

Praktická príručka

Ako používať a oznamovať modely (Q)SAR

Verzia 3.1 – júl 2016

ABC

Verzia	Zmeny	Dátum
Verzia 1.0	Prvé vydanie	marec 2010
Verzia 2.0	Revízia praktickej príručky týkajúca sa štruktúry a obsahu. Aktualizácia zahŕňa: <ul style="list-style-type: none"> opravu nefunkčných hypertextových prepojení v celom dokumente; zmeny v snímkach obrazovky aplikácie IUCLID a úprava súvisiaceho textu pre lepšiu zrozumiteľnosť; v časti 2: Ako začať pracovať s modelmi (Q)SAR sa rieši prístup k nástrojom vyvinutým v rámci projektov výskumu a vývoja. 	december 2012
Verzia 3.0	Revízia praktickej príručky týkajúca sa štruktúry a obsahu. Aktualizácia zahŕňa: <ul style="list-style-type: none"> aktualizáciu informácií v častiach 2 a 3; pridanie časti (časť 4) s praktickými príkladmi o tom, ako posúdiť spoľahlivosť predpokladov QSAR s niektorými programami QSAR; pridanie dodatku (dodatok 1) s príkladmi (neúplný zoznam) programov (Q)SAR dostupných pre každý požadovaný sledovaný parameter podľa nariadenia REACH. 	marec 2016
Verzia 3.1	Revízia časti 3.4, aby odrážala zmeny zavedené v aplikácii IUCLID 6.	júl 2016

Praktická príručka – Ako používať a oznamovať modely (Q)SAR

Referenčné číslo: ECHA-16-B-09-SK
Kat. číslo: ED-AE-16-105-SK-N
ISBN: 978-92-9495-205-9
ISSN: 1831-6662
DOI: 10.2823/93453
Dátum vydania: júl 2016
Jazyk: SK

© Európska chemická agentúra 2016
 Obálka © Európska chemická agentúra

Ak máte ďalšie otázky alebo poznámky týkajúce sa tohto dokumentu, pošlite ich prostredníctvom formulára žiadosti o informácie (s uvedením referenčného čísla a dátumu vydania). Formulár žiadosti o informácie sa nachádza na stránke s kontaktnými údajmi agentúry ECHA:
<http://echa.europa.eu/contact>.

Odmietnutie zodpovednosti: Toto je pracovné znenie dokumentu, ktorý bol pôvodne uverejnený v angličtine. Dokument v pôvodnom znení je k dispozícii na webovej stránke agentúry ECHA.

Európska chemická agentúra

Poštová adresa: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Fínsko
 Adresa pre návštevy: Annankatu 18, Helsinki, Fínsko

Obsah

1. ÚVOD	4
2. AKO ZAČAŤ PRACOVAŤ S MODELMI (Q)SAR	5
2.1 Vymedzenie pojmov.....	5
2.2 Charakterizácia látok	5
2.3 Experimentálne výsledky	5
2.4 Podmienky používania výsledkov modelov (Q)SAR.....	6
2.5 Stratégia používania výsledkov modelov (Q)SAR	6
3. AKO SKONTROLOVAŤ PREDPOKLAD QSAR	8
3.1 Je model (Q)SAR platný?.....	8
3.2 Patrí látka do oblasti použitia modelu (Q)SAR?	9
3.3 Je predpoklad primeraný na účely klasifikácie a označovania alebo hodnotenia rizík?	10
3.4 Ako oznamovať predpoklady modelu (Q)SAR v aplikácii IUCLID.....	12
4. PRAKTICKÉ PRÍKLADY	17
4.1 Log Kow (EPI Suite)	17
4.2 Ľahká biodegradovateľnosť (VEGA)	21
4.3 Krátkodobá toxicita pre ryby (ECOSAR)	24
4.4 Akútna toxicita pre potkany (T.E.S.T.).....	29
DODATOK 1. MODEL Y QSAR SÚVISIACE SO SLEDOVANÝMI PARAMETRAMI PODĽA NARIADENIA REACH	33
DODATOK 2. ĎALŠIE USMERŇOVACIE DOKUMENTY A ODKAZY	39

1. Úvod

V prílohe XI k nariadeniu REACH sa predpokladá možnosť prispôsobenia štandardného režimu testovania používaním iných než testovacích metód, ako napríklad (kvantitatívnych) vzťahov štruktúry a aktivity [(Q)SAR] v prípade splnenia určitých podmienok.

Táto praktická príručka rozširuje kapitolu o modeloch (Q)SAR dostupnú v praktickej príručke Ako používať alternatívy testovania na zvieratách, aby boli splnené požiadavky na informácie podľa nariadenia REACH.

Poskytuje prehľad o dôležitých aspektoch, ktoré je potrebné zohľadniť pri predpokladaní vlastností látok pomocou modelov (Q)SAR, ako sú vymedzené v nariadení REACH – aspekty, na ktoré agentúra ECHA takisto prihliada pri vyhodnocovaní výsledkov modelov (Q)SAR. Táto praktická príručka poskytuje aj užitočné príklady vhodných postupov predpokladov na základe široko používaných a voľne dostupných softvérových programov na modely (Q)SAR.

Časť 2 tohto dokumentu poskytuje všeobecné informácie o modeloch (Q)SAR a ich používaní.

V časti 3 sa vysvetľujú podmienky, ktoré musia byť splnené na používanie predpokladov (Q)SAR podľa nariadenia REACH. Registrujúcim sa odporúča, aby tieto úvahy výslovne zahrnuli do svojich registračných dokumentácií.

V časti 4 sa uvádzajú praktické príklady založené na voľne dostupných a bežne používaných programoch (Q)SAR.

Dodatok 1 obsahuje príklady (neúplný zoznam) programov (Q)SAR dostupných pre každý požadovaný sledovaný parameter podľa nariadenia REACH.

V dodatku 2 sa uvádzajú prepojenia na ďalšie usmerňovacie dokumenty a nástroje, ktoré poskytujú ďalšie informácie o používaní modelov QSAR.

2. Ako začať pracovať s modelmi (Q)SAR

2.1 Vymedzenie pojmov

Model vzťahu štruktúry a aktivity (SAR) a model kvantitatívneho vzťahu štruktúry a aktivity (QSAR), ktoré sa spoločne označujú ako modely (Q)SAR – sú teoretické modely, ktoré sa môžu použiť na kvantitatívne alebo kvalitatívne predpokladanie fyzikálno-chemických, biologických (napr. (eko)toxikologický sledovaný parameter) vlastností zlúčenín a osudu týchto zlúčenín v životnom prostredí na základe poznatkov o ich chemickej štruktúre.

Model SAR je kvalitatívny vzťah, v ktorom sa spája (pod)štruktúra s prítomnosťou alebo neprítomnosťou zisťovanej vlastnosti alebo aktivity.

Model QSAR je matematický model, v ktorom sa spája jeden kvantitatívny parameter alebo viac kvantitatívnych parametrov odvodených z chemických štruktúr a kvantitatívny stupeň vlastnosti alebo aktivity.

V tomto dokumente sa chemická látka, pre ktorú sa sledovaný parameter odhaduje na základe modelu (Q)SAR, označuje ako cieľová chemická látka. V iných zdrojoch sa táto cieľová chemická látka môže nazývať „dotazovaná zlúčenina“ alebo „vstupná štruktúra“.

2.2 Charakterizácia látok

Chemická štruktúra sa musí dobre definovať podľa [Usmernenia pre identifikáciu a pomenúvanie látok v rámci nariadenia REACH](#). Je potrebné uviesť všetky jednotlivé zložky mnohozložkových látok. Zloženie dobre definovaných látok musí obsahovať aj známe nečistoty (a prísady, ak existujú).

V prípade látok neznámeho alebo variabilného zloženia, produktov komplexných reakcií alebo biologických materiálov (UVCB) je potrebné odborné stanovisko, aby bolo možné rozhodnúť o tom, či sa dajú identifikovať štruktúry, ktoré sú reprezentatívne pre látku. Takisto je potrebné identifikovať aj stabilné produkty premeny. Zvyčajne sa vyžaduje vhodné štruktúrne znázornenie chemikálie (SMILES, súbor mol atď.).

2.3 Experimentálne výsledky

Vo všeobecnosti platí, že ak sú k dispozícii spoľahlivé a primerané experimentálne (namerané) výsledky, mali by prevážiť nad odhadovanými hodnotami posúdenia rizika a klasifikácie a označovania látky.

Preto pred použitím modelov (Q)SAR na predpokladanie konkrétnej vlastnosti látky je dôležitým prvým krokom zhromaždiť všetky dostupné informácie o látke. Na tento účel je k dispozícii veľa zdrojov informácií, ktoré sú podrobnejšie vysvetlené v [Usmernení k požiadavkám na informácie a hodnoteniu chemickej bezpečnosti – kapitola R.3: Zhromažďovanie informácií](#).

Spomedzi týchto zdrojov obsahuje súbor nástrojov OECD [QSAR Toolbox](#) jednu z najväčších zbierok verejne dostupných údajov a poskytuje podrobné informácie o tom, ako sa majú používať.

Okrem toho sa vo väčšine softvérových programov (Q)SAR uvádza, či ich prípravný súbor¹ obsahuje experimentálne výsledky pre cieľovú chemickú látku. V tomto prípade by používateľ mal uprednostniť tieto existujúce experimentálne údaje pred predpokladanými údajmi, ak existujú dostatočné náznaky, že experimentálne údaje sú dobrej kvality.

2.4 Podmienky používania výsledkov modelov (Q)SAR

Niekoľko modelov (Q)SAR bolo zahrnutých do softvérových programov, ktoré sa jednoducho používajú. Na overenie ich spoľahlivosti a primeranosti sa však vyžadujú skúsenosti a dôkladné pochopenie modelov (Q)SAR.

Výsledky modelov (Q)SAR možno použiť namiesto testovania, ak sú splnené podmienky stanovené v prílohe XI (bod 1.3) nariadenia REACH:

- (i) musí sa použiť model (Q)SAR, ktorého vedecká validita bola potvrdená;
- (ii) látka by mala patriť do oblasti, pre ktorú model (Q)SAR platí;
- (iii) predpoklad by mal byť vhodný na regulačné účely a
- (iv) informácie musia byť dôkladne zdokumentované.

Posúdenie prvých troch uvedených bodov sa zrejme začlení do registračnej dokumentácie, ak sa vlastnosti látky predpokladajú pomocou modelov (Q)SAR.

V časti 3 tejto praktickej príručky sú uvedené podrobné informácie o tom, ako urobiť toto posúdenie.

2.5 Stratégia používania výsledkov modelov (Q)SAR

Vo všeobecnosti **sa odporúča používať výsledky modelov (Q)SAR ako súčasť prístupu založeného na váhe dôkazov** alebo ako podporné informácie. Predpoklady (Q)SAR môžu napríklad podporiť výsledky z testov, ktoré neboli vykonané podľa dobrej laboratórnej praxe (DLP) alebo podľa akceptovaných pokynov, ak sa tieto predpoklady zhodujú s experimentálnymi výsledkami. Kompilácia niekoľkých predpokladov s nepriraditeľnou kvalitou nemôže sama o sebe viesť k prispôbeniu.

Pri použití modelov (Q)SAR **sa odporúča spustiť všetky modely (Q)SAR**, ktoré má registrujúci k dispozícii pre sledovaný parameter, ktorý sa má splniť, najmä ak sú modely navzájom nezávislé (napríklad algoritmy sú založené na rôznych deskriptoroch, štruktúrálnych upozorneniach alebo prípravných súboroch). Zhoda medzi predpokladmi vytvorenými z nezávislých a vedecky platných modelov (Q)SAR zvyšuje dôveru pri spoliehaní sa na predpoklady.

Predpoklady, ktoré spĺňajú len niektoré podmienky uvedené v prílohe XI k nariadeniu REACH (bod 1.3), by sa nemali brať do úvahy alebo by sa mali vysvetliť dôvody na zahrnutie týchto predpokladov, ak sa usudzuje, že zahrnutie týchto predpokladov prinesie nejaké výhody. Ak zostávajúce (platné a primerané) predpoklady vykazujú malé kvantitatívne rozdiely, na ďalšie posúdenie sa má vybrať najkonzervatívnejší výsledok. Ak zostávajúce predpoklady vykazujú značné kvantitatívne rozdiely, registrujúci musí rozhodnúť, či by tieto rozdiely mohli ovplyvniť hodnotenie rizika (na preukázanie bezpečného používania) a/alebo klasifikáciu a označovanie.

¹ Súborný údaj používaný pri tvorbe modelu (Q)SAR.

Ak je záverom predpokladu (Q)SAR kvantitatívny výsledok, majte na pamäti, že **čím bližšie je predpokladaný výsledok k regulačnej hraničnej hodnote, tým presnejší musí byť predpoklad**. Napríklad ak model (Q)SAR predpokladá hodnotu LC₅₀ (pre ryby počas 96 hodín) 1,2 mg/l, táto predpokladaná hodnota musí byť úplne spoľahlivá, aby sa zaručilo, že skutočná hodnota LC₅₀ látky nie je nižšia ako regulačná hraničná hodnota podľa nariadenia CLP, ktorá je 1 mg/l. Naopak ak všetky výsledky modelov (Q)SAR (a dokonca aj tie pre najhorší prípad a nadmerne konzervatívne) neprekračuje hranicu regulačnú hraničnú hodnotu záujmu, môže to byť argumentom pre upustenie od experimentálnej štúdie.

3. Ako skontrolovať predpoklad QSAR

3.1 Je model (Q)SAR platný?

Ako sa uvádza v prílohe XI k nariadeniu REACH (bod 1.3), platnosť modelu (Q)SAR je prvou podmienkou, ktorá musí byť splnená na použitie výsledku modelu (Q)SAR. Na kontrolu tejto podmienky sa agentúra ECHA riadi zásadami OECD pre validáciu modelov (Q)SAR². Existuje päť zásad, ktoré určujú, že model (Q)SAR by mal byť spojený s:

1. **určeným sledovaným parametrom:** model musí predpokladať rovnaký sledovaný parameter, ktorý by sa meral na splnenie požiadaviek uvedených v prílohách VII až X k nariadeniu REACH. Napríklad predpoklady z modelu všeobecne predpokladajúcom mutagenitu sa nemôžu ako také prijať. Model by mal predpokladať výsledok konkrétneho testu, napríklad „pozitívny“, „negatívny“ alebo „nejednoznačný“ v kvantitatívnej analýze bakteriálnej reverznej mutácie (t. j. Amesov test požadovaný podľa prílohy VII k nariadeniu REACH, bod 8.4.1). Ďalším príkladom príliš širokého sledovaného parametra je globálny predpoklad najnižšej hladiny, pri ktorej dochádza k nepriaznivým účinkom (LOAEL), toxicity po opakovaných dávkach z prípravného súboru údajov LOAEL založených na rôznych mechanizmoch účinku, cieľových orgánoch, druhoch alebo skúšobných protokoloch. Táto zásada súvisí s primeranosťou predpokladov opísanou v ďalšej časti dokumentu;
2. **jednoznačným algoritmom:** algoritmus, ktorý je základom modelu, musí byť k dispozícii na zabezpečenie transparentnosti a reprodukovateľnosti výpočtu. Predpoklady z modelu s algoritmom, ktorý nie je k dispozícii (agentúre ECHA) na overenie svojho fungovania a na reprodukovanie predpokladov, sa ťažko môžu prijať. Predovšetkým sú osobitné opatrenia potrebné, ak sa na vytvorenie modelu (Q)SAR použili netransparentné a ťažko reprodukovateľné metódy (napríklad umelé neuronové siete s mnohými štruktúrnymi deskriptormi);
3. **definovanou oblasťou použitia:** oblasť použitia a obmedzenia modelu sa musia opísať na umožnenie posúdenia oblasti použitia pre konkrétny predpoklad (pozri časť 3.2 tohto dokumentu). Najbežnejšími metódami na opísanie oblasti použitia sú zohľadnenie rozsahov jednotlivých deskriptorov a prítomnosti štruktúrnych fragmentov v prípravnom súbore. Predpoklady z modelu bez informácií o oblasti použitia nemožno prijať;
4. **vhodnými mierami dobrej zhody, robustnosti a prediktivity:** táto zásada vyjadruje potrebu štatistickej validácie modelu. Štatistiky o vnútornej validácii (dobrá zhoda a robustnosť) a vonkajšej validácii (prediktivita) musia byť k dispozícii. Napríklad pre regresné modely sa štatistika regresného modelu môže vykázať prostredníctvom korelačného koeficientu (R^2), krížovo validovaného (napr. z postupu vynechania jedného prvku) korelačného koeficientu (Q^2) a štandardnej chyby modelu (s). Možno poznamenať, že R^2 nižšie ako 0,7, Q^2 nižšie ako 0,5 alebo s vyššie ako 0,3 by mali používateľa modelu (Q)SAR upozorňovať na potenciálne nízky výkon modelu (Q)SAR. Vonkajšia validácia by sa mala vykonať predpokladaním zlúčenín z externého súboru, t. j. nepoužitého na vytvorenie modelu. Štatistiky o externej validácii sú užitočné na odhad neistoty súvisiacej s predpokladmi;
5. **mechanizmovou interpretáciou, ak je možná:** zdôvodnenie príčinnej súvislosti medzi deskriptormi použitými v modeli a predpokladaným sledovaným parametrom

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)

pridáva dôveru v spoľahlivosť predpokladov, napr. model SAR predpokladajúci senzibilizáciu kože môže byť založený na štrukturálnych upozorneniach. Ak sa uvedie vysvetlenie toho, ako sú štrukturálne upozornenia spojené so senzibilizáciou kože (napríklad zahŕňajú elektrofilické skupiny schopné naviazať sa na proteíny), potom by sa dôvera v predpoklad zvýšila, a to z dôvodu možnosti interpretovať výsledok modelu.

Vo všeobecnosti sa odporúča priložiť k registračnej dokumentácii odkaz na dobre zdokumentovaný model alebo formát oznamovania modelu (Q)SAR (QMRF). Podrobnejšie informácie o formáte QMRF sa nachádzajú v *Usmernení k požiadavkám na informácie a hodnoteniu chemickej bezpečnosti, kapitole R.6: Modely (Q)SAR a zoskupovanie chemikálií (R.6.1.9.1)*. [Databáza modelov \(Q\)SAR Spoločného výskumného centra](#) (Zoznam QMFR) je určená na poskytovanie informácií o modeloch (Q)SAR predkladaných Spoločnému výskumnému centru na vzájomné posúdenie.

V nariadení REACH neexistuje ani sa nepredpokladá žiadny formálny proces úpravy pre modely (Q)SAR. Platnosť, použiteľnosť a primeranosť modelov (Q)SAR sa posudzuje jednotlivo s predpokladom vytvoreným pre cieľovú chemickú látku.

POZNÁMKA: Platný model (Q)SAR nemusí vždy vytvoriť platný predpoklad. Je potrebné posúdiť, či látka patrí do oblasti použitia modelu (Q)SAR, či sú výsledky primerané na účely klasifikácie a označovania alebo hodnotenia rizík a/alebo sa poskytuje primeraná a spoľahlivá dokumentácia použitej metódy.

3.2 Patrí látka do oblasti použitia modelu (Q)SAR?

Je dôležité overiť, či cieľová chemická látka patrí do oblasti použitia modelu. Konceptia oblasti použitia bola zavedená na posúdenie pravdepodobnosti toho, či chemická látka patrí do prípravného súboru modelu (Q)SAR. Predpoklady mimo oblasti použitia zvyčajne nie sú spoľahlivé a ich použitie je ťažko odôvodniteľné. Praktický prístup ku kontrole, či látka patrí do oblasti použitia, spočíva v kontrole týchto prvkov:

- oblasť deskriptora:** ako je uvedené v predchádzajúcej časti, oblasť použitia modelu môže byť založená na širokej škále deskriptorov chemických látok, ktoré sú v prípravných súboroch (napríklad molekulová hmotnosť, log Kow ...). Preto ak boli opísané tieto rozsahy, používatelia modelov (Q)SAR by mali skontrolovať, či cieľová chemická látka spadá do týchto rozsahov. Očakáva sa, že deskriptory sledujú normálne rozdelenie, a v prípade, že existujú významné odchýlky, mali by sa vysvetliť. Zhluky alebo iné anomálie v rozdelení údajov (zahŕňajúce závislé a/alebo nezávislé premenné) môže zneplatniť model a jeho predpoklad;
- oblasť štrukturálneho fragmentu:** používatelia modelov (Q)SAR by mali skontrolovať, či sú (pod)štruktúry (t. j. funkčné skupiny alebo zmysluplné fragmenty) ich cieľovej chemické látky zastúpené v prípravnom súbore. Okrem toho by používatelia modelov (Q)SAR mali skontrolovať aj to, či ich cieľová chemická látka má viac inštancií daného fragmentu, než je maximálna hodnota pre všetky zlúčeniny v prípravnom súbore (napríklad ak cieľová chemická látka má tri hydroxylové skupiny a žiadna zlúčenina v prípravnom súbore nemá viac než dve hydroxylové skupiny, cieľová chemická látka sa môže považovať za mimo oblasti použitia);
- mechanizmové a metabolické oblasti, ak je to možné:** kontrola týchto bodov je zložitá, ale veľmi cenná na podporu spoľahlivosti predpokladu. Jedným z prístupov by mohlo byť použitie súboru nástrojov OECD QSAR Toolbox. V rámci tohto nástroja môžu „profilovacie metódy“ označovať, či chemická látka vykazuje príslušné mechanizmy pôsobenia, ktoré nie sú zahrnuté v modeli (Q)SAR (teda nevzťahuje sa na ňu jeho

algoritmus/mechanizmová oblasť), zatiaľ čo oblasť „metabolizmus/transformácie“ – ktorá je tiež k dispozícii v module „profilovanie“ v súbore nástrojov QSAR Toolbox – môže označovať metabolity/produkty rozkladu, ktoré by sa mali zohľadňovať. Významné potenciálne rozdiely v absorpcii, distribúcii, metabolizme a vylučovaní medzi cieľovou chemickou látkou a chemickými látkami v prípravnom súbore by takisto mohli zneplatniť predpoklad z inak platného modelu. Tieto úvahy sa v týchto nástrojoch výslovne neriešia a môže byť potrebné ich zohľadniť samostatne od modelu;

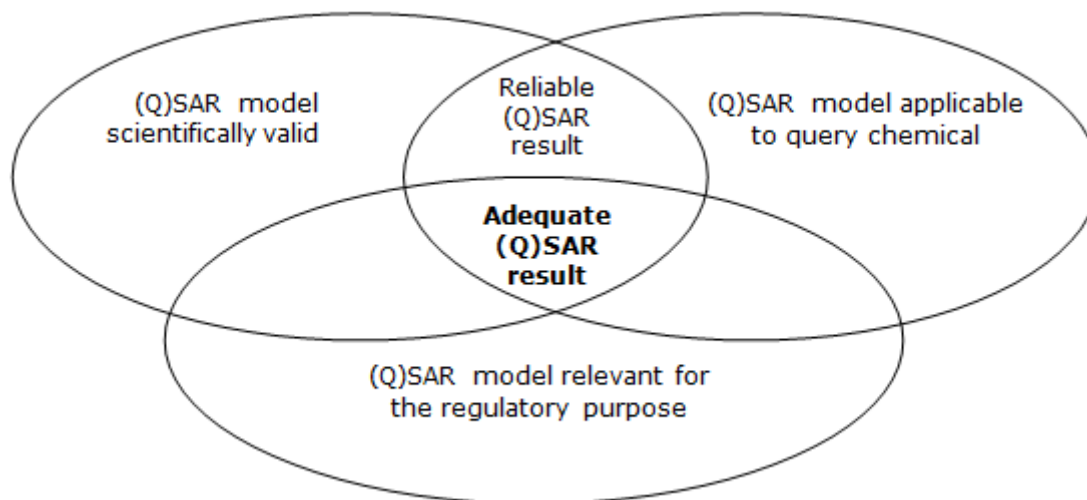
4. **analógy v prípravnom súbore:** prítomnosť veľmi podobných štrukturálnych analógov v prípravnom súbore modelu zvyšuje spoľahlivosť predpokladu. Preto ak prípravný súbor je k dispozícii a softvér to nevykonáva automaticky, používateľ by mal vyhľadať blízke analógy buď manuálne (pre malé súbory) alebo pomocou IT nástrojov, ktoré poskytujú štrukturálne vyhľadávanie;
5. **presnosť modelových predpokladov pre analógy:** ak existujú látky podobné cieľovej látke, pre ktoré sú známe experimentálne výsledky pre koncový bod záujmu (napr. analógy v prípravných súboroch, vo validačných súboroch alebo z akéhokoľvek iného zdroja), tento model je možné spustiť na predpokladanie týchto analógov a porovnanie týchto predpokladov s experimentálnymi výsledkami (na zistenie, ako presný je tento model pre tieto podobné látky);
6. **úvahy pre osobitné látky:** po prvé, a ako sa uvádza v časti 2.2, osobitná pozornosť by sa mala venovať látkam UVCB, viaczložkovým látkam, prísadám, nečistotám, metabolitom a produktom rozkladu. Po druhé, väčšina modelov (Q)SAR je vytvorená pre organické chemické látky a neriešia osobitosť niektorých typov chemických látok, ako sú ionizujúce látky (napr. soli, slabé kyseliny a zásady), látky s veľkou molekulovou hmotnosťou (napr. polyméry), potenciálne hydrolyzovateľné látky (napr. estery, karbamáty), povrchovo aktívne látky (napr. uhľovodíkové reťazce s hydrofilnou hlavou) a izoméry (napr. stereozioméry, tautoméry).

3.3 Je predpoklad primeraný na účely klasifikácie a označovania alebo hodnotenia rizík?

Ak má byť predpoklad modelu (Q)SAR primeraný, musí byť nielen spoľahlivý (t. j. odvodený z platného modelu (Q)SAR a v rámci jeho oblasti použitia), ale aj relevantný pre regulačné rozhodnutie.

Primeranosť predpokladu na účely klasifikácie a označovania alebo hodnotenia rizík do veľkej miery závisí od sledovaného parametra. Na posúdenie primeranosti predpokladu v kontexte regulačného rozhodnutia môžu byť potrebné dodatočné informácie.

Preto je potrebné pri každom jednotlivom predpoklade posúdiť validitu (splnilo sa päť zásad OECD týkajúcich sa vedeckej validity modelu?), použitie (môžu sa očakávať spoľahlivé predpoklady, ak sa model použije na cieľovú látku?) a relevantnosť (pripravili sa informácie potrebné na posúdenie rizík alebo klasifikáciu a označovanie?).

Obrázok 1: Kritériá na určenie primeraného 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

Model (Q)SAR vedecky platný

Spôhlivý výsledok modelu (Q)SAR

Primeraný výsledok modelu (Q)SAR

Model (Q)SAR relevantný na regulačné účely

Model (Q)SAR použiteľný na dotazovanú chemickú látku

Klasifikácia a označovanie a hodnotenie rizík sú založené na presne vymedzených požiadavkách z hľadiska testov (a sledovaných parametrov), hraničných hodnôt a analýzy neistoty.

Preto by výsledky z modelov (Q)SAR mali byť rovnocenné s výsledkami získanými z požadovaného experimentálneho testu.

Niekoľko príkladov neprimeranosti:

- Modely (Q)SAR, ktoré dokážu úplne pokryť zložitost' sledovaných parametrov vyššej úrovne, zatiaľ neexistujú (napr. toxicita po opakovaných dávkach alebo reprodukčná toxicita). Použitie modelov (Q)SAR ako samostatných informácií pre tieto sledované parametre nemožno prijať. Napríklad testy toxicity po opakovaných dávkach poskytujú veľa údajových bodov pre účinky v špecifických tkanivách (toxicita pre špecifický cieľový orgán), no hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) nie je jediným dôležitým parametrom. V skutočnosti sú výsledky účinkov potrebné na vyvolanie ďalších testov, ako sú napríklad reprodukčná toxicita alebo klasifikácia toxicity pre špecifický cieľový orgán – jednorazová expozícia/opakovaná expozícia (STOT SE/RE).
- Ak sa vyžaduje kvantitatívny výsledok (napr. na odvodenie odvodenej hladiny, pri ktorej nedochádza k žiadnym účinkom (DNEL), alebo na klasifikáciu) a model poskytuje iba kvalitatívne predpoklady (napr. záporný alebo kladný výsledok), takýto model pravdepodobne nie je vhodný na daný účel.
- Neistota spojená s predpokladmi blízko regulačných hraničných úrovní sa musí starostlivo preskúmať. Napríklad, ak predpokladaná orálna hodnota LD50 u potkanov neprekračuje hraničnú hodnotu na klasifikáciu, ale štandardná chyba modelu a/alebo chyba odhadu je väčšia ako tento rozdiel, predpoklad pravdepodobne nie je primeraný.

- Ako sa to požaduje na experimentálnu kvantitatívnu analýzu bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), prípravný súbor modelu (Q)SAR by mal obsahovať experimentálne výsledky, ktoré pokrývajú päť bakteriálnych kmeňov v prítomnosti a neprítomnosti metabolickej aktivácie (S9). Tieto informácie musia byť súčasťou dokumentácie modelu a v ideálnom prípade aj správy o predpoklade.
- Modely (Q)SAR pre toxicitu pre ryby, kde sa experimentálne výsledky pre chemické látky v prípravnom súbore vykonali podľa testovacieho usmernenia OECD 204 (14-dňové štúdie), nemožno použiť na predpokladanie dlhodobej toxicity pre ryby, pretože trvanie testu je príliš krátke.
- Modely (Q)SAR predpokladajúce polčas biodegradácie zlúčeniny sa nemôžu použiť ako samostatná náhrada simulačného testu, pretože nepokrývajú potrebu identifikovať produkty rozkladu (príloha IX k nariadeniu REACH, požiadavky bodu 9.2.3).

3.4 Ako oznamovať predpoklady modelu (Q)SAR v aplikácii IUCLID

Ako sa uvádza v častiach 2.4, 3.1, 3.2 a 3.3, v aplikácii IUCLID sa musia oznamovať tieto informácie:

- informácie o platnosti modelu (Q)SAR;
- overenie, či látka patrí do oblasti použitia modelu (Q)SAR; a
- posúdenie primeranosti výsledkov na účely klasifikácie a označovania alebo hodnotenia rizík.

Tieto tri informácie by sa mali zostaviť podľa formátu oznamovania modelu (Q)SAR (QMRF) a formátu oznamovania predpokladu modelu (Q)SAR (QPRF).

Tieto formáty sú k dispozícii v kapitole R.6.1.9.1 a R.6.1.10.1 v [Usmernení k požiadavkám na informácie a hodnoteniu chemickej bezpečnosti](#).

Formát QMRF spravidla poskytuje autor modelu a formát QPRF je iný pre každý predpoklad a mal by ho pripraviť registrujúci pomocou informácií v zostave softvéru a návode k softvéru.

Záznam sledovaného parametra pre predpoklad (Q)SAR sa má v aplikácii IUCLID oznamovať takto.

Blok Administrative data (Administratívne údaje)

- V poli „Type of information“ (Druh informácií) sa uvádza možnosť „(Q)SAR“.
- V poli „Adequacy of study“ (Primeranosť štúdie) sa uvádza, či sa odhad používa ako kľúčová štúdia, ako podporná štúdia alebo v prístupe váhy dôkazov.
- V poli „Reliability“ (Spoľahlivosť) sa uvádza hodnotenie spoľahlivosti. Majte na pamäti, že pre predpoklady modelov (Q)SAR má byť toto hodnotenie za normálnych okolností maximálne 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

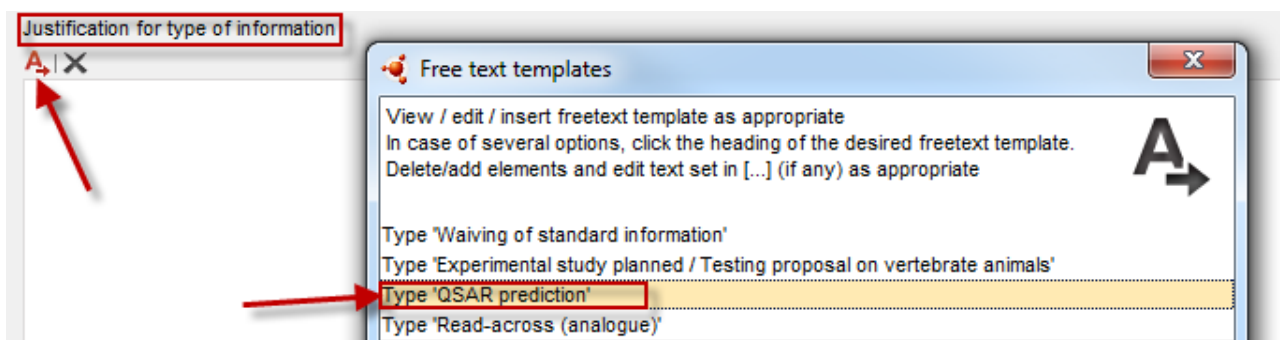
Study period

...

Reliability

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

- Pole „Justification for type of information“ (Odôvodnenie pre typ informácie) možno použiť na oznámenie informácií, ktoré sú ekvivalentné pre informácie uvedené vo formátoch QMRF a QPRF. Voľná textová šablóna na pomoc pri vyplňaní tohto poľa je k dispozícii kliknutím na tlačidlo  a výberom možnosti „Type QSAR prediction“ (Uvedte predpoklad QSAR).



- V opačnom prípade možno na priloženie formátov QMRF a QPRF použiť pole „Attached justification“ (Priložené odôvodnenie).

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 údajov)

- Pole „Title“ (Názov) sa používa na uvedenie názvu a verzie programu alebo názvu publikácie. Pole „Year“ (Rok) musí obsahovať rok vydania softvérového programu alebo publikovania modelu (Q)SAR. Okrem toho sa v poli Bibliographic source (Bibliografický zdroj) musia uviesť informácie o modeli (Q)SAR.
- Pole „Data access“ (Prístup k údajom) obsahuje informácie o prístupnosti 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 metódy)

Má sa vyplniť pole „Guideline“ (Usmernenie) (v tabuľke „Test guideline“ (Testovacie usmernenia)) alebo pole „Principles of method if other than guideline“ (Zásady metódy, ak sú iné ako usmernenia).

- V poli „Guideline“ môže používateľ vybrať možnosť „other guideline“ (iné usmernenie) a zadať text do vedľajšieho poľa. Tento text by mohol odkazovať napríklad na kapitolu R.6 usmerňovacieho dokumentu k nariadeniu REACH o validácii modelov (Q)SAR alebo na testovacie usmernenia použité na vytvorenie údajov pre prípravný súbor.
- V opačnom prípade v poli „Principles of method if other than guideline“ môže používateľ uviesť ďalšie podrobnosti/odkazy na model (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“ (Testovacie materiály)

- Pole „Test material information“ (Informácie o testovacom materiáli) má obsahovať odkaz na látku, pre ktorú sa vykonal predpoklad.
- V poli „Specific details on test material used for the study“ (Špecifické podrobnosti o testovacom materiáli použitom na štúdiu) je potrebné uviesť notáciu SMILES.

Test material ^

Test material information

4-Methyl-2-hexene > ∞ X

Specific details on test material used for the study

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

POZNÁMKA: Registrovaná látka môže obsahovať viac než jednu zložku alebo nečistotu. V takých prípadoch môže byť užitočné pripraviť jednotlivé záznamy pre štúdiu sledovaného parametra a formát oznamovania predpokladu modelu (Q)SAR (QPRF) pre každú zložku/nečistotu, aby bolo možné každú chemickú látku spracovať osobitne (odporúča sa, ak majú zložky rozdielne vlastnosti, čiže je potrebné použiť rozdielne modely, hodnotenia atď.).

Blok „Results and discussions“ (Výsledky a diskusia)

- Výsledok predpokladaný modelom (Q)SAR by mal byť oznámený v štruktúrovaných poliach s výsledkami. Tým sa používateľovi umožní automatický prenos informácií z týchto polí s výsledkami do správy o chemickej bezpečnosti pri použití generátora správ aplikácie IUCLID. Zoznam polí, ktoré je potrebné vyplniť v časti „Results and discussions“ (Výsledky a diskusia), závisí od parametra.

Preto sa s cieľom získať pokyny na vyplnenie výsledkov odporúča preštudovať príručku Ako pripraviť registračnú dokumentáciu a dokumentáciu k PPORD.

Key result	Type	Partition coefficient	Temp.	pH	Remarks on result
<input type="checkbox"/>	log Pow	3.49			other: / QSAR predicted value

Details on results

Any other information on results incl. tables

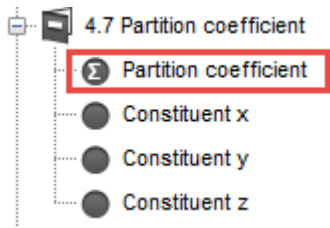
Normal Default font A B I U

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

- Ak nie je možné vyplniť všetky štruktúrované polia s výsledkami požadované na úspešnú kontrolu úplnosti technickej dokumentácie, namiesto toho je možné použiť polia „Remarks“ (Poznámky) (na pravej strane tabuľky) alebo pole „Any other information on results incl. tables“ (Ďalšie informácie o výsledkoch vrátane tabuliek).

Súhrn štúdie sledovaného parametra

Okrem toho sa odporúča vytvoriť súhrn štúdie sledovaného parametra, keď je k dispozícii viac ako jeden záznam pre štúdiu parametra, a predložiť celkové posúdenie konkrétneho parametra. Umožnil by sa tým automatický prenos týchto informácií do správy o chemickej bezpečnosti, keď sa použije generátor správ aplikácie IUCLID.



4. Praktické príklady

V tejto časti sa opisuje postup posudzovania spoľahlivosti predpokladov modelov QSAR. Posúdenie závisí od softvéru a od cieľového sledovaného parametra. Príklady použité v tejto časti sú založené na počítačových programoch, ktoré sú široko používané a voľne k dispozícii. Skutočnosť, že tieto programy sú použité v týchto príkladoch, neznamená ich odporúčanie agentúrou ECHA.

Používanie modelov QSAR sa zvyčajne obmedzuje na expertov. Cieľom týchto praktických príkladov je umožniť menej skúseným používateľom používať a interpretovať modely QSAR na aspoň niektoré sledované parametre (ako v nasledujúcich príkladoch).

Programy použité v príkladoch umožňujú predpokladať viacero sledovaných parametrov. V každom prípade sa však používa iba jeden sledovaný parameter na program (čo zodpovedá jednej požiadavke podľa nariadenia REACH). Vo väčšine prípadov sa predpoklady pre rôzne sledované parametre z toho istého programu oznamujú (a môžu sa posudzovať) podobným spôsobom.

Štyri sledované parametre predpokladané v nasledujúcich príkladoch sú log Kow, ľahká biodegradovateľnosť, krátkodobá toxicita pre ryby a akútna toxicita pre cicavcov. Tieto sledované parametre boli vybrané ako zástupcovia požiadaviek v prílohách VII alebo VIII k nariadeniu REACH pre fyzikálno-chemické vlastnosti environmentálny osud, ekotoxikologické a toxikologické informácie.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Úvod

Rozdeľovací koeficient n-oktanol/voda je požiadavka v nariadení REACH pre všetky látky vyrábané alebo dovážané v množstve nad jednu tonu ročne (príloha VII k nariadeniu REACH). Zvyčajne sa vyjadruje ako logaritmickej hodnota s názvom log Kow alebo log P.

Na predpokladanie log Kow je k dispozícii veľa modelov QSAR. KOWWIN – súčasť balíka EPI Suite – je jedným z najpoužívanejších programov. KOWWIN na predpokladanie rozdeľovacieho koeficientu (Kow) používa metódu konštanty molekulových fragmentov. Metódy konštanty molekulových fragmentov rozdeľujú chemickú štruktúru na menšie štrukturálne fragmenty (atómy alebo väčšie funkčné skupiny). Každý fragment je spojený s vopred priradenou hodnotou koeficientu, ktoré sa nazývajú konštanty molekulových fragmentov. Predpokladaná hodnota log Kow sa získa sčítaním všetkých konštant molekulových fragmentov, ktoré sa objavujú v chemickej štruktúre.

V čase písania tejto príručky bola aktuálnou verziou balíka EPI Suite™ verzia 4.11, ktorá sa použila na prípravu tohto príkladu.

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

b) Ako kontrolovať spoľahlivosť predpokladu

Informácie o modeli QSAR	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
Opis algoritmu	K dispozícii v pomocníkoví programu KOWWIN ³ , v časti „Methodology“ (Metodika).	Pozri časť 3.1 tejto praktickej príručky.
Štatistika (dobrá zhoda a robustnosť)	K dispozícii v pomocníkoví programu KOWWIN, v časti „Accuracy & Domain“ (Presnosť a oblasť).	Pozri časť 3.1 tejto praktickej príručky.
Informácie o oblasti použitia	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
Všeobecná oblasť použitia (chemické triedy pokryté/nepokryté modelom)	K dispozícii na úvodnej strane balíka EPI Suite („Zamýšľaná oblasť použitia sú organické chemické látky). Anorganické a organometalické chemické látky sú vo všeobecnosti mimo tejto oblasti použitia.“) a v pomocníkoví programu KOWWIN, v častiach „Ionisation“ (Ionizácia) a „Zwitterion Considerations“ (Aspekty týkajúce sa zwitterionových látok).	Ako sa uvádza v časti 3.2 bode 6 tejto praktickej príručky, niektorým typom chemických látok treba venovať osobitnú pozornosť. Program KOWWIN obsahuje určité „korekcie“ pre ionizovateľné a zwitterionové látky na spresnenie nízkej predikčnej schopnosti pre tieto látky.
Oblasť deskriptora	K dispozícii v pomocníkoví programu KOWWIN, v časti „Accuracy & Domain“ (Presnosť a oblasť).	Používateľ by mal skontrolovať, že cieľová chemická látka je v rozsahu molekulovej hmotnosti zlúčenín v prípravnom súbore (t. j. v rozsahu 18 až 720).
Oblasť štruktúrnych fragmentov	V okne výsledkov programu KOWWIN sa uvádza zoznam fragmentov (a ich počet) zistených v cieľovej chemickej látke. V dodatku D k pomocníkoví programu KOWWIN sa uvádza maximálny počet fragmentov, ktoré sa vyskytujú v akejkoľvek samostatnej zlúčenine prípravného súboru.	Používateľ by mal skontrolovať, či počet každého fragmentu zistený v cieľovej chemickej látke (stĺpec „NUM“ v okne výsledkov programu KOWWIN) nepresahuje maximálny počet tohto fragmentu, ktorý sa vyskytuje v akejkoľvek samostatnej zlúčenine prípravného súboru (stĺpec „Training set/Max“ (Prípravný súbor/Maximum) v dodatku D pomocníka programu KOWWIN). Poznámky ku konkrétnym subštruktúram: – pre niektoré subštruktúry program KOWWIN obsahuje korekčné koeficienty. V tomto prípade by používateľ mal vykonať rovnaké overenie uvedené vyššie pre počty fragmentov,

³ Pomocníka programu KOWWIN možno otvoriť kliknutím na kartu „Help“ v hornej časti okna programu KOWWIN.

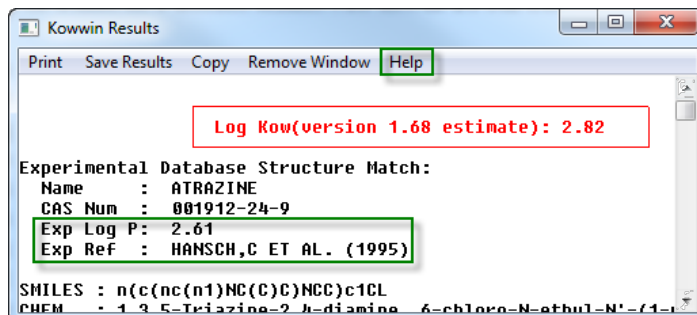
		– pre niektoré subštruktúry sa koeficient odhadol (v takom prípade to bude uvedené ako poznámka v okne výsledkov programu KOWWIN). Treba mať na pamäti, že tento odhad prináša ďalšiu neistotu k celkovému predpokladu.
Prípravný súbor a validačný súbor	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
	<p>Prípravný a validačný súbor si možno stiahnuť prostredníctvom prepojení uvedených na konci časti „Accuracy & Domain“ (Presnosť a oblasť) v pomocníkovi programu KOWWIN.</p> <p>Prvé prepojenie obsahuje excelový súbor s chemickými názvami, experimentálnymi a odhadovanými hodnotami log Kow: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Druhé prepojenie obsahuje súbor SDF rovnakými informáciami ako v excelovom súbore plus štrukturálne informácie⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	<p>Používateľ by mal skontrolovať, či v prípravnom a validačnom súbore existujú blízke analógy (manuálne v excelovom súbore alebo automaticky so súborom SDF). Ak existujú blízke analógy, používateľ by mal skontrolovať, ako dobre boli predpokladané v programe KOWWIN.</p>

c) Doplnujúce informácie o balíku EPI Suite

- Súbory pomocníka balíka EPI Suite nemajú presne rovnaký obsah medzi rôznymi programami na odhad (napr. KOWWIN, BIOWIN...). Z tohto dôvodu by používateľ mal prejsť každý konkrétny súbor pomocníka a identifikovať informácie potrebné na kontrolu spoľahlivosti predpokladu (ako v prípade programu pre KOWWIN v predchádzajúcej tabuľke).
- V niekoľkých programoch balíka EPI Suite sa zobrazuje experimentálny výsledok cieľovej chemickej látky, ak je súčasťou prípravného alebo validačného súboru. Napríklad program KOWWIN obsahuje databázu približne 13 500 experimentálnych hodnôt log Kow a ak je experimentálna hodnota log Kow k dispozícii pre cieľovú chemickú látku, zobrazí sa v okne „Results“ (Výsledky) (pozri zelený obdĺžnik na

⁴ Na čítanie súborov SDF je k dispozícii veľa nástrojov. Tieto nástroje umožňujú používateľom vizualizovať chemické látky, vyhľadať najbližšie štrukturálne analógy alebo vyhľadať konkrétne subštruktúry. Niektoré z týchto nástrojov sú k dispozícii zdarma (napr. Knime alebo OECD QSAR Toolbox).

nasledujúcom obrázku). V tomto prípade sa odporúča oznámiť tieto experimentálne údaje a odhad balíka EPI Suite v dvoch samostatných záznamoch štúdie sledovaného parametra.



4.2 Ľahká biodegradovateľnosť (VEGA)

a) Úvod

Ľahká biodegradovateľnosť je požiadavka v nariadení REACH pre všetky látky vyrábané alebo dovážané v množstve nad jednu tonu ročne (príloha VII k nariadeniu REACH). Hlavným výsledkom testu ľahkej biodegradovateľnosti je klasifikácia chemickej látky buď ako „ľahko biodegradovateľná“ alebo ako „nie ľahko biodegradovateľná“.

Platforma VEGA obsahuje niekoľko modelov QSAR pre rôzne sledované parametre. Jeden z týchto modelov predpokladá biodegradovateľnosť (model vyvinutý inštitútom Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Tento model je založený na štrukturálnych upozorneniach.


Tento model obsahuje štyri súbory subštruktúr (t. j. fragmenty) a tieto súbory sú klasifikované ako „nie ľahko biodegradovateľné“, „pravdepodobne nie ľahko biodegradovateľné“, „ľahko biodegradovateľné“ a „pravdepodobne ľahko biodegradovateľné“. Cieľová chemická látka sa vždy považuje za nebiodegradovateľnú, ak sa zistí aspoň jeden fragment súvisiaci s klasifikáciou „nie ľahko biodegradovateľné“.

V čase písania tejto príručky bola aktuálnou verziou programu VegaNIC verzia 1.1.0, ktorá sa použila na prípravu tohto príkladu.

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

b) Ako kontrolovať spoľahlivosť predpokladu

Informácie o modeli (Q)SAR	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
Opis algoritmu	K dispozícii v príručke „Guide to Ready Biodegradability Model“ (Príručka k modelu ľahkej biodegradability) ⁵ (v častiach 1.2, 1.4 a 1.5).	Pozri časť 3.1 tejto praktickej príručky.
Štatistika (dobrá zhoda a robustnosť)	K dispozícii v príručke „Guide to Ready Biodegradability Model“ (Príručka k modelu ľahkej biodegradability) (v časti 1.6).	Pozri časť 3.1 tejto praktickej príručky.


⁵ Túto príručku si možno stiahnuť z programu VEGA kliknutím na kartu „SELECT“ (Vybrať), potom na kartu „Environ“ (Živ. prostredie), potom na ikonu otáznika  vedľa položky „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ (Model ľahkej biodegradability (IRFMN)).

Informácie o oblasti použitia	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
Všeobecná oblasť použitia (chemické triedy pokryté/nepokryté modelom)	Čiastočne k dispozícii v správe o predpoklade programu Vega.	<p>Ak sa v časti 1 správy programu Vega zobrazujú menej ako tri „žlté hviezdičky“, znamená to, že sa zistil aspoň jeden problém s predpokladom, a z tohto dôvodu predpoklad nie je spoľahlivý. V takom prípade by používateľ mal dôkladne preskúmať zistené problémy. Podrobnejšie informácie o týchto problémoch sa nachádzajú v časti 3.2 správy programu VEGA.</p> <p>Okrem toho ako sa uvádza v časti 3.2 bode 6 tejto praktickej príručky, niektorým typom chemických látok treba venovať osobitnú pozornosť.</p>
Oblasť deskriptora	Nevzťahuje sa, pretože model je založený len na fragmentoch/štrukturálnych upozorneniach.	<p>Prípravný súbor modelu je založený na testoch vykonaných podľa usmernenia OECD 301 C. Pri použití tohto usmernenia sa v prípade niektorých látok dospelo nespoľahlivým výsledkom (napr. látky so slabou rozpustnosťou vo vode, prchavé alebo absorpčné látky). Preto ak cieľová látka má slabú rozpustnosť vo vode, vysoký tlak pary alebo vysokú hodnotu log K_{oc}, používateľ by mal mať na pamäti, že predpoklad môže byť chybný.</p> <p>Okrem toho by používateľ mal overiť, či sa v prípravnom súbore nachádzajú blízke analógy (najmä ak má cieľová látka veľkú molekulovú hmotnosť).</p>
Oblasť štrukturálnych fragmentov	K dispozícii v príručke „Guide to Ready Biodegradability Model“ (Príručka k modelu ľahkej biodegradability) a v správe o predpoklade programu Vega.	<p>Ak cieľová chemikália neobsahuje žiadne fragmenty uvedené v časti 1.4 a 1.5 príručky k modelu, nástroj neposkytuje žiaden predpoklad.</p> <p>Okrem toho ak sa v časti 3.2 správy o predpoklade programu Vega v položke „Atom Centred Fragments similarity check“ (Kontrola podobnosti atómových fragmentov) uvádza hodnota ACF indexu <1, znamenalo by to, že existuje aspoň jeden atómový fragment cieľovej chemickej látky, ktorý sa nenašiel v zlúčeninách v prípravnom súbore (alebo ktorý je prítomný vo veľmi malom množstve). V takom prípade by používateľ mal stanoviť, či tieto chýbajúce/vzácné fragmenty (uvedené v časti 4.1 správy) môžu mať vplyv na biodegradáciu.</p>

Prípravný súbor a validačný súbor	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
	K dispozícii v súbore s názvom „Training set (plain text with SMILES)“ (Prípravný súbor (jednoduchý text prostredníctvom SMILES)) ⁶ .	Tento súbor obsahuje notáciu SMILES zlúčením prípravného súboru a testovacieho súboru. Správa programu VEGA zobrazuje najviac podobné zlúčeniny zistené v prípravnom súbore a v testovacom súbore v časti 3.1. Používateľ by mal v tejto časti skontrolovať, či tieto zlúčeniny sú veľmi podobné cieľovej chemickej látke a či ich experimentálny výsledok súhlasí s predpokladaným.

c) Doplnujúce informácie o programe VEGA

Ak je v prípravnom súbore alebo v testovacom súbore k dispozícii experimentálny výsledok pre cieľovú chemickú látku, tieto údaje sa zobrazia v správe programu VEGA (v časti 1 správy). V takom prípade by používateľ mal vyhľadať ďalšie informácie o tomto teste – napríklad vyhľadaním tohto experimentálneho testu v programe QSAR Toolbox – a oznámiť podrobnosti tohto testu v zázname štúdie sledovaného parametra venovanom len tejto experimentálnej štúdií.

⁶ Tento súbor si možno stiahnuť z programu VEGA kliknutím na kartu „SELECT“ (Vybrať), potom na kartu „Environ“ (Živ. prostredie), potom na ikonu otáznika  vedľa položky „Ready Biodegradability model (IRFMN)“ (Model ľahkej biodegradability (IRFMN)).

4.3 Krátkodobá toxicita pre ryby (ECOSAR)

a) Úvod

Krátkodobá toxicita pre ryby je požiadavka v nariadení REACH pre všetky látky vyrábané alebo dovážané v množstve nad 10 ton ročne (príloha VIII k nariadeniu REACH). Sledovaný parameter, ktorý sa má odvodiť, je LC50, čo je koncentrácia smrteľná pre 50 % rýb.

Program tried ekologických vzťahov štruktúry a aktivity (ECOSAR) je zbierka modelov QSAR na odhadovanie vodnej toxicity vrátane krátkodobej toxicity pre ryby. Väčšina modelov programu ECOSAR je založená na vzťahoch medzi hodnotou log Kow a toxicitou (LC50 alebo EC50) a zohľadňuje rôzne štrukturálne triedy.

POZNÁMKA: Pokiaľ ide o balík EPI Suite a program ECOSAR, program ECOSAR sa vyvíja a udržuje ako samostatný program. Hoci najnovšia verzia programu ECOSAR (1.11) je súčasťou najnovšej verzie balíka EPI Suite (4.11), naďalej sa odporúča používať samostatný program ECOSAR, pretože poskytne používateľovi informácie v prípade, že je k dispozícii experimentálna hodnota pre cieľovú chemickú látku, no program ECOSAR, ktorý je súčasťou

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

b) Ako kontrolovať spoľahlivosť predpokladu

Informácie o modeli (Q)SAR	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
Opis algoritmu	K dispozícii v pomocníkoví programu ECOSAR ⁷ , v časti „Interpreting QSAR Class Ref Docs“ (Interpretácia referenčných dokumentov QSAR týkajúcich sa triedy) a v každom dokumente „QSAR Equation Document“ (dokument s rovnicou QSAR) pre jednotlivé chemické triedy.	Pozri časť 3.1 tejto praktickej príručky.
Štatistika (dobrá zhoda a robustnosť)	K dispozícii v pomocníkoví programu ECOSAR, v každom dokumente „QSAR Equation Document“ (dokument s rovnicou QSAR) pre jednotlivé chemické triedy.	Pozri časť 3.1 tejto praktickej príručky. Používateľ by mal napríklad skontrolovať, či: <ul style="list-style-type: none"> – R^2 (t. j. korelačný alebo determinačný koeficient) nie je príliš nízky (napr. menší ako 0,7), – údajových bodov nie je príliš málo. To je obzvlášť dôležité, pretože niekoľko tried v programe ECOSAR obsahuje len jeden alebo niekoľko údajových bodov, čo môže viesť k nespoľahlivým predpokladom, – lineárna regresia nie je postavená na rozptýlených údajových bodoch.

⁷ Pomocníka programu ECOSAR možno otvoriť kliknutím na kartu „Help“ v hornej časti okna programu ECOSAR.

Informácie o oblasti použitia	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie?
Všeobecná oblasť použitia (chemické triedy pokryté/nepokryté modelom)	K dispozícii v pomocníkovi programu ECOSAR, v častiach „Chemicals that should not be profiled“ (Chemické látky, ktoré by sa nemali profilovať), „Surfactants“ (Povrchovo aktívne látky) a „Special ECOSAR classes/dyes“ (Osobitné triedy ECOSAR/farbivá).	<p>Používateľ by mal skontrolovať, či jeho chemická látka patrí k tým, ktoré by sa nemali profilovať pomocou programu ECOSAR, alebo či by sa mala predpokladať pomocou osobitnej triedy programu ECOSAR.</p> <p>Okrem toho treba mať na pamäti, že väčšina modelov programu ECOSAR je založená na vzťahoch medzi hodnotou log Kow a toxicitou (LC50 alebo EC50) a riešia príjem chemických látok prostredníctvom vodnej fázy.</p> <p>Pri veľmi hydrofóbných alebo veľmi sorpčných látkach môže byť aj príjem z potravy dôležitou expozičnou cestou.</p> <p>Okrem toho ďalšie vlastnosti látky môžu vyvolať osobitné mechanizmy účinku (napr. látka bude pravdepodobne reaktívnejšia, ak viaže proteíny).</p> <p>A nakoniec treba mať na pamäti aj to, že niektoré chemické triedy vyjadrujúce nadmernú toxicitu (v porovnaní so základným modelom toxicity) ešte neboli zahrnuté do programu ECOSAR.</p>
Oblasť deskriptora	K dispozícii v pomocníkovi programu ECOSAR, v každom dokumente „QSAR Equation Document“ (dokument s rovnicou QSAR) pre jednotlivé chemické triedy a v okne s výsledkami programu ECOSAR.	<p>Používateľ by mal skontrolovať, že molekulová hmotnosť (MW) cieľovej chemickej látky nie je väčšia než 1 000. Molekulová hmotnosť cieľovej chemickej látky je uvedená v okne s výsledkami programu ECOSAR.</p> <p>Ak hodnota log Kow zlúčeniny presahuje maximálnu hodnotu log Kow modelu špecifického pre danú triedu (napr. v prípade 96-hodinovej hodnoty LC50 pre ryby sa maximálna hodnota log Kow pohybuje v závislosti od modelu triedy od 2,6 do 8,2, často je 5) alebo ak predpokladaný účinok (napríklad 96-hodinová hodnota LC50 pre ryby) prekračuje rozpustnosť zlúčeniny vo vode, predpoklad môže byť nespoľahlivý a údaje dlhodobej toxicity môžu byť vhodnejšie. Podrobnejšie pokyny na kontrolu týchto bodov sú uvedené v časti c) nižšie.</p>

<p>Oblasť štruktúrálnej fragmentov</p>	<p>Môže sa stanoviť z každého dokumentu „QSAR equation document“ (dokument s rovnicou QSAR) pre rôzne chemické triedy (okrem špeciálnych tried „farbivá“ a „povrchovo aktívne látky“).</p>	<p>Každý dokument „QSAR equation document“ (dokument s rovnicou QSAR) obsahuje prípravný súbor modelu pre danú triedu. V týchto prípravných súboroch sú uvedené čísla CAS a chemické názvy (ak sa nepožaduje ich dôverný charakter).</p> <p>To si vyžaduje manuálnu prácu, pretože prípravné súbory nie sú v štruktúrálne prehľadateľnom formáte.</p> <p>V prípade potreby môže používateľ na odvodenie chemických štruktúr využiť softvérové programy⁸. Navyše celá štruktúrna oblasť modelu sa nedá určiť, ak v prípravnom súbore existujú zlúčeniny s požadovaným dôverným charakterom.</p>
<p>Prípravný súbor a validačný súbor</p>	<p>Kde nájsť tieto informácie</p>	<p>Ako používať tieto informácie</p>
	<p>Prípravné súbory všetkých modelov (okrem špeciálnych tried pre farbivá a povrchovo aktívne látky) sú k dispozícii z dokumentu „QSAR equation document“ (dokument s rovnicou QSAR) každej chemickej triedy.</p> <p>Niektoré zlúčeniny v prípravnom súbore však majú dôverný charakter.</p> <p>V programe ECOSAR neexistujú validačné (testovacie) súbory⁹.</p>	<p>Používateľ by mal skontrolovať, či v prípravnom súbore modelu pre danú triedu existujú blízke analógy (na základe uvedených čísel CAS alebo chemických názvov).</p> <p>Ak existujú blízke analógy, používateľ by mal porovnať ich predpokladané a experimentálne hodnoty.</p>

c) Doplnujúce informácie o programe ECOSAR

- V programe ECOSAR sú všetky predpoklady (okrem predpokladov pre povrchovo aktívne látky a farbivá) založené na hodnote log Kow. V predvolenom nastavení program ECOSAR odhaduje hodnotu Kow pomocou programu KOWWIN. Ak však používatelia majú spoľahlivo nameranú hodnotu log Kow, mali by ju zadať na obrazovke zadávania údajov (pozri nasledujúci obrázok). Model bude zohľadňovať túto hodnotu, čím sa zníži neistota predpokladu.

⁸ Niektoré softvérové programy umožňujú používateľom odvodiť chemickú štruktúru z čísla CAS alebo z chemického názvu. Niektoré z týchto nástrojov sú k dispozícii zdarma (napr. Chemspider alebo OECD QSAR Toolbox).

⁹ Existuje však niekoľko odborných publikácií posudzujúcich externý výkon programu ECOSAR.

- Ak pre cieľovú chemickú látku existuje v prípravnom súbore experimentálny výsledok, tieto údaje sa zobrazia v okne s výsledkami programu ECOSAR (pozri text „Available Measured Data from ECOSAR Training Set“ (Dostupné namerané údaje z prípravného súboru programu ECOSAR) na nasledujúcom obrázku). V tomto prípade sa odporúča oznámiť tieto experimentálne údaje a odhad programu ECOSAR v dvoch samostatných

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

záznamoch štúdie sledovaného parametra.

- Ak bola zlúčenina zaradená do osobitnej triedy (napr. trieda „aldehydy, mono“), mala by sa vziať do úvahy úroveň účinku tejto triedy, a nie iba triedy „neutrálne organické látky“ (t. j. základný potenciál toxicity). Všeobecne platí, že ak program určí viacero tried, odporúča sa použiť najkonzervatívnejšiu úroveň účinku z ktorejkoľvek z týchto tried (a zohľadniť potenciálny synergický účinok toxicity týchto rôznych tried).
- Každý dokument „QSAR equation documents“ (dokument s rovnicou QSAR) je špecifický pre danú triedu a niektoré obsahujú viac informácií než iné pod označením „APPLICATION“ (Použitie) a „LIMITATIONS“ (Obmedzenia) (pozri nasledujúce príklady). Preto by si používatelia mali pozorne prečítať dokument „QSAR equation document“ (dokument s rovnicou QSAR) pre danú triedu/sledovaný parameter, pre ktorý chce urobiť predpoklad.

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.

- Ako je uvedené v tabuľke v časti b) (pozri oblasť deskriptora), ak hodnota log Kow zlúčeniny presahuje maximálnu hodnotu log Kow modelu špecifického pre danú triedu alebo ak predpokladaný účinok prekračuje rozpustnosť zlúčeniny vo vode, predpoklad môže byť nespoľahlivý (pozri okno s výsledkami programu ECOSAR nižšie).

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

Values used to Generate ECOSAR Profile

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

ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations

Neutral Organics

ECOSAR Class	Organism	Duration	End Pt	Predicted mg/L (ppm)
Neutral Organics	: Fish	96-hr	LC50	0.140 *
Neutral Organics	: Fish		ChV	0.020

Note: * = asterisk designates: Chemical may not be soluble enough to measure this predicted effect. If the effect level exceeds the water solubility by 10X, typically no effects at saturation (NES) are reported.

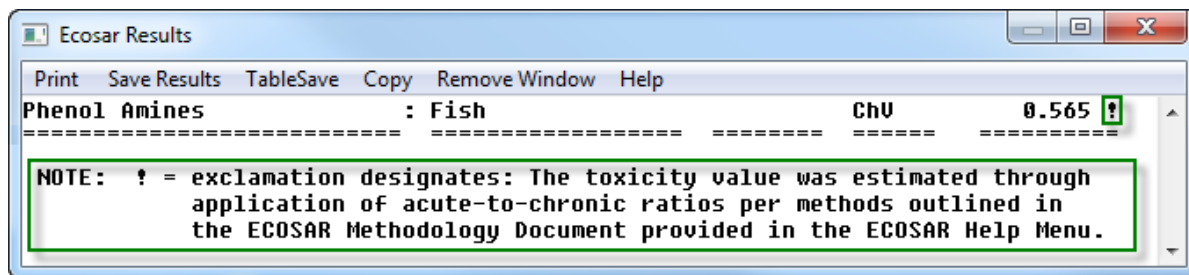
Class Specific LogKow Cut-Offs

If the log Kow of the chemical is greater than the endpoint specific cut-offs presented below, then no effects at saturation are expected for those endpoints.

Neutral Organics:

Maximum LogKow: 5.0 (Fish 96-hr LC50; Daphnid LC50, Mysid LC50)

- Program ECOSAR umožňuje predpokladať chronické hodnoty (ChV) ekotoxicity. Používatelia by však mali venovať pozornosť týmto skutočnostiam:
 - Modely (Q)SAR dostupné na predpokladanie týchto chronických hodnôt sú často založené na malých až veľmi malých prípravných súboroch.
 - Chronická hodnota sa definuje ako geometrický priemer koncentrácie bez pozorovaného účinku (NOEC) a najnižšej koncentrácie s pozorovaným účinkom (LOEC). Podľa nariadenia REACH sa však ako účinné koncentrácie na posúdenie údajov o dlhodobej toxicite pre vodné prostredie používajú hodnoty NOEC. Alternatívnym spôsobom odvodenia hodnoty NOEC je vydeliť chronickú hodnotu odmocninou z 2.
 - Ak v rámci triedy chýbajú namerané údaje, program ECOSAR používa pomery akútnej a chronickej hodnoty (ACR). Takéto predpoklady sú v okne s výsledkami programu ECOSAR označené výkričníkom (!) (pozri nasledujúci obrázok) a mali by sa prijať s opatrnosťou.



4.4 Akútna toxicita pre potkany (T.E.S.T.)

a) Úvod

Akútna toxicita orálnym vstupom je požiadavka v nariadení REACH pre všetky látky vyrábané alebo dovážané v množstve nad jednu tonu ročne (príloha VII k nariadeniu REACH). Uprednostňovaným testovaným druhom podľa usmernení OECD na testovanie sú potkany a sledovaný parameter, ktorý sa má odvodíť, je LD50 (spravidla sa vyjadruje v mg/kg telesnej hmotnosti).

Väčšina softvérových programov, ktoré predpokladajú akútnu orálnu toxicitu, je platená, okrem nástroja T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool), ktorý zdarma sprístupnila agentúra US EPA. Tento nástroj ponúka štyri rôzne metódy predpokladania akútnej orálnej toxicity u potkanov: hierarchická, FDA, najbližší sused a metóda konsenzu.

V rámci metódy konsenzu sa toxicita predpokladá jednoduchým vytvorením priemeru predpokladaných hodnôt toxicity z ostatných troch metód (hierarchická, FDA a najbližší sused).

Táto metóda konsenzu by mala byť uprednostňovaná, pretože dosiahla najlepšie výsledky z hľadiska presnosti predpokladov a pákového efektu v porovnaní s ostatnými tromi metódami. Ak používateľ chce skontrolovať spoľahlivosť predpokladov pochádzajúcich z tejto metódy konsenzu, mal by posúdiť spoľahlivosť ostatných troch metód. Preto sa informácie uvedené v nasledujúcej tabuľke týkajú všetkých štyroch metód.

V čase písania tejto príručky bola aktuálnou verziou programu T.E.S.T. verzia 4.1, ktorá sa použila na prípravu tohto príkladu.

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

b) Ako kontrolovať spoľahlivosť predpokladu

Informácie o modeli (Q)SAR	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
Opis algoritmu	K dispozícii v používateľskej príručke programu T.E.S.T. ¹⁰ , v časti 1.2 a 2.2 s názvom „QSAR methodologies“.	<p>Tieto štyri metódy sú prehľadne opísané v časti 2.2 používateľskej príručky. Je potrebné poznamenať, že žiadna z nich nezahŕňa mechanizmové interpretácie.</p> <p>Pokiaľ ide o hierarchickú metódu a metódu FDA, sú založené na klastrovacích a genetických algoritmoch, ktoré vedú k rovniciam (a deskriptorom) líšiacim sa v závislosti od cieľovej chemickej látky.</p> <p>Pokiaľ ide o metódu najbližšieho suseda, predpokladaná toxicita je priemerom toxicít troch najviac podobných chemických látok (štrukturálne analógy) v prípravnom súbore.</p>
Štatistika (dobrá zhoda a robustnosť)	K dispozícii v používateľskej príručke programu T.E.S.T., v časti 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 a 4.4.1.	<p>V časti 4.4.1 používateľskej príručky sa uvádza, že hodnota R^2 je menšia ako 0.6 v prípade hierarchickej metódy, metódy FDA a metódy najbližšieho suseda a že hodnota $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ je väčšia než 0,1 pre všetky štyri metódy.</p> <p>Preto tieto metódy nespĺňajú podmienky pre prijateľnú predpokladovú silu, ako sa uvádza v časti 2.3.1 používateľskej príručky programu T.E.S.T.</p> <p>Okrem toho sa v časti 4.4.1 používateľskej príručky uvádza, že „štatistika predpokladov pre tento sledovaný parameter nebola až taká dobrá ako pre ostatné sledované parametre. Nie je to prekvapujúce, pretože tento sledovaný parameter má vyšší stupeň experimentálnej neistoty a bolo preukázané, že sa oveľa ťažšie modeluje ako ostatné sledované parametre“.</p>
Informácie o oblasti použitia	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie

¹⁰Túto používateľskú príručku možno otvoriť kliknutím na kartu „Help“ v pravom hornom rohu okna programu T.E.S.T.

Všeobecná oblasť použitia (chemické triedy pokryté/nepokryté modelom)	K dispozícii v používateľskej príručke programu T.E.S.T., v časti 3.4.	<p>Napríklad v časti 3.4 používateľskej príručky sa uvádza, že „<i>solí, nedefinované izoméne zmesi, polyméry alebo zmesi boli odstránené [z prípravného súboru]</i>“.</p> <p>Preto by sa predpoklady pre tieto druhy látok nemali s programom T.E.S.T. vykonávať.</p>
Oblasť deskriptora	Informácie možno nájsť v používateľskej príručke programu T.E.S.T. (časti 2.1 a 2.2.1, 2.2.2).	<p>V prípade hierarchickej metódy a metódy FDA možno v rovnici modelovania použiť 797 deskriptorov v závislosti od cieľovej chemickej látky.</p> <p>Tieto metódy poskytujú predpoklad iba v prípade, že cieľová chemická látka je v rozmedzí hodnôt deskriptora pre chemické látky v klastri (pre deskriptorov uvedené v modeli klastra).</p> <p>Pokiaľ ide o metódu najbližšieho suseda, program T.E.S.T. nezohľadňuje rozdiely v deskriptoroch medzi cieľovou chemickou látkou a jej štrukturálnymi analógmi.</p> <p>Ak chce používateľ zvýšiť dôveru v predpoklady určené podľa týchto troch metód, môže skontrolovať, či je cieľová chemická látka v rozmedzí hodnôt log Kow a molekulovej hmotnosti zlúčenín v klastri (alebo troch najbližších susedov).</p>
Oblasť štrukturálnych fragmentov	Súvisiace informácie sa nachádzajú v používateľskej príručke programu T.E.S.T. (časti 2.2.1 a 2.2.2).	<p>Hierarchická metóda a metóda FDA poskytujú predpoklad len v prípade, že pre zlúčeniny v klastri existuje aspoň jeden príklad každého z fragmentov obsiahnutých v cieľovej chemickej látke.</p> <p>Pokiaľ ide o metódu najbližšieho suseda, program T.E.S.T. nezohľadňuje štrukturálne rozdiely medzi cieľovou chemickou látkou a jej štrukturálnymi analógmi.</p> <p>Preto by to používatelia mali skontrolovať vizuálne zo správy programu T.E.S.T.</p>

Prípravný súbor a validačný súbor	Kde nájsť tieto informácie	Ako používať tieto informácie
	<p>Správa o výsledkoch každej z týchto štyroch metód zobrazuje predpoklady pre najviac podobné chemické látky vo validačnom súbore (t. j. súboru predpokladu alebo súboru externého testu), za ktorými nasledujú predpoklady pre najviac podobné chemické látky v prípravnom súbore.</p> <p>Prípravný a validačný súbor si navyše možno stiahnuť ako súbory SDF prostredníctvom prepojenia na konci tejto webovej stránky: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</p>	<p>V správe o výsledkoch každej metódy by pre predpoklady uskutočnené na analógoch vo validačnom a prípravnom súbore mal používateľ skontrolovať:</p> <ul style="list-style-type: none"> • či sú tieto predpovedané hodnoty blízke experimentálnym hodnotám a • či stredná absolútna chyba (MAE) pre tieto analógy nie je väčšia ako stredná absolútna chyba celého súboru (zobrazilo by sa to ako červená bunka namiesto zelenej).

c) Doplnujúce informácie o programe T.E.S.T.

- Ak je v prípravnom súbore alebo vo validačnom súbore (t. j. súbore predpokladu alebo súbore externého testu) k dispozícii experimentálny výsledok pre cieľovú chemickú látku, tieto údaje sa zobrazia v správe o výsledkoch programu VEGA (pozri poznámku ^a na nasledujúcej snímke obrazovky). Používateľ môže skontrolovať túto experimentálnu hodnotu kliknutím na názov zdroja (v nasledujúcom príklade kliknutím na text „ChemidPlus“). V tomto prípade sa odporúča oznámiť tieto experimentálne údaje a odhad programu T.E.S.T. v dvoch samostatných záznamoch štúdie sledovaného parametra.

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.

- Niektoré metódy (hierarchická, FDA a metódy skupinových príspevkov) poskytujú v správe o výsledkoch „interval predpokladu“ (t. j. interval spoľahlivosti 90 %). Pri použití týchto metód by používateľ mal skontrolovať, či sa tento interval neprekrýva s regulačnou hraničnou hodnotou (napr. hraničné hodnoty pre CLP, perzistentné, bioakumulatívne a toxické (PBT) látky alebo hraničné hodnoty pre hodnotenie rizík).

Dodatok 1. Modely QSAR súvisiace so sledovanými parametrami podľa nariadenia REACH

Počítačové programy na modely QSAR uvedené v tomto dodatku sú dobre známe a sú tu uvedené na informovanie registrujúcich podľa nariadenia REACH o dostupnosti modelov QSAR pre každý sledovaný parameter podľa nariadenia REACH. Nepredstavujú však ani vyčerpávajúci zoznam dostupných programov, ani zoznam regulačne validovaných modelov QSAR. Zatiaľ sa väčšina toxikologických a ekotoxikologických informácií požadovaných podľa nariadenia REACH dá len zriedka splniť iba prostredníctvom samotných predpokladov.

a. Fyzikálno-chemické sledované parametre

Sledovaný parameter	Softvérový nástroj	Modely/moduly	Zdarma alebo platený
Teplota topenia/tuhnutia	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Zdarma
Teplota varu	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Zdarma
	T.E.S.T. (US EPA)	Normálna teplota varu	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul Teplota varu/tlak pary	Platený
Relatívna hustota	T.E.S.T. (US EPA)	Hustota	Zdarma
Tlak pary	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Zdarma
	T.E.S.T. (US EPA)	Tlak pary pri teplote 25 °C	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul Teplota varu/tlak pary	Platený
Povrchové napätie	T.E.S.T. (US EPA)	Povrchové napätie pri 25 °C	Zdarma
Rozpustnosť vo vode	EPI Suite (US EPA)	WSKOW a WATERNT	Zdarma
	T.E.S.T. (US EPA)	Rozpustnosť vo vode pri 25 °C	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul Rozpustnosť vo vode	Platený
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fyzikálno-chemický a biofarmaceutický modul	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Deskriptory ADMET	Platený
Rozdeľovací koeficient (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Zdarma
	VEGA (IRFMN)	Modely LogP	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul LogP	Platený
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fyzikálno-chemický a biofarmaceutický modul	Platený
	JChem (ChemAxon)	Prediktor LogP/logD	Platený
Teplota vzplanutia	T.E.S.T. (US EPA)	Teplota vzplanutia	Zdarma
Disociačná konštanta	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	pKa od ACD/Labs	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul pKa	Platený
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fyzikálno-chemický a biofarmaceutický modul	Platený
	JChem (ChemAxon)	Prediktor pKa	Platený
Viskozita	T.E.S.T. (US EPA)	Viskozita pri 25 °C	Zdarma

b. Sledované parametre týkajúce sa osudu a cesty látok v životnom prostredí

Sledovaný parameter ¹¹	Softvérový nástroj	Modely/moduly	Zdarma alebo platený
Hydrolyza	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Zdarma
Ľahká biodegradovateľnosť	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Model „Nie ľahká biodegradovateľnosť“ od DTU	Zdarma
	EPI Suite (US EPA)	BIOWIN a BioHCwin	Zdarma
	VEGA (IRFMN)	Model IRFMN	Zdarma
	CATALOGIC (LMC)	Niekoľko modelov OECD 301	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Model Aeróbna biodegradovateľnosť	Platený
	Meta-PC (MultiCASE)	Expertné pravidlá pre aeróbnou mikrobiálnu biodegradáciu	Platený
Bioakumulácia vo vodných druhoch	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Zdarma
	T.E.S.T. (US EPA)	Koeficient bioakumulácie	Zdarma
	VEGA (IRFMN)	Modely CAESAR, Meylan a KNN/Read-Across	Zdarma
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balík modelov ECOTOX	Platený
	CATALOGIC (LMC)	Dva základné modely BCF	Platený
Skríning adsorpcie/desorpcie	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Zdarma

¹¹ Požiadavka nariadenia REACH „Simulačné testy vo vode, v pôde alebo sedimente a identifikácia produktov rozkladu“ sa v tejto tabuľke neuvádza, pretože, pokiaľ je nám známe, pre tento sledovaný parameter nie sú k dispozícii žiadne nástroje/modely QSAR.

c. Ekotoxikologické sledované parametre

Sledovaný parameter ¹²	Softvérový nástroj	Modely/moduly	Zdarma alebo platený
Krátkodobá toxicita pre ryby	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Čerebl'a potočná 96h LC50 od DTU	Zdarma
	ECOSAR (US EPA)	Ryby, 96 hod., LC50	Zdarma
	T.E.S.T. (US EPA)	Čerebl'a potočná LC50 (96 hod.)	Zdarma
	VEGA (IRFMN)	Klasifikácia SarPy/IRFMN a model KNN/Read-Across	Zdarma
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul Toxicita	Platený
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balík modelov ECOTOX	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Čerebl'a potočná LC50	Platený
Dlhodobá toxicita pre ryby	ECOSAR (US EPA)	Ryby, ChV ¹³	Zdarma
Krátkodobá toxicita pre vodné bezstavovce (dafnie)	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Daphnia magna 48 hod. EC50 od DTU	Zdarma
	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, 48-hr, LC50	Zdarma
	T.E.S.T. (US EPA)	Daphnia magna LC50 (48 hod.)	Zdarma
	VEGA (DEMETRA)	Daphnia Magna LC50 (48 hod.)	Zdarma
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul Toxicita	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Daphnia EC50	Platený
Dlhodobá toxicita pre vodné bezstavovce (dafnia)	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Zdarma
Toxicita pre vodné rastliny (riasy)	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Pseudokirchneriella s. 72 hod. EC50 od DTU	Zdarma
	ECOSAR (US EPA)	Zelené riasy, 96 hod., EC50	Zdarma
Krátkodobá toxicita pre suchozemské bezstavovce	ECOSAR (US EPA)	Dážďovka, 14-dňový, LC50	Zdarma

12 Nasledujúce požiadavky nariadenia REACH nie sú v tejto tabuľke uvedené, pretože pokiaľ je nám známe, pre tieto sledované parametre nie sú k dispozícii žiadne nástroje/modely QSAR: toxicita pre vodné mikroorganizmy (testovanie inhibície dýchania aktivovaným kalom), dlhodobá toxicita pre organizmy v sedimentoch, dlhodobá toxicita pre suchozemské bezstavovce, krátkodobá toxicita pre suchozemské rastliny, dlhodobá toxicita pre suchozemské rastliny, toxicita pre suchozemské mikroorganizmy a dlhodobá toxicita pre vtáky.

13 Ďalšie informácie o týchto chronických hodnotách sa nachádzajú v časti 4.3 c) tejto praktickej príručky.

d. Toxikologické sledované parametre

Sledovaný parameter	Softvérový nástroj	Modely/moduly	Zdarma alebo platený
Akútna toxicita	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Modely pre akútnu toxicitu u hlodavcov od ACD/Labs	Zdarma
	T.E.S.T. (US EPA)	Orálna toxicita pre potkanov, LD50	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul Akútna toxicita	Platený
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul Toxicita	Platený
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balík modelov AcuteTox	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Potkan, orálna toxicita LD50 a potkan, inhalačná toxicita LC50	Platený
Dráždivosť pre kožu alebo žieravosť pre kožu	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Model Dráždivosť pre kožu	Zdarma
	Súbor nástrojov OECD QSAR	Pravidlá zahrnutia (a vylúčenia) dráždivosti/žieravosti pre kožu od BfR	Zdarma
	ToxTree (JRC)	Dráždivosť pre kožu/žieravosť pre kožu	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul Dráždivosť	Platený
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balík modelov pre toxicitu pre kožu a oči	Platený
	Derek (Lhasa)	Upozornenia na dráždivosť (pre kožu)	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Dráždivosť pre kožu	Platený
Dráždivosť pre oči	Súbor nástrojov OECD QSAR	Pravidlá zahrnutia (a vylúčenia) dráždivosti/žieravosti pre oči od BfR	Zdarma
	ToxTree (JRC)	Dráždivosť a žieravosť pre oči	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul Dráždivosť	Platený
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balík modelov pre toxicitu pre kožu a oči	Platený
	Derek (Lhasa)	Upozornenia na dráždivosť (pre oči)	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Dráždivosť pre oči	Platený
Senzibilizácia kože	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Model Allergic Contact Dermatitis	Zdarma
	Súbor nástrojov OECD QSAR	Upozornenia na viazanie proteínov pre senzibilizáciu kože od OASIS	Zdarma
	ToxTree (JRC)	Oblasti reaktivity senzibilizácie kože	Zdarma
	VEGA (IRFMN)	Model CAESAR	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul Dráždivosť	Platený
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balík modelov pre toxicitu pre kožu a oči	Platený
	Derek (Lhasa)	Senzibilizácia kože	Platený

Sledovaný parameter	Softvérový nástroj	Modely/moduly	Zdarma alebo platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Senzibilizácia kože	Platený
	TIMES (LMC)	Senzibilizácia kože s autooxidáciou	Platený
Toxicita po opakovaných dávkach	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul Toxicita	Platený
	CASE Ultra (MultiCASE)	Niekoľko balíkov modelov súvisiacich s toxicitou po opakovaných dávkach	Platený
	Derek (Lhasa)	Niekoľko sledovaných parametrov súvisiacich s toxicitou po opakovaných dávkach	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Rat Chronic (Oral) LOEL	Platený
	Leadscope	Niekoľkými modelov súvisiacich s toxicitou po opakovaných dávkach	Platený
<i>In vitro</i> génová mutácia u baktérií (Amesov test)	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Modely pre Amesov test	Zdarma
	Súbor nástrojov OECD QSAR	Niekoľko profilov (upozornení) súvisiacich s týmto sledovaným parametrom	Zdarma
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenita	Zdarma
	ToxTree (JRC)	Upozornenia na <i>in vitro</i> mutagenitu (Amesov test) od ISS	Zdarma
	VEGA (IRFMN)	Modely CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS a KNN/Read-Across	Zdarma
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modul Genotoxicita	Platený
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balík modelov Bakteriálna mutagenita	Platený
	Derek a Sarah (Lhasa)	Mutagenita <i>in vitro</i>	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Amesova mutagenita	Platený
	Leadscope	Balík Genetox Expert Alerts a balík Non-human Genetic Toxicity	Platený
	TIMES (LMC)	Amesova mutagenita	Platený
Mutagenita (iné sledované parametre okrem gébovej mutácie <i>in vitro</i> u baktérií)	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Modely pre sledované parametre genotoxicity	Zdarma
	Súbor nástrojov OECD QSAR	Niekoľko profilov (upozornení) súvisiacich s mutagenitou	Zdarma
	ToxTree (JRC)	Niekoľko rozhodovacích stromov súvisiacich s mutagenitou	Zdarma
	CASE Ultra (MultiCASE)	Balík modelov ECOTOX	Platený
	Derek (Lhasa)	Chromozómové poškodenie <i>in vitro</i>	Platený
	Leadscope	Balík Non-human Genetic Toxicity	Platený
	TIMES (LMC)	Niekoľko modelov súvisiacich s mutagenitou	Platený
Reprodukčná toxicita	Dánska databáza modelov QSAR (DTU)	Modely pre endokrinné sledované parametre a model pre teratogénny potenciál u ľudí	Zdarma

Sledovaný parameter	Softvérový nástroj	Modely/moduly	Zdarma alebo platený
	VEGA (IRFMN)	Modely CAESAR a PG	Zdarma
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modul Toxicita	Platený
	CASE Ultra (MultiCASE)	Niekoľko balíkov modelov súvisiacich s reprodukčnou a vývojovou toxicitou	Platený
	Derek (Lhasa)	Niekoľko sledovaných parametrov súvisiacich s reprodukčnou toxicitou	Platený
	Discovery Studio (Accelrys)	Potenciál vývojovej toxicity	Platený
	Leadscope	Niekoľko modelov súvisiacich s reprodukčnou a vývojovou toxicitou	Platený
	TIMES (LMC)	Modely afinity viazania androgénu, AHR a estrogínu (receptora)	Platený

e. Informácie o dánskej databáze modelov (Q)SAR

Nová verzia dánskej databázy modelov (Q)SAR bola vydaná v novembri 2015 a je verejne k dispozícii na tejto adrese: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Táto databáza obsahuje predpoklady (Q)SAR pre fyzikálno-chemické vlastnosti, ekotoxicitu, osud v životnom prostredí, ADME a toxicitu viac ako 600 000 chemických štruktúr.

Ak to bolo možné, modely od Dánskej technickej univerzity a niektoré komerčné modely boli modelované v troch softvérových systémoch Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) a SciQSAR. Databáza obsahuje aj predpoklady z niektorých modelov od ACD/Labs a US EPA (EPI Suite a ECOSAR).

Treba však poznamenať, že databáza neposkytuje možnosť spresniť predpoklady, ako to umožňujú niektoré zdrojové softvérové programy (napr. ECOSAR). Okrem toho databáza neposkytuje takú úroveň podrobností o výsledkoch ako zdrojové softvérové programy a nie je pravidelne aktualizovaná. Z tohto dôvodu by sa vždy, keď je to možné, mali predpoklady z databázy porovnať s výsledkami získanými zo samotných zdrojových softvérových programov.

Registrujúci podľa nariadenia REACH, ktorý by chcel vo svojej registračnej dokumentácii aplikácie IUCLID oznámiť predpoklad pochádzajúci z dánskej databázy modelov (Q)SAR, by mal takisto skontrolovať, či je model (Q)SAR platný – porovnaním bodov uvedených v časti 3.1 tejto praktickej príručky s informáciami uvedenými vo formáte QMRF modelu – a mal by k záznamu štúdie sledovaného parametra aplikácie IUCLID priložiť formát QPRF (pre každý predpoklad).

Dodatok 2. Ďalšie usmerňovacie dokumenty a odkazy

a. Usmerňovacie dokumenty poskytujúce informácie o modeloch (Q)SAR

Užitočné informácie sa nachádzajú v [Usmernení k požiadavkám na informácie a hodnoteniu chemickej bezpečnosti](#):

Kapitola R.4: Vyhodnotenie dostupných informácií, so súhrnom o tom, ako používať údaje z iných zdrojov ako z testovania získané pomocou modelov (Q)SAR (kapitola R.4.3.2.1 Údaje z modelov (Q)SAR)

Kapitola R.6: Modely (Q)SAR a zoskupovanie chemických látok obsahuje vyhradenú časť o výpočtových metodikách (kapitola R.6.1 Usmernenia k modelom (Q)SAR)

Kapitola R.7: Usmernenia k sledovanému parametru poskytuje relevantné nástroje a prístupy pre sledované parametre záujmu a špecifické pre každý sledovaný parameter.

Kapitola R.8: Charakteristika dávky [koncentrácie] – vplyv na ľudské zdravie: identifikuje dostupné modely (Q)SAR pre ľudské zdravie, ktoré môžu byť vhodné predovšetkým na identifikáciu nebezpečenstva, a to najmä v prístupe založenom na váhe dôkazov.

Kapitola R.10: Charakteristika dávky [koncentrácie] – vplyv na životné prostredie predstavuje niekoľko nástrojov (Q)SAR, ktoré sa môžu použiť na určenie predpokladanej koncentrácie, pri ktorej nedochádza k žiadnym účinkom (PNEC) (kapitola R.10.2.2.2 Modely (Q)SAR a prístupy zoskupovania).

Kapitola R.11: Hodnotenie PBT odkazuje na informácie o používaní iných než testovacích údajov o degradácii a bioakumulácii pre perzistentné, bioakumulatívne a toxické (PBT) chemické látky.

b. Ďalšie užitočné informácie

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

Globálny portál OECD (eChemPortal):

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

Príručka Ako pripraviť registračnú dokumentáciu a dokumentáciu k PPORD:

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

Praktická príručka Ako používať alternatívy testovania na zvieratách, aby boli splnené požiadavky na informácie podľa nariadenia REACH: <http://echa.europa.eu/practical-guides>

Praktická príručka pre manažérov MSP a koordinátorov REACH Ako spĺňať požiadavky na informácie v hmotnostných pásmach 1 – 10 ton ročne a 10 – 100 ton ročne:

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

EURÓPSKA CHEMICKÁ AGENTÚRA
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FÍNSKO
ECHA.EUROPA.EU