sobre el modelo QSAR</b>	<b>Dónde encontrar información de referencia</b>	<b>Cómo utilizar este manual</b>
---	--	----------------------------------

Descripción del algoritmo	Disponible en la Ayuda de KOWWIN <sup>3</sup> , en la sección de «Methodology» (Metodología).	Véase la sección 3,1 de esta guía.
Estadísticas (bondad del ajuste y solidez)	Disponible en la Ayuda de KOWWIN, en la sección «Accuracy & Domain» (Precisión y ámbito).	Véase la sección 3,1 de esta guía.
<b>Información sobre el ámbito de aplicación</b>	<b>Dónde encontrar información de referencia</b>	<b>Cómo utilizar este manual</b>
Ámbito general de aplicación (clases químicas cubiertas/no cubiertas por el modelo)	Disponible en la primera página de EPI Suite (« <i>El ámbito de aplicación previsto es el de sustancias químicas orgánicas. Las sustancias químicas inorgánicas y organometálicas están normalmente fuera del ámbito.</i> ») y en la Ayuda de KOWWIN, en las secciones de «Ionisation» (Ionización) y «Zwitterion Considerations» (Consideraciones sobre los iones dobles).	Según se indica en la sección 3.2, punto 6 de esta guía práctica, debe prestarse especial atención a algunos tipos de sustancias químicas. KOWWIN incluye algunas «correcciones» de las sustancias ionizables y de ion doble para afinar la baja predictibilidad de estas sustancias.
Ámbito del descriptor	Disponible en la Ayuda de KOWWIN, en la sección «Accuracy & Domain» (Precisión y ámbito).	El usuario debe comprobar que la sustancia química de interés se encuentra en el intervalo de peso molecular de los compuestos del conjunto de formación (es decir, entre 18 y 720).
Ámbito del fragmento estructural	La ventana de resultados de KOWWIN indica los fragmentos (y sus números) presentes en la sustancia química de referencia.  El apéndice D de la Ayuda de KOWWIN proporciona el número máximo de fragmentos que se producen en cualquier compuesto individual del conjunto de formación.	El usuario debe comprobar si el número de cada fragmento presente en la sustancia química de referencia (columna «NUM» [NÚM.] en la ventana de resultados de KOWWIN) no supera el número máximo de este fragmento que se produce en cualquier compuesto individual del conjunto de formación (columna «Training set/Max» (Conjunto de formación/Máx. del apéndice D de la Ayuda de KOWWIN)).  Notas sobre las subestructuras específicas: - Para algunas subestructuras, KOWWIN indica factores de corrección. En este caso, el usuario debe realizar la misma verificación descrita anteriormente para los números de fragmentos. - Para algunas subestructuras se ha

<sup>3</sup> Puede accederse a la Ayuda de KOWWIN haciendo clic en la pestaña «Help» (Ayuda) en la parte superior de la ventana de KOWWIN.

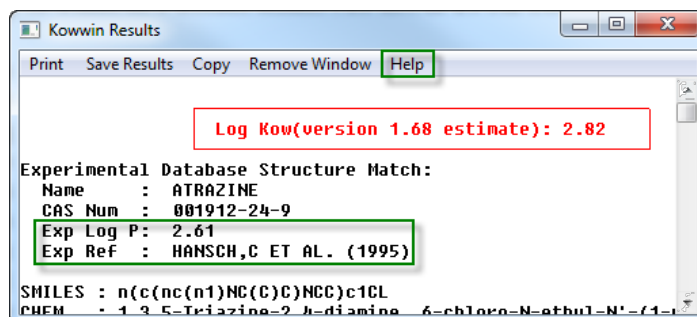
		estimado el coeficiente (si es este el caso, se indicará como una nota en la ventana de resultados de KOWWIN). Debe tenerse en cuenta que esta estimación proporciona una incertidumbre adicional a la predicción global.
Conjunto de formación y conjunto de validación	Dónde encontrar información de referencia	Cómo utilizar este manual
	<p>Los conjuntos de formación y validación pueden descargarse a través de los enlaces proporcionados en la parte inferior de la sección «Accuracy &amp; Domain» (Precisión y ámbito) de la Ayuda de KOWWIN.</p> <p>El primer enlace proporciona un archivo de Excel con nombres de sustancias químicas, valores experimentales y estimados de log Kow:  <a href="http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm">http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm</a>.</p> <p>El segundo enlace proporciona un archivo SDF con la misma información que el archivo de Excel e información estructural<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>	El usuario debe comprobar si hay análogos cercanos en los conjuntos de formación y validación (ya sea manualmente en el archivo de Excel o automáticamente con el archivo SDF). Si hay análogos cercanos, el usuario debe comprobar cómo ha realizado KOWWIN su predicción:

### c) Información adicional sobre EPI Suite

- Los archivos de ayuda de EPI Suite no tienen exactamente el mismo contenido en los distintos programas de estimación (es decir, entre KOWWIN, BIOWIN...). Por tanto, el usuario debe revisar cada archivo de ayuda específico para identificar la información necesaria y comprobar la fiabilidad de la predicción (como se ha hecho con KOWWIN en la tabla anterior).

<sup>4</sup> Hay muchas herramientas disponibles para leer los archivos SDF. Estas herramientas permiten a los usuarios visualizar las sustancias químicas, buscar los análogos estructurales más próximos o buscar subestructuras específicas. Algunas de estas herramientas son de libre disposición (por ejemplo, Knime o la QSAR Toolbox de la OCDE).

- Algunos programas de EPI Suite muestran el resultado experimental de la sustancia química de referencia si forma parte de los conjuntos de formación o validación. Por ejemplo, KOWWIN contiene una base de datos de aproximadamente 13.500 log Kow experimentales, y si un valor experimental de log Kow está disponible para la sustancia química de interés, se mostrará en la ventana «Results» (Resultados) (véase el rectángulo verde de la figura mostrada a continuación). En este caso, se recomienda indicar estos datos experimentales y el cálculo de EPI Suite en dos registros de estudio de parámetros distintos.



## 4.2 Biodegradabilidad fácil (VEGA)

### a) Introducción

La biodegradabilidad fácil es un requisito de REACH para todas las sustancias que se producen o importan en cantidades superiores a una tonelada/año (anexo VII de REACH). El resultado principal de un ensayo de biodegradabilidad fácil es la clasificación de la sustancia química como «fácilmente biodegradable» o «no fácilmente biodegradable».

La plataforma VEGA contiene varios modelos QSAR para varios parámetros. Uno de estos modelos predice la biodegradabilidad fácil (modelo desarrollado por el Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Este modelo se basa en alertas estructurales.


Se incluyen en este modelo cuatro conjuntos de subestructuras (es decir, fragmentos), y estos conjuntos se clasifican como «no fácilmente biodegradable», «posiblemente no fácilmente biodegradable», «fácilmente biodegradable» y «posiblemente fácilmente biodegradable». Una sustancia química de destino se considera siempre no biodegradable si se encuentra al menos un fragmento relacionado con «no fácilmente biodegradable».

En el momento de la redacción de este manual, la versión actual de VegaNIC es la 1.1.0, que se ha utilizado para preparar este ejemplo.

Enlace al programa (Q)SAR: <http://www.vega-qsar.eu/>

### b) Cómo comprobar la fiabilidad de la predicción

Información sobre el modelo (Q)SAR	Dónde encontrar información de referencia	Cómo utilizar este manual
Descripción del Centroalgoritmo	Disponible en la «Guía para el modelo de biodegradabilidad fácil» <sup>5</sup> (en las secciones 1.2, 1.4 y 1.5).	Véase la sección 3,1 de esta guía.
Estadísticas (bondad del ajuste y solidez)	Disponible en la «Guía para el modelo de biodegradabilidad fácil» (en la sección 1.6).	Véase la sección 3,1 de esta guía.

<sup>5</sup> Esta guía se puede descargar del programa VEGA haciendo clic en la pestaña "SELECT" (Seleccionar), después en la pestaña "Environ" (Medio ambiente) y, a continuación, en el icono del signo de interrogación  adyacente al «Modelo de biodegradabilidad fácil (IRFMN)».


Información sobre el ámbito de aplicación	Dónde encontrar información de referencia	Cómo utilizar este manual
Ámbito general de aplicación (clases químicas cubiertas/no cubiertas por el modelo)	Parcialmente disponible en el informe de predicción de Vega.	<p>Si aparecen menos de tres «estrellas doradas» en la sección 1 del informe de Vega, esto indica que se ha detectado al menos un problema en la predicción y que, por tanto, es posible que la predicción no sea fiable. En este caso, el usuario debe investigar los problemas exhaustivamente. Observe que los problemas se detallan con mayor profundidad en la sección 3.2 del informe VEGA.</p> <p>Además, según se indica en la sección 3.2, punto 6 de esta guía práctica, debe prestarse especial atención a algunos tipos de sustancias químicas.</p>
Ámbito del descriptor	No aplicable, ya que el modelo se basa únicamente en fragmentos/alertas estructurales	<p>El conjunto de formación del modelo se basa en los ensayos realizados según la directriz 301C de la OCDE. Algunas sustancias dan lugar a resultados no fiables usando esta directriz (es decir, sustancias absorbentes o volátiles, poco solubles en agua). Por tanto, si la sustancia de interés cuenta con una solubilidad baja en agua, una alta presión de vapor o un elevado log K<sub>oc</sub>, el usuario debe tener en cuenta que la predicción puede ser errónea.</p> <p>Además, el usuario debe verificar si existen análogos próximos en el conjunto de formación (especialmente si la sustancia de interés tiene un peso molecular elevado).</p>
Ámbito del fragmento estructural	Disponible en la «Guía para el modelo de biodegradabilidad fácil» y en el modelo de predicción Vega.	<p>Si la sustancia química de interés no contiene ninguno de los fragmentos indicados en las secciones 1.4 y 1.5 de la guía del modelo, la herramienta no proporciona ninguna predicción.</p> <p>Además, en la sección 3.2 del informe de predicción de Vega, si la «comprobación de similitud de los fragmentos centrados en átomos» proporciona un índice ACF &lt; 1, esto indicaría que existe al menos un fragmento de la sustancia química de destino centrado en átomos que no se ha encontrado en los compuestos del conjunto de formación (o que raramente está presente). En este caso, el usuario debe determinar si los fragmentos ausentes /poco frecuentes (indicados en la sección 4.1 del informe, si los hay) podrían afectar a la biodegradación.</p>

Conjunto de formación y conjunto de validación	Dónde encontrar información de referencia	Cómo utilizar este manual
	Disponible en el archivo denominado «Conjunto de formación (texto sin formato con SMILES» <sup>6</sup> .	Este archivo contiene el SMILES de los compuestos del conjunto de formación y de los compuestos del conjunto de ensayo.  El informe VEGA muestra los compuestos más similares hallados en el conjunto de formación y en el conjunto de ensayo de la sección 3.1. El usuario deberá comprobar en esta sección si estos compuestos son estrechamente similares a la sustancia química de interés y si su resultado experimental coincide con la predicción.

### c) Información adicional sobre VEGA

Si existe un resultado experimental para la sustancia química de interés en el conjunto de formación o el conjunto de ensayo, estos datos se mostrarán en el informe VEGA (en la sección 1 del informe). En este caso, el usuario deberá buscar información adicional acerca de este ensayo, por ejemplo, buscando este ensayo experimental en la QSAR Toolbox, y comunicar los detalles de este ensayo en un registro de estudios de parámetros dedicados solamente a este estudio experimental.

---

<sup>6</sup> Este archivo puede descargarse del programa VEGA haciendo clic en la pestaña «SELECT» (Seleccionar), después en la pestaña «Environ» (Medio ambiente) y, a continuación, en el icono del signo de interrogación  adyacente al «Modelo de biodegradabilidad fácil (IRFMN)».



### 4.3 Toxicidad a corto plazo para peces

#### a) Introducción

Las pruebas de toxicidad a corto plazo para peces es un requisito de REACH para todas las sustancias que se producen o importan en más de diez toneladas/año (anexo VII de REACH). El parámetro que va a obtenerse es la CL50, que es la concentración letal para el 50% de los peces.

El programa de la clase de relaciones ecológicas entre actividad y estructura (ECOSAR) es un conjunto de modelos QSAR que estiman la toxicidad acuática, incluida la toxicidad a corto plazo para peces. La mayor parte de los modelos ECOSAR se basan en las relaciones entre el log Kow y la toxicidad (CL50 o CE50) y tienen en cuenta distintas clases estructurales.

NOTA: En cuanto a EPI Suite y a ECOSAR, señalamos que ECOSAR se desarrolla y se mantiene como programa independiente. Incluso si se ha incluido la última versión de ECOSAR (V. 1.11) en la última versión de EPI Suite (v. 4.11), se sigue recomendando utilizar el programa independiente ECOSAR, ya que informará al usuario de si está disponible un valor experimental para el producto químico de referencia, mientras que

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

#### b) Cómo comprobar la fiabilidad de la predicción

Información sobre el modelo (Q)SAR	Dónde encontrar información de referencia	Cómo utilizar este manual
Descripción del Centro	Disponible en la Ayuda de ECOSAR <sup>7</sup> , en la sección «Interpreting QSAR Class Ref Docs» (Interpretación de los documentos de referencia de tipo QSAR) y en cada «QSAR Equation Document» (Documento de ecuación de QSAR) de varios tipos de sustancias químicas.	Véase la sección 3,1 de esta guía.

<sup>7</sup> Puede accederse a la Ayuda de ECOSAR haciendo clic en la pestaña «Help» (Ayuda) en la parte superior de la ventana de ECOSAR.

Estadísticas (bondad del ajuste y solidez)	Disponible en la ayuda de ECOSAR, en cada «QSAR equation document» (Documento de ecuación de QSAR) de los diferentes tipos de sustancia química.	Véase la sección 3,1 de esta guía. Por ejemplo, el usuario deberá comprobar que: <ul style="list-style-type: none"><li>- <math>R^2</math> (es decir, el coeficiente de determinación o correlación) no es demasiado bajo (por ejemplo, no inferior a 0,7).</li><li>- Los puntos de datos no son demasiado escasos. Esto es especialmente importante, ya que varias clases de ECOSAR contienen solamente uno o varios puntos de datos que pueden dar lugar a predicciones no fiables.</li><li>- La regresión lineal no se genera a partir de los puntos de datos dispersos.</li></ul>
--	--	--

Información sobre el ámbito de aplicación	Dónde encontrar información de referencia	Cómo utilizar este manual
<p>Ámbito general de aplicación (clases químicas cubiertas/no cubiertas por el modelo)</p>	<p>Disponible en la Ayuda de ECOSAR, en las secciones de «Chemicals that should not be profiled» (Sustancias químicas que no se deberían perfilar), «Surfactants» (Tensioactivos) y «Special ECOSAR classes/dyes» (Tintes/clases de ECOSAR especiales).</p>	<p>El usuario debería comprobar si la sustancia química es una de las que «no se deben perfilar» con ECOSAR o si se debería predecir usando una clase de ECOSAR especial.</p> <p>Asimismo, debe tenerse en cuenta que la mayor parte de los modelos de ECOSAR se basan en las relaciones entre el log Kow y la toxicidad (CL50 y CE50) que abordan la absorción de sustancias químicas a través de la fase acuosa.</p> <p>En el caso de las sustancias muy hidrófobas o de gran absorción, la absorción a partir de los alimentos también puede ser una ruta de exposición importante.</p> <p>Además, otras propiedades de la sustancia pueden activar modos de acción específicos (por ejemplo, es probable que la sustancia sea más reactiva si se une a proteínas).</p> <p>Por último, también debe tenerse en cuenta que algunos tipos de sustancias químicas que expresan exceso de toxicidad (en comparación con el modelo de toxicidad inicial) aún no se han incluido en el programa ECOSAR.</p>

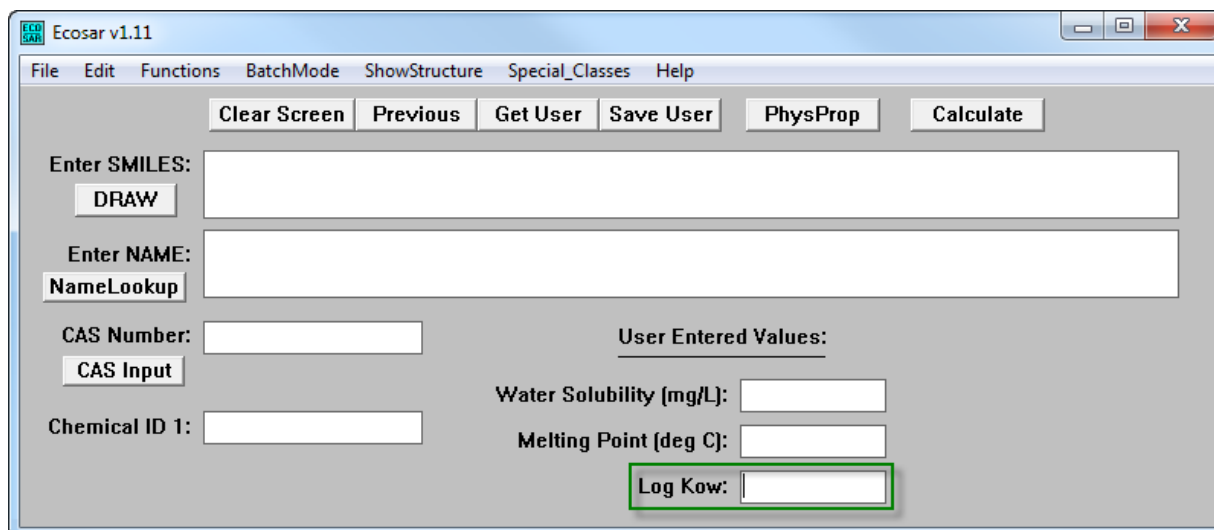
<p>Ámbito del descriptor</p>	<p>Disponible en la Ayuda de ECOSAR, en cada «QSAR equation document» (Documento de ecuación de QSAR) de los diferentes tipos de sustancia química y en la ventana de resultados de ECOSAR.</p>	<p>El usuario debe comprobar que el peso molecular (PM) de la sustancia química de destino no es superior a 1000. El PM de la sustancia química de referencia se indica en la ventana de resultados de ECOSAR.</p> <p>Si el log Kow del compuesto supera el log Kow máximo del modelo de específico de su clase (por ejemplo, para la LC50 para peces a 96 horas, el log Kow máximo varía entre los modelos de clase de 2,6 a 8,2, siendo con frecuencia 5), o si el efecto predicho (por ejemplo, la LC50 para peces a 96 horas) supera la solubilidad del compuesto en agua, es posible que la predicción no sea fiable y que los datos de toxicidad a largo plazo sean más adecuados. En la sección c) que aparece a continuación se proporcionan instrucciones detalladas sobre cómo se comprueban estos puntos.</p>
<p>Ámbito del fragmento estructural</p>	<p>Puede determinarse a partir de cada «QSAR equation document» (Documento de ecuación de QSAR) de las diferentes clases de sustancias químicas (excepto para las clases especiales de «dyes» [tintes] y «surfactants» [tensoactivos]).</p>	<p>Cada «QSAR equation document» (Documento de ecuación de QSAR) proporciona el conjunto de formación del modelo de clase específica. En estos conjuntos de formación, se proporcionan los números CAS y los nombres de sustancias químicas (si no se reclama esta información como confidencial [ICC]).</p> <p>Esto requiere trabajo manual, ya que los conjuntos de formación no se encuentran en un formato que se pueda buscar de forma estructural.</p> <p>Hay programas de software<sup>8</sup> disponibles para ayudar al usuario a derivar estructuras químicas, en caso necesario. Además, no puede determinarse el ámbito estructural completo del modelo si existen compuestos con ICC en el conjunto de formación.</p>

<sup>8</sup> Algunos programas de software permiten a los usuarios obtener la estructura química a partir del número CAS o a partir del nombre de la sustancia química. Algunos de estos programas son de libre acceso (por ejemplo, Chemspider o la QSAR Toolbox de la OCDE).

Conjunto de formación y conjunto de validación	Dónde encontrar información de referencia	Cómo utilizar este manual
	<p>Los conjuntos de formación de todos los modelos (excepto las clases especiales de tintes y tensioactivos) están disponibles a partir del «QSAR equation document» (Documento de ecuación de QSAR) de cada clase de sustancia química.</p> <p>Sin embargo, algunos de los compuestos del conjunto de formación se han mantenido confidenciales (ICC).</p> <p>Los conjuntos de validación (ensayo) no existen en ECOSAR.<sup>9</sup></p>	<p>El usuario deberá comprobar si existen análogos cercanos en el conjunto de formación del modelo de la clase específica (basados en números CAS o en los nombres facilitados de las sustancias químicas).</p> <p>Si hay análogos cercanos, el usuario deberá comparar sus valores experimentales y predichos.</p>

### c) Información adicional sobre ECOSAR

- En ECOSAR, todas las predicciones (excepto los tensioactivos y tintes) se basan en log Kow. Por defecto, ECOSAR estima Kow utilizando KOWWIN. Sin embargo, si los usuarios poseen un log Kow medido de forma fiable, deben introducirlo en la pantalla de introducción de datos (véase la captura de pantalla a continuación). El modelo tendrá en cuenta este valor y reducirá la incertidumbre de la predicción.



- Si existe un resultado experimental para la sustancia química de referencia en el conjunto de formación, estos datos se mostrarán en la ventana de resultados de

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

ECOSAR (véase «Available Measured Data from ECOSAR Training Set» [Datos disponibles a partir del conjunto de formación de ECOSAR] en la figura que aparece a continuación). En este caso, se recomienda comunicar estos datos experimentales y la estimación de ECOSAR en dos registros de estudio de parámetros diferentes.

- Si el compuesto se ha asignado a una clase específica (por ejemplo, a la clase de «Aldehydes, mono» [aldehídos, mono]), el nivel de efecto de esta clase debe tenerse en cuenta y no solo el de la clase «Neutral organics» (Sustancias orgánicas neutras) (es decir, potencial de toxicidad inicial). En general, si el programa identifica varias clases, se recomienda utilizar el nivel del efecto más conservador de alguna de esas clases (y tener en cuenta el efecto de la toxicidad sinérgica potencial de las distintas clases).
- Cada uno de los «QSAR equation documents» (Documentos de ecuación de QSAR) es específico de clase y algunos contienen más información que aquellos con los títulos «APPLICATION» (Aplicación) y «LIMITATIONS» (Límites) (véanse los ejemplos que aparecen a continuación). Por tanto, los usuarios deben leer atentamente el «QSAR equation document» (Documento de ecuación de QSAR) específico de la clase/parámetro para el que desean realizar una predicción.

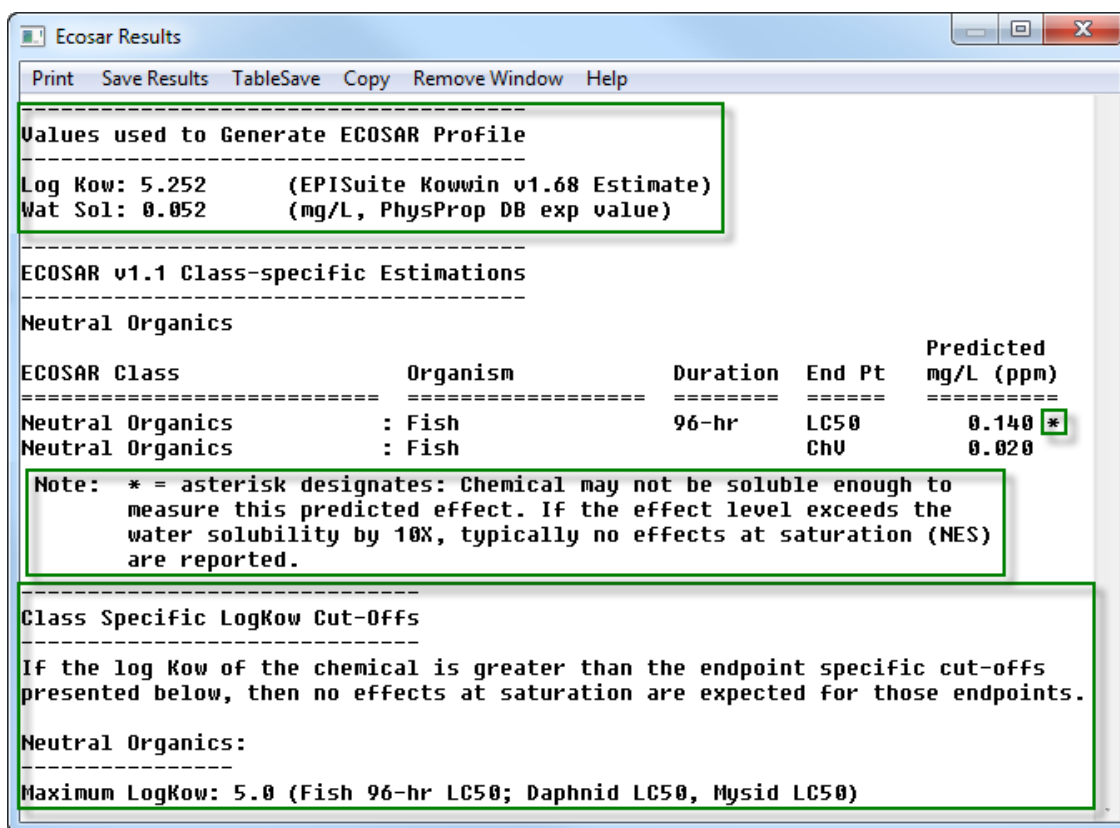
**APPLICATION:**

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.

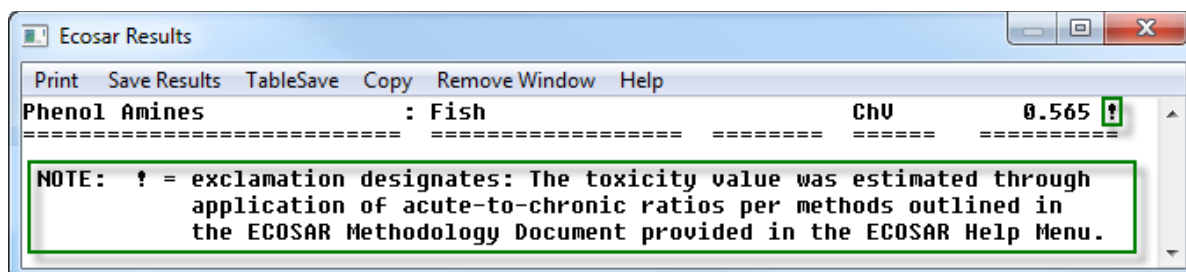
**LIMITATIONS:**

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.

- Como se indica en la tabla de la sección b) (véase el ámbito descriptor), si el log Kow del compuesto supera el log Kow máximo del modelo específico de clase o si el valor del efecto predicho supera la solubilidad en agua del compuesto, puede que la predicción no sea fiable (véase la ventana de resultados de ECOSAR a continuación).



- Los valores crónicos de ecotoxicidad (ChV) se pueden predecir con ECOSAR. Sin embargo, los usuarios deben prestar atención a los siguientes puntos:
  - Los modelos (Q)SAR disponibles para la predicción de estos valores crónicos suelen basarse en conjuntos de formación de pequeños a muy pequeños.
  - El valor crónico (ChV) se define como la media geométrica de la concentración sin efecto observado (NOEC) y la concentración con efecto mínimo observado (LOEC). Sin embargo, según REACH, las NOEC son concentraciones de efecto utilizadas para evaluar los datos de toxicidad a largo plazo de organismos acuáticos. Una aproximación para derivar la NOEC es dividir el ChV entre  $\sqrt{2}$ .
  - ECOSAR utiliza las relaciones agudo-crónicas (ACR) cuando se carece de datos medidos en una clase. Dichas predicciones se marcan con un signo de exclamación (!) en la ventana de resultados de ECOSAR (véase la siguiente captura de pantalla) y deben tenerse en cuenta con precaución.



## 4.4 Toxicidad aguda en ratas (T.E.S.T.)

### a) Introducción

La toxicidad aguda por vía oral es un requisito de REACH para todas las sustancias que se

producen o importan en cantidades superiores a una tonelada/año (anexo VII de REACH). La especie preferida para los ensayos según las directrices de ensayo de la OCDE es la rata, y el parámetro a obtener es la DL50 (generalmente expresada en mg/kg de peso corporal).

La mayoría de los programas de software que predicen la toxicidad oral aguda son comerciales, excepto T.E.S.T. (Herramienta de software de estimación de toxicidad), que está disponible libremente a través de US EPA. Esta herramienta proporciona cuatro métodos distintos para predecir la toxicidad oral aguda en ratas: método jerárquico, de la FDA, del vecino más próximo y de consenso.

El método de consenso predice la toxicidad tomando simplemente una media de toxicidades previstas de los tres otros métodos (métodos jerárquicos, de la FDA y del vecino más próximo).

Este método de consenso debería ser el preferido, ya que obtuvo los mejores resultados de precisión y potencia de la predicción, en comparación con los otros tres métodos. Para comprobar la fiabilidad de las predicciones procedentes de este método de consenso, el usuario debe evaluar la fiabilidad de los otros tres métodos. Por tanto, la información proporcionada en la siguiente tabla hace referencia a estos cuatro métodos.

En el momento de la redacción de este manual, la versión actual de T.E.S.T. es la 4.1, que se ha utilizado para preparar este ejemplo.

Enlace al programa (Q)SAR: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

#### b) Cómo comprobar la fiabilidad de la predicción

Información sobre el modelo (Q)SAR	Dónde encontrar información de referencia	Cómo utilizar este manual
Descripción del Centro	Disponible en la guía del usuario de T.E.S.T. <sup>10</sup> , en las secciones 1.2 y 2.2, denominadas «QSAR methodologies» (Metodologías de QSAR).	<p>Los cuatro métodos se describen de manera transparente en la sección 2.2 de la guía de usuario. Debe tenerse en cuenta que ninguno de ellos implica interpretaciones mecánicas.</p> <p>En cuanto a los métodos jerárquico y de la FDA, se basan en algoritmos genéticos y de agrupación que dan lugar a ecuaciones (y descriptores) que varían en función de la sustancia química de interés.</p> <p>En cuanto al método del vecino más próximo, la toxicidad prevista es la media de toxicidades de las tres sustancias químicas similares (análogos estructurales) en el conjunto de formación.</p>

<sup>10</sup> Puede accederse a la guía del usuario haciendo clic en la pestaña «Help» (Ayuda) en la parte superior derecha de la ventana de T.E.S.T.



<p>Estadísticas (bondad del ajuste y solidez)</p>	<p>Disponible en la Guía de usuario, en las secciones 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 y 4.4.1.</p>	<p>En la sección 4.4.1 de la guía de usuario, se especifica que <math>R^2</math> es inferior a 0,6 para los métodos jerárquico, de la FDA y del vecino más próximo y que <math>\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}</math> es superior a 0,1 para los cuatro métodos.</p> <p>Por tanto, esos métodos no satisfacen las condiciones de un poder predictivo aceptable, según se indica en la sección 2.3.1 de T.E.S.T. Guía del usuario</p> <p>Además, se establece en la sección 4.4.1 de la guía de usuario que <i>«Las estadísticas de la predicción para este parámetro no eran tan buenas como las de los demás parámetros. No es sorprendente, ya que este parámetro tiene un grado mayor de incertidumbre experimental y su modelización se ha revelado más difícil que la de otros parámetros»</i>.</p>
<p><b>Información sobre el ámbito de aplicación</b></p>	<p><b>Dónde encontrar información de referencia</b></p>	<p><b>Cómo utilizar este manual</b></p>
<p>Ámbito general de aplicación (clases químicas cubiertas/no cubiertas por el modelo)</p>	<p>Disponible en la guía de usuario de T.E.S.T., en la sección 3.4.</p>	<p>Por ejemplo, en la sección 3.4 de la guía de usuario, se afirma que <i>«se han eliminado las sales, mezclas isoméricas indefinidas, polímeros o mezclas [del conjunto de formación]»</i>.</p> <p>Por tanto, estos tipos de sustancias no deben predecirse con T.E.S.T.</p>

Ámbito del descriptor	Puede ampliarse información en la guía de usuario de T.E.ST. (secciones 2.1, y 2.2.1 y 2.2.2.)	<p>Para los métodos jerárquico y de la FDA, se pueden utilizar 797 descriptores en la ecuación del modelo, dependiendo de la sustancia química de referencia.</p> <p>Estos métodos proporcionan una predicción solamente si la sustancia química de referencia se encuentra dentro de los intervalos de los valores del descriptor para las sustancias químicas de la agrupación (para los descriptores que aparecen en el modelo de la agrupación).</p> <p>Con respecto al método del vecino más próximo, las diferencias del descriptor entre la sustancia química de referencia y sus análogos estructurales no se justifican por medio de T.E.S.T.</p> <p>Para aumentar la confianza en las predicciones proporcionadas por estos métodos, el usuario podría comprobar que la sustancia química de referencia se encuentra dentro de los intervalos del log Kow y del peso molecular de los compuestos en el agrupamiento (o de los tres vecinos más próximos).</p>
Ámbito del fragmento estructural	Puede encontrarse información relacionada en la Guía de Usuario de T.ES.T (secciones 2.2.1 y 2.2.2).	<p>Los métodos jerárquico y de la FDA proporcionan una predicción únicamente si los compuestos en el agrupamiento tienen al menos un ejemplo de cada uno de los fragmentos incluidos en la sustancia química de referencia.</p> <p>En cuanto al método del vecino más próximo, las diferencias estructurales entre la sustancia química de referencia y sus análogos estructurales no se contabilizan mediante T.E.S.T.</p> <p>Por tanto, los usuarios deberán comprobar esto de forma visual en el informe de T.E.S.T.</p>
<b>Conjunto de formación y conjunto de validación</b>	<b>Dónde encontrar información de referencia</b>	<b>Cómo utilizar este manual</b>

El informe de los resultados de cada uno de los cuatro métodos muestra las predicciones para las sustancias químicas más similares en el conjunto de validación (es decir, el conjunto de predicción o el conjunto de ensayo externo) seguidas de las predicciones para las sustancias químicas más similares en el conjunto de formación.

Asimismo, los conjuntos de formación y validación pueden descargarse como archivos SDF a través del enlace proporcionado en la parte inferior de esta página web: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

En el informe de resultados de cada método, para las predicciones realizadas en los análogos en los conjuntos de validación y formación, el usuario deberá comprobar:

- si estos valores predichos están cerca de los valores experimentales, y
- si el error absoluto medio (MAE) para estos análogos no es superior al MAE de todo el conjunto (se mostraría como una celda roja en vez de una celda verde).

### c) Información adicional sobre el uso

- Si existe un resultado experimental para la sustancia química de referencia en el conjunto de formación o de validación (es decir, conjunto de predicción o conjunto de ensayo externo), los datos se mostrarán en el informe de resultados T.E.S.T. (véase «<sup>a</sup>Nota» en la siguiente captura de pantalla) El usuario puede comprobar este valor experimental haciendo clic sobre el nombre de la fuente (en el siguiente ejemplo, haciendo clic sobre «ChemidPlus»). En este caso, se recomienda indicar estos datos experimentales y el cálculo de T.E.S.T. en dos registros de estudio de parámetros diferentes.

Prediction results

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

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

- Algunos métodos (método jerárquico, de la FDA y de contribución de grupo) proporcionan el «Intervalo de predicción» (es decir, el intervalo de confianza al 90%) en el informe de resultados. Al utilizarlos, el usuario debe comprobar que este intervalo no se yuxtapone con un umbral reglamentario (por ejemplo, umbrales CLP, persistente, bioacumulativo y tóxico (PBT) o umbral de evaluación de riesgos).

## Apéndice 1. Modelos de QSAR relacionados con los parámetros de REACH

Los programas de ordenador de QSAR indicados en este apéndice son ampliamente conocidos y se proporcionan para informar a los solicitantes de registro de REACH sobre la disponibilidad de los modelos de QSAR para cada uno de los parámetros de REACH. Sin embargo, no constituye ni una lista exhaustiva de programas disponibles ni una lista de modelos QSAR validados reglamentarios. Hasta ahora, la mayor parte de la información toxicológica y ecotoxicológica necesaria según REACH difícilmente puede satisfacerse solo con las predicciones QSAR.

### a. Parámetros fisicoquímicos:

Parámetro	Herramientas de la PI	Modelo/módulos	Libre disposición o comercial
Punto de fusión/congelación	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libre disposición
Punto de ebullición	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libre disposición
	T.E.S.T. (US EPA)	Tb = punto normal de ebullición	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Punto de ebullición/Módulo de presión de vapor	Mercantiles
Densidad relativa	T.E.S.T. (US EPA)	densité	Libre disposición
Presión de vapor	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libre disposición
	T.E.S.T. (US EPA)	Presión de vapor a 25 °C	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Punto de ebullición/Módulo de presión de vapor	Mercantiles
Tensión superficial	T.E.S.T. (US EPA)	Tensión superficial a 25 °C	Libre disposición
Solubilidad en agua	EPI Suite (US EPA)	WSKOW y WATERNT	Libre disposición
	T.E.S.T. (US EPA)	Solubilidad en agua a 25 °C	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de solubilidad acuosa	Mercantiles
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo fisicoquímico y biofarmacéutico	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	Descriptores ADMET	Mercantiles
Coeficiente de reparto (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Libre disposición
	VEGA (IRFMN)	Modelos de QSAR	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo LogP	Mercantiles
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo fisicoquímico y biofarmacéutico	Mercantiles
	JChem (ChemAxon)	Predictor LogP/logD	Mercantiles
Punto de ignición	T.E.S.T. (US EPA)	Punto de ignición	Libre disposición

---

Constante de disociación	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	pKa de ACD/Labs	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo pKa	Mercantiles
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo fisicoquímico y biofarmacéutico	Mercantiles
	JChem (ChemAxon)	Predicador de pKa	Mercantiles
Viscosidad	T.E.S.T. (US EPA)	Viscosidad a 25°C	Libre disposición

## b. Destino y rutas medioambientales

Parámetro <sup>11</sup>	Herramientas de la PI	Modelo/módulos	Libre disposición o comercial
Hidrólisis	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Libre disposición
Biodegradabilidad fácil	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	Modelo de biodegradabilidad no fácil de DTU	Libre disposición
	EPI Suite (US EPA)	BLOWIN y BioHCwin	Libre disposición
	VEGA (IRFMN)	Modelo IRFMN	Libre disposición
	CATALOGIC (LMC)	Varios modelos 301 de la OCDE	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	Modelo de biodegradabilidad aeróbica	Mercantiles
	Meta-PC (MultiCASE)	Normas de expertos en la biodegradación microbiana aeróbica	Mercantiles
Bioacumulación en una especie acuática	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Libre disposición
	T.E.S.T. (US EPA)	Factor de bioacumulación	Libre disposición
	VEGA (IRFMN)	Modelos CAESAR, Meylan y KNN/Read-Across	Libre disposición
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lote del modelo EcoTox	Mercantiles
	CATALOGIC (LMC)	Dos modelos estándar FBC	Mercantiles
Análisis de adsorción/desorción	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Libre disposición

<sup>11</sup> El requisito de REACH «Ensayos de simulación en agua, suelo o sedimentos y la identificación de productos de degradación» no se indica en esta tabla porque, a nuestro parecer, no hay herramientas/modelos de QSAR disponibles para este parámetro.

### c. Parámetros ecotoxicológicos

Parámetro <sup>12</sup>	Herramientas de la PI	Modelo/módulos	Libre disposición o comercial
Toxicidad a corto plazo para peces	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	CL50 de 96 h para el piscardo de la DTU	Libre disposición
	ECOSAR (US EPA)	Peces, 96 h, CL50	Libre disposición
	T.E.S.T. (US EPA)	CL50 para el piscardo (96 h)	Libre disposición
	VEGA (IRFMN)	Clasificación SarPy/IRFMN y modelo KNN/Read-Across	Libre disposición
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidad	Mercantiles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lote del modelo EcoTox	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	CL50 para el piscardo	Mercantiles
Toxicidad a largo plazo para los peces	ECOSAR (US EPA)	Peces, ChV <sup>13</sup>	Libre disposición
Toxicidad a corto plazo para invertebrados acuáticos	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	CE50 de 48 h para Daphnia magna de DTU	Libre disposición
	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, 48 h, CL50	Libre disposición
	T.E.S.T. (US EPA)	CL50 Daphnia magna (48 h)	Libre disposición
	VEGA (DEMETRA)	CL50 Daphnia Magna (48 h)	Libre disposición
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidad	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	CE50 Daphnia	Mercantiles
	Toxicidad a largo plazo para invertebrados acuáticos	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV <sup>11</sup>
Toxicidad para plantas acuáticas (algas)	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	CE50 de 72 h para Pseudokirchneriella s. de la DTU	Libre disposición
	ECOSAR (US EPA)	EC50 de 96 h para algas verdes	Libre disposición
Toxicidad a corto plazo	ECOSAR (US EPA)	CL50 de 14 días para	Libre

12 Los siguientes requisitos de REACH no se indican en esta tabla porque, que sepamos, no hay herramientas/modelos de QSAR disponibles para estos parámetros: toxicidad para microorganismos acuáticos (ensayos de inhibición de la respiración de lodos activados),

Toxicidad a largo plazo en organismos de sedimentos

Toxicidad a largo plazo para invertebrados acuáticos

Toxicidad a corto plazo en plantas

Toxicidad para las plantas terrestres

Toxicidad en microorganismos terrestres, y

Toxicidad a largo plazo para las aves

13 Véase la sección 4.3 c) de esta guía práctica para más información sobre estos valores crónicos.

---

<b>Parámetro<sup>12</sup></b>	<b>Herramientas de la PI</b>	<b>Modelo/módulos</b>	<b>Libre disposición o comercial</b>
para invertebrados acuáticos		lombrices	disposición



### d. Parámetros toxicológicos

Parámetro	Herramientas de la PI	Modelo/módulos	Libre disposición o comercial
Toxicidad aguda	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	Modelos de toxicidad aguda en roedores de ACD/Lab	Libre disposición
	T.E.S.T. (US EPA)	DL50 oral para ratas	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Toxicidad aguda 5	Mercantiles
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidad	Mercantiles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lote del modelo AcuteTox	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	LD50 oral en ratas y CL50 de toxicidad de inhalación en ratas	Mercantiles
Skin irritation or skin corrosion (Irritación cutánea o corrosión de la piel)	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	Categoría de irritación cutánea	Libre disposición
	QSAR Toolbox de la OCDE	Normas de inclusión (y exclusión) de corrosión/irritación cutánea por BfR	Libre disposición
	ToxTree (JRC)	Skin irritation or skin corrosion (Irritación cutánea o corrosión de la piel)	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de irritación	Mercantiles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lote del modelo de toxicidad SkinEye	Mercantiles
	Derek (Lhasa)	Alertas de irritación (cutánea)	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	Irritación cutánea	Mercantiles
Irritación ocular	QSAR Toolbox de la OCDE	Normas de inclusión (y exclusión) de corrosión/irritación ocular	Libre disposición
	ToxTree (JRC)	Irritación y corrosión	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de irritación	Mercantiles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lote del modelo de toxicidad SkinEye	Mercantiles
	Derek (Lhasa)	Alertas de irritación (ocular)	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	Irritación ocular	Mercantiles
Sensibilización cutánea	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	Modelo de dermatitis de contacto alérgica	Libre disposición
	QSAR Toolbox de la OCDE	Alertas relacionadas con las proteínas para la sensibilización cutánea de OASIS	Libre disposición
	ToxTree (JRC)	Ámbitos de reactividad de sensibilización cutánea	Libre disposición
	VEGA (IRFMN)	Modelo CAESAR	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de irritación	Mercantiles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lote del modelo de toxicidad SkinEye	Mercantiles
	Derek (Lhasa)	Sensibilización cutánea	Mercantiles

Parámetro	Herramientas de la PI	Modelo/módulos	Libre disposición o comercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Sensibilización cutánea	Mercantiles
	TIMES (LMC)	Sensibilización cutánea con autooxidación	Mercantiles
Toxicidad por dosis repetidas	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidad	Mercantiles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Varios lotes de modelos asociados con la toxicidad por dosis repetidas	Mercantiles
	Derek (Lhasa)	Varios parámetros asociados 7.5. Toxicidad por dosis repetidas	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	LOAEL (Oral) crónico para ratas	Mercantiles
	Leadscope	Varios modelos asociados con la toxicidad por dosis repetidas	Mercantiles
estudio in vitro de la mutación génica en bacterias (ensayo Ames)	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	Modelos para el ensayo de Ames	Libre disposición
	QSAR Toolbox de la OCDE	Varios analizadores (alertas) asociados con este parámetro	Libre disposición
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenicity (Mutagénesis)	Libre disposición
	ToxTree (JRC)	Alertas de mutagenicidad <i>in vitro</i> (ensayo de Ames) por ISS	Libre disposición
	VEGA (IRFMN)	Modelos CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS y KNN/Read-Across	Libre disposición
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Módulo de genotoxicidad	Mercantiles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lote del modelo de mutagenicidad bacteriana	Mercantiles
	Derek y Sarah (Lhasa)	Mutagenicidad <i>in vitro</i>	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutagenicidad Ames	Mercantiles
	Leadscope	Paquete de alertas de expertos de Genetox y paquete de toxicidad genética no humana}	Mercantiles
	TIMES (LMC)	Mutagenicidad de Ames	Mercantiles
Mutagenicity (Mutagénesis) (otros parámetros diferentes a la mutación genética <i>in vitro</i> en las bacterias)	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	Modelos para los parámetros de genotoxicidad	Libre disposición
	QSAR Toolbox de la OCDE	Varios perfiles (alertas) asociados con la mutagenicidad	Libre disposición
	ToxTree (JRC)	Varios árboles de decisión asociados con la mutagenicidad	Libre disposición
	CASE Ultra (MultiCASE)	Lote del modelo EcoTox	Mercantiles
	Derek (Lhasa)	Daños cromosómicos <i>in vitro</i>	Mercantiles
	Leadscope	Paquete de toxicidad genética no humana	Mercantiles
	TIMES (LMC)	Varios modelos asociados En la Oficina Europea de Patentes	Mercantiles
Toxicidad para la reproducción	Base de datos danesa de QSAR (DTU)	Modelos para parámetros endocrinos y modelo para el potencial teratogénico en humanos	Libre disposición
	VEGA (IRFMN)	Modelos CAESAR y PG	Libre

Parámetro	Herramientas de la PI	Modelo/módulos	Libre disposición o comercial
			disposición
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Módulo de toxicidad	Mercantiles
	CASE Ultra (MultiCASE)	Varios lotes de modelos asociados con la toxicidad reproductora y para el desarrollo	Mercantiles
	Derek (Lhasa)	Varios parámetros asociados 7.3.3.7 Toxicidad para la reproducción	Mercantiles
	Discovery Studio (Accelrys)	Potencial de toxicidad para el desarrollo	Mercantiles
	Leadscope	Varios modelos asociados con la toxicidad reproductora y para el desarrollo	Mercantiles
	TIMES (LMC)	Modelos de afinidad vinculante de andrógeno, AHR y estrógeno (receptor)	Mercantiles

### e. Información sobre la base de datos danesa de (Q)SAR

Una nueva versión de la base de datos danesa de (Q)SAR se ha lanzado en noviembre de 2015 y está públicamente disponible en el siguiente enlace: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Esta base de datos contiene predicciones de (Q)SAR para las propiedades fisicoquímicas, ecotoxicidad, destino ambiental, ADME y toxicidad de más de 600.000 estructuras químicas.

Siempre que sea posible, los modelos de la Universidad Técnica de Dinamarca y algunos modelos comerciales se han modelado en los tres sistemas del software Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) y SciQSAR. Algunas predicciones de modelos de ACD/Labs y US EPA (EPI Suite y ECOSAR) también se han integrado en la base de datos.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la base de datos no ofrece la posibilidad de ajustar las predicciones como lo hacen algunos de los programas de software original (como por ejemplo, ECOSAR) Además, la base de datos no proporciona tantos detalles sobre los resultados como los programas de software original y no se actualiza con regularidad. Por tanto, siempre que sea posible, las predicciones proporcionadas por la base de datos deben compararse con los resultados obtenidos de los propios programas de software original.

Si un solicitante de registro de REACH quiere indicar en el expediente de registro de IUCLID una predicción procedente de la base de datos danesa de (Q)SAR, también debe verificar que el modelo de (Q)SAR sea válido, comparando los puntos proporcionados en la sección 3.1 de esta guía práctica con la información proporcionada en el QMRF del modelo, y deberá adjuntar un QPRF (para cada predicción) al registro del estudio de parámetros de IUCLID.

## Apéndice 2. Enlaces y documentos de orientación adicionales

### a. Documentos de orientación que proporcionan información acerca de los (Q)SAR

Varios capítulos de la [Guía sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química](#) proporcionan información útil:

Capítulo R.4: Evaluación de la información disponible, con un resumen sobre cómo utilizar datos obtenidos que prescinden de ensayos aplicando las (Q)SAR (capítulo R.4.3.2.1 Datos de (Q)SAR)

Capítulo R.6: Las (Q)SAR y la agrupación de sustancias químicas contienen una parte dedicada en las metodologías informáticas (capítulo R.6.1 Guía sobre (Q)SAR)

Capítulo R.7: La guía específica de parámetros proporciona herramientas relevantes y enfoques para los parámetros de interés y que son específicos para cada parámetro.

Capítulo VI Caracterización de dosis [concentración]-respuesta para la salud humana: identifica la salud humana, los (Q)SAR disponibles que pueden ser adecuados para la identificación de peligros, en especial, en un enfoque de ponderación de pruebas.

Capítulo R.12: Caracterización de dosis [concentración]-respuesta para el entorno presenta varias herramientas de (Q)SAR que pueden utilizarse para determinar las concentraciones previstas sin efecto (PNEC) (capítulo R.10.2.2.2 (Q)SAR y enfoques de agrupación).

Capítulo R.11: La evaluación PBT hace referencia a la información sobre el uso de la degradación que prescinde de ensayos y los datos de bioacumulación para las sustancias químicas persistentes, bioacumulativas y tóxicas (PBT).

### b. Otra información de utilidad

QSAR Toolbox de la OCDE: <http://www.qsartoolbox.org/>

Portal global de la OCDE (eChemPortal)

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

Cómo preparar el registro y los expedientes de IDOPP). <http://echa.europa.eu/manuals>

Guía práctica sobre cómo utilizar alternativas a los ensayos con animales para cumplir los requisitos de información para el registro con arreglo a REACH:

<http://echa.europa.eu/practical-guides>

«Guía práctica para responsables de pymes y coordinadores de REACH sobre cómo cumplir sus requisitos de información a tonelajes de 1-10 tpa y de 10-100 tpa»: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

AGENCIA EUROPEA DE SUSTANCIAS Y MEZCLAS QUÍMICAS  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA  
ECHA.EUROPA.EU