

antares

Alternative Non-Testing methods
Assessed for REACH Substances

La Valutazione dei Metodi Alternativi per il REACH

LAYMAN'S
REPORT

www.antares-life.eu



Alternative Non-Testing methods Assessed for REACH Substances



CONTENUTI

- 03 Premessa: La legge sulle sostanze chimiche e i metodi alternativi
- 04 Scopo e principali obiettivi del progetto LIFE+ANTARES
- 05 Perché usare NTM per scopi REACH
- 07 Piano di lavoro e Azioni del progetto ANTARES
- 08 Risultati del progetto
- 14 Trasferibilità dei risultati
- 15 Il sito web del progetto
- 16 I Beneficiari del progetto

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



Premessa

LA LEGGE SULLE SOSTANZE

CHIMICHE E I METODI ALTERNATIVI

Al fine di garantire una maggior sicurezza dei composti chimici e quindi un minore impatto di questi sulla salute umana e sull'ambiente, l'Unione Europea ha introdotto una nuova legislazione per le sostanze chimiche, il Regolamento **REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances – Regolamento (CE) n.1907/2006** in vigore dal 1° giugno 2007); esso richiede che tutte le sostanze chimiche prodotte e/o immesse sul mercato europeo in quantità maggiore o uguale a 1 tonnellata/anno abbiano idonee informazioni di sicurezza; per ogni sostanza infatti l'industria è obbligata a compilare un dossier, contenente dati sulle proprietà chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche, da inviare all'**Agenzia Europea delle Sostanze Chimiche (ECHA)** per ottenere la registrazione e quindi la conseguente autorizzazione alla produzione e/o importazione.

Il REACH ha perciò indotto un'urgente richiesta di prove di tossicità per un elevato numero di sostanze chimiche; le prime stime parlavano infatti di circa 100.000 sostanze registrate per il REACH entro il 2018, anno dell'ultima scadenza imposta dal regolamento stesso. Per soddisfare tale richiesta il REACH prevede che possano essere utilizzati dei metodi alternativi all'uso di animali (cioè i cosiddetti metodi *in vivo*), tra cui i **Metodi di Non-Testing (NTM)**, che sono in grado di predire gli effetti della sostanza in studio senza il suo diretto utilizzo ma solo sulla base della sua struttura (Art. 13 del REACH). Il REACH infatti, oltre ad auspicare un aumento del livello di protezione della salute umana e dell'ambiente contro i rischi dovuti alle sostanze chimiche, ha tra i suoi obiettivi principali la promozione di metodi alternativi per la valutazione della pericolosità di queste ultime (Art.1 del REACH).

Esempi di metodi alternativi, entrambi compresi nella più ampia categoria dei metodi *in silico* (metodi cioè che utilizzano la simulazione al computer o dei modelli al computer per predire e valutare le proprietà tossicologiche di una sostanza chimica nell'organismo e nell'ambiente) sono i **modelli (Q)SAR** e **read-across**:

- un **modello (Q)SAR (Quantitative-Structure Activity Relationship)** è una relazione matematica che correla uno o più parametri quantitativi derivati dalla struttura chimica della sostanza alla misura quantitativa o qualitativa di una proprietà chimica o attività biologica (come la tossicità).
- **"fare read-across"** significa invece usare le informazioni riguardanti una particolare proprietà o effetto di uno o più composti studiati per un altro composto considerato simile, permettendo di identificare gruppi o categorie di sostanze che condividono caratteristiche analoghe.

Prima di eseguire esperimenti sugli animali, da considerare come ultima risorsa di informazioni sulla tossicità delle sostanze (Art.25 del REACH), l'industria chimica dovrebbe verificare se esistono metodi alternativi; tuttavia, ad oggi, permangono delle lacune sulle conoscenze circa quali metodi siano disponibili e quali possano essere utilizzati nella pratica.



SCOPO e PRINCIPALI OBIETTIVI del progetto LIFE+ ANTARES

Lo scopo principale del progetto **ANTARES (Alternative Non Testing methods Assessed for REACH Substances)** è stato quello di ridurre le lacune sulle conoscenze riguardanti i metodi NTM, promuovendo questi ultimi ai fini del loro utilizzo in ambito REACH, collegando tra loro scienziati, regolatori e industrie nel raggiungimento di tale obiettivo. ANTARES ha mirato quindi a valutare e convalidare metodi NTM esistenti (non ha comportato quindi lo sviluppo di nuovi strumenti ma ha valorizzato quelli già utilizzabili), in particolare (Q)SAR, ai fini della loro applicazione per scopi regolatori.



Gli **OBIETTIVI SPECIFICI** attesi sono:

1. Verificare il possibile uso e rendimento dei metodi NTM esistenti per il REACH.
2. Identificare requisiti e vincoli derivanti dal regolamento REACH riguardo all'uso di NTM.
3. Identificare fattori di valutazione della sicurezza per incrementare l'affidabilità dei metodi NTM.
4. Identificare la migliore applicazione per un uso sicuro dei metodi NTM.
5. Integrare differenti NTM per ottenere prestazioni superiori.
6. Divulgare i risultati.
7. Promuovere NTM per scopi normativi.



PERCHÈ usare NTM per scopi REACH

La disponibilità di **Metodi di Non-Testing (NTM)** valutati e validati porterà a un aumento della protezione della salute umana e dell'ambiente, offrendo modelli per verificare la tossicità di composti chimici che garantiscono una serie di vantaggi rispetto all'utilizzo di metodi *in vivo* perchè:

- **SONO STRUMENTI INNOVATIVI**

Il tema dell'innovazione è apertamente menzionato nel Regolamento REACH. I modelli attuali non sono sufficienti a coprire le richieste di informazioni ed è necessario lo sviluppo e l'utilizzo di nuove metodologie. ANTARES ha raggiunto, tra gli altri, l'obiettivo di sviluppare una nuova piattaforma informatica che comprende diversi modelli NTM (**VEGA - Virtual models for property Evaluation of Chemicals within a Global Architectur**, disponibile al sito www.vega-qsar.eu).

L'innovazione data dall'uso di NTM è oltretutto necessaria perchè in Europa sussiste una mancanza di laboratori in grado di svolgere i test richiesti dal REACH. ANTARES ha promosso nuove risorse, collaborazioni e reti di contatti; in collaborazione con le autorità italiane per il REACH è stata costituita una rete di laboratori specializzati nei metodi (Q)SAR.



- **NON COMPORTANO L'USO DI ANIMALI**

La sperimentazione animale è un tema che pone problematiche etiche molto sentite in Europa. La disponibilità e fruibilità di metodi *in silico* porterebbe a una diminuzione del numero di animali (milioni) utilizzati per eseguire i test richiesti dal regolamento REACH.



- **SONO STRUMENTI PIÙ ECONOMICI**

I costi da sostenere per i test (miliardi di euro) rappresentano un grave problema per le industrie, soprattutto per le PMI (piccole e medie imprese). L'uso di modelli *in silico* riduce notevolmente le spese per i registranti di sostanze chimiche; ANTARES ha proposto soluzioni a basso costo o del tutto gratuite.



- **SONO STRUMENTI PIÙ VELOCI**

Il tempo richiesto dagli studi su animali per fornire risultati è troppo lungo per proteggere in tempi rapidi la popolazione e l'ambiente. L'industria ha la necessità di disporre di dati in tempi brevi per rispettare le tempistiche imposte dal Regolamento REACH. Tramite gli NTM migliaia di composti chimici possono essere analizzati in pochi giorni.





- **SONO STRUMENTI STRATEGICI PER L'INDUSTRIA**

Prima della commercializzazione l'industria ha la possibilità di valutare preliminarmente i composti chimici che intende produrre e vendere tramite l'uso di NTM. La possibilità di eseguire uno screening preliminare sulla base di NTM potrebbe permettere la scelta di sostanze più sicure, per esempio nel caso in cui si voglia procedere alla sintesi di un nuovo composto, o nel caso si debba valutare l'importazione di più sostanze da paesi extraeuropei.



- **STIMOLANO LA RICERCA DI SOSTANZE CHIMICHE "VERDI" CON UN LIMITATO IMPATTO AMBIENTALE**

La valutazione a priori della tossicità di un composto, permettendo di "pianificare" produzioni più sicure, porta a una riduzione dell'impatto che le sostanze chimiche hanno sull'ambiente. I metodi NTM sono inoltre più sicuri della sperimentazione *in vivo*, infatti non producono rifiuti né emissioni e non comportano rischi di incidenti; sono infatti modelli virtuali.



- **POSSONO ESSERE USATI PER LA CLASSIFICAZIONE E PRIORITIZZAZIONE DEI COMPOSTI CHIMICI**

I Metodi di Non-Testing possono essere usati in ambito REACH non solo per produrre dati per la preparazione dei dossier di registrazione ma anche per ricavare deduzioni ai fini della corretta classificazione e della prioritizzazione delle sostanze chimiche. Il REACH richiede infatti di prioritizzare le sostanze chimiche; oggi le autorità sono in grado di controllare solo il 5% dei composti (per ogni scadenza di registrazione prevista dal REACH) e i metodi *in silico* offrono strumenti validi per ordinarli secondo il loro grado di tossicità (identificarli, per esempio, come cancerogeni, mutageni, tossici per la riproduzione, persistenti, bioaccumulabili, molto persistenti, molto bioaccumulabili).





PIANO DI LAVORO e AZIONI del progetto

Il progetto, della durata di 36 mesi, è iniziato il 1 gennaio 2010 e si è concluso il 31 dicembre 2012; è stato caratterizzato da un piano di lavoro suddiviso in **13 Azioni**:

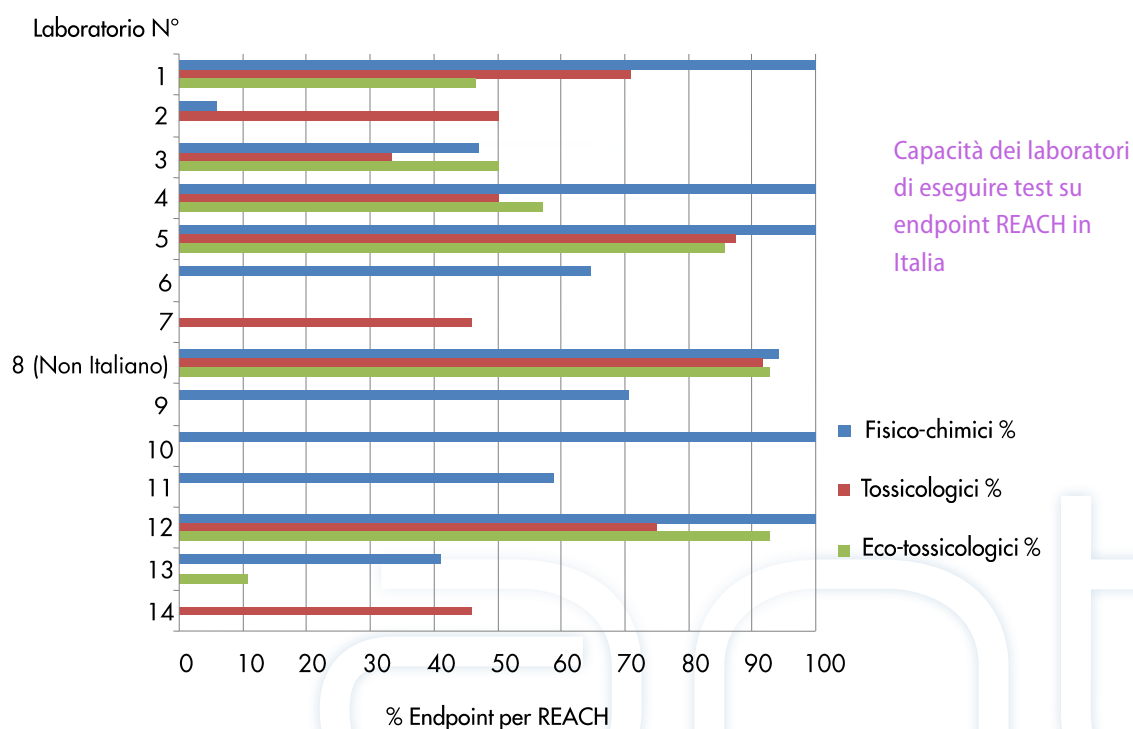
- **Azione 1**
Indagine sui metodi attualmente disponibili per conformarsi al regolamento REACH
- **Azione 2**
Identificazione dei criteri per i Metodi di Non-Testing per il regolamento REACH
- **Azione 3**
Identificazione di banche dati sperimentali adatte per gli endpoint tossicologici, ecotossicologici e ambientali
- **Azione 4**
Lista dei modelli (Q)SAR per gli endpoint tossicologici, ecotossicologici e ambientali per il REACH, e loro revisione
- **Azione 5**
Convalida dei Metodi di Non-Testing
- **Azione 6**
Identificazione dei limiti per il miglior uso dei modelli (dominio di applicabilità) e dei fattori di valutazione
- **Azione 7**
Architettura per l'integrazione di diversi Metodi di Non-Testing per migliori prestazioni e copertura di applicabilità
- **Azione 8** Comunicazione e Divulgazione
- **Azione 9** Sito Internet
- **Azione 10** Management del Progetto
- **Azione 11** Monitoraggio
- **Azione 12** Audit
- **Azione 13** Piano di comunicazione After-LIFE



RISULTATI del PROGETTO

Inizialmente è stata eseguita un'indagine mirata a stimare la capacità dei laboratori di eseguire i test richiesti dal regolamento REACH, i costi necessari per l'esecuzione dei test e il numero di animali da utilizzare per ognuno di essi.

A tale scopo è stata avviata una serie di contatti con alcuni laboratori italiani e un laboratorio europeo, verificando il grado di corrispondenza tra i test da essi offerti e quelli previsti dal Regolamento REACH.



Se la prima scadenza di registrazione imposta dal regolamento REACH (30 novembre 2010) ha coinvolto sostanze per cui esistevano già molti dati sperimentali, la seconda (31 maggio 2013) e terza scadenza di registrazione (31 maggio 2018) riguarderanno un elevato numero di sostanze che necessitano di nuovi studi; visualizzando il grafico si può intuire perciò come l'offerta di test da parte dei laboratori sia ancora piuttosto limitata, pur rappresentando solo una proiezione della situazione generale.

Continuando, sono stati analizzati i costi medi dei test offerti da laboratori italiani e sono stati inoltre paragonati a quelli dei laboratori tedeschi, sulla base di una lista prezzi ottenuta dall'Associazione delle Industrie Chimiche Tedesche (VCI – Verband der Chemischen Industrie) spesso usata in Europa come riferimento all'interno di discussioni riguardanti le attività di Registrazione REACH.

Il documento di riferimento (**Deliverable 1**) è scaricabile dal sito del progetto (<http://www.antes-life.eu/action1.php>) ma di seguito è riportato qualche esempio che fa ben capire come i costi che l'industria deve sostenere per i test di tossicità risultino spesso proibitivi:

Esempio di costi medi dei test offerti da laboratori tedeschi (VCI) e italiani

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

La sperimentazione animale per la prima scadenza di registrazione REACH è stata estremamente limitata per rispettare la disposizione dell'ECHA di trasmettere solamente proposte di test (valutate poi dalla stessa Agenzia) in caso di mancanza di dati sperimentali. Per tale motivo sono state raccolte solo poche informazioni riguardo al reale utilizzo di test *in vivo*; è stata comunque pubblicata una **lista che riporta il potenziale numero di animali usato per ogni test REACH**.

Esempio del numero potenziale di animali usato per i test REACH

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

Dai risultati descritti si può dedurre quindi come risulti ormai **una necessità ricorrere all'utilizzo di metodi NTM** per far fronte ai problemi economici ed etici posti dall'utilizzo di metodi *in vivo* oltre che all'incapacità dei laboratori di offrire tutte le adeguate tipologie di test richiesti dal REACH.

Esistono tuttavia delle **barriere** per le quali gli NTM non sono oggi largamente utilizzati dall'industria per la produzione di dati tossicologici; riguardo a ciò, nell'ambito di un sondaggio mirato a verificare la conoscenza, gli usi, i pareri, le aspettative di laboratori, consulenti, autorità e industrie in merito ai NTM, alcune aziende del settore chimico hanno compilato un questionario allo scopo di capire se, durante la prima fase di registrazione, siano stati utilizzati metodi NTM per la redazione dei dossier e di comprendere quali siano stati i maggiori ostacoli che non ne avrebbero permesso l'uso; il maggiore tra questi ultimi è risultato essere rappresentato dalla scarsa propensione degli enti Regolatori ad accettare dati derivati da metodi NTM, a cui si aggiunge il fatto che a disposizione delle industrie c'è solo un limitato numero di metodi effettivamente utilizzabili.

L'accettabilità dei risultati forniti da metodi NTM da parte degli enti Regolatori rappresenta il passaggio-chiave per poterne garantire in futuro una vasta applicabilità.

Appare chiaro quindi come occorra **caratterizzare i metodi NTM disponibili allo scopo di aumentarne l'accettabilità da parte degli enti Regolatori**; perchè ciò possa avvenire, uno dei primi passi da fare è sicuramente quello di valutare e poter confrontare i metodi NTM, per poter adoperare quelli che forniscono risultati migliori e che, soprattutto, risultino utilizzabili in ambito REACH (cioè per registrazione, classificazione, prioritizzazione di sostanze chimiche).

Nel contesto del progetto è stato perciò stabilito a questo scopo **un sistema di valutazione basato su una serie di criteri** (suddivisi in principali e supplementari, dipendentemente dalla loro importanza) utili a identificare, tra quelli esistenti, i modelli (Q)SAR che possano essere considerati per scopi REACH, e a scegliere il modello migliore nel caso in cui risultino disponibili più modelli per lo studio di uno stesso endpoint (<http://www.antares-life.eu/action2.php>).

Ad ogni criterio è associato un punteggio; i modelli migliori sono quelli che, a seguito della valutazione, realizzano il punteggio più elevato per ogni criterio.

Prima di poter valutare e comparare diversi metodi NTM è necessario però **disporre di dati sperimentali di tossicità, ecotossicità e di quelli relativi alle proprietà fisico-chimiche e ambientali delle sostanze**, che costituiscono la base per l'utilizzo di metodi read-across e modelli (Q)SAR: solo dal confronto col valore sperimentale si può infatti dedurre se il valore predetto da un NTM sia attendibile oppure no. Per tale motivo la qualità e l'appropriatezza dei database per scopi REACH risultano fondamentali.

A tale proposito sono state identificate **anche dati utilizzabili per le richieste del regolamento REACH**, quindi adatte per gli endpoint da questo previsti. Sono stati analizzati vari database, a partire da IUCLID (utilizzato da ECHA) per poi passare all'esame di altri, preferendo quelli liberamente accessibili, come Toolbox dell'OCSE, DSSTox, Actor, Osiris, ISSCAN, etc.

In questo caso sono stati usati dei criteri di valutazione in base ai quali poter decidere se un database potesse essere considerato utilizzabile o meno per gli endpoint previsti dal REACH (<http://www.antares-life.eu/action3.php>).

Procedendo, sono stati quindi identificati modelli (Q)SAR esistenti e utilizzabili per gli endpoint previsti dal REACH e sono poi stati valutati secondo il sistema basato su criteri già menzionato oltre che sulla base di test effettuati prendendo in considerazione una serie di composti chimici industriali.

Tali azioni hanno portato a **validare alcuni modelli**, cioè a scegliere quelli conformi ai requisiti imposti dal REACH. La performance dei modelli è stata misurata grazie ad analisi statistiche e matematiche e sono stati identificati i limiti e i campi di applicabilità (cioè il gruppo di composti per il quale un modello fornisce risultati attendibili) di ogni modello considerato valido; studi di integrazione hanno infine permesso di comprendere come trarre risultati migliori dalla combinazione di diversi modelli.

Il progetto ha permesso quindi di rendere disponibili una serie di modelli (Q)SAR utilizzabili per lo studio di proprietà chimico-fisiche, tossicologiche, ecotossicologiche ed ambientali di sostanze chimiche. Non è stato possibile validare modelli per tutti gli endpoint previsti dal regolamento REACH ma per molti di questi esistono modelli (Q)SAR utilizzabili e per alcuni sono disponibili più modelli, come mostrano le **tabelle** seguenti:

Endpoint per il REACH considerati da ANTARES e relativi modelli (Q)SAR utilizzabili

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.

Diversi modelli (Q)SAR per la predizione delle caratteristiche dei composti chimici sono alla base del funzionamento di numerosi software che ANTARES ha raccolto e messo a disposizione sul proprio sito (<http://www.antares-life.eu/software.php>); per ogni endpoint REACH possono esistere più software utilizzabili dagli utenti, alcuni di essi sono liberamente accessibili mentre altri sono commerciali.

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@antares-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 +

Tra i software disponibili, VEGA (Virtual models for property Evaluation of chemicals within a Global Architecture - www.vega-qsar.eu) è stato sviluppato nell'ambito del progetto ANTARES; VEGA è una piattaforma informatica che integra modelli (Q)SAR e read-across e permette agli esperti di effettuare una predizione delle caratteristiche di sostanze di interesse relativamente ad alcuni endpoint previsti dal REACH.

VEGA

La pagina principale del sito internet di VEGA



Il software VEGA è gratuito e scaricabile alla pagina <http://www.vega-qsar.eu/download.html> previa registrazione al sito.

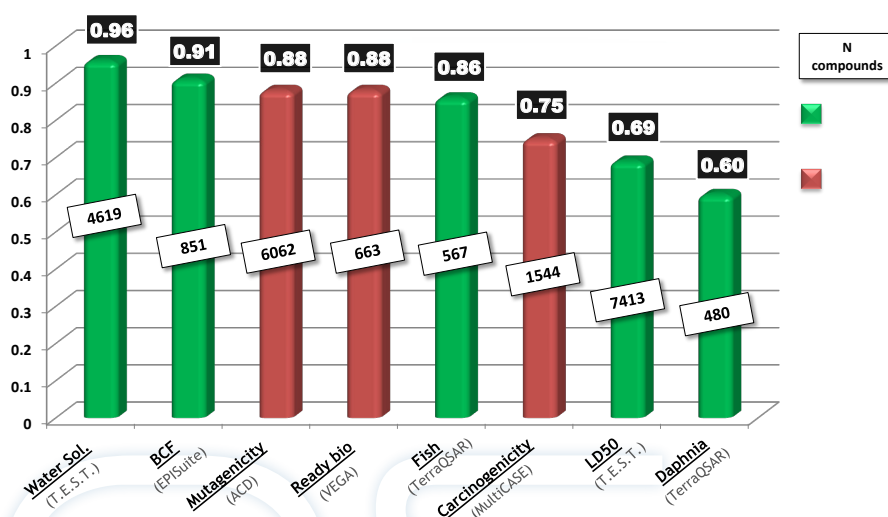
La pagina da dove poter scaricare il software VEGA



Uno studio più approfondito sulla **predittività reale dei NTM** è stato condotto per **otto proprietà**, di interesse da un punto di visto della **tossicologia umana, ecotossicologia, caratteristiche ambientali e chimico-fisiche**, come indicate nella tabella a fianco.

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

I risultati di più di 50 modelli NTM sono serviti per ottenere un **quadro complessivo sulla capacità dei singoli modelli di predire correttamente le proprietà studiate**. Il seguente grafico mostra i risultati migliori che sono stati conseguiti.



Complessivamente sono stati ricavati valori per circa 22.000 punti, e questo costituisce una vasta base di valutazione.

Questo quadro però può risultare parziale. Infatti, è possibile che i risultati appaiano buoni non perché il modello sia predittivo, ma perché i dati di molti dei composti erano già noti in precedenza agli sviluppatori del modello. Pertanto, ANTARES ha verificato in modo puntuale i risultati ottenuti dai singoli modelli solo per composti effettivamente nuovi, mai usati per costruire il modello. In queste condizioni, i risultati in genere peggiorano.

Inoltre, ANTARES ha tenuto conto della valutazione fornita dal modello sulla affidabilità della predizione in relazione all'uso del modello per un certo composto. In questo modo si è tenuto conto del campo di applicazione di ogni modello. Infatti, è verosimile che un certo modello non sia predittivo per tutte le sostanze, ma funzioni meglio per certi composti. E' stato verificato che i modelli sono in genere capaci di valutare se una predizione è affidabile o no. Tenendo conto di questo i risultati in genere migliorano. Ad esempio, per il caso di mutagenesi (test di Ames), l'accuratezza della predizione è risultata molto buona. Buoni risultati sono stati ottenuti anche per la solubilità in acqua.

Va anche detto che esistono delle proprietà per cui la affidabilità dei modelli risulta più limitata e l'uso dei modelli andrebbe effettuato solo per classi chimiche ben specificate, e usando più di un modello combinato. L'uso dei modelli per predire la cancerogenesi non può rappresentare una alternativa che sostituisca il metodo tradizionale, ma le informazioni fornite dal modello possono comunque rappresentare un utile complemento per la valutazione complessiva sulla sostanza.

In campo ambientale, i modelli migliori sono risultati quelli per la persistenza. Invece, se per i modelli per il bioaccumulo ci sono prospettive utili, la tossicità acquatica, soprattutto verso la dafnia, mostra problemi, probabilmente dovuti in parte alla incertezza dei dati sperimentali.



TRASFERIBILITÀ dei RISULTATI

I migliori modelli analizzati nel contesto del progetto ANTARES saranno utilizzati per studiare alcune proprietà di sostanze chimiche già registrate secondo il REACH (per cui dati di tossicità sono quindi già disponibili) grazie a un nuovo progetto LIFE, CALEIDOS, iniziato il 1 gennaio 2013.

CALEIDOS (Chemical Assessment according to Legislation Enhancing the In silico Documentation and Safe use) analizzerà la reale fruibilità di alcuni modelli

in silico validati da ANTARES, verificando se i risultati da essi forniti risultino comparabili a quelli già trasmessi all'ECHA per ottenere la registrazione delle sostanze testate.



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

In ambito più generale, la caratterizzazione e validazione di alcuni Metodi di Non-Testing che ANTARES ha permesso rappresenta una reale spinta verso l'effettiva riduzione degli esperimenti condotti su animali, a cui attualmente ricorrono anche altri settori industriali, come quello farmaceutico; l'industria farmaceutica utilizza infatti circa la metà degli animali impiegati ogni anno in Europa per i test tossicologici.



IL SITO WEB del PROGETTO

Informazioni riguardanti le Azioni e i risultati di ANTARES sono consultabili sul sito web del progetto: www.antes-life.eu.

Il sito di ANTARES, attivo per 5 anni oltre la fine del progetto, è organizzato nelle seguenti principali sezioni:

- EVENTI**

Informazioni su iniziative relative al progetto, come seminari, workshop, riunioni, corsi di formazione, incontri con enti regolatori e industrie.

- RISORSE**

Rapporti, brochure, newsletter, presentazioni, poster.

- SOFTWARE**

Software disponibili per ciascun endpoint REACH.

- E-LEARNING**


Materiale didattico per la comprensione dei metodi (Q)SAR, adatto a studenti e non esperti.



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	Discussion 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 Horizontal - 1000x750 mm - 30.37x29.53 in.
- ANTARES Board Vertical - 600x1000 mm
- ANTARES - Alternative Non-Testing methods Assessed for REACH Substances (21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan - Italy, June 28th - 29th, 2010)
- I Primi Risultati del Progetto Europei ORCHESTRA e ANTARES sui Metodi Alternativi (First Results of EU Projects ORCHESTRA and ANTARES on Alternative Methods 6a Conferenza Sicurezza Prodotti: REACH AssiCC, Milan - Italy, February 3rd, 2011)
- 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 CITOGENICITY STUDY IN MAMMALIAN CELLS OR IN-VITRO MICRONUCLEUS STUDY	+



I BENEFICIARI del Progetto



ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI (Coordinatore)

L'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI (IRFMN) è un'organizzazione no profit per la ricerca biomedica, fondata a Milano nel 1961, con unità di ricerca anche a Bergamo, Ranica (BG) e a Santa Maria Imbaro (CH). L'obiettivo principale dell'Istituto è di aiutare a difendere la salute e la vita umana.



Il *Laboratorio di Chimica e Tossicologia dell'Ambiente* presso l'IRFMN coordina/ha coordinato in passato 15 progetti della Comunità Europea, e partecipa, o ha partecipato, a 18 altri progetti CE.

Questi progetti riguardano metodi QSAR, tossicità, tecnologie informatiche, divulgazione di dati e risultati, integrazione di conoscenze. Nell'ambito di uno di questi progetti, CAESAR, è stata sviluppata una piattaforma software che comprende modelli QSAR disponibili per il REACH. All'interno del progetto DEMETRA, è stato sviluppato a scopo regolare un nuovo software per i pesticidi.



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS), con sede in Roma, è il principale organo pubblico tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale in Italia. Le sue attività includono ricerca, controllo, formazione e consulenza nell'interesse della protezione della salute pubblica.

L'Istituto conduce ricerche in una vasta gamma di settori, dalla ricerca molecolare e genetica all'avanguardia, agli studi dei fattori di rischio sulla popolazione per malattie e disabilità. Le sue priorità di ricerca sono basate su quelle previste dal Piano Sanitario Nazionale.



FEDERCHIMICA

FEDERCHIMICA è la FEDERAZIONE ITALIANA DELL'INDUSTRIA CHIMICA, fondata nel 1920. Attualmente 1.300 aziende, per un totale di 94.000 impiegati, sono iscritte ad essa e raggruppate in 16 associazioni, a loro volta suddivise in 43 gruppi di produzione. La federazione fa parte della Confindustria (la Confederazione Generale dell'Industria Italiana) e del CEFIC (il Consiglio Europeo dell'Industria Chimica). L'obiettivo principale di Federchimica consiste nel coordinare e proteggere il ruolo dell'industria chimica italiana, promuovendone le capacità di sviluppo.



FEDERCHIMICA
CONFINDUSTRIA



I BENEFICIARI del Progetto



POLITECNICO DI MILANO

Il POLITECNICO DI MILANO è stato fondato nel 1863, ed è considerato oggi tra le migliori università europee nei campi dell'Ingegneria, dell'Architettura e del Design Industriale.

Il *Dipartimento di Elettronica e Informazione* del Politecnico di Milano è un ambiente unico che unisce le competenze di solito divise nei dipartimenti di Scienze Informatiche ed Ingegneria Elettronica.

L'incrocio di competenze del DEI è invece una realtà in cui i ricercatori affrontano problemi complessi ed impegnativi, contribuendo a plasmare conquiste chiave nell'ingegneria informatica, nelle telecomunicazioni e nell'elettronica.



POLITECNICO
DI MILANO



KNOWLEDGEMINER SOFTWARE

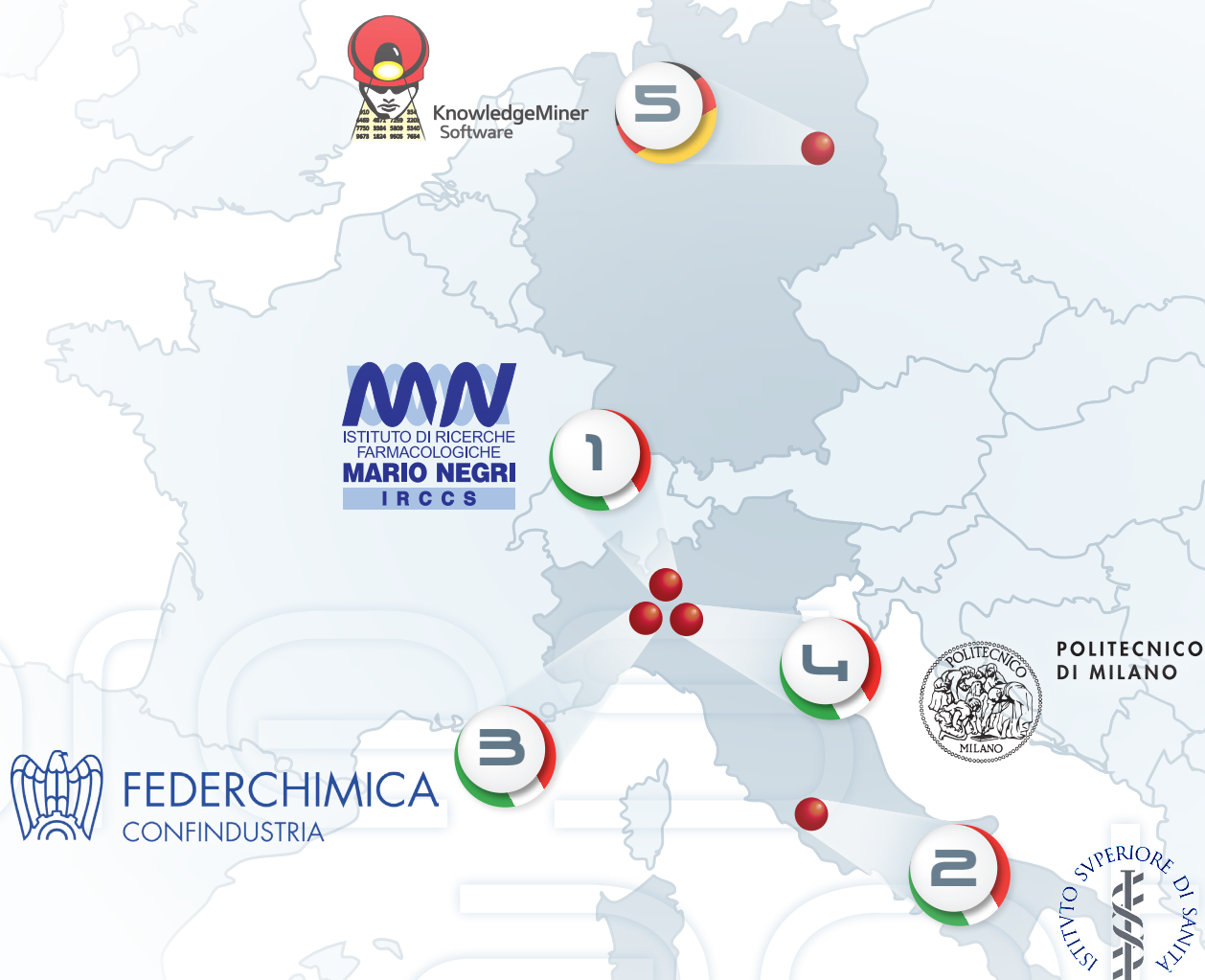
KNOWLEDGEMINER SOFTWARE è una compagnia privata tedesca che opera nella ricerca, consulenza, sviluppo, e applicazione di esclusive tecnologie per la scoperta automatica ed induttiva di cono-scienze.

La compagnia ha sviluppato il software KnowledgeMiner®, uno strumento commerciale per la modellazione automatizzata. Esso implementa un set innovativo di algoritmi paralleli per la modellazione e convalida di sistemi complessi, per consentire l'estrazione di informazioni da dati confusi in modo più obiettivo ed automatizzato.



KnowledgeMiner
Software

Alternative Non-Testing methods Assessed for REACH Substances



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





Il Programma LIFE

LIFE (L'Instrument Financier pour l'Environnement) è *il programma di finanziamento dell'Unione Europea per l'ambiente*, lanciato dalla Commissione Europea e coordinato dal Direttorato Generale dell'Ambiente.

L'obiettivo principale di LIFE è di contribuire all'implementazione, all'aggiornamento e allo sviluppo della politica ambientale e della legislazione europea attraverso il co-finanziamento di progetti pilota o dimostrativi con valore aggiunto europeo.

LIFE è stato avviato nel 1992 e da allora sono state completate tre fasi del programma (LIFE I: 1992-1995, LIFE II: 1996-1999 e LIFE III: 2000-2006). Durante questo periodo, LIFE ha co-finanziato 3104 progetti in tutta Europa, contribuendo con finanziamenti pari a circa 2,2 miliardi di Euro alla protezione e alla salvaguardia dell'ambiente.

LIFE+ L'attuale fase del programma, LIFE+, è attiva dal 2007 al 2013 e ha un budget di 2,143 miliardi di Euro. Il Regolamento CE No 614/2007 è la base legale di LIFE+. LIFE+ copre sia i costi operativi del DG Ambiente sia il co-finanziamento dei progetti. In accordo con l'Articolo 6 del Regolamento LIFE+, almeno il 78% delle risorse finanziarie disponibili deve essere usato per sovvenzioni ai progetti LIFE+. Durante il periodo 2007-2013 la Commissione Europea pubblicherà ogni anno un bando volto alla presentazione di proposte per progetti LIFE+.

Il progetto **ANTARES** è stato considerato idoneo per il finanziamento nell'ambito del sottoprogramma **LIFE+ Environment Policy and Governance**.

La componente **Environment Policy & Governance** prosegue ed amplia il precedente programma ambientale LIFE. Essa co-finanzierà progetti pilota o di innovazione che contribuiranno all'implementazione della politica ambientale europea e allo sviluppo di nuove politiche, tecnologie, metodi e strumenti. Aiuterà inoltre il continuo controllo (incluso il monitoraggio a lungo termine di foreste e interazioni ambientali) dell'ambiente in cui viviamo.

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

Alternative Non-Testing
methods Assessed for
REACH Substances

**LIFE08
ENV/IT/00435**

