

Alternative Non-Testing methods
Assessed for REACH Substances

Die Bewertung von Alternativen Methoden für REACH

LAYMAN'S
REPORT

www.antares-life.eu



Alternative Non-Testing methods Assessed for REACH Substances



INHALT

- 03 Einführung: Die Chemikalienverordnung und alternative Methoden
- 04 Zweck und die wichtigsten Ziele des LIFE+-Projekt ANTARES
- 05 Warum NTM für REACH Zwecke
- 07 Arbeit und Projekt-Aktionen ANTARES
- 08 Ergebnisse des Projektes
- 14 Übertragbarkeit der Ergebnisse
- 15 Projekt-Website
- 16 Begünstigte des Projektes

www.antares-life.eu
info@antares-life.eu



Einführung DIE CHEMIKALIENVERORDNUNG UND ALTERNATIVE METHODEN

Um eine größere Sicherheit von chemischen Verbindungen und damit geringere Auswirkungen dieser auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu gewährleisten, hat die Europäische Union eine neue Gesetzgebung für Chemikalien eingeführt, die **REACH-Verordnung (Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien - Verordnung (EG) Nr.1907/2006** seit 1. Juni 2007 in Kraft), erfordert es, dass alle Chemikalien in Mengen von mehr als/gleich 1 Tonne / Jahr produziert /oder auf den Markt gebracht werden über ausreichende Informationen zur Sicherheit verfügen. In der Tat ist die Industrie für jeden Stoff verpflichtet, ein Dossier mit Daten über die physikalisch-chemischen Eigenschaften, toxikologische und ökotoxikologische Eigenschaften an die **Europäische Chemikalienagentur (ECHA)**) zu senden, um die Registrierung und dann die Genehmigung zur Produktion und / oder Einfuhr zu erhalten. REACH verursacht einen dringenden Bedarf an Toxizitätsdaten für eine große Zahl von Chemikalien.

In den ersten Schätzungen hiess es, dass etwa 100.000 Stoffe bis zur letzten Einreichungsfrist im Mai 2018 nach REACH registriert werden sollten.

Um diesen Anforderung gerecht zu werden, sieht REACH vor, möglichst alternative Methoden statt der Verwendung von Tieren vorzunehmen (d.h. die sogenannten *in vivo*-Methoden), einschließlich den **Methoden des Non-Testing (NTM)**, die in der Lage sind, die Auswirkungen des Stoffes - ohne seine direkte Verwendung - vorherzusagen und zu studieren, und zwar nur auf Grundlage seiner Struktur (Art. 13 von REACH). REACH hat das Ziel einer Erhöhung des Schutzes der menschlichen Gesundheit, der Umwelt und auch den Risiken im Zusammenhang mit dem Umgang von Chemikalien, einer der Hauptziele ist die Förderung von alternativen Methoden für die Beurteilung der Gefährlichkeit der Stoffe (Art. 1 von REACH).

Beispiele für alternative Methoden, die beide in der breiteren Kategorie von *in silico*-Methoden (d.h. Methoden, die Computer-Simulation oder Computer-Modellierung verwenden, die toxikologischen Eigenschaften von Chemikalien im Körper und in der Umwelt enthalten sind, vorherzusagen und zu bewerten) wie **(Q) SAR** und **read-across**:

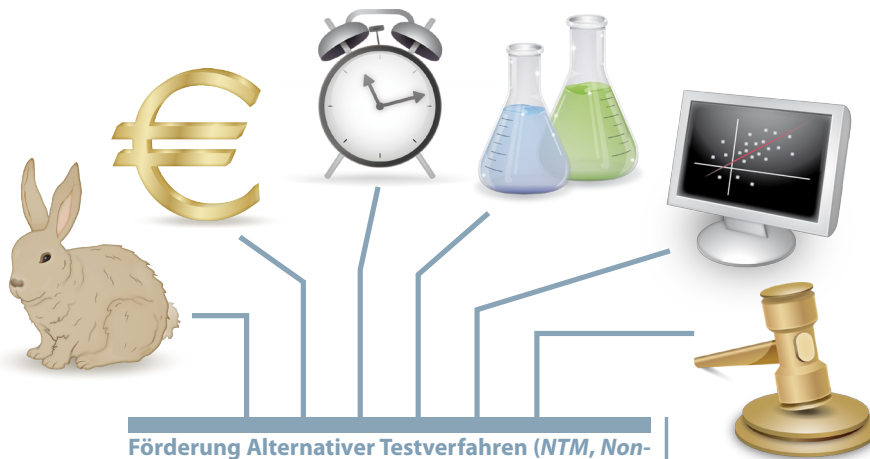
- **(Q) SAR (quantitativen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen)** eine mathematische Beziehung, welche eine oder mehrere quantitative Parameter von der chemischen Struktur der Substanz quantitativer oder qualitativer Eigenschaften einer chemischen oder biologischen Aktivität (z.B. Toxizität) miteinander untersuchen und verbinden.
- **"to do read-across"** bedeutet stattdessen Informationen in Bezug auf eine bestimmte Eigenschaft oder Wirkung einer oder mehrerer Verbindungen zu untersuchen, um eine andere Verbindung mit Gruppen oder Kategorien von Stoffen mit ähnlichen Eigenschaften zu identifizieren.

Vor der Durchführung von Tierversuchen, der letzte Weg um Informationen über die Toxizität der Substanzen (Art.25 des REACH) in Betracht zu ziehen, sollte die chemische Industrie sehen, ob es alternative Methoden gibt; leider bestehen bis heute weiterhin Lücken im Wissen über die Methoden und welche in der Praxis verwendet werden können.



ZWECK und WICHTIGSTE ZIELE des LIFE+-projekt ANTARES

Der Hauptzweck des Projekts **ANTARES (Alternative Non Testing methods Assessed for REACH Substances)** ist gewesen, die Wissensluecken über die NTM Methoden zu reduzieren, die Förderung der letzteren für den Zweck ihrer Verwendung im Rahmen von REACH und um Wissenschaftler, Behörden und Industrie bei der Erreichung dieses Zieles verbunden. ANTARES zielte dahin, bestehende NTM-Methoden (also nicht die Entwicklung von neuen Werkzeugen zu führen, sondern bestehende zu verstärken) zu beurteilen und zu validieren, insbesondere (Q) SAR, für die Anwendung für regulatorische Zwecke.



Förderung Alternativer Testverfahren (NTM, Non-Testing Methods) zur Anwendung innerhalb von REACH und zum besseren Austausch zwischen Wissenschaft, Zulassungsbehörden und Industrie

PRÜFUNG und VALIDIERUNG bestehender NTM bezüglich ihrer Anwendbarkeit gemäß den REACH ANFORDERUNGEN

Artikel 1 der REACH-Verordnung

Diese Verordnung sollte ein hohes Schutzniveau für die menschliche Gesundheit und für die Umwelt sicherstellen sowie den freien Verkehr von Stoffen als solchen, in Zubereitungen oder in Erzeugnissen gewährleisten und gleichzeitig Wettbewerbsfähigkeit und Innovation verbessern.

Diese Verordnung sollte auch die Entwicklung alternativer Beurteilungsmethoden für von Stoffen ausgehende Gefahren fördern.

Folgende spezifischen **ZIELE** werden erwartet:

1. Prüfen der Nutzungsmöglichkeit und Leistungsfähigkeit der bestehenden NTM Methoden für REACH.
2. Identifizieren der Anforderungen und Einschränkungen in der REACH-Verordnung in Bezug auf die Verwendung von NTM.
3. Identifizieren von Faktoren der Sicherheit, um die Zuverlässigkeit der NTM-Methoden zu erhöhen.
4. Identifizieren der besten Anwendung für die sichere Verwendung der NTM-Methoden.
5. Integration unterschiedlicher NTM, um überlegene Leistungen zu erreichen.
6. Verbreitung der Ergebnisse.
7. Werben für NTM für regulatorische Zwecke.

WARUM NTM für REACH Zwecke verwenden

Die Verfügbarkeit von **Nicht-Test Methoden (NTM)**, evaluiert und validiert, wird zu einer Steigerung des Schutzes der menschlichen Gesundheit und der Umwelt führen und bietet Modelle für die Prüfung der Toxizität von chemischen Verbindungen, die eine Reihe von Vorteilen gegenüber der Verwendung von *in vivo*-Methoden bieten, weshalb:

- **SIE SIND INNOVATIVE TOOLS**

Das Thema Innovation ist eindeutig in der REACH-Verordnung erwähnt. Die aktuellen Modelle sind nicht ausreichend, um die Anforderungen für Informationen zu decken, und die Entwicklung und der Einsatz von neuen Methoden ist notwendig. ANTARES hat unter anderem das Ziel der Entwicklung einer neuen Plattform erreicht, die verschiedene NTM-Modelle umfasst, erreicht (**VEGA - Virtuelle Modelle für Eigenschaftenbewertung von Chemikalien in einer globalen Architektur** - www.vega-qsar.eu). Innovation dank der Verwendung von NTM ist darüber hinaus notwendig, weil in Europa ein Mangel an Labors besteht, die in der Lage sind, sämtliche für REACH erforderlichen Tests durchzuführen. ANTARES hat neue Ressourcen, Partnerschaften und Netzwerke von Kontakten gefördert; in Zusammenarbeit mit den italienischen Behörden wurde ein Netzwerk von in (Q)SAR spezialisierten Labors in der (Q) SAR für REACH etabliert.



- **KEIN EINSATZ VON TIEREN**

Tierversuche sind ein Thema, das ethische tief empfundene Fragen in Europa aufwirft. Die Verfügbarkeit und Nutzbarkeit von *in silico*-Methoden wurden zu einem Rückgang der Zahl der verwendeten Tieren (in Millionen) führen, um die für REACH erforderlichen Tests durchzuführen.



- **SIE SIND BILLIGER TOOLS**

Die Kosten für die Tests (Mrd. Euro) stellen ein ernsthaftes Problem für die Industrie dar, insbesondere für SMEs (kleine und mittlere Unternehmen). Die Verwendung von *in silico*-Modellen reduziert die Kosten für die Registranten von Chemikalien; ANTARES hat Lösungen zu geringen Kosten oder sogar kostenlos vorgeschlagen.



- **ES SIND SCHNELLERE TOOLS**

Die Zeit für Untersuchungen mit Tieren ist zu lang, um schnell Ergebnisse zum Schutz der Bevölkerung und der Umwelt zu liefern. Die Industrie benötigt rechtzeitig Daten, um die eingeführten Fristen der REACH-Verordnung zu erfüllen. Mit den NTM können Tausende von chemischen Verbindungen in wenigen Tagen analysiert werden.



WARUM NTM für REACH Zwecke verwenden

• SIE SIND STRATEGISCHE TOOLS FÜR DIE INDUSTRIE

Vor einer Markteinführung, hat die Industrie die Möglichkeit, die chemischen Verbindungen mit dem Einsatz von NTM vorab zu bewerten, die sie dann herstellen und verkaufen will. Die Möglichkeit, eine Vorauswahl auf der Grundlage von NTM durchzuführen, könnte zur Wahl sicherer Substanzen führen, zum Beispiel, wenn man in die Synthese einer neuen Verbindung gehen will, oder in dem Fall des Imports aus Ländern außerhalb Europas von mehreren zu bewerteten Stoffen.



• SIE STIMULIEREN DIE SUCHE NACH "GRÜNE CHEMIKALIEN" MIT EINER BEGRENZTEN AUSWIRKUNG AUF DIE UMWELT

Eine vorzeitige Beurteilung der Toxizität einer Verbindung, so dass man sichere Produktionen „planen“ kann, führt zu einer Verringerung der Auswirkungen von Chemikalien auf die Umwelt. Die NTM-Methoden sind auch sicherer als *in vivo*-Tests, in der Tat sie produzieren weder Abfälle oder Emissionen sowie keine Gefahr von Unfällen, sie sind in der Tat virtuelle Modelle.



• SIE KÖNNEN FÜR DIE KLASSIFIZIERUNG UND PRIORISIERUNG VON CHEMISCHEN VERBINDUNGEN VERWENDET WERDEN

Die NTM-Methoden können unter REACH nicht nur Daten für die Erstellung der Registrierungsunterlagen produzieren, sondern auch zur Ableitung einer richtigen Klassifizierung und Priorisierung von Chemikalien verwendet werden. REACH verlangt, Chemikalien zu priorisieren; heute sind die Behörden in der Lage, nur 5% der Stoffe zu kontrollieren (für jeden vorgesehenen Anmeldeschluss im REACH) und *in silico*-Methoden liefern wertvolle Werkzeuge, sie nach dem Grad der Toxizität zu sortieren (identifizieren, zum Beispiel, die als krebserzeugend, mutagen, fortpflanzungsgefährdend, persistent, bioakkumulativ, sehr persistent, sehr bioakkumulativ).





ARBEITSPLAN und PROJEKT-AKTIONEN

Das Projekt mit einer Dauer von 36 Monate wurde am 1. Januar 2010 begonnen und endete am 31. Dezember 2012 und hatte einen in **13 Aktionen** unterteilten Arbeitsplan:

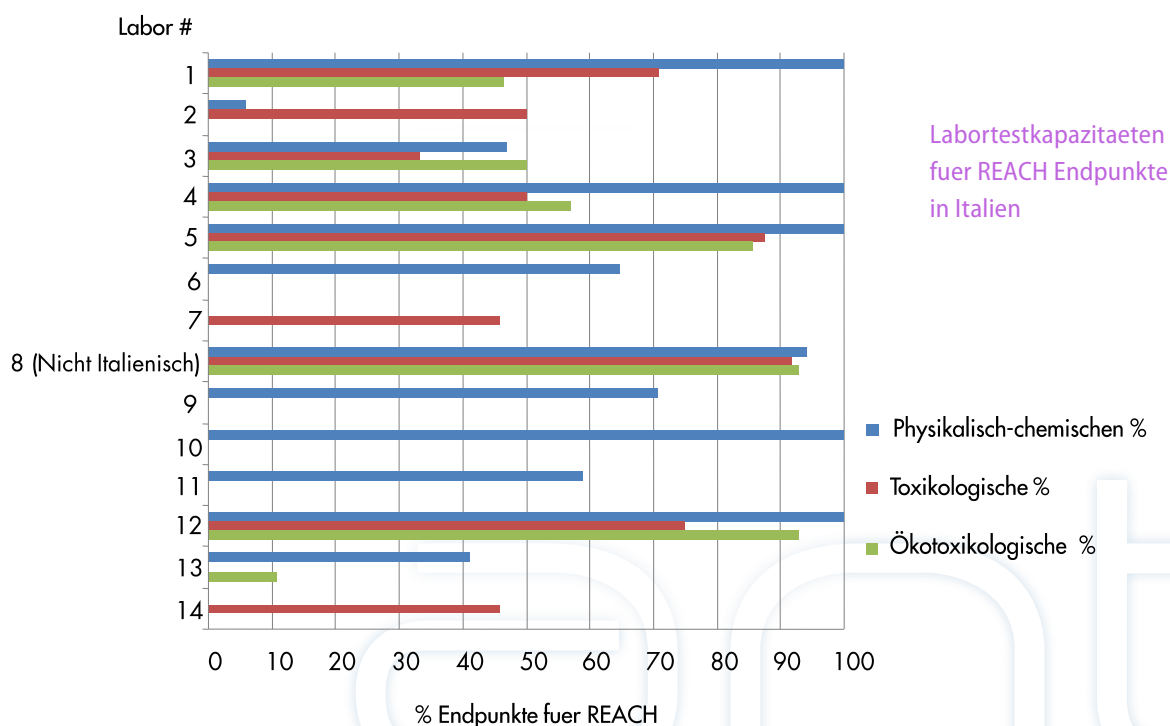
- **Aktion 1**
Umfrage ueber derzeit verfügbare Modelle, um mit der Chemikalienverordnung REACH umzugehen
- **Aktion 2**
Aufstellung der Kriterien für die Non-Testing Methoden für REACH
- **Aktion 3**
Identifizierung geeigneter experimenteller Datenbanken für toxikologische, ökotoxikologische und Umwelt Endpunkte
- **Aktion 4**
Liste der (Q) SAR Modelle für toxikologische, ökotoxikologischen und ökologischen REACH Endpunkte und deren Überarbeitung
- **Aktion 5**
Validierung von Non-Testing Methoden
- **Aktion 6**
Identifizierung der Grenzen für die optimale Nutzung der Modelle (Domäne der Anwendbarkeit) und Bewertungsfaktoren
- **Aktion 7**
Architektur für die Integration der verschiedenen NTM für die beste Leistung und Reichweite der Anwendbarkeit
- **Aktion 8** Kommunikation und Verbreitung
- **Aktion 9** Website
- **Aktion 10** Die Leitung des Projektes
- **Aktion 11** Überwachung
- **Aktion 12** Audit
- **Aktion 13** Nach-LIFE Kommunikationsplan



Die ERGEBNISSE des PROJEKTS

Zunächst wurde eine gezielte Befragung durchgeführt, um die Kapazitäten der Labors zu ermitteln, die für REACH erforderlichen Tests durchzuführen, deren Kosten für die Durchführung der Tests und die Anzahl der verwendeten Tiere jedes Tests.

Für diesen Zweck wurde eine Reihe von Kontakten mit verschiedenen italienischen Labors und mit einem europäischen Labor eingeleitet, die Überprüfung des Übereinstimmungsgrades zwischen den angebotenen und den von der REACH Verordnung verlangten Tests.



Während an der ersten Anmeldefrist der REACH-Verordnung (30. November 2010) beteiligten Stoffe, für die es bereits viele experimentelle Daten gab, an der zweiten (31. Mai 2013) und an der dritten Anmeldefrist (31. Mai 2018) wird es eine große Zahl von Substanzen geben, die neue Studien benötigen, mit einem Blick auf die Grafik, sieht man das Testangebot der Labors, die sich an der Umfrage beteiligten, und deren angegebenen Kapazitätsgrenzen.

Ausserdem sind die durchschnittlichen angebotenen Testkosten von den italienischen Labors analysiert worden und verglichen mit denen von deutschen Labors, basierend auf einer Umfrage-Preisliste des Verbandes der Chemischen Industrie (VCI - Verband der Chemischen Industrie) die oft in Europa als Referenz in den Gesprächen über die Aktivitäten der REACH-Registrierung zugezogen wird.

Dieses Dokument (Deliverable 1) kann von der Website des Projekts (<http://www.antares-life.eu/action1.php>) heruntergeladen werden, und hier einige Beispiele, die zu verstehen geben, wie Kosten für Toxstudien von der Industrie oft nicht tragbar sind:

Beispiel durchschnittlicher Testkosten von deutschen (VCI Daten) und italienischen Labors

RIF. REACH	ENDPOINT	Guide-line	#	Mean VCI [€]	MEAN Italian Labs [€]
8.	TOXICOLOGICAL INFORMATION				
8.7.3	Two-Generation Reproduction Toxicity study	OECD	416	305.000	259.000
8.9	Carcinogenicity study	OECD	451	630.000	800.000

Tierversuche für die erste REACH Anmeldefrist waren äußerst begrenzt, und gemaess der ECHA-Verfügung nur Testvorschläge (ausgewertet von der Agentur) im Falle von Mangel an experimentellen Daten zu übertragen. Aus diesem Grunde sind nur wenige Informationen über den tatsächlichen Nutzen von *in vivo*-Tests gefunden worden, deshalb wurde eine Liste mit der möglichen Anzahl von zu verwendenden Tieren für jeden REACH Test erstellt.

Beispiel potenzieller Zahl von zu nutzenden Tieren in REACH Studien

RIF. REACH	ENDPOINT	Guide-Line	#	Endpoint	Pref. Species	Stage	Route	Frequency	Duration (d)	Test Duration (d)	Test Groups	Animals/Group	Test Animals	Pups	Animals (+pups) total
8.7.3	Two-Generation Reproduction Toxicity study	OECD	416	NOAEL	Rat	Adult	Oral	Daily	Point/Semi-continuous (84F1m/130F1f)	260?	3 + Control	40 (20f/20m)	160 (F1) + 160 (F2)	1760	2080
8.9.1	Carcinogenicity Studies	OECD	451	NOAEL	Rat + Mice	(Post)Weanling	Oral/Dermal/Inhalation	Daily	Point/Semi-continuous	730 r & 548 m	3 + Control	100 (50f/50m)	400	0	400
	Chronic Toxicity Studies	OECD	452	NOAEL	Rat + non-rodent	Post-Weanling	Oral/Dermal/Inhalation	Daily	Point/Semi-continuous	365	3 + Control	40 (20f/20m)	120	0	120
	Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies	OECD	453	NOAEL	Rat + non-rodent	(Post)Weanling	Oral/Dermal/Inhalation	Daily	Point/Semi-continuous	730 r & 548 m	3 + Control	100 (50f/50m)	400	0	400

In Anbetracht der obigen Ergebnissen kann daher beschlossen werden, dass die **Verwendung von NTM-Methoden fast eine Notwendigkeit darstellt**, um mit den von wirtschaftlichen und ethischen Problemen verbundenen *in vivo*-Methoden und den Problemen der vorhandenen Laborkapazitäten alle von Reach geforderten Tests zu erstellen und gerecht zu werden.

Allerdings gibt es **Hindernisse** auf Grund deren die NTM sind noch nicht weit verbreitet sind und um von der Industrie für die Herstellung von toxikologischen Daten verwendet zu werden; in diesem Zusammenhang wurde mit einer Umfrage angestrebt, Kenntnisse, Gewohnheiten, Meinungen, Erwartungen von Labors, Beratungsunternehmen, Behörden und der Industrie im Hinblick auf NTM zu untersuchen. Mehrere Chemieunternehmen wurden befragt, um zu verstehen, ob während der ersten Phase der Registrierung, NTM-Methoden zur Erstellung des Dossiers verwendet worden und welche Haupthindernisse, die den Einsatz verhinderten, bestanden; der angegebene Hauptgrund war die geringe Neigung der Aufsichtsbehörden, abgeleitete Daten von NTM-Methoden zu akzeptieren. Dazu kommt noch die Tatsache, dass die Industrie nur über eine begrenzte Anzahl von tatsächlich nutzbaren Methoden verfügt.

Die **Akzeptanz der Ergebnisse von NTM-Methoden von Zulassungsbehörden** stellt den entscheidenden Schritt für eine zukünftige breite Anwendbarkeit dar.

Es scheint klar, dass es notwendig ist, verfügbare NTM-Methoden zu charakterisieren, um die **Akzeptanz der Zulassungsbehörden zu erhöhen**; um das zu erreichen, ist sicherlich einer der ersten Schritte, NTM-Methoden zu beurteilen und zu vergleichen, jene zu benutzen, die bessere Ergebnisse liefern und vor allem deren Verwendbarkeit für REACH zu beweisen (d.h. für die Aufnahme, Klassifizierung, Priorisierung von Chemikalien).

Im Rahmen des Projektes wurde daher **ein Bewertungssystem mit einer Reihe von Kriterien** (unterteilt in Haupt und Zusätzlichen, je nach deren Bedeutung) **definiert**, vorhandene Modelle zu identifizieren, anwendbare (Q) SAR Modelle für REACH Zwecke, und um das beste Model aus einer Mehrzahl von Modellen für einen Endpunkt (<http://www.antares-life.eu/action2.php>) zu wählen. Jedem Kriterium wurde eine Punktzahl zugeordnet, die besten Modelle sind diejenigen, die nach der Bewertung die höchste Punktzahl für jedes Kriterium erreichen.

Bevor man die verschiedenen NTM-Methoden einschätzen und vergleichen kann, ist es notwendig, über **experimentelle Daten für Toxikologie, Ökotoxikologie und im Zusammenhang mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften und ökologische Auswirkungen von Stoffen** zu verfügen, die die Grundlage für die Verwendung von Read-Across-Methoden und (Q) SAR Modelle bilden: nur im Vergleich mit dem experimentellen Wert kann geschlossen werden, ob der durch eine NTM vorhergesagte Wert zuverlässig ist oder nicht. Aus diesem Grund ist die Qualität und Angemessenheit der Datenbank für REACH Zwecke unerlässlich.

In diesem Zusammenhang **wurden Datenbanken für die Anforderungen der REACH-Verordnung**, und daher geeignet für deren Endpunkte, identifiziert. Verschiedene Datenbanken wurden analysiert, von IUCLID (von ECHA verwendet) und dann frei zugängliche wie die OECD Toolbox DSSTox, Actor, Osiris, ISSCAN, usw. zu untersuchen. In diesem Fall wurden die Bewertungskriterien verwendet, um zu entscheiden, ob eine Datenbank für die REACH Endpunkte verwendbar wäre oder nicht (<http://www.antares-life.eu/action3.php>).

Dann wurden bestehende und für die Endpunkte verwendbaren (Q) SAR Modelle identifiziert, welche und sind dann für eine Reihe von industriellen Chemikalien gemäß dem angegebenen Kriteriensystem sowie auf der Grundlage von effektiven Tests benutzt worden. Diese Maßnahmen führten zu **einer Validierung verschiedener Modelle**, um diejenigen zu wählen, die den Anforderungen von REACH entsprechen. Die Leistung der Modelle wurde mittels statistischer und mathematischer Analysen gemessen und die Grenzen und Bereiche der Anwendung identifiziert (d.h. die Gruppe von Verbindungen, für die ein Model zuverlässige Ergebnisse liefert) und für jedes als gültig angesehenes Modell; Integration-Studien haben zu verstehen gegeben, wie man die besten Ergebnisse aus der Kombination der verschiedenen Modelle erhalten kann.

Letztlich hat das Projekt ermöglicht, **eine Reihe von verwendbaren (Q) SAR Modellen für die Untersuchung der physikalisch-chemischen Eigenschaften, toxikologische, ökotoxikologische sowie Umweltdaten für Chemikalien zu identifizieren**. Es war nicht möglich, Modelle für alle Endpunkte im Rahmen von REACH zu überprüfen, aber für viele stehen verwendbare (Q) SAR Modelle zur Verfügung, und einige haben mehr als ein Model, wie in den folgenden **Tabellen** dargestellt:

In ANTARES beruecksichtigte REACH Endpunkte und dafuer vorhandenen (Q) SAR Modelle

ENDPOINTS	MODELS
7.1. State at 20°C and 101,3 kPa	-
7.2. Melting/freezing point	++
7.3. Boiling point	++
7.4. Relative density	+
7.5. Vapour pressure	++
7.6. Surface tension	+
7.7. Water solubility	++
7.8. Partition Coefficient n-octanol/water	++
7.9. Flash-point	+
7.10. Flammability	+
7.11. Explosive properties	-
7.12. Self-ignition temperature	-
7.13. Oxidising properties	-
7.14. Granulometry	-
7.15. Stability in organic solvents ..	-
7.16. Dissociation constant	++
7.17. Viscosity	+

YELLOW: PHYS-CHEM PROPERTIES;
ORANGE: TOXICOLOGICAL PROPERTIES;

- no suitable models;
 + some suitable models;
 ++ a certain number of models.

ENDPOINTS	MODELS
8.1. Skin irritation or skin corrosion	
8.1.1. in-vivo skin irritation	+
8.2. Eye irritation	
8.2.1. in-vivo eye irritation	+
8.3. Skin sensitisation	++
8.4. Mutagenicity	
8.4.1. In-vitro gene mutation study in bacteria	++
8.4.2. In-vitro cytogenecity or micronucleus study in mamm. cells	-
8.4.3. In-vitro gene mutation study in mammalian cells	-
8.4.4. In-vivo mutagenicity study	+
8.5. Acute toxicity	
8.5.1. Acute toxicity - by oral route	++
8.5.2. Acute toxicity - by inhalation	+
8.5.3. Acute toxicity - by dermal route	-
8.6. Repeated dose toxicity	+
8.6.1. Short-term repeated dose toxicity (28 d)	+
8.6.2. Sub-chronic toxicity study (90 days)	+
8.6.3. A long-term repeated dose toxicity (> 12 m)	-
8.7. Reproductive toxicity	++
8.7.1. Screening for reproductive-/developmental toxicity	-
8.7.2. Pre-natal developmental toxicity study	-
8.7.3. Two-generation reproductive toxicity study	-
8.8. Toxicokinetics	++
8.8.1. Assessment of the toxicokinetic	-
8.9.1. Carcinogenicity study	++

ENDPOINTS	MODELS
9.1. Aquatic toxicity	
9.1.1. short-term toxicity testing on invertebrates (Daphnia)	++
9.1.2. Growth inhibition study aquatic plants (Algae preferred)	+
9.1.3. short-term toxicity testing on fish	++
9.1.4. Activated sludge respiration inhibition testing	+
9.1.5. Long-term toxicity testing on invertebrates (preferred Daphnia)	+
9.1.6. long-term toxicity testing on fish	+
9.1.6.1. Fish early-life stage (FELS) toxicity test	-
9.1.6.2. Fish short-term toxicity test on embryo and sac-fry stages	-
9.1.6.3. Fish, juvenile growth test	-
9.4. Effects on terrestrial organisms	-
9.4.1. short-term toxicity to invertebrates	-
9.4.2. Effects on soil micro-organisms	-
9.4.3. short-term toxicity to plants	-
9.4.4. Long-term toxicity testing on invertebrates	-
9.4.6. Long-term toxicity testing on plants	-
9.5.1. Long-term toxicity to sediment organisms	-
9.6.1. Long-term or reproductive toxicity to birds	-

ENDPOINTS	MODELS
9.2. Degradation	
9.2.1. Biotic	
9.2.1.1. Ready biodegradability	++
9.2.1.2. Simulation testing on ultimate degradation in surface water	-
9.2.1.3. Soil simulation testing	-
9.2.1.4. Sediment simulation testing	-
9.2.2. Abiotic	
9.2.2.1. Hydrolysis as a function of pH	+
9.2.3. Identification of degradation products	+
9.3. Fate and behaviour in the environment	
9.3.1. Adsorption/desorption Screening	+
9.3.2. Bioaccumulation in aquatic species, preferably fish	++
9.3.3. Further information on adsorption/desorption	-
9.3.4. Info on the environ. fate and behaviour of the substance	-

BLUE: ECOTOXICOLOGICAL PROPERTIES;
GREEN: ENVIRONMENTAL PROPERTIES.

- no suitable models;
 + some models;
 ++ a certain number of models.

Mehrere (Q) SAR Modelle für die Vorhersage der Eigenschaften von chemischen Verbindungen sind die Grundlage für die Funktionalität zahlreicher Software, die ANTARES sammelte und auf seiner Website zu finden sind (<http://www.antes-life.eu/software.php>); für jeden REACH Endpunkt kann man mehrere Software verwenden, einige von ihnen sind frei zugänglich, während andere kommerzieller Art sind.

PRIVATE AREA
HOME
EVENTS
RESOURCES
SOFTWARE
LEARNING

AVAILABLE PREDICTING SOFTWARE
IMPORTANT
In this section are reported all the predictive software found relative to REACH endpoints. However, please consider that we can not guarantee that they are correct and usable for the REACH legislation. Additionally, if initially wants to use the result from a certain model, it has to VERIFY if THIS IS LEGALLY LEGITIMATE.
For certain very specific endpoints we have reported models that may have been developed using more general data. These models may not perfectly adhere to the endpoint.
We also list "Commercial" software, which aren't publicly available. For some of them a freely available demo version could be available.
If you can't find a REACH endpoint in this list, that's mean that we haven't found any software for it. You can probably find models for these endpoints in other sources (e.g. articles).
For any comments or suggestions about other possible tools to be added please send an e-mail to info@antes-life.eu

SHOW:
FREE SOFTWARE ONLY
ALL SOFTWARE

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES
7.2 MELTING/FREEZING POINT
7.3 BOILING POINT
7.4 RELATIVE DENSITY
7.5 VAPOUR PRESSURE
7.6 SURFACE TENSION
7.7 WATER SOLUBILITY
7.8 PARTITION COEFFICIENT n-Octanol/Water
7.9 FLASH POINT
7.16 DISSOCIATION CONSTANT
7.17 VISCOSITY

TOXICOLOGICAL GROUP
8.1 SKIN IRRITATION or SKIN CORROSION
8.2 EYE-IRRITATION
8.3 SKIN SENSITIZATION
8.4 MUTAGENICITY
8.4.1 IN-VITRO GENE MUTATION STUDY IN BACTERIA

Zu den verfügbaren Software gehört VEGA (Virtuelle Modelle für Eigenschaftenbewertung von Chemikalien in einer globalen Architektur

- www.vega-qsar.eu); es wurde im Rahmen des ANTARES-Projekt entwickelt, VEGA ist eine Plattform, die (Q) SAR Modelle und read-across integriert und es Experten ermöglicht, eine Vorhersage der Eigenschaften von bestimmten Substanzen in Bezug zu einem gewissen Endpunkt der REACH machen.

VEGA

Die Startseite des VEGA Website



Die VEGA Software ist kostenlos und herunterladbar bei <http://www.vega-qsar.eu/download.html> nach einer Vorabregistrierung auf der Website.

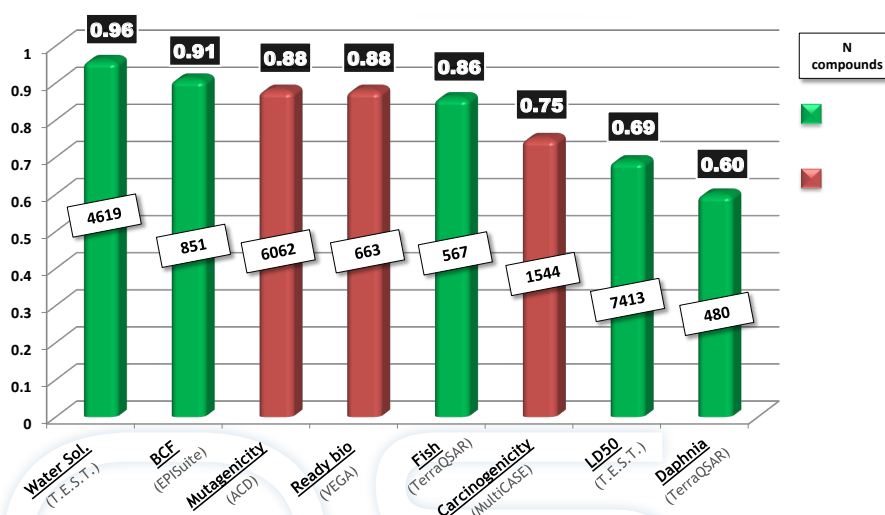
Die Webseite wo die Vega Software abgeladen werden kann



Eine detaillierte Studie über die **reale Vorhersehbarkeit mit NTM** wurde mit acht bestimmten Eigenschaften aus der Sicht der **menschlichen Toxikologie, Ökotoxikologie, Umwelteigenschaften und chemischen und physikalischen Eigenschaften** durchgeführt. Die Tabelle listet diese acht Eigenschaften auf.

Mutagenicity (Ames)	HUMAN TOXICITY
Carcinogenicity	
LD50	
Fish Acute Toxicity	ECOTOXICOLOGY
Daphnia Acute Toxicity	
BCF	ENVIRONMENTAL PROPERTIES
Ready Biodegradability	
Water Solubility	PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

Die Ergebnisse von mehr als 50 NTM Modellen haben dazu geführt, **umfassendes Bild über die Fähigkeit der einzelnen Modelle zu erhalten, die untersuchten Eigenschaften korrekt vorherzusagen**. Abbildung (I) zeigt die besten Ergebnisse, die erzielt wurden.



Insgesamt wurden Werte für 22.000 Punkte erhalten, und das ist eine breite Basis fuer die Bewertung.

Dieses Bild koennte jedoch al partial resultieren. Tatsächlich waere es möglich, dass Ergebnisse gut zu sein scheinen, nicht weil das Modell nicht prädiktiv ist, sondern weil Daten vieler Verbindungen bereits im Vorfeld den Entwicklern des Modelles bekannt waren. Deshalb hat ANTARES in einer genauen Weise ermoeeglicht, die aus den einzelnen Modellen erhaltenen Ergebnisse nur fuer die tatsächlich neuen Verbindungen zu verwenden, die waehrend des Modelbaues nicht bekannt waren. Unter diesen Bedingungen verschlechtern sich generell die Ergebnisse.

Darüber hinaus hat ANTARES die Beurteilung durch das Model hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Vorhersage in Bezug auf die Verwendung des Models auf eine bestimmte Verbindung bereitgestellt . Auf diese Weise wurde der Geltungsbereich des jeweiligen Models beruecksichtigt. In der Tat ist es wahrscheinlich, dass ein bestimmtes Model nicht für alle Substanzen praediktiv ist und nur für bestimmte Verbindungen gut funktioniert. Es wurde festgestellt, dass Modelle in der Regel in der Lage sind zu beurteilen, ob eine Vorhersage zuverlässig ist oder nicht. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache verbessern sich die Ergebnisse im Allgemeinen. Zum Beispiel, im Falle der Mutageneses (Ames-Test), ist die Genauigkeit der Vorhersage sehr gut. Gute Ergebnisse wurden auch für die Wasserlöslichkeit erhalten.

Man muss auch sagen, dass es Eigenschaften gibt, für die die Zuverlässigkeit der Modelle begrenzt ist, und die Verwendung dieser Modelle ist nur für chemisch gut beschriebener Klassen durchführbar, und mit Verwendung eines kombinierten Modells. Die Verwendung von Modellen zur Vorhersage der Karzinogenität kann die traditionelle Methode nicht ersetzen, aber die durch das Modell bereitgestellten Informationen können eine sinnvolle Ergänzung zu der Gesamtbewertung der Substanz sein.

Im Umweltbereich waren die besten Modelle für die Persistenz. Stattdessen geben die Modelle für die Bioakkumulierung hilfreiche Perspektiven, die aquatische Toxizität, insbesondere für Daphnia, zeigen Probleme, wahrscheinlich zum Teil aufgrund der Unsicherheit der experimentellen Daten.



ÜBERTRAGBARKEIT der ERGEBNISSE

Die besten analysierten Modelle im Rahmen des ANTARES-Projekt werden verwendet, um einige Eigenschaften von bereits unter REACH registrierten chemischen Substanzen (für die Daten zur Toxizität daher bereits verfügbar sind) dank eines neuen LIFE-Projekt CALEIDOS, das am 1. Januar 2013 begann, zu studieren.

CALEIDOS (Chemical Assessment according to Legislation Enhancing the In silico Documentation and Safe use) wird die reale Verfügbarkeit bestimmter *in silico* Modelle durch ANTARES validiert analysieren und überprüfen, ob die gelieferten

Ergebnisse mit denen die bereits bei der ECHA für die Registrierung getesteten Substanzen vorliegen vergleichbar sind.



<http://www.caleidos-life.eu>

Außerdem bedeutet die Charakterisierung und Validierung von einer Reihe von Non-Testing Methoden, was ANTARES erlaubte, einen echten Schub in Richtung einer effektiven Reduzierung von Tierversuchen, auf die jetzt auch andere Industriezweige, wie Pharmazeutika vertrauen; die Pharmaindustrie nutzt in der Tat etwa die Hälfte der Tiere die jährlich für toxikologische Tests in Europa verwendet werden.



Informationen zu den Aktionen und Ergebnissen von ANTARES sind auf der Projekt-Website zu finden: www.antares-life.eu.

Die Website von ANTARES, aktiv für 5 Jahre nach dem Ende des Projekts ist in folgende Abschnitte gegliedert:

- **VERANSTALTUNGEN**

Informationen über Initiativen im Zusammenhang mit dem Projekt, wie Seminare, Workshops, Tagungen, Schulungen, Meetings mit den Zulassungsbehörden und Industrie.

- **RESSOURCEN**

Berichte, Broschüren, Newsletter, Präsentationen, Poster.

- **SOFTWARE**

verfügbare Software für jeden REACH Endpunkt.

- **eLEARNING**

Unterrichtsmaterial für das Verständnis von (Q) SAR Methoden für Studenten und Nicht-Experten geeignet.

Seminars for the European regulatory bodies

Date	Location	Event	Participants
SEP 13 2011	Copenhagen, Denmark	Meeting at European Environment Agency (EEA)	Participation: E. Benfenati & G. Gini
OCT 27 2010	Parma, Italy	Meeting with EFSA, and presentation of the project ANTARES	Participation: E. Benfenati, A. Roncaglioni & G. Gini
SEP 23 2010	Helsinki, Finland	Meeting at ECHA, discussion about possible collaboration for joint activities on read-across	Participation: E. Benfenati
JUN 29 2010	Helsinki, Finland	Meeting at ECHA about ANTARES, with plenary talk	Participation: E. Benfenati (with A. Roncaglioni, R. Knaut, G. Gini & F. Lemke) with the talk: "Towards a safer and more transparent use of QSAR models for toxicity prediction"
JUN 28 2010	Helsinki, Finland	Meeting with ECHA	Participation: E. Benfenati, A. Roncaglioni, R. Knaut, G. Gini & F. Lemke

International events' participation

Official Documents

- Welcome to ANTARES - Project Brochure (English version)
- Deliverables produced by the ANTARES Project (All the deliverables are available in the results section of this website)
- ANTARES Newsletter #2 (July 2011: Evaluation of NTM and Laboratory - Survey Presentation of the Results)
- ANTARES Newsletter #1 (October 2010: ANTARES - A new project for Alternative Methods and REACH)
- ANTARES Board Report - 1000x750 mm - 30.37x29.53 in
- ANTARES Board Report - 600x400 mm

Presentations

- ANTARES - Alternative Non-Testing methods Assessed for REACH Substances (21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan - Italy, June 28th - 29th, 2010)
- I Primi Risultati dei Progetti Europei ORCHESTRA e ANTARES sui Metodi Alternativi (First Results of EU Projects ORCHESTRA and ANTARES on Alternative Methods: 6a Conferenza Sicurezza Prodotti: REACH, Asolo, Milan - Italy, February 3rd, 2011)

Posters

- ANTARES - Alternative Non-Testing methods Assessed for REACH Substances (21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan - Italy, May 15th - 19th, 2011)
- The ANTARES project: An evaluation of non-testing methods for REACH (21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan - Italy, May 15th - 19th, 2011)
- ANTARES - Alternative Non-Testing methods Assessed for REACH Substances (ORCHESTRA Workshop: "REACH and QSAR - what can we learn from case studies?", Milan - Italy, April 6th, 2011)
- Comparison and use of QSAR software to estimate carcinogenicity (4th International Workshop on QSARs in Environmental and Public Chemical Research)

SHOW: FREE SOFTWARE ONLY ALL SOFTWARE

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

7.2 MELTING/FREEZING POINT	+
7.3 BOILING POINT	+
7.4 RELATIVE DENSITY	+
7.5 VAPOUR PRESSURE	+
7.6 SURFACE TENSION	+
7.7 WATER SOLUBILITY	+
7.8 PARTITION COEFFICIENT n-Octanol/Water	+
7.9 FLASH POINT	+
7.16 DISSOCIATION CONSTANT	+
7.17 VISCOSITY	+

TOXICOLOGICAL GROUP

8.1 SKIN IRRITATION or SKIN CORROSION	+
8.2 EYE-IRRITATION	+
8.3 SKIN SENSITIZATION	+
8.4 MUTAGENICITY	+
8.4.1 IN-VITRO GENE MUTATION STUDY IN BACTERIA	+
8.4.2 IN-VITRO CITOTOXICITY STUDY IN MAMMALIAN CELLS OR IN-VITRO MICRONUCLEUS STUDY	+



BEGÜNSTIGTE des Projektes



ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI (Coordinator)

Das MARIO NEGRI INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGISCHE FORSCHUNG (IRFMN)) ist eine Non-Profit-Organisation für Biomedizinische Forschung, 1961 in Mailand gegründet, mit Forschungseinrichtungen in Bergamo, Ranica und Santa Maria Imbaro. Das Hauptziel des Instituts ist, die Gesundheit und das menschliche Leben zu schützen.



Das *Labor für Umweltchemie und Toxikologie* im IRFMN koordiniert / hat schon in den letzten 15 Projekte der Europäischen Gemeinschaft koordiniert und nimmt Teil (oder hat teilgenommen) in 18 anderen EU-Projekten.

Diese Projekte betreffen (Q) SAR, Toxizität, Informationstechnologie, Verbreitung von Daten und Ergebnissen, die Integration von Wissen. Im Rahmen eines dieser Projekte, CAESAR, wurde eine Software-Plattform, die (Q) SAR Modelle für REACH umfasst entwickelt.

Im Rahmen des Projekts DEMETRA wurde eine neue Software für Pestizide für regulatorische Zwecke entwickelt.



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Das NATIONALE GESUNDHEITS-INSTITUT (ISS), mit Sitz in Rom, ist die führende öffentliche Einrichtung für technische-wissenschaftliche Zusammenarbeit des nationalen Gesundheitswesens in Italien. Ihre Aktivitäten umfassen Forschung, Kontrolle, Schulungen und Beratungsdienstleistungen im Interesse des Schutzes der öffentlichen Gesundheit. Das Institut forscht in einer Vielzahl von Bereichen, von modernster molekularer und genetischer Forschung bis zu Studien von Risikofaktoren für Krankheit und Behinderung für die Bevölkerung. Seine Forschungsschwerpunkte basieren auf dem nationalen Gesundheitswesenplan.



FEDERCHIMICA

FEDERCHIMICA ist die Abkürzung für den ITALIENISCHEN VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, gegründet 1920. Gegenwärtig gehören 1.300 Firmen mit insgesamt 94.000 Mitarbeitern zu FEDERCHIMICA. Sie sind in 16 Verbänden gruppiert, die wiederum in 43 Produktgruppen unterteilt sind. Federchimica ist Mitglied von Confindustria (Allgemeiner italienischer Industrieverband) und CEFIC (Europäischer Rat der chemischen Industrie). Die primären Ziele sind die Koordinierung und die Protektion der Rolle der italienischen chemischen Industrie als auch die Förderung seiner Entwicklungskapazitäten.



FEDERCHIMICA
CONFINDUSTRIA



BEGÜNSTIGTE des Projektes



POLITECNICO DI MILANO

Das POLITECNICO DI MILANO wurde 1863 gegründet und wird heute als eine der besten europäischen Universitäten für Technik, Architektur und Industriedesign angesehen. Die *Abteilung für Elektronik und Information* des Politecnico di Milano (DEI) ist eine einzigartige Umgebung, die Kompetenzen und Disziplinen vermischt, die normalerweise in separaten Computerwissenschafts- und Elektroingenieurs-Abteilungen zu finden sind. Die Interdisziplinarität des DEI stellt eine Arbeitsrealität dar, wo Forscher eifrig komplexe und herausfordernde Probleme anfassen und beitragen, Schlüsselleistungen in der Computertechnik, Telekommunikation, Systemsteuerung und Elektronik zu schaffen.



POLITECNICO
DI MILANO



KNOWLEDGEMINER SOFTWARE

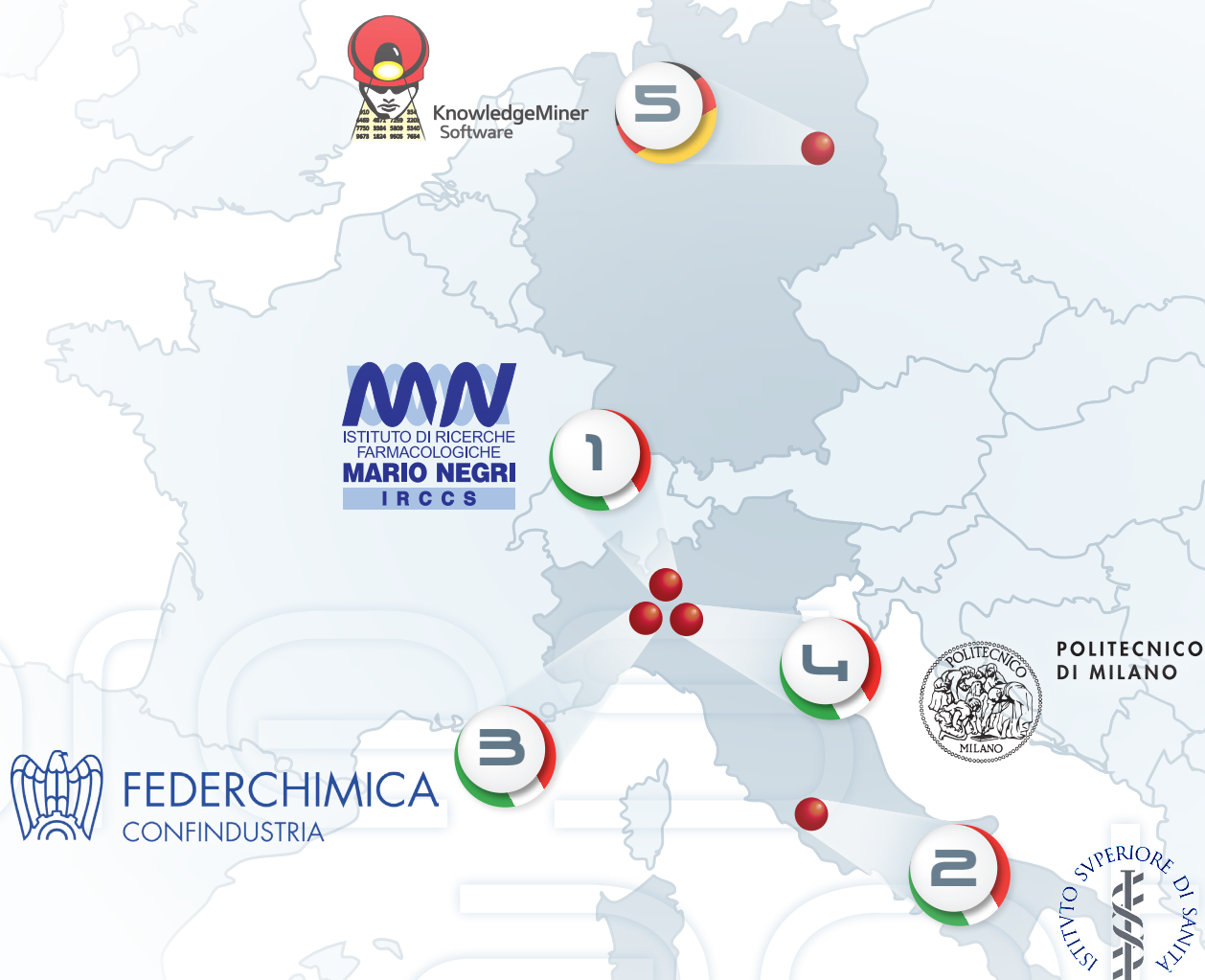
KNOWLEDGEMINER SOFTWARE ist im Bereich der Forschung, Entwicklung, Beratung und Anwendung einzigartiger, auf Selbstorganisation beruhender mathematischer Modellbildungsverfahren tätig. Die Firma entwickelt die Software KnowledgeMiner®, die zur Modellbildung, Vorhersage und automatischen Wissensextraktion aus verrauschten Daten genutzt wird.

Die implementierten Algorithmen unterstützen mehrere Prozessorkerne und erlauben die Selbstorganisation von Modellen komplexer dynamischer Systeme aus hochdimensionalen Daten.



KnowledgeMiner
Software

Alternative Non-Testing methods Assessed for REACH Substances



www.antares-life.eu

info@antares-life.eu





Das **LIFE** Programm

LIFE (L'Instrument Financier pour l'Environnement) ist **das EU Finanzierungsinstrument für Umweltbelange**, eingeführt von der Europäischen Kommission und koordiniert von der Generaldirektion Umwelt. Das Hauptziel von LIFE ist, einen Beitrag zur Durchführung, Aktualisierung und Entwicklung der europäischen Umweltpolitik und des Umweltrechts durch die Co-Finanzierung von Pilot- oder Demonstrationsprojekten zur Schaffung von Mehrwert für Europa zu leisten.

LIFE begann 1992 und bis heute hat es drei komplette Programmphasen gegeben (LIFE I: 1992-1995, LIFE II: 1996-1999 und LIFE III: 2000-2006). Während dieser Zeit hat LIFE in ganz Europäische Union 3104 Projekte mitfinanziert, mit einem Beitrag von ca. 2.2 Milliarden € für den Schutz der Umwelt.

LIFE+ Die laufende Phase des LIFE+ Programmes läuft von 2007-2013 und hat ein Budget von 2.143 Mrd. €. Die gesetzliche Basis für LIFE+ ist die Verordnung (EC) 614/2007. LIFE+ deckt sowohl die operativen Kosten der Generaldirektion Umwelt als auch die Mitfinanzierung von Projekten. Gemäß Artikel 6 der LIFE+ Verordnung, müssen wenigstens 78 % der budgetierten Mittel für Projektförderung eingesetzt werden (d.h. LIFE+ Projekte). Während des Zeitraumes 2007-2013 führt die Europäische Kommission jedes Jahr einen Projektaufruf für LIFE+ Projektvorschläge durch.

Das **ANTARES** Projekt ist als teilnahmeberechtigt unter der Programmkomponente **LIFE+ Environment Policy and Governance** erklärt worden.

Die Komponente **Environment Policy & Governance** wird weiterhin fortgesetzt und weitet das frühere LIFE Umweltprogramm aus. Es wird innovative und Pilotprojekte co-finanzieren, die zur Durchführung der europäischen Umweltpolitik und der Entwicklung von innovativen politischen Ideen, Technologien, Methoden und Instrumenten beitragen. Es wird auch helfen, Umweltbelastungen zu überwachen (inkl. die langfristige Überwachung von Wäldern und Umwelteinflüssen).

<http://ec.europa.eu/environment/life/about/index.htm>

Alternative Non-Testing
methods Assessed for
REACH Substances

**LIFE08
ENV/IT/00435**

