

Guida pratica: uso e presentazione delle (Q)SAR

Versione 3.1 – luglio 2016

ABC

Versione	Modifiche	Data
Versione 1.0	Prima versione	Marzo 2010
Versione 2.0	Revisione della struttura e del contenuto della guida pratica. L'aggiornamento ha riguardato: <ul style="list-style-type: none"> • la correzione di collegamenti ipertestuali malfunzionanti presenti nel documento; • modifiche delle schermate di IUCLID e del testo associato per una maggiore chiarezza; • la sezione 2, «Introduzione alle (Q)SAR» sull'approccio a strumenti sviluppati nell'ambito di progetti di ricerca e sviluppo. 	Dicembre 2012
Versione 3.0	Revisione della struttura e del contenuto della guida pratica. L'intervento ha riguardato: <ul style="list-style-type: none"> • l'aggiornamento delle informazioni contenute nelle sezioni 2 e 3; • l'aggiunta di una sezione (sezione 4) contenente esempi pratici su come valutare l'attendibilità delle previsioni QSAR mediante alcuni software QSAR; • l'aggiunta di un'appendice (appendice 1) contenente esempi (un elenco non esaustivo) dei software (Q)SAR disponibili per ciascuno degli «end point» prescritti dal regolamento REACH. 	Marzo 2016
Versione 3.1	Revisione della sezione 3.4 per riflettere le modifiche introdotte da IUCLID 6.	Luglio 2016

Guida pratica: uso e presentazione delle (Q)SAR

Riferimento: ECHA-16-B-09-IT
Cat. numero: ED-AE-10-005-IT
ISBN: 978-92-9247-809-4
ISSN: 1831-6751
DOI: 10.2823/81818
Data di pubblicazione: luglio 2016
Lingua: IT

© Agenzia europea per le sostanze chimiche, 2016
 Copertina © Agenzia europea per le sostanze chimiche

Per inviare eventuali osservazioni o domande relative al presente documento, utilizzare il modulo per la richiesta di informazioni (riportando il riferimento e la data di pubblicazione). Il modulo per la richiesta di informazioni è reperibile alla pagina Contatti dell'ECHA, all'indirizzo: <http://echa.europa.eu/it/contact>

Clausola di esclusione dalla responsabilità: Questa è una traduzione di lavoro di un documento originariamente pubblicato in inglese. Il documento originale è disponibile sul sito web dell'ECHA.

Agenzia europea per le sostanze chimiche

Indirizzo postale: Casella postale 400, 00121 Helsinki, Finlandia
 Sede: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

Sommario

1. INTRODUZIONE	4
2. INTRODUZIONE ALLE (Q)SAR	5
2.1 Definizioni	5
2.2 Caratterizzazione della sostanza	5
2.3 Risultati sperimentali	5
2.4 Condizioni per l'utilizzo dei risultati (Q)SAR.....	6
2.5 Protocollo per l'utilizzo dei risultati (Q)SAR	6
3. COME VERIFICARE UNA PREVISIONE QSAR	7
3.1 Il modello (Q)SAR è valido?	7
3.2 La sostanza rientra nel campo di applicabilità del modello (Q)SAR?.....	8
3.3 La previsione è adeguata ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione del rischio?	9
3.4 Come presentare una previsione (Q)SAR in IUCLID 5?	12
4. ESEMPI PRATICI	17
4.1 Log Kow (EPI Suite)	17
4.2 Pronta biodegradabilità (VEGA)	20
4.3 Tossicità a breve termine per i pesci	23
4.4 Tossicità acuta per i ratti (T.E.S.T.).....	29
APPENDICE 1. MODELLI QSAR CORRELATI A «END POINT» DI REACH	33
APPENDICE 2. ULTERIORI DOCUMENTI ORIENTATIVI E RISPETTIVI LINK	39

1. Introduzione

L'allegato XI di REACH prevede che il regime di sperimentazione standard possa essere modificato ricorrendo all'uso di metodi alternativi alle sperimentazioni, quali relazioni (quantitative) struttura-attività ((Q)SAR), nei casi in cui siano soddisfatte determinate condizioni.

La presente guida pratica estende il capitolo dedicato alle (Q)SAR, già presente nella guida pratica «How to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration» (uso di metodi alternativi alle sperimentazioni sugli animali per adempiere alle prescrizioni in materia di informazione per la registrazione REACH).

La guida fornisce un quadro generale di aspetti importanti da considerare nella previsione delle proprietà delle sostanze mediante modelli (Q)SAR, come definito da REACH, aspetti che anche l'ECHA prende in considerazione nella valutazione dei risultati (Q)SAR. Inoltre, riporta esempi utili per le pratiche di buona previsione, basati su software (Q)SAR ampiamente utilizzati e disponibili liberamente.

La sezione 2 del documento fornisce informazioni generali sulle (Q)SAR e sul loro utilizzo.

La sezione 3 spiega quali sono le condizioni da soddisfare per l'uso delle previsioni (Q)SAR nell'ambito di REACH. I dichiaranti sono invitati a includere esplicitamente queste considerazioni nei loro fascicoli di registrazione.

La sezione 4 fornisce esempi pratici basati su software (Q)SAR ampiamente utilizzati e disponibili liberamente.

L'appendice 1 riporta esempi (un elenco non esaustivo) di software (Q)SAR disponibili per ciascuno degli «end point» prescritti dal REACH.

L'appendice 2 contiene link ad altri documenti guida e strumenti che offrono ulteriori approfondimenti sull'uso delle QSAR.

2. Introduzione alle (Q)SAR

2.1 Definizioni

I modelli di relazione struttura-attività (SAR) e di relazione quantitativa struttura-attività (QSAR) - collettivamente chiamati (Q)SAR - sono modelli teorici che possono essere utilizzati per desumere quantitativamente o qualitativamente le proprietà fisico-chimiche, biologiche (per esempio un «end point» (eco) tossicologico) e relative al destino nell'ambiente dei composti, in base alla loro struttura chimica nota.

Una SAR è una relazione qualitativa che mette in relazione una (sotto)struttura con la presenza o l'assenza di una proprietà o di un'attività di interesse.

Una (Q)SAR è un modello matematico che mette in relazione uno o più parametri quantitativi, che derivano dalla struttura chimica, con una misurazione quantitativa di una proprietà o di un'attività.

Nel presente documento si definisce sostanza target la sostanza chimica per la quale si stima un «end point» mediante un modello (Q)SAR. In altre fonti tale sostanza target può essere denominata «composto di ricerca» o «struttura di input».

2.2 Caratterizzazione della sostanza

La struttura chimica deve essere ben definita secondo quanto indicato negli [Orientamenti all'identificazione e alla denominazione delle sostanze in ambito REACH](#). Dovrebbero essere considerati tutti i singoli costituenti di sostanze multi-componenti. La composizione delle sostanze ben definite deve comprendere inoltre impurità note (e additivi, se presenti).

Per le sostanze di composizione sconosciuta o variabile, prodotti di una reazione complessa o materiali biologici (UVCB), è necessario il parere di esperti per stabilire se possono essere identificate strutture rappresentative della sostanza. Dovrebbero anche essere identificati i prodotti di trasformazione stabili. Di solito è richiesta una rappresentazione strutturale adatta alla sostanza chimica (SMILES, file mol, ecc.).

2.3 Risultati sperimentali

Se sono disponibili risultati sperimentali (misurati) attendibili e adeguati, generalmente questi dovrebbero avere la priorità sui valori stimati ai fini della valutazione del rischio e della classificazione ed etichettatura della sostanza.

Pertanto, prima di ricorrere all'uso di modelli QSAR per prevedere una specifica proprietà di una sostanza, un primo passaggio essenziale consiste nel raccogliere tutte le informazioni disponibili su tale sostanza. A questo scopo, sono disponibili numerose fonti di informazioni, ulteriormente illustrate nella [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica - Capitolo R.3 sulla raccolta di informazioni](#).

Tra queste fonti si segnala lo strumento [QSAR Toolbox](#) dell'OCSE, che comprende una delle più ampie raccolte di dati pubblicamente disponibili e fornisce informazioni dettagliate su come utilizzarli.

Inoltre, molti dei software (Q)SAR indicheranno se il loro insieme di addestramento¹ contiene risultati sperimentali per la sostanza target. In questo caso, se ci sono indicazioni sufficienti a supporto della buona qualità dei dati sperimentali, l'utente dovrebbe dare priorità a tali dati sperimentali già esistenti rispetto a quelli derivanti da previsioni.

2.4 Condizioni per l'utilizzo dei risultati (Q)SAR

Numerosi modelli (Q)SAR sono stati integrati in software semplici da utilizzare. Tuttavia, per verificare la loro attendibilità e adeguatezza sono necessari esperienza e una conoscenza approfondita delle (Q)SAR.

I risultati delle (Q)SAR possono essere utilizzati al posto di quelli sperimentali qualora vengano soddisfatte le condizioni di cui all'allegato XI di REACH (1.3):

- (i) un modello (Q)SAR dovrebbe essere utilizzato laddove ne sia stata accertata la validità scientifica;
- (ii) la sostanza dovrebbe rientrare nel campo di applicabilità del modello (Q)SAR;
- (iii) la previsione dovrebbe essere conforme ai fini normativi; e
- (iv) le informazioni dovrebbero essere ben documentate.

Se si effettua una previsione delle proprietà della sostanza utilizzando modelli (Q)SAR, è richiesto che nel fascicolo di registrazione sia inclusa una valutazione dei primi tre punti di cui sopra.

La sezione 3 di questa guida pratica fornisce informazioni dettagliate su come condurre tale valutazione.

2.5 Protocollo per l'utilizzo dei risultati (Q)SAR

In generale, **è preferibile utilizzare i risultati (Q)SAR come parte di un approccio basato sul peso dell'evidenza** o come informazioni a supporto. Per esempio, nel caso in cui le previsioni (Q)SAR siano in accordo con i risultati sperimentali, esse possono essere di supporto ai risultati derivanti da sperimentazioni che non sono state eseguite secondo la buona pratica di laboratorio (BPL) o secondo linee guida accettate. Una raccolta di diverse previsioni di qualità non classificabile non può rappresentare di per se un adattamento.

Nell'utilizzo delle (Q)SAR **si raccomanda di impiegare tutti i modelli (Q)SAR** a disposizione dei dichiaranti per soddisfare l'«end point», in particolar modo qualora i modelli siano indipendenti tra loro (per esempio, se gli algoritmi si basano su descrittori, allerte strutturali o insiemi di addestramento differenti). La concordanza tra previsioni generate da modelli (Q)SAR indipendenti e scientificamente validi ne avvalorata l'affidabilità.

Le previsioni che soddisfano solo alcune delle condizioni prescritte nell'allegato XI (1.3) di REACH non dovrebbero essere prese in considerazione o dovrebbe essere chiarita la motivazione della loro presentazione, nel caso in cui si ritenga che il loro contributo apporti vantaggi. Se le restanti previsioni (valide e adeguate) mostrano piccole differenze a livello quantitativo, si dovrebbe prendere in considerazione il risultato più prudente per ulteriori analisi. Se tali previsioni rimanenti mostrano significative differenze a livello quantitativo, il dichiarante deve stabilire se queste differenze possano influenzare la valutazione del rischio

¹ Dati utilizzati per elaborare il modello (Q)SAR.

(per dimostrare l'utilizzo sicuro) e/o la classificazione ed etichettatura.

Se il risultato della previsione (Q)SAR è di tipo quantitativo, occorre tener presente che **più il risultato della previsione si avvicina alla soglia normativa, più precisa dovrà essere la previsione**. Per esempio, se un modello (Q)SAR prevede un valore di LC₅₀ (a 96 ore per i pesci) di 1,2 mg/L, allora è necessario che tale valore sia totalmente attendibile per assicurare che il valore reale di LC₅₀ della sostanza non sia inferiore alla soglia normativa CLP di 1 mg/L.

Viceversa, se tutti i risultati (Q)SAR (anche quelli relativi allo scenario peggiore/ultraprudente) non superano la soglia normativa di interesse, si può ritenere opportuno rinunciare allo studio sperimentale.

3. Come verificare una previsione QSAR

3.1 Il modello (Q)SAR è valido?

Come indicato nell'allegato XI (1.3) di REACH, la validità del modello (Q)SAR è la condizione primaria da soddisfare per poter utilizzare un risultato (Q)SAR. Per verificare questo aspetto, l'ECHA segue i principi dell'OCSE relativi alla convalida dei modelli (Q)SAR.² Si tratta di cinque principi secondo i quali un modello (Q)SAR dovrebbe includere:

1. **un «end point» definito:** il modello deve elaborare previsioni sul medesimo «end point» che sarebbe misurato per soddisfare le prescrizioni di cui agli allegati dal VII al X di REACH. Per esempio, le previsioni derivanti da un modello che prevede una generica «mutagenicità» non possono essere accettate come tali. Il modello dovrebbe prevedere il risultato di una sperimentazione specifica come, per esempio, un risultato «positivo», «negativo» o «ambiguo» in un saggio di retromutazione su batteri (ovvero, il test di Ames previsto dall'allegato VII di REACH, 8.4.1). Un altro esempio di «end point» troppo generico è la previsione globale di «tossicità a dose ripetuta - livello più basso a cui si osserva un effetto avverso (LOAEL)» a partire da un insieme di addestramento di dati LOAEL basato su diversi meccanismi d'azione, organi bersaglio, specie o protocolli sperimentali. Questo principio è correlato all'adeguatezza delle previsioni, definita nelle sezioni successive del presente documento;
2. **un algoritmo non ambiguo:** l'algoritmo su cui si basa il modello deve essere reso noto, per assicurare trasparenza e riproducibilità del calcolo. Difficilmente potranno essere accettate previsioni elaborate mediante un modello il cui algoritmo non è reso disponibile (all'ECHA), per verificarne il funzionamento e riprodurre le previsioni. A tal proposito, è necessario adottare specifiche precauzioni nei casi in cui siano stati utilizzati metodi non trasparenti e difficili da riprodurre per elaborare il modello (Q)SAR (per esempio, reti neurali artificiali che utilizzano numerosi descrittori molecolari);
3. **un campo di applicabilità definito:** è necessario definire il campo di applicabilità (CA) e le limitazioni del modello per permettere la valutazione del CA per la previsione specifica (cfr. la sezione 3.2 del presente documento). I metodi più comuni per definire il CA consistono nel prendere in esame le categorie dei singoli descrittori e la presenza di frammenti strutturali nell'insieme di addestramento. Previsioni elaborate a partire da un modello per il quale non vengono fornite informazioni sul CA non possono essere accettate;

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

- 4. misurazioni adeguate di bontà dell'adattamento, robustezza e predittività:** questo principio riflette la necessità di validazione statistica del modello. Devono essere rese disponibili statistiche su validazione interna (bontà dell'adattamento e robustezza) ed esterna (predittività). Per esempio, per modelli di regressione, le statistiche del modello di regressione possono essere riportate mediante il coefficiente di correlazione (R^2), la convalida incrociata (per esempio attraverso la cosiddetta procedura «leave-one-out»), il coefficiente di correlazione (Q^2) e l'errore standard del modello (s). Si noti che un valore di R^2 inferiore a 0,7, un valore di Q^2 inferiore a 0,5 o un valore di s superiore a 0,3 dovrebbero mettere in guardia l'utente riguardo a una potenziale bassa prestazione del modello (Q)SAR. La validazione esterna dovrebbe essere eseguita elaborando previsioni su composti appartenenti a un insieme esterno, ossia non utilizzato in fase di sviluppo del modello. Le statistiche relative alla validazione esterna sono utili per stimare l'incertezza correlata alla previsione;
- 5. un'interpretazione meccanicistica, laddove possibile:** elaborare una teoria sul nesso di causalità tra i descrittori utilizzati nel modello e gli «end point» previsti avvalorando l'attendibilità delle previsioni (per esempio, un modello SAR che elabora previsioni sulla sensibilizzazione cutanea può essere basato sulle allerte strutturali). Elaborare una teoria sul nesso tra le allerte strutturali e la sensibilizzazione cutanea (per esempio, le allerte includono gruppi elettrofili in grado di legarsi alle proteine) incrementa il grado di fiducia nella previsione, grazie alla possibilità di fornire un'interpretazione del risultato del modello.

In generale, si raccomanda di allegare al fascicolo di registrazione un riferimento a un modello ben documentato o a un modulo di presentazione del modello (Q)SAR (QMRF). Cfr. la *Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, Capitolo R.6 su (Q)SAR e raggruppamento delle sostanze chimiche (R.6.1.10.1)* per ulteriori dettagli sul QPRF. Il [JRC's \(Q\)SAR Model Database](#) (QMRF Inventory) ha lo scopo di fornire informazioni su modelli (Q)SAR sottoposti a valutazione tra pari da parte del Centro comune di ricerca (JRC).

Non c'è un processo di adozione formale già esistente o previsto per i modelli (Q)SAR ai sensi di REACH. Validità, applicabilità e adeguatezza dei modelli (Q)SAR vengono valutate individualmente mediante previsioni elaborate per la sostanza target.

NOTA: un modello (Q)SAR valido non produce necessariamente una previsione valida. È necessario valutare se la sostanza rientra nel campo di applicabilità del modello (Q)SAR, che i risultati siano adeguati ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione del rischio e che sia fornita una documentazione adeguata e attendibile del metodo applicato.

3.2 La sostanza rientra nel campo di applicabilità del modello (Q)SAR?

È fondamentale verificare che la sostanza target rientri nel campo di applicabilità (CA) del modello. Il concetto di CA è stato introdotto per valutare la probabilità che una sostanza rientri nell'insieme di addestramento (Q)SAR. Le previsioni che non rientrano nel CA generalmente non sono attendibili e risulta difficile motivarne l'utilizzo. Un approccio pratico per accertare se una sostanza rientra nel CA consiste nel verificare i seguenti elementi:

- 1. dominio del descrittore:** come illustrato nella sezione precedente, il CA di un modello può essere basato sulla categoria di descrittori molecolari che rientrano nell'insieme di addestramento (per esempio, peso molecolare, log Kow, ecc.). Pertanto, se queste categorie sono state definite, gli utenti dei modelli (Q)SAR dovrebbero verificare se la sostanza target rientra in tali categorie. Ci si attende che i descrittori seguano distribuzioni normali e che, se ci fossero deviazioni significative, queste vengano motivate. Cluster o altre anomalie nella distribuzione dei dati (riguardanti la variabile

- dipendente, indipendente o entrambe) possono invalidare il modello e la risultante previsione;
- 2. dominio del frammento strutturale:** gli utenti dei modelli (Q)SAR dovrebbero verificare se le (sotto)strutture (per esempio, gruppi funzionali o frammenti significativi) della sostanza target prescelta sono rappresentati nell'insieme di addestramento. Inoltre, dovrebbero verificare se nella sostanza target prescelta un determinato frammento sia contenuto più volte rispetto al massimo previsto per tutti i composti dell'insieme di addestramento (per esempio, se la sostanza target presenta tre gruppi idrossilici e ciascuna sostanza dell'insieme non presenta più di due gruppi idrossilici, allora tale sostanza è da considerarsi al di fuori del CA);
 - 3. dominio metabolico e meccanicistico, laddove possibile:** verificare questi aspetti è complesso, tuttavia si tratta di elementi molto importanti per supportare l'attendibilità della previsione. Un approccio potrebbe consistere nell'uso del QSAR Toolbox dell'OCSE. All'interno di questo strumento, i «profiling methods» (metodi di profilazione) possono evidenziare se la sostanza presenta meccanismi d'azione pertinenti non previsti dal modello (Q)SAR (ovvero, che non rientrano nel suo dominio dell'algoritmo/meccanicistico), mentre la funzionalità «Metabolism/Transformations» (Metabolismo/Trasformazioni), disponibile anche nel modulo «Profiling» (Profilazione) del QSAR Toolbox, può segnalare metaboliti/prodotti di degradazione da tenere in considerazione. Anche significative differenze potenziali in termini di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione tra la sostanza target e le sostanze dell'insieme di addestramento potrebbero invalidare la previsione di un modello altrimenti valido. Tali considerazioni non sono esplicitamente analizzate dagli strumenti e potrebbe essere necessario prenderle in considerazione in maniera separata rispetto al modello;
 - 4. analoghi nell'insieme di addestramento:** la presenza di stretti analoghi strutturali nell'insieme di addestramento del modello incrementa l'attendibilità della previsione. Pertanto, se l'insieme di addestramento è disponibile e se il software non esegue tale operazione automaticamente, l'utente dovrebbe ricercare gli analoghi stretti manualmente (per insiemi piccoli) o con il supporto di strumenti informatici dotati di funzionalità di ricerca per struttura;
 - 5. accuratezza delle previsioni del modello per gli analoghi:** nel caso in cui siano presenti sostanze simili a quella target, qualora siano noti i risultati sperimentali per l'«end point» di interesse (per esempio, analoghi negli insiemi di addestramento, negli insiemi di validazione o estrapolati da qualsiasi altra fonte), è possibile utilizzare il modello per elaborare previsioni su tali analoghi e confrontarle con i risultati sperimentali (per verificare quanto il modello sia accurato per le sostanze simili);
 - 6. considerazioni per sostanze specifiche:** come precisato nella sezione 2.2, in primo luogo, si dovrebbe prestare particolare attenzione a UVCB, multi-componenti, additivi, impurità, metaboliti e prodotti di degradazione. In secondo luogo, la maggior parte dei modelli (Q)SAR è ideata per sostanze organiche e non prevede la specificità di alcune sostanze, quali le sostanze ionizzabili (per esempio, sali, acidi e basi deboli), le sostanze ad alto peso molecolare (come i polimeri), le sostanze potenzialmente idrolizzabili (come esteri e carbammati), i tensioattivi (per esempio, una catena idrocarburica con testa idrofila) e gli isomeri (per esempio, stereoisomeri, tautomeri).

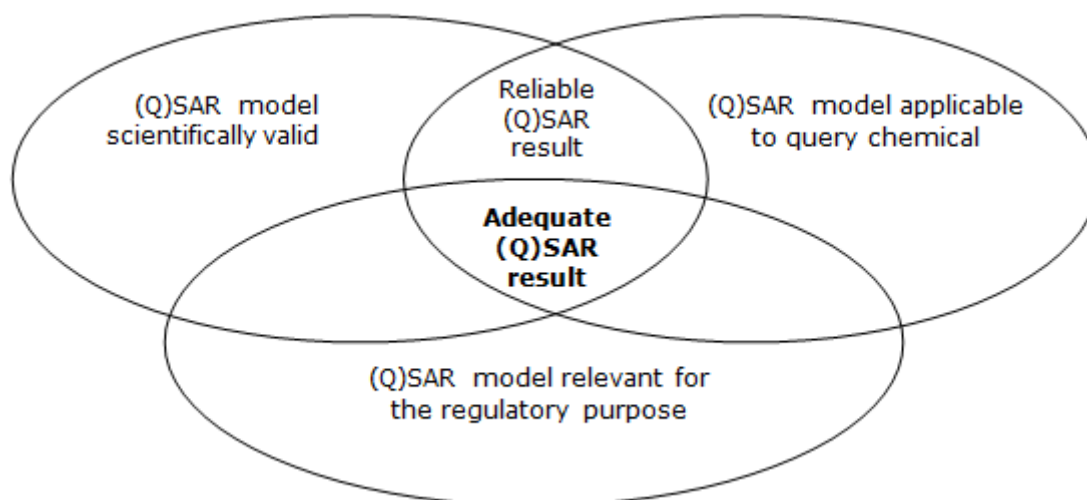
3.3 La previsione è adeguata ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione del rischio?

Affinché una previsione (Q)SAR sia adeguata, essa dovrebbe essere non solo attendibile (ovvero derivata da un modello (Q)SAR valido e rientrante nel suo campo di applicazione), ma anche pertinente ai fini della decisione normativa.

L'adeguatezza della previsione ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione del rischio dipende in gran parte dall'«end point». Potrebbero rendersi necessarie informazioni aggiuntive per valutare l'adeguatezza della previsione nel contesto di una decisione normativa.

Di conseguenza, la validità (sono soddisfatti i cinque principi OCSE sulla validità scientifica di un modello?), l'applicabilità (ci si può aspettare che le previsioni ottenute applicando il modello alla sostanza di interesse siano attendibili?) e la pertinenza (le informazioni generate sono quelle necessarie per la valutazione e/o la classificazione e l'etichettatura?) devono essere valutate per ciascuna singola previsione.

Figura 1: criteri per l'identificazione di un modello (Q)SAR adeguato



(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

Modello (Q)SAR scientificamente valido

Risultato (Q)SAR attendibile

Risultato (Q)SAR adeguato

Modello (Q)SAR pertinente ai fini normativi

Modello (Q)SAR applicabile alla sostanza richiesta

La classificazione ed etichettatura e la valutazione del rischio si basano su prescrizioni ben definite in termini di sperimentazioni (ed «end point»), soglie e analisi di incertezza.

Pertanto, i risultati ottenuti mediante i modelli (Q)SAR dovrebbero essere equivalenti ai risultati derivanti dalle sperimentazioni richieste.

Vengono qui elencati alcuni esempi di inadeguatezza:

- non esistono ancora modelli (Q)SAR in grado di coprire totalmente la complessità di «end point» di livello più alto (per esempio, la tossicità a dose ripetuta o la tossicità per la riproduzione). Al momento, per questi «end point» non può essere accettato l'utilizzo delle (Q)SAR in qualità di informazioni autonome. Per esempio, i test di tossicità a dose ripetuta forniscono numerosi punti di dati riguardanti gli effetti in specifici tessuti (tossicità specifica per organi bersaglio) e non è solo la dose priva di effetti avversi osservati (NOAEL) a essere rilevante. Infatti, i risultati dell'effetto sono necessari per dare il via ad altri test, come quelli per la tossicità per la riproduzione o per la classificazione della tossicità specifica per organi bersaglio a esposizione singola/ripetuta (STOT SE/RE);
- nel caso in cui fosse necessario un risultato quantitativo (per esempio, per ricavare il livello derivato senza effetto (DNEL) o per la classificazione) e il modello produca solo previsioni qualitative (per esempio, un risultato negativo o positivo), allora il modello probabilmente è da ritenersi un modello non adeguato allo scopo;
- l'incertezza correlata a previsioni vicine alle soglie normative deve essere analizzata con cautela. Per esempio, se la LD50 orale del ratto prevista non supera la soglia per la classificazione, ma l'errore standard del modello e/o l'errore della stima sono maggiori di questo intervallo, allora la previsione probabilmente non è adeguata;
- come prescritto per un saggio di retromutazione su batteri (test di Ames), l'insieme di addestramento del modello (Q)SAR dovrebbe includere risultati sperimentali che

comprendano i cinque ceppi batterici in presenza e assenza di attivazione metabolica (S9). Questa informazione va inclusa nella documentazione del modello e, idealmente, anche nel fascicolo di previsione;

- modelli (Q)SAR per la tossicità per i pesci per i quali i risultati sperimentali delle sostanze incluse nell'insieme di addestramento sono stati ottenuti secondo la linea guida n. 204 dell'OCSE (studio di 14 giorni) non possono essere utilizzati per la previsione di tossicità a lungo termine per i pesci, poiché la durata della sperimentazione è troppo breve;
- modelli (Q)SAR per la previsione dell'emivita di biodegradazione di un composto non possono essere utilizzati come sostituti autonomi di un test di simulazione, poiché non sono in grado di sopperire alla necessità di identificare i prodotti di degradazione (allegato IX di REACH, prescrizioni 9.2.3).

3.4 Come presentare una previsione (Q)SAR in IUCLID 5?

Come illustrato precedentemente nelle sezioni 2.4, 3.1, 3.2 e 3.3, in IUCLID devono essere riportate le seguenti informazioni:

- informazioni sulla validità del modello (Q)SAR;
- verifica del fatto che la sostanza rientri nel campo di applicabilità del modello (Q)SAR;
- valutazione dell'adeguatezza dei risultati ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione del rischio.

Queste tre informazioni dovrebbero essere raccolte secondo il modulo di presentazione del modello (Q)SAR (QMRF) e il modulo di presentazione della previsione (Q)SAR (QPRF).

Tali formati sono disponibili, rispettivamente, ai capitoli R.6.1.10 ed R.6.1.9 della [Guida alle disposizioni in materia di informazione e valutazione della sicurezza chimica](#).

Il QMRF viene generalmente fornito dallo sviluppatore del modello, mentre il QPRF è specifico per la previsione e dovrebbe essere approntato dal dichiarante utilizzando le informazioni tratte dal report e dal manuale del software.

Il record di studio dell'«end point» per una previsione (Q)SAR deve essere riportato in IUCLID come descritto di seguito.

Blocco «Administrative data» (dati amministrativi)

- Il campo «Type of information» (tipo di informazione) riporta «(Q)SAR».
- Il campo «Adequacy of study» (adeguatezza dello studio) indica se la stima è utilizzata come studio chiave, come studio di supporto e in un approccio basato sul peso dell'evidenza.
- Il campo «Reliability» (affidabilità) indica il punteggio di affidabilità, tenendo presente che per le previsioni (Q)SAR il massimo dovrebbe essere normalmente 2.

Administrative data ^

Endpoint

partition coefficient	...	Remarks	...
Type of information	(Q)SAR	Other	...
Adequacy of study	weight of evidence	Remarks	...

Robust study summary

Used for classification

Used for SDS

Study period


...

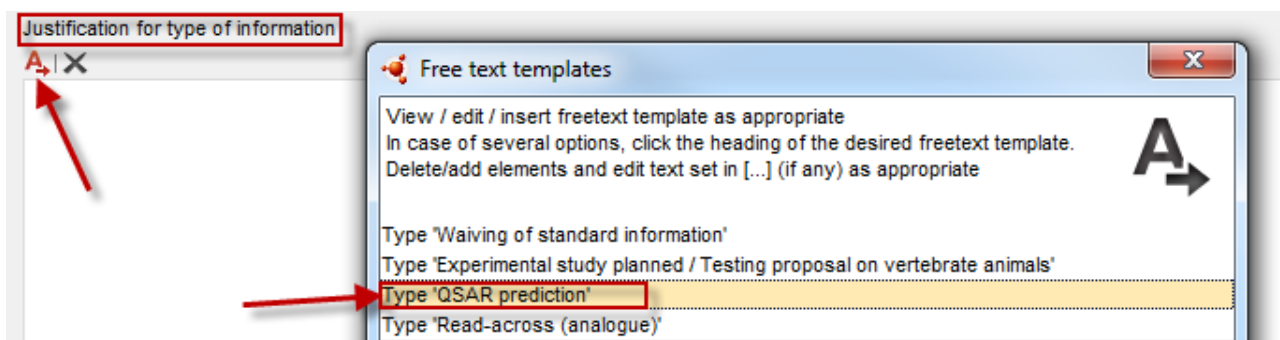
Reliability

2 (reliable with restrictions)

Other

...

- Il campo «Justification for type of information» (giustificazione per il tipo di informazione) può essere utilizzato per riportare informazioni uguali a quelle elencate nel QMRF e nel QPRF. Cliccando su  e selezionando «Type "QSAR prediction"» (tipo di previsione QSAR) è disponibile un modello a testo libero per fornire aiuto nella compilazione di questo campo.



- In alternativa è possibile utilizzare il campo «Attached justification» (giustificazione allegata) per allegare il QMRF e il QPRF.

Attached justification

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

Blocco «Data source» (fonte dei dati)

- Il campo «Title» (titolo) è utilizzato per indicare il nome e la versione del software e/o il titolo della pubblicazione. Il campo «Year» (anno) deve includere l'anno in cui è stato rilasciato il software o in cui è stato pubblicato il modello (Q)SAR. In aggiunta, nel campo «Bibliographic source» (fonte bibliografica) devono essere riportate informazioni relative al modello (Q)SAR.
- Il campo «Data access» (accesso ai dati) fornisce informazioni sull'accessibilità della previsione.

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 ...

Blocco «Materials and methods» (materiali e metodi)

Si dovrebbero compilare il campo «Guideline» (linea guida), nella tabella «Test guideline» (linea guida per il test) o il campo «Principles of method if other than guideline» (principi del metodo, se diverso dalla linea guida).

- Nel campo «Guideline» l'utente può selezionare «other guideline» (altra linea guida) e inserire il testo nel campo adiacente. Questo testo può fare riferimento, per esempio, alla linea guida REACH sulle QSAR (capitolo R.6) o alle linee guida per i test utilizzate per generare i dati per l'insieme di addestramento.
- In alternativa, nel campo «Principles of method other than guideline» (principi del metodo diversi dalle linee guida), l'utente può inserire ulteriori dettagli/riferimenti riguardanti il modello (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 ...

Blocco «Test materials» (materiali di prova)

- Il campo «Test material information» (informazioni sui materiali di prova) dovrebbe includere un link alla sostanza per cui è stata elaborata la previsione.
- Nel campo «Specific details on test material used for the study» (dettagli specifici sul materiale di prova usato per lo studio) dovrebbe essere riportata la notazione SMILES.

Test material ^

Test material information

Specific details on test material used for the study

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

NOTA: la sostanza registrata potrebbe contenere più di un costituente e/o impurità. In questi casi può essere utile preparare un singolo record di studio dell'«end point» e un QPRF per ogni costituente/impurità, per poter considerare separatamente ciascuna sostanza chimica (approccio consigliato se i costituenti presentano diverse proprietà e devono essere applicati pertanto differenti modelli, valutazioni, ecc.).

Blocco «Results and discussion» (risultati e discussione)

- Il risultato della previsione (Q)SAR dovrebbe essere riportato nei campi strutturati per il risultato. In tal modo l'utente può trasferire automaticamente le informazioni da questi campi alla relazione sulla sicurezza chimica (CSR) nel momento in cui viene utilizzato il generatore di rapporto di IUCLID. L'elenco dei campi da compilare nel blocco «Results and discussion» varierà a seconda dell'«end point».

Pertanto, si raccomanda di consultare il manuale «How to prepare registration and PPORD dossiers» (preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD) per istruzioni su come inserire i risultati.

The screenshot shows the 'Results and discussion' section of a software interface. It features a table with the following data:

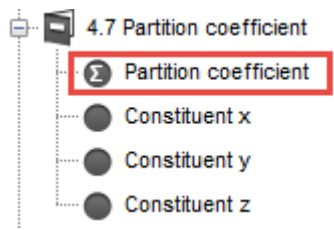
Key result	Type	Partition coefficient	Temp.	pH	Remarks on result
<input type="checkbox"/>	log Pow	3.49			other: / QSAR predicted value

Below the table are buttons for 'Add...', 'Edit...', 'Delete', 'Move up', and 'Move down'. Underneath is a 'Details on results' section with a vertical ellipsis. At the bottom, there is a text area titled 'Any other information on results incl. tables' which contains the text: 'KOWWIN predicted that 4-Methyl-2-hexene has a log Kow = 3.49'. A rich text editor toolbar is visible above this text area.

- Qualora non fosse possibile compilare tutti i campi strutturati necessari per superare la verifica tecnica di completezza, è possibile utilizzare in alternativa i campi «Remarks» (osservazioni), in basso a destra nella tabella, o il campo «Any other information on results incl. tables» (qualsiasi altra informazione sui risultati inclusi in tabella).

Sommario dello studio dell'«end point»

È raccomandabile, inoltre, creare addizionalmente un sommario dello studio dell'«end point» quando è disponibile più di un record di studio dell'«end point» e per fornire la valutazione globale su un «end point» in particolare. Ciò consentirà il trasferimento automatico di queste informazioni nella CSR quando viene utilizzato il generatore di rapporto di IUCLID.



4. Esempi pratici

Questa sezione illustra come valutare l'attendibilità delle previsioni QSAR. La valutazione dipende dal software e dall'«end point» target. Gli esempi qui riportati si basano su software largamente utilizzati e disponibili liberamente. La scelta di utilizzare questi software negli esempi non rappresenta una sponsorizzazione da parte dell'ECHA.

Solitamente, l'uso delle QSAR è limitato agli esperti. L'obiettivo di questi esempi pratici è fornire ai soggetti meno esperti la possibilità di utilizzare e interpretare le QSAR almeno per alcuni «end point» (come negli esempi a seguire).

I software utilizzati negli esempi sono in grado di effettuare previsioni su numerosi «end point». Tuttavia, in ogni esempio è stato utilizzato un solo «end point» per ciascun software (corrispondente a una prescrizione REACH). Nella maggior parte dei casi, le previsioni per differenti «end point» all'interno di uno stesso software vengono riportate (e possono essere valutate) in modo simile.

I quattro «end point» considerati nelle previsioni relative agli esempi a seguire sono log Kow, pronta biodegradabilità, tossicità a breve termine per i pesci e tossicità acuta per i mammiferi. Questi «end point» sono stati selezionati come rappresentativi delle prescrizioni di cui agli allegati VII o VIII di REACH per proprietà fisico-chimiche, destino nell'ambiente, informazioni ecotossicologiche e tossicologiche.

4.1 Log Kow (EPI Suite)

a) Introduzione

Il coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua è una prescrizione REACH relativa a tutte le sostanze prodotte o importate in quantitativi superiori a una tonnellata all'anno (allegato VII di REACH). Viene generalmente espresso come funzione logaritmica denominata log Kow o log P.

Esistono numerosi modelli QSAR per la previsione del log Kow. KOWWIN, che fa parte di EPI Suite, è uno dei software più comunemente utilizzati. KOWWIN utilizza il metodo della «costante di frammento» per la previsione del log Kow. I metodi della costante di frammento suddividono la struttura chimica in frammenti strutturali più piccoli (atomi o gruppi funzionali più grandi). A ciascun frammento viene associato un valore di coefficiente predeterminato, chiamato costante di frammento. Il valore di log Kow risultante dalla previsione viene ottenuto per somma di tutte le costanti di frammento presenti nella struttura.

Al momento della redazione di questo manuale, la versione corrente di EPI Suite™ era la 4.11, utilizzata per questo esempio.

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

b) Come verificare l'attendibilità della previsione

Informazioni sul modello QSAR	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni
Descrizione dell'algoritmo	Reperibile nel menù aiuto ³ di KOWWIN, nella sezione «Methodology» (metodologia).	Cfr. la sezione 3.1 della presente guida pratica.

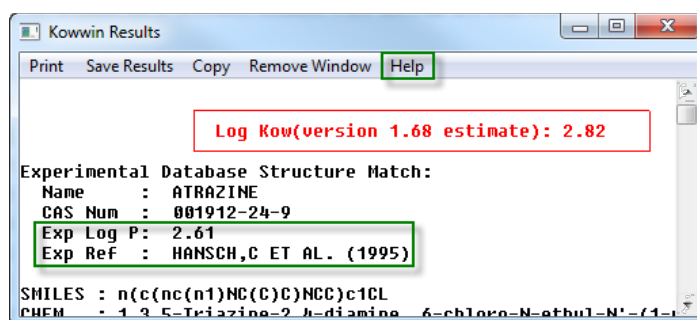
³È possibile accedere al menù aiuto di KOWWIN cliccando su «Help» nella parte superiore della finestra di KOWWIN.

Statistiche (bontà dell'adattamento e robustezza)	Disponibile nel menù aiuto di KOWWIN, nella sezione «Accuracy & Domain» (accuratezza e dominio).	Cfr. la sezione 3.1 della presente guida pratica.
Informazioni sul campo di applicabilità	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni
Campo di applicabilità generale (classi chimiche comprese/non comprese nel modello)	Disponibile sulla pagina principale di EPI Suite (« <i>Il campo di applicazione previsto è quello delle sostanze chimiche organiche. Le sostanze chimiche inorganiche e organometalliche sono generalmente escluse dal campo.</i> ») e nel menù aiuto di KOWWIN, nelle sezioni «Ionisation» (ionizzazione) e «Zwitterion Considerations» (considerazioni sugli zwitterioni).	Come indicato al punto 6 della sezione 3.2 di questa guida pratica, è necessario prestare particolare attenzione ad alcuni tipi di sostanze. KOWWIN include alcune correzioni per sostanze ionizzabili e zwitterioni, che permettono di perfezionare la bassa predittività loro associata.
Dominio del descrittore	Disponibile nel menù aiuto di KOWWIN, nella sezione «Accuracy & Domain» (accuratezza e dominio).	L'utente dovrebbe verificare che la sostanza target rientri nell'intervallo di peso molecolare dei composti dell'insieme di addestramento (ovvero tra 18 e 720).
Dominio del frammento strutturale	La finestra dei risultati di KOWWIN elenca i frammenti (e i rispettivi numeri) rilevati nella sostanza chimica target. L'appendice D del menù aiuto di KOWWIN riporta il numero massimo di frammenti che ricorrono per ciascun composto dell'insieme di addestramento.	L'utente dovrebbe verificare che il numero di ciascun frammento rilevato nella sostanza target (colonna «NUM» nella finestra dei risultati di KOWWIN) non superi il numero massimo, relativo allo specifico frammento, che ricorre in ciascun singolo composto dell'insieme di addestramento (colonna «Training set/Max» (insieme di addestramento/Max) dell'appendice D del menù aiuto di KOWWIN). Note su sottostrutture specifiche: - per alcune sottostrutture, KOWWIN riporta fattori di correzione. In questo caso, l'utente dovrebbe eseguire le stesse verifiche descritte in precedenza per i numeri di frammenti; - per alcune sottostrutture, il coefficiente è stato stimato (in tal caso, verrà riportato come nota nella finestra dei risultati di KOWWIN). È necessario considerare che questa stima apporta ulteriore incertezza alla previsione generale.
Insieme di addestramento e insieme di	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni

validazione		
	<p>Gli insiemi di addestramento e di validazione possono essere scaricati attraverso i link indicati nella parte finale della sezione «Accuracy & Domain» del menù aiuto di KOWWIN.</p> <p>Il primo link fornisce un file Excel con denominazioni chimiche, valori di log Kow sperimentali e stimati: http://esc.syrres.com/interkow/KowwinData.htm.</p> <p>Il secondo link fornisce un file SDF contenente le stesse informazioni del file Excel oltre a informazioni strutturali⁴: http://esc.syrres.com/interkow/EpiSuiteData_ISIS_SDF.htm.</p>	<p>L'utente dovrebbe verificare se esistono analoghi stretti nell'insieme di addestramento e di validazione (manualmente nel file Excel o automaticamente con il file SDF). Se sono presenti analoghi stretti, l'utente dovrebbe verificare l'accuratezza della previsione di KOWWIN.</p>

c) Ulteriori informazioni su EPI Suite

- I file di aiuto di EPI Suite non presentano esattamente lo stesso indice analitico nei vari software di stima (per esempio, KOWWIN, BOWIN, ecc.). Pertanto, l'utente dovrebbe visionare ciascun file di aiuto specifico al fine di individuare le informazioni necessarie per verificare l'attendibilità della previsione (come fatto per KOWWIN nella tabella precedente).
- Numerosi software di EPI Suite mostrano il risultato sperimentale della sostanza target se questa rientra nell'insieme di addestramento o di valutazione. Per esempio, KOWWIN contiene una banca dati di circa 13 500 valori sperimentali di log Kow e, se per la sostanza target è disponibile un valore sperimentale di log Kow, questo verrà visualizzato nella finestra «Results» (risultati) (cfr. il rettangolo verde nella figura in basso). In tal caso, si raccomanda di riportare questi dati sperimentali e la stima di EPI Suite in due diversi record di studio dell'«end point».



⁴ Molti strumenti sono in grado di leggere i file SDF. Questi strumenti permettono agli utenti di visualizzare le sostanze chimiche e ricercare gli analoghi strutturali più stretti o specifiche sottostrutture. Alcuni di essi sono disponibili liberamente (per esempio, Knime o il QSAR Toolbox dell'OCSE).

4.2 Pronta biodegradabilità (VEGA)

a) Introduzione

La pronta biodegradabilità è una prescrizione di REACH relativa a tutte le sostanze prodotte o importate in quantitativi superiori a una tonnellata all'anno (allegato VII di REACH). Il risultato principale del test di pronta biodegradabilità è la classificazione della sostanza come «prontamente biodegradabile» o «non prontamente biodegradabile».

La piattaforma VEGA contiene numerosi modelli QSAR per diversi «end point». Uno di questi modelli effettua previsioni sulla pronta biodegradabilità (modello sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri). Questo modello è basato sulle allerte strutturali.


In questo modello sono incluse quattro serie di sottostrutture (o frammenti), classificate come «non prontamente biodegradabile», «potenzialmente non prontamente biodegradabile», «prontamente biodegradabile» e «potenzialmente prontamente biodegradabile». Una sostanza target viene sempre considerata non biodegradabile se al suo interno viene individuato almeno uno frammento considerato «non prontamente biodegradabile».

Al momento della redazione di questo manuale, la versione corrente di VegaNIC è la 1.1.0, utilizzata per questo esempio.

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

b) Come verificare l'attendibilità della previsione

Informazioni sul modello (Q)SAR	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni
Descrizione dell'algoritmo	Disponibile nella «Guida a modelli di pronta biodegradabilità» ⁵ (nelle sezioni 1.2, 1.4 e 1.5).	Cfr. la sezione 3.1 della presente guida pratica.
Statistiche (bontà dell'adattamento e robustezza)	Disponibile nella «Guida a modelli di pronta biodegradabilità» (nella sezione 1.6).	Cfr. la sezione 3.1 della presente guida pratica.


⁵ È possibile scaricare questa guida dal software VEGA cliccando sulla scheda «SELECT», successivamente sulla scheda «Environ» e, infine, sull'icona punto interrogativo  adiacente a «Ready Biodegradability model (IRFMN)» (modello di pronta biodegradabilità, IRFMN).

Informazioni sul campo di applicabilità	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni
Campo di applicabilità generale (classi chimiche comprese/non comprese nel modello)	Parzialmente disponibile nel report di previsione Vega.	<p>Se nella sezione 1 del report Vega vengono visualizzate meno di tre stelle dorate, questo indica che è stata rilevata almeno un'anomalia nella previsione che, pertanto, potrebbe non essere attendibile. In tal caso, l'utente dovrebbe analizzare approfonditamente l'anomalia. Si noti che le anomalie sono anche elencate nella sezione 3.2 del report VEGA.</p> <p>Inoltre, come indicato al punto 6 della sezione 3.2 di questa guida pratica, è necessario prestare particolare attenzione ad alcuni tipi di sostanze.</p>
Dominio del descrittore	Non applicabile poiché il modello si basa esclusivamente su allerte strutturali/dei frammenti	<p>L'insieme di addestramento del modello si basa su test eseguiti in ottemperanza alla linea guida n. 301C dell'OCSE. Seguendo tale linea guida, sono stati ottenuti risultati non attendibili per alcune sostanze (per esempio, sostanze poco idrosolubili, volatili, assorbenti). Pertanto, se la sostanza target mostra una bassa idrosolubilità, una pressione di vapore elevata o un elevato log Koc, l'utente dovrebbe tenere presente che la previsione potrebbe essere errata.</p> <p>Inoltre, l'utente dovrebbe verificare se esistano analoghi stretti nell'insieme di addestramento (in particolar modo se la sostanza target ha un elevato peso molecolare).</p>
Dominio del frammento strutturale	Disponibile nella «Guida a modelli di pronta biodegradabilità» e nel rapporto di previsione Vega.	<p>Se la sostanza target non contiene alcuno dei frammenti elencati nelle sezioni 1.4 e 1.5 della guida del modello, lo strumento non sarà in grado di elaborare alcuna previsione.</p> <p>Inoltre, nella sezione 3.2 del report di previsione Vega, se nel campo «Atom Centred Fragments similarity check» (controllo di similitudine tra frammenti centrati sull'atomo) è riportato un indice ACF <1, ciò significa che esiste almeno un frammento centrato sull'atomo della sostanza target che non è stato riscontrato nei composti dell'insieme di addestramento (o che è presente di rado). In questo caso, l'utente dovrebbe determinare se questi frammenti mancanti/rari (elencati nella sezione 4.1 del report, ove presenti) possano avere un'influenza sulla biodegradazione.</p>

Insieme di addestramento e insieme di validazione	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni
	Disponibile nel file denominato «Training set (plain text with SMILES)» (insieme di addestramento - testo semplice con SMILES) ⁶ .	Questo file contiene la codifica SMILES dei composti dell'insieme di addestramento e dell'insieme di prova. Il report VEGA riporta nella sezione 3.1 i composti più simili trovati nell'insieme di addestramento e nell'insieme di prova. L'utente dovrebbe controllare, all'interno di questa sezione, se tali composti sono strettamente simili alla sostanza target e se i rispettivi risultati sperimentali sono in accordo con quelli elaborati dalla previsione.

c) Ulteriori informazioni su VEGA

Se esiste un risultato sperimentale relativo alla sostanza target nell'insieme di addestramento o nell'insieme di prova, questi dati saranno riportati nel report VEGA (nella sezione 1). In tal caso, l'utente dovrebbe ricercare ulteriori informazioni riguardanti questo test (effettuando, per esempio, una ricerca di questo test sperimentale all'interno del QSAR Toolbox) e riportare i dettagli del test in un record di studio dell'«end point» dedicato esclusivamente allo studio sperimentale in questione.

⁶ È possibile scaricare questo file dal software VEGA cliccando sulla scheda «SELECT», poi sulla scheda «Environ» e, successivamente, sull'icona punto interrogativo  adiacente a «Ready Biodegradability model (IRFMN)».

4.3 Tossicità a breve termine per i pesci

a) Introduzione

I test di tossicità a breve termine per i pesci rientrano nelle prescrizioni REACH relative a tutte le sostanze prodotte o importate in quantitativi superiori a 10 tonnellate all'anno (allegato VIII di REACH). L'«end point» da ottenere è l'LC50, ovvero la concentrazione letale per il 50 % dei pesci.

L'Ecological Structure Activity Relationships (ECOSAR) Class Program è una raccolta di modelli QSAR che elaborano stime sulla tossicità acquatica, compresa la tossicità a breve termine per i pesci. La maggior parte dei modelli ECOSAR si basa sul rapporto tra log Kow e tossicità (LC50 o EC50) e tiene conto delle differenti classi strutturali.

NOTA: in merito a EPI Suite ed ECOSAR, lo sviluppo e l'assistenza per quest'ultimo sono indipendenti. Sebbene l'ultima versione di ECOSAR (v.1.11) sia stata integrata nella più recente versione di EPI Suite (v.4.11), è ancora consigliabile utilizzare il software indipendente ECOSAR poiché questo potrà segnalare all'utente la presenza di un valore sperimentale per la sostanza target, mentre la versione integrata in EPI Suite non dispone

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

b) Come verificare l'attendibilità della previsione

Informazioni sul modello (Q)SAR	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni
Descrizione dell'algoritmo	Disponibile nel menù aiuto ⁷ di ECOSAR, nella sezione «Interpreting QSAR Class Ref Docs» (interpretare i documenti di riferimento della classe QSAR) e in ciascun «QSAR Equation Document» (documento dell'equazione QSAR) delle varie classi chimiche.	Cfr. la sezione 3.1 della presente guida pratica.

⁷È possibile accedere al menù aiuto di ECOSAR cliccando su «Help» nella parte superiore della finestra del software.

Statistiche (bontà dell'adattamento e robustezza)	Disponibile nel menù aiuto di ECOSAR, in ciascun «QSAR Equation Document» delle varie classi chimiche.	Cfr. la sezione 3.1 della presente guida pratica. Per esempio, l'utente dovrebbe verificare che: - R^2 (ossia il coefficiente di correlazione o determinazione) non sia troppo basso (per esempio non sia inferiore a 0,7); - i punti di dati non siano troppo pochi. Si tratta di un aspetto estremamente importante poiché numerose classi ECOSAR contengono solo uno o pochi punti di dati, il che può determinare previsioni non attendibili; - la regressione lineare non venga costruita sulla base di punti di dati con distribuzione a dispersione.
---	--	--

Informazioni sul campo di applicabilità	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare il presente manuale
<p>Campo di applicabilità generale (classi chimiche comprese/non comprese nel modello)</p>	<p>Disponibile nel menù aiuto di ECOSAR, nelle sezioni «Chemicals that should not be profiled» (sostanze da non profilare), «Surfactants» (tensioattivi) e «Special ECOSAR classes/dyes» (classi ECOSAR speciali/coloranti).</p>	<p>L'utente dovrebbe verificare se la sua sostanza rientra tra quelle «da non profilare» con ECOSAR o tra quelle da profilare con l'ausilio di una classe ECOSAR specifica.</p> <p>Inoltre, è bene tenere a mente che la maggior parte dei modelli ECOSAR si basa sui rapporti tra log K_{ow} e tossicità (LC₅₀ o EC₅₀) riferiti all'assorbimento delle sostanze attraverso la fase acquosa.</p> <p>Per sostanze altamente idrofobiche o molto assorbenti, anche l'assorbimento attraverso il cibo può rappresentare un'importante via di esposizione.</p> <p>Inoltre, altre proprietà della sostanza possono innescare specifici meccanismi d'azione (per esempio, la sostanza è probabilmente più attiva se è in grado di legarsi alle proteine).</p> <p>Infine, è necessario anche ricordare che alcune classi chimiche che manifestano un eccesso di tossicità (rispetto al modello di tossicità standard) non sono state incluse nel software ECOSAR.</p>

Dominio del descrittore	Disponibile nel menù aiuto di ECOSAR, in ciascun «QSAR Equation Document» delle varie classi di sostanze e nella finestra dei risultati di ECOSAR.	<p>L'utente dovrebbe verificare che il peso molecolare (PM) della sostanza target non sia superiore a 1 000. Il PM della sostanza target è indicato nella finestra dei risultati di ECOSAR.</p> <p>Se il log Kow del composto supera il valore massimo di log Kow del modello specifico per la classe (per esempio, per l'LC50 a 96 ore per i pesci, il valore massimo di log Kow varia tra i diversi modelli delle classi fra 2,6 e 8,2, spesso attestandosi sul valore 5) o se l'effetto previsto (per esempio, l'LC50 a 96 ore per i pesci) è superiore all'idrosolubilità del composto, allora la previsione è probabilmente non attendibile e potrebbe essere più appropriato utilizzare i dati relativi alla tossicità a lungo termine. Nella successiva sezione c) vengono fornite istruzioni dettagliate su come verificare questi punti.</p>
Dominio del frammento strutturale	Può essere determinato a partire da ciascun «QSAR equation document» delle diverse classi chimiche (a eccezione delle classi specifiche «coloranti» e «tensioattivi»).	<p>Ciascun «QSAR equation document» indica l'insieme di addestramento dello specifico modello della classe. In questi insiemi di addestramento vengono forniti i numeri CAS e le denominazioni chimiche (se non classificati come ICR, ovvero informazioni commerciali riservate).</p> <p>È necessario eseguire una ricerca manuale, poiché gli insiemi di addestramento non sono in un formato strutturalmente ricercabile.</p> <p>Se necessario, l'utente può avvalersi di software⁸ per ricavare le strutture chimiche. Inoltre, l'intero dominio strutturale del modello non può essere determinato se ci sono composti ICR nell'insieme di addestramento.</p>
Insieme di addestramento e insieme di validazione	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni

⁸ Numerosi software permettono agli utenti di ricavare la struttura chimica dal numero CAS o dalla denominazione chimica. Alcuni di questi software sono disponibili liberamente (per esempio, Chemspider o il QSAR Toolbox dell'OCSE).

Gli insiemi di addestramento di tutti i modelli (fatta eccezione per le classi specifiche dei coloranti e dei tensioattivi) sono consultabili nel «QSAR equation document» di ciascuna classe chimica.

Tuttavia, alcuni dei composti presenti nell'insieme di addestramento rientrano tra le informazioni riservate (ICR).

In ECOSAR non sono previsti insiemi di validazione (prova).⁹

L'utente dovrebbe verificare se esistono analoghi stretti nell'insieme di addestramento del modello specifico per la classe (basati sul numero CAS o sulle denominazioni chimiche fornite).

Se presenti, l'utente dovrebbe mettere a confronto i valori sperimentali di tali analoghi con i rispettivi valori previsti.

c) Ulteriori informazioni sull'uso

- In ECOSAR tutte le previsioni si basano sul log Kow (escluse quelle per tensioattivi e coloranti). Per impostazione predefinita, ECOSAR calcola il valore di Kow utilizzando KOWWIN. Tuttavia, se gli utenti dispongono di un valore di log Kow misurato attendibile, essi dovrebbero inserire tale valore nella schermata di inserimento dati (cfr. la schermata in basso). Questo valore verrà preso in considerazione dal modello e ridurrà l'incertezza della previsione.

- Qualora presente, il risultato sperimentale relativo alla sostanza target dell'insieme di addestramento verrà visualizzato nella finestra dei risultati di ECOSAR (cfr. «Available Measured Data from ECOSAR Training Set» nella figura in basso). In tal caso, si raccomanda di riportare questi dati sperimentali e la stima di ECOSAR in due diversi record di studio dell'«end point».

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

- Se il composto è stato collocato in una specifica classe (per esempio, classe «Aldeidi, mono»), si dovrebbe tenere conto del livello di effetto di questa classe e non solo di quello derivante dalla classe «Composti organici neutri» (ovvero il potenziale di tossicità di base). In generale, se il software individua diverse classi, è consigliabile adoperare il livello di effetto più prudente di ciascuna di queste classi (e considerare l'effetto della potenziale tossicità sinergica di tali classi).
- Tutti i «QSAR equation document» sono specifici per la classe e alcuni, alle voci «APPLICATION» e «LIMITATIONS» (cfr. gli esempi qui sotto), contengono più informazioni rispetto ad altri. Pertanto, gli utenti dovrebbero leggere attentamente il «QSAR equation document» della classe o dell'«end point» specifici per i quali intendono elaborare una previsione.

APPLICATION:

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

LIMITATIONS:

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

- Come illustrato nella tabella della sezione b) (cfr. dominio del descrittore), se il valore di log Kow del composto supera il valore massimo di log Kow del modello specifico per la classe, o se il valore dell'effetto previsto è superiore all'idrosolubilità del composto, la previsione potrebbe essere inattendibile (cfr. la finestra dei risultati ECOSAR qui sotto).

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

Print Save Results TableSave Copy Remove Window Help

Values used to Generate ECOSAR Profile

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

ECOSAR v1.1 Class-specific Estimations

Neutral Organics

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

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

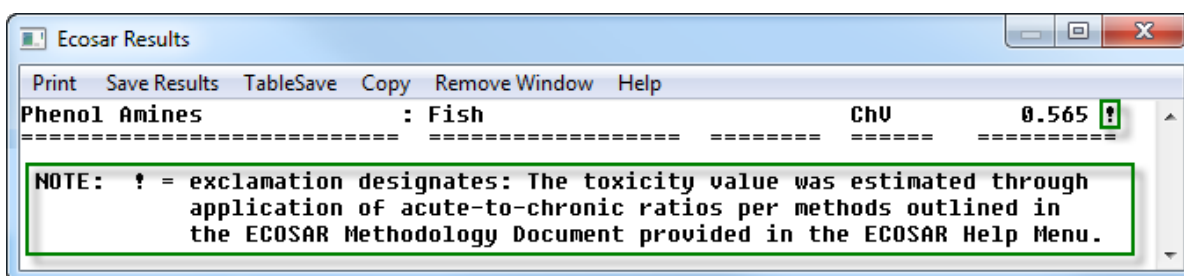
Class Specific LogKow Cut-Offs

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

Neutral Organics:

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

- ECOSAR permette di elaborare previsioni sui valori di ecotossicità cronica (ChV). Tuttavia, gli utenti dovrebbero prestare attenzione ai seguenti punti:
 - i modelli (Q)SAR disponibili per la previsione di questi valori di tossicità cronica sono spesso costruiti su insiemi di addestramento ristretti o molto ristretti;
 - si definisce valore di tossicità cronica (ChV) la media geometrica tra la concentrazione senza effetti osservati (NOEC) e la concentrazione più bassa a cui si osserva un effetto (LOEC). Tuttavia, nell'ambito di REACH, per NOEC si intendono le concentrazioni in grado di produrre un effetto utilizzate per valutare la tossicità a lungo termine per gli organismi acquatici. Un proxy per ricavare il valore NOEC è dividere il valore ChV per $\sqrt{2}$;
 - quando all'interno di una classe mancano dati misurati, ECOSAR ricorre ai valori del rapporto acuto-cronico (acute-to-chronic ratio, ACR). Queste previsioni vengono contrassegnate con un punto esclamativo (!) nella finestra dei risultati di ECOSAR (cfr. la schermata qui sotto) e dovrebbero essere prese in considerazione con cautela.



4.4 Tossicità acuta per i ratti (T.E.S.T.)

a) Introduzione

La tossicità acuta per via orale è una prescrizione REACH relativa a tutte le sostanze prodotte o importate in quantitativi superiori a una tonnellata all'anno (allegato VII di REACH). La specie animale di scelta per i test, secondo le linee guida dell'OCSE, è il ratto e l'«end point» da ricavare è il valore di LD50 (espresso generalmente in mg/kg di peso corporeo).

Molti dei software che elaborano previsioni sulla tossicità acuta per via orale sono commerciali, ad eccezione di T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool), che è stato reso disponibile liberamente dall'Agenzia per la protezione ambientale americana (US EPA). Questo strumento offre quattro differenti metodi per la previsione della tossicità acuta per via orale per i ratti: metodo gerarchico, FDA, del vicino più prossimo e del consenso.

Il metodo del consenso elabora la previsione sulla tossicità facendo semplicemente una media delle tossicità previste con gli altri tre metodi (metodo gerarchico, FDA e del vicino più prossimo).

Rispetto agli altri tre metodi, quello del consenso è da ritenere il metodo preferibile poiché permette di ottenere i risultati migliori in termini di accuratezza della previsione e autorevolezza. Per verificare l'attendibilità delle previsioni elaborate con il metodo del consenso, l'utente dovrebbe valutare l'attendibilità degli altri tre metodi. Pertanto, le informazioni indicate nella seguente tabella si riferiscono a tutti e quattro i metodi.

Al momento della redazione di questo manuale, la versione corrente di T.E.S.T. era la 4.1, utilizzata per questo esempio.

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

b) Come verificare l'attendibilità della previsione

Informazioni sul modello (Q)SAR	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni
Descrizione dell'algoritmo	Reperibile nel Manuale dell'utente di T.E.S.T. ¹⁰ , nelle sezioni 1.2 e 2.2 denominate «QSAR methodologies» (metodi QSAR).	<p>I quattro metodi sono chiaramente illustrati nella sezione 2.2 del manuale dell'utente. Si segnala che nessuno dei quattro metodi prevede interpretazioni meccanicistiche.</p> <p>I metodi gerarchico e FDA si fondano su clustering e algoritmi genetici che conducono a equazioni (e descrittori) diverse a seconda della sostanza target.</p> <p>Per quanto riguarda il metodo del vicino più prossimo, la tossicità prevista è la media delle tossicità delle tre sostanze più simili (analoghi strutturali) nell'insieme di addestramento.</p>
Statistiche (bontà dell'adattamento e robustezza)	Reperibile nel manuale dell'utente, nelle sezioni 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1 e 4.4.1.	<p>Nella sezione 4.4.1 del manuale è specificato che R^2 è inferiore a 0,6 per i metodi gerarchico, FDA e del vicino più prossimo e che $\frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$ è superiore a 0,1 per tutti e quattro i metodi.</p> <p>Pertanto, questi metodi non soddisfano le condizioni per una capacità di previsione accettabile, come indicato nella sezione 2.3.1 del manuale dell'utente T.E.S.T.</p> <p>Inoltre, nella sezione 4.4.1 del manuale si specifica che «Le statistiche di previsione per questo «end point» non erano altrettanto buone di quelle degli altri «end point». Ciò non sorprende, poiché questo «end point» ha un grado di incertezza sperimentale più elevato e si è dimostrato più difficoltoso da modellizzare rispetto ad altri «end point»».</p>
Informazioni sul campo di applicabilità	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni

¹⁰ È possibile accedere a questo manuale cliccando su «Help» nella parte superiore della finestra di T.E.S.T.

<p>Campo di applicabilità generale (classi chimiche comprese/non comprese nel modello)</p>	<p>Reperibile nel manuale dell'utente di T.E.S.T., nella sezione 3.4.</p>	<p>Per esempio, nella sezione 3.4 del manuale dell'utente, si specifica che <i>«sali, miscele isomeriche non definite, polimeri o miscele sono stati rimossi [dall'insieme di addestramento]»</i>.</p> <p>Pertanto, con T.E.S.T. non si dovrebbero elaborare previsioni per queste categorie di sostanze.</p>
<p>Dominio del descrittore</p>	<p>Le informazioni possono essere reperite nel manuale dell'utente di T.E.S.T. (sezioni 2.1 e 2.2.1, 2.2.2).</p>	<p>Per i metodi gerarchico e FDA, possono essere utilizzati 797 descrittori nell'equazione del modello, a seconda della sostanza target.</p> <p>Questi metodi forniscono una previsione solo se la sostanza target rientra nelle serie di valori dei descrittori per le sostanze nel cluster (per i descrittori che compaiono nel modello del cluster).</p> <p>Per quanto concerne il metodo del vicino più prossimo, le differenze di descrittori tra sostanza target e suoi analoghi strutturali non sono tenute in conto da T.E.S.T.</p> <p>Per aumentare il grado di fiducia delle previsioni elaborate con questi tre metodi, l'utente potrebbe potenzialmente verificare che la sostanza target rientri negli intervalli di log Kow e di peso molecolare dei composti del cluster (o di quello dei tre vicini più prossimi).</p>
<p>Dominio del frammento strutturale</p>	<p>Informazioni a riguardo possono essere reperite nel manuale dell'utente di T.E.S.T. (sezioni 2.2.1 e 2.2.2).</p>	<p>I metodi gerarchico e FDA forniscono una previsione solo se i composti del cluster presentano almeno un'occorrenza di ciascun frammento contenuto nella sostanza target.</p> <p>Per quanto concerne il metodo del vicino più prossimo, le differenze strutturali tra sostanza target e suoi analoghi strutturali non sono tenute in conto da T.E.S.T.</p> <p>Pertanto, gli utenti dovrebbero effettuare una verifica visiva sul report T.E.S.T.</p>

Insieme di addestramento e insieme di validazione	Dove si possono trovare le informazioni	Come utilizzare queste informazioni
	<p>Il report dei risultati di ciascuno dei quattro metodi riporta le previsioni per le sostanze più simili nell'insieme di validazione (ovvero insieme di previsione o insieme di prova esterno), seguite dalle previsioni per le sostanze più simili nell'insieme di addestramento.</p> <p>Inoltre, gli insiemi di addestramento e di validazione possono essere salvati come file SDF seguendo il link indicato alla fine di questa pagina web: http://www2.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test</p>	<p>Nel report dei risultati di ciascun metodo, per le previsioni elaborate sugli analoghi negli insiemi di addestramento e di validazione, l'utente dovrebbe verificare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • se i valori previsti sono prossimi a quelli sperimentali; e • se l'errore medio assoluto (MAE) per questi analoghi è inferiore al valore MAE per l'intero insieme (in tal caso verrebbe visualizzato come una casella rossa invece che verde).

c) Ulteriori informazioni su T.E.S.T.

- Se esiste un risultato sperimentale per la sostanza target nell'insieme di addestramento o di validazione (ovvero insieme di previsione o insieme di prova esterno), questa informazione verrà mostrata nel report dei risultati di T.E.S.T. (cfr. «^aNote» nella schermata in basso). L'utente può verificare questo valore sperimentale cliccando sul nome della fonte (nell'esempio in basso, cliccando su «ChemidPlus»). In questo caso, si raccomanda di riportare questi dati sperimentali e la stima di T.E.S.T. in due diversi record di studio dell'«end point».

Endpoint	Experimental value (CAS= 28785-06-0) Source: ChemidPlus	Predicted value ^a
Oral rat LD ₅₀ -Log10(mol/kg)	1.97	1.92
Oral rat LD ₅₀ mg/kg	1599.21	1762.18

^aNote: the test chemical was present in the external test set.

- Alcuni metodi (metodo gerarchico, FDA e dei contributi di gruppo) forniscono nel report dei risultati l'intervallo di previsione (ovvero l'intervallo di sicurezza al 90 %). Quando si avvale di questi metodi, l'utente dovrebbe verificare che tale intervallo non si sovrapponga a una soglia normativa (per esempio, soglia CLP, soglia di persistenza, bioaccumulo e tossicità (PBT) o soglia di valutazione del rischio).

Appendice 1. Modelli QSAR correlati a «end point» di REACH

I software QSAR elencati in questa appendice sono ampiamente noti e vengono indicati per informare i dichiaranti REACH della disponibilità di modelli QSAR per ognuno degli «end point» di REACH. Tuttavia, non si tratta di un elenco esaustivo dei software disponibili né di un elenco dei modelli QSAR convalidati a livello normativo. Attualmente, la maggior parte delle informazioni tossicologiche ed ecotossicologiche prescritte in ambito REACH riescono difficilmente a essere completate utilizzando esclusivamente le previsioni QSAR.

a. «End point» fisico-chimici

«End point»	Strumento software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
Punto di fusione/congelamento	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libero
Punto di ebollizione	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Punto di ebollizione normale	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo punto di ebollizione/pressione di vapore	Commerciale
Densità relativa	T.E.S.T. (US EPA)	Densità	Libero
Pressione di vapore	EPI Suite (US EPA)	MPBPVP	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Pressione di vapore a 25 °C	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo punto di ebollizione/pressione di vapore	Commerciale
Tensione superficiale	T.E.S.T. (US EPA)	Tensione superficiale a 25 °C	Libero
Idrosolubilità	EPI Suite (US EPA)	WSKOW e WATERNT	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Idrosolubilità a 25 °C	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo Idrosolubilità	Commerciale
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo fisico-chimico e biofarmaceutico	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	ADMET Descriptors	Commerciale
Coefficiente di ripartizione (log Kow)	EPI Suite (US EPA)	KOWWIN	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modelli LogP	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo LogP	Commerciale
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo fisico-chimico e biofarmaceutico	Commerciale
	JChem (ChemAxon)	Indicatore LogP/logD	Commerciale
Punto di infiammabilità	T.E.S.T. (US EPA)	Punto di infiammabilità	Libero
Costante di dissociazione	Danish QSAR Database (DTU)	pKa da ACD/Labs	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo pKa	Commerciale
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo fisico-chimico e biofarmaceutico	Commerciale
	JChem (ChemAxon)	Indicatore pKa	Commerciale
Viscosità	T.E.S.T. (US EPA)	Viscosità a 25 °C	Libero

b. Destino nell'ambiente e vie di trasferimento

«End point» ¹¹	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
Idrolisi	EPI Suite (US EPA)	HYDROWIN	Libero
Pronta biodegradabilità	Danish QSAR Database (DTU)	Modello non pronta biodegradabilità da DTU	Libero
	EPI Suite (US EPA)	BIOWIN e BioHCwin	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modello IRFMN	Libero
	CATALOGIC (LMC)	Numerosi modelli OCSE 301	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	Modello biodegradazione aerobica	Commerciale
	Meta-PC (MultiCASE)	Sistema esperto basato su regole di biodegradazione microbica aerobica	Commerciale
Bioaccumulo in specie acquatiche	EPI Suite (US EPA)	BCFBAF	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Fattore di bioaccumulo	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modelli CAESAR, Meylan e KNN/Read-Across	Libero
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli EcoTox	Commerciale
	CATALOGIC (LMC)	Due modelli standard per BCF	Commerciale
Screening dell'adsorbimento/del desorbimento	EPI Suite (US EPA)	KOCWIN	Libero

¹¹ La prescrizione REACH «Test di simulazione in acqua, terreno o sedimento e identificazione dei prodotti di degradazione» non è elencata in questa tabella poiché, allo stato delle nostre conoscenze, non esistono strumenti/modelli QSAR disponibili per tale «end point».

c. «End point» ecotossicologici

«End point» ¹²	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
Tossicità a breve termine per i pesci	Danish QSAR Database (DTU)	LC50 a 96 ore in Pimephales promelas da DTU	Libero
	ECOSAR (US EPA)	Pesci, 96 ore, LC50	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	LC50 (a 96 ore) in Pimephales promelas	Libero
	VEGA (IRFMN)	Classificazione SarPy/IRFMN e modello KNN/Read-Across	Libero
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli EcoTox	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	LC50 in Pimephales promelas	Commerciale
Tossicità a lungo termine per i pesci	ECOSAR (US EPA)	Pesci, ChV ¹³	Libero
Tossicità a breve termine per invertebrati acquatici (dafnia)	Danish QSAR Database (DTU)	EC50 a 48 ore in Daphnia magna da DTU	Libero
	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, 48 ore, LC50	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	LC50 (a 48 ore) in Daphnia magna	Libero
	VEGA (DEMETRA)	LC50 (a 48 ore) in Daphnia magna	Libero
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	EC50 in Daphnia	Commerciale
Tossicità a lungo termine per gli invertebrati acquatici (dafnia)	ECOSAR (US EPA)	Daphnid, ChV ¹¹	Libero
Tossicità per le piante acquatiche (alghe)	Danish QSAR Database (DTU)	EC50 a 72 ore in Pseudokirchneriella s. da DTU	Libero
	ECOSAR (US EPA)	Alghe verdi, 96 ore, EC50	Libero
Tossicità a breve termine per gli invertebrati terrestri	ECOSAR (US EPA)	Lombrico, 14 giorni, LC50	Libero

12 Le seguenti prescrizioni REACH non sono elencate in questa tabella perché, allo stato delle nostre conoscenze, non sono disponibili strumenti/modelli QSAR per questi «end point»: tossicità per i microorganismi acquatici (test di inibizione respiratoria su fanghi attivi); tossicità a lungo termine per gli organismi che vivono in sedimenti; tossicità a lungo termine per gli invertebrati terrestri; tossicità a breve termine per piante terrestri; tossicità a lungo termine per piante terrestri; tossicità per i microorganismi terrestri; e tossicità a lungo termine per gli uccelli.

13 Cfr. la sezione 4.3 c) della presente guida pratica per ulteriori informazioni su questi valori di tossicità cronica.

d. «End point» tossicologici

«End point»	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
Tossicità acuta	Danish QSAR Database (DTU)	Modelli per la tossicità acuta per i roditori da ACD/Labs	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	LD50 orale nel ratto	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo tossicità acuta	Commerciale
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli AcuteTox	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	LD50 orale e relativo a tossicità per inalazione per il ratto	Commerciale
Irritazione o corrosione della pelle	Danish QSAR Database (DTU)	Modello irritazione della pelle	Libero
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Regole di inclusione (ed esclusione) di irritazione/corrosione della pelle secondo BfR	Libero
	ToxTree (JRC)	Irritazione/corrosione della pelle	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo irritazione	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli SkinEye Toxicity	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Allerte per irritazione (della pelle)	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	Etefon	Commerciale
Irritazione oculare	QSAR Toolbox dell'OCSE	Regole di inclusione (ed esclusione) di irritazione/corrosione oculare secondo BfR	Libero
	ToxTree (JRC)	Irritazione e corrosione oculare	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo irritazione	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli SkinEye Toxicity	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Allerte per irritazione (oculare)	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	Irritazione oculare	Commerciale
Sensibilizzazione e cutanea	Danish QSAR Database (DTU)	Modello dermatite allergica da contatto	Libero
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Allerte di legame alle proteine per sensibilizzazione cutanea secondo OASIS	Libero
	ToxTree (JRC)	Domini di reattività per sensibilizzazione cutanea	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modello CAESAR	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo irritazione	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli SkinEye Toxicity	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Sensibilizzazione cutanea	Commerciale
	Discovery Studio	Sensibilizzazione cutanea	Commerciale

«End point»	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
	(Accelrys)		
	TIMES (LMC)	Sensibilizzazione cutanea con autossidazione	Commerciale
Tossicità a dose ripetuta	ADMET indicatore (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Diversi pacchetti associati a tossicità a dose ripetuta	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Diversi «end point» associati a tossicità a dose ripetuta	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	LOAEL di tossicità cronica nel ratto (via orale)	Commerciale
	Leadscope	Diversi modelli associati a tossicità a dose ripetuta	Commerciale
Studio di mutazione genica dei batteri <i>in vitro</i> (test di Ames)	Danish QSAR Database (DTU)	Modelli per il test di Ames	Libero
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Numerosi profilatori (allerte) associati a questo «end point»	Libero
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenicità	Libero
	ToxTree (JRC)	Allerte di mutagenicità <i>in vitro</i> (test di Ames) secondo l'ISS	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modelli CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS e KNN/Read-Across	Libero
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Modulo genotossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli di mutagenicità batterica	Commerciale
	Derek and Sarah (Lhasa)	Mutagenicità <i>in vitro</i>	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	Mutagenicità di Ames	Commerciale
	Leadscope	Genetox Expert Alerts Suite e Non-human Genetic Toxicity Suite	Commerciale
	TIMES (LMC)	Mutagenicità di Ames	Commerciale
Mutagenicità (altri «end point» differenti dalla mutazione genica dei batteri <i>in vitro</i>)	Danish QSAR Database (DTU)	Modelli per «end point» di genotossicità	Libero
	QSAR Toolbox dell'OCSE	Numerosi profilatori (allerte) associati a mutagenicità	Libero
	ToxTree (JRC)	Numerosi alberi di decisione associati a mutagenicità	Libero
	CASE Ultra (MultiCASE)	Pacchetto di modelli EcoTox	Commerciale
	Derek (Lhasa)	Danno cromosomico <i>in vitro</i>	Commerciale
	Leadscope	Non-human Genetic Toxicity Suite	Commerciale
	TIMES (LMC)	Numerosi modelli associati a mutagenicità	Commerciale
Tossicità per la riproduzione	Danish QSAR Database (DTU)	Modelli per «end point» endocrini e modello per potenziale teratogeno nell'uomo	Libero
	VEGA (IRFMN)	Modelli CAESAR e PG	Libero
	ADMET Predictor (Simulations Plus)	Modulo tossicità	Commerciale
	CASE Ultra (MultiCASE)	Diversi pacchetti di modelli associati a tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo	Commerciale

«End point»	Strumenti software	Modelli/Moduli	Liberi o commerciali
	Derek (Lhasa)	Diversi «end point» associati a tossicità per la riproduzione	Commerciale
	Discovery Studio (Accelrys)	Potenziale di tossicità per lo sviluppo	Commerciale
	Leadscope	Diversi modelli associati a tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo	Commerciale
	TIMES (LMC)	Modelli di affinità di legame per androgeni, AHR ed estrogeni (recettore)	Commerciale

e. Informazioni su Danish (Q)SAR Database

Nel novembre 2015 è stata introdotta una nuova versione di Danish (Q)SAR Database, pubblicamente disponibile al seguente link: <http://qsar.food.dtu.dk/>.

Questa banca dati include previsioni (Q)SAR relative a proprietà fisico-chimiche, ecotossicità, destino nell'ambiente, ADME e tossicità di più di 600 000 strutture chimiche.

Laddove possibile, i modelli della Danmarks Tekniske Universitet (DTU) e alcuni modelli commerciali sono stati accorpati nei tre software Leadscope, CASE Ultra (MultiCASE) e SciQSAR. Nella banca dati sono state integrate anche alcune previsioni di modello di ACD/Labs e della US EPA (EPI Suite ed ECOSAR).

Tuttavia, si segnala che la banca dati non fornisce la possibilità di affinare le previsioni, come invece consentono alcuni software sorgente (per esempio, ECOSAR). Inoltre, rispetto ai software sorgente, non fornisce altrettanti dettagli sui risultati, e non viene regolarmente aggiornata. Pertanto, ogniqualvolta possibile, le previsioni elaborate dalla banca dati dovrebbero essere confrontate con i risultati ottenuti dagli stessi software sorgente.

Un dichiarante REACH che intenda presentare nel suo fascicolo di registrazione IUCLID una previsione elaborata dalla banca dati (Q)SAR danese dovrebbe verificare anche che il modello (Q)SAR sia valido, confrontando i punti indicati nella sezione 3.1 della presente guida pratica con le informazioni inserite nel QMRF del modello, e dovrebbe allegare un QPRF (per ogni previsione) al record di studio dell'«end point» di IUCLID.

Appendice 2. Ulteriori documenti orientativi e rispettivi link

a. Documenti orientativi che forniscono informazioni sulle (Q)SAR

Diversi capitoli della [Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica](#) forniscono informazioni utili:

capitolo R.4: valutazione delle informazioni disponibili: include un riepilogo su come utilizzare dati non sperimentali ottenuti applicando le (Q)SAR (capitolo R.4.3.2.1 Dati (Q)SAR);

capitolo R.6: (Q)SAR e raggruppamenti di sostanze: include una parte dedicata ai metodi computazionali (capitolo R.6.1 della Guida alle (Q)SAR);

capitolo R.7: guida specifica agli «end point»: presenta strumenti e approcci pertinenti per gli «end point» di interesse e specifici per ogni «end point»;

capitolo R.8: caratterizzazione del rapporto dose [concentrazione]-risposta per la salute umana: individua le (Q)SAR disponibili per la salute umana, che possono essere idonee soprattutto per l'identificazione dei pericoli per la salute umana, in particolare in un approccio basato sul peso dell'evidenza;

capitolo R.10: caratterizzazione del rapporto dose [concentrazione]-risposta per l'ambiente: presenta diversi strumenti (Q)SAR, che possono essere utilizzati per determinare la prevedibile concentrazione priva di effetti (PNEC) (capitolo R.10.2.2.2, (Q)SAR e approcci basati sui raggruppamenti);

capitolo R.11: valutazione PBT: fornisce informazioni sull'uso di dati non sperimentali relativi a degradazione e bioaccumulo per sostanze persistenti, soggette a bioaccumulo e tossiche (PBT).

b. Altre informazioni utili

(Q)SAR Toolbox dell'OCSE: <http://www.qsartoolbox.org/>

Portale Globale dell'OCSE (eChemPortal):

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

«How to prepare registration and PPORD dossiers» (preparazione della registrazione e dei fascicoli PPORD): <http://echa.europa.eu/manuals>

«Practical guide on how to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration» (guida pratica all'uso di alternative alle sperimentazioni su animali per rispettare le prescrizioni in materia di informazione per la registrazione REACH): <http://echa.europa.eu/it/practical-guides>

«Practical guide for SME managers and REACH coordinators on how to fulfil your information requirements at tonnages 1-10 tpa and 10-100 tpa» (guida pratica per dirigenti di PMI e coordinatori REACH su come soddisfare le prescrizioni in materia di informazione per le fasce di tonnellaggio 1-10 e 10-100 tonnellate all'anno): <http://echa.europa.eu/practical-guides>

AGENZIA EUROPEA PER LE SOSTANZE CHIMICHE
ANNANKATU 18, CASELLA POSTALE 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA
ECHA.EUROPA.EU