

# Praktiska rokasgrāmata

## Kā izmantot *(Q)SAR* un ziņot par tiem

Versija 3.1 — 2016. gada jūlijs

# ABC

Redakcija	Izmaiņas	Datums
1.0. redakcija	Pirmais izlaidums	2010. gada marts
2.0. redakcija	Ir pārskatīta praktiskās rokasgrāmatas struktūra un saturs. Atjauninājumā ir veiktas šādas izmaiņas: <ul style="list-style-type: none"> <li>Izlabotas bojātās hipersaites visā dokumentā.</li> <li>Veiktas izmaiņas <i>IUCLID</i> ekrānu uzņēmumos, pilnveidojot tajos sniegtā teksta formulējumu, lai atvieglotu uztveršanu.</li> <li>Iekļauta 2. nodaļa "Kā sākt darbu ar (Q)SAR", kurā aprakstīts, kā sākt lietot rīkus, kas izveidoti pētniecības un izstrādes projektos.</li> </ul>	2012. gada decembris
3.0. redakcija	Ir pārskatīta praktiskās rokasgrāmatas struktūra un saturs. Atjauninājumā ir veiktas šādas izmaiņas: <ul style="list-style-type: none"> <li>Atjaunināta 2. un 3. nodaļā sniegtā informācija.</li> <li>Pievienota jauna nodaļa (4. nodaļa), kurā sniegti praktiski piemēri par to, kā novērtēt <i>QSAR</i> prognožu uzticamību, izmantojot dažas <i>QSAR</i> datorprogrammas.</li> <li>Pievienots papildinājums (1. papildinājums), kurā iekļauti piemēri (nepilnīgs saraksts) ar katram <i>REACH</i> regulā paredzētajam mērķparametram pieejamajām (Q)SAR datorprogrammām.</li> </ul>	2016. gada marts
3.1. redakcija	Ir pārskatīta 3.4. apakšnodaļa, lai ņemtu vērā izmaiņas, kas saistītas ar <i>IUCLID</i> 6. versijas izlaišanu.	2016. gada jūlijs

### Praktiska rokasgrāmata "Kā izmantot (Q)SAR un ziņot par tiem"

**Atsauce:** ECHA-16-B-09-LV  
**Kat. numurs:** ED-AE-10-005-LV  
**ISBN:** 978-92-9247-809-4  
**ISSN:** 1831-6727  
**DOI:** 10.2823/81818  
**Publ. datums:** 2016. gada jūlijs  
**Valoda:** LV

© Eiropas Ķīmikāliju aģentūra, 2016  
Titullapa © Eiropas Ķīmikāliju aģentūra

Ja rodas jautājumi vai piezīmes saistībā ar šo dokumentu, lūdzam iesniegt tos, izmantojot informācijas pieprasījuma veidlapu (minot atsauces numuru un izdošanas datumu).

Informācijas pieprasījuma veidlapa ir atrodama *ECHA* tīmekļa vietnes sadaļā "Kontaktinformācija":

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

Atruna: Šis ir sākotnēji angļu valodā publicētā dokumenta darba tulkojums. Oriģināldokuments ir pieejams *ECHA* tīmekļa vietnē.

### Eiropas Ķīmikāliju aģentūra

Pasta adrese: P.O. Box 400, FI-00121, Helsinki, Finland  
Adrese apmeklējumiem: Annankatu 18, Helsinki, Finland

## Satura rādītājs

<b>1. IEVADS</b>	<b>4</b>
<b>2. DARBA UZSĀKŠANA AR (Q)SAR MODEĻIEM</b>	<b>5</b>
2.1 Definīcijas.....	5
2.2 Vielas apraksts.....	5
2.3 Eksperimentu rezultāti .....	5
2.4 Nosacījumi (Q)SAR rezultātu izmantošanai .....	6
2.5 (Q)SAR rezultātu izmantošanas stratēģija.....	6
<b>3. QSAR PROGNOZES PĀRBAUDĪŠANA</b>	<b>7</b>
3.1 Vai (Q)SAR modelis ir derīgs? .....	7
3.2 Vai viela ietilpst (Q)SAR modeļa piemērojamības jomā? .....	8
3.3 Vai prognoze atbilst klasificēšanas un marķēšanas un/vai riska novērtējuma mērķim? ..	9
3.4 (Q)SAR prognožu ziņošana IUCLID programmā .....	11
<b>4. PRAKTISKI PIEMĒRI</b>	<b>16</b>
4.1 Log $K_{ow}$ (EPI Suite) .....	16
4.2 Viegla bioloģiskās noārdīšanās spēja (VEGA).....	19
4.3 Īstermiņa toksicitāte zivīm (ECOSAR).....	22
4.4 Akūta toksicitāte žurkām (T.E.S.T.) .....	27
<b>1. PAPILDINĀJUMS. AR REACH REGULĀ NOTEIKTAJIEM MĒRĶPARAMETRIEM SAISTĪTIE QSAR MODEĻI</b>	<b>31</b>
<b>2. PAPILDINĀJUMS. PAPILDU UZZIŅU DOKUMENTI UN SAITES</b>	<b>39</b>

## 1. Ievads

*REACH* regulas XI pielikumā ir noteikts, ka testēšanas standartrežīmu var pielāgot, izmantojot metodes, kas neparedz testēšanu, piemēram, (kvantitatīvas) struktūras un aktivitātes sakarības modeļus ((Q)SAR)), ja vien izpildīti noteikti nosacījumi.

Ar šo praktisko rokasgrāmatu tiek papildināta (Q)SAR jautājumiem veltītā nodaļa, kas iekļauta praktiskajā rokasgrāmatā "Kā izmantot alternatīvas testēšanai ar dzīvniekiem, lai īstenotu informācijas prasības".

Tajā ir apskatīti būtiskākie aspekti, kas jāņem vērā, veicot vielu īpašību prognozēšanu, izmantojot *REACH* regulā noteiktos (Q)SAR modeļus, proti, aspekti, ko Eiropas Ķīmikāliju aģentūra (turpmāk — ECHA) ņem vērā, arī vērtējot (Q)SAR rezultātus. Tāpat šajā praktiskajā rokasgrāmatā ir sniegti labas prakses piemēri prognožu veikšanai, izmantojot plaši pielietotas un brīvi pieejamas (Q)SAR datorprogrammas.

Dokumenta 2. nodaļā ir sniegta vispārīga informācija par (Q)SAR un to izmantošanu.

Skaidrojums par nosacījumiem, kas jāizpilda, lai izmantotu (Q)SAR prognozes saskaņā ar *REACH* regulu, ir sniegts 3. nodaļā. Reģistrētājiem tiek ieteikts skaidri iekļaut šos apsvērumus savā reģistrācijas dokumentācijā.

4. nodaļā ir sniegti praktiski piemēri, kuru pamatā ir brīvi pieejamas un plaši izmantotas (Q)SAR datorprogrammas.

1. papildinājumā ir uzskaitītas (saraksts nav pilnīgs) (Q)SAR programmas katram *REACH* regulā paredzētajam mērķparametram.

2. papildinājumā ir sniegtas saites uz citiem uzzīņu dokumentiem un rīkiem, kas sniedz tālāku ieskatu QSAR lietošanā.

## 2. Darba uzsākšana ar (Q)SAR modeļiem

### 2.1 Definīcijas

Struktūras un aktivitātes sakarības (SAR) modeļi un struktūras un aktivitātes kvantitatīvās sakarības (QSAR) modeļi (kopā saukti — (Q)SAR) ir teorētiski modeļi, ko var izmantot, lai kvantitatīvi vai kvalitatīvi prognozētu savienojumu fizikāli ķīmiskās, bioloģiskās (piemēram, (eko)toksikoloģiskā mērķparametra) un izplatīšanās vidē īpašības, pamatojoties uz zināšanām par to ķīmisko struktūru.

SAR ir kvalitatīva attiecība, kas saista (apakš)struktūru ar interesējošās īpašības vai darbības esamību vai neesamību.

QSAR ir matemātisks modelis attiecībā uz vienu vai vairākiem no ķīmiskās struktūras atvasinātiem kvantitatīviem parametriem saistībā ar īpašības vai aktivitātes kvantitatīvu mēru.

Ķīmisko vielu, kurai aprēķina mērķparametru, izmantojot (Q)SAR modeļi, šajā dokumentē dēvē par mērķvielu. Citos avotos šāda mērķa ķīmiskā viela var būt dēvēta par "meklēto savienojumu" vai "ievades struktūru".

### 2.2 Vielas apraksts

Ķīmiskajai struktūrai ir jābūt pareizi definētai saskaņā ar [Vadlīnijām par vielu identificēšanu un nosaukumu piešķiršanu saskaņā ar REACH regulu](#). Daudzkomponentu vielām ir jāmin visas atsevišķās sastāvdaļas. Pareizi definētu vielu sastāvā ir jāiekļauj arī zināmie piemaisījumi (un piedevas, ja tādas ir).

Par vielām, kuru sastāvs nav zināms vai ir mainīgs, par kompleksiem reakcijas produktiem vai bioloģiskiem materiāliem (UVCB)

ir jāsaņem eksperta vērtējums, lai pieņemtu lēmumu par to, vai ir iespējams identificēt vielai raksturīgās struktūras. Ir jāidentificē arī stabili pārveides produkti. Parasti ir jāsaņem arī attiecīgs ķīmiskās vielas strukturāls attēlojums (SMILES, mola fails u. tml.).

### 2.3 Eksperimentu rezultāti

Kopumā, ja ir pieejami uzticami un attiecīgi (izmērīti) eksperimentāli rezultāti riska novērtējumā un vielas klasificēšanā un marķēšanā tiem ir jābūt noteicošiem pār aplēstajām vērtībām.

Tādēļ, pirms sākt izmantot (Q)SAR modeļus vielas konkrētas īpašības prognozēšanai, būtisks pirmais solis ir apkopot visu pieejamo informāciju par konkrēto vielu. Par šo uzdevumu ir pieejami daudzi uzzīņu avoti, un to izvērstāks skaidrojums ir sniegts [Vadlīnijās par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu — R.3. nodaļā: Informācijas vākšana](#).

Starp šiem avotiem ņemiet vērā ESAO izstrādāto programmatūru [QSAR Toolbox](#), kas satur vienu no lielākajām publiski pieejamo datu kolekcijām, kā arī sniedz detalizētu informāciju par tajā iekļauto rīku lietošanu.

Turklāt lielākajai daļai (Q)SAR datorprogrammu būs norādīts, vai to apmācības komplekts<sup>1</sup> satur eksperimentālus rezultātus par mērķvielu. Tādā gadījumā un ja pastāv pietiekamas pazīmes, ka eksperimentu dati ir kvalitatīvi, esošie eksperimentu dati lietotājam ir jāvērtē

---

<sup>1</sup> Datu kopums, kas izmantots, lai izveidotu (Q)SAR modeļi.

prioritāri attiecībā pret prognozētajiem datiem.

## 2.4 Nosacījumi (Q)SAR rezultātu izmantošanai

Vairāki (Q)SAR modeļi ir integrēti datorprogrammās, kuras ir vienkāršas lietošanā. Tomēr, lai spētu pārbaudīt modeļu uzticamību un atbilstību, ir nepieciešama pieredze un padziļinātas zināšanas par (Q)SAR.

(Q)SAR rezultātus drīkst izmantot testēšanas vietā, ja ir izpildīti šādi REACH regulas XI pielikumā minētie nosacījumi:

- (i) jāizmanto tāds (Q)SAR modelis, kas atzīts par zinātniski derīgu;
- (ii) vielai jābūt iekļautai (Q)SAR modeļa piemērojamības jomā;
- (iii) prognozei jāatbilst regulatīvajam mērķim;
- (iv) informācijai jābūt pienācīgi dokumentētai.

Gadījumā, ja vielas īpašības ir prognozētas, izmantojot (Q)SAR modeļus, reģistrācijas dokumentācijā ir jāiekļauj izvērtējums par pirmajiem trim augstāk minētajiem punktiem.

Sīkāka informācija par šā izvērtējuma veikšanu ir sniegta rokasgrāmatas 3. nodaļā.

## 2.5 (Q)SAR rezultātu izmantošanas stratēģija

Kopumā (Q)SAR rezultātus ir ieteicams izmantot pierādījumu vērtēšanā vai kā palīginformāciju. Piemēram, (Q)SAR prognozes var kalpot par papildu apstiprinājumu tādu testu rezultātiem, kas nav veikti, ievērojot labu laboratorijas praksi vai saskaņā ar pieņemtām vadlīnijām, ja šīs prognozes sakrīt ar eksperimentu rezultātiem. Vairāku nekonkrētas kvalitātes prognožu apkopojums nevar pats par sevi būt pamats pielāgošanai.

Izmantojot (Q)SAR, ir ieteicams izmēģināt visus (Q)SAR modeļus, kas reģistrētājam ir pieejami, lai iegūtu mērķparametra vērtību, it īpaši, ja modeļi ir neatkarīgi cits no cita (piemēram, algoritmi ir balstīti uz atšķirīgiem raksturlielumiem, strukturāliem brīdinājumiem vai apmācības komplektiem). Tādu prognožu savstarpēja saskaņība, kas iegūtas, izmantojot neatkarīgus un zinātniski pamatotus (Q)SAR modeļus, paaugstina pārliecību par šīm prognozēm.

Prognozes, kas atbilst tikai daži REACH regulas XI pielikumā (1.3. iedaļā) minētajiem nosacījumiem, ir jāatmet, vai arī ir jāpamato iemesls, kādēļ šīs prognozes tiek sniegtas, ja uzskata, ka šo prognožu sniegšana dod kādu labumu. Ja atlikušajām (derīgajām un atbilstošajām) prognozēm ir novērojamas nelielas kvantitatīvas atšķirības, turpmākai izvērtēšanai ir jāizvēlas vispiesardzīgākais rezultāts. Ja atlikušajām prognozēm ir novērojamas būtiskas kvantitatīvas atšķirības, reģistrētājam ir jāizlemj, vai šīs atšķirības var ietekmēt risku novērtējumu (lai apstiprinātu, ka lietošana ir droša) un/vai klasificēšanu un marķēšanu.

Ja (Q)SAR prognozes iznākums ir kvantitatīvs rezultāts, paturiet prātā — **jo tuvāk regulējumā noteiktajai robežvērtībai ir prognozes rezultāts, jo precīzākai ir jābūt prognozei.** Piemēram, ja (Q)SAR modelis prognozē, ka LC<sub>50</sub> (zivīm uz 96 stundām) ir 1,2 mg/l, tad šai prognozētajai vērtībai ir jābūt pilnīgi uzticamai, lai nodrošinātu, ka vielas faktiskā LC<sub>50</sub> nav zemāka par CLP noteikto sliekšni, proti, 1 mg/l. Turpretī, ja visi (Q)SAR rezultāti (un pat vissliktākie/vispiesardzīgākie) nepārsniedz regulējumā noteikto vēlamo robežvērtību, tas var būt iemesls, lai atceltu eksperimentālo pētījumu.

## 3. QSAR prognozes pārbaudīšana

### 3.1 Vai (Q)SAR modelis ir derīgs?

Kā minēts REACH regulas XI pielikumā (1.3. iedaļā), (Q)SAR modeļa derīgums ir pirmais nosacījums, kurš jāizpilda, lai (Q)SAR rezultāts būtu izmantojams. Šim nolūkam ECHA izmanto ESAO apstiprinātos principus (Q)SAR modeļu derīguma pārbaudīšanai<sup>2</sup>. Turpmāk tekstā uzskaitīti pieci principi, kam jāpiemīt (Q)SAR modelim.

1. **Definēts mērķparametrs:** izmantojot modeli, ir jāiegūst tāda pati mērķparametra vērtība, kāda tiktu mērīta, lai izpildītu REACH regulas VIII–X pielikumā uzskaitītās prasības. Piemēram, prognozes, kas iegūtas no modeļa, kurš vispārēji prognozē "mutagenitāti", nedrīkst pieņemt. Baktēriju reversās mutācijas testā (piemēram, Eimsa testā, ko pieprasa REACH regulas VII pielikuma 8.4.1. iedaļā) ar modeli jāspēj prognozēt konkrētā testa iznākumu, piemēram, "pozitīvs", "negatīvs" vai "nenoteikts". Vēl viens pārāk plaša mērķparametra piemērs ir vispārīga prognoze "atkārtotas devas toksicitātes zemākais novērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis" (LOAEL), kas iegūts no LOAEL datu apmācības komplekta, pamatojoties uz dažādiem aktivitāšu veidiem, mērķa orgāniem, sugām vai testa protokoliem. Šis princips ir saistīts ar prognožu atbilstību, kas aprakstīta turpmāk šajā dokumentā.
2. **Nepārprotams algoritms:** modeļa pamatā esošajam algoritmam ir jāspēj nodrošināt aprēķina pārskatāmību un atkārtojamību. Prognozes, kas iegūtas no modeļa, kura algoritma darbību (aģentūrai ECHA) nav iespējams pārbaudīt un kura prognozes nav iespējams atkārtot, praktiski nav pieņemamas. Īpaša piesardzība ir jāievēro gadījumos, kad (Q)SAR modeļa izstrādē ir izmantotas nepārredzamas un grūti atkārtojamas metodes (piemēram, mākslīgi neironu tīkli, kuros izmantoti daudzi strukturālie deskriptori).
3. **Definēta piemērojamības joma:** lai varētu veikt konkrētās prognozes piemērojamības jomas novērtējumu, ir jābūt aprakstītai modeļa piemērojamības jomai un ierobežojumiem (sk. 3.2. nodaļu). Izplatītākās piemērojamības jomas aprakstīšanas metodes ir šādas: apsvērt atsevišķu deskriptoru diapazonus un strukturālo fragmentu klātbūtni apmācības kompleksos. Prognozes, kas iegūtas no modeļa bez informācijas par tā piemērojamības jomu, nevar pieņemt.
4. **Atbilstoši derīguma kritēriju, robustuma un paredzamības pasākumi:** šis princips izsaka vajadzību pēc modeļa statistiskas apstiprināšanas. Jābūt pieejamai statistikai par iekšējo apstiprināšanu (derīgums un robustums) un ārējo apstiprināšanu (paredzamība). Piemēram, regresijas modeļiem par regresijas modeļa statistiku var ziņot, izmantojot korelācijas koeficientu ( $R^2$ ), savstarpēji validēto (piemēram, no procedūras "izlaist vienu") korelācijas koeficientu ( $Q^2$ ) un modeļa standarta kļūdu (s). Jāatzīmē, ka, ja  $R^2$  ir zemāks par 0,7,  $Q^2$  ir zemāks par 0,5 vai s ir lielāks par 0,3, tas liecina, ka konkrētā (Q)SAR modeļa potenciālā veiktspēja ir zema. Ārējā validēšana būtu bijusi jāveic, veicot prognozi savienojumiem no ārējas kopas, proti, tādiem, kas nav izmantoti modeļa izveidei. Statistika par ārējo validēšanu ir noderīga, lai aprēķinātu ar prognozēm saistīto nenoteiktību.
5. **Mehāniska interpretācija, ja iespējams:** pamatojums cēloņsakarībai starp modeli izmantotajiem deskriptoriem un prognozēto mērķparametru sniedz papildu pārlicību par prognožu uzticamību, piemēram, SAR modelis, ar ko prognozē ādas sensibilizāciju,

---

<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)

var būt balstīts uz strukturāliem brīdinājumiem. Ja ir sniegts pamatojums tam, kā strukturālie brīdinājumi ir saistīti ar ādas sensibilizāciju (piemēram, tie ietver elektrofilu grupas, kas spēj piesaistīties proteīniem), pārliecība par prognozi palielinātos, jo būtu iespējams interpretēt modeļa iznākumu.

Kopumā reģistrācijas dokumentācijai ir ieteicams pievienot atsauci uz pienācīgi dokumentētu modeli vai (Q)SAR modeļa ziņošanas veidni (QMRF). Sīkāka informācija par QMRF ir sniegta ECHA Vadlīnijās par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu, R.16. nodaļā: (Q)SAR un ķīmisko vielu grupēšana (R.6.1.9.1). [JRC \(Q\)SAR modeļu datubāze](#) (QMRF uzskaitē) ir izveidota, lai nodrošinātu informāciju par tiem (Q)SAR modeļiem, kas ir iesniegti JRC (Kopīgajam pētniecības centram) salīdzinošai izvērtēšanai.

Saskaņā ar REACH regulu (Q)SAR modeļiem nepastāv un nav paredzēts oficiāls apstiprināšanas process. (Q)SAR modeļu derīgumu, piemērojamību un atbilstību izvērtē individuāli, balstoties uz prognozi, kas veikta noteiktai mērķa ķīmiskajai vielai.

**PIEZĪME.** Derīgs (Q)SAR modelis ne vienmēr sagatavos derīgu prognozi. Ir jānovērtē, vai viela ietilpst (Q)SAR modeļa piemērojamības jomā, vai rezultāti ir atbilstoši klasifikācijas un marķēšanas un/vai riska novērtējuma mērķim un vai ir iesniegta atbilstoša un uzticama dokumentācija par piemēroto metodi.

### 3.2 Vai viela ietilpst (Q)SAR modeļa piemērojamības jomā?

Ir svarīgi pārbaudīt, vai mērķa viela ietilpst modeļa piemērojamības jomā. Piemērojamības jomas koncepcija tika ieviesta, lai izvērtētu iespējamību tam, vai ķīmisko vielu var iekļaut (Q)SAR apmācības komplektā. Prognozes, kas neietilpst piemērojamības jomā, parasti nav uzticamas, un to izmantošanu ir grūti pamatot. Praktiska pieeja, lai pārbaudītu, vai viela ietilpst piemērojamības jomā, paredz pārbaudīt turpmāk uzskaitītos elementus.

- 1. Deskriptora joma:** kā minēts iepriekšējā nodaļā, modeļa piemērojamības joma var būt balstīta uz tādu ķīmisko vielu deskriptoru diapazoniem, kuras ietilpst apmācības komplektos (piemēram, molekulmasa, oktānola-ūdens sadalīšanās koeficients ( $\log K_{ow}$ ) u. tml.). Tādēļ, ja ir pieejams šo diapazonu apraksts, tad (Q)SAR modeļu lietotājiem ir jāpārbauda, vai mērķa ķīmiskās vielas ietilpst šajos diapazonos. Deskriptori parasti sadalās tipiski, bet būtisku noviržu gadījumā ir jāsniedz to skaidrojums. Klasteri vai citas anomālijas datu sadalījumā (vienam vai abiem atkarīgajiem un neatkarīgajiem mainīgajiem) var padarīt nederīgu gan modeli, gan attiecīgi arī ar to sagatavoto prognozi.
- 2. Strukturālo fragmentu joma:** (Q)SAR modeļu lietotājiem ir jāpārbauda, vai viņu mērķa ķīmisko vielu (apakš)struktūras (piemēram, funkcionālās grupas vai nozīmīgi fragmenti) ir iekļautas apmācības komplektā. Bez tam (Q)SAR lietotājiem ir arī jāpārbauda, vai mērķa ķīmiskajai vielai nav vairāk konkrētā fragmenta vienību, nekā maksimāli atļauts visiem apmācības komplekta savienojumiem (piemēram, ja mērķa ķīmiskajai vielai ir trīs hidroksilgrupas, bet nevienam no apmācības komplekta savienojumiem to nav vairāk par divām, tad šādu mērķa ķīmisko vielu var uzskatīt par neietilpstošu piemērojamības jomā).
- 3. Mehāniskās un metaboliskās jomas (ja iespējams):** šo punktu pārbaude ir sarežģīta, taču ļoti noderīga, lai paaugstinātu prognozes uzticamību. Viena no pieejām varētu būt ESAO izstrādās datorprogrammas *QSAR Toolbox* izmantošana. Šajā rīkā, izmantojot "profilēšanas metodes", var noskaidrot, vai konkrētajai ķīmiskajai vielai ir attiecīgi darbības mehānismi, ko (Q)SAR modelī neapskata (piemēram, tie neietilpst modeļa algoritmā/mehāniskajā jomā), savukārt sadaļā "Metabolisms/transformācijas",



kas arī ir pieejama *QSAR Toolbox* modulī "Profilēšana", var identificēt metabolītus/noārdīšanās produktus, kuri būtu jāņem vērā. Būtiskas iespējamās absorbcijas, sadalījuma, metabolisma un izdalīšanās atšķirības starp mērķa ķīmisko vielu un ķīmiskajām vielām apmācības komplektā var arī padarīt par nederīgu prognozi, kas sagatavota, izmantojot citādi derīgu modeli. Šie apsvērumi rīkos nav īpaši ņemti vērā, tāpēc tos būtu vēlams izskatīt atsevišķi no modeļa.

- 4. Analogi apmācības komplektā:** tuvu strukturālu analogu esamība modeļa apmācības komplektā paaugstina prognozes uzticamību. Tādēļ, ja ir pieejams apmācības komplekts un programmatūra neveic meklēšanu automātiski, lietotājam tuvi analogi ir jāmeklē manuāli (mazu komplektu gadījumā) vai ar tādu IT rīku palīdzību, kuriem ir strukturālas meklēšanas funkcija.
- 5. Modeļa prognožu precizitāte attiecībā uz analogiem:** mērķa vielai līdzīgu vielu gadījumā, ja ir zināmi eksperimentu rezultāti attiecībā uz interesējošo mērķparametru (piemēram, analogi apmācības komplektos, validēšanas komplektos vai no citiem avotiem), modeli var izmantot, lai prognozētu šos analogus un salīdzinātu šīs prognozes ar eksperimentu rezultātiem (lai noskaidrotu, cik precīzi ir modeļa rezultāti attiecībā uz šīm līdzīgajām vielām).
- 6. Apvērsumi attiecībā uz specifiskām vielām:** pirmkārt, un kā minēts 2.2. nodaļā, īpaša uzmanība ir jāpievērš *UVCB* vielām, daudzkomponentu vielām, piedevām, piemaisījumiem, metabolītiem un noārdīšanās produktiem. Otrkārt, lielākā daļa (Q)SAR modeļu ir izstrādāti organisko ķīmisko vielu vajadzībām, tāpēc tajos neapskata dažu veidu ķīmisko vielu specifiku, piemēram, jonizējamas vielas (piemēram, sāļus, vājas skābes un bāzes), vielas ar lielu molekulmasu (piemēram, polimērus), potenciāli hidrolizējamas vielas (piemēram, esterus, karbamātus), virsmaktīvas vielas (piemēram, ogļūdeņraža ķēdi ar hidrofilo galvu) un izomērus (piemēram, stereoizomērus, tautomērus).

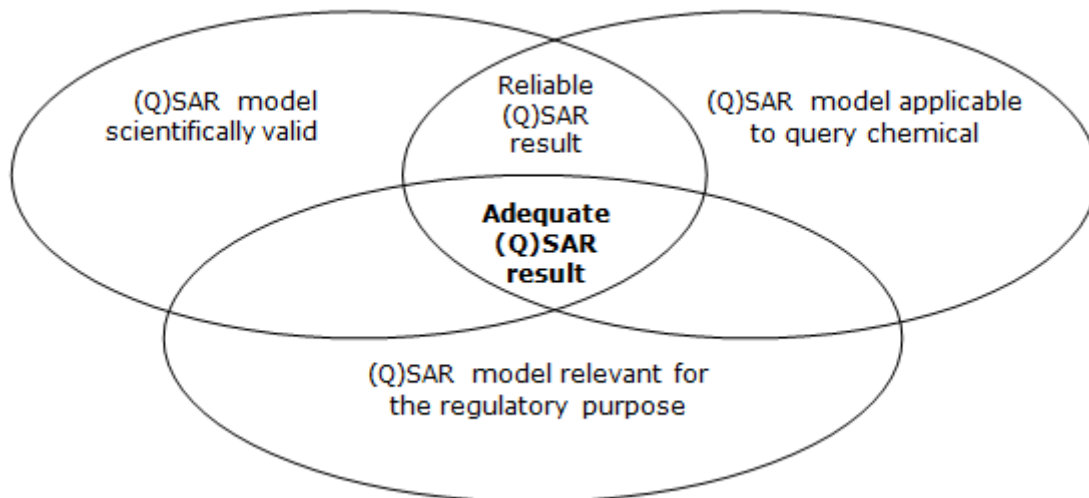
### 3.3 Vai prognoze atbilst klasificēšanas un marķēšanas un/vai riska novērtējuma mērķim?

Lai (Q)SAR prognoze būtu atbilstoša, tai jābūt ne tikai uzticamai (proti, iegūtai no derīga (Q)SAR modeļa un ietilpstošai tā piemērojamības jomā), bet arī piemērotai reglamentējoša lēmuma pieņemšanai.

Prognozes atbilstība klasificēšanas un marķēšanas un/vai riska novērtējuma mērķim ir ļoti lielā mērā atkarīga no mērķparametra. Lai novērtētu sagatavotās prognozes piemērotību reglamentējoša lēmuma kontekstā, var būt vajadzīga papildu informācija.

Tādēļ attiecībā uz katru atsevišķu prognozi ir jāizvērtē tās derīgums (vai ir izpildīti pieci ESAO modeļa zinātniskā derīguma principi?), piemērojamība (vai ir gaidāma uzticama prognoze, ja modeli piemēro mērķa vielai?) un nepieciešamība (vai iegūtā informācija ir vajadzīga riska novērtēšanai un/vai klasificēšanai un marķēšanai?).

### 1. attēls. Kritēriji atbilstoša (Q)SAR modeļa identificēšanai



(Q)SAR model scientifically valid	Zinātniski derīgs (Q)SAR modelis
Reliable (Q)SAR result	Uzticams (Q)SAR rezultāts
Adequate (Q)SAR result	Atbilstošs (Q)SAR rezultāts
(Q)SAR model relevant for the regulatory purpose	Tāds (Q)SAR modelis, kas ir piemērots regulatīviem mērķiem
(Q)SAR model applicable to query chemical	Meklētajai ķīmiskajai vielai piemērojams (Q)SAR modelis

Klasificēšana un marķēšana, kā arī riska novērtējums ir balstīti uz skaidri formulētām prasībām, proti, testiem (un mērķparametriem), robežvērtībām un nenoteiktības analīzi.

Tādēļ (Q)SAR modeļu rezultātiem ir jābūt ekvivalentiem tiem rezultātiem, kas iegūti nepieciešamajā eksperimentālajā testā.

Turpinājumā ir uzskaitīti daži neatbilstības piemēri.

- Šobrīd vēl nepastāv tādi (Q)SAR modeļi, kas spētu pilnībā aptvert augstākās pakāpes mērķparametru sarežģītību (piemēram, atkārtotas devas toksicitāti vai toksicitāti reproduktīvajai sistēmai). Pagaidām (Q)SAR kā autonoma informācijas avota izmantošana attiecībā uz šiem mērķparametriem nav pieņemama. Piemēram, atkārtotas devas toksicitātes testi sniedz daudzus datu punktus attiecībā uz ietekmi uz konkrētiem audiem (konkrētu mērķa orgānu toksicitāte), un svarīgs ir ne tikai nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis (NOAEL). Nav šaubu, ka ir nepieciešami ietekmes rezultāti, lai varētu sākt citus testus, piemēram, attiecībā uz toksicitāti reproduktīvajai sistēmai vai toksiskas ietekmes uz konkrētu mērķorgānu atkārtotas/vienreizējas iedarbības klasificēšanai.
- Ja ir nepieciešams kvantitatīvs iznākums (piemēram, lai iegūtu atvasināto beziedarbības līmeni (DNEL) vai lai veiktu klasificēšanu), bet modelis sagatavo tikai kvalitatīvas prognozes (piemēram, negatīvu vai pozitīvu rezultātu), tad šāds modelis, visticamāk, nav piemērots konkrētajam uzdevumam.
- Ir uzmanīgi jāpārbauda to prognožu nenoteiktība, kuru rezultāti ir tuvi regulējumā noteiktajām robežvērtībām. Piemēram, ja prognozētā letālā deva (LD<sub>50</sub>) perorāli žurkām nepārsniedz klasificēšanai noteikto robežvērtību, bet modeļa standarta kļūda un/vai aprēķina kļūda ir lielāka par šo intervālu, tad prognoze, visticamāk, nav atbilstoša.

- Saskaņā ar prasībām attiecībā uz baktēriju reverso mutāciju testu (Eimsa testu), (Q)SAR modeļa apmācības komplektā ir jāietilpst eksperimentu rezultātiem, kas aptver piecus baktēriju celmus gan metabolisma aktivācijas klātbūtnē, gan bez tās (S9). Šī informācija ir jāiekļauj modeļa dokumentācijā un vēlams arī prognozes pārskatā.
- (Q)SAR modeļus attiecībā uz toksicitāti zivīm, ja to eksperimentālie rezultāti attiecībā uz apmācības komplektā esošajām ķīmiskajām vielām ir iegūti saskaņā ar ESAO testu vadlīnijām Nr. 204 (14 dienu pētījums), nedrīkst izmantot, lai prognozētu ilgtermiņa toksicitāti zivīm, jo testa ilgums ir pārāk īss.
- (Q)SAR modeļus, ko izmanto savienojuma bioloģiskās pusnoārdīšanās perioda prognozēšanai, nevar izmantot kā autonomu simulācijas testa aizvietotāju, jo tajos neparedz nepieciešamību identificēt noārdīšanās produktus (REACH regulas IX pielikuma 9.2.3. iedaļas prasības).

### 3.4 (Q)SAR prognožu ziņošana IUCLID programmā

Kā minēts 2.4., 3.1., 3.2. un 3.3. nodaļā, IUCLID programmā ir jāziņo šāda informācija:

- informācija par (Q)SAR modeļa derīgumu;
- pārbaudes rezultāti par to, vai viela ietilpst (Q)SAR modeļa piemērojamības jomā;
- izvērtējums par rezultātu atbilstību klasificēšanas un marķēšanas un/vai riska novērtējuma vajadzībām.

Šie trīs informācijas elementi ir jāapkopo atbilstoši (Q)SAR modeļa ziņošanas veidnei (QMRF) un (Q)SAR prognožu ziņošanas veidnei (QPRF).

Šīs veidnes ir pieejamas [Vadlīniju par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības novērtējumu](#) R.6.1.9.1. un R.6.1.10.1. punktā.

QMRF veidni parasti nodrošina modeļa izstrādātājs, savukārt QPRF veidne ir atkarīga no prognozes veida, un reģistrētājam tā ir jā sagatavo, izmantojot programmatūras pārskatā un rokasgrāmatā pieejamo informāciju.

Katras (Q)SAR prognozes mērķparametra izpētes ieraksts ir jāpaziņo IUCLID programmā, ievērojot turpmāk aprakstīto kārtību.

#### Sadaļa "Administratīvie dati" (Administrative data)

- Laukā "Informācijas veids" (*Type of information*) norāda "(Q)SAR".
- Laukā "Pētījuma atbilstība" (*Adequacy of study*) norāda, vai aplēsi izmanto kā pamatpētījumu, palīgpiētījumu vai to izmanto pierādījumu vērtēšanas metodē.
- Laukā "Uzticamība" (*Reliability*) norāda uzticamības pakāpi, ņemot vērā, ka (Q)SAR prognozēm parasti piešķir ne vairāk kā 2 punktus.

**Administrative data** ^

Endpoint

partition coefficient ... Remarks ...

Type of information

(Q)SAR ... Other ... Remarks ...

Adequacy of study

weight of evidence ...

Robust study summary

Used for classification


Used for SDS

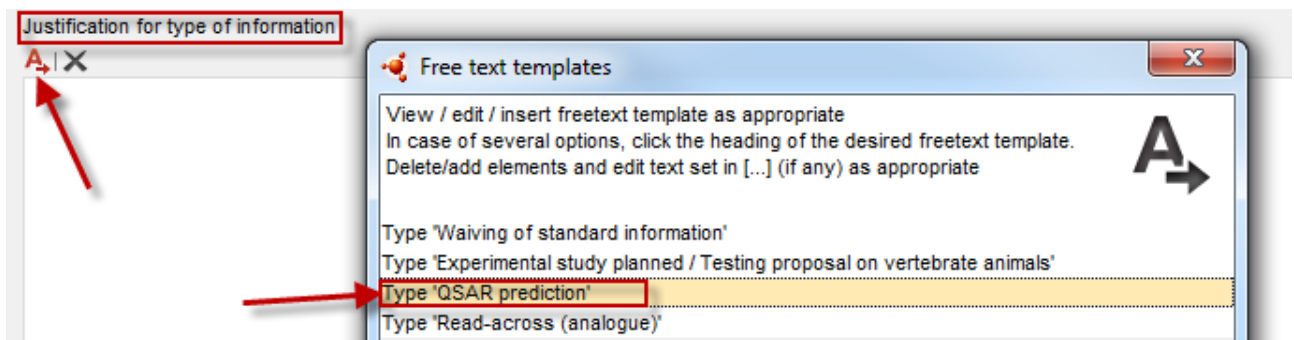
Study period

...

Reliability

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

- Laukā "Informācijas veida pamatojums" (*Justification for type of information*) var norādīt informāciju, kas ekvivalenta QMRF un QPRF veidnēs iekļautajai informācijai. Lai palīdzētu lietotājiem aizpildīt šo lauku, ir sniegts formulējuma paraugs brīvā tekstā, kas pieejams, noklikšķinot pogu  un izvēloties "QSAR prognozes veids" (*Type QSAR prediction*).



- Otra iespēja ir pievienot QMRF un QPRF veidnes, ko var izdarīt laukā "Pievienot pamatojumu" (*Attached justification*).

**Attached justification**

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

### Sadaļa "Datu avots" (*Data source*)

- Laukā "Nosaukums" (*Title*) norāda programmatūras nosaukumu un versiju un/vai publikācijas nosaukumu. Laukā "Gads" (*Year*) ir jānorāda programmatūras izlaišanas gads vai (Q)SAR modeļa publicēšanas gads. Bez tam laukā "Bibliogrāfiskie avoti" (*Bibliographic source*) ir jānorāda informācija par (Q)SAR modeli.
- Laukā "Piekļuve datiem" (*Data access*) sniedz informāciju par modeļa pieejamību.

**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    ...

### Sadaļa "Materiāli un metodes" (*Materials and methods*)

Ir jāaizpilda vai nu lauks "Vadlīnija" (*Guideline*) (tabulā "Testa vadlīnija" (*Test guideline*)), vai lauks "Metodes principi, ja netiek izmantota vadlīnija" (*Principles of method if other than guideline*).

- Laukā "Vadlīnija" lietotājs var atlasīt iespēju "Cita vadlīnija" (*Other guideline*) un ievadīt tekstu blakus laukā. Šis teksts var, piemēram, saturēt atsauci uz REACH vadlīnijām par QSAR R.6. vai testa vadlīnijām, ko izmanto, lai ģenerētu datus apmācības komplektam.
- Alternatīvs risinājums ir ievadīt papildu ziņas/atsauces par (Q)SAR modeli laukā "Metodes principi, kas nav vadlīnija" (*Principles of method other than guideline*).

**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

### Sadaļa "Testa materiāli" (*Test materials*)

- Laukā "Informācija par testa materiāliem" (*Test material information*) norāda saiti uz vielu, par kuru tika veikta attiecīgā prognoze.
- SMILES apzīmējumu norāda laukā "Specifiska informācija par pētījumā izmantotajiem testa materiāliem" (*Specific details on test material used for the study*).

**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

**PIEZĪME.** Reģistrētā viela var saturēt vairāk nekā vienu sastāvdaļu un/vai piemaisījumu. Šādos gadījumos varētu būt lietderīgi sagatavot individuālu mērķparametra izpētes ierakstu un (Q)SAR prognozes ziņošanas veidni (QPRF) katrai sastāvdaļai/piemaisījumam, lai katru ķīmisko vielu varētu aplūkot atsevišķi (ieteicams, ja sastāvdaļām ir atšķirīgas īpašības un tādēļ ir jāpiemēro atšķirīgi modeļi, novērtējums u. tml.).

### Sadaļā "Rezultāti un iztirzājums" (*Results and discussion*)

- Ar (Q)SAR modeli prognozētais rezultāts ir jāpaziņo strukturēto rezultātu laukos. Tas ļauj lietotājam automātiski pārsūtīt informāciju no šiem rezultātu laukiem uz ķīmiskās drošības pārskatu (CSR), ja tiek izmantota IUCLID pārskatu sagatavošanas funkcija. Aizpildāmo lauku saraksts sadaļā "Rezultāti un iztirzājums" mainās atkarībā no mērķparametra.

Tādēļ iesakām pārskatīt rokasgrāmatas nodaļu par to, kā sagatavot reģistrāciju un PPORD dokumentāciju (*How to prepare registration and PPORD dossiers*), kurā paskaidrots, kā jāievada rezultāti.

**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** ^

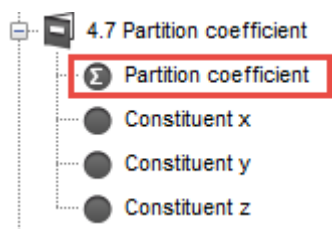
Normal Default font A B I U

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

- Ja nav iespējams aizpildīt visus strukturēto rezultātu laukus, kas nepieciešami, lai nokārtotu tehniskās pabeigšanas pārbaudi, tā vietā varat izmantot laukus "Piebildes" (*Remarks*) tabulā labajā pusē vai "Cita informācija par rezultātiem, tostarp tabulām" (*Any other information on results incl. tables*).

### Mērķparametra izpētes kopsavilkums

Bez tam, ja ir pieejams vairāk nekā viens mērķparametra izpētes ieraksts, ir ieteicams izveidot arī mērķparametra izpētes kopsavilkumu un sniegt konkrētā mērķparametra vispārēju novērtējumu. Ja lietotājs izmanto IUCLID pārskatu sagatavošanas funkciju, tas ļaus šo informāciju automātiski pārnest uz ķīmiskās drošības pārskatu (CSR).



## 4. Praktiski piemēri

Šajā nodaļā aprakstīts, kā izvērtēt QSAR prognožu uzticamību. Izvērtējums ir atkarīgs no programmatūras, kā arī interesējošā mērķparametra. Šajā nodaļā izmantotie piemēri ir ņemti no plaši pielietotām un brīvi pieejamām datorprogrammām. Tas, ka konkrētās datorprogrammas ir izmantotas šajos piemēros, nenozīmē, ka Eiropas Ķīmikāliju aģentūra tās iesaka.

Tradicionāli vienīgi eksperti izmanto QSAR. Šo praktisko piemēru mērķis ir palīdzēt mazāk pieredzējušiem lietotājiem izmantot un interpretēt QSAR vismaz attiecībā uz dažiem mērķparametriem (sk. piemērus).

Piemēros izmantotās datorprogrammas spēj prognozēt vairākus mērķparametrus. Tomēr katrā sniegtajā piemērā ar vienu programmu ir prognozēts tikai viens mērķparametrs (atbilstoši REACH prasībai). Vairumā gadījumu vienā datorprogrammā veiktas prognozes atšķirīgiem mērķparametriem tiek ziņotas līdzīgi, un arī to izvērtēšana tiek veikta līdzīgi.

Šajos piemēros ir prognozēti šādi četri mērķparametri:  $\log K_{ow}$ , viegla bioloģiskās noārdīšanās spēja, īstermiņa toksicitāte zivīm un akūta toksicitāte zīdītājiem. Šie mērķparametri tika atlasīti, lai atspoguļotu REACH regulas VII vai VIII pielikumā izklāstītās prasības, proti, vielas fizikāli ķīmiskās īpašības, izplatību vidē, ekotoksikoloģisko un toksikoloģisko informāciju.

### 4.1 Log $K_{ow}$ (EPI Suite)

#### a) Ievads

$n$ -Oktanola/ūdens sadalījuma koeficients ir REACH regulā iekļauta prasība attiecībā uz visām vielām, ko ražo vai importē daudzumos, kas pārsniedz vienu tonnu gadā (REACH regulas VII pielikums). To parasti izsaka kā logaritmisku vērtību, ko dēvē par "log  $K_{ow}$ " vai "log P".

log  $K_{ow}$  prognozēšanai ir pieejami daudzi QSAR modeļi. Viena no visplašāk izmantotajām datorprogrammām ir KOWWIN, kas ir daļa no EPI Suite. KOWWIN programmā izmanto "fragmenta konstantes" metodi, lai prognozētu  $K_{ow}$ . Fragmenta konstantes metodēs paredz sadalīt ķīmiskās vielas struktūru sīkākos strukturālos fragmentos (atomos vai lielākās funkcionālās grupās). Katram fragmentam piemīt iepriekš piešķirta koeficienta vērtība, ko dēvē par fragmenta konstanti. Prognozēto log  $K_{ow}$  vērtību iegūst, summējot visas fragmentu konstantes, kas parādās ķīmiskās vielas struktūrā.

Šīs rokasgrāmatas sastādīšanas laikā programmatūras EPI Suite™ jaunākā versija bija 4.11, un tā tika izmantota šajā piemērā.

Saite uz (Q)SAR programmatūru: <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>

#### b) Prognozes uzticamības pārbaudīšana

Informācija par QSAR modeli	Kur meklēt šo informāciju?	Kā lietot šo informāciju?
Algoritma apraksts	Vajadzīgo informāciju meklējiet KOWWIN palīdzības sadaļas <sup>3</sup> iedaļā "Metodoloģija" (Methodology).	Skatīt šīs praktiskās rokasgrāmatas 3.1. nodaļu.

<sup>3</sup> KOWWIN palīdzības sadaļu var atvērt, noklikšķinot uz cilnes "Palīdzība" (Help), kas atrodas KOWWIN loga augšmalā.



Statistika (derīgums un robustums)	Informācija ir sniegta <i>KOWWIN</i> palīdzības sadaļas iedaļā "Precizitāte un joma" ( <i>Accuracy &amp; Domain</i> ).	Skatīt šīs praktiskās rokasgrāmatas 3.1. nodaļu.
<b>Informācija par piemērojamības jomu</b>	<b>Kur meklēt šo informāciju?</b>	<b>Kā lietot šo informāciju?</b>
Vispārēja piemērojamības joma (modeļa apskatītās/neapspatītās ķīmisko vielu klases)	Pieejama <i>EPI Suite</i> pirmajā lapā (" <i>Plānotā pielietojuma joma: organiskas ķīmiskās vielas. Neorganiskas un metālorganiskas ķīmiskās vielas parasti neietilpst šajā jomā.</i> "), kā arī <i>KOWWIN</i> palīdzības sadaļas iedaļās "Jonizācija" ( <i>Ionisation</i> ) un "Cviterjonu apsvērumi" ( <i>Zwitterion Considerations</i> ).	Kā minēts šīs rokasgrāmatas 3.2. nodaļas 6. punktā, dažiem ķīmisko vielu veidiem ir jāpievērš īpaša uzmanība. <i>KOWWIN</i> satur dažus "labojumus" attiecībā uz jonizējamām un cviterjonu vielām, lai uzlabotu šo vielu zemo prognozējamību.
Deskriptora joma	Informācija ir sniegta <i>KOWWIN</i> palīdzības sadaļas iedaļā "Precizitāte un joma" ( <i>Accuracy &amp; Domain</i> ).	Lietotājam ir jāpārliedz, vai mērķa ķīmiskās vielas molekulmasa ir apmācības komplektā ietilpstošo savienojumu molekulmasa robežās (proti, starp 18 un 720).
Strukturālo fragmentu joma	<i>KOWWIN</i> rezultātu logā būs redzams saraksts ar fragmentiem (un to numuri), kas konstatēti mērķa ķīmiskajā vielā.  <i>KOWWIN</i> palīdzības funkcijas D pielikumā ir norādīts maksimālais fragmentu skaits katrā konkrētajā savienojumā, kas ietilpst apmācības komplektā.	Lietotājam ir jāpārbauda, vai numurs katram fragmentam, ko konstatē mērķa ķīmiskajā vielā (sk. kolonnu "NUM" <i>KOWWIN</i> rezultātu logā), nepārsniedz šā fragmenta maksimālo skaitu katrā konkrētajā savienojumā, kas ietilpst apmācības komplektā (sk. <i>KOWWIN</i> palīdzības D pielikuma kolonnu "Apmācības komplekts/maks." ( <i>Training set/Max</i> )).  Piezīmes par konkrētām apakšstruktūrām. – Dažām apakšstruktūrām <i>KOWWIN</i> parāda korekcijas koeficientus. Tādā gadījumā lietotājam ir jāveic tāda pati pārbaude, kā aprakstīts augstāk saistībā ar fragmentu skaitu un numuriem. – Dažām apakšstruktūrām koeficients jau ir aprēķināts (šādā gadījumā tas tiek paziņots piezīmes veidā <i>KOWWIN</i> rezultātu logā). Jāpatur prātā, ka šāds aprēķins piešķir kopējai prognozei papildu nenoteiktību.
<b>Apmācības komplekts un derīguma pārbaudes komplekts</b>	<b>Kur meklēt šo informāciju?</b>	<b>Kā lietot šo informāciju?</b>
	Apmācības un derīguma pārbaudes komplektus var	Lietotājam ir jāpārbauda, vai apmācības un derīguma pārbaudes komplektos nav

lejupielādēt, noklikšķinot uz saitēm, kas atrodas *KOWWIN* palīdzības sadaļas iedaļas "Precizitāte un joma" (Accuracy & Domain) apakšā.

Noklikšķinot uz pirmās saites, atvērsies *Excel* tabula ar ķīmisko vielu nosaukumiem un eksperimentālajām un aprēķinātajām log  $K_{ow}$  vērtībām:

<http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm>.

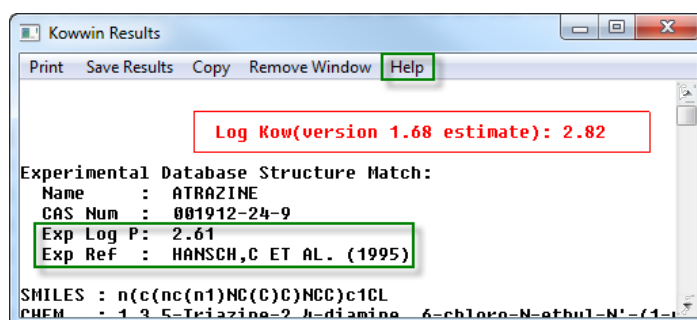
Otra saite satur SDF failu, kurā iekļauta tāda pati informācija kā *Excel* tabulā, bet kurš papildināts ar struktūras informāciju <sup>4</sup>:

[http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData\\_ISIS\\_SDF.htm](http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm)

tuvu analogu, meklējot vai nu manuāli *Excel* tabulā, vai automātiski SDF failā). Konstatējot tuvus analogus, lietotājam ir jāpārbauda, cik labi *KOWWIN* ir tos prognozējis.

### c) Papildu informācija par *EPI Suite*

- *EPI Suit* palīdzības (*Help*) failu satura rādītājs nav tieši tāds pats kā citām aprēķinu datorprogrammām (piemēram, *KOWWIN*, *BIOWIN* u. tml.). Tādēļ lietotājam ir jāizskata katrs konkrētais palīdzības fails, lai atrastu prognozes uzticamības pārbaudīšanai nepieciešamo informāciju (sk. tabulu augstāk, kurā sniegts piemērs no *KOWWIN*).
- Vairākas *EPI Suite* datorprogrammas spēj parādīt mērķa ķīmiskās vielas eksperimentālo rezultātu, ja šī viela ietilpst apmācības vai derīguma pārbaudes komplektā. Piemēram, *KOWWIN* satur datubāzi ar aptuveni 13 500 eksperimentu log  $K_{ow}$ , un, ja datubāzē ir pieejama attiecīgās mērķa ķīmiskās vielas eksperimenta log  $K_{ow}$  vērtība, tad tā parādīs rezultātu logā (*Results*) (sk. zaļo rāmi zemāk redzamajā attēlā). Šādā gadījumā šos eksperimentu datus un *EPI Suite* aprēķinu ir ieteicams ziņot divos dažādos mērķparametru izpētes ierakstos.



<sup>4</sup> Ir pieejami daudzi rīki, ar kuru palīdzību var skatīt SDF failus. Šie rīki ļauj lietotājiem vizualizēt ķīmiskās vielas, meklēt tuvākos strukturālos analogus vai meklēt konkrētas apakšstruktūras. Daži no šiem rīkiem ir brīvi pieejami (piemēram, *Knime* vai *ESAO QSAR Toolbox*).

## 4.2 Viegla bioloģiskās noārdīšanās spēja (VEGA)

### a) Ievads

Viegla bioloģiskās noārdīšanās spēja ir REACH regulā iekļauta prasība attiecībā uz visām vielām, ko ražo vai importē daudzumos, kas pārsniedz vienu tonnu gadā (REACH regulas VII pielikums). Galvenais viegla bioloģiskās noārdīšanās spējas testa iznākums ir ķīmiskās vielas klasifikācija vai nu par tādu, kas "bioloģiski viegli noārdās", vai tādu, kas "bioloģiski viegli nenoārdās".

VEGA platforma satur vairākus QSAR modeļus dažādiem mērķparametriem. Viens no šiem modeļiem spēj prognozēt viegla bioloģiskās noārdīšanās spēju (modeļi ir izstrādājis Mario Negri Farmakoloģiskās pētniecības institūts). Modeļa pamatā ir strukturāli brīdinājumi.


Šajā modelī ietilpst četri apakšstruktūru (piemēram, fragmentu) komplekti, un šie komplekti ir klasificēti šādi: "bioloģiski viegli nenoārdās", "iespējami bioloģiski viegli nenoārdās", "bioloģiski viegli noārdās" un "iespējami bioloģiski viegli noārdās". Mērķa ķīmiska viela vienmēr tiek uzskatīta par bioloģiski nenoārdāmu, ja tiek konstatēts vismaz viens ar viegla bioloģisku nenoārdāmību saistīts fragments.

Šīs rokasgrāmatas sastādīšanas laikā programmatūras VegaNIC jaunākā versija bija 1.1.0, un tā tika izmantota šajā piemērā.

Saite uz (Q)SAR programmatūru: <http://www.vega-qsar.eu/>

### b) Prognozes uzticamības pārbaudīšana

Informācija par (Q)SAR modeli	Kur meklēt šo informāciju?	Kā lietot šo informāciju?
Algoritma apraksts	Pieejama "Viegla bioloģiskās noārdīšanās modeļa ceļvedī" ( <i>Guide to Ready Biodegradability Model</i> ) <sup>5</sup> (sk. 1.2., 1.4. un 1.5. nodaļu).	Skatīt šīs praktiskās rokasgrāmatas 3.1. nodaļu.
Statistika (derīgums un robustums)	Pieejama "Viegla bioloģiskās noārdīšanās modeļa ceļvedī" ( <i>Guide to Ready Biodegradability Model</i> ) (sk. 1.6. nodaļu).	Skatīt šīs praktiskās rokasgrāmatas 3.1. nodaļu.

<sup>5</sup> Ceļvedi var lejupielādēt programmatūrā VEGA, noklikšķinot uz cilnes "ATLASĪT" (*Select*), pēc tam uz cilnes "Vide" (*Environ*) un pēc tam uz jautājuma zīmes ikonai  blakus vienumam "Viegla bioloģiskās noārdīšanās modelis (IRFMN)" (*Ready Biodegradability model (IRFMN)*).


Informācija par piemērojamības jomu	Kur meklēt šo informāciju?	Kā lietot šo informāciju?
Vispārēja piemērojamības joma (modeļa apskatītās/neapskatītās ķīmisko vielu klases)	Daļēji pieejama VEGA prognožu pārskatā.	<p>Ja VEGA pārskata 1. nodaļā ir redzamas mazāk par trim zelta zvaigznēm, tas nozīmē, ka attiecībā uz prognozi ir konstatēta vismaz viena problēma, tādēļ šī prognoze var nebūt uzticama. Tādā gadījumā lietotājam ir rūpīgi jāizpēta šī problēma. Sīkāks konstatēto problēmu izklāsts ir sniegts VEGA pārskata 3.2. nodaļā.</p> <p>Bez tam, kā minēts šīs rokasgrāmatas 3.2. nodaļas 6. punktā, dažiem ķīmisko vielu veidiem ir jāpievērš īpaša uzmanība.</p>
Deskriptora joma	Nav piemērojama, jo modelis ir balstīts tikai uz fragmentiem/strukturāliem brīdinājumiem.	<p>Modeļa apmācības komplekts ir balstīts uz testiem, kas veikti atbilstoši ESAO vadlīnijām Nr. 301C. Izmantojot šīs vadlīnijas, dažām vielām iegūtais rezultāts nav bijis uzticams (piemēram, vielām ar zemu šķīdību ūdenī, gaistošām vai absorbējošām vielām). Tādēļ, ja mērķa vielai ir zema šķīdība ūdenī, augsts tvaika spiediens vai augsts log <math>K_{oc}</math>, tad lietotājam jāpatur prātā, ka prognoze var būt kļūdaina.</p> <p>Bez tam lietotājam ir jāpārbauda, vai apmācības komplektā nav tuvu analogu (it īpaši gadījumā, ja mērķa ķīmiskajai vielai ir liela molekulmasa).</p>
Strukturālo fragmentu joma	Pieejama Vieglas bioloģiskas noārdīšanas modeļa ceļvedī ( <i>Guide to Ready Biodegradability Model</i> ) un VEGA prognozes pārskatā.	<p>Ja mērķa ķīmiskā viela nesatur nevienu no fragmentiem, kas uzskaitīti modeļa ceļveža 1.4. un 1.5. nodaļā, tad ar šo rīku nevar sagatavot prognozi.</p> <p>Turklāt, ja VEGA prognozes pārskata 3.2. nodaļā pie atzīmes "Ap atomu centrētu fragmentu līdzības pārbaude" (<i>Atom Centred Fragments similarity check</i>) ir norādīts ACF indekss <math>&lt;1</math>, tas var nozīmēt, ka ir vismaz viens ap atomu centrēts mērķa ķīmiskās vielas fragments, kurš nav atrasts apmācības komplekta savienojumos (vai kurš ir reti sastopams). Tādā gadījumā lietotājam ir jānoskaidro, vai šiem trūkstošajiem/reti sastopamajiem fragmentiem (kas uzskaitīti pārskata 4.1. punktā, ja tādi ir) var būt ietekme uz bioloģisku noārdīšanos.</p>

Apmācības komplekts un derīguma pārbaudes komplekts	Kur meklēt šo formāciju?	Kā lietot šo informāciju?
	Pieejama failā ar nosaukumu "Apmācības komplekts (parasts teksts ar SMILES)" ( <i>Training set (plain text with SMILES)</i> ) <sup>6</sup> .	Šis fails satur apmācības komplekta savienojumu un testu komplekta savienojumu <i>SMILES</i> .  <i>VEGA</i> pārskata 3.1. nodaļā ir uzskaitīti vislīdzīgākie savienojumi, kas konstatēti apmācības komplektā un testu komplektā. Lietotājam ir jāpārbauda šajā nodaļā sniegtā informācija, lai pārlicinātos, vai šie savienojumi nav ļoti līdzīgi mērķa ķīmiskajai vielai un vai eksperimenta iznākums sakrīt ar prognozi.

### c) Papildu informācija par *VEGA*

Ja apmācības komplektā vai testu komplektā ir pieejami eksperimentu rezultāti attiecībā uz mērķa ķīmisko vielu, šos datus norāda *VEGA* sagatavotajā pārskatā (pārskata 1. nodaļā). Tādā gadījumā lietotājam ir jāmeklē papildu informācija par šo testu, piemēram, meklējot informāciju par šo eksperimentālo testu rīkā *QSAR Toolbox*, un jāiekļauj šā testa informācija mērķparametra izpētes ierakstā, kas veltīts tikai šim eksperimentālajam pētījumam.

---

<sup>6</sup> Failu var lejupielādēt programmatūrā *VEGA*, noklikšķinot uz cilnes "ATLASĪT" (*Select*), pēc tam uz cilnes "Vide" (*Environ*) un pēc tam uz jautājuma zīmes ikonas  blakus vienumam "Viegļas bioloģiskās noārdīšanas modelis (*IRFMN*)" (*Ready Biodegradability model (IRFMN)*).

### 4.3 Īstermiņa toksicitāte zivīm (ECOSAR)

#### a) Ievads

Īstermiņa toksicitātes izpēte zivīm ir REACH regulā iekļauta prasība attiecībā uz visām vielām, ko ražo vai importē daudzumos, kas pārsniedz 10 tonnas gadā (REACH regulas VIII pielikums). Atvasināmais mērķparametrs ir LC<sub>50</sub> — koncentrācija, kas ir letāla 50 % zivju.

Ekoloģisko struktūras un aktivitātes attiecību (ECOSAR) klases programma ir tādu QSAR modeļu kopums, ar kuriem aprēķina toksicitāti ūdens vidē, tostarp, īstermiņa toksicitāti zivīm. Lielākā daļa ECOSAR modeļu ir balstīti uz attiecību starp log  $K_{ow}$  un toksicitāti (LC<sub>50</sub> vai EC<sub>50</sub>), un tie ņem vērā dažādas strukturālas klases.

**PIEZĪME.** Runājot par *EPI Suite* un *ECOSAR*, *ECOSAR* ir izstrādāta un tiek uzturēta kā atsevišķa programma. Lai gan jaunākā *ECOSAR* versija (v.1.11) ir iekļauta jaunākajā *EPI Suite* versijā (v.4.11), tomēr joprojām ir ieteicams izmantot atsevišķo *ECOSAR* programmu, jo gadījumā, ja ir pieejama mērķa ķīmiskās vielas eksperimentālā vērtība, programma par to informē lietotāju, savukārt *EPI Suite* integrētajai *ECOSAR* versijai šādas funkcijas nav.

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

#### b) Prognozes uzticamības pārbaudīšana

Informācija par (Q)SAR modeli	Kur meklēt šo informāciju?	Kā lietot šo informāciju?
Algoritma apraksts	Pieejama <i>ECOSAR</i> palīdzības sadaļas <sup>7</sup> iedaļā "QSAR klases atsauces dokumentu interpretēšana" ( <i>Interpreting QSAR Class Ref Docs</i> ), kā arī katrā dažādo ķīmisko vielu klašu "QSAR vienādojuma dokumentā" ( <i>QSAR Equation Document</i> ).	Skatīt šīs praktiskās rokasgrāmatas 3.1. nodaļu.
Statistika (derīgums un robustums)	Pieejama <i>ECOSAR</i> palīdzības sadaļā katrā dažādo ķīmisko vielu klašu "QSAR vienādojuma dokumentā".	Skatīt šīs praktiskās rokasgrāmatas 3.1. nodaļu. Piemēram, lietotājam ir jāpārbauda: <ul style="list-style-type: none"> <li>– vai <math>R^2</math> (tas ir, korelācijas vai determinācijas koeficients) nav pārāk zems (piemēram, ne zemāks par 0,7);</li> <li>– vai datu punkti nav pārāk zemi. Tas ir īpaši svarīgi, jo dažas <i>ECOSAR</i> klases satur tikai vienu vai dažus datu punktus, tāpēc prognozes var nebūt uzticamas;</li> <li>– vai lineārā regresija nebalstās uz izkļiedētiem datu punktiem.</li> </ul>

<sup>7</sup> *ECOSAR* palīdzības sadaļu var atvērt, noklikšķinot uz cilnes "Palīdzība" (*Help*), kas atrodas *ECOSAR* loga augšmalā.

Informācija par piemērojamības jomu	Kur meklēt šo informāciju?	Kā lietot šo informāciju?
<p>Vispārēja piemērojamības joma (modeļa apskatītās/neapskatītās ķīmisko vielu klases)</p>	<p>Pieejama ECOSAR palīdzības sadaļas iedaļās "Ķīmiskas vielas, kurām nav jāveic profilēšana" (<i>Chemicals that should not be profiled</i>), "Virsmaktīvas vielas" (<i>Surfactants</i>) un "Īpašas ECOSAR klases/krāsvielas" (<i>Special ECOSAR classes/dyes</i>).</p>	<p>Lietotājam ECOSAR programmā ir jāpārbauda, vai interesējošā ķīmiskā viela nav starp tām, kurām nav jāveic profilēšana, un vai tai nav jāveic prognoze, izmantojot īpašu ECOSAR klasi.</p> <p>Turklāt neaizmirstiet, ka lielākā daļa ECOSAR modeļu ir balstīti uz attiecībām starp <math>\log K_{ow}</math> un toksicitāti (<math>LC_{50}</math> vai <math>EC_{50}</math>) un tajos apskata ķīmisko vielu uzņemšanu ūdens fāzes laikā.</p> <p>Īpaši hidrofobisku vai izteikti absorbējošu vielu gadījumā uzņemšana ar pārtiku var vienlaikus būt arī būtisks iedarbības ceļš.</p> <p>Bez tam vielas citas īpašības var aktivizēt atsevišķus darbības režīmus (piemēram, viela ir reaģētspējīgāka, ja tā piesaista proteīnus).</p> <p>Visbeidzot, jāpatur prātā, ka dažas ķīmisko vielu klases, kas uzrāda pārāk lielu toksicitāti (salīdzinājumā ar toksicitātes pamata modeli), vēl nav iekļautas ECOSAR programmā.</p>
<p>Deskriptora joma</p>	<p>Pieejama ECOSAR palīdzības sadaļā katrā dažādo ķīmisko vielu klašu "QSAR vienādojuma dokumentā", kā arī ECOSAR rezultātu logā.</p>	<p>Lietotājam ir jāpārbauda, vai mērķa ķīmiskās vielas molekulmasa nepārsniedz 1000. Mērķa ķīmiskās vielas molekulmasa ir parādīta ECOSAR rezultātu logā.</p> <p>Ja savienojuma <math>\log K_{ow}</math> pārsniedz konkrētās klases modeļa maksimālo <math>\log K_{ow}</math> (piemēram, 96 stundu <math>LC_{50}</math> zivīm maksimālais <math>\log K_{ow}</math> dažādu klašu modeļiem atšķiras un ir robežās no 2,6 līdz 8,2, bet bieži 5) vai ja prognozētā ietekme (piemēram, 96 stundu <math>LC_{50}</math> zivīm) pārsniedz savienojuma šķīdību ūdenī, tad prognoze var būt neuzticama, un atbilstošāki varētu būt dati par ilgtermiņa toksicitāti. Sīkākas instrukcijas par to, kā veicama šo punktu pārbaude, ir sniegtas turpinājumā c) apakšpunktā.</p>

Strukturālo fragmentu joma	Nosakāma pēc katra dažādo ķīmisko vielu klašu "QSAR vienādojuma dokumenta" (izņemot īpašas krāsvielu un virsmaktīvo vielu klases).	Katrs "QSAR vienādojuma dokuments" nodrošina attiecīgā klases modeļa apmācības komplektu. Šajos apmācības kompleksos ir norādīti CAS numuri un ķīmisko vielu nosaukumi (ja vien tie nav noteikti par konfidenciāliem (konfidenciāla komercinformācija)).  Meklēšana apmācības kompleksos ir jāveic manuāli, jo komplekti nav sastādīti tā, lai meklēšanu varētu veikt strukturēti.  Ir pieejamas datorprogrammas <sup>8</sup> , kas palīdz lietotājiem noskaidrot ķīmisko vielu struktūru. Jāpiebilst, ka pilnīgu modeļa strukturālo jomu nav iespējams noteikt, ja apmācības komplektā ir savienojumi, kas satur konfidenciālu komercinformāciju.
<b>Apmācības komplekts un derīguma pārbaudes komplekts</b>	<b>Kur meklēt šo informāciju?</b>	<b>Kā lietot šo informāciju?</b>
	Visu modeļu apmācības komplekti (izņemot īpašām krāsvielu un virsmaktīvo vielu klasēm) ir pieejami katras ķīmiskās vielas klases "QSAR vienādojuma dokumentā".  Tomēr daži apmācības komplektā ietilpstošie savienojumi ir noteikti par konfidenciāliem (konfidenciāla komercinformācija).  <i>ECOSAR</i> programmā nav derīguma (pārbaudes) komplektu <sup>9</sup> .	Lietotājam ir jāpārbauda, vai īpašās klases modeļa apmācības komplektā nav tuvu analogu (balstoties uz pieejamajiem CAS numuriem vai ķīmisko vielu nosaukumiem).  Konstatējot tuvus analogus, lietotājam ir jāsalīdzina to prognozētās un eksperimentā iegūtās vērtības.

### c) Papildu informācija par ECOSAR

- *ECOSAR* programmatūrā visas prognozes (izņemot attiecībā uz virsmaktīvām vielām un

<sup>8</sup> Ir pieejamas vairākas datorprogrammas, kas ļauj lietotājiem atvasināt ķīmisko vielu struktūru, balstoties uz vielas CAS numuru vai nosaukumu. Dažas no šīm datorprogrammām ir brīvi pieejamas (piemēram, *Chemspider* vai *ESAO QSAR Toolbox*).

<sup>9</sup> Tomēr tajā ir pieejamas vairākas zinātniski recenzētas publikācijas, kurās izvērtēta *ECOSAR* ārējā veiktspēja.



krāsvielām) ir balstītas uz log  $K_{ow}$ . Pēc noklusējuma  $K_{ow}$  aprēķinu ECOSAR veic ar KOWWIN palīdzību. Tomēr, ja lietotājam ir pieejama uzticami izmērīta log  $K_{ow}$  vērtība, tā ir jāievada attiecīgajā laukā datu ievades ekrānā (sk. attēlu). Šī vērtība tiek ņemta vērā modelī un samazina prognozes nenoteiktību.

- Ja apmācības komplektā mērķa ķīmiskajai vielai ir pieejams eksperimentu rezultāts, tad šie dati ir redzami ECOSAR rezultātu logā (sk. attēlā tabulu "ECOSAR apmācības komplektā pieejamie izmērītie dati" (*Available Measured Data from ECOSAR Training Set*)). Tādā gadījumā šos eksperimentu datus un ECOSAR aprēķinu ir ieteicams ziņot divos dažādos mērķparametru izpētes ierakstos.

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

- Ja savienojums ir iedalīts konkrētā klasē (piemēram, klasē "Aldehīdi, mono"), tad ir jāņem vērā arī šīs klases iedarbības līmenis, ne tikai klases "Neitrālas organiskas vielas" līmenis (proti, toksicitātes bāzes potenciāls). Kopumā, ja programma ir konstatējusi vairākas klases, ir ieteicams izmantot vispiesardzīgāko iedarbības līmeni no jebkuras no šīm klasēm (un ņemt vērā šo dažādo klašu potenciālo sinerģisko toksicitātes iedarbību).
- Katrai klasei ir savi raksturīgi QSAR vienādojuma dokumenti, un daži no tiem sadaļās "PIEMĒROJAMĪBA" (*Application*) un "IEROBEŽOJUMI" (*Limitations*) satur vairāk informācijas nekā citi (sk. piemērus zemāk). Tādēļ lietotājiem ir rūpīgi jāizlasa tās klases/mērķparametra QSAR vienādojuma dokuments, attiecībā uz kuru viņi vēlas veikt prognozi.

**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.

- Kā norādīts b) apakšpunkta tabulā (sk. deskriptoru jomu), ja savienojuma log  $K_{ow}$  pārsniedz konkrētās klases modeļa maksimālo log  $K_{ow}$  vai ja prognozētā ietekmes vērtība pārsniedz savienojuma šķīdību ūdenī, tad prognoze var būt neuzticama (sk. ECOSAR rezultātu logu zemāk).

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

**Values used to Generate ECOSAR Profile**

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

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

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.

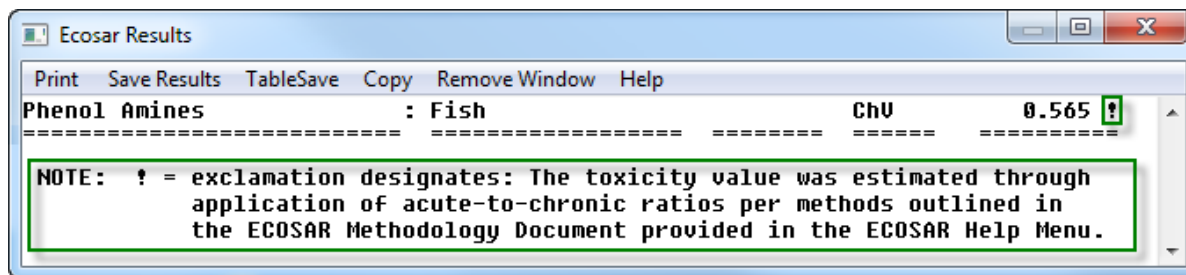
**Class Specific LogKow Cut-Offs**

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)

- ECOSAR programmatūrā ir iespējams prognozēt ekotoksicitātes hroniskās vērtības (ChV). Tomēr lietotājiem ir jāpievērš uzmanība turpmāk minētajiem aspektiem.
  - (Q)SAR modeļi, kas ir pieejami šo hronisko vērtību prognozēšanai, bieži vien ir balstīti uz maziem vai ļoti maziem apmācības komplektiem.
  - Hroniskā vērtība (ChV) tiek definēta kā nenovērojamās ietekmes koncentrācijas (NOEC) un zemākās novērojamās ietekmes koncentrācijas (LOEC) vidējā ģeometriskā vērtība. Tomēr saskaņā ar REACH regulu nenovērojamās ietekmes koncentrācija ir ietekmes koncentrācija, ko izmanto, lai izvērtētu datus par ilgtermiņa toksicitāti ūdens vidē dzīvojošiem organismiem. Nenovērojamās ietekmes koncentrāciju atvasina, ChV dalot ar  $\sqrt{2}$ .
  - Ja klasē trūkst mērītu datu, ECOSAR programmatūra izmanto "akūts-hronisks" koeficientus (ACR). Šādi veiktas prognozes ECOSAR rezultātu logā ir apzīmētas ar izsaukuma zīmi (!) (sk. ekrānuzņēmumu zemāk), un tās jāvērtē piesardzīgi.



#### 4.4 Akūta toksicitāte žurkām (T.E.S.T.)

##### a) Ievads

Akūta perorāla toksicitāte ir REACH regulā iekļauta prasība attiecībā uz visām vielām, ko ražo vai importē daudzumos, kas pārsniedz vienu tonnu gadā (REACH regulas VII pielikums). Piemērotākā izmēģinājuma suga saskaņā ar ESAO testu vadlīnijām ir žurkas, bet noskaidrojamais mērķparametrs ir LD<sub>50</sub> (ko parasti izsaka kā mg/kg ķermeņa svara).

Lielākā daļa datorprogrammu, ko izmanto akūtas perorālas toksicitātes prognozēšanai, ir pieejamas par maksu, izņemot T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool), ko bez maksas nodrošina ASV Vides aizsardzības aģentūra. Šis rīks piedāvā šādas četras dažādas metodes, lai prognozētu akūtu perorālu toksicitāti žurkām: hierarhijas, FDA, "tuvākā kaimiņa" un vienprātības metode.

Ar vienprātības metodi iespējams prognozēt toksicitāti, vienkārši aprēķinot vidējo vērtību no pārējo trīs metožu (hierarhijas, FDA un "tuvākā kaimiņa") prognozētajām toksicitātes vērtībām.

Ieteicams izmantot tieši vienprātības metodi, jo tā ir uzrādījusi labākos rezultātus attiecībā uz prognožu precizitāti un izmantojamību, salīdzinot ar pārējām trim metodēm. Lai pārbaudītu ar vienprātības metodi iegūto prognožu uzticamību, lietotājam ir jāizvērtē pārējo trīs metožu uzticamība. Šajā nolūkā turpinājumā redzamajā tabulā ir sniegta informācija par visām četrām metodēm.

Šīs rokasgrāmatas sastādīšanas laikā programmatūras T.E.S.T. jaunākā versija bija 4.1, un tā tika izmantota šā piemēra sagatavošanā.

Saite uz (Q)SAR programmatūru: <http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>

## b) Prognozes uzticamības pārbaudīšana

Informācija par (Q)SAR modeli	Kur meklēt šo informāciju?	Kā lietot šo informāciju?
Algoritma apraksts	Pieejams <i>T.E.S.T.</i> lietotāja rokasgrāmatas <sup>10</sup> 1.2. un 2.2. nodaļā ar nosaukumu "QSAR metodoloģija" ( <i>QSAR methodologies</i> ).	Plašs minēto četru metožu apraksts ir sniegts lietotāja rokasgrāmatas 2.2. nodaļā. Jāņem vērā, ka neviena no metodēm neparedz mehānisku interpretāciju.  Hierarhijas un <i>FDA</i> metodes balstās uz grupējošiem un ģenētiskiem algoritmiem, kuri sastāda vienādojumus (un deskriptorus), kas mainās atkarībā no mērķa ķīmiskās vielas.  "Tuvākā kaimiņa" metodes prognozētā toksicitāte ir apmācības komplektā konstatēto trīs līdzīgāko ķīmisko vielu (strukturālo analogu) toksicitātes vidējā vērtība.
Statistika (derīgums un robustums)	Pieejama <i>T.E.S.T.</i> lietotāja rokasgrāmatas 2.2.1., 2.2.2., 2.3.1. un 4.4.1. nodaļā.	Lietotāja rokasgrāmatas 4.4.1. nodaļā ir norādīts, ka $R^2$ ir mazāks par 0,6 ar hierarhijas, <i>FDA</i> un "tuvākā kaimiņa" metodēm un ka $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ ir lielāks par 0,1 ar visām četrām metodēm.  Tādēļ šīs metodes neatbilst nosacījumiem par pieņemamu prognozēšanas spēju, kas uzskaitīti <i>T.E.S.T.</i> lietotāja rokasgrāmatas 2.3.1. nodaļā.  Turklāt lietotāja rokasgrāmatas 4.4.1. nodaļā ir teikts, ka "[p]rognozēšanas statistikas rādītāji attiecībā uz šo mērķparametru nebija tik labi kā rādītāji citiem mērķparametriem. Tas nepārsteidz, jo šim mērķparametram ir augstāka eksperimentālā nenoteiktības pakāpe un ir pierādījies, ka šo mērķparametru ir daudz grūtāk prognozēt nekā citus".
Informācija par piemērojamības jomu	Kur meklēt šo informāciju?	Kā lietot šo informāciju?

<sup>10</sup> Lietotāja rokasgrāmatu var atvērt, noklikšķinot uz cilnes "Palīdzība" (*Help*), kas atrodas *T.E.S.T.* loga augšējā labajā stūrī.

<p>Vispārēja piemērojamības joma (modeļa apskatītās/neapskatītās ķīmisko vielu klases)</p>	<p>Pieejama <i>T.E.S.T.</i> lietotāja rokasgrāmatas 3.4. nodaļā.</p>	<p>Piemēram, lietotāja rokasgrāmatas 3.4. nodaļā ir teikts, ka "<i>sāļi, nedefinēti izomēru maisījumi, polimēri vai maisījumi tika izņemti [no apmācības komplekta]</i>".</p> <p>Tādēļ šiem vielu veidiem nav jāizdara prognozes ar <i>T.E.S.T.</i> programmatūru.</p>
<p>Deskriptora joma</p>	<p>Informācija ir pieejama <i>T.E.S.T.</i> lietotāja rokasgrāmatā (2.1. un 2.2.1., 2.2.2. nodaļā).</p>	<p>Ar hierarhijas un <i>FDA</i> metodēm atkarībā no mērķa ķīmiskās vielas modeļa vienādojumā var izmantot 797 deskriptorus.</p> <p>Šīs metodes sagatavo prognozi tikai tad, ja mērķa ķīmiskā viela ir klasterī ietilpstošo ķīmisko vielu deskriptoru vērtību robežās (deskriptoriem, kuri parādās klastera modelī).</p> <p>Ja izmanto "tuvākā kaimiņa" metodi, <i>T.E.S.T.</i> neņem vērā deskriptoru atšķirības starp mērķa ķīmisko vielu un tās strukturālajiem analogiem.</p> <p>Lai paaugstinātu šo trīs metožu sniegto prognožu uzticamību, lietotājs varētu potenciāli pārbaudīt, vai mērķa ķīmiskā viela iekļaujas klasterī ietilpstošo savienojumu (vai trīs "tuvāko kaimiņu") log <math>K_{ow}</math> un molekulmasas robežās.</p>
<p>Strukturālo fragmentu joma</p>	<p>Informācija par šo tematu ir pieejama <i>T.E.S.T.</i> lietotāja rokasgrāmatā (sk. 2.2.1. un 2.2.2. nodaļu).</p>	<p>Hierarhijas un <i>FDA</i> metodes sniedz prognozi tikai tad, ja klasterī ietilpstošajiem savienojumiem ir vismaz viens paraugs katram mērķa ķīmiskajā vielā ietilpstošajam fragmentam.</p> <p>Attiecībā uz "tuvākā kaimiņa" metodi <i>T.E.S.T.</i> neņem vērā strukturālās atšķirības starp mērķa ķīmisko vielu un tās strukturālajiem analogiem.</p> <p>Tādēļ lietotājam tas ir jāpārbauda, apskatot <i>T.E.S.T.</i> programmatūras sagatavoto pārskatu.</p>
<p><b>Apmācības komplekts un derīguma pārbaudes komplekts</b></p>	<p><b>Kur meklēt šo informāciju?</b></p>	<p><b>Kā lietot šo informāciju?</b></p>

	<p>Visu četru metožu rezultātu pārskatos ir redzamas prognozes attiecībā uz vislīdzīgākajām ķīmiskajām vielām, kas ietilpst derīguma pārbaudes komplektā (proti, prognozes komplektā vai ārējā testa komplektā), kam seko prognozes attiecībā uz vislīdzīgākajām ķīmiskajām vielām apmācības komplektā.</p> <p>Apmācības komplektu un derīguma pārbaudes komplektu var lejupielādēt SDF failu formātā, noklikšķinot uz saites šīs vietnes apakšdaļā:  <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>Attiecībā uz prognozēm, kas veiktas analogiem, kuri ietilpst derīguma pārbaudes un apmācības komplektos, lietotājam katras metodes rezultātu pārskatā ir jāpārbauda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vai šīs prognozētās vērtības ir tuvas eksperimentu vērtībām, un</li> <li>• vai šo analogu vidējā absolūtā kļūda nav lielāka par visa komplekta vidējo absolūto kļūdu (tas tiek atzīmēts ar sarkanu rūtiņu, nevis zaļu).</li> </ul>
--	---	---

### c) Papildu informācija par *T.E.S.T.*

- Ja apmācības komplektā vai derīguma pārbaudes komplektā (proti, prognozes komplektā vai ārējā testa komplektā) ietilpstošai mērķa ķīmiskajai vielai ir pieejams eksperimentāls rezultāts, tad šie dati ir redzami *T.E.S.T.* rezultātu pārskatā (sk. piezīmi "aNote" zemāk redzamajā ekrānuzņēmumā). Lietotājs var pārbaudīt šo eksperimentu vērtību, noklikšķinot uz avota nosaukuma (zemāk redzamajā piemērā, noklikšķinot uz "*ChemidPlus*"). Tādā gadījumā šos eksperimentu datus un *T.E.S.T.* aprēķinu ir ieteicams ziņot divos dažādos mērķparametru izpētes ierakstos.

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.

- Dažas metodes (hierarhijas, *FDA* un grupas pienesuma metode) rezultātu pārskatā veido "prognozes intervālu" (proti, 90 % uzticamības intervālu). Izmantojot šīs metodes, lietotājam ir jāpārlicinās, vai šis intervāls nepārklājas ar kādu no regulējumā noteiktajām robežvērtībām (piemēram, *CLP*, noturīgu, bioakumulatīvu un toksisku (*PBT*) vielu robežvērtībām vai riska novērtējuma robežvērtībām).

## 1. papildinājums. Ar REACH regulā noteiktajiem mērķparametriem saistītie QSAR modeļi

Šajā papildinājumā uzskaitītās QSAR datorprogrammas ir plaši pazīstamas, un papildinājuma mērķis ir informēt REACH reģistrētājus par katram REACH mērķparametram pieejamajiem QSAR modeļiem. Tomēr šis saraksts nav uzskatāms nedz par pilnīgu pieejamo programmu sarakstu, nedz par oficiāli apstiprinātu QSAR modeļu sarakstu. Pagaidām lielāko daļu toksikoloģiskās un ekotoksikoloģiskās informācijas, kas jāsniedz saskaņā ar REACH regulu, tikai retos gadījumos ir iespējams sagatavot, paļaujoties vienīgi uz QSAR prognozēm.

### a. Fizikāli ķīmiskie mērķparametri

Mērķparametrs	Programmrīks	Modeļi/moduļi	Bezmaksas vai par maksu
Kušanas/sasalšanas temperatūra	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>MPBPVP</i>	Bezmaksas
Viršanas temperatūra	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>MPBPVP</i>	Bezmaksas
	<i>T.E.S.T.</i> ASV Vides aizsardzības aģentūra	Viršanas temperatūra normālos apstākļos	Bezmaksas
	<i>ACD/Percepta (ACD/Labs)</i>	Viršanas temperatūras/tvaika spiediena modulis	Par maksu
Relatīvais blīvums	<i>T.E.S.T.</i> ASV Vides aizsardzības aģentūra	Blīvums	Bezmaksas
Tvaika spiediens	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>MPBPVP</i>	Bezmaksas
	<i>T.E.S.T.</i> ASV Vides aizsardzības aģentūra	Tvaika spiediens pie 25 °C	Bezmaksas
	<i>ACD/Percepta (ACD/Labs)</i>	Viršanas temperatūras/tvaika spiediena modulis	Par maksu
Virsmas spraigums	<i>T.E.S.T.</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Virsmas spraigums pie 25 °C	Bezmaksas
Šķīdība ūdenī	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>WSKOW</i> un <i>WATERNT</i>	Bezmaksas
	<i>T.E.S.T.</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Šķīdība ūdenī pie 25 °C	Bezmaksas
	<i>ACD/Percepta (ACD/Labs)</i>	Modulis šķīdībai ūdenī	Par maksu
	<i>ADMET Predictor (Simulations Plus)</i>	Fizikāli ķīmiskais un biofarmaceutiskais modulis	Par maksu
	<i>Discovery Studio (Accelrys)</i>	<i>ADMET</i> deskriptori	Par maksu
Sadalīšanās koeficients (log <i>K<sub>ow</sub></i> )	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>KOWWIN</i>	Bezmaksas
	<i>VEGA (IRFMN)</i>	Log P modeļi	Bezmaksas
	<i>ACD/Percepta (ACD/Labs)</i>	Log P modulis	Par maksu
	<i>ADMET Predictor (Simulations Plus)</i>	Fizikāli ķīmiskais un biofarmaceutiskais modulis	Par maksu
	<i>JChem (ChemAxon)</i>	LogP/logD prognozēšanas modelis	Par maksu
Uzliesmošanas temperatūra	<i>T.E.S.T.</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Uzliesmošanas temperatūra	Bezmaksas
Disociācijas	Dānijas QSAR datubāze	<i>pK<sub>a</sub></i> no <i>ACD/Labs</i>	Bezmaksas

---

konstante	(DTU)		
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	$pK_a$ modulis	Par maksu
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Fizikāli ķīmiskais un biofarmaceutiskais modulis	Par maksu
	JChem (ChemAxon)	$pK_a$ prognozēšanas modelis	Par maksu
Viskozitāte	T.E.S.T. (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Viskozitāte pie 25 °C	Bezmaksas



## b. Mērķparametri attiecībā uz vielas izplatību vidē un iedarbības ceļi

Mērķparametrs <sup>11</sup>	Programmriks	Modeļi/moduļi	Bezmaksas vai par maksu
Hidrolīze	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>HYDROWIN</i>	Bezmaksas
Viegļas bioloģiskās noārdīšanās spēja	Dānijas <i>QSAR</i> datubāze ( <i>DTU</i> )	<i>DTU</i> izstrādāts modelis elementiem, kuriem nav viegļas bioloģiskās noārdīšanās spējas	Bezmaksas
	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>BIOWIN</i> un <i>BioHCwin</i>	Bezmaksas
	<i>VEGA (IRFMN)</i>	<i>IRFMN</i> modelis	Bezmaksas
	<i>CATALOGIC (LMC)</i>	Vairāki ESAO vadlīniju Nr. 301 modeļi	Par maksu
	<i>Discovery Studio (Accelrys)</i>	Aerobās bioloģiskās noārdīšanās modelis	Par maksu
	<i>Meta-PC (MultiCASE)</i>	Aerobās mikrobu bioloģiskās noārdīšanās ekspertu noteikumi	Par maksu
Bioakumulācija ūdens vidē dzīvojošos organismos	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>BCFBAF</i>	Bezmaksas
	<i>T.E.S.T.</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Bioakumulācijas koeficients	Bezmaksas
	<i>VEGA (IRFMN)</i>	<i>CAESAR</i> , <i>Meylan</i> un <i>KNN/Read-Across</i> modeļi	Bezmaksas
	<i>CASE Ultra (MultiCASE)</i>	<i>EcoTox</i> modeļu pakete	Par maksu
	<i>CATALOGIC (LMC)</i>	Divi <i>BCF</i> pamata modeļi	Par maksu
Adsorbcijas/desorbcijas pārbaudes tests	<i>EPI Suite</i> (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>KOCWIN</i>	Bezmaksas

<sup>11</sup> REACH regulā minētās prasības "simulācijas testēšana ūdenī, augsnē vai nogulsnēs un noārdīšanās produktu identificēšana" šajā tabulā nav iekļautas, jo saskaņā ar mūsu rīcībā esošām ziņām šim mērķparametram šobrīd nav pieejami QSAR rīki/modeli.

## c. Ekotoksikoloģiskie mērķparametri

Mērķparametrs <sup>12</sup>	Programmrīks	Modeļi/moduļi	Bezmaksas vai par maksu
Īstermiņa toksicitāte zivīm	Dānijas QSAR datubāze (DTU)	Melnais platgalvis, 96 h, LC <sub>50</sub> , no DTU	Bezmaksas
	ECOSAR (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Zivis, 96 h, LC <sub>50</sub>	Bezmaksas
	T.E.S.T. (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Melnais platgalvis, LC <sub>50</sub> (96 h)	Bezmaksas
	VEGA (IRFMN)	SarPy/IRFMN klasifikācija un KNN/Read-Across modelis	Bezmaksas
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksicitātes modulis	Par maksu
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox modeļu pakete	Par maksu
	Discovery Studio (Accelrys)	Melnais platgalvis, LC <sub>50</sub>	Par maksu
Ilgtermiņa toksicitāte zivīm	ECOSAR (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Zivis, ChV <sup>13</sup>	Bezmaksas
Īstermiņa toksicitāte ūdens bezmugurkaulniekiem (dafnijas)	Dānijas QSAR datubāze (DTU)	<i>Daphnia magna</i> , 48 h, EC <sub>50</sub> , no DTU	Bezmaksas
	ECOSAR (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Dafnijas, 48 h, LC <sub>50</sub>	Bezmaksas
	T.E.S.T. (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	<i>Daphnia magna</i> , LC <sub>50</sub> (48 h)	Bezmaksas
	VEGA (DEMETRA)	<i>Daphnia Magna</i> , LC <sub>50</sub> (48 h)	Bezmaksas
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksicitātes modelis	Par maksu
	Discovery Studio (Accelrys)	Dafnijas, EC <sub>50</sub>	Par maksu
Ilgtermiņa toksicitāte ūdens bezmugurkaulniekiem (dafnijas)	ECOSAR (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Dafnijas, ChV <sup>11</sup>	Bezmaksas
Toksicitāte ūdensaugiem (aļģēm)	Dānijas QSAR datubāze (DTU)	<i>Pseudokirchneriella s.</i> , 72 h, EC <sub>50</sub> , no DTU	Bezmaksas
	ECOSAR (ASV	Zaļalģe, 96 h, EC <sub>50</sub>	Bezmaksas

12 Zemāk uzskaitītās REACH regulā noteiktās prasības nav iekļautas šajā tabulā, jo saskaņā ar mūsu rīcībā esošo informāciju šiem mērķparametriem QSAR rīki/modeli šobrīd nav pieejami: toksicitāte ūdens vidē dzīvojošiem mikroorganismiem (aktīvas dūņu elpošanas kavējuma testēšana); ilgtermiņa toksicitāte dūņu organismiem; ilgtermiņa toksicitāte sauszemes bezmugurkaulniekiem; īstermiņa toksicitāte sauszemes augiem; ilgtermiņa toksicitāte sauszemes augiem; toksicitāte sauszemes mikroorganismiem; ilgtermiņa toksicitāte putniem.

13 Sīkāku informāciju par šīm hroniskajām vērtībām skatīt šīs rokasgrāmatas 4.3. nodaļas c) apakšpunktā.

Mērķparametrs <sup>12</sup>	Programmrīks	Modeļi/moduļi	Bezmaksas vai par maksu
	Vides aizsardzības aģentūra)		
Īstermiņa toksicitāte sauszemes bezmugurkaulniekiem	ECOSAR (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Sliekas, 14 dienas, LC <sub>50</sub>	Bezmaksas

## d. Toksikoloģiskie mērķparametri

Mērķparametrs	Programmrīks	Modeļi/moduļi	Bezmaksas vai par maksu
Akūta toksicitāte	Dānijas QSAR datubāze (DTU)	ACD/Labs izstrādāti modeļi akūtai toksicitātei grauzējiem	Bezmaksas
	T.E.S.T. (ASV Vides aizsardzības aģentūra)	Orāli žurkām, LD <sub>50</sub>	Bezmaksas
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Akūtas toksicitātes modulis	Par maksu
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Toksicitātes modulis	Par maksu
	CASE Ultra (MultiCASE)	AcuteTox modeļu pakete	Par maksu
	Discovery Studio (Accelrys)	Perorāli žurkām, LD <sub>50</sub> , un toksicitāte žurkām ieelpojot, LC <sub>50</sub>	Par maksu
Ādas kairinājums vai ādas korozija	Dānijas QSAR datubāze (DTU)	Ādas kairinājuma modelis	Bezmaksas
	ESAO QSAR Toolbox	Ādas kairinājuma/korozijas iekļaušanas (un izslēgšanas) noteikumi, izstrādātājs: BfR	Bezmaksas
	ToxTree (JRC)	Ādas kairinājums/ādas korozija	Bezmaksas
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Kairinājuma modelis	Par maksu
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity modeļu pakete	Par maksu
	Derek (Lhasa)	(Ādas) kairinājuma brīdinājumi	Par maksu
	Discovery Studio (Accelrys)	Kairinoša iedarbība uz ādu	Par maksu
Acu kairinājums	ESAO QSAR Toolbox	Acu kairinājuma/korozijas iekļaušanas (un izslēgšanas) noteikumi, izstrādātājs: BfR	Bezmaksas
	ToxTree (JRC)	Acu kairinājums un kodīgums	Bezmaksas
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Kairinājuma modelis	Par maksu
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity modeļu pakete	Par maksu
	Derek (Lhasa)	(Acu) kairinājuma brīdinājumi	Par maksu
	Discovery Studio (Accelrys)	Kairinoša iedarbība uz acīm	Par maksu
Sensibilizācija, nonākot saskarē ar ādu	Dānijas QSAR datubāze (DTU)	Alerģiska kontaktdermatīta modelis	Bezmaksas
	ESAO QSAR Toolbox	OASIS izstrādāti brīdinājumi par proteīnu piesaisti attiecībā uz ādas sensibilizāciju	Bezmaksas
	ToxTree (JRC)	Ādas sensibilizācijas reaktivitātes jomas	Bezmaksas
	VEGA (IRFMN)	CAESAR modelis	Bezmaksas
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Kairinājuma modulis	Par maksu
	CASE Ultra (MultiCASE)	SkinEye Toxicity modeļu pakete	Par maksu
	Derek (Lhasa)	Sensibilizācija, nonākot saskarē ar ādu	Par maksu
	Discovery Studio (Accelrys)	Sensibilizācija, nonākot saskarē ar ādu	Par maksu
TIMES (LMC)	Ādas sensibilizācija ar pašoksidēšanos	Par maksu	

Mērķparametr s	Programmrīks	Modeļi/moduļi	Bezmaksas vai par maksu
Atkārtotas devas toksicitāte	<i>ADMET Predictor (Simulations Plus)</i>	Toksicitātes modulis	Par maksu
	<i>CASE Ultra (MultiCASE)</i>	Vairākas modeļu paketes, kas saistītas ar atkārtotas devas toksicitāti	Par maksu
	<i>Derek (Lhasa)</i>	Vairāki mērķparametri, kas saistīti ar atkārtotas devas toksicitāte	Par maksu
	<i>Discovery Studio (Accelrys)</i>	Hroniska (perorāla) <i>LOAEL</i> žurkām	Par maksu
	<i>Leadscope</i>	Vairāki modeļi, kas saistīti ar atkārtotas devas toksicitāti	Par maksu
<i>In vitro</i> gēnu mutācija baktērijās (Eimsa tests)	Dānijas <i>QSAR</i> datubāze ( <i>DTU</i> )	Modeļi Eimsa testam	Bezmaksas
	<i>ESAO QSAR Toolbox</i>	Vairāki profilētāji (brīdinājumi) saistībā ar šo mērķparametru	Bezmaksas
	<i>T.E.S.T. (ASV Vides aizsardzības aģentūra)</i>	Mutagenitāte	Bezmaksas
	<i>ToxTree (JRC)</i>	<i>ISS</i> izstrādāti <i>in vitro</i> mutagenitātes (Eimsa testa) brīdinājumi	Bezmaksas
	<i>VEGA (IRFMN)</i>	<i>CAESAR</i> , <i>SarPy/IRFMN</i> , <i>ISS</i> un <i>KNN/Read-Across</i> modeļi	Bezmaksas
	<i>ACD/Percepta (ACD/Labs)</i>	Genotoksicitātes modulis	Par maksu
	<i>CASE Ultra (MultiCASE)</i>	Baktēriju mutagenitātes modeļu pakete	Par maksu
	<i>Derek un Sarah (Lhasa)</i>	Mutagenitāte <i>in vitro</i>	Par maksu
	<i>Discovery Studio (Accelrys)</i>	Eimsa mutagentitāte	Par maksu
	<i>Leadscope</i>	<i>Genetox Expert Alerts Suite</i> un <i>Non-human Genetic Toxicity Suite</i>	Par maksu
	<i>TIMES (LMC)</i>	Eimsa mutagenitāte	Par maksu
Mutagenitāte (pārējie mērķparametri, izņemot <i>in vitro</i> gēnu mutācijas baktērijās)	Dānijas <i>QSAR</i> datubāze ( <i>DTU</i> )	Genotoksicitātes mērķparametru modeļi	Bezmaksas
	<i>ESAO QSAR Toolbox</i>	Vairāki profilētāji (brīdinājumi), kas saistīti ar mutagenitāti	Bezmaksas
	<i>ToxTree (JRC)</i>	Vairākas ar mutagenitāti saistītas lēmumu pieņemšanas shēmas	Bezmaksas
	<i>CASE Ultra (MultiCASE)</i>	<i>EcoTox</i> modeļu pakete	Par maksu
	<i>Derek (Lhasa)</i>	Hromosomu bojājumi <i>in vitro</i>	Par maksu
	<i>Leadscope</i>	<i>Non-human Genetic Toxicity Suite</i>	Par maksu
	<i>TIMES (LMC)</i>	Vairāki modeļi, kas saistīti ar mutagenitāti	Par maksu
Toksicitāte reproduktīvajai sistēmai	Dānijas <i>QSAR</i> datubāze ( <i>DTU</i> )	Modeļi endokrīnajiem mērķparametriem un modelis teratogēnu potenciālam cilvēkos	Bezmaksas
	<i>VEGA (IRFMN)</i>	Modeļi <i>CAESAR</i> un <i>PG</i>	Bezmaksas
	<i>ADMET Predictor (Simulations Plus)</i>	Toksicitātes modulis	Par maksu
	<i>CASE Ultra (MultiCASE)</i>	Vairākas modeļu paketes, kas saistītas ar toksicitāti	Par maksu

Mērķparametr s	Programmrīks	Modeļi/moduļi	Bezmaksas vai par maksu
		reproduktīvajai sistēmai/attīstībai	
	<i>Derek (Lhasa)</i>	Vairāki mērķparametri, kas saistīti ar toksicitāti reproduktīvajai sistēmai	Par maksu
	<i>Discovery Studio (Accelrys)</i>	Potenciāla attīstības toksicitāte	Par maksu
	<i>Leadscope</i>	Vairāki modeļi, kas saistīti ar toksicitāti reproduktīvajai un attīstībai	Par maksu
	<i>TIMES (LMC)</i>	Radniecīgi modeļi attiecībā uz androgēnu, AHR un estrogēnu (receptoru) piesaisti	Par maksu

### e. Informācija par Dānijas (Q)SAR datubāzi

Jauna Dānijas (Q)SAR datubāzes versija tika laista klajā 2015. gada novembrī, un tā ir publiski pieejama, noklikšķinot uz šīs saites: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Datubāze satur (Q)SAR prognozes par vairāk nekā 600 000 ķīmisko vielu struktūru fizikāli ķīmiskām īpašībām, ekotoksicitāti, izplatību vidē, ADME jeb absorbciju, izplatīšanos, vielmaiņu un izdalīšanos, kā arī toksicitāti.

Iespēju robežās modeļi no Dānijas Tehniskās universitātes un daži komerciāli pieejami modeļi tika modelēti, izmantojot trīs datorprogrammas: *Leadscope*, *CASE Ultra (MultiCASE)* un *SciQSAR*. Datubāzē ir iekļautas arī dažas modeļu prognozes, kas sagatavotas, izmantojot *ACD/Labs* un ASV Vides aizsardzības aģentūras izstrādātus rīkus (*EPI Suite* un *ECOSAR*).

Tomēr būtu jāatzīmē, ka datubāze nenodrošina iespēju pilnveidot prognozes, kā to ļauj citas datorprogrammas (piemēram, *ECOSAR*). Turklāt salīdzinājumā ar citām datorprogrammām datubāze nesniedz tikpat izvērstu rezultātu aprakstu, kā arī netiek regulāri atjaunināta. Tādēļ, ja iespējams, prognozes, kas ņemtas no šīs datubāzes, būtu jāsalīdzina ar rezultātiem, kas iegūti, izmantojot avota datorprogrammas.

*REACH* reģistrētājam, kurš savā *IUCLID* reģistrācijas dokumentācijā vēlas iekļaut ziņas par prognozi, kas ņemta no Dānijas (Q)SAR datubāzes, ir arī jāpārbauda, vai izmantotais (Q)SAR modelis ir derīgs, proti, salīdzinot šīs rokasgrāmatas 3.1. nodaļā norādītos punktus ar informāciju, kas sniegta modeļa ziņošanas veidnē (*QMRF*), un pievienot veidni (atsevišķi par katru prognozi) *IUCLID* mērķparametru izpētes ierakstam.

## 2. papildinājums. Papildu uzzīņu dokumenti un saites

### a. Uzzīņu dokumenti par (Q)SAR

Noderīga informācija ir pieejama [Vadlīnijās par informācijas prasībām un ķīmiskās drošības izvērtējumu](#), it īpaši šādās nodaļās:

R.4. nodaļa: pieejamās informācijas novērtējums un kopsavilkums par to, kā izmantot datus, kas nav iegūti testos, bet gan ar (Q)SAR (sk. R.4.3.2.1. nodaļu "(Q)SAR dati");

R.6. nodaļa: nodaļa par (Q)SAR un ķīmisko vielu grupēšanu satur apakšnodaļu, kas veltīta skaitļošanas metodoloģijām (sk. R.6.1. nodaļu "Ieteikumi par (Q)SAR");

R.7. nodaļa: šeit norādīti atbilstoši rīki un pieejas konkrētiem interesējošiem mērķparametriem, kā arī katram mērķparametram specifiski rīki un pieejas;

R.8. nodaļa: devas (koncentrācijas) un reakcijas raksturojums attiecībā uz cilvēka veselību: uzskaitīti pieejamie (Q)SAR, kas var būt piemēroti galvenokārt bīstamības identificēšanai, it īpaši pierādījumu vērtēšanas metodē;

R.10. nodaļa: devas (koncentrācijas) un reakcijas raksturojums attiecībā uz vidi, apraksts par vairākiem (Q)SAR rīkiem, kurus var izmantot, lai noteiktu PNEC (paredzamo koncentrāciju, pie kuras nenovēro nelabvēlīgu iedarbību) (sk. R.10.2.2.2. nodaļu "(Q)SAR un grupēšanas pieejas");

R.11. nodaļa: PBT izvērtējums saistībā ar informāciju par tādu noārdīšanās un bioakumulācijas datu izmantošanu, kas nav iegūti testos un kas attiecībā uz noturīgām, bioakumulatīvām un toksiskām (PBT) ķīmiskajām vielām.

### b. Citas noderīgas saites

ESAO (Q)SAR Toolbox: <http://www.qsartoolbox.org/>

ESAO globālais portāls (eChemPortal):

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

Rokasgrāmata "Reģistrācijas un PPORD dokumentācijas sagatavošana" (How to prepare registration and PPORD dossiers): <http://echa.europa.eu/manuals>

Praktiska rokasgrāmata "Alternatīvu izmantošana izmēģinājumiem ar dzīvniekiem, lai īstenotu informācijas prasības REACH reģistrēšanai" (Practical guide on how to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration):

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

Praktiska rokasgrāmata MVU vadītājiem un REACH koordinatoriem par to, kā izpildīt informācijas prasības attiecībā uz vielām, kuru daudzums ir robežās no 1 līdz 10 tonnām gadā un no 10 līdz 100 tonnām gadā (Practical guide for SME managers and REACH coordinators on how to fulfil your information requirements at tonnages 1–10 tpa and 10–100 tpa):

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

**EIROPAS ĶĪMIKĀLIJU AĢENTŪRA**  
**ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,**  
**FI-00121, HELSINKI, FINLAND**  
**ECHA.EUROPA.EU**