

# Ghid practic

## Utilizarea și raportarea (Q)SAR

Versiunea 3.1 – iulie 2016

# ABC

Versiune	Modificări	Data
Versiunea 1.0	Prima versiune	martie 2010
Versiunea 2.0	Revizia ghidului practic din punctul de vedere al structurii și conținutului. Actualizarea include următoarele aspecte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• corectarea hyperlinkurilor care nu funcționau în întreg documentul;</li> <li>• modificări ale capturilor de ecran din IUCLID, cu îmbunătățirea textului asociat, pentru o mai mare claritate;</li> <li>• secțiunea 2 privind „Primii pași în utilizarea (Q)SAR”, care descrie modul de abordare a instrumentelor create în cadrul proiectelor de cercetare și dezvoltare.</li> </ul>	decembrie 2012
Versiunea 3.0	Revizia ghidului practic din punctul de vedere al structurii și conținutului. Actualizarea include următoarele aspecte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• actualizarea informațiilor din secțiunile 2 și 3;</li> <li>• adăugarea unei secțiuni (secțiunea 4), care cuprinde exemple practice privind modul de evaluare a gradului de încredere al estimărilor QSAR cu ajutorul unor programe QSAR;</li> <li>• adăugarea unei anexe (Anexa 1), care cuprinde exemple (o listă neexhaustivă) de programe (Q)SAR disponibile pentru fiecare dintre efectele a căror descriere este impusă de REACH.</li> </ul>	martie 2016
Versiunea 3.1	Revizuirea capitolului 3.4 pentru a reflecta modificările aduse de IUCLID 6.	iulie 2016

**Referință:** ECHA-16-B-09-RO  
**Număr de catalog:** ED-AE-16-105-RO-N  
**ISBN:** 978-92-9495-203-5  
**ISSN:** 1831-6719  
**DOI:** 10.2823/51178  
**Data publicării:** iulie 2016  
**Limba:** RO

© Agenția Europeană pentru Produse Chimice, 2016  
 Pagina de titlu © Agenția Europeană pentru Produse Chimice

Dacă aveți întrebări sau observații în legătură cu acest document, vă rugăm să le trimiteți prin formularul de solicitări de informații (menționând referința și data publicării). Formularul se poate accesa prin pagina de contact a ECHA, la adresa:  
<http://echa.europa.eu/ro/contact>

Declinarea responsabilității: Aceasta este traducerea de lucru a unui document publicat în versiune originală engleză. Documentul original este disponibil pe situl internet al ECHA.

### Agenția Europeană pentru Produse Chimice

Adresa poștală: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlanda  
 Adresa de vizitare: Annankatu 18, Helsinki, Finlanda

## Cuprins

<b>1. INTRODUCERE</b>	<b>4</b>
<b>2. PRIMII PAȘI ÎN UTILIZAREA (Q)SAR</b>	<b>5</b>
2.1 Definiții .....	5
2.2 Caracterizarea substanței .....	5
2.3 Rezultate experimentale .....	5
2.4 Condiții pentru utilizarea rezultatelor (Q)SAR .....	6
2.5 Strategia de utilizare a rezultatelor (Q)SAR.....	6
<b>3. VERIFICAREA UNEI ESTIMĂRI QSAR</b>	<b>7</b>
3.1 Modelul (Q)SAR este valabil? .....	7
3.2 Substanța se încadrează în domeniul de aplicabilitate al modelului (Q)SAR?.....	8
3.3 Estimarea este adecvată scopului de clasificare și etichetare și/sau de evaluare a riscurilor?.....	9
3.4 Raportarea unei estimări (Q)SAR în IUCLID .....	11
<b>4. EXEMPLE PRACTICE</b>	<b>15</b>
4.1 Log Kow (EPI Suite) .....	15
4.2 Biodegradabilitatea rapidă (VEGA) .....	18
4.3 Toxicitatea pe termen scurt la pești (ECOSAR) .....	21
4.4 Toxicitatea acută la șobolani (T.E.S.T.).....	27
<b>ANEXA 1. MODELE QSAR PENTRU EFECTELE PREVĂZUTE ÎN REACH</b>	<b>31</b>
<b>ANEXA 2. ALTE GHIDURI ȘI LINKURI</b>	<b>37</b>

## 1. Introducere

În anexa XI, REACH prevede că regimul de testare standard poate fi adaptat prin metode care nu implică testarea, cum ar fi relațiile (cantitative) structură-activitate [(Q)SAR], dacă sunt îndeplinite anumite condiții.

Prezentul ghid practic extinde capitolul privind (Q)SAR din ghidul practic privind utilizarea metodelor alternative la testarea pe animale pentru îndeplinirea cerințelor privind informațiile necesare la înregistrarea conform REACH.

Documentul trece în revistă aspectele importante care trebuie luate în considerare atunci când se estimează proprietățile substanțelor cu ajutorul modelelor (Q)SAR definite în Regulamentul REACH – aspecte de care ține seama și ECHA atunci când evaluează rezultatele (Q)SAR. De asemenea, prezentul ghid practic oferă exemple utile de bune practici de estimare, care au la bază programe informatice (Q)SAR utilizate pe scară largă și disponibile gratuit.

Secțiunea 2 a prezentului document cuprinde informații generale despre (Q)SAR și modul de utilizare a acestor modele.

În secțiunea 3 sunt explicate condițiile care trebuie îndeplinite pentru utilizarea estimărilor (Q)SAR conform REACH. Se recomandă ca solicitanții înregistrării să includă în mod explicit aceste considerații în dosarele lor de înregistrare.

Secțiunea 4 cuprinde exemple practice care au la bază programe (Q)SAR disponibile gratuit și utilizate frecvent.

În anexa 1 se prezintă exemple (o listă neexhaustivă) de programe (Q)SAR disponibile pentru fiecare dintre efectele a căror descriere este impusă de REACH.

Anexa 2 pune la dispoziție linkuri către alte ghiduri și instrumente care oferă mai multe detalii despre utilizarea QSAR.

## 2. Primii pași în utilizarea (Q)SAR

### 2.1 Definiții

Modelele privind relația structură-activitate (SAR) și relația cantitativă structură-activitate (QSAR) – denumite în mod colectiv (Q)SAR – sunt modele teoretice care se pot folosi pentru a face previziuni cantitative sau calitative despre proprietățile fizico-chimice, biologice [de exemplu, un efect (eco)toxicologic] și proprietățile de evoluție în mediu ale compușilor, pornind de la cunoștințele despre structura lor chimică.

SAR reprezintă relația calitativă care face legătura între o (sub)structură și prezența sau absența unei proprietăți sau activități care prezintă interes.

QSAR este un model matematic care face legătura între unul sau mai mulți parametri cantitativi derivați din structura chimică și o măsură cantitativă a unei proprietăți sau activități.

În prezentul document, substanța chimică al cărei efect se estimează cu ajutorul unui model (Q)SAR este denumită substanță chimică țintă. În alte surse, substanța chimică țintă poate fi numită „compus de interogare” (*query compound*) sau „structură de intrare” (*input structure*).

### 2.2 Caracterizarea substanței

Structura chimică trebuie să fie bine definită, urmându-se [Ghidul pentru identificarea și denumirea substanțelor conform REACH](#). Trebuie menționate toate componentele individuale ale substanțelor multi-constituent. Compoziția substanțelor bine definite trebuie să includă și impuritățile cunoscute (precum și aditivii, dacă există).

În cazul substanțelor cu compoziție necunoscută sau variabilă, al produselor de reacție complexe sau al materialelor biologice (UVCB), este necesar avizul experților pentru a se decide dacă se pot identifica structuri reprezentative pentru substanță. Trebuie să se identifice și produsele de transformare stabile. În general, este necesară o reprezentare structurală corespunzătoare a produsului chimic (SMILES, fișier mol etc.).

### 2.3 Rezultate experimentale

În general, dacă sunt disponibile rezultate experimentale (măsurate) adecvate și de încredere, ele ar trebui să prevaleze față de valorile estimate atunci când se evaluează riscurile și se realizează clasificarea și etichetarea substanței.

Prin urmare, înainte de a utiliza modelele (Q)SAR pentru a estima o proprietate specifică a unei substanțe, o primă etapă critică este asamblarea tuturor informațiilor disponibile despre substanță. În acest scop există multe surse de informații, care sunt explicate mai detaliat în [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice – Capitolul R.3: Culegerea informațiilor](#).

Dintre aceste surse, rețineți că setul de instrumente [QSAR Toolbox](#) conține una dintre cele mai mari colecții de date disponibile public, precum și informații detaliate privind modul în care ar trebui utilizate.

În plus, cea mai mare parte a programelor informatice (Q)SAR vor indica dacă setul de instruire<sup>1</sup> conține rezultate experimentale pentru substanța chimică țintă. În acest caz, utilizatorul ar trebui să acorde prioritate datelor experimentale existente față de datele estimate, dacă există suficiente indicii că datele experimentale au o calitate bună.

## 2.4 Condiții pentru utilizarea rezultatelor (Q)SAR

Mai multe modele (Q)SAR au fost integrate în programe informatice ușor de utilizat. Cu toate acestea, este nevoie de experiență și de o bună înțelegere a modelelor (Q)SAR pentru a verifica gradul de încredere și de adecvare al acestora.

Rezultatele (Q)SAR pot fi utilizate în locul testării atunci când sunt îndeplinite condițiile de la punctul 1.3 din anexa XI la REACH:

- (i) trebuie să se folosească un model (Q)SAR a cărui valabilitate științifică a fost stabilită;
- (ii) substanța trebuie să se încadreze în domeniul de aplicabilitate al modelului (Q)SAR;
- (iii) estimarea trebuie să fie adecvată scopului impus de reglementări; și
- (iv) informațiile trebuie să fie bine documentate.

În dosarul de înregistrare trebuie inclusă o evaluare a primelor trei puncte de mai sus dacă proprietățile substanței sunt estimate utilizând modele (Q)SAR.

În secțiunea 3 a prezentului ghid practic se găsesc informații detaliate privind modul de efectuare a acestei evaluări.

## 2.5 Strategia de utilizare a rezultatelor (Q)SAR

În general, **se recomandă utilizarea rezultatelor (Q)SAR ca parte a unei metode bazate pe forța probantă a datelor** sau ca informații justificative. De exemplu, estimările (Q)SAR pot susține rezultatele unor teste care nu au fost efectuate în conformitate cu bunele practici de laborator (BPL) sau cu ghidurile acceptate, în cazul în care estimările concordă cu rezultatele experimentale. O compilare a mai multor estimări a căror calitate nu poate fi confirmată nu are cum să constituie o adaptare de sine stătătoare.

Atunci când se apelează la (Q)SAR, pentru îndeplinirea cerințelor privind efectul **se recomandă utilizarea tuturor modelelor (Q)SAR** de care dispune solicitantul înregistrării, în special atunci când modelele sunt independente (de exemplu, algoritmi se bazează pe descriptori diferiți, pe alerte structurale sau pe seturi de instruire diferite). Concordanța unor estimări generate pe baza unor modele (Q)SAR independente și valabile din punct de vedere științific crește gradul de încredere al estimărilor.

Estimările care îndeplinesc doar unele condiții specificate la punctul 1.3 din anexa XI la REACH trebuie să nu fie luate în considerare sau să se explice motivul furnizării lor, dacă se consideră că ele oferă unele beneficii. În cazul în care restul estimărilor (valabile și adecvate) prezintă mici diferențe cantitative, trebuie să se rețină rezultatul cel mai conservator. Dacă restul estimărilor prezintă diferențe cantitative mari, solicitantul înregistrării trebuie să decidă dacă aceste diferențe ar putea afecta evaluarea riscurilor (pentru a demonstra utilizarea în condiții de siguranță) și/sau clasificarea și etichetarea.

---

<sup>1</sup> Setul de date utilizat pentru construirea modelului (Q)SAR.

Dacă rezultatul estimării (Q)SAR este de natură cantitativă, rețineți că **estimarea trebuie să fie cu atât mai precisă cu cât rezultatul estimat este mai apropiat de un prag specificat în reglementări**. De exemplu, dacă un model (Q)SAR estimează o concentrație letală LC<sub>50</sub> (pentru pești, la 96 de ore) de 1,2 mg/l, valoarea estimată trebuie să fie foarte credibilă pentru a garanta că valoarea efectivă LC<sub>50</sub> a substanței nu este mai mică decât pragul de 1 mg/l stabilit în Regulamentul CLP. În schimb, dacă toate rezultatele (Q)SAR (chiar și cele mai nefavorabile sau prea conservatoare) nu depășesc pragul de interes prevăzut în reglementări, acest fapt poate justifica renunțarea la studiul experimental.

## 3. Verificarea unei estimări QSAR

### 3.1 Modelul (Q)SAR este valabil?

Conform indicațiilor de la punctul 1.3 din anexa XI la REACH, valabilitatea modelului (Q)SAR este prima condiție care trebuie să fie îndeplinită pentru a utiliza un rezultat (Q)SAR. Pentru a verifica acest lucru, ECHA respectă principiile OCDE de validare a modelelor (Q)SAR<sup>2</sup>. Este vorba de cinci principii care impun asocierea modelului (Q)SAR cu:

1. **Un rezultat definit:** modelul trebuie să estimeze același efect care ar fi măsurat pentru îndeplinirea cerințelor enumerate în anexele VII-X la REACH. De exemplu, nu pot fi acceptate ca atare estimările generate de un model care vizează „mutagenitatea” în mod generic. Modelul trebuie să anticipeze rezultatul unui test specific, de exemplu rezultatul „pozitiv”, „negativ” sau „ambiguu” al unui test de mutație bacteriană inversă (adică testul Ames impus de punctul 8.4.1 din anexa VII la REACH). Un alt exemplu de efect prea general este estimarea globală a „nivelului celui mai scăzut pentru care este observat un efect advers (LOAEL) de toxicitate la doză repetată” din cadrul unui set de instruire cu date LOAEL bazat pe diverse moduri de acțiune, organe țintă, specii sau protocoale de testare. Acest principiu este legat de adecvarea estimărilor, descrisă mai departe în document.
2. **Un algoritm lipsit de ambiguitate:** algoritmul care stă la baza modelului trebuie să fie disponibil pentru a asigura transparența și reproductibilitatea calculului. Estimările provenite de la un model al cărui algoritm nu este disponibil, astfel încât nu este posibil (pentru ECHA) să verifice modul său de funcționare și să reproducă estimările, pot fi cu greu acceptate. În special, trebuie să se acorde o atenție deosebită atunci când la construirea modelului (Q)SAR s-au folosit metode netransparente și greu de reprodus (de exemplu, rețele neuronale artificiale care utilizează mai mulți descriptori structurali).
3. **Un domeniu de aplicabilitate definit:** trebuie să se descrie domeniul de aplicabilitate (DA) și limitările modelului, pentru a permite evaluarea DA pentru o anumită estimare (a se vedea secțiunea 3.2 a prezentului document). Metodele cele mai uzuale pentru descrierea DA sunt luarea în considerare a intervalelor în care se încadrează descriptorii individuali și prezența unor fragmente structurale în setul de instruire. Nu se pot accepta estimări provenite de la un model fără informații despre domeniul de aplicabilitate.
4. **Măsuri corespunzătoare privind gradul de potrivire, robustețea și predictibilitatea:** acest principiu exprimă nevoia de validare statistică a modelului.

---

<sup>2</sup> [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2007\)2](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2007)2)

Trebuie să fie disponibile statistici despre validarea internă (grad de potrivire și robustețe) și validarea externă (predictibilitate). De exemplu, în cazul modelelor de regresie, statisticile modelului de regresie ar putea fi indicate prin coeficientul de corelație ( $R^2$ ), coeficientul de corelație cu validare încrucișată (de exemplu, din procedura „leave-one-out”) ( $Q^2$ ) și eroarea standard a modelului ( $s$ ). Trebuie precizat că un coeficient  $R^2$  mai mic de 0,7, un  $Q^2$  mai mic de 0,5 sau un  $s$  mai mare de 0,3 ar trebui să avertizeze utilizatorul (Q)SAR cu privire la o posibilă performanță scăzută a modelului (Q)SAR. Validarea externă trebuie să se bazeze pe estimarea compușilor dintr-un set extern, adică nefolosit pentru elaborarea modelului. Statisticile privind validarea externă sunt utile pentru estimarea incertitudinii asociate cu estimările.

5. **O interpretare mecanicistă, dacă este posibil:** raționamentul bazat pe legătura cauzală dintre descriptorii utilizați în model și efectul estimat crește gradul de încredere al estimărilor; de exemplu, un model SAR care estimează sensibilizarea pielii se poate baza pe alerte structurale. Dacă se furnizează un raționament privind modul în care alertele structurale sunt asociate cu sensibilizarea pielii (de exemplu, ele includ grupe electrofile care se pot fixa de proteine), estimarea capătă un grad mai mare de încredere, datorită posibilității de a interpreta rezultatul modelului.

În general, se recomandă să se facă trimitere la un model bine documentat sau să se atașeze la dosarul de înregistrare un format de raportare a modelului (Q)SAR (QMRF). A se vedea *Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.6: (Q)SAR și gruparea substanțelor chimice (R.6.1.9.1)* pentru detalii suplimentare privind QMRF. [Baza de date cu modele \(Q\)SAR a JRC](#) (inventarul QMRF) are rolul de a furniza informații despre modelele (Q)SAR transmise la JRC în vederea evaluării inter pares.

REACH nu impune și nu prevede nicio procedură oficială pentru adoptarea modelelor (Q)SAR. Valabilitatea, aplicabilitatea și adecvarea modelelor (Q)SAR se evaluează individual, odată cu estimarea generată pentru substanța chimică țintă.

**NOTĂ:** Un model (Q)SAR valabil nu produce neapărat o estimare valabilă. Este necesar să se stabilească dacă substanța se încadrează în domeniul de aplicare al modelului (Q)SAR, dacă rezultatele sunt adecvate scopului de clasificare și etichetare și/sau de evaluare a riscurilor și dacă este prezentată o documentație adecvată și fiabilă pentru metoda aplicată.

### 3.2 Substanța se încadrează în domeniul de aplicabilitate al modelului (Q)SAR?

Este important să se verifice dacă substanța-țintă se încadrează în domeniul de aplicabilitate (DA) al modelului. Conceptul DA a fost introdus pentru a evalua probabilitatea ca setul de instruire (Q)SAR să fie aplicabil unei anumite substanțe. De regulă, estimările din afara DA nu prezintă încredere, iar utilizarea lor este greu de justificat. O abordare practică pentru a vedea dacă o substanță se încadrează în DA este să se verifice elementele următoare:

1. **Domeniul descriptorilor:** după cum s-a precizat în secțiunea anterioară, domeniul de aplicabilitate al unui model se poate baza pe intervalul descriptorilor substanțelor chimice din seturile de instruire (de exemplu, greutate moleculară, log Kow ...). Prin urmare, dacă s-au descris aceste intervale, utilizatorii modelelor (Q)SAR ar trebui să verifice dacă substanța chimică țintă se încadrează în ele. Este de așteptat ca descriptorii să urmeze distribuțiile normale, iar dacă există deviații semnificative, acestea ar trebui explicate. Clusterelor sau alte anomalii în distribuția datelor (atât în ceea ce privește variabilele dependente, cât și cele independente) pot invalida modelul și estimarea produsă de acesta.



2. **Domeniul fragmentelor structurale:** utilizatorii modelelor (Q)SAR trebuie să verifice dacă (sub)structurile substanței chimice țintă (adică grupele funcționale sau fragmentele relevante) sunt reprezentate în setul de instruire. În plus, utilizatorii (Q)SAR ar trebui să verifice și dacă în substanța chimică țintă un anumit fragment se regăsește de mai multe ori decât numărul maxim existent în toți compușii din setul de instruire (de exemplu, dacă substanța chimică țintă are trei grupe hidroxil și niciun compus din setul de instruire nu conține mai mult de două grupe hidroxil, atunci se poate considera că substanța chimică țintă este în afara DA).
3. **Domeniul mecanicist și domeniul metabolic, dacă este posibil:** verificarea acestor aspecte este complexă, dar foarte valoroasă pentru susținerea credibilității estimării. Una dintre abordări poate fi utilizarea QSAR Toolbox, setul de instrumente al OCDE. În cadrul acestui instrument, „metodele de profilare” pot indica dacă substanța prezintă mecanisme de acțiune relevante neincluse în modelul (Q)SAR (adică nevizate de algoritmul sau domeniul său mecanicist), în timp ce funcția „Metabolism/Transformations” (Metabolism/Transformări) – disponibilă tot în modulul „Profiling” (Profilare) din (Q)SAR Toolbox – poate indica metabolii sau produsele de degradare care ar trebui să fie luate în considerare. De asemenea, estimarea unui model altfel valabil ar putea fi invalidată de eventualele diferențe semnificative dintre proprietățile de absorbție, distribuție, metabolism și eliminare ale substanței chimice țintă și ale substanțelor din setul de instruire. Aceste elemente nu sunt abordate în mod explicit de instrumente și ar putea fi nevoie ca ele să fie analizate separat de model.
4. **Analogii din setul de instruire:** gradul de încredere al estimării crește atunci când setul de instruire al modelului conține analogi structurali apropiați. Prin urmare, dacă setul de instruire este disponibil și programul informatic nu face acest lucru în mod automat, utilizatorul trebuie să caute analogii apropiați fie manual (în cazul seturilor mici), fie cu ajutorul instrumentelor IT care oferă funcții de căutare structurală.
5. **Precizia estimărilor generate de model pentru analogi:** dacă există substanțe similare cu substanța țintă, la care se cunosc rezultatele experimentale pentru efectul de interes (de exemplu, analogi din seturile de instruire, din seturile de validare sau din orice altă sursă), se poate rula modelul pentru a estima acești analogi și a compara estimările cu rezultatele experimentale (pentru a verifica gradul de precizie a modelului pentru substanțe similare).
6. **Considerații pentru substanțe specifice:** în primul rând, așa cum s-a menționat în secțiunea 2.2, trebuie să se acorde o atenție deosebită substanțelor UCVB, substanțelor multi-constituent, aditivilor, impurităților, metabolizilor și produselor de degradare. În al doilea rând, majoritatea modelelor (Q)SAR sunt elaborate pentru substanțe chimice organice și nu abordează caracterul specific al anumitor tipuri de substanțe, cum ar fi cele ionizabile (de exemplu, săruri, acizi slabi și baze), substanțele cu greutate moleculară mare (de exemplu, polimerii), substanțele potențial hidrolizabile (de exemplu, esteri, carbamați), surfactanții (de exemplu, catena de hidrocarburi cu cap hidrofili) și izomerii (de exemplu, stereoizomeri, tautomeri).

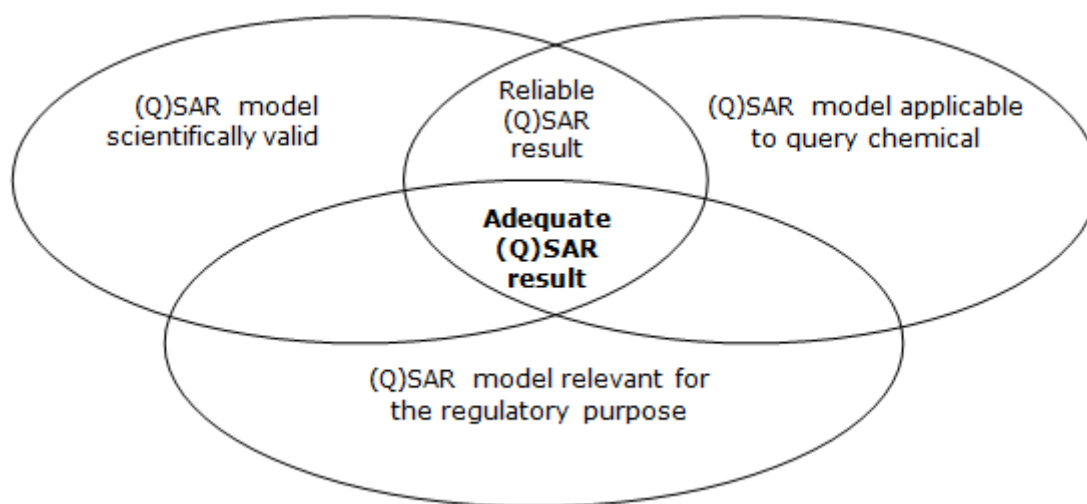
### 3.3 Estimarea este adecvată scopului de clasificare și etichetare și/sau de evaluare a riscurilor?

Pentru ca o estimare (Q)SAR să fie adecvată, ea nu trebuie să fie doar de încredere [adică derivată dintr-un model (Q)SAR valabil și în cadrul domeniului său de aplicabilitate], ci și relevantă pentru decizia de reglementare.

Adecvarea estimării pentru scopul de clasificare și etichetare și/sau de evaluare a riscurilor depinde foarte mult de efect. Ar putea fi necesare informații suplimentare pentru a evalua adecvarea estimării în contextul unei decizii de reglementare.

Prin urmare, valabilitatea (sunt îndeplinite cele cinci principii OCDE privind valabilitatea științifică a unui model?), aplicabilitatea (se preconizează o estimare credibilă dacă modelul este aplicat substanței țintă?) și relevanța (sunt generate informațiile necesare pentru evaluarea riscurilor și/sau pentru clasificare și etichetare?) trebuie să fie evaluate pentru fiecare estimare în parte.

**Figura 1: Criterii de identificare a modelului (Q)SAR adecvat**



(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 valabil din punct de vedere științific

Rezultat (Q)SAR credibil

Rezultat (Q)SAR adecvat

Model (Q)SAR relevant pentru scopul de reglementare

Model (Q)SAR aplicabil substanței chimice de interogare

C&E și evaluarea riscurilor se bazează pe cerințe bine definite în ceea ce privește testele (și efectele), pragurile și analiza incertitudinii.

Prin urmare, rezultatele provenite din aplicarea modelelor (Q)SAR ar trebui să fie echivalente cu cele obținute din testul experimental necesar.

Iată câteva exemple de neconcordanțe:

- Nu există încă modele (Q)SAR care pot acoperi în întregime complexitatea efectelor de nivel superior (de exemplu, toxicitate la doză repetată sau toxicitate pentru reproducere). În prezent, nu se poate accepta utilizarea (Q)SAR ca informații de sine stătătoare pentru aceste efecte. De exemplu, testele de toxicitate la doză repetată furnizează multe puncte de date pentru efectele în țesuturi specifice (toxicitate asupra unui organ țintă specific) și nu contează doar nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL). Într-adevăr, rezultatele privind aceste efecte sunt necesare pentru a determina efectuarea altor teste, cum ar fi cele referitoare la toxicitatea pentru reproducere sau pentru clasificarea STOT SE/RE (toxicitate asupra unui organ țintă specific – o singură expunere sau expunere repetată).
- Dacă este necesar un rezultat de natură cantitativă [de exemplu, pentru a obține un nivel calculat fără efect (DNEL) sau pentru clasificare], iar modelul furnizează doar

estimări calitative (de exemplu, un rezultat pozitiv sau negativ), înseamnă că probabil modelul nu este adecvat pentru acest scop.

- Trebuie să se analizeze cu atenție incertitudinea asociată cu estimările aflate aproape de pragurile prevăzute în reglementări. De exemplu, dacă doza letală medie (DL50) estimată pentru șobolan nu depășește pragul de clasificare, dar aplicarea erorii standard a modelului și/sau a erorii de estimare ar face ca pragul să fie depășit, probabil că estimarea nu este adecvată.
- Conform prevederilor referitoare la un test experimental de mutație bacteriană inversă (testul Ames), setul de instruire al modelului (Q)SAR ar trebui să includă rezultate experimentale privind cele cinci tulpini bacteriene în prezența și în absența activării metabolice (S9). Aceste informații trebuie să fie incluse în documentația modelului și, ideal, și în raportul privind estimarea.
- Modelele (Q)SAR pentru toxicitate la pești în care rezultatele experimentale pentru substanțele chimice din setul de instruire au fost obținute conform ghidului de testare OCDE 204 (studii pe 14 zile) nu pot fi utilizate pentru estimarea toxicității pe termen lung la pești, pentru că durata de testare este prea scurtă.
- Modelele (Q)SAR care estimează timpul de înjumătățire prin biodegradare al unui compus nu pot fi utilizate ca înlocuitor de sine stătător al unui test de simulare, pentru că nu răspund nevoii de identificare a produselor de degradare (anexa IX la REACH, cerințele de la punctul 9.2.3).

### 3.4 Raportarea unei estimări (Q)SAR în IUCLID

După cum s-a discutat în secțiunile 2.4, 3.1, 3.2 și 3.3 de mai sus, în IUCLID trebuie să se indice următoarele informații:

- informații despre valabilitatea modelului (Q)SAR;
- verificarea încadrării substanței în domeniul de aplicabilitate al modelului (Q)SAR; și
- evaluarea adecvării rezultatelor pentru clasificare și etichetare și/sau pentru evaluarea riscurilor.

Aceste trei informații trebuie să fie compilate în conformitate cu formatul de raportare a modelului (Q)SAR (QMRF) și cu formatul de raportare a estimărilor QSAR (QPRF).

Cele două formate sunt disponibile în capitolul R.6.1.9.1 și, respectiv, R.6.1.10.1 din [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice](#).


În mod normal, QMRF este furnizat de dezvoltatorul modelului, în timp ce QPRF este specific pentru fiecare estimare și trebuie pregătit de solicitantul înregistrării pe baza informațiilor din raportul software și din manual.

Fișa de studiu privind efectul pentru o estimare (Q)SAR se realizează în IUCLID după cum urmează:

#### Blocul „Administrative data” (Date administrative)

- În câmpul „Type of information” (Tip de informații) este trecut „(Q)SAR”.
- Câmpul „Adequacy of study” (Adecvarea studiului) indică dacă estimarea se utilizează ca studiu-cheie, ca studiu justificativ sau într-o abordare bazată pe forța probantă a datelor.

- Câmpul „Reliability” (Grad de încredere) se utilizează pentru a indica punctajul de credibilitate, ținând seama de faptul că pentru estimările (Q)SAR acesta trebuie să fie, în mod normal, cel mult 2.

- Câmpul „Justification for type of information” (Justificare pentru tipul de informații) poate fi utilizat pentru a introduce informații echivalente celor din QMRF și din QPRF. Pentru completarea acestui câmp este disponibil un șablon cu text liber, care poate fi accesat făcând clic pe butonul  și selectând opțiunea „Type 'QSAR prediction'” (Tip „estimare QSAR”).

- O altă variantă constă în folosirea câmpului „Attached justification” (Justificare atașată) pentru a atașa QMRF și QPRF.

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

### Blocul „Data source” (Sursa datelor)

- În câmpul „Title” (Titlu) se indică denumirea și versiunea programului și/sau titlul publicației. Câmpul „Year” (An) trebuie să conțină anul în care a fost lansat programul informatic sau când s-a publicat modelul (Q)SAR. În plus, în câmpul „Bibliographic source” (Sursă bibliografică) trebuie să se introducă informații despre modelul (Q)SAR.
- Câmpul „Data access” (Acces la date) furnizează date referitoare la accesibilitatea modelului.

**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 ...

### Blocul „Materials and methods” (Materiale și metode)

Trebuie să se completeze fie câmpul „Guideline” (Ghid) [din tabelul „Test guideline” (Ghid de testare)], fie câmpul „Principles of method if other than guideline” (Principiile metodei, dacă nu s-a utilizat un ghid).

- În câmpul „Guideline” (Ghid), utilizatorul poate să selecteze opțiunea „other guideline” (alt ghid) și să introducă text în câmpul alăturat. De exemplu, se poate face trimitere la capitolul R.6 din Ghidul REACH privind QSAR sau la ghidurile de testare utilizate pentru a genera datele pentru setul de instruire.
- O altă variantă constă în introducerea, în câmpul „Principles of method other than guideline” (Principiile metodei, dacă nu s-a utilizat un ghid), a unor detalii/referințe suplimentare privind modelul (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 ...

### Blocul „Test materials” (Materiale de testare)

- Câmpul „Test material information” (Informații despre materialul de testare) ar trebui să includă un link către substanța pentru care s-a făcut estimarea.
- În câmpul „Specific details on test material used for the study” (Detalii specifice privind materialul de testare utilizat pentru studiu) se indică notația SMILES.

**Test material** ^

**Test material information**

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

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

**NOTĂ:** substanța înregistrată poate conține mai mulți constituenți și/sau mai multe impurități. În astfel de cazuri, este util să se realizeze o fișă individuală de studiu privind efectul și un format de raportare a estimărilor (Q)SAR (QPRF) pentru fiecare constituent/impuritate, în scopul tratării separate a fiecărei substanțe chimice (metodă recomandată în cazul în care constituenții prezintă proprietăți diferite și deci trebuie să se aplice modele, evaluări etc. diferite).

### Blocul „Results and discussion” (Rezultate și discuție)

- Rezultatul estimat cu modelul (Q)SAR se introduce în câmpurile de rezultat structurate. Astfel, utilizatorul poate să transfere automat informațiile din aceste câmpuri de rezultat în raportul de securitate chimică (RSC) atunci când utilizează generatorul de rapoarte din IUCLID. Lista câmpurilor care trebuie completate în blocul „Results and discussion” (Rezultate și discuție) variază în funcție de efect.

Prin urmare, se recomandă consultarea manualului „Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPOD” pentru instrucțiuni privind modul de completare a rezultatelor.

**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

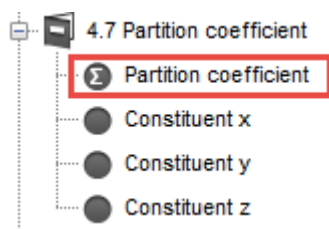
**Any other information on results incl. tables** ^

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

- În cazul în care nu se pot completa toate câmpurile de rezultat structurate necesare pentru a trece de verificarea integralității tehnice, se pot utiliza câmpurile „Remarks” (Observații) (aflat în capătul din dreapta al tabelului) sau câmpul „Any other information on results incl. Tables” (Alte informații cu privire la rezultate, inclusiv tabele).

### Rezumatul studiului privind efectul

În plus, atunci când sunt disponibile mai multe fișe de studiu privind efectul, se recomandă să se elaboreze un rezumat al studiului privind efectul și să se facă evaluarea globală a efectului respectiv. Aceasta permite transferul automat al informațiilor respective în RSC atunci când se utilizează generatorul de rapoarte din IUCLID.



## 4. Exemple practice

În această secțiune se descrie modul de evaluare a gradului de încredere al estimărilor QSAR. Evaluarea depinde de software și de efectul vizat. Exemplele utilizate în această secțiune se bazează pe programe informatice utilizate pe scară largă și disponibile gratuit. Utilizarea acestor programe în exemplele de față nu reprezintă o recomandare din partea ECHA.

În general, utilizarea modelelor QSAR este rezervată experților. Scopul acestor exemple practice este să le permită persoanelor cu mai puțină experiență să utilizeze și să interpreteze modelele QSAR cel puțin pentru câteva efecte (ca în exemplele următoare).

Prin programele utilizate în aceste exemple se pot estima mai multe efecte, însă în fiecare exemplu de aici s-a folosit un singur efect pentru fiecare program (corespunzător unei cerințe REACH). În majoritatea cazurilor, estimările generate de același program pentru diferite efecte sunt raportate (și pot fi evaluate) în mod similar.

Cele patru efecte estimate în exemplele următoare sunt log Kow, biodegradabilitatea rapidă, toxicitatea pe termen scurt la pești și toxicitatea acută la mamifere. Aceste efecte au fost selectate ca fiind reprezentative pentru cerințele din anexa VII sau VIII la REACH referitoare la proprietățile fizico-chimice, la evoluția în mediu, la informațiile ecotoxicologice și toxicologice.

### 4.1 Log Kow (EPI Suite)

#### a) Introducere

Coeficientul de partiție n-octanol/apă este o cerință REACH pentru toate substanțele produse sau importate în cantități mai mari de o tonă/an (anexa VII la REACH). În general, este exprimat ca o valoare logaritmică numită log Kow sau log P.

Pentru estimarea log Kow sunt disponibile multe modele QSAR. KOWWIN – care face parte din EPI Suite – este unul dintre programele utilizate cel mai frecvent. KOWWIN folosește metoda „constantei fragmentelor” pentru estimarea Kow. Metodele de acest tip împart structura chimică în fragmente structurale mai mici (atomi sau grupe funcționale mai mari). Fiecărui fragment îi este asociată valoarea unui coeficient preatribuit, denumit „constantă a fragmentului molecular”. Valoarea log Kow estimată se obține prin însumarea tuturor constantelor fragmentelor care apar în structura chimică.

La momentul elaborării prezentului manual, versiunea curentă a programului EPI Suite™ era versiunea 4.11, care a fost utilizată la pregătirea acestui exemplu.

Link către programul (Q)SAR: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

**b) Verificarea gradului de încredere al estimării**

<b>Informații privind modelul QSAR</b>	<b>Unde se găsesc aceste informații?</b>	<b>Cum se folosesc aceste informații?</b>
Descrierea algoritmului	Disponibilă în modulul de asistență din KOWWIN <sup>3</sup> , în secțiunea „Methodology” (Metodologie).	A se vedea secțiunea 3.1 din prezentul ghid practic.
Date statistice (grad de potrivire și robustețe)	Disponibile în modulul de asistență din KOWWIN, în secțiunea „Accuracy & Domain” (Precizie și domeniu).	A se vedea secțiunea 3.1 din prezentul ghid practic.
<b>Informații privind domeniul de aplicabilitate</b>	<b>Unde se găsesc aceste informații?</b>	<b>Cum se folosesc aceste informații?</b>
Domeniu de aplicabilitate general (clase chimice incluse/neincluse în model)	Disponibil pe prima pagină a suitei EPI („ <i>Domeniul de aplicare intenționat este cel al substanțelor chimice organice. În general, substanțele chimice anorganice sau organometalice nu se încadrează în domeniu.</i> ”) și în modulul de asistență din KOWWIN, în secțiunile „Ionisation” (Ionizare) și „Zwitterion Considerations” (Considerații privind amfionii).	După cum s-a indicat la punctul 6 din secțiunea 3.2 a prezentului ghid practic, trebuie să se acorde o atenție deosebită anumitor tipuri de substanțe chimice. KOWWIN include unele „corecții” pentru substanțele ionizabile și amfionice, pentru a îmbunătăți nivelul scăzut de predictibilitate pentru aceste substanțe.
Domeniul descriptorilor	Disponibile în modulul de asistență din KOWWIN, în secțiunea „Accuracy & Domain” (Precizie și domeniu).	Utilizatorul trebuie să verifice dacă substanța chimică țintă se încadrează în intervalul de greutate moleculară al compușilor din setul de instruire (adică între 18 și 720).
Domeniul fragmentelor structurale	În fereastra cu rezultate din KOWWIN se regăsesc fragmentele găsite în substanța chimică țintă (și numerele lor).  Anexa D a modulului de asistență din KOWWIN prezintă numărul maxim de segmente care apar în orice compus individual al setului de instruire.	Utilizatorul trebuie să verifice ca numărul fragmentelor de fiecare tip care se găsesc în substanța chimică țintă (coloana „NUM” din fereastra de rezultate a KOWWIN) să nu depășească numărul maxim al fragmentelor de același tip care apar în orice compus individual din setul de instruire (coloana „Training set/Max” din anexa D a modulului de asistență din KOWWIN).  Note privind substructurile specifice: - pentru unele substructuri, KOWWIN indică factori de corecție. În acest caz, utilizatorul trebuie să facă aceeași verificare descrisă mai sus pentru

<sup>3</sup> Modulul de asistență din KOWWIN poate fi accesat făcând clic pe fila „Help” din partea superioară a ferestrei KOWWIN.



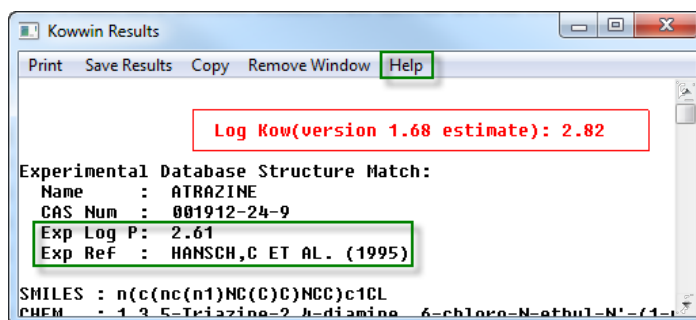
		numărul de fragmente; - pentru unele substructuri, coeficientul a fost estimat (în acest caz, el va fi indicat sub forma unei note în fereastra cu rezultate din KOWWIN). Trebuie avut în vedere faptul că această estimare aduce un grad suplimentar de incertitudine la estimarea generală.
Setul de instruire și setul de validare	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
	<p>Seturile de instruire și de validare pot fi descărcate prin linkurile indicate în partea de jos a secțiunii „Accuracy &amp; Domain” (Precizie și domeniu) a modulului de asistență din KOWWIN.</p> <p>La primul link se găsește un fișier Excel cu denumiri chimice, valori experimentale și estimate ale log Kow: <a href="http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm">http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm</a>.</p> <p>Al doilea link conduce la un fișier SDF cu aceleași informații ca fișierul Excel, plus informații structurale<sup>4</sup>: <a href="http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm">http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm</a></p>	Utilizatorul trebuie să verifice dacă seturile de instruire și de validare conțin analogi apropiați (fie manual, în fișierul Excel, fie automat, cu ajutorul fișierului SDF). Dacă există analogi apropiați, utilizatorul trebuie să verifice cât de bine au fost estimați aceștia de către KOWWIN.

### c) Informații suplimentare despre EPI Suite

- Fișierele modulului de asistență din EPI Suite nu au exact același cuprins pentru toate programele de estimare (de exemplu, pentru KOWWIN, BIOWIN etc.). Prin urmare, utilizatorul ar trebui să parcurgă fiecare fișier de asistență specific pentru a identifica gradul de încredere al estimării (așa cum s-a făcut pentru KOWWIN în tabelul de mai sus).
- Mai multe programe din EPI Suite afișează rezultatul experimental pentru substanța chimică țintă dacă aceasta face parte din setul de instruire sau de validare. De exemplu, KOWWIN conține o bază de date cu aproximativ 13 500 de valori log Kow experimentale, iar dacă există o valoare log Kow experimentală pentru substanța țintă, ea va fi afișată în fereastra de rezultate („Results”) (a se vedea dreptunghiul verde din

<sup>4</sup> Există multe instrumente pentru citirea fișierelor SDF. Acestea le permit utilizatorilor să vizualizeze substanțele chimice, să caute analogii structurali cei mai apropiați sau să caute substructuri specifice. Unele sunt disponibile gratuit (de exemplu, Knime sau QSAR Toolbox de la OCDE).

figura de mai jos). În acest caz, se recomandă raportarea acestor date experimentale și a estimării EPI Suite în două fișe de studiu diferite privind efectul.



## 4.2 Biodegradabilitatea rapidă (VEGA)

### a) Introducere

Biodegradabilitatea rapidă este o cerință REACH pentru toate substanțele produse sau importate în cantități mai mari de o tonă/an (anexa VII la REACH). Rezultatul principal al unui test de biodegradabilitate rapidă este clasificarea substanței chimice ca „ușor biodegradabilă” sau „greu biodegradabilă”.

Platforma VEGA conține mai multe modele QSAR pentru diverse efecte. Unul dintre aceste modele estimează biodegradabilitatea rapidă (model elaborat de Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Acest model se bazează pe alerte structurale.


În acest model sunt incluse patru seturi de substructuri (adică fragmente), ele fiind clasificate ca „greu biodegradabilă”, „posibil greu biodegradabilă”, „ușor biodegradabilă” și „posibil ușor biodegradabilă”. O substanță chimică țintă este întotdeauna considerată nebiodegradabilă dacă se găsește cel puțin un fragment cu caracteristici „greu biodegradabile”.

La momentul elaborării prezentului manual, versiunea curentă a programului VegaNIC este versiunea 1.1.0, care a fost utilizată la pregătirea acestui exemplu.

Link către programul (Q)SAR: <http://www.vega-qsar.eu/>

### b) Verificarea gradului de încredere al estimării

Informații privind modelul (Q)SAR	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
Descrierea algoritmului	Disponibilă în „Ghidul privind modelul de biodegradabilitate rapidă” <sup>5</sup> (în secțiunile 1.2, 1.4 și 1.5).	A se vedea secțiunea 3.1 din prezentul ghid practic.

<sup>5</sup> Acest ghid poate fi descărcat din programul VEGA, făcând clic pe fila „SELECT”, apoi pe fila „Environ”, apoi pe pictograma cu un semn de întrebare  de lângă „Ready Biodegradability model (IRFMN)” [Model de biodegradabilitate rapidă (IRFMN)].

Date statistice (grad de potrivire și robustețe)	Disponibile în „Ghidul privind modelul de biodegradabilitate rapidă” (în secțiunea 1.6).	A se vedea secțiunea 3.1 din prezentul ghid practic.
--	--	--


<b>Informații privind domeniul de aplicabilitate</b>	<b>Unde se găsesc aceste informații?</b>	<b>Cum se folosesc aceste informații?</b>
Domeniu de aplicabilitate general (clase chimice incluse/neincluse în model)	Parțial disponibil în raportul de estimare Vega.	<p>Dacă în secțiunea 1 a raportului Vega sunt afișate mai puțin de trei „stele auri”, înseamnă că s-a detectat cel puțin o problemă privind estimarea și, prin urmare, aceasta ar putea să nu fie de încredere. În acest caz, utilizatorul ar trebui să analizeze temeinic problemele. Problemele sunt detaliate mai pe larg în secțiunea 3.2 a raportului Vega.</p> <p>În plus, după cum s-a indicat la punctul 6 din secțiunea 3.2 a prezentului ghid practic, trebuie să se acorde o atenție deosebită anumitor tipuri de substanțe chimice.</p>
Domeniul descriptorilor	Nu se aplică, întrucât modelul se bazează doar pe fragmente/alerte structurale	<p>Setul de instruire al modelului are la bază teste efectuate în conformitate cu ghidul OCDE 301C. Pentru unele substanțe, utilizarea acestuia a condus la rezultate care nu prezintă încredere (de exemplu, substanțe cu solubilitate redusă în apă, volatile sau absorbante). Prin urmare, dacă substanța țintă prezintă un grad redus de solubilitate în apă, o presiune mare de vapori sau un log Koc ridicat, utilizatorul trebuie să țină seama de faptul că estimarea ar putea fi eronată.</p> <p>În plus, utilizatorul trebuie să verifice dacă setul de instruire conține analogi apropiați (în special dacă substanța țintă are o greutate moleculară mare).</p>

Domeniul fragmentelor structurale	Disponibil în „Ghidul privind modelul de biodegradabilitate rapidă” și în raportul Vega privind estimarea.	Dacă substanța chimică țintă nu conține niciunul dintre fragmentele enumerate în secțiunile 1.4 și 1.5 ale ghidului modelului, instrumentul nu furnizează nicio estimare.  În plus, în secțiunea 3.2 a raportului Vega privind estimarea, dacă la verificarea similarității fragmentelor centrate pe un atom („Atom Centred Fragments similarity check”) se obține un indice ACF subunitar, înseamnă că substanța chimică are cel puțin un fragment centrat pe un atom care nu a fost găsit printre compușii setului de instruire (sau care este rareori prezent). În acest caz, utilizatorul trebuie să stabilească dacă aceste fragmente lipsă sau rare (enumerate în secțiunea 4.1 a raportului, dacă este cazul) ar putea să aibă un impact asupra biodegradării.
-----------------------------------	--	---

Setul de instruire și setul de validare	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
	Disponibil în fișierul intitulat „Training set (plain text with SMILES)” [Set de instruire (text simplu cu SMILES)] <sup>6</sup> .	Fișierul conține notația SMILES a compușilor din setul de instruire și a compușilor din setul de testare.  Raportul Vega prezintă compușii cei mai similari găsiți în setul de instruire și în setul de testare în secțiunea 3.1. În această secțiune, utilizatorul trebuie să verifice dacă acești compuși sunt foarte similari cu substanța chimică țintă și dacă rezultatul experimental este în concordanță cu cel estimat.

### c) Informații suplimentare despre VEGA

Dacă există un rezultat experimental pentru substanța chimică țintă în setul de instruire sau din setul de testare, aceste date vor fi afișate în raportul Vega (în secțiunea 1 a raportului). În acest caz, utilizatorul trebuie să caute mai multe informații despre testul respectiv – de exemplu, căutând acest test experimental în QSAR Toolbox – și să indice detaliile testului într-o fișă de studiu privind efectul dedicată exclusiv acestui studiu experimental.

<sup>6</sup> Acest fișier poate fi descărcat din programul VEGA, făcând clic pe fila „SELECT”, apoi pe fila „Environ”, apoi pe pictograma cu un semn de întrebare  de lângă „Ready Biodegradability model (IRFMN)” [Model de biodegradabilitate rapidă (IRFMN)].

### 4.3 Toxicitatea pe termen scurt la pești (ECOSAR)

#### a) Introducere

Testarea toxicității pe termen scurt la pești este o cerință REACH pentru toate substanțele produse sau importate în cantități mai mari de 10 tone/an (anexa VIII la REACH). Efectul obținut este LC50, care reprezintă concentrația letală pentru 50 % din pești.

Programul pentru clase de substanțe ECOSAR (relații structură-activitate ecologică) este o colecție de modele QSAR prin care se estimează toxicitatea acvatică, inclusiv toxicitatea pe termen scurt la pești. Majoritatea modelelor ECOSAR se bazează pe relațiile dintre log Kow și toxicitate (LC50 sau EC50) și iau în considerare diferite clase structurale.

NOTĂ: În ceea ce privește EPI Suite și ECOSAR, ECOSAR este dezvoltat și întreținut ca program de sine stătător. Chiar dacă ultima versiune ECOSAR (v.1.11) a fost inclusă în ultima versiune EPI Suite (v.4.11), se recomandă să se utilizeze în continuare programul independent ECOSAR, pentru că acesta va informa utilizatorul dacă există o valoare experimentală pentru substanța chimică țintă, în timp ce programul ECOSAR integrat în EPI

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

#### b) Verificarea gradului de încredere al estimării

Informații privind modelul (Q)SAR	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
Descrierea algoritmului	Disponibilă în modulul de asistență din ECOSAR <sup>7</sup> , în secțiunea „Interpreting QSAR Class Ref Docs” (Interpretarea documentelor de referință pentru clasele QSAR) și în fiecare document cu ecuații QSAR („QSAR Equation Document”) al diferitelor clase chimice.	A se vedea secțiunea 3.1 din prezentul ghid practic.
Date statistice (grad de potrivire și robustețe)	Disponibile în modulul de asistență din ECOSAR, în fiecare document cu ecuații QSAR („QSAR equation document”) al diferitelor clase chimice.	A se vedea secțiunea 3.1 din prezentul ghid practic. De exemplu, utilizatorul ar trebui să verifice că: - $R^2$ (coeficientul de corelație sau de determinare) nu este prea mic (de exemplu, nu mai mic de 0,7); - punctele de date nu sunt prea puține. Acest aspect este important deoarece mai multe clase ECOSAR conțin doar unul sau puține puncte de date, ceea ce poate avea ca rezultat estimări care nu prezintă încredere; - regresia liniară nu are la bază puncte de date dispersate.

<sup>7</sup> Modulul de asistență din ECOSAR poate fi accesat făcând clic pe fila „Help” din partea superioară a ferestrei ECOSAR.

Informații privind domeniul de aplicabilitate	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
<p>Domeniu de aplicabilitate general (clase chimice incluse/neincluse în model)</p>	<p>Disponibil în modulul de asistență din ECOSAR, în secțiunile „Chemicals that should not be profiled” (Substanțe pentru care nu trebuie realizat un profil), „Surfactants” (Surfactanți) și „Special ECOSAR classes/dyes” (Clase speciale ECOSAR/vopsele).</p>	<p>Utilizatorul trebuie să verifice dacă substanța sa se regăsește printre cele „pentru care nu trebuie realizat un profil” cu ECOSAR sau dacă ar trebui să fie estimată cu ajutorul unei clase speciale ECOSAR.</p> <p>În plus, trebuie avut în vedere faptul că majoritatea modelelor ECOSAR se bazează pe relațiile dintre log Kow și toxicitate (LC50 sau EC50) care se referă la absorbția substanțelor chimice în faza apoasă.</p> <p>Pentru substanțele foarte hidrofobe sau foarte absorbante/adsorbante, și ingestia prin alimente poate fi o cale de expunere importantă.</p> <p>În plus, alte proprietăți ale substanței pot determina moduri de acțiune specifice (de exemplu, substanța poate fi mai reactivă dacă produce fixare proteică).</p> <p>În sfârșit, trebuie să se rețină și faptul că unele clase chimice care exprimă toxicitate în exces (comparativ cu modelul de toxicitate de bază) nu au fost incluse încă în programul ECOSAR.</p>

<p>Domeniul descriptorilor</p>	<p>Disponibil în modulul de asistență din ECOSAR, în fiecare document cu ecuații QSAR („QSAR equation document”) al diferitelor clase chimice și în fereastra cu rezultate din ECOSAR.</p>	<p>Utilizatorul trebuie să verifice că greutatea moleculară a substanței chimice țintă nu depășește valoarea 1 000. Greutatea moleculară a substanței țintă este indicată în fereastra cu rezultate din ECOSAR.</p> <p>Dacă log Kow al compusului depășește valoarea log Kow maximă a modelului specific clasei (de exemplu, în cazul LC50 la 96 de ore pentru pești, valoarea maximă log Kow variază de la 2,6 la 8,2 între modelele diferitelor clase, adesea fiind egală cu 5) sau dacă efectul estimat (de exemplu, LC50 la 96 de ore pentru pești) depășește solubilitatea compusului în apă, atunci estimarea ar putea fi lipsită de încredere, iar datele privind toxicitatea pe termen lung ar putea fi mai relevante. Instrucțiuni detaliate privind modul de verificare al acestor puncte sunt indicate în secțiunea c) de mai jos.</p>
<p>Domeniul fragmentelor structurale</p>	<p>Poate fi determinat pe baza fiecărui document cu ecuații QSAR („QSAR equation document”) al diverselor clase chimice [cu excepția claselor speciale „dyes” (vopsele) și „surfactants” (surfactanți)].</p>	<p>Fiecare „document cu ecuații QSAR” furnizează setul de instruire al modelului specific clasei respective. În aceste seturi de instruire sunt indicate numerele CAS și denumirile chimice [dacă nu sunt declarate confidențiale (CBI)].</p> <p>Aceasta presupune efort manual, deoarece seturile de instruire nu sunt într-un format care să permită căutarea structurată.</p> <p>Există programe informatice<sup>8</sup> care ajută utilizatorul să determine structurile chimice, dacă este necesar. În plus, nu poate fi determinat întregul domeniu structural al modelului dacă setul de instruire conține compuși CBI.</p>

<sup>8</sup> Există mai multe programe informatice care le permit utilizatorilor să obțină structura chimică din numărul CAS sau din denumirea chimică. Unele sunt disponibile gratuit (de exemplu, Chemspider sau QSAR Toolbox de la OCDE).

Setul de instruire și setul de validare	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
	<p>Seturile de instruire ale tuturor modelelor (cu excepția claselor speciale pentru vopsele sau surfactanți) sunt disponibile din „documentul cu ecuații QSAR” al fiecărei clase chimice.</p> <p>Unii dintre compușii din setul de instruire au fost însă păstrați confidențiali (CBI).</p> <p>În ECOSAR nu există seturi de validare (testare)<sup>9</sup>.</p>	<p>Utilizatorul trebuie să verifice dacă setul de instruire al modelului specific clasei conține analogi apropiați (pe baza numerelor CAS sau a denumirilor chimice furnizate).</p> <p>Dacă există analogi apropiați, utilizatorul trebuie să compare valorile lor estimate și experimentale.</p>

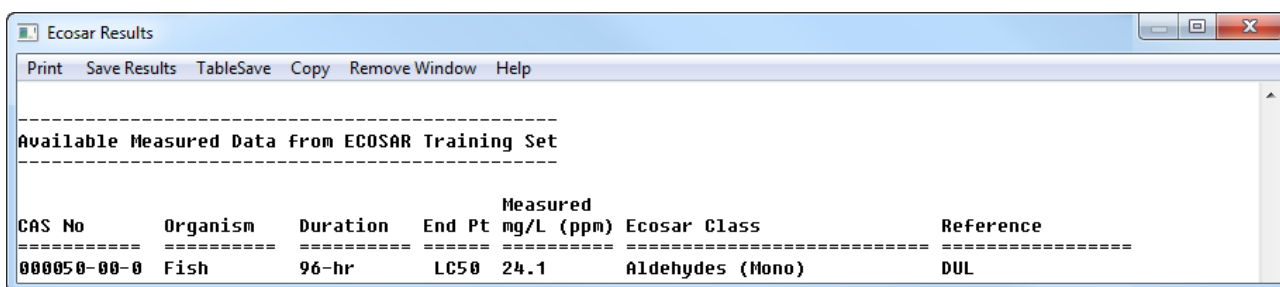
### c) Informații suplimentare despre ECOSAR

- În ECOSAR, toate estimările (cu excepția celor pentru vopsele și surfactanți) se bazează pe log Kow. Ca setare implicită, ECOSAR estimează Kow cu ajutorul KOWWIN. Cu toate acestea, dacă utilizatorii dispun de o valoare log Kow măsurată de încredere, ar trebui să o insereze în fereastra de introducere a datelor (a se vedea captura de ecran de mai jos). Această valoare va fi luată în considerare de model și va reduce gradul de incertitudine al estimării.

- Dacă setul de instruire conține un rezultat experimental pentru substanța chimică țintă, datele respective se vor afișa în fereastra cu rezultate din ECOSAR [a se vedea „Available Measured Data from ECOSAR Training Set” (Date măsurate disponibile din setul de instruire ECOSAR) în figura de mai jos]. În acest caz, se recomandă raportarea acestor date experimentale și a estimării ECOSAR în două fișe de studiu diferite privind efectul.

<sup>9</sup> Sunt însă disponibile mai multe publicații evaluate inter pares, care evaluează performanța externă a programului ECOSAR.





Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

-----  
**Available Measured Data from ECOSAR Training Set**  
 -----

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

- În cazul în care compusul a fost atribuit unei anumite clase [de exemplu, clasa „Aldehydes, mono” (Aldehyde, mono)], atunci trebuie să se țină seama de nivelul de efect al acestei clase, nu de cel al clasei „Neutral organics” (Organice neutre) (adică potențialul de toxicitate de bază). În general, dacă programul identifică mai multe clase, se recomandă să se folosească cel mai conservator nivel de efect din oricare dintre aceste clase (și să se ia în considerare potențialul efect de toxicitate sinergică al acestor diverse clase).
- Fiecare document cu ecuații QSAR („QSAR equation document”) este specific unei anumite clase, iar unele conțin mai multe informații decât altele sub titlurile „APPLICATION” (Aplicare) și „LIMITATIONS” (Limitări) (a se vedea exemplele de mai jos). Prin urmare, utilizatorii ar trebui să citească cu atenție documentul cu ecuații QSAR al clasei/efectului pentru care doresc să efectueze o estimare.

**APPLICATION:**

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

**LIMITATIONS:**

Aliphatic polyamines with greater than 3 aliphatic amines and/or an amine-nitrogen composition of  $\geq 25\%$  exhibit excess toxicity based on available CBI data. Insufficient data were available to construct a QSAR, but fish toxicity test data of compounds with 27% amine-nitrogen resulted in LC<sub>50</sub> values that were ~100x more toxic than estimations predicted from the aliphatic amine class.

- Așa cum s-a indicat în tabelul din secțiunea b) (a se vedea domeniul descriptorilor), dacă valoarea log Kow a compusului este mai mare decât valoarea maximă log Kow a modelului specific clasei respective sau dacă valoarea efectului estimat depășește solubilitatea în apă a compusului, atunci este posibil ca estimarea să nu prezinte încredere (a se vedea fereastra ECOSAR cu rezultate de mai jos).

**Ecosar Results**

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

-----  
**Values used to Generate ECOSAR Profile**  
 -----  
 Log Kow: 5.252 (EPISuite Kowwin v1.68 Estimate)  
 Wat Sol: 0.052 (mg/L, PhysProp DB exp value)  
 -----

**ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations**  
 -----  
**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)

- Cu ECOSAR se pot estima și valorile cronice (ChV) pentru ecotoxicitate. Totuși, utilizatorii trebuie să fie atenți la următoarele aspecte:
  - Modelele (Q)SAR disponibile pentru estimarea acestor valori cronice se bazează adesea pe seturi de instruire mici spre foarte mici.
  - Valoarea cronică (ChV) este definită ca medie geometrică între concentrația la care nu se observă niciun efect (NOEC) și concentrația cea mai scăzută pentru care se observă un efect (LOEC). Cu toate acestea, conform REACH, valorile NOEC sunt concentrațiile care produc un efect utilizate pentru a evalua datele privind toxicitatea pe termen lung la organisme acvatice. O altă soluție pentru calcularea NOEC este împărțirea ChV la  $\sqrt{2}$ .
  - Rapoartele acut/cronic (ACR) sunt utilizate de ECOSAR atunci când într-o clasă nu există date măsurate. Aceste estimări sunt marcate cu un semn de exclamare (!) în fereastra cu rezultate din ECOSAR (a se vedea captura de ecran de mai jos) și trebuie să fie tratate cu precauție.

**Ecosar Results**

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

<b>Phenol Amines</b>	<b>: Fish</b>	<b>ChV</b>	<b>0.565 ?</b>
----------------------	---------------	------------	----------------

NOTE: ? = exclamation designates: The toxicity value was estimated through application of acute-to-chronic ratios per methods outlined in the ECOSAR Methodology Document provided in the ECOSAR Help Menu.

## 4.4 Toxicitatea acută la șobolani (T.E.S.T.)

### a) Introducere

Toxicitatea acută pe cale orală este o cerință REACH pentru toate substanțele produse sau importate în cantități mai mari de o tonă/an (anexa VII la REACH). Specia de testare preferată conform ghidurilor de testare OCDE este șobolanul, iar efectul urmărit este LD50 (exprimat în general în mg/kg de greutate corporală).

Majoritatea programelor informatice care estimează toxicitatea orală acută sunt cu plată, cu excepția T.E.S.T. („Toxicity Estimation Software Tool” – Instrument software de estimare a toxicității), care este oferit gratuit de Agenția pentru protecția mediului din SUA (US EPA). Acest instrument oferă patru metode diferite de estimare a toxicității orale acute la șobolani: metoda ierarhică, metoda FDA, metoda celui mai apropiat vecin și metoda consensului.

Metoda consensului estimează toxicitatea prin calcularea mediei toxicităților estimate prin celelalte trei metode (metoda ierarhică, metoda FDA și metoda celui mai apropiat vecin).

Metoda consensului ar trebui să fie preferată, pentru că a condus la cele mai bune rezultate în ceea ce privește precizia și relevanța estimării, comparativ cu celelalte trei metode. Pentru a verifica gradul de încredere al estimărilor obținute prin metoda consensului, utilizatorul trebuie să evalueze gradul de încredere al celorlalte trei metode. Prin urmare, informațiile furnizate în tabelul următor se referă la toate cele patru metode.

La momentul elaborării prezentului manual, versiunea curentă a T.E.S.T este versiunea 4.1, care a fost utilizată la pregătirea acestui exemplu.

Link către programul (Q)SAR: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

## b) Verificarea gradului de încredere al estimării

Informații privind modelul (Q)SAR	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
Descrierea algoritmului	Disponibilă în Ghidul de utilizare T.E.S.T. <sup>10</sup> , în secțiunile 1.2 și 2.2, denumite „QSAR methodologies” (Metodologii QSAR).	<p>Cele patru metode sunt descrise într-o manieră transparentă în secțiunea 2.2 a Ghidului de utilizare. Trebuie precizat că niciuna dintre ele nu implică interpretări mecaniciste.</p> <p>În ceea ce privește metoda ierarhică și metoda FDA, acestea sunt bazate pe grupare și pe algoritmi genetici ce conduc la ecuații (și la descriptori) care variază în funcție de substanța chimică țintă.</p> <p>În ceea ce privește metoda celui mai apropiat vecin, toxicitatea estimată reprezintă media toxicităților celor mai similare trei substanțe chimice (analogi structurali) din setul de instruire.</p>
Date statistice (grad de potrivire și robustețe)	Disponibile în Ghidul de utilizare T.E.S.T., în secțiunile 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 și 4.4.1.	<p>În secțiunea 4.4.1 a Ghidului de utilizare se menționează că <math>R^2</math> este mai mic de 0,6 cu metoda ierarhică, metoda FDA și metoda celui mai apropiat vecin, iar <math>\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}</math> este mai mare de 0,1 cu toate cele patru metode.</p> <p>Prin urmare, aceste metode nu îndeplinesc condițiile de acceptabilitate a capacității de estimare indicate în secțiunea 2.3.1 a Ghidului de utilizare T.E.S.T.</p> <p>În plus, în secțiunea 4.4.1 a Ghidului de utilizare se precizează că „Statisticile de estimare a acestui efect nu au fost la fel de bune ca cele pentru alte efecte. Nu este un rezultat surprinzător, pentru că acest efect are un grad mai mare de incertitudine experimentală și s-a demonstrat că este mai dificil de modelat decât alte efecte”.</p>

<sup>10</sup> Acest ghid de utilizare poate fi accesat făcând clic pe fila „Help” (Asistență) din colțul dreapta sus al ferestrei T.E.S.T.

Informații privind domeniul de aplicabilitate	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
Domeniu de aplicabilitate general (clase chimice incluse/neincluse în model)	Disponibil în T.E.S.T., în secțiunea 3.4.	<p>De exemplu, în secțiunea 3.4 a Ghidului de utilizare se precizează că „sărurile, amestecurile izomerice nedefinite, polimerii sau amestecurile au fost eliminate [din setul de instruire]”.</p> <p>Prin urmare, aceste tipuri de substanțe nu ar trebui estimate cu T.E.S.T.</p>
Domeniul descriptorilor	Se pot găsi informații în Ghidul de utilizare T.E.S.T. (secțiunile 2.1 și 2.2.1, 2.2.2).	<p>Pentru metoda ierarhică și metoda FDA, în ecuația modelului se pot utiliza 797 de descriptori, în funcție de substanța chimică țintă.</p> <p>Prin aceste metode se obține o estimare numai dacă substanța țintă se încadrează în intervalele de valori ale descriptorilor substanțelor chimice din grup (pentru descriptorii care apar în modelul care folosește gruparea).</p> <p>În ceea ce privește metoda celui mai apropiat vecin, diferențele dintre descriptorii substanței chimice țintă și cei ai analogilor săi structurali nu sunt luate în considerare de T.E.S.T.</p> <p>Pentru a crește gradul de încredere al estimărilor realizate prin aceste trei metode, utilizatorul ar putea să verifice dacă substanța chimică țintă se încadrează în intervalele corespunzătoare pentru log Kow și greutatea moleculară ale compușilor din grup (sau ale celor mai apropiați trei vecini).</p>
Domeniul fragmentelor structurale	Se pot găsi informații despre acesta în Ghidul de utilizare T.E.S.T. (secțiunile 2.2.1 și 2.2.2).	<p>Prin metoda ierarhică și metoda FDA se obține o estimare numai dacă printre compușii din grup există cel puțin câte un exemplu din fiecare fragment conținut în substanța chimică țintă.</p> <p>În ceea ce privește metoda celui mai apropiat vecin, diferențele structurale dintre substanța țintă și analogii săi structurali nu sunt luate în considerare de T.E.S.T.</p> <p>Prin urmare, utilizatorii trebuie să verifice vizual acest lucru din raportul T.E.S.T.</p>

Setul de instruire și setul de validare	Unde se găsesc aceste informații?	Cum se folosesc aceste informații?
	<p>Raportul cu rezultate pentru fiecare dintre cele patru metode afișează estimările pentru substanțele cele mai similare din setul de validare (adică setul de estimare sau setul de testare externă), urmate de estimările pentru substanțele cele mai similare din setul de instruire.</p> <p>În plus, seturile de instruire și de validare pot fi descărcate sub formă de fișiere SDF, prin linkul indicat în partea de jos a acestei pagini web:  <a href="http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test">http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</a></p>	<p>În raportul cu rezultate pentru fiecare metodă, la estimările efectuate asupra analogilor din seturile de validare și de instruire, utilizatorul trebuie să verifice:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dacă aceste valori estimate sunt apropiate de cele experimentale; și</li> <li>• dacă eroarea absolută medie pentru acești analogi nu este mai mare decât cea a întregului set (în acest caz, se afișează o celulă roșie în loc de una verde).</li> </ul>

### c) Informații suplimentare despre T.E.S.T.

- Dacă există un rezultat experimental pentru substanța chimică țintă în setul de instruire sau în setul de validare (adică setul de estimare sau setul de testare externă), aceste date vor fi afișate în raportul rezultatelor T.E.S.T (a se vedea „<sup>a</sup>Note” din captura de ecran de mai jos). Utilizatorul poate verifica această valoare experimentală făcând clic pe denumirea sursei (în exemplul de mai jos, făcând clic pe „ChemidPlus”). În acest caz, se recomandă raportarea acestor date experimentale și a estimării T.E.S.T în două fișe de studiu diferite privind efectul.

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

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

- Unele metode (cea ierarhică, FDA și metoda contribuției la grup) menționează și intervalul de estimare („Prediction level”) (adică un interval de încredere de 90 %) în raportul cu rezultate. Dacă folosește aceste metode, utilizatorul trebuie să verifice ca acest interval să nu se suprapună cu un prag prevăzut în reglementări [de exemplu, pragul CLP, pragul pentru substanțe persistente, bioacumulative și toxice (PBT) sau pragul de evaluare a riscurilor].

## Anexa 1. Modele QSAR pentru efectele prevăzute în REACH

Programele informatice enumerate în prezenta anexă sunt bine cunoscute și sunt menționate pentru a informa solicitanții înregistrării REACH despre modelele QSAR disponibile pentru fiecare dintre efectele menționate în REACH. Aceasta nu este însă o listă exhaustivă a programelor disponibile și nici nu constituie o listă de modele QSAR validate din punct de vedere al reglementărilor. În prezent, majoritatea informațiilor toxicologice și ecotoxicologice obligatorii conform REACH nu pot fi completate decât rareori doar pe baza estimărilor QSAR.

### a. Efecte fizico-chimice

Efect	Instrument software	Modele/module	Gratuit sau cu plată
Punct de topire/de înghețare	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Gratuit
Punct de fierbere	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Punct de fierbere în condiții normale	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul privind punctul de fierbere/presiunea de vapori	Cu plată
Densitate relativă	T.E.S.T. (US EPA)	Densitate	Gratuit
Presiune de vapori	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Presiune de vapori la 25 °C	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul privind punctul de fierbere/presiunea de vapori	Cu plată
Tensiune superficială	T.E.S.T. (US EPA)	Tensiune superficială la 25 °C	Gratuit
Solubilitate în apă	EPI Suite (US EPA)	WSKOW și WATERNT	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Solubilitate în apă la 25 °C	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul privind solubilitatea în apă	Cu plată
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulul privind proprietățile fizico-chimice și biofarmaceutice	Cu plată
	Discovery Studio (Accelrys)	Descriptorii ADMET	Cu plată
Coeficient de partiție (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	Modelele LogP	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul LogP	Cu plată
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulul privind proprietățile fizico-chimice și biofarmaceutice	Cu plată
	JChem (ChemAxon)	Modulul de estimare logP/logD	Cu plată
Punct de aprindere	T.E.S.T. (US EPA)	Punct de aprindere	Gratuit
Constantă de disociere	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	pKa de la ACD/Labs	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul pKa	Cu plată
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulul privind proprietățile fizico-chimice și biofarmaceutice	Cu plată
	JChem (ChemAxon)	Modulul de estimare pKa	Cu plată
Viscozitate	T.E.S.T. (US EPA)	Viscozitate la 25 °C	Gratuit

## b. Efecte privind evoluția în mediu și căile de contaminare

Efect <sup>11</sup>	Instrument software	Modele/module	Gratuit sau cu plată
Hidroliză	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Gratuit
Biodegradabilitate rapidă	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	Modelul DTU pentru absența biodegradabilității rapide	Gratuit
	EPI Suite (US EPA)	BIOWIN și BioHCwin	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	Modelul IRFMN	Gratuit
	CATALOGIC (LMC)	Mai multe modele OCDE 301	Cu plată
	Discovery Studio (Accelrys)	Modelul pentru biodegradabilitate aerobă	Cu plată
	Meta-PC (MultiCASE)	Reguli din sisteme expert privind biodegradarea microbiană aerobă	Cu plată
Bioacumulare în specii acvatice	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Factor de bioacumulare	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	Modelele CAESAR, Meylan și KNN/Read-Across	Gratuit
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pachetul de modele EcoTox	Cu plată
	CATALOGIC (LMC)	Două modele de bază privind BCF	Cu plată
Depistarea adsorbției/desorbției	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Gratuit

<sup>11</sup> Cerința REACH privind „testele de simulare în apă, sol sau sedimente și identificarea produselor de descompunere” nu este prezentată în acest tabel, pentru că – din ceea ce cunoaștem – nu există instrumente/module QSAR pentru acest efect.



## c. Efecte ecotoxicologice

Efect <sup>12</sup>	Instrument software	Modele/module	Gratuit sau cu plată
Toxicitate pe termen scurt la pești	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	LC50 pe 96 de ore la peștii din specia <i>Pimephales promelas</i> din DTU	Gratuit
	ECOSAR (US EPA)	Pești, 96 de ore, LC50	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	<i>Pimephales promelas</i> , LC50 (96 de ore)	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	Clasificarea SarPy/IRFMN și modelul KNN/Read-Across	Gratuit
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulul pentru toxicitate	Cu plată
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pachetul de modele EcoTox	Cu plată
	Discovery Studio (Accelrys)	<i>Pimephales promelas</i> , LC50	Cu plată
Toxicitate pe termen lung la pești	ECOSAR (US EPA)	Pești, ChV <sup>13</sup>	Gratuit
Toxicitate pe termen scurt la nevertebratele acvatice (specia <i>Daphnia</i> )	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	<i>Daphnia magna</i> , EC50 48 h, de la DTU	Gratuit
	ECOSAR (US EPA)	Dafnii, 48 de ore, LC50	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	<i>Daphnia magna</i> , LC50 (48 de ore)	Gratuit
	VEGA (DEMETERA)	<i>Daphnia magna</i> , LC50 (48 de ore)	Gratuit
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulul pentru toxicitate	Cu plată
	Discovery Studio (Accelrys)	<i>Daphnia</i> EC50	Cu plată
Toxicitate pe termen lung la nevertebratele acvatice ( <i>Daphnia</i> )	ECOSAR (US EPA)	Dafnii, ChV <sup>11</sup>	Gratuit
Toxicitate pentru plantele acvatice (alge)	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	<i>Pseudokirchneriella s.</i> , EC50 72h, din DTU	Gratuit
	ECOSAR (US EPA)	Alge verzi, EC50 48 h	Gratuit
Toxicitate pe termen scurt la nevertebratele terestre	ECOSAR (US EPA)	Râmă, LC50, 14 zile	Gratuit

12 Următoarele cerințe REACH nu sunt prezentate în acest tabel pentru că – din ceea ce cunoaștem – nu există instrumente/module QSAR pentru aceste efecte: toxicitate la microorganismele acvatice (testarea inhibării respirației în nămol activat);

toxicitate pe termen lung la organismele din sediment;

toxicitate pe termen lung la nevertebratele terestre;

toxicitate pe termen scurt la plantele terestre;

toxicitate pe termen lung la plantele terestre;

toxicitate la microorganismele terestre; și

toxicitate pe termen lung la păsări.

13 A se vedea secțiunea 4.3.c) din prezentul ghid practic pentru informații suplimentare privind aceste valori cronice.

## d. Efecte toxicologice

Efect	Instrument software	Modele/module	Gratuit sau cu plată
Toxicitate acută	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	Modele pentru toxicitatea acută la rozătoare de la ACD/Labs	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Toxicitate orală la șobolan, DL50	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul pentru toxicitate acută	Cu plată
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulul pentru toxicitate	Cu plată
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pachetul de modele AcuteTox	Cu plată
	Discovery Studio (Accelrys)	Toxicitate orală la șobolan LD50 și toxicitate prin inhalare la șobolan LC50	Cu plată
Iritarea sau corodarea pielii	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	Model pentru iritarea pielii	Gratuit
	QSAR Toolbox de la OCDE	Regulile de includere (și excludere) pentru iritarea/corodarea pielii elaborate de BfR	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Iritarea/corodarea pielii	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul privind iritarea	Cu plată
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pachetul de module SkinEye Toxicity	Cu plată
	Derek (Lhasa)	Alerte privind iritarea (pielii)	Cu plată
Iritarea ochilor	Discovery Studio (Accelrys)	Iritarea pielii	Cu plată
	QSAR Toolbox de la OCDE	Regulile de includere (și excludere) pentru iritarea/corodarea ochilor elaborate de BfR	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Iritarea și corodarea ochilor	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul privind iritarea	Cu plată
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pachetul de module SkinEye Toxicity	Cu plată
	Derek (Lhasa)	Alerte privind iritarea (ochilor)	Cu plată
Sensibilizarea pielii	Discovery Studio (Accelrys)	Iritare oculară	Cu plată
	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	Modelul privind dermatita de contact alergică	Gratuit
	QSAR Toolbox de la OCDE	Alerte privind fixarea proteică pentru sensibilizarea pielii, de la OASIS	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Domenii de reactivitate privind sensibilizarea pielii	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	Modelul CAESAR	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul privind iritarea	Cu plată
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pachetul de module SkinEye Toxicity	Cu plată
	Derek (Lhasa)	Sensibilizarea pielii	Cu plată
Discovery Studio	Sensibilizarea pielii	Cu plată	

Efect	Instrument software	Modele/module	Gratuit sau cu plată
	(Accelrys)		
	TIMES (LMC)	Sensibilizarea pielii cu autooxidare	Cu plată
Toxicitate la doză repetată	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulul pentru toxicitate	Cu plată
	CASE Ultra (MultiCASE)	Mai multe pachete de modele asociate cu toxicitatea la doză repetată	Cu plată
	Derek (Lhasa)	Mai multe efecte asociate cu toxicitatea la doză repetată	Cu plată
	Discovery Studio (Accelrys)	Toxicitate (orală) cronică la șobolan, LOAEL	Cu plată
	Leadscope	Mai multe modele asociate cu toxicitatea la doză repetată	Cu plată
Mutații genetice <i>in vitro</i> suferite de bacterii (testul Ames)	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	Modele pentru testul Ames	Gratuit
	QSAR Toolbox de la OCDE	Mai multe elemente de profilare (alerte) asociate cu acest efect	Gratuit
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenitate	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Alerte privind mutagenitatea <i>in vitro</i> (testul Ames), de la ISS	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	Modelele CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS și KNN/Read-Across	Gratuit
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulul privind genotoxicitatea	Cu plată
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pachetul de modele privind mutagenitatea bacteriană	Cu plată
	Derek și Sarah (Lhasa)	Mutagenitate <i>in vitro</i>	Cu plată
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutagenitate Ames	Cu plată
	Leadscope	Suita de alerte Genotox Expert și suita pentru toxicitate genetică la organisme diferite de om	Cu plată
	TIMES (LMC)	Mutagenitate Ames	Cu plată
Mutagenitate (alte efecte în afară de mutația genetică <i>in vitro</i> la bacterii)	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	Modelele pentru efecte de genotoxicitate	Gratuit
	QSAR Toolbox de la OCDE	Mai multe elemente de profilare (alerte) asociate cu mutagenitatea	Gratuit
	ToxTree (JRC)	Mai mulți arbori decizionali asociați cu mutagenitatea	Gratuit
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pachetul de modele EcoTox	Cu plată
	Derek (Lhasa)	Leziuni cromozomiale <i>in vitro</i>	Cu plată
	Leadscope	Suita pentru toxicitate genetică la organisme diferite de om	Cu plată
	TIMES (LMC)	Mai multe modele asociate cu mutagenitatea	Cu plată
Toxicitate pentru reproducere	Baza de date QSAR din Danemarca (DTU)	Modelele pentru efecte endocrine și modelul pentru potențial teratogen la oameni	Gratuit
	VEGA (IRFMN)	Modelele CAESAR și PG	Gratuit
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulul pentru toxicitate	Cu plată
	CASE Ultra (MultiCASE)	Mai multe pachete de modele	Cu plată

Efect	Instrument software	Modele/module	Gratuit sau cu plată
		asociate cu toxicitatea pentru reproducere și toxicitatea pentru dezvoltare	
	Derek (Lhasa)	Mai multe efecte asociate cu toxicitatea pentru reproducere	Cu plată
	Discovery Studio (Accelrys)	Potențial de toxicitate pentru dezvoltare	Cu plată
	Leadscope	Mai multe modele asociate cu toxicitatea pentru reproducere și toxicitatea pentru dezvoltare	Cu plată
	TIMES (LMC)	Modelele de afinitate cu fixare a androgenilor, a AHR și a estrogenilor (receptori)	Cu plată

### e. Informații privind baza de date (Q)SAR din Danemarca

În noiembrie 2015 s-a lansat o versiune nouă a bazei de date (Q)SAR din Danemarca, disponibilă public la adresa: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Această bază de date conține estimări (Q)SAR pentru proprietățile fizico-chimice, ecotoxicitatea, evoluția în mediu, ADME și toxicitatea pentru mai mult de 600 000 de structuri chimice.

Atunci când a fost posibil, modelele Universității Tehnice din Danemarca și unele modele comerciale au fost modelate în cele trei sisteme informatice Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) și SciQSAR. În baza de date au fost integrate și unele estimări ale modelelor de la ACD/Labs și US EPA (EPI Suite și ECOSAR).

Cu toate acestea, trebuie precizat că baza de date nu oferă posibilitatea de a îmbunătăți estimările, așa cum o fac unele programe informatice sursă (de exemplu, ECOSAR). În plus, baza de date nu oferă atât de multe detalii privind rezultatele ca programele informatice sursă și nu este actualizată regulat. Prin urmare, ori de câte ori este posibil, evaluările furnizate de baza de date ar trebui să fie comparate cu rezultatele obținute chiar din programele informatice sursă.

Se recomandă ca un solicitant al înregistrării conform REACH care dorește să includă în dosarul său de înregistrare din IUCLID o estimare provenită din baza de date (Q)SAR din Danemarca să verifice și dacă modelul (Q)SAR este valabil – prin compararea aspectelor indicate în secțiunea 3.1 din prezentul ghid practic cu informațiile din QMRF al modelului – și să atașeze un QPRF (pentru fiecare estimare) la fișa de studiu privind efectul din IUCLID.

## Anexa 2. Alte ghiduri și linkuri

### a. Ghiduri care furnizează informații despre (Q)SAR

În diverse capitole din [Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice](#) se găsesc informații utile:

Capitolul R.4: „Evaluarea informațiilor disponibile” conține un rezumat privind modul de utilizare a datelor care nu provin din teste, ci au fost obținute prin aplicarea (Q)SAR [capitolul R.4.3.2.1 „Date (Q)SAR”].

Capitolul R.6: „(Q)SAR și gruparea substanțelor chimice” conține o secțiune dedicată metodologiilor de calcul [capitolul R.6.1 „Orientări privind (Q)SAR”].

Capitolul R.7: „Orientări specifice privind efectele” oferă instrumente și abordări relevante pentru efectele de interes și specifice pentru fiecare efect.

Capitolul R.8: Caracterizarea relației doză [concentrație]-răspuns pentru sănătatea umană: identifică, pentru sănătatea umană, modelele (Q)SAR disponibile care ar putea fi cele mai potrivite pentru identificarea pericolelor, în special în cadrul unei abordări bazate pe forța probantă a datelor.

Capitolul R.10: Caracterizarea relației doză [concentrație]-răspuns pentru mediu: prezintă mai multe instrumente (Q)SAR care pot fi utilizate pentru determinarea concentrațiilor predictibile fără efect (PNEC) [capitolul R.10.2.2.2 „(Q)SAR și abordările bazate pe grupare”].

Capitolul R.11: Evaluarea PBT: se referă la informații privind utilizarea datelor privind degradarea și bioacumularea care nu provin din teste, în cazul substanțelor persistente, bioacumulative și toxice (PBT).

### b. Alte linkuri utile

Setul de instrumente (Q)SAR Toolbox al OCDE <http://www.qsartoolbox.org/>

Portalul global al OCDE (eChemPortal):

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

Manualul „Întocmirea dosarelor de înregistrare și PPORD”: <http://echa.europa.eu/ro/manuals>

„Ghid practic privind utilizarea metodelor alternative la testarea pe animale în vederea îndeplinirii cerințelor privind informațiile necesare la înregistrarea conform REACH”:

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

„Ghid practic pentru managerii IMM-urilor și pentru coordonatorii REACH – Îndeplinirea cerințelor privind informațiile la cantități cuprinse între 1-10 tpa și 10-100 tpa”:

<https://echa.europa.eu/ro/practical-guides>

**AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU PRODUSE CHIMICE**  
**ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,**  
**FI-00121 HELSINKI, FINLANDA**  
**ECHA.EUROPA.EU**