

Praktický průvodce

Jak používat a oznamovat (Q)SAR

Verze 3.1 – červenec 2016

ABC

Verze	Změny	Datum
Verze 1.0	První verze	březen 2010
Verze 2.0	Revize praktického průvodce týkající se struktury a obsahu. Aktualizace zahrnuje následující: <ul style="list-style-type: none"> opravu nefunkčních hypertextových odkazů v celém dokumentu, změny snímků obrazovky aplikace IUCLID a úprava doprovodného textu pro větší srozumitelnost, oddíl 2 „Jak začít pracovat s modely (Q)SAR“ týkající se přístupu k nástrojům vyvinutým v projektech výzkumu a vývoje. 	prosinec 2012
Verze 3.0	Revize praktického průvodce týkající se struktury a obsahu. Aktualizace zahrnuje následující: <ul style="list-style-type: none"> aktualizaci informací v oddílech 2 a 3, doplnění oddílu (oddíl 4) obsahujícího praktické příklady toho, jak posoudit spolehlivost předpovědí QSAR s využitím některých programů QSAR. vložení dodatku (dodatek 1) uvádějícího příklady (netaxativní výčet) programů (Q)SAR, které jsou k dispozici pro každou sledovanou vlastnost podle nařízení REACH. 	březen 2016
Verze 3.1	Revize oddílu 3.4 s cílem zohlednit změny zavedené nástrojem IUCLID 6.	červenec 2016

Praktický průvodce: Jak používat a oznamovat (Q)SAR

Referenční číslo:	ECHA-16-B-09-CS
Kat. číslo	ED-AE-16-105-CS-N
ISBN:	978-92-9495-218-9
ISSN:	1831-6549
DOI:	10.2823/980333
Datum zveřejnění:	červenec 2016
Jazyk:	CS

© Evropská agentura pro chemické látky, 2016
Titulní strana © Evropská agentura pro chemické látky

Máte-li otázky nebo připomínky týkající se tohoto dokumentu, zašlete je prosím (s uvedením referenčního čísla a data vydání) prostřednictvím formuláře žádosti o informace. Tento formulář je k dispozici na internetové stránce „Kontaktujte agenturu ECHA“ na adrese: <http://echa.europa.eu/contact>

Prohlášení o vyloučení odpovědnosti a záruk: Toto je pracovní překlad dokumentu, který byl původně zveřejněn v anglickém jazyce. Originální dokument je k dispozici na internetových stránkách agentury ECHA.

Evropská agentura pro chemické látky

Poštovní adresa: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinky, Finsko
Adresa pro osobní návštěvu: Annankatu 18, Helsinky, Finsko

Obsah

1. ÚVOD	4
2. JAK ZAČÍT PRACOVAT S MODELY (Q)SAR	5
2.1 Definice.....	5
2.2 Charakterizace látky	5
2.3 Experimentální výsledky	5
2.4 Podmínky pro použití výsledků (Q)SAR.....	6
2.5 Strategie pro použití výsledků (Q)SAR.....	6
3. JAK OVĚŘIT PŘEDPOVĚŤ QSAR	7
3.1 Je model (Q)SAR platný?.....	7
3.2 Spadá látka do oblasti použitelnosti modelu (Q)SAR?.....	8
3.3 Je předpověď postačující pro účely klasifikace a označování a/nebo posouzení rizik?	9
3.4 Jak oznamovat předpověď na základě modelu (Q)SAR v aplikaci IUCLID	11
4. PRAKTICKÉ PŘÍKLADY	15
4.1 Log Kow (EPI Suite)	15
4.2 Snadná biologická rozložitelnost (VEGA)	18
4.3 Subakutní toxicita pro ryby (ECOSAR)	21
4.4 Akutní toxicita pro potkany (T.E.S.T.)	27
PŘÍLOHA 1. MODELY QSAR VZTAHUJÍCÍ SE KE SLEDOVANÝM VLASTNOSTEM PODLE NAŘÍZENÍ REACH	31
PŘÍLOHA 2. DALŠÍ POKYNY A ODKAZY	39

1. Úvod

Nařízení REACH ve své příloze XI stanoví, že standardní režim zkoušek lze upravit použitím jiných než zkušebních metod, jako jsou (kvantitativní) vztahy mezi strukturou a aktivitou ((Q)SAR)), pokud jsou splněny určité podmínky.

Tento praktický průvodce rozšiřuje kapitolu o modelech (Q)SAR, která je obsažena v praktickém průvodci: Jak používat alternativy ke zkouškám na zvířatech a vyhovět požadavkům na informace pro účely registrace podle nařízení REACH.

Uvádí přehled důležitých aspektů, které je třeba vzít v úvahu při předpovídání vlastností látek pomocí modelů (Q)SAR definovaných v nařízení REACH – aspektů, které agentura ECHA rovněž bere v úvahu při hodnocení výsledků (Q)SAR. V tomto praktickém průvodci jsou rovněž uvedeny užitečné příklady osvědčených postupů pro předpovědi vycházející z široce používaných a volně dostupných softwarových programů (Q)SAR.

V oddílu 2 tohoto dokumentu jsou uvedeny obecné informace o modelech (Q)SAR a způsobech jejich použití.

V oddílu 3 jsou vysvětleny podmínky, které je třeba splnit, aby mohly být použity předpovědi (Q)SAR podle nařízení REACH. Žadatelům o registraci se doporučuje, aby tyto body výslovně uvedli ve svých registračních dokumentacích.

Oddíl 4 uvádí praktické příklady vycházející z volně dostupných a běžně používaných programů (Q)SAR.

V dodatku 1 jsou uvedeny příklady (netaxativní výčet) programů (Q)SAR, které jsou k dispozici pro každou sledovanou vlastnost podle nařízení REACH.

Dodatek 2 obsahuje odkazy na další pokyny a nástroje, které poskytují další informace týkající se používání modelů QSAR.

2. Jak začít pracovat s modely (Q)SAR

2.1 Definice

Modely vztahů mezi strukturou a aktivitou (SAR) a kvantitativních vztahů mezi strukturou a aktivitou (QSAR), společně označované jako (Q)SAR, jsou teoretické modely, které lze použít ke kvantitativnímu či kvalitativnímu předpovězení fyzikálně-chemických a biologických vlastností (např. (eko)toxikologické sledované vlastnosti) sloučenin a jejich rozpadu v životním prostředí na základě znalosti jejich chemické struktury.

SAR je kvalitativní vztah, který spojuje (sub)strukturu s přítomností či nepřítomností určité sledované vlastnosti či aktivity.

QSAR je matematický model, který spojuje jeden či více kvantitativních parametrů odvozených z chemické struktury s kvantitativním rozsahem určité vlastnosti či aktivity.

V tomto dokumentu je chemická látka, u níž je odhadována určitá sledovaná vlastnost pomocí modelu (Q)SAR, označována jako cílová chemická látka. V jiných zdrojích může být tato cílová chemická látka nazývána „dotazovaná sloučenina“ nebo „vstupní struktura“.

2.2 Charakterizace látky

Je potřeba přesně definovat chemickou strukturu, a to podle [Pokynů pro identifikaci a pojmenování látek podle nařízení REACH](#). Je třeba zabývat se všemi jednotlivými složkami vícesložkových látek. Složení přesně definovaných látek musí zahrnovat také známé nečistoty (a případně látky, obsahuje-li látka nějaké).

Co se týče látek s neznámým nebo proměnlivým složením, komplexních reakčních produktů nebo biologických materiálů (UVCB), je zapotřebí mít odborný posudek, na základě kterého je možné rozhodnout, zda je možné identifikovat struktury charakteristické pro danou látku. Stabilní produkty přeměny by rovněž měly být identifikovány. Obvykle se vyžaduje vhodné strukturální znázornění (SMILES, soubor mol atd.) chemických látek.

2.3 Experimentální výsledky

Pokud jsou k dispozici spolehlivé a dostačující experimentální (naměřené) výsledky, měly by mít obecně přednost před odhadovanými hodnotami pro posuzování rizik a klasifikaci a označování látky.

Velmi důležitým prvním krokem před použitím modelů (Q)SAR pro odhad specifické vlastnosti látky je proto shromáždění veškerých dostupných informací o látce. Existuje celá řada zdrojů informací pro tento účel, kterým je věnována bližší pozornost v dokumentu [Pokyny k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti – kapitola R.3: Shromažďování informací](#).

Povšimněte si, že mezi těmito zdroji figuruje [nástrojová sada OECD pro použití QSAR](#), která obsahuje jeden z největších souborů veřejně přístupných údajů a uvádí podrobné informace o tom, jak by měly být využívány.

Kromě toho většina softwarových programů (Q)SAR uvádí, zda jejich základní soubor¹ obsahuje experimentální výsledky pro cílovou chemickou látku. Pokud tomu tak je, uživatel by měl upřednostnit existující experimentální údaje před předpovězenými údaji, pokud existuje dostatečný důkaz o tom, že dotčené experimentální údaje jsou dobré kvality.

2.4 Podmínky pro použití výsledků (Q)SAR

Do softwarových programů – jejichž použití je jednoduché – bylo zahrnuto několik modelů (Q)SAR. Pro ověření jejich spolehlivosti a dostatečnosti je však zapotřebí mít s modely (Q)SAR zkušenosti a důkladně jim rozumět.

Výsledky (Q)SAR lze použít namísto zkoušek v případě, že jsou splněny podmínky stanovené v příloze XI (oddíl 1.3) nařízení REACH:

- (i) měl by se použít model (Q)SAR s prokázanou vědeckou platností;
- (ii) látka by měla spadat do oblasti použitelnosti daného modelu (Q)SAR;
- (iii) předpověď by měla odpovídat regulačnímu účelu a
- (iv) informace by měly být dobře zdokumentovány.

Pokud jsou vlastnosti látky předvídaný pomocí modelů (Q)SAR, očekává se, že v registrační dokumentaci budou posouzeni první tři výše uvedené body.

V oddílu 3 tohoto praktického průvodce jsou uvedeny podrobné informace o tom, jak takové posouzení provést.

2.5 Strategie pro použití výsledků (Q)SAR

Obecně **se doporučuje použít výsledky (Q)SAR jako součást přístupu založeného na průkaznosti důkazů (WoE)** nebo jako vedlejší podpůrnou informaci. Předpovědi (Q)SAR mohou například podpořit výsledky zkoušek, které nebyly provedeny v souladu se zásadami správné laboratorní praxe nebo v souladu s přijatými pokyny, pokud se tyto předpovědi shodují s experimentálními výsledky. Souhrn několika předpovědí s nepřevoditelnou kvalitou nemůže sám o sobě představovat přízpůsobení.

Při použití (Q)SAR **se doporučuje spustit všechny modely (Q)SAR**, které má žadatel o registraci k dispozici pro danou sledovanou vlastnost, a to zejména v případě, kdy jsou modely na sobě nezávislé (např. algoritmy jsou založeny na různých deskriptorech, strukturálních výstrahách nebo základních souborech). Soulad mezi jednotlivými předpověďmi generovanými nezávislými a vědecky platnými modely (Q)SAR zvyšuje věrohodnost předpovědí.

Předpovědi, které splňují pouze některé podmínky uvedené v příloze XI (oddíl 1.3) nařízení REACH, by neměly být brány v úvahu, nebo by měl být vysvětlen důvod pro jejich předložení, pokud se má za to, že předložení těchto předpovědí může být užitečné. Jestliže zbývající (platné a dostačující) předpovědi vykazují menší kvantitativní rozdíly, měl by pro účely dalšího posuzování být vybrán nejkonzervativnější z výsledků. Pokud zbývající předpovědi vykazují výrazné kvantitativní rozdíly, žadatel o registraci musí rozhodnout, zda jsou tyto rozdíly s to ovlivnit posouzení rizik (za účelem prokázání bezpečného použití) a/nebo klasifikaci a označení.

¹ Soubor údajů používaný k vytvoření modelu (Q)SAR.

Jestliže je výsledkem předpovědi (Q)SAR kvantitativní výsledek, mějte na paměti, že **čím více se předpovídáný výsledek blíží prahovým hodnotám stanoveným předpisy, tím přesnější musí předpověď být**. Pokud kupříkladu model (Q)SAR předpovídá střední letální koncentraci (LC₅₀) (pro ryby za 96 hodin) 1,2 mg/l, musí být tato odhadovaná hodnota zcela spolehlivá, aby se zajistilo, že skutečná LC₅₀ látky není nižší než prahová hodnota 1 mg/l stanovená v nařízení CLP. Naproti tomu, pokud žádný z výsledků (Q)SAR (a dokonce i výsledky v nejhorsím případě / výsledky přesahující konzervativní hodnoty) nepřesahuje hodnoty dotyčného regulačního rámce, mohou tyto výsledky podpořit upuštění od experimentální studie.

3. Jak ověřit předpověď QSAR

3.1 Je model (Q)SAR platný?

Jak je uvedeno v oddílu 1.3 přílohy XI nařízení REACH, platnost modelu (Q)SAR je základní podmínkou, kterou je třeba splnit, aby bylo možné použít výsledek (Q)SAR. Při ověřování platnosti se agentura ECHA řídí zásadami OECD pro validaci modelů (Q)SAR². Jedná se o pět zásad, které stanoví, že model (Q)SAR by měl být spojen s:

1. **definovanou sledovanou vlastností:** model musí předvídat tutéž sledovanou vlastnost, která by byla měřena s cílem splnit požadavky uvedené v přílohách VII až X nařízení REACH. Například předpovědi modelu obecně předvídající „mutagenitu“ nelze samy o sobě přijmout. Model by měl v rámci zkoušky bakteriální reverzní mutace (tj. Amesův test požadovaný v oddílu 8.4.1 přílohy VII nařízení REACH) předvídat výsledek konkrétní zkoušky jako „pozitivní“, „negativní“ nebo „nejednoznačný“. Dalším příkladem příliš široce definované sledované vlastnosti je globální předpověď „toxická po opakovaných dávkách nejnižší dávky s pozorovaným nepříznivým účinkem (LOAEL)“ vycházející ze základního souboru údajů LOAEL založených na různých způsobech účinků, cílových orgánech, druzích nebo zkušebních protokolech. Tato zásada souvisí s dostatečností předpovědi popsanych níže v tomto dokumentu.
2. **jednoznačným algoritmem:** algoritmus, z něhož model vychází, musí být k dispozici v zájmu zajištění transparentnosti a reprodukovatelnosti výpočtu. Předpovědi na základě modelu s algoritmem, který není (agentuře ECHA) k dispozici, takže nelze ověřit jeho fungování a reprodukovat předpovědi, nelze přijmout. Je zejména zapotřebí přijmout zvláštní bezpečnostní opatření v případě, kdy byly k vytvoření modelu (Q)SAR použity netransparentní a obtížně reprodukovatelné metody (například umělé neuronové sítě používající celou řadu strukturálních deskriptorů).
3. **definovanou oblastí své použitelnosti:** je třeba popsat oblast použitelnosti a omezení modelu s cílem umožnit posouzení oblasti použitelnosti pro konkrétní předpověď (viz oddíl 3.2 tohoto dokumentu). Nejběžnějšími metodami pro popis oblasti použitelnosti je vzít v úvahu rozmezí jednotlivých deskriptorů a přítomnost strukturálních fragmentů v základním souboru. Předpovědi pomocí modelu, aniž jsou uvedeny informace o oblasti použitelnosti, nejsou přijatelné.
4. **vhodnými opatřeními pro statistickou „správnost“, podrobnost a předvídatelnost:** tato zásada vyjadřuje potřebu statistické validace modelu. Musí být k dispozici statistické údaje o vnitřní validaci (statistická „správnost“ a podrobnost) 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)

vnější validaci (předvídatelnost). Například v případě regresivních modelů by statistické údaje týkající se regresivních modelů mohly být předloženy prostřednictvím korelačního koeficientu (R^2), křížově validovaného (například v postupu „leave-one-out“) korelačního koeficientu (Q^2) a standardní odchylky modelu (s). Je třeba uvést, že koeficient R^2 nižší než 0,7 a koeficient Q^2 nižší než 0,5 nebo standardní odchylka s s hodnotou vyšší než 0,3 by měly uživatele modelu (Q)SAR upozornit na potenciálně nízkou výkonnost modelu (Q)SAR. Vnější validace by měla být provedena na základě předpovědi sloučenin z vnějšího souboru, tj. sloučenin, které nebyly použity pro vytvoření modelu. Statistické údaje o vnější validaci jsou užitečné k odhadu nejistoty spojené s předpověďmi.

5. **mechanistickou interpretací, je-li to možné:** vysvětlení příčinné souvislosti mezi deskriptory použitými v modelu a předpovídanou sledovanou vlastností zvýší důvěru ve spolehlivost předpovědí, např. model SAR předpovídající senzibilizaci kůže může vycházet ze strukturálních výstrah. Je-li předloženo vysvětlení, jak strukturální výstrahy souvisí se senzibilizací kůže (zahrnují například elektrofilní skupiny schopné vázat se na proteiny), důvěra v předpověď se posílí vzhledem k možnosti interpretovat výsledek modelu.

Obecně se doporučuje přiložit k registrační dokumentaci odkaz na dobře zdokumentovaný model nebo formulář pro oznamování modelu (Q)SAR (QMRF). Pro získání podrobnějších údajů o QMRF viz *Pokyny k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti, kapitola R.6: (Q)SAR a seskupování chemických látek (R.6.1.9.1)*. [Databáze modelů \(Q\)SAR společného vědeckého centra \(JRC\)](#) (seznam QMRF) má poskytovat informace o modelech QSAR, které byly JRC předloženy k odborné revizi.

V současnosti neexistuje ani se neplánuje žádný formální postup schvalování modelů (Q)SAR podle nařízení REACH. Platnost, použitelnost a dostatečnost modelů (Q)SAR se posuzuje jednotlivě s předpovědí generovanou pro cílovou chemickou látku.

POZNÁMKA: platný model (Q)SAR nemusí nutně vytvořit platnou předpověď. Je nezbytné zhodnotit, zda látka spadá do oblasti použitelnosti daného modelu (Q)SAR, zda jsou výsledky postačující pro účely klasifikace a označení a/nebo posouzení rizik a zda byla poskytnuta dostatečná a spolehlivá dokumentace použité metody.

3.2 Spadá látka do oblasti použitelnosti modelu (Q)SAR?

Je důležité ověřit, že cílová chemická látka spadá do oblasti použitelnosti daného modelu. Pojem oblast použitelnosti byl zaveden, aby bylo možné zhodnotit pravděpodobnost, že základní soubor (Q)SAR zahrnuje chemickou látku. Předpovědi mimo oblast použitelnosti obvykle nejsou spolehlivé a jejich použití lze stěží zdůvodnit. Praktický přístup k ověření toho, zda látka spadá do příslušné oblasti použitelnosti, spočívá v ověření těchto prvků:

1. **Oblast deskriptoru:** jak je uvedeno v předchozím oddílu, oblast použitelnosti modelu může vycházet z rozsahu deskriptorů chemických látek, které jsou obsaženy v základních souborech (např. molekulární hmotnost, log Kow...). Pokud tedy byla tato rozpětí popsána, uživatelé modelů (Q)SAR by si měli ověřit, zda cílové chemické látky spadají do těchto rozpětí. Očekává se, že deskriptory budou odpovídat běžnému rozčlenění a pokud se vyskytnou výrazné odchylky, mělo by být podáno příslušné vysvětlení. Seskupení nebo další anomálie v rozčlenění údajů (v případě jedné nebo obou závislých a nezávislých proměnných) mohou zbavit model a jeho předpověď platnosti.

- Oblast strukturálních fragmentů:** uživatelé modelů (Q)SAR by měli ověřit, zda jsou (sub)struktury (tj. funkční skupiny nebo důležité fragmenty) jejich cílové chemické látky zastoupeny v základním souboru. Kromě toho by uživatelé modelu (Q)SAR měli rovněž ověřit, zda má jejich cílová chemická látka více případů daného fragmentu, než je maximum stanovené pro všechny sloučeniny základního souboru (pokud má například cílová chemická látka tři hydroxylové skupiny a žádná ze sloučenin v základním souboru nemá více než dvě hydroxylové skupiny, lze mít za to, že cílová chemická látka nespadá do oblasti použitelnosti modelu).
- Mechanistická a metabolická oblast, je-li to možné:** ověření těchto bodů je složité, nicméně velmi cenné, neboť podporuje spolehlivost předpovědi. Jedním ze způsobů ověření může být použití nástrojové sady OECD QSAR. V rámci tohoto nástroje lze „profilujícími metodami“ zjistit, zda chemická látka vykazuje relevantní mechanismy působení, které nejsou pokryty modelem (Q)SAR (tj. nejsou pokryty jeho algoritmickou/mechanistickou oblastí), přičemž v poli „Metabolism/Transformations“ (Metabolismus/transformace) – rovněž dostupném v modulu „Profiling“ (Profilování) nástrojové sady QSAR – mohou být uvedeny metabolity / produkty rozkladu, které by měly být vzaty v úvahu. Výrazné potenciální rozdíly v absorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci mezi cílovou chemickou látkou a chemickými látkami v základním souboru mohou rovněž vést ke zbavení předpovědi v jinak validním modelu platnosti. Těmito faktory se nástroje výslovně nezabývají a může být třeba je zvážit nezávisle na modelu.
- Analogy v základním souboru:** existence blízkých strukturálních analogů v základním souboru modelu zvyšuje spolehlivost předpovědi. Pokud je tedy k dispozici základní soubor a software nevyhledává blízké analogy automaticky, měl by je vyhledat uživatel, a to buď ručně (v případě malých souborů), nebo s pomocí nástrojů IT, které nabízejí funkce strukturálního vyhledávání.
- Přesnost předpovědí modelů pro analogy:** pokud existují látky podobné cílové látce, u nichž jsou známy experimentální výsledky pro příslušnou sledovanou vlastnost (například analogy v základních souborech, validačních souborech nebo jiných zdrojích), lze model spustit tak, aby vytvořil předpověď pro tyto analogy a srovnal tyto předpovědi s experimentálními výsledky (s cílem zjistit, jak přesný je model v případě těchto podobných látek).
- Posouzení konkrétních látek:** za prvé, jak je uvedeno v oddílu 2.2, by měla být věnována zvláštní pozornost UVCB, vícesložkovým látkám, přídatným látkám, nečistotám, metabolitům a produktům rozkladu. Za druhé, většina modelů (Q)SAR je vyvinuta pro organické chemické látky a nezabývá se specifickými vlastnostmi některých typů chemických látek, jako jsou ionizovatelné látky (například soli, slabé kyseliny a zásady), látky o velké molekulové hmotnosti (např. polymery), potenciálně hydrolizovatelné látky (např. estery, karbamáty), povrchově aktivní činidla (např. uhlovodíkový řetězec s hydrofilní hlavou) a izomery (např. stereoizomery, tautomery).

3.3 Je předpověď postačující pro účely klasifikace a označování a/nebo posouzení rizik?

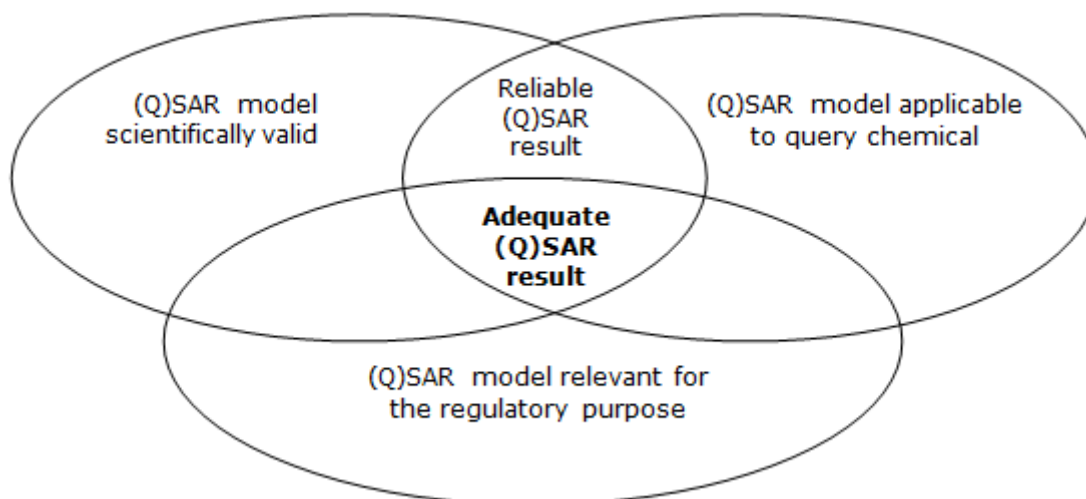
Aby byla předpověď pomocí (Q)SAR postačující, musí být nejenom spolehlivá (tj. odvozená z platného modelu (Q)SAR a v rámci jeho oblasti použitelnosti), ale také relevantní pro zákonné rozhodnutí.

Dostatečnost předpovědi pro účely klasifikace a označení a/nebo posouzení rizik velkou měrou závisí na posuzované sledované vlastnosti. Aby bylo možné zhodnotit, zda je předpověď postačující ve smyslu zákonného rozhodnutí, mohou být potřebné další doplňující informace.

U každé jednotlivé předpovědi proto musí být posouzena její platnost (je splněno pět zásad OECD pro vědeckou platnost modelu?), použitelnost (lze při použití tohoto modelu na cílovou

látku očekávat spolehlivé předpovědi?) a relevantnost (jsou získány informace, které jsou zapotřebí pro posouzení rizik a/nebo klasifikaci a označení?).

Obrázek 1: Kritéria pro určení dostatečnosti 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

Vědecká platnost modelu (Q)SAR

Spolehlivost výsledku (Q)SAR

Dostatečnost výsledku (Q)SAR

Relevantnost modelu (Q)SAR pro regulační účel

Použitelnost modelu (Q)SAR na dotazovanou chemickou látku

Klasifikace a označení a posouzení rizik jsou založeny na dobře definovaných požadavcích týkajících se zkoušek (a sledovaných vlastností), prahových hodnot a analýzy nejistoty.

Výsledky získané pomocí modelů (Q)SAR by proto měly odpovídat výsledkům získaným na základě požadované experimentální zkoušky.

Níže jsou uvedeny některé příklady nedostatečnosti modelu:

- Modely (Q)SAR, které jsou s to plně zahrnout komplexnost sledovaných vlastností vyššího stupně, zatím neexistují (např. toxicita po opakovaných dávkách nebo toxicita pro reprodukci). Použití modelů (Q)SAR jako samostatných informací pro tyto sledované vlastnosti nelze přijmout. Například zkoušky toxicity po opakovaných dávkách poskytují mnoho datových bodů týkajících se účinků ve specifických tkáních (toxicita pro specifické cílové orgány); podstatná není jen hodnota dávky bez pozorovaného nepříznivého účinku (NOAEL). Výsledky týkající se účinku jsou třeba k zahájení dalších zkoušek, jako je toxicita pro reprodukci, nebo pro klasifikaci toxicity pro specifické cílové orgány po jednorázové expozici / opakované expozici (STOT SE/RE).
- Pokud je zapotřebí kvantitativní výsledek (např. pro odvození odvozené úrovně, při které nedochází k nepříznivým účinkům (DNEL) nebo pro účely klasifikace) a model udává pouze kvalitativní předpovědi (např. negativní nebo pozitivní výsledek), tento model pravděpodobně není pro daný účel dostačující.
- Je třeba podrobně přezkoumat nejistotu spojenou s předpověďmi, které se blíží prahovým hodnotám v rámci nařízení. Pokud kupříkladu předvídaná LD50 u potkanů

perorální cestou nepřesahuje prahové hodnoty pro účel klasifikace, avšak standardní odchylka modelu a/nebo odchylka odhadu je větší než tento rozdíl, předpověď pravděpodobně není dostačující.

- Jak je vyžadováno pro experimentální analýzu bakteriální reverzní mutace (Amesův test), základní soubor modelu (Q)SAR by měl obsahovat experimentální výsledky, které zahrnují pět bakteriálních kmenů za přítomnosti a nepřítomnosti metabolické aktivace (S9). Tyto informace je třeba začlenit do dokumentace modelu a v ideálním případě rovněž do oznámení o předpovědi.
- Modely (Q)SAR pro toxicitu u ryb, u nichž byly experimentální výsledky pro chemické látky v základním souboru získány v souladu s pokyny pro zkoušku OECD č. 204 (14denní studie), nelze použít pro předpověď dlouhodobé toxicity u ryb, protože doba trvání zkoušky je příliš krátká.
- Modely (Q)SAR předvídající biologický rozklad sloučeniny v poločase nelze samy o sobě použít jako náhradu simulační zkoušky, neboť tyto modely nepokrývají potřebu identifikovat produkty rozkladu (požadavky oddílu 9.2.3 přílohy IX nařízení REACH).

3.4 Jak oznamovat předpověď na základě modelu (Q)SAR v aplikaci IUCLID

Jak bylo uvedeno výše v oddílech 2.4, 3.1, 3.2 a 3.3, je třeba v aplikaci IUCLID oznámit následující informace:

- informace o platnosti modelu (Q)SAR,
- ověření, že látka spadá do oblasti použitelnosti modelu (Q)SAR a
- hodnocení dostatečnosti výsledků pro účely klasifikace a označení a/nebo posouzení rizik.

Informace o těchto třech bodech by měly být sestaveny podle formuláře pro oznamování modelu (Q)SAR (QMRF) a formuláře pro oznamování předpovědi (Q)SAR (QPRF).

Tyto formuláře jsou k dispozici v kapitolách R.6.1.9.1 a R.6.1.10.1 [Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#).

QMRF je obvykle poskytován autorem modelu, zatímco QPRF je formulář specifický pro předpověď a měl by být připraven žadatelem o registraci za použití informací v softwarové zprávě a příručce.

Záznam studie sledované vlastnosti pro účel předpovědi (Q)SAR je třeba v aplikaci IUCLID oznámit následujícím způsobem.

Blok „Administrative data“ (Administrativní údaje)

- Pole „Type of information“ (Typ informací) uvádí „(Q)SAR“.
- Pole „Adequacy of study“ (Dostatečnost studie) udává, zda je odhad použit jako klíčová studie, podpůrná studie nebo v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů.
- Pole „Reliability“ (Spolehlivost) udává skóre spolehlivosti, přičemž je třeba mít na paměti, že pro odhady (Q)SAR by toto hodnocení obvykle nemělo být vyšší než 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

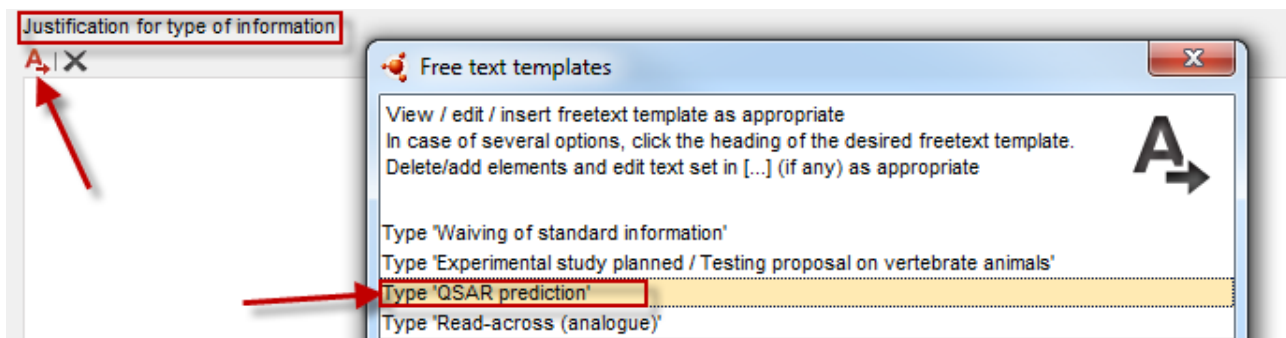
Used for SDS

Study period

Reliability

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

- Pole „Justification for type of information“ (Odůvodnění typu informací) lze použít k oznámení stejných informací, které jsou uvedeny ve formulářích QMRF a QPRF. Kliknutím na tlačítko  a zvolením možnosti „Type „QSAR prediction““ (Typ: „Předpověď QSAR“) přejdete na šablonu pro volný text, která vám pomůže vyplnit toto pole.



- Lze rovněž použít pole „Attached justification“ (Připojená odůvodnění) pro připojení formulářů QMRF a 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“ (Zdroj údajů)

- Pole „Title“ (Název) se používá k vyplnění názvu a verze programu a/nebo názvu publikace. Pole „Year“ (Rok) musí zahrnovat rok, kdy byl spuštěn softwarový program nebo zveřejněn model (Q)SAR. Dále musí pole „Bibliographic source“ (Bibliografický zdroj) uvádět informace o modelu (Q)SAR.
- Pole „Data access“ (Přístup k údajům) uvádí informace o dostupnosti 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...						

Data access

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

Blok „Materials and methods“ (Materiály a metody)

Je třeba vyplnit buď pole „Guideline“ (Pokyny) (v tabulce „Test guideline“ (Pokyny ke zkoušce)), nebo pole „Principles of method if other than guideline“ (Principy metody jiné než uvedené v pokynech).

- V poli „Guideline“ (Pokyny) může uživatel zvolit „other guideline“ (jiné pokyny) a uvést text ve vedlejším poli. Tento text může například odkazovat na pokyny REACH ke kvantitativním vztahům mezi strukturou a aktivitou (QSAR) R.6 nebo na pokyny ke zkouškám použité k získání údajů pro základní soubor.
- Jinak může uživatel v poli „Principles of method other than guideline“ (Principy metody jiné než uvedené v pokynech) uvést další podrobné údaje / odkazy týkající se modelu (Q)SAR.

Materials and methods ^

Test guideline

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

Principles of method if other than guideline

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

Blok „Test materials“ (Testované materiály)

- Pole „Test material information“ (Informace o testovaném materiálu) by mělo zahrnovat odkaz na látku, pro niž byla předpověď vytvořena.
- Zápis SMILES by se měl uvést v poli „Specific details on test material used for the study“ (Konkrétní podrobnosti o testovaném materiálu použitém pro účely studie).

Test material ^

Test material information

Specific details on test material used for the study

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

POZNÁMKA: registrovaná látka může obsahovat více než jednu složku a/nebo nečistoty. V takových případech může být užitečné připravit záznam studie sledované vlastnosti a formulář pro oznamování předpovědi (QPRF) pro každou složku/nečistotu, aby bylo možné zabývat se každou chemickou látkou zvlášť (doporučuje se, pokud mají složky látky rozdílné vlastnosti, a tudíž se musí použít různé modely, posuzování atd.).

Blok „Results and discussion“ (Výsledky a diskuse)

- Výsledek předpovězený pomocí modelu (Q)SAR by měl být oznámen ve strukturovaných polích pro výsledky. Tento postup umožní uživateli automaticky přenášet informace z těchto polí pro výsledky do zprávy o chemické bezpečnosti (CSR), použije-li se v systému IUCLID generátor zpráv. Seznam polí, která je třeba v bloku „Results and discussion“ (Výsledky a diskuse) vyplnit, se bude lišit podle typu sledované vlastnosti.

Doporučujeme proto nahlédnout do Příručky „Jak připravit dokumentaci pro registraci a PPORD“, kde naleznete pokyny, jak výsledky zaznamenat.

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... X Delete ↑ Move up ↓ Move down

Details on results

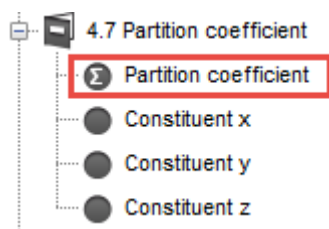
Any other information on results incl. tables ^

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

- Pokud není možné vyplnit všechna strukturovaná pole pro výsledky, která jsou požadovaná k úspěšnému projití kontrolou technické úplnosti, lze místo toho použít pole „Remarks“ (Poznámky) (v pravém rohu tabulky) nebo „Any other information on results incl. tables“ (Veškeré další informace o výsledcích včetně tabulek).

Souhrn studií sledované vlastnosti

Kromě toho, pokud je k dispozici více než jeden záznam studie sledované vlastnosti, doporučuje se vytvořit souhrn studií sledované vlastnosti a uvést celkové posouzení pro konkrétní sledovanou vlastnost. Pomocí generátoru zpráv nástroje IUCLID lze tyto informace následně automaticky přenést do zprávy CSR.



4. Praktické příklady

Tento oddíl popisuje, jak posoudit spolehlivost předpovědí QSAR. Způsob posouzení závisí na použitém softwaru a cílové sledované vlastnosti. Příklady použité v tomto oddílu vycházejí z počítačových programů, které jsou široce používané a volně dostupné. Skutečnost, že jsou v praktických příkladech použity tyto programy, není důsledkem schválení agenturou ECHA.

Použití modelů QSAR je obvykle omezeno na odborníky. Cílem těchto praktických příkladů je umožnit méně zkušeným lidem používat a interpretovat modely QSAR alespoň pokud jde o některé sledované vlastnosti (jak je uvedeno v následujících příkladech).

Programy použité v příkladech mohou předvídat několik sledovaných vlastností. V každém příkladu byla nicméně použita jen jedna sledovaná vlastnost na každý jednotlivý program (v souladu s požadavkem nařízení REACH). Ve většině případů se předpovědi pro různé sledované vlastnosti vytvořené stejným programem oznamují (a mohou být posouzeny) podobným způsobem.

V následujících příkladech jsou předpovězeny čtyři sledované vlastnosti: log Kow, snadná biologická rozložitelnost, subakutní toxicita pro ryby a akutní toxicita pro savce. Tyto sledované vlastnosti byly vybrány jako zástupci požadavků uvedených v příloze VII nebo VIII nařízení REACH, které se týkají fyzikálně-chemických vlastností, osudu v životním prostředí, toxikologických a ekotoxikologických vlastností.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Úvod

Rozdělovací koeficient n-oktanol/voda je požadavkem nařízení REACH, který se vztahuje na všechny látky vyráběné nebo dovážené v množství větším než jedna tona za rok (příloha VII nařízení REACH). Obvykle se vyjadřuje jako logaritmická hodnota nazývaná log Kow nebo log P.

Existuje celá řada modelů QSAR, které předpovídají log Kow. Jedním z nejčastěji používaných programů je KOWWIN (který je součástí nástroje EPI Suite). KOWWIN používá k vytvoření předpovědi Kow metodu „fragmentové konstanty“. Metody fragmentové konstanty rozdělují chemickou strukturu do menších strukturálních fragmentů (atomů nebo větších funkčních skupin). Každý fragment je spojen s předem přiřazenou hodnotou koeficientu nazývanou fragmentové konstanty. Předpovídaná hodnota log Kow se získá sečtením všech fragmentových konstant, které se objevují v chemické struktuře.

V době vypracování této příručky byla aktuální verzí EPI Suite™ verze 4.11, která byla použita při přípravě tohoto příkladu.

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

b) Jak ověřit spolehlivost předpovědi

informace o modelu QSAR	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
Popis algoritmu	Dostupné v dokumentu KOWWIN Help ³ , v oddílu „Methodology“ (Metodika).	Viz oddíl 3.1 tohoto praktického průvodce.
Statistické údaje (statistická „správnost“ a podrobnost)	Dostupné v dokumentu KOWWIN Help, v oddílu „Accuracy & Domain“ (Přesnost a oblast).	Viz oddíl 3.1 tohoto praktického průvodce.
Informace o oblasti použitelnosti	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
Oblast obecné použitelnosti (chemické třídy zahrnuté / nezahrnuté v modelu)	Jsou k dispozici na první straně EPI Suite („ <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain.</i> “) („ <i>Zamýšlenou oblastí použitelnosti jsou organické chemické látky. Neorganické a organokovové chemické látky zpravidla do oblasti použitelnosti nespádají</i> “) a v dokumentu KOWWIN Help, v oddílech „Ionisation“ (Ionizace) a „Zwitterion Considerations“ (Úvahy o zwitteriontu).	Jak je uvedeno v bodě 6 oddíle 3.2 tohoto praktického průvodce, některým typům chemických látek by měla být věnována zvláštní pozornost. Program KOWWIN zahrnuje některé „opravy“ provedené u ionizovatelných a zwitteriontových látek, aby se zlepšila nízká předvídatelnost u těchto látek.
Oblast deskriptoru	Dostupné v dokumentu KOWWIN Help, v oddílu „Accuracy & Domain“ (Přesnost a oblast).	Uživatel by měl ověřit, že se cílová chemická látka nachází v rozmezí molekulové hmotnosti sloučenin v základním souboru (tj. mezi 18 a 720).
Oblast strukturálního fragmentu	Okno pro výsledky v programu KOWWIN uvádí přehled fragmentů (a jejich počet) nalezených v cílové chemické látce. V dodatku D KOWWIN Help je uveden maximální počet fragmentů, které se vyskytují v každé jednotlivé sloučenině základního souboru.	Uživatel by měl ověřit, zda počet u každého fragmentu zjištěného v cílové chemické látce (sloupec „NUM“ v okně pro výsledky programu KOWWIN) nepřesahuje maximální počet pro tento fragment, který se vyskytuje v každé jednotlivé sloučenině základního souboru (sloupec „Training set/Max“ (Základní soubor / max.) dodatku D dokumentu KOWWIN Help). Poznámky týkající se konkrétních substruktur: – u některých substruktur KOWWIN uvádí korekční faktory. V tomto případě by měl uživatel provést stejné ověření,

³ Na dokument KOWWIN Help lze přejít kliknutím na záložku „Help“ (Pomoc) v horní části okna KOWWIN.

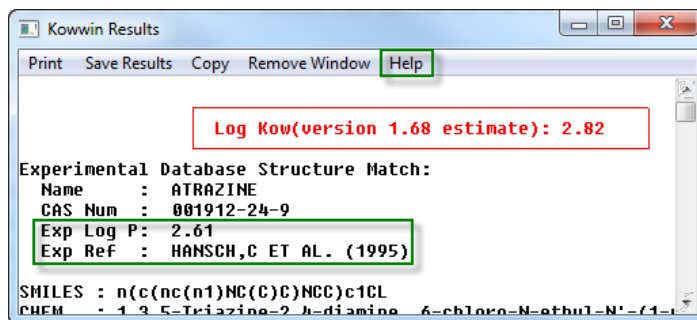
		<p>jaké je popsáno výše pro počet fragmentů.</p> <p>– U některých substruktur byl odhadnut koeficient (v takovém případě bude uveden jako poznámka v okně pro výsledky programu KOWWIN). Je třeba mít na paměti, že tento odhad přináší další nejistotu k celkové předpovědi.</p>
Základní soubor a validační soubor	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
	<p>Základní a validační soubor lze stáhnout prostřednictvím odkazů uvedených na konci oddílu „Accuracy & Domain“ (Přesnost a oblast) dokumentu KOWWIN Help.</p> <p>První odkaz uvádí soubor Excel s chemickými názvy a experimentálními a odhadovanými hodnotami log Kow: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Druhý odkaz uvádí soubor SDF se stejnými informacemi, které jsou uvedeny v souboru Excel, a navíc strukturální informace⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>Uživatel by měl ověřit, zda v základním a validačním souboru existují blízké analogy (buď ručně v souboru Excel, nebo automaticky s použitím souboru SDF). Existují-li blízké analogy, uživatel by měl ověřit, jak dobře byly předpovězeny programem KOWWIN.</p>

c) Další informace o nástroji EPI Suite

- Soubory EPI Suite Help nemají v různých programech pro odhad zcela stejný obsah (liší se např. u KOWWIN, BIOWIN...). Uživatel by proto měl projít každý specifický soubor Help, aby určil informace potřebné pro ověření spolehlivosti předpovědi (jak je popsáno v tabulce výše pro program KOWWIN).
- Několik programů EPI Suite zobrazí experimentální výsledek cílové chemické látky, pokud je součástí základního nebo validačního souboru. Kupříkladu program KOWWIN obsahuje databázi zhruba 13 500 experimentálních hodnot log Kow a pokud je experimentální hodnota log Kow pro cílovou chemickou látku k dispozici, zobrazí se v okně „Results“ (Výsledky) (viz zelený obdélník na obrázku níže). V tomto případě se

⁴ Pro čtení souborů SDF je k dispozici celá řada nástrojů. Tyto nástroje umožňují uživatelům zobrazit chemické látky, vyhledávat nejbližší strukturální analogy nebo vyhledávat konkrétní substruktury. Některé z těchto nástrojů jsou volně dostupné (např. Knime nebo nástrojová sada OECD pro použití QSAR).

doporučuje oznámit tyto experimentální údaje a odhad EPI Suite ve dvou různých záznamech studie sledované vlastnosti.



4.2 Snadná biologická rozložitelnost (VEGA)

a) Úvod

Rozdělovací koeficient n-oktanol/voda je požadavkem nařízení REACH, který se vztahuje na všechny látky vyráběné nebo dovážené v množství větším než jedna tona za rok (příloha VII nařízení REACH). Hlavním výsledkem zkoušky snadné biologické rozložitelnosti je klasifikace chemické látky jako „snadno biologicky rozložitelná“, nebo jako „nesnadno biologicky rozložitelná“.

Platforma VEGA obsahuje několik modelů QSAR pro různé sledované vlastnosti. Jeden z těchto modelů předpovídá snadnou biologickou rozložitelnost (model byl vytvořen výzkumným ústavem Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Tento model je založen na strukturálních výstrahách.

V tomto modelu jsou zahrnuty čtyři soubory substruktur (tj. fragmenty), které jsou klasifikovány jako „nesnadno biologicky rozložitelné“, „potenciálně nesnadno biologicky rozložitelné“, „snadno biologicky rozložitelné“ a „potenciálně snadno biologicky rozložitelné“. Cílová chemická látka je vždy považována za biologicky nerozložitelnou, pokud je nalezen alespoň jeden fragment, který je klasifikován jako „nesnadno biologicky rozložitelný“.


V době vypracování této příručky byla aktuální verzí VegaNIC verze 1.1.0, která byla použita při přípravě tohoto příkladu.

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

b) Jak ověřit spolehlivost předpovědi

informace o modelu (Q)SAR	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
Popis algoritmu	Dostupné v „Pokynech pro model předpovídající snadnou biologickou rozložitelnost“ ⁵ (v oddílech 1.2, 1.4 a 1.5).	Viz oddíl 3.1 tohoto praktického průvodce.
Statistické údaje (statistická „správnost“ a podrobnost)	Dostupné v „Pokynech pro model předpovídající snadnou biologickou rozložitelnost“ (v oddílu 1.6).	Viz oddíl 3.1 tohoto praktického průvodce.

Informace o oblasti použitelnosti	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
Oblast obecné použitelnosti (chemické třídy zahrnuté / nezahrnuté v modelu)	Částečně dostupné v oznámení předpovědi v programu Vega.	<p>Pokud se v oddílu 1 oznámení Vega zobrazí méně než tři žluté hvězdy („golden stars“), znamená to, že u předpovědi byla zjištěna přinejmenším jedna nesrovnalost, a předpověď tedy nemusí být spolehlivá. V takovém případě by měl uživatel tyto nesrovnalosti podrobně přezkoumat. Povšimněte si, že nesrovnalostem je věnována bližší pozornost v oddílu 3.2 oznámení VEGA.</p> <p>Jak je uvedeno v bodě 6 oddílu 3.2 tohoto praktického průvodce, některým typům chemických látek by měla být věnována zvláštní pozornost.</p>

⁵ Tuto příručku lze stáhnout z programu VEGA kliknutím na záložku „SELECT“ (ZVOLIT), poté na záložku „Environ“ a následně na ikonu s otazníkem  vedle záložky „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ (Model předpovídající snadnou biologickou rozložitelnost (IRFMN)).

Oblast deskriptoru	Nepoužije se, neboť model je založen pouze na fragmentech / strukturálních výstrahách	<p>Základní soubor modelu je založen na zkouškách prováděných v souladu s pokyny 301C OECD. U některých látek se při použití těchto pokynů dospělo k nespolehlivým výsledkům (např. u látek s nízkou rozpustností ve vodě, těkavých látek nebo látek s absorpční kapacitou). Má-li tedy látka nízkou rozpustnost ve vodě, vysoký tlak par nebo vysokou hodnotu log K_{oc}, uživatel by měl mít na paměti, že předpověď může být nesprávná.</p> <p>Kromě toho by měl uživatel ověřit, zda základní soubor zahrnuje blízké analogy (zejména v případě, že má cílová látka vysokou molekulovou hmotnost).</p>
Oblast strukturálního fragmentu	Dostupné v „Pokynech pro model předpovídající snadnou biologickou rozložitelnost“ a v oznámení předpovědi programu Vega.	<p>Pokud cílová látka neobsahuje žádné z fragmentů uvedených v oddílech 1.4 a 1.5 pokynů pro model, nástroj neoznámí žádnou předpověď.</p> <p>Kromě toho, pokud je v oddílu 3.2 oznámení o předpovědi programu Vega jakožto výsledek „kontroly podobnosti fragmentů soustředěných kolem atomu“ uveden index ACF < 1, naznačuje to přítomnost alespoň jednoho fragmentu soustředěného kolem atomu u cílové chemické látky, který nebyl nalezen ve sloučeninách základního souboru (nebo který je zřídka přítomen). V tomto případě by měl uživatel určit, zda by tyto chybějící / vzácné fragmenty (uvedené v oddílu 4.1 oznámení, jsou-li přítomny) mohly mít dopad na biologickou rozložitelnost.</p>

Základní soubor a validační soubor	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
	Dostupné v souboru nazvaném „Training set (plain text with SMILES)“ (Základní soubor (neformátovaný text se zápisem SMILES)) ⁶ .	Tento soubor obsahuje SMILES sloučenin v základním souboru a sloučenin ve zkušebním souboru. Oznámení VEGA zobrazí nejpodobnější sloučeniny nalezené v základním souboru a zkušebním souboru v oddílu 3.1. Uživatel by měl v tomto oddílu ověřit, zda jsou zobrazené sloučeniny blízce podobné cílové chemické látce a zda se jejich experimentální výsledek shoduje s předpovídaným výsledkem.

c) Další informace o programu VEGA

Pokud pro cílovou látku v základním souboru nebo ve zkušebním souboru existuje experimentální výsledek, tyto údaje se objeví v oznámení VEGA (v oddílu 1 oznámení). V takovém případě by si uživatel měl o této zkoušce zjistit další informace – může například tuto experimentální zkoušku vyhledat v nástrojové sadě QSAR – a uvést podrobnosti týkající se této zkoušky v záznamu studie sledované vlastnosti věnovaném pouze této experimentální studii.

4.3 Subakutní toxicita pro ryby (ECOSAR)


a) Úvod

Zkoušky subakutní toxicity pro ryby představují požadavek nařízení REACH, který se vztahuje na všechny látky vyráběné nebo dovážené v množství větším než jedna tona za rok (příloha VIII nařízení REACH). Sledovanou vlastností, která má být odvozena, je LC50, což je letální koncentrace, která způsobí smrt u 50 % ryb.

Program tříd pro ekologické vztahy mezi strukturou a aktivitou (ECOSAR) je souborem modelů QSAR, které předpovídají toxicitu pro vodní prostředí, včetně subakutní toxicity pro ryby. Většina modelů ECOSAR je založena na vztazích mezi koeficientem log Kow a toxicitou (LC50 nebo EC50) a zohledňuje různé strukturální třídy.

POZNÁMKA: Pokud jde o EPI Suite a ECOSAR, ECOSAR je vyvinut a spravován jako samostatný program. Ačkoli byla nejnovější verze programu ECOSAR (v.1.11) zahrnuta do aktuální verze EPI Suite (v.4.11), doporučuje se používat samostatný program ECOSAR, neboť tento program bude uživatele informovat, zda je pro cílovou chemickou látku k dispozici experimentální hodnota, zatímco ECOSAR, který je součástí EPI Suite, tuto funkci

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

⁶ Tento soubor lze stáhnout z programu VEGA kliknutím na záložku „SELECT“ (ZVOLIT), poté na záložku „Environ“ a následně na ikonu s otazníkem  vedle záložky „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ (Model předpovídající snadnou biologickou rozložitelnost (IRFMN)).

b) Jak ověřit spolehlivost předpovědi

informace o modelu (Q)SAR	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
Popis algoritmu	Dostupné v ECOSAR Help ⁷ v oddílu „Interpreting QSAR Class Ref Docs“ (Výklad referenčních dokumentů o třídách v modelu QSAR) a v každém „QSAR Equation Document“ (Dokumentu o rovnicích QSAR) různých chemických tříd.	Viz oddíl 3.1 tohoto praktického průvodce.
Statistické údaje (statistická „správnost“ a podrobnost)	Dostupné pod ECOSAR Help v každém dokumentu o rovnicích QSAR („QSAR Equation Document“) různých chemických tříd.	Viz oddíl 3.1 tohoto praktického průvodce. Uživatel by měl například ověřit, že: <ul style="list-style-type: none"> – R^2 (tj. korelační koeficient nebo koeficient určení) není příliš nízký (například pod hodnotou 0,7), – datových bodů není příliš málo. To je obzvláště důležité vzhledem k tomu, že několik tříd ECOSAR obsahuje pouze jeden nebo velmi málo datových bodů, které mohou vést k nespolehlivým předpovědím. – lineární regrese není založena na rozptýlených datových bodech.

⁷ Na dokument ECOSAR Help lze přejít kliknutím na záložku „Help“ (Pomoc) v horní části okna ECOSAR.

Informace o oblasti použitelnosti	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
<p>Oblast obecné použitelnosti (chemické třídy zahrnuté / nezahrnuté v modelu)</p>	<p>Dostupné v ECOSAR Help v oddílech „Chemicals that should not be profiled“ (Chemické látky, které by neměly být profilovány), „Surfactants“ (Povrchově aktivní činidla) a „Special ECOSAR classes/dyes“ (Zvláštní třídy / barviva ECOSAR).</p>	<p>Uživatel by měl ověřit, zda je jeho chemická látka jednou z těch, které „by neměly být profilovány“ programem ECOSAR nebo které by měly být předpovězeny za použití zvláštní třídy ECOSAR.</p> <p>Dále by měl mít na paměti, že většina modelů ECOSAR je založena na vztazích mezi log Kow a toxicitou (LC50 nebo EC50), které se týkají expozice chemických látek během vodní fáze.</p> <p>U velmi hydrofobních nebo velmi absorpčních látek může být rovněž důležitou expoziční cestou expozice z potravin.</p> <p>Kromě toho mohou další vlastnosti látky vést ke specifickým mechanismům působení (je například větší pravděpodobnost, že látka bude více reaktivní, pokud váže proteiny).</p> <p>Je rovněž třeba mít na paměti, že některé chemické třídy vykazující nadměrnou toxicitou (ve srovnání s výchozím modelem toxicity) nebyly dosud do programu ECOSAR zahrnuty.</p>

Oblast deskriptoru	Dostupné pod ECOSAR Help v každém dokumentu o rovnicích QSAR („QSAR Equation Document“) různých chemických tříd a v okně pro výsledky programu ECOSAR.	<p>Uživatel by měl ověřit, zda molekulová hmotnost (MW) cílové chemické látky nepřekračuje hodnotu 1 000. Molekulová hmotnost cílové chemické látky je uvedena v okně pro výsledky programu ECOSAR.</p> <p>Pokud hodnota log Kow sloučeniny překračuje maximální log Kow modelu pro konkrétní třídu (např. v případě LC50 u ryb za 96 hodin se maximální hodnota log Kow pohybuje v závislosti na jednotlivých modelech tříd mezi 2,6 až 8,2, přičemž tato hodnota je často 5) nebo pokud předpovídaný účinek (např. hodnota LC50 pro ryby za 96 hodin) překračuje hodnoty pro rozpustnost sloučeniny ve vodě, předpověď může být nespolehlivá a může být vhodnější použít údaje týkající se chronické toxicity. Podrobné pokyny týkající se toho, jak ověřit tyto body, jsou uvedeny v oddílu c) níže.</p>
Oblast strukturálního fragmentu	Lze je zjistit z každého dokumentu o rovnicích QSAR (QSAR equation document) pro různé chemické třídy (s výjimkou zvláštních tříd „dyes“ (barviva) a „surfactants“ (povrchově aktivní činidla)).	<p>Každý dokument o vzorcích QSAR obsahuje základní soubor modelu pro specifickou třídu. V těchto základních souborech jsou uvedena čísla CAS a chemické názvy (pokud se u nich nežadá zachování důvěrnosti (DOI)).</p> <p>Informace je třeba vyhledávat ručně, neboť základní soubory nejsou ve formátu, který umožňuje strukturální vyhledávání.</p> <p>Uživatelé jsou k dispozici softwarové programy⁸, které mu v případě potřeby mohou pomoci odvodit chemické struktury. Kromě toho nelze určit celou strukturální oblast modelu v případě, že základní soubor obsahuje sloučeniny DOI.</p>

⁸ Několik softwarových programů umožňuje uživatelům odvodit chemickou strukturu z čísla CAS nebo z chemického názvu. Některé z těchto programů jsou volně dostupné (např. Chempider nebo nástrojová sada OECD pro použití QSAR).

Základní soubor a validační soubor	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
	<p>Základní soubory všech modelů (s výjimkou zvláštních tříd pro barviva a povrchově aktivní činidla) lze získat z dokumentu o rovnicích QSAR pro každou chemickou třídu.</p> <p>U některých sloučenin v základním souboru však byla zachována důvěrnost (DOI).</p> <p>Validační (zkušební) soubory v programu ECOSAR neexistují.⁹</p>	<p>Uživatel by měl ověřit, zda jsou v základním souboru modelu pro konkrétní třídu obsaženy blízké analogy (na základě uvedených čísel CAS nebo chemických názvů).</p> <p>Pokud soubor zahrnuje blízké analogy, uživatel by měl srovnat jejich předpovídanou a experimentální hodnotu.</p>

c) Další informace o programu ECOSAR

- Veškeré předpovědi v programu ECOSAR (s výjimkou předpovědí pro povrchová činidla a barviva) vycházejí z koeficientu log Kow. Program ECOSAR ve výchozím nastavení odhaduje hodnotu Kow za použití modelu KOWWIN. Pokud však uživatelé znají spolehlivě naměřenou hodnotu log Kow, měly by tuto hodnotu vložit do obrazovky pro vložení údajů (viz snímek obrazovky níže). Tato hodnota bude modelem zohledněna a sníží nejistotu předpovědi.

- Jestliže je pro cílovou chemickou látku v základním souboru uveden experimentální výsledek, tento údaj se zobrazí v okně pro výsledky ECOSAR (viz „Available Measured Data from ECOSAR Training Set“ (Dostupné naměřené údaje ze základního souboru ECOSAR) na obrázku níže). V tomto případě se doporučuje oznámit tyto experimentální údaje a odhad ECOSAR ve dvou různých záznamech studie sledované vlastnosti.

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

- Pokud byla dotčená sloučenina přiřazena ke konkrétní třídě (např. třída „Aldehydes, mono“ (Aldehydy, mono), měla by být rovněž vzata v úvahu úroveň této třídy, při které dochází k účinkům, a ne pouze úroveň z třídy „Neutral organics“ (Neutrální organické látky) (tj. výchozí potenciál toxicity). V případě, že program identifikuje několik tříd, se zpravidla doporučuje použít nejkonzervativnější úroveň, při které dochází k účinkům, některé z těchto tříd (a zvážit možný synergický účinek toxicity těchto různých tříd).
- Každý dokument o rovnicích QSAR se týká konkrétní třídy a některé z dokumentů obsahují více informací než jiné pod názvy „APPLICATION“ (Použití) a „LIMITATIONS“ (Omezení) (viz příklady níže). Uživatelé by si proto měli pozorně prostudovat dokument o rovnicích QSAR („QSAR equation document“) pro konkrétní třídu / sledovanou vlastnost, pro niž si přejí získat předpověď.

APPLICATION:

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

LIMITATIONS:

Aliphatic polyamines with greater than 3 aliphatic amines and/or an amine-nitrogen composition of $\geq 25\%$ exhibit excess toxicity based on available CBI data. Insufficient data were available to construct a QSAR, but fish toxicity test data of compounds with 27% amine-nitrogen resulted in LC₅₀ values that were ~100x more toxic than estimations predicted from the aliphatic amine class.

- Jak je uvedeno v tabulce v oddílu b) (viz oblast deskriptoru), pokud hodnota log Kow sloučeniny překračuje maximální hodnotu log Kow modelu pro specifickou třídu nebo pokud předpovídaná hodnota účinku překračuje hodnoty pro rozpustnost sloučeniny ve vodě, předpověď může být nespolehlivá (viz okno pro výsledky ECOSAR níže).

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

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Values used to Generate ECOSAR Profile

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

ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations

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

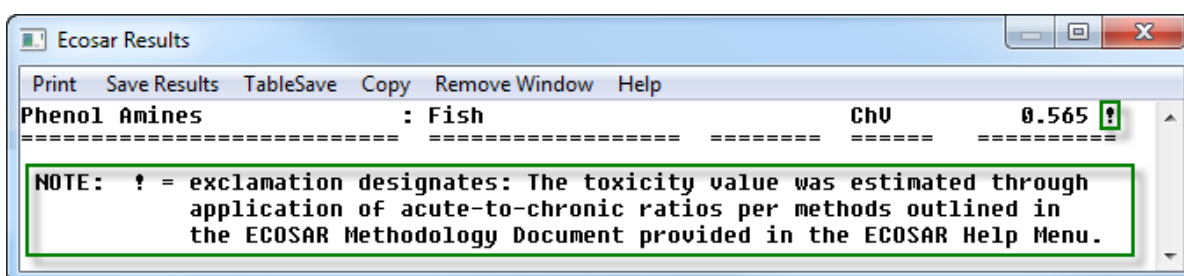
Class Specific LogKow Cut-Offs

 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 lze použít k předpovídání hodnot chronické toxicity. Uživatelé by nicméně měli věnovat pozornost následujícím bodům:
 - Modely (Q)SAR, které jsou k dispozici pro předpovídání těchto chronických hodnot, jsou často založeny na malých až velmi malých základních souborech.
 - Chronická hodnota je definována jako geometrický průměr koncentrace bez pozorovaných účinků (NOEC) a nejnižší koncentrace s pozorovanými účinky (LOEC). Nicméně podle nařízení REACH jsou NOEC koncentrace účinků používané k posouzení údajů týkajících se chronické toxicity pro vodní organismy. Hodnota NOEC se odvodí vydělením chronické hodnoty $\sqrt{2}$.
 - Když v rámci určité třídy chybí naměřené údaje, program ECOSAR používá ukazatele akutní až chronický (ACR). Takové předpovědi jsou v okně pro výsledky ECOSAR označeny vykřičníkem (!) (viz obrazovka níže) a měly by být posuzovány opatrně.



4.4 Akutní toxicita pro potkany (T.E.S.T.)

a) Úvod

Akutní toxicita perorální cestou je požadavkem nařízení REACH, který se vztahuje na všechny látky vyráběné nebo dovážené v množství větším než jedna tona za rok (příloha VII nařízení REACH). Upřednostňovaným zkušebním druhem podle pokynů pro zkoušku OECD je potkan a sledovanou vlastností, která má být odvozena, je LD50 (zpravidla vyjádřena v mg/kg tělesné hmotnosti).

Většina softwarových programů, které předpovídají akutní toxicitu perorální cestou, je komerčních, s výjimkou programu T.E.S.T. (z angl. Toxicity Estimation Software Tool (softwarový nástroj pro odhad toxicity)), který je volně zpřístupněn Agenturou Spojených států na ochranu životního prostředí (US EPA). Tento nástroj nabízí čtyři různé metody k předpovězení akutní toxicity perorální cestou pro potkany: hierarchická metoda, FDA, metoda „nejbližší soused“ a metoda konsensu.

Metoda konsensu předpovídá toxicitu jednoduše na základě průměru předpovídaných hodnot toxicity zjištěných pomocí ostatních tří metod (hierarchické, FDA a metody „nejbližšího souseda“).

Této metodě konsensu by měla být dána přednost před ostatními metodami, jelikož dosáhla nejlepších výsledků, pokud jde o přesnost a využití předpovědi ve srovnání se zbývajícími třemi metodami. Pro ověření spolehlivosti předpovědí vytvořených na základě této metody konsensu by uživatel měl posoudit spolehlivost ostatních tří metod. Informace uvedené v následující tabulce se proto týkají všech těchto čtyř metod.

V době vypracování této příručky byla aktuální verzí nástroje T.E.S.T. verze 4.11, která byla použita při přípravě tohoto příkladu.

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

b) Jak ověřit spolehlivost předpovědi

informace o modelu (Q)SAR	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
Popis algoritmu	Dostupné v uživatelské příručce programu T.E.S.T. ¹⁰ , v oddílech 1.2 a 2.2 nazvaných „metodiky QSAR“.	<p>V oddílu 2.2 uživatelské příručky jsou transparentně popsány čtyři metody. Je třeba uvést, že žádná z nich nezahrnuje mechanistické interpretace.</p> <p>Hierarchická metoda a metoda FDA jsou založeny na shlukové analýze a genetických algoritmech, jejichž výsledkem jsou rovnice (a deskriptory), které se liší v závislosti na cílové chemické látce.</p> <p>V případě metody „nejbližšího souseda“ se předpovídaná toxicita stanoví jako průměr toxicit tří nejpodobnějších chemických látek (strukturálních analogů) v základním souboru.</p>
Statistické údaje (statistická „správnost“ a podrobnost)	Dostupné v uživatelské příručce v oddílech 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 a 4.4.1.	<p>V oddíle 4.4.1 uživatelské příručky je uvedeno, že R^2 je nižší než 0,6 pro hierarchickou metodu, metodu FDA a metodu „nejbližšího souseda“ a že $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ je vyšší než 0,1 pro všechny čtyři metody.</p> <p>Tyto metody tudíž nesplňují podmínky týkající se přijatelné prediktivní schopnosti, jak je uvedeno v oddílu 3.3.1 programu T.E.S.T. Uživatelská příručka</p> <p>V oddílu 4.4.1 uživatelské příručky se kromě toho uvádí, že <i>„Statistiky týkající se předpovědi pro tuto sledovanou vlastnost nebyly tak dobré jako v případě jiných sledovaných vlastností. To není nijak překvapující, neboť dotčená sledovaná vlastnost se vyznačuje vysokým stupněm experimentální nejistoty a modelování se v jejím případě ukázalo složitější než u ostatních sledovaných vlastností“</i>.</p>

¹⁰ Na uživatelskou příručku lze přejít kliknutím na záložku „Help“ (Pomoc) v pravé horní části okna T.E.S.T.

Informace o oblasti použitelnosti	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
Oblast obecné použitelnosti (chemické třídy zahrnuté / nezahrnuté v modelu)	Dostupné v uživatelské příručce programu T.E.S.T., v oddílu 3.4.	<p>V oddílu 3.4 uživatelské příručky je například uvedeno, že „<i>soli, nedefinované izomerické směsi, polymery nebo směsi byly [ze základního souboru] odstraněny</i>“.</p> <p>Pro tyto typy látek by proto neměly být vytvářeny předpovědi pomocí programu T.E.S.T.</p>
Oblast deskriptoru	Informace lze nalézt v uživatelské příručce T.E.S.T. (v oddílech 2.1, 2.2.1 a 2.2.2).	<p>V případě hierarchické metody a metody FDA lze v rovnici modelu použít 797 deskriptorů v závislosti na cílové chemické látce.</p> <p>Tyto metody vytvoří předpověď pouze v případě, že se cílová chemická látka nachází v rozmezích hodnot deskriptoru pro chemické látky v klastru (jedná se o deskriptory objevující se v modelu klastru).</p> <p>Pokud jde o metodu „nejbližšího souseda“, rozdíly v deskriptorech mezi cílovou chemickou látkou a jejími strukturálními analogy nejsou programem T.E.S.T. brány v úvahu.</p> <p>V zájmu zvýšení důvěryhodnosti předpovědí vytvořených pomocí těchto tří metod by uživatel potenciálně mohl ověřit, že se cílová chemická látka nachází v rozpětích hodnot log Kow a molekulové hmotnosti sloučenin v klastru (nebo jejich tří nejbližších sousedů).</p>
Oblast strukturálního fragmentu	Příslušné informace lze nalézt v uživatelské příručce programu T.E.S.T. (v oddílech 2.2.1 a 2.2.2).	<p>Hierarchická metoda a metoda FDA vytvoří předpověď pouze v případě, že je pro sloučeniny v klastru uveden alespoň jeden příklad každého fragmentu obsaženého v cílové chemické látce.</p> <p>Pokud jde o metodu „nejbližšího souseda“, strukturální rozdíly mezi cílovou chemickou látkou a jejími strukturálními analogy nejsou programem T.E.S.T. brány v úvahu.</p> <p>Uživatelé by proto měli tyto body vizuálně ověřit v oznámení T.E.S.T.</p>

Základní soubor a validační soubor	Kde tyto informace hledat	Jak tyto informace používat
	<p>Oznámení o výsledcích každé ze čtyř metod zobrazí předpovědi pro nejpodobnější chemické látky ve validačním souboru (tj. souboru předpovědí nebo externím zkušebním souboru) a následně předpovědi pro nejpodobnější chemické látky v základním souboru.</p> <p>Kromě toho lze stáhnout základní a validační soubor ve formátu SDF prostřednictvím odkazu uvedeného v dolní části této internetové stránky: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</p>	<p>V oznámení výsledků každé metody by měl uživatel u předpovědí vytvořených na základě analogů ve validačním a základním souboru ověřit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zda se tyto předpovídané hodnoty přibližují experimentálním hodnotám a • zda průměrná absolutní odchylka u těchto analogů není větší než průměrná absolutní odchylka celého souboru (v případě, že ano, se zobrazí červená buňka namísto zelené).

c) Další informace o programu T.E.S.T.

- Pokud pro cílovou látku v základním souboru nebo ve validačním souboru (tj. souboru předpovědí nebo externím zkušebním souboru) existuje experimentální výsledek, tyto údaje se zobrazí v oznámení výsledků T.E.S.T. (viz „poznámka^a“ na obrazovce níže). Uživatel může tuto experimentální hodnotu ověřit kliknutím na název zdroje (v příkladu níže kliknutím na „ChemidPlus“). V tomto případě se doporučuje oznámit tyto experimentální údaje a odhad T.E.S.T. ve dvou různých záznamech studie sledované vlastnosti.

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.

- Některé metody (hierarchická, FDA a metoda skupinového příspěvku) uvádějí v oznámení o výsledcích predikční interval („Prediction interval“) (tj. 90% interval spolehlivosti). Při používání těchto metod by měl uživatel ověřit, zda se tento interval nepřekrývá s regulační prahovou hodnotou (např. prahové hodnoty stanovené v CLP, prahové hodnoty pro perzistentní, bioakumulativní a toxické (PBT) látky, nebo prahové hodnoty týkající se posouzení rizik).

Příloha 1. Modely QSAR vztahující se ke sledovaným vlastnostem podle nařízení REACH

Počítačové programy QSAR zahrnuté v tomto dodatku jsou všeobecně známé a jsou zde uvedeny za účelem informování žadatelů o registraci podle nařízení REACH o dostupnosti modelů QSAR pro každou ze sledovaných vlastností podle REACH. Nejedná se nicméně o taxativní seznam dostupných programů ani o seznam předpisově validovaných modelů QSAR. Většinu toxikologických a ekotoxikologických informací požadovaných podle nařízení REACH lze zřídka získat pouze s využitím předpovědí QSAR.

a. Fyzikálně-chemické vlastnosti

Sledovaná vlastnost	Softwarový nástroj	Modely/moduly	Volně dostupný nebo komerční
Bod tání / tuhnutí	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Volně dostupný
Bod varu	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Volně dostupný
	T.E.S.T. (US EPA)	Běžný bod varu	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul bod varu / tlak par	Komerční
Relativní hustota	T.E.S.T. (US EPA)	Hustota	Volně dostupný
Tlak par	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Volně dostupný
	T.E.S.T. (US EPA)	Tlak par při 25 °C	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul bod varu / tlak par	Komerční
Povrchové napětí	T.E.S.T. (US EPA)	Povrchové napětí při 25 °C	Volně dostupný
Rozpustnost ve vodě	EPI Suite (US EPA)	WSKOW a WATERNT	Volně dostupný
	T.E.S.T. (US EPA)	Rozpustnost ve vodě při 25 °C	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul rozpustnost ve vodě	Komerční
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fyzikálně-chemický a biofarmaceutický modul	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	Deskriptory ADMET	Komerční
Rozdělovací koeficient (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Volně dostupný
	VEGA (IRFMN)	Modely LogP	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul LogP	Komerční
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fyzikálně-chemický a biofarmaceutický modul	Komerční
	JChem (ChemAxon)	LogP/logD predictor	Komerční
Bod vzplanutí	T.E.S.T. (US EPA)	Bod vzplanutí	Volně dostupný

Disociační konstanta	Dánská databáze QSAR (DTU)	pKa z ACD/Labs	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul pKa	Komerční
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fyzikálně-chemický a biofarmaceutický modul	Komerční
	JChem (ChemAxon)	Prediktor pKa	Komerční
Viskozita	T.E.S.T. (US EPA)	Viskozita při teplotě 20 °C	Volně dostupný

b. Sledované vlastnosti týkající se osudu a cest látky v životním prostředí

Sledovaná vlastnost ¹¹	Softwarový nástroj	Modely/moduly	Volně dostupný nebo komerční
Hydrolyza	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Volně dostupný
Snadná biologická rozložitelnost	Dánská databáze QSAR (DTU)	Model nesnadné biologické rozložitelnosti z DTU	Volně dostupný
	EPI Suite (US EPA)	BOWIN a BioHCwin	Volně dostupný
	VEGA (IRFMN)	Model IRFMN	Volně dostupný
	CATALOGIC (LMC)	Několik modelů založených na pokynech 301 OECD	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	Model aerobní biologické rozložitelnosti	Komerční
	Meta-PC (MultiCASE)	Odborná pravidla týkající se aerobní mikrobiální biologické rozložitelnosti	Komerční
Bioakumulace ve vodních druzích	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Volně dostupný
	T.E.S.T. (US EPA)	Bioakumulační faktor	Volně dostupný
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, Meylan a model KNN / model analogického přístupu	Volně dostupný
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox model bundle	Komerční
	CATALOGIC (LMC)	Dva modely založené na výchozích údajích BCF	Komerční
Screening adsorpce nebo desorpce	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Volně dostupný

¹¹ Požadavek nařízení REACH „Simulační zkoušky ve vodě, půdě nebo sedimentu a určení produktů rozkladu“ není v této tabulce zahrnut, neboť podle našich informací nejsou pro tuto sledovanou vlastnost k dispozici žádné nástroje / modely QSAR.

c. Ekotoxikologické sledované vlastnosti

Sledovaná vlastnost ¹²	Softwarový nástroj	Modely/moduly	Volně dostupný nebo komerční
Subakutní toxicita pro ryby	Dánská databáze QSAR (DTU)	Hodnota LC50 za 96 hodin u střevle potoční z DTU	Volně dostupný
	ECOSAR (US EPA)	Ryby, 96 hod., LC50	Volně dostupný
	T.E.S.T. (US EPA)	LC50 u střevle potoční (96 hod.)	Volně dostupný
	VEGA (IRFMN)	Klasifikace SarPy/IRFMN a model KNN / model analogického přístupu	Volně dostupný
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul toxicity	Komerční
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balíček modelu EcoTox	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	LC50 u střevle potoční	Komerční
Chronická toxicita pro ryby	ECOSAR (US EPA)	Ryby, ChV ¹³	Volně dostupný
Subakutní toxicita pro vodní bezobratlé živočichy (daphnia)	Dánská databáze QSAR (DTU)	Hodnoty EC50 za 48 h u Daphnia magna z DTU	Volně dostupný
	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, 48 h, LC50	Volně dostupný
	T.E.S.T. (US EPA)	LC50 u Daphnia Magna (48 h)	Volně dostupný
	VEGA (DEMETRA)	LC50 u Daphnia Magna (48 h)	Volně dostupný
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul toxicity	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	EC50 u Daphnia	Komerční
Chronická toxicita pro vodní bezobratlé živočichy (daphnia)	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Volně dostupný
Toxicita pro vodní rostliny (řasy)	Dánská databáze QSAR (DTU)	Hodnoty EC50 u Pseudokirchneriella s. za 72 h z DTU	Volně dostupný
	ECOSAR (US EPA)	Hodnoty EC50 pro zelené řasy za 96 h.	Volně dostupný
Subakutní toxicita u	ECOSAR (US EPA)	Hodnoty LC50 za 14 dní pro	Volně

12 Následující požadavky nařízení REACH nejsou v této tabulce zahrnuty, neboť podle našich informací nejsou k dispozici žádné nástroje / modely QSAR pro tyto sledované vlastnosti: Toxicita pro vodní mikroorganismy (zkouška inhibice respirace aktivovaného kalu), Chronická toxicita u organismů v sedimentu, Chronická toxicita pro suchozemské bezobratlé živočichy, Subakutní toxicita pro suchozemské rostliny, Chronická toxicita pro suchozemské rostliny, Toxicita pro suchozemské mikroorganismy a Chronická toxicita pro ryby.

13 Další informace o těchto chronických hodnotách naleznete v oddílu 4.3 c) tohoto praktického průvodce.

Sledovaná vlastnost¹²	Softwarový nástroj	Modely/moduly	Volně dostupný nebo komerční
suchozemských bezobratlých		žížaly	dostupný

d. Toxikologické sledované vlastnosti

Sledovaná vlastnost	Softwarový nástroj	Modely/moduly	Volně dostupný nebo komerční
Akutní toxicita	Dánská databáze QSAR (DTU)	Modely pro akutní toxicitu u hlodavců z ACD/Labs	Volně dostupný
	T.E.S.T. (US EPA)	LD50 u potkanů perorální cestou	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul akutní toxicity	Komerční
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul toxicity	Komerční
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balíček modelu AcuteTox	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	LD50 u potkanů perorální cestou a LC50 u potkanů v případě inhalační toxicity	Komerční
Dráždivost pro kůži nebo žíravost pro kůži	Dánská databáze QSAR (DTU)	Model dráždivosti pro kůži	Volně dostupný
	Nástrojová sada OECD pro použití QSAR	Pravidla BFR pro začlenění do kategorie dráždivost / žíravost pro kůži	Volně dostupný
	ToxTree (JRC)	Dráždivost / žíravost pro kůži	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul dráždivosti	Komerční
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balíček modelu pro toxicitu pro kůži / oči	Komerční
	Derek (Lhasa)	Riziko dráždivosti (pro kůži)	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	dráždivé pro kůži	Komerční
Podráždění očí	Nástrojová sada OECD pro použití QSAR	Pravidla BFR pro začlenění do kategorie dráždivost / žíravost pro oči	Volně dostupný
	ToxTree (JRC)	Žíravost a dráždivost pro kůži a oči	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul dráždivosti	Komerční
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balíček modelu pro toxicitu pro kůži / oči	Komerční
	Derek (Lhasa)	Riziko dráždivosti (pro oči)	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	Dráždivost pro oči	Komerční
Senzibilizace kůže	Dánská databáze QSAR (DTU)	Model alergické kontaktní dermatitidy	Volně dostupný
	Nástrojová sada OECD pro použití QSAR	Upozornění modelem OASIS na vazbu na proteiny při senzibilizaci kůže	Volně dostupný
	ToxTree (JRC)	Oblasti reaktivity na senzibilizaci kůže	Volně dostupný
	VEGA (IRFMN)	Model CAESAR	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul dráždivosti	Komerční
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balíček modelu pro toxicitu pro	Komerční

Sledovaná vlastnost	Softwarový nástroj	Modely/moduly	Volně dostupný nebo komerční
		kůži / oči	
	Derek (Lhasa)	Senzibilizace kůže	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	Senzibilizace kůže	Komerční
	TIMES (LMC)	Senzibilizace kůže autooxidací	Komerční
Toxicita po opakovaných dávkách	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul toxicity	Komerční
	CASE Ultra (MultiCASE)	Několik balíčků modelu spojených s toxicitou po opakovaných dávkách	Komerční
	Derek (Lhasa)	Několik sledovaných vlastností týkajících se toxicity po opakovaných dávkách	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	LOAEL pro chronickou toxicitu u potkanů (perorální cestou)	Komerční
	Leadscope	Několik modelů spojených s toxicitou po opakovaných dávkách	Komerční
Genová mutace u bakterií <i>in vitro</i> (Amesův test)	Dánská databáze QSAR (DTU)	Modely pro Amesův test	Volně dostupný
	Nástrojová sada OECD pro použití QSAR	Několik profilovačů (upozornění) souvisejících s touto sledovanou vlastností	Volně dostupný
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenita	Volně dostupný
	ToxTree (JRC)	Upozornění ISS na mutagenitu <i>In vitro</i> (Amesův test)	Volně dostupný
	VEGA (IRFMN)	Modely CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS a KNN/model analogického přístupu	Volně dostupný
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul genotoxicity	Komerční
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balíček modelu pro bakteriální mutagenitu	Komerční
	Derek a Sarah (Lhasa)	Mutagenita <i>in vitro</i>	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	Amesův test mutagenity	Komerční
	Leadscope	Sada pro odborná upozornění Genetox a sada pro zkoušky genetické toxicity neprováděné na člověku	Komerční
	TIMES (LMC)	Amesův test mutagenity	Komerční
Mutagenita (jiné sledované vlastnosti než genová mutace <i>in vitro</i> u bakterií)	Dánská databáze QSAR (DTU)	Modely pro sledované vlastnosti týkající se genotoxicity	Volně dostupný
	Nástrojová sada OECD pro použití QSAR	Několik profilovačů (upozornění) souvisejících s mutagenitou	Volně dostupný
	ToxTree (JRC)	Několik rozhodovacích schémat souvisejících s mutagenitou	Volně dostupný
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balíček modelu EcoTox	Komerční
	Derek (Lhasa)	Poškození chromozomu <i>in vitro</i>	Komerční
	Leadscope	Sada pro zkoušky genetické toxicity neprováděné na člověku	Komerční

Sledovaná vlastnost	Softwarový nástroj	Modely/moduly	Volně dostupný nebo komerční
	TIMES (LMC)	Několik modelů spojených s mutagenitou	Komerční
Toxicita pro reprodukci	Dánská databáze QSAR (DTU)	Modely pro endokrinní sledované vlastnosti a model pro teratogenní potenciál u člověka.	Volně dostupný
	VEGA (IRFMN)	Modely CAESAR a PG	Volně dostupný
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul toxicity	Komerční
	CASE Ultra (MultiCASE)	Několik balíčků modelu spojených s reprodukční a vývojovou toxicitou	Komerční
	Derek (Lhasa)	Několik sledovaných vlastností týkajících se reprodukční toxicity	Komerční
	Discovery Studio (Accelrys)	Potenciál vývojové toxicity	Komerční
	Leadscope	Několik modelů spojených s reprodukční a vývojovou toxicitou	Komerční
	TIMES (LMC)	Modely efektivní vazby na androgen, AHR a estrogen (receptor)	Komerční

e. Informace o dánské databázi (Q)SAR

Nová verze dánské databáze (Q)SAR byla vydána v listopadu 2015 a je veřejně dostupná na následujícím odkazu: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Tato databáze obsahuje předpovědi (Q)SAR týkající se fyzikálně-chemických vlastností, ekotoxicity, osudu v životním prostředí, ADME a toxicity pro více než 600 000 chemických struktur.

Tam, kde to bylo možné, byly ve třech softwarových systémech CASE Ultra (MultiCASE) a SciQSAR modelovány modely Dánské technické univerzity a některé komerční modely. Do této databáze byly rovněž zahrnuty některé modelové předpovědi ACD/Labs a US EPA (EPI Suite a ECOSAR).

Je však třeba poznamenat, že tato databáze neumožňuje zpřesnění předpovědí jako je tomu u některých zdrojových softwarových programů (např. ECOSAR). Kromě toho databáze neposkytuje tolik podrobných údajů o výsledcích jako zdrojové softwarové programy a není pravidelně aktualizována. Kdykoli je to proto možné, předpovědi vytvořené databází by měly být srovnány s výsledky získanými za použití samotných zdrojových softwarových programů.

Žadatel o registraci podle nařízení REACH, který by ve své registrační dokumentaci v nástroji IUCLID rád oznámil předpověď vytvořenou prostřednictvím dánské databáze (Q)SAR, by měl rovněž ověřit, zda je model (Q)SAR platný – srovnáním bodů uvedených v oddílu 3.1 tohoto praktického průvodce s informacemi uvedenými ve formuláři QMRF modelu –, a měl by připojit formulář QPRF (pro každou předpověď) ke každému záznamu studie sledovaných vlastností v nástroji IUCLID.

Příloha 2. Další pokyny a odkazy

a. Pokyny poskytující informace o (Q)SAR

Užitečné informace jsou uvedeny v různých kapitolách [Pokynů k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti](#) :

Kapitola R.4: Hodnocení dostupných informací, se souhrnem, jak používat údaje, které nebyly získány ze zkoušek, nýbrž použitím modelů (Q)SAR (kapitola R.4.3.2.1 – údaje (Q)SAR)

Kapitola R.6: (Q)SAR a sdružování chemických látek do skupin obsahuje část věnovanou výpočetním metodologiím (kapitola R.6.1 pokynů k modelům (Q)SAR).

Kapitola R.7: Specifické pokyny pro jednotlivé sledované vlastnosti nabízí příslušné nástroje a přístupy pro jednotlivé sledované vlastnosti.

Kapitola R.8: Charakterizace vztahu mezi dávkou [koncentrací] a odezvou, pokud jde o lidské zdraví: co se týče lidského zdraví, určuje dostupné modely (Q)SAR, které mohou být vhodné zejména pro identifikaci nebezpečnosti, zejména v rámci přístupu založeného na průkaznosti důkazů.

Kapitola R.10: Charakterizace vztahu mezi dávkou [koncentrací] a odezvou, pokud jde o životní prostředí představuje několik nástrojů (Q)SAR, které lze použít k určení odhadů koncentrací, při nichž nedochází k nepříznivým účinkům (PNEC) (kapitola R.10.2.2.2 – (Q)SAR a sdružování do skupin).

Kapitola R.11: Posuzování PBT odkazuje na informace o použití údajů o rozkladu a bioakumulaci, které nepocházejí ze zkoušek, pro perzistentní, bioakumulativní a toxické (PBT) chemické látky.

b. Další užitečné odkazy

Nástrojová sada OECD pro použití QSAR: <http://www.qsartoolbox.org/>

Globální portál OECD (eChemPortal)

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

Příručka „Jak připravit dokumentaci pro registraci a oznamování PPORD“:

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

„Praktický průvodce: Jak používat alternativy ke zkouškám na zvířatech a vyhovět požadavkům na informace pro účely registrace podle nařízení REACH“:

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

„Praktický průvodce pro vedoucí pracovníky malých a středních podniků a koordinátory pro nařízení REACH: Jak vyhovět požadavkům na informace při 1–10 tunách za rok a 10–100 tunách za rok“: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

EVROPSKÁ AGENTURA PRO CHEMICKÉ LÁTKY
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKY, FINSKO
ECHA.EUROPA.EU