

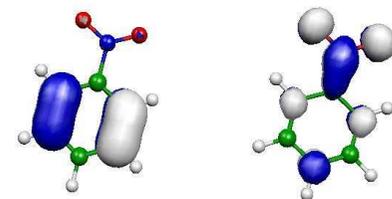


Outils prédictifs des propriétés physico-chimiques des substances dans le cadre de REACH

Patricia ROTUREAU

INERIS, Direction des Risques Accidentels

patricia.rotureau@ineris.fr



Plan

Contexte-REACH-Projet ANR PREDIMOL (2010-2013)

Etat de l'art/recensement des outils

Méthodes pour le développement de modèles QSPR validés

Exemples de modèles développés

- Modèles QSPR pour l'explosibilité des composés nitrés (Projet INERIS REPLACE (2007-2010))
- Modèles QSPR pour les propriétés physico-chimiques de substances organiques (PREDIMOL)

Validation et acceptabilité réglementaire des modèles

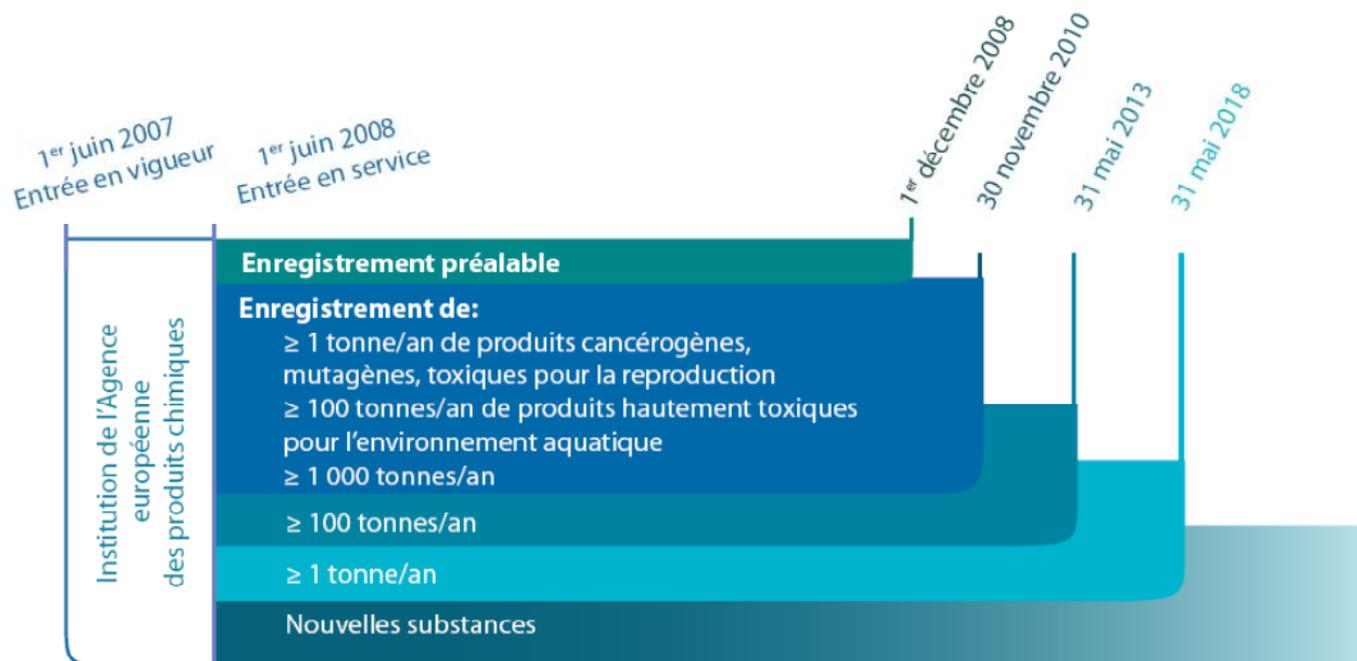
CONTEXTE

Contexte-le Règlement REACH

Nouveau cadre réglementaire européen sur les produits chimiques, entré en vigueur le 1^{er} juin 2007



- Des procédures de pré-enregistrement et d'enregistrement des substances produites ou importées à plus d'une tonne/an dans l'UE

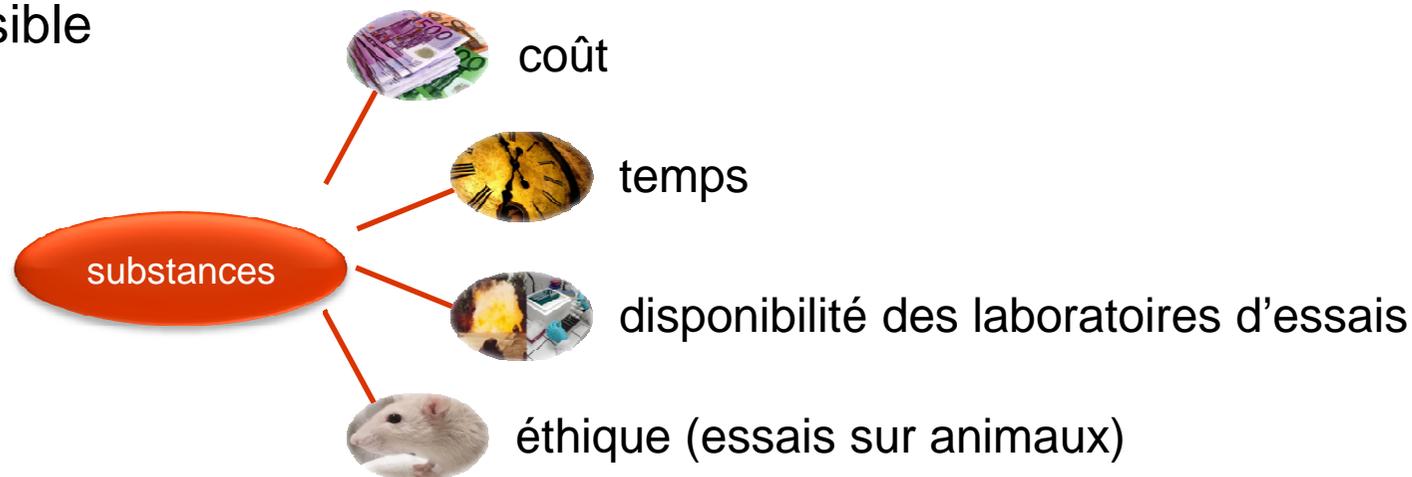


- Fabricants et importateurs doivent fournir des données de sécurité et évaluer les risques pour les usages identifiés

Contexte-le Règlement REACH

Procédures d'enregistrement des substances

- Plus de 1400000 substances pré-enregistrées en décembre 2008 ; 17400 dossiers fin 2010
- Données nécessaires : toxicologiques, écotoxicologiques **et physico-chimiques** (annexe VII de REACH)
- Détermination expérimentale systématique contraignante... voire impossible

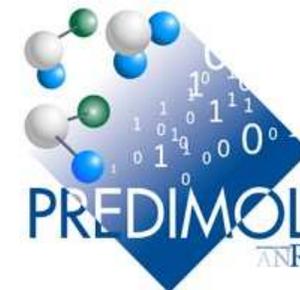


➔ **Emploi de méthodes alternatives** ➔ **QSAR/QSPR***

Quantitative Structure Activity/Property Relationships maîtriser le risque | pour un développement durable |

INERIS

Projet ANR PREDIMOL



PREDiction des propriétés physico-chimiques des produits par modélisation **MOL**éculaire
(2 373k€) 2010-2013

Coordinateur : INERIS, Direction des Risques Accidentels

Partenaires :

- IFP Energies Nouvelles
- ENSCP Chimie ParisTech
- Laboratoire de Chimie Physique
- Materials Design
- Arkema



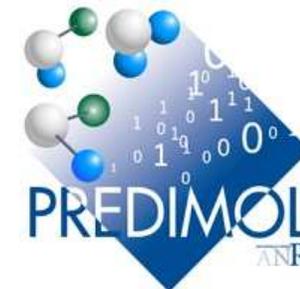
Date de démarrage : 15/11/2010

Date de fin : 14/11/2013

Mots-clés: REACH ; chimie sécuritaire ; Méthodes prédictives ; approches QSPR ; modélisation moléculaire ; propriétés physico-chimiques ; validation des modèles



Objectifs PREDIMOL



Développer des méthodes prédictives pour déterminer les propriétés physico-chimiques des substances requises dans REACH à partir de la structure moléculaire

Annexe VII

1. Etat de la substance à 20°C et 101,3 kPa
2. Point de fusion / congélation
3. Point d'ébullition
4. Densité relative
5. Pression de vapeur
6. Tension superficielle
7. Hydrosolubilité
8. Coefficient de partage n-octanol/eau
9. Point d'éclair
10. Inflammabilité
11. Propriétés explosives
12. Température d'auto-inflammation
13. Propriétés comburantes
14. Granulométrie
15. Stabilité dans les solvants organiques et identité des produits de dégradation
16. Constante de dissociation
17. Viscosité

Annexe IX

- Modèles corrélatifs QSPR (approche structure-propriété) pour les propriétés dangereuses
- Méthodes de simulation moléculaire (dynamique moléculaire et Monte Carlo) et approche COSMO-RS pour les propriétés thermo-physiques
 - Pertinence des approches, comparaison, identification des limites et efforts de recherche
- Validation des modèles et méthodes pour un usage réglementaire
- Automatisation des calculs et production de données à haut-débit

Méthodes à disposition des industriels et des instances d'expertise dans le cadre des exigences du règlement REACH ; intégration dans des outils existants

- Substances organiques (peroxydes organiques, amines)

RIS
friser le risque
pour un développement durable

SiteWeb et espace collaboratif

<http://www.ineris.fr/predimol/>

ouvert en octobre 2011



A Propos de PREDIMOL

Le projet PREDIMOL (**PRED**iction des propriétés physico-chimiques des produits par modélisation **MOL**éculaire) financé par l'Agence Nationale de la Recherche (dans le cadre de l'appel à projets 2010 « Chimie Durable - Industries - Innovation ») et labellisé par le pôle de compétitivité Axelera a démarré le 15 novembre 2010 pour une durée de trois ans. Ce projet, piloté par l'INERIS, associé à ses côtés plusieurs partenaires publics et privés (IFP Energies Nouvelles, Chimie ParisTech, le Laboratoire de Chimie Physique de Paris XI, Materials Design et Arkema).

D'ici à 2018, dans le cadre de l'application du règlement européen REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques de plus de 143 000 substances pré-enregistrées devront être évaluées pour permettre leur utilisation. Compte-tenu du nombre de substances concernées, la caractérisation expérimentale de l'ensemble des propriétés est contraignante pour des raisons de temps, de coûts, d'éthique (essais sur animaux) et de faisabilité au niveau R&D. Ainsi, le développement de méthodes prédictives, alternatives à l'expérimentation, est recommandé dans REACH.

L'objectif du projet PREDIMOL est de montrer **que la modélisation moléculaire peut être une alternative crédible à l'expérimentation pour obtenir des données physico-chimiques manquantes pour les besoins de REACH**. Plus précisément, le projet vise à développer des méthodes et modèles permettant d'estimer de manière précise, quantitative et rapide, les propriétés physico-chimiques nécessaires à l'enregistrement des substances dans REACH (annexes VII et IX), à partir de Relations Quantitatives Structure-Propriétés (QSPR) et des méthodes de simulation moléculaire (Dynamique Moléculaire et Monte Carlo). Ce projet vise également le développement d'outils automatisés et de calculs à haut débit pour l'acquisition de données en grande quantité.

Un autre objectif tout aussi important du projet est de valider et faire reconnaître ces outils officiellement par les autorités en charge de l'évaluation des substances chimiques. Aussi, ils seront largement diffusés au sein des industriels et des instances d'expertise en charge de l'évaluation des dossiers REACH.

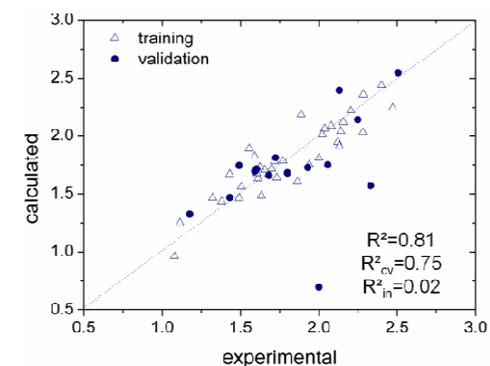
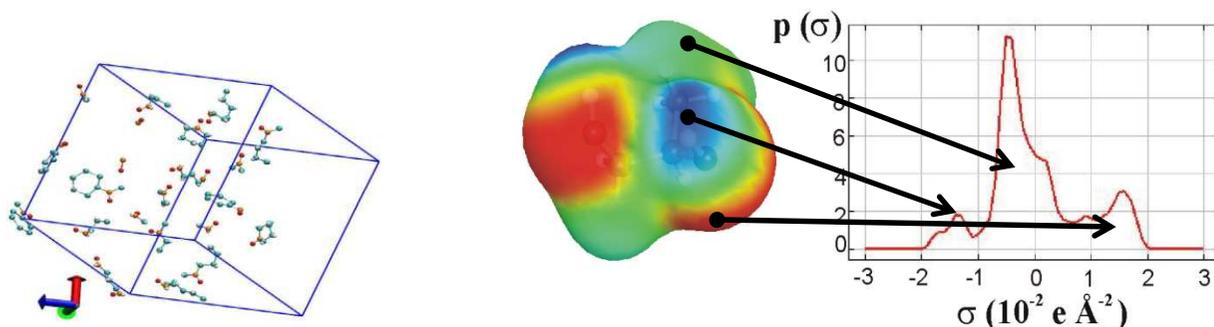
Website développé et maintenu par INERIS - Mentions Légales - Conditions d'utilisation

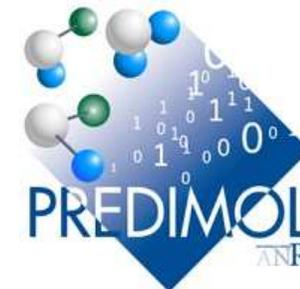
ETAT DE L'ART

Etat de l'art/modèles et méthodes

Recensement des modèles et méthodes existants pour le calcul des propriétés physico-chimiques : contribution de groupes, QSPR, SAFT (équation d'état), COSMO-RS, modélisation moléculaire (Monte Carlo et Dynamique moléculaire)

- Livrable en cours, rédigé en anglais pour publication





Etat de l'art/QSPR

De nombreux modèles existent pour :

- Point d'ébullition, hydrosolubilité, coefficient de partage octanol/eau

Plusieurs modèles existent pour :

- Point d'éclair, point de fusion, densité, pression de vapeur, tension superficielle, inflammabilité, TAI

Aucun modèle n'a été identifié pour :

- Propriétés explosives (hors sensibilité à l'impact), propriétés comburantes

- Validation scientifique rare pour les **propriétés dangereuses** et la plupart du temps incomplète (vis-à-vis des principes OCDE)
- Aucun modèle validé d'un point de vue réglementaire pour les **propriétés dangereuses**

Sources :

-Katritzky et al., *Chem. Rev.* 110 (2010), 5714.

-Dearden and Worth, *In Silico Prediction of Physicochemical Properties*. European Commission, JRC, 2007.

-Guidance Document on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.7.A: Endpoint specific guidance. (ECHA), 2008.

-Dearden et al., *SAR QSAR Environ. Res.* 2012, in press

Etat de l'art/QSPR

Plusieurs logiciels existent pour la prédiction des propriétés physico-chimiques

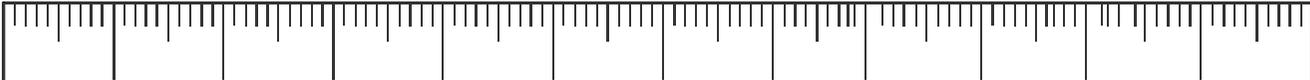
Software	Melting point	Boiling point	Density	Vapour pressure	Surface tension	Water solubility	Log K _{ow}	Flash point	Self-ignition temp.	K _{oc}	pKa	Viscosity	Henry's law constant
Absolv	✓	✓		✓			✓			✓			✓
ACD/PhysChem Suite		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		
ADMET Predictor						✓	✓				✓		
ADMEWORKS Predictor							✓						
ChemAxon							✓				✓		
ChemOffice	✓	✓					✓						✓
ChemProp	✓	✓		✓		✓	✓					✓	✓
ChemSilico						✓	✓						
ClogP							✓						
Episuite	✓	✓		✓		✓	✓			✓			✓
KlogP							✓						
MOE							✓						
Molecular Discovery						✓					✓		
Molecular Modeling Pro	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓	
Molinspiration							✓						
MOLPRO						✓	✓				✓		
QSAR Toolbox	✓	✓		✓		✓	✓						✓
PALLAS							✓				✓		
PhysProps	✓	✓		✓									
Pipeline Pilot						✓	✓				✓		
PredictionBase						✓							
PREDICTPlus	✓	✓	✓	✓	✓							✓	
ProChemist						✓	✓				✓		
ProPred	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
Schrödinger						✓	✓				✓		✓
SPARC		✓	✓	✓		✓	✓				✓		✓
StarDrop						✓	✓						
TerraQSAR-LOGP							✓						
T.E.S.T.		✓	✓		✓	✓		✓				✓	
TOPKAT							✓						
VCCLAB						✓	✓				✓		

Free of charge

Restricted access

commercial

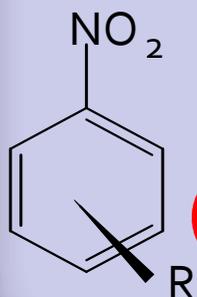
Dearden et al., SAR QSAR Environ. Res. 2012, in press



MÉTHODES POUR LE DÉVELOPPEMENT DE MODÈLES QSPR VALIDÉS

Modèle QSPR

Descripteurs moléculaires



- Constitutionnels
- Topologiques
- Géométriques
- Electroniques
- Quantiques

Propriété expérimentale

- Stabilité thermique
- Sensibilité électrique
- Sensibilité à l'impact

Modèle QSPR

- Régressions linéaires, multi-linéaires
- Analyses par projections (PCA, PLS)
- Arbres de décision

CodessaPro

Descripteurs calculés par chimie quantique
(Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT-Gaussian09)

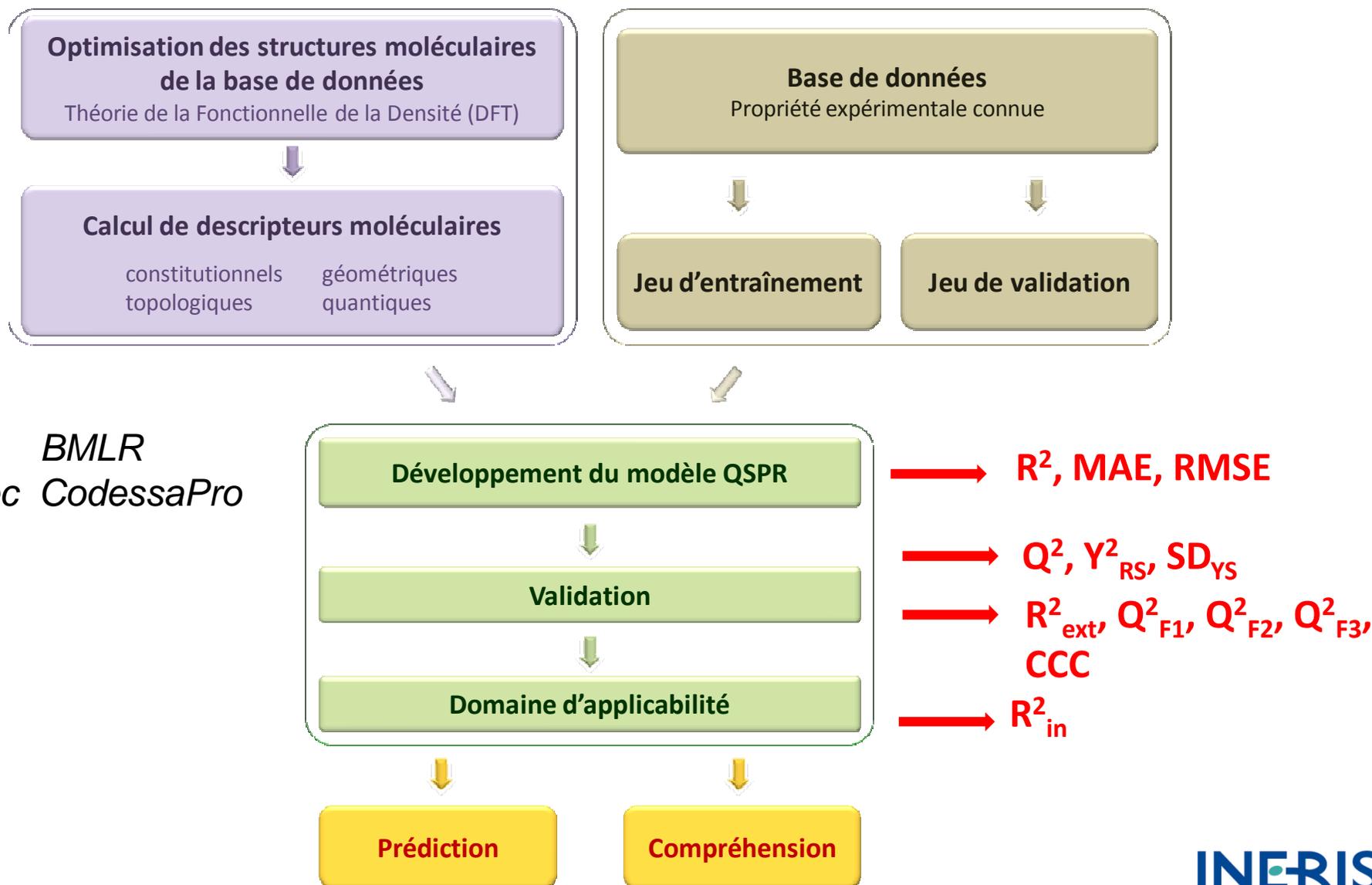
Un modèle QSPR établit des relations mathématiques entre des caractéristiques de la structure moléculaire et les propriétés observées

Principes OCDE de validation des modèles QSPR

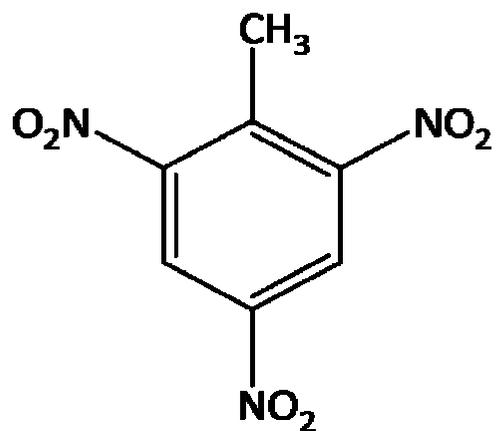
- Une propriété ciblée définie (avec un protocole expérimental identifié)
- Un algorithme sans équivoque
- Un domaine d'applicabilité défini
- Des mesures appropriées de la qualité d'ajustement, de robustesse et du pouvoir prédictif
- Si possible, une interprétation des mécanismes sous-jacents

Principles for the Validation, for Regulatory Purposes, of (Quantitative) Structure-Activity Relationship Models
Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE)
Paris, 2009

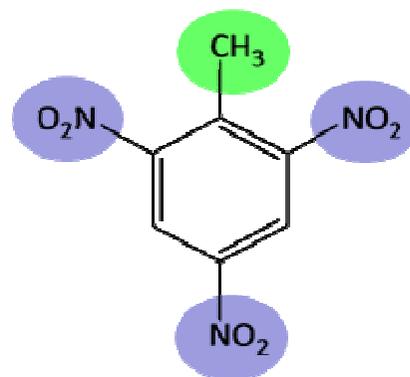
Etapes du développement d'un modèle validé



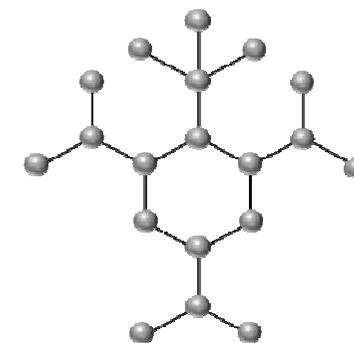
Descripteurs moléculaires



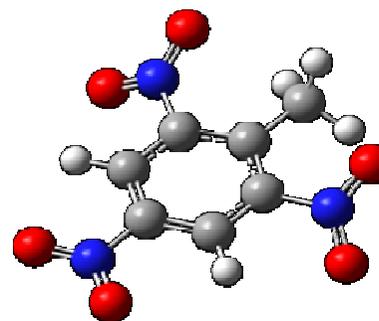
Calcul de
descripteurs



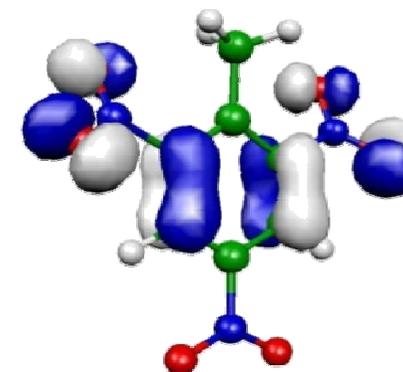
constitutionnels



topologiques



géométriques



quantiques

Points clés de la méthode

Données expérimentales

- qualité
- quantité
- homogénéité

Type de modèle

- qualitatif / quantitatif

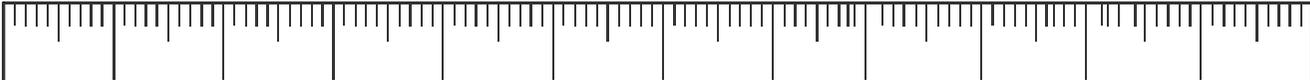
Sélection des descripteurs

- statistique / sens chimique
- compromis entre corrélation et nombre de descripteur

Validation

- interne / externe

Domaine d'applicabilité



EXEMPLES DE MODÈLES DÉVELOPPÉS

Modèles développés dans le projet REPLACE (2007-2010)

REcherche sur les Propriétés et L'Activité de Composés Explosifs

Familles de composés

- Nitroaromatiques
- Nitramines
- Nitroaliphatiques

Propriétés

- Chaleur de décomposition
- Température de décomposition
- Sensibilité à la décharge électrique
- Sensibilité à l'impact

Méthodes : MLR, PCA, PLS, arbres de décision

19 modèles QSPR développés

dont **10 répondent aux principes de validation de l'OCDE** :

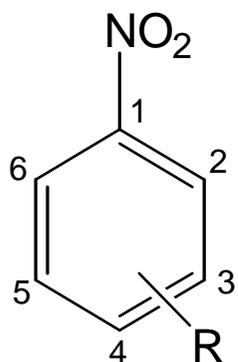
- 5 pour la chaleur de décomposition des nitroaromatiques
- 3 pour la sensibilité à l'impact des nitroaliphatiques
- 1 pour la sensibilité à l'impact des nitramines
- 1 pour la sensibilité à l'impact des composés nitrés

Prédiction de la chaleur de décomposition de nitroaromatiques

Considérations expérimentales :

- Quantité de chaleur libérée durant le processus de décomposition
- Base de données : 77 dérivés du nitrobenzène
- Caractérisation expérimentale de l'enthalpie de décomposition ($-\Delta H$) par analyse calorimétrique (DSC), incertitude de 10%

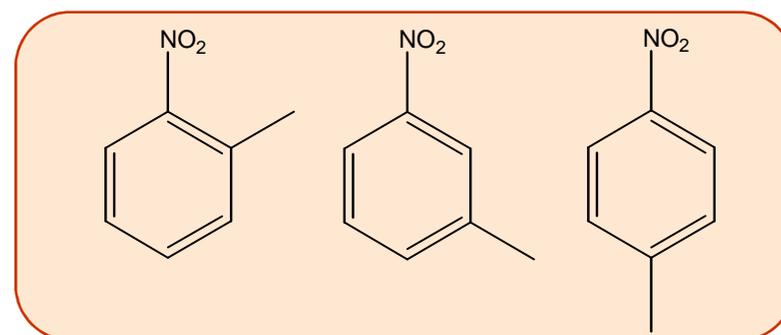
Ando et al., *J. Hazard. Mater.* 28 (1991) 251



✓ 7 substituants différents



✓ 3 positions possibles



✓ Mono/di/tri nitroaromatiques

Développement du modèle

Jeu d'entraînement : 59 molécules

Jeu de validation : 18 molécules

Compromis corrélation / paramétrisation

Best Multi Linear Regression (CodessaPro)

$$-\Delta H \text{ (kJ/mol)} = -282,3 + 333,5 n_{NO_2} - 1214,5 E_{C.avg} + 7,4 \alpha - 275,6 {}^0IC_{avg}$$

n_{NO_2} - nombre de groupements nitro

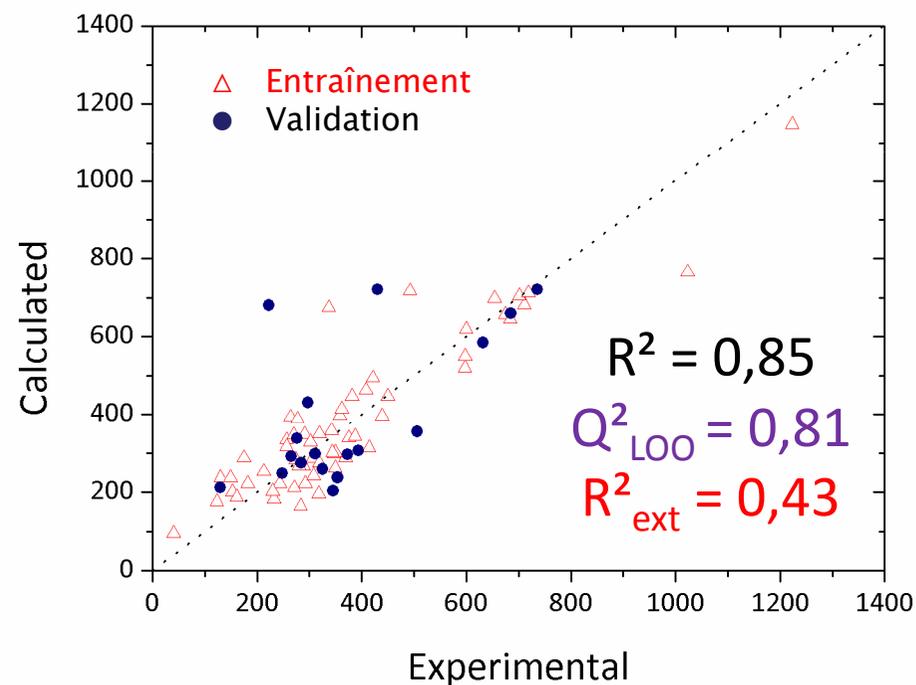
$E_{C.avg}$ - indice moyen de réactivité mono-électronique pour un atome de C

α - polarisabilité principale

${}^0IC_{avg}$ - contenu d'information moyen (ordre 0)

Descripteurs sensés chimiquement

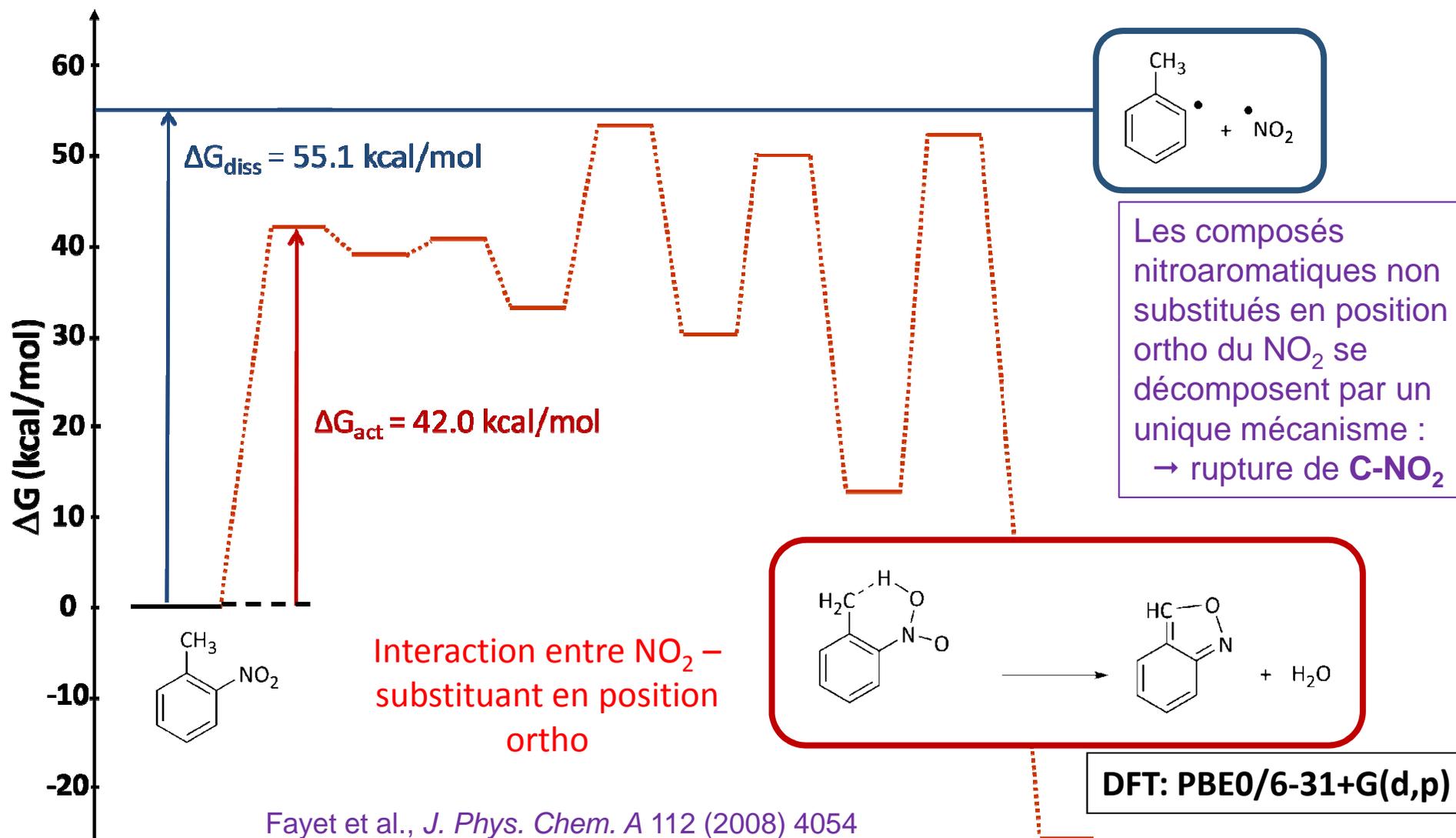
- Nombre de groupements nitro
- Réactivité durant la décomposition



Fayet et al., *J. Mol. Mod.*, 2011,17, 2443

INERIS
maîtriser le risque
pour un développement durable

Décomposition des dérivés du nitrobenzène



Fayet et al., *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 4054
 Fayet et al., *J. Phys. Chem. A* 113 (2009) 13621

Chaleur de décomposition/nitroaromatiques

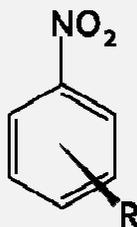
Modèle multi-linéaire

$$-\Delta H \text{ (kJ/mol)} = 0,8 G - 3,8 WPSA1 - 4255,1 Q_{max} + 26,8 RPCS - 251,2$$

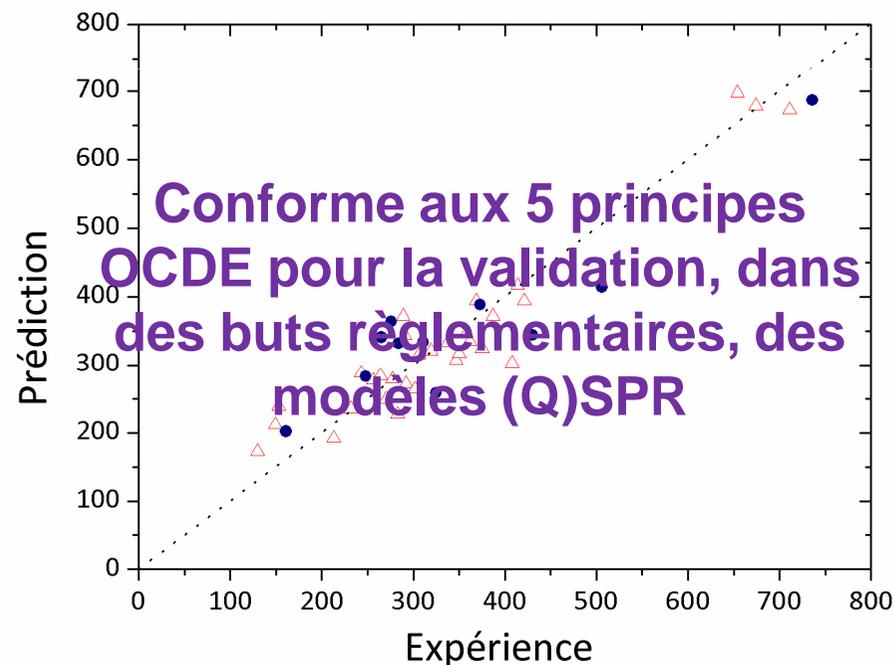
G - indice gravitationnel
WPSA1 - surface pondérée chargée positivement
Q_{max} - charge partielle maximale
RPCS - surface relative chargée positivement

Corrélation : $R^2 = 0,90$
Robustesse : $Q^2_{LOO} = 0,86$
Prédiction : $R^2_{ext} = 0,84$

Dérivés du nitrobenzène
sans substituants en position
ortho du groupement nitro
Domaine d'applicabilité défini :
 $R^2_{in} = 0,86$

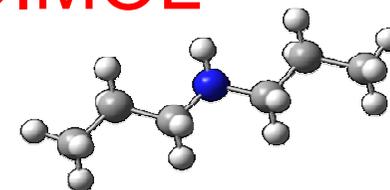


Jeu d'entraînement : 31 molécules
Jeu de validation : 11 molécules



Fayet et al., *J. Mol. Mod.*, 2011,17, 2443

Prédiction du point d'éclair des amines/PREDIMOL

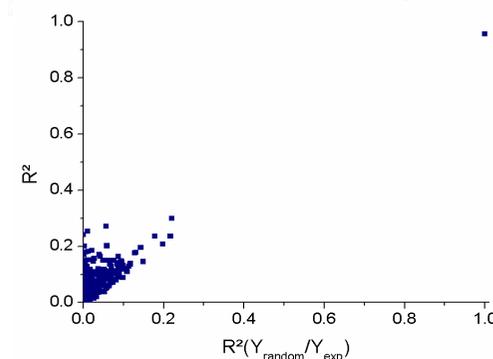
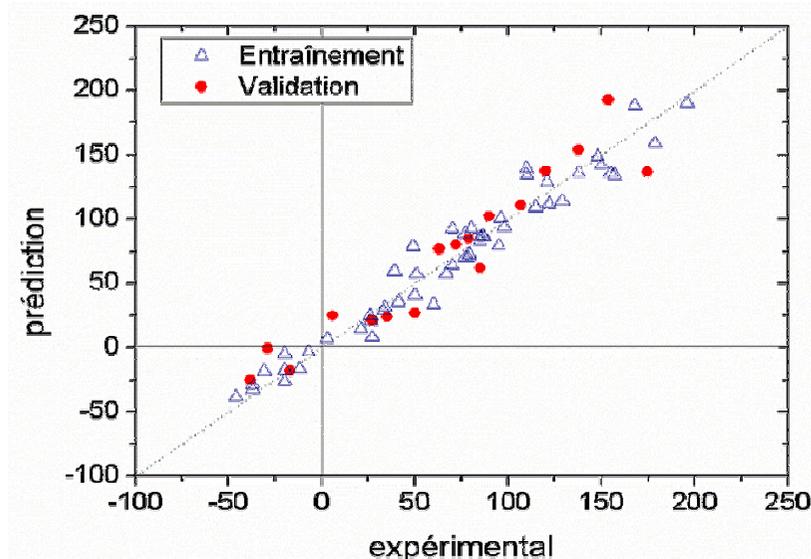


Entraînement : 51 molécules Validation : 17 molécules

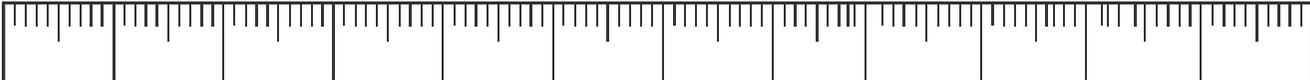
$$FP(^{\circ}C) = 337.96 - 735.48 n_H + 4715.5 HDCA2 + 0.46 PPSA1$$

n_H - nombre relatif de H
 $HDCA2$ - surface moléculaire chargée
donneuse d'hydrogène
 $PPSA1$ - surface positive partielle

Corrélation : $R^2 = 0,956$
Cross validation : $Q^2_{LOO} = 0,947$
 $Q^2_{10CV} = 0,946$
 $Q^2_{5CV} = 0,949$
Y-scrambling : $\langle R^2_{rand} \rangle = 0,059$
 $\sigma(R^2_{rand}) = 0,047$
Prédictivité dans AD : $R^2_{EXT} = 0,905$
 $Q^2_{F1} = 0,907$
 $Q^2_{F2} = 0,902$
 $Q^2_{F3} = 0,971$; CCC = 0,946
MAE = 15°C



Fayet et al., *Chem. Eng. Trans.*, accepté

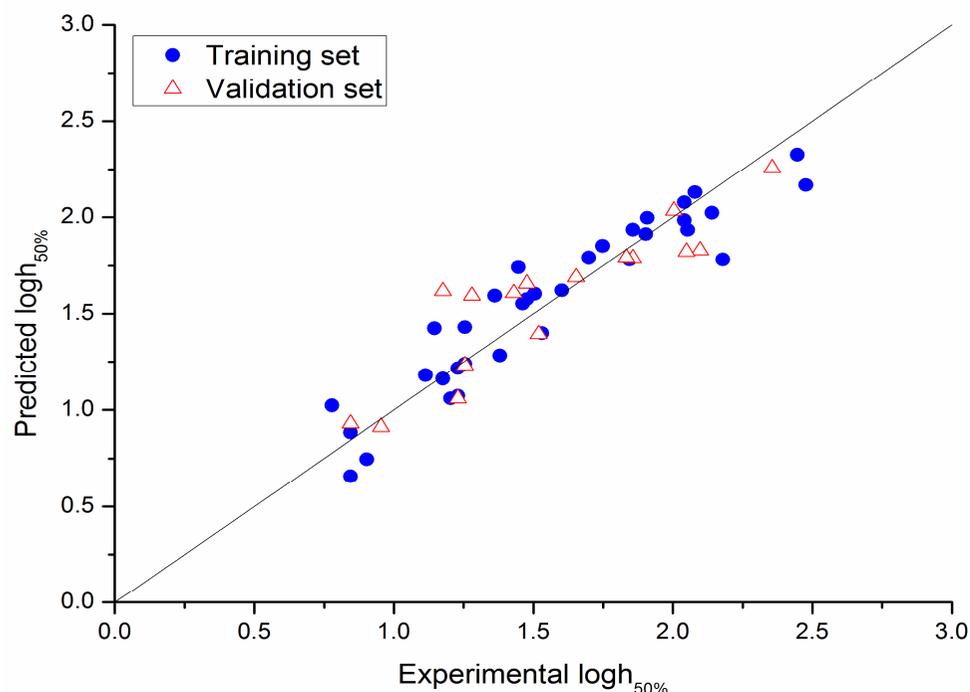


ACCEPTABILITÉ RÉGLEMENTAIRE DES MODÈLES

Modèle soumis: sensibilité à l'impact de nitroaliphatiques

$$\log h_{50\%} = -2.53 n_{\text{N}}/n_{\text{atom}} + 0.07 n_{\text{simple}} - 0.25 n_{\text{NO}_2} + 1.94$$

Entraînement : 34 molécules Validation : 16 molécules



$n_{\text{N}}/n_{\text{atom}}$ - nombre relatif d'atomes de N
 n_{simple} - nombre de liaison simples
 n_{NO_2} - nombre de groupements nitro

Descripteurs sensés chimiquement

- Nombre de groupements nitro
- Réactivité durant la décomposition

Modèle simple constitué uniquement de descripteurs constitutionnels

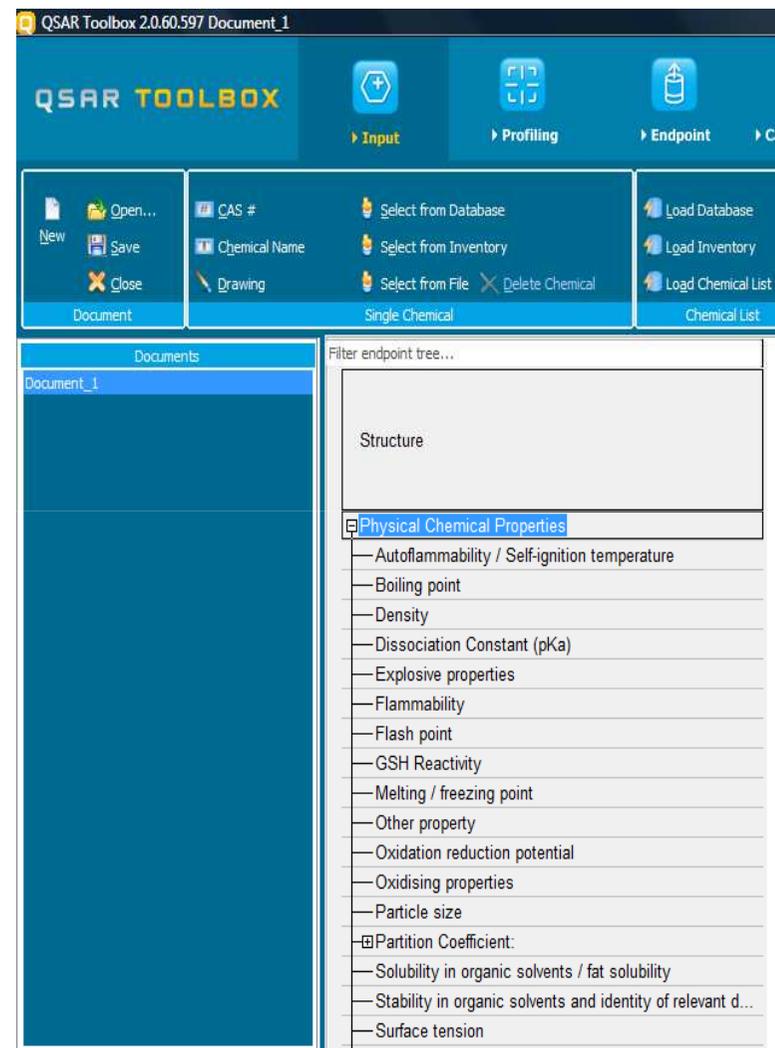
N_{desc}	R^2	Q^2_{LOO}	$Q^2_{5\text{cv}}$	$Q^2_{10\text{cv}}$	R^2_{YS}	R^2_{ext}	R^2_{in}
3	0,88	0,85	0,85	0,84	0,09	0,81	0,78

Prana et al., *J. Haz Mater.*, 2012, Vol. 235-236, 169

Proposition du modèle/QSAR Toolbox

Intégration des modèles QSPR dans les outils réglementaires existants : QSAR toolbox

- Outil gratuit à destination des industriels et des instances réglementaires développé par l'ECHA et l'OCDE
- Outils implémentés
 - bases de données (toxicologie et éco-toxicologie)
 - méthodes de similitudes
 - **modèles QSAR**
- Dédié au départ aux propriétés toxicologiques et éco-toxicologiques, un onglet dédié aux propriétés physico-chimiques dans la version 2.1, mais **aucun modèle intégré jusqu'à présent pour les propriétés dangereuses**
- **Accepté en avril 2012 pour implémentation**



<http://www.qsartoolbox.org>

Conclusions

A la Direction des Risques Accidentels (DRA) de l'INERIS, expertise **au niveau expérimental** pour la caractérisation des propriétés physico-chimiques dangereuses

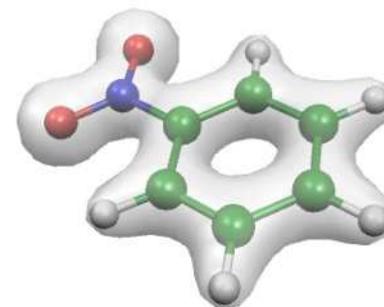
Pertinence des approches QSPR pour la prédiction des propriétés explosives des substances alors que les modèles QSPR existants pour les propriétés physico-chimiques étaient peu nombreux, en particulier pour les propriétés dangereuses (explosibilité, inflammabilité)

Couplage original entre les approches QSPR et les outils de chimie quantique

Intérêt de la chimie quantique :

- utilisation de descripteurs de la réactivité chimique
- caractérisation des mécanismes réactionnels mis en jeu

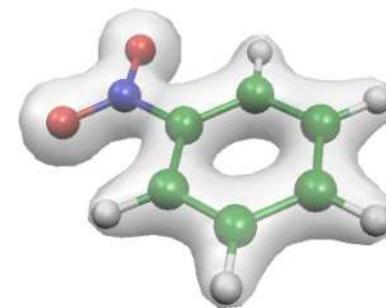
Conclusions



A la Direction des Risques Accidentels (DRA) de l'INERIS, la modélisation moléculaire permet :

- De prédire les propriétés physico-chimiques (dangereuses) des substances à partir de leur structure moléculaire (cadre réglementaire REACH/CLP/TMD) ;
- De comprendre les mécanismes chimiques via l'étude des mécanismes réactionnels :
 - prédiction, compréhension de la réactivité des produits et processus chimiques ;
- Elle est complémentaire aux essais expérimentaux réalisés à la DRA !

Compétences complémentaires à celles de la (DRC) : expertise des modèles QSAR pour la toxicité et l'écotoxicité



Merci pour votre attention!

patricia.rotureau@ineris.fr