

INVESTIGACIÓN  
QUÍMICA



J.J. Villaverde



B. Sevilla-Morán



J.L. Alonso-Prados



P. Sandín-España

Unidad de Productos Fitosanitarios  
(INIA-CSIC)

Ctra. La Coruña km. 7.5, 28040  
Madrid

C-e: [bsmoran@inia.es](mailto:bsmoran@inia.es)

Recibido: 10/12/2021

Aceptado 28/02/2022

# Aportación de la química computacional a la evaluación de riesgo de los plaguicidas bajo el Reglamento (CE) N° 1107/2009: Aloxidim como caso de estudio

Juan José Villaverde, Beatriz Sevilla-Morán,  
José Luis Alonso-Prados y Pilar Sandín-España

**Resumen:** El modelado computacional de propiedades físico-químicas, (eco)toxicidad y comportamiento ambiental de los plaguicidas y sus productos de transformación, está a las puertas de convertirse en una herramienta clave para ayudar en la evaluación del riesgo de los plaguicidas dentro del marco legislativo europeo relativo a estos compuestos. En este sentido, este trabajo pretende aportar una visión general del porqué del interés por estas herramientas con gran potencial de predicción por parte de los organismos evaluadores del riesgo del uso de los plaguicidas. Además, se muestra un ejemplo práctico de su posible aportación a la evaluación de riesgo de estos compuestos.

**Palabras clave:** Plaguicida, evaluación de riesgo, química computacional, aloxydim.

**Abstract:** The computational modelling of physical-chemical properties, (eco)toxicity and environmental behaviour of pesticides and their transformation products, is on the verge of becoming a key tool to help in the pesticide risk assessment within the European legislative framework regarding these compounds. In this sense, this work aims to provide an overview of why there is interest in these tools with great potential for prediction by risk assessment agencies for the use of pesticides. Moreover, a practical example of its possible contribution to the risk assessment of these compounds is shown.

**Keywords:** Pesticide, risk assessment, computational chemistry, alloxidim.

## Introducción

Actualmente, la comunidad científica, así como las autoridades y los organismos de todo el mundo encargados de proteger tanto la salud humana y animal como el medio ambiente, promueven el desarrollo de pruebas no experimentales capaces de generar datos con un valor significativo para la evaluación del riesgo de los plaguicidas. A nivel europeo, el artículo 4 del Reglamento (CE) N° 1107/2009 relativo a la comercialización de productos fitosanitarios (a partir de ahora denominados simplemente como plaguicidas) es el que establece los requisitos para la protección de los tres aspectos comentados. Cumplir con estos requisitos implica delimitar las características (eco)toxicológicas del plaguicida y su presencia en los diferentes compartimentos ambientales. Actualmente esta tarea se realiza a través de una gran cantidad de estudios experimentales, con el consiguiente coste y retraso en la comercialización del plaguicida.

Además, la mayor parte de las veces estos estudios se centran en la sustancia activa del producto que es aplicado en el campo, prestándoles menos atención a los múltiples productos de transformación (PTs) derivados del parental, debido a la imposibilidad de llevar a cabo un estudio completo de

un espectro tan amplio de compuestos. Sin embargo, el uso de herramientas químicas computacionales, las cuales en los últimos veinte años han alcanzado unos niveles de exactitud y precisión inauditos hasta el momento, podría acelerar la comprensión del comportamiento ambiental y (eco)toxicológico de los plaguicidas, a un menor coste y con resultados más reproducibles.

El marco legislativo actual de la Unión Europea fomenta a través del Reglamento (CE) N° 1107/2009 realizar la evaluación del riesgo de los plaguicidas, que pretenden ser comercializados dentro de este espacio, a la luz de los conocimientos científicos y técnicos más avanzados. En este sentido, resulta evidente que las nuevas tecnologías químicas de base computacional deben jugar un papel fundamental durante este proceso de evaluación, permitiendo responder a los nuevos desafíos que surgen de los nuevos plaguicidas destinados al control de plagas, enfermedades y malas hierbas.

En este trabajo se analiza el estado legislativo actual dentro de la Unión Europea relativo al uso de herramientas de química computacional para cumplir con el Reglamento (CE) N° 1107/2009, centrandolo la atención especialmente en las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR, siglas en inglés que corresponden a "Quantitative Structure

Activity Relationship”). También se examinará el tipo de métodos para el desarrollo de modelos QSAR y como llevar a cabo la validación de los mismos. Por último, se realizará una estimación preliminar del riesgo del uso del herbicida aloxidim a través de modelos QSAR a modo de ejemplo.

## Modelos QSAR: métodos para su desarrollo

Los modelos QSAR hacen uso de la estadística para interpolar propiedades desconocidas de parte de un grupo de compuestos a partir de propiedades moleculares medidas o calculadas (descriptores) de todo el grupo. Estos modelos químicos permiten estimar propiedades físico-químicas, (eco) toxicológicas y medioambientales de los plaguicidas y de sus PTs.

Un modelo QSAR se compone de tres elementos fundamentales: datos de las propiedades que se pretenden determinar, datos de descriptores y los métodos estadísticos de modelado que vinculan los dos conjuntos de datos. La calidad y la elección de estos elementos determinan la exactitud y precisión de los resultados de QSAR.

En primer lugar, las propiedades que se pretenden determinar deben estar bien definidas. Además, los datos deben ser obtenidos a poder ser en un único laboratorio y con un único protocolo a través de ensayos estandarizados con un bajo error experimental, que permitan además alcanzar un conjunto importante de datos con diversidad molecular amplia. En cuanto a los descriptores moleculares, existen 4 categorías según su dimensionalidad (desde OD (cero-dimensional) hasta 4D (cuatro-dimensional)), los cuales son usados para definir fórmulas moleculares (OD), para aglutinar propiedades generales (1D), para definir aspectos topológicos (2D), para describir geometrías (3D) y para distinguir diferencias conformacionales (4D). Por último, existen numerosos métodos estadísticos de modelado QSAR, los cuales pueden ser agrupados según su capacidad para resolver problemas cualitativos y/o cuantitativos. Desafortunadamente, no existe un método de modelado QSAR universal, por lo que seleccionar un método de modelado para el desarrollo de QSARs depende en cada caso de varios aspectos tales como la facilidad de uso, la capacidad de los métodos de modelado para adaptarse a interacciones no lineales y su capacidad para utilizar conjuntos pequeños o grandes de datos y obtener la información de interés. Además, la sensibilidad del método de modelado a los cambios en los parámetros del modelo debe ser baja. La estructura de los métodos de modelado también debe ser interpretable fácilmente e incluir una opción para identificar los descriptores más significativos y excluir los redundantes. Los principales métodos para la construcción de modelos QSAR atendiendo a su propósito cualitativo y/o cuantitativo se muestran en la Tabla 1.

De entre los métodos recogidos en la Tabla 1, aquellos basados en proyecciones proporcionan buenos resultados cuando se dispone de pocas observaciones y muchas variables independientes; mientras que los métodos estadísticos tradicionales se suelen utilizar cuando se dispone de muchas observaciones y pocas variables independientes. Los méto-

Tabla 1. Principales métodos para la construcción de modelos QSAR.

Modelado		
Cuantitativo	Cualitativo	Mixto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mínimos cuadrados parciales</li> <li>• Procesos gaussianos</li> <li>• Redes neuronales artificiales</li> <li>• Regresión lineal múltiple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis discriminante lineal</li> <li>• k-vecinos más próximos</li> <li>• Sistemas expertos basados en conocimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de componentes principales</li> <li>• Árboles de decisión</li> <li>• Máquinas de vectores de soporte</li> </ul>

dos más utilizados dentro de los basados en proyecciones son el Análisis de Componentes Principales y los Mínimos Cuadrados Parciales; mientras que entre los métodos tradicionales destacan la Regresión Lineal Múltiple y el Análisis Discriminante Lineal.

## Los modelos QSAR en la evaluación europea del riesgo de los plaguicidas

El registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos a nivel europeo está regulado por el Reglamento (CE) N° 1907/2006. A este documento se le conoce como Reglamento REACH y establece tanto la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA), como los procedimientos para recopilar y evaluar información sobre las propiedades y peligros de las sustancias. Al igual que el Reglamento (CE) N° 1107/2009 en sus recitales 11 y 40, el Reglamento REACH en su recital 47 destaca la importancia de los métodos no experimentales para evitar las pruebas en animales vertebrados. Además, la ECHA ha preparado una guía sobre los requisitos de información y sobre la evaluación de la seguridad química que consta de documentos de orientación concisos<sup>[1-5]</sup> y documentos de orientación de referencia.<sup>[6-24]</sup> La ECHA también ha elaborado varios documentos guía en los que acepta y destaca la importancia de los QSAR como herramientas para evitar las pruebas en animales.<sup>[20,25,26]</sup>

Siguiendo esta misma línea, el Centro Común de Investigación más conocido por JRC, que es una Dirección General de la Comisión Europea, encargada de proporcionar asesoramiento científico y técnico a la Comisión Europea y a los estados miembros de la Unión Europea también apoya el desarrollo de herramientas computacionales como alternativas a los ensayos con animales y fines regulatorios.<sup>[27]</sup> La guía SANCO/10597/2003<sup>[28]</sup> sobre la evaluación de la equivalencia de materiales técnicos de sustancias reguladas en virtud del Reglamento (CE) N° 1107/2009 también acepta el uso de los QSAR. El Centro Europeo de Ecotoxicología y Toxicología de Productos Químicos (ECETOC) considera a los modelos QSAR como herramientas adecuadas para predecir la toxicidad de compuestos con estructuras similares, o con

mecanismos de acción sencillos y/o comunes. Sin embargo, considera que los modelos QSAR comerciales actuales son poco aplicables en la determinación de numerosos parámetros toxicológicos.<sup>[29]</sup> Por lo tanto, es necesario llevar a cabo la validación de estas herramientas con el objetivo de definir claramente su dominio de aplicabilidad. Los QSAR desarrollados específicamente para un determinado caso también requieren ser validados, a fin de dar credibilidad a los resultados obtenidos por ellos.

En este sentido destacan los cinco principios de la OCDE para llevar a cabo la validación de modelos QSAR.<sup>[30]</sup> Su objetivo es el de promover herramientas QSAR con fines regulatorios y estimar con precisión la actividad de los productos químicos. La propiedad que se pretende determinar por el modelo QSAR debe estar bien identificada, tal y como indica el primer principio de la OCDE. El segundo principio de la OCDE para la validación de modelos QSAR se centra en el algoritmo utilizado para relacionar la propiedad que se pretende determinar con los descriptores moleculares. Este algoritmo no debe ser ambiguo, de modo que pueda explicarse con exactitud el cómo se llegó al resultado predicho. El dominio de aplicabilidad del modelo QSAR es definido en el tercero de los principios. Este principio de la OCDE debe considerarse en combinación con el cuarto principio, relativo a la necesidad de caracterizar la validez estadística del modelo, ya que el conocimiento del dominio de aplicabilidad puede aumentar o disminuir la confianza en una estimación QSAR. Además, el cuarto principio simplifica todo el conjunto de cuestiones que distinguen entre validación externa e interna. Por último, el quinto principio recomienda modelos con asociaciones mecanísticas entre la propiedad que se pretende determinar y los descriptores, de modo que la interpretación del modelo QSAR sea consistente con las teorías existentes y el conocimiento de los mecanismos; y así aumentar la capacidad de explicar el cómo y el porqué de un valor estimado a partir del modelo QSAR.

Por lo tanto, la validación de los modelos QSAR es un proceso complejo, que requiere atención especial durante el proceso de evaluación del riesgo de los plaguicidas. Para más información al respecto, se recomienda la lectura de los trabajos llevados a cabo por Gramatica (2007)<sup>[31]</sup> y Tropsha (2010)<sup>[32]</sup>. Villaverde y col. (2018)<sup>[33]</sup> también trató este tema en un trabajo centrado en la evaluación del riesgo de los nanoplaguicidas dentro del marco legislativo Europeo.

Actualmente existe un amplio conjunto de programas y aplicaciones disponibles, tanto de pago como de acceso libre, que son utilizados durante el proceso de evaluación de los plaguicidas. Entre los programas comerciales, destacar los modelos desarrollados por MultiCASE<sup>[34]</sup> y Lhasa<sup>[35]</sup>, por seguir un enfoque basado en el conocimiento; y los desarrollados por ACD/Labs<sup>[36]</sup>, por disponer de modelos para propiedades físico-químicas, medioambientales, toxicológicas y ecotoxicológicas. De entre los programas de acceso libre, los más utilizados son los modelos del EPI Suite y T.E.S.T., ambos desarrollados por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA) y Syracuse Research Corp. (SRC)<sup>[37]</sup>. Estas herramientas han sido descritas en un gran número de artículos técnicos revisados por pares, algunos de los cuales

se encuentran recogidos en los archivos de ayuda de los programas individuales y cuentan con el aval de la US EPA.

Las aplicaciones VEGA QSAR<sup>[38]</sup> y QSAR-Toolbox<sup>[39]</sup> también merecen una mención especial. La primera fue desarrollada dentro del marco legislativo europeo para cubrir los requisitos del Reglamento REACH, mientras que la segunda fue desarrollada por la OCDE y también pretende lograr predicciones válidas según las normas REACH.

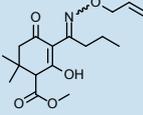
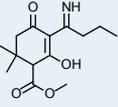
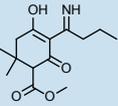
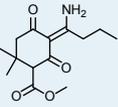
## Estimación del riesgo del uso del herbicida aloxidim mediante modelos QSAR

Con el objetivo de demostrar la importancia de los modelos QSAR a la hora de proporcionar una primera aproximación al riesgo que los plaguicidas y sus PTs, la Tabla 2 muestra los resultados QSAR más interesantes para el herbicida aloxidim y varios de sus PTs. Este herbicida, junto con sus PTs, fue estudiado experimentalmente en trabajos anteriores,<sup>[40-45]</sup> pudiendo de este modo utilizar estos trabajos para confirmar la exactitud de los resultados obtenidos mediante los modelos QSAR.

Así, se puede observar en la Tabla 2 como el punto de fusión estimado del aloxidim confirma su estado líquido. Además, los valores estimados de esta propiedad para los PTs del aloxidim también prevén el mismo estado de agregación para estos PTs. Por su parte, las presiones de vapor (PV) muestran que tanto el aloxidim y como sus PTs iminas son poco volátiles (PV:  $10^{-5}$  -  $10^{-7}$ ); mientras que el PT amina puede pasar fácilmente a la fase de gaseosa al mostrar una PV  $> 10^{-5}$  Pa, de modo que los trabajadores y la población general pueden sufrir exposición por inhalación a este PT. Además, todos los compuestos muestran las constantes de la Ley de Henry (CLH)  $< 10^{-2}$  Pa m<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup>. Por lo tanto, son no volátiles en el agua. Por su parte, el mayor carácter polar de los PTs hace que las solubilidades en agua aumenten del aloxidim (ligeramente soluble) a sus PTs (iminas solubles y amina muy soluble). Si a esto también unimos una disminución de los coeficientes de adsorción al suelo (log K<sub>OC</sub>) del aloxidim (ya bajo de por sí) a las iminas y todavía más a la amina, el riesgo de contaminación de las aguas para el consumo humano es alto con el herbicida aloxidim y aumenta con sus PTs.

Por otro lado, las concentraciones letales (CL<sub>50</sub>) estimadas para *Daphnia magna* y *Pimephales promelas* son de un orden de magnitud similar para el aloxidim y sus derivados (Tabla 2). Sin embargo, estos resultados muestran errores absolutos medios superiores al 15%, por lo que se deben mostrar cautela a la hora de hacer aseveraciones. De hecho, otros resultados ecotoxicológicos obtenidos experimentalmente y recogidos en la literatura abierta son más preocupantes. De este modo, soluciones fotodegradadas mostraron una mayor toxicidad para la bacteria *Vibrio fischeri* que la sustancia activa aloxidim.<sup>[41]</sup> Además, las DL<sub>50</sub> por vía oral en rata, estimadas mediante QSAR y ahora ya sí con valores de error absoluto medio por debajo del 15% (Tabla 2), muestran peores resultados con los PTs iminas. Por lo tanto, se hace evidente la necesidad de llevar a cabo la evaluación completa del riesgo tanto del aloxidim como de sus PTs.

**Tabla 2.** Propiedades físico-químicas, ambientales y ecotoxicológicas para el aloxidim y sus productos de transformación, estimadas a través de dos programas QSAR: EPI SuiteTM y T.E.S.T. Los errores absolutos medios se determinaron tanto en el conjunto de entrenamiento completo como en el conjunto de prueba externo de los modelos del programa T.E.S.T.

	Propiedades							
	Físico-químicas y Ambientales (EPI SuiteTM)					Ecotoxicológicas (T.E.S.T.)		
	PF <sup>†</sup> (°C)	PV <sup>‡</sup> (Pa)	CLH <sup>§</sup> (Pa m <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> )	SA <sup>¥</sup> (mg L <sup>-1</sup> )	log <sup>°</sup> K <sub>oc</sub>	CL <sub>50</sub> <i>Daphnia magna</i> (mg L <sup>-1</sup> )	CL <sub>50</sub> <i>Pimephales promelas</i> (mg L <sup>-1</sup> )	DL <sub>50</sub> rata (mg kg <sup>-1</sup> )
<b>E-, Z-aloxidim</b> 	162.4	1.2?10-7	2.7?10-7	37.69	2.18	7.43**	3.05**	941.3*
<b>Imina 1</b> 	152.1	8.5?10-7	3.3?10-7	1.04?104	0.810	7.84**	4.55**	439.0*
<b>Imina 2</b> 	152.1	8.5?10-7	3.3?10-7	1.04?104	0.810	6.40**	4.02**	173.3*
<b>Amina</b> 	139.1	2.2?10-4	1.6?10-9	5.18?104	2.11	5.52**	4.40**	1562*

<sup>†</sup> PF: Punto de fusión; <sup>‡</sup> PV: Presión de vapor; <sup>§</sup> CLH: Constantes de la Ley de Henry; <sup>¥</sup> SA: Solubilidad en agua; <sup>°</sup> K<sub>oc</sub>: Coeficiente de adsorción del suelo; \* Error absoluto medio ≤ 15%; \*\* Error absoluto medio > 15%.

© 2022 Real Sociedad Española de Química

## Conclusiones

A día de hoy, los modelos QSAR permiten una evaluación computacional de riesgo muy completa, incluyendo aspectos físico-químicos, (eco)toxicológicos y de comportamiento ambiental. Además, son una de las herramientas computacionales más utilizadas por las empresas agroquímicas dedicadas al desarrollo y comercialización de plaguicidas, a la vez que gozan de una buena aceptación parte los organismos evaluadores del riesgo del uso de los plaguicidas en Europa.

## Agradecimientos

Este trabajo está financiado por la Comunidad de Madrid en el marco del proyecto Y2020/EMT-6290 (PRIES-CM).

## Bibliografía

- [1] ECHA, Part E: Risk Characterisation, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-49.
- [2] ECHA, Part D: Framework for exposure assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-45.
- [3] ECHA, Part C: PBT/vPvB assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-22.
- [4] ECHA, Part B: Hazard assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-68.
- [5] ECHA, Part A: Introduction to the guidance document, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-46.
- [6] ECHA, Chapter R.20: Table of terms and abbreviations, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2013**, pp. 1-15.
- [7] ECHA, Chapter R.19: Uncertainty analysis, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-36.
- [8] ECHA, Chapter R.18: Exposure scenario building and environmental release estimation for the waste life stage, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-189.

- [9] ECHA, Chapter R.16: Environmental exposure assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-178.
- [10] ECHA, Chapter R.15: Consumer exposure assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-75.
- [11] ECHA, Chapter R.14: Occupational exposure assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-76.
- [12] ECHA, Chapter R.13: Risk management measures and operational conditions en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-30.
- [13] ECHA, Chapter R.12: Use description, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2015**, pp. 1-93.
- [14] ECHA, Chapter R.11: PBT/vPvB assessment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-158.
- [15] ECHA, Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2008**, pp. 1-65.
- [16] ECHA, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-195.
- [17] ECHA, Chapter R.7c: Endpoint specific guidance, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-272.
- [18] ECHA, Chapter R.7b: Endpoint specific guidance, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-279.
- [19] ECHA, Chapter R.7a: Endpoint specific guidance, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2017**, pp. 1-610.
- [20] ECHA, Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2008**, pp. 1-134.
- [21] ECHA, Chapter R.5: Adaptation of information requirements, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-28.
- [22] ECHA, Chapter R.4: Evaluation of available information, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-23.
- [23] ECHA, Chapter R.3: Information gathering, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-24.
- [24] ECHA, Chapter R.2: Framework for generation of information on intrinsic properties, en *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, **2011**, pp. 1-15.
- [25] ECHA, Practical guide 5: How to report (Q)SARs, en, European Chemicals Agency, Helsinki, **2012**, pp. 1-15.
- [26] ECHA, Practical guide: How to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration, European Chemicals Agency, Helsinki, **2016**, pp. 1-42.
- [27] JRC, Joint Research Centre, en [https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive\\_toxicology/qsar\\_tools](https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/qsar_tools) (accessed July 2018), **2018**.
- [28] EC en *Guidance document SANCO/10597/2003 –rev. 10.1*, European Commission, **2012**.
- [29] ECETOC en *Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management applications*, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, **2003**.
- [30] OECD en *Guidance document on the validation of (quantitative) structure-activity relationships [(Q)SAR] models (Vol. ENV/JM/MONO(2007)2)*, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, **2007**.
- [31] P. Gramatica, *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 694-701.
- [32] A. Tropsha, *Mol. Inf.* **2010**, *29*, 476-488.
- [33] J. J. Villaverde, B. Sevilla-Morán, C. Lopez-Goti, J. L. Alonso-Prados, P. Sandin-Espana, *Sci. Tot. Environ.* **2018**, *634*, 1530-1539.
- [34] MultiCASE Inc., en <http://www.multicase.com/> (accessed February 2022), **2022**.
- [35] Lhasa Limited, en <https://www.lhasalimited.org/> (accessed February 2022), **2022**.
- [36] ACD/Labs, en <https://www.acdlabs.com/> (accessed February 2022), **2022**.
- [37] EPA, U.S. Environmental Protection Agency, en <https://www.epa.gov/> (accessed February 2022), **2022**.
- [38] VEGA HUB, en <https://www.vegahub.eu/> (accessed February 2022), **2022**.
- [39] OECD QSAR Toolbox, en <https://qsartoolbox.org/> (accessed February 2022), **2022**.
- [40] B. Sevilla-Morán, P. Sandín-España, M. J. Vicente-Arana, J. L. Alonso-Prados, J. M. García-Baudín, *J. Photochem. Photobiol. A* **2008**, *198*, 162-168.
- [41] P. Sandin-España, B. Sevilla-Morán, L. Calvo, M. Mateo-Miranda, J. L. Alonso-Prados, *Microchem J.* **2013**, *106*, 212-219.
- [42] B. Sevilla-Morán, J. L. Alonso-Prados, J. M. Garcia-Baudin, P. Sandin-España, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 3068-3076.
- [43] B. Sevilla-Morán, C. López-Goti, J. L. Alonso-Prados, P. Sandín-España, *Sci. Total Environ.* **2014**, *472*, 842-850.
- [44] I. Iwataki, Y. Hirono, The chemical structure and herbicidal activity of alloxym-sodium and related compounds, en *Advances in Pesticide Science, Fourth International Congress on Pesticide Chemicals*, H. Geissbühler, G. T. Brooks, P. C. Kearney (Eds.), Pergamon Press, Zurich, **1978**, pp. 235-243.
- [45] T. R. Roberts en *Metabolic Pathways of Agrochemicals*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.