

Практическо ръководство Как се използват и докладват (Q)SAR

Редакция 3.1 — юли 2016 г.

ABC

Редакция	Промени	Дата
Редакция 1.0	Първа редакция	март 2010 г.
Редакция 2.0	Редакция на практическото ръководство по отношение на структурата и съдържанието. Актуализацията включва следното: <ul style="list-style-type: none"> • Коригиране на прекъснатите хипервръзки в целия документ. • Промени в снимките от екраните на IUCLID и подобрения по съответния текст за по-голяма яснота. • Раздел 2, „Как да започнем с (Q)SAR“ разглежда подхода към инструментите, разработвани в научноизследователски проекти. 	декември 2012 г.
Редакция 3.0	Редакция на практическото ръководство по отношение на структурата и съдържанието. Актуализацията включва следното: <ul style="list-style-type: none"> • Актуализиране на информация в Раздел 2 и 3. • Добавяне на раздел (Раздел 4) с практически примери за оценката на надеждността на прогнозите за QSAR с някои програми за QSAR. • Добавяне на приложение (Приложение 1) с примери (неизчерпателен списък) за програми за (Q)SAR, достъпни за всяка от изискваните по REACH крайни точки. 	март 2016 г.
Редакция 3.1	Редакция на Раздел 3.4 за отразяване на промените, внесени от IUCLID 6.	юли 2016 г.

Практическо ръководство „Как се използват и докладват (Q)SAR“

Справочен номер: ECHA-16-B-09-BG
Кат. номер: ED-AE-10-005-BG
ISBN: 978-92-9495-204-2
ISSN: 1831-6700
DOI: 10.2823/47731
Дата на публикуване: юли 2016 г.
Език: BG

© Европейска агенция по химикали, 2016 г.
 Заглавна страница © Европейска агенция по химикали

Ако имате въпроси или коментари, свързани с настоящия документ, следва да ги изпратите (цитирайте справочния номер и датата на издаване), като използвате формуляра за искане на информация. Формулярът за искане на информация може да се намери на страницата за контакти на ECHA на:
<http://echa.europa.eu/contact>

Отказ от отговорност: Текстът представлява работен превод на документ, публикуван първоначално на английски език. Оригиналният документ може да се намери на интернет страницата на ECHA.

Европейска агенция по химикали

Пощенски адрес: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Финландия
 Адрес за посещения: Annankatu 18, Helsinki, Финландия

Съдържание

1. УВОД	4
2. КАК СЕ ЗАПОЧВА С (Q)SAR	5
2.1 Дефиниции	5
2.2 Характеризиране на веществата.....	5
2.3 Експериментално получени резултати	5
2.4 Условия за използване на резултатите за (Q)SAR	6
2.5 Стратегия за използване на резултатите за (Q)SAR	6
3. КАК СЕ ПРОВЕРЯВА ПРОГНОЗА ЗА QSAR	7
3.1 Валиден ли е моделът на (Q)SAR?	7
3.2 Попада ли веществото в областта на приложимост на модела на (Q)SAR?	8
3.3 Адекватна ли е прогнозата за целите на КО и/или оценката на риска?	10
3.4 Как се докладва прогноза за (Q)SAR в IUCLID	12
4. ПРАКТИЧЕСКИ ПРИМЕРИ	17
4.1 Log Kow (пакет EPI)	17
4.2 Пряка биоразградимост (VEGA)	21
4.3 Краткосрочна токсичност при риби (ECOSAR).....	25
4.4 Остра токсичност при мишки (T.E.S.T.)	31
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. МОДЕЛИ НА QSAR, СВЪРЗАНИ С КРАЙНИ ТОЧКИ ПО REACH	36
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ДРУГИ РЪКОВОДНИ ДОКУМЕНТИ И ВРЪЗКИ	44

1. Увод

Регламентът REACH предвижда в Приложение XI възможност стандартният режим за изпитване да се адаптира с методи без провеждане на изпитване — например (количествени) връзки структура-активност [(Q)SAR], ако са изпълнени определени условия.

Това практическо ръководство разширява главата за (Q)SAR в практическото ръководство „Как да използваме алтернативи за изпитванията върху животни с цел да се отговори на изискванията за информация за регистрацията по REACH“.

То прави общ преглед на важните съображения при прогнозирането на свойствата на веществата с модели на (Q)SAR, както са дефинирани в регламента REACH — съображения, които ECHA също взема предвид при оценката на резултатите от (Q)SAR. Това практическо ръководство дава също така полезни примери за добра практика при прогнозирането въз основа на широко използвани и общодостъпни софтуерни програми за (Q)SAR.

Раздел 2 на този документ дава обща информация за (Q)SAR и как се използват те.

Раздел 3 обяснява условията, които трябва да бъдат изпълнени, за да се използват прогнозите от (Q)SAR по REACH. На регистрантите се препоръчва изрично да включват тези съображения в своите регистрационни досиета.

Раздел 4 дава практически примери с често използвани и общодостъпни софтуерни програми за (Q)SAR.

Приложение 1 дава примери (неизчерпателен списък) за програми за (Q)SAR, достъпни за всяка от изискваните по REACH крайни точки.

Приложение 2 дава връзки към други ръководни документи и инструменти с по-задълбочена информация за използването на QSAR.

2. Как се започва с (Q)SAR

2.1 Дефиниции

Моделите на зависимост структура-активност (SAR) и количествена зависимост структура-активност (QSAR) — наричани съвкупно (Q)SAR — представляват теоретични модели, които могат да се използват за количествено или качествено прогнозиране на физикохимичните и биологичните (напр. (еко)токсикологична крайна точка) свойства, както и съдбата и поведението в околната среда на съединенията въз основа на познанията за тяхната химическа структура.

SAR представлява качествена зависимост, която свързва дадена (под)структура с наличието или липсата на дадено свойство или активност, представляващи интерес.

QSAR представлява математически модел, който свързва един или повече количествени параметъра, изведени от химическата структура, с количествена мярка на дадено свойство или активност.

В настоящия документ химичното вещество, за което се прогнозира крайна точка с модел на (Q)SAR, се нарича „целево химично вещество“. В други източници това целево химично вещество може да се нарича „изследвано съединение“ или „входна структура“.

2.2 Характеризиране на веществата

Химическата структура трябва да бъде добре дефинирана при спазване на [Ръководството за идентифициране и именуване на вещества в REACH](#). Всички отделни съставки на съставни вещества трябва да бъдат разгледани. Съставът на добре дефинираните вещества трябва да включва и известните примеси (и добавки, ако има такива).

За вещества с неизвестен или променлив състав, продукти от сложни реакции или биологични материали (UVCB) е необходима експертна преценка, за да се определи дали могат да се идентифицират представителни структури за веществото. Стабилните продукти, получени при превръщане, също трябва да се идентифицират. Обикновено се изисква подходящо структурно представяне на химичното вещество (SMILES, Molfile и пр.).

2.3 Експериментално получени резултати

По принцип, ако има достъпни надеждни и адекватни експериментално получени (измерени) резултати, те би следвало да бъдат по-меродавни от прогнозираните стойности за оценката на риска, класифицирането и обозначаването на веществото.

Следователно, преди да се използват модели на (Q)SAR за прогнозиране на специфично свойство на дадено вещество, задължителна първа стъпка е да се събере цялата достъпна информация за веществото. За целта има много достъпни източници на информация, които са описани по-подробно в [Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества — Глава R.3: Събиране на информация](#).

Имайте предвид, че един от тези източници е [Кутията с инструменти QSAR](#) на ОИСП — той включва една от най-богатите съвкупности от публично достъпни данни и дава подробна информация за тяхното използване.

Освен това повечето от софтуерните програми за (Q)SAR уведомяват дали техният учебен набор¹ съдържа експериментално получени резултати за целевото химично вещество. В този случай потребителят трябва да даде приоритет на тези експериментално получени данни пред прогнозните данни, ако има достатъчно основание да се счита, че експериментално получените данни са с добро качество.

2.4 Условия за използване на резултатите за (Q)SAR

Няколко модела на (Q)SAR са интегрирани в софтуерни програми, които лесно се използват. Въпреки това са необходими опит и изчерпателни познания за (Q)SAR, за да се проверят тяхната надеждност и адекватност.

Резултатите за (Q)SAR могат да се използват вместо изпитвания, когато са изпълнени условията, изброени в Приложение XI (1.3) на REACH:

- (i) трябва да се използва модел на (Q)SAR с установена научна валидност;
- (ii) веществото трябва да попада в областта на приложимост на модела на (Q)SAR;
- (iii) прогнозата трябва да бъде годна за нормативно установената цел; и
- (iv) информацията трябва да бъде добре документирана.

Оценка на първите три точки по-горе се очаква да бъде включена в регистрационното досие, когато свойства на веществото се прогнозира с използване на модели на (Q)SAR.

Раздел 3 на това практическо ръководство дава подробна информация за извършването на такава оценка.

2.5 Стратегия за използване на резултатите за (Q)SAR

По принцип **се препоръчва да се използват резултати за (Q)SAR като част от подход за доказателствена тежест (WoE)** или като съпътстваща информация. Например прогнозите за (Q)SAR могат да съпътстват резултати от изпитвания, които не са извършени в съответствие с добрата лабораторна практика (ДЛП) или в съответствие с приетите указания, ако тези прогнози съвпадат с експериментално получените резултати. Компиляция от няколко прогнози с неустановено качество сама по себе си не може да осигури адаптация.

Когато се използват (Q)SAR, **се препоръчва да се изпълнят всички достъпни за регистранта модели на (Q)SAR** за изпълняваната крайна точка — особено когато моделите са независими един от друг (напр. алгоритмите се основават на различни дескриптори, структурни сигнали или учебни набори). Съпадението на прогнози, генерирани от независими и научно валидни модели на (Q)SAR, прави прогнозите по-надеждни.

Прогнози, които изпълняват само някои от условията, изброени в Приложение XI (1.3) на REACH, не трябва да се взимат под внимание или причината за тяхното представяне трябва да се обясни, ако се счита, че представянето на такива прогнози носи някакви ползи. Ако в останалите (валидни и адекватни) прогнози има малки количествени разлики, трябва да се избере най-консервативният резултат за по-нататъшно разглеждане. Ако в тези останали прогнози има значителни количествени разлики,

¹ Набор от данни, използван за изграждане на модела на (Q)SAR.

регистрантът трябва да прецени дали разликите биха могли да се отразят на оценката на риска (за демонстриране на безопасно използване) и/или на класифицирането и обозначаването.

Ако резултатът от прогнозата за (Q)SAR е с количествено изражение, трябва да се има предвид, че **колкото по-близо е прогнозираният резултат до нормативно установен праг, толкова по-точна трябва да бъде прогнозата**. Например, ако модел на (Q)SAR прогнозира LC₅₀ (за риби, 96 часа) от 1,2 mg/L, тогава тази прогнозна стойност трябва да бъде напълно надеждна, за да се гарантира, че реалната LC₅₀ на веществото не е под нормативно установения от регламента CLP праг от 1 mg/L. И обратното, ако всички резултати за (Q)SAR (дори за най-лошия случай/свърхконсервативните) са в рамките на разглежданите нормативно установени прагове, това може да се счита за основание за пропускане на експерименталното изследване.

3. Как се проверява прогноза за QSAR

3.1 Валиден ли е моделът на (Q)SAR?

Както е посочено в Приложение XI (1.3) на REACH, валидността на модела на (Q)SAR е първото условие, което трябва да бъде изпълнено, за да се използва един резултат за (Q)SAR. За да провери това, ECHA следва принципите на ОИСП за валидиране на модели на (Q)SAR². Това са пет принципа, които определят дали един модел на (Q)SAR може да се включи:

1. **Дефинирана крайна точка:** моделът трябва да прогнозира същата крайна точка, която би следвало да се измерва за изпълнение на изискванията в Приложения от VII до X на REACH. Например прогнози от модел, който най-общо прогнозира „мутагенност“, не могат да се приемат сами по себе си. Моделът трябва да прогнозира резултата от конкретно изпитване, например „положителен“, „отрицателен“ или „двусмислен“ в количествен анализ за обратна мутация при бактерии (т.е. тест на Еймс, изискван в Приложение VII, 8.4.1 на REACH). Друг пример за недостатъчно точно определена крайна точка е най-обща прогноза за „токсичност при повтаряща се доза, най-ниска доза, при която се наблюдава неблагоприятен ефект (LOAEL)“ от учебен набор от данни за LOAEL по различни режими на действие, целеви органи, биологични видове или изпитателни протоколи. Този принцип е свързан с адекватността на прогнозите, описана по-нататък в документа.
2. **Неясен алгоритъм:** залегналият в модела алгоритъм трябва да бъде достъпен, за да се осигури прозрачност и възпроизводимост на изчислението. Прогнози от модел с алгоритъм, който не е достъпен (за ECHA) за проверка на неговото функциониране и възпроизвеждане на прогнозите, е малко вероятно да бъдат приемливи. По-конкретно трябва да се вземат специални мерки, ако за изграждането на модела на (Q)SAR са използвани непрозрачни и трудно възпроизводими методи (напр. изкуствени невронни мрежи с множество структурни дескриптори).
3. **Дефинирана област на приложимост:** областта на приложимост (ОП) и ограниченията на модела трябва да се опишат, за да позволят оценка на ОП за

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)

конкретната прогноза (вж. Раздел 3.2 на този документ). Най-често използваните методи за описване на ОП са свързани с разглеждане на диапазоните на отделните дескриптори и наличието на структурните фрагменти в учебния набор. Прогнози от модел без информация за ОП не се приемат.

- 4. Адекватни мерки за годност, стабилност и предсказуемост:** този принцип изразява необходимостта от статистическо валидиране на модела. Статистически данни за вътрешно валидиране (годност и стабилност) и външно валидиране (предсказуемост) трябва да бъдат достъпни. При регресионните модели например статистическите данни за регресионния модел могат да се представят чрез корелационния коефициент (R^2), корелационния коефициент от кръстосана проверка (напр. по процедурата с изваждане на едно наблюдение) (Q^2) и стандартната грешка на модела (s). Добре е да се отбележи, че R^2 под 0,7, Q^2 под 0,5 или s над 0,3 би следвало да сигнализира на потребителя на (Q)SAR за потенциално ниска ефективност на модела на (Q)SAR. Външното валидиране би следвало да се извърши чрез прогнозиране на съединения от външен набор — т.е. такъв, който не е използван при разработката на модела. Статистическите данни от външното валидиране са полезни за оценка на свързаната с прогнозите несигурност.
- 5. Тълкуване на механизма, ако е възможно:** аргументация за причинно-следствената връзка между използваните в модела дескриптори и прогнозираната крайна точка увеличава надеждността на прогнозите — напр. един модел на SAR, който прогнозира кожна сенсибилизация, може да се основава на структурни сигнали. Ако е представена аргументация за това как структурните сигнали са свързани с кожната сенсибилизация (напр. обхващат електрофилни групи, които могат да се свързват с белтъчини), тогава надеждността на прогнозата се увеличава поради възможността за тълкуване на резултата от модела.

По принцип се препоръчва цитиране на добре документиран модел или формат на представяне на модел на (Q)SAR (QMRF), приложен към регистрационното досие. Вж. *Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, Глава R.6: (Q)SAR и групиране на химични вещества (R.6.1.9.1)* за повече подробности за QMRF. [Базата данни на JRC с модели на \(Q\)SAR](#) (опис на QMRF) предоставя информация за моделите на (Q)SAR, представени пред JRC за рецензия.

Няма и не се предвижда официална процедура за приемане на модели на (Q)SAR по REACH. Валидността, приложимостта и адекватността на моделите на (Q)SAR се оценява поотделно с генерираната прогноза за целевото химично вещество.

ЗАБЕЛЕЖКА: Един валиден модел на (Q)SAR не винаги генерира валидна прогноза. Трябва да се прецени дали веществото попада в областта на приложимост на модела на (Q)SAR, дали резултатите са адекватни за целите на класифицирането, обозначаването и/или оценката на риска и дали е представена адекватна и надеждна документация на

3.2 Попада ли веществото в областта на приложимост на модела на (Q)SAR?

Важно е да се провери дали целевото вещество попада в областта на приложимост (ОП) на модела. Понятието ОП е въведено с цел оценка на вероятността дадено химично вещество да попада в обхвата на учебния набор от данни за (Q)SAR. Прогнози извън ОП обикновено не са надеждни и тяхното използване трудно се обосновава. Практичен подход за проверка дали дадено вещество попада в ОП е да се проверят следните елементи:

1. **Област на дескрипторите:** както беше посочено в предишния раздел, ОП на един модел може да се основава на диапазона на дескрипторите на химичните вещества в учебните набори от данни (напр. молекулно тегло, log Kow и др.). Следователно, ако тези диапазони са описани, потребителите на модели на (Q)SAR трябва да проверят дали целевото химично вещество попада в тях. Предполага се, че дескрипторите следват нормални разпределения и ако има значителни отклонения, те трябва да се обяснят. Струпвания или други аномалии в разпределението на данните (засягащи една или и двете зависими и независимите променливи) може да направят както модела, така и изготвената по него прогноза невалидни.
2. **Област на структурните фрагменти:** потребителите на модели на (Q)SAR трябва да проверят дали (под)структурите (т.е. функционални групи или съществени фрагменти) на тяхното целево химично вещество са представени в учебния набор. Освен това потребителите на (Q)SAR трябва да проверят дали в тяхното целево химично вещество даден фрагмент фигурира повече пъти от максималния брой при всички съединения в учебния набор (напр. ако целевото химично вещество има три хидроксилни групи, а нито едно съединение в учебния набор няма повече от две, тогава може да се счита, че целевото химично вещество е извън ОП).
3. **Механистични и метаболитни области, ако е възможно:** тези проверки са сложни, но въпреки това са много ценни в подкрепа на надеждността на прогнозата. За целта може да се използва Кутията с инструменти QSAR на ОИСП. „Profiling methods (Методите за профилиране)“ в този инструмент могат да покажат дали химичното вещество проявява съответните механизми на действие, които не попадат в обхвата на модела на (Q)SAR (т.е. не попадат в обхвата на неговия алгоритъм/механизъм), докато функцията „Metabolism/Transformations (Метаболизъм/превръщания)“ — също достъпна в модула „Profiling (Профилиране)“ на Кутията с инструменти QSAR — може да покаже кои метаболитни вещества/продукти от разлагане трябва да се разгледат. Съществени потенциални разлики в абсорбирането, разпределението, метаболизма и елиминирането между целевото химично вещество и химичните вещества в учебния набор също биха могли да направят невалидна прогнозата от един иначе валиден модел. Тези съображения не са изрично застъпени в инструментите и може да е необходимо да се разгледат отделно от модела.
4. **Аналози в учебния набор:** наличието на близки структурни аналози в учебния набор на модела увеличава надеждността на прогнозата. Следователно, ако учебният набор е достъпен и софтуерът не го прави автоматично, потребителят трябва да потърси близки аналози ръчно (при малки набори) или с помощта на компютърните инструменти, осигуряващи функционални възможности за структурно търсене.
5. **Точност на прогнозите от модела за аналози:** ако има вещества, подобни на целевото, при които експериментално получените резултати за разглежданата крайна точка са известни (напр. аналози в учебните набори, в наборите за валидиране или от други източници), може моделът да се изпълни за прогнозиране на тези аналози и тези прогнози да се сравнят с експериментално получените резултати (за да се провери доколко е точен моделът за такива подобни вещества).
6. **Съображения за конкретни вещества:** първо и както беше споменато в Раздел 2.2, специално внимание трябва да се обърне на UVCB, съставни вещества, добавки, примеси, метаболитни вещества и продукти от разлагане. Второ, повечето от моделите на (Q)SAR са разработени за органични химични вещества и не са съобразени със спецификата на някои видове химични вещества от рода на йонизиращите се (напр. соли, слаби киселини и основи), веществата с голямо молекулно тегло (напр. полимери), потенциално хидролизиращите се вещества (напр. естери, карбамати), повърхностно активните вещества (напр.

въглеродородна верига с хидрофилна „глава“) и изомерите (напр. стереоизомери, тавтомери).

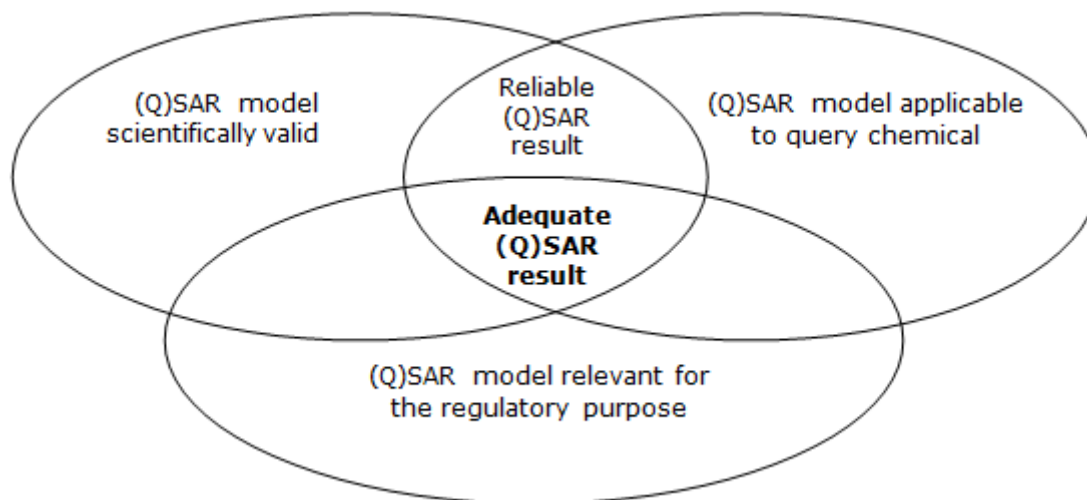
3.3 Адекватна ли е прогнозата за целите на КО и/или оценката на риска?

За да бъде една прогноза за (Q)SAR адекватна, тя трябва да бъде не само надеждна (т.е. получена от валиден модел на (Q)SAR и в неговата област на приложимост), но и подходяща за вземане на решение от регулаторните органи.

Адекватността на прогнозата за целите на класифицирането и обозначаването (КО) и/или оценката на риска до голяма степен зависи от крайната точка. Допълнителна информация може да е необходима за оценка на адекватността на прогнозата в контекста на решението на регулаторните органи.

Следователно, валидността (изпълнени ли са петте принципа на ОИСП за научната валидност на модела?), приложимостта (могат ли да се очакват надеждни прогнози при прилагането на модела към целевото вещество?) и съответствието (генерирана ли е необходимата информация за оценката на риска и/или КО?) трябва да се оценяват за всяка отделна прогноза.

Фигура 1: Критерии за определяне на адекватен модел на (Q)SAR



(Q)SAR model scientifically valid	Научно валиден модел на (Q)SAR
Reliable (Q)SAR result	Надежден резултат за (Q)SAR
Adequate (Q)SAR result	Адекватен резултат за (Q)SAR
(Q)SAR model relevant for the regulatory purpose	Моделът на (Q)SAR съответства на регулаторните цели
(Q)SAR model applicable to query chemical	Моделът на (Q)SAR е приложим за разглежданото химично вещество

КО и оценката на риска се основават на ясно определени изисквания по отношение на изпитванията (и крайните точки), праговете и анализа на несигурността.

Следователно, резултатите от модели на (Q)SAR трябва да бъдат равностойни на резултатите, получени при необходимото експериментално изпитване.

Следват някои примери за неадекватност:

- Модели на (Q)SAR, които се справят напълно със сложността на крайните точки от по-високите нива (напр. токсичност при повтаряща се доза или репродуктивна токсичност), все още не съществуват. За момента използването на (Q)SAR като единствена информация за тези крайни точки не се приема. Например изпитванията за токсичност при повтаряща се доза осигуряват множество данни за ефектите върху конкретни тъкани (токсичност при конкретен целеви орган) и тук не е важна само дозата без наблюдаван неблагоприятен ефект (NOAEL). Реално погледнато, резултатите за ефектите са необходими за набелязване на последващи изпитвания — например за класифициране на репродуктивна токсичност или токсичност при конкретен целеви орган, еднократна/многократна експозиция (STOT SE/RE).
- Ако се търси количествен резултат (напр. за определяне на нива без ефект (DNEL) или за класифициране), а моделът дава само качествени прогнози (напр. отрицателен или положителен резултат), вероятно моделът не е адекватен за целта.
- Несигурността, свързана с прогнози, близки до нормативно установени прагове, трябва внимателно да се проучи. Например, ако прогнозираната орална смъртоносна доза LD50 при мишки не превишава прага за класифициране, но

стандартната грешка на модела и/или грешката на прогнозата е по-голяма от този интервал, тогава прогнозата вероятно не е адекватна.

- Съгласно изискванията за експериментален количествен анализ за обратна мутация при бактерии (тест на Еймс) учебният набор на модела на (Q)SAR трябва да включва експериментално получени резултати, включващи петте щам бактерии при наличие и отсъствие на метаболитна активация (S9). Тази информация трябва да се включи в документацията на модела, а в идеалния случай и в доклада за прогнозата.
- Модели на (Q)SAR за токсичност при риби, при които експериментално получените резултати за химичните вещества в учебния набор са получени по ръководството за изпитвания 204 на ОИСП (14-дневни изследвания), не могат да се използват за прогнозиране на дългосрочна токсичност при риби, защото продължителността на изпитванията е много малка.
- Модели на (Q)SAR, прогнозиращи периода на полуразпадане на дадено съединение при биохимическо разлагане, не могат да се използват като единствен заместител на симулационно изпитване, защото не изпълняват изискването за посочване на продуктите от разлагане (изискванията по Приложение IX, 9.2.3 на REACH).

3.4 Как се докладва прогноза за (Q)SAR в IUCLID

Както беше разгледано по-горе в Раздели 2.4, 3.1, 3.2 и 3.3, следната информация трябва да се докладва в IUCLID:

- Информация за валидността на модела на (Q)SAR;
- Потвърждение, че веществото попада в областта на приложимост на модела на (Q)SAR; и
- Оценка на адекватността на резултатите за целите на класифицирането и обозначаването и/или оценката на риска.

Тези три сведения трябва да се изготвят по формата на представяне на модел на (Q)SAR (QMRF) и формата на представяне на прогноза за (Q)SAR (QPRF).

Тези формати са дадени съответно в Глава R.6.1.9.1 и R.6.1.10.1 на [Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества](#).


QMRF обикновено се осигурява от разработчика на модела, докато QPRF зависи от конкретната прогноза и се изготвя от регистранта с използване на информацията от доклада на софтуера и неговото ръководство.

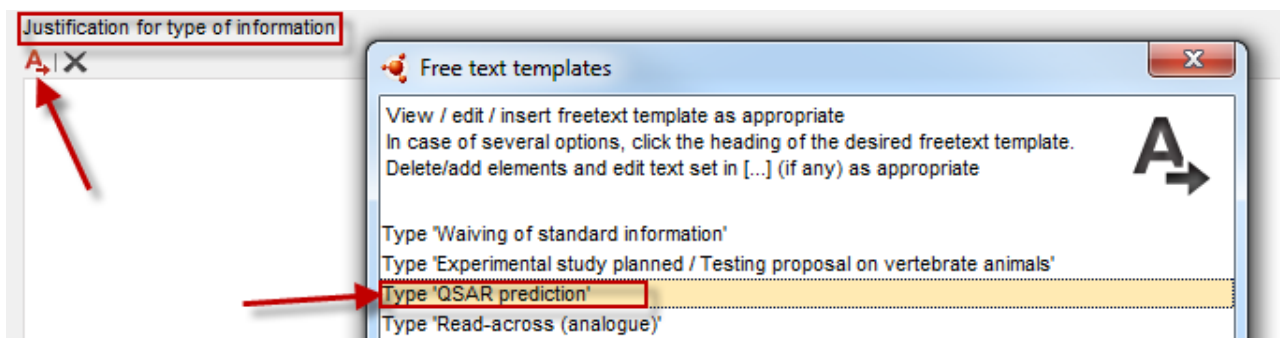
Протоколът от изследването на крайна точка за прогноза за (Q)SAR се представя в IUCLID по следния начин:

Блок „Administrative data (Административни данни)“

- В полето „Type of information (Вид информация)“ се записва „(Q)SAR“.
- В полето „Adequacy of study (Адекватност на изследването)“ се записва дали прогнозата се използва като основно изследване, съпътстващо изследване, или като част от подход за доказателствена тежест.

- В полето „Reliability (Надеждност)“ се записва оценката на надеждността, като се има предвид, че за прогнозите за (Q)SAR тя трябва да бъде максимум 2.

- Полето „Justification for type of information (Обосновка за вида информация)“ може да се използва за предоставяне на същата информация, каквато е предоставена в QMRF и QPRF. Помощен шаблон за попълване на това поле със свободен текст е достъпен с натискане на бутона  и избиране на „Type 'QSAR prediction' (Вид „Прогноза за QSAR“)“.



- В противен случай полето „Attached justification (Приложена обосновка)“ може да се използва за прилагане на QMRF и QPRF.

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

Блок „Data source (Източник на данни)“

- Полето „Title (Заглавие)“ се използва за записване на името и версията на програмата и/или заглавието на публикацията. Полето „Year (Година)“ трябва да съдържа годината на излизане на софтуерната програма или публикуване на модела на (Q)SAR. Освен това в „Bibliographic source (Библиография)“ трябва да се даде информация за модела на (Q)SAR.
- Полето „Data access (Достъп до данните)“ дава информация за достъпа до модела.

Data source ^

Reference

Title	Author	Reference type	Year	Bibliographic source	Testing labo...	Report no.	Compan...	Company s...	Report d...	Remarks
EPI Suite Version 4.11			2012	KOWWIN - Meylan and Howard (19...						

+ Add... X Delete ↑ Move up ↓ Move down > Go to link target

Data access

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

Блок „Materials and methods (Материали и методи)“

Трябва да се попълни полето „Guideline (Ръководство)“ (в таблицата „Test guideline (Ръководство за изпитването)“) или полето „Principles of method if other than guideline (Принципи на метода, ако се различават от ръководството)“.

- В полето „Guideline (Ръководство)“ потребителят може да избере „other guideline (друго ръководство)“ и да въведе текст в съседното поле. Този текст може например да цитира Ръководството за QSAR R.6 по REACH или ръководствата за изпитванията, използвани за генериране на данните за учебния набор.
- В противен случай в полето „Principles of method if other than guideline (Принципи на метода, ако се различават от ръководството)“ потребителят може да запише допълнителни подробности/цитирани източници за модела на (Q)SAR.

Materials and methods ^

Test guideline

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

+ Add... Edit... X Delete ↑ Move up ↓ Move down

Principles of method if other than guideline

A X

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

Блок „Test materials (Материали за изпитването)“

- Полето „Test material information (Информация за материалите за изпитването)“ трябва да съдържа връзка към веществото, за което е направена прогнозата.
- Обозначението по SMILES се представя в полето „Specific details on test material used for the study (Конкретни данни за материала за изпитване, използван в изследването)“.

Test material ^

Test material information

4-Methyl-2-hexene > ∞ X

Specific details on test material used for the study

A X

SMILES: CCC(C)C=CC

ЗАБЕЛЕЖКА: регистрираното вещество може да съдържа повече от една съставка и/или примеси. В тези случаи може да е полезно да се изготви отделен протокол от изследването на крайна точка и формат на представяне на прогноза за (Q)SAR (QPRF) за всяка съставка/примес, за да може да се разгледа всяко химично вещество поотделно (за препоръчване, ако съставките имат различни свойства и съответно трябва да се използват различни модели, оценки и др.)

Блок „Results and discussion (Резултати и разглеждане)“

- Прогнозният резултат за (Q)SAR се докладва в структурираните полета за резултатите. Това позволява на потребителя да прехвърля автоматично информация от тези полета за резултатите в доклада за безопасност на химично вещество (ДБХВ), когато се използва генераторът на доклади на IUCLID. Списъкът с полетата за попълване в блока „Results and discussion (Резултати и разглеждане)“ ще се различава според крайната точка.

Затова препоръчваме да се направи справка с ръководството „Как се изготвят регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“ за указания за попълването на резултатите.

Results and discussion ^

Partition coefficient

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

+ Add... Edit... Delete Move up Move down

Details on results

Any other information on results incl. tables ^

Normal Default font A B I U

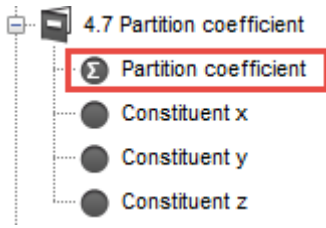
KOWWIN predicted that 4-Methyl-2-hexene has a log Kow = 3.49

- Ако не е възможно да се попълнят всички структурирани полета за резултатите, необходими за успешно издържане на проверката за техническа пълнота, тогава вместо тях могат да се използват полетата „Remarks (Забележки)“ (в десния край на таблицата) или полето „Any other information on results incl. tables (Друга информация за резултатите, вкл. таблици)“.

Резюме за изследването на крайна точка

Освен това се препоръчва да се изготви резюме за изследването на крайна точка, когато има повече от един протокол от изследване на крайна точка, за да се представи обща оценка за конкретната крайна точка. Това ще позволи автоматичното прехвърляне на тази

информация в ДБХВ, когато се използва генераторът на доклади на IUCLID.



4. Практически примери

Този раздел описва как се прави оценка на надеждността на прогнози за QSAR. Оценката зависи от софтуера и от целевата крайна точка. Примерите в този раздел са от широко използвани и общодостъпни компютърни програми. Фактът, че тези програми са използвани в примерите, не представлява одобрение от ЕСНА за тяхното използване.

Обикновено QSAR се използват от ограничен кръг експерти. Целта на тези практически примери е да се даде възможност на по-широк кръг от хора с по-малък опит да използват и тълкуват QSAR — поне при някои крайни точки (като в следващите примери).

Използваните в примерите програми могат да прогнозират няколко крайни точки. Във всеки пример обаче е използвана само една крайна точка за всяка програма (съответстваща на едно изискване по REACH). В повечето случаи прогнозите за различни крайни точки от една и съща програма се докладват (и могат да се оценят) по подобен начин.

Четири прогнозирани крайни точки в следващите примери са log Kow, пряка биоразградимост, краткосрочна токсичност при риби и остра токсичност при бозайници. Тези крайни точки са подбрани като представителни за изискванията на Приложение VII или VIII на REACH за физикохимични свойства, съдба и поведение на веществата в околната среда, екотоксикологична и токсикологична информация.

4.1 Log Kow (пакет EPI)

1) Увод

Коефициентът на разпределение n-октанол/вода е изискване по REACH за всички вещества, произведени или внасяни в количества над един тон/година (Приложение VII на REACH). Обикновено той се изразява като логаритмична стойност, наречена log Kow или log P.

Има много достъпни модели на QSAR за прогнозиране на log Kow. KOWWIN — част от пакета EPI — е една от най-често използваните програми. KOWWIN използва метод на „фрагментните константи“ за прогнозиране на Kow. Методите на фрагментните константи разделят химическата структура на по-малки структурни фрагменти (атоми или по-големи функционални групи). Всеки фрагмент е свързан с предварително зададена стойност на коефициента, наречена фрагментна константа. Прогнозираната стойност на log Kow се получава при сумирането на всички фрагментни константи, фигуриращи в химическата структура.

При съставянето на това ръководство текущата версия на пакета EPI™ е 4.11 — тя е използвана за подготвянето на този пример.

Връзка към програмата за (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>

2) Как се проверява надеждността на прогнозата

Информация за модела на QSAR	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация
------------------------------	--	---------------------------------

Описание на алгоритъма	Може да се намери в помощта за KOWWIN ³ в раздела „Methodology (Методология)“.	Вж. Раздел 3.1 на това практическо ръководство.
Статистически данни (годност и стабилност)	Може да се намери в помощта за KOWWIN, в раздела „Accuracy & Domain (Точност и област)“.	Вж. Раздел 3.1 на това практическо ръководство.
Информация за областта на приложимост	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация
Обща област на приложимост (класове химически вещества, попадащи/непопадащи в обхвата на модела)	Може да се намери на заглавната страница на пакета EPI („ <i>The intended application domain is organic chemicals. Inorganic and organometallic chemicals are generally outside the domain. (Областта на приложимост е органични химични вещества. Неорганичните и металоорганичните химични вещества по принцип не попадат в тази област.</i> “)“) и в помощта за KOWWIN, в разделите „Ionisation (Йонизация)“ and „Zwitterion Considerations (Съображения при амфотерност)“.	Както е посочено в Раздел 3.2, точка 6 на това практическо ръководство, на някои химични вещества трябва да се обръща специално внимание. KOWWIN включва някои „корекции“ за йонизиращи се и амфотерни вещества, за да подобри ниската предсказуемост при тези вещества.
Област на дескрипторите	Може да се намери в помощта за KOWWIN в раздела „Accuracy & Domain (Точност и област)“.	Потребителят трябва да провери дали целевото химично вещество е в диапазона на молекулните тегла на съединенията в учебния набор (т.е. между 18 и 720).
Област на структурните фрагменти	В прозореца с резултатите на KOWWIN са изброени фрагментите (и техният брой), установени в целевото химично вещество. В Приложение D на помощта за KOWWIN е даден максималният брой на фрагментите във всяко отделно съединение от учебния набор.	Потребителят трябва да провери дали броят от всеки отделен фрагмент, установен в целевото химично вещество (графа „NUM“ в прозореца с резултатите на KOWWIN), не надвишава максималния брой от този фрагмент, който се среща във всички отделни съединения от учебния набор (графа „Training set/Max (Учебен набор/макс.)“, в Приложение D на помощта за KOWWIN). Бележки за конкретни подструктури: - При някои подструктури KOWWIN съобщава фактори на корекция. В този случай потребителят трябва да направи същата проверка като описаната по-горе за броя на

³ Достъпно чрез кликване върху раздела „Help (Помощ)“ в горната част на прозореца на KOWWIN.

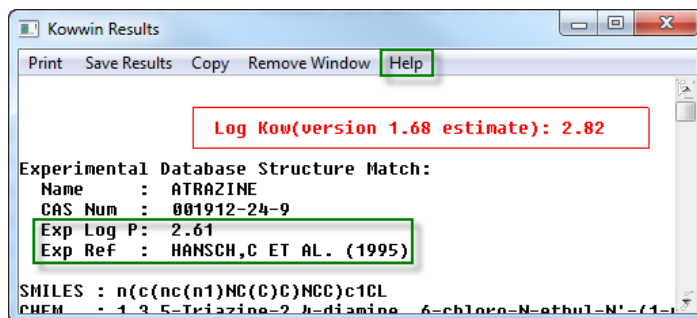
		фрагментите. - При някои подструктури коефициентът е приблизително изчислен (в този случай това ще бъде съобщено като бележка в прозореца с резултатите на KOWWIN). Трябва да се има предвид, че това приблизително изчисление внася допълнителна несигурност в общата прогноза.
Учебен набор и набор за валидиране	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация
	<p>Учебният набор и наборът за валидиране могат да се изтеглят от връзките, дадени в края на раздела „Accuracy & Domain (Точност и област)“ на помощта за KOWWIN.</p> <p>Първата връзка води към файл на Excel с химическите наименования, експериментално и прогнозно изчислените стойности на log Kow: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Втората връзка води към SDF файл със същата информация като файла на Excel, допълнена със структурна информация⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</p>	Потребителят трябва да провери дали има близки аналози в учебния набор и набора за валидиране (ръчно във файла на Excel или автоматично с SDF файла). Ако има близки аналози, потребителят трябва да провери колко точно са били прогнозирани от KOWWIN.

3) Допълнителна информация за пакета EPI

- Помощните файлове на пакета EPI нямат едно и също съдържание за различните програми за прогнозиране (напр. KOWWIN, BIOWIN и пр.). Затова потребителят трябва да прочете всеки отделен помощен файл, за да намери необходимата информация за проверка на надеждността на прогнозата (както при KOWWIN в предишната таблица).

⁴ Достъпни са много инструменти, които могат да четат SDF файлове. Тези инструменти позволяват на потребителите да визуализират химичните вещества, да търсят най-близките структурни аналози или конкретни подструктури. Някои от тези инструменти са общодостъпни (напр. Knappe или Kutiya с инструменти QSAR на OICP).

- Няколко програми от пакета EPI показват експериментално получения резултат за целевото химично вещество, ако то фигурира в учебния набор или набора за валидиране. Например KOWWIN съдържа база данни с около 13 500 експериментално получени стойности на log Kow и ако има експериментално получена стойност на log Kow за целевото химично вещество, тя ще се покаже в прозореца „Results (Резултати)“ (вж. зеления правоъгълник на следващата илюстрация). В този случай се препоръчва да се докладват тези експериментални данни и прогнозата на пакета EPI в два различни протокола от изследване на крайна точка.



4.2 Пряка биоразградимост (VEGA)

1) Увод

Пряката биоразградимост е изискване по REACH за всички вещества, произведени или внасяни в количества над един тон/година (Приложение VII на REACH). Основният резултат от изпитването за пряка биоразградимост е класифицирането на химичното вещество като вещество „с пряка биоразградимост“ или „без пряка биоразградимост“.

Платформата VEGA съдържа няколко модела на QSAR за различни крайни точки. Един от тези модели прогнозира пряка биоразградимост (моделът е разработен от Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Този модел работи със структурни сигнали.


Четири набора подструктури (т.е. фрагменти) са включени в този модел — наборите са класифицирани като вещества „без пряка биоразградимост“, „вероятно без пряка биоразградимост“, „с пряка биоразградимост“ и „вероятно с пряка биоразградимост“. Едно целево химично вещество винаги се счита, че не е пряко биоразградимо, ако е установен поне един фрагмент „без пряка биоразградимост“.

При съставянето на това ръководство текущата версия на VegaNIC е 1.1.0 — тя е използвана за подготвянето на този пример.

Връзка към програмата за (Q)SAR: <http://www.vega-qsar.eu/>

2) Как се проверява надеждността на прогнозата

Информация за модела на (Q)SAR	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация
Описание на алгоритъма	Намира се в „Ръководството за модела за пряка биоразградимост“ ⁵ (в Раздели 1.2, 1.4 и 1.5).	Вж. Раздел 3.1 на това практическо ръководство.
Статистически данни (годност и стабилност)	Намира се в „Ръководството за модела за пряка биоразградимост“ (в Раздел 1.6).	Вж. Раздел 3.1 на това практическо ръководство.

⁵ Може да се изтегли от програмата VEGA, като се кликне върху раздела „SELECT (ИЗБОР)“, след това върху раздела „Environ (Среда)“ и накрая върху иконата с въпросителна  до „Ready Biodegradability model (IRFMN) (Модела за пряка биоразградимост (IRFMN))“.


Информация за областта на приложимост	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация
Обща област на приложимост (класове химически вещества, попадащи/непопадащи в обхвата на модела)	Частично се съдържа в доклада за прогнозата на Vega.	<p>Ако в Раздел 1 на доклада на Vega има по-малко от три „златни звезди“, това означава, че е установен поне един проблем при прогнозата и че следователно прогнозата може да не е надеждна. В този случай потребителят трябва внимателно да проучи проблемите. Имайте предвид, че проблемите са подробно описани в Раздел 3.2 на доклада на VEGA.</p> <p>Освен това, както е посочено в Раздел 3.2, точка 6 на това практическо ръководство, на някои химични вещества трябва да се обръща специално внимание.</p>
Област на дескрипторите	Няма отношение към случая, защото моделът работи само с фрагменти/структурни сигнали	<p>Учебният набор на модела е изграден въз основа на изпитвания, извършени по ръководството 301С на ОИСП. Някои вещества са предизвикали ненадеждни резултати при използването на това ръководство (напр. слабо разтворими във вода, летливи или попивателни вещества). Следователно, ако целевото вещество има слаба разтворимост във вода, високо парно налягане или висок $\log K_{ow}$, потребителят трябва да има предвид, че прогнозата може да е грешна.</p> <p>Освен това потребителят трябва да провери дали има близки аналози в учебния набор (особено ако целевото вещество има голямо молекулно тегло).</p>

<p>Област на структурните фрагменти</p>	<p>Намира се в „Ръководството за модела за пряка биоразградимост“ и в доклада за прогнозата на Vega.</p>	<p>Ако целевото химично вещество не съдържа нито един от фрагментите, изброени в раздели 1.4 и 1.5 на ръководството за модела, инструментът няма да даде прогноза.</p> <p>Освен това в Раздел 3.2 на доклада за прогнозата на Vega, ако „Atom Centred Fragments similarity check (Проверка за подобие на атомно центровани фрагменти)“ дава индекс ACF <1, това означава, че поне един атомно центрован фрагмент на целевото химично вещество не е намерен в съединенията от учебния набор (или рядко се среща). В този случай потребителят трябва да определи дали тези липсващи/редки фрагменти (изброени в Раздел 4.1 на доклада, ако има такива) биха имали отражение върху биоразградимостта.</p>
---	--	---

Учебен набор и набор за валидиране	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация
	<p>Намира се във файла със заглавие „Training set (plain text with SMILES) (Учебен набор (прав текст със SMILES))“⁶.</p>	<p>Този файл съдържа SMILES на съединенията от учебния набор и съединенията от тестовия набор.</p> <p>Докладът на VEGA дава най-близките съединения, открити в учебния набор и тестовия набор, в Раздел 3.1. Потребителят трябва да провери в този раздел дали тези съединения са много подобни на целевото химично вещество и дали техният експериментално получен резултат съвпада с прогнозния.</p>

3) Допълнителна информация за VEGA

Ако има експериментален резултат за целевото химично вещество в учебния или тестовия набор, тези данни ще се покажат в доклада на VEGA (в Раздел 1 на доклада). В този случай потребителят трябва да потърси допълнителна информация за това изпитване — например като потърси това експериментално изпитване в Кутията с инструменти QSAR — и да докладва данните от това изпитване в протокол от изследването на крайна точка, който се отнася само за това експериментално изследване.

⁶ Може да се изтегли от програмата VEGA, като се кликне върху раздела „SELECT (ИЗБОР)“, след това върху раздела „Environ (Среда)“ и накрая върху иконата с въпросителна  до „Ready Biodegradability model (IRFMN) (Модела за пряка биоразградимост (IRFMN))“.

4.3 Краткосрочна токсичност при риби (ECOSAR)

1) Увод

Изпитването за краткосрочна токсичност при риби е изискване по REACH за всички вещества, произведени или внасяни в количества над 10 тона/година (Приложение VIII на REACH). Крайната точка, която трябва да се получи, е LC50 — тоест, концентрацията, която е смъртоносна за 50% от рибите.

Програмата за зависимости структура-активност от екологична гледна точка (ECOSAR) по класове представлява съвкупност от модели на QSAR за прогнозиране на водната токсичност, включително краткосрочната токсичност при риби. Повечето от моделите на ECOSAR са изградени според зависимостите между log Kow и токсичността (LC50 или EC50) и разглеждат различни структурни класове.

ЗАБЕЛЕЖКА: По отношение на връзката между пакета EPI и ECOSAR ECOSAR се разработва и поддържа като самостоятелна програма. Въпреки че последната версия на ECOSAR (1.11) е включена в последната версия на пакета EPI (4.11), се препоръчва да се използва самостоятелната програма ECOSAR, защото тя уведомява потребителя, ако има експериментално получена стойност за целевото химично вещество, докато

Връзка към програмата за (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

2) Как се проверява надеждността на прогнозата

Информация за модела на (Q)SAR	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация
Описание на алгоритъма	Намира се в помощта за ECOSAR ⁷ в Раздел „Interpreting QSAR Class Ref Docs (Тълкуване на справочните документи за класове QSAR)“ и във всеки „QSAR Equation Document (Документ с уравнения за QSAR)“ на различните химически класове.	Вж. Раздел 3.1 на това практическо ръководство.

⁷ Достъпно чрез кликване върху раздела „Help (Помощ)“ в горната част на прозореца на ECOSAR.

Статистически данни (годност и стабилност)	Намира се в помощта за ECOSAR във всеки „QSAR Equation Document (Документ с уравнения за QSAR)“ на различните химически класове.	Вж. Раздел 3.1 на това практическо ръководство. Потребителят трябва да провери например дали: <ul style="list-style-type: none">- R^2 (т.е. коефициентът на корелация или детерминация) не е много нисък (напр. дали не е под 0,7),- Данните не са много малко. Това е особено важно, защото няколко класа в ECOSAR съдържат само една или няколко данни, което може да доведе до ненадеждни прогнози.- Линейната регресия не е изчислена по силно разпръснати данни.
--	--	--

Информация за областта на приложимост	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация?
<p>Обща област на приложимост (класове химически вещества, попадащи/непопадащи в обхвата на модела)</p>	<p>Намира се в помощта за ECOSAR, в раздели „Chemicals that should not be profiled (Химични вещества, които не трябва да се профилират)“, „Surfactants (Повърхностно активни вещества)“ и „Special ECOSAR classes/dyes (Специални класове/оцветители в ECOSAR)“.</p>	<p>Потребителят трябва да провери дали неговото химично вещество е едно от тези, „които не трябва да се профилират“ с ECOSAR или които трябва да се прогнозира със специален клас в ECOSAR.</p> <p>Освен това трябва да се има предвид, че повечето от моделите в ECOSAR са изградени въз основа на зависимостите между log Kow и токсичността (LC50 или EC50), визиращи постъпването на химични вещества чрез водната фаза.</p> <p>При силно хидрофобни или сорбиращи вещества постъпването чрез храната може също да бъде важен път за експозиция.</p> <p>Освен това други свойства на веществото могат да задействат специфични режими на действие (напр. веществото е вероятно да бъде по-реактивно, ако се свързва с белтъчини).</p> <p>И накрая също трябва да се има предвид, че някои химически класове, проявяващи превишена токсичност (в сравнение с базовия модел на токсичността), още не са включени в програмата ECOSAR.</p>

Област на дескрипторите	Намира се в помощта за ECOSAR във всеки „QSAR Equation Document (Документ с уравнения за QSAR)“ на различните химически класове и в прозореца с резултатите на ECOSAR.	<p>Потребителят трябва да провери дали молекулното тегло (MW) на целевото химично вещество не превишава 1000. MW на целевото химично вещество е дадено в прозореца с резултатите на ECOSAR.</p> <p>Ако $\log K_{ow}$ на съединението превишава максималния $\log K_{ow}$ на модела за конкретния клас (напр. за риба, 96 часа, LC50, максималният $\log K_{ow}$ варира в различните модели на класове — от 2,6 до 8,2, като често е 5) или прогнозираният ефект (напр. риба, 96 часа, LC50) превишава разтворимостта на съединението във вода, тогава прогнозата може да е ненадеждна и данните за дългосрочната токсичност може да са по-подходящи. Подробни указания за тези проверки са дадени в Раздел в) по-долу.</p>
Област на структурните фрагменти	Може да се определи от всеки „QSAR Equation Document (Документ с уравнения за QSAR)“ на различните химически класове (освен за специалните класове „оцветители“ и „повърхностно активни вещества“).	<p>Всеки „QSAR Equation Document (Документ с уравнения за QSAR)“ дава учебния набор на модела за конкретния клас. В тези учебни набори са дадени номерата по CAS и наименованията на химичните вещества (ако не са обявени като поверителни (CBI)).</p> <p>Това изисква ръчна работа, защото учебните набори не са във формат, подходящ за структурно търсене.</p> <p>Предлагат се софтуерни програми⁸, които могат да помогнат на потребителя да получи химическите структури, ако е необходимо. Освен това пълната структурна област на модела не може да се определи, ако има съединения CBI в учебния набор.</p>
Учебен набор и набор за валидиране	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация

⁸ Няколко софтуерни програми позволяват на потребителите да получат химическата структура от номера по CAS или наименованието на химичното вещество. Някои от тези програми са общодостъпни (напр. Chemspider или Кутията с инструменти QSAR на ОИСП).

	<p>Учебните набори на всички модели (освен специалните класове за оцветители и повърхностно активни вещества) могат да се намерят в „QSAR Equation Document (Документа с уравнения за QSAR)“ за всеки химически клас.</p> <p>Някои от съединенията в учебния набор обаче са поверителни (СБИ).</p> <p>В ECOSAR няма набори за валидиране (тестови).⁹</p>	<p>Потребителят трябва да провери дали има близки аналози в учебния набор на модела за конкретния клас (по дадените номера по CAS или наименования на химичните вещества).</p> <p>Ако има близки аналози, потребителят трябва да сравни техните прогнозни и експериментално получени стойности.</p>
--	---	---

3) Допълнителна информация за ECOSAR

- В ECOSAR всички прогнози (освен за повърхностно активни вещества и оцветители) са въз основа на log Kow. По подразбиране ECOSAR използва KOWWIN за приблизителното изчисляване на Kow. Ако потребителите обаче имат надеждно измерен log Kow, те трябва да го впишат в екрана за въвеждане на данни (вж. следващата снимка от екрана). Тази стойност ще се вземе под внимание от модела и ще намали несигурността на прогнозата.

- Ако има експериментално получен резултат за целевото химично вещество в учебния набор, тези данни ще се покажат в прозореца с резултатите на ECOSAR (вж. „Available Measured Data from ECOSAR Training Set (Налични измерени данни от учебния набор на ECOSAR)“ в следващата илюстрация). В този случай се препоръчва да се докладват тези експериментални данни и прогнозата на ECOSAR

CAS No	Organism	Duration	End Pt	mg/L (ppm)	Ecobar Class	Reference
000050-00-0	Fish	96-hr	LC50	24.1	Aldehydes (Mono)	DUL

в два различни протокола от изследване на крайна точка.

- Ако съединението е разпределено в конкретен клас (напр. клас „Алдехиди, моно“), тогава трябва да се вземе под внимание нивото на ефекта на този клас, а не само това на клас „Неутрални органични вещества“ (т.е. базовият токсичен потенциал). По принцип, ако програмата идентифицира няколко класа, се препоръчва да се използва най-консервативното ниво на ефекта от тези класове (и също така да се съобрази евентуалният съвкупен ефект от токсичността на различните класове).
- Всеки „QSAR Equation Document (Документ с уравнения за QSAR)“ е за конкретен клас, а някои съдържат повече информация от други под заглавията „APPLICATION (ПРИЛОЖЕНИЕ)“ и „LIMITATIONS (ОГРАНИЧЕНИЯ)“ (вж. следващите примери). Затова потребителите трябва внимателно да прочетат „QSAR Equation Document (Документа с уравнения за QSAR)“ за конкретния клас/крайна точка, за която искат да направят прогноза.

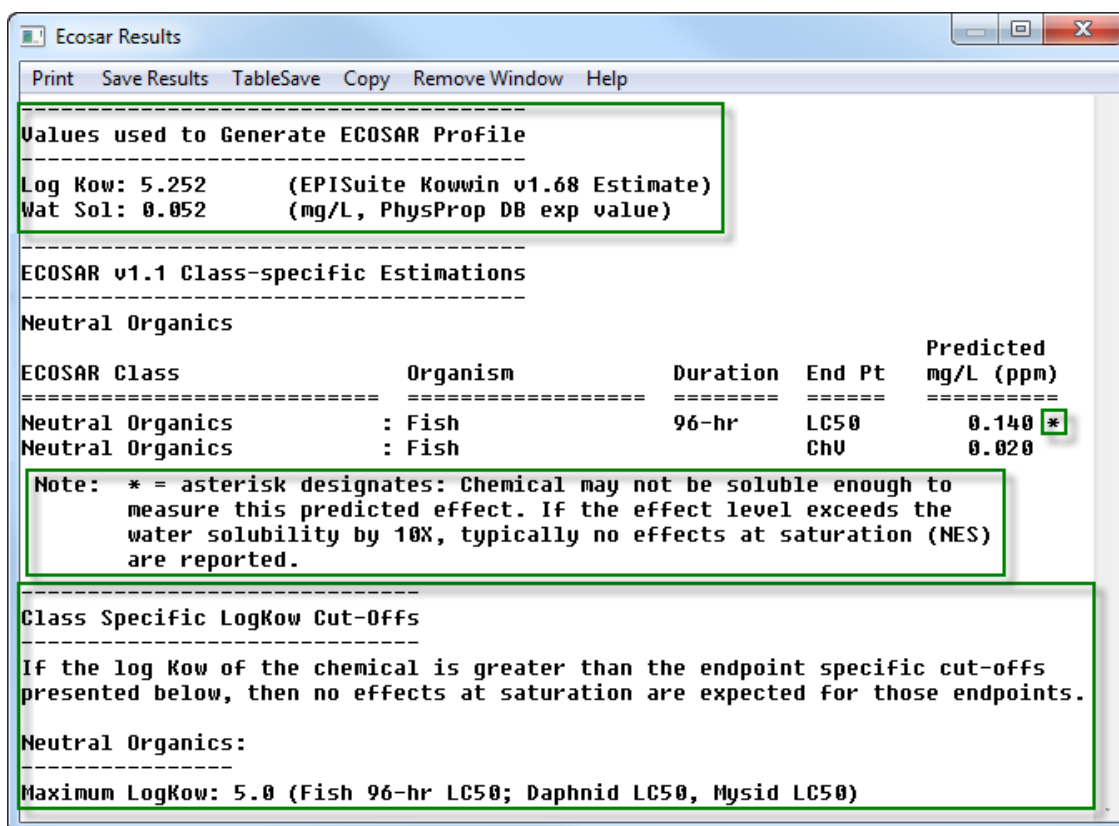
APPLICATION:

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.

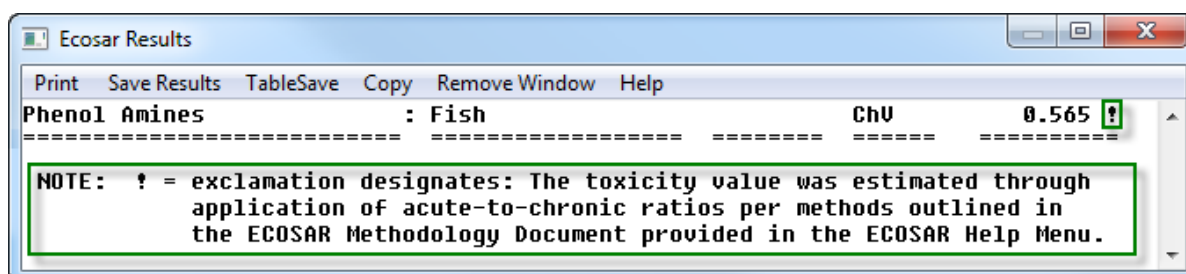
LIMITATIONS:

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.

- Както е посочено в таблицата от Раздел б) (вж. областта на дескрипторите), ако log Kow на съединението превишава максималния log Kow на модела за конкретния клас или ако прогнозираната стойност за ефекта превишава разтворимостта на съединението във вода, тогава прогнозата може да е ненадеждна (вж. прозореца с резултатите на ECOSAR по-долу).



- Хроничните стойности на екотоксичността (ChV) могат да се прогнозират с ECOSAR. Потребителите обаче трябва да имат предвид следните моменти:
 - Предлаганите модели на (Q)SAR за прогнозиране на тези хронични стойности често са изградени въз основа на малки до много малки учебни набори.
 - Хроничната стойност (ChV) по дефиниция представлява средното геометрично от концентрацията без наблюдаван ефект (NOEC) и концентрацията с най-малък наблюдаван ефект (LOEC). По REACH обаче NOEC представляват концентрациите за ефект, използвани за оценка на данни за дългосрочната токсичност при водни организми. Един вариант за получаване на NOEC е да се раздели ChV на $\sqrt{2}$.
 - Съотношенията остри/хронични (ACR) се използват от ECOSAR, когато в даден клас няма измерени данни. Тези прогнози са отбелязани с удивителен знак (!) в прозореца с резултатите на ECOSAR (вж. следващата снимка от екрана) и към тях трябва да се подхожда със съответното внимание.



4.4 Остра токсичност при мишки (T.E.S.T.)

1) Увод

Острата токсичност по орален път е изискване по REACH за всички вещества, произведени или внасяни в количества над един тон/година (Приложение VII на REACH). Предпочитаният биологичен вид за изпитване по ръководствата на ОИСП е мишка, а крайната точка за получаване е LD50 (обикновено се изразява в mg/kg телесно тегло).

Повечето софтуерни програми, които прогнозируют острата орална токсичност, са платени, освен T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool — Софтуерен инструмент за прогнозиране на токсичността), който се предлага за свободно използване от Агенцията за опазване на околната среда (EPA) на САЩ. Този инструмент предлага четири различни метода за прогнозиране на остра орална токсичност при мишки: йерархичен, по изискванията на Агенцията за храни и лекарства (FDA) на САЩ, по най-близък съсед и консенсусен.

Консенсусният метод прогнозира токсичността, като просто осреднява прогнозираните токсичности от другите три метода (йерархичен, по FDA и по най-близък съсед).

Този консенсусен метод е за предпочитане, защото постига най-добри резултати по отношение на точността и обосноваването на прогнозата в сравнение с другите три метода. За да провери надеждността на прогнозите от този консенсусен метод, потребителят трябва да оцени надеждността на другите три метода. Затова в следващата таблица са разглеждани и четирите метода.

При съставянето на това ръководство текущата версия на T.E.S.T. е 4.1 — тя е използвана за изготвянето на този пример.

Връзка към програмата за (Q)SAR: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

2) Как се проверява надеждността на прогнозата

Информация за модела на (Q)SAR	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация
Описание на алгоритъма	Намира се в Ръководството за потребителя на T.E.S.T. ¹⁰ в Раздели 1.2 и 2.2 със заглавие „QSAR methodologies (Методика за QSAR)“.	Четирите метода са ясно описани в Раздел 2.2 на Ръководството за потребителя. Следва да се отбележи, че нито един от тях не използва механистични тълкувания. Йерархичният метод и този по изискванията на FDA използват групиращи и генетични алгоритми, водещи до уравнения (и дескриптори), които варират в зависимост от целевото химично вещество. Що се отнася до метода по най-близък съсед, прогнозираната токсичност представлява средното аритметично от токсичностите на трите най-сходни химични вещества (структурни аналози) в учебния набор.

¹⁰ Достъпно чрез кликане върху раздела „Help (Помощ)“ в горната дясна част на прозореца на T.E.S.T.

<p>Статистически данни (годност и стабилност)</p>	<p>Намира се в Ръководството за потребителя на Т.Е.С.Т. в Раздели 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 и 4.4.1.</p>	<p>В Раздел 4.4.1 на Ръководството за потребителя е записано, че R^2 е под 0,6 за йерархичния метод, метода по FDA и метода по най-близък съсед, а $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ е над 0,1 за всичките четири метода.</p> <p>Следователно, тези методи не удовлетворяват условията за приемливо качество на прогнозите, както е посочено в Раздел 2.3.1 на Ръководството за потребителя на Т.Е.С.Т.</p> <p>Освен това в Раздел 4.4.1 на Ръководството за потребителя е посочено, че <i>„Прогнозните статистически данни за тази крайна точка не са толкова добри, колкото тези за другите крайни точки. Това не е изненадващо, защото тази крайна точка има по-висока степен на експериментална несигурност и явно по-трудно се моделира от други крайни точки“</i>.</p>
<p>Информация за областта на приложимост</p>	<p>Къде може да се намери тази информация</p>	<p>Как се използва тази информация</p>
<p>Обща област на приложимост (класове химически вещества, попадащи/непопадащи в обхвата на модела)</p>	<p>Намира се в Ръководството за потребителя на Т.Е.С.Т., в Раздел 3.4.</p>	<p>Например, в Раздел 3.4 на Ръководството за потребителя пише, че <i>„соли, неопределени изомерни смеси, полимери или смеси са извадени [от учебния набор]“</i>.</p> <p>Следователно, тези видове вещества не трябва да се прогнозираат с Т.Е.С.Т.</p>

Област на дескрипторите	Информация може да се намери в Ръководството за потребителя на Т.Е.С.Т. (Раздели 2.1 и 2.2.1, 2.2.2).	<p>За йерархичния метод и метода по FDA 797 дескриптора могат да се използват в уравнението на модела в зависимост от целевото химично вещество.</p> <p>Тези методи дават прогноза само ако целевото химично вещество е в диапазоните на стойностите на дескрипторите за химичните вещества в групата (за дескрипторите, фигуриращи в груповия модел).</p> <p>Що се отнася до метода по най-близък съсед, разликите в дескрипторите между целевото химично вещество и неговите структурни аналози не се отчитат от Т.Е.С.Т.</p> <p>За да се увеличи надеждността на прогнозите от тези три метода, потребителят може евентуално да провери дали целевото химично вещество е в рамките на диапазоните на log Kow и молекулното тегло на съединенията в групата (или на трите най-близки съседа).</p>
Област на структурните фрагменти	Информация за това може да се намери в Ръководството за потребителя на Т.Е.С.Т. (Раздели 2.2.1 и 2.2.2).	<p>Йерархичният метод и методът по FDA дават прогноза само ако съединенията в групата имат поне един пример за всеки от фрагментите, съдържащи се в целевото химично вещество.</p> <p>Що се отнася до метода по най-близък съсед, структурните разлики в дескрипторите между целевото химично вещество и неговите структурни аналози не се отчитат от Т.Е.С.Т.</p> <p>Следователно, потребителите трябва да проверят това визуално в доклада на Т.Е.С.Т.</p>
Учебен набор и набор за валидиране	Къде може да се намери тази информация	Как се използва тази информация

Докладът за резултатите от всеки от четирите метода дава прогнозите за най-сходните химични вещества в набора за валидиране (т.е. прогнозен набор или външен тестов набор), последвани от прогнозите за най-сходните химични вещества в учебния набор.

Освен това учебните набори и наборите за валидиране могат да се изтеглят като SDF файлове от връзката в долната част на следната уеб страница:

<http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

В доклада за резултатите от всеки метод за прогнозите, направени за аналозите в набора за валидиране и учебния набор, потребителят трябва да провери:

- дали тези прогнозираны стойности са близки до експерименталното получените стойности; и
- дали средната абсолютна грешка (MAE) за тези аналози не е по-голяма от MAE на целия набор (тогава тя ще се покаже като червена, вместо като зелена клетка).

3) Допълнителна информация за T.E.S.T.

- Ако има експериментално получен резултат за целевото химично вещество в учебния набор или в набора за валидиране (т.е. прогнозен набор или външен тестов набор), тези данни ще бъдат показани в доклада за резултатите на T.E.S.T. (вж. „^aNote (Бележка а)“ в следващата снимка от екрана). Потребителят може да провери тази експериментално получена стойност, като кликнете върху името на източника (в долния пример — като кликнете върху „ChemidPlus“). В този случай се препоръчва да се докладват тези експериментални данни и прогнозата на T.E.S.T. в два различни протокола от изследване на крайна точка.

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.

- Някои методи (йерархичен, по FDA и по групов принос) дават „Prediction interval (Прогнозен интервал)“ (т.е. 90% доверителен интервал) в доклада за резултатите. Когато използва такива методи, потребителят трябва да провери дали този интервал не се застъпва с нормативно установен праг (напр. прагове по регламента CLP, прагове за устойчиви, биоакумулиращи и токсични (PBT) вещества или прагове за оценка на риска).

Приложение 1. Модели на QSAR, свързани с крайни точки по REACH

Компютърните програми за QSAR, изброени в това приложение, са добре известни и се изброяват, за да уведомят регистрантите по REACH за достъпните модели на QSAR за всяка крайна точка по REACH. Той обаче не е нито изчерпателен списък на достъпните програми, нито списък с нормативно валидирани модели на QSAR. Към момента повечето от токсикологичната и екотоксикологичната информация, изисквана по REACH, рядко може да се предостави изцяло само с прогнози за QSAR.

1. Физикохимични крайни точки

Крайна точка	Софтуерен инструмент	Модели/модули	Безплатен или платен
Точка на топене/замръзване	Пакет EPI (EPA на САЩ)	MPBPVP	Безплатен
Точка на кипене	Пакет EPI (EPA на САЩ)	MPBPVP	Безплатен
	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Нормална точка на кипене	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул за точка на кипене/парно налягане	Платен
Относителна плътност	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Плътност	Безплатен
Парно налягане	Пакет EPI (EPA на САЩ)	MPBPVP	Безплатен
	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Парно налягане при 25 °C	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул за точка на кипене/парно налягане	Платен
Повърхностно напрежение	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Повърхностно напрежение при 25 °C	Безплатен
Разтворимост във вода	Пакет EPI (EPA на САЩ)	WSKOW и WATERNT	Безплатен
	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Разтворимост във вода при 25 °C	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул за разтворимост във вода	Платен
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Физикохимичен и биофармацевтичен модул	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Дескриптори ADMET	Платен
Коефициент на разпределение (log Kow)	Пакет EPI (EPA на САЩ)	KOWWIN	Безплатен
	VEGA (IRFMN)	Модели logP	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул logP	Платен
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Физикохимичен и биофармацевтичен модул	Платен
	JChem (ChemAxon)	Прогноза logP/logD	Платен
Точка на възпламеняване	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Точка на възпламеняване	Безплатен
Константа на дисоциация	Датска база данни за QSAR (DTU)	pKa от ACD/Labs	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул pKa	Платен
	ADMET Predictor	Физикохимичен и	Платен

	(Simulations Plus)	биофармацевтичен модул	
	JChem (ChemAxon)	Прогноза за рКа	Платен
Вискозитет	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Вискозитет при 25 °C	Безплатен

2. Крайни точки за съдба и поведение на веществата в околната среда и пътища

Крайна точка ¹¹	Софтуерен инструмент	Модели / модули	Безплатен или платен
Хидролиза	Пакет EPI (EPA на САЩ)	HYDROWIN	Безплатен
Пряка биоразградимост	Датска база данни за QSAR (DTU)	Модел за вещества без пряка биоразградимост от DTU	Безплатен
	Пакет EPI (EPA на САЩ)	BIOWIN и BioHCwin	Безплатен
	VEGA (IRFMN)	Модел IRFMN	Безплатен
	CATALOGIC (LMC)	Няколко модела по 301 на ОИСП	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Модел на аеробна биоразградимост	Платен
	Meta-PC (MultiCASE)	Експертни правила за аеробна микробиологична биоразградимост	Платен
Биоакумулация във водни видове	Пакет EPI (EPA на САЩ)	BCFBAF	Безплатен
	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Фактор на биоакумулация	Безплатен
	VEGA (IRFMN)	Модели CAESAR, Meylan и KNN/Read-Across	Безплатен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Пакет модели EcoTox	Платен
	CATALOGIC (LMC)	Два базови модела за BCF	Платен
Скрининг за адсорбция/десорбция	Пакет EPI (EPA на САЩ)	KOCWIN	Безплатен

¹¹ Изискването по REACH за „симуляционно изпитване в подходяща среда (напр. вода, седимент или почва) и посочване на продуктите от разлагане“ не фигурира в тази таблица, защото, доколкото ни е известно, няма достъпни инструменти/модела на QSAR за тази крайна точка.

3. Екотоксикологични крайни точки

Крайна точка ¹²	Софтуерен инструмент	Модели/модули	Безплатен или платен
Краткосрочна токсичност при риби	Датска база данни за QSAR (DTU)	Pimephales promelas, 96 часа, LC50 от DTU	Безплатен
	ECOSAR (EPA на САЩ)	Риби, 96 часа, LC50	Безплатен
	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Pimephales promelas, LC50 (96 часа)	Безплатен
	VEGA (IRFMN)	Модел за класифициране по SarPy/IRFMN и KNN/Read-Across	Безплатен
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Модул за токсичност	Платен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Пакет модели EcoTox	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Pimephales promelas, LC50	Платен
Дългосрочна токсичност при риби	ECOSAR (EPA на САЩ)	Риби, ChV ¹³	Безплатен
Краткосрочна токсичност при водни безгръбначни (водни бълхи (Daphnia))	Датска база данни за QSAR (DTU)	Daphnia magna, 48 ч, EC50 от DTU	Безплатен
	ECOSAR (EPA на САЩ)	Водни бълхи, 48 часа, LC50	Безплатен
	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Daphnia magna, LC50 (48 ч)	Безплатен
	VEGA (DEMETRA)	Daphnia magna, LC50 (48 ч)	Безплатен
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Модул за токсичност	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Водни бълхи, EC50	Платен
Дългосрочна токсичност при водни безгръбначни (водни бълхи (Daphnia))	ECOSAR (EPA на САЩ)	Водни бълхи, ChV ¹¹	Безплатен
Токсичност при водни растения (водорасли)	Датска база данни за QSAR (DTU)	Pseudokirchneriella s., 72 ч, EC50 от DTU	Безплатен
	ECOSAR (EPA на САЩ)	Зелени водорасли, 96 ч, EC50	Безплатен
Краткосрочна токсичност при сухоземни	ECOSAR (EPA на САЩ)	Земен червей, 14-дневна, LC50	Безплатен

12 Следващите изисквания по REACH не фигурират в тази таблица, защото, доколкото ни е известно, няма достъпни инструменти/модел на QSAR за тези крайни точки: токсичност при водни микроорганизми (изпитване за респираторно инхибиране на активна утайка), Дългосрочна токсичност при седиментни организми, Дългосрочна токсичност при сухоземни безгръбначни, Краткосрочна токсичност при сухоземни растения, Дългосрочна токсичност при сухоземни растения, Токсичност при сухоземни микроорганизми и Дългосрочна токсичност при птици.

13 Вж. Раздел 4.3, буква в) на това практическо ръководство за повече информация за тези хронични стойности.

Крайна точка¹²	Софтуерен инструмент	Модели/модули	Безплатен или платен
безгръбначни			

4. Токсикологични крайни точки

Крайна точка	Софтуерен инструмент	Модели/модули	Безплатен или платен
Остра токсичност	Датска база данни за QSAR (DTU)	Модели за остра токсичност при гризачи от ACD/Labs	Безплатен
	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Орално, мишки, LD50	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул за остра токсичност	Платен
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Модул за токсичност	Платен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Пакет модели AcuteTox	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Орално, мишки, LD50 и токсичност при вдишване, мишки, LC50	Платен
Дразнене или корозивно действие върху кожата	Датска база данни за QSAR (DTU)	Модел за дразнене на кожата	Безплатен
	Кутия с инструменти QSAR на ОИСП	Правила за включване (и изключване) на дразнене/корозивно действие върху кожата от BfR	Безплатен
	ToxTree (JRC)	Дразнене на кожата/корозивно действие върху кожата	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул за дразнене	Платен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Пакет модели за токсичност SkinEye	Платен
	Derek (Lhasa)	Сигнали за дразнене (на кожата)	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Дразнимост на кожата	Платен
Дразнене на очите	Кутия с инструменти QSAR на ОИСП	Правила за включване (и изключване) на дразнене/корозивно действие върху очите от BfR	Безплатен
	ToxTree (JRC)	Дразнене и корозивно действие върху очите	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул за дразнене	Платен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Пакет модели за токсичност SkinEye	Платен
	Derek (Lhasa)	Сигнали за дразнене (на очите)	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Очна дразнимост	Платен
Чувствителност на кожата	Датска база данни за QSAR (DTU)	Модел за алергичен контактен дерматит	Безплатен
	Кутия с инструменти QSAR на ОИСП	Сигнали за свързване с белтъчини за кожна сенсибилизация от OASIS	Безплатен
	ToxTree (JRC)	Области на реактивност за кожна сенсибилизация	Безплатен
	VEGA (IRFMN)	Модел CAESAR	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул за дразнене	Платен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Пакет модели за токсичност SkinEye	Платен

Крайна точка	Софтуерен инструмент	Модели / модули	Безплатен или платен
	Derek (Lhasa)	Чувствителност на кожата	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Кожна сенсибилизация	Платен
	TIMES (LMC)	Кожна сенсибилизация с автооксидация	Платен
Токсичност при повтаряща се доза	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Модул за токсичност	Платен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Няколко пакета модели, свързани с токсичност при повтаряща се доза	Платен
	Derek (Lhasa)	Няколко крайни точки, свързани с токсичност при повтаряща се доза	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Хронично (орално), мишки, LOAEL	Платен
	Leadscope	Няколко модела, свързани с токсичност при повтаряща се доза	Платен
<i>In vitro</i> генни мутации при бактерии (тест на Еймс)	Датска база данни за QSAR (DTU)	Модели за тест на Еймс	Безплатен
	Кутия с инструменти QSAR на ОИСП	Няколко метода за профилиране (сигнала), свързани с тази крайна точка	Безплатен
	T.E.S.T. (EPA на САЩ)	Мутагенност	Безплатен
	ToxTree (JRC)	Сигнали за <i>in vitro</i> мутагенност (тест на Еймс) от ISS	Безплатен
	VEGA (IRFMN)	Модели CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS и KNN/Read-Across	Безплатен
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Модул за генотоксичност	Платен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Пакет модели за бактериална мутагенност	Платен
	Derek и Sarah (Lhasa)	Мутагенност <i>in vitro</i>	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Мутагенност по Еймс	Платен
	Leadscope	Пакет експертни сигнали Genetox и пакет за генетична токсичност при организми, различни от хората	Платен
	TIMES (LMC)	Мутагенност по Еймс	Платен
Мутагенност (други крайни точки, освен <i>in vitro</i> генни мутации при бактерии)	Датска база данни за QSAR (DTU)	Модели за крайни точки за генотоксичност	Безплатен
	Кутия с инструменти QSAR на ОИСП	Няколко метода за профилиране (сигнала), свързани с мутагенност	Безплатен
	ToxTree (JRC)	Няколко структури за решения, свързани с мутагенност	Безплатен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Пакет модели EcoTox	Платен
	Derek (Lhasa)	Хромозомни увреждания <i>in vitro</i>	Платен
	Leadscope	Пакет за генетична токсичност при организми, различни от хората	Платен
	TIMES (LMC)	Няколко модела, свързани с мутагенност	Платен

Крайна точка	Софтуерен инструмент	Модели/модули	Безплатен или платен
Репродуктивна токсичност	Датска база данни за QSAR (DTU)	Модели за ендокринни крайни точки и модел за тератогенен потенциал при хора	Безплатен
	VEGA (IRFMN)	Модели CAESAR и PG	Безплатен
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Модул за токсичност	Платен
	CASE Ultra (MultiCASE)	Няколко пакета модели, свързани с репродуктивна токсичност и токсичност при растежа	Платен
	Derek (Lhasa)	Няколко крайни точки, свързани с репродуктивна токсичност	Платен
	Discovery Studio (Accelrys)	Потенциал за токсичност при растежа	Платен
	Leadscope	Няколко модела, свързани с репродуктивна токсичност и токсичност при растежа	Платен
	TIMES (LMC)	Модели за афинитет към свързване с андроген, AHR и естроген (рецептор)	Платен

5. Информация за датската база данни за (Q)SAR

Нова версия на датската база данни за (Q)SAR излезе през м. ноември 2015 г. и е публично достъпна от следната връзка: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Тази база данни съдържа прогнозите за (Q)SAR за физикохимични свойства, екотоксичност, съдба и поведение на веществата в околната среда, ADME и токсичност на повече от 600 000 химически структури.

Където е възможно, модели от Датския технически университет и някои платени модели са използвани в трите софтуерни системи Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) и SciQSAR. Някои прогнози на модели от ACD/Labs и EPA на САЩ (пакета EPI и ECOSAR) също са интегрирани в базата данни.

Следва да се отбележи обаче, че базата данни не дава възможност за уточняване на прогнозите, каквато има при някои от изходните софтуерни програми (напр. ECOSAR). Освен това базата данни не дава толкова подробности за резултатите, колкото дават изходните софтуерни програми, и не се актуализира редовно. Следователно, при всяка възможност прогнозите, дадени от базата данни, трябва да се сравняват с резултатите, получени от самите изходни софтуерни програми.

Регистрант по REACH, който желае да докладва в своето регистрационно досие в IUCLID прогноза, получена от датската база данни за (Q)SAR, трябва да провери също така дали моделът на (Q)SAR е валиден — като сравни точките, изброени в Раздел 3.1 на това практическо ръководство, с информацията, дадена в QMRF на модела — и трябва да приложи QPRF (за всяка прогноза) към протокола от изследването на крайна точка в IUCLID.

Приложение 2. Други ръководни документи и връзки

1. Ръководни документи с информация за (Q)SAR

Различните глави на [Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества](#) дават полезна информация:

Глава R.4: Оценка на наличната информация с резюме за използването на данни, които не са получени от изпитвания, а са получени с използване на (Q)SAR (Глава R.4.3.2.1, Данни от (Q)SAR)

Глава R.6: (Q)SAR и групиране на химични вещества съдържа специална част за изчислителната методика (Глава R.6.1, Ръководство за (Q)SAR)

Глава R.7: Ръководството за всяка конкретна крайна точка предлага съответните инструменти и подходи за разглежданите крайни точки — конкретно за всяка крайна точка.

Глава R.8: Характеризиране на реакцията на дозата (концентрацията) за човешкото здраве: посочва — по отношение на човешкото здраве — достъпните (Q)SAR, които могат да бъдат подходящи предимно за установяване на опасностите — по-конкретно при подход за доказателствена тежест.

Глава R.10: Характеризиране на реакцията на дозата (концентрацията) за околната среда представя няколко инструмента за (Q)SAR, които могат да се използват за определяне на предполагаемите недействащи концентрации (PNEC) (Глава R.10.2.2.2, (Q)SAR и подходи за групиране).

Глава R.11: Оценката на PBT дава информация за използването на данни, които не са получени от изпитвания, за разлагането и биоаккумуляцията на устойчиви, биоакмулиращи и токсични (PBT) химични вещества.

2. Други полезни връзки

Кутия с инструменти (Q)SAR на ОИСП: <http://www.qsartoolbox.org/>

Глобален портал на ОИСП (eChemPortal):

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

Ръководство „Как да изготвим регистрационни досиета и досиета за НИРДСПП“:

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

Практическо ръководство „Как да използваме алтернативи за изпитванията върху животни, с цел да се отговори на изискванията за информация за регистрация по REACH“:

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

Практическо ръководство за ръководителите на МСП и координаторите на REACH: „Как да изпълним изискванията за информация при тонажи 1-10 тона/година и 10-100 тона/година“:

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

ЕВРОПЕЙСКА АГЕНЦИЯ ПО ХИМИКАЛИ
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, ФИНЛАНДИЯ
ECHA.EUROPA.EU