

**UNIVERSIDAD CENTRAL "MARTA ABREU" DE LAS VILLAS  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA**



***Identificación Computacional y Corroboración  
Experimental de Nuevos Compuestos Líderes  
con Actividad Analgésica***

***Trabajo de Diploma***

**Autora: Leyanis Domínguez Martínez**

**Tutores: Dr. Yovani Marrero Ponce**

**Dr. Gerardo Casañola Martín**

**MSc. Arelys Lopez Sacerio**

**Asesor: Dr. Juan Alberto Castillo Garit**

**2009**

*Pensamiento*

*Vale más sabiduría que piedras preciosas; ¡ni lo más deseable se le puede comparar!*

*Proverbios 8.11*

*Dedico este trabajo:*

*A mi madre porque mis resultados son el fruto de años de esfuerzo y sacrificio suyo sin los cuales no hubiese llegado hasta aquí. Por ayudarme a diario con todas sus fuerzas y por su consagración durante toda mi carrera.*

*A mi padre por mostrarme el camino de la superación y por ser un ejemplo para mí como profesional.*

*Quiero agradecer:*

*A mis tutores Arelís Lopez Sacerio y Gerardo M. Casañola Martín por su apoyo y dirección durante el desarrollo de este trabajo.*

*A Juan Alberto Castillo Garit por su especial atención y asesoría durante el transcurso de este trabajo.*

*A mis profesores gracias por transmitirme sus conocimientos con paciencia y dedicación durante estos cinco cursos.*

*A mis compañeros de aula y a todos mis amigos.*

*A mi madre y a mi padre por darme la vida, a mis tías Miriam y Vilma por apoyarme en todo y a toda mi familia.*

*A mis tíos Lídice y Rubén por quererme sin medida y con voluntad.*

*Y a todos aquellos que de una forma u otra me brindaron su ayuda durante este largo camino hasta mi meta final, mi carrera.*

*A todos mis más sinceros agradecimientos*

## *Resumen*

El tratamiento del dolor asociado a patologías como el cáncer, infarto agudo del miocardio y enfermedades músculo-esqueléticas continúa siendo unos de los más importantes problemas de salud. En este trabajo el objetivo fundamental es identificar computacionalmente y luego corroborar experimentalmente nuevos candidatos analgésicos a través del programa TOMOCOMD-CARDD. En este sentido, primero se recolecta una base de datos de la literatura de compuestos a los que se le ha reportado la actividad analgésica para acceder al análisis y modelación confiable de la data. Luego de la selección de variables se emplean los índices cuadráticos estocásticos y no estocásticos basados en relaciones de enlace para la obtención de modelos QSAR-ADL. El mejor de los modelos obtenidos se seleccionó para demostrar el cumplimiento de los cinco principios de la Organización Europea para la Cooperación y el Desarrollo (OECD) dentro de los cuales resulta muy importante realizar un proceso de validación y evaluar el Dominio de Aplicación. Para demostrar la robustez de los modelos obtenidos se realiza una validación interna utilizando los métodos de Validación Cruzada (VC) y Y-Aleatoria. Además se desarrolla el estudio del Dominio de Aplicación demostrándose el poder predictivo de los mismos. Se aplicaron los modelos obtenidos al tamizaje virtual mediante el cual se identificaron varios fármacos utilizados en la terapéutica actual con otros usos farmacológicos y compuestos sintetizados por diferentes laboratorios como posibles analgésicos. Finalmente se evaluaron 6 compuestos de síntesis mediante Técnicas ELISA para IL-6 y todos ellos mostraron buena inhibición de dicha interleuquina proinflamatoria asociada al dolor neuropático. De forma general podemos concluir que el método *TOMOCOMD-CARDD* y el desarrollo de los modelos QSAR-ADL propuestos en este trabajo permiten la identificación/selección de nuevos compuestos líderes con actividad analgésica.

## *Glosario*

---

$\lambda$	Lambda de Wilks
$\Delta P\%$	Porcentaje de Clasificación
AINEs	Antiinflamatorios no esteroides
ADL	Análisis Discriminante Lineal
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
ADT	Antidepresivos Tricíclicos
AC	Análisis de Cluster
COX	Ciclooxigenasa
CV	Cribado Virtual
CARDD	<u>C</u> omputed- <u>A</u> ided ' <u>R</u> ational' <u>D</u> rug <u>D</u> esign
$D^2$	Distancia de Mahalanobis
DMs	Descriptores Moleculares
F	Fisher
FC	Función de Clasificación
FD	Función Discriminante
IL-6	Interleuquina 6
$k$ -MCA	Análisis de cluster de $k$ -medias
NA	Noradrenalina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OFQ	Orfalina FQ
OECD	Organización Europea para la Cooperación y el Desarrollo
PGs	Prostaglandinas
PAG	Periacueducto gris
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
SE	Serie de Entrenamiento
SP	Serie de Predicción
SNC	Sistema Nerviosa Central
SG	Sustancia gris
TOMOCOMD	<u>T</u> opological <u>M</u> olecular <u>C</u> OMputer <u>D</u> esign
VC	Validación Cruzada

---

**Glosario**.....

**Leyanis Domínguez: *Identificación Computacional y Corroboración Experimental***.....

---

	Pág.
<b>RESUMEN</b>	
<b>GLOSARIO</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	
1.1 Dolor.	4
1.2 Tipos de Dolor.	4
1.3 Fisiología del Dolor.	6
1.3. 1 Mediadores químicos.	10
1. 4 Sistema Opioide.	12
1. 4. 1 Péptidos Endógenos.	13
1.4.2 Receptores Opioides.	15
1.5 Fármacos Analgésicos	19
1.5.1 Analgésicos opiáceos.	20
1.5.1.1 Mecanismo de acción	22
1.5.1.2 Propiedades Farmacológicas.	23
1.5.1.3 Reacciones Adversas.	24
1.5.1.4 Relación Estructura Actividad	25
1. 5.2 Antiinflamatorios no esteroideos.	30
1. 5.3 Otros fármacos analgésicos.	31
1.6 Evaluación de la actividad analgésica.	33
1.6.1. Técnicas “ <i>in vitro</i> ”.	33
1.7 Método computacional y análisis quimiométrico de los datos.	34
1.7.1 Método Computacional	35

---

1.7.1.1 Descriptores <i>TOMOCOMD-CARDD</i> basados en relaciones entre enlaces químicos.	35
1.7.1.2 “ <i>Background</i> ” sobre la matriz de adyacencia entre enlaces del grafo molecular y nuevas relaciones de enlaces: Matriz estocástica de adyacencia entre enlaces químicos	36
1.7.1.3 Definición de los índices cuadráticos, bilineales y lineales basados en relaciones de enlaces químicos	38
1.8 Análisis Quimiométrico de los datos	39
1.8.1 Métodos de Clasificación	39
1.8.2 Análisis Discriminante Lineal (ADL) para la Predicción de la Actividad.	41
1.8.3 Estimación de los Coeficientes.	41
1.8.4 Matriz de Clasificación.	41
1.8.5 Significación de la Función Discriminante (FD).	42
1.8.6 Criterios de Selección de Variables.	43
1.8.7 Selección del Número Óptimo de Predictores. Principio de la Parsimonia.	43
1.8.8 Análisis de Conglomerados (CA, de sus siglas en inglés, Cluster Analysis)	43
1.8.9 Validación Estadística de los Modelos QSAR.	44
1.9 Regulaciones de los Métodos QSAR	45
1.10 Métodos de Cribado Virtual Basados en Ligandos	47
<b>MATERIALES Y METODOS</b>	
2.1. Ensayos <i>in silico</i>	51
2.1.1 Generalidades	51
2.1.2 Base de datos de los compuestos usados en la obtención de los modelos ADL-QSAR (Análisis Discriminante Lineal - <i>Quantitative Structure Activity Relationship</i> ).	51
2.2 Cálculo de los nuevos descriptores moleculares. <i>TOMOCOMD-CARDD</i> Software.	53

---

2.3. Análisis Estadístico de los Datos: Desarrollo de las Funciones Discriminantes (FDs) usando ADL.	56
2.4 Identificación/Selección “ <i>in silico</i> ” de compuestos con actividad analgésica.	57
2.5 Evaluación “ <i>in vitro</i> ” de interleuquina 6 (IL-6).	58
2.5.1 Cultivo de células, tratamiento e inducción.	58
<b>RESULTADOS Y DISCUSION</b>	
3.1. Generalidades	59
3.2 Obtención de las series de entrenamiento y predicción.	59
3.3 Desarrollo de Modelos QSAR-ADL	62
3.4 Identificación de Nuevas Entidades Moleculares como Analgésicos utilizando los Modelos <i>in silico</i> : El “Screening” Virtual como una Promisoria Alternativa para la Selección y el Diseño Racional de Fármacos Analgésicos.	70
3.5 Estudios “ <i>in vitro</i> ” de la actividad analgésica.	71
<b>CONCLUSIONES</b>	74
<b>RECOMENDACIONES</b>	75
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	76

---

# *INTRODUCCION*

El dolor y el sufrimiento en la historia del hombre están tan presentes que puede considerarse como el quinto signo vital y debe ser explorado tal y como se hace con el pulso, la respiración, la temperatura y la tensión arteria (1).

El dolor es por tanto un importante problema de salud. En varios países se ha evidenciado que el 18% de la población padece de dolor continuo y algunos autores han señalado una prevalencia cercana al 50%. Además del impacto social de dolor, en la actualidad se tienen conocimientos mas claros acerca de los efectos perjudiciales del dolor en el individuo. Sin embargo, la investigación clínica se ha focalizado en la enfermedad subyacente al dolor, lo que refleja la visión del dolor solo como síntoma inespecífico de la enfermedad (2).

El dolor se define como una experiencia displacentera sensorial y emocional asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal lesión. Muchos autores plantean que el dolor debe considerarse como una entidad independiente pues el mismo más allá de la patología puede autoperpetuarse y hacerse persistente. Es importante entonces considerar al dolor de una manera integral incluyendo factores psicológicos, ambientales y somáticos (2).

Existen varios tipos de dolor donde se destaca el dolor agudo y el dolor crónico.(1)Este último, afecta la salud física y psicológica del que lo padece, con repercusiones sobre las actividades diarias, autonomía, el empleo y el bienestar económico. La afectación de la calidad de vida en el dolor crónico de origen osteoarticular degenerativo o inflamatorio es evidente por las limitaciones y repercusiones en los aspectos físicos, psíquicos y sociales(3).

La industria farmacéutica provee una amplia variedad de analgésicos para el tratamiento de los diferentes tipos de dolor. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece una escala analgésica donde se establecen los fármacos de elección de acuerdo al tipo de dolor (4).

Los fármacos analgésicos convencionales incluyen opioides y antiinflamatorios no esteroideos fundamentalmente (5). Los opioides son de elección en el tratamiento del dolor agudo pero su uso conlleva efectos adversos como: tolerancia, dependencia,

depresión respiratoria, vómitos, constipación, entre otros. Los AINE o analgésicos no opiáceos son los fármacos más usados en el dolor crónico. Sus ventajas son contrarrestadas por los efectos colaterales que poseen, relacionados con afectaciones en el tracto gastrointestinal, riñones y sistema cardiovascular, especialmente en pacientes geriátricos (6). El hecho de que la mayoría de los analgésicos exhiban numerosos efectos adversos exige la necesidad de continuar la búsqueda de nuevos fármacos analgésicos que logren la nocicepción de manera específica y más segura.

En este sentido los métodos “*in silico*” son una de las pocas técnicas que hasta el momento tienen potencial para mejorar significativamente el descubrimiento y posterior desarrollo de fármacos. Según la Boston Consulting Group (BCG), las técnicas “*in silico*” (químico- y bio-informáticas) ahorran un promedio de 130 millones de USD y 0.8 años por cada fármaco (7). De esta forma, varias técnicas computacionales son usadas para seleccionar un reducido número de compuestos potencialmente activos de una gran biblioteca química o combinatoria, o también denominada base de datos estructural. Con este enfoque es posible discriminar las moléculas que constituyen potentes candidatos de las inactivas o de las moléculas menos potentes.

Por tanto el empleo de técnicas computacionales de diseño racional constituye una útil herramienta para abaratar los costos y disminuir el tiempo de investigación requerido para la obtención de los objetivos propuestos. En este sentido, el método computacional *TOMOCOMD-CARDD* desarrollado por un grupo de investigadores de la Facultad de Química-Farmacia nos permite la descripción de propiedades físicas, químico-físicas, químicas y biológicas (toxicologías, farmacocinéticas y farmacológicas) así como el descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos (8).

Teniendo en cuenta nuestra experiencia y los resultados alcanzados en el empleo del método *TOMOCOMD-CARDD*, consideramos adecuado desarrollar modelos QSAR con índices cuadrático de enlace que constituyan un sistema de cribado computacional capaz de identificar/seleccionar nuevos compuestos líderes con actividad analgésica y validar experimentalmente, en los casos más relevantes los resultados teóricos satisfactorios alcanzados con los modelos “*in silico*”, mediante estudios “*in vitro*”

### **Problema científico**

En la identificación/selección de nuevos compuestos líderes con actividad analgésica, con vistas al desarrollo de nuevos medicamentos, los métodos tradicionales de prueba y error presentan altos costos y baja efectividad.

### **Hipótesis:**

Es posible la identificación/selección de nuevos compuestos líderes con actividad analgésica, a un menor costo y alta efectividad, a través del empleo de métodos QSAR, basados en el uso de los descriptores TOMOCOMD-CARDD y posterior corroboración experimental.

### **Objetivo General:**

Realizar estudios “*in silico*” capaces de identificar nuevos compuestos líderes con actividad analgésica y posteriormente efectuar pruebas “*in vitro*” que permitan una corroboración experimental.

### **Objetivos específicos:**

- Describir la actividad analgésica a través de modelos QSAR utilizando índices cuadráticos de enlace implementados en el programa TOMOCOMD-CARDD.
- Realizar un proceso de validación de los modelos desarrollados para demostrar la robustez y el poder predictivo de los mismos.
- Evaluar el dominio de aplicación de los modelos obtenidos.
- Identificar nuevos compuestos con actividad analgésica a través del cribado virtual de compuestos orgánicos y fármacos con otros usos terapéuticos.
- Corroborar la actividad analgésica de algunos compuestos seleccionados en los estudios “*in silico*” mediante ensayos “*in vitro*”.

## *Capítulo I. REVISION BIBLIOGRAFICA*

### **1.1 Dolor.**

El dolor se define como una experiencia sensorial desagradable que se asocia a una lesión tisular o que se describe como si esta hubiera ocurrido (1). Constituye un mecanismo fundamentalmente protector que previene la aparición de lesiones permanentes del organismo y aumenta las posibilidades de supervivencia. Sin embargo, no siempre es así, existen numerosas situaciones clínicas en las que el dolor pierde su capacidad protectora y se convierte en una fuente de sufrimiento inútil, incluso en la propia enfermedad (1).

Al resultar este una sensación por tanto no puede ser medido; sólo uno mismo conoce cuánto le duele algo (7), por lo que es una vivencia personal imposible de transmitir. De ahí que la tolerancia al mismo varía entre las personas e incluso en el tiempo. Dependiendo de las circunstancias un mismo sujeto puede reaccionar o aceptar de forma diferente la misma intensidad dolorosa. Todo dependerá si está o no preparado para ello, de la velocidad de instauración o de la existencia o no de otros estímulos emocionales simultáneos (9).

Su razón de existir es la de avisar al organismo sobre la presencia de problemas en algún nivel por lo que es beneficioso ya que nos alerta al daño inminente del ambiente. Más allá de este propósito de la advertencia, la experiencia del dolor involucra la percepción del dolor y las sensaciones asociadas, las reacciones emocionales, y las contestaciones fisiológicas que resultan (7).

La importancia del dolor es tal que tiende a ser incorporado como la cuarta constante, -unida a la temperatura, el pulso y la presión arterial- para conocer el estado de un paciente. El dolor es uno de los problemas del paciente que se encuentra de forma más frecuente, uno de los más difíciles de evaluar y uno de los más inflexibles al tratamiento (7).

#### **1.1.2 Tipos de Dolor.**

Existen diferentes clasificaciones del dolor en dependencia de algunas de sus características tales como: la duración, la localización, la periodicidad, si responde o no al tratamiento (10, 11).

- Agudo-Crónico: Depende de si el dolor tiene una duración corta (agudo) o lleva mucho tiempo (crónico). Por lo general de días /horas se considera agudo y si

dura mas de tres meses será crónico. El primero suele ser más intenso y alarmante, mientras que el segundo pierde su función de alarma ya que el paciente se acostumbra a él (11, 12)

- Sordo-Pulsátil-Latente: Se define como dolor sordo al que es continuo u opresivo, a los pulsátiles al causado por la migraña; y los que se producen por la afectación de los nervios suelen denominarse latentes (12).

- Continuo-Intermitente: Mientras que el continuo tiene la misma intensidad todo el tiempo, el intermitente (también denominado cólico) se caracteriza por ir aumentando y disminuyendo la intensidad (12).

- Refractario: Es el que no responde al tratamiento habitual. En algunas ocasiones los calmantes no quitan el dolor, solo disminuyen la intensidad del mismo. En otras, el analgésico quita el dolor pero este vuelve al poco rato(12).

- Somático-Visceral: El somático es el que afecta zonas muy superficiales, a las que llegan muchos nervios y se puede localizar perfectamente su ubicación. Se debe a estímulos químicos (quemaduras) o mecánicos (golpes) y proviene de músculos, tendones, huesos, etc. Por su parte, el visceral es el que afecta a zonas profundas y no se localiza muy bien, pudiendo “reflejarse” en diferentes lugares alejados del sitio donde se origina el dolor (11, 13). El dolor superficial es una contestación rápida a un ataque súbito y el dolor profundo demora (7).

- Nociceptivo: Se debe a la estimulación de receptores dolorosos o térmicos periféricos y es transmitido al Sistema Nervioso Central (SNC) por fibras nerviosas nociceptivas normales (Ej. Traumatismo o quemaduras). En el caso del tratamiento sintomático responde a los analgésicos opioides (10).

- Psicógeno: Se establece directamente en el SNC. Responde al tratamiento adecuado de la afección que lo ocasiona (12).

- Neuropático: Causado por una afectación anatómica o metabólica de las fibras nerviosas nociceptivas (10, 11). Suele ser un dolor de gran intensidad, que los pacientes definen a veces como calambres, o quemantes. Es muy resistente a los tratamientos habituales y suele necesitar dosis altas de medicación o incluso medicamentos específicos (12).

### 1.3 Fisiología del Dolor.

El dolor comienza con la estimulación de uno o más de los numerosos receptores sensitivos especiales, denominados nociceptores, que existen en la piel y los órganos internos. Estos receptores reciben información sobre diferentes acciones que puedan provocar daño corporal (6). En los nociceptores cualquier estímulo lesivo activa receptores sensoriales específicos, cuya función principal es distinguir los estímulos inocuos de los lesivos, y esto lo realiza ignorando los estímulos de intensidad baja, mientras que codifican el estímulo lesivo dentro de un rango de intensidades y lo transmiten al SNC (14).

Los nociceptores se localizan principalmente en tejidos cutáneos, subcutáneos, articulares, musculares y viscerales. Histológicamente son denominados como terminaciones periféricas de las neuronas bipolares que tienen su soma en los ganglios raquídeos y cuyo axón centrípeto penetra en el asta dorsal de la médula espinal. Poseen además tres propiedades básicas: un alto umbral a la estimulación cutánea, una capacidad para codificar la intensidad de los estímulos en el rango lesivo y una falta de actividad espontánea en ausencia de estimulación nociva previa (14). Estos pueden ser de dos tipos: nociceptores A- $\delta$  y nociceptores C. Aunque existen diferencias entre ellos el mecanismo general por el cual desarrollan su papel fisiológico es similar. Los nociceptores A- $\delta$  son fibras mielínicas, de velocidad de conducción variable entre 3 y 30 m/s y conducen señales correspondientes a sensaciones de dolor de corta latencia y que precisan respuestas rápidas. Los nociceptores C son fibras amielínicas, de velocidad de conducción lenta, vehiculizan sensaciones de dolor quemante y de latencia más larga. Por esta doble vía periférica de transmisión, un mismo estímulo doloroso aplicado en la piel se percibe como una sensación doble: primero como un dolor rápido (de inicio menor de 0.1s) por excitación de los nociceptores A- $\delta$ , seguido de un dolor de percepción más lento (0.5-1s) y más duradero, dependiente de los impulsos transmitidos por los nociceptores C (14).

También transmiten sensaciones dolorosas, los receptores A- $\delta$  sensibles al calor, los receptores A- $\delta$  y C sensibles al frío intenso y los receptores C sensibles a estímulos mecánicos muy intensos. Sin embargo, la mayoría de los nociceptores, al menos en la piel, son plurimodales, es decir, excitables por estímulos de diferentes tipos (mecánicos, térmicos y químicos) (14).

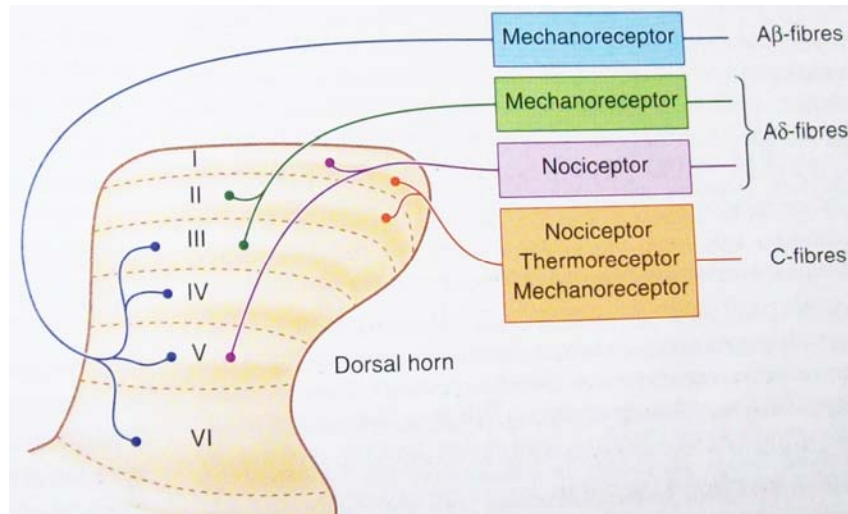
Los nociceptores A- $\delta$  son mecanoreceptores que responden preferentemente a estímulos nocivos de tipo mecánico, aunque en ocasiones también responden a

estímulos térmicos en el rango de intensidades nocivas. Ellos se activan por estímulos de alto umbral, lo que lo diferencia de los mecanorreceptores del tacto y reaccionan especialmente a estímulos táctiles (14).

Los nociceptores C, tienen un umbral de dolor mas elevado al calor que a los estímulos mecánicos. La respuesta al calor puede facilitarse por gran cantidad de estímulos condicionantes ya sean por lesión tisular o por estímulos químicos endógenos o exógenos. Responden a estímulos de tipo mecánico, térmico y químico pero también se activan por sustancias que se liberan tras la lesión tisular, debido a esto han recibido el nombre de receptores polimodales (14).

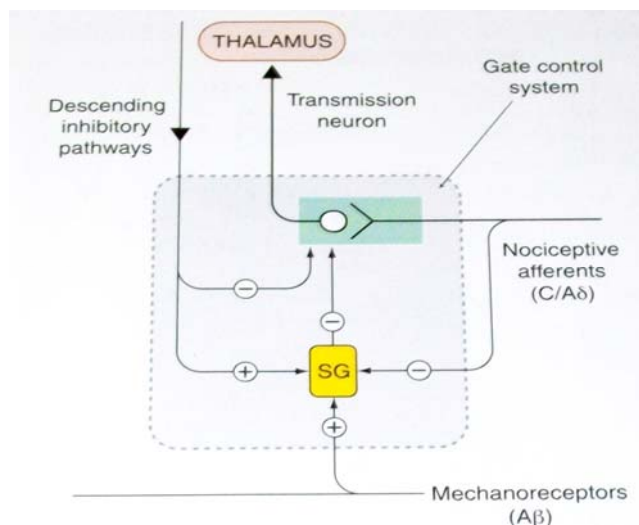
La activación de los nociceptores alcanza la médula espinal a través de las vías aferentes primarias. Estas se agrupan dentro de las raíces dorsales en posición ventrolateral y en menor grado dorsomedial, y a continuación se introducen en el asta dorsal. Una excepción a esta regla general la constituyen las aferencias de la cara y del cuello que se agrupan a las ramas del nervio trigémino y tienen su soma en el ganglio de Gasser. De ahí penetran en el tronco cerebral a nivel del puente y se proyectan hacia el núcleo del trigémino (14).

El asta dorsal de la médula espinal constituye un elemento importante que permite la integración de los estímulos sensoriales en el SNC y su modulación por las interneuronas espinales, dirige la información a través de las vías ascendentes y finalmente permite la elaboración de respuestas reflejas, tanto vegetativas como motoras (14). Las células de las fibras nociceptivas aferentes espinales yacen en el ganglio de la raíz dorsal, en la terminación de la materia gris del asta dorsal. La mayoría de las fibras nociceptivas aferentes terminan en la región superficial de la espina dorsal. Las fibras C y algunas fibras A- $\delta$  inervan células humanas I y II mientras otras fibras A penetran en el asta dorsal (Figura 1) (6).



**Figura 1. Láminas del asta dorsal de la médula espinal y fibras aferentes.**

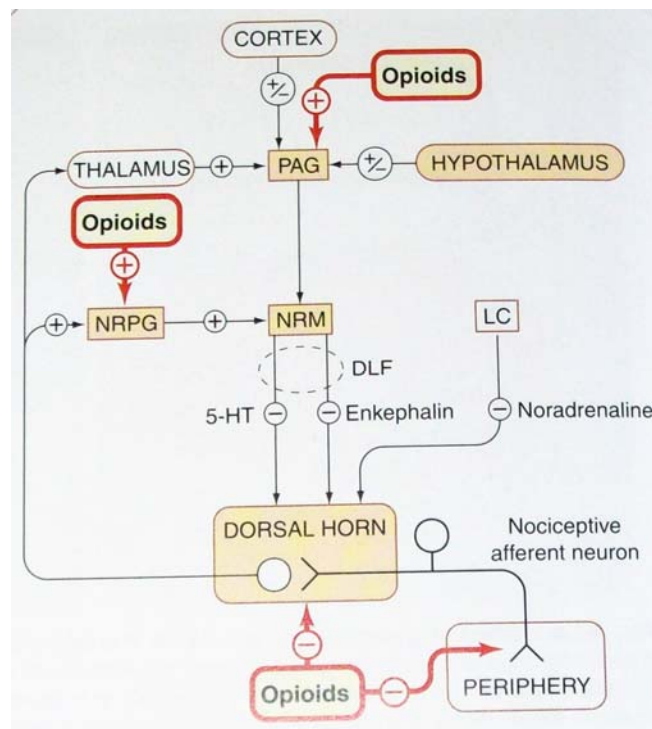
Las células de la lámina II (sustancia gelatinosa: SG) forman un red de pequeñas proyecciones, fundamentalmente a la lámina I y V. Estas células probablemente actúan regulando la transmisión entre las fibras aferentes primarias y las neuronas del tracto espinotalámico por lo que ejercen un efecto inhibitorio que puede ser pre o post sináptico. De esta manera ellas pueden irrumpir la transmisión de la primera sinapsis en la vía del dolor mecanismo conocido por Teoría del control de entrada o como se conoce en inglés “gate-control-theory” ( Figura 2) (6).



**Figura 2. Teoría de control de entrada.**

Después de llegar a la médula, el impulso pasa a diferentes áreas del cerebro donde se determina cual es la localización y la causa del dolor, y se integra la información sensitiva con el estado global del organismo produciendo la sensación emocional que se denomina dolor. Estos centros cerebrales pueden activar fibras nerviosas largas que descienden a la zona de la médula espinal donde se origina la señal dolorosa y la disminuye (6).

Desde el tracto espinotalámico las fibras se proyectan fundamentalmente desde la sinapsis de la parte media y central del tálamo hasta la corteza somatosensorial. En particular en el tálamo medio muchas células responden específicamente al estímulo nocivo y por ello lesiones en esta área provocan analgesia. (Figura 3) (6).



**Figura 3. Vías del dolor y mediadores químicos involucrados.**

La vía espinotalámica es considerada la vía principal del dolor y aunque es importante se conocen otras vías ascendentes involucradas en la transmisión del dolor, incluso las vías espinoreticular y espinomesencefálica. Además núcleos específicos del cerebro, como la formación reticular, la materia gris periacqueductal y el tálamo también son componentes de las vías del dolor (12).

Por otro lado, las vías descendentes constituyen uno de los mecanismos que controlan la transmisión del impulso nervioso en la médula espinal. Una parte clave

del sistema descendente es el periacueducto gris (PAG), área del cerebro medio que circundando el canal central recibe entrada de diferentes partes del cerebro, incluyendo el hipotálamo, corteza y tálamo. Se piensa que este represente el mecanismo por medio del cual se controla la entrada nociceptiva en la médula espinal. La vía neuronal principal que se activa por la estimulación del PAG avanza primero a un área conocida como núcleos magnos de Raphe (NRM) y desde allí pasa al funículo dorsolateral de la médula espinal, conectándose a interneuronas de la misma. El mayor transmisor de esta sinapsis es la serotonina (5-HT) y las interneuronas inhiben la descarga de las neuronas espinotalámicas (6).

La activación de esta vía inhibe la transmisión en vías nociceptivas afectando en menor medida otras formas de sensación. Los NRM en si mismo presentan una entrada desde neuronas espinotalámicas, a través del adyacente núcleo paragangliocelular reticular (NRPG). De esta manera este sistema inhibitorio descendente puede formar parte de un circuito regulatorio de retroalimentación. Sin embargo, la médula espinal es controlada de acuerdo a la actividad alcanzada por el tálamo (6).

Algunos investigadores plantean que la vía inhibitoria descendente es un importante sitio de acción para analgésicos opiodes. El PAG y la sustancia gris (SG) son ricos en neuronas que contienen encefalinas y ello es evidencia de que antagonistas opioides como la naloxona pueden impedir eléctricamente la analgesia (6).

### **1.3. 1 Mediadores químicos.**

En la mayoría de los casos la estimulación de las terminaciones nerviosas nociceptivas en la periferia, es química en su origen. Excesivos estímulos químicos y térmicos pueden obviamente causar dolor agudo pero la persistencia de cada dolor, después que el estímulo ha sido eliminado generalmente refleja una estimulación química de las vías aferentes dolorosas. Un conocimiento de la naturaleza de estas sustancias y de los mecanismos por los cuales son estimuladas sensorialmente las terminaciones nerviosas, puede proporcionar una aproximación al descubrimiento de drogas analgésicas. Entre las sustancias que estimulan las terminaciones dolorosas en la piel se encuentran neurotransmisores incluyendo la serotonina (5-HT), histamina y acetil colina. La 5-HT es el más activo. La histamina es mucho menos activa y tiende

a causar más picazón que dolor. Ambas sustancias se conocen y son liberadas localmente en inflamación (15).

Las quininas son otro grupo de sustancias involucradas en el dolor. Entre estas sustancias las más activas son la bradiquinina y kallidina, estas se relacionan estrechamente con péptidos produciendo bajas condiciones de lesión tisular, por un mecanismo de cascada similar al de la coagulación sanguínea basado en una ruptura/clivaje proteolítico de las quininas activas desde una proteína precursora en el plasma. La bradiquinina es la sustancia más potente que produce dolor hasta el momento. También puede estimular otro tipo de fibras aferentes pero mucho menos que las terminaciones dolorosas. Además podría afectar la musculatura vascular lisa (generalmente causando dilatación en pequeños vasos y constricción en grandes vasos), musculatura visceral lisa (contracción), terminaciones nerviosas presinápticas (incremento de la liberación del neurotransmisor por terminaciones pre y postganglionares y el epitelio del tracto gastrointestinal (incrementando secreciones). La bradiquinina causa la liberación de prostaglandinas (PGs) en muchos tejidos y algunos de estos efectos fisiológicos son producidos por esta vía, después de ellos ser bloqueados por inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). Este efecto productor de dolor de la bradiquinina ocurre en dependencia de la producción de PGs. Esta actúa por combinación con receptores específicos y es conocido que produce efectos celulares a través de la producción de mensajeros intracelulares. Recientemente, modificaciones a la molécula de bradiquinina tienen importancia en el descubrimiento de antagonistas competitivos los cuales muestran propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Algunos péptidos no han sido todavía evaluados clínicamente pero pueden aportar nuevas bases para el desarrollo de drogas analgésicas (16).

Varios metabolitos y sustancias liberadas desde células activas tales como: ácido láctico, ATP, ADP, K<sup>+</sup>; resultan agentes de interés como mediadores potenciales del dolor isquémico y se conoce muy poco acerca de cómo ellos actúan (16).

Las prostaglandinas por sí mismas no causan dolor pero ellas incrementan fuertemente el dolor producido por efecto de otros agentes como la 5-HT y la bradiquinina. Las prostaglandinas E y F (toda la serie) son conocidas por su liberación durante la inflamación y también durante la lesión tisular.

Es interesante que la bradiquinina por sí misma cause la liberación de PGs y estas tienen un poder sensibilizante afectando las vías aferentes nociceptivas. Otros

licosanoides incluyendo prostaglandinas, leucotrienos y los inestables HETE derivados pueden también ser importantes en el mecanismo del dolor (16).

La capsaicina es una sustancia activa presente en pimienta roja y es responsable de su sabor picante. Otras plantas (jengibre, pimienta negra, etc.) también contienen agentes similares pero la capsaicina es el más potente y el más completamente estudiado. Esta es una sustancia altamente potente productora de dolor que estimula las terminaciones nociceptivas y los nervios sensibles a temperaturas en tejidos (esta mostrado que produce despolarización de la raíz dorsal de las células ganglionares asociadas con fibras -C y probablemente también A- delta) sin afectar otras neuronas sensoriales. La acción de la capsaicina está vinculada con algunas de sus propiedades como la relacionada con el hecho de que luego de algunas (pocas) aplicaciones que producen dolor, el efecto desaparece y la respuesta nociceptiva a otros estímulos desaparece también, llevándose a cabo sistemáticamente, ello puede producir marcada analgesia. Además esto causa liberación de sustancia P desde las neuronas aferentes, tanto periféricamente como dentro de la médula espinal. En animales adultos las neuronas aferentes son eliminadas (agotada) toda la sustancia P y toma días o semanas recuperarla. En animales recién nacidos la capsaicina destruye selectivamente neuronas con fibras C en la periferia y en los animales adultos produce una respuesta altamente reducida a estímulos dolorosos y térmicos (16).

Los efectos desensibilizantes de la capsaicina sugieren que sustancias de este tipo podrían ser útiles como analgésicos. La capsaicina es muy irritante pero otras sustancias actúan simultáneamente pero causan menos excitación, han sido sintetizadas y quizás podrían resultar eventualmente útiles. La explicación de esta estimulación selectiva y los efectos neurotóxicos en células nociceptivas no se conocen hasta ahora pero existen evidencias de receptores específicos de membrana en la superficie de neuronas nociceptivas aferentes directamente acopladas a canales iónicos los que tienen una alta permeabilidad al calcio. La entrada de calcio puede ser causante de algunos de los efectos celulares producidas (16).

#### **1. 4 Sistema Opioide.**

El sistema opioide incluye el conjunto de sustancias endógenas que permiten una respuesta analgésica a nivel central. Existen péptidos endógenos semejantes a la morfina que se unen de manera específica a diferentes tipos de receptores conocidos como receptores opiáceos.

### 1.4.1 Péptidos Endógenos.

Se han identificado tres familias de péptidos endógenos genéticamente independientes: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada familia deriva de una proteína precursora diferente que presenta una distribución anatómica característica. Incluyen unos 20 péptidos con actividad opioide originados a partir de moléculas precursoras inactivas: prepro-opio-melanocortina (POMC), prepro-encefalina y prepro-dinorfina (17-20).

Las encefalinas son neurotransmisores inhibidores presinápticos que se concentran en determinadas terminaciones nerviosas y se liberan bajo un impulso despolarizante. En el SNC las encefalinas actúan como inhibidores de la liberación de noradrenalina (NA) y de la sustancia P, a su vez neurotransmisores que actúan como nexos en el impulso perceptivo del dolor (17). Los péptidos de encefalinas se encuentran en cerebro, núcleo espinal trigeminal, periacueducto gris, amígdala, hipocampo, locus ceruleus, corteza cerebral, núcleo caudado y globo pálido, médula oblongada, eminencia media, así como en la médula adrenal y en los plexos nerviosos y glándulas exocrinas del estómago e intestino (17).

Estructuralmente las encefalinas son pentapéptidos dentro de los que se encuentran leu-encefalina y met-encefalina. Por su parte las endorfinas y dinorfinas contienen la misma secuencia amino terminal seguida por varias extensiones carbono terminal que abarcan de 5 a 31 residuos. Estudios bioquímicos sugieren que la  $\beta$ -endorfina presenta un precursor común con respecto a la hormona del estrés (ACTH) lo que implica un vínculo entre el sistema opioide y la analgesia inducida por estrés. Este péptido se aísla de la hormona pituitaria y se localiza en neuronas supraespinales y periféricas (17).

Entre las dinorfinas se destacan las dinorfinas A y B las cuales se encuentran ampliamente distribuida en el SNC generalmente asociados a las encefalinas. Aunque cada familia de péptidos está localizada en diferentes grupos de neuronas ocasionalmente más de una familia puede expresarse en la misma neurona (17). En la Tabla 1 se muestra la estructura de un grupo de péptidos endógenos.

**Tabla 1: Péptidos endógenos.**

<b>Nombre</b>	<b>Estructura</b>
<b>Péptido naturales de mamíferos.</b>	
Met5-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu5-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
Dinorfina A	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln.
Dinorfina B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr.
$\alpha$ -neoendorfina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys.
Nociceptina	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln.
Endomorfina 1	Tyr-Pro-Trp-Phe-NH <sub>2</sub> .
Endomorfina 2	Try-Pro-Phe-Phe-NH <sub>2</sub> .
$\beta$ -encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Gly-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Ans-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu.
<b>Péptidos naturales de anfibio.</b>	
Demorfinas	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH <sub>2</sub> . Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Lys.
Deltorfinas	A: Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-NH <sub>2</sub> .(daltorfina,dermencefalina) B: Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH <sub>2</sub> (deltorfina II)

**Péptidos Nuevo.**

Orfanina FQ/Nociceptina

Recientemente se han encontrado otros péptido endógenos conocidos como endomorfias 1 y 2 así como el péptido denominado orfalina FQ (OFQ) por algunos investigadores y nociceptina (N) por otros. Este último presenta una significativa homología con la dinorfina A, con 17 aa idénticos en el residuo C-terminal (17)

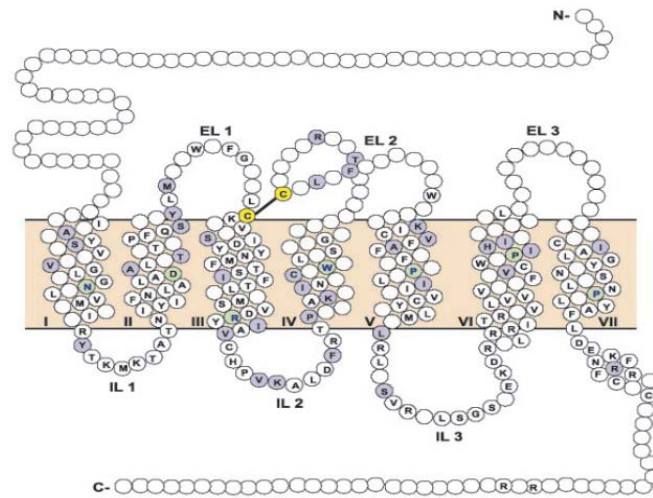
Todos los péptidos endógenos muestran una afinidad por los diferentes tipos de receptores opioides. Las encefalinas se unen al receptor  $\mu$  y  $\delta$  al igual que las endorfinas se unen específicamente al  $\mu$  y  $\kappa$  y el OFQ al N/OFQ (17).

#### 1.4.2 Receptores Opioides.

En 1973, Synder demostró que en el SNC de todos los vertebrados y también en ciertos órganos (por ejemplo el ileum) se encuentra un receptor (en realidad varios tipos de receptores) capaz de unirse específicamente con moléculas de analgésicos marcadas con tritio para su seguimiento (13). La existencia de receptores específicos fue postulada sobre la base de rigurosos datos farmacológicos como: la estereoselectividad de los diversos fármacos opiáceos, la extraordinaria potencia de algunos de ellos, la existencia de un antagonismo específico y la capacidad de fijarse a los tejidos de manera estereoselectiva, saturable y competitiva. A estos sitios específicos de reconocimiento se denominaron receptores opioides (13, 19). Además la hipótesis del receptor opioide se vio corroborada por el descubrimiento de 2 ligandos endógenos capaces de actuar selectivamente con este: los pentapéptidos met-enkefalina y leu-enkefalina (17).

Los receptores opioides se encuentran localizados a todos lo largo del SNC y periférico así como en células de tejidos paracrinos y exocrinos y células implicadas en procesos de inflamación e inmunidad. De hecho, muchas de estas células, al igual que muchas neuronas ubicadas en diversos puntos del neuroeje, sintetizan péptidos opioides. En el Sistema Nervioso Periférico (SNP) estos receptores se encuentran en sus fibras aferentes primarias y simpáticas, en los plexos mioentérico submucoso del aparato digestivo, en la vejiga urinaria, conductos eferentes, etc. (19)

Estos receptores pertenecen al grupo de receptores acoplados a una proteína G y en su estructura se aprecian 7 dominios transmembranales conectados a 3 sitios extracelulares y 3 intracelulares. El extremo C-terminal está en la parte interna de la célula. Junto con los dominios extracelulares, las hélices transmembranales permiten la unión de varios ligandos opioides y además poseen 2 residuos de cisternas en el primer y segundo sitio extracelular (EI 1 y EI 2) que posiblemente formen un enlace. Existe un 60 % de homología en la estructura para los 4 receptores opioides que contienen residuos muy conservados como: Asp-Arg-Tyr,(DRY)-TM3 (20).



**Figura 4. Estructura del receptor opioide.**

Entre las hélices 3, 4, 5,6 y 7 transmembranales de los receptores existe una cavidad común para la unión, dicha cavidad toma espacios extracelulares esta aumenta la diferencia en los sitios extracelulares y junto con los residuos presentes en la parte extracelular de los segmentos transmembranales, juega un rol en la selectividad del ligando fundamentalmente péptidos, permitiendo discriminar entre los tipos de receptores opioides. Los ligandos pueden unirse a través del espacio disponible en la cavidad de unión e interactuar con residuos de zonas conservadas o variables los agonistas alcaloides (morfina y sus derivados) interactúan predominantemente con residuos o zonas conservadas dentro de la cavidad (20). (Figura 4)

El análisis minucioso de las acciones de los neuropéptidos y los fármacos opioides permitió establecer la existencia de 3 subtipos de receptores opioides fundamentales: mu ( $\mu$ , MOR), kappa ( $\kappa$ , KOR) y delta ( $\delta$ , DOR).Luego se clonó el cuarto receptor al que se le denominó ORL (opiod-receptor-like) o N/OFQ, NOR (7, 13, 17, 21).

La analgesia ocurre con la interacción de los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  , mientras que la disforia es asociada con la interacción de los receptores $\delta$ . Los receptores  $\mu$  son responsables de la mayoría de los efectos producidos por los analgésicos opioides y de algunos efectos mayores no deseados como son: depresión respiratoria, euforia, sedación y dependencia. La mayoría de los analgésicos opioides son agonistas del

receptor  $\mu$ . Por su parte, los receptores  $\kappa$  se relacionan con la analgesia a nivel espinal y pueden provocar sedación y disforia; ellos producen relativamente pocos efectos no deseados y no contribuyen a la dependencia. Algunos analgésicos son relativamente  $\kappa$ -selectivos (6).

Los receptores  $\kappa$  producen analgesia a nivel raquídeo y la dinorfina A es el ligando endógeno más selectivo de este receptor. Mediante estudios de fijación con agonistas y antagonistas en animales de experimentación se han propuesto varios subtipos del receptor  $\kappa$  como son: Kappa 1, Kappa 2 y Kappa 3. El compuesto U50488H es un agonista que marca de manera selectiva al subtipo de receptor Kappa 1, en tanto que la nor-binaltorfimidina resulta ser un antagonista específico de este receptor. También se propuso mediante este estudio el subtipo de receptor Kappa 2 del cual no se ha podido dilucidar sus propiedades farmacológicas. Para el subtipo de receptor Kappa 3 se ha establecido, con cierta claridad, sus propiedades farmacológicas y a diferencia de los receptores Kappa 1 que produce analgesia a nivel raquídeo, los receptores Kappa 3 suprimen el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos. Los receptores Kappa 3 corresponden a los receptores del agonista-antagonista nalorfina propuesto por varios investigadores. Aunque los efectos farmacológicos de estos receptores se corrigen con relativa facilidad mediante la administración de diversos antagonistas de los opioides, no se han identificado antagonistas selectivos del receptor kappa 3 (20).

Los fármacos que interactúan de manera selectiva con los receptores  $\kappa$  producen una analgesia que no disminuye en los animales que se han vuelto tolerantes a los agonistas  $\mu$ . Actúan principalmente a nivel de la médula espinal y producen miosis y depresión respiratoria similar a los agonistas  $\mu$ . En vez de euforia, los agonistas  $\kappa$  tienen efectos psicomiméticos disfórico (sensaciones de desorientación, miedo, ansiedad y despersonalización) (19).

Los receptores  $\delta$  presentan como ligandos endógenos las encefalinas. Se han identificado y propuesto 2 subtipos de receptores  $\delta$ , con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas selectivos: delta 1 y 2. El compuesto sintético D-pen<sup>2</sup>-D-pen<sup>5</sup>-encefalina (DPDPE) es un agonista con mayor afinidad por el subtipo de receptor delta 1 mientras que el nantrildiol es un antagonista altamente selectivo de este receptor. Por otra parte la deltorfina es un agonista que se

fija preferentemente a los receptores delta 2 y el análogo benzofurano del naltrindiol (NTB) es el antagonista selectivo de los mismos (19, 20).

No están claras las consecuencias de la estimulación de estos receptores opioides con la morfina y derivados en el ser humano. Sin embargo, la estimulación de los receptores  $\delta$  produce analgesia y efectos de refuerzo positivo (potenciación) a nivel de los sitios suprarraquídeos y antinocicepción para los estímulos térmicos a nivel de los sitios raquídeos (19, 20).

Se ha descubierto además el receptor NOR que se ha identificado en cinco especies, el cual tiene un 90% de la secuencia idéntica y de un 50 - 60% de homología con los tres tipos de receptores anteriores. Este muestra menor unión con la mayoría de los ligandos opioides y es considerado un receptor orphan (orphanin FQ) o (ORL 1). Su ligando endógeno es el neuropéptido denominado nociceptina FQ/orfanina(N/OFQ). La activación de este receptor provoca analgesia espinal mientras que también puede provocar hiperalgesia (antinocicepción) supraespinal (19, 20).

La zona del receptor  $\mu$  a la que se unen los ligandos opioides se encuentra en los segmentos transmembrana; los residuos de ácido aspártico presentes en los segmentos II y III podría ser los responsables de fijar el  $N^+$  opioide  $\mu$  mediante interacción iónica con sus radicales ácidos  $COO^-$ . La sustitución de estos residuos de ácido aspártico mediante una mutación provocada reduce la afinidad del opioide por el receptor (19).

Sin embargo, en los tres tipos de receptores no se aprecian patrones comunes que permitan dar una visión generalizada sobre cuales son las áreas del receptor más afines con los diversos ligandos, sugiriendo que cada tipo de receptor puede disponer de mecanismos distintos. Es importante saber también que los sitios de fijación del agonista y antagonista pueden ser diferentes (19).

Con la activación de estos receptores acoplados a una proteína G se producen modificaciones del estado de fosforilación de diversas proteínas, cambios en la conductancia iónica y modificaciones en la expresión de proteínas nucleares que provocaran a su vez cambios en la expresión de genes. Las acciones mejor conocidas son las siguientes: (19)

a) inhibición de la adenilil ciclasa por activación de la proteína  $G\alpha 1/G\alpha 0$  sensibles a la toxina pertussis, que originara entre otros aspectos, la reducción de la

amplitud de una corriente de entrada ( $I_h$ ) que es capaz de provocar actividad eléctrica espontánea y la reducción de la liberación de neurotransmisores.

b) Activación de la conductancia de  $K^+$ , especialmente la mediada por el canal GIRK, probablemente por las subunidades  $\beta/\gamma$ .

c) Inhibición de la conductancia del  $Ca^{2+}$  tras la activación de las subunidades  $\beta/\gamma$ , debido al cierre de canales en parte tipo N.

d) Inhibición de la liberación del neurotransmisor debido a la proporción diversa, según la neurona implicada en las tres acciones anteriores.

e) Activación de la fosfolipasa A2/C y consiguientemente de la PKC, acción en la que intervienen tanto las subunidades  $\beta/\gamma$  como la  $G_{eq}$ .

f) Movilización intracelular del  $Ca^{2+}$  a partir del depósito del retículo endoplasmático, acción que puede estar relacionada con la formación del IP3 por la activación de la fosfolipasa C.

No obstante, cuando la presencia de un opioide se prolonga se genera una modificación sustancial en el tráfico de señales intracelulares que culmina con la modificación de la actividad nuclear y de la expresión de genes, que pueden ser los responsables de la aparición de la tolerancia y la dependencia. Esta acción nuclear depende inicialmente de la activación de receptores asociados a G1/G0 e interviene de forma sustancial la subunidad  $\beta/\gamma$  del receptor. La interacción con el receptor desencadena de las complejas vías de señalización relacionadas preferentemente con MAPK y ERK con sucesivas fosforilaciones de dianas tanto citoplasmáticas como nucleares. También puede intervenir la vía de la PKA ya que a diferencia de la activación aguda del opioide, la acción crónica provoca un aumento de la activación de la adenilil ciclasa (19).

### 1.5 Fármacos Analgésicos

La palabra analgésico se deriva del griego an- que significa "sin" y -algesia que significa "dolor", por lo que un analgésico es cualquier miembro del grupo de fármacos utilizados para aliviar el dolor. La analgesia se caracteriza por una alteración en la respuesta del comportamiento frente al dolor y una inferior capacidad para la percepción de los impulsos dolorosos sin pérdida de la conciencia (16). Los fármacos analgésicos se clasifican en varios grupos: (6, 7, 22)

- Analgésicos opiáceos.
- Antiinflamatorios no esteroides
- Analgésicos no opioides de acción central:
  - Antidepresivos Tricíclicos.
  - Drogas Antiepilépticas.
- Anestésicos locales y disociativos.

### 1.5.1 Analgésicos opiáceos.

El término opiáceo se refiere estrictamente a los productos obtenidos de la adormidera del opio y por extensión a los productos químicamente derivados de la morfina que incluye péptidos y análogos sintéticos. Si embargo, al conjunto de cualquier sustancia exógena o endógena que por tener afinidad hacia el receptor específico, interactúa con el de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco se denomina opioide (6, 19).

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de los receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida sobre el SNC, así como otros efectos subjetivos que tienden a favorecer la instauración de la conducta de autoadministración denominada farmacodependencia (19). Los opioides ejercen su acción, al igual que los péptidos endógenos, al actuar sobre receptores opioides específicos. En el Anexo 1a se muestra una tabla donde se relaciona la selectividad de fármacos y péptidos opioides de acuerdo a los subtipos de receptor.

El representante principal de este grupo es la morfina, alcaloide pentacíclico existente en el opio, que es un extracto del jugo de la adormidera (*Papaver Somniferum*), el cual ha sido usado con propósitos sociales y medicinales por miles de años como un agente que produce euforia, analgesia y sueño y que previene la diarrea (6, 19).

La morfina fue aislada por primera vez en 1805 por Serturmer un farmacéutico alemán y desde entonces han sido estudiados muchos compuestos semisintéticos (producido por modificaciones químicas de la morfina) y otros analgésicos completamente sintéticos (6).

La morfina se denomina como 17 metil-7.8 didehidro-4.5 $\alpha$  –epoximorfino-3.6 $\alpha$  –diol, y es un derivado fenantrénico con dos anillos planos (A y B) y dos estructuras alifáticas (C y D). Poseen cinco centros asimétricos (los carbonos 5,6,9,13 y 14) donde los átomos 10 y 12 deben ser cis y por tanto, 1,3-diaxiales con respecto al anillo de piperidina (D) (23).

Cuando dos fármacos activan varias vías neuronales por mecanismos de receptores diferentes y terminan ejerciendo la misma acción farmacológica, nos encontramos ante el denominado dualismo farmacológico. Opioides diferentes pueden producir analgesia pero por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos. (19)

Si la morfina activa un tipo de receptor ( $\mu$ ) para producir analgesia se dice que es un agonista opioide. Puede ocurrir que otro opioide active un receptor diferente mediante el cual produce analgesia, pero en cambio se comporta como antagonista competitivo por el receptor  $\mu$ . En tal caso, cuando este segundo opioide actúe solo producirá un tipo de analgesia, pero si actúa en presencia de otro agonista  $\mu$  interferirá la acción analgésica de este y el resultado analgésico neto dependerá de la afinidad que presente por ambos tipos de receptores. Es un analgésico que se comporta al mismo tiempo como agonista y antagonista. En función de esto los fármacos opiáceos se clasifican en: (19)

A- Agonistas Puros: son los opiáceos que se comportan como agonistas muy preferentes y en ocasiones selectivos sobre receptores  $\mu$ , mostrando la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo la morfina, heroína, petidina, metadona y sufentanilo.

B- Agonistas-Antagonistas mixtos: son los opioides capaces de actuar sobre mas de un tipo de receptor opioide, concretamente sobre el  $\mu$  y el  $k$ , pero sobre el  $k$  se comportan como agonistas mientras que sobre el  $\mu$  lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas. Puesto que la analgesia se consigue tanto por la activación de  $\mu$  como  $k$ , estos fármacos serán analgésicos en función de su actividad intrínseca sobre receptores  $\mu$ , aunque también deprimirán la respiración. Pero si existe un agonista puro ( $\mu$ ) se comportarán como antagonistas tanto mas cuanto menor sea su actividad intrínseca sobre el receptor  $\mu$ . Los fármacos pertenecientes a este grupo son: nalorfina, pentazocina, butorfanol y nalbufina.

C- Agonistas parciales: son los opiáceos que actúan sobre el receptor  $\mu$  con actividad intrínseca inferior a los agonistas puros, pueden comportarse también como antagonistas. El fármaco más característico es la buprenorfina.

D- Antagonistas puros: son opiáceos que tienen actividad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca. Su afinidad se extiende a los tres principales tipos de receptores si bien es mayor por  $\mu$  que por  $\kappa$  y  $\delta$ .

### 1.5.1.1 Mecanismo de acción

La analgesia inducida por los opioides se debe a sus acciones tanto a nivel celular como en diferentes sitios del SNC así como en múltiples sitios espinales y supraespinales (17).

Los receptores opioides se diferencian entre sí por su configuración, distribución y afinidad de los fármacos. Aunque todos ellos producen antinocicepción al ser activados por agonistas, aparentemente los receptores modulan diferentes tipos de dolor. La mayoría de los receptores actúan a través de la proteína G de la membrana, inhibiendo la adenilato ciclasa. Entonces se produce una disminución de los niveles intracelulares de segundos mensajeros (AMPc). Secundariamente se afecta la fosforilación de proteínas intracelulares. Como consecuencia tienen lugar efectos a nivel de los canales iónicos. Los opiáceos promueven la apertura de los canales de  $K^+$  e inhiben los canales de  $Ca^{2+}$  localizados en la membrana sináptica. Estos efectos reducen la excitabilidad neuronal (debido al incremento de la conductancia del  $K^+$  que causa hiperpolarización de la membrana) y la liberación del neurotransmisor (debido a la inhibición de la entrada del  $Ca^{2+}$ ). En conjunto estos efectos provocan una inhibición a nivel celular. Sin embargo, los opiáceos incrementan la actividad a nivel neuronal por supresión de la descarga de interneuronas inhibitorias (17). Los receptores opioides están ampliamente distribuidos en el cerebro en relación con las vías del dolor. La morfina al ser inyectada en la región del PAG produce una analgesia marcada la cual puede ser prevenida por la interrupción de las vías descendentes del NMR o por bloqueo de las síntesis de serotonina. Esto produce más tarde bloqueo de la vía serotoninérgica desde el NMR a la médula espinal. Sin embargo la morfina sistémica es poco efectiva en la supresión del reflejo doloroso espinal y de la descarga de las neuronas esta asociado con las vías descendentes inhibitorias (17).

A nivel espinal la morfina inhibe la transmisión de los impulsos nociceptivos a través de la médula espinal y de la supresión del reflejo espinal nociceptivo. También puede inhibir la liberación de sustancia P a partir de las terminales aferentes primarias en la médula espinal, aunque estos efectos no aparecen en ratas a las cuales se les ha administrado por vía sistémica dosis analgésica. Además existen evidencias que los opiáceos inhiben la descarga de las terminales nociceptivas aferentes en la periferia en condiciones inflamatorias debido al incremento de la expresión de los receptores opioides por las neuronas sensoriales. Esta observación plantea la hipótesis de que la analgesia opiácea no es exclusiva a nivel central (17).

### **1.5.1.2 Propiedades Farmacológicas.**

La analgesia inducida por los opioides se produce sin pérdida de la conciencia y no altera otras modalidades sensoriales como la vista y el oído. La acción tiene lugar a nivel espinal y supraespinal, inhibiendo tanto la transmisión del dolor como el componente emocional y afectivo asociado (11).

La acción en el SNC conduce también a sedición, somnolencia, vértigo, euforia y disminución de la sensibilidad del centro respiratorio al CO<sub>2</sub>, con depresión de la frecuencia respiratoria. Los opioides activan al centro del vómito, también sensibilizan al sistema vestibular (VIII par) a vómitos inducidos por movimientos. Probablemente, también por acción central, pueden producir rigidez muscular del abdomen y tórax, efecto que aparece generalmente tras dosis elevadas y/o de una administración intravenosa rápida (19).

En el sistema gastrointestinal, por acción central y periférica, los opioides disminuyen el vaciamiento gástrico y el peristaltismo intestinal, la secreción gástrica y pancreática y el agua en las deposiciones, condicionando así el desarrollo de constipación. También aumenta la presión del colédoco y el tono del esfínter de Oddi (19). Un resumen de algunos de los efectos farmacológicos asociados con los diferentes tipos de receptores opioides aparece en la Tabla 2.

**Tabla 2. Efectos Farmacológicos asociados con los tipos de receptores opioides.**

<b>Analgesia</b>	<b><math>\mu</math></b>	<b><math>\delta</math></b>	<b><math>\kappa</math></b>
Supraespinal	+++	-	-
Espinal	++	++	+
Periférica	++	-	++
Depresión respiratoria	+++	++	-
Constricción de la pupila	++	-	+
Reducción de la motilidad gastrointestinal	++	++	+
Euforia	+++	-	-
Disforia	-	-	+++
Sedación	++	-	++
Dependencia física	+++	-	+

### 1.5.1.3 Reacciones Adversas.

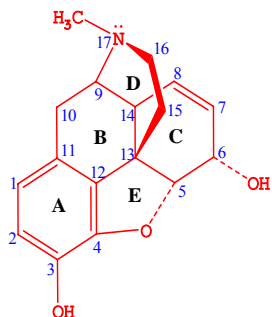
Se deducen claramente de sus acciones farmacológicas. Pueden aparecer inicialmente náuseas y vómitos que se evidencian en cerca del 50% de los pacientes, también aparecen somnolencia e inestabilidad y estados confusionales. En uso continuo, lo más frecuente es el estreñimiento. En ocasiones aparece retención urinaria, hipertonia muscular, mioclonias, hipertensión endocraneal e hipotensión postural (19).

Las principales complicaciones del consumo crónico de opioides es la sobredosis, la cual es potencialmente mortal a causa de la depresión respiratoria, edema agudo del pulmón y coma. Además los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez; se manifiesta por el acortamiento de la duración de la acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta, lo que obliga a aumentar la dosis. Se desarrolla tolerancia más fácilmente a las acciones depresoras (analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión) y en menor grado a la miosis y la acción gastrointestinal. La rapidez con la que aparece la tolerancia es tanto mayor cuanto mas intensamente actúa el opioide (19).

Cuando una persona recibe de forma crónica morfina u otro opioide por vía sistémica, la suspensión brusca del fármaco o la administración de un antagonista desencadena un síndrome de abstinencia, con intensa sintomatología central y vegetativa mayoritariamente simpática que demuestra la existencia de un estado de dependencia física (19).

### 1.5.1.4 Relación Estructura Actividad.

La morfina es el prototipo opioide siendo selectiva sobre receptores  $\mu$ . La estructura de la morfina está constituida por cinco anillos fusionados que presentan cinco centros quirales absoluta electroquímica 5 (R), 6 (S), 9(R), 13 (S) y 14 (R). A partir de la morfina se han sintetizado y desarrollado un grupo de analgésicos y otros opioides. (Figura 5)

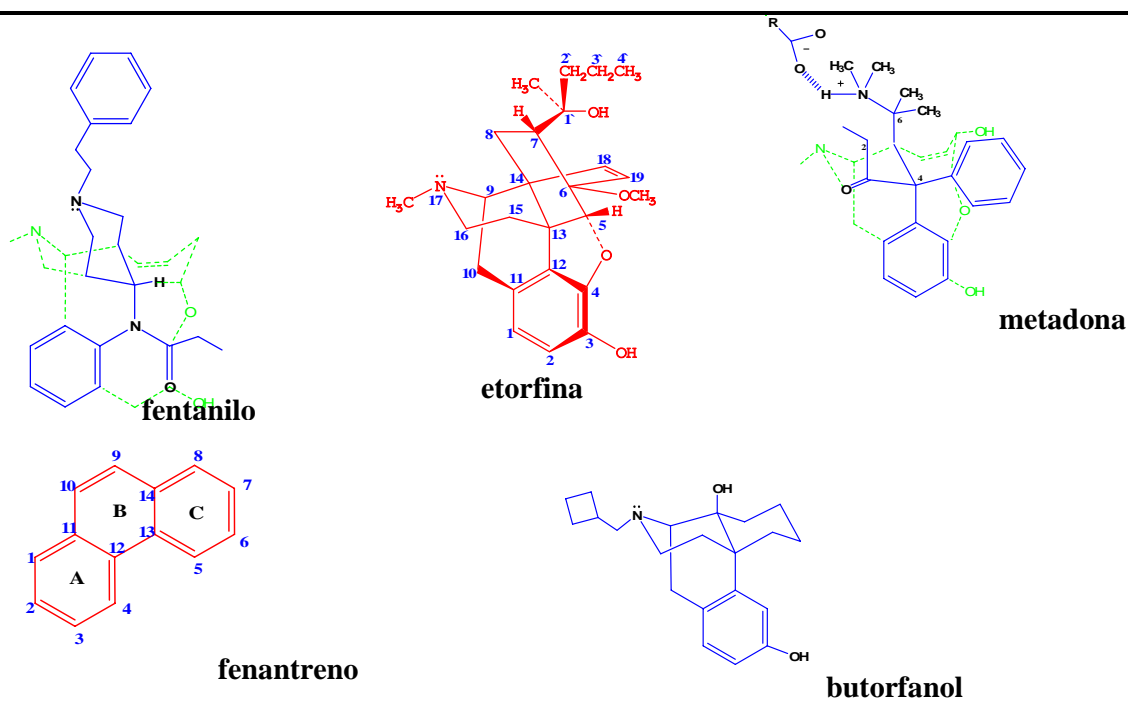


**Figura 5. Estructura de la Morfina**

El menor cambio en la estructura de la morfina puede provocar cambios en la afinidad y la actividad intrínseca de estos nuevos compuestos en función de cada tipo de receptor opioide. El anillo A y el N básico, el cual existe predominantemente en la forma ionizada o protonada de la morfina son los dos elementos estructurales que más comúnmente se presentan en todos los compuestos con actividad opioide. El anillo aromático A y el nitrógeno catiónico pueden conectarse por un enlace etil al anillo B (posición 9,10) o un enlace propil (junto con el anillo piperidina que forma con el anillo D). A pesar de la alta importancia del anillo A y del nitrógeno básico para la potencia de los agonistas  $\mu$ , estos dos elementos estructurales no son suficientes. El grupo hidroxilo en posición 3 y el N terciario incrementan la actividad (17). La sustitución del N en la morfina es vital para el grado y tipo de actividad. El tamaño del N-sustituyente determina la potencia del agonista. El incremento de tres a cinco carbonos (especialmente insaturados o con anillos carboxílicos pequeños) proporciona compuestos antagonistas de algunos o todos los receptores opioides. Sin embargo largos sustituyentes en el N producen propiedades agonistas (17). La codeína constituye un 3-metoxi derivado de la morfina, es un agonista débil  $\mu$  pero presenta trastornos en el metabolismo de desmetilación. Es un potente agente antitusivo. La heroína por su parte es un derivado 3,6-diacetil de la morfina, presenta baja afinidad por los receptores  $\mu$  pero su alta lipofilia comparada con la morfina resulta en una

mayor penetración de la barrera hematoencefálica. Una vez en el organismo las esterasas tisulares y séricas hidrolizan el grupo 3-acetil morfina. Este compuesto es un agonista  $\mu$  mayor que la morfina. Sin embargo produce tolerancia, dependencia física y adquisición de hábitos (17).

Los cambios en el anillo C de la morfina puede conllevar a compuestos con mayor actividad. La hidromorfona es un derivado 7,8-dihidroxi-6-keto de la morfina que es de 8 a 10 veces más potente que la misma. La hidroxcodona que es un 3-metoxi derivado es considerada mas activo que la codeína (17).



**Figura 6. Estructura de analgésicos opioides.**

El grupo 14 $\beta$ -hidroxi incrementa las propiedades agonistas  $\mu$  y disminuye la actividad antitusiva aunque la actividad varía cuando se sustituye completamente en la estructura. La oximorfona es un 3-hidroxi-N-metil derivado 10 veces mas potente que la morfina, al reducir el grupo 6-keto de la oximorfona a 6 $\beta$ -OH se obtiene la nalbufina que actúa a través de los receptores  $\kappa$  que producen la mitad de la potencia analgésica de la morfina, además este fármaco es un antagonista de los receptores  $\mu$ . La naloxona (N-alil) y naltrexona (N-ciclopropil noroximorfona) son ligeramente selectivos sobre receptores  $\mu$  y antagonistas de todos los receptores opioides (17). La tebaína (14 $\beta$ -OH-6keto derivado de la morfina) reacciona con dienofilos se obtiene

6,14-endo-etenotetrahydrotebainas llamados comúnmente oripavinos. Estos derivados son agonistas  $\mu$  extremadamente potentes, ejemplo, la etorfina que es 1000 veces más potente que la morfina como agonista  $\mu$  (17).

Al remover el enlace 3,4-epoxi en la estructura de la morfina se obtienen compuestos denominados morfínanos. Los dos morfínanos registrados en los Estados Unidos son levorfanol y butorfanol, el primero es 8 veces más potente que la morfina. Este incremento de la actividad se debe a la alta afinidad por los receptores  $\mu$  de este compuesto debido a la gran lipofilia que alcanza a nivel cerebral. El butorfanol es un antagonista  $\mu$  y un agonista  $\kappa$  (17).

Los compuestos sintéticos que pierden el anillo epóxido y el anillo C de la morfina mantienen su actividad opioide. Los compuestos que solo presentan anillos A, B y D son llamados 6,7-benzomorfanos. El único fármaco registrado es la pentazocina que resulta agonista  $\kappa$  y antagonista  $\mu$ . El derivado fenazocina (N-feniletíl) es cerca de 10 veces más potente que la morfina como agonista  $\mu$ . Las aminotetralinas son análogos que presentan anillos A y B a partir de las cuales se han obtenido compuestos con actividad analgésica pero solo la dezocina, un agonista-antagonista, ha sido registrado (17).

Otro grupo de compuestos analgésicos está representado por la 4-fenilpiperidina que presenta anillos A y D, análogos a la morfina. El primer derivado sintetizado fue la meperidina (1937) el cual es un agonista  $\mu$  que tiene una cuarta parte de la potencia de la morfina y es usado para algunos procedimientos médicos debido a su corto tiempo de acción. Los ésteres de la meperidina tienen una gran potencia como por ejemplo el 3-metilester de la meperidina,  $\alpha$  y  $\beta$ -prodina pero producen un compuesto neurotóxico MPTP. Otro ejemplo de analgésicos es la trimeperidina ( $\gamma$ -promedol). Modificaciones estructurales realizadas a la 4-fenilpiperidina permitieron el descubrimiento de la 4-anilidopiperidina o grupo del fentanilo. Estos analgésicos son antagonista  $\mu$  y producen la analgesia típica de la morfina y sus efectos adversos. Las variantes estructurales del fentanilo que han dado lugar a compuestos activos son: sustitución de un anillo isostérico al grupo fenil, adición de un oxígeno que forme parte del grupo en posición 4 del anillo piperidínico e introducción de un grupo metilo en la posición 3 del propio anillo, ejemplos son : alfentonil y sufentanil. Estos compuestos producen analgesia a bajas dosis que las necesarias para causar depresión respiratoria (17). La metadona es la mayor droga de una serie de compuestos que se caracterizan por su actividad oral y larga duración de la acción. Estas propiedades

permiten su uso en la terapia de la adicción opioide y en la supresión del dolor en enfermos terminales de cáncer. Las variaciones a la estructura de la metadona incluyen la reducción del keto y la acetilación obteniendo grupos hidroxilo en acetilmetadol. Cambios en la estructura de la metadona han permitido el descubrimiento de opioides útiles antidiarreicos como el difenoxilato y la loperamida. El propoxifeno es un agonista  $\mu$  obtenido a partir de la metadona pero que solo presenta una quinta parte de la actividad de esta (17). Las estructuras de algunos compuestos opioides se muestran en la figura 6.

Todos los compuestos antagonistas  $\mu$  presentan un grupo 3-fenoxi y N-alil, N-ciclopropilmetil (CPM) o N-ciclobutilmetil (CBM) reemplazando el N-metil de la estructura opioide. El hecho de que estos compuestos tengan actividad antagonista implica que pueden ser agonistas sobre otro tipo de receptor opioide. La única excepción es la buprenorfina que presenta un sustituyente N-CPM y que es un potente agonista parcial (o antagonista parcial) de receptores  $\mu$ . Solo dos compuestos son antagonistas puros (antagonizan todos los receptores opioides) estos son: N-alil (naloxona) y el N-CPM (naltrexona). Se piensa que el grupo 14 $\beta$ -OH es importante para el antagonismo puro de estos compuestos. No se entiende como un simple cambio del grupo N-metil al grupo N-alil produce un cambio del opioide de agonista a antagonista. La respuesta puede darse a la capacidad del receptor opioide de acoplarse de manera efectiva a la proteína G produciendo una señal de traducción al unirse a un agonista lo que no sucede cuando se une a un antagonista. Se plantea que los opioides que presentan N-sustituyentes de 3 a 4 átomos de carbono inducen un cambio conformacional en el receptor que bloquea la interacción de este con las proteínas de transducción(17).

En resumen los compuestos N-metil-4-fenilpiperidina, N-metil-6,7-benzomorfanos han mostrado buena actividad antagonista  $\mu$ . Además del hecho de que los antagonistas  $\kappa$  se ha encontrado que esta actividad se incrementa si existe un oxígeno en posición 8, ( ejemplo, etilketazocina) o dentro de los sustituyentes del N ( ejemplo, bremazocina) este grupo como sustituyente N-furanilmetil también incrementa la actividad agonista  $\kappa$ . Existen evidencias de la unión selectiva de los derivados arilacetamida a  $\kappa 1$  y de los compuestos benzomorfanos a los subtipos  $\kappa 2$  y  $\kappa 3$  (17).

Miles de derivados relacionados con los péptidos opioides endógenos se han preparado desde el descubrimiento de la encefalinas en 1975. Las principales

tendencias que han surgido con relación a la relación estructura-actividad de péptidos opioides son:(17)

1. Todos los péptidos opioides endógenos, a excepción de la morfina tienen Leu o Met-enkefalinas como uno de los cinco primeros residuos de aminoácidos.
2. La tirosina es el primer residuo de aminoácido (posición 1) de todos los péptidos opioides endógenos lo cual es esencial para la actividad. La eliminación de los hidroxilo fenólicos o el nitrógeno básico (grupo amino terminal) suprimirá la actividad. El grupo amino Tyr libre puede ser alquilado (grupos metil o alil para obtener agonistas y antagonistas), pero debe conservar su carácter básico. La semejanza estructural entre la morfina y la Tyr grupo de péptidos opioides es obvia.
3. Además del grupo fenol y el grupo amina de Tyr la fracción más importante en la estructura de las enkefalinas es el grupo fenilo de PHE. La supresión de este grupo o cambios en la distancia de Tyr resultan en la pérdida sustancial de la actividad.
4. Las enkefalinas tiene varias conformaciones de baja energía y estas diferentes conformaciones están vinculadas a diferentes tipos y subtipos de receptores opioides.
5. La sustitución de los L-aminoácidos naturales con los D-aminoácidos no naturales puede conducir a la resistencia de estos péptidos a las acciones de varias peptidasas que en general degradan rápidamente las endorfinas naturales. La utilización de una D-Ala, en lugar de Gly ha sido de gran utilidad para la protección de los péptidos de la acción de aminopeptidasas no selectivas. La colocación de grandes grupos en la estructura (por ejemplo, la adición de N-Me PHE) puede también disminuir la acción de las peptidasas. Al evaluar los nuevos péptidos opioides para la actividad, es difícil saber si los cambios se deben a la estabilidad metabólica o a la afinidad por el receptor.
6. La conversión del grupo carboxilo Terminal en un grupo alcohol o en una amida puede proteger estos compuestos de la acción de las peptidasas carboxílicas.
7. Cualquier introducción de un D- o L-aminoácido no natural o grupos voluminosos en la estructura de la enkefalina puede afectar su estabilidad conformacional. Los péptidos resultantes tendrán un aumento o disminución de la afinidad para cada uno de los tipos de receptores opioides. La correcta combinación de elevada y/o baja afinidad por el receptor tendrá como resultado una mayor selectividad por un tipo específico de receptores.
8. Los cambios estructurales que restringen la movilidad conformacional de los péptidos (por ejemplo, la sustitución de la prolina para Gly o ciclización del péptido),

han sido especialmente útil para el descubrimiento de péptidos opioides selectivos para un receptor.

### **1. 5.2 Antiinflamatorios no esteroideos.**

Los AINES son efectivos contra el dolor leve y moderado especialmente si esta asociado a la inflamación y daño tisular (24).

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINES pueden explicarse por su efecto inhibidor de la actividad de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos. Algunos de estos eicosanoides participan en grado diverso en los mecanismos patogénicos de la inflamación el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINES sería responsable de su actividad terapéutica aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones adversas característica de estos fármacos (24).

La actividad analgésica de los AINES es de intensidad moderada o media, alcanzándose un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides, pero frente a estos presentan la ventaja de no alterar el sensorio o la percepción, lo cual resulta, en conjunto, en una utilización clínica menos comprometida (24).

Actualmente se acepta que la acción analgésica de los AINES tiene lugar tanto en los tejidos periféricos como en el SNC. A nivel periférico, mediante inhibición de la síntesis de las PG producidas, por ambas isoformas de la COX, en respuesta a una agresión o lesión tisular; impiden de ese modo que las PG contribuyan, mediante su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, a aumentar la acción estimulante dolorosa de otros mediadores allí liberados (histamina, bradiquinina, etc.). En presencia de inflamación la inhibición de la COX-2 parece desempeñar un papel más importante. En el SNC, en aquellas situaciones que originan sensibilización espinal como consecuencia de una estimulación sostenida de aferencias nociceptivas periféricas, preferentemente de la forma constitutiva de la COX-2 (24).

En combinación con los opioides puede disminuir el dolor postoperatorio y en algunos casos reducir los requerimientos de opioide. El antiinflamatorio no esteroideo

mas utilizado como analgésico es el paracetamol (acetaminofen) el cual inhibe a nivel del SNC una isoforma de la ciclooxigenasa conocido como COX-3 (24).

La mayoría de las reacciones adversas conocidas para los AINES incluyen: nauseas, dispepsias, vomito, insuficiencia renal, desordenes hepáticos, broncoespasmos, ulcera péptica, diarrea y reacciones en la piel (24).

### **5.3 Otros fármacos analgésicos.**

Varios fármacos pueden ser utilizados como analgésicos particularmente en el tratamiento del dolor neuropático el cual no responde adecuadamente a los analgésicos convencionales.

En este grupo se incluyen los Antidepresivos Tricíclicos (ADT), los anestésicos locales y disociativos y algunos fármacos antiepilépticos(25).

- **Antidepresivos Tricíclicos**

Varios antidepresivos como la amitriptilina, clomipramina o trimipramina, se emplean con frecuencia en el tratamiento de distintas formas de dolor crónico, sea este de índole neurogénica o no. Su acción es independiente del efecto antidepresivo o sedante y se utilizan tanto solos como en combinación con otros analgésicos, incluidos los opioides. Obviamente, también son de gran utilidad en situaciones en las que el dolor forma parte de la somatización de la depresión. En relación con el mecanismo de esta acción analgésica, se considera que una parte importante debe estar mediada por la potenciación de las acciones de la vías serotoninérgicas que descienden desde los NMR hasta el asta dorsal de la medula, las cuales tienen un papel muy importante en los mecanismos endógenos de antinocicepción. No existe, sin embargo, una correlación directa entre la potencia bloqueante de la recaptación de serotonina por los antidepresivos y su potencia analgésica. Algunos resultados experimentales sugieren que los antidepresivos potencian los sistemas opioides endógenos, lo que daría una base racional a su utilización conjunta con analgésicos opioides, aunque esta sinergia no es siempre demostrable en la clínica. Por otra parte se plantea que estos fármacos actúan centralmente por inhibición de la recaptación de noradrenalina siendo altamente efectiva en el alivio del dolor neuropático (25).

- **Anestésicos Locales y disociativos.**

Los anestésicos locales son compuestos que bloquean de manera reversible la conducción nerviosa en cualquier parte de SN a la que se apliquen. Pasado su efecto, la recuperación de la función nerviosa es completa. Se utilizan principalmente con la

finalidad de suprimir o bloquear los impulsos nociceptivos, sea en los receptores sensitivos, a lo largo de un nervio o tronco nervioso o en los ganglios, y tanto si la aferencia sensorial discurre por nervios aferentes somáticos como vegetativos. En ocasiones, el bloqueo sirve también para suprimir la actividad aferente simpática de carácter vasoconstrictor (26).

Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas porque bloquean la entrada de  $\text{Na}^+$  a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa, es decir, bloquean los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes del voltaje. A pesar de a concentraciones elevadas pueden bloquear canales de  $\text{K}^+$ , a las concentraciones utilizadas en la clínica el bloqueo de la conducción nerviosa no se acompaña de alteraciones en la repolarización o en el potencial de reposo (26).

A niveles electrofisiológicos los anestésicos locales no modifican el potencial de reposo, disminuyen la velocidad de despolarización y por lo tanto, la velocidad de conducción, al bloquear el canal en su forma inactiva, alargan el periodo refractario; como consecuencia el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésicos, hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción del anestésico local con el canal es reversible y termina cuando su concentración cae por debajo de un nivel crítico (concentración bloqueante mínima) (26).

Los anestésicos, a concentraciones superiores a las necesarias para bloquear específicamente los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes del voltaje, pueden interactuar de forma similar a los anestésicos generales, originando alteraciones conformacionales que interfieren en el funcionamiento de canales iónicos, llegando a reducir la permeabilidad del nervio para los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  en la fase de reposo. Este mecanismo es particularmente relevante para la benzocaina (26).

Por su parte los anestésicos disociativos como la quetamina bloquean los canales del receptor NMDA lo que conlleva probablemente a la terminación en la médula espinal.

- **Droga antiepilépticas.**

Orto grupo de fármacos son las drogas antiepilépticas: carbamazepina, gabapentina y ocasionalmente fenitoína. Estos fármacos se utilizan de manera efectiva

en el dolor neuropático. La carbamazepina y fenitoína actúan sobre los canales dependientes del voltaje. La gabapentina se une a la subunidad  $\alpha 2\delta$  del canal de Ca tipo L.

## 1.6 Evaluación de la actividad analgésica.

### 1.6.1. Técnicas “*in vitro*”.

Las técnicas más usadas “*in vitro*” son los ensayos de unión a receptores opioides empleando péptidos sintéticos marcados y las técnicas electrofisiológicas o de Patch Clamp.

Los primeros son específicos para cada subtipo de receptor opioide y se realizan en proteínas de membrana de células CHO (células de ovario de hámster) y también en preparaciones de cerebro. Este ensayo emplea péptidos marcados con radioligandos, por ejemplo (1) DPDPE para el receptor delta, el [ $^3\text{H}$ ] DAGO y el [ $^3\text{H}$ ] U69593 para el receptor  $\mu$  y el [ $^3\text{H}$ ] bremazocina y [ $^3\text{H}$ ]naltridona para el  $\kappa$ . Los experimentos de unión a receptores opioides se llevan a cabo en buffer para garantizar un pH=7.5 con inhibidores de proteasa y se determina finalmente los valores de  $K_i$  de acuerdo a Cheng y Prusoff (27-30).

Por otra parte se han realizado numerosos estudios donde se miden “*in vitro*” los voltajes de sodio y potasio a través de los canales de membrana. Se conoce que los niveles extracelulares de K pueden aumentar significativamente cuando se produce un daño periférico o un estímulo tóxico, ello se debe a procesos de despolarización al inactivarse los canales de Na. Estos cambios en las corrientes de estos iones son determinados a través de técnicas como el “Patch o Voltage Clamp”. En dichas metodologías se emplean células como los ovocitos, se mide la conductancia de las células inyectadas y se comparan con un patrón (morfina). Es importante aplicar un potencial de acción fijo aproximadamente de -70mV en todos los casos. Finalmente se determina el % de activación a partir de las cuales se calcula las curvas dosis respuesta (31-33).

Además se refieren otras técnicas “*in vitro*” donde se evalúan la influencia de diferentes compuestos sobre dianas vinculadas al dolor como son las cicloxigenasas y diferentes interleuquinas. A partir de estos resultados es posible explicar el mecanismo a través del cual ejercen su efecto analgésico diversos compuestos.

### 1.7 Método computacional y análisis quimiométrico de los datos.

Los estudios QSPR/QSAR, de sus siglas en inglés, Quantitative Structure-Property Relationships/Quantitative Structure-Activity Relationships o en español, Relaciones Cuantitativas Estructura-Propiedad/Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad, constituyen enfoques cuantitativos orientados a encontrar relaciones entre la estructura molecular y las propiedades/actividades moleculares medidas o calculadas. Los estudios QSPR/QSAR datan desde el año 1868 y desde entonces se han aplicado a la modelación de disímiles propiedades moleculares de naturaleza física, química y biológica (34). Este análisis puede definirse como una aplicación de métodos matemáticos y estadísticos al problema de encontrar una ecuación empírica de la forma  $Y_i = f_i(X_1, X_2, \dots, X_n)$ , donde  $Y_i$  son las propiedades y/o actividades biológicas de la molécula, y  $X_1, X_2, \dots, X_n$  son propiedades estructurales experimentales o calculadas (*descriptores moleculares*) de los compuestos. El objetivo más usual de este análisis es incrementar el entendimiento del sistema biológico bajo investigación o predecir la propiedad estudiada a un objeto (compuesto) no utilizado en la obtención del modelo.

Los Descriptores o Índices Moleculares (DMs o IMs) juegan un papel fundamental y en la actualidad se definen como: el resultado final de un procedimiento lógico-matemático el cual transforma la información química, codificada dentro de una representación simbólica de una molécula, en un número (o conjunto de estos) útil (útiles) o en el resultado de alguno de los experimentos ya estandarizados (35). En la actualidad, existe un gran número de *descriptores moleculares* (DMs) que pueden ser usados en estudios QSAR (35). La naturaleza de los DMs, depende de cual haya sido el proceder utilizado para la definición de los mismos, pudiendo tener en cuenta rasgos topológicos (que aquí llamaremos bidimensionales o 2D), geométricos (3D), y electrónicos de las moléculas. En el presente trabajo se utilizaron para la parametrización de la estructura molecular los índices no estocásticos y estocásticos basados en relaciones de enlace, los cuales serán descritos a posteriormente.

Los principios de la metodología QSAR pueden describirse mediante los siguientes pasos comunes: 1) Formulación del problema, en la cual se determina el objeto de análisis y el nivel de información requerido; 2) Parametrización cuantitativa de la estructura molecular de los compuestos químicos orgánicos/secuencia de

biopolímeros; 3) Medición de la propiedad de interés (efectos biológicos u otros); 4) Elección del tipo de modelo QSAR que se va a desarrollar; 5) Selección de los compuestos (diseño estadístico de la serie); 6) Análisis matemático de los datos y validación interna y externa de los modelos obtenidos; 7) Interpretación de los resultados y aplicación de los modelos desarrollados al diseño/descubrimiento de un nuevo compuesto líder, desarrollando procedimientos de cribado virtual. Sin embargo, el desarrollo de cualquier estudio QSPR/QSAR, es un ciclo iterativo (36).

### 1.7.1 Método Computacional

En esta sección describiremos de forma resumida los aspectos fundamentales de los DMs 2D (bi-dimensional), implementados en el programa *TOMOCOMD-CARDD*, que fueron utilizados en este trabajo. Una discusión más extensa sobre el formalismo matemático de estos DMs puede ser revisada en la literatura internacional que se refiere (37). Este método codifica la estructura molecular a través de aplicaciones matemáticas con el propósito de calcular estas funciones algebraicas basadas en enlace.

#### 1.7.1.1 Descriptores *TOMOCOMD-CARDD* basados en relaciones entre enlaces químicos.

En la actualidad, varios índices moleculares que han sido originalmente definidos teniendo en consideración relaciones entre átomos, han sido redefinidos o extendidos a DMs basados en relaciones entre enlaces químicos (aristas del grafo molecular). Así por ejemplo, se pueden citar la definición de los índices del “estado electrotopológico de los enlaces” basado en la idea original de estos DMs a nivel atómico (38). Los índices del estado electrotopológico de los enlaces mejoraron un 25% los resultados obtenidos con sus análogos de átomos en la descripción de la temperatura de ebullición de 372 alcanos, alcoholes y cloroalcanos (38). Por otra parte, hasta hace pocos años la matriz de adyacencia entre aristas del grafo molecular, **E**, había tenido poca atención en química grafo-teórica. No obstante, en la última década Estrada y colaboradores (36) han redescubierto esta matriz como una fuente de nuevos DMs basados en relaciones de enlaces, fundamentalmente aplicando los algoritmos establecidos para calcular los índices atómicos. En este sentido, el índice  $\epsilon$  fue introducido por este autor usando la invariante de Randić (39, 40). De igual manera, los “momentos espectrales de enlaces” definidos en analogía a los momentos

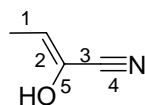
propuestos para la matriz de adyacencia entre átomos por Gutman, fueron propuesto por este investigador lográndose adecuados resultados en la descripción de varias propiedades de compuestos orgánicos (40, 41).

Recientemente, Marrero Ponce y colaboradores (42), definieron nuevos DMs aplicando relaciones de enlaces químicos a las invariantes definidas para átomos, o sea índices lineales, cuadráticos y bilineales de enlaces no estocásticos y estocásticos. En estos trabajos se propone una nueva relación de enlaces que fue denominada “matriz *estocástica* de adyacencia entre enlaces” y una nueva forma de codificar información química a partir de una representación vectorial de cada molécula usando “vectores moleculares de enlaces” pesados con diferentes etiquetas de enlace químicos.

### 1.1.2 “Background” sobre la matriz de adyacencia entre enlaces del grafo molecular y nuevas relaciones de enlaces: Matriz estocástica de adyacencia entre enlaces químicos

La matriz de adyacencia entre aristas o enlaces químicos (designada como  $\mathbf{E}$ , y que en este trabajo denominaremos matriz de enlaces no estocástica) es una matriz cuadrada y simétrica cuyos elementos  $e_{ij}$  son iguales a 1 si y solo si  $i$  es adyacente a  $j$  ( $i$  y  $j$  aristas del grafo) (40). Dos aristas son adyacentes si son incidentales a un vértice común. Finalmente es importante destacar que la suma de la  $i$ -ésima fila (o columna) de  $\mathbf{E}$  es denominada como grado del enlace (o arista)  $i$ ,  $\delta(e_i)$  (39, 40). Usando esta definición, recientemente Marrero Ponce y colaboradores (42), introdujeron una nueva relación para el grafo molecular. Esta fue denominada *Matriz estocástica de adyacencia entre enlaces químicos*,  $\mathbf{E}^k$ , la cual puede ser obtenida directamente de  $\mathbf{E}^k$ . Los elementos de esta matriz,  ${}^k es_{ij}$ , son definidos según la siguiente ecuación:

$${}^k es_{ij} = \frac{{}^k e_{ij}}{{}^k SUM(E^k)_i} = \frac{{}^k e_{ij}}{{}^k \delta(e)_i} \quad (1.1)$$



$$\begin{aligned}
 E^0 = ES^0 &= \begin{bmatrix} 1 & & & & \\ & 1 & & & \\ & & 1 & & \\ & & & 1 & \\ & & & & 1 \end{bmatrix} & E^1 &= \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} & E^2 &= \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 3 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 3 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 2 \end{bmatrix} & E^3 &= \begin{bmatrix} 0 & 3 & 1 & 1 & 1 \\ 3 & 2 & 5 & 1 & 4 \\ 1 & 5 & 2 & 3 & 4 \\ 1 & 1 & 3 & 0 & 1 \\ 1 & 4 & 4 & 1 & 2 \end{bmatrix} \\
 ES^4 &= \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0.33 & 0 & 0.33 & 0 & 0.33 \\ 0 & 0.33 & 0 & 0.33 & 0.33 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0.5 & 0.5 & 0 & 0 \end{bmatrix} & ES^2 &= \begin{bmatrix} 0.33 & 0 & 0.33 & 0 & 0.33 \\ 0 & 0.5 & 0.16 & 0.16 & 0.16 \\ 0.16 & 0.16 & 0.5 & 0 & 0.16 \\ 0 & 0.33 & 0 & 0.33 & 0.33 \\ 0.16 & 0.16 & 0.16 & 0.16 & 0.33 \end{bmatrix} & ES^3 &= \begin{bmatrix} 0 & 0.5 & 0.16 & 0.16 & 0.16 \\ 0.2 & 0.13 & 0.33 & 0.06 & 0.26 \\ 0.06 & 0.33 & 0.13 & 0.2 & 0.26 \\ 0.16 & 0.16 & 0.5 & 0 & 0.16 \\ 0.083 & 0.33 & 0.33 & 0.083 & 0.16 \end{bmatrix}
 \end{aligned}$$

**Figura 7. Estructura química de la molécula 2-hidroxi-but-2-enonitrilo y matrices de adyacencia entre enlaces no estocásticas (E) y estocásticas (ES) que la caracterizan.**

donde,  ${}^k e_{ij}$  son los elementos de la  $k$ -ésima potencia de **E** y SUM de la  $i$ -ésima fila de  $\mathbf{E}^k$  es el *grado de enlace de orden k* del enlace  $i$ ,  ${}^k \delta(e)_i$ . Note que esta matriz cumple con las características de una *matriz estocástica* (43).

En forma paralela al desarrollo del vector molecular basado en la codificación de la información química de los núcleos atómicos que están presentes en la molécula,  $\bar{x}$ , se ha propuesto una extensión a un vector con información de los enlaces de la molécula,  $\bar{w}$ . Los componentes ( $w$ ) de  $\bar{w}$  son valores numéricos, los cuales representan alguna propiedad estándar de enlace (etiqueta de enlace). Este procedimiento permite codificar moléculas orgánicas tales como el 2-hidroxi-but-2-enonitrilo a través del siguiente vector molecular de enlace  $\bar{w} = [w_{\text{Csp3-Csp2}}, w_{\text{Csp2=Csp2}}, w_{\text{Csp2-Osp3}}, w_{\text{H-Osp3}}, w_{\text{Csp2-Csp}}, w_{\text{Csp=Nsp}}]$  (ver Figura 7). Diversos tipos de propiedades del enlace químico pueden ser usadas con el propósito de codificar cada enlace dentro de la molécula. Muchos de los pesos o etiquetas de enlace que pueden usarse tienen significado físico-químico tales como la distancia de enlace estándar, el momento dipolo de enlace (44, 45) o alguna expresión matemática que involucre etiquetas de átomos. En este caso, para caracterizar cada enlace se utiliza en siguiente parámetro:

$$w_i = x_i/\delta_i + x_j/\delta_j \quad (1.2)$$

En esta expresión,  $x_i$  significa una determinada propiedad del átomo  $i$  el cual está enlazado al átomo  $j$ .  $\delta_i$  es el grado del vértice  $i$ . Al igual que en  $\bar{x}$ , cada escala de

propiedad de enlace define vectores moleculares de enlace ( $\bar{w}$ ) alternativos que caracterizar cada molécula.

### 1.7.1.3 Definición de los índices cuadráticos, bilineales y lineales basados en relaciones de enlaces químicos

La definición de los índices cuadráticos, lineales y bilineal de enlace está basada fundamentalmente en las matrices de adyacencia entre enlaces no estocásticas y estocásticas y en la codificación de la información química a través de un vector molecular de enlace. Cada uno de estos dos componentes ya ha sido descrito en las secciones anteriores. No obstante, estos DMs de enlace son calculados utilizando el mismo enfoque matemático y ecuaciones que los DMs basados en relaciones de átomo. Por tanto, a continuación solo mostraremos de forma resumida las principales ecuaciones sobre las extensiones de los índices cuadráticos, bilineales y lineales a relaciones de enlace. Estas ecuaciones se muestran a continuación:

*Índices cuadráticos de enlace (no estocásticos y estocásticos)*

$$q_k(\bar{w}) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m {}^k e_{ij} w^i w^j = [\mathbf{W}]^t \mathbf{E}^k [\mathbf{W}] \quad (1.3)$$

$${}^s q_k(\bar{w}) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m {}^k es_{ij} w^i w^j = [\mathbf{W}]^t \mathbf{E}^s \mathbf{S}^k [\mathbf{W}] \quad (1.4)$$

*Índices bilineales de enlace (no estocásticos y estocásticos)*

$$b_k(\bar{w}, \bar{u}) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m {}^k e_{ij} w_i u_j = [\mathbf{W}]^t \mathbf{E}^k [\mathbf{U}] \quad (1.5)$$

$${}^s b_k(\bar{w}, \bar{u}) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m {}^k es_{ij} w_i u_j = [\mathbf{W}]^t \mathbf{E}^s \mathbf{S}^k [\mathbf{U}] \quad (1.6)$$

*Índices lineales de enlace (no estocásticos y estocásticos)*

$$f_k(\bar{w}_i) = \sum_{j=1}^m {}^k e_{ij} w_j = [\mathbf{W}^i]^k = \mathbf{E}^k [\mathbf{W}] \quad (1.7)$$

$${}^s f_k(\bar{w}_i) = \sum_{j=1}^m {}^k es_{ij} w_j = [\mathbf{W}^i \mathbf{S}^i]^k = \mathbf{E}^s \mathbf{S}^k [\mathbf{W}] \quad (1.8)$$

donde  $m$  es el número de enlaces en la molécula,  $w^i, \dots, w^j$  son las coordenadas de  $\bar{w}$  en el sistema de bases canónicas (en el caso de índices bilineales de enlace,  $u_1, \dots, u_m$  se refiere a las coordenadas de  $\bar{u}$  en el mismo sistema de vectores bases en el que esta expresado  $\bar{w}$ , o sea el sistema canónico) y  ${}^k e_{ij}$  [ ${}^k es_{ij}$ ] son los elementos de las

$k$ -ésimas matrices de adyacencia entre enlaces no estocásticas [estocásticas]. Todas estas familias de DMs de enlace pueden ser definidas matricialmente según se muestran en su respectiva ecuación, en donde  $[W]$  es el vector de coordenadas de  $\bar{w}$  en el sistema de bases canónicas (una matriz fila,  $1 \times m$ ),  $[W]^t$  es la matriz transpuesta de  $[W]$  (una matriz columna,  $m \times 1$ ) y  $\mathbf{E}^k$  y  $\mathbf{ES}^k$  son las  $k$ -ésimas matrices de adyacencia entre enlaces no estocásticas y estocásticas, respectivamente. Las definiciones locales de cada uno de estos DMs de enlace pueden ser obtenidas al igual que para los índices basados en relaciones de átomos y su cálculo puede ser derivado por analogía.

## 1.8 Análisis Quimiométrico de los datos

El término *quimiometría*, surgió en la década del 70 y se define como la disciplina química que utiliza métodos estadísticos y matemáticos para seleccionar y optimizar los métodos analíticos y preparativos, así como procedimientos para el análisis e interpretación de los datos (46).

### 1.8.1 Métodos de Clasificación

Se utilizan para la asignación de objetos a una de varias clases basado en una regla de clasificación. Son métodos de aprendizaje supervisado, pues se “aprende” a partir de una serie de casos con variables predictivas y función “objetivo” o variable dependiente también conocida (esta serie de entrenamiento es el “maestro o supervisor”). Tal es el caso también del clásico método de regresión; solo que en los problemas de clasificación la función objetivo o variable dependiente es discreta (nominal u ordinal), i.e. es una clase. El objetivo de tales técnicas es calcular una regla de clasificación (y, posiblemente, límites de clases, o probabilidades de pertenencia a una clase), basados en los objetos de la serie de entrenamiento y aplicar esta regla para asignar una de estas clases, a objetos de clases previamente desconocidas (47, 48). Los Métodos de Clasificación son apropiados para modelar varias respuestas QSAR, como por ejemplo: compuestos activos/no-activos, compuestos de toxicidad baja/mediana/alta, compuestos mutagénicos/no-mutagénicos, etc.

Los Métodos de Clasificación de origen estadístico más populares son: Análisis Discriminante Lineal o LDA, de sus siglas en inglés, Linear Discriminant Análisis; Análisis Discriminante Cuadrático o QDA, de sus siglas en inglés, Quadratic Discriminant Analysis; Análisis Discriminante Regularizado o RDA, de sus siglas en inglés, Regularized Discriminant Analysis;  $K$ -ésimos Vecinos más Cercanos o KNN,

**Leyanis Domínguez:** *Identificación Computacional y Corroboración experimental*. . . . .

de sus siglas en inglés, Kth Nearest Neighbours; Métodos de Árboles de Clasificación o CTM, de sus siglas en inglés, Classification Tree Methods (también conocidos en la literatura como DT, acrónimo de Decision Trees); Regression Decision Trees potentes árboles de decisión cuyas hojas finales no definen una clase para un segmento de la población, sino una ecuación de regresión, por ejemplo logística para clasificar a los elementos de ese segmento, los Clasificadores de Función Potencial o PFC, de sus siglas en inglés, Potencial Function Clasifiers; los Clasificadores Medios más Cercanos o NMC, de sus siglas en inglés, Nearest Mean Classifiers y los Clasificadores Medios más Cercanos Ponderados o WNMC, de sus siglas en inglés, Weighted Nearest Mean Classifiers.

Se pueden encontrar además varios métodos de clasificación o de análisis supervisado dentro de la Inteligencia Artificial, en particular las redes neuronales, con muchas posibilidades de aplicación en nuestro campo por su capacidad de tratar problemas con niveles mucho más libres de las variables predictivas y cuya función objetivo representa combinaciones esencialmente no lineales de ellas difíciles de representar por una ecuación de regresión, por complicado que se plantee el modelo no lineal de la misma. Las redes Neuronales Artificiales (ANN, de sus siglas en inglés, Artificial Neural Networks) representan un conjunto de métodos matemático-computacionales, modelos y algoritmos diseñados para imitar los métodos de adquisición del conocimiento y procesamiento de la información del cerebro humano. Las ANNs son especialmente apropiadas para tratar con relaciones y tendencias no-lineales y se han propuesto para enfrentar una gran variedad de problemas tales como: la exploración de datos, reconocimiento de patrones, modelación de respuestas continuas y categorizadas, problemas de respuesta múltiple, etc (49-51).

Se plantea que no es posible lograr con un único clasificador la respuesta óptima y se plantea entonces la necesidad de “multiclasificadores” que combinen de alguna manera, las respuestas de varios clasificadores (52). La calidad de los modelos de clasificación se evalúa por los parámetros de clasificación, para ambos, para propósitos de ajuste y predicción (36). Existe toda una teoría, y técnicas concretas para el análisis y la comparación de diferentes modelos de clasificación ante problemas específicos (53). En nuestro caso desarrollamos como clasificador el Análisis Discriminate Lineal (ADL)

### 1.8.2 Análisis Discriminante Lineal (ADL) para la Predicción de la Actividad.

La calidad y tipo de datos biológicos es un factor importante para seleccionar el método estadístico apropiado para desarrollar los modelos QSAR. Un gran número de pruebas biológicas producen resultados discretos, por ejemplo, activo o inactivo, o +, +, 0, -, - . El ADL es una *técnica de clasificación y asignación de un individuo (compuesto) a un grupo (activo o inactivo) conocidas sus características* (54). En esta se dispone de una serie de grupos definidos *a priori*, con una serie de observaciones para cada individuo referidas a un conjunto de variables relevantes. En base a esta información se llega a calcular una *función discriminante* (FD). La FD es una ecuación lineal con una variable dependiente que representa la pertenencia a un grupo. *Combinaciones lineales* de variables independientes, sirven de base para clasificar a los individuos entre los grupos.

### 1.8.3 Estimación de los Coeficientes.

La información que contienen todas las variables independientes se analiza conjuntamente para obtener los coeficientes. Se trata de conseguir un promedio ponderado de las variables independientes para obtener una puntuación que permita distinguir entre grupos. En realidad, dados dos grupos de compuestos, uno activo y otro inactivo dos funciones de clasificación,  $D_1$  y  $D_2$  son obtenidas (54, 55).

$$D_1 = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_3X_3 + \dots \quad (1.9)$$

$$D_2 = a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_3X_3 + \dots \quad (1.10)$$

Los coeficientes,  $a_i$  y  $b_i$ , son los llamados *pesos discriminantes* y se obtienen por el procedimiento de *regresión múltiple*. Esta función describe una línea, un plano o en general, una superficie (hiperplano) entre los grupos. La diferencia de las dos *funciones de clasificación* de cada uno de los grupos es la llamada FD,  $D_{12}$ .

$$D_{12} = D_1 - D_2 \quad (1.11)$$

### 1.8.4 Matriz de Clasificación.

La tabla que muestra los resultados de la *clasificación* con la FD se denomina *matriz de clasificación* o *de confusión*. Esta tabla provee el *porcentaje de casos bien clasificados* para cada grupo y de forma total. La evaluación de la función para todos los individuos que sirven de base para el análisis es también un criterio a considerar en la validación de la FD. Usualmente se exige que el porcentaje de casos bien

clasificados no sea inferior a un 75 %, para que el criterio de clasificación sea considerado como aceptable (54).

### 1.8.5 Significación de la Función Discriminante (FD).

La hipótesis nula en el ADL puede formularse así: *no existen diferencias significativas entre las medias de las puntuaciones discriminantes de los grupos*. Una de las pruebas para comprobar la hipótesis estadística anterior se basa en la lambda ( $\lambda$ ) de Wilks. En el caso de solo dos grupos, la  $\lambda$  es (54).

$$\lambda = \frac{SC_{\text{intragrupos}}}{SC_{\text{total}}} \quad (1.12)$$

donde  $SC$  es la *variabilidad*, por ejemplo,  $SC_{\text{intragrupos}}$  es la *variabilidad intragrupos*.

Este valor representa la porción de la varianza total de las puntuaciones discriminantes que no ha sido explicada por la diferencia entre grupos. La  $\lambda$  toma valores entre 0 y 1. Mientras menor es la  $\lambda$  de Wilks, mayor es la diferencia entre las medias de las puntuaciones discriminantes de los grupos y esto indica el rechazo de la hipótesis nula. Es importante recalcar que aunque una  $\lambda$  sea significativa no puede interpretarse como una indicación de la eficacia de la FD. Lo único que prueba es que existen diferencias entre las medias. Pero diferencias pequeñas entre los grupos pueden ser estadísticamente significativas y en cambio no permitir una buena *discriminación* entre grupos. Evidentemente, si la lambda no es significativa la *discriminación* no será posible (54). La existencia de los grupos de poblacionales se comprueba a través de diferentes ensayos entre los que se encuentra el *Cuadrado de la Distancia de Mahalanobis*,  $D^2$ , el cual mide la distancia al cuadrado entre los centroides de dos poblaciones. Sean  $p$  poblaciones de  $n_1, n_2, \dots, n_p$ , individuos cada una. En cada población se conocen  $v$  variables,  $x_1, x_2, \dots, x_v$ . A cada población le corresponde una matriz de observaciones. Se dispone por tanto de  $p$  matrices de  $nxv$ . A partir de estos datos, y en notación matricial, Mahalanobis define la distancia entre los centroides de los grupos  $p$  y  $q$  por:

$$D_{pq}^2 = (\mu_p - \mu_q)' \Sigma^{-1} (\mu_p - \mu_q) \quad (1.13)$$

siendo  $\mu_p$  y  $\mu_q$  los vectores columna que contienen las medias de las variables de los grupos respectivos.  $\Sigma^{-1}$  es la inversa de la matriz de varianzas-covarianzas

intragrupos de los dos grupos conjuntamente. La prima (‘) indica la matriz transpuesta. A partir de la  $D^2$  se puede estimar la  $F$  de Fischer y utilizarla como prueba de contraste:

$$F = D^2 \frac{n_p n_q (n_p + n_q - v - 1)}{(n_p + n_q)(n_p + n_q - 2)v} \quad (1.14)$$

### 1.8.6 Criterios de Selección de Variables.

Existen diversos criterios de selección de variables, los principales son los siguientes:

- a) todas las variables se entran simultáneamente siempre que *satisfagan el criterio de tolerancia*
- b) se selecciona la variable que *minimice la lambda de Wilks*
- c) se selecciona la variable que *maximice la  $D^2$  de Mahalanobis entre los grupos más próximos*
- d) se selecciona la variable que *maximice la menor  $F$  entre pares de grupos*
- e) se selecciona la variable que *minimice la suma de la variación no explicada entre grupos.*

### 1.8.7 Selección del Número Óptimo de Predictores. Principio de la Parsimonia.

La exactitud de un modelo de clasificación aumenta en la medida en que se añaden variables a la ecuación; pero a partir de cierto punto el incremento de esta para cada nueva variable que se añade, es insignificante. Un buen modelo no debe presentar ni demasiadas variables, ni debe olvidar las que sean verdaderamente relevantes. Es decir, debe cumplir el principio de la *parsimonia*, según el cual un fenómeno debe ser descrito con el número mínimo de elementos posibles.

Diversos procedimientos se han propuesto para seleccionar el número óptimo de variables a incluir en la ecuación, como por ejemplo la ‘forward selection’, ‘backward elimination’ y ‘stepwise selection’ (54). Este último método es el más utilizado (es una combinación de los dos anteriores) y sigue un proceso de selección de variables paso a paso.

### 1.8.8 Análisis de Conglomerados (CA, de sus siglas en inglés, Cluster Analysis)

Además de las técnicas de aprendizaje supervisado, se utilizan técnicas de aprendizaje no supervisado, en la cual se conforman “clases” a partir de variables

predictivas conocidas sin que haya un conocimiento previo (maestro o supervisor) sobre la clase a que pertenece cada instancia, a veces, ni siquiera, sobre el número de clases a considerar. Se trata de “agrupar” o mas bien “separar en grupos”, a instancias similares entre sí y diferentes de otros grupos. Las técnicas estadísticas clásicas fueron denominadas técnicas de detección de “agrupamientos” o de “conglomerados”, en inglés, clustering.

Estos métodos representan un caso especial del análisis exploratorio de datos, enfocados a agrupar objetos similares en el mismo conglomerado y objetos menos similares en conglomerados diferentes (56,57). El Análisis de Conglomerados esta basado en la evaluación de la similitud/disimilitud de todos los pares de objetos del conjunto de datos. Esta información se reúne en la matriz de similitud o en la matriz de distancia de datos.

Los métodos estadísticos de análisis de conglomerados incrementan indefinidamente su variedad por dos factores: las infinitas posibles formas de considerar las “distancias” o “similitud” entre casos y las formas de “aglomerar”. Las distintas variantes de distancias son objeto de muchas investigaciones actuales. Los métodos de aglomerar más populares son los Métodos Aglomerantes Jerárquicos (i.e. de Unión Promedia, de Unión Completa, de Unión Simple, de Unión Promedia Ponderada, etc.), los cuales son más ampliamente usados que los Métodos Divisivos Jerárquicos. Otros métodos populares son los Métodos no-Jerárquicos, tales como el Método de las K-Medias y el Método de Jarvis-Patrick.

Las técnicas de Análisis Factorial, en particular el Análisis de Componentes Principales (PCA) y el Análisis de Componentes Principales Categóricos, son métodos “traspuestos” al análisis de clusters. En lugar de unir casos en clusters ellos unen variables en “factores”, “dimensiones”, “constructos”, “variables latentes” o “componentes principales”, de manera que se reduce el número de variables a considerar a la vez, sustituyéndolas por estas nuevas variables, no directamente observables, pero que expresan las dimensiones principales de la muestra y mantienen la mayor parte de la varianza de la misma (58).

### **1.8.9 Validación Estadística de los Modelos QSAR.**

La significación estadística de la FD obtenida con el ADL debe ser probada analizando la  $\lambda$  de Wilks y la  $D^2$  de Malahanobis, aunque según Kier, la calidad de la FD puede evaluarse de tres formas diferentes: (59)

**Leyanis Domínguez:** *Identificación Computacional y Corroboración experimental.*.....

- 1) comparación del valor de  $F$  con el valor tabulado,
- 2) determinación de casos bien clasificados en la serie de entrenamiento (SE) y
- 3) validación externa.

Además, los métodos de *validación cruzada* también pueden aplicarse a este tipo de modelos. Ogino y col. han propuesto otro enfoque para seleccionar la mejor FD, la cual se selecciona teniendo en cuenta el análisis de la combinación de dos criterios: (60).

- 1) una combinación de variables que minimice el número de compuestos mal clasificados,
- 2) el empleo del número menor de variables, y
- 3) la colinealidad entre las variables independientes es minimizada.

Cuatro herramientas pueden ser utilizadas para acceder a la validación de los modelos QSAR obtenidos por RLM y la mayoría de estas pueden también extrapolarse a la validación de los modelos obtenidos con el ADL (46).

- 1) *Aleatorización* de la variable respuesta (*Y- Randomización*),
- 2) *validaciones cruzadas*,
- 3) *división* de la data de compuestos en serie de entrenamiento (SE) y en serie de predicción (SP)
- 4) confirmación del *poder predictivo* utilizando SP 'externas'.

### 1.9 Regulaciones de los Métodos QSAR

Las políticas recientes para el desarrollo de nuevos compuestos químicos, está poniendo un desafío enorme en los QSAR, y ha surgido la necesidad de desarrollar una guía internacional para la aceptación de las buenas prácticas en la modelación QSAR, con el animo de promover la disponibilidad de QSARs validos para su uso regulatorio en toxicología, y mas recientemente en la identificación de actividades biológicas (61).

En noviembre del 2004, los países miembros de la OECD (siglas acrónimas en ingles de Organization for Economic Cooperation and Development) adoptaron cinco principios para la validación de modelos QSAR para principios regulatorios, los cuales son conocidos actualmente como los Principios de la OECD para la Validación de los QSAR. De acuerdo con estos principios, y en aras de facilitar su consideración

para principios regulatorios, un modelo QSAR debería ser asociado con la siguiente información:

1. Un punto de medición definido.
2. Un algoritmo no ambiguo.
3. Un dominio de aplicación definido.
4. Medidas apropiadas de bondad de ajuste, robustez y predictibilidad.
5. Una interpretación mecanística, si es posible.

El aspecto 3 de estos principios de la OECD, el dominio de aplicación (DA), es de una importancia considerable en las tres fases del ciclo de vida de un QSAR (desarrollo, validación y aplicación). Este concepto debe ser aplicado durante el desarrollo del modelo para asegurar que el dominio es definido lo más ampliamente posible para un nivel deseado de predictibilidad. En general un modelo debe ser generalmente construido con una gran aplicabilidad, sacrificando en alguna medida el nivel de predictibilidad, (modelos globales) o en otro caso, modelos con poca aplicabilidad y una gran predictibilidad (modelos locales), estos últimos por ejemplo, para clases específicas de compuestos químicos.

Un problema crucial de cualquier estudio QSAR es la identificación del dominio de aplicación (DA) de un modelo de clasificación o de regresión. Pues, en efecto solo son validas las predicciones para aquellos compuestos que estén dentro del dominio de aplicación. El DA es aquella región teórica en el espacio químico, definido por los descriptores del modelos y la respuesta modelada, y por todo esto a su vez por la naturaleza de los compuestos de la serie de entrenamiento, representado en cada modelo por descriptores moleculares específicos. Se puede decir por lo tanto, que el DA de un modelo QSAR es “el rango dentro del cual es tolerada una nueva molécula (62). El dominio de aplicación de un modelo QSAR es la respuesta y el espacio químico estructural en el cual el modelo realiza predicciones con una fiabilidad dada, por ejemplo, un compuesto registrado en REACH (Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals) que se encuentre dentro del DA del modelo.

Por lo que no se puede pretender extrapolar el uso de los modelos QSAR para aquellos tipos de compuestos que están fuera del dominio de aplicación (63). Actualmente, existen varios enfoques para evaluar el DA de los modelos QSAR (64). Para la RLM (Regresión Lineal Múltiple), es usado el *leverage* ( $h$ ), una medida basada en distancias. A través del enfoque del *leverage* (65) es posible verificar si un nuevo compuesto esta dentro del dominio de aplicación del modelo, el valor de  $h$  (65)

de un compuesto mide la influencia de este en el modelo. Los valores de *leverage* pueden ser calculados para los compuestos de la SE y nuevos compuestos. En el primer caso, son útiles para encontrar aquellos compuestos que influyen los parámetros del modelo, y que lo convierten en un modelo inestable. En el segundo caso, son útiles para chequear el dominio de aplicación del modelo (62, 66). El *leverage* crítico es el valor de corte realizado para el modelo en una base de datos. Valores por encima de este *leverage* crítico son considerados no fiables. Solo las estructuras químicas predichas que pertenezcan al dominio de aplicación deben ser propuestas.

### 1.10 Métodos de Cribado Virtual Basados en Ligandos

La identificación de nuevos compuestos con una actividad farmacológica determinada es uno de los pasos críticos en el proceso de descubrimiento de fármacos. Estos nuevos compuestos se consideran como cabeza de serie si al menos un grupo de estas moléculas están estructuralmente relacionadas alrededor de un mismo núcleo base y la mayoría de ellas presenta la actividad bajo estudio. Una vez identificado este compuesto cabeza de serie comienza el proceso de optimización del líder, cuyo objetivo es mejorar su eficacia terapéutica: incremento de su potencia frente a una diana terapéutica (receptor), selectividad frente a dianas relacionadas, y la elucidación de sus propiedades absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) y de su toxicidad y efectos secundarios (67, 68).

El tamizaje de alta resolución (HTS por sus siglas en inglés), es una de las principales fuentes de obtención de nuevos compuestos líderes. El HTS requiere una quimioteca de cientos de miles de compuestos y un método de ensayo de actividad (69). Además, la introducción de la química combinatoria ha permitido que el tamaño de estas quimiotecas se incremente al orden de millones de compuestos.

Sin embargo, la realidad es que a pesar del uso de estas técnicas a gran escala, la tasa de descubrimiento de cabezas de series ha decaído (69), y pocos son los fármacos procedentes directamente de los resultados de HTS (70). Típicamente, 1 de cada 10,000 HTS activos alcanza este nivel y únicamente 1 de cada 10 de estos candidatos supera las pruebas clínicas convirtiéndose en fármaco.

Por ello, en años recientes las técnicas de cribado virtual han ganado en popularidad como una tecnología dinámica y lucrativa para probar nuevos compuestos tipo fármacos o de los llamados hits, los cuales son considerados en la literatura como

aquellos compuestos con valores de actividad por debajo de 10  $\mu\text{M}$ . Una efectiva interfaz entre los enfoques experimentales y computacionales es de gran importancia pues puede servir para guiar los procesos de síntesis y cribado de compuestos de una manera más racional (71).

El uso de técnicas de cribado virtual en bases de datos de la industria farmacéutica para la búsqueda de nuevos compuestos líderes se ha incrementado en los últimos años y, aunque sigue siendo menos usado que HTS durante el proceso de descubrimiento de compuestos líder, se afirma que llegará a reemplazarlo eventualmente. Entre los métodos disponibles, la búsqueda por similitud es uno de los métodos más baratos y ampliamente usados para seleccionar conjuntos de compuestos con potenciales actividades a partir de grandes bases de datos. Este método se basa en el principio de similitud, uno de los principios más importantes en el diseño racional de fármacos, el cual postula que los compuestos estructuralmente similares, deben tener las mismas propiedades físico-químicas, y biológicas, y por ende, pudieran tener efectos similares en los experimentos in vivo (72).

Las técnicas de cribado virtual pueden ser clasificadas según su modelado particular de reconocimiento molecular y el tipo de algoritmo usado en la base de datos investigada. Cuando disponemos de la estructura tridimensional del receptor (diana terapéutica), bien obtenida por métodos experimentales (cristalografía de rayos X o RMN tridimensional) o a través de la construcción de modelos moleculares, podemos abordar el diseño de fármacos sobre la base de esa estructura y definimos así a los llamados métodos directos (basados en la estructura). Si no disponemos de las estructuras, aún podemos utilizar éstas técnicas si obtenemos modelos por homología de suficiente confianza. En caso contrario, el diseño racional de fármacos se puede conseguir mediante métodos indirectos (basados en ligandos), que se basan en el análisis y comparación de propiedades moleculares y datos de afinidad por el receptor para moléculas conocidas, sin tener en cuenta la estructura de dicho receptor (73, 74). A menudo se combinan ambas aproximaciones, la basada en la estructura y la basada en ligandos, de manera que se intentan superar las limitaciones particulares de cada uno de estos métodos; no sólo a través de la comparación/complementación de los resultados obtenidos por cada uno de ellos, sino también incorporando la información procedente de uno en la metodología del otro (75). Existen reportes de varios ejemplos del uso de estas metodologías y la combinación entre varias de ellas en la búsqueda de nuevos compuestos líderes por cribado virtual (71). La principal restricción de los

métodos de Cribado Virtual (CV) es que, como se ha comentado, necesitan algún tipo de información previa acerca de los factores responsables de la actividad del fármaco. Sin embargo, cada vez se dispone de un mayor número de compuestos activos frente a familias de proteínas, se determinan secuencias de genes ligadas a determinadas proteínas y se incrementa el número de estructuras de proteínas resueltas experimentalmente, por rayos-X o por resonancia magnética nuclear tridimensional (3D-RMN). Además, desde un punto de vista teórico, se sigue avanzando en la comprensión de las interacciones proteína-ligando, aunque todavía los métodos no se encuentran lo suficientemente desarrollados. Básicamente, el problema reside en la implementación de modelos físicos válidos para analizar en un tiempo asequible cientos de miles de posibles compuestos (71).

En el presente trabajo utilizamos un método de cribado virtual basado en ligandos, a partir de compuestos nunca reportados con actividad inhibidora contra la tirosinasa para probar la capacidad predictiva de nuestro sistema multclasificador basado en modelos QSAR. Esto constituye una herramienta novedosa, pues anteriormente nunca ha sido aplicado a la predicción de series de compuestos en la búsqueda de actividad contra la enzima tirosinasa a partir de un cribado virtual de una base de datos de moléculas. La combinación posterior de estos resultados, junto con la aplicación de otros métodos de acoplamiento molecular, alineamiento y técnicas de similitud/diversidad molecular, puede incrementar la eficiencia de este proceso, el primer paso en el desarrollo de nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA).

### ***Conclusiones parciales del capítulo.***

El gran número de patologías vinculadas al dolor de alta incidencia como el cáncer y enfermedades osteomusculares hacen necesaria la búsqueda de fármacos analgésicos que traten las mismas con un mínimo de efectos adversos. La terapéutica tradicional involucra principalmente fármacos opioides y antiinflamatorios no esteroideos con un bajo índice terapéutico. Varias investigaciones se enfocan en la búsqueda de compuestos efectivos y seguros que interaccionen de manera específica con los receptores opioides o que bloqueen la cascada fisiológica del dolor. Se ha propuesto la utilización de métodos QSARs, pero estos están limitados a una cantidad pequeña de compuestos y aún es escasa la propuesta de nuevos núcleos bases con actividad analgésica. El mayor impacto de los métodos QSAR es su aplicación a una actividad biológica bien definida. Este es una de los primeros puntos propuestos por

## *Capítulo II: Materiales y Métodos*

### **2.1. Ensayos *in silico***

#### **2.1.1 Generalidades**

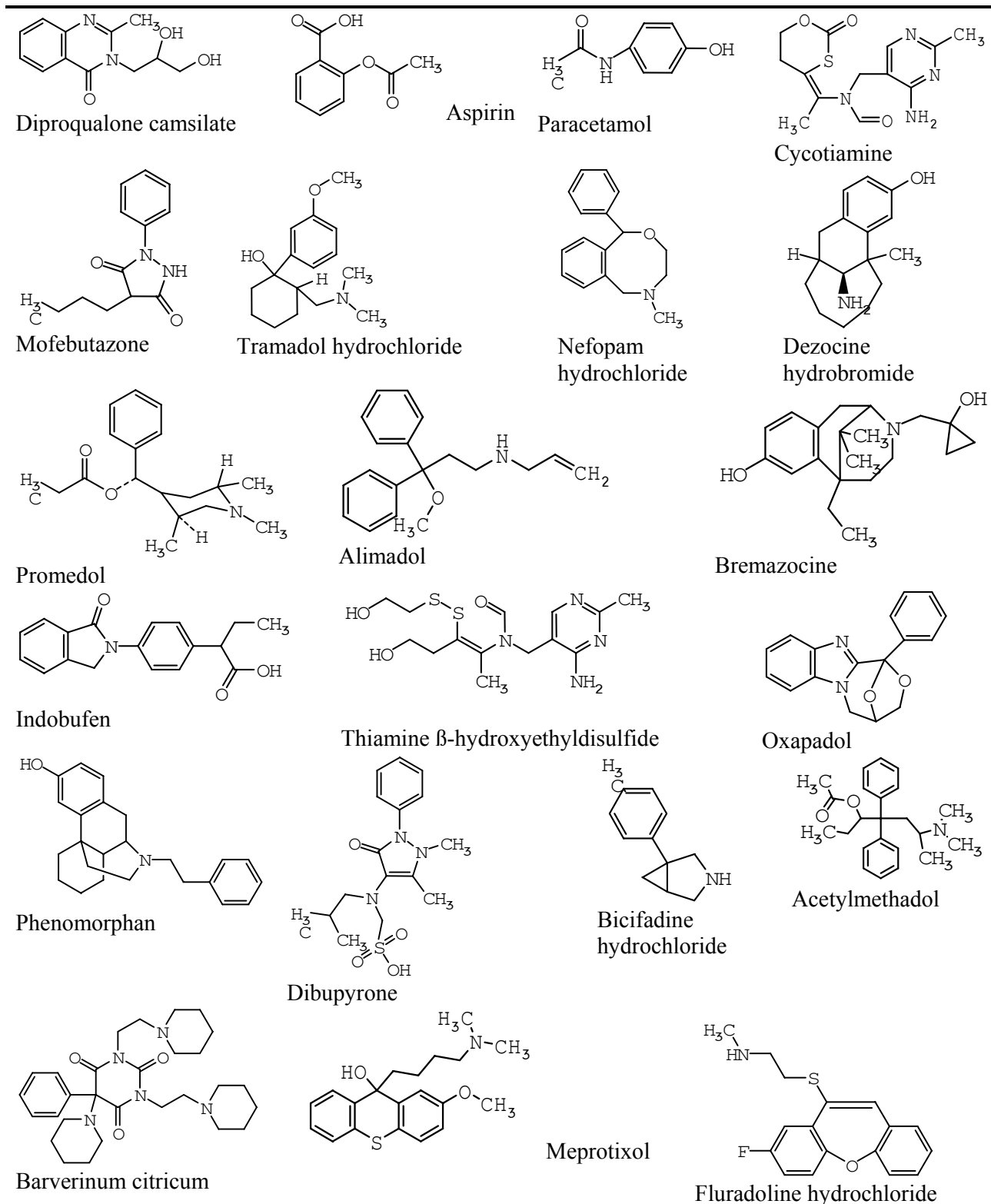
Todos los cálculos fueron efectuados en un ordenador personal PC Pentium-4 3.0 GHz. El módulo *CARDD* (siglas en inglés de Computer-Aided Rational Drug Design), implementado en el programa *TOMOCOMD* (76) (siglas en inglés de TOpological Molecular COMputer Design), fue usado para el cálculo de los descriptores moleculares (DMs). El análisis estadístico se efectuó empleando el paquete de procesamiento STATISTICA 6.0 para Windows (77). Los datos fueron almacenados y procesados utilizando el programa de Microsoft Excel 2002.

#### **2.1.2 Base de datos de los compuestos usados en la obtención de los modelos ADL-QSAR (Análisis Discriminante Lineal - *Quantitative Structure Activity Relationship*).**

La aplicabilidad y la representatividad del presente método depende de forma crítica de la selección de los compuestos que son utilizados como serie de entrenamiento (SE) para construir el modelo de clasificación. El aspecto más crítico en la construcción de la SE es garantizar la gran diversidad molecular de la data. Con el propósito de asegurar esta diversidad molecular hemos seleccionado una data compuesta por una adecuada cantidad de entidades moleculares, algunas reportadas como analgésicos y el resto con una serie de otros usos farmacológicos. La data de compuestos activos fue seleccionada considerando toda la representatividad de los diferentes núcleos estructurales (cabezas de serie o compuestos líderes) ver Anexo 1b. Una muestra de la diversidad estructural de la data de compuestos activos aparece en la figura 8.

El conjunto de compuestos inactivos fue construido de la siguiente forma. Se seleccionó aleatoriamente una gran base de datos de fármacos con diferentes usos farmacológicos. De este conjunto se seleccionaron al azar algunos representantes de cada actividad farmacológica. Estos fármacos incluyen, antivirales, antihipertensivos, vasodilatadores, antineoplásicos, cardiotónicos, antihistamínicos, sedativos, antidepresivos, etc. Está claro que la declaración de estos compuestos como 'inactivos' no garantiza que alguno de ellos pueda presentar alguna actividad analgésica aún no detectada. Este problema puede verse reflejado en los resultados de la clasificación de la serie de compuestos inactivos. Sin embargo, alguno de estos compuestos puede ser detectado (clasificado) por la función de clasificación (FC)

como potencial analgésico. En este sentido, estas moléculas serían ‘erróneamente’ clasificadas como inactivas en un principio; pero podrían ser escogidas para ser evaluadas experimentalmente “*in vitro*” e “*in vivo*”.



**Figura 8: Diversidad Estructural de la data de analgésicos**

Finalmente, los modelos matemáticos fueron usados en el proceso de cribado computacional con el propósito de identificar/seleccionar nuevos candidatos a fármacos analgésicos. Para este propósito, se evaluaron en paralelo moléculas de origen sintético, de las cuales algunas no tienen existencia física aún como medicamentos (cribado “*in silico*”), y moléculas que constituyen fármacos con varios usos terapéuticos (cribado virtual). A los compuestos seleccionados por varios modelos como candidatos prometedores, les debe ser posteriormente corroborada dicha actividad biológica en estudios experimentales “*in vitro*” e “*in vivo*”.

## 2.2 Cálculo de los nuevos descriptores moleculares. *TOMOCOMD-CARDD* Software.

*TOMOCOMD* (acrónimo de *TO*pological *MO*lecular *COM*puter *D*esign) es un programa interactivo para el diseño molecular e investigaciones quimio-bioinformática. En este paquete computacional se ha implementado el cálculo de varias familias de descriptores moleculares, basados en representaciones vectoriales y matriciales de la estructura molecular. El programa está compuesto por cuatro sub-programas, cada uno de ellos con un módulo de visualización y otro de cálculo. Los sub-programas son los siguientes: *CARDD* (*C*omputed-*A*ided ‘*R*ational’ *D*rug *D*esign), *CAMPS* (*C*omputed-*A*ided *M*odeling in *P*rotein *S*cience), *CANAR* (*C*omputed-*A*ided *N*ucleic *A*cid *R*esearch) y *CABPD* (*C*omputed-*A*ided *B*io-*P*olymers *D*ocking). En esta tesis se han utilizado los cálculos obtenidos con el primero de los sub-programas, *CARDD*. Este ‘*software*’ fue desarrollado basado en una interfase amigable con el usuario, el cual no tiene que dominar *a priori* ningún conocimiento de programación computacional. Específicamente, en este trabajo se han utilizado los índices cuadráticos basados en enlace. Estos han sido empleados en varios estudios QSAR, utilizando el ADL como técnicas estadísticas para obtener la relación cuantitativa entre la estructura y la actividad. En la Figura 9 se muestra la interfase gráfica del programa de cálculo *CARDD*.

Los principales pasos para desarrollar un estudio QSAR utilizando el enfoque *TOMOCOMD-CARDD*, se resumen brevemente a continuación:

1. Representar el ‘grafo’ molecular de cada una de las moléculas de la base de datos a analizar, usando el módulo de dibujo del software. Este procedimiento se lleva a cabo seleccionando el átomo deseado perteneciente a diferentes grupos de la tabla periódica en el momento de representar las moléculas.

2. Usar un ‘peso’ (etiqueta) apropiado de átomo (o de enlace), con el propósito de diferenciar cada tipo de átomo (enlace) en la molécula.

3. Computar los índices cuadráticos (tanto estocásticos como no-estocásticos) con los descriptores *TOMOCOMD-CARDD*, lo cual permite seleccionar la propiedad de enlace y la familia que se desea calcular. Este paquete computacional genera una tabla en la cual las filas corresponden a los compuestos (casos) y las columnas a los índices moleculares calculados (variables).

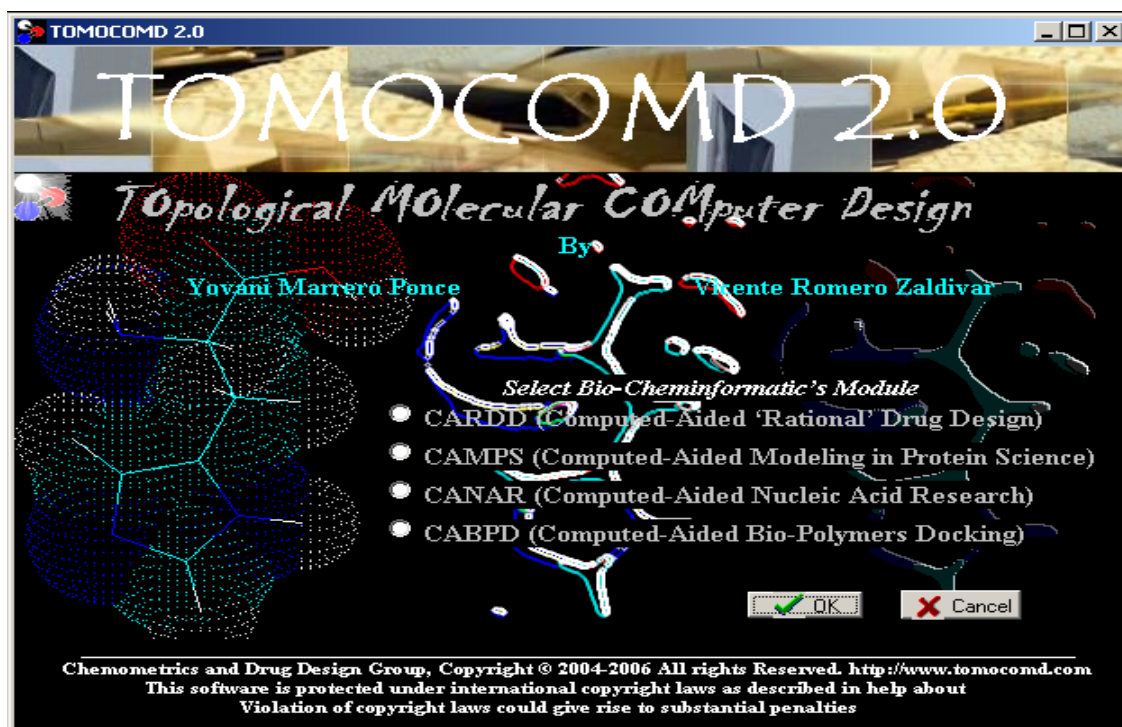
4. Encontrar una o varias ecuaciones QSAR usando técnicas estadísticas, tales como ADL, análisis de cluster (AC), entre otras. Es decir, se encuentra una relación cuantitativa entre una actividad *A* y la estructura química codificada con los descriptores calculados. En el caso de los índices cuadráticos de enlace, la ecuación obtenida debe tomar la siguiente apariencia:

$$A = \mathbf{c} + a_0f_0(\bar{w}) + a_1f_1(\bar{w}) + a_2f_2(\bar{w}) + \dots + a_kf_k(\bar{w}) \quad (2.1)$$

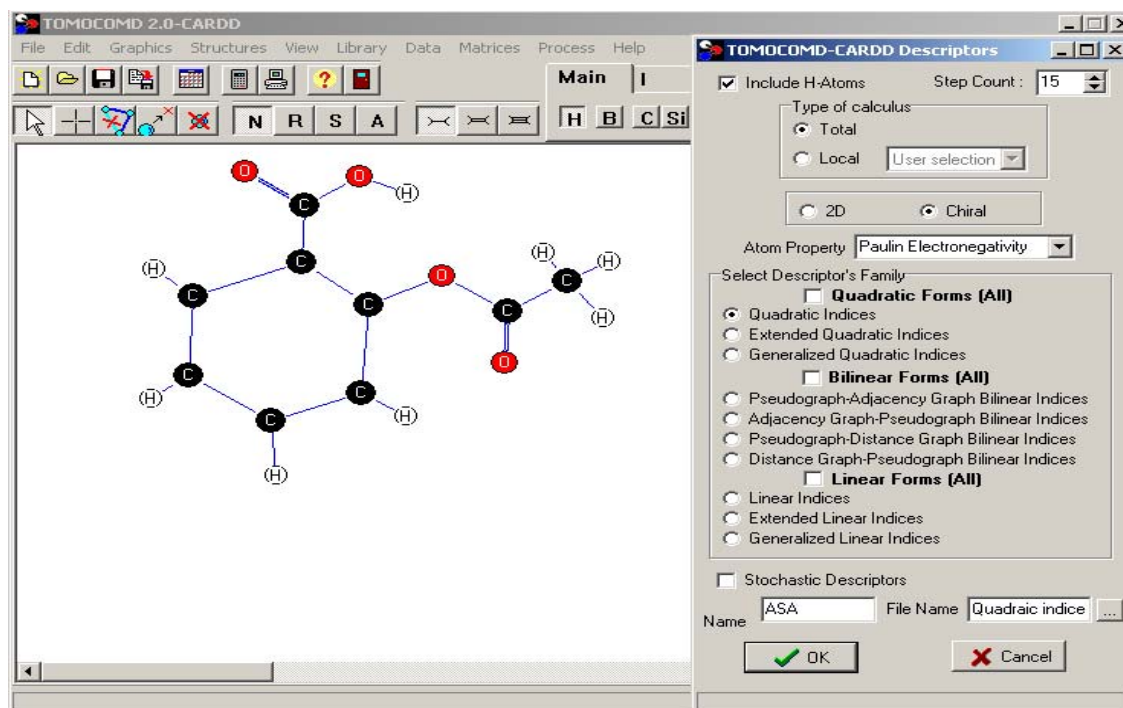
donde *A* es la medida de la actividad, en este caso  $f_k(\bar{w})$  [o  $f_{kL}(\bar{w})$ ] es el *k*-ésimo índice cuadrático total [o local], los términos  $a_k$ 's son los coeficientes obtenidos por el análisis estadístico multivariable y *c* es la constante.

5. Probar la robustez y demostrar el poder predictivo de las ecuaciones QSAR obtenidas usando procedimientos de validación interna y externa.

6. Desarrollar una interpretación estructural de los modelos QSAR obtenidos, que permita interpretar la actividad *A* estudiada y utilizar los modelos en el proceso de cribado computacional para discriminar los compuestos más activos de los menos potentes o inactivos.



A



B

Figura 9: *TOMOCOMD-CARDD* Software: A, Ventana para seleccionar el módulo de trabajo. B, Interfase gráfica del sub-programa de diseño “*in silico*” de fármacos.

### 2.3. Análisis Estadístico de los Datos: Desarrollo de las Funciones Discriminantes (FDs) usando ADL.

A pesar de que existen varias *técnicas quimiométricas* para generar FDs, tales como “soft independent modeling of class analogy” (SIMCA) o redes de neuronas (RNs) artificiales, el ADL fue seleccionado para obtener las *funciones de clasificaciones* sobre la base de la simplicidad del método (78). Los modelos QSAR-ADL se obtuvieron con el paquete de programas estadísticos STATISTICA(79) utilizando el método de “mejores subconjuntos” (best subset) para la selección de las variables. El principio de parsimonia (“Occam’s Razor”) fue tomado siempre en cuenta para la selección del modelo, teniendo presente que cuando las explicaciones múltiples están disponibles para un fenómeno, se prefiere la versión más simple (80).

Con el objetivo de ensayar la *calidad y robustez* de los modelos obtenidos, siempre evaluamos varios parámetros estadísticos, tales como la  $\lambda$  de Wilks, el valor de  $F$  y el cuadrado de la distancia de Mahalanobis ( $D^2$ ). Otro factor que se tuvo en consideración para evaluar la habilidad (poder discriminante) de las FDs obtenidas, fueron los *porcentajes de buena clasificación* (Exactitud,  $Q$ ) en cada uno de los grupos y del modelo en general en la serie de entrenamiento. La clasificación de los casos se desarrolló por medio de la *probabilidad de clasificación posterior*. Usando la  $D^2$  para la clasificación, se pueden obtener probabilidades. La probabilidad de que un caso pertenezca a un grupo particular es básicamente ‘proporcional’ a la  $D^2$  del caso al centroide del grupo. En este sentido, fueron calculados los valores de diferencia de probabilidades según:  $\Delta P\% = [P(\text{actv}) - P(\text{inactv})] \times 100$ , donde  $P(\text{actv})$  es la probabilidad con que la ecuación clasifica un compuesto como activo. Contrariamente,  $P(\text{inactv})$  es la probabilidad con que el modelo clasifica un compuesto como inactivo. Compuestos con valores de  $\Delta P\% > 0$ , fueron considerados con probabilidad positiva de poseer la acción deseada. Por el contrario, valores de  $\Delta P\% < 0$ , indicaron la presencia de casos inactivos.

En resumen, la *probabilidad posterior* es la probabilidad, basada en el conocimiento de los valores de otras variables, de que el respectivo caso pertenece a un grupo en particular.

Además, se utilizaron varios parámetros estadísticos para evaluar la calidad de los modelos obtenidos (coeficiente de correlación de Matthews, sensibilidad, especificidad, y la relación de falsos positivos “false alarm rate ( $FAR$ )”, donde VP y

VN son los verdaderos positivos y negativos, respectivamente y FP y FN son los falsos positivos y negativos, todos calculados a partir de la matriz de confusión de la manera siguiente:

$$Q = 100 * (VP + VN) / (VP + FP + VN + FN) \quad (2.2)$$

$$C = 100 * (VP * VN - FP * FN) / \sqrt{(VN + FN)*(VN + FP) * (VP + FP) * (VP + FN)} \quad (2.3)$$

$$\text{Sensibilidad} = 100 * VP / (VP + FN) \quad (2.4)$$

$$\text{Especificidad} = 100 * VP / (VP + FP) \quad (2.5)$$

$$FAR = 100 * FP / (FP + VN) \quad (2.6)$$

Para acceder al *poder predictivo* de los modelos QSAR-ADL obtenidos, se desarrollaron procedimientos de *validación interna* y *externa*. En la *validación interna*, se llevó a cabo en cada caso un proceder de validación cruzada (VC) ‘dejando grupos de compuestos fuera’ (leave-group-out) en este caso el 5,10,15,20,25 y 30 % de los compuestos fuera generando nuevos modelos con los cuales se predice la nueva SE utilizada. O sea, esta metodología retira sistemáticamente un grupo de compuestos de la SE y construye el modelo con los datos reducidos y la función obtenida se utiliza para predecir los compuestos que han sido extraídos. Este proceder se repite hasta que todos los casos (en este caso grupos) han sido retirados una vez y predichos por el modelo generado con las respectivas bases de datos reducidas. Además se realiza la prueba de la Y-aleatoria, también como método de validación interna, donde se intercambiaron los valores de la asignación de la serie de activos e inactivos en el 5, 10, 15, 20, 25 y 30% de la data.

Finalmente, para un exhaustivo ensayo del *poder predictivo* de los modelos obtenidos, en cada caso se utilizó una SP externa (81). La serie de predicción generada mediante el análisis de clusters o conglomerados fue sometida a la evaluación de las funciones discriminantes, de modo que pudieron ser calculados para cada caso los porcentajes de buena clasificación, así como los parámetros estadísticos recomendados (coeficiente de correlación de Matthews (*C*), sensibilidad, especificidad y relación de falsos positivos “false alarm rate (*FAR*)”) (81)

#### 2.4 Identificación/Selección “*in silico*” de compuestos con actividad analgésica.

Los diferentes ejercicios propuestos anteriormente para la validación de los modelos QSAR permiten probar su eficacia para la aplicación de los mismos en la

identificación de compuestos. Además permite su utilización para la identificación y/o selección de nuevos compuestos con actividad analgésica.

Por ello se utilizaron estos modelos QSAR en el cribado virtual de un grupo de compuestos de síntesis química y otros con diferentes usos terapéuticos. Estos compuestos fueron sometidos posteriormente a ensayos “*in vitro*” para medir la actividad predicha.

En este sentido, se tamizaron compuestos que no han sido reportados nunca como analgésicos para seleccionar compuestos a partir de los modelos “*in silico*” como promisorios candidatos a fármacos analgésicos. 1) Una base de datos de fármacos con otros usos (actividades farmacológicas), estos compuestos fueron recolectados del Handbook of Drugs and their Synonyms de Martin Negwer. De esta base de datos de fármacos fueron tomados aproximadamente 30 compuestos de cada actividad. 2) fueron evaluados también varios compuestos de origen sintético proporcionados por laboratorios con quienes se mantiene colaboración.

## **2.5 Evaluación “*in vitro*” de interleuquina 6 (IL-6).**

### **2.5.1 Cultivo de células, tratamiento e inducción**

Para la determinación de IL-6 se cultivaron células RAW 264.7 (macrófagos murinos) en medio RPMI 10%, suplementadas con suero fetal bovino 10 % y 1% de antibiótico (penicilina, 100 U/ml y estreptomina, 100µg/ml) bajo 5% CO<sub>2</sub> a 37 °C. Para los experimentos las células fueron distribuidas en placas con 96 pocillos y tratadas durante 2 horas con los compuestos evaluados (1, 10 100 µM). Posteriormente se estimularon con LPS (1µg/ml) durante 4 horas. Los compuestos evaluados se disolvieron en DMSO y fueron diluidos con RPMI libre de suero a concentración apropiada. La concentración final de DMSO fue ajustada a 0.1% (v/v), y el control fue también evaluado a la misma concentración. Finalmente el sobrenadante fue colectado y conservado a -20 °C hasta su uso.

ELISA para IL-6: Los niveles de IL-6 fueron determinados por kit de ELISA sándwich, Biosource, Invitrogen Cytokines & Signaling, USA) de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el proveedor.

Los compuestos evaluados fueron: VA M1, VAM2, VAM6, VAM 10, VAM11 y VAM 12 a concentraciones de 1, 10 100 µM.

## *Capítulo III: Resultados y Discusión*

### **3.1. Generalidades**

En el presente capítulo se abordan los principales resultados que se obtuvieron en este trabajo de tesis. Se describirá el empleo de los modelos QSAR obtenidos con el programa *TOMOCOMD-CARDD* en la identificación de nuevos candidatos potencialmente analgésicos.

Primeramente se realiza una división de la base de datos recolectada en serie de entrenamiento (SE) y serie de predicción (SP) de manera racional y representativa. Esto es fundamental en cualquier estudio QSAR al asegurar que los modelos desarrollados mas tarde presenten un buen poder extrapolativo, necesario en el proceso de cribado virtual. Con este enfoque es posible un ahorro de recursos y tiempo en contraste con el uso del tamizaje de alto rendimiento (82).

A continuación se presenta el desarrollo de los modelos QSAR utilizando los índices cuadráticos de enlace. Posteriormente se analiza el cumplimiento de los Principios establecidos por la agencia Europea para la Cooperación y el Desarrollo (OECD por sus siglas en ingles) (61) para que un modelo QSAR sea aceptado con fines regulatorios; para esto se tomará como ejemplo el mejor de los modelos obtenidos (61).Luego de comprobar dichos principios se emplean los modelos obtenidos en la identificación de compuestos con potencial analgésico a través del cribado virtual.

Finalmente un grupo de estos compuestos seleccionados “*in silico*” son evaluados en ensayos “*in vitro*” para corroborar la actividad analgésica predicha.

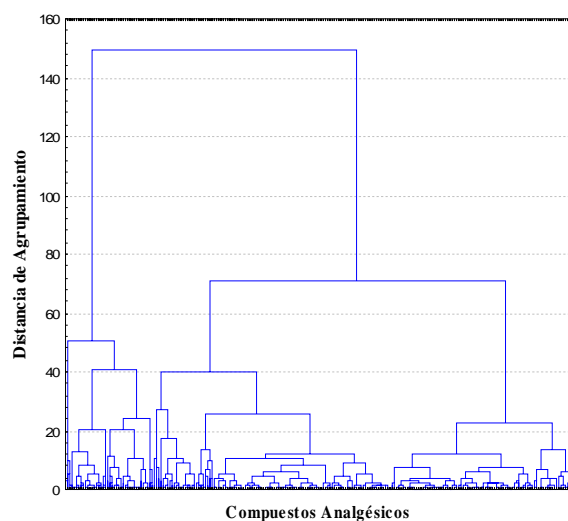
### **3.2. Obtención de las series de entrenamiento y predicción.**

Es conocido que para realizar cualquier estudio QSAR su calidad depende en gran medida de la manera en que es seleccionada la base de datos. Uno de los aspectos más críticos es garantizar una suficiente diversidad estructural de los compuestos activos e inactivos para propiciar un buen desempeño de los modelos obtenidos. En este sentido seguimos la metodología empleada en estudios anteriores (83, 84), en los mismos se procedió de la siguiente manera: se empleó un Análisis de Conglomerados Jerárquicos (CAs) a los compuestos de las series activas e inactivas, donde se evidenció la diversidad estructural de la base de datos, a partir de su distribución en

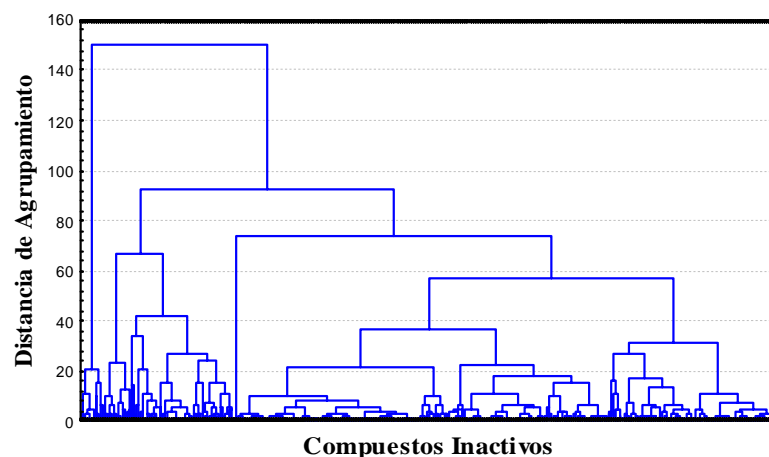
diferentes grupos. Esto es posible teniendo en cuenta que este tipo de técnica agrupa los objetos (casos) de acuerdo a la similitud entre ellos.

Los dendrogramas obtenidos con estas series permitieron hacer un análisis estructural de los compuestos de la data y observar la diversidad estructural tanto para la data de compuestos activos como inactivos lo cual garantiza una gran representatividad de grupos químicos tanto en la serie de entrenamiento (SE) como en la serie de predicción (SP)(83, 84)

Dicho análisis de conglomerados fue realizado a través del paquete estadístico STATISTICA (85). Los dendrogramas fueron obtenidos usando la distancia euclídeana (eje X) y la distancia de agrupamiento (eje Y) como se muestra en las figuras 10 y 11, para la serie de compuestos activos e inactivos, respectivamente. En ambos árboles binarios puede observarse un gran número de patrones estructurales diferentes, lo que prueba la variabilidad estructural de los compuestos seleccionados para conformar la base de datos. Mediante este procedimiento resulta difícil escoger de forma racional las series de entrenamiento y predicción debido a la dificultad de evaluar los dendrogramas obtenidos, por ende fue necesario realizar otro tipo de análisis de cluster.



**Figura 10. Dendrogramas de los compuestos Analgésicos**



**Figura 11. Dendrogramas de los compuestos Inactivos**

Para obtener una división adecuada de la base de datos en SE y SP se realizaron dos análisis de cluster de partición (no-jerárquicos) llamados también  $k$ -MCA. La idea principal de este procedimiento consistió en hacer una partición de las series activas e inactivas en diferentes subconjuntos de compuestos estadísticamente representativos. Este procedimiento asegura que cualquiera de estos subconjuntos (determinado por los conglomerados derivados del  $k$ -MCA) estará representado en ambas series (entrenamiento y predicción). Se realizó un primer  $k$ -MCA I a la data de compuestos analgésicos la cual fue dividida en 11 conglomerados y otro análisis del mismo tipo  $k$ -MCA II a los compuestos inactivos los cuales fueron divididos en 15 conglomerados.

Después de esto, se seleccionaron los compuestos de la SE y SP, tomando de forma aleatoria compuestos de cada uno de los conglomerados. Del total de 1190 compuestos, se escogieron de forma aleatoria dentro de cada conglomerado para formar la SE la cual esta conformada por 905 compuestos, de ellos 433 activos (analgésicos) y 472 inactivos la gran variabilidad estructural de esta SE seleccionada posibilita el descubrimiento de nuevos compuestos líderes no presentes dentro de la base de datos. Los compuestos restantes 139 activos y 146 inactivos fueron utilizados para conformar la SP. Estos 285 compuestos no se usaron nunca para la confección de los modelos, además se tuvo en cuenta que la SP constituyera un 25 o 30 % del total de la base de datos que consta de 1190 compuestos. (Ver Figura 12)

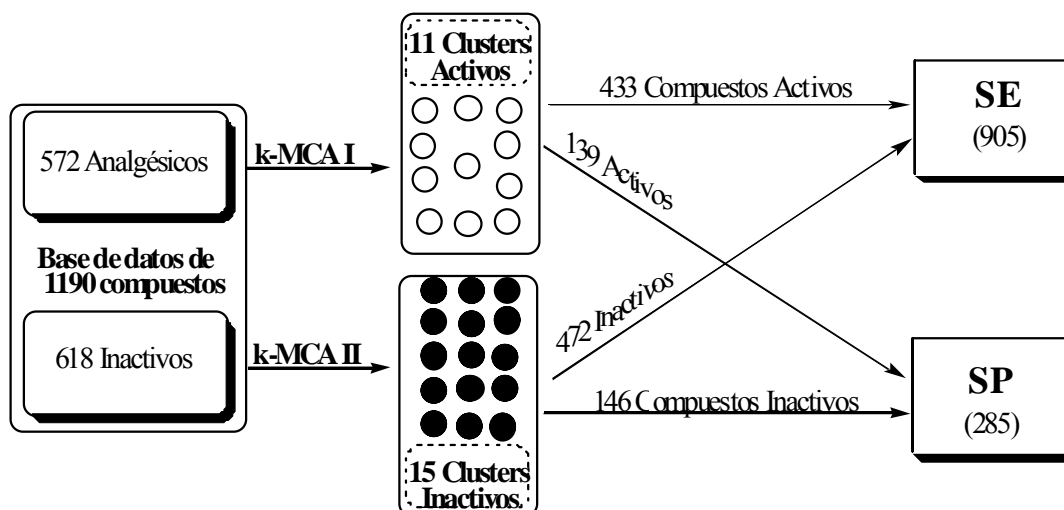


Figura 12. Procedimiento para la selección de la SE y SP

### 3.3 Desarrollo de Modelos QSAR-ADL

Con el objetivo de identificar compuestos con actividad analgésica, las estructuras moleculares de cada compuesto en la base de datos fue parametrizada utilizando como técnica estadística el ADL y como descriptores moleculares los índices cuadráticos de enlace estocásticos y no estocásticos. Se obtuvieron 12 modelos QSAR en total, seis empleando los índices cuadráticos estocásticos y otros seis utilizando los descriptores no estocásticos. Las ecuaciones de estos modelos se presentan en la Tabla 3. Para cada uno de los modelos obtenidos se analizaron los correspondientes parámetros estadísticos como la Lambda de Wilks ( $\lambda$ ), la distancia cuadrada de Mahalanobis ( $D^2$ ), coeficiente de correlación de Matthews (C) y la razón de falsos positivos, sensibilidad, especificidad y exactitud (Q) para la SE y SP, los cuales se muestran en las tablas 4 y 5, respectivamente. Todos estos parámetros nos brindan información acerca de la calidad de los modelos obtenidos.

**Tabla 3. Modelos discriminantes derivados de los índices cuadráticos no-estocásticos y estocásticos**

**Modelos QSAR-ADL obtenido utilizando los índices cuadráticos no estocásticos.**

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & 2,437 + 0.020^M q_0^H(\bar{w}) + 0.001^M q_1^H(\bar{w}) - 1.75 \times 10^{-4M} q_3^H(\bar{w}) \\ & + 6.98 \times 10^{-9M} q_9^H(\bar{w}) - 1.36 \times 10^{-3M} q_1(\bar{w}) - 0.020^M q_{0L}^H(\bar{w}_E) \\ & + 1.31 \times 10^{-4} q_{3L}^H(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -2,675 + 0.005^V q_0^H(\bar{w}) - 2.21 \times 10^{-4} q_3(\bar{w}) + 2.46 \times 10^{-5} q_5(\bar{w}) \\ & - 7.76 \times 10^{-7V} q_7(\bar{w}) - 0.005^V q_{0L}^H(\bar{w}_E) + 7.76 \times 10^{-4} q_{1L}(\bar{w}_E) \\ & - 1.64 \times 10^{-4} q_{2L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -2.355 - 0.175^P q_1^H(\bar{w}) + 0.025^P q_3^H(\bar{w}) - 0.001^P q_5^H(\bar{w}) + 0.032^P q_2(\bar{w}) \\ & + 0.061^P q_{1L}^H(\bar{w}_E) + 0.093^P q_{1L}(\bar{w}_E) - 0.071^P q_{2L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.3)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.727 + 0.218^K q_0^H(\bar{w}) + 0.043^K q_{1L}^H(\bar{w}) - 0.027^K q_{1L}(\bar{w}) \\ & + 0.275^K q_{0L}^H(\bar{w}_E) + 3.16 \times 10^{-6} q_{7L}^H(\bar{w}_E) + 0.025^K q_{1L}(\bar{w}_E) \\ & - 0.009^K q_{2L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.4)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.735 + 0.265^G q_0^H(\bar{w}) + 0.051^G q_1^H(\bar{w}) - 0.034^G q_1(\bar{w}) \\ & - 0.331^G q_{0L}^H(\bar{w}_E) + 3.76 \times 10^{-6} q_{7L}^H(\bar{w}_E) + 0.030^G q_{1L}(\bar{w}_E) \\ & - 0.010^G q_{2L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.5)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.486 - 0.017^P q_2(\bar{w}) - 0.150 + q_{1L}^H(\bar{w}_E) + 0.215^P q_{1L}(\bar{w}_E) \\ & - 0.006^K q_{2L}(\bar{w}_E) + 0.121^G q_1^H(\bar{w}) - 0.112^G q_{0L}^H(\bar{w}_E) \\ & - 0.063^G q_{1L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.6)$$

**Tabla 3. Continuación**  
**Modelos QSAR-ADL obtenido utilizando los índices cuadráticos estocásticos.**

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & 2,233 + 0.018^{Ms} q_0^H(\bar{w}) - 0.047^{Ms} q_{12}(\bar{w}) + 0.044^{Ms} q_{14L}(\bar{w}) - 0.016^{Ms} q_{0L}^H \\ & (\bar{w}_E) - 2.12 \times 10^{-3}^{Ms} q_{0L}(\bar{w}_E) + 0.025^{Ms} q_{8L}(\bar{w}_E) - 0.022^{Ms} q_{10L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.7)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -2,618 + 0.009^{Vs} q_0^H(\bar{w}) - 0.003^{Vs} q_4^H(\bar{w}) - 0.008^{Vs} q_8(\bar{w}) + 0.006^{Vs} q_{13}(\bar{w}) \\ & - 6.36 \times 10^{-3}^{Vs} q_{0L}^H(\bar{w}_E) + 0.001^{Vs} q_{0L}(\bar{w}_E) - 0.002^{Vs} q_{1L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.8)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -2.561 - 0.653^{Ps} q_1^H(\bar{w}) + 1.522^{Ps} q_5^H(\bar{w}) + 0.214^{Ps} q_0(\bar{w}) - 0.747^{Ps} q_6(\bar{w}) \\ & + 0.429^{Ps} q_{14}(\bar{w}_E) + 1.216^{Ps} q_{1L}^H(\bar{w}_E) - 2.197^{Ps} q_{4L}^H(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -2.027 + 0.364^{Ks} q_2^H(\bar{w}) + 0.085^{Ks} q_{1L}(\bar{w}) - 0.384^{Ks} q_{8L}(\bar{w}) \\ & + 0.266^{Ks} q_{15}(\bar{w}) - 0.383^{Ks} q_{2L}^H(\bar{w}_E) - 0.089^{Ks} q_{0L}(\bar{w}_E) \\ & + 0.027^{Ks} q_{2L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.10)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -2.102 + 0.428^{Gs} q_2^H(\bar{w}) + 0.081^{Gs} q_1(\bar{w}) - 0.625^{Gs} q_{10}(\bar{w}) \\ & + 0.505^{Gs} q_{15}(\bar{w}) - 0.448^{Gs} q_{2L}^H(\bar{w}_E) - 0.129^{Gs} q_{0L}(\bar{w}_E) \\ & + 0.080^{Gs} q_{2L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.11)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.787 + 0.003^{Vs} q_4^H(\bar{w}) - 6.32 \times 10^{-4}^{Vs} q_{0L}^H(\bar{w}_E) - 0.052^{Gs} q_{0L}(\bar{w}_E) \\ & - 0.663^{Ps} q_{4L}^H(\bar{w}_E) + 0.343^{Ps} q_1^H(\bar{w}) - 0.696^{Ps} q_6(\bar{w}) \\ & + 7.95 \times 10^{-4}^{Vs} q_{1L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.12)$$

Tabla 4. Parámetros Estadísticos para los Modelos ADL-QSAR en la SE

Modelos	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q <sub>Total</sub> ' (%)	Especificidad d (%)	Sensibilidad (%)	Razón falso-positivos (%)	Wilks 'λ'	F	D <sup>2</sup>
<b>Modelos QSAR\ADL utilizando los índices cuadráticos no estocásticos</b>								
[Ec.3.1 (7)]m	0.71	85.41	85.41	83.83	13.14	0.467	145.68	4.545
[Ec.3.2 (7)]v	0.69	84.75	86.06	81.29	12.08	0.478	139.54	4.354
[Ec.3.3 (7)]p	0.73	86.63	85.94	86.14	12.92	0.512	121.72	3.798
[Ec.3.4 (7)]k	0.72	86.19	87.38	83.14	11.02	0.473	142.30	4.440
[Ec.3.5(7)]g	0.72	86.19	87.38	83.14	11.02	0.469	144.86	4.520
[Ec.3.6(7)]	0.73	86.41	86.73	84.53	11.86	0.467	146.06	4.557
<b>Modelos QSAR\ADL utilizando los índices cuadráticos estocásticos</b>								
[Ec.3.7 (7)]m	0.75	87.51	88.28	85.22	10.38	0.458	151.45	4.725
[Ec.3.8 (7)] v	0.74	86.96	87.59	84.76	11.02	0.450	156.13	4.871
<b>[Ec.3.9 (7)]p</b>	<b>0.76</b>	<b>87.96</b>	<b>88.39</b>	<b>86.14</b>	<b>10.38</b>	<b>0.483</b>	<b>136.98</b>	<b>4.274</b>
[Ec.3.10(7)]k	0.73	86.74	87.53	84.30	11.02	0.458	151.13	4.715
[Ec.3.11 (7)]g	0.74	87.07	88.16	84.30	10.38	0.456	152.60	4.761
[Ec.3.12(7)]	0.75	87.40	88.25	84.99	10.38	0.434	166.90	5.207

Tabla 5. Parámetros Estadísticos para los Modelos ADL-QSAR en la SP

Modelos	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q <sub>Total</sub> ' (%)	Especificidad d (%)	Sensibilidad (%)	Razón falsos positivos (%)
<b>Modelos QSAR\ADL utilizando los índices cuadráticos no estocásticos</b>					
[Ec.3.1(7)]m	0.70	84.91	84.29	84.89	15.07
[Ec.3.2 (7)]v	0.68	83.86	85.50	80.58	13.01
[Ec.3.3 (7)]p	0.68	84.17	85.19	82.73	14.39
[Ec.3.4 (7)]k	0.68	84.21	84.56	82.73	14.38
[Ec.3.5 (7)]g	0.68	83.86	83.94	82.73	15.07
[Ec.3.6(7)]	0.69	84.56	84.17	84.17	15.07
<b>Modelos QSAR\ADL utilizando los índices cuadráticos estocásticos</b>					
[Ec.3.7(7)]m	0.72	85.96	86.13	84.89	13.01
[Ec.3.8 (7)]v	0.71	85.61	85.00	85.61	14.38
[Ec.3.9 (7)]p	0.77	88.42	87.32	89.21	12.33
[Ec.3.10(7)]k	0.71	85.26	86.47	82.73	12.33
[Ec.3.11(7)]g	0.72	85.96	87.22	83.45	11.64
[Ec.3.12(7)]	0.74	87.02	86.43	87.05	13.01

De forma general podemos plantear que los modelos presentan parámetros estadísticos significativos, con valores de porcentajes de clasificación global que oscilan entre 84.75% y 87.73 %. Los valores obtenidos de Sensibilidad y Especificidad son adecuados, entre un 82% y un 85% . Además los resultados de  $\lambda$ , C,  $D^2$  obtenidos también son adecuados.

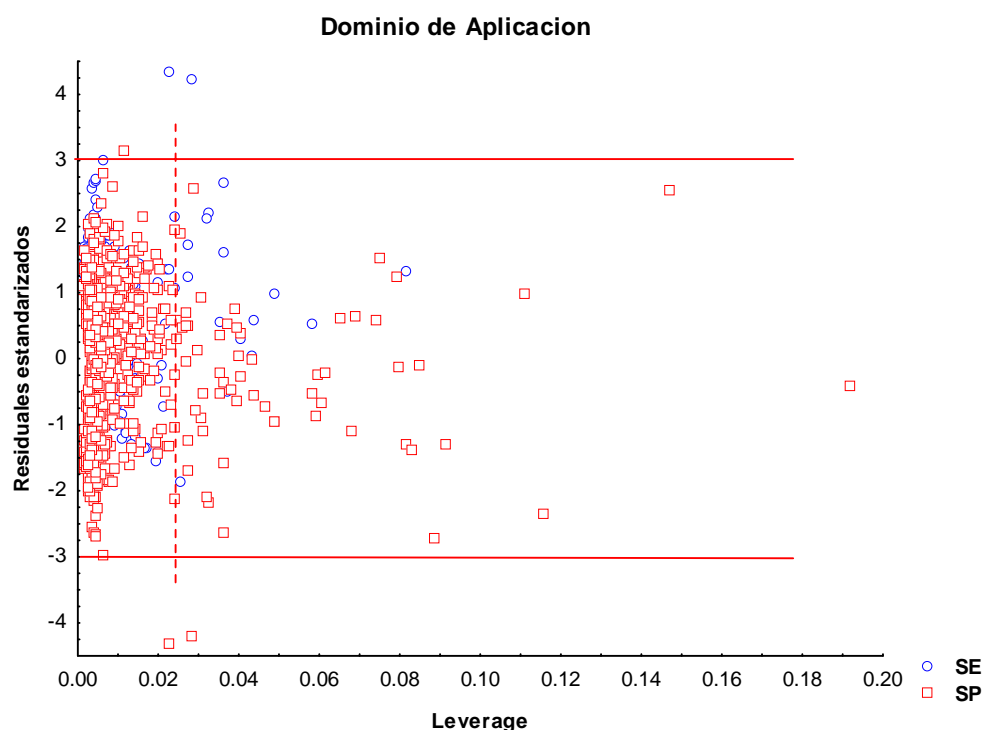
Uno de los principales parámetros que se debe tener en cuenta cuando los modelos son usados en la práctica de la química médica es *la razón de falsa alarma positiva (FAR)*. Este parámetro revela la probabilidad de seleccionar un compuesto negativo (no analgésico) como positivo (analgésico), o sea un falso activo. El cálculo de este parámetro estadístico se realizó tanto para las SE como para las SP por cada uno de los modelos obtenidos y en todos los casos el mismo se mantuvo menor a un 15 %. Teniendo en cuenta la cantidad de compuestos químicos que existen en la actualidad a los cuales no se les han realizado ningún tipo de ensayos frente a microorganismos patógenos, es preferible obtener una *FAR* lo más baja posible, pues de esta manera no estaremos evaluando compuestos que los modelos lo describen como positivo, siendo realmente negativos.

En el Anexo 3 se muestran los resultados de la clasificación de todos los modelos para los compuestos activos e inactivos de la serie de entrenamiento dando sus  $\Delta P\%$  correspondientes

A partir de este momento tomaremos un modelo (3.9) y demostraremos con el mismo el cumplimiento de los cinco principios de la OECD.

El primer principio de la OECD exige un punto de medición definido, en nuestro caso se midió que un compuesto determinado presentara actividad analgésica (casos activos) o que no la presentara (casos inactivos). El segundo principio se refiere al empleo de un algoritmo no-ambiguo, como puede ser analizado en nuestro caso el algoritmo seguido para la generación de los modelos no presenta ambigüedades y puede ser consultado en epígrafes previos (2.1, 2.2 y 3.2) El tercer principio para la aceptación de un modelo QSAR para fines regulatorios plantea que debe existir un Dominio de Aplicación (DA) bien definido. Ello constituye un punto crucial en los estudios QSAR pues “incluso de un modelo QSAR robusto, significativo y validado no puede esperarse predicciones fiables de la propiedad modelada para el universo completo de compuestos químicos”. Es decir, solo las predicciones para los compuestos que están dentro del dominio de aplicación pueden considerarse fiables y para los compuestos que están fuera del DA las predicciones no son tan fiables. Se

desarrolló un estudio del DA del mejor modelo (ecuación 3.9). En este caso, para visualizar el DA de un modelo QSAR-ADL, se utilizó un gráfico de William, donde se emplean los residuales estandarizados (ordenada: SE, SP) y los *leverages*:  $h$  (abcisa). Los valores de  $h$  definen el DA del modelo hasta un valor de *leverage* crítico ( $h^*$ ), en nuestro caso fue de  $h = 0.02651$  para la actividad analgésica. El gráfico además puede ser usado para una detección gráfica e inmediata de dos tipos de respuestas *outliers*: compuestos con residuales estandarizados de  $\pm 3$  unidades de desviación estándar (desviación estándar  $> 3\sigma$ ) y compuestos cuyo valor del *leverage* supera al valor crítico ( $h_i > h^*$ ) y que por tanto están fuera del DA del modelo. La Figura 13 muestra el gráfico de Williams para el modelo escogido como ejemplo; en nuestro caso la ecuación 3.9.



**Figura 13. Dominio de aplicación del modelo para la SE y SP. La SE esta representada por círculos y la SP por cuadros.**

En esta figura se observa el gráfico de William para la ecuación 3.9, como podemos apreciar la mayoría de los compuestos están dentro del área del *leverage* crítico ( $h = 0.02651$ ). Solo dos compuestos de la SE y tres compuestos de la SP tuvieron valores mayores de  $\pm 3$  desviación estándar (compuestos *outliers* por desviación estándar). En la SP un grupo de compuestos presentaron un valor de

*leverage* mayor que el valor del *leverage* crítico ( $h_i > h^*$ ) y estuvieron fuera del DA; sin embargo, hay un grupo de compuestos de la SE que también estuvieron fuera del DA (*leverage* supera al valor crítico ( $h_i > h^*$ )) y que nos pueden brindar determinada información sobre estos compuestos y por tanto las predicciones se pueden considerar con cierto nivel de fiabilidad.

Además se ha desarrollado para este modelo, un proceso de validación para demostrar su robustez. Se utilizó como técnica de validación interna la validación cruzada (VC) y se empleó el método de “dejar-grupos-fuera”, (LGO; *Leave-Group-Out* por sus siglas en inglés). El mismo consiste en hacer un número (G) de reducidas modificaciones al conjunto de compuestos de la SE y entonces se analiza la exactitud de las predicciones de cada uno de los resultados de los modelos(46). Este proceso es repetido hasta que cada observación ha sido dejada fuera una vez.

En la Figura 14 se muestran los resultados de este proceso de validación dejando varios tamaños de grupos fuera, es decir, el 5, 10, 15, 20, 25 y 30% de la SE, representados en el eje de la abscisa por VI5, VI10, VI15, VI20, VI25 y VI30, respectivamente. En el eje de la ordenada (Y) se muestra el porcentaje global de clasificación (exactitud), para la serie de entrenamiento y predicción. De este resultado puede concluirse que el modelo presenta una gran estabilidad a perturbaciones dentro de la base de datos.

Se efectuó también una prueba de aleatorización de la variable respuesta con el objetivo de comprobar si existe correlación casual. Este procedimiento es similar a la validación cruzada pero en lugar de dejar grupos fuera, se invierten las asignaciones de la variable respuesta (en lugar de 1 se pone -1 y viceversa) para un grupo de la data (5, 10, 15, 20, 25 y 30 %). Este proceso es repetido hasta que cada caso ha sido invertido al menos una vez. En la Figura 15 se puede observar la relación entre los valores del ploteo de la exactitud vs. el porcentaje de aleatorización de la variable respuesta. En este gráfico se observa la disminución de la buena clasificación global, por lo que puede afirmarse que en el modelo 3.9 el valor de la exactitud no es debido a correlaciones casuales o redundancia estructural en la SE.

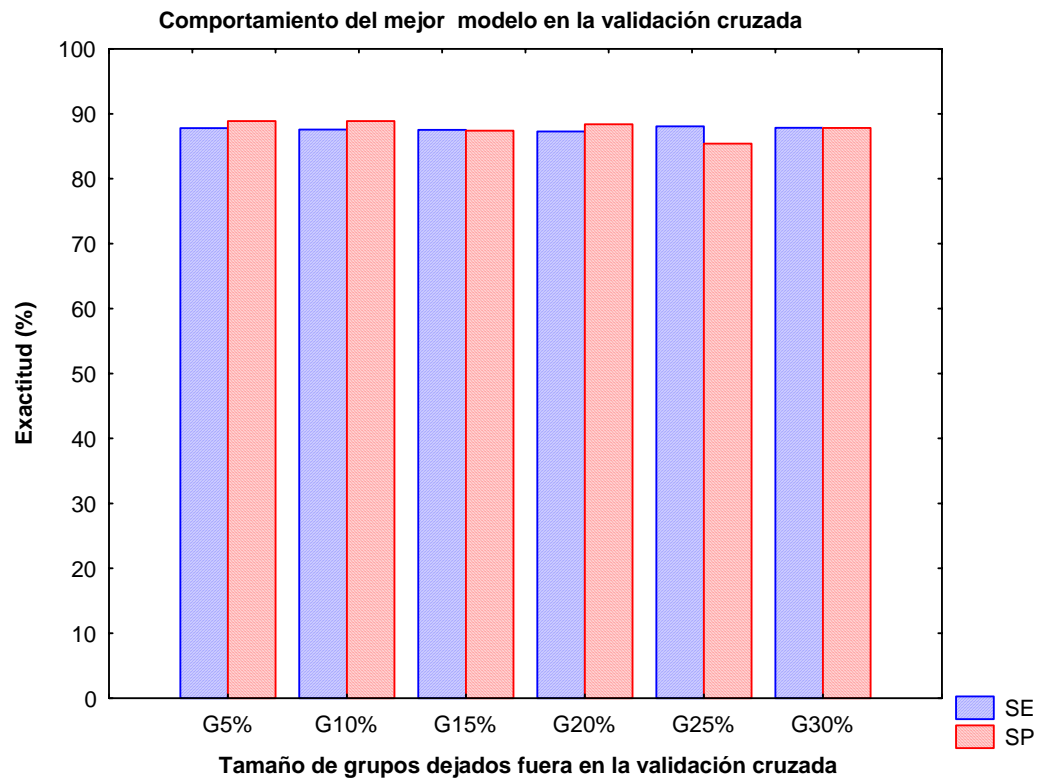


Figura 14. Comportamiento del modelo 3.9 en la Validación Cruzada (LGO).

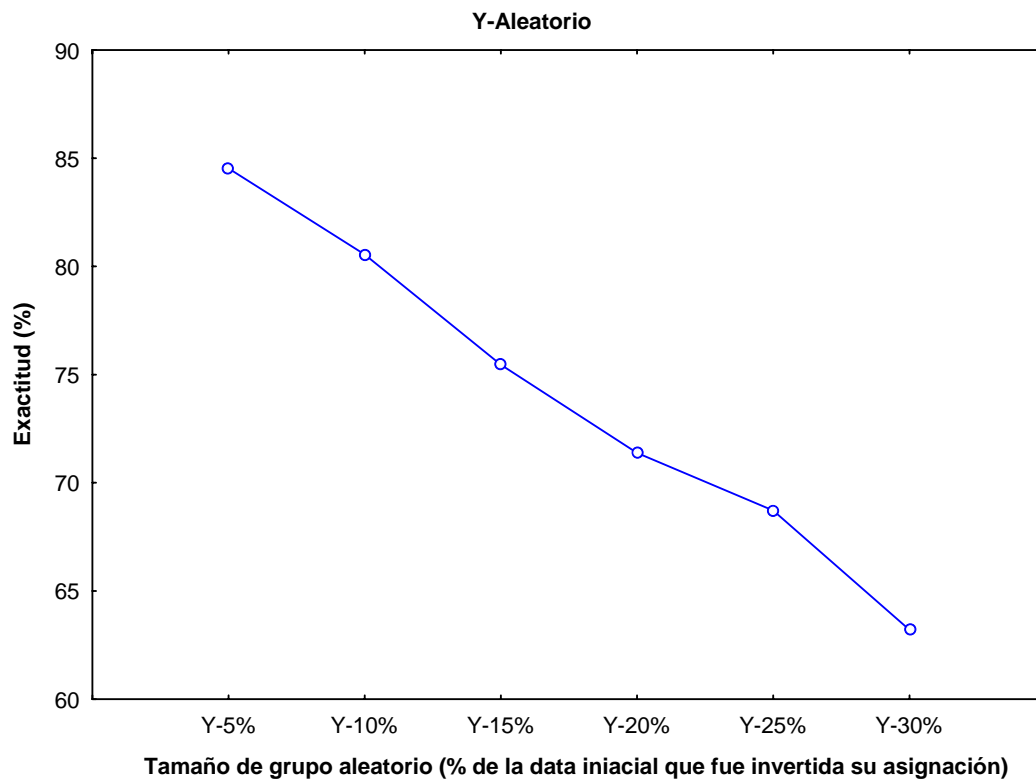


Figura 15. Prueba de Aleatorización de la Variable Respuesta

### **3.3 Identificación de Nuevas Entidades Moleculares como Analgésicos utilizando los Modelos “*in silico*”: El “Screening” Virtual como una Promisoria Alternativa para la Selección y el Diseño Racional de Fármacos Analgésicos.**

El cribado virtual ha emergido como una interesante alternativa para la evaluación masiva de compuestos químicos(86) Este proceso consiste en utilizar los modelos obtenidos en la evaluación virtual de grandes bases de datos en orden de encontrar un conjunto reducido de compuestos predichos con la actividad biológica deseada. Por tal motivo, conjuntamente con el desarrollo y corroboración de los modelos de predicción, se desarrolló un procedimiento de evaluación *in silico* de fármacos con diversos usos farmacológicos con el objetivo de identificar compuestos analgésicos.

En este sentido, podemos plantear que existen 2 enfoques diferentes para encontrar un nuevo compuesto analgésico:

a. diseño de nuevos compuestos para ser sintetizados en un laboratorio químico y posteriormente evaluados experimentalmente o

b. encontrar compuestos conocidos, con otras actividades o usos, en bases de datos químicas y probar su actividad analgésica experimentalmente.

Ambos enfoques son importantes y muy utilizados en la práctica farmacéutica, el primero permite el diseño de nuevas cabezas de serie (compuestos líderes) con la actividad deseada, pero ellos necesitan ser primeramente sintetizados, evaluados farmacológicamente y finalmente tienen que pasar a través de rigurosos ‘test’ toxicológicos y farmacodinámicos. Sin embargo, los compuestos seleccionados con el segundo enfoque ya tienen métodos de síntesis bien establecidos y en muchos casos su comportamiento toxicológico y farmacodinámico es bien conocido, sobre todo para el caso de compuestos comercializados como fármacos. Estas razones justifican el hecho de que se seleccionara primeramente el segundo método de búsqueda para encontrar nuevos compuestos analgésicos. A partir de una exhaustiva búsqueda en el Merk Index(87) y en el Martin Negwer Handbook(88), se obtienen 581 compuestos para ser evaluados en los modelos. Otra parte de la data esta formada por un grupo de moléculas sintetizadas por diferentes laboratorios, las cuales no presentan reportes de su actividad farmacológica.

En el Anexo 4 aparecen reportados los valores de  $\Delta P\%$  para los compuestos con otras actividades y se muestra una lista de compuestos que fueron identificados

(seleccionados) por todos los modelos de clasificación como promisorios analgésico y con un  $\Delta P > 50\%$  en el 70% de los modelos y con un  $\Delta P > 90\%$  en el 60% de los modelos. Entre estos, podemos encontrar conocidos fármacos con otras propiedades farmacológicas como antidepresivos, antiespasmódicos y antihistamínicos. Dichas propiedades involucran mecanismos moleculares que incluyen sedación y acción sobre el Sistema Nervioso que pueden estar relacionados con la actividad analgésica.

Además en el tamizaje virtual se evalúan un grupo de compuestos que no presentan actividad farmacológica reportada a través de los modelos QSAR obtenidos donde un reducido grupo fue identificado por las funciones discriminantes como posibles analgésicos. Los resultados de la clasificación de estas nuevas entidades moleculares se muestran en los Anexos 4 b.

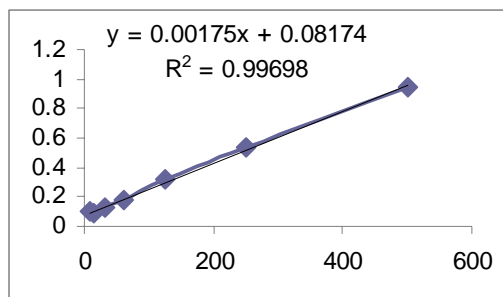
Estos resultados son unos de los más importantes criterios de validación de los modelos desarrollados en este trabajo, pues estos son capaces de detectar una serie de compuestos como activos a partir de miles de compuestos incluidos en las bases de datos. Por supuesto, ello es un resultado preliminar y la actividad de los compuestos seleccionados como analgésicos tienen que ser corroborada experimentalmente.

### 3.4 Estudios “*in vitro*” de la actividad analgésica.

La IL-6, objeto del presente estudio, es una citocina con múltiples actividades biológicas. Entre otras funciones se encuentra su actividad sinérgica con IL-1 para coestimular las células T, así como inducir la respuesta de fase aguda en las células hepáticas y del centro hipotalámico de la fiebre. Además, aumenta la replicación, diferenciación y producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B. Es producida por monocitos, linfocitos T y B activados, células epiteliales y fibroblastos (1).

La IL-6 es una de las citocinas más abundantes encontradas en la sangre y las articulaciones de pacientes con Artritis Reumatoidea activa. Las concentraciones altas de IL-6 sérico correlacionan con la actividad de enfermedad y el daño radiológico. Los resultados de estudios en modelos animales, sugerían que la inhibición de la IL-6 podía ser de beneficio; es así que los estudios abiertos y los controlados en fase I-II utilizando anticuerpos monoclonales murino contra IL-6 o su receptor han demostrado que son eficaces (1). La acción sinérgica de las citocinas proinflamatorias presenta una acción periférica y central de aumento de la sensibilidad (hiperalgesia). Se ha estudiado la involucración de la IL-6 en el desarrollo de alodinia y en la génesis del dolor crónico

neuropático postoperatorio (1). Por tanto, logrando una reducción de los niveles de IL-6 es posible limitar el dolor asociado a procesos inflamatorios.



**Figura 16. Curva de calibración obtenida para los valores de IL-6 murino**

En la determinación de IL-6 realizada a través de técnica ELISA primeramente se procedió a desarrollar una curva de calibración con concentración estándar de IL6, versus los valores de absorbancia para cada muestra, en triplicado. Luego los valores de concentración [c(x)] de IL6 fueron extrapolados en la curva de calibración. (Figura 16)

**Tabla 17. Valores de IL-6 ( pg/mL) obtenidos para los compuestos evaluados y controles**

	Concentración (μM)	C(IL-6, pg/ml)
Control (RPMI)	-	329,31 ± 12,45
Control solvente (DMSO 1:1000)	-	334,08 ± 7,19
Compuesto VAM1	100	81,70 ± 9,18
	10	260,74 ± 5,71
	1	330,27 ± 29,18
Compuesto VAM2	100	21,70 ± 1,65
	10	247,41 ± 7,19
	1	330,27 ± 19,02
Compuesto VAM6	100	82,65 ± 9,18
	10	318,84 ± 24,96
	1	333,12 ± 24,30
Compuesto VAM10	100	52,17 ± 2,86
	10	135,98 ± 5,95
	1	171,22 ± 10,82
Compuesto VAM11	100	15,03 ± 4,95
	10	91,22 ± 10,03
	1	120,74 ± 15,91
Compuesto VAM12	100	55,03 ± 7,56
	10	182,65 ± 16,74
	1	223,60 ± 21,57

Las muestras de las células estimuladas con LPS están en triplicado en cada caso. Las concentraciones evaluadas fueron 100, 10 y 1  $\mu$ M para cada compuesto. Todos muestran buena inhibición de IL-6, pero con los que mejores resultados se observan farmacológicamente son VAM 10, VAM 11 y VAM 12, pues el efecto es dosis respuesta y se mantiene con las tres concentraciones. El resto muestra buena inhibición con 100  $\mu$ M pero el efecto se pierde con las otras concentraciones. (Tabla 17)

### ***Conclusiones parciales del capítulo***

Los modelos QSAR desarrollados en este trabajo, se obtienen a partir de una base de datos de 1190 compuestos. La misma se distribuye proporcionalmente en dos subconjuntos: los compuestos con actividad y los compuestos inactivos. Ambos están representados en la SE y la SP. Dichos modelos QSAR presentan adecuados parámetros estadísticos en la SE y SP, así como en los ejercicios de simulación de cribado virtual. Dentro de estos, los mejores modelos resultaron los índices de polarizabilidad estocásticos basados en relaciones de enlace.

Se tamizaron además diferentes familias de compuestos de origen sintético, y algunos con otros usos farmacológicos y posteriormente se evaluó la actividad inhibitoria de IL-6 de seis compuestos a través de ensayos “*in vitro*”. Todos los compuestos mostraron actividad inhibitoria de IL-6; fundamentalmente tres de ellos (VAM10, 11 y 12). Al ser esta interleuquina proinflamatoria y estar vinculada al dolor neuropático, estos resultados nos brindan información acerca del posible mecanismo de acción analgésica. Por otro lado permiten corroborar que es posible una relación entre los métodos de cribado virtual y ensayos experimentales en la búsqueda de nuevos fármacos con actividad analgésica y el ahorro que puede representar en recursos de laboratorio, la adecuada resolución del problema de la identificación de nuevos compuestos líderes con el uso modelos QSAR-ADL.

## *Conclusiones.*

- ❖ Se obtuvieron modelos QSAR-ADL utilizando descriptores ***TOMOCOMD-CARDD*** cuadráticos basados en enlace que permitieron la descripción de la actividad analgésica.
- ❖ Se desarrollaron procesos de validación interna de los modelos encontrados, para demostrar la robustez y el poder predictivo de los mismos.
- ❖ Se aplicaron todos los modelos obtenidos al Tamizaje virtual de compuestos químicos para evidenciar las potencialidades del método ***TOMOCOMD-CARDD*** en la selección/identificación de nuevos compuestos líderes con actividad analgésica.
- ❖ Se identificaron a través de estudios “*in silico*” y posterior evaluación “*in vitro*” seis compuestos con potencial analgésico.

## *Recomendaciones.*

- ✧ Utilizar otra familia de descriptores moleculares y diferentes técnicas estadísticas en la modelación de la actividad analgésica.
- ✧ Realizar los ensayos “*in vivo*” de los compuestos seleccionados para corroborar la actividad analgésica.

## Referencias Bibliográficas

1. Alamo C. Neurobiología del dolor. Madrid: Universidad de Alcalá.
2. PJ S, MJ C. El dolor persistente como entidad patológica: implicancia en el manejo clínico. *Anesth*2004; 99:510-20.
3. BH S, AM E, WA C. The impac of chronic pain in the community. *Family Practice*2001; 18:292-9.
4. Association for Cancer Pain Initiatives available from <http://wwwaacpiorg/media/fast-factshtm>
5. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. In: Flórez J, editor. *Farmacología Humana*. 3 ed. Barcelona: MASSON S. A.; 2003. p. 435-52.
6. Rang HP, Dale MM. *Analgésicos. Pharmacology*. 2 ed. Edinburgh London: Churchill Livingstone; 1991. p. 706-31.
7. <http://wwwcasorg/cqibin/regreportpl>.
8. Estrada, E Spectral moments of the edge adjacency matrix in molecular graphs, 1 Definition and applications to the prediction of physical properties of alkanes *J Chem Inf Comput Sci* 1996; 36(4): 844-49
9. Microsoft (R) Encarta (R) 2006 (C) 1993-2005 Microsoft Corporation.
10. Qué es el dolor. Available from: [http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2004/06/dolor/que\\_es.html](http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2004/06/dolor/que_es.html).
11. Marhuenda E. Síndromes dolorosos. In: Bravo L, Marhuenda E, editors. *Manual de Farmacoterapia*. Madrid: ELSEVIER; 2005. p. 2-18.
12. Distintas caras de un mismo enemigo. Available from: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2004/06/dolor/tipos.html>.
13. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and Spinal Mechanisms of Nociception. In: Keele CA, Armstrong DM, editors. *Substances Causing Pain and itch* Edward Arnold. London1987. p. 67-186.
14. Clark BK. Drugs That Provide Pain Relief. In: Kuhn MA, editor. *Pharmacotherapeutics: A Nursing Process Approach* 3ed. Philadelphia: F. A. Davis Company; 1994. p. 334-97.
15. Hite GJ. Analgésicos. In: Foye WG, editor. *Principios de Química-Farmacéutica* Barcelona1980. p. 272-317.
16. Analgésicos Opioides In: COMRA, editor. *Formulario nacional de Argentina* 9ed. Belgrano: Confederación Medica de la Republica Argentina; 2003. p. 99-103.
17. Gustein HB, Akil H. Opioid Analgesics. In: Bruton LL, Laso JS, editors. *Goodman and Gidman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed. San Fransisco: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. p. 547-90.
18. Dr. Fernandez Manchon EJ. Receptores Farmacologicos. In: Sanchez DNC, editor. *Farmacologia General* La Habana: Ciencias Medicas; 2002. p. 55-99.
19. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. In: Flórez J, editor. *Farmacología Humana*. 4 ed. Barcelona: MASSON S. A.; 2005. p. 461-77.
20. Baños JE. *Rev Neurol (Bac)*1996;24(181):769-78.
21. Analgesicos, Antipireticos, AINE, Antigotosos y Agentes Modificadores de la enfermedad con Trastornos Reumatoideos. In: Dra. Cheping Sanchez N, Lic. Diaz Antunez ME, editors. *Formulario Nacional de Medicamentos*. La Habana: Editorial Ciencias Medicas 2003. p. 42-69.
22. Analgesic. Wikipedia, the free encyclopedia: Wikimedia Foundation, Inc.; 2007.
23. Waldhoer M, Bartlet SE, Whistler JL. Opiod Receptor. *Annu Rev Biochem*2004;73:953-90.

24. Feria M. Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. In: Florez J, editor. Farmacología Humana. 4 ed. Barcelona: MASSON,SA; 2005. p. 355-8.
25. Rio Jd. Fármacos antidepresivos y antimaníacos. In: Florez J, editor. Farmacología Humana 4ed. Barcelona: MASSON,SA; 2005. p. 579-94.
26. Hurlé MA. Anestésicos locales. In: Florez J, editor. Farmacología Humana. 4 ed. Barcelona: MASSON,SA; 2005. p. 315-21.
27. Guerrini R, Capasso A, Marastoni M, Bryant S, Cooper P, Lazarous L. Rational design of dynorphin A analogues with  $\delta$ -receptor selectivity and antagonism for  $\delta$ - and  $\kappa$ -receptor. *Biorganic & Medicinal Chemistry* 1998;6:57-62.
28. Cheng YC, Prusoff W. *Biochem Pharmacol* 1973;22(3099).
29. Wentland MP, Lu Q, Loo R, Bu Y, Knapp BI, Bidlack JM. Synthesis and opioid receptor binding properties of a highly potent 4-hydroxy analogue of naltrexone. *Biorganic & Medicinal Chemistry* 2005;15:2107-10.
30. Verolta L, Orsini F, Shacchi M, Scheibler MA, Amador TA, Elisabetsky E. Synthesis and Antinociceptive Activity of Chimonanthines and Pyrrolidinoindoline-Type Alkaloids. *Biorganic & Medicinal Chemistry* 2002;10:2133-42.
31. Neilan CL, Janvey AJ, Bolan E, Berenzowska I, M-D T, Schitter N. Characterization of the Binding of [3H] [Dmt] H-Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>, a Highly Potent Opioid Peptide. *The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003;306:430-6.
32. Harty TP, Waxman SG. Inactivation properties of sodium channel Na<sub>v</sub>1.8 maintain action potential amplitude in small DRG neurons in the context of depolarization. *Molecular Pain* 2007;3(12).
33. Ulens C, Baker L, Ratka A, Waumas D, Tyygat J. Morphine-6 $\beta$ -glucuronide and morphine-3-glucuronide, opioid receptor agonists with different potencies. *Biochemical Pharmacology* 2001;62:1273-82.
34. Crum-Brown, A; Fraser, T R *TransRoySocEdinburgh* **1868b**, 25, 693
35. Crum-Brown A, Fraser TR. *TransRoySocEdinburgh* **1868**;25:693.
36. Todeschini R, Consonni V, Pavan M. DRAGON. 2.1 ed. Milano, Italy: Milano Chemometrics and QSAR Research Group 2002. p. Molecular Descriptors.
37. Marrero-Ponce Y, Castillo-Garit JA, Torrens F, Romero-Zaldivar V, E C. Atom, Atom-Type and Total Linear Indices of the "Molecular Pseudograph's Atom Adjacency Matrix": Application to QSPR/QSAR Studies of Organic Compounds. *Molecules* 2004;9:1100-23.
38. Kier LB, Hall LH. Molecular structure description. The electrotopological state. New York: Academic Press 1999.
39. Estrada E. Edge adjacency relationships and a novel topological index related to molecular volume. *J Chem Inf Comput Sci* 1995;35(1):31-3.
40. Estrada E. Spectral moments of the edge adjacency matrix in molecular graphs, 1. Definition and applications to the prediction of physical properties of alkanes. *J Chem Inf Comput Sci* 1996;36(4):844-49.
41. Marković S, Gutman I. Dependence of spectral moments of benzenoid hydrocarbons on molecular structure. *J Mol Struct (Theochem)* 1991;235:81-7.
42. Marrero-Ponce Y, Torrens F. Bond, bond-type, and total linear indices of the non-stochastic and stochastic edge adjacency matrix. 1. Theory and QSPR studies.

. *J Phy Chem*.

43. Edwards CH, Penney DE. Elementary linear algebra. 1<sup>st</sup> ed New Jersey, USA: Prentice-Hall; 1988.
44. Estrada E, Uriarte E, Montero A, Teijeira M, Santana L, Clercq EAD. A Novel approach for the virtual screening and rational design of anticancer compounds. *J Med Chem*2000;43:1975.
45. Potapov VM. Stereochemistry Moscow: Mir1978.
46. Wold S, Erikson L. Statistical Validation of QSAR Results. Validation Tools. In: Waterbeemd Hvd, editor. Chemometric Methods in Molecular Design: New York:VCH Publishers; 1995. p. 309-18.
47. Hand DJ. Construction and Assessments of Classification Rules; Chichester (UK): Wiley 1997.
48. Frank IE, Friedman JH. *J Chemom*1989;3:463.
49. Klopman G. *J Am Chem Soc* 1984;106:7315.
50. Zupan J, Gasteiger J. Neural Networks for Chemistry and Drug Design. Weinheim (Germany): Wiley-VCH Publishers 1999.
51. SANzali, Barnickel G, Krug M, Sadowski J, Teckentrup A, Wagener M. The Use of Self-Organizing Neural Networks in Drug Design In 3D QSAR in Drug Design. In: Kubinyi H, Folkers G, Martin YC, editors. Kluwer/ESCOM: Dordrecht (The Netherlands) 1998. p. 273.
52. Rodríguez-Abed A. Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas, October 2007
53. Vanhoof K. Conceptual Course on Data Mining. Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas: Santa Clara, Cuba 2006:101.
54. Alzina R. Un enfoque informático con los paquetes SPSS-X, BMDP, LISREL Y SPAD;PPU, SA introducción conceptual al análisis multivariableBarcelona:1989:202-64.
55. Waterbeemd Hvd. Discriminant Analysis for Activity Prediction. In: Waterbeemd Hvd, editor. Chemometric Methods in Molecular Design: Weinheim: VCH Publishers; 1995. p. 265-88.
56. Massart DL, Kaufman DL. The Interpretation of Analytical Chemical Data by the Use of Cluster Analysis. New York (NY): Wiley 1983.
57. Willett P. Similarity and Clustering in Chemical Information Systems. Letchworth (UK): Research Studies Press 1987.
58. Ultsch A. Emergence in Self-Organizing Feature Maps. Springer-Verlag: Bielefeld, Germany2007
59. Kier L. *J Pharm Sci* 1980;69:416.
60. Cativiela C, Garcia J, Fernandez-Alvarez E, Elorriaga C. *Acta Cim Hung*1992;130:29.
61. Zhang S, We L, Bastow H, Zheng W, Brossi A, Lee KH, et al. *J Comput-Aided Mol Des* 2007;21:97.
62. Eriksson L, Jaworska J, Worth AP, Cronin MT, McDowell RM, Gramatica P. *Environ Health Perspect* 2003;111:1361.
63. Papa E, Villa F, Gramatica P. *J Chem Inf Model* 2005;45: 1256.
64. Netzeva TI, Worth AP, Aldenberg T, Benigni R, Cronin MTD, Gramatica P, et al. *ATLA* 2005;33:155.
65. Atkinson AC. Plots, Transformations and Regression Oxford: Clarendon Press1985.
66. Gramatica P. *QSAR Comb Sci* 2007;26:694.
67. Alvarez J, Shoichet B. Virtual Screening in Drug Discovery; Florida: CRC Press2005.
68. Jorgensen WL. *Science* 2004;303:1813.
69. Böhm HJ, Boehringer M, Bur D, Gmuender H, Huber W, Klaus W, et al. *J Med Chem* 2000;43:2664.
70. Schmid E, Smith DA. *Drug Discov Today* 2005; 10:1031.

71. Reddy SA, Pati SP, Kumar PP, Pradeep HN, Sastry GN. *Science*, **2007**;8:329.
72. Eckert H, J.Bajorath. *Drug Discov Today* **2007**;12:225.
73. Christopher W. *Biosilico* **2003**;1:83.
74. Vega MC, Montero-Torres A, Marrero-Ponce Y, Rolon M, Gomez-Barrio A, Escario JA, et al. *Bioorg Med Chem Lett* **2006**;16:1898.
75. Evers A, Hessler G, Matter H, Klabunde T. *J Med Chem* **2005**;48: 5448.
76. Marrero-Ponce, Y; Romero, V, TOMOCOMD software Central University of Las Villas; 2002 TOMOCOMD (TOpological MOlecular COMputer Design) for Windows, version 10 is a preliminary experimental version; in future a professional version can be obtained upon request to Y Marrero: yovanimp@qfucvdeducv or ymarrero77@yahoos
77. StatSoft Inc: Tulsa,OK:, 2001
78. van de Waterbeemd H, Carter RE, Grassy G, Kubinyi H, Martin YC, Tute MS, et al. *Annu Rep Med Chem*1998;33:397.
79. Marrero-Ponce Y, Castillo-Garit JA, Olazabal E, Serrano HS, Morales A, Castañedo N, et al. TOMOCOMD-CARDD, a Novel Approach for Computer-Aided “Rational” Drug Design: I. Theoretical and Experimental Assessment of a Promising Method for Computational Screening and in silico Design of New Anthelmintic Compounds. *J Comput-Aided Mol Des* 2004;18:615-33.
80. Ariew R. Universidad de Illinois 1976.
81. Baldi P, Brunak S, Chauvin Y, Andersen CA, Nielsen H. *Bioinformatic*2000;16(412).
82. George. SS, Bishop JV, Titus RG, C. P Selitrennikoff. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:474. .
83. Shangoo E. Identificación computacional de nuevos compuestos líderes con actividad analgésica. Santa Clara: Universidad Central Marta Abreu de Las Villas; 2007.
84. Toscano H. Identificación computacional de nuevos compuestos líderes con actividad analgésica. Santa Clara: Las Villas; 2008.
85. *STATISTICA* 60 ed: Statsoft Inc 2001.
86. Lajiness M. Molecular Similarity-Based Methods for Selecting Compounds for Screening. In: Rouvray D, editor. *Computational Chemical Graph Theory*. New York: Nova Science; 1990.
87. *The Merck Index* Chapman & Hall 1996.
88. Negwer M. *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms*. 6 ed. Akademie-Verlag Berlin: VHC Publishes Inc. New York; 1987.

---

---

# ANEXOS

---

---

**Anexo 1a:** [Selectividad de los fármacos opioides y péptidos por subtipos de receptores.](#)

**Anexo 1b:** [Estructuras de los compuestos analgésicos](#)

**Anexo 2:** [a\) Resultados de la clasificación de los compuestos activos en la SE](#)

b) Resultados de la clasificación de los compuestos inactivos en la SE

c) Resultados de la clasificación de los compuestos activos en la SP

d) Resultados de la clasificación de los compuestos inactivos en la SP

**Anexo 3:** [a\) Los valores de  \$\Delta P\%\$  para los compuestos con otras actividades](#)

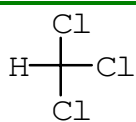
b) Los compuestos sintetizadas por diferentes laboratorios.

**Anexo 1a. Selectividad de los Fármacos Opioides y Péptidos por los subtipos de receptores.**

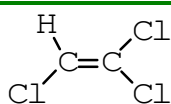
<b>Péptidos y Fármacos/ Receptores</b>	<b>μ</b>	<b>δ</b>	<b>κ</b>
<b>Péptidos Endógenos</b>			
β-Endorfina	+++	+++	+++
Leu-Encefalina	+	+++	-
Met-Encefalina	++	+++	-
Dinorfinas	++	+	+++
<b>Fármacos Opiáceos Agonistas Puros</b>			
Morfina, Codeína, Oximoefina, Dextropropoxifeno	+++	+	+
Metadona	+++	-	-
Meperidina	++	+	+
Etorfina, Bremazocina	+++	+++	+++
Fentanilo, Sufentanilo	+++	+	-
<b>Agonistas Parciales/ Mixtos</b>			
Pentazocina, Ketociclazocina	*	+	++
Nalbufina	*	+	(++)
Nalorfina	**	-	(++)
Buprenorfina	(+++)	-	**
<b>Antagonistas</b>			
Nalaxona	***	*	**
Naltrexona	***	*	***
<b>Receptor Selectivo</b>			
DAMGO <sup>a</sup>	+++	-	-
DPDPE <sup>a</sup>	-	++	-
U50488 <sup>b</sup>	-	-	+++
CTOP <sup>a</sup>	**	-	-
Naltrindiol, Diprenorfina	-	***	-
Nor-binaltorfimina	*	*	***

+ Agonista; (+) agonista parcial; \* antagonista; - no presenta actividad.

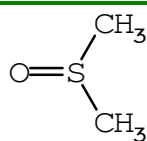
## Anexo 1b: Estructuras de los compuestos analizados



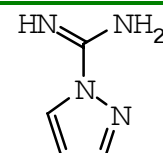
1 Chloroform



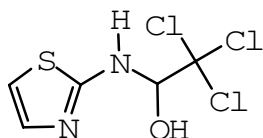
2 Trichloroethylene



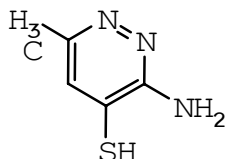
3 Dimethyl sulfoxide



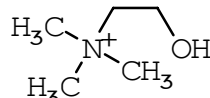
4 Praxadine



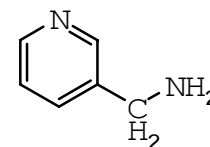
5 Chlothazol



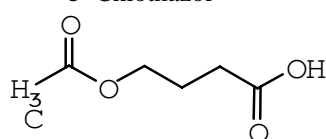
6 Pyridazine S1



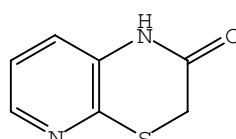
7 Choline



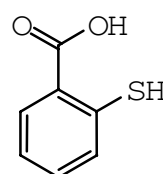
8 Picolamine salicylate



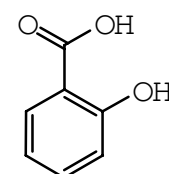
9 Aceburic Acid



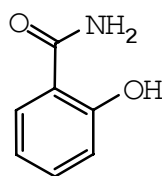
10 Abbott-29 590



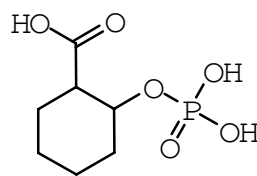
11 Arcylate



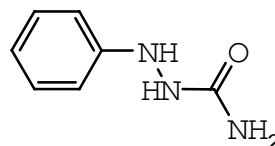
12 Acidum salicylicum



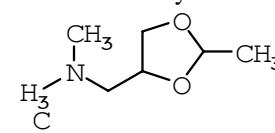
13 Salicylamide



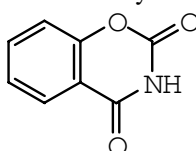
14 Fosfosal



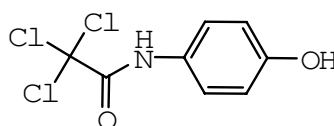
15 Phenicarbazide



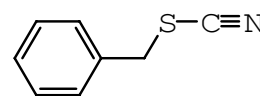
16 Methamilane



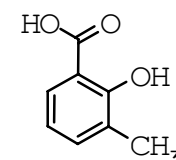
17 Carsalam



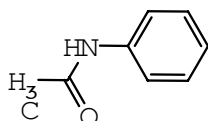
18 Trilacetamol



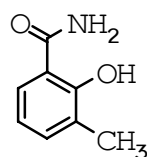
19 Solvat 14



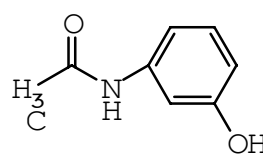
20 Hydroxytoluic acid



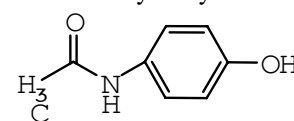
21 Acetanilidum



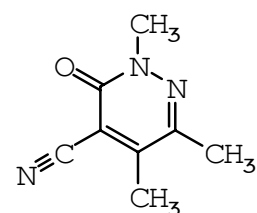
22 Cresotamide



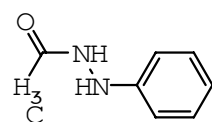
23 Metacetamol



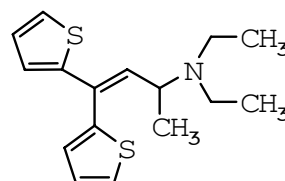
24 Paracetamol



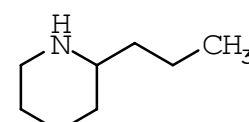
25 Triladine



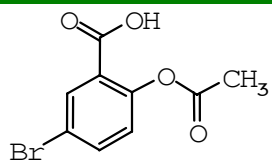
26 Hydracetin



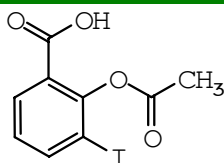
27 Thiambutene



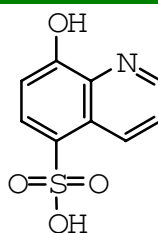
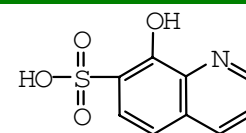
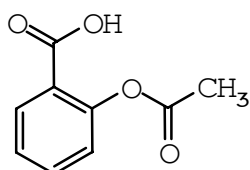
28 Cicutine



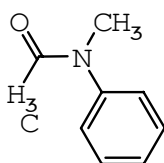
29 Bromaspirin



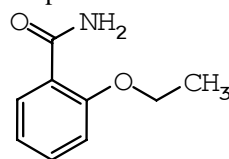
30 Aspidione

31 Acidum  
parachinosilicum32 Acidum  
chinossilicum

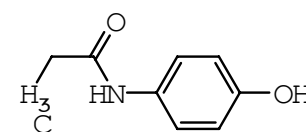
33 Acetosal



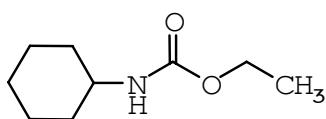
34 Metacetanilidum



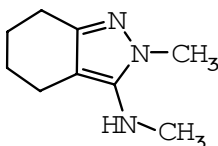
35 Ethenzamide



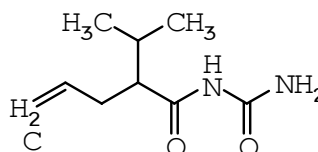
36 Parapropamol



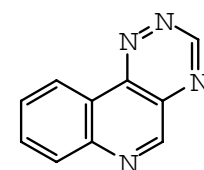
37 Euphorin



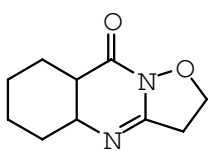
38 Tetridamine



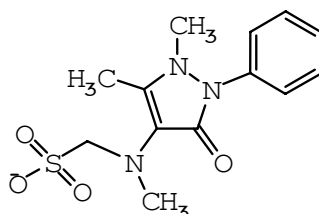
39 Apronal



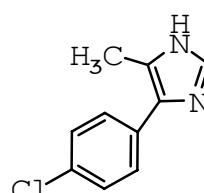
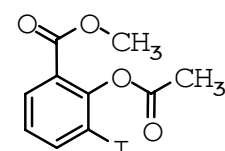
40 Strinoline



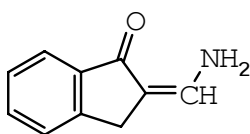
41 W 2429



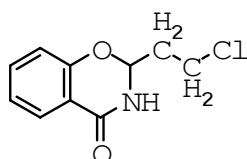
42 Dipyrone

43 Lofemizole  
hydrochloride

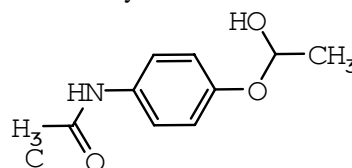
44 Methyl-Aspidione



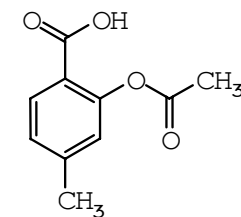
45 Drinidene



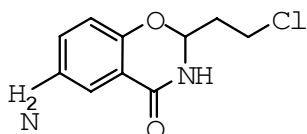
46 Chlorthenoxazine



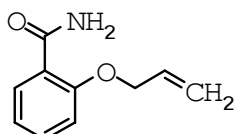
47 Cloracetadol



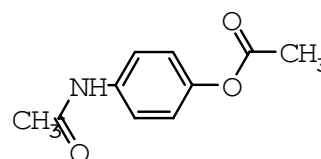
48 Amatin



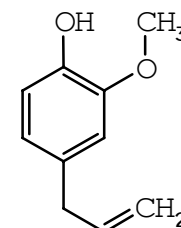
49 Aminochlorthenoxazine



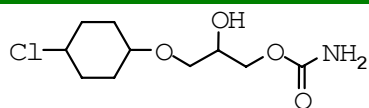
50 Allysalicylamide



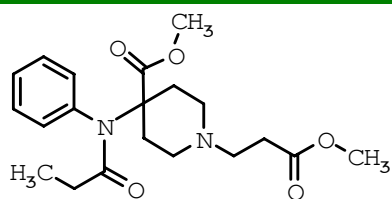
51 Diacetamate



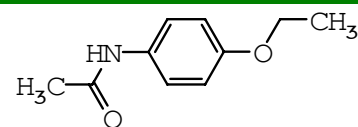
52 Allylguajacol



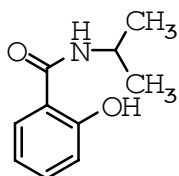
53 Chlorphenesin carbamate



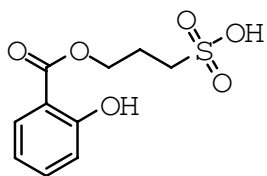
54 Remifentanyl



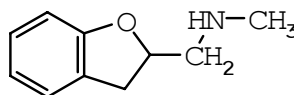
55 Phenacetin



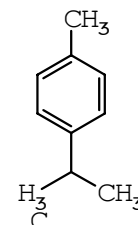
56 Lopirin



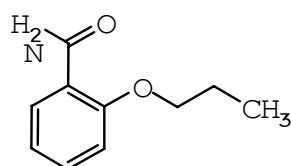
57 Sulprosal sodium



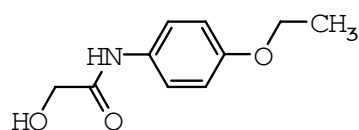
58 EPS-4032



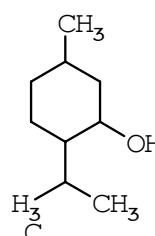
59 p-Cymene



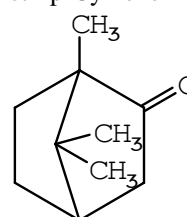
60 Probenzamide



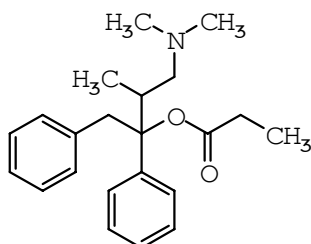
61 Fenacetinol



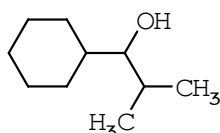
62 Hexahydrothymol



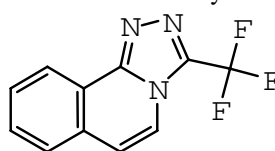
63 Alcanfor



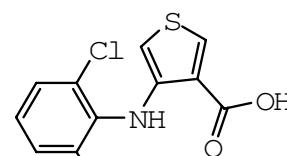
64 Propoxyphene



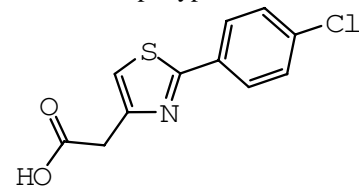
65 Cimepanol



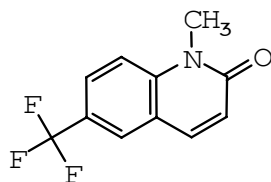
66 Abbott-40 060



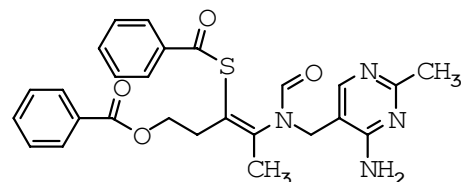
67 Clantifen



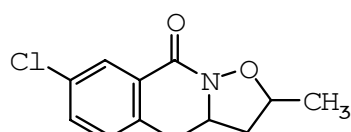
68 Fenclozic acid



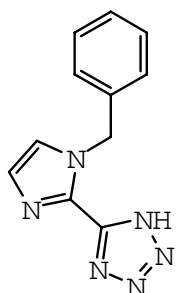
69 Flucarbril



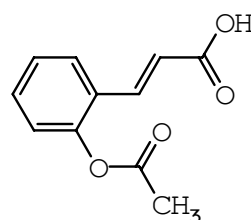
70 Bentiamine



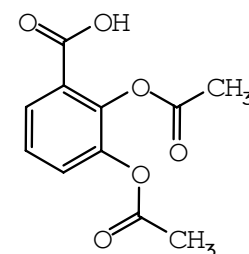
71 Mesecalazone



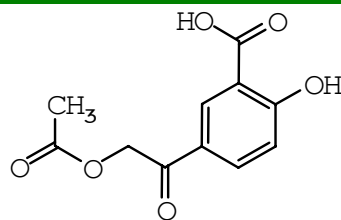
72 Bentemazole



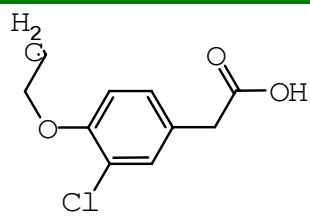
73 Tylmarin



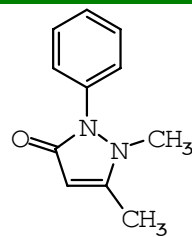
74 Dipyroacetyl



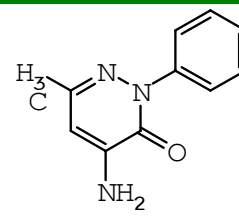
75 Diacesalyl



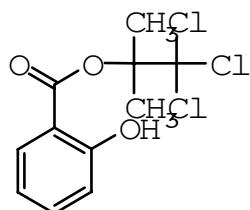
76 Alclofenac



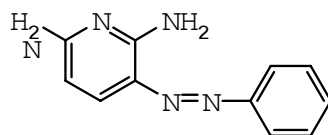
77 Phenazone



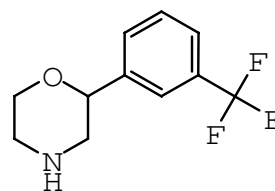
78 Metamfazon



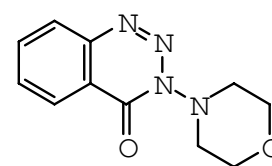
79 Trichloroisobutyl salicylate



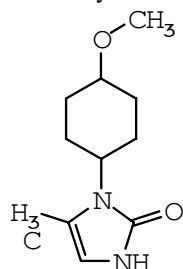
80 Phenazopyridine hydrochloride



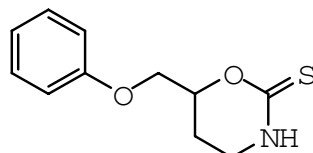
81 Flumexadol



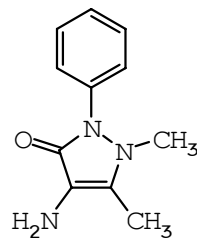
81 Molinazone



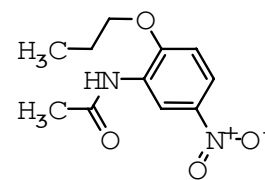
83 Metazamide



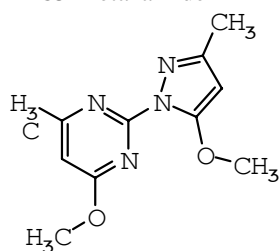
84 Tifemoxone



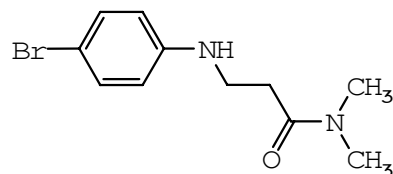
85 4-Aminophenazone



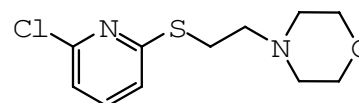
86 Acetylamino nitropropoxy benzenum



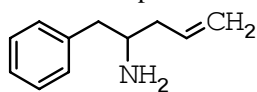
87 Epirizole



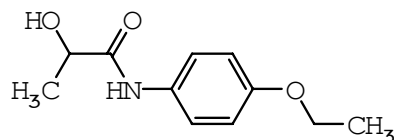
88 Bromamide



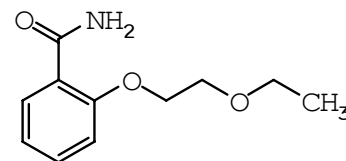
89 Fopirtoline



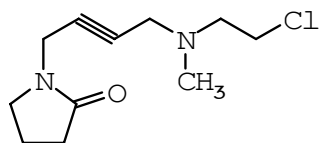
90 Alfetamine



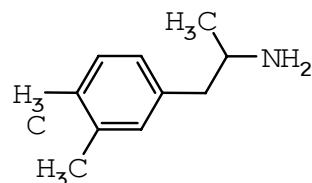
91 Lactylphenetidid



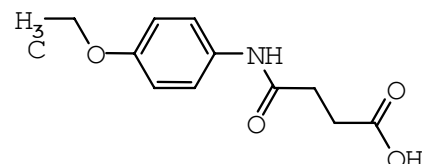
92 Etosalamide



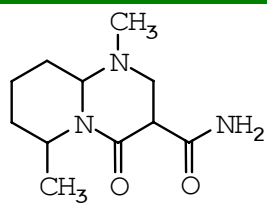
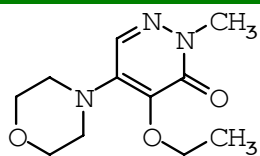
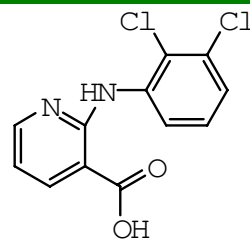
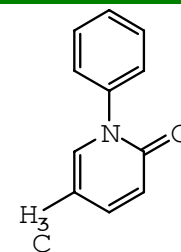
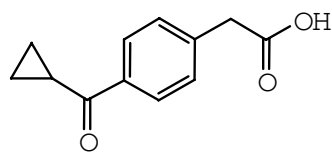
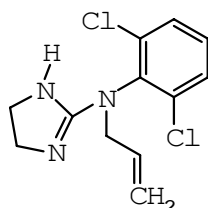
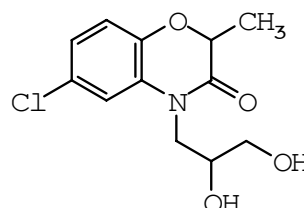
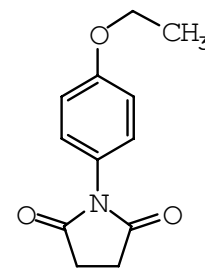
93 BM 123



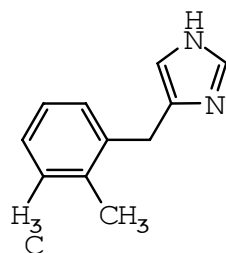
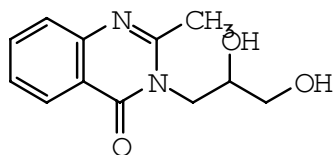
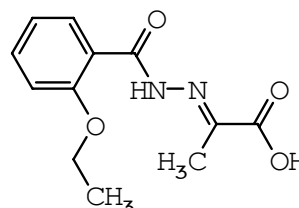
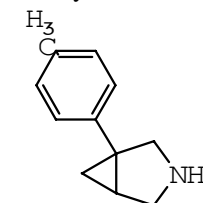
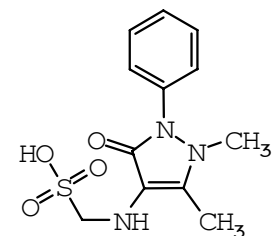
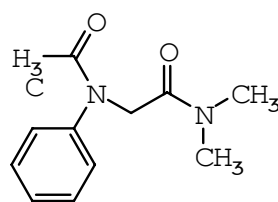
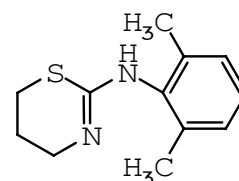
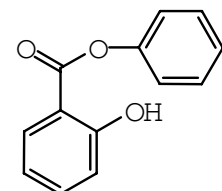
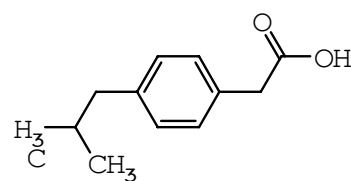
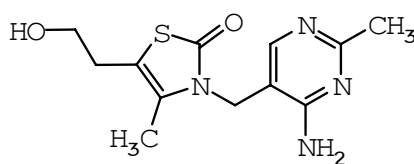
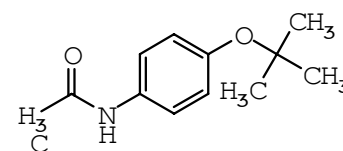
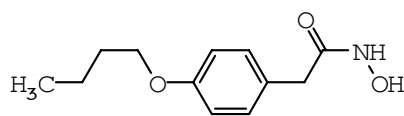
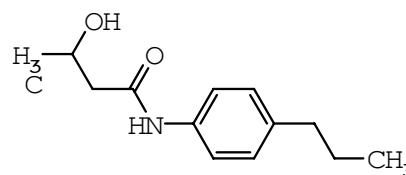
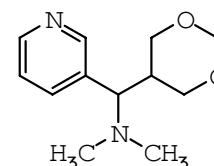
94 Xylopropamine

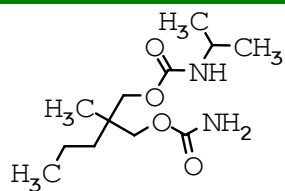


95 Succinylphenetidid sodium

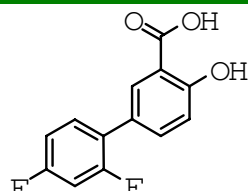
**96** Chinoin-127**97** Emorfazone**98** Diclonixin**99** Pirfenidone**100** SQ 20 650**101** Alinidine  
hydrobromide**102** Diproxadol**103**

Phenethylsuccinimide

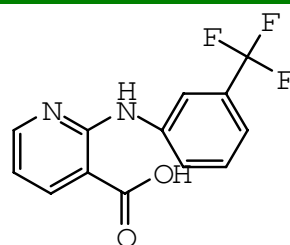
**104** Detomidine**105** Diproqualone  
camsilate**106** Ruvazone**107** Bicifadine  
hydrochloride**108** Melaminsulfone**109** GB-105**110** Xylazine**111** Phenylis salicylas**112** Ibufenac**113** Thiaminthiazolone**114** Butacetin**115** Bufexamac**116** Bucetin**117** Doxpicomine  
hydrochloride



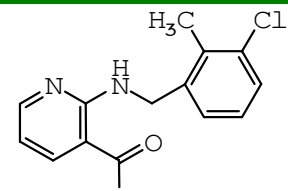
118 Carisoprodol



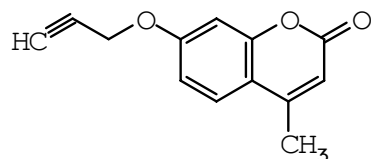
119 Diflunisal



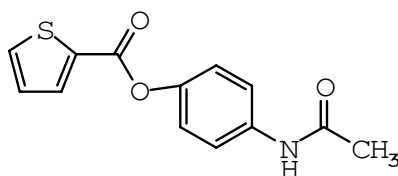
120 Niflumic acid



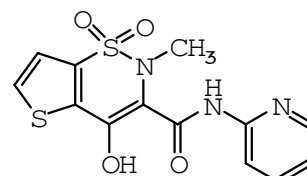
121 Clonixin



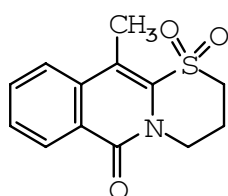
122 Giparmen



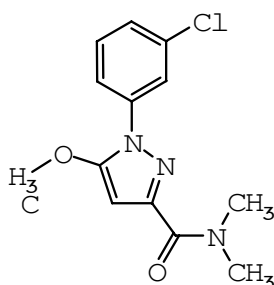
123 Paracetamol thenoate



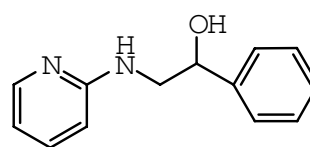
124 Tenoxicam



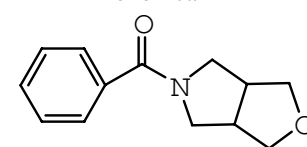
125 YM-09 561



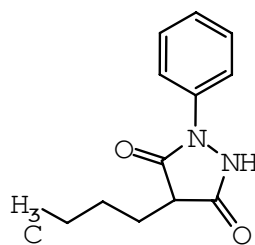
126 PZ-177



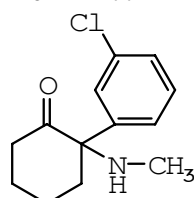
127 Fenyramidol hydrochloride



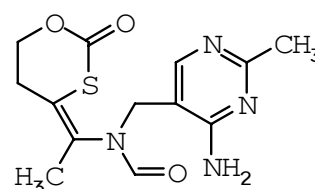
128 Octazamide



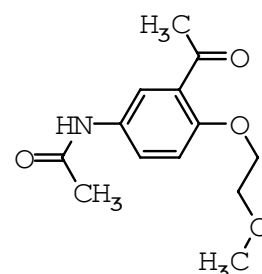
129 Mofebutazone



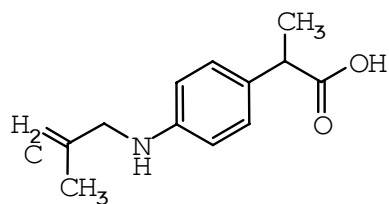
130 Ketamine hydrochloride



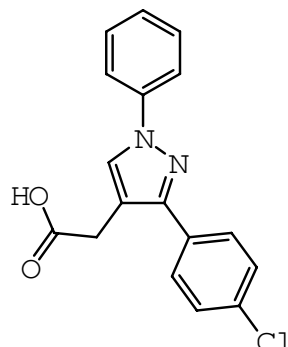
131 Cycotiamine



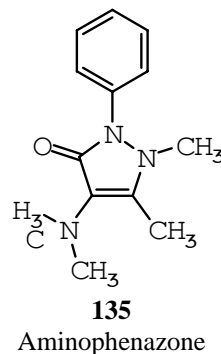
132 Ap-752



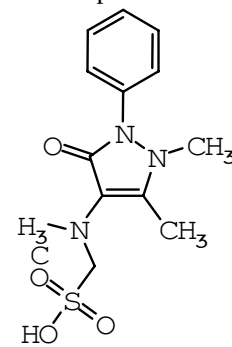
133 Alminoprofen



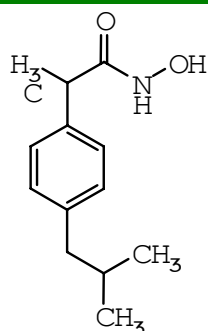
134 Lonazolac calcium



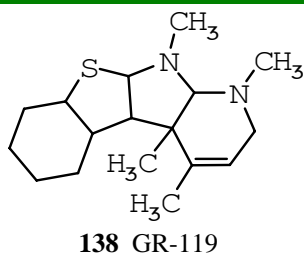
135 Aminophenazone



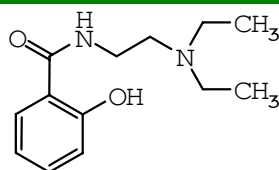
136 Metamizole sodium



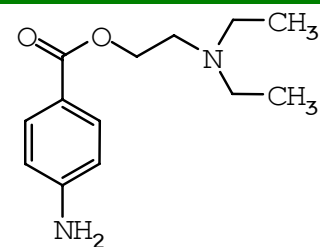
137 Ibuprofen



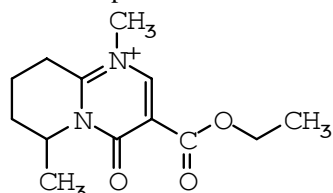
138 GR-119



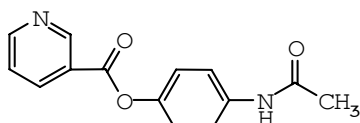
139 Saletamide



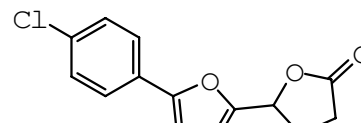
140 Procaine



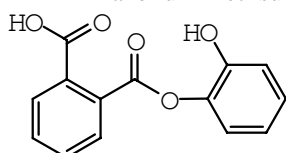
141 Rimazolium metilsulfate



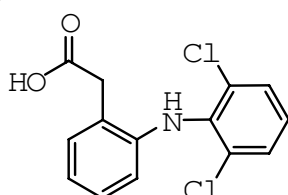
142 Paracetamol nicotinate



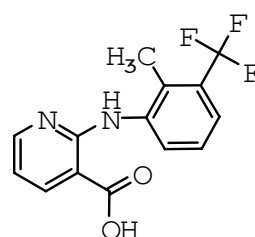
143 F1044



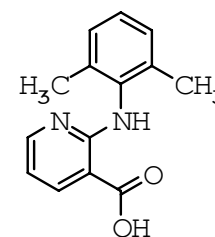
144 Salsalate



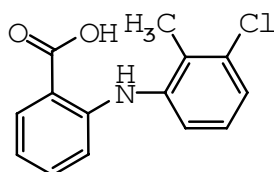
145 Diclofenac sodium



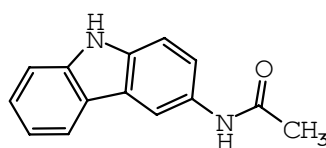
146 Flunixin



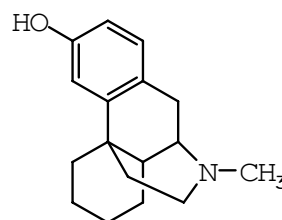
147 Metanixin



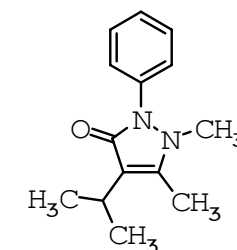
148 Tolfenamic acid



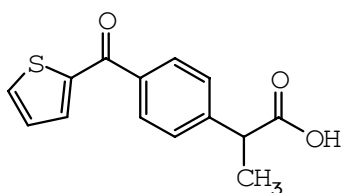
149 Noton



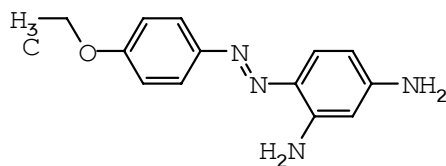
150 Racemorphan



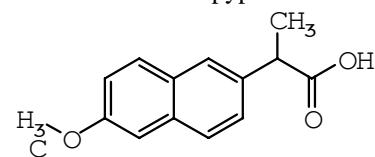
151 Propyphenazone



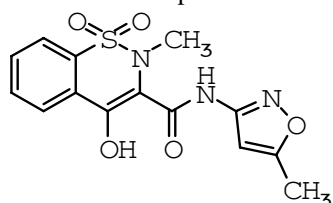
152 Suprofen



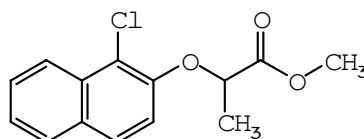
153 Etozazene



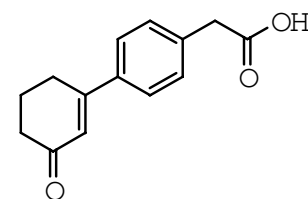
154 Naproxen



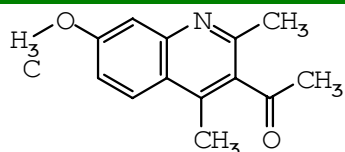
155 Isoxicam



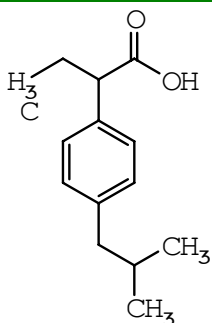
156 Lonaprofen



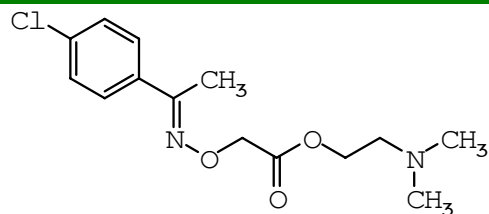
157 Lexofenac



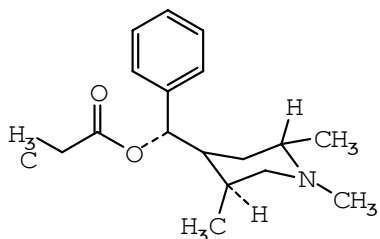
158 Acequinoline



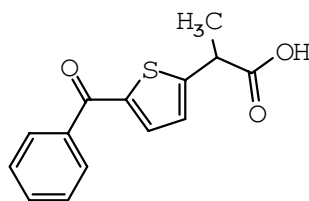
159 Butibufen



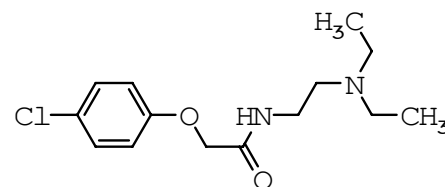
160 Cloximate hydrochloride



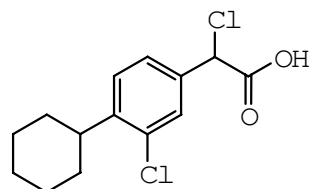
161 Promedol



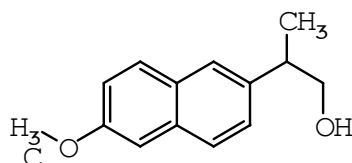
162 Tiaprofenic acid



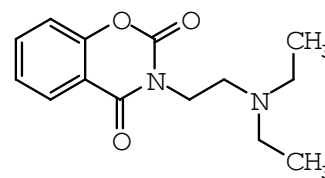
163 Clofexamide



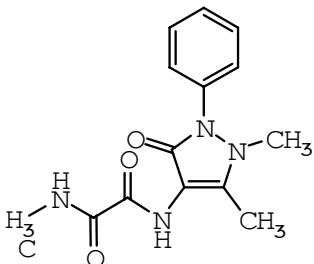
164 Fenclorac



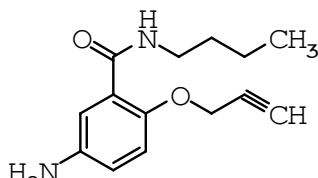
165 Naproxol



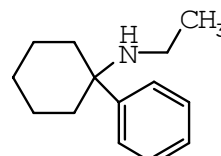
166 Letimide hydrochloride



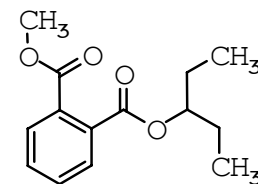
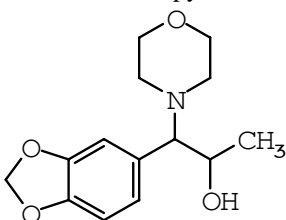
167 Oxapyrin



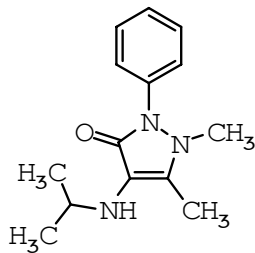
168 Parsalmide



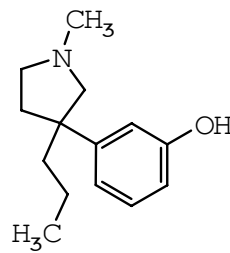
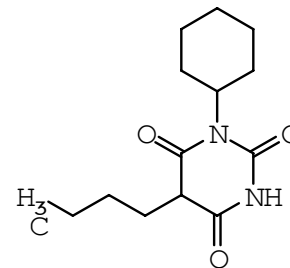
169 Eticyclidine

170 Methylis  
butetisalicylas

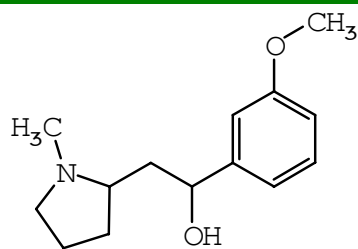
171 Filenadol



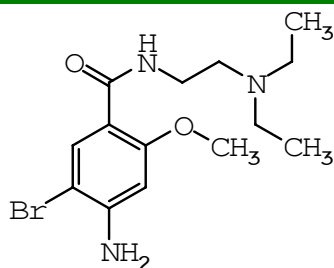
172 Ramifenazone

173 Profadol  
hydrochloride

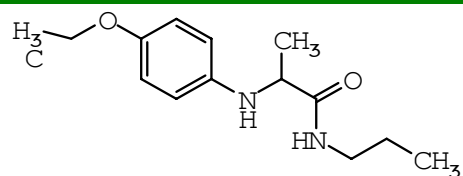
174 Bucolome



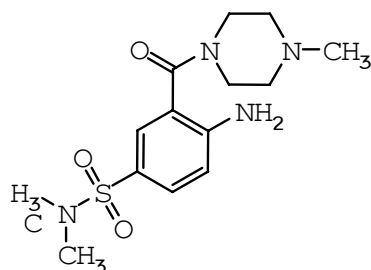
175 Moxifadol



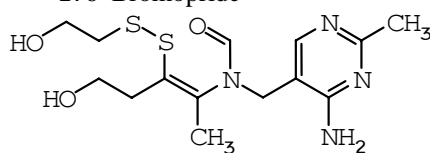
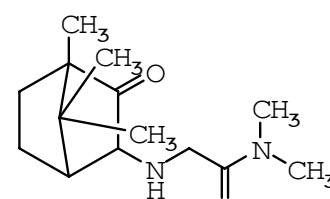
176 Bromopride



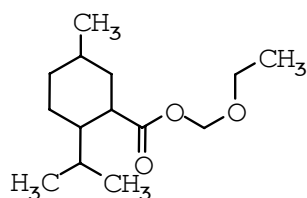
177 Propetamide



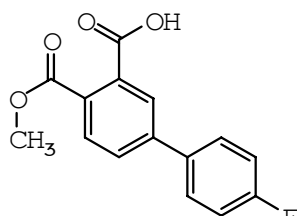
178 Delfantrine

179 Thiamine  $\beta$ -hydroxyethyl disulfide

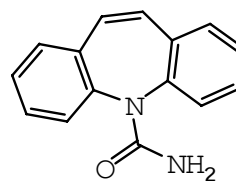
180 CGA-1



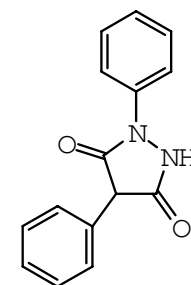
181 Menglytate



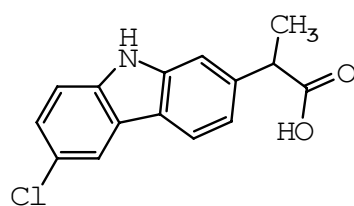
182 Flufenisal



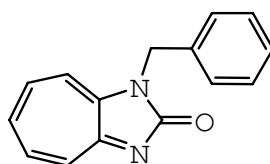
183 Carbamazepine



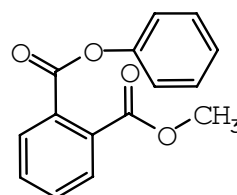
184 Fenopirazonum



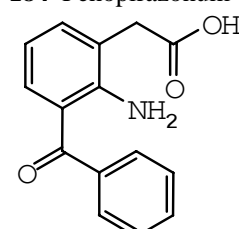
185 Carprofen



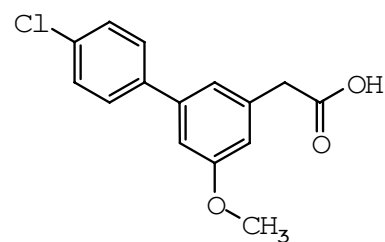
186 Benhepazone



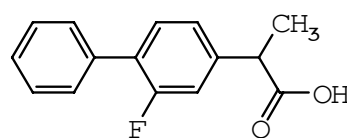
187 Acetylsalol



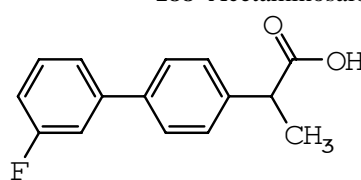
188 Acetaminosalol



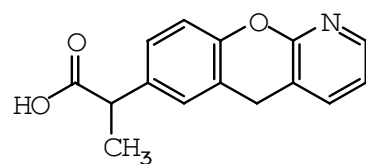
189 DKA-9



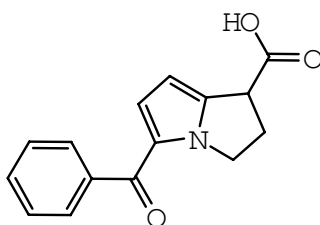
190 Flurbiprofen



191 Fluprofen

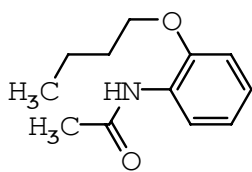


192 Pranoprofen

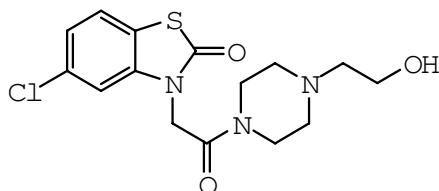


194 Zomepirac sodium

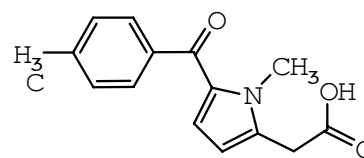
## 193 Ketorolac



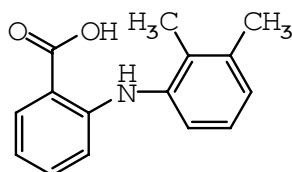
195 Boa



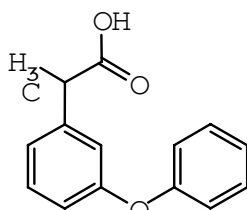
196 Tiaramide hydrochloride



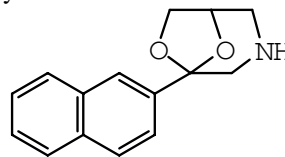
197 Tolmetin



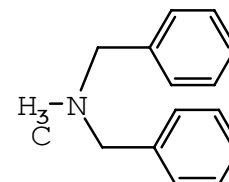
198 Mefenamic acid



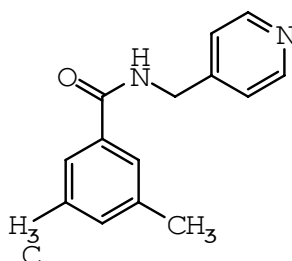
199 Fenoprofen



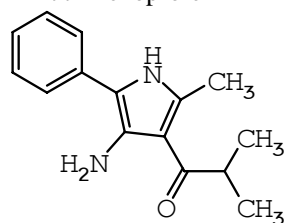
200 Nafoxadol



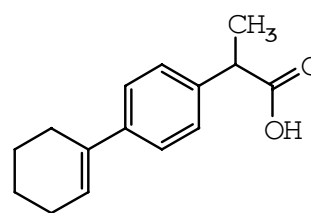
201 Dibemethine hydrochloride



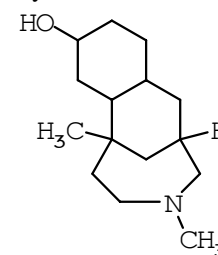
202 Picobenzide



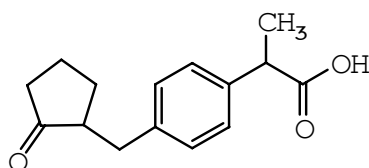
203 Isoprazone



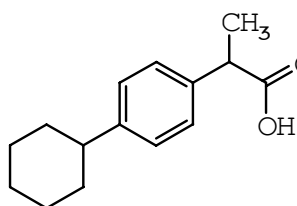
204 Tetriprofen



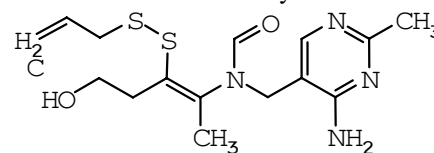
205 Eptazocine hydrobromide



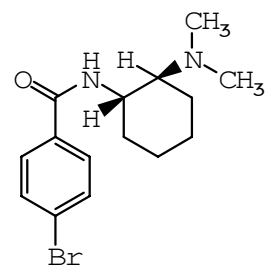
206 Loxoprofen sodium



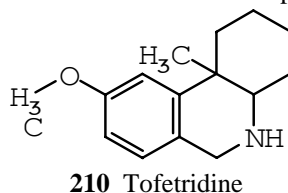
207 Hexaprofen



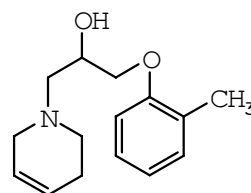
208 Allithiamine



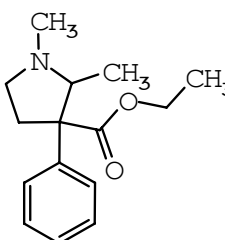
209 Bromadoline maleate



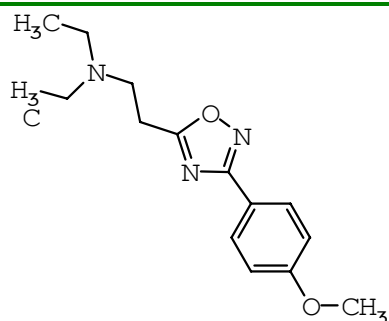
210 Tofetridine



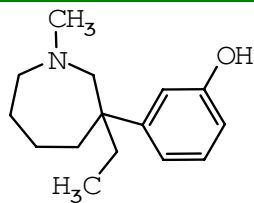
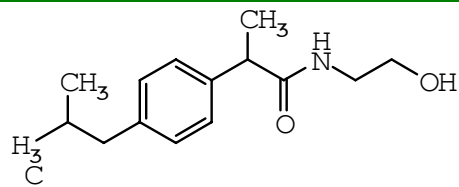
211 Tolpronine hydrochloride



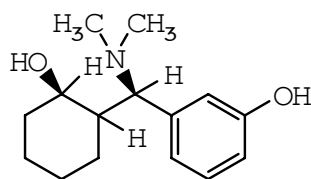
212 Prodilidine hydrochloride



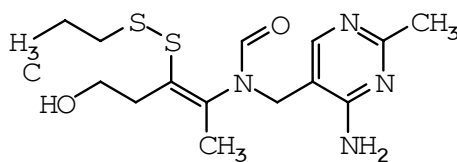
213 Mexolamine

214 Meptazinol  
hydrochloride

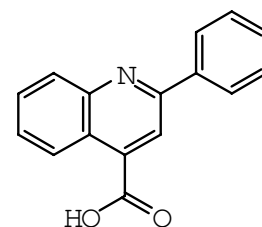
215 Aminoprofen



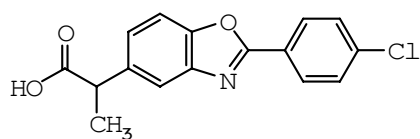
216 Ciamadol



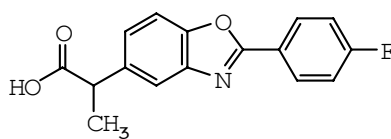
217 Prosultiamine



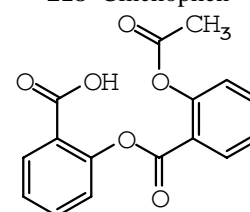
218 Cinchophen



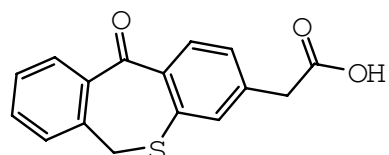
219 Benoxaprofen



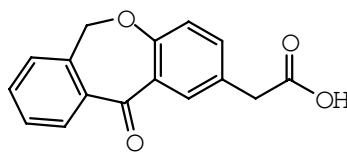
220 Flunoxaprofen



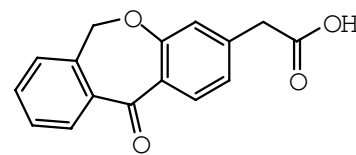
221 Salsalate acetate



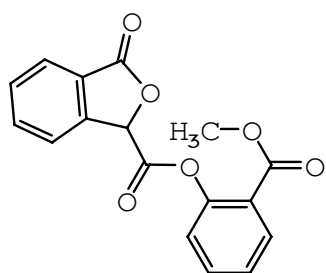
222 Tiopinac



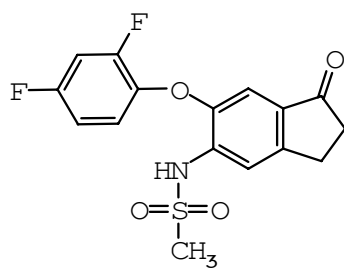
223 Isoxepac



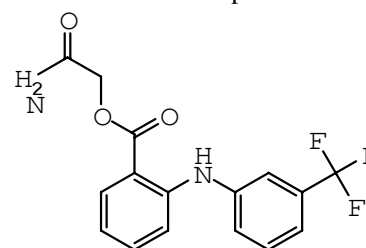
224 Oxepinac



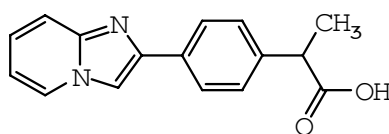
225 Talosalate



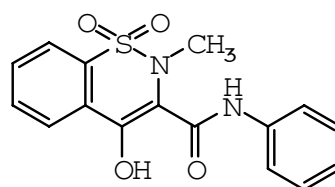
226 ZK 38 997



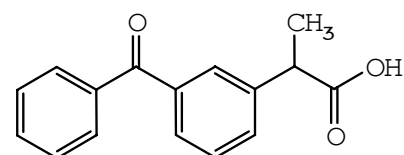
227 Colfenamate



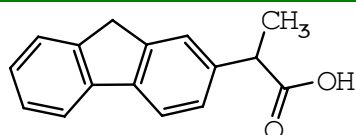
228 Miroprofen



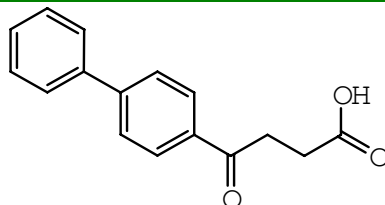
229 W 7477



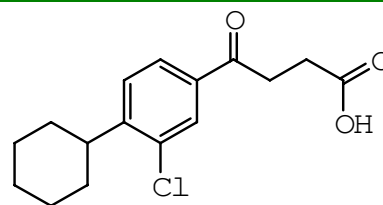
230 Ketoprofen



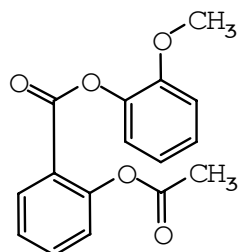
231 Cicloprofen



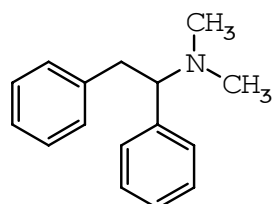
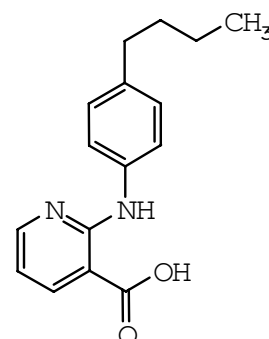
232 Fenbufen



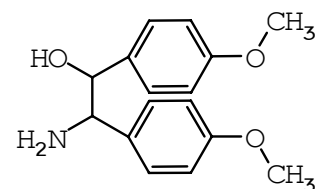
233 Budoic acid



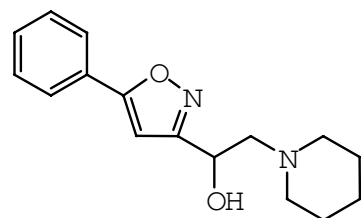
234 Guacetisal

235 Lefetamine  
hydrochloride

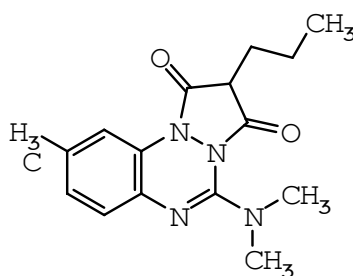
236 Butanixin



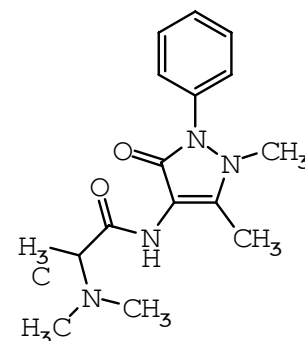
237 Isoladol hydrochloride



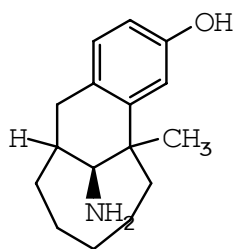
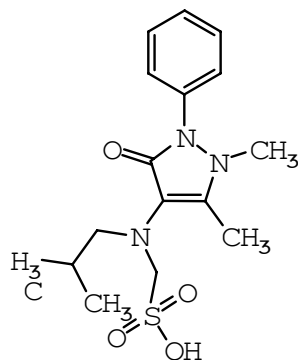
238 Perisoxal citrate



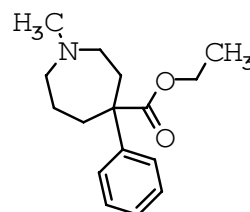
239 Azapropazone



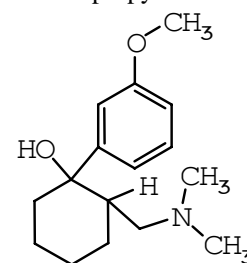
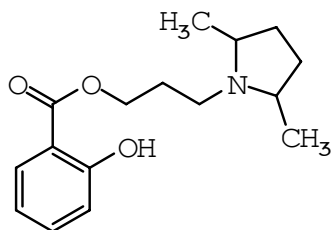
240 Aminopropylon

241 Dezocine  
hydrobromide

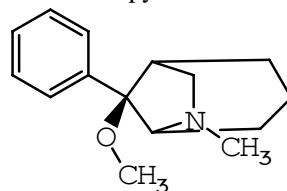
242 Dibupyrone



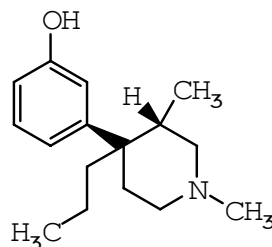
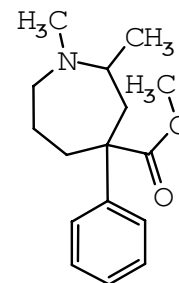
243 Ethoheptazine

244 Tramadol  
hydrochloride

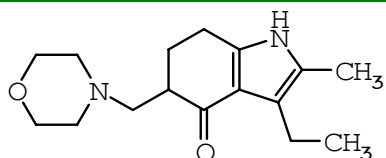
245 Pranosal salicylate



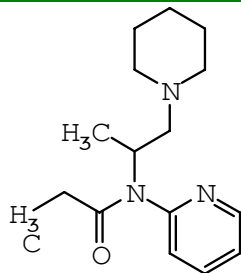
246 Anazocine

247 Picenadol  
hydrochloride

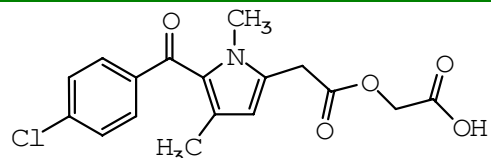
248 Methetazine



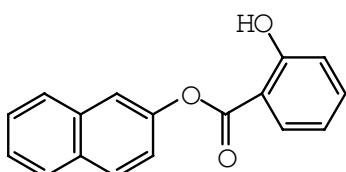
249 Molindone hydrochloride



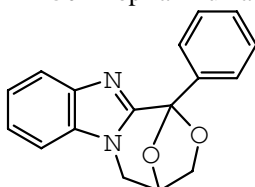
250 Propiram fumarate



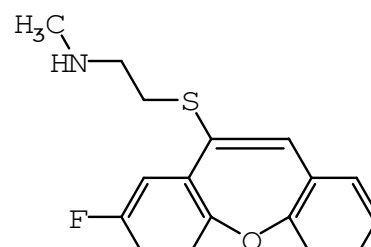
251 Zomepirac glycolate



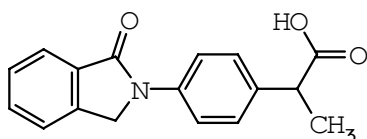
252 Betol



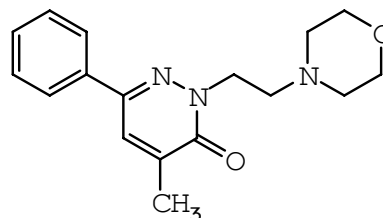
253 Oxapadol



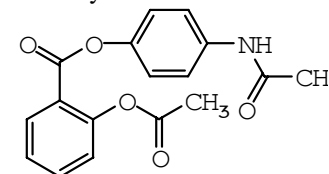
254 Fluradoline hydrochloride



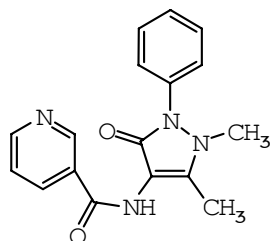
255 Indoprofen



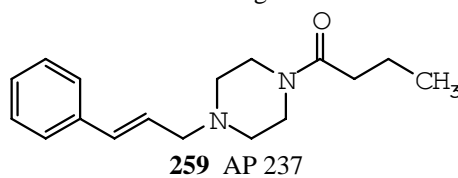
256 Ag246



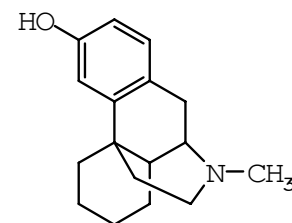
257 Benorilate



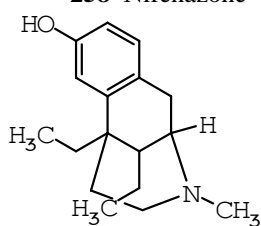
258 Nifenazone



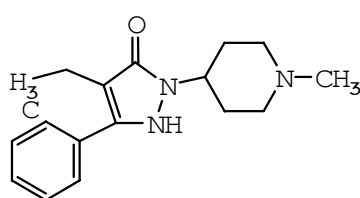
259 AP 237



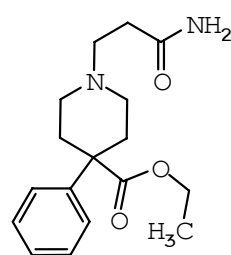
260 Racemorphan



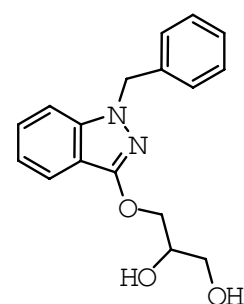
261 Etazocine hydrochloride



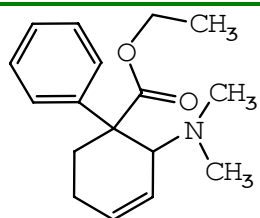
262 Piperylone



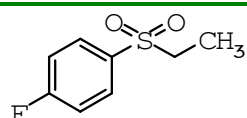
263 Carperidine



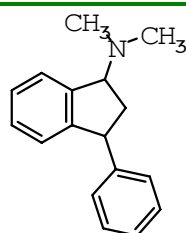
264 Benzidol



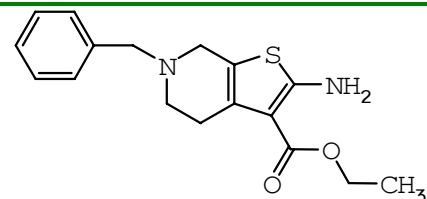
265 Tilidine



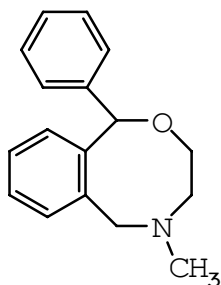
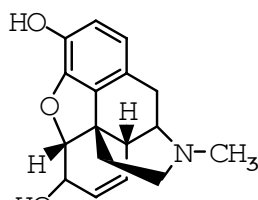
266 Fluresone



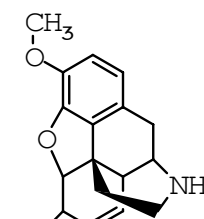
267 Dimefadane



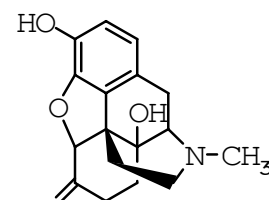
268 Tinoride hydrochloride

269 Nefopam  
hydrochloride

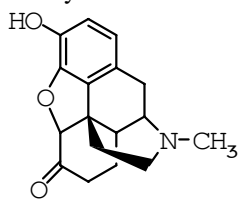
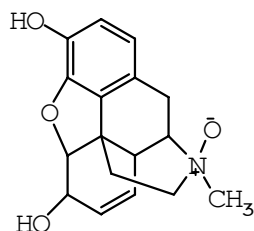
270 Morphine



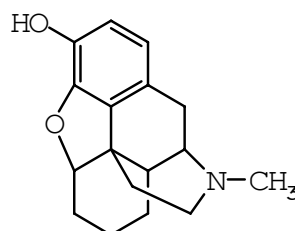
271 Norcodeine



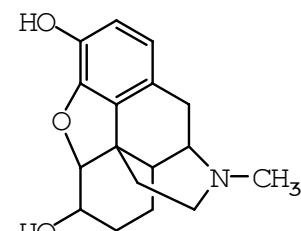
272 Oxymorphone

273 Hydromorphone  
hydrochloride

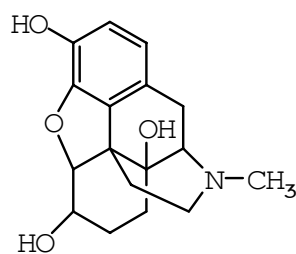
274 Morphinaminoxyde



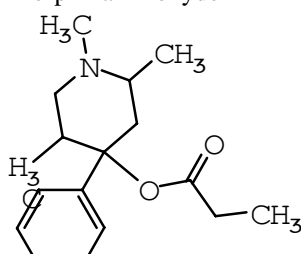
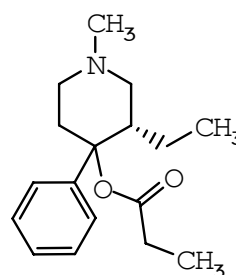
275 Desomorphine



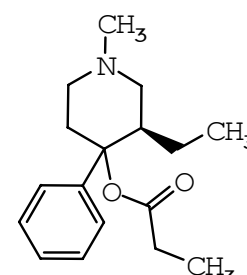
276 Dihydromorphine



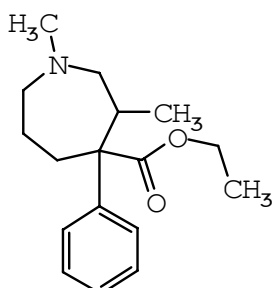
277 Hydromorphenol

278 Trimeperidine  
hydrochloride

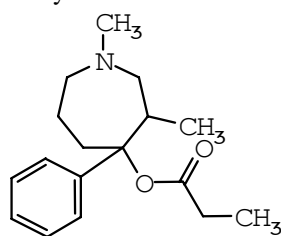
279 Alphameprodine



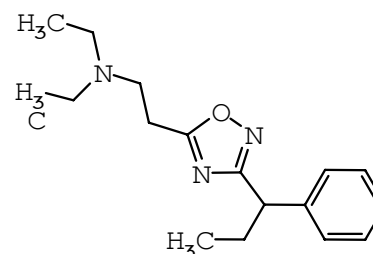
280 Betameprodine



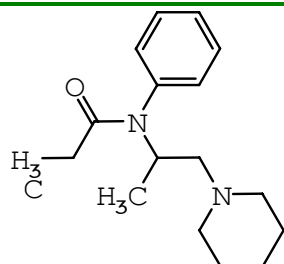
281 Metethoheptazine



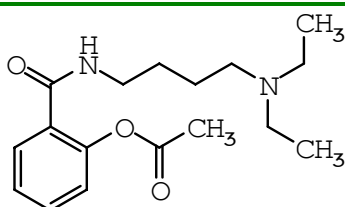
282 Proheptazine



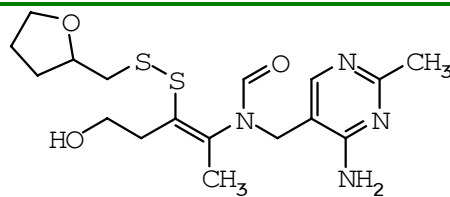
283 Proxazole citrate



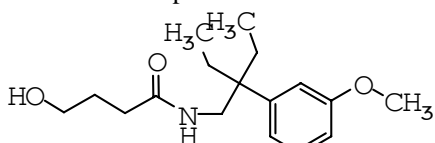
284 Phenampromide



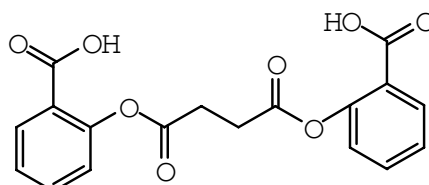
285 Dibusadol citrate



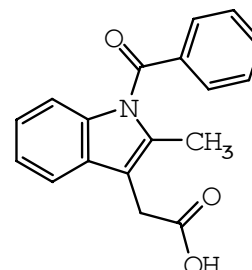
286 Fursoltiamine



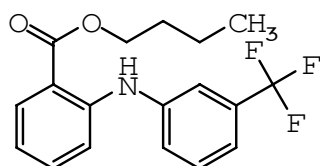
287 Embutramide



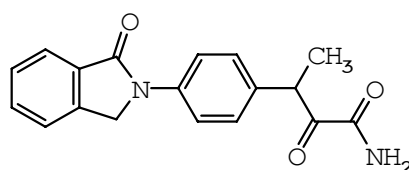
288 Acidum disalicylsuccinicum



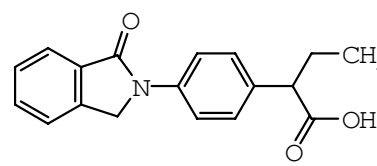
289 Delmetacin



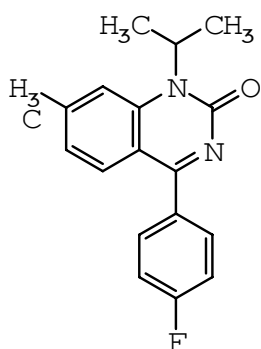
290 Ufenamate



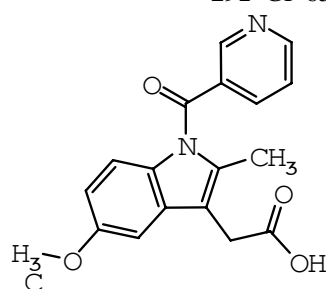
291 GP 650



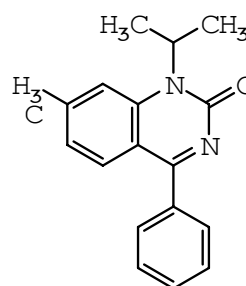
292 Indobufen



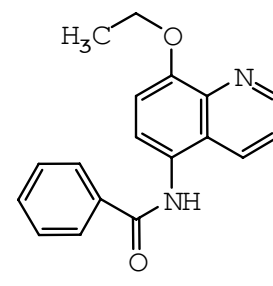
293 Fluproquazone



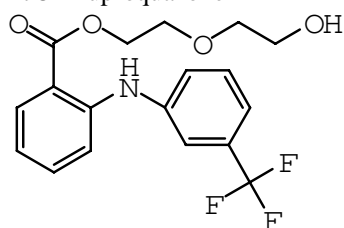
294 Niometacin



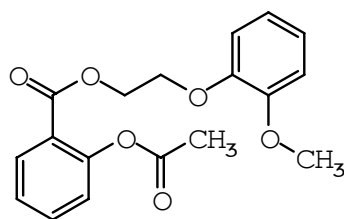
295 Proquazone



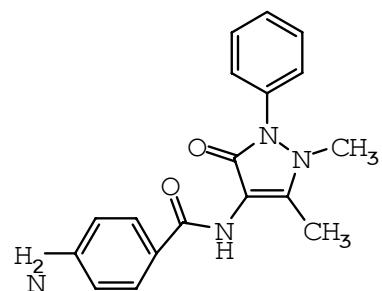
296 Analgen



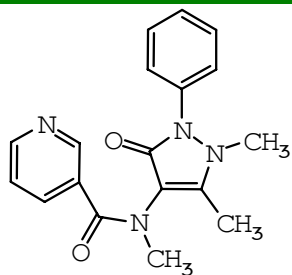
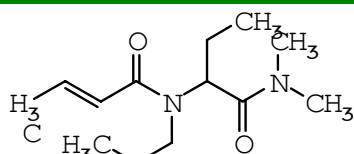
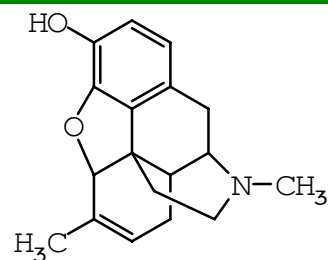
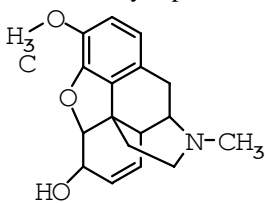
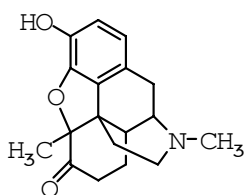
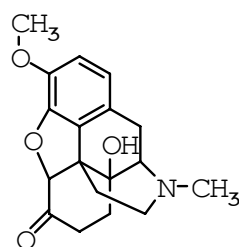
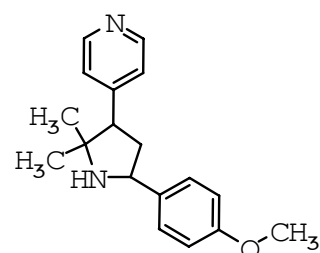
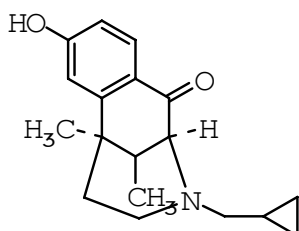
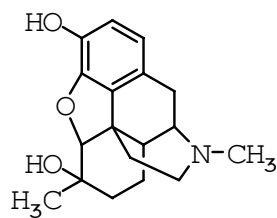
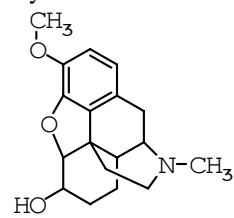
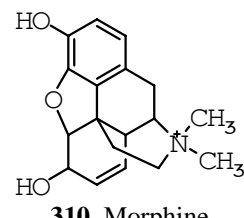
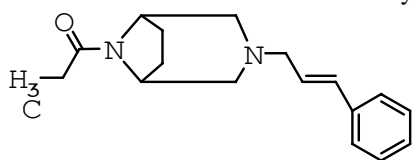
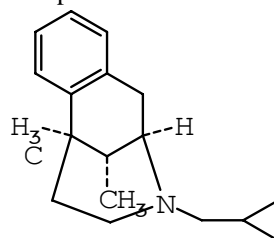
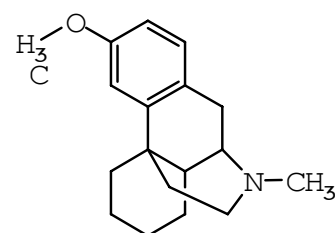
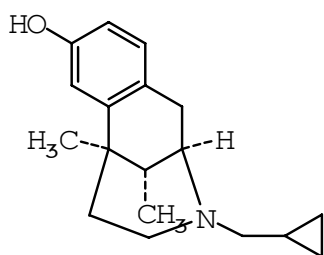
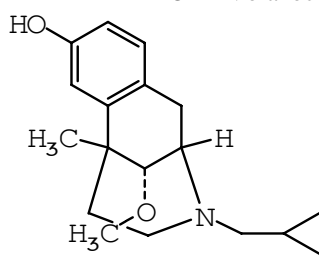
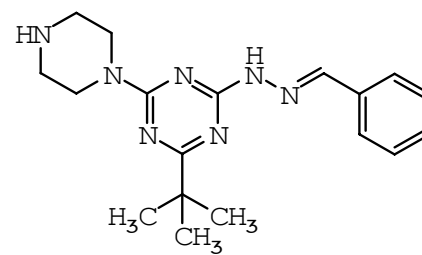
297 Etofenamate

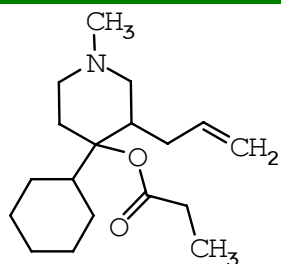


298 HG 3

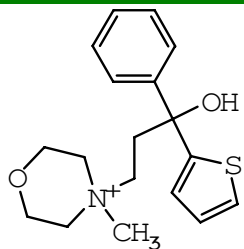


299 Aminobenzamidophenazone

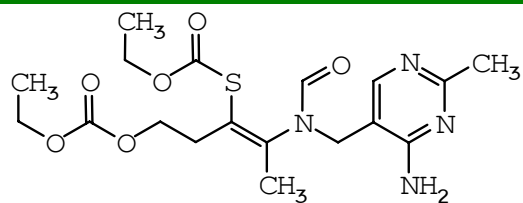
**300** Methylniphenazine**301** Cropropamide**302** Methyldesorphine**303** Codein**304** Metopon**305** Oxycodone hydrochloride**306** Ro 11-4337**307** Ketazocine**308** Methyl dihydromorphine**309** Dihydrocodeine**310** Morphine methylbromide**311** Azaprocin**312** Volazocine**313** Racemethorphan**314** Cyclazocine**315** Moxazocine**316** TR 35



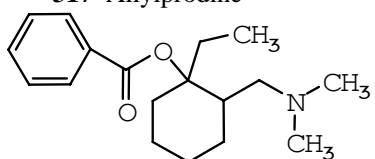
317 Allylprodine



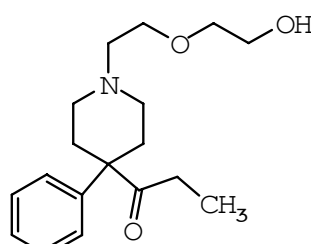
318 Tiemonium iodide



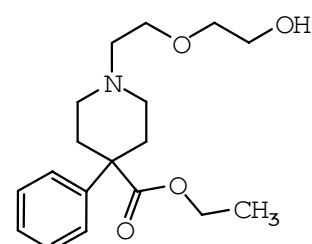
319 Cetotiamine hydrochloride



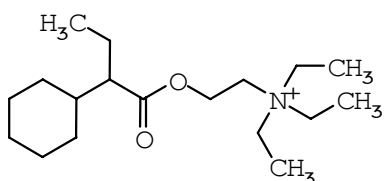
320 Aminohexan



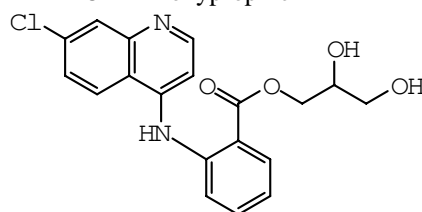
321 Droxypropine



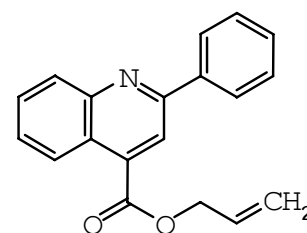
322 Etoxidrine



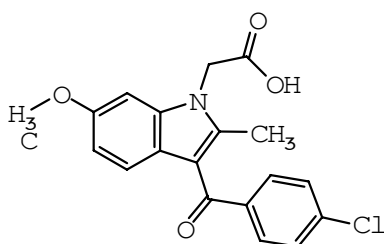
323 Dikabrol



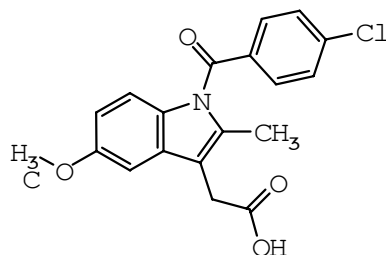
324 Glafenine



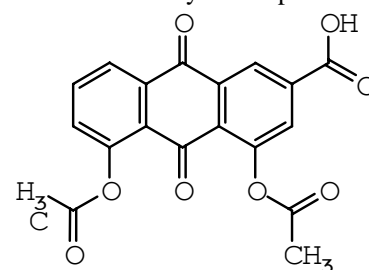
325 Allylcinchophen



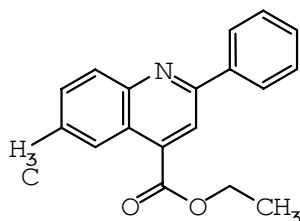
326 Clometacin



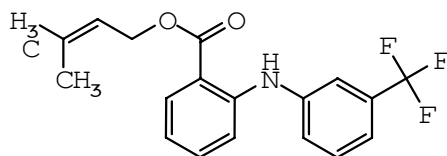
327 Indometacin



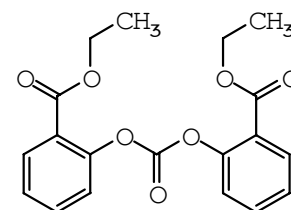
328 Diacerein



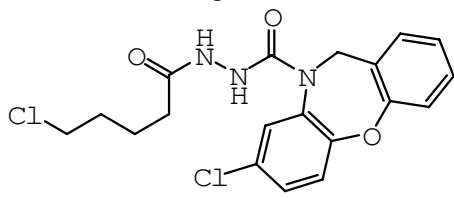
329 Neocinchophen



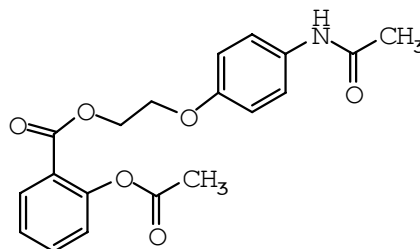
330 Prefenamate



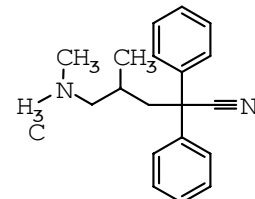
331 Carbethyl salicylate



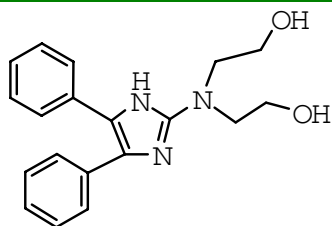
332 Pinadoline



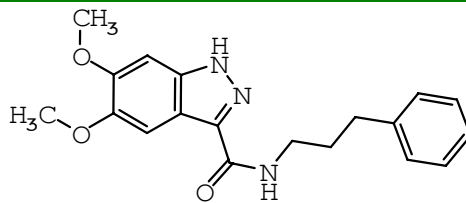
333 Etersalate



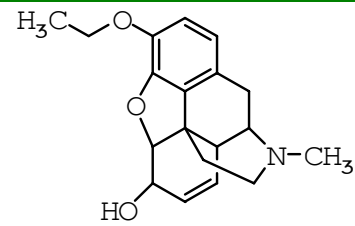
334 Methadone intermediate



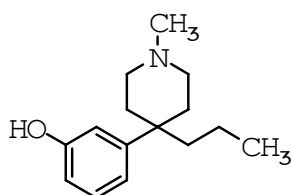
335 Ditazole



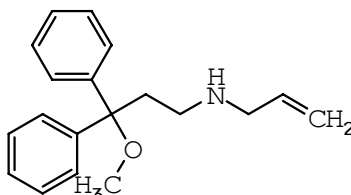
336 Egyt-1331



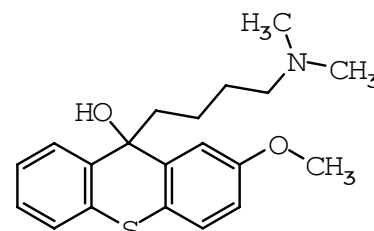
337 Aethomorpinum



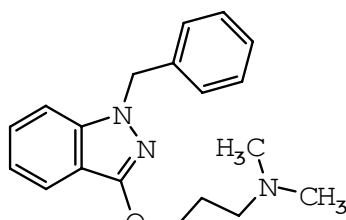
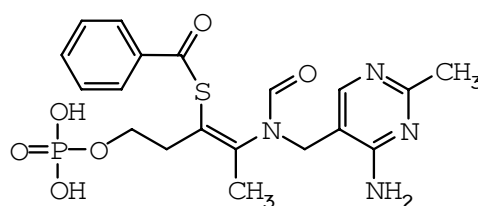
338 LY 27 372



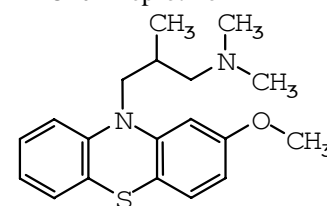
339 Alimadol



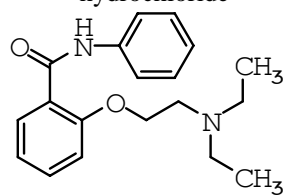
340 Meprotiloxol

341 Benzydamine  
hydrochloride

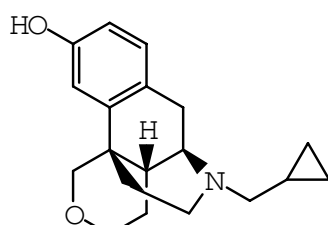
342 Benfotiamine



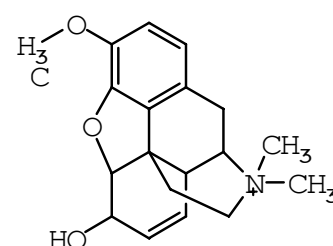
343 Levomepromazine



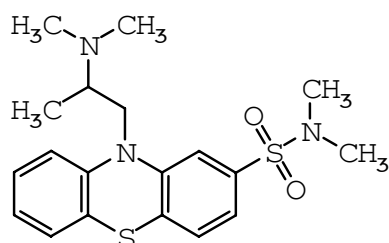
344 Salverine



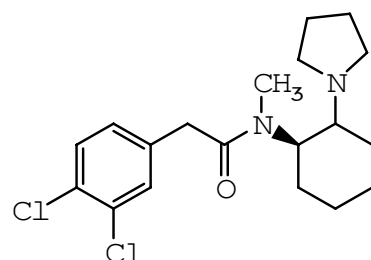
345 Proxorphan tartrate



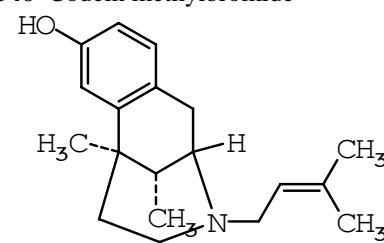
346 Codein methylbromide



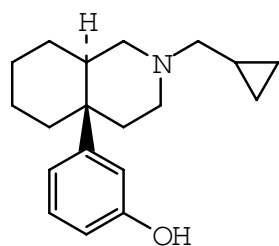
347 Dimetotiazine



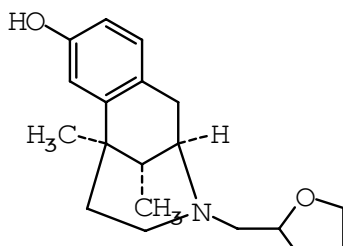
348 U-50 488 H



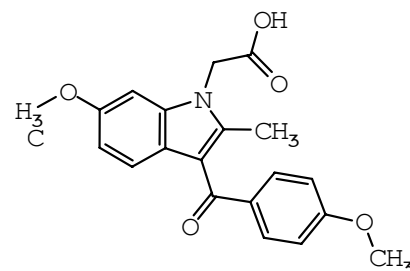
349 Pentazocine



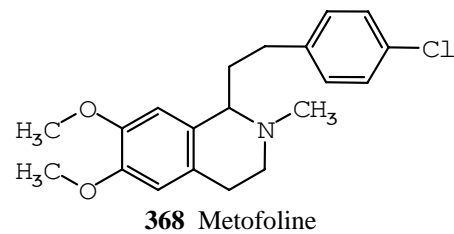
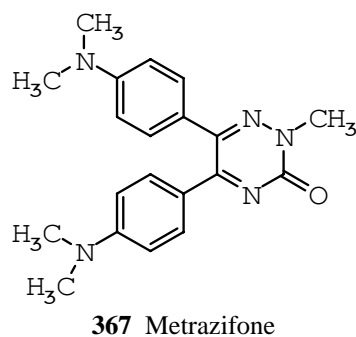
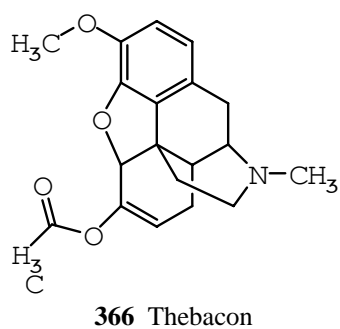
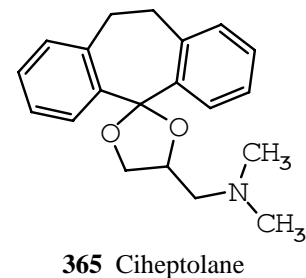
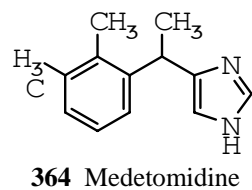
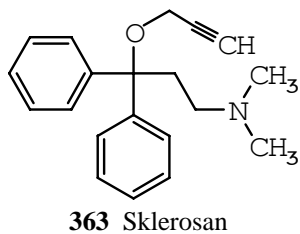
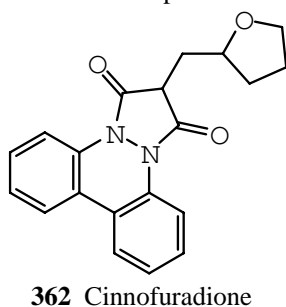
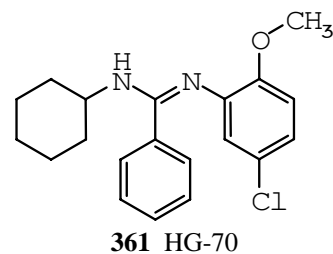
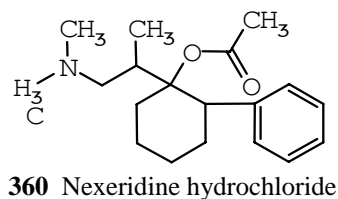
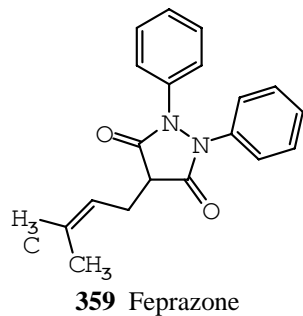
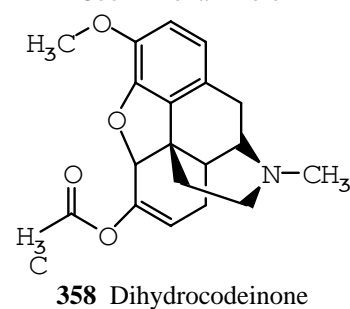
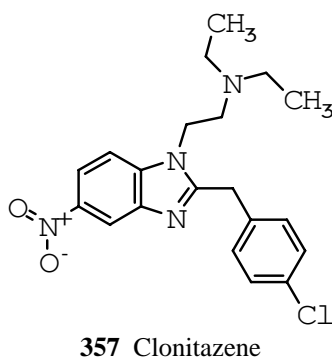
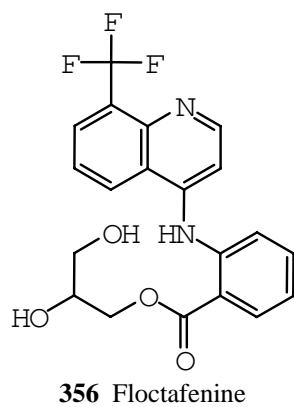
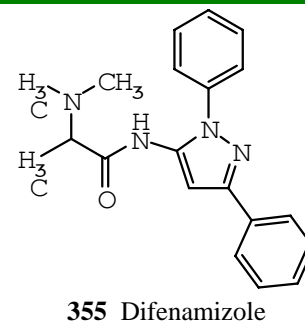
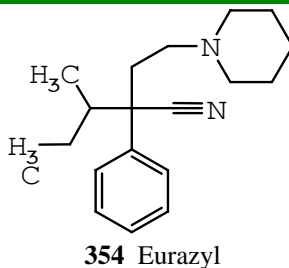
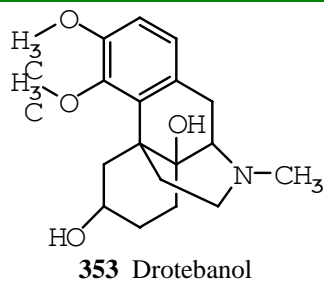
350 Ciprefadol succinate

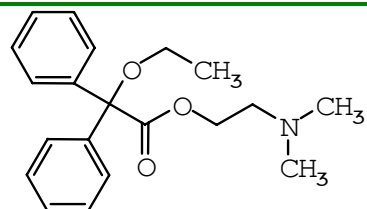
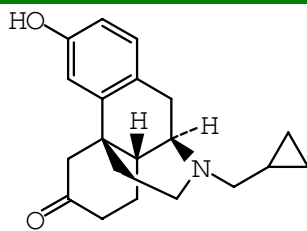
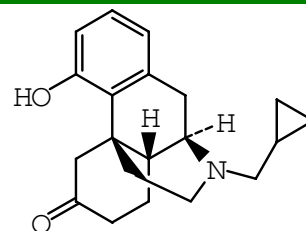
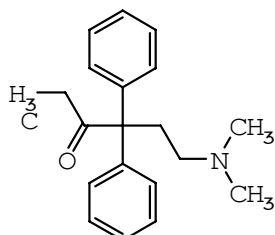
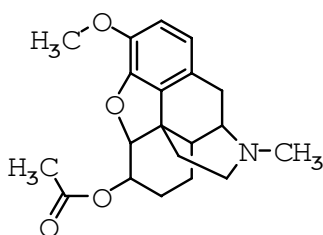
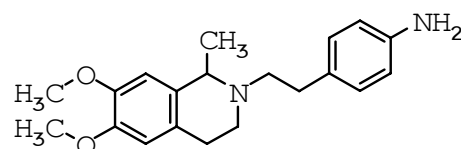
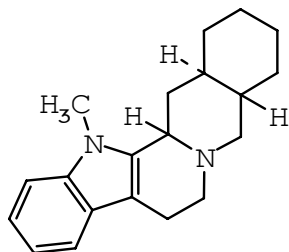
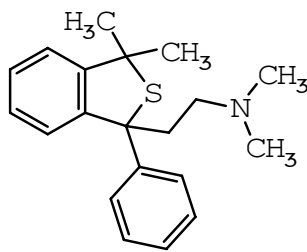
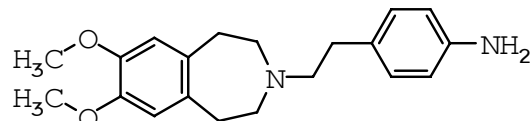
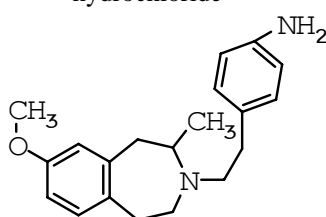
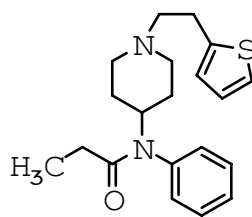
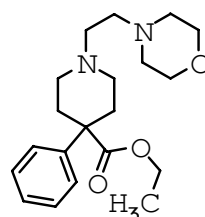
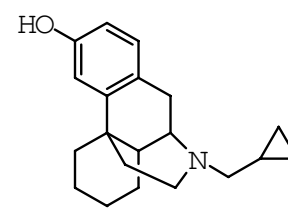
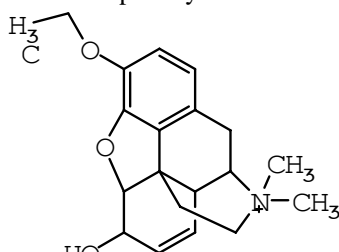
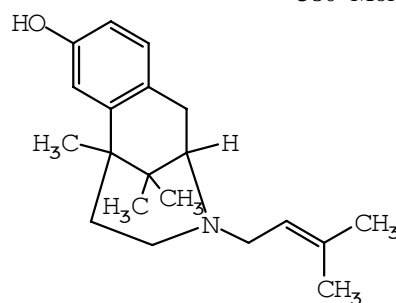
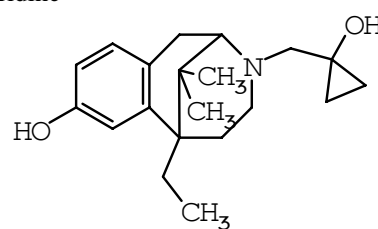


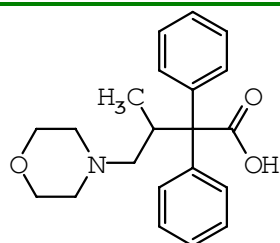
351 Mr 2033



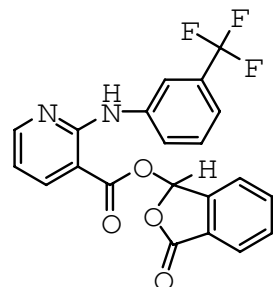
352 Duometacin



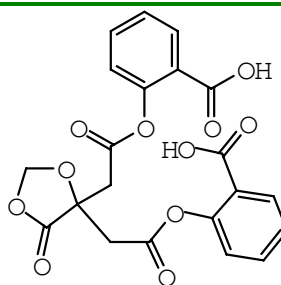
**369** Dimeroxadol hydrochloride**370** NIH 9466**371** Ketorfanol**372** Normethadone**373** Acetyldihydrocodeine**374** Veradoline hydrochloride**375** Mimbane hydrochloride**376** Lu 6-062**377** Verilopam hydrochloride**378** Anilopam hydrochloride**379** Fentatiel**380** Morpheridine**381** Cyclorphan**382** Ethylmorphine methyl iodide**383** Ibazocine**384** Bremazocine



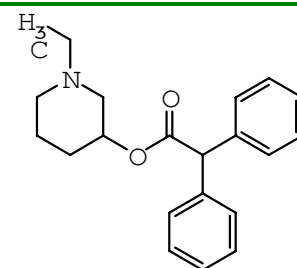
**385** Moramide intermediate



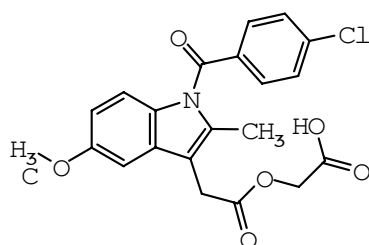
**386** Talniflumate



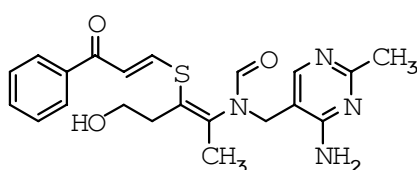
**387** Citrodisalyl



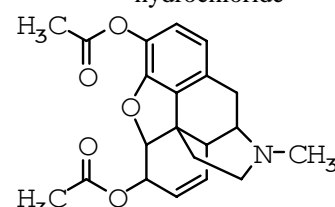
**388** Piperidolate hydrochloride



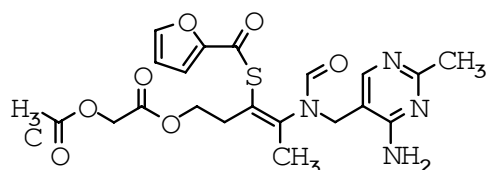
**389** Acemetacin



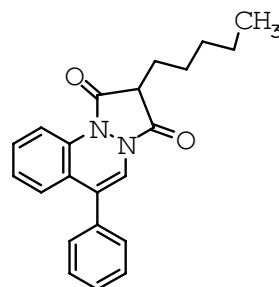
**390** Vintiamol



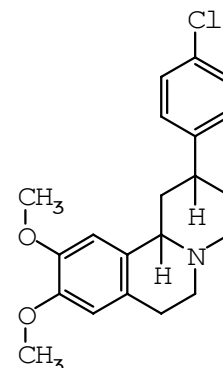
**391** Diacetylmorphine



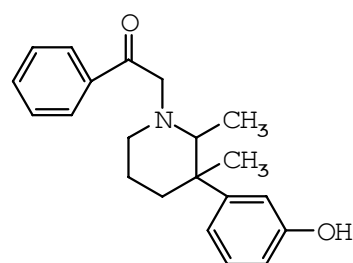
**392** Acefurtiamine



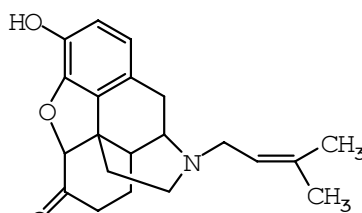
**393** Cinnopentazone



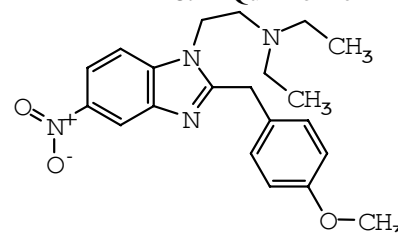
**394** Quillifoline



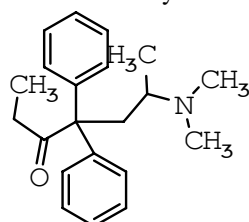
**395** Myfadol



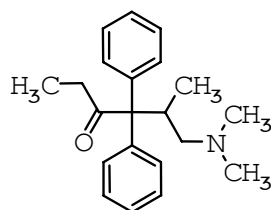
**396** Nalmexone hydrochloride



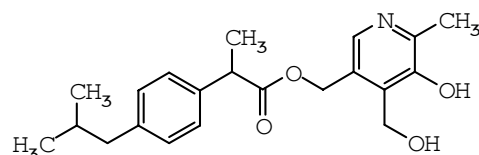
**397** Ba-20227



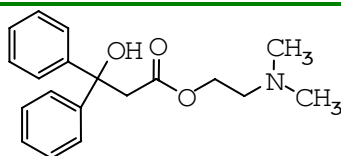
**398** Methadone



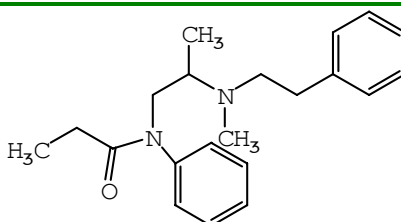
**399** Isomethadone



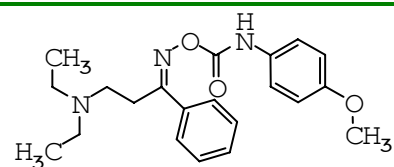
**400** Ibuprofen pyridoxine ester



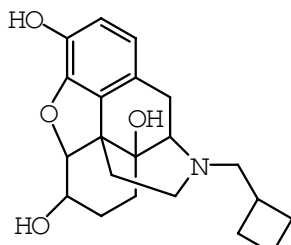
401 Chinsedal



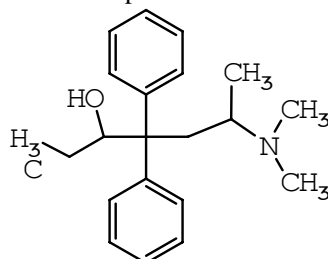
402 Diampromide



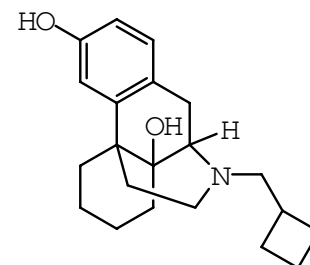
403 Anidoxime



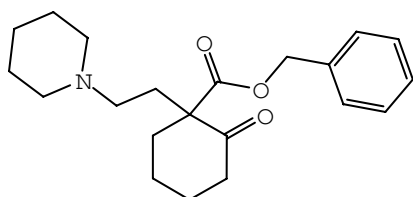
404 Nalbuphine hydrochloride



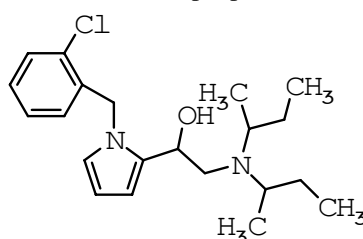
405 Dimepheptanol



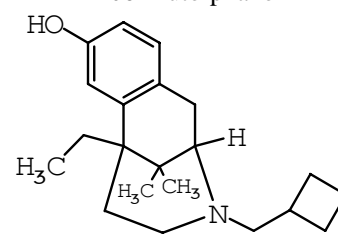
406 Butorphanol



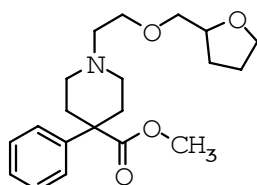
407 Cesedon



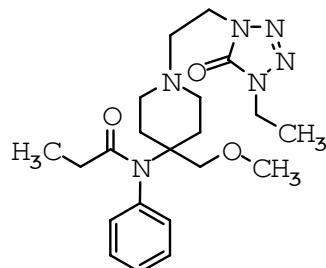
408 Viminol



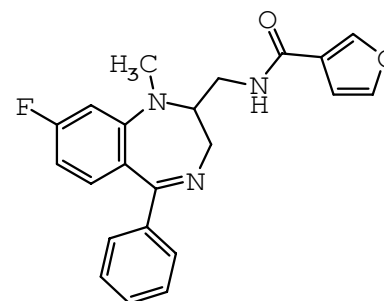
409 Cogazocine



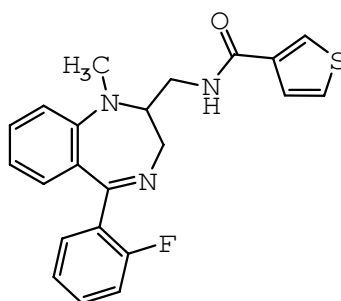
410 Furethidine



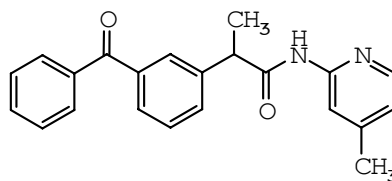
411 Alfentanil hydrochloride



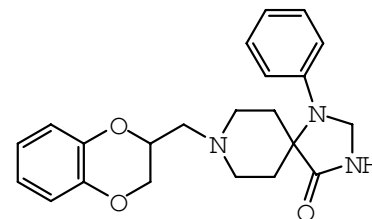
412 Lufuradom



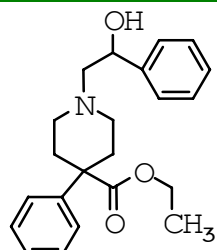
413 Tifludom



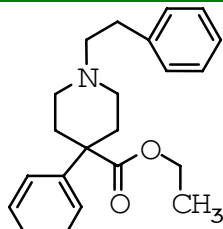
414 Piketoprofen



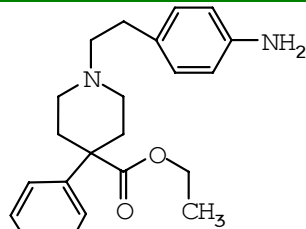
415 Spiroxatrine



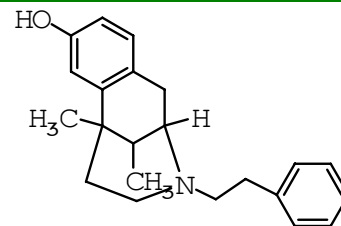
416 Oxpheneridine



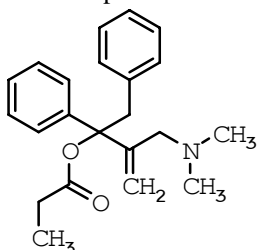
417 Pheneridine



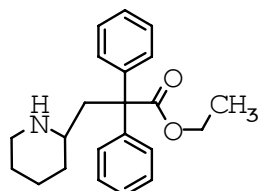
418 Aniteridine



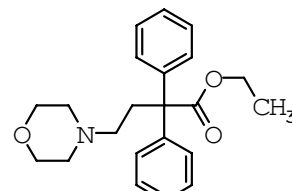
419 Phenazocine



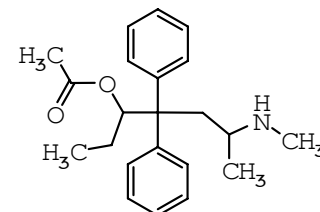
420 Proxibutene



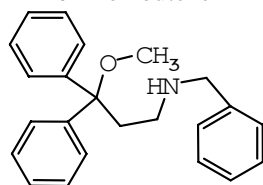
421 Pipehate hydrochloride



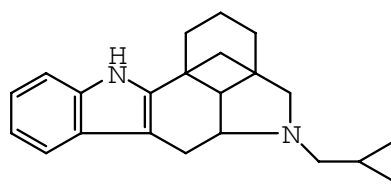
422 Dioxaphetyl butyrate



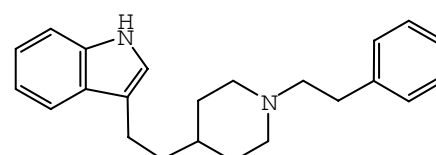
423 Noracymethadol



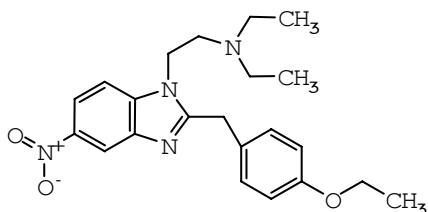
424 ST 4250



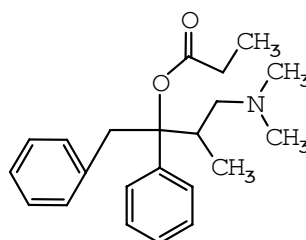
425 Carbazocine



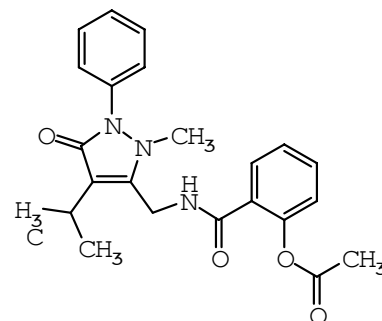
426 Indopine



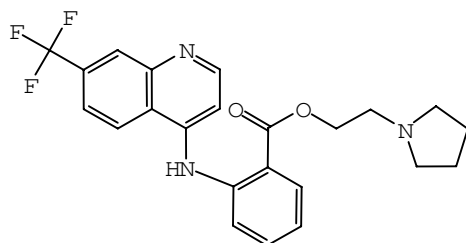
427 Etonitazene



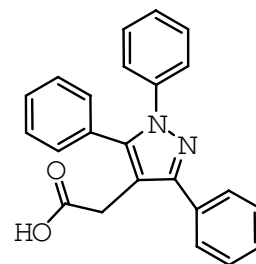
428 Dimeprotane hydrochloride



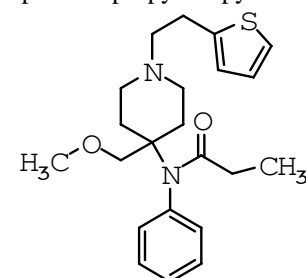
429 Aspirin-isopropylantipyrine



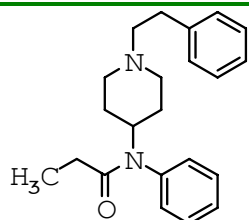
430 Florifenine



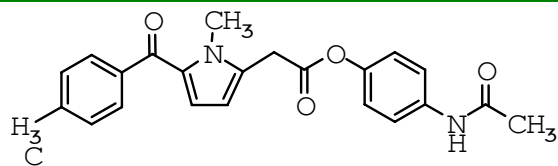
431 Trifezolac



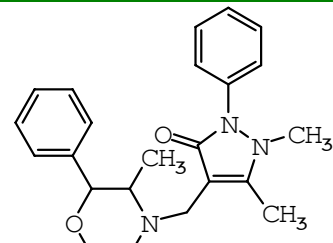
432 Sufentanil



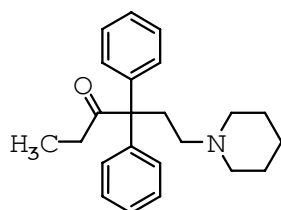
433 Fentanyl citrate



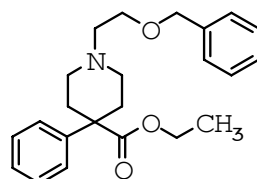
434 Tolmetin paracetamol ester



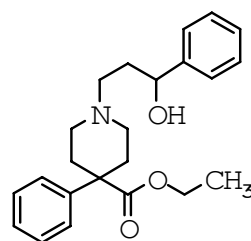
435 Morazone



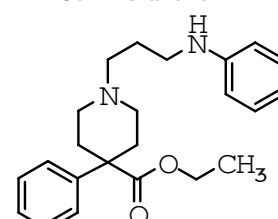
436 Norpipanone



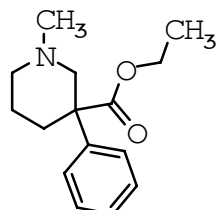
437 Benzethidine



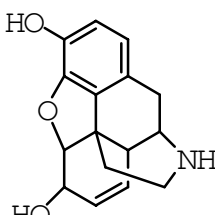
438 Phenoperidine



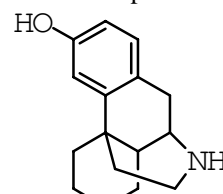
439 Piminodine



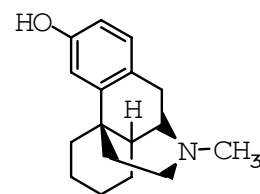
440 Isopethidine



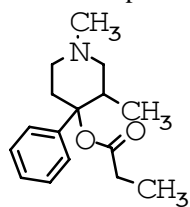
441 Normorphine



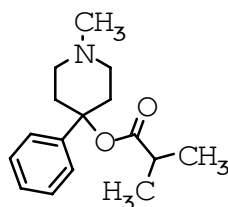
442 Norlevorphanol



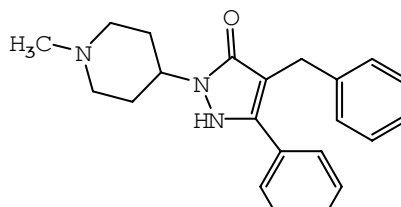
443 Levorphanol



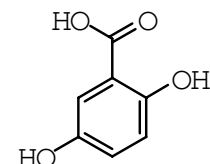
444 Alphaprodine



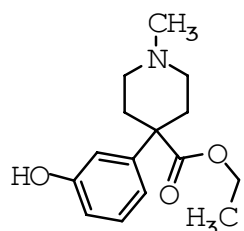
445 Properidine



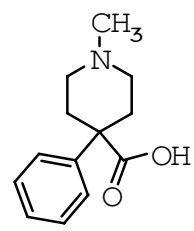
446 Benzpiperylon



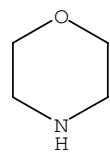
447 Gentisic acid



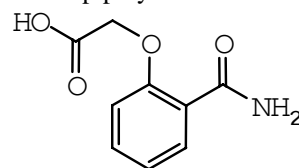
448 Hydropethidine



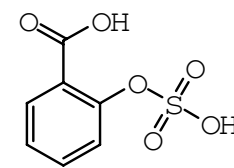
449 Meperidinic acid



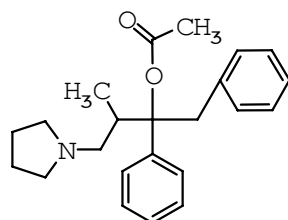
450 Morpholine



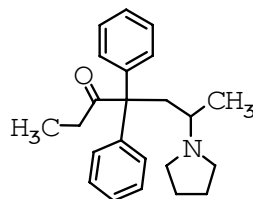
451 Salicylamide o-acetic acid



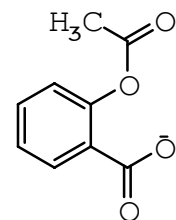
452 Salicylsulfuric acid



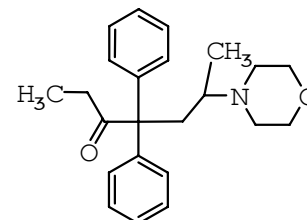
453 Pyrrolifene hydrochloride



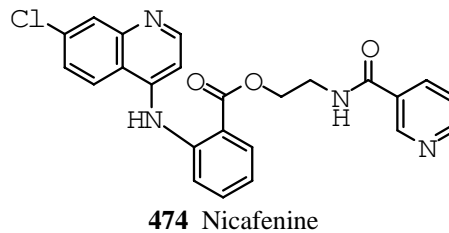
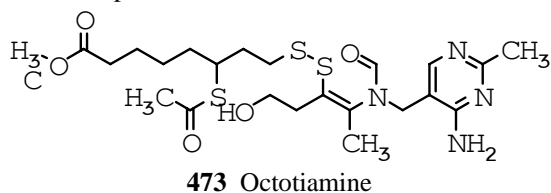
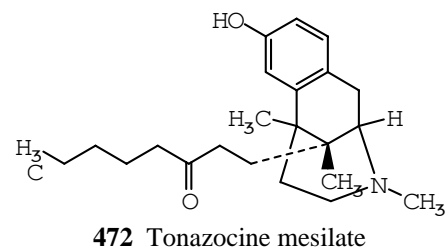
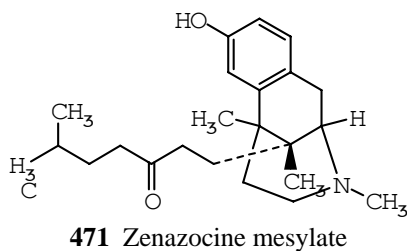
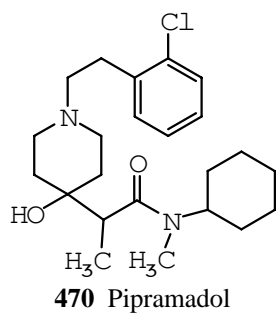
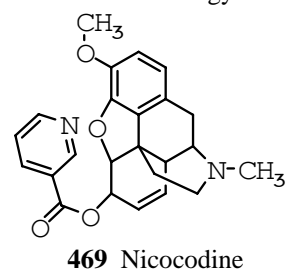
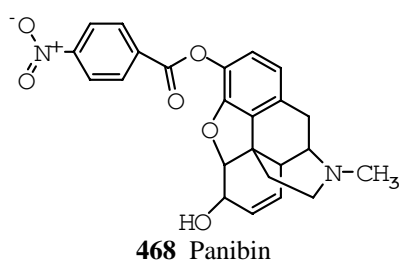
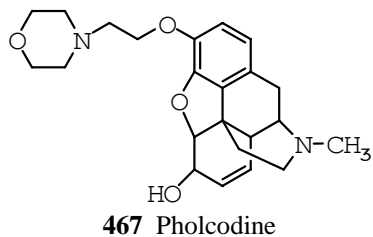
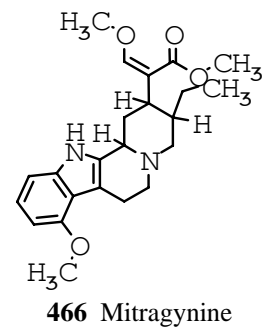
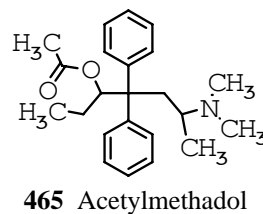
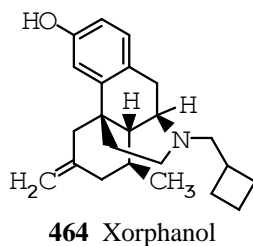
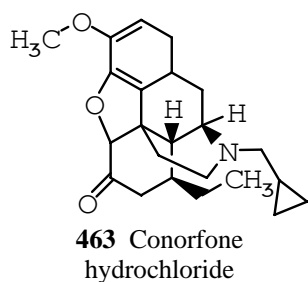
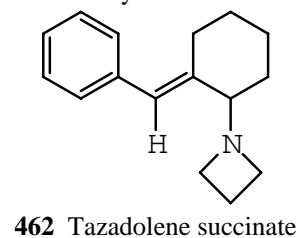
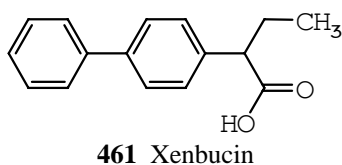
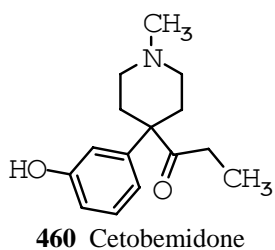
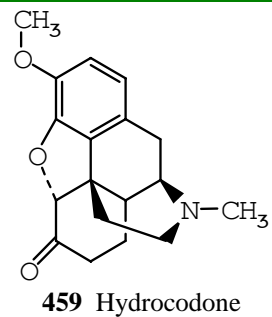
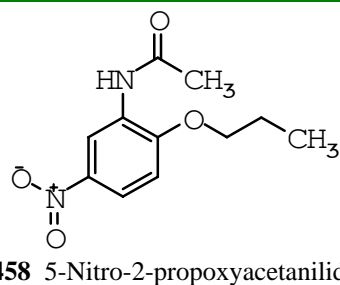
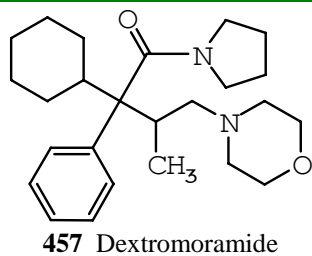
454 Hoechst 10 819

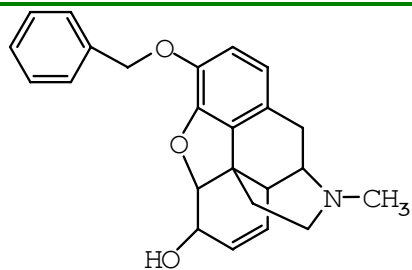


455 Magnesium acetylsalicylate

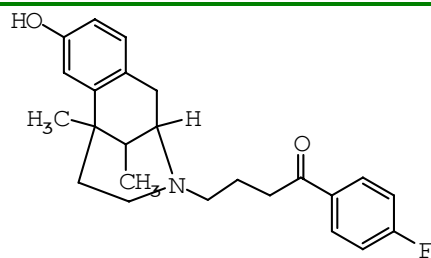


456 Phenadoxone

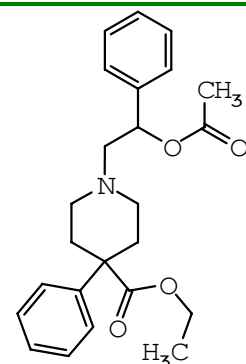




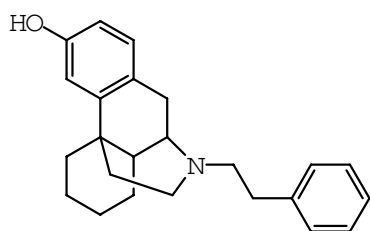
475 Benzymorphine hydrochloride



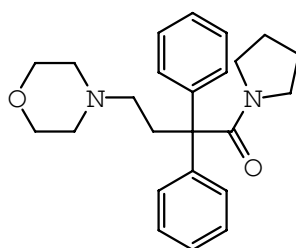
476 ID-1229



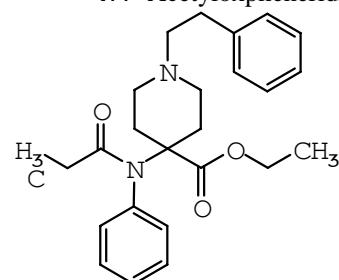
477 Acetyloxpheneridine



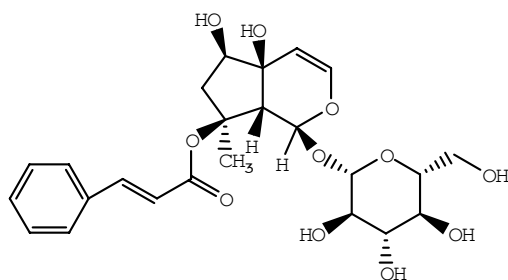
478 Phenomorphan



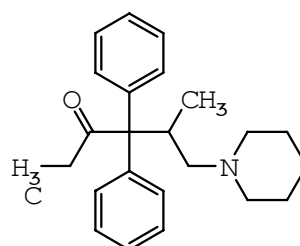
479 Desmethylmoramide



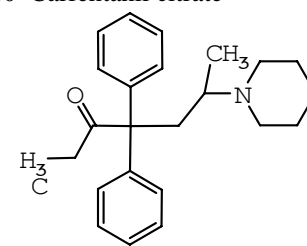
480 Carfentanil citrate



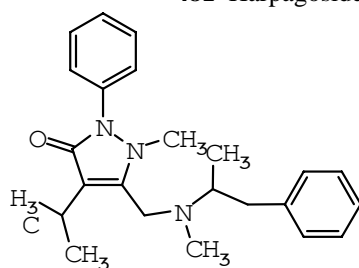
481 Harpagoside



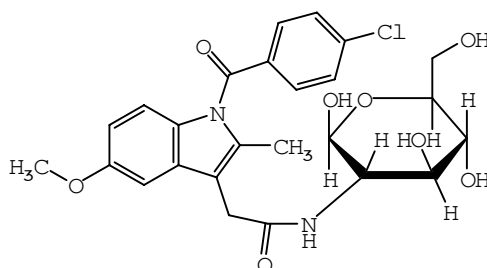
482 Pipanone



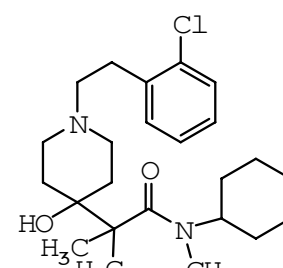
483 Dipipanone



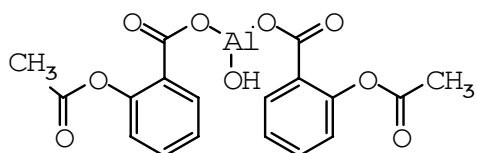
484 Famprofazone



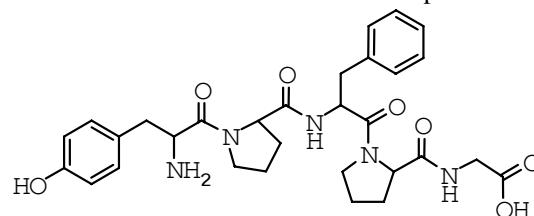
485 Glucametacin



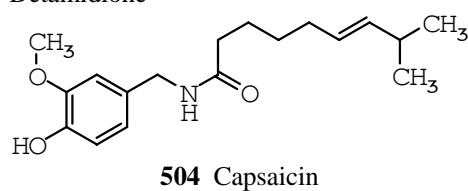
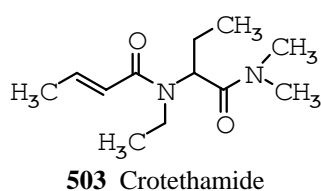
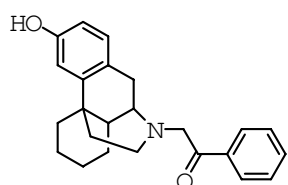
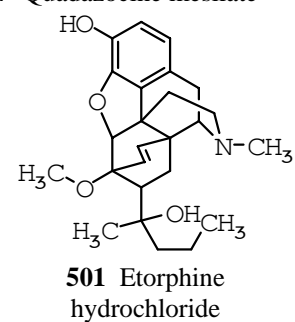
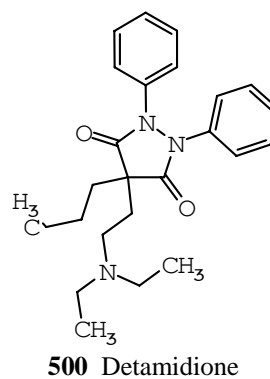
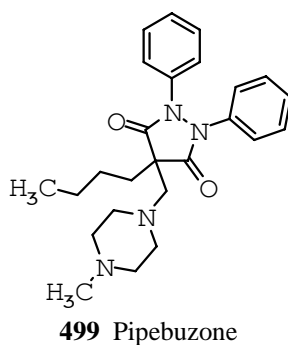
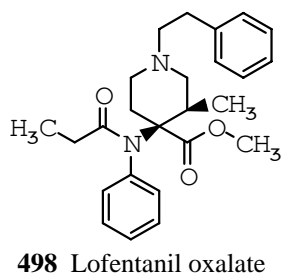
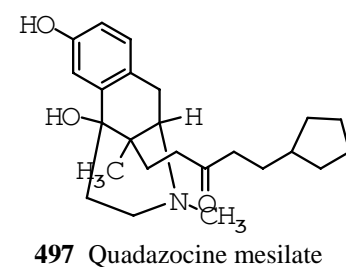
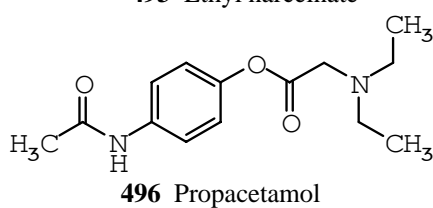
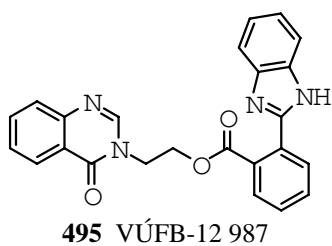
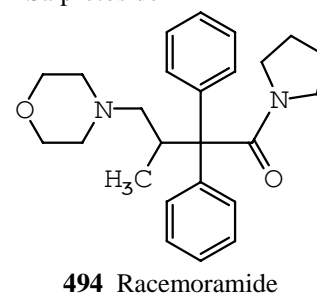
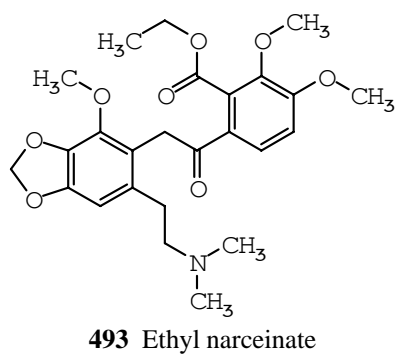
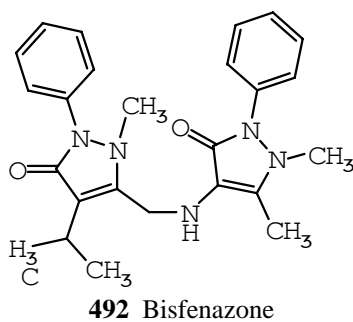
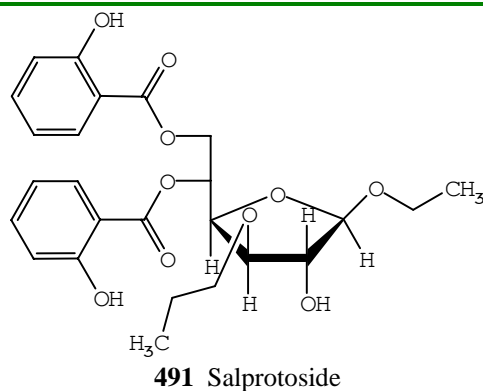
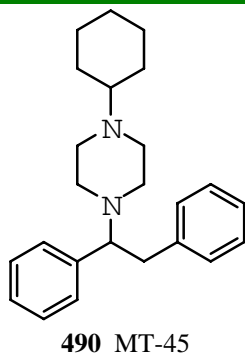
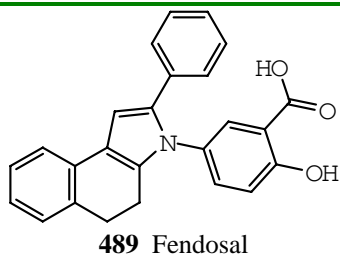
486 Pipradimadol

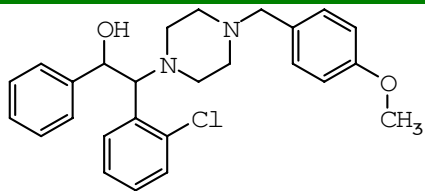


487 Aluminum bis(acetylsalicylate)

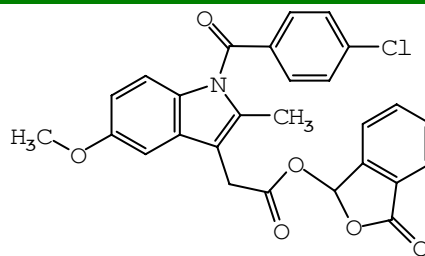


488 Deprolorphin

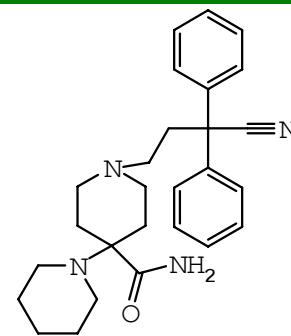




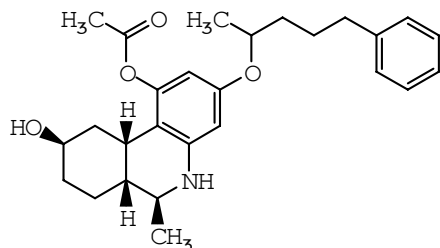
505 DU-608



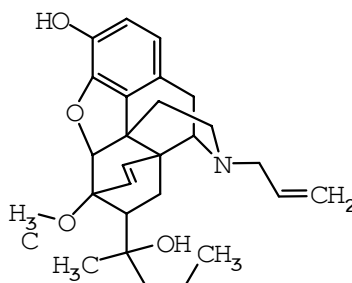
506 Talmecatin



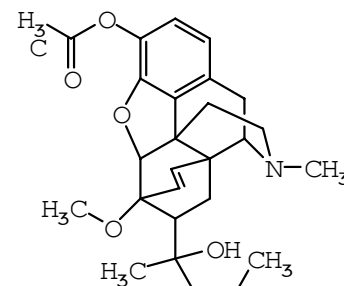
507 Piritramide



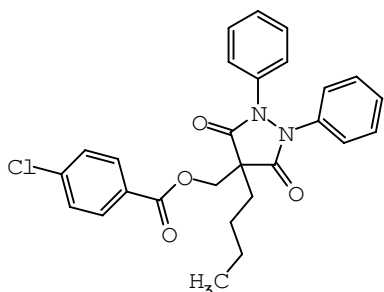
508 Nantadol hydrochloride



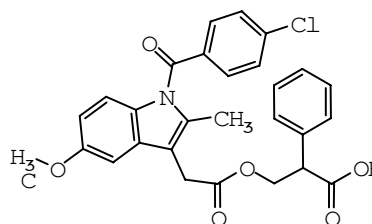
509 Allethorphine



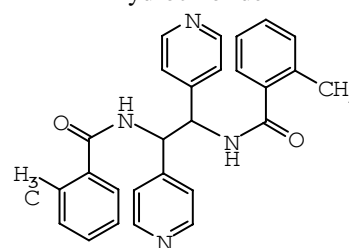
510 Acetorphine hydrochloride



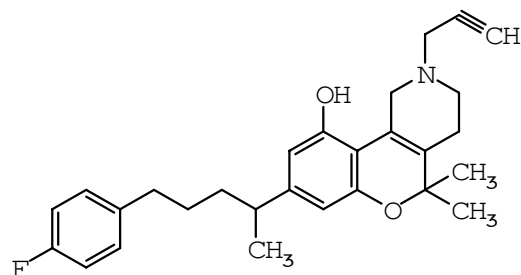
511 Feclobuzone



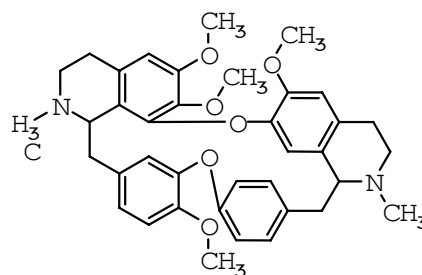
512 Indometacin tropic acid ester



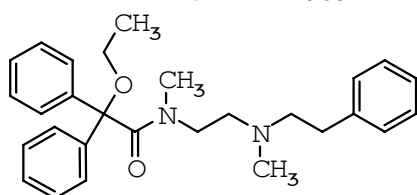
513 Tolpadol



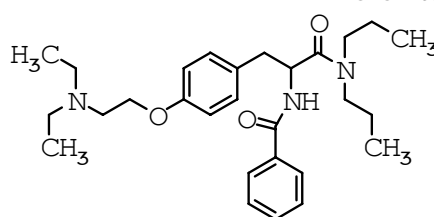
514 A-41 988



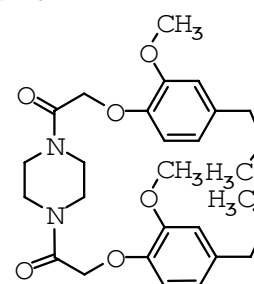
515 Tetrandrine



516 Carbifene hydrochloride

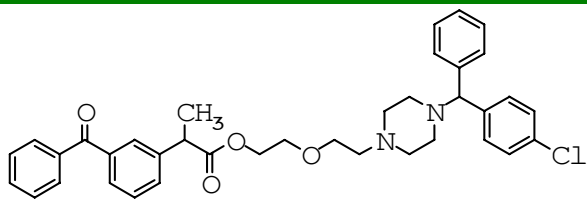


517 Tiropramide hydrochloride

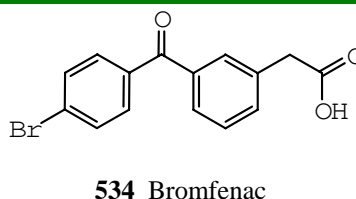


518 Simetride

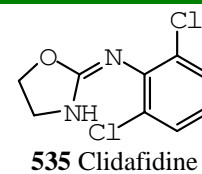




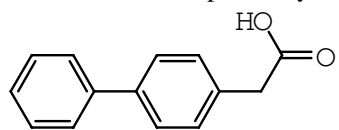
533 Ketoprofen hydroxyzine ester



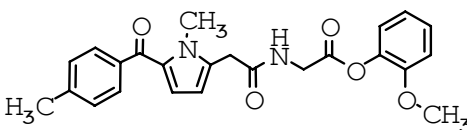
534 Bromfenac



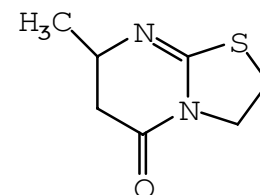
535 Clidafidine



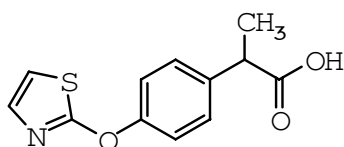
536 Felbinac



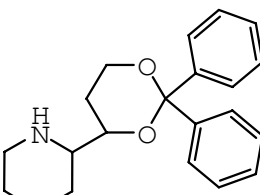
537 Amtolmetin guacil



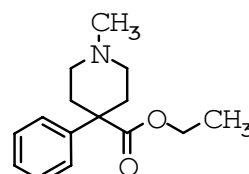
538 Olpimedone



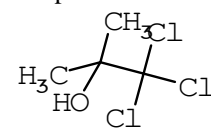
539 Zoliprofen



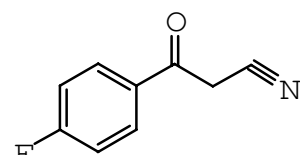
540 Dioxadrol



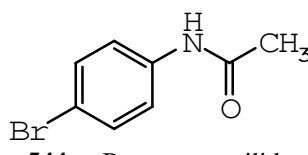
541 Meperidine



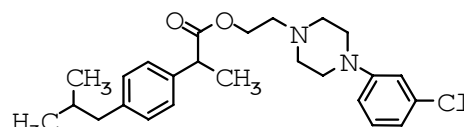
542 Chlorobutanol



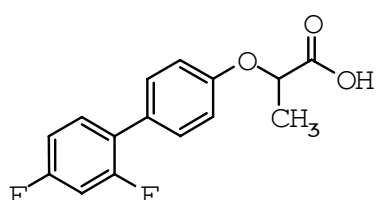
543 CL 229385



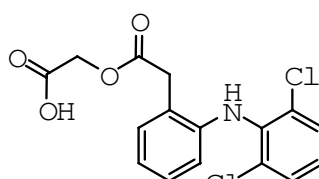
544 p-Bromoacetanilide



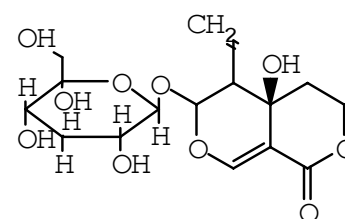
545 Lobuprofen



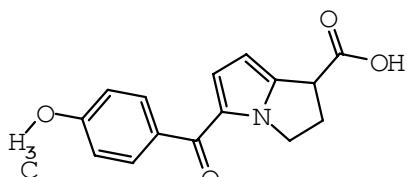
546 MR 714



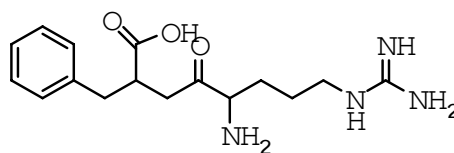
547 Aceclofenac



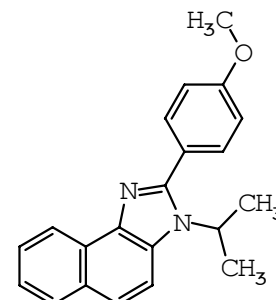
548 Swertiamarin



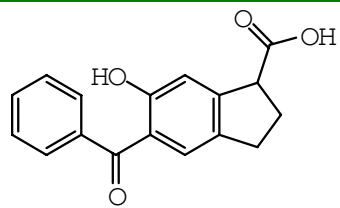
549 Anirolac



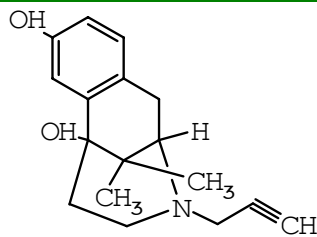
550 Arphamenine A



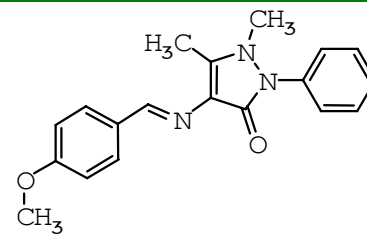
551 Tomoxiprole



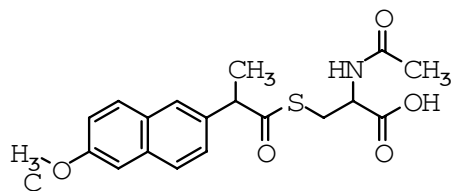
552 Oxindanac



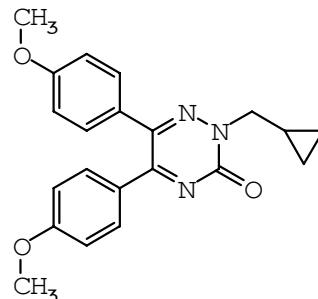
553 Butinazocine



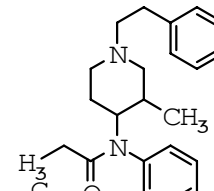
554 Compound ISIV



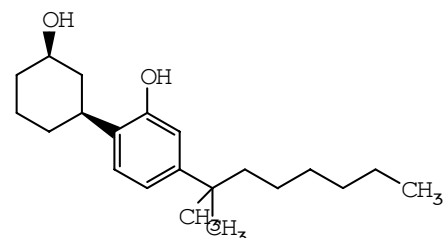
555 Cinaproxen



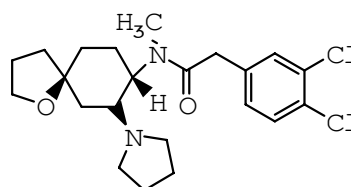
556 Dizatrifone



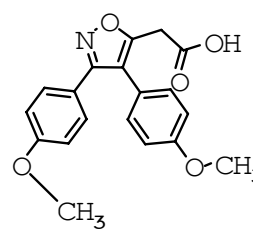
557 Mefentanyl



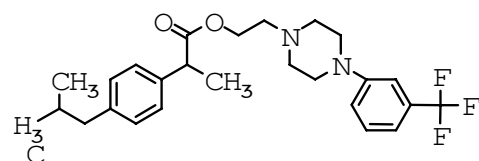
558 CP-47 497



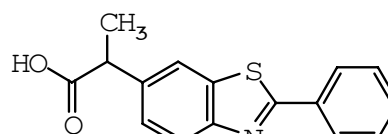
559 Spiradoline mesilate



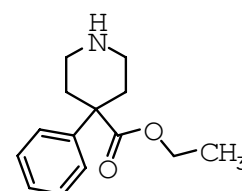
560 Mofezolac



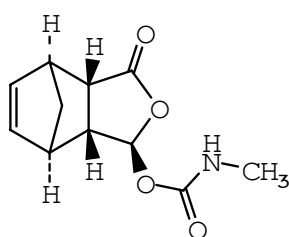
561 Frabuprofen



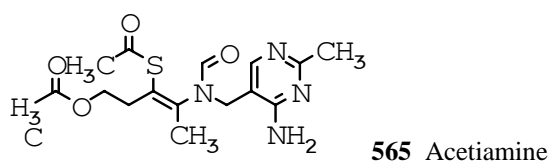
562 Tazeprofen



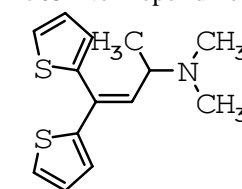
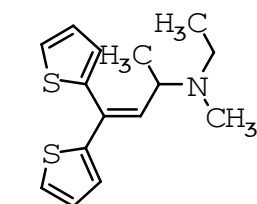
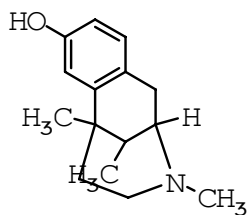
563 Normeperidine



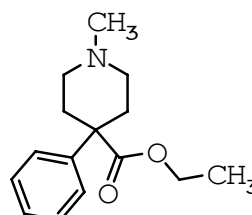
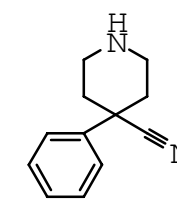
564 Moxadolen

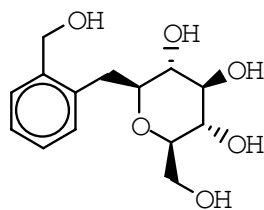
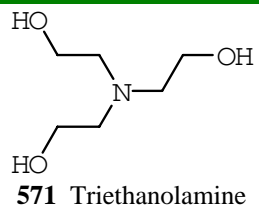


565 Acetiamine

566  
Dimethylthiambutene567  
Ethylmethylthiambutene

568 Metazocine

569 Pethidine  
hydrochloride570 Pethidine intermediate  
A



---

[Regresa a HP Anexos](#)

## Anexo 2a Resultados de la clasificación de los compuestos activos en la SE.

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0001 Chloroform	-77.78	-85.16	-94.34	-75.28	-78.56	-83.39	-74.27	-93.86	-94.52	-76.98	-83.60	-84.89
0002 Trichloroethylene	-94.13	-96.98	-91.43	-91.02	-87.54	-83.38	-85.65	-86.45	-85.09	-91.71	-94.40	-74.82
0003 Dimethyl Sulfoxide	-54.66	-66.92	-46.04	-82.98	-85.95	-76.33	-30.94	-80.78	-46.65	-74.99	-86.30	-93.80
0005 Praxadine	-88.56	-88.43	-87.08	-86.58	-80.90	-84.18	-87.19	-91.55	-91.26	-87.87	-85.65	-86.23
0007 Chothazol	-89.64	-97.08	-98.80	-89.71	-88.11	-97.03	-37.23	-97.33	-98.29	-92.26	-89.53	-96.35
0008 Pyridazine S1	-89.65	-88.80	-84.96	-84.85	-88.38	-91.29	-93.35	-91.80	-97.92	-85.01	-76.86	-94.24
0012 Picolamine Salicylate	-5.59	0.13	-11.37	-36.49	-27.37	-22.94	-10.58	-42.16	-32.47	-36.74	-38.11	-16.62
0013 Aceburic Acid	-68.89	-71.95	-65.72	-74.28	-59.46	-64.66	-67.83	-45.78	-38.23	-46.07	-22.60	-76.84
0016 Arcylate	14.73	27.66	13.19	24.61	26.77	22.01	-56.95	-11.65	-38.12	14.42	25.85	-54.67
0017 Acidum Salicylicum	38.79	53.69	24.76	26.63	22.72	56.98	16.56	31.84	37.22	2.85	11.13	14.61
0019 Salicylamide	1.25	22.63	-7.83	-1.35	-9.38	26.80	-6.97	-17.00	-14.37	-7.14	-0.21	-13.23
0024 Phenicarbazide	-60.67	-66.27	-54.60	-58.67	-54.72	-55.71	-59.95	-92.20	-79.22	-30.66	-19.63	-38.26
0025 Methamilane	-85.11	-87.51	-88.73	-94.53	-86.44	-85.27	-78.23	-92.32	-84.73	-71.53	-83.27	-92.73
0026 Carsalam	74.40	70.78	48.09	60.61	60.38	79.75	50.31	59.11	58.32	54.48	61.47	53.18
0027 Triclacetamol	-57.36	-48.53	-63.22	-17.41	-20.85	-38.91	-10.45	-55.08	-83.59	-47.00	-50.25	-72.83
0031 Acetanilidum	60.71	57.61	66.04	59.75	66.68	64.10	49.93	74.18	54.75	82.59	72.36	59.00
0032 Cresotamide	2.85	37.89	9.44	30.76	-4.20	36.99	14.61	15.61	19.57	4.31	17.82	22.87
0033 Metacetamol	28.82	23.36	30.13	30.17	35.74	35.80	9.77	46.89	13.98	51.46	36.91	18.18
0035 Triladine	-14.44	11.45	5.59	63.29	-50.08	11.21	44.42	57.04	64.55	30.10	22.87	64.66
0036 Hydracetin	21.51	0.88	26.13	5.20	13.90	11.85	8.49	7.63	-27.26	50.92	39.07	17.94
0037 Thiambutene	96.45	93.56	91.27	91.76	86.65	87.69	90.57	96.66	96.14	95.70	94.39	92.87
0038 Cicutine	-77.99	-75.84	-81.25	-87.73	-86.42	-78.25	-69.93	-66.17	-74.85	-69.68	-75.92	-67.71
0039 Bromaspirin	29.23	23.35	15.27	59.31	59.30	24.86	-55.67	73.98	68.05	76.79	62.83	22.89
0040 Aspirodine	-27.49	5.73	-18.84	56.75	50.14	-17.13	-79.97	74.84	63.16	79.84	67.50	-7.70
0041 Acidum Parachinosilicum	-68.87	-51.64	-63.20	-75.81	-69.61	-44.00	-42.55	-20.62	-0.31	-18.07	-21.11	-37.03
0042 Acidum Chinossilicum	-58.82	-32.41	-54.85	-71.33	-66.15	-24.68	-37.10	-19.33	1.06	-20.52	-17.49	-39.55
0046 Metacetanilidum	77.83	79.30	86.09	81.63	81.18	77.65	79.49	89.76	81.08	88.37	83.97	85.66
0047 Ethenzamide	74.89	35.83	74.43	49.66	86.81	46.82	17.17	24.95	38.39	60.18	47.70	30.33
0049 Parapropamol	30.20	30.33	37.55	22.14	23.18	39.90	28.58	36.19	7.23	42.93	41.74	24.95
0050 Euphorin	-69.15	-72.09	-72.66	-79.05	-75.67	-61.28	-66.62	-76.11	-67.98	-71.12	-58.73	-80.59

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0053 Apronal	-89.46	-85.92	-83.75	-74.19	-79.49	-81.19	-90.34	-91.23	-82.57	-92.81	-86.25	-86.20
0054 Strinoline	75.23	79.96	67.35	49.79	60.07	83.61	87.94	71.42	85.10	79.31	71.27	75.10
0058 Lofemizole Hydrochloride	77.64	64.35	67.31	75.89	74.04	83.21	74.96	64.15	73.66	69.73	70.22	68.10
0059 Methyl Aspriodine	-5.78	6.04	8.33	60.78	57.83	-13.12	-73.70	71.78	54.85	88.61	76.10	22.74
0060 Drinidene	86.21	80.18	71.95	69.72	67.78	83.18	85.58	52.83	72.36	76.65	84.15	72.93
0062 Cloracetadol	15.73	28.83	34.34	45.09	41.68	22.31	-12.11	54.07	45.02	87.94	78.34	34.77
0065 Amatin	71.39	79.47	72.84	84.10	78.50	77.49	62.12	93.72	90.32	90.15	84.10	84.07
0066 Amino Chlothenoxazine	-1.25	-36.41	-51.83	-38.09	-28.27	12.79	-5.59	-24.95	-63.76	-2.98	1.74	-24.26
0067 Allylsalicylamide	50.58	62.69	37.88	34.45	42.24	60.36	51.74	35.83	46.45	54.88	52.78	41.71
0069 Chlorphenesin Carbamate	-96.16	-97.74	-97.84	-98.03	-94.84	-95.08	-87.24	-93.23	-92.62	-90.46	-82.11	-97.04
0070 Remifentanil	93.10	88.20	95.95	90.80	94.78	92.01	96.93	92.25	82.22	98.17	98.45	92.94
0071 Allylguajacal	64.59	77.49	72.36	60.20	48.07	69.78	65.19	61.46	60.44	41.25	35.86	68.89
0073 Sulprosal Sodium	0.90	22.18	-16.73	1.06	4.32	27.94	25.41	0.04	-7.66	-0.90	-6.20	-54.22
0075 EPS 4032	61.23	71.74	54.16	36.90	37.89	44.64	53.05	0.39	51.74	64.62	60.39	52.70
0077 Probenzamide	18.29	49.44	20.87	21.54	9.63	38.61	7.76	14.09	30.50	34.28	32.41	29.50
0078 Phenacetin	48.36	60.84	68.22	62.32	55.86	52.75	32.05	74.87	66.00	87.14	78.00	61.97
0080 Fenacetinol	14.58	37.60	35.87	15.67	2.66	15.47	11.14	20.27	31.87	64.27	53.87	31.99
0081 p-Cymene	80.11	89.14	92.33	90.95	81.13	84.85	77.78	91.91	92.64	75.99	65.45	92.96
0083 Propoxyphene	99.53	99.41	99.65	99.52	99.65	99.53	99.03	99.22	99.01	99.74	99.58	99.22
0084 Alcanfor	25.80	42.99	70.69	56.94	34.95	25.84	57.01	73.90	71.88	42.99	34.16	67.91
0085 Cimepanol	-70.78	-61.25	-70.50	-82.25	-79.66	-64.90	-58.25	-54.32	-49.82	-65.60	-73.77	-55.23
0087 Abbott 40060	76.06	89.33	84.08	72.73	77.60	89.64	79.32	92.35	93.27	74.87	64.74	91.62
0088 Clantifen	66.86	35.27	41.55	8.04	3.40	73.19	22.81	-10.07	-6.54	5.07	24.06	-6.20
0090 Flucarbril	92.31	90.68	91.85	90.65	92.67	94.17	82.21	87.30	92.10	81.50	86.85	94.29
0093 Meseclazone	65.05	58.34	44.43	40.41	49.27	58.22	39.60	74.82	64.28	60.51	56.15	57.44
0095 Betemazole	74.21	78.03	71.15	54.69	66.80	74.75	54.60	45.58	33.96	13.66	-6.18	48.74
0097 Diprocetyl	66.76	66.06	70.45	91.17	73.17	64.23	77.96	98.50	94.78	95.24	91.28	89.81
0098 Diacesalyl	62.46	71.44	55.87	63.46	63.31	71.34	43.51	88.45	79.71	79.49	78.33	63.33
0099 Alclofenac	56.68	58.11	55.29	54.28	63.77	66.87	39.85	72.36	74.84	63.73	61.31	69.17
0103 Phenazopyridine Hydrochloride	39.59	16.40	16.19	-14.83	10.67	38.47	37.45	-43.29	-60.20	4.58	28.20	-19.41

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0104 Flumexadol	64.61	68.17	63.21	34.13	57.12	59.38	25.73	36.32	61.98	50.26	43.36	76.56
0105 Phenazone	89.07	90.57	92.56	90.94	91.28	87.64	87.85	90.60	86.07	86.71	79.92	86.91
0106 Metazamide	-15.08	-10.29	-9.67	-16.77	-11.88	-9.95	-20.44	-42.43	-25.47	-24.14	-31.13	-43.75
0107 Molinazone	49.56	58.31	24.90	0.90	13.83	47.84	39.91	54.74	25.58	28.00	7.98	56.10
0109 Tifemoxone	77.68	40.60	42.83	19.90	44.88	1.27	82.07	42.53	7.32	51.37	55.47	20.50
0112 Acetylamino nitropropoxybenzenum	76.29	66.62	30.79	89.70	75.58	78.91	92.50	96.25	95.41	-46.49	-79.33	98.63
0113 Epirizole	-15.62	42.06	44.83	34.76	0.80	-14.54	38.90	28.36	10.86	13.01	-30.06	53.37
0115 Bromamide	7.80	-46.07	3.04	0.04	13.41	-19.36	-27.20	-36.01	-36.26	25.45	49.58	-21.98
0117 Alfetamine	59.22	42.77	62.37	39.27	60.14	50.35	53.37	58.75	31.80	68.69	57.47	54.10
0124 Etosalamide	5.90	47.35	16.12	9.12	-6.07	27.00	15.34	46.83	22.71	58.39	61.08	30.29
0126 BM 123	-11.65	-34.67	-48.38	-28.30	-2.18	16.41	28.98	58.47	23.04	32.83	34.53	69.97
0127 Xylopropamine	34.19	28.65	65.76	76.17	55.87	31.93	29.61	66.83	63.16	51.94	40.81	76.10
0128 Chinoin 127	-78.64	-86.10	-70.22	-77.12	-89.23	-79.20	-49.06	-66.51	-52.00	-75.44	-26.40	-64.80
0129 Emorfazone	-52.49	6.83	-21.99	-40.19	-56.97	-42.61	-19.16	11.96	6.28	-30.66	-64.64	8.93
0130 Diclonixin	96.28	82.13	79.01	86.50	81.25	80.06	95.81	89.85	89.13	46.52	52.11	87.88
0133 Dirfenidone	97.69	96.47	96.72	97.71	96.69	97.04	96.47	94.62	95.59	95.26	94.82	92.27
0136 Alinidine Hydrobromide	32.97	10.47	1.73	29.05	26.96	50.82	33.93	34.85	24.50	13.20	47.41	58.45
0137 Phenetylsuccinimide	98.26	96.68	93.62	98.17	99.44	98.04	99.54	99.93	99.77	91.40	90.43	99.71
0138 Diproxadol	-23.62	-23.07	-27.31	-33.13	-43.60	-34.00	-13.62	-40.15	21.18	40.69	26.55	1.91
0142 Ruvazone	20.19	63.43	54.18	54.86	14.55	39.50	30.63	41.95	57.96	62.12	53.42	40.31
0144 Bicifadine hydrochloride	92.03	93.87	92.69	90.74	88.30	91.37	90.80	90.82	92.92	86.88	85.28	94.13
0145 Succinyl Phenetidine Sodium	43.24	53.13	58.83	50.25	61.29	53.81	33.93	75.47	62.27	88.12	87.95	54.66
0147 Melaminsulfone	-1.73	49.02	41.56	40.57	25.42	14.99	6.28	16.72	-1.37	16.83	-19.29	-34.25
0148 GB 105	76.47	66.22	80.95	75.56	86.33	73.36	75.49	83.51	68.07	91.34	86.81	79.26
0149 Xylazine	84.98	75.48	71.67	86.51	59.82	76.32	93.39	90.04	75.43	68.53	81.40	85.95
0152 Boa	44.75	58.81	54.28	47.39	44.50	53.23	30.26	79.36	52.08	73.13	68.93	59.62
0153 Butacetin	39.60	35.13	40.64	56.76	72.18	31.77	-10.92	63.70	58.83	91.87	81.66	30.60
0154 Bufexamac	29.90	45.31	39.79	34.72	20.05	26.83	3.76	13.98	8.80	23.84	32.78	48.78
0155 Bucetin	15.89	23.09	31.40	24.53	24.40	16.51	-15.60	47.24	17.70	61.05	53.31	31.21
0156 Doxopicomine Hydrochloride	37.79	13.00	5.04	-30.88	19.14	29.11	24.73	-37.33	-13.83	25.36	0.02	25.53

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0158 Diflunisal	92.10	95.34	91.00	88.07	86.13	96.25	89.51	87.20	91.73	74.57	78.75	86.76
0161 Niflomic Acid	92.73	92.82	88.54	84.68	93.23	96.12	71.00	80.05	83.46	76.25	82.75	83.57
0164 Giparmen	98.19	98.14	97.36	98.73	97.58	97.93	97.21	97.28	98.56	96.80	96.06	95.09
0165 Clonixin	88.25	87.84	84.40	84.72	84.27	93.92	87.18	84.07	85.58	79.48	85.44	78.82
0168 Paracetamol Thenoate	90.92	86.47	84.49	87.48	87.82	86.37	90.80	88.62	85.29	96.37	95.13	71.10
0173 YM 09561	71.86	61.05	73.84	52.77	92.58	36.79	98.22	95.97	95.66	94.79	93.40	78.48
0175 PZ 177	51.20	33.92	46.76	32.89	54.48	48.16	52.96	-3.16	3.19	42.02	16.30	51.07
0176 Fenramidol Hydrochloride	93.70	94.85	94.25	88.23	90.24	93.07	90.66	85.37	81.41	84.14	84.48	81.93
0178 Ketamine Hydrochloride	76.47	77.51	80.01	77.79	67.11	74.30	78.38	88.55	75.64	80.07	86.20	88.77
0179 Mofebutazone	77.39	73.69	74.31	59.91	66.30	77.09	57.28	62.90	41.98	28.88	43.43	59.84
0180 Cycotiamine	57.00	4.69	22.80	36.69	31.39	7.90	78.60	51.34	20.53	17.22	46.77	30.97
0181 Alminoprofen	71.62	68.51	68.66	74.71	72.77	72.78	66.64	51.82	72.75	75.80	80.68	72.26
0182 Ap 752	48.54	63.40	60.06	67.57	57.93	51.88	38.03	80.47	68.98	94.28	85.69	66.35
0185 Metamitole Sodium	4.78	67.85	65.66	56.55	58.24	31.01	33.61	53.78	44.60	19.33	-21.93	7.90
0187 Ibuproxam	53.40	62.95	67.44	75.12	52.98	57.06	28.90	28.28	49.78	52.88	47.05	79.64
0190 Saletamide	12.76	28.99	11.51	2.92	-2.00	32.30	0.72	17.34	-5.59	-3.17	8.12	6.95
0191 Rymazolium Metilsulfate	51.61	25.26	26.41	92.17	-37.44	36.16	41.25	70.62	57.66	0.11	67.50	61.89
0199 Salsalate	97.77	97.99	95.16	96.01	96.73	98.36	93.67	94.22	95.26	91.80	93.78	86.46
0200 F 1044	97.93	96.05	97.04	94.01	97.72	97.19	97.58	98.37	97.21	98.59	98.81	95.05
0205 Flunixin	92.81	96.10	92.66	94.67	93.67	97.21	82.06	91.10	93.93	82.08	87.68	92.50
0206 Tolfenamic Acid	96.09	95.15	94.69	95.29	94.28	98.11	94.91	93.87	94.24	92.75	95.30	91.62
0207 Noton	96.86	90.63	92.95	95.23	95.69	98.66	96.39	97.09	94.69	99.24	99.13	95.00
0210 Tiaprofenic Acid	96.98	95.49	92.38	94.68	95.39	95.48	96.60	93.05	95.71	96.43	96.77	92.79
0211 Lonaprofen	89.89	89.22	94.96	87.12	82.02	93.41	96.06	94.90	94.22	98.84	98.39	94.82
0214 Isoxicam	-83.77	-68.17	-50.55	-32.81	-48.37	-70.56	0.67	20.72	-32.76	10.20	16.67	-25.60
0219 Metanixin	93.65	96.60	93.87	95.72	92.35	97.21	94.04	95.83	95.31	90.73	93.41	93.34
0220 Lexofenac	97.52	98.11	97.53	98.31	98.33	98.13	96.44	99.25	99.03	98.81	98.84	98.34
0221 Naproxen	96.04	96.44	97.73	97.52	96.03	97.68	96.94	96.65	97.95	98.08	98.46	98.53
0226 Fenclorac	64.38	75.24	75.45	74.68	69.32	85.11	44.70	88.38	88.91	60.05	56.57	90.07
0228 Etoazene	69.14	50.14	61.78	40.36	45.95	66.09	52.98	-4.54	-18.97	54.83	65.60	23.42
0229 Oxapyrin	43.09	69.37	75.70	65.16	45.58	43.31	72.12	64.62	33.58	71.24	68.20	58.53

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0230 Naproxol	94.71	95.85	96.47	95.85	92.36	96.09	93.12	87.25	97.03	93.56	91.39	97.35
0232 Propyphenazone	89.43	95.37	96.56	97.43	91.96	91.37	92.95	97.04	94.85	89.01	87.78	95.68
0234 Letimide Hydrochloride	82.44	63.24	64.59	64.31	72.76	82.47	57.88	81.59	66.44	52.41	63.09	68.53
0236 Methylis Butetisalicylas	82.14	79.33	84.61	73.59	73.14	81.28	80.56	90.16	65.85	75.76	86.48	88.82
0237 Cloximate Hydrochloride	36.19	15.15	38.98	18.79	44.32	31.97	13.58	-32.60	13.09	21.17	-18.38	-19.11
0238 Filenadol	45.88	66.79	51.38	27.09	33.96	47.88	45.81	63.48	67.34	56.95	29.78	65.03
0242 Clofexamide	-30.78	-35.94	22.47	14.47	-31.16	-30.61	-0.93	8.04	9.15	-11.51	-38.22	0.10
0243 Eticyclidine	81.04	87.18	87.88	84.82	76.57	84.37	76.85	91.86	87.70	85.05	83.56	91.36
0244 Profadol Hydrochloride	69.08	75.68	67.94	70.81	68.47	77.54	48.07	65.12	70.91	42.79	23.03	78.81
0245 Moxifadol	61.52	74.33	74.04	58.00	55.61	67.01	58.27	58.71	55.25	40.30	28.43	73.47
0246 Bromopride	-72.95	-74.52	-68.61	-59.11	-73.14	-71.64	-90.69	-67.66	-83.71	-66.58	-61.40	-57.75
0247 Propetamide	4.69	17.06	41.90	12.06	-10.85	-1.24	17.06	18.11	4.15	48.34	70.19	33.01
0248 Bucolome	9.00	-8.34	-25.96	11.77	-48.94	22.40	-54.51	-50.46	-20.62	-95.83	-81.75	-50.18
0250 Thiamine b-Hydroxyethylidisulfide	-67.92	-71.54	-81.98	-50.96	-83.57	-82.07	31.03	-92.43	-78.01	-83.01	-81.97	-80.97
0252 Menglytate	-46.81	-29.89	-17.76	-52.29	-45.37	-40.84	-48.30	-29.80	-17.03	-31.06	-65.59	-66.30
0257 Flufenisal	98.37	98.46	98.13	98.33	98.44	98.93	97.13	99.29	99.07	99.39	99.17	98.05
0258 Carprofen	95.74	88.68	92.38	96.20	94.14	98.62	96.74	93.87	96.38	98.21	98.83	96.18
0259 Carbamazepine	98.94	98.49	98.02	98.93	99.23	99.48	98.78	97.77	98.81	99.48	99.59	98.23
0260 Benhepazone	98.96	93.10	98.37	98.21	99.40	98.94	99.12	98.72	99.04	98.43	98.28	97.76
0262 Acetylsalol	99.43	99.27	99.19	98.92	99.43	99.19	98.44	99.40	98.99	99.59	99.30	97.35
0264 DKA 9	97.34	95.67	97.43	98.11	98.13	98.23	96.03	97.19	97.92	98.34	98.11	98.03
0266 Flurbiprofen	98.60	98.96	99.05	98.85	98.45	99.21	98.51	98.13	99.02	98.41	98.15	98.70
0270 Pranoprofen	97.53	98.24	97.97	97.34	97.66	98.19	98.40	97.66	98.59	98.49	98.97	97.45
0271 Ketorolac	98.43	98.67	98.20	97.53	98.59	98.76	98.00	98.11	98.59	98.03	98.52	96.63
0275 Zomepirac sodium	92.24	93.28	94.50	97.41	96.18	95.03	93.35	96.43	97.27	94.72	94.74	95.40
0281 Mefenamic Acid	98.04	98.77	98.41	99.01	97.59	99.17	97.64	98.61	98.51	96.74	97.91	97.51
0283 Nafoxadol	97.72	96.68	96.18	92.03	95.47	96.92	98.16	97.56	97.63	99.21	99.26	97.57
0284 Tolmetin	96.57	97.47	97.96	98.29	98.19	97.40	96.23	98.33	98.40	96.97	96.58	97.61
0286 Picobenzide	98.08	98.62	98.44	98.62	98.21	98.24	97.83	97.64	97.92	96.12	96.09	97.58
0289 Dibemethine Hydrochloride	99.09	99.00	99.07	98.35	99.13	99.14	97.99	97.52	97.51	98.05	95.87	98.18

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0293 Tiaramide Hydrochloride	67.12	-3.17	-24.19	-0.94	58.36	26.49	8.28	23.78	1.75	12.46	18.16	-10.89
0294 Isoprazone	87.53	83.53	80.68	85.98	68.31	94.16	87.81	86.94	75.83	90.42	92.58	86.94
0295 Tetripofen	96.61	98.38	98.21	98.43	96.73	98.24	97.14	99.02	99.16	97.64	98.23	99.08
0296 Loxoprofen Sodium	94.67	96.61	97.23	96.04	95.37	96.02	96.72	98.76	97.74	97.97	98.85	98.08
0305 Bromadoline Maleate	31.85	-7.50	16.46	24.61	56.18	23.87	-36.23	-9.00	-2.18	36.54	31.30	-4.79
0306 Epatozocine Hydrobromide	-21.94	-25.23	-29.75	-26.00	-10.81	-16.13	-7.84	7.92	-6.74	4.74	-38.28	9.22
0307 Tofetridine	87.31	93.96	90.82	91.57	79.67	89.13	88.81	91.23	93.10	81.63	79.92	96.25
0309 Prodidilidina Hydrochloride	89.42	92.25	95.39	92.44	91.17	90.54	93.24	97.73	93.55	97.37	95.72	96.54
0311 Mexolamine	64.89	75.10	76.84	68.48	54.45	67.88	44.91	44.29	66.24	20.75	12.34	58.76
0312 Allithiamine	-4.10	-27.13	-33.22	-4.32	-43.13	-37.87	38.19	-51.27	-41.30	-56.87	-46.99	-50.21
0313 Meptazinol Hydrochloride	70.36	78.90	72.28	73.73	67.88	79.74	61.59	79.76	77.20	52.21	41.76	85.19
0314 Aminoprofen	53.53	63.08	64.18	68.58	54.35	53.32	39.34	38.64	67.15	78.15	80.10	81.67
0320 Cinchophen	99.46	99.07	98.86	99.24	99.47	99.78	99.51	99.23	99.65	99.63	99.66	98.81
0322 Flunoxaprofen	97.95	98.17	98.12	97.11	97.89	98.64	98.38	96.66	98.58	97.94	98.34	96.94
0324 Tiopinac	99.47	99.30	98.87	99.27	99.22	99.49	98.74	99.11	99.36	99.43	99.47	98.15
0326 Isoxepac	99.22	99.26	98.84	99.17	99.25	99.47	98.97	99.16	99.55	99.35	99.32	98.49
0329 Salsalate Acetate	99.13	99.12	98.27	98.93	99.21	99.16	97.26	99.30	99.04	99.45	99.23	96.71
0331 ZK 38997	89.71	96.51	95.79	87.37	89.76	91.51	96.88	92.79	95.49	91.63	83.15	67.53
0332 Colefenamate	93.97	87.83	92.17	87.63	96.64	95.72	77.56	81.02	80.74	94.60	95.48	90.07
0333 Miroprofen	99.02	98.50	98.80	98.68	99.19	99.29	99.02	98.71	99.15	99.22	99.46	98.48
0337 W 7477	7.96	26.20	56.52	55.96	63.24	46.60	84.84	81.28	56.40	87.85	89.21	53.69
0338 Cicloprofen	99.38	99.05	99.44	99.73	99.46	99.76	99.63	99.64	99.82	99.79	99.86	99.69
0340 Fenbufen	99.50	99.31	99.46	99.34	99.62	99.64	99.32	99.62	99.63	99.81	99.84	99.23
0342 Guacetisal	98.94	99.13	99.03	98.73	98.83	98.60	98.08	99.15	98.40	99.39	98.90	97.62
0347 Butanixin	94.72	96.21	92.82	92.18	92.87	97.24	85.50	91.15	92.11	88.06	89.58	88.44
0349 Budoxic acid	88.18	90.48	87.35	88.72	90.26	92.35	82.74	96.70	97.02	93.86	94.64	96.15
0350 Lefetamine hydrochloride	99.26	99.28	99.48	99.04	99.35	99.36	97.88	97.55	98.07	98.48	96.64	98.52
0352 Isoladol hydrochloride	94.03	96.00	97.52	94.34	89.81	93.10	88.68	70.25	71.68	78.26	78.57	89.72
0353 Perisoxal citrate	87.39	88.08	78.18	59.73	78.17	86.76	84.52	75.58	77.17	66.84	63.76	69.26
0354 Azapropazone	74.15	60.44	58.94	78.51	65.41	76.62	73.23	84.40	71.24	61.09	67.81	89.78
0361 Ethoheptazine	90.12	89.39	90.16	85.75	87.80	91.48	88.38	95.73	89.07	94.90	95.02	95.40

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0362 Metheptazine	90.65	89.34	93.36	90.26	89.92	91.56	90.02	89.55	86.38	92.19	91.34	94.96
0363 Pranosalsalicylate	76.31	79.95	77.17	67.22	70.86	81.08	71.55	83.10	77.98	70.09	70.03	61.99
0366 Picenadol hydrochloride	74.22	84.73	83.43	85.23	75.12	83.59	58.67	79.40	83.39	52.90	35.32	87.38
0367 Tramadol hydrochloride	56.71	66.35	61.41	54.94	54.09	65.11	43.61	23.80	44.10	37.98	21.52	68.91
0368 Propiram fumarate	63.13	68.26	63.39	51.54	71.10	67.01	75.09	81.94	71.46	78.80	67.95	64.35
0376 Talosalate	99.81	99.56	99.38	99.53	99.75	99.70	99.02	99.68	99.54	99.76	99.64	98.60
0377 Lonazolac calcium	98.99	97.78	98.23	97.76	99.38	99.19	98.49	98.08	98.48	99.19	99.12	97.16
0379 Oxapadol	99.28	99.48	99.00	97.70	99.19	99.41	99.63	99.43	99.52	99.56	99.33	98.64
0381 Indoprofen	99.56	99.49	99.53	99.57	99.65	99.68	99.40	99.24	99.59	99.46	99.65	99.10
0383 Benorilate	99.06	98.53	98.78	99.09	99.47	98.76	97.10	99.54	98.61	99.83	99.67	96.99
0385 Fluradoline hydrochloride	97.90	97.45	92.00	92.60	93.48	95.31	98.52	39.44	93.67	95.45	93.97	88.01
0387 Nifenazone	98.38	98.76	98.69	98.17	98.58	98.38	98.33	97.26	95.96	97.58	97.10	94.84
0394 Benzidol	94.87	94.42	92.17	86.84	92.83	93.92	94.50	77.52	92.39	94.75	94.70	89.64
0395 Dimefadane	99.66	99.61	99.66	99.58	99.67	99.75	99.07	98.97	99.40	99.37	98.77	99.39
0397 Morphine	94.57	96.87	93.17	94.13	92.20	96.57	94.68	94.84	95.58	86.27	80.73	94.78
0398 Norcodeine	94.26	97.10	94.56	94.75	89.34	94.95	96.36	94.80	95.06	91.43	87.66	96.56
0399 Hydromorphone hydrochloride	94.81	97.51	94.41	94.66	93.44	96.57	96.77	98.29	98.02	94.51	93.57	97.14
0401 Mortrinaminoxide	93.63	97.40	92.66	96.34	97.47	92.41	96.83	96.34	93.59	95.46	95.77	92.96
0402 Tinoride hydrochloride	93.99	89.15	82.70	94.83	86.46	91.31	93.05	95.45	86.25	91.68	92.87	93.26
0403 Desomorphine	93.88	97.10	92.77	94.22	91.30	96.57	96.12	97.92	97.84	90.60	89.51	97.59
0406 Hydromorphenol	69.62	83.13	66.40	73.53	61.17	81.26	82.43	86.78	85.68	61.98	63.48	86.48
0408 Ag246	92.70	90.76	87.90	83.88	92.57	92.90	95.97	94.01	90.43	94.79	93.93	91.38
0410 Racemorphan	93.88	97.10	92.77	94.22	91.30	96.57	96.12	97.92	97.84	90.60	89.51	97.59
0411 Tilidine	96.03	96.33	97.13	96.97	94.77	96.55	93.87	96.63	93.77	97.49	97.05	97.33
0413 AP 237	95.00	93.95	95.16	90.33	95.62	95.81	95.27	97.61	91.57	93.34	95.88	94.49
0414 Carperidine	60.68	64.81	60.00	39.94	55.46	55.65	71.70	65.85	60.22	92.88	95.86	86.39
0416 Etazocine hydrochloride	90.06	96.23	96.19	97.27	90.89	95.04	89.23	97.57	97.14	81.37	77.39	98.05
0417 Trimeperidine hydrochloride	90.62	92.06	95.54	93.86	92.51	91.31	92.00	97.48	93.03	97.41	96.02	96.90
0418 Alphameprodine	90.36	92.15	94.11	92.16	90.24	91.64	91.50	97.30	92.03	96.41	95.37	96.70
0420 Metethoheptazine	90.50	91.23	92.56	90.24	89.46	92.24	89.11	96.77	91.20	95.80	95.15	96.54

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0421 Proheptazine	89.82	90.87	92.75	90.25	90.11	90.84	92.13	95.98	92.35	96.52	95.68	95.40
0422 Proxazole citrate	87.41	92.68	93.80	93.17	86.47	89.95	77.55	89.02	89.50	64.76	57.97	83.98
0424 Dibusadol citrate	57.41	65.77	54.61	59.70	60.40	62.99	49.70	83.60	66.69	89.17	83.90	62.77
0424 Dibusadol citrate	57.41	65.77	54.61	59.70	60.40	62.99	49.70	83.60	66.69	89.17	83.90	62.77
0425 Fursultiamine	-24.00	-33.07	-43.54	-31.60	-57.48	-49.08	45.00	-32.88	-41.41	-46.14	-31.76	-48.21
0427 Embutramide	47.98	78.75	81.28	79.65	43.85	55.58	61.02	77.81	71.62	61.97	71.24	90.85
0436 Delmetacin	99.68	99.63	99.56	99.82	99.81	99.83	99.69	99.86	99.88	99.85	99.85	99.65
0438 Analgen	99.38	99.51	99.05	98.88	98.94	99.67	99.18	98.94	99.21	99.56	99.48	98.41
0439 GP 650	98.98	99.13	99.37	99.22	99.33	99.22	99.33	98.85	99.09	99.47	99.62	98.31
0442 Fluproquazone	98.99	98.17	98.51	99.09	98.82	99.36	98.68	99.60	99.48	99.11	98.99	99.40
0443 Indobufen	99.47	99.49	97.02	99.05	99.13	98.46	99.08	99.57	92.90	86.81	91.99	99.00
0446 Ufenamate	98.63	97.69	97.47	95.12	98.13	99.06	91.34	96.70	93.40	92.48	96.61	97.07
0447 Etofenamate	96.31	94.43	92.36	84.27	94.18	96.96	86.88	92.71	84.27	93.60	96.67	92.09
0448 Proquazone	99.39	98.62	98.85	99.50	99.34	99.62	99.09	99.77	99.69	99.60	99.53	99.59
0450 Methylniphenazine	98.78	99.23	99.36	99.24	99.25	98.76	99.31	98.85	98.33	98.58	98.27	98.16
0452 Methyl-desorphine	97.28	98.33	97.41	98.08	96.85	98.32	98.06	98.28	98.71	95.16	94.39	98.34
0453 Codein	95.88	98.18	96.87	96.71	94.66	97.19	97.13	96.60	97.42	93.99	88.29	98.23
0454 Metopon	94.64	98.21	96.52	97.56	93.87	96.95	98.37	99.14	99.07	97.04	97.06	98.54
0456 Ro 11-4337	98.37	98.22	99.29	98.84	99.02	97.97	96.42	96.42	96.67	97.75	96.27	97.23
0457 Ketazocine	94.18	96.26	93.97	95.12	94.52	96.17	95.94	98.31	97.53	92.15	89.10	97.50
0458 Methyl-dihydromorphine	83.16	86.71	80.59	86.51	85.28	88.60	87.28	93.59	92.10	84.76	77.65	93.34
0459 Dihydrocodeine	89.66	95.71	92.11	92.32	87.10	93.09	94.71	95.53	96.36	90.73	84.42	97.89
0460 Morphine methylbromide	93.26	93.05	85.98	93.55	94.59	94.99	91.71	91.11	93.13	83.27	74.73	91.91
0461 Azaprocín	97.98	97.93	98.48	97.21	98.45	98.23	98.30	98.61	97.43	98.29	97.84	96.76
0463 Racemethorphan	96.67	98.55	98.19	98.16	96.61	97.92	96.89	98.58	98.75	95.36	93.08	99.31
0464 Cyclazocine	94.96	97.03	96.45	97.05	95.59	96.95	95.84	98.71	98.02	91.88	90.26	98.28
0465 Moxazocine	92.10	94.70	93.43	92.53	92.11	94.44	91.73	94.48	93.68	88.59	83.24	96.12
0467 Tiemonium iodide	95.86	91.29	85.02	86.99	94.92	92.54	94.46	94.23	85.08	90.88	87.93	89.08
0468 TR 35	18.70	3.95	-13.87	-21.26	28.65	3.47	19.09	-5.20	-29.78	-4.40	-15.29	25.73
0470 Aminohexan	86.18	83.55	85.61	79.16	86.02	86.58	79.90	71.50	77.31	76.55	73.40	75.34
0471 Droxypropine	82.71	90.94	88.90	81.02	79.19	85.13	92.35	97.39	90.70	95.09	94.97	94.42

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0472 Etoxidine	78.54	81.88	79.13	62.40	70.96	79.66	84.62	96.26	77.95	94.99	96.03	91.18
0476 Allylcinchophen	99.82	99.53	99.54	99.48	99.71	99.89	99.85	99.68	99.81	99.84	99.87	99.50
0477 Clometacin	97.76	98.07	98.53	99.27	98.52	99.11	99.14	99.40	99.63	99.60	99.55	99.39
0478 Indometacin	98.87	98.55	98.93	99.60	99.41	99.42	99.07	99.40	99.66	99.55	99.53	99.35
0481 Glafenine	96.26	84.93	81.78	81.31	92.26	96.53	94.64	74.78	85.42	96.34	98.13	84.09
0484 Prefenamate	99.42	98.85	99.31	98.90	99.51	99.52	96.60	97.15	97.95	96.48	97.51	97.89
0487 Carbethyl Salicylate	99.54	99.08	98.86	98.99	99.27	99.40	97.24	99.73	98.74	99.64	99.78	98.77
0489 Pinadoline	90.80	74.29	78.62	84.23	91.40	91.47	90.80	36.19	64.95	86.74	90.89	62.80
0492 Etersalate	99.01	98.88	99.01	99.08	99.37	98.71	98.05	99.74	99.01	99.91	99.81	98.50
0496 Ditazole	97.76	96.38	93.80	95.05	96.44	98.37	96.63	92.82	97.61	98.05	98.32	97.05
0503 Meprotixol	96.26	95.00	88.94	92.68	92.82	96.72	93.32	85.70	92.35	91.79	91.73	92.89
0504 Aethomorpinum	96.08	98.58	97.07	97.15	95.02	97.49	96.55	98.17	98.81	97.12	93.68	98.45
0505 Benzydamine hydrochloride	97.86	96.98	95.62	93.63	97.63	98.11	96.73	89.89	94.61	92.99	94.71	91.09
0508 Levome promazine	92.75	89.77	82.54	82.93	91.33	92.17	89.75	68.69	88.26	90.20	90.47	86.15
0509 Salverine	97.40	98.18	97.77	96.12	96.88	98.29	95.34	96.85	94.40	95.91	96.21	92.45
0511 Proxorphan tartrate	97.04	97.78	95.84	95.21	96.31	97.91	96.98	98.42	98.06	94.45	92.14	98.09
0513 Dimetotiazine	-6.81	-41.75	-20.16	51.76	66.21	-12.72	91.83	-3.07	1.98	93.71	84.79	45.04
0514 U-50488H	76.90	65.34	82.49	78.90	85.26	86.79	80.79	89.09	81.56	75.31	74.63	85.52
0516 Pentazocine	95.49	97.56	98.33	99.07	97.67	97.15	96.13	98.92	98.80	92.61	89.98	98.68
0518 Mr2033	93.16	96.46	95.58	95.01	93.65	95.63	96.15	99.19	97.82	94.07	93.71	98.35
0519 Drotebanol	67.14	88.48	84.31	90.42	68.70	79.93	86.48	88.55	87.53	75.06	63.87	96.78
0520 Eurazyl	93.51	94.86	92.95	93.79	89.04	96.33	93.16	97.75	97.33	88.91	87.33	97.39
0522 Nexeridine hydrochloride	91.64	92.76	94.77	94.71	94.38	92.49	88.93	96.04	93.83	97.09	95.67	94.89
0524 Floctafenine	97.23	94.23	89.84	89.56	95.42	98.29	93.75	87.17	93.52	96.30	98.39	95.30
0526 Cinnofuradione	99.57	99.10	98.74	98.21	99.26	99.66	99.69	99.71	99.58	99.70	99.75	99.21
0528 Feprazone	99.58	99.68	99.69	99.52	99.33	99.58	99.62	98.94	99.66	99.47	99.46	98.17
0529 Difenamizole	98.63	97.59	98.45	96.50	99.03	98.90	97.97	95.68	92.53	98.58	98.11	95.42
0530 HG-70	97.48	96.45	95.36	94.76	96.87	98.31	95.99	96.07	94.75	95.51	95.11	96.94
0531 Clonitazene	90.35	92.14	95.49	81.17	96.73	87.73	92.46	94.29	95.46	91.53	92.19	91.85
0532 Sklerosan	99.79	99.72	99.69	99.77	99.77	99.80	99.33	98.59	99.45	99.45	99.17	98.94

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0534 Thebacon	98.39	99.22	99.06	99.10	98.67	98.69	98.96	99.66	99.49	99.53	98.99	99.57
0535 Metrazifone	96.97	96.20	97.32	98.53	97.56	98.32	96.64	92.27	96.74	97.55	95.78	98.72
0537 Metofoline	98.56	99.31	99.54	99.54	98.62	99.02	98.86	98.70	99.04	97.68	96.19	99.59
0540 Normethadone	99.54	99.57	99.56	99.52	99.58	99.66	99.10	99.08	99.43	99.60	99.18	99.40
0542 Ketorfanol	98.84	99.32	98.44	98.94	98.87	99.27	98.81	99.69	99.44	98.52	98.31	99.08
0543 Dimerroxadol hydrochloride	98.52	98.60	98.30	97.16	98.32	98.76	97.16	97.35	96.96	98.76	98.01	97.41
0544 Acetyldihydrocodeine	96.75	98.56	98.15	98.03	97.13	97.57	98.34	99.63	99.26	99.23	98.41	99.52
0546 Mimbane hydrochloride	98.39	99.08	98.44	98.64	98.44	99.28	99.39	99.75	99.63	98.54	98.48	99.64
0547 Anilopam hydrochloride	98.80	99.12	99.52	99.38	98.99	99.10	98.39	98.95	98.54	97.74	97.66	99.22
0548 Fentatienil	99.16	98.51	98.03	98.30	98.84	98.19	99.23	99.48	98.47	99.04	98.81	98.52
0549 Veradoline hydrochloride	97.39	98.89	99.35	99.28	97.33	98.29	98.49	98.50	97.71	96.25	95.47	99.33
0551 Cyclorphan	98.11	98.97	97.91	98.17	97.82	98.96	98.17	99.51	99.21	96.08	95.95	99.12
0554 Ibazocine	95.34	97.33	98.58	99.32	98.02	96.97	96.12	98.98	99.11	93.31	91.01	98.91
0555 Bremazocine	88.50	92.54	95.30	97.51	93.93	92.66	92.67	98.46	97.56	88.63	87.68	97.54
0558 Talniflumate	99.96	99.87	99.82	99.74	99.94	99.96	99.46	99.43	99.54	99.48	99.66	99.28
0566 Diacetylmorphine	99.26	99.46	99.37	99.50	99.57	99.29	99.16	99.94	99.82	99.94	99.79	99.73
0567 Quillifoline	99.44	99.73	99.79	99.77	99.43	99.62	99.54	99.61	99.65	99.05	98.65	99.79
0568 Vintiamol	97.40	96.53	97.03	97.41	95.78	95.35	99.11	93.98	94.80	93.63	96.35	92.20
0569 Acerfutiamine	90.44	83.39	91.35	88.55	91.19	72.23	95.89	96.22	87.48	93.40	95.13	69.20
0573 Myfadol	99.60	99.79	99.81	99.78	99.70	99.69	99.51	99.83	99.75	99.36	99.19	99.56
0574 Moramide Intermediate	99.45	99.62	99.32	99.25	99.48	99.72	99.20	99.78	99.47	99.62	99.52	99.56
0575 Nalmexone Hydrochloride	98.15	99.21	98.73	99.08	98.49	98.76	99.05	99.61	99.57	98.05	97.83	98.88
0579 Ba-20227	91.92	96.76	97.89	87.47	96.89	89.53	94.53	95.83	96.24	93.78	94.09	95.94
0587 Isomethadone	99.54	99.61	99.60	99.66	99.62	99.68	99.15	99.24	99.54	99.67	99.22	99.54
0588 Chinsedal	98.85	98.02	98.02	97.15	98.85	98.98	96.49	95.48	94.11	96.78	95.86	93.92
0589 Ibuprofen pyridoxine ester	97.37	98.97	98.71	99.21	97.07	98.17	96.32	98.69	99.01	94.28	95.96	98.58
0590 Nalbuphine hydrochloride	87.35	93.67	82.37	85.47	81.34	92.91	93.91	95.97	95.28	81.20	83.84	92.88
0593 Diampromide	99.43	99.51	99.76	99.55	99.65	99.51	99.28	99.75	99.23	99.65	99.50	99.56
0596 Dimepheptanol	98.94	99.22	99.35	99.28	99.16	99.33	96.56	98.26	98.70	98.75	97.20	99.21
0597 Butorphanol	95.61	97.75	95.77	96.43	95.09	97.77	96.93	99.10	98.37	92.00	94.26	98.17
0604 Viminol	89.04	92.79	97.16	94.69	93.18	92.34	84.09	92.61	91.42	80.91	75.99	87.70

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0605 Cogazocine	95.64	98.14	98.09	98.87	96.42	97.76	96.76	99.34	99.25	92.86	92.81	99.10
0606 Furethidine	90.75	92.15	92.04	71.45	85.03	91.78	97.05	98.87	94.29	98.87	98.73	96.81
0608 Alfentanil Hydrochloride	79.26	75.54	84.88	82.13	82.28	78.40	70.35	83.28	32.55	75.89	65.35	80.74
0613 Tifluadom	99.83	99.69	99.62	99.34	99.15	99.75	99.89	99.35	99.39	99.64	99.78	99.40
0615 Piketoprofen	99.93	99.95	99.94	99.94	99.91	99.96	99.95	99.89	99.91	99.94	99.95	99.81
0618 Cinnopentazone	99.83	99.68	99.63	99.58	99.70	99.88	99.68	99.75	99.73	99.52	99.68	99.56
0632 Phenazocine	99.82	99.91	99.93	99.93	99.87	99.89	99.78	99.94	99.91	99.52	99.45	99.88
0633 Proxibutene	99.78	99.63	99.73	99.76	99.82	99.75	99.46	99.39	99.43	99.86	99.76	99.44
0634 Pipehate Hydrochloride	99.68	99.54	99.51	99.36	99.50	99.65	99.32	99.72	99.37	99.81	99.84	99.62
0636 Oxpheneridine	99.69	99.73	99.78	99.59	99.66	99.74	99.52	99.87	99.46	99.75	99.77	99.70
0637 Dioxaphetyl Butyrate	99.69	99.68	99.63	99.27	99.58	99.76	99.61	99.92	99.58	99.90	99.89	99.79
0645 Carbazocine	99.42	99.45	98.77	98.70	98.92	99.78	99.51	99.77	99.59	99.21	99.37	99.64
0647 Aniteridine	99.46	99.16	99.56	99.24	99.43	99.52	99.29	99.73	98.33	99.58	99.73	99.51
0648 Etonitazene	98.11	98.59	98.75	98.89	97.96	98.55	90.77	96.67	98.60	95.10	88.77	97.62
0660 Dimeprotane Hydrochloride	99.54	99.41	99.60	99.40	99.66	99.53	98.80	99.27	98.89	99.73	99.53	99.09
0661 Noracymethadol	99.51	99.53	99.75	99.75	99.61	99.43	98.65	99.76	99.51	99.90	99.79	99.78
0664 Sufentanil	98.60	97.14	96.75	97.25	98.15	96.53	98.48	98.06	96.46	99.32	98.10	97.54
0674 Florifenine	99.64	99.14	98.69	97.62	99.52	99.83	99.08	98.95	98.91	99.29	99.52	98.99
0675 Tolmetin Paracetamol Ester	99.93	99.91	99.96	99.97	99.97	99.92	99.85	99.96	99.91	99.96	99.95	99.80
0682 Morazone	99.70	99.92	99.93	99.90	99.81	99.76	99.84	99.88	99.84	99.81	99.54	99.72
0684 Indopine	99.88	99.87	99.79	99.65	99.80	99.93	99.81	99.88	99.71	99.73	99.76	99.78
0687 Norpipanone	99.84	99.89	99.85	99.80	99.81	99.90	99.85	99.94	99.89	99.87	99.85	99.88
0689 Phenadoxone	99.79	99.87	99.87	99.79	99.80	99.85	99.84	99.96	99.89	99.93	99.89	99.89
0690 Pyrrolifene Hydrochloride	99.83	99.84	99.87	99.82	99.88	99.84	99.73	99.95	99.82	99.94	99.90	99.81
0691 Benzethidine	99.78	99.79	99.83	99.55	99.74	99.79	99.71	99.92	99.63	99.89	99.87	99.85
0693 Conorfone Hydrochloride	98.13	99.46	99.07	98.51	97.64	98.79	99.35	99.72	99.72	99.21	98.61	99.66
0694 Pimidodine	99.59	99.52	99.62	99.17	99.44	99.59	99.45	99.82	98.96	99.77	99.83	99.64
0695 Mitragnine	97.40	97.55	97.97	98.93	90.26	98.62	98.63	93.73	94.23	96.38	96.13	98.91
0696 Pholcodine	95.65	97.99	94.52	91.43	94.31	97.12	97.94	98.61	97.88	96.54	92.78	98.29
0701 Acetylmethadol	99.65	99.67	99.83	99.81	99.81	99.73	98.99	99.89	99.70	99.93	99.79	99.85

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0705 Pipramadol	84.06	74.87	90.80	85.05	85.83	86.47	93.26	88.56	84.00	75.25	81.38	86.60
0706 Zenazocine Mesylate	94.17	96.74	97.49	98.62	97.03	96.16	93.78	98.58	98.59	93.05	93.16	98.31
0708 Octotiamine	8.50	-59.06	-63.39	29.49	-42.79	-72.73	81.67	-57.59	-49.73	-21.50	2.52	-69.60
0709 Nicafenine	99.93	99.70	99.60	99.56	99.88	99.94	99.88	99.49	99.30	99.91	99.95	99.22
0712 Nicocodine	99.91	99.94	99.91	99.86	99.91	99.91	99.89	99.82	99.87	99.80	99.64	99.84
0713 Benzylmorphine Hydrochloride	99.92	99.96	99.93	99.90	99.90	99.94	99.90	99.87	99.92	99.75	99.55	99.83
0715 Levophenacylmorphan	99.94	99.97	99.95	99.95	99.95	99.96	99.92	99.97	99.96	99.85	99.83	99.92
0719 ID-1229	99.81	99.92	99.91	99.90	99.85	99.87	99.80	99.94	99.91	99.52	99.50	99.87
0724 Phenomorphan	99.93	99.97	99.96	99.96	99.93	99.96	99.90	99.98	99.97	99.77	99.78	99.94
0729 Demethylmolamide	99.82	99.74	99.60	99.27	99.75	99.86	99.83	99.96	99.71	99.85	99.89	99.88
0730 Carfentanil Citrate	99.82	99.82	99.91	99.81	99.89	99.82	99.87	99.90	99.63	99.91	99.89	99.82
0732 Harpagoside	76.42	58.53	84.66	42.40	68.72	46.04	73.02	78.02	26.72	49.32	66.43	-15.35
0740 Pipanone	99.84	99.90	99.86	99.85	99.83	99.90	99.85	99.95	99.91	99.90	99.86	99.91
0742 Famprofazone	99.70	99.86	99.90	99.93	99.87	99.77	99.62	99.88	99.67	99.63	99.24	99.84
0745 MT-45	99.84	99.89	99.88	99.69	99.86	99.89	99.80	99.92	99.79	99.75	99.65	99.77
0756 Pipradimadol	83.09	71.87	91.57	88.42	83.85	85.03	95.20	86.71	87.03	76.76	88.17	87.86
0758 Fendosal	99.99	99.99	99.98	100.00	99.99	100.00	99.99	99.99	100.00	99.99	100.00	99.97
0760 Glucametacin	85.42	77.26	88.04	89.22	89.30	86.14	94.26	88.53	92.34	95.16	97.06	86.93
0762 Bisfenazone	99.72	99.90	99.93	99.95	99.78	99.72	99.83	99.88	99.60	99.68	99.69	99.74
0765 Salprotoside	95.48	95.82	94.94	76.57	88.60	95.01	92.61	95.66	80.99	84.70	93.66	63.16
0769 Ethyl Narceinate	92.65	98.70	96.08	98.67	89.60	96.13	94.46	94.39	97.52	95.73	89.79	99.13
0774 Lofentanil Oxalate	99.82	99.84	99.93	99.87	99.89	99.83	99.88	99.91	99.65	99.92	99.88	99.85
0777 Etorphine Hydrochloride	96.87	98.55	98.65	99.04	97.63	98.21	97.26	98.72	98.59	96.54	95.71	98.99
0778 Detamidione	99.32	99.28	99.43	98.76	99.23	99.37	98.30	98.90	98.13	96.79	97.44	98.07
0784 Bentiamine	99.96	99.88	99.91	99.91	99.94	99.87	99.96	99.84	99.67	99.82	99.91	99.53
0785 DU-608	99.95	99.95	99.96	99.92	99.96	99.96	99.87	99.89	99.82	99.80	99.70	99.89
0806 talmetacin	100.00	99.98	99.99	99.99	100.00	100.00	99.98	99.99	99.99	99.99	99.99	99.97
0812 Allethorphine	98.71	99.36	99.30	99.48	98.94	99.24	98.98	99.54	99.45	98.45	98.46	99.35
0813 Nantradol Hydrochloride	99.47	99.74	99.59	99.72	99.56	99.59	99.05	99.94	99.84	99.90	99.77	99.79
0814 Acetorphine Hydrochloride	98.71	99.38	99.55	99.73	99.42	99.09	98.79	99.86	99.75	99.80	99.53	99.78

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0829 Indometacintropic Acid Ester	99.99	99.98	99.99	99.99	99.99	99.99	99.98	99.99	99.99	99.99	99.99	99.98
0832 A-41988	99.94	99.98	99.96	99.99	99.95	99.97	99.96	99.99	99.99	99.90	99.79	99.98
0837 Carbifene Hydrochloride	99.97	99.98	99.98	99.97	99.98	99.98	99.95	99.97	99.93	99.99	99.97	99.97
0845 Homprenorphine	99.02	99.64	99.72	99.69	99.27	99.37	99.55	99.72	99.69	99.52	99.14	99.85
0847 Simetride	97.79	99.72	99.79	99.42	97.60	98.71	99.42	99.87	99.70	98.90	99.05	99.86
0856 SC-17599	95.72	99.42	99.72	99.80	97.69	97.33	98.94	99.82	99.90	99.89	99.27	99.78
0857 Nicomorphine	100.00	100.00	99.99	99.99	100.00	100.00	99.99	99.98	99.99	99.98	99.97	99.95
0872 Buprenorphine	98.84	98.80	99.35	99.41	99.72	99.02	97.37	98.23	98.26	95.21	93.93	98.58
0875 Barverinum Citricum	96.09	87.98	86.93	94.49	84.05	95.04	99.23	98.70	98.85	95.73	95.63	96.45
0877 Antrafenine	99.96	99.88	99.92	99.70	99.99	99.97	99.71	99.88	99.85	99.81	99.89	99.92
0878 Centchromane	99.98	99.99	99.99	99.98	99.98	99.99	99.98	99.98	99.99	100.00	99.99	99.98
0884 Bezitramide	100.00	99.99	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	99.99
0899 Ketoprofen Hydroxyzine Ester	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0903 Menabitan Hydrochloride	99.41	99.78	99.63	99.95	99.73	99.77	99.68	99.95	99.97	99.85	99.61	99.93
0907 Myrophine	99.98	99.99	99.98	99.97	99.97	99.99	99.97	99.99	99.98	99.97	99.93	99.96
0921 Olpimedone	35.71	-28.74	-24.85	-4.59	-29.85	-18.19	11.81	11.66	-12.96	-50.00	-11.20	-19.00
0924 Clidafidine	-5.74	-29.88	-39.05	-20.29	-14.15	13.43	-19.03	-8.10	-11.78	-2.85	9.16	28.90
0926 Zoliprofen	94.71	87.16	85.63	86.20	89.99	86.58	87.97	83.16	79.60	85.88	90.36	76.92
0934 Propacetamol	49.32	50.79	66.96	62.32	72.45	53.94	28.55	92.59	58.58	85.60	83.29	65.14
0936 MR- 714	94.52	97.52	97.63	92.58	93.46	96.26	97.06	95.09	97.00	97.33	96.38	96.02
0944 Anitolac	97.51	98.39	98.20	97.24	97.70	97.98	97.19	96.78	97.89	97.16	97.96	96.79
0946 Tazadolene Succinate	97.74	98.26	97.46	96.66	97.08	98.35	97.73	99.21	98.52	97.36	97.22	98.66
0947 Swertiamanin	-88.05	-93.17	-86.83	-95.38	-97.73	-95.04	-78.11	-88.07	-93.39	-96.23	-86.90	-97.02
0948 Arphamenine A	-77.67	-87.36	-60.89	-56.41	-30.26	-78.85	-57.55	-57.72	-85.77	-41.39	46.21	-73.61
0950 Oxindanae	98.97	99.33	98.69	98.94	98.09	99.56	99.28	99.10	99.57	99.16	99.57	98.63
0952 Butinazocine	94.89	95.33	94.83	98.14	95.05	96.32	95.05	94.80	97.02	89.15	90.28	95.31
0953 Compound ISIV	99.39	99.68	99.77	99.57	99.55	99.43	99.58	99.30	99.26	99.36	99.04	99.22
0957 Dizatrifone	99.14	99.07	99.05	98.66	98.47	99.33	99.01	97.85	98.73	97.99	98.28	98.96
0959 CP - 47497	74.72	88.71	78.45	87.04	74.28	86.54	48.16	88.94	91.94	64.45	49.25	91.73
0967 Mefentanyl	99.65	99.68	99.85	99.64	99.57	99.65	99.83	99.89	99.83	99.91	99.88	99.77

**Anexo 2a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0975 Lobuprofen	99.40	99.16	99.50	99.37	99.68	99.50	98.68	99.81	99.49	99.55	99.55	99.75
0976 Quadazocine Mesilate	97.62	98.56	98.28	98.52	98.03	98.42	97.87	99.12	99.10	97.59	96.41	98.54
0988 Meperidinia Acid	81.73	83.85	80.08	76.29	84.08	87.74	77.01	81.94	82.67	81.13	77.40	88.49
0989 Dimethylthiambutene	95.91	86.40	76.53	82.06	88.23	83.49	83.99	74.01	80.69	86.69	72.82	83.35
0990 Normeperidine	86.60	85.66	86.39	80.15	78.14	83.17	86.83	94.22	82.13	93.99	95.45	93.54
0992 Metazocine	87.55	92.41	92.74	94.56	89.90	92.18	87.41	94.79	94.55	79.95	72.96	96.10
0993Pethidine Hydrochloride	89.75	88.31	89.97	84.04	88.71	90.78	87.34	95.04	86.45	94.93	93.66	95.18
0994 Isopethidine	88.50	86.02	86.19	84.74	82.65	89.28	87.07	93.97	85.95	93.48	94.62	93.93
0996 Hydropethidine	77.51	74.34	74.71	67.92	74.26	80.87	70.45	86.78	67.64	81.78	81.59	86.80
0997 LY - 27372	73.03	81.13	76.16	76.82	73.00	81.81	53.56	76.02	78.24	50.09	30.50	84.40
0998 Normorphine	90.92	94.57	87.62	89.91	79.15	92.80	93.60	92.49	92.31	84.31	83.29	89.02
0999 Norlevorphanol	97.36	98.11	97.34	97.85	96.27	97.93	96.73	97.85	97.37	93.32	93.52	97.15
1000 Levorphanol	95.23	97.34	95.72	96.67	94.94	97.30	94.56	98.04	97.81	90.12	88.05	98.06
1002 Properidine	89.31	86.97	88.26	84.18	91.15	89.67	82.50	95.90	86.16	95.60	93.34	94.23
1003 Acetiamine	48.56	16.52	36.28	73.77	59.89	-1.76	80.37	84.21	65.15	78.93	79.25	52.30
1006 Amtolmetin Guacil	99.87	99.90	99.94	99.92	99.93	99.82	99.89	99.93	99.82	99.92	99.92	99.85
1008 Benzpiperylon	99.38	99.07	99.09	98.01	98.67	99.32	99.10	97.48	96.82	98.69	98.67	97.87
1010 Bromfenac	98.06	96.21	97.44	98.42	99.12	97.89	95.19	97.46	98.42	98.93	98.89	92.70
1015 Gentisic Acid	-1.61	17.25	-24.60	-11.46	-21.75	25.28	-29.43	-11.78	-8.70	-52.48	-47.16	-31.95
1021 Mofezolac	98.57	99.26	99.21	99.20	97.97	99.10	98.49	97.83	99.03	99.05	98.88	99.03
1023 Morpholine	-85.55	-87.64	-91.29	-95.82	-93.13	-89.86	-76.16	-86.57	-87.99	-76.49	-82.05	-88.20
1030 Salicylamide O- Acetic Acid	-9.04	26.85	0.87	7.51	8.11	18.86	-0.95	25.17	24.42	54.95	44.82	26.25
1031 Meperidine	85.46	86.80	87.26	79.53	79.59	88.03	88.96	94.56	89.03	96.12	95.53	95.19
1032 Salicylsulfuric Acid	-76.95	-13.76	-69.60	-3.75	-76.59	5.72	-89.49	-64.36	-46.52	-56.93	-72.56	-67.89
1037 Xenbucin	99.36	99.40	99.54	99.50	99.40	99.65	98.99	99.65	99.51	99.52	99.67	99.48
1040 Hydrocodone	96.06	98.56	97.45	97.00	95.52	97.19	98.26	98.86	98.85	97.64	96.19	99.03
1042 Aluminum Bis( acetylsalicylate)	99.04	99.38	97.55	99.52	99.32	99.19	86.15	99.73	97.74	99.78	99.66	98.63
1043 Dihydrocodeinone Enol Acetato	98.39	99.22	99.06	99.10	98.67	98.69	98.96	99.66	99.49	99.53	98.99	99.57
1045 p - Bromoacetanilide	19.69	-11.20	26.11	40.80	51.26	7.54	-40.41	47.65	28.93	69.75	55.02	4.81

**Anexo 2a. Cont.**

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
1046 Dextromoramide	98.69	98.45	97.85	96.47	99.07	98.94	97.79	99.75	97.11	97.55	97.47	99.43
1047 Capsaicin	63.05	83.61	83.35	81.36	55.14	72.37	70.83	82.02	65.97	65.68	71.05	84.28
1050 Crotethamide	-37.98	-38.91	12.83	-8.01	-26.04	-30.78	4.03	2.66	-43.26	-23.82	9.25	0.98
1051 dihydroxyaluminum Acetylsalicylate	25.50	79.52	15.07	65.90	37.39	44.06	-23.84	63.87	86.01	77.83	67.61	72.71
1053 Dipyrone	19.54	77.11	77.07	65.49	73.26	46.65	-10.88	61.37	4.18	42.92	-13.05	-2.27
1055 Tetrandrine	99.99	100.00	100.00	100.00	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
1056 Fluresone	8.58	-15.03	27.22	-45.51	43.49	-61.05	81.10	13.53	18.46	48.50	0.51	-24.84
1058 Medetomidine	93.70	97.33	97.46	98.34	93.58	96.01	95.90	98.00	97.84	89.39	91.70	97.48
1060 5-Nitro - 2 - propoxyacetanilide	5.46	26.18	17.51	-4.05	-5.19	2.69	-48.62	-9.32	1.06	-1.07	-26.59	12.36
1063 triethanolamine	-97.64	-96.42	-98.27	-98.44	-98.54	-97.54	-96.90	-98.05	-96.76	-97.11	-97.95	-98.44

\*Las estructuras de los compuestos se encuentran en el Anexo 1b.  $\Delta P\%$  <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l</sup> las letras **a-l** representa los modelos discriminantes 3.1 a 3.12 respectivamente.

## Anexo 2b. Resultados de la clasificación de los compuestos inactivos en la SE

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
3-Episiostatin B	-94.76	-96.43	-94.62	-95.02	-93.57	-95.78	-91.74	-89.49	-93.68	-91.03	-74.13	-96.66
PALA	-98.28	-97.33	-97.51	-88.77	-96.86	-86.95	-99.52	-93.76	-92.85	-98.43	-98.23	-98.68
EICAR	-95.73	-95.45	-97.63	-98.78	-97.26	-96.92	-95.40	-97.71	-98.36	-96.58	-94.40	-98.39
Mizoribine	-97.97	-97.03	-98.42	-98.88	-98.79	-97.79	-97.53	-97.72	-97.59	-99.20	-98.23	-98.35
Thiacetazone	-64.37	-95.33	-79.30	-11.73	10.44	-90.06	-25.45	-42.80	-96.60	19.37	-4.96	-60.37
2- Azamizoribine	-99.31	-98.32	-99.18	-99.47	-99.77	-99.37	-99.32	-99.42	-99.30	-99.88	-99.77	-99.48
2- fluoroNpcA	-85.71	-73.38	-89.38	-91.38	-92.44	-81.21	-86.06	-92.83	-84.87	-98.10	-98.78	-88.98
2- chloroNpcA	-89.00	-86.54	-93.82	-91.12	-92.36	-82.28	-91.86	-94.71	-90.30	-97.53	-97.95	-91.60
ZDPFA	-85.17	-83.69	-88.10	-97.15	-92.83	-86.22	-72.28	-83.01	-91.39	-95.77	-94.97	-87.88
Ribavirin	-99.04	-98.57	-99.11	-99.56	-99.18	-99.30	-98.55	-98.89	-99.30	-99.27	-98.88	-99.57
BL-1743	-15.50	-13.22	-28.81	-24.07	-29.93	-4.60	21.46	-24.04	-6.31	-35.96	-12.23	-16.29
Foscarnet	-97.92	-94.09	-95.04	-98.87	-97.77	-95.38	-98.83	-93.84	-94.05	-99.17	-99.37	-96.74
Dimepranol	-94.80	-96.44	-96.73	-96.91	-94.26	-94.64	-94.59	-98.60	-95.62	-96.03	-95.99	-97.50
LK-274	-97.03	-96.84	-95.08	-93.79	-87.98	-96.22	-98.56	-90.06	-97.44	-88.86	-81.10	-98.54
Riodoxol	-99.41	-97.65	-98.19	-79.42	-88.42	-98.52	-99.85	-90.36	-78.66	-85.09	-85.81	-99.68
IMPY	-39.45	-38.96	-45.54	-60.24	-53.93	-48.33	-31.36	-44.55	-50.55	-57.24	-57.03	-42.89
Ethoxene	-69.44	-71.71	-77.79	-87.37	-75.09	-67.26	-55.38	-55.83	-66.03	-65.78	-78.00	-62.81
Ketoxal	-94.69	-84.05	-82.68	-92.11	-95.56	-92.79	-84.37	-76.03	-74.32	-82.87	-84.34	-90.29
Citenazone	-89.35	-98.92	-98.47	-77.24	-77.13	-97.82	-65.60	-95.52	-99.09	-79.36	-82.30	-91.79
Aciclovir	-92.97	-92.96	-98.28	-93.24	-97.21	-88.91	-96.60	-97.93	-94.69	-98.02	-96.69	-92.99
AIDU	-99.55	-98.90	-99.12	-93.78	-96.49	-98.27	-99.49	-98.49	-97.20	-98.49	-93.66	-99.08
RS-21592	-96.33	-95.78	-99.05	-97.17	-98.67	-94.82	-97.50	-99.26	-96.77	-98.97	-97.84	-96.54
SKF-23880 A	-86.32	-90.14	-91.47	-93.98	-90.08	-87.58	-80.89	-77.81	-87.45	-77.75	-83.23	-79.67
Carbodine	-88.91	-95.39	-95.33	-93.67	-97.51	-93.24	-94.11	-96.05	-96.16	-98.81	-95.03	-96.57
Zalcitabine	-50.17	-74.97	-80.32	-65.49	-84.94	-60.60	-77.04	-82.40	-73.87	-92.90	-75.58	-82.07
Valaciclovir	-95.06	-98.20	-98.64	-97.11	-97.62	-95.41	-95.93	-97.44	-98.77	-97.83	-95.99	-97.07
Penciclovir	-94.29	-93.15	-98.64	-95.77	-97.36	-91.08	-96.72	-99.34	-94.16	-98.95	-97.88	-95.87
Moroxidine	-99.38	-99.25	-99.06	-98.10	-98.10	-98.55	-98.84	-98.46	-99.20	-99.58	-98.36	-98.76
Cloral betaine	-98.49	-98.34	-99.32	-96.08	-96.87	-98.60	-90.66	-96.49	-97.04	-97.66	-98.01	-96.23
Calcii bromoaminoacetat	-99.83	-99.70	-98.40	-97.51	-97.12	-98.97	-96.95	-95.77	-98.25	-95.22	-95.01	-98.48

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Triclofos	-99.38	-98.81	-99.68	-98.68	-96.49	-96.41	-99.17	-97.65	-96.38	-98.22	-98.64	-97.96
Trichlorourethan	-97.65	-98.79	-99.51	-92.63	-90.59	-97.64	-85.61	-96.30	-97.59	-96.43	-94.08	-97.51
Thiourethane	-93.55	-97.76	-96.33	-91.64	-92.84	-98.56	-88.45	-94.15	-97.35	-95.03	-93.28	-94.21
Urethane	-93.31	-90.36	-89.89	-91.03	-91.41	-89.43	-92.61	-88.45	-85.03	-94.29	-81.60	-90.96
Etiron	-98.47	-99.40	-98.76	-94.68	-95.90	-99.15	-95.68	-97.51	-99.27	-98.59	-97.03	-97.19
Bromobutanol	-97.79	-99.40	-98.69	-96.59	-92.21	-99.04	24.68	-98.86	-98.82	-95.02	-93.10	-99.73
Agr 449	-88.88	-86.40	-90.25	-91.50	-89.25	-86.33	-88.14	-82.09	-78.10	-87.47	-82.57	-89.62
Sedanfactor Solucion	-94.36	-95.40	-95.49	-96.00	-94.21	-95.42	-94.17	-94.40	-93.01	-92.20	-88.67	-95.49
Cloretate	-95.54	-99.61	-99.90	-86.36	-72.13	-97.83	-56.19	-96.76	-99.22	-95.18	-94.91	-98.46
Alcabrol	-96.30	-94.07	-86.74	-91.39	-87.03	-85.03	-69.93	-85.52	-77.55	-94.62	-92.65	-93.00
Valerium Paul Thibault	-80.10	-73.70	-77.36	-81.08	-79.99	-71.51	-81.57	-66.34	-61.17	-86.98	-77.06	-78.22
Nitroinosite	-98.48	-96.40	-96.71	-99.88	-99.92	-98.99	-99.99	-99.95	-99.99	-100.0	-100.0	-99.63
Ferriscorbone magnesienne	-97.78	-93.87	-95.50	-98.23	-98.69	-97.69	-96.85	-94.74	-92.23	-99.04	-98.79	-97.88
Bason	-64.70	-70.27	-60.63	-55.13	-78.42	-79.24	-76.46	-38.09	-0.30	-60.52	-73.27	-7.72
Methylpentynol	-43.20	-36.52	-31.85	-29.17	-43.61	-36.11	-37.79	1.30	1.48	-26.32	-52.36	26.47
Bromisoval	-99.12	-98.55	-96.33	-95.18	-94.65	-95.93	-95.32	-98.13	-95.45	-99.48	-98.06	-98.26
Carbromide	-98.31	-96.90	-92.81	-90.78	-93.42	-94.53	-6.79	-75.27	-81.43	-91.37	-80.94	-86.67
Baldrianol	-96.13	-95.62	-95.13	-91.06	-90.18	-93.27	-97.70	-98.06	-93.22	-99.11	-96.93	-96.54
Paraldehyde	-67.99	-65.33	-54.83	-76.69	-71.66	-68.59	-62.32	-55.36	-37.88	-6.38	-19.32	-77.59
Aponal	-93.67	-91.76	-89.23	-87.22	-84.19	-90.57	-95.17	-96.43	-82.93	-92.19	-91.10	-94.38
Amylurea	-97.24	-95.53	-96.40	-95.63	-96.07	-95.47	-96.65	-97.84	-94.32	-98.01	-95.27	-97.26
Gallobromolum	-95.38	-88.63	-95.04	-87.72	-96.12	-88.34	-98.37	-87.44	-86.88	-97.44	-94.89	-95.82
Pentrichloral	-98.30	-99.26	-99.64	-99.33	-98.08	-98.81	-88.13	-98.66	-98.48	-97.82	-96.14	-98.85
Mepentamate	-62.79	-43.20	-40.86	-17.90	-41.96	-44.02	-47.94	-19.64	12.10	20.97	21.34	48.51
Ectylurea	-87.60	-71.17	-60.55	-34.09	-81.87	-74.50	-77.27	-68.15	-59.96	-88.30	-64.51	-47.17
Trimethadione	-47.06	-77.09	-52.07	-58.01	-54.82	-56.40	-29.14	-62.61	-60.09	-40.84	-13.65	-59.09
SOG-18	-87.97	-93.92	-93.66	-94.29	-91.25	-92.65	-93.59	-95.56	-96.51	-95.52	-91.10	-94.47
Zonisamide	-14.02	-6.95	-23.01	-40.31	-44.27	-17.92	-1.08	-65.10	-4.16	-37.34	-56.71	-63.80
Acide valproique	-77.50	-63.96	-66.44	-73.42	-80.33	-64.15	-75.63	-58.03	-53.66	-89.25	-74.03	-69.87
Valpromide	-90.30	-82.53	-81.56	-83.93	-89.32	-84.06	-86.00	-76.47	-80.75	-91.51	-80.52	-82.27

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Tetharbital	-45.94	-60.09	-31.91	5.89	-85.33	-37.59	-24.07	-35.40	-64.46	-85.09	-10.50	-20.89
UK-17022	-93.40	-98.66	-97.64	-90.51	-81.23	-99.39	-73.98	-91.55	-87.84	-61.18	-73.74	-94.80
Beclamide	62.44	55.89	58.90	51.52	52.81	68.31	60.93	68.62	36.31	72.67	74.38	64.45
Sultiame	-79.32	-84.74	-82.91	-77.99	-60.70	-86.78	43.75	-65.06	-51.37	-3.12	-13.46	-79.33
Cinromide	61.64	45.27	64.46	71.20	71.02	48.62	14.66	64.87	56.73	77.14	83.35	52.46
Athotoin	85.94	77.67	81.67	76.66	79.86	86.07	73.76	87.53	65.14	79.66	87.84	80.91
Fenaclon	64.36	59.93	68.06	63.78	59.56	70.52	65.11	69.45	50.19	73.04	77.62	67.07
NSD 3004	-90.37	-99.14	-85.21	-98.47	-86.19	-98.40	-21.51	-75.58	-73.78	-16.03	-2.12	-84.21
Hexetal	-68.27	-53.83	-61.78	-28.75	-88.60	-44.47	-79.90	-85.32	-68.35	-97.03	-86.86	-81.14
Hierro Girard	-92.68	-85.58	-86.27	-92.45	-91.49	-86.77	-89.84	-63.56	-69.08	-92.35	-92.51	-87.01
Ferroglycine sulfato	-94.80	-96.12	-95.35	-96.64	-95.67	-96.46	-93.15	-93.64	-93.56	-89.07	-89.35	-95.50
Ferro-Drops	-92.59	-91.57	-89.49	-93.43	-92.75	-91.28	-86.35	-83.13	-83.00	-83.92	-82.66	-90.93
Ferrosi fumaras	-62.88	-58.98	-65.13	-64.48	-47.91	-48.71	-75.16	-41.66	-41.97	-63.47	-64.38	-65.74
Fertaron	-97.39	-96.90	-95.96	-98.09	-97.26	-96.81	-96.06	-86.91	-93.48	-97.43	-95.52	-97.42
Orotonsan Fe	-72.00	-75.60	-81.99	-68.87	-64.92	-58.63	-89.20	-72.45	-77.80	-89.53	-86.18	-81.99
Cobalti besilas	-41.29	-35.19	-42.08	-74.55	-36.51	-43.32	-55.32	-51.06	-25.30	-34.68	-48.49	-55.31
Ferrosi ascorbas	-93.45	-93.09	-93.68	-97.00	-97.53	-95.15	-93.96	-93.18	-94.06	-98.41	-97.31	-95.83
Ferrocal	-94.76	-95.56	-93.37	-92.74	-84.04	-91.92	-96.51	-78.55	-85.13	-95.51	-91.93	-95.63
Sodium dipantoylferrate	-95.83	-96.46	-96.38	-98.12	-95.56	-96.12	-94.44	-97.36	-91.88	-97.24	-96.70	-97.63
Ferrogluconat	-99.55	-99.53	-99.43	-99.77	-99.70	-99.66	-99.10	-99.03	-99.28	-99.66	-99.28	-99.81
Glucofer	-99.69	-98.51	-99.71	-99.73	-99.86	-99.80	-99.75	-99.27	-92.93	-99.86	-99.77	-99.85
Ferrosi glucoheptonas	-99.78	-99.78	-99.71	-99.90	-99.86	-99.85	-99.49	-99.42	-99.68	-99.83	-99.55	-99.92
Ironyl	-99.35	-98.04	-99.03	-99.87	-99.05	-95.65	-97.70	-99.37	-97.97	-99.32	-99.22	-98.75
Cobaltin Forte	-98.13	-97.38	-97.35	-96.12	-85.09	-94.51	-98.76	-87.59	-88.25	-97.00	-97.47	-98.99
Ferromaltose	-99.86	-99.81	-99.77	-99.98	-99.95	-99.93	-99.20	-99.43	-99.80	-99.79	-99.59	-99.96
Ferrotrenine	-87.52	-81.45	-74.15	-77.50	-80.07	-82.71	-83.27	-50.02	-64.31	-75.58	-79.30	-81.78
Aloin	64.23	72.57	46.02	49.14	10.49	82.18	80.37	5.79	77.19	56.27	66.69	75.88
Arecoline	-21.68	-41.13	-29.71	-10.90	-51.73	-25.09	-6.01	-68.03	-40.21	-37.44	-30.20	-13.10
Bibrofenum	-87.19	-90.24	-79.14	-59.00	-60.23	-85.43	-95.45	-71.97	-53.91	-70.69	-69.41	-92.88
Etamsylate	-89.49	-82.47	-90.61	-94.91	-91.38	-84.22	-93.44	-84.63	-82.19	-93.01	-93.78	-91.05

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Fencadium	-99.76	-99.02	-99.56	-99.83	-99.73	-99.30	-99.63	-97.10	-97.84	-99.03	-99.00	-98.82
Adrenalone	-11.99	4.54	-29.67	-39.82	-51.48	-25.31	-32.59	-53.30	-45.87	-37.69	-26.06	-32.69
Carbazochrome sodium sulfonate	-92.62	-80.00	-87.93	-64.76	-70.52	-87.46	-87.47	-91.72	-84.99	-69.27	-77.76	-84.79
Esculamine	-15.84	11.20	-54.18	-7.49	-44.44	10.17	-39.43	-36.41	21.77	-44.74	-30.32	7.24
Furosemide beta-diethylaminoethyl ester	-55.68	-62.78	-60.94	-82.84	-72.97	-51.92	-78.02	-47.01	-35.31	-44.26	-20.67	-52.72
Vitamin B15	-99.37	-98.83	-94.21	-96.37	-97.26	-99.30	-99.10	-93.77	-96.25	-99.06	-98.06	-99.78
Chlormetaminofenamamide	-99.89	-99.92	-99.86	-99.66	-99.90	-99.91	-87.72	-99.75	-99.90	-93.51	-96.25	-98.79
Urea	-98.96	-98.42	-98.00	-97.02	-96.72	-98.11	-98.78	-97.59	-95.70	-99.32	-97.53	-97.69
Glycuril	-91.34	-88.49	-90.22	-92.71	-92.29	-89.92	-89.47	-83.44	-79.76	-90.44	-90.40	-90.71
Guanamine	-96.56	-96.03	-96.40	-97.40	-97.13	-96.02	-94.43	-95.99	-97.79	-96.68	-95.48	-95.73
Melamine	-99.21	-99.18	-99.25	-99.23	-99.38	-98.97	-98.46	-98.95	-99.63	-99.01	-98.22	-98.82
Acetazolamide	-98.62	-99.05	-99.59	-98.94	-98.14	-99.46	-99.87	-97.58	-98.42	-99.50	-99.68	-99.13
Succinic acid	-83.76	-82.67	-82.55	-83.57	-71.57	-76.11	-82.93	-56.96	-56.12	-60.57	-54.46	-83.01
Pamabron	-98.26	-99.68	-99.01	-99.12	-96.94	-99.15	-97.91	-99.40	-98.70	-97.67	-97.25	-99.05
Trometamol	-99.38	-99.83	-99.66	-99.85	-99.60	-99.76	-98.52	-99.54	-99.51	-99.19	-97.72	-99.68
Oxaden	-86.42	-86.75	-93.77	-92.22	-91.26	-79.75	-89.49	-90.27	-94.90	-92.69	-90.12	-90.69
Methazolamide	-94.15	-97.17	-98.35	-96.16	-96.14	-98.46	-99.10	-93.53	-91.98	-98.38	-99.28	-96.96
Theophylline-Merodrin	-99.19	-99.18	-98.88	-97.85	-98.80	-99.18	-99.52	-99.18	-99.57	-99.56	-99.03	-98.87
Clofenamide	-99.27	-99.63	-99.36	-99.80	-99.59	-99.42	-97.80	-99.23	-95.64	-95.65	-95.60	-97.52
Chloraminophenamidum	-99.82	-99.94	-99.89	-99.96	-99.94	-99.81	-99.50	-99.79	-99.41	-99.18	-98.91	-99.34
Butazolamidum	-98.53	-98.84	-99.58	-99.07	-98.50	-99.35	-99.88	-97.53	-98.82	-99.79	-99.69	-99.17
Ambuside	-99.57	-99.75	-99.32	-99.32	-99.38	-99.57	-98.79	-97.56	-95.24	-95.64	-93.31	-96.12
Merbiurelidin	-99.56	-99.56	-99.41	-97.93	-99.28	-99.43	-99.88	-99.62	-99.79	-99.97	-99.77	-99.40
Manna sugar	-99.67	-99.67	-99.69	-99.87	-99.84	-99.81	-99.11	-99.39	-99.60	-99.57	-99.29	-99.84
Bromothiazide	-99.91	-99.87	-99.73	-99.52	-99.88	-99.90	-99.67	-98.82	-97.86	-95.17	-95.33	-98.94
Chlorothiazide	-99.81	-99.81	-99.66	-99.53	-99.88	-99.68	-98.64	-98.60	-97.56	-95.74	-95.83	-97.65
Iodothiazide	-99.96	-99.92	-99.86	-99.49	-99.88	-99.97	-99.93	-99.00	-98.49	-94.01	-94.47	-99.55
Sulclamide	-93.32	-94.30	-94.64	-96.34	-94.09	-90.10	-94.05	-95.49	-84.15	-83.13	-80.96	-87.92
Carzenide	-55.66	-67.66	-70.77	-86.34	-66.19	-59.36	-65.46	-71.86	-27.00	-46.07	-34.53	-64.70
Teobim	-74.19	-83.77	-86.65	-64.67	-96.10	-73.93	-84.36	-89.83	-90.53	-97.40	-96.35	-68.04

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Theobromine	-51.43	-56.06	-71.34	-16.57	-80.19	-36.30	-42.58	-54.55	-62.82	-79.98	-73.66	-25.84
Disulfamide	-99.49	-99.59	-99.16	-99.65	-99.65	-99.44	-96.25	-98.18	-89.23	-94.77	-95.02	-94.46
Flumethiazide	-99.69	-99.55	-99.27	-99.19	-99.70	-99.43	-99.21	-98.07	-91.16	-97.10	-97.67	-94.15
Siccamid	-98.98	-99.53	-99.66	-99.45	-98.84	-99.67	-99.62	-99.17	-99.25	-99.14	-99.53	-99.60
Trichlormethiazide	-99.91	-99.96	-99.94	-99.94	-99.92	-99.91	-99.52	-99.76	-99.77	-99.01	-98.62	-99.64
Oradon	-62.29	-80.71	-67.32	-57.55	-67.07	-74.60	-86.38	-73.38	-87.04	-92.40	-85.09	-64.82
Propamin"soviet	-98.55	-99.15	-99.29	-98.25	-97.43	-99.52	-98.60	-99.20	-99.67	-96.36	-96.61	-99.56
Pallirad	-99.59	-99.90	-99.75	-99.11	-99.02	-99.88	-98.68	-99.60	-99.87	-99.37	-98.73	-99.48
Amifostine	-99.88	-99.74	-99.86	-99.91	-99.72	-99.77	-99.85	-99.94	-99.82	-99.72	-99.86	-99.80
Quimbosan	-99.65	-98.86	-99.27	-96.35	-93.90	-99.63	-99.92	-96.61	-93.26	-91.73	-93.37	-99.77
WR 2823	-99.87	-99.69	-99.86	-99.90	-99.71	-99.72	-99.80	-99.93	-99.81	-99.67	-99.85	-99.81
Batilol	-92.75	-84.61	-96.62	-98.05	-97.30	-88.65	-86.01	-79.33	-88.03	-76.72	-89.17	-90.82
Glisolamide	-29.23	-19.14	-24.98	-0.80	-36.70	-40.19	-69.50	-49.51	-26.81	-61.54	-39.59	-53.71
Glipizide	-0.92	7.17	4.31	10.10	2.03	-4.55	-41.81	-21.39	5.61	-39.43	-2.26	-20.00
BPC-151	-98.89	-98.64	-97.41	-82.98	-87.23	-97.61	-98.89	-98.21	-98.16	-98.14	-96.41	-97.63
Palmoxiric acid	-69.80	-31.96	-63.66	-83.58	-81.39	-45.38	-50.58	-50.84	-25.51	-58.97	-76.27	-71.09
Calcii mesoxalas	-91.84	-76.93	-82.19	-90.04	-93.60	-84.65	-91.41	-59.12	-58.96	-96.86	-96.90	-86.74
Metformin	-99.69	-99.71	-99.46	-98.33	-99.02	-99.35	-99.55	-99.55	-99.73	-99.77	-99.08	-99.30
Tiforminhydrochloride	-99.70	-99.73	-99.43	-98.91	-98.54	-99.52	-99.25	-99.20	-99.43	-99.14	-95.90	-99.41
Etoformin hydrochloride	-99.41	-99.05	-98.69	-95.79	-98.70	-98.63	-99.22	-98.81	-99.25	-99.79	-98.39	-98.75
CPSI	-82.24	-93.36	-85.99	-70.43	-72.68	-86.90	-45.58	-73.44	-78.47	-44.92	-30.24	-68.42
Benfosformin	-98.00	-87.34	-88.36	-87.08	-94.33	-70.97	-97.71	-99.05	-92.70	-99.69	-98.85	-93.73
Phenformin hydrochloride	-88.79	-86.48	-72.02	-40.05	-57.25	-76.56	-87.82	-90.19	-88.24	-94.12	-75.06	-76.97
Mebenformin	-82.20	-82.56	-68.89	-36.09	-49.60	-65.95	-78.77	-89.11	-88.19	-85.77	-64.79	-61.59
Glyclopamide	-88.88	-95.07	-91.93	-91.45	-87.44	-89.05	-96.37	-93.73	-91.93	-93.35	-92.53	-91.24
Phenbutamide	-77.69	-80.22	-81.43	-78.72	-84.76	-79.62	-92.18	-91.44	-82.41	-93.15	-87.25	-82.55
Carbutamide	-93.95	-96.85	-95.79	-94.71	-96.31	-94.61	-98.44	-98.20	-97.80	-98.46	-95.52	-95.70
Butadiazamide	-63.56	-87.64	-86.03	-73.94	-74.70	-86.34	-92.34	-86.29	-85.17	-92.55	-89.93	-89.83
Glybuzole	-51.66	-86.89	-79.63	-73.15	-66.97	-85.28	-77.40	-85.03	-75.17	-84.09	-81.01	-85.27
Chlorpentazide	-88.51	-94.68	-91.93	-91.29	-87.43	-88.26	-96.71	-93.69	-91.35	-94.11	-93.47	-91.55

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Tolpyrramide	-37.53	-54.14	-42.75	-31.71	-49.63	-37.84	-66.44	-17.97	-19.77	-72.11	-40.25	-22.69
Glybuthiazol	-85.36	-97.98	-95.34	-93.14	-91.37	-96.20	-95.23	-96.92	-96.79	-96.24	-93.15	-96.41
Tolbutamide	-78.20	-77.99	-73.30	-65.86	-82.02	-78.45	-92.10	-86.56	-70.09	-92.97	-85.72	-70.73
Anisilbutamide	-86.47	-83.70	-81.46	-81.41	-91.16	-87.52	-96.62	-95.26	-87.89	-96.27	-91.55	-83.30
Anticomán	-99.96	-99.95	-99.93	-99.75	-99.73	-99.90	-99.88	-99.95	-99.92	-99.94	-99.68	-99.94
Glymidine sodium	-47.01	-37.30	-27.70	-87.51	-45.20	-60.21	-64.28	-67.54	-63.11	-36.98	-45.69	-77.30
Glysobuzole	-61.43	-80.96	-80.24	-69.49	-69.63	-87.69	-93.54	-87.31	-84.72	-92.46	-89.17	-85.87
Glypinamide	-88.12	-94.25	-91.93	-91.28	-87.26	-87.41	-96.95	-95.24	-90.90	-94.33	-95.04	-93.23
Glycyclamide	-56.65	-62.48	-55.73	-48.97	-60.22	-55.24	-84.04	-69.51	-40.67	-81.77	-76.80	-59.56
Metahexamide	-86.47	-91.30	-88.81	-83.35	-90.13	-82.95	-95.82	-91.46	-89.46	-95.48	-90.74	-87.76
Tolazamide	-77.17	-81.38	-75.80	-75.77	-74.30	-74.93	-92.32	-81.36	-71.11	-88.88	-89.37	-76.84
Synthalin B	-99.95	-99.95	-99.93	-99.75	-99.72	-99.88	-99.87	-99.94	-99.91	-99.93	-99.66	-99.94
Enalaprilat	65.22	62.31	85.34	72.64	79.18	70.83	84.76	91.21	76.75	89.57	95.62	64.35
Bromcholine	-96.77	-98.40	-98.91	-96.14	-89.51	-93.33	-92.42	-98.45	-95.97	-97.00	-96.59	-98.37
Iodocholine	-98.33	-98.83	-99.45	-95.86	-89.26	-95.15	-92.64	-98.57	-96.86	-97.16	-96.53	-99.33
Nitricholine perchlorate	-94.94	-97.87	-98.66	-98.41	-95.16	-95.50	-97.94	-99.86	-98.73	-98.47	-99.46	-99.53
Abbott-31699	-1.52	-28.30	-46.76	-24.96	-51.37	-29.20	-67.88	-67.81	-85.09	-80.93	-84.62	-63.31
Guancidine	-95.72	-97.95	-96.61	-86.39	-95.90	-93.40	-98.59	-97.87	-96.92	-99.64	-98.93	-97.24
Diazoxide	-86.93	-90.47	-81.57	-80.86	-81.20	-83.21	-69.91	-49.91	-47.07	-40.71	-59.63	-63.99
Guanoxabenz hydrochloride	-85.94	-95.76	-89.48	-82.82	-82.58	-84.63	-93.33	-98.96	-96.47	-92.29	-93.22	-75.05
Hydralazine	16.97	-11.35	-21.13	-21.12	-31.13	0.18	7.17	-68.01	-69.77	-24.83	-21.04	0.05
Tiamenidine hydrochloride	-26.82	-48.87	-54.15	-63.88	-70.45	-54.40	-26.45	-67.43	-71.40	-65.28	-42.66	-44.55
Dihydralazine	-77.76	-91.78	-92.60	-89.29	-94.72	-87.78	-77.99	-98.46	-99.37	-90.00	-85.35	-74.19
Nebidrazine	-60.50	-93.63	-81.47	-81.70	-67.13	-69.87	-80.04	-89.86	-96.86	-91.24	-91.44	-75.16
Guanfacine hydrochloride	-77.83	-89.15	-70.09	-41.05	-38.67	-63.50	-88.18	-93.98	-73.63	-84.23	-73.71	-55.44
Guanoclor sulfate	-98.05	-99.09	-96.32	-95.24	-95.41	-97.61	-96.09	-98.58	-98.06	-96.75	-92.29	-94.26
Oxonazine	-95.96	-93.81	-97.53	-97.75	-88.70	-97.87	-84.14	-91.91	-97.33	-94.56	-91.99	-94.60
Minoxidil	-96.70	-96.93	-97.11	-99.68	-96.85	-98.09	-89.10	-95.15	-96.62	-98.08	-94.44	-94.47
Triacetonamine	-46.05	-60.42	-57.62	-23.92	3.42	-62.77	-69.82	-64.11	8.88	-61.80	-68.82	-71.32
Guanacline sulfate	-96.45	-96.61	-93.09	-88.87	-86.66	-94.73	-91.59	-91.75	-93.39	-93.23	-88.73	-86.83

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Hemedin	-98.66	-98.76	-98.64	-98.23	-96.77	-97.72	-96.65	-98.48	-97.92	-97.89	-96.44	-98.24
Penbutamin	-86.71	-89.52	-67.03	-76.01	-72.88	-86.72	-84.91	-88.56	-76.51	-75.40	-86.50	-71.36
Guanoctine hydrochloride	-99.42	-99.84	-99.44	-97.18	-91.80	-99.25	-99.64	-99.97	-98.85	-99.53	-99.45	-99.78
Tolonidine nitrate	20.61	12.42	14.01	25.95	13.63	38.51	27.96	13.84	0.43	10.89	39.27	48.97
Barbismetylii iodidum	-81.08	-99.25	-98.93	-80.74	-77.92	-88.89	-92.35	-99.92	-98.42	-99.62	-99.07	-99.39
Dipropamine	-22.76	-49.96	-60.11	-21.94	28.38	-25.32	-14.20	-48.41	-36.05	-35.41	-10.93	-40.45
Pentolonium tartrate	-67.35	-81.06	-92.06	-73.18	-39.02	-58.17	-39.63	-61.29	-67.05	-62.57	-66.52	-66.09
Plegarol	-84.15	-82.65	-81.49	-72.31	-60.22	-74.93	-61.07	-56.26	-71.50	-56.16	-77.94	-76.21
Gaplegin	-94.34	-97.69	-98.45	-93.43	-83.35	-92.68	-91.22	-96.89	-95.71	-93.06	-93.42	-94.46
Oxaditon	-95.14	-97.22	-96.83	-93.72	-84.49	-93.63	-90.51	-94.92	-95.91	-88.49	-93.91	-94.72
Agentit	-98.50	-99.43	-99.81	-98.78	-96.18	-98.42	-98.04	-99.78	-99.19	-98.76	-98.79	-99.35
Dimecolonium iodide	-84.49	-95.29	-94.27	-86.30	-42.99	-86.08	-80.22	-97.23	-92.27	-88.03	-94.08	-96.13
Fubrogonium iodide	-22.50	-59.89	-49.20	-10.78	4.66	-57.25	-86.96	-12.70	-30.60	-26.51	-34.06	-72.51
Methyloxamethonium iodide	-96.30	-98.43	-98.64	-95.17	-85.83	-96.04	-93.48	-98.27	-96.54	-93.06	-95.47	-97.77
Hexamethonium	-96.67	-99.45	-99.81	-98.36	-90.02	-97.03	-96.34	-99.81	-98.57	-98.85	-98.20	-99.10
Tiamethonium iodide	-95.75	-98.74	-99.20	-96.61	-87.89	-96.29	-89.69	-98.59	-98.44	-95.85	-97.17	-97.90
Leptodactyline	9.88	-31.15	-48.22	-10.23	34.07	9.49	-25.42	-60.06	-24.93	-34.79	-49.56	-31.01
Tetrammonii iodidum	-93.47	-98.08	-99.03	-97.15	-89.92	-94.60	-93.96	-99.35	-94.94	-98.93	-96.17	-97.72
Cyclocholine tosilate	-86.67	-90.20	-93.46	-90.52	-82.17	-86.32	-84.20	-86.62	-87.65	-85.37	-91.25	-86.85
Methylene chloride	-79.28	-80.88	-86.45	-80.56	-84.71	-73.77	-45.20	-93.67	-91.24	-74.09	-71.60	-86.13
Frigen 113	-98.36	-96.17	-95.32	-87.32	-91.97	-92.56	-96.68	-87.51	-94.59	-99.19	-99.70	-80.68
Halothane	-98.79	-94.51	-91.06	-87.51	-90.08	-84.65	-91.84	-87.79	-91.97	-96.99	-98.52	-89.10
Teflurane	-98.14	-88.90	-85.65	-88.38	-90.73	-82.43	-91.39	-80.10	-85.47	-97.21	-98.74	-85.94
Tribromethanol	-98.89	-98.79	-99.80	-90.02	-91.86	-98.76	-63.57	-97.86	-97.48	-94.73	-96.62	-99.25
Ethylene	-57.72	-52.23	-65.31	-77.30	-72.95	-53.18	-52.38	-45.97	-41.10	-58.70	-69.32	-40.67
Ethyl bromide	-89.13	-86.46	-89.23	-79.33	-85.25	-76.57	-8.04	-90.23	-85.71	-79.03	-85.91	-89.22
Enflurane	-92.95	-89.17	-82.40	-94.25	-89.67	-77.13	-92.99	-85.88	-92.07	-97.54	-97.97	-75.64
Isoflurane	-92.47	-89.67	-82.02	-93.33	-87.29	-75.25	-91.91	-57.95	-86.94	-95.48	-93.36	-62.54
Dioxychlorane	-82.64	-94.53	-86.67	-92.11	-69.63	-66.17	-89.45	-69.20	-87.25	-87.64	-76.59	-72.48
Roflurane	-98.20	-92.82	-85.99	-93.72	-93.11	-87.08	-82.92	-93.07	-93.40	-94.71	-95.90	-93.48

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Methoxyflurane	-96.41	-94.63	-88.59	-93.49	-92.77	-87.17	-84.37	-94.53	-94.67	-94.62	-95.70	-89.35
Methioflurane	-95.89	-94.60	-92.53	-92.66	-93.18	-91.95	-74.36	-95.17	-96.83	-96.41	-97.34	-91.84
Isopropylum chloratum	-84.97	-89.37	-93.20	-83.42	-83.43	-82.76	-73.39	-89.72	-77.15	-76.64	-87.48	-82.80
Aliflurane	-97.66	-89.45	-63.70	-97.74	-97.91	-91.23	-91.47	-82.74	-90.88	-99.29	-99.74	-76.98
Fluroxene	-73.26	-54.09	-63.34	-80.43	-71.53	-61.96	-51.47	-7.90	-38.35	-20.18	-28.71	-29.21
Vinamar	-62.35	-49.85	-56.14	-75.68	-75.03	-59.58	-55.42	-52.04	-38.59	-43.01	-60.81	-55.36
Neothyl	-81.88	-78.46	-81.66	-89.87	-89.07	-79.41	-80.46	-93.49	-84.48	-88.30	-84.56	-87.95
Isopryl	-81.98	-78.14	-77.48	-86.20	-85.33	-80.83	-85.42	-90.78	-83.99	-67.48	-83.07	-86.66
Anaesthaminol	3.51	-20.40	-17.81	-32.92	-33.49	6.35	-23.53	1.11	-48.84	-4.66	25.63	-11.41
Novasil	-26.86	-48.92	-52.51	-56.61	-49.33	-33.88	-41.97	-77.96	-72.44	-20.83	6.40	-40.78
Acidum isobutiacilicum	-86.76	-69.60	-78.74	-76.94	-67.60	-79.19	-71.17	-61.16	-72.36	-80.71	-86.17	-79.52
Tireobutil	-83.50	-36.71	-59.22	-23.62	-72.93	-71.08	-93.12	-51.00	-77.48	-82.83	-71.35	-77.59
Clormecaine hydrochloride	-24.48	-73.48	-65.88	-75.22	-39.50	-23.26	-59.72	-80.35	-85.45	-63.69	-55.76	-59.60
Basedol	-70.94	-87.33	-87.89	-80.92	-75.81	-84.44	-71.83	-83.54	-90.62	-82.88	-80.83	-82.23
Iodothiouracil	-99.39	-95.78	-96.19	-89.49	-91.20	-97.06	-99.73	-94.31	-97.87	-92.17	-90.57	-99.30
Tiouracilo	-85.68	-74.97	-78.89	-80.65	-78.49	-84.76	-94.57	-85.51	-94.74	-84.30	-80.20	-94.99
Bathyran	-73.47	-95.34	-91.83	-67.97	-81.69	-94.25	-94.52	-88.49	-93.81	-97.92	-95.23	-92.32
Thiamazole	-60.22	-72.00	-63.87	-65.36	-57.62	-75.44	-88.14	-80.80	-88.35	-70.34	-65.72	-87.79
Aminomethiazole bitartrate	-67.29	-82.84	-75.09	-67.23	-66.34	-79.50	-61.27	-71.82	-79.89	-77.42	-78.06	-75.32
Methylthiouracil	-85.56	-68.38	-72.93	-62.97	-73.81	-82.97	-92.03	-75.25	-91.34	-76.49	-71.84	-91.01
Thiamazol methyl iodide	-55.79	-70.53	-54.63	-41.31	-52.03	-74.99	-78.57	-80.22	-82.92	-71.80	-53.43	-85.58
Basthioryl	-61.55	-94.56	-85.93	-91.16	-93.48	-91.96	-14.94	-97.26	-83.95	-94.06	-90.04	-89.14
Bijodyrosin	-97.31	-97.51	-96.02	-75.37	-76.11	-98.05	-99.73	-92.23	-83.03	-49.98	-28.57	-96.25
Fenucil	40.31	59.29	44.52	49.40	54.84	52.00	-12.37	20.86	-20.77	52.00	59.20	-30.86
Diobutil	-87.32	-79.47	-86.32	-34.52	-35.88	-86.63	-99.71	2.83	-35.62	-44.93	-24.48	-88.73
Acidum clodronicum	-99.88	-99.46	-99.62	-99.93	-99.90	-99.18	-99.92	-99.67	-98.90	-99.99	-100.0	-99.68
Dimaval	-99.61	-99.31	-99.47	-97.53	-97.90	-99.68	-99.93	-99.72	-99.95	-99.50	-99.51	-99.97
Allantovanamide	-94.04	-94.35	-96.32	-86.59	-95.00	-89.27	-97.58	-93.12	-95.14	-98.16	-97.03	-94.58
Orotic	-56.72	-62.37	-58.65	-62.52	-50.85	-53.23	-54.00	-38.63	-44.95	-44.35	-36.26	-61.22
Quisqua lamine	-94.39	-96.98	-96.42	-95.95	-96.06	-95.74	-97.79	-96.97	-97.47	-99.00	-97.16	-97.27

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Isocalcio"Erba"	-82.65	-82.05	-79.39	-86.25	-83.84	-78.29	-70.78	-77.44	-66.00	-74.98	-57.01	-78.71
Treonin fosfatum	-99.65	-99.17	-98.40	-99.72	-99.30	-97.81	-99.38	-99.53	-97.93	-99.11	-99.00	-99.32
Pyrglutargine	-77.05	-81.11	-75.54	-82.82	-72.21	-75.18	-66.54	-51.02	-65.38	-56.11	-42.30	-77.59
Acustasin	-98.45	-99.24	-98.07	-98.40	-97.19	-98.67	-96.88	-96.50	-98.21	-94.64	-86.51	-98.56
Eutrit	-99.31	-99.28	-99.39	-99.71	-99.65	-99.57	-98.37	-98.71	-99.10	-99.11	-98.64	-99.63
Gaboxadol	-60.79	-38.99	-66.68	-66.70	-82.78	-65.56	-51.41	-55.12	-60.09	-80.92	-75.93	-55.02
FBF	-99.36	-92.03	-88.18	-98.64	-99.38	-99.80	-76.41	-84.53	-79.27	-95.43	-97.78	-80.08
Gluronsan	-90.61	-90.80	-88.64	-97.15	-94.85	-92.83	-85.50	-81.60	-88.06	-93.59	-93.11	-95.23
W 3580 B	-42.43	-27.12	-30.68	-55.62	-38.57	-41.51	-30.34	-46.28	-52.01	-45.33	-61.92	-23.96
Esorben	-98.90	-98.45	-98.57	-99.46	-99.48	-99.33	-97.30	-98.04	-98.14	-98.78	-98.24	-99.34
Diclofutime mesilate	22.72	63.51	68.74	47.49	14.97	61.27	40.49	60.77	58.19	32.03	25.42	71.02
Khelloside	-8.57	30.42	-9.30	-56.73	-57.96	-21.83	65.36	33.17	21.99	24.55	29.39	-10.97
Nitrous ether	-76.93	-72.77	-78.64	-80.35	-92.77	-78.62	-85.89	-83.25	-85.42	-87.05	-86.21	-87.51
Aminoethylnitrate	-96.00	-96.96	-96.79	-98.60	-98.46	-97.62	-98.01	-98.72	-98.79	-97.85	-98.12	-98.45
Clonitrate	-94.30	-93.83	-93.68	-98.49	-98.35	-92.20	-98.74	-98.76	-99.01	-99.23	-99.60	-98.31
Nitroglycerin	-95.25	-93.74	-94.91	-99.28	-99.25	-95.46	-99.58	-99.43	-99.59	-99.66	-99.85	-98.70
Eritrityl tetranitrate	-97.30	-95.88	-96.31	-99.70	-99.72	-97.58	-99.90	-99.82	-99.90	-99.92	-99.98	-99.42
Pentaerythryltetranitrate	-97.17	-98.84	-98.70	-99.84	-99.81	-98.24	-99.86	-99.98	-99.95	-99.72	-99.90	-99.74
Amyl nitrite	-78.29	-80.58	-86.49	-86.99	-92.07	-81.18	-91.31	-98.13	-88.88	-90.44	-97.20	-96.52
Nitrosorbide	-84.93	-75.19	-77.67	-97.73	-96.53	-87.49	-93.84	-95.28	-95.64	-93.89	-98.28	-94.17
Propatyl nitrate	-94.78	-96.76	-95.69	-99.31	-99.25	-95.92	-99.27	-99.87	-99.71	-98.93	-99.52	-98.97
Trolnitrate	-96.41	-95.22	-96.29	-99.51	-99.35	-95.90	-99.48	-99.82	-99.73	-98.98	-99.82	-99.60
Nitral	-91.71	-94.28	-93.88	-97.90	-97.53	-92.79	-97.78	-99.77	-98.21	-98.26	-98.87	-98.70
Vasactin	-95.44	-92.94	-91.62	-93.45	-92.47	-91.51	-93.89	-95.82	-88.08	-93.22	-91.74	-96.14
Carpronium chloride	-86.25	-95.94	-95.96	-93.32	-78.89	-88.57	-86.53	-99.34	-94.14	-91.15	-93.05	-97.68
Sympatektoman-N	-81.84	-68.16	-48.52	-53.67	-72.12	-69.68	-69.21	-41.58	-47.66	-59.42	-74.39	-61.12
Dan Shen-Su	-35.97	-18.31	-28.11	-39.18	-48.43	-19.10	-29.13	-21.24	-28.74	-49.98	-19.87	-26.52
Acide tofesilique	-76.62	-83.07	-87.92	-2.81	-91.31	-64.21	-49.65	-83.30	-79.94	-81.79	-82.68	-81.08
Cloguanamil	-89.03	-95.41	-91.69	-62.37	-80.50	-70.41	-92.32	-97.56	-88.98	-90.36	-75.10	-76.79
Cilional	34.15	-9.29	-22.07	-17.26	27.14	45.66	10.86	-32.09	-18.76	19.82	13.38	0.51

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
7,7 Difluoro-B-arteether	6.57	21.23	67.82	-4.62	-10.71	-15.62	38.17	30.09	16.98	54.00	39.97	1.78
Percloroetano	-99.52	-99.57	-99.44	-85.68	-91.75	-97.52	-97.98	-97.96	-99.38	-98.94	-99.50	-92.11
Dichorus	-97.34	-98.37	-97.27	-98.43	-91.49	-88.09	-89.96	-99.48	-99.61	-93.05	-96.98	-96.45
Dimetrizadole	-60.16	-40.37	-31.48	-43.22	-54.01	-62.26	-59.33	-47.30	-51.69	-77.14	-87.42	-26.48
Lindane	-98.66	-99.78	-97.06	-97.84	-94.86	-87.61	-77.19	-95.35	-94.08	-96.90	-97.45	-86.64
Fospirate	-97.64	-97.37	-94.10	-97.47	-91.03	-72.48	-89.01	-98.87	-99.62	-94.04	-97.78	-90.67
Certuna	-57.80	-62.75	-55.56	-19.81	-46.68	-55.70	-67.59	-23.07	-31.95	-57.44	-34.46	-64.71
Butonate	-84.14	-82.41	-72.46	-90.26	-74.75	-79.00	-21.63	-93.52	-97.42	-73.02	-79.90	-91.84
Famopos	-95.01	-95.02	-94.68	-89.69	-69.90	-96.04	97.18	-99.05	-99.46	-43.91	-87.05	-90.12
Ascaridole	-38.30	-42.04	-18.71	-51.53	-49.88	-54.01	-13.92	-25.79	-28.62	-14.10	-27.15	-33.73
Niclofolan	-1.23	2.04	-41.03	-7.54	-54.68	34.16	-62.33	-56.20	-35.83	-80.17	-83.21	13.39
Clorsulon	-99.96	-99.99	-99.94	-99.95	-99.97	-99.88	-99.76	-99.95	-99.66	-99.45	-99.49	-99.70
Bromofenofos	-90.29	-82.49	-94.42	-56.37	-73.06	-90.99	-99.92	-96.79	-43.70	-65.30	-83.88	-89.02
Cruformate	-64.42	-40.74	-44.79	-43.97	-24.90	-10.50	25.19	-95.10	-85.18	-24.90	-67.66	-2.28
Pexantel	-32.94	-47.68	-54.26	-71.05	-40.93	-24.27	-3.01	-40.41	-46.04	-50.87	-51.85	-37.23
Tandamine Hidrochloride	85.43	80.94	44.08	83.57	83.13	86.80	91.39	80.18	86.00	87.47	79.65	89.35
Tisocromide	-65.28	-58.99	-6.10	-50.16	-86.88	-74.64	-95.60	-83.79	-71.69	-44.96	-84.90	-52.48
Dimetridazole	-92.75	-92.13	-89.40	-95.44	-94.63	-94.21	-91.05	-95.24	-96.18	-93.88	-95.93	-94.29
Hachimycin	-32.07	-72.60	-58.03	-29.17	9.19	-35.08	-58.88	-19.76	-13.45	6.62	11.99	-62.57
Ipronidazole	-65.50	-46.33	-42.12	-46.31	-69.11	-65.94	-63.24	-75.71	-63.30	-87.34	-89.65	-37.86
Melarsoprol	-88.95	-89.96	-95.20	-94.66	-95.11	-94.92	-51.87	-98.25	-98.83	-98.27	-93.46	-90.77
N methylglucamine	-99.73	-99.76	-99.79	-99.91	-99.89	-99.89	-99.39	-99.78	-99.84	-99.70	-99.43	-99.91
Nifurtimox	-19.82	7.33	14.58	-57.86	15.00	-69.81	7.72	-49.80	-33.76	-58.78	-79.02	-82.73
Nihidrazone	-56.40	-46.52	-38.36	-61.50	-49.04	-66.90	-76.48	-64.84	-68.48	-72.20	-85.25	-62.54
Nimorazole	-75.72	-89.63	-78.96	-5.74	-98.19	-90.83	-75.24	-66.51	-35.06	-88.14	-95.67	-48.85
Nithiazide	-88.18	-94.09	-96.11	-88.04	-94.15	-93.58	-98.70	-96.79	-97.95	-98.91	-97.99	-92.49
Oxophenarsine	-35.93	-42.95	-37.18	-63.55	-69.63	-34.43	-37.51	-83.59	-76.57	-79.70	-87.24	1.83
Glycobiazol	-80.62	-73.26	-75.51	-93.31	-74.09	-94.07	-97.62	-90.17	-96.42	-43.41	-65.58	-93.75
Arstinol	-32.56	-27.44	-61.41	-46.90	-44.79	-59.07	4.01	-49.77	-70.87	-63.65	-68.12	-37.39
Nitrofural	-91.50	-85.87	-85.69	-89.62	-85.54	-90.98	-95.10	-97.78	-93.20	-94.94	-96.17	-86.88

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Nitromide	-43.84	-23.90	-48.21	-67.69	-61.01	-47.43	-83.10	-89.75	-75.21	-83.78	-91.27	-44.03
Gobad	-89.18	-88.53	-91.37	-92.69	-87.90	-87.33	-90.62	-91.45	-81.34	-91.54	-91.67	-92.79
Antallan	-82.82	-84.50	-83.20	-93.06	-85.41	-83.86	-85.46	-90.36	-89.48	-91.95	-94.96	-96.16
Borimamide	-97.74	-99.62	-99.50	-99.09	-99.09	-99.81	-90.52	-99.24	-99.69	-97.57	-95.42	-98.47
Bromnitrofenidol	-86.63	-71.63	-41.98	-65.71	-74.14	-57.66	-91.36	-75.32	-85.67	-88.72	-96.63	-77.35
Acidum etidronicum	-99.83	-99.35	-99.72	-99.90	-99.79	-99.19	-99.15	-99.79	-99.27	-99.76	-99.94	-99.65
Colestipol	-99.31	-99.73	-99.67	-99.73	-99.63	-99.83	-99.04	-99.76	-99.79	-98.63	-97.99	-99.72
Mepiroxol	-24.49	-46.13	-23.47	-73.91	19.51	-69.49	-1.04	-34.66	-15.77	-44.62	-58.76	-28.39
Meglutol	-84.89	-93.60	-88.13	-86.84	-68.04	-85.63	-95.66	-87.81	-82.57	-96.54	-95.21	-92.20
MTTA	2.51	-38.53	-57.70	-43.39	-41.15	-64.16	-5.25	-49.88	-43.77	-34.70	-57.39	-36.27
Mapyroxal	-82.01	-21.84	-58.61	-83.01	-72.45	-3.63	-45.75	-86.79	-21.07	-65.77	-73.13	-13.64
Choline glycerophosphate	-99.87	-99.93	-99.98	-98.51	-99.66	-98.68	-99.99	-100.0	-99.97	-99.82	-99.95	-99.98
Acidum sultosilicum	-90.61	-73.17	-63.39	-85.72	-71.60	-86.43	-86.05	-25.93	-41.38	-47.38	-50.96	-75.23
Gemcadiol	-93.36	-96.26	-98.11	-98.19	-93.32	-95.18	-92.80	-97.81	-85.38	-93.04	-95.10	-94.94
Tiadenol	-91.80	-91.00	-98.72	-97.96	-98.02	-94.95	-14.06	-96.05	-96.82	-90.22	-96.29	-96.53
Pimetine hydrochloride	73.09	65.05	57.42	36.77	77.01	78.10	66.65	65.20	43.70	72.27	53.70	73.91
Trifluomeprazine	94.67	90.99	84.68	85.53	95.96	95.60	80.15	76.31	92.82	87.76	91.02	91.09
Triapride	-47.12	-48.30	-1.25	-66.47	-3.39	-79.91	-29.48	19.88	17.93	7.51	-6.64	-33.00
Diclorpromazine	77.08	56.60	42.09	63.83	80.12	86.41	69.14	56.74	76.73	74.72	79.00	67.57
Penflunidol	74.04	74.62	72.58	57.53	79.87	85.21	42.54	79.07	84.14	39.05	34.00	90.36
Propanoic acid	-81.35	-76.60	-75.21	-81.60	-81.25	-75.01	-75.19	-68.49	-60.03	-71.99	-66.31	-75.81
N-hidroximetil-N-metilurea	-96.78	-99.00	-98.56	-96.71	-98.37	-99.48	-90.18	-98.82	-98.59	-98.16	-97.01	-96.45
5-fluorocitosicine	-83.33	-83.62	-88.13	-88.55	-93.20	-83.66	-89.11	-83.30	-90.71	-97.65	-93.31	-86.65
Bis(etilmercuri)sulfide	-85.70	-79.64	-86.82	-68.20	-92.37	-90.58	-94.73	-82.28	-89.73	-99.97	-99.36	-87.41
O,O dietil ditiofosfate	-99.04	-93.99	-95.26	-96.68	-94.84	-98.71	-87.05	-98.57	-97.39	-94.22	-97.78	-97.76
Bis(O-etiltiofosfono)disulfide	-99.96	-99.42	-99.84	-99.65	-99.13	-99.91	-99.59	-99.86	-99.96	-99.93	-99.98	-99.52
5-bromo-2-metil-5nitro-1,3dioxane	-98.63	-97.86	-95.90	-96.65	-94.77	-93.53	-94.20	-96.41	-94.27	-91.18	-95.16	-96.91
Pentaclorofenol	-96.94	-96.55	-88.83	-90.26	-95.16	-63.10	-95.06	-90.55	-86.86	-97.34	-96.51	-79.54
2,4,5 triclofenol	-58.17	-74.67	-54.93	-61.21	-60.73	-25.86	-61.57	-64.48	-54.97	-78.29	-77.51	-50.24
2,6 dicloro-4-nitroaniline	-65.05	-58.85	-64.31	-79.93	-79.53	-62.58	-92.75	-90.29	-80.86	-95.63	-97.32	-50.22

**Anexo 2b. Cont.**

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
1,2 dibromo 1,3,4,5,6 pentaclorociclohexano	-99.93	-99.97	-99.12	-98.03	-95.75	-95.41	-91.64	-98.30	-97.80	-98.06	-98.56	-97.74
O,O dimetil-1-acetoxo 2,2,2 triclorometanefosfonate	-96.75	-96.91	-96.55	-92.47	-84.81	-94.41	-86.23	-99.36	-99.84	-88.03	-97.98	-98.74
Bis(dimetiltiocarbamoyl)disulfide	-74.25	-97.76	-94.70	-95.52	-92.67	-93.58	-87.27	-99.45	-98.32	-97.42	-94.82	-97.80
(2-hidroxypropyl trimetilamonium hydroxide	-96.40	-98.69	-99.11	-97.14	-92.95	-96.87	-96.37	-99.41	-96.90	-98.00	-97.39	-98.64
3,5 dibromosalicylaldehyde	-45.86	-57.71	-52.88	-26.50	-20.64	-50.63	-82.75	-38.40	-16.95	-42.17	-45.31	-73.05
3,4,5,6 tetrabromo-O-cresol	-99.59	-97.15	-83.18	-59.60	-85.12	-93.94	-98.75	-78.12	-51.45	-81.69	-79.27	-95.05
2,4,6 tribromo-3-metilfenol	-84.48	-82.90	-55.91	-36.68	-61.33	-83.26	-80.09	-37.82	0.97	-62.71	-58.58	-82.12
5-etil-p-aminobenzenetiosulfonate	-85.20	-84.11	-85.86	-86.70	-68.59	-92.91	-51.31	-67.81	-94.93	-58.13	-54.36	-78.75
Azaguanine	-96.90	-94.90	-97.91	-98.21	-98.97	-95.70	-96.93	-97.70	-98.51	-99.11	-99.13	-96.07
Lost	-91.07	-93.50	-96.15	-91.05	-92.37	-84.11	-34.81	-94.54	-94.56	-88.98	-94.41	-90.39
Cystogon	-22.17	-87.56	-77.96	-89.49	-92.03	-92.43	5.51	-93.70	-80.19	-91.86	-92.47	-89.19
Fluorembichin	-91.10	-90.75	-92.51	-94.93	-92.77	-84.78	-84.62	-93.51	-91.94	-90.71	-95.04	-88.97
Pyrimazid	-97.00	-96.84	-96.58	-95.71	-98.04	-98.17	-95.75	-99.36	-99.26	-95.29	-95.12	-94.65
Caracemide	-92.05	-92.30	-88.78	-88.06	-93.75	-93.69	-93.50	-96.42	-95.53	-94.09	-90.98	-94.11
Mitobronitol	-99.74	-99.76	-99.46	-99.66	-99.52	-99.28	-98.50	-98.84	-99.62	-99.21	-99.02	-99.92
Trimelaminum	-99.64	-98.33	-99.74	-99.40	-99.80	-99.58	-99.49	-99.74	-99.47	-99.57	-99.21	-97.90
DONU	-95.68	-97.64	-97.46	-96.80	-98.05	-95.51	-96.56	-96.77	-98.76	-99.03	-98.31	-98.71
Dinitolmide	3.60	54.98	22.89	21.27	-21.94	5.07	-6.62	-15.48	31.80	-56.10	-77.32	56.87
Etimidin	-40.77	-30.85	-48.33	-53.63	-25.21	-24.59	-23.38	20.52	-6.76	-46.19	-51.90	5.43
Sufosfamide	-98.91	-96.65	-98.13	-95.96	-93.99	-92.26	-42.73	-98.39	-98.43	-96.22	-94.76	-99.15
Spiroplatin	-94.33	-94.70	-96.77	-97.85	-97.34	-97.28	-90.06	-95.08	-94.67	-93.42	-90.60	-92.02
Leucenol	-81.39	-91.61	-83.68	-87.89	-87.53	-88.05	-70.98	-89.36	-91.23	-77.12	-60.51	-88.94
Basidalin	4.20	-41.52	-35.87	-43.19	-30.54	-22.62	-35.28	-37.69	-56.31	-47.04	-46.52	-52.70
Improsulphan Hydrochoride	-98.88	-94.94	-96.92	-88.90	-95.45	-97.94	-97.08	-97.86	-94.39	-97.07	-97.83	-99.65
Novembitol	46.64	57.63	51.09	59.28	33.31	53.40	66.84	48.40	51.74	48.94	45.18	64.96
Pipobroman	-74.28	-88.49	-78.66	-60.00	-48.20	-46.25	-82.47	-21.68	-78.42	-47.23	11.49	-93.44
Acesulfame	-95.16	-84.00	-92.69	-29.54	-98.44	-81.37	-97.63	-92.69	-93.72	-97.44	-97.75	-94.19
Cyclamic acid	-97.44	-91.95	-97.29	-89.73	-98.55	-86.78	-99.42	-97.51	-91.73	-99.67	-99.51	-96.77
Benzosulfimide	-70.04	-68.22	-66.55	-74.67	-74.17	-64.38	-51.01	-42.23	-40.77	-29.14	-41.45	-58.18

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Melizame	-16.01	-2.40	-23.51	-31.04	-49.15	-14.11	-56.16	-55.18	-65.16	-78.89	-82.41	-42.90
Douxan	-26.68	-17.32	-18.50	-51.27	-60.21	-35.01	-59.88	-66.90	-62.08	-59.95	-63.82	-30.81
Phenetylurea	-35.66	-5.02	-5.50	0.65	-10.73	-9.44	-41.59	-46.41	-10.06	43.14	41.66	9.95
Ultrasweet	-28.23	-24.52	-30.84	-63.41	-63.33	-36.65	-65.28	-75.09	-70.14	-76.60	-74.88	-44.66
Isomalt	-99.96	-99.97	-99.95	-99.99	-99.99	-99.99	-99.75	-99.88	-99.97	-99.94	-99.85	-99.99
Metexaminum	-94.55	-96.77	-93.98	-94.74	-93.25	-95.44	-95.27	-95.22	-95.68	-90.38	-94.30	-93.40
ASL-7003	-4.30	-13.99	-14.34	-24.82	-29.40	-4.30	-20.64	-46.11	-50.18	-54.65	-38.53	-32.23
Solution A 40	-6.09	4.24	-23.26	-48.40	-49.95	-15.93	-13.17	-32.09	-28.40	-35.44	-25.86	-19.72
Amidefrini mesilas	-53.11	-47.29	-45.95	-61.70	-51.83	-63.38	-64.33	-89.65	-62.05	-43.35	-70.12	-85.23
Proxamine	-24.34	-14.80	-13.03	-34.72	-40.94	-41.03	-19.81	-48.74	-13.22	-5.76	-29.77	-8.79
Phedrazine	28.91	68.91	72.32	67.85	16.30	34.90	69.60	51.67	27.92	42.41	43.06	84.81
Isomylamine	-43.81	-41.98	-29.01	-54.22	-48.28	-30.06	-35.10	-65.96	-23.85	-53.55	-71.83	-60.82
Hexatolin	-90.69	-99.32	-99.59	-97.09	-77.63	-94.30	-92.05	-99.81	-97.08	-99.15	-84.86	-99.46
Cypentil	-79.36	-79.85	-88.56	-92.51	-89.63	-82.87	-72.21	-77.23	-79.37	-76.59	-78.62	-75.65
Dimebamate	-98.72	-99.45	-99.29	-98.88	-96.58	-98.32	-98.07	-98.72	-96.96	-98.55	-77.79	-99.04
Emylcamate	-92.87	-87.78	-81.25	-81.40	-85.03	-87.98	-91.56	-91.91	-77.21	-88.67	-86.06	-89.63
Silamprobamate	-95.90	-98.31	-75.60	-98.19	-98.15	-95.27	-94.63	-99.58	-98.50	-99.79	-96.47	-99.40
Tizanidine hydrochloride	-61.97	-84.63	-92.65	-90.90	-84.11	-49.28	-86.10	-93.53	-97.39	-84.83	-66.30	-79.33
Chlorphenesin carbamate	-59.73	-70.15	-57.87	-68.96	-46.86	-57.40	-61.48	-53.92	-51.50	-44.18	-6.06	-53.39
Glyketal	-82.00	-67.54	-74.54	-87.26	-85.76	-82.07	-70.94	-80.30	-55.50	-53.79	-78.06	-87.66
Mephenesin carbamate	-34.87	-18.04	-7.37	-19.72	-17.78	-24.84	-2.03	18.98	4.54	6.29	46.71	5.42
Methocarbamol	-58.84	-38.87	-33.78	-56.19	-54.16	-53.93	-32.06	-35.67	-47.85	-30.89	5.32	-29.61
Murexine	-29.40	-78.59	-87.55	-77.32	-12.18	-47.83	-62.31	-94.45	-83.61	-80.25	-79.96	-89.58
Carisoprodol	-97.03	-99.06	-97.73	-96.84	-93.11	-96.62	-97.40	-98.59	-96.89	-98.73	-84.00	-98.80
Tybamate	-96.44	-98.24	-97.66	-97.15	-95.37	-95.48	-96.34	-99.19	-96.13	-99.14	-87.88	-98.78
Acetylcholine	-86.80	-95.63	-95.92	-92.47	-73.93	-89.37	-89.15	-98.16	-89.69	-89.59	-93.25	-97.43
Carmecolina cloruro	-97.84	-98.93	-99.22	-97.17	-91.71	-97.28	-98.11	-99.91	-96.96	-98.54	-98.54	-99.61
Furtrethonium iodide	-41.55	-70.02	-81.31	-63.33	-15.84	-56.98	-55.67	-83.67	-59.74	-54.43	-74.59	-68.81
Dithiophos	-99.31	-91.30	-96.80	-98.69	-98.02	-96.21	-87.01	-99.50	-99.40	-96.07	-99.15	-97.26
Pyrophos	-99.24	-94.89	-96.21	-98.90	-97.94	-89.92	-95.61	-99.45	-99.77	-94.32	-97.40	-98.09

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b><math>\Delta P\%^a</math></b>	<b><math>\Delta P\%^b</math></b>	<b><math>\Delta P\%^c</math></b>	<b><math>\Delta P\%^d</math></b>	<b><math>\Delta P\%^e</math></b>	<b><math>\Delta P\%^f</math></b>	<b><math>\Delta P\%^g</math></b>	<b><math>\Delta P\%^h</math></b>	<b><math>\Delta P\%^i</math></b>	<b><math>\Delta P\%^j</math></b>	<b><math>\Delta P\%^k</math></b>	<b><math>\Delta P\%^l</math></b>
Bamethan sulfate	-11.85	2.74	-19.28	-34.08	-42.10	-15.09	-40.09	-51.27	-41.73	-54.33	-49.15	-24.66
Varon	-17.81	19.76	9.67	-6.31	-46.67	-35.73	-35.95	-80.84	-45.85	-42.47	-62.23	18.13
Dimetofrine hydrochloride	-62.02	-17.24	-41.58	-49.43	-84.32	-65.31	-65.78	-89.89	-75.63	-79.96	-82.57	-28.38
Isofenefrine	-20.31	-28.16	-21.48	-26.20	-27.50	-28.54	-51.04	-43.34	-43.31	-45.59	-43.14	-36.20
Dioxethedrin	-54.36	-45.23	-44.16	-53.57	-71.05	-53.16	-70.77	-69.82	-64.71	-78.63	-68.30	-60.84
Phenylethanolamine	7.50	7.89	7.62	-11.95	-17.78	-11.73	-9.20	-58.27	-19.52	-10.37	-19.63	1.02
Octopamine	-32.60	-32.83	-36.64	-47.20	-54.49	-46.88	-50.61	-82.17	-58.57	-61.89	-62.58	-46.08
Dopamine	-42.30	-36.44	-45.18	-48.05	-63.62	-47.46	-56.30	-75.20	-62.49	-76.74	-66.64	-49.07
Norepinephrine	-65.62	-61.82	-71.28	-73.71	-82.88	-71.47	-75.60	-91.58	-81.75	-88.09	-84.68	-75.02
Pacamine	-89.28	-87.09	-87.93	-91.36	-92.50	-90.13	-90.02	-93.28	-91.12	-83.41	-91.43	-86.75
DIHNE	-98.29	-98.33	-97.73	-82.58	-86.36	-98.93	-99.95	-97.86	-90.86	-83.55	-85.99	-98.56
Adrenaline borate	-66.65	-20.52	-73.17	-63.27	-86.39	-76.57	-91.25	-99.41	-82.69	-84.98	-85.55	-76.68
Norephedrine	-3.61	-25.97	2.46	-18.91	-9.74	-19.65	-25.09	-47.49	-37.64	-2.05	-17.53	-9.13
Metaraminol	-42.00	-59.68	-43.90	-51.46	-48.41	-52.43	-61.41	-76.24	-70.61	-58.20	-64.16	-53.78
Synephrine	-13.62	-0.46	-20.47	-33.62	-44.66	-25.92	-47.05	-77.88	-47.82	-47.01	-50.26	-34.25
Deoxyadrenaline	-22.40	-3.29	-29.02	-35.87	-55.99	-26.99	-50.72	-80.84	-49.26	-67.41	-62.30	-39.82
Ephinephrine	-52.64	-36.77	-61.46	-65.39	-78.35	-57.41	-74.10	-90.22	-76.09	-83.44	-79.22	-69.16
Isometheptene	-74.38	-70.30	-55.50	-52.53	-72.16	-78.88	-72.69	-77.91	-59.91	-57.76	-69.98	-44.90
Cyclopentamine	-76.28	-74.50	-78.00	-84.16	-83.07	-78.80	-73.82	-75.95	-77.87	-58.65	-76.89	-60.76
Homorenon	-13.08	-0.30	-22.87	-33.96	-47.03	-21.40	-35.85	-23.99	-33.48	-45.02	-14.11	-31.48
Oxyephedrine	-15.01	-7.48	-3.47	-25.53	-36.28	-24.42	-42.95	-63.26	-46.83	-38.79	-41.09	-19.48
Dioxifedrine	-53.75	-42.77	-49.59	-60.22	-74.23	-56.40	-72.28	-83.57	-75.57	-80.79	-75.05	-60.86
Methyladrenaline	-48.21	-46.31	-63.43	-64.60	-61.31	-34.98	-75.07	-80.63	-74.43	-82.99	-84.21	-71.02
Para-Aminoephedrine	-37.68	-53.65	-34.55	-52.11	-55.48	-49.04	-58.60	-80.35	-80.16	-46.75	-43.22	-39.39
Dichlorisoprenaline	-54.41	-74.87	-47.34	-44.84	-45.39	-48.63	-82.44	-69.64	-53.10	-61.74	-59.99	-33.93
Bufeniode	-1.09	22.79	43.21	89.06	82.15	-12.28	-95.55	69.44	75.90	81.28	78.29	-14.75
Dinoprost	-36.03	6.85	-2.30	-9.52	-28.32	-9.18	-39.09	22.34	-2.68	-26.79	-36.03	-22.18
Suloctidil	21.53	16.92	-36.43	20.12	1.92	-8.91	6.48	-31.06	-1.63	20.95	-21.26	20.85
Tipropidil hydrochloride	-16.71	-23.68	-75.12	-48.06	-44.61	-58.39	-7.91	-66.28	-47.41	-5.33	-39.76	-40.74
Cinepazide maleate	85.18	89.60	91.74	84.38	83.95	86.88	95.95	95.05	76.82	88.01	90.75	96.31

**Anexo 2b. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Iprocarololhydrochloride	-24.71	16.20	-43.58	-22.16	-56.42	-12.34	16.52	-4.40	37.58	22.35	14.53	-18.22
Acebutolol hydrochloride	-22.62	-30.38	-19.85	-2.99	-2.00	-37.36	-28.40	27.95	-12.77	53.38	61.04	-0.60
Penbutolol sulfate	24.54	-3.27	10.84	13.88	45.19	2.22	16.43	24.75	36.59	50.88	36.61	31.70
Betaxolol	20.02	8.02	16.16	-24.99	10.60	-6.46	19.33	7.68	9.12	45.67	32.09	24.40
Cicloprolol	-13.53	-17.82	-17.28	-63.91	-28.57	-43.24	-4.07	-35.85	-26.29	34.21	14.53	-30.02
Bisoprolol fumarate	-39.58	-42.06	-29.58	-61.79	-38.28	-61.89	-43.86	-23.58	-40.08	35.18	17.84	-28.95
Pafenolol	-71.58	-82.77	-62.13	-59.71	-47.74	-81.20	-74.53	-83.70	-82.03	-48.33	-4.47	-64.42
Butocrolol	-35.45	-28.06	-61.01	-30.62	-40.83	-32.07	-3.58	-33.82	28.98	22.15	-0.03	-47.72
Carpindolol	-9.97	-55.10	-35.82	-43.15	1.83	-26.34	-11.00	-42.74	11.34	86.90	80.46	-31.95
Celiprolol	-44.50	-74.37	-46.15	-14.87	2.96	-57.31	-55.33	-5.95	-39.22	32.17	50.42	-24.35
Pirepolol	25.09	-29.83	-7.62	22.20	-61.00	-29.63	2.74	-68.04	-64.94	-41.04	35.38	-18.43
Teoprolol	70.86	-7.98	6.16	81.47	26.29	61.21	78.66	27.09	15.22	60.60	79.10	69.58
Carbazeran	31.47	54.85	51.87	44.01	11.69	48.89	67.35	75.55	45.89	47.66	79.90	87.56
Cassaidine	41.42	52.95	77.81	85.50	67.58	43.31	40.77	39.35	61.88	21.91	-14.84	44.07
Asame	-95.32	-97.77	-94.09	-96.33	-93.03	-96.49	-98.83	-95.74	-95.26	-97.53	-95.17	-98.56
Ovalicin	0.29	54.66	82.60	51.57	12.63	-10.37	65.45	61.91	61.87	56.01	41.93	20.79
Orazamide	-94.51	-94.97	-96.77	-95.93	-97.42	-93.57	-94.87	-96.42	-97.32	-97.11	-93.00	-95.13
Homocysteine thiolactone	-72.47	-92.96	-91.14	-94.83	-90.43	-92.96	-53.79	-84.83	-93.54	-83.04	-75.57	-89.59
Tioliacic	-94.32	-96.12	-93.19	-96.54	-94.47	-95.22	-88.47	-87.15	-93.67	-92.41	-89.86	-96.30
Oxomethionine sodium	-91.27	-92.24	-92.49	-95.89	-94.74	-92.02	-80.80	-95.96	-94.24	-96.64	-97.25	-98.07
Nicoxamat	-9.69	-6.16	-25.77	-28.86	-30.63	-15.62	-30.65	-59.17	-54.84	-53.84	-61.64	-29.70
Citolone	-45.56	-75.41	-70.04	-73.35	-60.14	-77.53	-35.66	-37.97	-68.17	-39.16	-33.34	-74.57
Acidum metioformicum	-82.19	-96.27	-94.94	-92.92	-89.87	-98.91	-95.59	-95.30	-98.94	-89.48	-88.83	-98.34
Methioninol	-95.71	-96.01	-96.90	-97.73	-97.46	-96.69	-91.59	-98.89	-97.66	-97.14	-97.75	-98.96
Orotosan S	-68.60	-83.55	-82.08	-71.31	-63.02	-62.15	-85.84	-92.51	-89.68	-94.49	-89.52	-82.32
Ethyl glutamate	-91.60	-96.09	-89.98	-94.60	-92.18	-94.02	-86.74	-87.72	-92.13	-75.77	-49.66	-94.60
Succinyl-Methionine	-88.96	-92.73	-89.72	-91.30	-82.55	-88.88	-80.69	-88.41	-91.74	-85.50	-81.49	-97.67
Alibendol	10.96	38.24	-9.66	5.92	-25.91	20.99	3.44	-34.16	6.95	1.49	17.23	37.44
Arifen	-99.60	-99.67	-98.99	-96.90	-94.90	-99.46	-99.19	-98.65	-99.48	-91.67	-98.48	-97.56
Fluopsin C	-79.31	-92.81	-91.30	-94.08	-94.38	-93.28	-78.41	-96.64	-95.46	-94.75	-96.59	-93.82

**Anexo 2b. Cont.**

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Mefuralazine	-32.54	14.17	-40.19	-68.68	-55.34	-48.28	-55.97	-87.48	-52.05	-70.94	-73.66	-20.76
Tio-Urasin	-97.13	-97.19	-99.31	-98.23	-96.65	-98.98	-98.52	-96.57	-95.66	-98.53	-99.28	-97.87
Cycloserine	-95.41	-98.34	-96.06	-98.20	-97.37	-97.79	-92.69	-95.35	-98.33	-94.08	-93.98	-96.84
Cryptargol	-94.62	-92.48	-97.27	-94.63	-97.68	-96.16	-99.38	-98.62	-98.09	-99.79	-99.87	-99.12
Bromamphenicol	-93.10	-72.18	-66.39	-64.18	-65.36	-72.59	-80.42	-92.58	-92.57	-81.45	-84.00	-95.25
Fosfomicin	-94.58	-83.61	-78.91	-97.49	-95.63	-86.18	-88.91	-91.54	-70.86	-94.47	-97.27	-92.91
Emimycin	-65.86	-68.70	-72.49	-84.78	-46.05	-89.31	-61.03	-62.04	-74.29	-75.64	-79.17	-75.62
Enheptin-P	-83.90	-79.53	-82.75	-93.46	-89.32	-86.11	-89.26	-92.70	-93.06	-95.08	-95.83	-84.86
Selectan	-78.85	-71.05	-72.63	-49.82	-40.31	-74.61	-85.48	-53.10	-48.77	-50.10	-54.98	-83.91
Chloramphenicol	-68.89	-57.14	-50.59	-66.10	-65.89	-61.90	-70.18	-88.87	-85.60	-79.58	-84.27	-69.31
Azaserine	-94.87	-97.74	-95.95	-98.09	-95.86	-97.74	-95.15	-95.21	-97.59	-96.49	-96.22	-97.38
Contramine 'B	-79.89	-93.32	-86.99	-83.28	-87.19	-97.82	-89.95	-90.98	-96.21	-89.06	-88.44	-96.44
Phosphinothricin	-95.72	-98.15	-88.35	-98.41	-96.21	-96.19	-89.60	-96.71	-92.53	-91.81	-96.17	-99.12
Alafosfalin	-99.46	-99.65	-98.59	-99.68	-98.98	-99.29	-98.14	-99.25	-99.36	-97.39	-97.95	-99.50
Selectan-neutral	-64.82	-67.90	-67.58	-6.01	-6.94	-62.35	-19.96	-39.65	-7.71	-18.28	-13.81	-65.23
F-8	-95.30	-98.77	-96.85	-90.62	-86.74	-99.22	-91.99	-97.57	-99.66	-97.77	-98.60	-96.81
Iodosil-Tabl	-95.50	-98.31	-97.84	-98.05	-94.82	-98.36	-97.39	-97.74	-94.88	-90.07	-88.76	-98.80
Zinc sulfanilate	-81.16	-86.88	-84.26	-93.57	-80.63	-82.34	-89.44	-87.20	-87.15	-80.60	-78.96	-87.49
Furaguanidine	-96.76	-96.80	-94.00	-95.03	-91.89	-96.76	-97.96	-99.30	-98.40	-98.49	-98.67	-95.64
Arsanilic acid	-89.31	-92.94	-73.17	-93.69	-55.67	-93.04	21.77	-87.47	-86.79	-65.18	-61.11	76.71
Sulfanilamide	-64.95	-92.64	-83.01	-92.43	-72.74	-84.46	-62.57	-82.74	-67.91	-83.68	-81.58	-74.03
Bismuth Cevitamate	-96.50	-97.12	-96.40	-98.86	-98.28	-97.86	-94.78	-94.75	-96.54	-98.11	-97.13	-98.52
Allicin	-18.98	-42.77	-59.19	-75.26	-61.60	-55.57	-16.86	-65.54	-74.72	-63.45	-75.56	-81.95

$\Delta P\%$  <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l,m</sup> las letras **a-m** representa los modelos discriminantes 4.1 a 4.13 respectivamente.

## Anexo 2c: Resultados de la clasificación de los compuestos activos en la SP

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0010 Choline	-95.61	-98.05	-98.95	-97.55	-93.77	-96.03	-95.81	-99.41	-96.93	-97.92	-97.27	-97.95
0015 Abbott 29590	12.20	22.05	5.26	-19.26	-2.65	17.48	21.18	16.91	-14.18	19.36	7.24	-18.43
0022 Fosfosol	-96.15	-82.23	-86.91	-96.83	-93.61	-64.29	-94.28	-94.01	-62.83	-95.75	-92.88	-92.11
0029 Solvat 14	94.31	81.84	81.79	82.73	49.36	83.05	63.43	65.19	62.10	51.79	56.55	53.88
0030 Hydroxytolvic Acid	39.98	64.83	40.27	54.40	27.60	64.18	36.11	57.70	62.62	13.68	28.40	46.81
0034 Paracetamol	28.72	23.59	32.68	29.24	35.92	35.54	9.81	45.69	14.77	51.87	38.91	17.90
0043 Acetosol	71.30	76.90	64.95	73.74	74.24	75.61	53.72	88.45	83.14	88.15	81.75	70.40
0052 Tetridamine	-28.52	31.63	-1.90	27.54	-52.60	-18.14	33.10	20.09	4.24	-19.92	-0.65	46.51
0056 W 2429	31.78	41.96	28.50	27.61	-4.60	27.53	42.87	53.09	38.56	-22.90	-2.67	25.35
0061 Chlorthenoxazine	57.68	52.40	25.61	31.96	39.57	66.56	57.75	55.47	32.01	62.74	58.80	45.34
0068 Diacetamate	68.51	63.37	74.12	76.50	81.37	65.38	51.99	92.25	76.24	96.33	92.23	72.58
0076 Lopirin	22.17	14.72	6.83	12.64	19.60	30.50	-13.00	39.51	-5.16	17.04	27.96	16.38
0086 Hexahydrothymol	-71.01	-64.27	-63.96	-74.34	-72.72	-64.98	-69.16	-54.68	-55.67	-66.47	-79.44	-54.19
0089 Fenclozic Acid	88.97	64.67	68.87	65.03	84.50	80.44	62.35	69.35	76.17	78.37	74.66	61.86
0096 Tylamarin	89.52	90.12	87.94	90.42	91.01	90.41	81.09	95.83	93.23	96.79	95.39	90.05
0100 Trichloroisodoutyl Salicylate	19.10	-33.77	-18.38	-1.07	43.56	-0.43	88.79	-21.85	-48.30	38.31	41.91	-51.08
0102 Metamfazone	75.08	55.00	69.87	71.86	78.61	67.14	71.03	55.06	34.53	66.49	67.70	36.73
0111 4-Aminophenazone	57.71	52.58	70.98	60.98	47.49	51.64	72.17	59.14	25.80	60.45	65.35	54.62
0116 Fopirtoline	-10.02	-24.74	-44.80	-58.09	-26.29	-16.57	5.11	9.71	-29.26	-10.54	-29.26	-13.02
0122 Lactylphenetidín	6.32	23.55	37.52	11.37	-1.24	7.98	14.27	27.54	19.24	69.24	60.25	27.34
0135 SQ 20650	91.93	92.47	90.97	89.78	92.97	93.19	89.85	96.35	94.63	94.73	96.04	93.45
0140 Detomidine	93.08	95.73	95.67	96.46	93.16	94.55	93.57	95.77	96.22	86.97	89.15	94.99
0141 Diproqualone Camsilate	49.55	30.23	12.65	39.82	43.36	43.71	46.03	27.42	65.01	64.26	62.49	55.87
0150 Thiaminthiazolone	10.53	-12.71	-17.99	23.85	-18.52	-36.57	46.73	-15.45	-4.21	-37.23	-25.47	-13.08
0151 Ibufenac	75.81	80.11	77.78	83.40	84.90	81.95	42.11	84.72	87.95	83.19	75.78	86.09
0157 Carisoprodol	-97.16	-99.09	-97.54	-95.18	-93.95	-97.04	-95.00	-97.35	-94.88	-97.53	-74.54	-97.89
0163 Phenylis Salicylas	98.53	98.35	97.71	95.97	97.61	98.41	96.38	95.10	95.02	93.86	94.39	89.12
0170 Tenoxicam	-80.80	-59.88	-73.77	66.15	-65.56	-68.86	-3.87	-25.81	-67.42	7.87	12.15	-60.82
0171 Diodacetyl	-47.68	-59.49	-46.55	79.36	81.16	-76.39	-99.90	98.64	77.22	98.50	94.94	21.14
0177 Octazamide	92.17	82.60	81.15	54.72	86.68	89.76	90.35	82.43	75.77	84.14	83.62	83.76

**Anexo 2c. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0183 Aminophenazone	70.75	86.39	89.43	89.99	80.70	76.41	84.34	86.43	77.43	79.72	68.15	87.28
0189 Procaine	24.04	-3.52	21.32	-10.52	14.28	28.72	4.75	20.08	-26.77	13.39	25.17	10.58
0203 Diclofenac Sodium	91.98	86.63	87.88	89.17	91.50	96.15	83.26	88.45	84.44	90.88	92.96	85.33
0208 Paracetamol Nicotinate	97.26	95.47	96.28	94.76	98.09	96.37	93.09	95.34	92.65	97.78	97.07	87.18
0209 Suprofen	97.33	96.69	95.43	95.96	96.10	96.48	97.35	93.91	95.95	96.90	97.59	93.00
0223 Acequinoline	90.58	94.79	95.67	96.06	91.27	93.30	96.49	97.37	98.13	97.78	96.59	97.28
0227 Pronedol	91.06	92.04	95.08	92.64	93.03	92.13	91.25	96.50	91.26	97.25	95.95	96.34
0233 Parsalimide	57.21	42.19	23.58	52.59	30.22	57.94	32.72	6.06	-2.35	5.11	32.63	28.97
0239 Ramifenazone	63.92	68.35	80.81	82.93	71.39	60.47	64.57	77.96	64.83	74.05	69.13	72.04
0241 Butibufen	78.84	87.32	86.82	88.73	84.33	86.87	57.66	92.05	91.32	86.10	85.41	93.42
0249 Delfantrine	-91.38	-97.98	-96.64	-86.27	-72.01	-92.14	-7.47	-90.64	-96.73	-39.50	-50.88	-71.91
0251 CGA 1	-20.27	-33.64	32.19	4.36	-13.49	-35.93	31.10	7.14	-25.34	14.44	33.11	19.11
0261 Fenopirazonum	99.45	99.16	99.16	98.68	99.24	99.34	98.01	97.26	96.58	97.86	97.55	95.14
0267 Fluprofen	98.82	99.00	99.26	98.91	98.79	99.27	98.74	98.55	99.09	98.77	98.98	98.88
0272 Acetaminosalol	97.60	96.67	96.55	96.62	97.81	97.59	93.30	96.20	93.20	97.41	97.29	87.64
0280 Fenoprofen	98.69	99.15	99.16	98.51	98.74	98.84	98.57	98.18	98.53	98.81	98.99	97.66
0303 hexaprofen	91.59	95.98	95.03	94.29	91.18	95.36	91.18	97.27	97.46	93.90	94.78	97.64
0308 Tolpronine Hydrochloride	74.88	81.63	81.89	71.36	72.46	76.14	86.46	89.56	81.92	81.42	77.18	84.08
0315 Ciamadol	44.47	51.37	39.09	33.39	38.03	54.77	20.70	19.58	25.40	15.66	-4.43	53.45
0316 Prosultiamine	-41.93	-51.60	-59.90	-22.98	-68.04	-63.42	49.48	-79.16	-60.27	-81.59	-77.18	-69.07
0321 Benoxaprofen	97.56	95.91	96.89	97.26	97.96	98.44	97.96	95.50	98.40	98.24	98.66	95.80
0327 Oxepinac	99.24	99.29	98.90	99.23	99.26	99.48	98.99	99.18	99.55	99.35	99.31	98.50
0339 Ketoprofen	99.40	99.37	99.41	99.25	99.39	99.56	99.25	98.96	99.36	99.42	99.54	98.92
0357 Aminopropylon	55.59	64.57	79.64	74.00	73.40	61.45	71.60	67.28	32.16	74.28	64.02	66.33
0359 Dezocine hydrobromide	77.53	84.07	73.99	81.69	68.95	82.23	75.07	75.69	83.90	58.36	65.30	89.39
0360 Anazocine citrate	91.45	94.12	94.06	91.32	88.58	92.99	92.11	91.11	89.43	88.13	87.21	95.03
0365 Molindone hydrochloride	59.29	77.97	63.74	76.20	40.99	76.27	86.19	96.08	86.90	79.86	81.74	92.43
0375 Betol	99.88	99.81	99.76	99.71	99.81	99.90	99.70	99.52	99.64	99.58	99.67	98.76
0384 Zomepirac glycolate	93.45	93.00	95.79	97.19	97.35	95.16	94.75	98.65	97.78	97.64	96.97	95.95
0396 Nefopam hydrochloride	99.40	99.27	99.07	98.39	99.30	99.44	98.78	98.65	98.77	99.16	98.04	99.03

**Anexo 2c. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0400 Oxymorphone	87.48	94.02	87.76	88.79	85.35	92.03	93.64	96.44	95.25	88.77	89.49	93.36
0404 Dihydromorphone	86.51	92.68	83.27	86.59	81.45	91.60	90.30	93.36	93.80	79.25	74.77	93.82
0407 GR-119	85.25	89.90	90.25	93.61	82.60	80.37	95.82	94.04	91.37	78.44	62.41	93.40
0412 Piperylone	89.92	85.24	81.57	81.85	80.11	92.32	90.06	90.60	76.50	80.89	87.83	91.99
0415 Phencyclidine hydrochloride	94.97	97.70	95.98	94.57	93.76	96.91	95.57	99.23	98.16	94.97	95.49	98.34
0419 Betameprodine	90.36	92.15	94.11	92.16	90.24	91.64	91.50	97.30	92.03	96.41	95.37	96.70
0423 Phenpromide	86.02	88.36	87.45	83.41	88.67	88.62	89.44	95.54	90.04	94.09	90.57	90.70
0433 Acidum disalicylsuccinucum	99.26	99.29	98.19	98.98	99.48	99.42	97.99	99.68	99.21	99.57	99.72	97.55
0440 Niometacin	98.41	98.71	98.52	99.25	99.13	99.09	98.83	99.37	99.53	99.34	99.32	99.21
0449 Aminobenzamidophenazone	97.72	96.98	97.92	97.67	97.72	97.92	97.31	93.98	87.35	96.54	97.05	91.74
0451 HG 3	98.91	99.35	99.24	98.81	98.63	98.57	98.88	99.57	98.85	99.71	99.47	98.88
0455 Oxycodone hydrochloride	90.39	96.50	94.31	93.60	89.83	93.44	96.51	97.59	97.22	95.03	93.70	97.71
0462 Volazocine	97.87	98.77	98.73	98.71	98.25	98.62	98.32	99.57	99.26	97.74	96.95	99.42
0466 Allylprodine	39.82	48.86	50.99	41.07	32.90	48.53	68.97	51.88	61.42	66.81	51.80	47.01
0469 Cetotiamine hydrochloride	37.92	-34.99	15.48	22.23	-13.07	-6.41	68.39	70.37	0.01	45.21	90.24	36.83
0473 Dikabrol	-35.16	-7.81	24.35	2.89	-16.55	-6.38	-1.84	15.71	13.57	-18.65	-43.35	-28.53
0475 Diacerein	97.42	98.06	95.86	99.38	98.06	99.27	98.48	99.88	99.86	99.97	99.92	99.19
0483 Neocinchophen	99.61	99.38	99.59	99.66	99.53	99.82	99.75	99.87	99.87	99.92	99.92	99.78
0497 Egypt-1331	93.80	97.35	96.27	93.52	83.90	95.97	95.68	92.61	88.38	92.55	92.96	97.11
0498 Methadone intermediate	99.37	98.75	99.10	99.26	99.16	99.61	98.30	97.66	99.08	99.08	98.26	98.68
0501 Alimadol	99.40	99.52	99.44	99.09	98.94	99.27	99.17	97.76	98.66	98.83	98.70	99.07
0507 Benfotiamine	66.05	81.05	80.46	58.04	77.25	87.41	90.31	21.81	74.00	64.42	68.73	59.04
0512 Codeine methylbromide	94.87	95.93	93.45	96.39	96.32	95.89	95.49	94.01	95.96	92.61	84.44	97.22
0517 Ciprofadol succinate	94.02	96.08	93.73	91.75	91.23	96.16	96.29	98.08	97.20	92.85	91.72	97.26
0527 Duometacin	98.14	99.22	99.32	99.53	98.58	99.24	99.34	99.57	99.71	99.70	99.66	99.71
0533 Ciheptolane	99.47	99.47	99.11	99.13	99.42	99.60	99.41	99.37	99.44	99.48	99.48	99.14
0541 NIH 9466	98.85	99.20	98.64	98.82	99.00	99.14	98.75	99.67	99.41	98.58	98.45	99.08
0545 Lu 6-062	99.47	98.89	95.91	99.55	99.50	99.11	99.09	98.53	99.12	99.31	98.23	99.23
0550 Verilopam hydrochloride	97.40	98.64	99.03	98.84	97.00	98.20	98.25	97.73	96.69	95.45	94.76	99.11
0552 Ethylmorphine methyl iodide	95.12	96.80	93.86	96.87	96.56	96.32	94.59	96.75	98.13	96.44	91.52	97.57

**Anexo 2c. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
0556 Morpheridine	90.69	90.25	89.59	75.27	89.80	92.27	94.72	98.31	89.21	97.59	97.04	96.11
0561 Citrodisalyl	99.62	99.39	99.00	99.09	99.75	99.59	98.30	99.71	99.08	99.37	99.62	97.28
0563 Acemetacin	99.03	98.45	99.18	99.56	99.59	99.42	99.26	99.75	99.73	99.79	99.72	99.49
0572 Piperidolate hydrochloride	99.77	99.68	99.70	99.37	99.78	99.78	99.47	99.79	99.43	99.66	99.56	99.32
0586 Methadone	99.59	99.65	99.74	99.70	99.69	99.70	99.21	99.54	99.55	99.73	99.43	99.67
0592 Anidoxime	97.81	98.57	98.98	98.46	98.03	98.37	94.19	97.13	94.41	95.70	96.34	97.05
0598 Cesedon	98.63	96.52	97.96	95.00	98.34	98.10	97.55	96.82	94.15	93.12	94.79	91.89
0614 Lufuradom	99.74	99.68	99.62	99.34	99.32	99.72	99.88	99.47	99.57	99.64	99.78	99.52
0624 Spiroxatrine	99.25	99.65	99.41	98.14	99.22	99.23	99.65	99.50	98.91	99.46	99.61	98.76
0635 Pheneridine	99.85	99.87	99.91	99.81	99.85	99.88	99.80	99.95	99.80	99.90	99.91	99.89
0646 Fentanyl Citrate	99.78	99.82	99.85	99.76	99.82	99.81	99.76	99.92	99.76	99.82	99.79	99.78
0671 Trifezolac	99.97	99.95	99.96	99.95	99.98	99.99	99.97	99.97	99.97	99.99	99.99	99.92
0677 ST4250	99.98	99.99	99.99	99.97	99.96	99.98	99.95	99.91	99.92	99.93	99.92	99.94
0678 Aspirin Isoplopylantipyrine	99.69	99.84	99.78	99.91	99.79	99.70	99.55	99.91	99.65	99.88	99.84	99.66
0688 Hoechst 10819	99.85	99.91	99.90	99.87	99.87	99.90	99.85	99.96	99.92	99.91	99.88	99.90
0692 Phenoperidine	99.73	99.78	99.81	99.64	99.69	99.78	99.60	99.89	99.60	99.80	99.82	99.78
0700 Xorphanol Mesilate	99.00	99.15	98.77	99.17	99.18	99.32	98.91	99.44	99.58	98.84	98.36	99.20
0707 Tonazocine Mesilate	94.77	97.87	98.17	98.83	96.69	97.04	95.38	98.82	98.85	93.65	91.72	98.63
0711 Panibin	99.90	99.90	99.81	99.87	99.78	99.90	99.34	98.47	99.70	98.29	94.68	99.44
0725 Acetyloxpheneridine	99.90	99.89	99.94	99.88	99.93	99.89	99.85	99.99	99.88	99.98	99.98	99.94
0741 Dipipanone	99.86	99.91	99.90	99.88	99.86	99.91	99.86	99.96	99.93	99.91	99.89	99.91
0773 Racemoramide	99.82	99.76	99.62	99.42	99.78	99.87	99.83	99.97	99.74	99.89	99.89	99.92
0775 Pipebuzone	99.22	98.25	97.90	96.18	98.95	99.10	98.11	94.90	93.76	94.57	94.45	95.20
0807 Feclobuzone	99.98	99.93	99.96	99.92	99.96	99.97	99.92	99.87	99.78	99.81	99.91	99.75
0811 Piritramide	99.57	99.58	99.63	99.66	99.62	99.84	99.83	99.69	99.75	99.69	99.75	99.26
0830 Tolpadol	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.96
0855 Tiropramide Hydrochloride	99.20	98.98	99.59	98.77	99.61	99.27	97.17	99.38	96.17	96.30	99.03	97.88
0858 Apochin	99.98	99.98	99.97	99.97	99.98	99.98	99.97	99.99	99.98	99.99	99.98	99.96
0897 Nabitan Hydrochloride	99.37	99.75	99.23	99.91	99.66	99.75	99.59	99.95	99.97	99.82	99.48	99.90
0923 CL -- 224385	89.78	89.41	86.97	82.21	78.21	87.49	80.68	78.18	86.24	61.18	56.88	69.86

**Anexo 2c. Cont.**

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0940 Aceclofenac	93.16	85.92	90.61	88.07	94.04	96.19	86.51	95.00	87.36	95.78	95.78	87.64
0941 Tazepofen	99.24	98.47	97.83	98.40	98.62	98.99	98.56	97.83	98.81	99.23	99.43	97.82
0954 Cinaproxen	96.97	91.29	97.42	97.45	96.87	94.10	97.89	98.06	95.07	98.97	99.24	94.77
0956 Tomoxiprole	99.67	99.49	99.72	99.80	99.73	99.88	99.83	99.86	99.91	99.94	99.92	99.86
0964 Spiradoline Mesilate	87.23	80.55	92.34	88.26	93.66	91.41	91.77	95.08	91.95	92.25	91.26	90.65
0968 VUFB - 12987	99.98	99.91	99.82	99.88	99.97	99.99	99.97	99.93	99.90	99.97	99.98	99.84
0977 Frabuprofen	99.66	99.71	99.80	99.66	99.87	99.77	98.61	99.85	99.76	99.54	99.58	99.89
0987 Pethidine Intermediate	91.00	87.11	83.67	85.85	85.28	92.88	88.23	84.59	90.67	84.70	75.86	90.65
0991 Ethylmethylthiambutene	96.55	91.25	86.02	88.56	89.99	87.27	87.24	91.73	89.66	91.08	86.30	90.17
0995 Cetobemidone	81.87	86.90	86.40	84.26	81.64	86.02	84.56	88.96	85.98	81.87	76.73	90.30
1001 Alphaprodine	89.43	89.90	92.60	90.67	89.40	90.04	91.57	95.17	91.36	96.21	94.86	94.87
1004 Moxadolen	69.36	46.14	62.55	34.86	55.07	58.23	54.13	12.16	17.39	55.79	75.31	40.89
1013 Felbinac	99.26	99.03	99.18	99.21	99.43	99.51	98.49	99.29	99.32	99.42	99.41	98.85
1048 Chlorobutanol	-95.47	-98.88	-97.33	-96.90	-91.91	-97.74	-70.35	-98.22	-97.78	-94.00	-90.43	-97.21
1049 Cropropamide	-39.08	-41.52	0.83	-17.89	-30.42	-31.59	-9.57	-17.88	-50.24	-46.61	-14.36	-11.50
1052 Dioxadrol	99.40	99.25	99.12	97.12	98.90	99.12	99.33	99.04	98.34	99.14	99.34	98.62
1057 Magnesium Acetylsalicylate	84.28	80.00	78.77	76.47	83.42	82.74	67.36	90.85	83.84	90.28	84.39	80.71
1061 Oxetorone	99.63	99.56	99.16	99.50	99.36	99.80	99.66	98.83	99.73	99.61	99.59	99.15
1064 Salicin	-63.47	-45.30	-55.83	-84.74	-83.63	-75.32	-35.07	-47.10	-60.11	-65.01	-50.89	-47.22

\*Las estructuras de los compuestos se encuentran en el Anexo 1.  $\Delta P\%$  <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l</sup> las letras **a-l** representa los modelos discriminantes 4.1 a 4.13 respectivamente.

## Anexo 2d. Resultados de la clasificación de los compuestos inactivos en la SP

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
5'-nor ARI	-92.43	-93.97	-96.35	-97.97	-94.68	-92.92	-88.26	-95.43	-94.66	-96.30	-94.87	-93.90
Pirazolopirimidine	-97.83	-98.59	-99.53	-97.12	-99.81	-98.83	-99.96	-99.62	-98.68	-99.79	-99.49	-99.12
BVDU	-51.50	-79.25	-82.14	-58.18	-80.77	-65.56	-89.50	-82.54	-76.66	-89.37	-69.16	-90.01
Fanciclovir	-63.63	-78.64	-76.33	-83.96	-63.16	-70.80	-50.64	-60.38	-79.95	-37.53	2.29	-77.44
DANA	-97.41	-96.47	-95.48	-96.83	-96.74	-98.05	-96.74	-95.44	-95.66	-96.26	-93.71	-98.68
Brometnamine	-89.07	-91.18	-97.71	-74.01	-79.39	-90.97	-61.20	-95.25	-97.16	-84.39	-88.29	-98.52
Aleudrin"Beckmann"	-96.81	-97.19	-95.65	-96.32	-94.42	-91.13	-89.72	-96.39	-94.50	-97.96	-95.14	-97.14
Cetohexazine	-29.40	-18.85	-14.90	18.75	-26.24	-29.53	-8.33	-20.23	-13.74	-23.04	-21.59	-22.98
Calcii diethylacetat	-78.94	-68.24	-62.38	-75.92	-80.37	-67.75	-68.94	-50.70	-60.16	-82.75	-67.36	-66.36
Hedonal	-92.97	-88.77	-88.98	-89.25	-89.17	-88.07	-93.76	-96.33	-82.59	-94.73	-92.82	-95.04
Carbavin	-65.58	-54.15	-55.54	-31.44	-38.23	-51.85	-59.84	-43.60	-1.56	17.39	8.43	29.35
MECap	-78.58	-70.75	-61.86	-73.75	-80.27	-68.18	-66.42	-72.35	-53.81	-83.75	-76.32	-65.87
Albutoin	-6.46	-83.41	-78.67	-64.39	-54.79	-78.91	-64.30	-73.05	-81.34	-85.08	-69.16	-81.14
Cobalti glutamas	-95.97	-97.92	-95.96	-96.91	-94.63	-96.38	-94.03	-92.40	-94.58	-90.63	-80.82	-96.94
Feramid	-7.24	6.21	-12.17	-23.96	-3.83	3.93	-9.66	-28.52	-17.68	-1.98	-6.72	-17.86
Fructosum Ferricum	-98.73	-98.76	-99.94	-99.71	-98.52	-99.26	-99.79	-99.93	-100.0	-99.57	-99.31	-99.99
Polyferose	-99.84	-99.74	-99.68	-99.96	-99.95	-99.93	-99.08	-99.35	-99.75	-99.78	-99.54	-99.95
Butanolum	-86.75	-80.94	-87.84	-91.09	-91.97	-84.82	-87.37	-89.37	-83.16	-86.89	-89.50	-86.81
Cupriaseptol	-71.32	-66.19	-71.86	-88.06	-70.03	-70.29	-82.99	-73.35	-62.86	-73.06	-75.99	-79.66
Sango-Stop	-97.73	-97.85	-96.20	-99.19	-98.71	-98.34	-94.85	-96.69	-98.04	-97.62	-97.13	-98.77
A-Peest	-90.52	-89.75	-88.70	-70.17	-80.00	-86.18	-88.76	-94.72	-90.18	-91.02	-92.27	-77.53
Policresulen	-84.43	-48.55	-55.11	-56.51	-73.14	-55.32	-75.10	-1.33	38.71	-58.38	-47.53	-38.24
Lemidosul	-68.55	-73.13	-58.21	-76.79	-37.11	-89.69	-72.11	-24.45	19.89	-65.21	-74.82	-49.50
Hydracarbazine	-94.56	-95.68	-95.83	-96.13	-96.65	-96.46	-94.58	-98.43	-99.20	-95.60	-93.60	-93.80
Propazolamide	-98.58	-98.89	-99.54	-99.02	-98.62	-99.40	-99.84	-98.32	-98.63	-99.59	-99.65	-99.11
Chlormerodrin	-98.70	-98.95	-98.79	-97.30	-98.16	-98.55	-98.78	-98.93	-99.02	-98.93	-98.46	-95.29
CGS 4270	-99.18	-99.16	-99.49	-99.34	-99.62	-98.50	-99.04	-99.20	-99.65	-99.52	-99.14	-98.38
Hydrochlorothiazide	-99.76	-99.83	-99.79	-99.82	-99.89	-99.77	-98.26	-99.38	-99.08	-97.30	-96.84	-98.41
Teofillina	-28.57	-73.00	-71.81	-12.74	-86.88	-33.75	-25.45	-72.31	-76.68	-76.66	-51.02	-44.19
Teclorothiazide	-99.81	-99.91	-99.75	-99.86	-99.85	-99.81	-98.77	-98.79	-98.89	-96.05	-96.24	-97.84

**Anexo 2d. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
DS-30	82.02	62.33	83.16	43.54	44.95	56.38	75.09	56.48	61.08	56.63	22.26	8.98
Mateina	-26.09	-62.65	-57.64	11.93	-75.57	-26.74	9.02	-44.72	-57.17	-60.15	-45.49	10.14
Methyl palmiroxate	-51.71	-23.38	-39.37	-77.55	-76.19	-33.71	-19.68	-62.08	-41.48	-37.09	-64.11	-62.11
Glisoxenide	-58.21	-50.72	-54.97	-42.81	-56.56	-62.82	-85.54	-70.31	-60.51	-75.58	-72.39	-74.54
Amformin	-99.80	-99.75	-99.61	-98.77	-99.24	-99.51	-99.79	-99.77	-99.73	-99.94	-99.70	-99.70
Glyprothiazol	-81.92	-95.87	-92.30	-89.96	-90.75	-94.41	-92.49	-92.74	-96.28	-94.19	-90.48	-93.96
Metasulfanilbutylcarbamide	-93.89	-96.98	-96.24	-94.63	-96.21	-94.30	-98.37	-98.14	-97.95	-98.45	-95.99	-95.70
SPC-703	-33.76	-33.98	-6.60	-8.51	-19.02	-35.16	-62.33	2.33	-15.11	-47.34	-34.00	-26.66
Thiazanol	-83.19	-89.51	-87.35	-82.89	-82.99	-86.00	-86.98	-88.95	-89.97	-92.91	-91.30	-88.67
Hypoglycin B	-84.25	-93.87	-82.00	-85.57	-68.25	-88.10	-69.08	-64.27	-85.72	-24.29	7.21	-87.53
Clorexamide	-76.12	-87.51	-84.02	-79.65	-79.45	-76.19	-93.47	-91.81	-78.73	-90.49	-88.79	-87.30
Thiohexamide	-64.01	-72.97	-69.94	-67.46	-79.46	-73.15	-89.22	-89.25	-66.62	-91.57	-90.17	-85.14
Scyan	-71.58	-81.00	-83.68	-72.61	-88.55	-81.06	-97.81	-87.02	-92.81	-90.12	-85.88	-93.11
Disotat-Amp	-92.30	-95.32	-90.26	-90.76	-88.61	-93.77	-93.63	-94.75	-88.93	-84.91	-90.64	-94.42
Guanabenz acetate	-87.77	-96.32	-87.94	-80.69	-69.26	-81.67	-92.46	-98.16	-93.30	-85.83	-85.09	-73.68
Mebetide	-70.50	-72.26	-57.89	-67.78	-66.49	-66.68	-27.58	-5.41	-14.76	-2.19	-22.82	-35.03
Pildralazine	-95.52	-97.26	-96.21	-96.27	-96.50	-97.68	-96.57	-98.58	-99.36	-97.10	-96.75	-95.06
Olmidine	-48.86	-55.22	-42.16	-50.94	-44.03	-45.97	-44.52	-75.87	-65.08	-54.79	-50.96	-45.97
Moxonidine	-86.05	-73.34	-78.86	-73.57	-87.24	-76.33	-71.39	-73.91	-84.47	-81.61	-75.82	-46.03
Guanclofine	-95.43	-97.45	-93.74	-90.93	-90.99	-92.78	-92.94	-97.85	-96.20	-94.45	-84.11	-87.44
Guanazodine sulfate	-99.11	-99.34	-99.15	-98.89	-98.35	-99.02	-97.91	-98.88	-99.06	-98.14	-97.03	-99.01
Trimethidinium methosulfate	-73.22	-92.07	-91.07	-38.24	-6.86	-76.43	-57.63	-82.40	-68.36	-76.91	-76.81	-57.66
Oxamethonium iodide	-93.67	-94.24	-91.30	-86.85	-80.00	-90.07	-85.18	-84.59	-91.30	-78.53	-89.65	-89.55
Dicoline	-67.83	-56.44	-31.45	-67.41	-59.31	-55.54	-45.83	-43.52	-48.77	-46.43	-69.28	-70.65
Chlorisondamine chloride	-92.54	-98.80	-98.48	-81.49	-48.62	-72.97	-96.86	-94.04	-87.10	-92.13	-95.55	-61.83
Trepirium iodide	-87.87	-97.46	-97.89	-93.89	-59.27	-90.50	-86.17	-99.00	-95.54	-92.38	-96.48	-98.09
Penhexamine	-65.13	-55.02	-15.94	-30.57	-50.54	-57.83	-46.01	-42.15	-23.41	-46.15	-61.75	-14.61
Cryofluorane	-97.53	-92.20	-90.68	-87.83	-92.04	-89.36	-96.09	-77.91	-89.12	-99.26	-99.75	-74.35
Norflurane	-85.89	-67.67	-73.66	-85.52	-86.10	-74.01	-86.55	-74.02	-68.40	-91.73	-96.16	-69.54
Ethyl chloride	-81.49	-80.60	-84.45	-80.06	-85.46	-74.50	-62.93	-87.71	-81.60	-75.51	-83.93	-79.33

**Anexo 2d. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Halopropane	-97.88	-90.63	-81.91	-95.98	-95.58	-85.24	-89.79	-78.66	-83.56	-96.56	-97.67	-91.06
Cyclopropane	-56.54	-49.26	-65.31	-77.13	-72.72	-50.46	-50.66	-41.08	-38.54	-55.77	-68.07	-36.93
Vinyl ether	-34.72	-27.61	-40.68	-68.67	-54.58	-37.14	-20.97	-19.38	-11.53	-28.15	-42.52	-32.63
Naretin	-19.07	-67.75	-52.29	-54.73	-43.61	-21.52	-46.35	-38.12	-83.02	-16.30	6.14	-35.56
Anatiroidol	-99.59	-99.94	-99.71	-97.38	-96.86	-99.92	-98.86	-99.49	-99.92	-99.41	-98.97	-98.90
Mercaptothiazoline	-77.31	-87.11	-84.54	-87.26	-80.80	-93.07	-91.75	-89.76	-97.57	-83.52	-82.01	-96.63
Mipimazole	-58.51	-88.63	-80.39	-81.40	-80.22	-91.25	-48.30	-78.74	-77.05	-82.31	-80.60	-80.77
Propyllthiouracil	-84.11	-58.92	-71.44	-58.69	-74.13	-79.01	-94.82	-69.73	-90.01	-84.46	-75.56	-88.45
Beta-Dijodtyrosin	-96.32	-95.52	-95.61	-61.27	-68.93	-96.94	-99.82	-86.54	-77.90	-55.11	-44.84	-95.20
Imexon	-74.10	-84.23	-81.13	-80.23	-69.95	-68.56	-76.50	-75.62	-84.03	-83.73	-76.81	-78.50
Alloxanthine	-85.86	-78.91	-91.83	-92.45	-93.43	-76.38	-86.29	-85.26	-88.06	-95.75	-96.05	-86.51
Auxinutril	-97.88	-97.91	-99.14	-99.69	-99.38	-98.77	-95.97	-97.96	-95.86	-99.13	-94.83	-98.88
Didym levulinate	-67.06	-62.07	-58.96	-62.78	-50.23	-63.54	-62.53	-19.36	-18.06	-8.10	-20.76	-67.00
Nitrodimethylin	-92.65	-91.71	-92.32	-98.08	-97.34	-92.92	-97.17	-99.78	-98.70	-98.61	-99.57	-99.37
Nitromannitol	-99.14	-98.25	-98.35	-99.95	-99.96	-99.34	-100.0	-99.98	-99.99	-100.0	-100.0	-99.89
Isosorbide mononitrate	-87.36	-83.26	-83.53	-97.48	-95.64	-89.76	-87.98	-91.60	-92.59	-90.93	-96.41	-94.94
Nitronal	-83.05	-75.02	-79.40	-91.58	-93.07	-78.09	-93.29	-99.23	-90.72	-92.88	-99.02	-97.71
Hisoclinotoxin A	-36.46	-42.38	-95.77	-4.02	-93.73	-88.81	-99.76	-99.02	-99.83	-97.89	-98.44	-97.42
Cycloleucine	-90.89	-96.16	-90.58	-94.61	-90.95	-91.73	-78.20	-81.63	-91.12	-85.29	-71.24	-89.65
Nitroguanil	-88.74	-90.16	-84.75	-75.98	-75.01	-82.99	-95.87	-98.46	-95.74	-96.69	-92.37	-84.70
Antimalarine	63.37	70.11	66.20	52.10	46.94	73.76	74.05	69.78	64.83	74.07	70.83	80.64
Antimony sodium tioglycollate	-72.01	-74.61	-78.34	-87.84	-82.10	-91.24	-88.49	-85.47	-87.55	-93.47	-95.79	-89.39
Punicine	-63.83	-65.99	-67.85	-75.13	-66.95	-72.01	-58.16	-61.26	-48.58	-46.32	-58.19	-72.09
Vincosfos	-96.64	-97.06	-96.95	-98.44	-91.20	-81.05	-97.77	-99.47	-99.25	-95.44	-98.52	-98.38
Phoxim	-15.63	47.68	10.78	-30.47	-23.54	18.88	93.81	-24.17	-43.31	1.77	-47.67	-17.72
Antiolimine	-97.23	-97.66	-98.93	-95.71	-90.13	-98.77	-98.20	-95.37	-98.05	-99.61	-98.23	-98.85
Febensamin	-54.08	-51.35	-75.17	-82.30	-58.54	-34.26	-33.44	-48.28	-56.38	-34.20	-68.50	-39.83
Hiproheptine hydrochloride	-91.32	-94.16	-90.57	-90.43	-87.15	-92.10	-93.27	-93.43	-87.50	-78.88	-91.00	-92.29
Nibet	-94.42	-97.61	-98.43	-95.75	-84.39	-93.81	-95.73	-99.06	-94.47	-96.55	-98.04	-98.26
Acipimox	-78.44	-76.33	-57.23	-91.30	-37.70	-88.50	-23.96	-19.78	-33.26	-44.29	-43.57	-41.21

**Anexo 2d. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Normo-Level	-11.76	-80.29	-28.99	-55.16	-2.01	-52.22	-34.78	-48.66	-14.96	64.97	78.94	-78.96
Tibric acid	-80.17	-90.80	-87.24	-47.17	-38.68	-79.60	-78.87	-55.77	-30.24	-78.32	-47.15	-63.99
Urefibrate	61.37	52.90	77.04	72.95	83.68	68.48	34.02	6.81	59.65	50.80	54.49	41.32
Melperone	-6.14	5.07	-12.10	-56.30	-17.65	3.90	35.19	18.22	16.79	23.38	-9.19	2.13
Perhidro,1,2,4,tiadiazine 1,1dioxide	-94.99	-94.73	-97.70	-89.53	-97.43	-96.53	-63.54	-96.73	-96.18	-93.68	-94.62	-96.91
2,cloro-4nitro fenol	-23.78	-20.67	-23.01	-53.35	-49.20	-20.85	-58.37	-64.83	-54.73	-78.78	-83.22	-37.23
2-amino-5-(5 nitro-2-furil)1,3,4 tiadazole	-74.66	-78.62	-87.68	-82.98	-82.15	-89.98	-88.59	-89.84	-95.40	-93.65	-95.66	-86.44
5-nitro-2-firfurilmetil eter	-43.75	-17.92	-31.10	-62.30	-59.15	-55.74	-74.89	-85.91	-64.75	-79.38	-93.17	-57.08
3,5 dibromosalicilyc amide	-84.93	-83.94	-86.36	-53.31	-65.29	-80.36	-96.51	-84.82	-70.07	-66.78	-65.02	-88.85
Guanazole	-99.91	-99.96	-99.92	-99.90	-99.86	-99.96	-99.77	-99.89	-99.94	-99.64	-99.13	-99.89
Hadacidin	-92.05	-95.31	-94.21	-95.61	-92.05	-91.33	-94.10	-91.03	-94.10	-97.02	-96.21	-94.63
Norgamem	-87.46	-93.56	-92.14	-96.23	-93.34	-93.28	-78.66	-91.31	-94.44	-89.69	-88.14	-95.03
Tegafun	-45.14	-43.40	-55.88	-65.63	-74.78	-39.17	-59.94	-49.38	-53.69	-93.13	-83.82	-64.81
Azapicyl	-23.24	-29.05	-18.73	-34.62	-18.81	-34.15	-25.08	-24.50	-45.25	15.00	4.75	-26.62
Azatepa	-76.55	-86.80	-92.33	-83.63	-60.88	-62.24	12.36	-82.13	-95.87	-95.80	-88.04	-77.93
Ida	-52.47	-54.19	-82.63	-87.69	-84.19	-55.91	-52.33	-53.63	-54.13	-80.87	-80.40	-65.42
Glucin	-99.72	-98.32	-99.27	-99.89	-99.45	-99.45	-99.77	-97.50	-98.74	-99.55	-99.65	-98.76
Dihydroxyacetone	-90.13	-83.91	-89.00	-94.02	-94.46	-91.83	-82.03	-80.51	-77.22	-85.32	-87.43	-90.87
Suosan	-26.76	-32.15	-34.42	-42.07	-27.15	-23.43	-62.79	-72.79	-64.51	-55.67	-25.54	-38.45
Mecysteine	-97.48	-99.02	-96.37	-98.22	-97.45	-99.09	-98.31	-99.05	-99.77	-93.31	-83.77	-99.51
Tuaminoheptane	-94.36	-96.30	-94.80	-95.64	-94.33	-95.15	-94.79	-95.09	-95.50	-90.24	-94.14	-93.85
Tyrosam	-0.38	-0.25	1.68	-9.51	-18.04	-12.88	-22.06	-52.46	-24.90	-36.15	-32.48	-6.65
Isopropylmethoxamine	-27.09	-9.44	25.67	16.56	-24.30	-35.89	-39.41	-45.36	-26.80	-34.36	-46.53	16.83
Meprobamate	-98.42	-98.92	-98.52	-97.79	-96.14	-97.46	-97.55	-98.51	-95.45	-98.53	-80.78	-98.51
Promoxolane	-84.52	-75.29	-63.20	-86.62	-88.60	-85.45	-51.17	-87.75	-62.32	-70.08	-49.39	-84.75
Tartrate	-98.17	-95.34	-94.21	-93.72	-98.01	-97.93	-97.00	-73.78	-97.62	-98.39	-96.36	-76.51
Nafomine	90.58	81.56	89.85	95.24	89.77	91.49	88.76	73.78	79.45	87.54	78.31	94.21
Methacholine chloride	-86.91	-94.84	-95.23	-87.48	-68.57	-89.62	-89.61	-98.16	-83.54	-87.04	-93.59	-98.04
Eseridine	55.23	59.10	49.43	66.62	56.46	53.94	60.16	32.03	47.90	88.58	85.41	90.32

**Anexo 2d. Cont.**

Nombre	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Isalon Diwag	30.89	53.56	66.07	40.57	41.19	51.28	30.72	67.22	34.33	48.82	30.17	65.12
Detenerol hydrochloride	-20.61	-28.02	-18.16	-27.78	-27.67	-29.30	-51.93	-43.49	-42.57	-44.47	-39.51	-36.85
Norfeprine	-32.32	-32.95	-39.59	-45.78	-54.34	-46.21	-48.97	-80.95	-59.19	-61.55	-64.53	-44.88
Oxidopamine	-69.47	-61.53	-75.28	-70.42	-84.75	-68.53	-77.30	-86.36	-82.30	-92.34	-86.48	-74.61
Pulsoton	-13.70	-40.81	-16.62	-15.83	-5.77	-24.04	-46.59	-38.74	-47.88	-25.67	-36.51	-23.83
Corbadrine	-71.61	-78.88	-73.74	-77.01	-80.25	-75.29	-82.62	-89.88	-87.36	-87.51	-84.77	-80.31
Etilefrine	-14.13	-4.69	-15.82	-25.00	-39.33	-20.87	-42.38	-48.22	-37.34	-43.67	-37.91	-24.63
Propylhexedrine	-75.54	-72.66	-77.98	-83.91	-82.91	-77.33	-72.66	-73.95	-76.42	-56.42	-76.20	-57.78
AMT	54.07	8.73	18.33	24.84	41.94	51.17	19.13	0.98	-2.00	51.21	49.65	30.25
Prostaglandin F1alpha	-70.21	-41.29	-59.23	-61.07	-68.58	-50.23	-73.03	-27.29	-44.75	-76.94	-77.96	-66.92
Carazolol	78.73	44.50	47.88	53.00	62.83	83.83	82.52	46.37	62.68	91.25	92.57	68.34
Bufetolol hydrochloride	-35.12	-57.52	-44.74	-72.19	-22.40	-63.86	-20.19	-35.51	-34.17	21.77	6.11	-53.49
Nafetolol	25.14	13.83	-2.58	40.84	39.99	22.80	34.09	39.45	54.88	41.12	35.84	41.94
Talinolol	-46.34	-83.73	-72.46	-59.44	1.51	-69.05	-64.93	-83.96	-77.56	-17.07	-8.45	-80.75
Iodofenphos	-97.01	-95.24	-94.36	-89.59	-71.77	-92.97	-78.10	-97.31	-98.36	-86.45	-96.12	-94.68
Xanthine	-70.06	-75.01	-89.85	-74.33	-92.09	-60.10	-87.23	-85.80	-87.63	-94.87	-89.74	-84.13
Tiopronin	-98.04	-98.12	-96.83	-95.12	-93.30	-98.37	-98.13	-95.43	-98.98	-88.64	-81.76	-99.05
Magnesii metioglicas	-91.08	-94.71	-93.59	-96.82	-92.12	-96.30	-80.92	-94.69	-97.37	-98.90	-98.41	-99.54
Thioctamide	-82.24	-92.10	-96.52	-90.36	-88.55	-91.28	-55.76	-92.65	-91.67	-88.03	-87.08	-96.00
Bietamiverine	81.84	86.33	85.55	69.72	83.35	86.81	80.96	95.93	84.57	85.76	80.40	89.43
Pinaverium	70.25	81.06	88.72	89.47	87.25	62.07	35.45	97.68	89.07	91.44	75.75	97.30
Fludalanine	-96.11	-98.11	-95.81	-98.47	-97.47	-97.31	-93.68	-96.71	-97.41	-92.92	-92.73	-96.51
Arsylen	-98.95	-99.09	-97.70	-97.14	-89.38	-98.51	-96.71	-98.38	-98.27	-79.76	-95.58	-91.00
Fosmidomycin sodium	-97.48	-97.55	-95.85	-99.25	-97.76	-93.16	-96.22	-98.33	-95.94	-98.92	-98.74	-98.58
Fluoramphenicol	-49.47	-17.87	-10.46	-69.79	-68.00	-53.45	-65.39	-77.55	-55.55	-75.22	-85.31	-22.36
Nitrofurylather	-43.75	-17.92	-31.10	-62.30	-59.15	-55.74	-74.89	-85.91	-64.75	-79.38	-93.17	-57.08
Parabortine	-22.40	-75.93	-31.77	33.76	35.28	-79.62	21.79	-46.04	-92.41	-5.37	-12.50	-22.44
Isalon Diwag	30.89	53.56	66.07	40.57	41.19	51.28	30.72	67.22	34.33	48.82	30.17	65.12

$\Delta P\%$  <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l,m</sup> las letras **a-l** representa los modelos discriminantes 4.1 a 4.13 respectivamente.

### Anexo 3a: Los valores de $\Delta P\%$ para los compuestos con otras actividades

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Amantadine	33	-13.04	-39.20	64.66	0.03	-1.73	38.25	38.27	22.49	-10.90	-10.90	7.53	46.22
Ro 09-179	33	95.55	97.29	84.15	0.92	92.64	97.57	81.00	75.52	98.41	98.41	80.30	84.98
DCF, BW 683c	33	95.42	87.43	64.24	0.91	92.76	93.70	97.46	97.18	93.31	93.31	97.43	97.33
4- chloro-6-cyano flavan	33	98.47	95.33	72.85	0.98	97.88	97.97	98.68	98.78	96.55	96.55	99.01	99.24
Enviroxime	33	93.85	93.89	68.24	0.91	92.03	77.63	95.10	94.55	97.12	97.12	94.88	96.31
Radicinin	33	43.09	43.27	39.30	0.37	37.64	73.36	55.30	52.11	62.64	62.64	72.46	56.50
TBHQ	33	-18.49	-21.08	93.07	-0.30	-33.51	-0.14	-17.54	-8.61	2.57	2.57	-34.00	-3.29
C3-DHCeA	33	-9.69	-6.01	-13.87	-0.10	-8.52	23.59	-5.59	-0.88	-14.90	-14.90	-21.14	3.53
Futhan	33	98.85	97.71	84.65	0.98	98.26	96.76	98.76	98.80	98.20	98.20	98.71	99.24
Oxolin	33	87.43	81.24	10.45	0.81	82.04	91.99	89.98	75.91	84.62	84.62	94.31	92.88
Xenygloxal	33	90.17	95.14	78.28	0.76	76.88	28.81	89.42	97.42	92.13	92.13	92.03	91.43
Arildone	33	85.22	73.17	89.39	0.62	63.67	73.11	70.14	61.54	81.76	81.76	78.98	62.85
Indinavir	33	99.18	98.37	99.95	0.98	98.47	98.43	99.83	99.98	98.82	98.82	99.87	99.95
Saquinavir	33	99.69	98.47	99.97	0.99	98.82	98.78	99.93	99.96	99.67	99.67	99.92	99.95
Clomethiazole	33	-85.56	-79.82	-4.51	-0.70	-69.49	-57.61	-81.99	-72.71	-73.08	-73.08	-63.63	-74.68
Nevanide	33	13.61	-18.53	-39.46	-0.06	-5.27	-4.32	-21.07	-16.19	-8.81	-8.81	-29.20	-14.74
Ethchlorvynol	33	-43.48	-28.30	-24.50	-0.66	-65.16	-66.18	-59.11	-45.21	-39.44	-39.44	-59.77	-57.78
Aminoglutethimide	33	67.67	75.91	67.62	0.72	72.05	70.44	77.97	73.36	81.84	81.84	74.77	81.50
LU 2443	33	-31.70	-41.69	-64.80	0.07	12.77	39.52	-60.60	-63.58	-22.68	-22.68	-18.28	-27.21
Chlorphenacemide	33	-35.14	-27.03	-14.67	-0.33	-30.97	-66.11	-11.33	-29.10	-18.84	-18.84	-23.90	-12.13
Phenacemide	33	12.92	-2.57	-13.55	0.09	8.41	-34.62	22.99	26.19	-10.42	-10.42	-5.00	26.88
Atrolactamide	33	2.08	26.75	19.29	-0.28	-28.60	-30.42	-5.90	14.29	14.16	14.16	-20.50	15.69
IL-16	33	8.09	-9.84	-17.21	0.18	20.88	8.10	33.85	26.96	35.83	35.83	43.07	11.22
Brofoxine	33	-49.14	-24.02	56.83	-0.06	-5.19	-5.73	51.81	4.95	13.03	13.03	41.15	8.77
Norantoin	33	18.60	-12.67	-45.63	0.09	12.07	-4.78	20.41	-13.02	-0.72	-0.72	-6.65	29.21
Buramate	33	-1.08	2.26	-10.70	-0.16	-16.60	-31.44	-3.15	10.66	-34.19	-34.19	-51.69	-22.21
Mephebarbital	33	37.41	55.65	47.43	0.50	51.58	20.41	59.12	38.14	45.82	45.82	58.06	67.00
Phensuximide	33	56.65	30.29	-11.31	0.54	56.32	51.70	59.15	46.12	55.79	55.79	49.82	70.40

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Zebromal	33	-96.91	-48.35	-2.77	-0.06	-0.88	-46.24	-90.70	-43.24	-32.28	-32.28	25.56	-44.45
Nirvanol	33	42.85	64.15	9.49	0.52	53.68	23.96	58.00	45.40	56.60	56.60	54.43	68.07
Pheneturide	33	38.45	37.61	22.85	0.38	37.98	-9.20	51.78	44.37	48.61	48.61	32.13	50.83
Tetrantoin	33	61.43	64.29	38.26	0.70	71.30	55.53	77.31	74.87	47.30	47.30	75.46	84.58
Phenobarbital	33	54.10	77.99	42.33	0.68	69.63	46.11	72.80	59.10	77.43	77.43	73.43	79.17
Metindion	33	75.14	86.05	41.91	0.82	83.38	83.50	77.71	66.02	87.61	87.61	80.36	87.54
Mesuximide	33	56.02	57.17	50.27	0.60	62.09	53.24	63.28	39.18	64.32	64.32	54.58	71.84
Phenylthilone	33	29.65	63.67	37.71	0.64	66.30	60.39	52.71	45.66	64.18	64.18	71.99	75.41
Metetoin	33	43.22	54.96	-11.48	0.48	51.21	17.80	46.67	5.84	60.73	60.73	30.77	54.51
Mephénytoin	33	42.29	51.04	-15.44	0.39	42.34	18.79	49.60	10.85	63.00	63.00	32.15	55.22
Primidone	33	48.45	83.48	47.85	0.71	72.45	52.30	59.17	67.34	72.09	72.09	74.44	79.41
Tiletamine hydrochloride	33	11.30	70.99	43.66	0.48	48.52	62.68	43.14	72.64	76.03	76.03	77.34	79.43
Calcium Sodium ferriclate	33	100.00	-100.00	-100.00	0.92	97.74	-100.00	-100.00	-99.49	-100.00	-100.00	-99.92	-100.00
Diciferron	33	30.93	-9.85	99.97	0.86	85.72	95.38	73.69	61.55	99.39	99.39	94.01	91.53
Ferroceron	33	95.53	97.16	97.85	0.99	99.12	99.34	95.54	97.33	99.96	99.96	99.29	99.07
Phenolphthalein	33	99.76	99.85	88.95	1.00	99.72	99.81	99.84	99.82	99.90	99.90	99.82	99.87
Phenoltetrachlorophthalein	33	97.52	97.69	70.32	0.89	91.92	93.24	99.70	75.93	96.56	96.56	99.60	96.97
Aloe-Emodin	33	97.09	98.13	82.37	0.92	92.21	95.77	97.05	96.57	98.59	98.59	96.36	97.04
Bisacodyl	33	99.61	99.43	93.84	0.99	99.48	99.55	99.65	99.87	99.67	99.67	99.40	99.87
Bisoxatin acetate	33	99.70	99.80	95.21	1.00	99.71	99.84	99.83	99.84	99.84	99.84	99.79	99.89
Colocynthin	33	97.38	99.43	100.00	0.94	92.71	97.27	99.13	99.88	99.97	99.97	94.79	99.54
Emodin	33	96.61	97.11	85.98	0.93	93.82	98.12	95.78	95.81	98.50	98.50	96.16	96.45
Phenolphthalol	33	99.74	99.70	92.49	0.99	99.29	99.15	99.45	99.79	99.50	99.50	97.77	99.59
Picosulfate	33	96.12	98.38	81.53	0.96	96.77	89.30	98.47	99.08	97.57	97.57	96.98	98.91
Naftazone	33	76.98	74.33	21.21	0.74	74.38	54.03	87.40	74.18	72.15	72.15	72.98	83.02
Hydrastinine hydrochloride	33	-29.07	-10.22	13.60	0.02	3.26	7.96	-14.27	4.48	-28.02	-28.02	3.03	6.57
Styptol	33	-46.16	6.55	21.04	-0.10	-9.33	-6.03	-47.69	-41.37	-19.81	-19.81	-36.95	-35.41
Lodal	33	3.35	9.22	25.93	0.30	30.75	31.77	-21.30	-37.87	6.28	6.28	-24.49	-5.44
Hydrastine	33	88.36	97.09	88.46	0.97	97.21	97.74	89.53	89.53	95.60	95.60	94.94	95.45
Oxamarin	33	57.31	61.50	96.05	0.77	77.28	84.50	-24.57	17.92	25.88	25.88	-11.00	-0.85

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Besunide	33	93.38	96.07	82.90	0.92	92.16	81.83	95.57	87.85	89.43	89.43	98.04	87.25
Morfafen	33	77.17	78.07	68.67	0.85	86.76	88.77	86.51	76.09	80.73	80.73	79.84	85.70
Polyurene	33	40.76	28.91	10.81	0.29	30.62	51.78	47.79	-34.95	34.13	34.13	17.53	35.21
Pytamine hydrochloride	33	88.25	94.87	90.94	0.93	92.90	93.17	93.15	71.96	73.29	73.29	70.20	81.59
MJ 8592-1	33	96.49	93.47	98.81	0.98	97.70	97.73	98.33	97.69	93.07	93.07	98.21	99.16
DS-511	33	87.42	93.63	86.18	0.95	95.06	95.11	97.50	97.22	80.67	80.67	99.14	97.23
Hydroxindasate	33	97.24	97.61	94.37	0.97	97.56	97.70	95.66	97.99	96.96	96.96	96.62	98.10
Canrenone	33	98.64	99.34	99.58	0.99	99.28	99.36	99.73	99.66	99.41	99.41	99.71	99.84
Pronenone	33	99.18	99.56	99.52	1.00	99.54	99.68	99.87	99.83	99.70	99.70	99.85	99.92
Spiroxasone	33	96.38	98.95	99.65	0.99	98.84	99.25	99.60	99.62	99.57	99.57	99.71	99.75
Spirolactone Natrii	33	97.19	98.78	99.58	0.99	98.99	99.46	99.69	99.65	99.71	99.71	99.76	99.78
dehydrocholas	33	97.32	98.75	99.88	0.98	97.42	97.81	99.57	99.02	99.02	99.02	98.00	99.23
Decinin	33	98.96	99.33	98.99	0.99	99.22	99.23	99.54	99.64	99.75	99.75	99.50	99.68
Cicletanine	33	81.49	74.95	63.47	0.77	78.96	85.38	84.24	84.07	71.36	71.36	82.52	83.61
Metipamid	33	44.12	52.95	-52.48	-0.37	-38.74	-78.03	61.75	47.73	-29.69	-29.69	-54.91	52.17
DS-1	33	-10.79	-16.06	-24.02	0.17	19.56	29.72	-6.06	-2.25	-19.66	-19.66	-0.11	24.25
Ficusin	33	84.70	74.81	22.56	0.87	87.68	93.15	87.41	83.32	85.54	85.54	93.24	92.00
Mexamin	33	47.20	52.74	35.59	0.60	60.19	69.25	22.30	23.00	56.79	56.79	54.34	42.26
Beroxan	33	77.66	78.69	29.60	0.81	82.52	90.52	75.28	59.97	86.77	86.77	84.73	82.30
Peucedanin	33	84.64	81.19	80.77	0.87	87.97	95.30	88.74	75.38	94.62	94.62	94.84	89.37
Geroquinol	33	94.97	65.86	90.94	0.81	81.56	85.06	63.79	52.28	14.41	14.41	7.93	47.31
Glicondamide	33	70.58	76.57	61.82	0.60	62.95	13.71	68.58	55.92	71.72	71.72	70.73	64.98
Ciglitazone	33	64.35	32.76	96.56	0.75	75.20	81.39	86.39	80.70	72.71	72.71	82.74	91.70
Glibornuride	33	94.29	-96.31	94.87	0.92	92.18	62.71	93.89	93.26	95.67	95.67	92.76	96.60
Glibutimine	33	87.08	75.88	73.92	0.86	86.68	71.98	82.83	52.80	40.61	40.61	34.39	61.23
Glipentide	33	94.28	92.36	91.70	0.93	93.49	80.03	90.90	78.50	74.81	74.81	76.87	83.22
Glicetanile sodium	33	93.20	76.02	95.30	0.87	87.88	82.98	92.36	54.28	72.71	72.71	81.33	75.37
Glibenclamide	33	92.12	88.24	93.05	0.87	88.32	71.86	87.57	59.83	72.06	72.06	72.27	65.07

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b><math>\Delta P\%^a</math></b>	<b><math>\Delta P\%^b</math></b>	<b><math>\Delta P\%^c</math></b>	<b><math>\Delta P\%^d</math></b>	<b><math>\Delta P\%^e</math></b>	<b><math>\Delta P\%^f</math></b>	<b><math>\Delta P\%^g</math></b>	<b><math>\Delta P\%^h</math></b>	<b><math>\Delta P\%^i</math></b>	<b><math>\Delta P\%^j</math></b>	<b><math>\Delta P\%^k</math></b>	<b><math>\Delta P\%^l</math></b>
Glisamuride	33	81.05	35.37	92.09	0.72	72.21	31.99	73.57	-7.50	6.21	6.21	10.88	29.12
Gliamilide	33	76.22	48.84	93.09	0.79	78.86	68.52	84.06	63.96	61.17	61.17	76.79	73.73
Glisindamide	33	96.82	93.93	94.36	0.96	96.24	88.84	97.24	88.35	72.59	72.59	87.54	92.54
Gliflumide	33	96.07	90.22	98.71	0.90	88.23	83.67	95.57	80.49	85.66	85.66	84.67	86.28
Gliquidone	33	97.52	97.17	99.61	0.98	97.80	94.59	98.16	93.01	95.38	95.38	95.53	96.92
MCHP	33	77.62	37.99	49.87	0.54	54.66	31.78	56.70	69.69	23.79	23.79	26.17	63.55
Etomoxir	33	56.17	65.18	69.24	0.46	48.11	63.06	61.44	82.78	71.53	71.53	86.57	69.87
TA-078	33	82.82	87.29	81.17	0.70	70.15	69.71	41.09	77.04	74.79	74.79	4.55	60.76
CGP 11112	33	88.57	74.74	72.63	0.86	86.75	72.34	86.30	52.43	29.96	29.96	44.06	61.15
Glimepiride	33	85.36	49.96	98.51	0.83	83.35	59.11	85.07	35.11	42.12	42.12	42.49	55.33
RMI 11894	33	54.81	24.17	89.26	0.63	60.66	76.09	82.20	69.32	51.03	51.03	71.60	77.89
Meglitinide	33	92.13	87.03	68.89	0.82	83.77	76.51	85.50	90.05	89.94	89.94	86.91	88.76
Centpiperalone	33	-0.32	6.14	3.81	0.25	25.97	26.02	34.64	24.96	-17.52	-17.52	34.92	44.25
Furfurylurea	33	68.20	83.58	33.32	1.00	99.82	96.22	68.49	84.26	75.35	75.35	99.17	67.08
Clomoxir sodium	33	61.48	42.00	51.59	0.37	40.07	40.14	60.42	68.67	44.86	44.86	64.38	57.72
Glyparamide	33	37.31	25.73	11.57	0.26	31.00	-9.87	41.61	17.30	-1.30	-1.30	39.47	41.79
MK-534	33	-2.29	-19.61	-26.08	-0.27	-32.66	45.48	48.67	-41.23	-16.97	-16.97	39.09	-29.33
Clonidine hydrochloride	33	-52.86	-66.08	-47.37	-0.70	-67.64	-69.12	-35.31	-52.37	-61.01	-61.01	-34.47	-38.09
MJ 10459-2	33	-44.53	-68.81	-43.80	-0.62	-58.39	-70.38	-25.83	-58.17	-68.62	-68.62	-7.88	-41.51
Guanisoquine sulfate	33	-30.86	-46.90	-23.39	-0.02	-0.11	-23.04	28.66	16.11	-32.28	-32.28	16.08	-0.95
Flutonidine hydrochloride	33	-11.47	-27.13	10.46	-0.40	-46.95	-44.39	11.08	7.42	-24.59	-24.59	-27.36	2.84
Nicopholine	33	-29.66	-21.84	-14.59	-0.06	-5.90	4.18	-4.40	12.48	-45.55	-45.55	25.27	14.84
Vincamine methyl chloride	33	98.22	98.17	31.74	0.99	98.85	96.68	98.87	98.68	96.14	96.14	98.61	99.58
Ganglefene hydrochloride	33	46.83	-25.15	96.94	0.48	47.06	61.38	1.35	-43.99	11.58	11.58	25.95	-32.63
Metadiphenii bromidum	33	96.15	95.51	59.93	0.93	94.19	80.46	96.01	98.22	96.13	96.13	97.22	98.74
Trimetaphan camsilate	33	98.39	94.25	14.27	0.99	98.95	97.99	98.16	99.13	91.32	91.32	98.20	99.54

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
BAEA	33	90.09	93.80	84.24	0.91	91.53	83.88	72.83	44.16	85.73	85.73	21.58	65.74
Stilonium iodide	33	98.91	96.83	71.08	0.97	97.82	89.29	98.35	99.70	97.56	97.56	99.13	99.67
Quateron	33	74.84	60.57	87.46	0.63	64.17	36.53	72.54	73.58	81.39	81.39	90.94	72.88
Pentaquinomethonium	33	99.80	99.60	88.80	1.00	99.69	99.38	99.88	99.93	98.76	98.76	99.83	99.95
Phenactropinium chloride	33	99.43	97.97	45.87	0.97	97.63	94.26	99.30	99.80	98.13	98.13	98.82	99.83
Paramyon	33	59.67	76.41	34.18	0.36	40.29	40.78	86.27	86.63	75.45	75.45	92.59	97.15
Pentacynium chloride	33	92.76	97.47	54.48	0.88	89.78	69.09	97.51	97.84	92.47	92.47	98.43	99.06
Benzochinoniumchlorid	33	99.81	99.77	89.62	0.99	99.22	94.85	99.63	99.99	99.04	99.04	99.91	99.99
Pancuronium bromide	33	97.50	98.13	97.72	0.95	94.81	81.81	99.69	99.36	99.19	99.19	99.29	99.67
Benperazini bromidum	33	96.17	93.95	64.54	0.94	94.78	50.24	91.81	99.81	85.58	85.58	97.01	99.72
Imekhin	33	-59.17	-90.04	62.99	-0.69	-70.42	-90.79	-29.01	-75.56	-39.72	-39.72	-31.09	-33.26
Dimecamine	33	-47.54	-23.77	93.79	-0.11	-14.55	-39.60	-26.12	-57.56	10.39	10.39	-19.59	2.44
Temechin	33	-70.33	-68.56	93.98	-0.48	-51.37	-48.15	-20.19	-51.17	-30.74	-30.74	-3.68	-12.09
Mecamylamine hydrochloride	33	-32.37	-14.78	95.26	0.04	-0.33	-32.42	-15.05	-60.38	7.49	7.49	-34.52	-7.14
Saligenol	33	10.01	-9.93	-31.49	-0.13	-12.17	-4.25	-40.88	-15.62	-27.61	-27.61	-71.50	-35.97
Metacaine	33	26.04	20.11	-10.36	0.21	21.63	33.92	10.04	41.36	30.47	30.47	36.20	37.67
Subcutin	33	26.54	16.62	-10.77	0.21	21.27	33.12	9.12	40.21	29.07	29.07	39.11	36.18
Risocaine	33	38.13	16.93	-8.81	0.22	22.11	38.89	31.28	16.67	29.57	29.57	46.55	21.73
Butamben	33	47.87	25.73	12.76	0.31	31.58	46.65	34.07	-12.26	-0.66	-0.66	30.21	-5.20
Isobutamben	33	26.15	-40.95	39.86	0.06	5.01	36.50	-11.39	-69.16	-38.93	-38.93	-21.82	-56.33
Carbimazole	33	-87.69	-89.80	-74.81	-0.83	-83.23	-82.64	-84.85	-89.19	-82.17	-82.17	-84.90	-81.94
Fluorotyrosinum	33	-4.25	-33.93	-16.30	-0.80	-83.14	-65.91	-30.94	-17.98	-10.47	-10.47	-74.00	-55.95
Thibenzazoline	33	-39.84	-26.23	-50.19	-0.26	-23.31	-62.93	-63.94	-43.36	-54.68	-54.68	-74.39	-54.38
Bentiuracil	33	50.35	16.72	-18.56	0.48	51.49	52.89	-14.47	16.95	37.55	37.55	22.71	16.96
Thiophenobarbital	33	50.37	76.48	39.38	0.70	71.89	57.06	74.49	61.34	77.72	77.72	73.74	81.55
Fluindarol	33	98.26	98.76	81.76	0.98	97.58	99.27	99.21	98.95	99.25	99.25	97.93	99.01
Anisindione	33	98.44	98.31	76.48	0.99	98.70	98.59	98.48	97.62	98.36	98.36	98.10	99.01
Omefin	33	98.78	99.47	80.92	0.99	99.10	99.00	98.92	99.09	99.12	99.12	98.77	99.48
Xylocoumarol	33	98.94	97.29	90.83	0.98	98.45	98.91	98.26	97.41	97.32	97.32	97.83	98.58
Phenprocoumon	33	99.27	99.14	85.25	0.99	98.90	99.00	98.90	98.97	99.04	99.04	98.60	99.34

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
N	33	99.86	99.82	88.79	1.00	99.79	99.80	99.83	99.82	99.83	99.83	99.84	99.92
Dicumarol	33	99.47	99.21	84.59	0.99	98.77	99.56	99.14	99.25	99.55	99.55	98.95	99.48
Coumachlore	33	98.89	98.20	88.68	0.97	97.66	98.60	98.96	98.86	98.63	98.63	99.08	98.92
Iowarfarin	33	97.72	96.50	68.15	0.98	98.19	97.51	99.29	98.19	94.44	94.44	99.25	95.50
Acenocoumarol	33	99.23	98.82	92.10	0.98	97.88	98.07	99.26	99.37	99.50	99.50	98.59	99.39
Warfarin	33	99.34	99.18	90.14	0.99	98.93	99.22	99.23	99.42	99.06	99.06	99.18	99.55
Eticoumarolum	33	99.54	99.51	93.32	0.99	99.20	99.68	99.36	99.44	99.76	99.76	99.21	99.65
Nitropharin	33	99.53	99.14	92.45	0.98	98.47	98.49	99.42	99.25	99.61	99.61	98.80	99.32
Napharin	33	99.60	99.40	90.58	0.99	99.23	99.40	99.41	99.33	99.27	99.27	99.31	99.51
Cyclocumarol	33	98.76	99.06	91.42	0.99	99.10	99.05	99.22	99.19	99.43	99.43	99.60	99.64
Oxazidione	33	98.42	99.51	89.89	0.99	99.38	99.27	99.79	99.45	97.84	97.84	99.79	99.65
Coumetarol	33	99.20	99.69	92.10	0.99	98.98	99.53	98.50	99.34	99.77	99.77	99.25	99.45
Picotamide tartrate	33	97.80	95.75	84.41	0.96	96.72	95.74	94.75	94.90	85.49	85.49	94.27	97.21
Clocoumarol	33	99.00	99.54	96.72	0.98	98.67	98.98	99.15	99.47	99.49	99.49	99.49	99.25
Tioclomarol	33	99.39	98.56	87.74	0.98	98.09	99.00	99.06	99.13	99.64	99.64	98.86	99.05
Ethylis biscoumacetas	33	99.53	99.81	93.04	0.99	99.34	99.78	99.46	99.72	99.94	99.94	99.82	99.76
Tioporanum	33	99.02	99.79	96.98	0.99	99.21	99.90	98.43	99.75	99.90	99.90	99.54	99.74
Diphenadione	33	99.98	99.98	96.08	1.00	99.98	99.97	99.99	99.99	99.96	99.96	99.99	100.00
Etiphen	33	99.99	99.98	98.64	1.00	99.99	99.98	99.99	99.99	99.96	99.96	99.99	100.00
Tilsuprost	33	-29.73	29.03	87.58	-0.36	-39.37	-18.09	-42.36	34.64	81.09	81.09	-67.86	-28.37
Prolame	33	91.42	97.54	98.55	0.90	89.79	87.63	98.30	98.64	96.04	96.04	90.24	96.82
Amikhelline hydrochloride	33	70.99	84.74	88.48	0.79	79.26	93.58	36.12	33.68	71.05	71.05	55.86	37.32
Metrifudil	33	37.62	18.81	58.51	0.10	11.78	22.27	-11.79	-19.94	-44.20	-44.20	-67.92	-33.41
Stenopril	33	97.72	92.07	87.95	0.96	96.55	93.58	96.81	98.27	79.19	79.19	94.61	98.51
Pectol	33	95.40	94.11	79.72	0.95	95.68	92.49	85.35	94.05	84.21	84.21	79.71	93.91
Visnafylline	33	-20.20	41.43	31.28	-0.01	0.07	66.66	23.24	-9.56	55.28	55.28	76.78	47.74
Cinepazic acid	33	-1.83	18.09	49.83	-0.01	-1.19	-13.52	-49.04	-32.64	22.49	22.49	-71.04	-41.66
Efloxate	33	98.62	98.35	83.54	0.98	98.10	98.89	97.75	98.99	98.13	98.13	97.18	99.11
Perflavon	33	95.07	95.20	80.57	0.96	95.91	98.09	92.16	79.86	81.61	81.61	86.73	90.23

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Chloracyzine	33	91.46	89.08	75.96	0.94	95.07	94.00	87.93	76.31	88.77	88.77	81.28	89.09
Methylis nicotinas	33	-18.10	-36.84	-51.98	-0.17	-15.82	-13.56	-44.23	-57.14	-33.27	-33.27	-36.34	-35.59
Ethiacin	33	-28.15	-15.97	-32.42	-0.33	-33.43	-13.65	-26.73	-19.45	-34.64	-34.64	15.99	-35.97
Nicodan percuton 6,9	33	5.13	-4.02	-26.52	0.03	3.04	20.38	9.24	-8.38	-1.64	-1.64	39.09	5.79
Didesmethylartemisinin	33	17.14	6.67	83.79	0.63	62.57	60.08	68.45	61.96	85.31	85.31	68.08	67.10
Hapinone	33	99.61	99.65	99.75	0.97	96.97	99.02	99.17	97.69	98.25	98.25	98.58	98.09
Atovaquone	33	99.81	99.68	96.62	1.00	99.68	99.73	99.86	99.90	99.43	99.43	99.71	99.92
Arteflene	33	79.78	84.60	88.60	0.74	67.14	96.16	95.74	92.66	96.74	96.74	86.08	65.70
Refigallol	33	89.21	93.56	61.86	0.13	14.77	88.18	74.24	69.37	97.33	97.33	58.80	55.88
Exifone	33	80.36	74.73	31.02	-0.43	-41.90	51.35	26.38	50.34	85.67	85.67	-40.41	1.72
Methylene blue	33	40.52	38.41	43.08	0.69	71.65	84.96	40.80	4.59	65.60	65.60	72.58	76.91
Dioncophyline B	33	99.32	99.55	99.40	0.99	99.36	99.48	99.12	99.47	99.52	99.52	98.83	99.51
Axisonitrile	33	87.56	88.43	98.44	0.92	91.96	92.33	95.86	91.49	90.36	90.36	92.75	95.84
Berbamine	33	99.96	99.98	99.83	1.00	99.97	99.98	99.94	99.97	99.98	99.98	99.94	99.99
Malagoshine	33	89.65	96.94	82.46	0.97	97.47	96.20	92.99	94.07	98.34	98.34	94.72	97.14
Berberine	33	96.53	98.32	91.44	0.98	98.63	98.57	96.26	96.66	96.35	96.35	96.38	98.28
Peroxycalamenene	33	94.80	98.17	93.38	1.00	100.00	100.00	98.85	99.67	99.87	99.87	100.00	99.34
Simalikalactone D	33	97.27	89.45	96.30	0.95	94.71	95.36	94.12	92.88	99.53	99.53	87.50	89.64
Gutolactone	33	98.08	91.58	95.90	0.96	95.76	96.98	95.98	95.82	99.25	99.25	92.15	93.87
Amquinat	33	82.24	89.41	83.83	0.81	82.21	86.87	75.44	79.83	93.74	93.74	89.09	82.51
Dabhekhin	33	95.87	95.19	88.71	0.97	97.44	96.49	87.42	93.56	86.44	86.44	85.95	95.79
Aecachinium	33	95.81	96.10	90.96	0.98	98.02	97.31	98.07	98.23	97.92	97.92	97.33	98.52
Tebuquine	33	99.46	97.41	99.70	0.98	98.66	98.85	99.84	99.69	99.12	99.12	99.88	99.86
Cycloquin	33	99.03	99.14	99.37	0.97	97.42	98.53	39.92	-91.95	-47.24	-47.24	-14.20	-86.51
Cinchonine	33	99.10	98.83	89.19	0.99	99.30	98.64	99.56	99.67	99.10	99.10	99.51	99.84
B arteether	33	13.12	-3.30	81.42	0.63	62.93	41.37	49.13	28.15	86.24	86.24	49.13	32.66
Secoartemisinin	33	11.79	9.28	80.06	0.42	41.43	46.01	61.25	53.92	84.85	84.85	59.09	49.45
9-Epiartemisinin	33	37.01	16.20	81.47	0.72	71.51	70.83	74.02	65.54	90.31	90.31	74.02	69.78

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
6-dimethyl,6-difluoromethyl- B-arteether	33	43.60	69.33	85.47	0.98	96.52	62.96	70.53	88.55	96.74	96.74	94.96	44.06
Brusatol	33	98.40	93.27	91.87	0.96	96.00	97.55	93.70	88.33	99.42	99.42	87.76	84.27
Hexalorxylol	33	-79.13	-83.54	-3.48	-0.15	-4.39	28.32	-60.32	-87.30	76.41	76.41	-11.68	5.44
Bitricanate	33	31.66	-13.13	-54.21	0.22	25.47	27.23	11.39	-7.89	38.42	38.42	24.95	34.99
Antienite	33	-43.37	-62.44	-43.73	0.02	5.78	36.61	-33.59	-36.86	-29.78	-29.78	-4.45	8.91
Nitrodan	33	-4.79	-69.15	-55.85	-0.36	-32.61	-37.42	-0.31	-64.20	-14.00	-14.00	-42.94	-11.87
lobendazole	33	-34.49	-23.93	-22.56	-0.17	-17.75	-38.95	-3.95	-0.29	-25.65	-25.65	-46.24	-0.82
Bromotimol	33	-4.52	-44.87	55.18	-0.03	-1.60	-1.53	-34.96	-4.27	-0.70	-0.70	-1.20	-22.51
Iodotimol	33	-14.72	-57.11	15.35	0.08	6.04	-37.01	-51.66	-4.31	-2.93	-2.93	4.61	-50.55
Eucaliptol	33	-61.51	-47.94	93.24	-0.26	-29.74	-9.90	-7.60	-25.84	-11.88	-11.88	8.28	4.66
Antafenite	33	47.83	14.00	-19.34	0.61	64.27	67.68	56.34	51.20	11.17	11.17	47.78	73.89
Nitramisole hydrochloride	33	41.38	1.40	-8.64	0.37	39.94	35.38	57.40	42.51	36.45	36.45	27.53	62.29
Antazonite	33	-56.81	-66.44	-14.61	-0.47	-45.06	-5.08	-61.33	-38.53	-40.54	-40.54	-48.89	-30.13
Pyrantel tartrate	33	-16.32	-40.38	-11.39	0.10	12.26	31.64	-22.81	-11.90	10.61	10.61	29.93	26.97
Feniodium chloride	33	-48.30	-55.66	-8.01	-0.15	-2.90	-10.40	-81.59	-51.38	67.71	67.71	74.57	18.34
Nitazoxanide	33	32.48	-3.14	7.89	-0.04	-2.94	2.44	42.61	-2.75	-1.70	-1.70	11.02	37.61
Tioxidazole	33	-24.64	-31.44	-6.17	-0.14	-12.81	-8.28	-13.52	-71.89	6.25	6.25	-6.41	-41.20
Albendazole	33	-44.80	-37.46	9.68	-0.21	-19.95	-15.76	-20.88	-77.59	-47.87	-47.87	-12.96	-61.90
Morantel tartrate	33	-5.59	-43.16	28.90	0.21	23.60	36.69	-9.70	-10.23	16.00	16.00	20.45	29.15
Amendol	33	97.43	98.55	83.68	0.97	97.25	97.43	97.81	99.07	98.47	98.47	99.11	99.09
Ciclopramine	33	97.87	98.15	86.72	0.99	98.96	98.57	98.55	98.94	94.31	94.31	97.99	99.48
Dibenzepine Hydrochloride	33	76.07	83.00	46.89	0.83	84.31	86.33	91.19	47.16	42.29	42.29	80.09	79.86
Mezepine	33	97.51	97.80	82.26	0.98	98.07	96.79	98.61	97.91	75.60	75.60	97.55	98.49
Desipramine dibudinate	33	95.80	97.06	81.46	0.97	96.93	95.75	98.02	97.56	84.16	84.16	97.74	98.21
Demexiptiline hydrochloride	33	98.82	99.36	87.55	0.99	99.03	98.15	99.68	98.27	97.18	97.18	99.34	98.84
Adinazolam	33	89.18	90.59	67.56	0.90	91.36	94.65	97.07	92.60	89.55	89.55	97.90	96.92

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Cimoxatone	33	94.86	91.07	76.43	0.95	95.28	93.31	94.28	96.34	71.32	71.32	92.88	96.42
Perafensine	33	98.34	98.32	81.63	0.99	98.80	98.31	99.14	99.30	96.20	96.20	99.10	99.56
Fluperlapine	33	93.23	90.58	79.18	0.90	89.58	91.39	97.39	95.20	85.48	85.48	93.10	96.42
Elanzepine	33	94.77	95.44	86.96	0.95	95.73	96.86	98.45	82.56	81.07	81.07	93.04	91.03
Nortriptyline	33	99.35	99.58	94.12	0.99	99.49	99.10	99.57	99.68	96.99	96.99	99.69	99.77
Protriptyline hidrochloride	33	99.96	99.97	95.15	1.00	99.95	99.86	99.96	99.97	99.41	99.41	99.96	99.98
Mariptiline hidrochloride	33	99.09	99.63	89.42	0.99	99.34	99.24	99.80	99.73	99.20	99.20	99.88	99.79
Pridefine hidrochloride	33	99.17	98.94	87.70	0.99	99.23	98.41	99.33	99.65	96.93	96.93	99.23	99.72
Spiroxepein	33	84.51	95.72	77.23	0.96	96.10	97.66	97.02	91.73	86.14	86.14	96.33	95.07
Dosulepein hidrochloride	33	94.82	97.34	92.17	0.98	98.09	98.54	97.66	88.83	93.53	93.53	93.67	95.77
Pizotifen	33	98.63	99.11	97.94	1.00	99.60	99.70	99.64	99.70	98.96	98.96	99.76	99.86
Amedalin hidrochloride	33	96.80	98.59	93.33	0.97	97.71	96.71	98.35	98.40	96.59	96.59	98.89	99.20
Ketimipramine	33	92.94	94.47	77.88	0.95	95.07	96.25	96.80	78.01	64.44	64.44	86.52	89.11
Noxiptiline hidrochloride	33	96.09	97.15	89.64	0.97	97.27	96.91	93.82	88.48	79.98	79.98	75.60	92.76
Almoxatone mesilate	33	80.42	65.71	61.03	0.77	79.46	79.63	75.48	83.45	66.45	66.45	80.19	83.49
Binedaline hidrochloride	33	-7.03	3.96	-5.85	0.20	21.90	24.23	19.22	-63.74	-45.57	-45.57	-27.45	-27.81
Imipraminoxide	33	88.59	89.36	48.07	0.76	78.09	17.39	96.58	97.45	87.09	87.09	93.13	97.97
Prooksen	33	96.20	97.19	79.96	0.97	97.31	98.12	97.95	83.80	85.66	85.66	94.01	92.75
Etopepidone hidrochloride	33	-1.44	-27.41	29.18	0.02	6.82	0.37	29.62	58.06	29.54	29.54	45.27	49.58
Prasterone	33	99.69	99.93	99.46	1.00	99.67	99.11	99.93	99.98	98.43	98.43	99.51	99.96
Befuraline	33	97.83	94.58	73.58	0.97	97.74	97.82	98.04	98.90	88.01	88.01	98.30	99.26
Danitracene	33	98.83	99.33	94.62	0.99	99.26	99.20	99.50	99.20	97.71	97.71	98.94	99.45
Cotriptyline	33	98.88	99.03	93.10	0.99	99.08	99.16	99.51	99.20	95.05	95.05	98.66	99.55

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Perithiaden	33	97.76	98.57	95.92	0.99	99.29	99.34	99.20	98.92	98.52	98.52	99.28	99.57
Peralopride	33	72.59	58.80	61.62	0.74	76.84	74.17	66.75	77.79	29.02	29.02	74.25	72.77
Mequitazine	33	98.19	95.97	87.85	0.99	99.26	99.14	99.06	98.68	97.67	97.67	98.87	99.61
Litracen	33	98.68	99.73	99.27	0.99	99.40	98.94	99.55	99.68	98.30	98.30	99.79	99.83
Oxaprotine hidrocloride	33	98.53	99.79	96.69	0.99	99.32	99.25	99.64	99.67	98.94	98.94	99.65	99.72
Pinafide	33	94.37	92.39	80.47	0.94	94.06	93.54	94.55	83.04	90.57	90.57	88.97	91.54
Azanidazole	33	-24.98	-66.91	-51.75	-0.58	-58.60	-69.30	-32.85	-77.86	-52.50	-52.50	-72.71	-57.25
Buparvaquone	33	97.01	92.05	99.89	0.95	94.57	97.62	98.46	95.87	96.21	96.21	98.06	98.62
Diminazone	33	91.78	78.33	45.54	0.86	86.40	76.87	83.24	87.90	82.88	82.88	82.35	91.29
Furazolidone	33	-12.86	-39.53	-30.51	-0.26	-24.85	-28.87	24.93	7.43	-19.68	-19.68	-36.36	8.79
Homidium	33	99.81	99.82	90.47	1.00	99.72	99.62	99.81	99.90	99.68	99.68	99.76	99.93
Imidocarb	33	88.33	89.88	79.06	0.90	90.38	87.04	93.61	97.00	78.82	78.82	95.72	97.72
Mepartricin A	33	99.97	99.98	100.00	0.98	97.20	98.84	99.86	100.00	100.00	100.00	97.08	99.77
Mepartricin B	33	100.00	100.00	100.00	1.00	99.97	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	99.97	100.00
Dimidium bromide	33	99.71	99.57	84.14	0.99	99.54	99.39	99.63	99.48	99.16	99.16	99.29	99.79
Nonesin	33	91.14	98.14	99.99	1.00	99.96	99.85	94.18	99.10	99.94	99.94	99.73	91.18
Parnaquone	33	96.94	96.08	85.96	0.95	95.23	97.82	97.63	95.97	94.78	94.78	97.60	97.52
Acertasone	33	-55.71	-21.35	-23.20	-0.75	-80.92	-92.37	-54.34	-26.80	-49.00	-49.00	-47.73	-75.06
Acranil	33	92.21	89.38	93.15	0.90	90.43	91.84	85.07	89.18	86.07	86.07	69.56	87.79
Stilbamine	33	99.24	96.85	95.65	0.99	98.90	98.23	99.30	99.55	97.02	97.02	98.37	99.67
Tinidazole	33	-82.69	-82.08	-59.60	-0.84	-83.90	-91.47	-75.82	-65.57	-58.99	-58.99	-84.05	-69.99
Bialamicol	33	99.42	99.51	99.14	0.99	99.07	98.72	98.95	99.61	97.35	97.35	96.50	98.91
Clioquinol	33	-8.18	-28.41	-48.28	0.05	7.56	-18.74	51.90	0.85	46.50	46.50	54.34	-8.96
Tenalidine tartrate	33	-10.53	-25.51	-97.30	0.45	46.35	70.60	22.10	10.45	-57.73	-57.73	40.62	34.95
Dioxoprometazine hidrocloride	33	73.31	73.77	-98.14	0.84	85.75	72.13	82.24	1.24	38.08	38.08	49.78	56.09
Feniltoloxamine	33	88.50	86.33	-92.92	0.89	89.32	89.19	85.72	72.47	34.75	34.75	53.00	79.53
Difenilhidramine hidrocloride	33	87.18	90.60	-94.15	0.90	90.62	89.12	89.32	72.59	43.87	43.87	54.57	80.64

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Bromazine	33	-0.16	9.05	-90.13	0.40	40.17	56.41	74.23	2.14	-15.75	-15.75	17.63	-6.93
Antazoline hydrochloride	33	93.43	87.88	-92.93	0.92	92.86	88.80	93.59	95.98	58.85	58.85	87.81	96.78
Prometazine hydrochloride	33	72.77	59.74	-92.42	0.83	84.74	83.33	78.31	33.77	70.21	70.21	75.63	78.68
Cycliramine maleate	33	73.78	71.13	-80.55	0.79	79.77	82.36	92.97	87.99	56.56	56.56	92.43	89.00
Clorfenoxamine hydrochloride	33	78.58	91.38	-81.79	0.83	84.26	83.42	96.59	68.14	59.00	59.00	83.95	75.54
Moxastine hydrochloride	33	87.05	95.66	-84.01	0.92	92.38	90.22	96.72	78.16	62.12	62.12	83.93	86.40
meflofenhidramine hydrochloride	33	82.88	94.34	-79.84	0.77	75.08	77.40	96.40	75.00	66.14	66.14	78.13	77.72
Medrylamine	33	80.52	87.47	-95.32	0.86	87.03	85.41	79.14	40.09	44.27	44.27	27.79	55.77
Metildipenhidramine	33	89.19	89.25	-90.17	0.92	92.33	91.57	91.28	74.04	42.18	42.18	58.85	81.83
Ciclizine hydrochloride	33	92.93	92.05	-92.88	0.95	95.23	91.43	95.68	95.42	72.82	72.82	91.33	97.08
Ametobenzepine	33	93.84	96.66	-80.97	0.97	96.95	97.02	97.61	90.52	70.25	70.25	85.03	93.72
Closiramine aceturate	33	98.30	99.93	-21.51	1.00	100.00	100.00	99.84	99.96	99.91	99.91	100.00	99.64
Benzylfenilamino	33	76.25	70.81	-96.65	0.69	70.53	71.32	71.73	74.83	10.47	10.47	26.24	75.75
Tolpropamine hydrochloride	33	94.88	91.87	-79.75	0.95	95.62	94.39	97.27	92.30	71.15	71.15	91.62	95.38
Histamithizine	33	99.74	99.05	-78.82	1.00	99.64	99.16	99.78	99.90	96.43	96.43	99.65	99.91
Homoclorciclicine	33	88.33	83.05	-91.65	0.88	89.82	85.07	94.72	91.85	64.25	64.25	90.83	93.62
Bamipine	33	94.76	86.75	-92.64	0.94	94.95	91.30	95.64	95.43	70.33	70.33	91.66	97.16
Pimetixene	33	98.28	99.04	-54.31	0.99	99.35	99.19	98.98	99.45	99.32	99.32	99.74	99.77
Tripolidine hydrochloride	33	96.18	88.88	-78.82	0.96	96.62	95.76	95.71	94.92	76.75	76.75	90.86	96.57
Etiloxamine hydrochloride	33	96.22	92.83	-93.97	0.96	96.03	92.94	89.76	96.17	79.92	79.92	83.75	95.54
Perastine hydrochloride	33	97.30	96.01	-92.18	0.97	97.52	96.32	96.09	97.59	85.05	85.05	91.97	97.94
Histapipendine hydrochloride	33	96.41	89.85	-94.94	0.95	95.85	93.43	94.52	95.93	57.45	57.45	88.20	96.84
Azatidine maleate	33	97.97	97.97	-67.66	0.99	98.92	98.87	99.22	98.48	94.20	94.20	98.85	99.28
Tironamine	33	91.66	83.77	-87.17	0.84	84.90	90.26	78.30	87.86	77.90	77.90	80.88	85.28
Trazitiline	33	94.07	97.36	23.50	0.98	97.88	97.74	99.25	98.55	94.85	94.85	99.04	99.19
Clocinizine	33	99.86	99.59	-88.68	1.00	99.77	99.35	99.89	99.96	98.59	98.59	99.85	99.96
Quifenadine hydrochloride	33	98.63	99.07	-26.48	0.99	98.69	98.21	99.13	99.48	97.94	97.94	97.85	99.56
Nicomethanol	33	-26.93	-44.31	-88.72	-0.26	-25.89	-19.05	-55.03	-49.31	-61.13	-61.13	-68.68	-49.77
Acide tizoproligue	33	-29.09	-49.48	-88.17	-0.23	-21.28	-9.95	-45.25	-56.27	-24.92	-24.92	-2.68	-38.55
Acide clofibrique	33	-25.09	-45.60	-68.41	-0.56	-55.52	-43.00	-4.34	8.20	6.41	6.41	38.61	-1.05

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Fenbutyramidum	33	56.60	40.01	-86.81	0.54	55.15	37.26	45.46	47.09	52.53	52.53	36.17	58.33
Dipiridincarboxan	33	91.99	76.02	-85.27	0.84	85.53	87.81	84.52	81.72	62.13	62.13	85.57	90.53
Clofibrate	33	-11.06	-6.33	-79.33	-0.28	-26.67	-0.04	13.10	43.96	37.83	37.83	69.46	36.04
Penferon	33	61.81	84.23	-45.19	0.51	51.47	46.08	53.84	80.98	77.46	77.46	59.73	78.32
Ciprofibrate	33	20.89	4.65	-6.83	0.07	10.89	11.76	17.99	67.95	92.78	92.78	56.40	59.45
Refortan	33	75.68	37.61	-90.51	0.23	29.52	39.92	65.71	63.35	44.44	44.44	77.78	50.43
Timofibrate	33	-47.77	-30.50	-81.11	-0.45	-43.05	2.03	-9.79	30.67	24.98	24.98	36.42	22.72
Treloxinate	33	85.27	68.90	-82.83	0.70	74.17	82.35	92.02	81.92	86.15	86.15	84.76	83.03
Dulofibrate	33	80.94	48.83	-65.52	0.45	50.48	70.47	87.84	90.82	86.03	86.03	97.15	91.27
Clofenapic acid	33	89.73	78.68	-57.04	0.72	74.41	74.49	94.37	94.52	92.08	92.08	96.67	94.05
Nicoclonate	33	88.61	65.19	-75.32	0.80	81.21	86.69	91.94	89.86	87.33	87.33	94.65	93.49
Nicofibrate hydrochloride	33	71.53	45.47	-68.97	0.49	51.58	68.25	87.01	89.70	73.76	73.76	95.61	91.08
Pirinixil	33	32.44	13.02	-92.63	0.25	25.18	37.72	-8.16	2.34	-30.49	-30.49	-24.21	10.32
Serfibrate	33	-36.34	-29.89	-78.58	-0.52	-52.71	-21.44	5.15	66.02	76.31	76.31	44.71	42.91
Itanoxone	33	98.81	96.40	-76.99	0.96	96.68	94.76	98.17	98.74	97.99	97.99	97.52	98.81
Ciproximide	33	66.23	67.89	-2.15	0.74	76.07	74.38	90.48	74.21	78.94	78.94	89.08	83.79
Nonaferone	33	88.52	48.25	-51.49	0.73	68.94	80.93	93.51	93.72	73.35	73.35	86.64	93.94
Fluperlapine	33	98.24	95.95	-74.81	0.96	95.91	93.55	98.32	97.75	79.16	79.16	92.23	97.97
Clorotepine	33	83.38	77.73	-72.73	0.91	92.63	91.79	93.72	90.67	87.88	87.88	95.25	95.31
Metiapine	33	82.64	70.73	-83.12	0.93	93.83	93.64	90.50	81.36	75.97	75.97	91.71	93.95
Azaperone	33	89.54	74.67	-94.17	0.74	71.37	76.07	92.39	96.00	71.36	71.36	89.09	94.85
Pecajine	33	89.62	79.32	-86.12	0.94	94.78	95.13	91.63	70.97	80.82	80.82	85.71	91.33
Dicarbine	33	25.86	29.95	-76.81	0.61	61.39	61.64	56.06	54.80	12.82	12.82	59.49	71.93
Cintramide	33	16.92	32.43	-95.82	0.13	12.26	-7.60	-43.51	-64.74	41.36	41.36	-65.40	-52.07
Roxoperone	33	81.34	72.96	-62.25	0.61	56.30	67.33	91.01	89.75	87.18	87.18	87.80	91.02
Tetrabenazine mecilate	33	67.11	54.64	-49.28	0.81	80.75	85.69	64.96	35.05	59.35	59.35	59.44	58.60
Cianothepin	33	94.07	91.03	-73.91	0.98	97.83	97.33	96.57	95.40	93.76	93.76	97.81	98.48
Metoxepin	33	88.65	87.90	-89.01	0.94	94.62	94.80	92.32	88.84	80.19	80.19	91.70	93.18
Docloxytepin succinate	33	91.56	89.22	-73.54	0.91	92.20	88.85	95.42	95.80	92.60	92.60	96.30	96.46
Flucindale	33	47.64	70.13	-71.75	0.94	88.74	90.59	74.39	61.89	64.15	64.15	85.79	51.09

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Azabuperone	33	67.30	33.98	-88.89	0.48	42.09	54.61	82.40	89.91	55.19	55.19	81.36	87.58
Flumezapine	33	-10.14	5.24	-91.55	0.17	12.21	45.89	59.12	30.06	26.67	26.67	50.65	47.58
LM 08050	33	27.64	3.84	-89.93	0.57	57.92	25.30	38.33	58.93	41.88	41.88	28.71	56.30
Flutizenal	33	-56.43	-13.76	-95.01	0.11	5.60	76.74	9.41	24.86	14.56	14.56	42.20	-22.46
SCH 23390	33	91.34	89.80	-81.29	0.85	86.84	86.34	91.87	93.91	83.49	83.49	90.02	95.47
Timelatam maleate	33	68.50	74.22	-90.35	0.76	74.23	80.55	87.40	84.71	71.23	71.23	89.42	90.64
Etacepride	33	66.72	42.91	-87.91	0.68	67.11	65.67	44.10	37.39	58.87	58.87	54.73	54.18
Eticlopride	33	39.90	21.83	-92.35	0.22	23.52	42.65	10.85	-33.60	50.26	50.26	-12.81	-24.44
Clocapramine	33	59.42	61.15	-46.64	0.78	78.08	77.84	94.80	96.07	86.10	86.10	96.18	93.70
Meperidide	33	99.70	99.55	-47.45	0.99	99.10	99.06	99.92	99.95	99.30	99.30	99.85	99.93
Diopirone fumarate	33	97.09	96.47	-40.47	0.96	94.46	98.69	99.59	99.41	99.18	99.18	99.06	98.97
Flurtaline	33	99.45	98.52	-17.06	0.94	90.40	90.00	99.84	99.91	98.86	98.86	99.11	99.72
Alpentine	33	90.62	95.39	-94.91	0.95	95.06	93.23	92.68	97.14	94.39	94.39	93.69	96.53
Fluspirilone	33	99.51	99.47	31.59	0.98	97.34	96.25	99.85	99.94	99.22	99.22	99.33	99.88
Valerylperazine	33	93.54	92.44	-96.11	0.96	96.80	97.67	95.50	93.26	92.94	92.94	96.97	97.40
Haloperide	33	92.35	90.78	-36.38	0.87	85.59	89.66	99.02	99.07	95.60	95.60	98.02	98.05
Oxaflumazine disuccinate	33	30.26	22.81	-89.99	0.68	65.95	80.92	77.01	94.08	78.98	78.98	75.54	74.60
Cloro(2 hidroxifenil)mercuri	33	17.81	-15.97	-82.33	-0.30	-40.91	-47.87	-20.41	-15.60	3.32	3.32	-51.36	-30.97
4- nitrofenol	33	5.96	-28.63	-83.83	-0.34	-34.23	-42.81	-22.01	-18.15	-1.62	-1.62	-47.90	-28.69
4-bromofenil isotiocianato	33	-17.39	-52.17	-92.49	-0.08	-4.34	-10.25	-27.82	-27.66	-1.30	-1.30	8.70	-18.90
6 cloro-1,2-benzisotiazolidin-3-one	33	-13.25	-7.79	-69.21	0.09	13.41	39.62	2.07	18.61	35.14	35.14	49.30	35.93
6-hidroxi-2-oxobenzoxatiale	33	-13.95	-42.34	-78.41	-0.09	-6.98	31.35	-27.35	-50.00	8.29	8.29	-21.92	-11.26
4 clorobenzoico acid	33	9.03	-28.85	-84.81	-0.20	-16.59	-22.59	-16.60	-12.21	2.22	2.22	-2.51	-15.20
2 mercapto benzotiazole	33	-11.22	-36.76	-89.22	0.15	18.25	29.89	-2.65	-25.51	-1.16	-1.16	5.69	30.19
5(3 cloropropyl)4-metiliazole	33	-80.93	-75.85	-87.43	-0.67	-66.23	-52.87	-68.85	-67.37	-74.02	-74.02	-51.65	-73.69
5(3 Iodopropargyloxy-2-metilio)pirimidine	33	-52.66	-66.29	-95.79	-0.80	-82.37	-66.66	-69.54	-79.69	-77.65	-77.65	-89.17	-76.90
2(4 clorofenoxi)etanol	33	-23.33	-26.17	-92.39	-0.44	-42.10	-30.36	-36.92	-6.13	-26.73	-26.73	19.00	-37.00
5-fenil-3-(triclometil)tio 1,3,4-oxadioxol 2 (3H)one	33	-9.19	-77.98	-93.06	-0.05	1.59	28.36	64.19	-93.39	-99.08	-99.08	-58.40	29.90
Carbetimer	33	-48.86	-69.02	-86.88	-0.44	-43.60	-18.37	-48.20	-65.79	-55.72	-55.72	-44.83	-47.91
Etretin	33	99.17	95.59	-36.79	0.98	98.03	93.44	95.21	96.02	92.70	92.70	81.94	96.22

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b><math>\Delta P\%^a</math></b>	<b><math>\Delta P\%^b</math></b>	<b><math>\Delta P\%^c</math></b>	<b><math>\Delta P\%^d</math></b>	<b><math>\Delta P\%^e</math></b>	<b><math>\Delta P\%^f</math></b>	<b><math>\Delta P\%^g</math></b>	<b><math>\Delta P\%^h</math></b>	<b><math>\Delta P\%^i</math></b>	<b><math>\Delta P\%^j</math></b>	<b><math>\Delta P\%^k</math></b>	<b><math>\Delta P\%^l</math></b>
Chloromethylsilatrane	33	98.39	-99.96	-99.95	-0.14	-0.36	-99.52	-92.33	-85.91	-99.19	-99.19	-95.43	-87.14
Asperlin	33	-41.82	-37.23	-78.58	0.01	0.79	24.37	-4.60	18.30	16.55	16.55	30.13	11.95
Benzotef	33	23.52	4.50	-97.31	0.27	31.50	-8.09	33.13	53.67	-11.83	-11.83	45.63	68.70
Razoxan	33	-51.89	-68.72	-79.97	-0.39	-40.70	-32.01	-2.05	7.20	-43.25	-43.25	-8.55	15.77
Aspartame	33	29.91	3.84	-94.92	-0.11	-13.14	-22.73	5.22	17.76	32.19	32.19	-32.85	-7.18
Chinoïn-401	33	84.37	88.10	-90.92	0.65	65.89	60.79	74.43	94.67	92.44	92.44	56.84	82.69
DL 204 IT	33	97.76	97.33	-87.72	0.98	98.32	98.26	97.95	98.91	95.82	95.82	98.97	99.28
Clanobulin	33	91.25	79.95	-94.52	0.76	77.97	70.41	81.37	80.00	83.41	83.41	52.88	72.50
Dienestrol	33	99.52	99.07	-81.71	0.98	98.59	97.94	98.72	99.30	98.87	98.87	96.16	99.13
Vinconate	33	91.59	94.77	-89.29	0.95	95.95	95.22	95.70	95.62	93.93	93.93	97.09	97.50
Diethylstilbestrol	33	99.16	98.53	-80.02	0.98	97.78	97.27	98.10	99.03	98.48	98.48	95.17	98.74
Equilin	33	97.72	98.83	90.62	0.98	98.41	98.75	99.41	99.57	98.30	98.30	99.01	99.68
Pipadrol hydrochloride	33	97.60	98.92	-77.62	0.96	96.61	95.69	98.27	99.19	97.04	97.04	96.50	99.22
Ethyllysergamide	33	87.26	95.47	-73.65	0.96	95.93	95.66	93.79	97.22	91.58	91.58	96.14	98.41
Hexestrol	33	98.21	97.09	-60.06	0.96	96.06	95.72	96.97	98.37	98.08	98.08	92.10	98.05
Estrone	33	96.90	98.01	94.64	0.97	97.25	98.04	99.06	99.29	97.33	97.33	98.35	99.47
Trenbdone	33	96.23	98.02	91.05	0.97	97.32	97.95	99.11	99.44	96.81	96.81	98.75	99.50
Hydroxyestrone	33	95.22	97.63	94.32	0.94	94.37	96.84	98.26	99.01	97.03	97.03	97.04	98.85
Methallenestril	33	93.80	94.25	13.89	0.93	93.00	86.52	96.15	94.97	97.96	97.96	96.46	96.79
Zearalenone	33	90.01	81.14	-77.88	0.79	78.46	91.95	75.91	75.99	79.39	79.39	65.78	63.81
Sigetín	33	91.27	97.09	-79.31	0.94	94.34	63.88	96.10	96.07	96.74	96.74	93.45	95.69
Estradiol	33	94.65	97.05	95.29	0.94	93.49	95.18	97.94	98.82	96.56	96.56	95.95	98.72
Epiestriol	33	92.44	96.22	94.82	0.86	85.85	91.09	96.34	98.35	96.15	96.15	92.94	97.22
Norclostebol	33	89.27	90.55	97.27	0.82	81.86	86.95	95.05	96.41	90.58	90.58	93.39	96.27
Nandrolone	33	91.67	94.15	97.79	0.92	91.72	94.49	97.54	97.94	93.77	93.77	95.52	98.35
Zeranol	33	66.97	50.91	-73.52	0.39	36.21	78.08	-0.88	12.46	41.00	41.00	-44.84	-30.47
Nandrolone sulfate sodium	33	85.11	93.17	97.01	0.91	90.48	87.21	97.96	97.92	93.61	93.61	92.87	98.16
Methophedrinum	33	21.18	8.10	-91.88	0.27	27.34	18.27	-9.76	-13.31	20.64	20.64	-0.08	12.65
Formetamate	33	-55.72	-56.70	-98.20	-0.51	-51.38	-38.11	-48.03	-87.12	-55.96	-55.96	-68.37	-74.85
Mephentermine	33	8.80	-17.67	-49.37	0.14	13.11	-7.72	3.11	9.27	4.67	4.67	1.59	50.01

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Xylazine	33	18.22	-11.10	-86.02	0.39	40.67	54.75	38.68	30.61	3.35	3.35	16.08	45.75
Tetryzoline hydrochloride	33	72.87	76.85	-70.55	0.83	83.60	84.04	85.59	89.61	65.15	65.15	86.10	92.16
Tramazoline hydrochloride	33	49.54	48.96	-83.68	0.62	62.49	61.28	77.83	78.35	33.20	33.20	64.21	82.09
Fenoxazoline	33	27.32	14.31	-82.51	0.40	39.46	51.35	44.98	49.56	18.19	18.19	37.14	57.22
Naphazoline	33	92.18	90.30	-81.41	0.94	94.13	92.25	94.46	95.40	83.92	83.92	91.66	96.80
Coumazoline	33	68.58	72.91	-76.11	0.86	86.76	86.60	79.31	83.77	90.99	90.99	89.75	91.04
Tefazoline nitrate	33	77.54	74.66	-67.85	0.85	85.19	86.47	89.47	91.83	59.61	59.61	85.23	93.14
Tymazoline hydrochloride	33	35.40	10.98	-71.19	0.49	48.24	60.55	54.51	59.46	25.36	25.36	42.32	65.48
Domazoline fumarate	33	40.06	20.03	-76.68	0.55	55.47	47.75	31.15	29.48	24.82	24.82	13.21	43.90
Xylometazoline hydrochloride	33	47.55	33.50	75.86	0.68	66.60	68.43	86.22	81.33	52.42	52.42	82.50	89.97
Mtrafazoline	33	90.33	87.81	28.97	0.96	95.62	96.41	97.52	97.95	85.73	85.73	95.10	98.50
Ergotamine	33	99.74	99.69	-38.84	1.00	99.81	99.21	99.93	99.94	99.72	99.72	99.94	99.97
Dihydroergotamine mesilate	33	99.83	99.84	-60.91	1.00	99.88	99.53	99.96	99.97	99.81	99.81	99.97	99.98
Racefemine	33	94.63	81.75	-86.03	0.92	92.27	88.79	94.26	97.57	81.20	81.20	93.20	97.70
Chlorzoxazone	33	-24.79	-49.93	-84.38	-0.29	-26.55	-14.37	-7.57	-38.79	-28.37	-28.37	-6.05	-16.93
Zoxazolamine	33	-30.11	-51.39	-87.61	-0.37	-34.60	-29.57	-21.25	-46.78	-17.51	-17.51	-4.01	-28.51
Phenprobamate	33	4.81	-3.61	-93.81	-0.51	-55.52	-65.51	-7.90	17.43	-69.04	-69.04	-85.86	-9.21
Betaquil	33	17.92	-9.77	-86.43	0.22	21.73	-12.08	21.62	30.62	6.27	6.27	-1.70	27.72
Mephenesin	33	-3.57	-23.17	-91.17	-0.37	-37.45	-23.13	-45.21	-29.02	-40.89	-40.89	-81.35	-59.07
Chlormezanone	33	7.53	-28.88	-96.36	-0.07	-0.59	-34.24	5.61	-16.81	-13.76	-13.76	12.24	7.24
Mephenoxalone	33	-19.73	-30.71	-94.49	-0.08	-8.27	-12.25	-29.97	-28.15	-11.65	-11.65	-50.19	-27.06
Fenyrpol hydrochloride	33	49.65	30.93	-92.52	0.32	33.33	28.71	40.72	55.96	2.89	2.89	7.13	56.35
AHR-2666	33	-22.87	-54.20	-95.54	-0.30	-26.88	-26.92	-22.29	-24.37	-3.54	-3.54	-7.15	-15.11
Metaxalone	33	17.88	-35.08	-79.25	0.31	30.90	31.61	25.15	28.91	-11.37	-11.37	-5.12	29.09
Luvatren	33	15.40	-23.85	-79.71	-0.17	-17.80	2.47	-17.75	-15.48	-26.52	-26.52	-78.25	-47.23
Pifexole	33	88.47	72.47	-85.75	0.81	82.89	83.57	86.56	74.12	82.57	82.57	89.48	89.58
Clodanolene	33	55.94	-4.38	-93.60	0.08	15.32	23.35	70.63	20.17	11.96	11.96	70.56	58.24
Pyridostigmine bromide	33	-76.85	-84.03	-98.07	-0.77	-77.23	-61.47	-76.69	-86.61	-75.36	-75.36	-80.29	-72.96
TV 399	33	88.99	82.89	-24.33	0.76	75.49	75.27	89.31	98.00	86.51	86.51	85.94	97.30
Alifedrine hydrochloride	33	84.46	68.98	-76.20	0.75	75.13	79.34	82.90	91.44	68.17	68.17	72.46	89.62

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
D 935	33	70.05	25.17	-66.86	0.49	47.07	66.22	44.69	53.97	20.33	20.33	14.08	42.46
Lysergide	33	90.42	95.28	-82.90	0.97	96.90	96.53	94.87	98.13	95.30	95.30	96.53	98.88
Doxaminol	33	99.59	99.56	-83.83	0.99	99.43	99.36	99.50	99.82	98.56	98.56	98.31	99.78
Ergocristine	33	99.90	99.87	-58.63	1.00	99.93	99.73	99.98	99.98	99.94	99.94	99.98	99.99
Dihydroergocristine	33	99.86	99.75	-35.80	1.00	99.88	99.54	99.97	99.96	99.91	99.91	99.97	99.98
Benzyllephedrine	33	93.61	84.74	-89.18	0.88	88.89	79.69	87.44	94.51	77.77	77.77	76.22	95.71
MK-801	33	97.90	99.01	10.28	0.99	99.05	98.38	99.09	99.29	95.76	95.76	98.71	99.66
Etilefrine pivalate	33	-6.65	-7.15	-37.53	-0.16	-19.86	20.18	38.69	54.13	33.36	33.36	67.35	46.32
SY 28	33	50.02	87.64	-96.28	0.85	86.55	81.04	94.02	85.58	30.63	30.63	83.06	61.14
Methyphemin,M6T	33	-8.10	-39.16	-88.97	0.09	8.82	2.16	-36.36	-57.77	-24.80	-24.80	-44.55	-27.94
Etafedrine hydrochloride	33	13.91	-5.07	-93.31	0.07	7.86	-10.19	-12.27	13.22	8.80	8.80	-27.11	18.90
Alfetamine	33	69.77	41.30	-89.15	0.60	61.12	55.52	55.97	55.54	2.63	2.63	23.40	62.94
Protokylol hydrochloride	33	77.73	73.26	-71.51	0.56	55.15	76.70	62.30	86.97	58.62	58.62	52.43	66.59
Amfetamine	33	23.91	-2.37	-83.23	0.24	23.65	30.11	17.65	27.42	-18.89	-18.89	14.84	35.35
Phenamazoline	33	3.01	-9.70	-93.26	0.14	14.07	11.76	7.35	25.05	-39.76	-39.76	-0.17	32.63
Metamfetamine	33	27.24	-3.57	-87.27	0.36	36.45	19.24	4.42	-8.02	-23.93	-23.93	-10.24	19.84
Pholedrine sulfate	33	5.85	-22.82	-84.95	0.04	3.66	4.25	-25.98	-31.72	-30.50	-30.50	-40.19	-23.63
Ordenina	33	-28.28	-34.41	-92.13	-0.23	-23.33	2.22	-33.43	-49.13	-64.47	-64.47	-52.76	-43.28
Amezinium metilsulfate	33	53.27	34.33	-96.16	0.38	39.71	33.59	32.43	13.28	29.63	29.63	-5.26	35.79
L	33	23.41	-9.58	-84.34	0.28	28.78	18.44	38.43	31.09	-4.21	-4.21	-3.59	41.69
Fostedil	33	91.25	94.14	-95.59	0.95	95.31	93.02	93.86	97.97	97.73	97.73	98.26	98.84
Phenoxybenzamine hydrochloride	33	88.98	84.83	-96.17	0.82	83.95	72.14	91.31	97.50	68.80	68.80	93.44	95.58
Isoxsuprine hydrochloride	33	88.22	74.96	-86.73	0.72	72.10	74.75	83.09	95.28	82.61	82.61	76.99	90.63
CV 705	33	87.69	93.75	-81.63	0.89	89.16	88.43	68.29	81.12	89.58	89.58	43.62	81.47
Dilevalol hydrochloride	33	94.02	87.62	-79.03	0.84	84.18	83.01	85.85	92.77	78.87	78.87	73.69	87.54
Pipratecol	33	72.28	72.56	-93.89	0.45	46.36	61.33	43.49	83.29	61.05	61.05	15.24	63.67
Buphenine hydrochloride	33	95.12	84.82	-74.32	0.87	87.27	85.68	92.36	97.34	86.01	86.01	86.96	95.47
Bencyclane fumarate	33	61.95	73.84	-85.98	0.70	69.95	79.16	72.15	41.87	18.87	18.87	27.33	57.52
Papaverine	33	95.84	96.40	-91.57	0.96	96.33	94.50	82.84	74.60	97.44	97.44	64.82	87.81
Ftorin	33	90.28	98.78	-71.77	0.92	91.51	97.09	97.82	99.15	99.60	99.60	99.39	97.12

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b><math>\Delta P\%^a</math></b>	<b><math>\Delta P\%^b</math></b>	<b><math>\Delta P\%^c</math></b>	<b><math>\Delta P\%^d</math></b>	<b><math>\Delta P\%^e</math></b>	<b><math>\Delta P\%^f</math></b>	<b><math>\Delta P\%^g</math></b>	<b><math>\Delta P\%^h</math></b>	<b><math>\Delta P\%^i</math></b>	<b><math>\Delta P\%^j</math></b>	<b><math>\Delta P\%^k</math></b>	<b><math>\Delta P\%^l</math></b>
Aligeron	33	97.82	97.21	-94.21	0.98	98.20	95.80	98.00	98.68	81.30	81.30	95.33	98.97
Chinotoxin	33	96.24	94.89	-68.28	0.97	97.21	97.11	94.22	94.65	92.77	92.77	95.22	97.10
Alprostadil	33	62.11	63.43	-82.81	0.26	20.98	50.98	-21.73	1.14	22.71	22.71	-79.21	-49.91
Alkaloid F	33	95.04	96.53	-17.94	0.98	98.04	97.62	97.00	98.37	96.52	96.52	98.13	98.97
Vincamine	33	94.14	97.66	-25.34	0.95	95.81	93.41	96.97	96.60	98.22	98.22	97.01	98.14
Nimedipine	33	84.50	94.58	-71.22	0.85	84.33	82.58	97.73	93.93	97.17	97.17	97.35	89.57
Ifenprodil tartrate	33	97.64	90.59	-59.89	0.94	94.79	93.60	96.81	99.09	92.75	92.75	94.13	98.63
Assedil	33	90.03	87.92	-92.48	0.93	93.96	93.45	82.91	93.46	95.45	95.45	85.20	94.39
Diniprofylline	33	73.22	32.34	-98.86	0.54	56.74	75.49	68.80	17.59	48.78	48.78	64.28	74.06
Azaclorzine hydrochloride	33	89.10	80.44	-87.99	0.93	94.09	94.88	96.58	95.29	94.37	94.37	98.16	98.08
Diprofenhydrochloride	33	97.57	97.93	-97.28	0.98	97.90	97.95	92.49	94.56	97.98	97.98	93.28	96.75
Micinicate	33	96.75	88.56	68.19	0.96	96.01	97.83	98.79	97.84	96.42	96.42	98.55	99.18
Nicergoline	33	90.58	94.27	-74.59	0.97	97.34	97.06	93.81	91.75	95.68	95.68	97.65	97.00
Belarizine	33	99.71	99.46	-86.91	1.00	99.60	99.17	99.60	99.92	97.37	97.37	99.26	99.91
Prenylamine	33	99.92	99.76	-66.98	1.00	99.86	99.59	99.88	99.96	99.06	99.06	99.72	99.96
Odiphalin	33	99.85	99.48	-82.87	1.00	99.72	99.41	99.78	99.93	98.48	98.48	99.60	99.93
Mecinarone	33	93.39	98.13	-97.26	0.95	95.35	97.09	87.26	-3.15	91.39	91.39	71.58	43.07
Ethaverine	33	98.20	99.77	-93.86	0.99	98.96	99.32	98.64	99.96	99.81	99.81	99.91	99.89
Depogen	33	98.27	99.95	-94.20	1.00	100.00	99.97	98.89	99.99	99.96	99.96	100.00	99.93
PHQA 33	33	81.53	70.61	-93.95	0.65	65.03	78.89	45.01	55.52	41.49	41.49	22.92	45.45
Ancarolol	33	11.10	-16.51	-65.73	-0.27	-31.53	11.22	51.89	52.19	25.23	25.23	57.64	55.35
K 4423	33	61.40	65.41	-34.99	0.70	68.70	84.35	48.03	59.50	35.81	35.81	-4.10	52.49
Exaprolol hydrochloride	33	51.82	39.19	-81.82	0.45	41.80	65.40	21.71	22.88	0.57	0.57	-16.80	9.03
Tolamolol hydrochloride	33	86.32	80.33	-93.26	0.72	72.18	72.81	71.76	88.87	62.67	62.67	52.23	77.31
Isoxaprolol	33	59.92	19.78	-44.41	0.35	31.62	55.61	78.56	85.28	75.08	75.08	86.09	83.55
Bornaprolol hydrochloride	33	69.88	57.21	-10.27	0.70	68.67	83.62	58.76	65.34	40.91	40.91	5.39	61.09
IPS 339	33	91.42	91.13	-34.07	0.89	88.91	90.07	96.12	96.11	96.78	96.78	96.73	97.45
D 2343-HCl	33	87.68	79.29	-36.58	0.72	71.71	69.73	89.61	96.80	90.89	90.89	87.50	95.54
Bevantolol hydrochloride	33	83.65	78.46	-93.22	0.75	74.43	72.75	49.02	70.00	60.25	60.25	-1.79	55.41
Sulfinalol hydrochloride	33	88.06	80.86	-89.56	0.80	80.17	83.26	70.63	83.13	84.15	84.15	40.80	76.41

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
ROM-203	33	68.00	75.13	-98.01	0.35	33.07	46.66	33.94	83.62	17.05	17.05	-10.61	48.47
Cromipranol	33	7.71	13.41	37.05	0.23	17.48	54.19	-3.42	-11.60	9.18	9.18	-34.31	-16.74
Spirendolol	33	60.95	72.39	68.57	0.62	58.77	83.63	90.52	90.78	84.08	84.08	91.84	92.31
Butyroxane	33	98.11	97.04	-77.25	0.98	98.31	98.71	98.99	99.67	94.35	94.35	99.46	99.63
Solypertine	33	89.40	92.68	-89.67	0.96	95.99	95.69	92.23	95.91	77.24	77.24	93.71	96.57
Flusoxolol	33	76.92	72.97	-93.03	0.35	24.28	51.88	61.78	85.73	38.43	38.43	59.48	51.16
Mindodilol	33	95.86	91.06	-88.48	0.94	94.39	95.44	96.05	98.59	87.77	87.77	93.67	98.01
Bopindolol	33	93.24	84.46	-29.74	0.92	91.46	94.06	97.82	98.56	94.29	94.29	98.91	99.06
IEM-611	33	98.11	95.40	-95.29	0.97	96.86	95.38	98.59	98.95	96.08	96.08	99.03	99.05
Butopamine	33	91.13	77.32	-75.72	0.74	73.57	79.98	78.63	93.07	71.43	71.43	55.90	82.61
Dobutamine hydrochloride	33	92.48	76.40	-74.60	0.71	70.88	81.54	77.44	90.05	65.04	65.04	47.12	77.40
Pimobendan	33	96.89	92.71	-76.53	0.97	97.14	96.63	96.62	94.44	95.76	95.76	95.34	97.58
Canfochinid	33	94.63	93.00	-52.20	0.96	96.26	95.65	94.47	95.50	93.52	93.52	93.17	96.87
Neo-Coronaril	33	97.08	91.20	-93.05	0.96	96.57	93.95	93.60	98.05	79.90	79.90	90.65	97.54
Colforsin	33	60.18	-31.94	99.78	0.51	47.23	53.45	77.57	80.84	97.00	97.00	77.58	69.93
Benafentrine	33	94.07	96.48	-83.42	0.97	97.31	97.07	96.31	94.71	96.88	96.88	95.72	97.08
Falipamil hydrochloride	33	80.00	83.49	-97.47	0.85	85.04	82.51	45.37	-5.69	74.27	74.27	6.98	24.83
Bufogenin	33	99.05	97.07	99.94	0.99	99.22	99.33	99.59	99.32	99.44	99.44	99.46	99.58
Cassaine	33	61.02	87.89	99.47	0.74	70.61	82.28	86.17	76.02	86.48	86.48	45.46	84.66
Niludipine	33	96.34	99.28	-93.41	0.95	94.50	95.54	96.69	16.71	88.80	88.80	79.01	-2.61
AY-17605	33	96.76	98.33	99.93	0.97	96.66	97.72	99.37	99.53	99.50	99.50	98.63	99.56
Erythroplamine	33	69.70	92.81	97.40	0.80	78.03	84.18	77.40	63.82	93.65	93.65	28.31	73.53
Mioflazine hydrochloride	33	99.28	97.96	-89.37	0.84	81.30	77.23	99.63	99.80	98.18	98.18	98.43	99.58
Acrihellin	33	99.49	99.30	99.87	0.99	98.48	99.30	99.77	99.87	99.88	99.88	99.23	99.86
4'-dinitrate	33	96.69	97.58	99.91	0.91	90.42	88.78	98.37	99.52	99.83	99.83	76.86	96.95
Erysimin	33	93.71	97.24	99.86	0.88	86.83	94.04	96.75	99.59	99.72	99.72	84.67	98.47
Corchoroside A	33	93.71	97.24	99.86	0.88	86.83	94.04	96.75	99.59	99.72	99.72	84.67	98.47
Glucostrophantidin	33	91.00	97.37	99.72	0.63	60.27	83.65	91.55	99.16	99.62	99.62	38.97	93.06
Ramnodigin	33	96.30	97.34	99.95	0.96	96.05	97.49	98.77	99.57	99.57	99.57	95.37	99.39
Locundieside	33	85.68	94.51	99.94	0.47	41.79	70.73	88.55	98.98	99.59	99.59	42.81	92.52

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b><math>\Delta P\%^a</math></b>	<b><math>\Delta P\%^b</math></b>	<b><math>\Delta P\%^c</math></b>	<b><math>\Delta P\%^d</math></b>	<b><math>\Delta P\%^e</math></b>	<b><math>\Delta P\%^f</math></b>	<b><math>\Delta P\%^g</math></b>	<b><math>\Delta P\%^h</math></b>	<b><math>\Delta P\%^i</math></b>	<b><math>\Delta P\%^j</math></b>	<b><math>\Delta P\%^k</math></b>	<b><math>\Delta P\%^l</math></b>
Covallatoxal	33	89.67	96.47	99.84	0.60	56.27	79.18	88.03	98.91	99.62	99.62	18.41	91.49
Acocantherin	33	82.46	94.08	99.81	0.25	18.82	58.09	59.13	98.21	99.62	99.62	-53.11	68.64
Coumingine	33	36.05	84.17	99.91	0.61	53.70	82.06	83.58	83.12	92.56	92.56	35.83	87.96
Proscillaridin	33	97.79	99.13	99.84	0.94	93.75	96.64	99.15	99.81	99.82	99.82	94.98	99.47
Peruvoside	33	95.30	98.45	99.72	0.94	93.16	95.09	97.96	99.38	99.75	99.75	88.64	98.54
Strospeptide	33	90.31	97.06	99.91	0.87	85.32	88.67	93.87	98.39	99.56	99.56	64.96	94.94
Asclepin	33	97.65	99.25	99.89	0.98	97.80	98.39	99.70	99.93	99.92	99.92	99.47	99.83
Meproscillaridin	33	97.88	99.27	99.80	0.97	96.93	97.34	99.11	99.71	99.85	99.85	94.74	99.46
Formylstrospeptide	33	94.14	97.88	99.93	0.91	90.13	90.23	96.27	98.96	99.80	99.80	83.46	96.82
Oleandrin	33	95.20	97.58	99.93	0.97	96.27	96.72	98.40	99.54	99.82	99.82	95.88	99.03
Erysimoside	33	90.15	97.80	99.76	0.67	64.00	86.28	93.98	99.66	99.85	99.85	59.07	93.47
Amitraz	33	95.55	61.74	-77.85	0.93	93.15	90.89	93.40	86.48	67.38	67.38	81.24	93.99
Piperonyl Butoxide	33	20.49	80.53	-96.62	0.52	50.35	57.27	-52.53	-32.94	-44.87	-44.87	-62.32	-58.43
Deltamethrin	33	99.89	98.67	86.20	0.99	98.78	99.26	100.00	99.92	99.89	99.89	99.81	99.84
Cipermethrin	33	99.53	98.95	79.86	0.98	98.63	98.99	99.94	99.85	99.84	99.84	99.80	99.86
Flumethrin	33	99.95	99.87	75.09	0.99	99.48	99.57	99.95	99.98	99.98	99.98	99.98	99.99
Cyprothrin	33	99.99	99.96	89.92	1.00	99.99	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Gossypol	33	99.95	99.99	55.73	1.00	99.64	99.95	99.91	99.93	99.99	99.99	99.84	99.91
Tetramethrin	33	77.68	81.26	82.81	0.84	83.74	88.19	93.47	85.43	86.49	86.49	91.57	93.16
Phenothrin	33	99.35	98.88	76.92	0.99	99.11	99.11	99.67	99.68	99.30	99.30	99.58	99.83
Bromopropylate	33	67.14	72.67	-81.44	0.69	71.30	79.17	99.95	87.57	90.87	90.87	97.41	67.28
Proclonol	33	95.21	94.36	-28.27	0.87	88.90	90.35	99.04	97.66	96.10	96.10	96.35	97.17
Tioctilate	33	77.70	64.29	-95.51	0.73	74.06	83.21	-41.20	-83.07	-23.75	-23.75	-53.43	-65.69
Tibenzate	33	95.52	89.13	-85.26	0.95	95.17	94.37	91.30	94.49	92.08	92.08	91.86	97.17
Thanite	33	-21.78	0.75	98.05	0.19	15.41	28.40	73.81	26.23	62.34	62.34	20.05	62.19
Heptenophos	33	-47.54	-40.64	-92.86	-0.43	-38.82	-35.58	-41.80	-72.39	-8.79	-8.79	-77.74	-60.40
EN-3638	33	91.98	86.07	-80.96	0.76	77.56	72.16	75.92	88.31	88.14	88.14	82.05	82.42
CP-17193	33	93.41	91.90	-73.83	0.95	95.65	96.35	95.53	93.32	94.56	94.56	96.97	97.34
Sch 24937	33	58.58	68.74	-95.57	0.72	75.98	84.27	97.39	57.90	50.89	50.89	96.01	82.78
Dinaline	33	89.75	71.39	-90.16	0.76	76.82	78.74	80.41	76.15	63.10	63.10	57.61	83.59

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

<b>Nombre</b>	<b>Serie</b>	<b>ΔP%<sup>a</sup></b>	<b>ΔP%<sup>b</sup></b>	<b>ΔP%<sup>c</sup></b>	<b>ΔP%<sup>d</sup></b>	<b>ΔP%<sup>e</sup></b>	<b>ΔP%<sup>f</sup></b>	<b>ΔP%<sup>g</sup></b>	<b>ΔP%<sup>h</sup></b>	<b>ΔP%<sup>i</sup></b>	<b>ΔP%<sup>j</sup></b>	<b>ΔP%<sup>k</sup></b>	<b>ΔP%<sup>l</sup></b>
Ethydine	33	7.31	35.62	-83.69	0.28	26.22	50.07	14.35	76.87	73.82	73.82	78.63	61.60
Acidum methenoxycinnamicum	33	43.29	36.58	-84.21	0.45	45.84	41.53	36.94	46.95	26.30	26.30	31.81	41.43
Ooporphyrin	33	99.99	99.98	6.44	1.00	99.98	99.97	99.99	99.99	99.98	99.98	99.99	100.00
Beta-sitosterol	33	98.51	98.23	99.98	0.99	98.54	98.57	98.66	94.55	98.04	98.04	94.97	97.97
Silicristin	33	99.01	99.76	-32.18	0.97	96.89	99.55	96.93	99.36	99.78	99.78	91.57	97.43
Silidianin	33	99.48	99.90	57.87	0.99	98.70	99.77	99.56	99.79	99.94	99.94	99.04	99.59
Ambucetamide	33	55.07	64.82	-98.29	0.48	47.68	35.38	50.63	0.54	48.50	48.50	53.39	13.44
Aminopromazine	33	35.42	55.20	-96.82	0.71	72.82	79.15	48.61	-17.65	43.29	43.29	28.84	54.70
Apoatropine	33	89.91	65.65	-75.00	0.91	91.20	88.98	92.44	90.99	85.86	85.86	92.49	95.33
Butaverine	33	81.18	76.92	-95.88	0.80	80.15	79.85	83.77	75.74	50.38	50.38	73.95	75.63
N-Butylscopolammonium Bromide	33	94.28	88.63	-87.12	0.92	92.85	76.55	91.08	92.95	91.64	91.64	90.21	92.75
Caroverine	33	96.19	92.13	-96.54	0.96	96.23	94.88	88.71	80.86	78.44	78.44	74.61	85.91
Cimetropium Bromide	33	93.30	79.70	-72.92	0.93	93.42	71.18	88.34	92.66	79.45	79.45	85.92	92.84
Cinnamedrine	33	97.75	93.53	-91.77	0.94	95.05	88.91	96.12	98.13	90.38	90.38	92.01	98.43
Diisopromine	33	97.58	92.06	-75.32	0.97	96.96	94.77	97.32	97.83	94.48	94.48	97.23	98.67
Diponium Bromide	33	46.49	34.21	-85.48	0.48	47.28	25.85	57.67	79.60	73.93	73.93	74.05	78.18
Drofenine	33	87.05	83.73	-88.01	0.89	89.40	88.17	78.68	88.07	76.73	76.73	69.54	86.36
Ethaverine	33	98.20	99.77	-93.86	0.99	98.96	99.32	98.64	99.96	99.81	99.81	99.91	99.89
Etomiololine	33	96.00	95.35	-95.70	0.97	96.96	96.39	96.27	98.49	87.49	87.49	96.69	98.74
Feclomine	33	91.63	90.70	-88.84	0.94	94.05	90.53	94.36	96.52	87.02	87.02	93.36	95.70
Fenalamide	33	62.14	92.59	-95.86	0.80	80.58	69.69	15.35	57.14	82.26	82.26	37.80	47.08
Fenoverine	33	98.59	98.33	-88.78	0.99	99.47	99.44	99.37	99.51	97.03	97.03	99.45	99.77
Fenpiverinium Bromide	33	97.91	98.89	-89.61	0.97	97.04	90.72	98.13	97.34	96.22	96.22	95.93	98.72
Flavoxate	33	99.52	99.19	-87.49	0.99	99.42	99.65	99.28	99.03	98.34	98.34	99.41	99.51
Flopropione	33	18.78	22.31	-85.91	-0.24	-24.30	23.12	-23.58	5.65	40.08	40.08	-49.89	-23.46
Hymecromone	33	66.83	46.16	-67.85	0.62	62.86	77.16	60.54	59.92	62.91	62.91	59.88	67.80
Leiopyrrole	33	98.91	98.68	-96.28	0.99	98.93	98.10	96.38	98.60	95.60	95.60	94.31	98.79
Moxaverine	33	99.05	98.47	-88.69	0.99	98.93	98.27	98.11	97.19	98.51	98.51	97.30	98.48
Nafiverine	33	99.98	99.96	-81.12	1.00	99.98	99.95	99.98	100.00	99.96	99.96	99.98	100.00
Octaverine	33	95.88	99.57	-96.86	0.98	97.73	98.30	93.90	99.17	99.73	99.73	99.09	98.86

---

---

**Anexo 3a. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Phenamacide hydrochloride	33	69.42	10.60	-86.42	0.44	43.94	64.29	-8.62	-66.44	-38.99	-38.99	-40.04	-46.75
Pipoxolan hydrochloride	33	98.15	98.65	-88.94	0.99	99.06	99.01	97.08	95.61	95.11	95.11	94.47	97.33
Mepartricin A	33	99.84	99.97	-62.85	0.93	91.78	91.62	99.76	100.00	100.00	100.00	97.13	99.77
Protoanemonin	33	-29.19	-54.70	-86.73	-0.21	-20.82	1.29	-30.51	-39.75	-43.29	-43.29	-24.38	-21.43
Bi-Domus	33	-21.00	-38.11	-87.51	-0.25	-24.28	-24.21	-39.92	-38.29	-39.73	-39.73	-37.61	-28.95
Protoxyl	33	-67.55	-52.01	-99.94	-0.71	-77.88	-92.44	-67.72	-45.73	-64.90	-64.90	-77.21	-71.51

$\Delta P\%$  <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l</sup> las letras **a-l** representa los modelos discriminantes 3.1 a 3.12 respectivamente.

---

---

**Anexo 3b: Los compuestos sintetizados por diferentes laboratorios.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
001 Va1-11	91	-53.03	-51.16	-32.07	-0.70	-69.93	-80.77	-35.71	-60.36	-0.11	-0.11	-10.99	-50.31
002 Va1-13	91	21.28	-11.98	23.09	-0.17	-15.19	-37.33	36.69	-7.87	32.35	32.35	5.52	-5.01
003 Va1-15	91	91.39	82.45	59.33	0.81	82.61	61.50	92.43	92.64	84.84	84.84	89.98	94.19
004 Va1-31	91	68.47	55.88	-11.45	0.26	27.71	-8.97	83.39	76.87	68.55	68.55	69.35	76.96
005 Va1-33	91	72.27	66.60	-21.40	0.52	54.83	34.93	85.98	82.38	54.95	54.95	75.32	85.28
006 Va2-10	91	-2.86	24.59	33.32	-0.29	-27.08	-39.00	81.37	-8.23	-3.70	-3.70	20.85	-45.67
007 Va2-17	91	89.36	88.99	77.87	0.79	80.74	60.57	81.11	83.51	90.04	90.04	74.58	81.88
008 Va2-25	91	52.20	37.38	13.48	0.43	44.75	39.36	77.69	64.72	65.22	65.22	75.10	72.88
009 Va2-26	91	57.62	50.85	3.22	0.65	67.22	70.17	80.54	74.00	51.62	51.62	79.93	83.42
<b>010 Va2-27</b>	<b>91</b>	95.73	91.27	51.26	0.94	94.72	90.70	96.45	94.33	86.18	86.18	93.62	97.13
011 Va2-38	91	72.10	61.91	33.34	0.46	46.93	29.39	59.74	12.70	31.38	31.38	39.15	11.52
012 Va3-1f	91	53.67	45.82	38.12	0.94	92.65	77.36	64.82	48.45	63.17	63.17	89.65	33.97
013 Va3-3c	91	74.17	73.12	-37.70	0.72	74.04	63.36	85.73	86.59	28.97	28.97	84.94	90.78
014 Va3-3f	91	70.55	63.70	-28.47	0.53	54.89	28.47	84.46	84.31	51.18	51.18	81.57	86.83
<b>015 Va3-8a</b>	<b>91</b>	99.24	98.82	77.10	0.99	99.34	99.24	99.41	99.42	96.53	96.53	99.45	99.75
<b>016 Va3-8b</b>	<b>91</b>	99.11	98.36	80.96	0.99	98.71	98.12	99.30	99.12	97.68	97.68	99.08	99.54
017 Va4-6b	91	93.89	83.85	57.43	0.90	91.13	88.12	92.93	90.70	90.65	90.65	89.55	93.77
<b>018 Va4-10</b>	<b>91</b>	99.65	99.26	92.48	0.98	98.37	95.25	99.43	99.39	99.51	99.51	98.18	99.39
<b>019 Va4-18</b>	<b>91</b>	90.10	82.70	23.08	0.92	92.89	92.02	92.05	86.71	54.47	54.47	88.98	94.97
020 Va5-5b	91	92.71	85.90	45.24	0.64	61.29	49.17	87.75	88.29	88.26	88.26	63.95	85.92
021 Va5-6	91	84.07	71.24	25.87	0.69	70.36	59.03	78.91	72.84	73.63	73.63	68.05	77.68
022 Va5-9a	91	94.14	86.80	43.83	0.88	88.90	77.50	92.87	90.62	79.25	79.25	87.25	93.60
023 Va5-10	91	83.75	69.72	24.41	0.72	73.81	60.82	83.89	77.36	64.80	64.80	75.67	84.96
024 Va5-13h	91	93.44	83.31	22.20	0.85	86.59	71.88	90.43	81.77	81.91	81.91	85.71	91.43
025 Va5-13i	91	93.42	82.81	25.33	0.86	87.16	72.45	90.11	81.69	81.49	81.49	83.55	91.46
<b>026 Va5-14g</b>	<b>91</b>	99.80	99.26	87.02	0.99	99.48	98.66	99.57	99.43	97.71	97.71	99.04	99.61
027 Va5-14j	91	92.66	86.91	48.13	0.71	69.31	54.81	86.05	82.17	90.81	90.81	64.68	84.48
028 Va5-15c	91	91.07	77.74	49.36	0.77	79.57	65.46	80.98	83.12	82.86	82.86	82.69	85.77
029 Va6-5b	91	38.86	10.56	46.70	-0.25	-33.93	-44.83	48.17	36.58	42.36	42.36	-5.66	13.45
030 Va6-5d	91	99.42	98.03	79.38	0.96	95.62	91.20	99.31	99.37	98.61	98.61	98.04	99.42
031 Va6-6b	91	97.39	96.58	40.71	0.87	88.23	67.89	98.65	98.54	95.73	95.73	96.90	98.86

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
032 Va6-9a	91	43.61	36.18	46.73	0.23	22.78	7.36	65.94	65.72	59.90	59.90	68.87	49.86
033 Va6-10a	91	40.70	32.93	51.53	0.23	21.62	-5.62	56.78	53.27	49.85	49.85	48.20	33.77
<b>034 Va6-17b</b>	<b>91</b>	<b>99.99</b>	<b>99.97</b>	<b>99.65</b>	<b>1.00</b>	<b>99.96</b>	<b>99.71</b>	<b>99.99</b>	<b>100.00</b>	<b>99.86</b>	<b>99.86</b>	<b>99.96</b>	<b>100.00</b>
035 Va6-22	91	21.05	-4.37	-24.36	-0.19	-18.34	-24.39	7.75	-31.68	39.04	39.04	-6.05	-4.98
036 Vax-2	91	-2.05	0.76	44.88	-0.37	-35.87	-45.92	61.77	10.09	-8.84	-8.84	37.05	-2.58
037 Vax-6	91	7.94	-36.72	16.57	-0.37	-36.31	-41.25	23.23	-16.13	-19.71	-19.71	-13.26	-16.26
038 Vax-7	91	18.27	-15.54	30.31	-0.50	-56.95	-50.93	26.64	-9.26	-13.86	-13.86	-28.08	-22.40
039 Vax-12	91	43.14	36.97	-38.26	0.18	19.65	-19.61	68.39	70.31	32.38	32.38	60.57	72.97
040 Vax-13	91	-51.40	-54.36	-76.97	-0.71	-69.44	-80.19	-43.55	-58.95	-31.20	-31.20	-48.33	-17.70
041 Vax-14	91	-22.17	-37.81	-23.79	-0.31	-31.28	-39.02	-9.20	-28.35	-15.87	-15.87	-24.71	-5.29
042 Vax-16	91	1.01	20.87	59.41	-0.22	-21.56	-27.88	-29.35	-89.72	-85.97	-85.97	-54.72	-93.14
043 Vax-17	91	-26.05	-43.72	-34.37	-0.38	-37.07	-46.07	-26.01	-57.34	-8.80	-8.80	-43.68	-22.61
044 Vax-18	91	-14.56	2.07	38.63	-0.36	-34.47	-43.11	65.32	-80.85	-71.63	-71.63	-22.23	-83.77
045 Vax-20	91	33.41	18.01	-0.72	0.28	29.22	19.50	61.88	52.74	45.42	45.42	51.84	63.21
046 Vax-21	91	43.24	27.62	15.10	0.35	35.63	27.86	71.28	61.68	55.01	55.01	61.16	69.55
<b>047 Vax-22</b>	<b>91</b>	<b>95.77</b>	<b>91.99</b>	<b>63.16</b>	<b>0.94</b>	<b>94.58</b>	<b>90.22</b>	<b>97.18</b>	<b>96.87</b>	<b>88.99</b>	<b>88.99</b>	<b>94.11</b>	<b>98.05</b>
048 Vax-23	91	83.33	81.97	75.49	0.57	52.36	59.51	54.22	2.64	42.23	42.23	-30.80	8.99
049 Vax-24	91	83.73	81.90	70.41	0.80	81.35	78.51	82.60	8.15	25.01	25.01	34.26	29.71
<b>050 VAM1</b>	<b>91</b>	<b>99.70</b>	<b>99.39</b>	<b>93.63</b>	<b>0.99</b>	<b>99.22</b>	<b>97.37</b>	<b>99.53</b>	<b>99.22</b>	<b>99.61</b>	<b>99.61</b>	<b>98.95</b>	<b>99.53</b>
<b>051 VA-M2</b>	<b>91</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.74</b>	<b>1.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.99</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.99</b>	<b>99.99</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>
<b>052 VAM4</b>	<b>91</b>	<b>99.63</b>	<b>99.20</b>	<b>93.43</b>	<b>0.99</b>	<b>98.99</b>	<b>96.52</b>	<b>99.27</b>	<b>98.43</b>	<b>99.66</b>	<b>99.66</b>	<b>98.36</b>	<b>99.19</b>
<b>053 VA-M5</b>	<b>91</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.74</b>	<b>1.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.99</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.99</b>	<b>99.99</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>
<b>054 VAM6</b>	<b>91</b>	<b>99.64</b>	<b>99.07</b>	<b>92.42</b>	<b>0.98</b>	<b>98.23</b>	<b>95.29</b>	<b>99.41</b>	<b>99.35</b>	<b>99.42</b>	<b>99.42</b>	<b>98.13</b>	<b>99.33</b>
<b>055 VAM7</b>	<b>91</b>	<b>99.64</b>	<b>99.15</b>	<b>93.55</b>	<b>0.99</b>	<b>98.99</b>	<b>96.48</b>	<b>99.26</b>	<b>98.40</b>	<b>99.64</b>	<b>99.64</b>	<b>98.38</b>	<b>99.18</b>
<b>056 VA-M8</b>	<b>91</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.69</b>	<b>1.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.99</b>	<b>99.99</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>
<b>057 VAM9</b>	<b>91</b>	<b>99.62</b>	<b>98.94</b>	<b>92.24</b>	<b>0.98</b>	<b>98.12</b>	<b>94.81</b>	<b>99.37</b>	<b>99.28</b>	<b>99.34</b>	<b>99.34</b>	<b>97.95</b>	<b>99.25</b>
<b>058 VAM10</b>	<b>91</b>	<b>99.99</b>	<b>99.98</b>	<b>98.84</b>	<b>1.00</b>	<b>99.96</b>	<b>99.80</b>	<b>99.98</b>	<b>99.97</b>	<b>99.99</b>	<b>99.99</b>	<b>99.95</b>	<b>99.99</b>
<b>059 VA-M11</b>	<b>91</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.95</b>	<b>1.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>
<b>060 VAM12</b>	<b>91</b>	<b>99.99</b>	<b>99.98</b>	<b>98.66</b>	<b>1.00</b>	<b>99.93</b>	<b>99.73</b>	<b>99.98</b>	<b>99.99</b>	<b>99.98</b>	<b>99.98</b>	<b>99.94</b>	<b>99.99</b>
061 VAM13	91	99.01	98.04	88.15	0.97	97.42	93.21	98.22	95.89	99.40	99.40	96.86	97.96
<b>062 VA-M14</b>	<b>91</b>	<b>100.00</b>	<b>99.99</b>	<b>98.78</b>	<b>1.00</b>	<b>99.99</b>	<b>99.98</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>99.99</b>	<b>99.99</b>	<b>99.99</b>	<b>100.00</b>

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
063 VAM15	91	99.03	97.71	86.40	0.95	95.51	90.86	98.58	98.30	98.99	98.99	96.43	98.32
064 VAM16	91	93.82	92.56	79.84	0.85	85.81	68.06	92.21	86.61	98.86	98.86	91.42	90.14
065 VAM17	91	93.91	91.32	77.00	0.75	76.38	58.86	93.66	94.23	98.02	98.02	89.65	91.71
066 VAM18	91	95.08	93.67	84.93	0.87	87.64	72.54	94.49	88.92	99.01	99.01	93.39	91.52
067 VAM19	91	95.16	92.61	82.74	0.78	79.30	64.36	95.50	95.22	98.27	98.27	91.90	92.82
068 VAM20	91	96.10	94.62	88.81	0.89	89.29	76.48	95.84	89.12	98.95	98.95	94.62	91.44
069 VAM21	91	96.16	93.72	87.15	0.81	81.95	69.26	96.57	95.26	98.16	98.16	93.33	92.70
070 VAM22	91	99.55	98.59	80.04	0.98	98.17	93.01	99.48	98.26	99.25	99.25	98.91	99.50
071 VAM23	91	100.00	100.00	99.32	1.00	100.00	99.98	100.00	100.00	99.98	99.98	100.00	100.00
072 VAM24	91	99.52	98.24	79.94	0.98	98.01	93.07	99.46	98.14	99.12	99.12	98.83	99.46
073 VAM25	91	99.53	98.14	80.30	0.98	98.01	92.98	99.46	98.11	99.08	99.08	98.84	99.45
074 VAM2-1	91	35.55	10.22	64.46	0.25	23.72	25.15	58.56	44.36	11.69	11.69	51.04	48.22
075 VAM2-2	91	45.38	18.84	72.85	0.32	30.62	33.26	64.47	48.29	16.80	16.80	54.01	52.58
076 VAM2-3	91	54.25	26.79	79.50	0.38	37.33	40.90	68.46	50.34	18.79	18.79	57.09	55.21
077 VAM2-4	91	96.10	92.14	91.46	0.94	94.10	91.31	98.46	98.40	84.55	84.55	97.06	98.41
078 VAM2-5	91	32.00	-0.16	57.09	0.17	17.49	16.93	44.56	11.20	18.59	18.59	32.53	33.01
079 VAM2-6	91	42.15	8.64	66.86	0.24	24.61	25.39	51.79	16.06	23.54	23.54	36.07	38.07
080 VAM2-7	91	51.36	16.88	74.77	0.32	31.60	33.49	56.79	18.65	25.46	25.46	39.83	41.18
081 VAM2-8	91	95.78	90.40	89.32	0.93	93.31	89.76	97.82	96.77	86.59	86.59	95.63	97.77
082 VA7-34	91	-21.74	4.45	34.95	-0.36	-35.15	-43.32	79.56	-9.09	-46.81	-46.81	25.37	-39.38
083 VA7-35	91	-10.62	12.41	48.13	-0.30	-28.61	-35.84	70.28	-67.33	-76.01	-76.01	-7.84	-79.57
084 VA7-37	91	88.09	87.43	84.69	0.80	81.32	63.31	88.03	92.96	84.92	84.92	85.13	92.00
085 VA7-38	91	92.98	94.16	87.46	0.90	90.36	81.98	94.76	98.16	85.98	85.98	96.92	97.32
086 VA7-68	91	-25.52	-5.95	24.26	-0.43	-40.72	-50.05	72.83	-38.77	-38.79	-38.79	8.25	-50.37
087 VA7-37	91	-2.99	10.73	51.30	-0.30	-27.67	-35.62	-40.57	-94.53	-83.34	-83.34	-65.41	-94.85
088 VA7-71	91	87.16	84.78	81.03	0.77	79.00	57.87	82.93	85.70	86.50	86.50	78.38	88.47
089 VA5-5a	91	94.27	87.54	45.08	0.86	87.31	76.36	90.62	88.62	84.88	84.88	82.80	90.30
090 VA5-5c	91	90.98	77.64	37.30	0.72	74.88	57.03	77.89	79.24	81.00	81.00	77.24	79.73
091 VA5-5e	91	93.75	89.42	36.59	0.79	78.09	75.86	89.99	92.14	82.79	82.79	72.86	92.00
092 VA5-8pre	91	99.69	99.17	87.87	0.99	99.05	97.85	99.39	99.53	98.48	98.48	98.49	99.55
093 VA5-8	91	91.68	84.57	45.92	0.75	76.66	68.47	82.35	84.89	86.03	86.03	59.74	82.53

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
094 VA5-12b	91	93.26	92.14	53.10	0.99	98.96	93.81	84.76	86.00	93.34	93.34	96.38	84.23
095 G-0	91	-9.39	-35.95	-52.91	-0.34	-34.02	-45.13	-14.97	-22.29	-26.10	-26.10	-49.86	-24.56
096 G-1	91	-52.05	-85.68	-76.17	-0.79	-77.66	-84.89	-57.74	-77.93	-61.82	-61.82	-67.06	-82.31
097 MBr 1 Cadena	91	-38.99	-69.12	-65.73	-0.68	-67.06	-76.71	-51.90	-66.77	-69.86	-69.86	-59.88	-61.55
098 MBr 2 Anillo	91	-27.19	-66.69	-65.75	-0.53	-52.30	-62.03	-36.41	-37.40	-16.94	-16.94	-54.44	-54.48
099 UC-244	91	4.09	-35.09	-25.97	-0.27	-27.14	-38.42	-100.00	-8.49	-7.91	-7.91	-27.74	-100.00
100 UC-245	91	-14.08	-66.35	-43.69	-0.47	-46.55	-56.77	100.00	-30.86	-4.42	-4.42	-38.27	100.00
101 AG03	91	98.99	99.51	89.31	0.99	99.50	99.17	-100.00	98.68	98.58	98.58	99.50	-100.00
102 Ago4	91	97.08	99.18	94.57	0.99	98.99	99.16	100.00	75.36	91.40	91.40	94.01	99.99
103 Gna05	91	91.98	95.38	76.81	0.94	94.42	93.49	-98.62	72.64	64.35	64.35	67.11	-99.38
104 Ang5901	91	98.36	98.11	62.82	0.98	98.10	95.61	-84.62	98.59	94.90	94.90	97.87	-60.03
105 MJV60B	91	99.98	99.98	98.82	1.00	99.87	99.99	100.00	99.97	99.98	99.98	100.00	100.00
106 BSP226C	91	99.96	99.93	98.75	1.00	99.74	99.98	100.00	99.80	99.91	99.91	100.00	99.95
107 JSR137B	91	99.99	99.98	99.40	1.00	99.99	99.99	-100.00	100.00	99.99	99.99	100.00	-100.00
108 JSR165A	91	99.99	99.98	99.74	1.00	99.97	99.98	100.00	100.00	99.97	99.97	100.00	100.00
109 JDR171D	91	99.98	99.93	97.70	1.00	99.96	99.93	-99.65	99.98	99.89	99.89	99.97	-98.99
110 CRIS44	91	99.98	99.95	92.17	1.00	99.95	99.88	91.97	99.99	99.87	99.87	99.95	96.31
111 CRIS 46	91	97.81	95.45	84.56	0.97	97.25	95.97	100.00	97.54	77.38	77.38	94.21	100.00
112 CRIS 47	91	94.20	93.95	81.27	0.95	94.98	91.54	99.89	97.38	62.78	62.78	89.67	99.99
113 CRIS 48	91	97.84	95.27	83.34	0.97	97.17	95.90	20.14	97.41	76.40	76.40	93.93	-31.84
114 CRIS 49	91	94.26	93.71	79.81	0.94	94.84	91.40	99.89	97.24	61.31	61.31	89.19	99.98
115 CRIS 105	91	99.84	99.86	91.33	1.00	99.89	99.83	-96.91	99.94	99.49	99.49	99.84	-96.70
116 CRIS 109	91	99.87	99.85	96.04	1.00	99.91	99.87	99.96	99.95	99.49	99.49	99.86	99.98
117 CRIS 110	91	99.88	99.84	94.84	1.00	99.91	99.86	99.93	99.95	99.52	99.52	99.86	99.98
118 CRIS 111	91	99.75	99.81	93.04	1.00	99.85	99.76	100.00	99.86	99.50	99.50	99.69	100.00
119 CRIS 112	91	99.77	99.80	90.96	1.00	99.84	99.75	99.83	99.86	99.54	99.54	99.68	99.94
120 CRIS 116	91	99.72	99.73	89.85	1.00	99.77	99.70	100.00	99.91	99.41	99.41	99.83	100.00
121 CRIS 119	91	99.75	99.72	86.89	1.00	99.76	99.68	99.91	99.91	99.46	99.46	99.83	99.95
122 CRIS 130	91	99.73	99.72	89.03	1.00	99.76	99.69	99.92	99.91	99.39	99.39	99.82	99.95
123 CRIS 131	91	99.92	99.91	95.14	1.00	99.94	99.92	-100.00	99.91	99.90	99.90	99.95	-100.00

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
124 CRIS 135	91	99.84	99.86	90.61	1.00	99.89	99.83	95.24	99.94	99.47	99.47	99.83	94.54
125 CRIS 140	91	99.87	99.84	95.71	1.00	99.91	99.87	99.96	99.95	99.47	99.47	99.85	99.98
126 CRIS 135	91	99.75	99.80	92.46	1.00	99.84	99.76	100.00	99.85	99.49	99.49	99.67	100.00
127 CRIS 142	91	99.95	99.94	93.89	1.00	99.96	99.94	86.48	99.97	99.90	99.90	99.97	97.40
128 CRIS 143	91	99.95	99.94	94.82	1.00	99.96	99.94	99.97	99.97	99.90	99.90	99.97	99.99
129 CRIS 147	91	99.95	99.94	95.18	1.00	99.96	99.94	99.97	99.97	99.91	99.91	99.98	99.99
130 CRIS 148	91	99.96	99.93	97.25	1.00	99.96	99.95	99.98	99.97	99.89	99.89	99.98	99.99
131 CRIS 149	91	99.96	99.93	97.67	1.00	99.97	99.96	99.98	99.97	99.89	99.89	99.98	99.99
132 CRIS 153	91	99.91	99.88	92.95	1.00	99.90	99.90	100.00	99.95	99.90	99.90	99.97	100.00
133 Fer 10	91	47.40	50.90	57.16	0.60	60.21	60.37	-100.00	65.93	-40.73	-40.73	54.23	-100.00
134 Fer 16	91	93.24	90.69	69.03	0.92	92.32	86.36	-42.05	95.69	34.53	34.53	86.65	-56.46
135 Fer 19	91	95.69	93.17	81.20	0.94	94.37	90.34	97.28	94.13	29.02	29.02	84.60	94.08
136 Fer 25	91	48.06	47.74	49.23	0.58	57.56	59.07	94.94	63.78	-41.79	-41.79	51.56	99.75
137 Fer 26	91	63.83	59.21	67.68	0.67	67.30	69.74	79.89	51.81	-48.08	-48.08	46.29	56.82
138 Fer 29	91	19.83	23.38	71.09	-0.19	-12.94	-22.68	100.00	53.94	-49.15	-49.15	38.21	100.00
139 Fer 32	91	98.66	96.91	65.60	0.98	98.31	97.81	-100.00	98.40	94.55	94.55	97.45	-100.00
140 Fer 33	91	98.56	96.70	69.53	0.98	98.33	97.87	98.23	98.17	93.90	93.90	97.29	99.13
141 SLA 32	91	84.77	84.38	70.00	0.81	83.82	78.55	100.00	87.00	88.22	88.22	88.82	100.00
142 SLA 33	91	87.24	80.84	85.94	0.85	86.73	82.90	93.31	86.47	86.30	86.30	90.49	92.16
143 AR 1	91	99.92	99.90	95.65	1.00	99.94	99.90	-100.00	99.96	99.71	99.71	99.90	-100.00
144 AR 2	91	99.91	99.90	96.38	1.00	99.94	99.90	99.95	99.96	99.67	99.67	99.90	99.98
145 AR 3	91	99.91	99.90	96.67	1.00	99.94	99.90	99.95	99.96	99.68	99.68	99.90	99.98

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
1	92	100.00	63.17	44.97	0.55	55.15	78.34	65.24	74.72	56.48	56.48	78.41	70.74
2	92	100.00	-59.70	-39.80	-0.70	-70.99	-40.85	-77.96	-90.85	-39.57	-39.57	-87.20	-88.12
3	92	100.00	-57.35	-9.36	-0.61	-62.63	-23.95	-56.48	-13.79	-14.55	-14.55	-42.77	-48.16
4	92	100.00	96.84	81.50	0.93	93.21	97.59	96.48	93.76	96.58	96.58	97.78	95.31
5	92	100.00	97.71	80.06	0.97	97.01	98.42	97.04	96.73	95.03	95.03	98.74	97.39
6	92	100.00	41.61	59.31	0.24	23.82	66.59	40.72	2.61	37.45	37.45	45.52	7.30
7	92	100.00	8.87	4.37	-0.07	-6.16	42.07	-2.44	-23.16	27.69	27.69	0.94	-12.05
8	92	100.00	-37.62	-31.35	-0.55	-55.61	-28.64	-46.36	-25.83	-30.40	-30.40	-34.38	-38.42
9	92	100.00	45.45	23.42	0.16	16.48	50.57	18.81	44.04	60.48	60.48	20.12	31.31
10	92	100.00	99.18	83.79	0.98	98.39	98.90	97.51	93.66	99.67	99.67	98.99	97.68
11	92	100.00	99.42	83.20	0.98	98.46	98.93	97.47	95.23	99.77	99.77	99.17	98.34
12	92	100.00	98.25	81.32	0.86	87.45	97.13	92.78	93.49	99.50	99.50	94.67	91.51
13	92	100.00	97.80	80.70	0.69	72.02	95.52	86.73	89.27	99.46	99.46	87.36	82.57
14	92	100.00	99.48	81.02	0.99	99.28	99.74	99.48	98.90	99.80	99.80	99.83	99.70
15	92	100.00	94.82	55.11	0.92	93.02	94.04	92.43	90.09	93.67	93.67	92.75	93.90
16	92	100.00	95.11	60.54	0.89	90.02	91.76	85.50	73.48	93.57	93.57	84.72	85.45
17	92	100.00	-23.36	-5.89	-0.17	-15.51	0.65	-34.20	-63.58	-17.46	-17.46	-67.46	-45.70
0018a	92	100.00	90.60	64.97	0.86	86.36	86.66	82.37	93.73	86.12	86.12	84.91	93.47
19	92	100.00	89.44	75.60	0.72	73.39	83.58	98.34	95.32	91.09	91.09	97.06	79.94
20	92	100.00	-32.40	-33.96	-0.48	-48.47	-0.31	-40.79	-28.36	-9.77	-9.77	-17.12	-37.81
21	92	100.00	-72.29	-21.19	-0.72	-73.60	-47.98	-71.84	-37.78	-32.39	-32.39	-59.35	-67.18
22	92	99.99	-57.51	8.03	-0.52	-53.79	-28.53	-50.89	-8.94	-32.80	-32.80	-25.96	-28.54
23	92	100.00	-43.55	-13.46	-0.36	-37.20	-6.32	-40.48	-4.62	-33.21	-33.21	-17.27	-21.55
24	92	100.00	-59.90	-4.20	-0.47	-49.28	-40.74	-69.08	-41.97	-36.00	-36.00	-49.30	-55.84
0025a	92	99.98	-51.90	20.94	-0.30	-31.83	-3.15	-31.77	15.20	-8.01	-8.01	11.73	-1.63
0026a	92	99.96	-72.05	26.68	-0.46	-48.69	-27.82	-55.10	-13.27	-23.21	-23.21	-21.10	-30.13
0027a	92	99.99	-27.94	16.63	-0.06	-7.31	7.22	-18.34	14.02	-3.41	-3.41	-3.57	2.76
28	92	100.00	87.19	57.46	0.86	86.82	92.50	83.52	89.89	91.11	91.11	87.35	91.47
29	92	100.00	90.79	81.75	0.95	95.57	92.11	95.64	94.75	91.24	91.24	92.62	96.71
30	92	100.00	92.72	59.21	0.97	97.72	92.71	98.37	98.31	97.26	97.26	97.56	99.15
0031a	92	99.99	-29.88	-0.68	-0.02	-2.84	6.49	-13.00	8.46	23.04	23.04	28.74	20.67

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0031c	92	100.00	-46.59	-39.89	-0.60	-60.07	-34.96	-58.11	-54.43	-32.57	-32.57	-52.43	-52.51
32	92	99.99	-63.57	-3.65	-0.51	-53.35	-49.73	-71.84	-47.89	-47.02	-47.02	-56.10	-56.78
0033a	92	99.95	11.60	52.02	0.93	90.68	73.12	4.58	53.72	23.24	23.24	70.00	28.39
0033b	92	99.80	-9.32	89.23	0.36	35.98	36.56	22.96	19.48	22.36	22.36	20.68	35.10
0033c	92	99.99	93.18	95.18	0.95	95.55	94.23	95.46	96.95	94.46	94.46	95.07	97.93
0034a	92	99.97	73.18	32.69	0.93	92.99	94.43	83.92	86.35	76.01	76.01	93.30	88.89
0034b	92	99.97	70.25	64.00	0.95	94.28	95.70	86.80	87.95	73.69	73.69	94.97	90.04
0035a	92	99.97	-65.83	8.15	-0.50	-51.71	-29.78	-64.34	-25.15	-17.18	-17.18	-27.53	-46.77
0035b	92	99.96	-71.40	39.52	-0.45	-47.82	-20.90	-54.61	-11.18	2.02	2.02	-10.29	-31.91
0035c	92	100.00	64.28	65.85	0.76	76.16	80.12	71.57	91.26	80.88	80.88	73.09	86.75
36	92	97.92	-74.96	-0.92	-0.48	-49.88	-29.75	-58.91	-50.61	-65.37	-65.37	-50.57	-48.50
37	92	100.00	-73.00	-49.94	-0.69	-69.06	-59.81	-85.54	-54.57	-88.26	-88.26	-29.32	-70.79
38	92	100.00	97.83	91.57	0.97	97.67	97.08	97.57	99.25	98.99	98.99	99.61	99.17
39	92	100.00	89.20	77.28	0.68	69.28	82.27	98.30	95.07	91.25	91.25	96.30	76.37
40	92	99.99	92.45	97.48	0.86	85.97	88.30	91.03	94.77	92.34	92.34	96.10	96.29
41	92	100.00	87.31	96.25	0.50	47.76	63.63	74.68	92.27	91.71	91.71	90.29	91.08
42	92	100.00	70.89	92.53	0.38	35.40	51.62	61.91	87.40	85.88	85.88	85.01	85.80
43	92	100.00	99.96	98.68	1.00	99.97	99.97	99.98	99.98	99.94	99.94	99.98	99.99
44	92	100.00	83.74	95.55	0.79	79.03	67.58	60.52	63.40	88.93	88.93	74.47	74.87
45	92	100.00	14.36	53.58	-0.01	1.99	6.02	-3.31	38.97	50.51	50.51	37.58	20.97
46	92	100.00	72.31	91.59	0.37	37.75	49.69	-9.52	78.62	80.15	80.15	61.13	22.20
47	92	100.00	71.33	41.27	0.07	5.94	45.53	1.14	70.64	83.82	83.82	67.25	41.68
48	92	100.00	15.47	9.56	-0.26	-27.14	-5.28	-48.69	-59.63	52.67	52.67	-54.03	-62.06
49	92	99.99	-32.22	34.42	-0.12	-14.24	-1.45	-3.39	38.79	-0.52	-0.52	-6.58	25.69
50	92	100.00	94.69	59.50	0.94	94.89	94.90	95.92	97.71	95.72	95.72	98.34	98.26
51	92	99.98	17.69	79.59	-0.32	-34.74	-8.18	-15.37	44.34	36.51	36.51	37.88	32.35
52	92	100.00	99.47	98.97	0.99	98.80	98.94	99.29	99.70	99.73	99.73	99.68	99.78
53	92	100.00	10.85	20.04	0.01	4.59	53.61	10.88	37.68	65.84	65.84	41.01	26.90
54	92	100.00	15.49	19.41	-0.01	-2.81	3.66	-31.25	-27.94	71.68	71.68	11.32	-28.48
55	92	100.00	41.75	73.33	0.45	43.62	59.58	50.69	70.84	69.27	69.27	74.48	68.12
56	92	100.00	43.82	1.13	0.33	34.16	44.86	24.29	52.19	51.34	51.34	63.87	50.51

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
58	92	100.00	96.76	71.04	0.91	91.24	94.82	93.65	97.70	97.83	97.83	95.47	96.73
59	92	100.00	-74.09	-19.39	-0.70	-70.04	-65.10	-73.86	-73.18	-53.77	-53.77	-69.48	-80.50
60	92	100.00	-60.55	13.90	-0.67	-67.10	-58.52	-69.77	-45.89	-57.20	-57.20	-47.59	-67.54
61	92	100.00	-60.06	16.35	-0.55	-56.05	-40.40	-64.90	-10.58	-22.49	-22.49	-14.82	-68.20
62	92	99.13	-91.59	-99.99	-0.89	-88.80	60.82	-95.91	-93.45	-73.64	-73.64	-87.50	-80.63
63	92	100.00	-65.74	-49.66	-0.39	-34.75	-16.80	-51.32	-58.28	-60.08	-60.08	-34.72	-53.31
64	92	100.00	97.49	87.39	0.96	96.94	96.52	98.06	95.82	98.43	98.43	98.82	95.60
65	92	99.96	-82.54	-28.30	-0.50	-50.43	-41.42	-53.45	-64.69	-52.20	-52.20	-63.08	-57.76
66	92	99.99	73.64	67.77	0.83	83.11	84.65	85.08	87.66	76.82	76.82	77.35	84.26
67	92	99.98	38.01	96.83	0.41	42.25	59.32	76.57	72.65	80.03	80.03	77.48	77.31
68	92	100.00	-50.30	-0.26	-0.50	-51.51	-22.98	-58.39	-9.26	-22.30	-22.30	-31.56	-47.10
69	92	99.72	-47.54	35.74	0.08	7.92	18.66	-8.19	-16.88	-24.40	-24.40	-14.00	-0.46
70	92	99.92	-70.46	-51.23	-0.37	-36.33	-9.11	-42.16	-61.67	-52.94	-52.94	-41.17	-43.07
0070a	92	99.02	-71.94	-44.62	-0.41	-41.37	-28.79	-54.57	-59.61	-66.47	-66.47	-55.84	-51.52
0070b	92	99.96	68.92	6.04	0.78	79.32	78.27	75.90	79.20	59.74	59.74	80.13	85.05
71	92	100.00	-25.76	-30.55	-0.10	-9.36	12.65	-22.09	-41.27	-31.55	-31.55	-33.32	-27.70
0071a	92	99.92	-70.46	-51.23	-0.37	-36.33	-9.11	-42.16	-61.67	-52.94	-52.94	-41.17	-43.07
72	92	100.00	94.09	70.04	0.95	95.07	97.31	94.91	95.52	96.06	96.06	96.70	97.11
74	92	100.00	94.29	51.83	0.90	90.57	95.59	90.85	91.42	96.49	96.49	92.70	93.91
75	92	100.00	84.29	38.70	0.85	86.34	87.88	86.07	92.91	86.89	86.89	93.11	93.55
76	92	100.00	95.52	61.23	0.97	97.11	97.24	98.29	96.62	89.78	89.78	96.95	98.86
77	92	100.00	94.57	90.12	0.98	98.26	98.63	98.84	97.22	97.31	97.31	99.05	99.30
78	92	100.00	5.98	-40.78	0.29	32.97	39.08	3.06	-71.11	6.02	6.02	-37.44	9.45
79	92	100.00	60.98	4.15	0.59	61.09	65.30	26.32	-43.43	58.48	58.48	-10.97	37.54
80	92	100.00	99.76	86.85	1.00	99.72	99.73	99.43	96.49	99.85	99.85	99.79	99.65
0080a	92	100.00	99.98	95.61	1.00	99.98	99.98	99.98	99.88	99.98	99.98	99.99	99.99
81	92	100.00	-40.57	-27.41	-0.44	-43.90	-32.56	-66.03	-68.20	-27.46	-27.46	-60.50	-50.39
0081a	92	100.00	98.59	73.34	0.98	98.23	97.83	98.93	99.11	96.58	96.58	98.70	99.35
0081b	92	100.00	82.92	38.34	0.77	78.37	78.67	76.48	79.06	80.56	80.56	77.02	85.99
0081d	92	100.00	68.86	24.55	0.67	68.26	69.42	69.41	74.84	63.12	63.12	73.40	82.54
82	92	100.00	-72.69	-38.76	-0.58	-58.19	-40.48	-86.25	-93.40	-53.93	-53.93	-70.51	-78.54

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0082a	92	100.00	95.26	64.34	0.97	96.95	96.95	96.84	97.51	96.71	96.71	99.00	99.00
0082b	92	100.00	44.10	24.26	0.60	61.75	68.88	38.65	26.92	63.40	63.40	70.20	68.03
0082c	92	100.00	43.43	10.71	0.58	60.32	66.86	39.06	32.73	66.05	66.05	75.61	69.97
83	92	100.00	99.92	87.96	1.00	99.94	99.88	99.96	99.95	99.78	99.78	99.96	99.98
84	92	100.00	99.45	72.28	0.99	99.58	99.63	99.71	99.21	99.33	99.33	99.82	99.87
85	92	100.00	99.95	91.07	1.00	99.96	99.94	99.97	99.97	99.89	99.89	99.97	99.99
86	92	100.00	99.37	71.18	0.99	99.33	99.01	99.07	98.31	98.92	98.92	99.23	99.71
0086a	92	100.00	100.00	97.63	1.00	100.00	100.00	100.00	100.00	99.99	99.99	100.00	100.00
0086b	92	100.00	99.97	91.39	1.00	99.97	99.94	99.97	99.96	99.92	99.92	99.97	99.99
0086c	92	100.00	99.97	91.39	1.00	99.97	99.94	99.97	99.96	99.92	99.92	99.97	99.99
87	92	100.00	90.51	27.29	0.93	93.79	94.79	94.97	80.44	91.36	91.36	93.48	97.11
0087a	92	100.00	99.98	93.66	1.00	99.99	99.98	99.99	99.99	99.95	99.95	99.99	100.00
0087b	92	100.00	99.56	75.94	1.00	99.71	99.68	99.83	99.46	99.33	99.33	99.73	99.92
0087c	92	100.00	99.56	75.94	1.00	99.71	99.68	99.83	99.46	99.33	99.33	99.73	99.92
88	92	100.00	99.91	97.79	1.00	99.96	99.96	99.97	99.93	99.87	99.87	99.97	99.98
89	92	99.99	97.95	82.37	0.99	98.97	98.58	99.33	99.06	96.57	96.57	99.16	99.63
90	92	100.00	99.82	97.57	1.00	99.94	99.93	99.95	99.86	99.36	99.36	99.94	99.97
91	92	100.00	99.85	93.37	1.00	99.84	99.59	99.79	99.56	99.86	99.86	99.50	99.86
92	92	100.00	99.92	98.15	1.00	99.96	99.92	99.95	99.90	99.88	99.88	99.94	99.97
93	92	100.00	99.11	62.39	0.99	99.23	99.17	99.56	99.12	98.82	98.82	99.66	99.78
94	92	100.00	100.00	99.76	1.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
96	92	99.99	88.55	24.01	0.93	93.96	93.06	94.92	89.45	80.37	80.37	92.62	97.07
97	92	100.00	25.58	-0.38	0.58	60.35	70.88	67.91	40.75	33.70	33.70	58.63	73.05
0097a	92	100.00	94.67	46.89	0.97	97.61	97.64	97.56	95.33	90.73	90.73	96.65	98.68
98	92	99.89	10.25	-26.37	0.38	39.55	40.54	40.74	30.50	3.30	3.30	46.43	59.12
99	92	99.99	14.48	1.96	0.56	59.28	66.88	47.65	21.28	13.42	13.42	34.34	61.30
0099a	92	100.00	91.33	42.37	0.97	97.15	96.87	96.09	91.57	80.77	80.77	94.14	97.73
0099b	92	99.99	14.48	1.96	0.56	59.28	66.88	47.65	21.28	13.42	13.42	34.34	61.30
0099c	92	100.00	91.33	42.37	0.97	97.15	96.87	96.09	91.57	80.77	80.77	94.14	97.73
100	92	99.99	28.94	2.72	0.56	58.21	58.64	64.32	43.65	28.55	28.55	55.07	73.75
0100a	92	100.00	94.67	48.54	0.97	97.28	96.07	97.57	95.97	88.24	88.24	97.21	98.77

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0100b	92	99.99	28.94	2.72	0.56	58.21	58.64	64.32	43.65	28.55	28.55	55.07	73.75
0100c	92	100.00	94.67	48.54	0.97	97.28	96.07	97.57	95.97	88.24	88.24	97.21	98.77
101	92	99.98	11.65	-12.07	0.33	35.87	54.88	43.60	17.22	41.58	41.58	51.23	66.11
0101a	92	100.00	99.49	74.93	1.00	99.77	99.58	99.78	99.40	98.69	98.69	99.51	99.89
0101b	92	100.00	90.01	43.14	0.95	95.68	94.64	96.14	90.11	87.95	87.95	91.94	97.50
0101c	92	100.00	92.53	37.00	0.95	95.21	95.67	96.21	93.20	92.40	92.40	96.82	98.41
102	92	100.00	32.33	23.91	0.74	75.99	83.64	66.03	38.72	46.65	46.65	58.07	77.89
0102a	92	100.00	99.68	80.67	1.00	99.92	99.89	99.88	99.55	98.89	98.89	99.72	99.94
0102b	92	100.00	94.63	59.10	0.98	98.52	98.68	97.98	94.23	91.77	91.77	96.41	98.84
0102c	92	100.00	94.21	59.30	0.98	98.47	98.59	97.85	93.78	91.06	91.06	96.38	98.75
103	92	100.00	45.91	25.50	0.73	74.99	79.03	77.83	57.71	57.95	57.95	72.88	85.40
0103a	92	100.00	99.81	83.53	1.00	99.92	99.87	99.93	99.79	99.37	99.37	99.87	99.97
0103b	92	100.00	96.05	60.17	0.98	98.45	98.26	98.75	96.53	94.02	94.02	97.83	99.28
0103c	92	100.00	96.53	64.72	0.98	98.52	98.24	98.67	97.02	94.74	94.74	98.31	99.32
104	92	100.00	18.45	-3.23	0.48	50.67	48.88	60.02	36.60	34.24	34.24	53.05	69.19
0104a	92	99.99	17.04	-3.95	0.48	50.41	48.48	57.49	35.58	26.38	26.38	55.32	68.92
0104b	92	100.00	94.64	39.56	0.96	96.88	95.30	97.35	95.00	89.79	89.79	95.57	98.47
0104c	92	100.00	94.53	38.98	0.96	96.85	95.25	97.14	94.98	87.99	87.99	95.82	98.47
105	92	100.00	3.29	-56.45	0.16	20.78	16.55	81.46	-6.24	-23.26	-23.26	12.76	40.67
106	92	100.00	50.90	11.18	0.67	68.34	61.57	70.37	60.00	39.93	39.93	69.37	80.27
0106a	92	100.00	97.53	58.98	0.98	98.13	96.75	98.61	98.22	96.39	96.39	98.73	99.38
107	92	100.00	92.72	59.21	0.97	97.72	92.71	98.37	98.31	97.26	97.26	97.56	99.15
108	92	99.63	18.39	47.85	0.36	35.52	55.88	42.84	25.97	42.23	42.23	50.41	48.48
109	92	100.00	69.09	64.03	0.89	90.26	90.06	88.72	78.27	90.54	90.54	89.29	94.09
0109a	92	100.00	99.00	83.23	0.99	99.49	99.41	99.50	99.28	99.55	99.55	99.52	99.85
0109b	92	100.00	99.96	93.32	1.00	99.97	99.94	99.97	99.96	99.97	99.97	99.98	99.99
0109c	92	100.00	98.99	91.23	0.99	99.54	99.44	99.62	99.63	99.60	99.60	99.66	99.90
0109d	92	100.00	99.96	96.29	1.00	99.98	99.95	99.98	99.98	99.97	99.97	99.98	100.00
110	92	100.00	100.00	99.95	1.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
112	92	100.00	64.73	16.13	0.73	75.98	85.00	87.55	84.63	78.94	78.94	90.53	88.49
113	92	100.00	97.00	47.01	0.98	98.07	97.86	98.49	95.49	95.69	95.69	98.53	99.35

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
114	92	100.00	99.95	98.60	1.00	99.97	99.96	99.97	99.95	99.94	99.94	99.96	99.99
115	92	99.81	76.45	99.18	0.63	62.11	75.13	81.49	80.01	87.09	87.09	77.86	84.38
116	92	100.00	87.31	96.25	0.50	47.76	63.63	74.68	92.27	91.71	91.71	90.29	91.08
117	92	100.00	93.88	95.87	0.88	87.95	90.02	91.47	94.60	93.53	93.53	95.84	96.17
118	92	100.00	98.75	98.62	0.96	95.92	96.19	98.08	99.63	99.05	99.05	99.16	99.61
119	92	99.99	92.01	89.65	0.76	76.25	65.36	81.64	94.05	95.02	95.02	77.15	93.03
121	92	99.99	50.87	87.21	0.21	18.67	28.62	28.95	37.49	71.03	71.03	44.73	51.55
122	92	100.00	70.89	92.53	0.38	35.40	51.62	61.91	87.40	85.88	85.88	85.01	85.80
123	92	99.99	44.69	96.58	0.26	22.29	55.00	73.95	75.96	79.00	79.00	85.65	76.88
124	92	100.00	65.28	93.92	0.14	10.51	23.62	72.95	70.30	62.89	62.89	80.70	62.83
125	92	100.00	98.35	80.94	1.00	99.97	99.97	88.86	98.72	98.95	98.95	99.94	95.90
126	92	99.77	62.24	93.06	0.44	42.05	55.25	62.23	76.07	71.32	71.32	68.89	79.80
127	92	100.00	93.56	92.61	0.91	91.40	91.08	87.05	96.04	95.05	95.05	94.77	90.42
129	92	99.99	92.45	97.48	0.86	85.97	88.30	91.03	94.77	92.34	92.34	96.10	96.29
131	92	99.88	80.16	31.37	0.79	80.03	78.25	81.14	84.29	72.01	72.01	69.61	86.13
132	92	99.92	53.71	31.42	0.72	72.72	79.92	75.91	72.37	63.37	63.37	81.79	79.86
133	92	99.99	58.16	23.97	0.66	66.85	80.69	71.02	77.19	60.35	60.35	73.46	77.62
134	92	100.00	44.05	45.94	0.67	69.46	75.73	78.14	76.89	58.85	58.85	85.52	80.74
135	92	99.97	73.12	0.01	0.56	57.89	66.74	61.64	75.12	69.08	69.08	39.59	69.63
136	92	100.00	98.31	69.96	0.98	98.04	97.62	98.30	99.02	95.59	95.59	96.84	99.02
137	92	100.00	38.76	3.93	0.65	67.88	66.33	49.28	59.70	68.06	68.06	80.20	67.11
138	92	100.00	59.57	30.27	0.74	75.01	80.16	67.20	64.62	63.60	63.60	74.43	74.62
139	92	99.96	66.12	53.92	0.84	84.76	88.39	86.21	86.47	63.03	63.03	86.92	90.34
140	92	100.00	98.66	65.97	0.99	99.21	99.04	99.47	99.64	96.73	96.73	99.52	99.76
141	92	100.00	91.05	31.77	0.95	96.22	95.99	97.21	85.98	92.05	92.05	98.18	96.58
142	92	100.00	97.16	57.61	0.98	98.12	97.86	97.14	98.60	96.05	96.05	98.55	99.40
143	92	100.00	71.23	13.73	0.79	80.61	81.75	81.55	34.07	63.03	63.03	77.92	82.19
144	92	100.00	80.14	1.41	0.84	85.99	86.48	89.47	73.41	65.31	65.31	90.98	93.87
145	92	100.00	1.82	-2.14	0.31	34.90	61.41	15.07	-18.85	28.17	28.17	64.89	60.25
147	92	100.00	57.63	22.60	0.69	71.32	75.17	68.12	29.96	63.63	63.63	71.91	76.65
148	92	100.00	70.02	10.55	0.77	78.98	81.44	80.79	70.95	65.86	65.86	87.94	91.73

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
149	92	100.00	91.75	34.16	0.96	96.26	96.10	97.22	87.86	94.57	94.57	98.27	97.13
150	92	100.00	99.67	84.21	1.00	99.82	99.77	99.90	99.62	99.57	99.57	99.88	99.96
151	92	100.00	93.23	35.33	0.96	96.34	95.50	93.09	87.52	95.94	95.94	98.40	97.69
152	92	100.00	84.55	36.45	0.91	92.29	95.07	90.70	67.31	89.03	89.03	95.31	96.40
153	92	100.00	97.00	47.01	0.98	98.07	97.86	98.49	95.49	95.69	95.69	98.53	99.35
154	92	100.00	97.57	83.35	0.98	98.49	98.35	98.19	97.71	96.29	96.29	98.64	99.40
155	92	100.00	97.32	73.88	0.98	98.53	98.32	98.80	95.49	95.48	95.48	98.61	99.37
156	92	100.00	95.47	56.10	0.97	97.26	97.05	97.11	85.78	95.32	95.32	95.88	97.95
157	92	100.00	96.81	54.82	0.97	97.36	97.13	96.85	88.33	96.36	96.36	97.12	98.43
158	92	100.00	96.28	73.23	0.98	98.43	98.33	98.71	93.96	94.22	94.22	98.43	99.14
1a00	93	-90.09	-89.26	-84.59	-0.84	-84.40	-88.06	-83.40	-89.18	-85.71	-85.71	-78.99	-78.32
1a01	93	-90.50	-89.31	-77.28	-0.88	-87.94	-89.20	-84.42	-91.66	-84.28	-84.28	-86.25	-89.50
1a02	93	-90.97	-91.06	-76.71	-0.88	-88.05	-89.12	-85.40	-93.50	-88.17	-88.17	-88.94	-91.24
1a03	93	-90.50	-89.31	-77.28	-0.88	-87.94	-89.20	-84.42	-91.66	-84.28	-84.28	-86.25	-89.50
1a04	93	-91.16	-87.77	-65.04	-0.90	-89.92	-89.96	-91.00	-94.28	-85.19	-85.19	-95.03	-95.23
1a05	93	-90.93	-87.82	-68.04	-0.90	-90.71	-90.12	-89.13	-92.77	-81.36	-81.36	-92.33	-94.53
1a06	93	-91.16	-87.77	-65.04	-0.90	-89.92	-89.96	-91.00	-94.28	-85.19	-85.19	-95.03	-95.23
1a07	93	-92.87	-92.14	-84.50	-0.91	-91.16	-93.15	-87.39	-92.90	-87.20	-87.20	-89.24	-89.36
1a08	93	-93.26	-93.29	-84.96	-0.93	-93.03	-91.87	-87.44	-94.25	-90.54	-90.54	-89.75	-90.81
1a09	93	-92.87	-92.14	-84.50	-0.91	-91.16	-93.15	-87.39	-92.90	-87.20	-87.20	-89.24	-89.36
1a10	93	-94.77	-94.81	-86.56	-0.97	-96.88	-96.12	-92.49	-96.70	-92.57	-92.57	-96.43	-95.83
1a11	93	-94.95	-93.90	-84.19	-0.95	-94.96	-96.03	-92.00	-95.38	-88.41	-88.41	-95.62	-94.88
1a12	93	-94.77	-94.81	-86.56	-0.97	-96.88	-96.12	-92.49	-96.70	-92.57	-92.57	-96.43	-95.83
1a13	93	-92.74	-92.29	-83.49	-0.89	-88.79	-92.30	-86.88	-95.87	-84.99	-84.99	-88.49	-91.09
1a14	93	-93.22	-93.05	-81.69	-0.89	-89.65	-91.71	-87.50	-96.57	-89.40	-89.40	-89.82	-92.16
1a15	93	-92.74	-92.29	-83.49	-0.89	-88.79	-92.30	-86.88	-95.87	-84.99	-84.99	-88.49	-91.09
1b00	93	42.88	15.55	2.18	0.46	48.31	16.62	35.73	16.85	-28.54	-28.54	19.40	45.85
1b01	93	41.07	15.24	23.18	0.35	37.03	11.42	15.75	-8.53	-28.70	-28.70	-28.08	-0.88
1b02	93	38.86	6.42	24.51	0.35	36.61	11.78	9.76	-21.97	-41.93	-41.93	-39.91	-10.94
1b03	93	41.07	15.24	23.18	0.35	37.03	11.42	15.75	-8.53	-28.70	-28.70	-28.08	-0.88
1b04	93	37.90	22.48	45.20	0.27	28.60	7.59	-11.95	-24.96	-29.42	-29.42	-64.90	-36.98

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
1b05	93	39.06	21.88	40.82	0.23	24.61	6.73	-6.18	-18.95	-21.41	-21.41	-58.57	-35.98
1b06	93	37.90	22.48	45.20	0.27	28.60	7.59	-11.95	-24.96	-29.42	-29.42	-64.90	-36.98
1b07	93	27.90	-0.84	2.48	0.20	22.16	-12.29	11.80	-11.28	-35.49	-35.49	-33.19	5.37
1b08	93	25.22	-8.54	0.88	0.08	10.07	-3.44	8.77	-22.52	-48.71	-48.71	-37.48	-3.01
1b09	93	27.90	-0.84	2.48	0.20	22.16	-12.29	11.80	-11.28	-35.49	-35.49	-33.19	5.37
1b10	93	12.64	-21.63	-5.18	-0.31	-30.02	-39.34	-20.03	-45.07	-55.77	-55.77	-75.76	-38.51
1b11	93	10.92	-14.07	3.55	-0.08	-6.59	-38.28	-16.30	-33.28	-39.70	-39.70	-72.56	-32.16
1b12	93	12.64	-21.63	-5.18	-0.31	-30.02	-39.34	-20.03	-45.07	-55.77	-55.77	-75.76	-38.51
1b13	93	28.82	-1.58	5.90	0.31	33.66	-6.28	9.09	-41.19	-30.00	-30.00	-37.02	-8.40
1b14	93	25.49	-6.71	11.52	0.28	29.86	-2.41	3.48	-49.46	-45.92	-45.92	-43.98	-15.73
1b15	93	28.82	-1.58	5.90	0.31	33.66	-6.28	9.09	-41.19	-30.00	-30.00	-37.02	-8.40
1c00	93	14.03	5.37	-27.06	0.22	24.17	-12.02	-11.17	-34.78	-23.67	-23.67	-22.41	-2.44
1c01	93	11.88	5.06	-6.31	0.09	10.79	-17.22	-31.60	-55.01	-23.80	-23.80	-61.34	-48.41
1c02	93	9.27	-3.87	-4.91	0.09	10.31	-16.86	-36.96	-63.82	-37.48	-37.48	-69.04	-55.68
1c03	93	11.88	5.06	-6.31	0.09	10.79	-17.22	-31.60	-55.01	-23.80	-23.80	-61.34	-48.41
1c04	93	8.16	12.51	18.58	0.00	1.37	-20.94	-54.03	-65.48	-24.31	-24.31	-83.38	-71.80
1c05	93	9.51	11.88	13.33	-0.04	-2.92	-21.77	-49.86	-61.93	-16.25	-16.25	-79.98	-71.40
1c06	93	8.16	12.51	18.58	0.00	1.37	-20.94	-54.03	-65.48	-24.31	-24.31	-83.38	-71.80
1c07	93	-3.05	-11.10	-26.78	-0.07	-5.51	-39.03	-35.06	-56.87	-30.76	-30.76	-64.60	-43.43
1c08	93	-5.93	-18.64	-28.26	-0.19	-17.75	-31.23	-37.71	-64.14	-44.56	-44.56	-67.42	-49.93
1c09	93	-3.05	-11.10	-26.78	-0.07	-5.51	-39.03	-35.06	-56.87	-30.76	-30.76	-64.60	-43.43
1c10	93	-18.77	-31.20	-33.74	-0.54	-53.01	-60.72	-59.49	-76.75	-51.85	-51.85	-88.83	-72.66
1c11	93	-20.45	-23.99	-25.78	-0.34	-33.32	-59.92	-57.00	-70.49	-35.03	-35.03	-87.21	-69.16
1c12	93	-18.77	-31.20	-33.74	-0.54	-53.01	-60.72	-59.49	-76.75	-51.85	-51.85	-88.83	-72.66
1c13	93	-2.05	-11.82	-23.57	0.05	6.96	-33.77	-37.52	-74.89	-25.13	-25.13	-67.18	-53.95
1c14	93	-5.64	-16.85	-18.15	0.01	2.75	-30.29	-42.25	-79.08	-41.64	-41.64	-71.53	-58.94
1c15	93	-2.05	-11.82	-23.57	0.05	6.96	-33.77	-37.52	-74.89	-25.13	-25.13	-67.18	-53.95
1d00	93	-12.58	-28.80	-52.87	0.04	8.45	-27.02	46.52	-22.81	-50.67	-50.67	13.85	-18.14
1d01	93	-14.73	-29.09	-35.75	-0.09	-5.34	-31.86	33.50	-45.33	-50.88	-50.88	-33.13	-59.71
1d02	93	-17.30	-37.04	-34.51	-0.09	-5.82	-31.53	27.06	-55.61	-61.25	-61.25	-44.52	-65.85
1d03	93	-14.73	-29.09	-35.75	-0.09	-5.34	-31.86	33.50	-45.33	-50.88	-50.88	-33.13	-59.71

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
1d04	93	-18.39	-22.07	-12.22	-0.17	-14.70	-35.29	4.44	-57.95	-51.72	-51.72	-68.09	-79.00
1d05	93	-17.07	-22.67	-17.49	-0.21	-18.87	-36.05	14.48	-53.46	-45.03	-45.03	-62.10	-78.49
1d06	93	-18.39	-22.07	-12.22	-0.17	-14.70	-35.29	4.44	-57.95	-51.72	-51.72	-68.09	-79.00
1d07	93	-28.97	-43.13	-52.65	-0.24	-21.36	-51.41	28.58	-47.54	-56.32	-56.32	-38.05	-55.56
1d08	93	-31.59	-49.20	-53.80	-0.35	-32.85	-44.56	25.41	-56.01	-66.32	-66.32	-42.19	-61.09
1d09	93	-28.97	-43.13	-52.65	-0.24	-21.36	-51.41	28.58	-47.54	-56.32	-56.32	-38.05	-55.56
1d10	93	-42.82	-58.68	-57.97	-0.65	-63.64	-69.66	-2.86	-71.24	-71.57	-71.57	-78.05	-79.65
1d11	93	-44.24	-53.33	-51.87	-0.49	-46.86	-69.01	3.36	-63.59	-59.70	-59.70	-75.06	-76.79
1d12	93	-42.82	-58.68	-57.97	-0.65	-63.64	-69.66	-2.86	-71.24	-71.57	-71.57	-78.05	-79.65
1d13	93	-28.05	-43.73	-50.13	-0.13	-9.18	-46.81	27.21	-68.67	-51.96	-51.96	-41.71	-64.37
1d14	93	-31.33	-47.79	-45.77	-0.16	-13.35	-43.73	21.12	-73.81	-64.26	-64.26	-48.39	-68.53
1d15	93	-28.05	-43.73	-50.13	-0.13	-9.18	-46.81	27.21	-68.67	-51.96	-51.96	-41.71	-64.37
1e00	93	27.78	7.93	-27.82	0.06	7.88	-39.42	34.51	6.67	7.91	7.91	-14.66	28.81
1e01	93	25.75	7.62	-7.12	-0.07	-5.92	-43.80	14.09	-18.64	7.83	7.83	-56.41	-20.43
1e02	93	23.27	-1.31	-5.72	-0.08	-6.40	-43.51	8.13	-31.36	-7.27	-7.27	-64.81	-29.73
1e03	93	25.75	7.62	-7.12	-0.07	-5.92	-43.80	14.09	-18.64	7.83	7.83	-56.41	-20.43
1e04	93	22.21	15.03	17.79	-0.16	-15.26	-46.87	-13.28	-33.80	7.43	7.43	-80.93	-52.31
1e05	93	23.50	14.41	12.53	-0.20	-19.42	-47.55	-7.89	-28.52	15.66	15.66	-77.20	-51.80
1e06	93	22.21	15.03	17.79	-0.16	-15.26	-46.87	-13.28	-33.80	7.43	7.43	-80.93	-52.31
1e07	93	11.30	-8.55	-27.54	-0.23	-21.91	-60.94	10.36	-21.16	0.37	0.37	-60.02	-14.23
1e08	93	8.45	-16.15	-29.01	-0.34	-33.37	-55.04	7.28	-31.84	-15.66	-15.66	-63.05	-22.27
1e09	93	11.30	-8.55	-27.54	-0.23	-21.91	-60.94	10.36	-21.16	0.37	0.37	-60.02	-14.23
1e10	93	-4.59	-28.86	-34.46	-0.64	-63.98	-76.17	-21.22	-52.39	-24.61	-24.61	-87.21	-53.55
1e11	93	-6.33	-21.55	-26.54	-0.48	-47.31	-75.64	-17.64	-41.79	-4.30	-4.30	-85.42	-48.39
1e12	93	-4.59	-28.86	-34.46	-0.64	-63.98	-76.17	-21.22	-52.39	-24.61	-24.61	-87.21	-53.55
1e13	93	12.29	-9.28	-24.34	-0.11	-9.75	-56.99	7.50	-49.27	6.48	6.48	-62.85	-27.42
1e14	93	8.74	-14.35	-18.94	-0.15	-13.92	-54.31	1.88	-56.67	-12.12	-12.12	-67.59	-34.04
1e15	93	12.29	-9.28	-24.34	-0.11	-9.75	-56.99	7.50	-49.27	6.48	6.48	-62.85	-27.42
2a00	93	-90.50	-90.64	-80.85	-0.88	-87.97	-87.79	-76.66	-92.35	-86.06	-86.06	-82.69	-86.42
2a01	93	-90.83	-90.46	-72.55	-0.90	-90.71	-88.98	-83.98	-93.23	-83.59	-83.59	-89.35	-92.78
2a02	93	-91.26	-91.41	-72.08	-0.90	-90.66	-88.77	-85.08	-94.69	-87.25	-87.25	-92.29	-93.88

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
2a03	93	-90.65	-88.71	-73.42	-0.90	-90.39	-89.53	-85.61	-93.88	-83.56	-83.56	-90.85	-92.89
2a04	93	-91.38	-88.17	-59.34	-0.92	-92.11	-89.66	-90.78	-95.01	-83.35	-83.35	-95.88	-96.51
2a05	93	-91.00	-87.07	-63.59	-0.92	-92.60	-90.45	-90.83	-94.30	-79.74	-79.74	-94.51	-96.11
2a06	93	-91.20	-86.29	-60.60	-0.91	-91.84	-90.18	-91.71	-95.34	-83.12	-83.12	-96.23	-96.49
2a07	93	-93.13	-92.97	-81.05	-0.93	-93.20	-93.01	-86.00	-94.64	-87.45	-87.45	-91.13	-93.15
2a08	93	-93.50	-93.75	-81.55	-0.94	-94.56	-91.61	-86.59	-95.49	-90.26	-90.26	-92.23	-93.94
2a09	93	-93.05	-92.50	-82.59	-0.94	-93.89	-93.96	-87.07	-95.07	-88.32	-88.32	-92.95	-93.38
2a10	93	-94.93	-95.10	-83.75	-0.97	-97.56	-96.01	-92.46	-97.22	-92.17	-92.17	-96.80	-97.12
2a11	93	-95.03	-94.10	-82.53	-0.96	-96.52	-96.51	-92.52	-96.59	-89.37	-89.37	-96.74	-96.71
2a12	93	-94.86	-94.78	-85.11	-0.98	-97.81	-96.56	-93.01	-97.38	-92.46	-92.46	-97.17	-97.18
2a13	93	-92.98	-93.24	-79.90	-0.91	-91.34	-92.14	-86.88	-96.75	-84.43	-84.43	-90.94	-94.09
2a14	93	-93.43	-93.34	-77.81	-0.92	-91.85	-91.44	-87.68	-97.28	-88.51	-88.51	-92.72	-94.74
2a15	93	-92.87	-92.10	-80.97	-0.91	-91.46	-92.71	-88.11	-97.04	-84.82	-84.82	-92.37	-94.14
2b00	93	38.24	4.67	15.80	0.33	34.48	14.75	42.34	-15.47	-34.16	-34.16	-9.94	11.70
2b01	93	36.70	5.58	34.79	0.20	21.91	9.40	21.00	-25.94	-28.70	-28.70	-42.23	-25.32
2b02	93	34.47	0.58	35.64	0.21	22.20	10.37	15.52	-37.32	-40.22	-40.22	-55.16	-33.10
2b03	93	37.55	14.62	33.13	0.22	23.60	6.71	18.23	-25.53	-25.14	-25.14	-39.94	-20.65
2b04	93	33.84	17.16	53.65	0.13	13.65	6.05	-7.55	-37.65	-26.30	-26.30	-71.03	-53.92
2b05	93	35.85	21.52	48.61	0.09	10.40	1.86	-5.69	-30.34	-15.44	-15.44	-61.33	-48.80
2b06	93	34.81	24.91	52.24	0.14	15.42	3.35	-10.07	-36.29	-22.72	-22.72	-68.01	-49.90
2b07	93	23.01	-10.37	15.23	0.05	6.06	-14.30	16.13	-33.52	-39.25	-39.25	-47.96	-24.41
2b08	93	20.28	-15.85	13.80	-0.06	-5.45	-4.87	12.35	-41.13	-49.67	-49.67	-53.62	-30.17
2b09	93	23.61	-6.84	10.66	-0.01	0.52	-21.63	13.50	-33.29	-39.82	-39.82	-51.85	-21.67
2b10	93	7.82	-27.92	6.93	-0.44	-43.22	-40.65	-17.48	-57.36	-56.42	-56.42	-78.76	-57.82
2b11	93	6.72	-19.23	10.84	-0.28	-27.57	-46.27	-14.98	-48.58	-43.78	-43.78	-76.14	-51.73
2b12	93	8.51	-24.72	2.21	-0.48	-47.56	-46.77	-18.51	-56.42	-55.91	-55.91	-77.67	-55.46
2b13	93	24.05	-12.13	18.43	0.17	18.44	-8.32	11.90	-56.09	-30.58	-30.58	-49.52	-33.99
2b14	93	20.79	-12.66	23.70	0.14	15.35	-3.84	6.65	-61.94	-44.19	-44.19	-57.72	-39.11
2b15	93	24.86	-3.87	15.49	0.16	17.68	-12.19	9.63	-55.28	-28.29	-28.29	-48.37	-28.97
2c00	93	8.55	-5.51	-13.90	0.06	7.89	-13.91	-3.57	-60.66	-29.71	-29.71	-50.72	-39.27
2c01	93	6.76	-4.60	6.37	-0.07	-5.77	-19.19	-26.75	-67.13	-24.06	-24.06	-72.13	-65.92

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
2c02	93	4.22	-9.58	7.34	-0.06	-5.47	-18.24	-31.93	-73.44	-35.91	-35.91	-79.35	-70.39
2c03	93	7.75	4.53	4.50	-0.05	-4.00	-21.79	-29.32	-66.72	-20.24	-20.24	-70.79	-62.86
2c04	93	3.51	7.12	29.12	-0.14	-14.21	-22.41	-50.96	-73.54	-21.41	-21.41	-87.37	-81.19
2c05	93	5.78	11.61	22.76	-0.18	-17.43	-26.36	-49.54	-69.51	-10.32	-10.32	-82.57	-78.68
2c06	93	4.60	15.14	27.32	-0.13	-12.45	-24.97	-52.76	-72.71	-17.62	-17.62	-85.91	-79.14
2c07	93	-8.27	-20.32	-14.47	-0.22	-21.64	-40.75	-31.25	-71.42	-34.91	-34.91	-75.31	-65.33
2c08	93	-11.11	-25.59	-15.90	-0.33	-32.31	-32.51	-34.69	-75.44	-45.78	-45.78	-78.47	-68.70
2c09	93	-7.64	-16.88	-19.00	-0.28	-26.85	-46.87	-33.49	-71.17	-35.37	-35.37	-77.44	-63.49
2c10	93	-23.44	-37.03	-22.59	-0.63	-63.10	-61.69	-57.86	-83.28	-52.78	-52.78	-90.90	-83.03
2c11	93	-24.49	-28.83	-18.82	-0.51	-51.06	-65.81	-56.05	-79.11	-39.44	-39.44	-89.66	-80.10
2c12	93	-22.79	-34.02	-27.03	-0.66	-66.28	-66.16	-58.45	-82.78	-52.15	-52.15	-90.39	-81.85
2c13	93	-7.18	-22.01	-11.24	-0.10	-9.37	-35.57	-35.17	-82.79	-25.97	-25.97	-76.25	-70.95
2c14	93	-10.58	-22.53	-5.76	-0.13	-12.51	-31.58	-39.72	-85.38	-40.04	-40.04	-80.69	-73.71
2c15	93	-6.32	-13.97	-14.22	-0.11	-10.15	-38.94	-37.06	-82.32	-23.45	-23.45	-75.61	-67.91
2d00	93	-18.14	-38.56	-42.25	-0.11	-8.26	-28.79	60.30	-51.27	-54.97	-54.97	-15.50	-51.36
2d01	93	-19.87	-37.78	-24.21	-0.24	-21.61	-33.69	44.70	-58.93	-50.67	-50.67	-46.72	-73.74
2d02	93	-22.30	-41.99	-23.30	-0.24	-21.33	-32.81	38.89	-66.63	-59.78	-59.78	-58.97	-77.41
2d03	93	-18.92	-29.69	-25.97	-0.22	-19.91	-36.06	39.23	-58.78	-47.94	-47.94	-44.65	-71.51
2d04	93	-22.98	-27.30	-1.09	-0.31	-29.58	-36.64	16.08	-66.93	-48.91	-48.91	-73.76	-85.95
2d05	93	-20.81	-23.06	-7.90	-0.34	-32.56	-40.21	17.83	-62.13	-39.86	-39.86	-64.78	-84.03
2d06	93	-21.94	-19.63	-3.05	-0.30	-27.93	-38.95	10.40	-66.15	-46.11	-46.11	-71.03	-84.49
2d07	93	-33.81	-50.61	-42.73	-0.38	-36.42	-52.90	40.15	-64.11	-59.04	-59.04	-52.14	-73.30
2d08	93	-36.33	-54.64	-43.92	-0.47	-45.97	-45.70	36.18	-69.05	-66.88	-66.88	-57.51	-76.07
2d09	93	-33.25	-47.91	-46.46	-0.43	-41.12	-58.14	35.66	-64.08	-59.60	-59.60	-55.89	-72.03
2d10	93	-46.83	-62.92	-49.35	-0.73	-71.87	-70.45	7.39	-78.81	-71.86	-71.86	-80.81	-87.36
2d11	93	-47.69	-57.04	-46.31	-0.63	-62.02	-73.78	9.40	-73.74	-62.69	-62.69	-78.41	-85.15
2d12	93	-46.29	-60.80	-52.84	-0.75	-74.41	-74.07	3.84	-78.34	-71.58	-71.58	-79.85	-86.55
2d13	93	-32.84	-51.92	-40.00	-0.27	-25.04	-48.40	36.81	-78.00	-52.21	-52.21	-53.62	-77.79
2d14	93	-35.86	-52.31	-35.27	-0.30	-27.99	-44.88	31.06	-81.31	-62.81	-62.81	-61.36	-80.04
2d15	93	-32.07	-45.59	-42.52	-0.28	-25.77	-51.34	31.56	-77.64	-50.55	-50.55	-52.63	-75.59
2e00	93	22.58	-2.93	-14.70	-0.10	-8.83	-41.03	38.32	-26.31	2.08	2.08	-47.53	-8.82

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
2e01	93	20.87	-2.02	5.55	-0.23	-22.16	-45.44	16.25	-36.20	8.18	8.18	-70.22	-43.41
2e02	93	18.42	-7.02	6.52	-0.22	-21.87	-44.65	10.76	-46.50	-4.82	-4.82	-77.83	-49.90
2e03	93	21.82	7.10	3.68	-0.21	-20.46	-47.56	13.71	-35.46	12.25	12.25	-68.79	-38.99
2e04	93	17.73	9.69	28.37	-0.30	-30.10	-48.07	-12.18	-46.63	11.04	11.04	-86.43	-66.68
2e05	93	19.93	14.15	21.98	-0.33	-33.07	-51.23	-10.33	-39.94	22.13	22.13	-81.38	-62.65
2e06	93	18.79	17.65	26.56	-0.29	-28.46	-50.12	-14.45	-45.15	14.99	14.99	-84.87	-63.33
2e07	93	6.11	-17.83	-15.27	-0.37	-36.91	-62.21	11.49	-43.10	-3.65	-3.65	-73.64	-42.51
2e08	93	3.25	-23.17	-16.70	-0.47	-46.42	-56.02	7.63	-49.92	-16.51	-16.51	-76.94	-47.38
2e09	93	6.74	-14.36	-19.78	-0.42	-41.60	-66.64	9.08	-42.59	-4.09	-4.09	-75.95	-39.82
2e10	93	-9.45	-34.78	-23.37	-0.72	-72.14	-76.82	-21.86	-64.18	-25.25	-25.25	-90.29	-69.66
2e11	93	-10.55	-26.44	-19.61	-0.62	-62.37	-79.51	-19.22	-56.38	-8.73	-8.73	-89.01	-64.86
2e12	93	-8.76	-31.72	-27.79	-0.75	-74.67	-79.75	-22.64	-63.17	-24.36	-24.36	-89.76	-67.67
2e13	93	7.20	-19.54	-12.05	-0.26	-25.58	-58.35	7.11	-63.31	6.20	6.20	-74.61	-50.72
2e14	93	3.78	-20.06	-6.58	-0.29	-28.52	-55.31	1.86	-68.31	-9.58	-9.58	-79.27	-54.86
2e15	93	8.06	-11.43	-15.02	-0.27	-26.31	-60.88	5.12	-62.34	8.98	8.98	-73.93	-46.12
2f00	93	43.99	16.27	-6.40	0.33	35.45	5.32	38.81	15.00	-25.64	-25.64	25.02	38.38
2f01	93	42.34	15.57	14.45	0.21	22.82	-0.10	14.33	-7.52	-24.80	-24.80	-15.78	-7.89
2f02	93	40.09	5.52	16.15	0.21	22.41	0.39	8.97	-22.90	-39.15	-39.15	-31.66	-19.87
2f03	93	42.34	15.57	14.45	0.21	22.82	-0.10	14.33	-7.52	-24.80	-24.80	-15.78	-7.89
2f04	93	39.28	21.17	37.58	0.12	13.72	-3.96	-11.45	-30.39	-27.75	-27.75	-61.77	-48.54
2f05	93	40.50	21.86	32.58	0.08	9.43	-4.96	-9.42	-20.89	-18.08	-18.08	-50.06	-44.63
2f06	93	39.28	21.17	37.58	0.12	13.72	-3.96	-11.45	-30.39	-27.75	-27.75	-61.77	-48.54
2f07	93	29.29	-0.14	-6.49	0.05	6.91	-23.48	13.94	-11.27	-32.78	-32.78	-18.29	-2.15
2f08	93	26.58	-8.95	-7.83	-0.07	-5.45	-14.79	10.07	-22.29	-45.38	-45.38	-23.89	-10.63
2f09	93	29.29	-0.14	-6.49	0.05	6.91	-23.48	13.94	-11.27	-32.78	-32.78	-18.29	-2.15
2f10	93	14.22	-22.14	-14.21	-0.44	-43.42	-48.66	-16.92	-46.74	-53.40	-53.40	-70.60	-46.71
2f11	93	12.56	-13.37	-5.81	-0.23	-21.81	-47.79	-13.10	-33.84	-37.49	-37.49	-62.54	-39.37
2f12	93	14.22	-22.14	-14.21	-0.44	-43.42	-48.66	-16.92	-46.74	-53.40	-53.40	-70.60	-46.71
2f13	93	30.24	-1.59	-3.14	0.17	19.21	-17.67	8.22	-40.84	-26.06	-26.06	-24.41	-15.76
2f14	93	26.87	-7.63	2.85	0.13	15.13	-13.77	3.18	-50.48	-43.00	-43.00	-35.18	-24.74
2f15	93	30.24	-1.59	-3.14	0.17	19.21	-17.67	8.22	-40.84	-26.06	-26.06	-24.41	-15.76

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
3a	93	-97.83	-96.79	-86.46	-0.97	-97.38	-98.27	-96.59	-98.62	-94.60	-94.60	-98.13	-98.41
3b	93	-34.13	-42.80	-2.61	-0.39	-40.38	-69.39	-45.10	-75.10	-68.14	-68.14	-82.71	-74.06
3c	93	-58.68	-50.73	-31.44	-0.60	-60.98	-81.58	-74.61	-90.88	-65.52	-65.52	-92.31	-90.19
3d	93	-73.61	-72.16	-56.23	-0.70	-70.16	-86.18	-27.17	-88.03	-79.44	-79.44	-84.33	-92.58
3e	93	-11.57	-14.16	32.20	-0.20	-20.54	-52.78	-39.06	-75.89	-57.84	-57.84	-78.10	-72.76
3f	93	-40.82	-23.94	3.46	-0.44	-45.33	-70.43	-71.21	-91.17	-54.59	-54.59	-90.15	-89.64
3g	93	-60.60	-53.42	-26.94	-0.57	-57.22	-77.47	-19.14	-88.46	-72.21	-72.21	-80.10	-92.19
3h	93	-24.20	-14.65	31.98	-0.20	-20.97	-55.70	-48.00	-55.01	-54.30	-54.30	-80.18	-58.75
3i	93	-68.22	-53.78	-27.17	-0.58	-57.52	-79.07	-29.32	-77.04	-69.64	-69.64	-82.01	-87.43
3j	93	-51.10	-24.41	3.22	-0.44	-45.69	-72.45	-76.24	-82.20	-50.88	-50.88	-91.14	-83.48
3k	93	-53.65	-62.34	-4.25	-0.56	-56.22	-71.15	-67.13	-86.33	-72.40	-72.40	-87.40	-77.65
3l	93	-82.92	-82.88	-57.35	-0.80	-79.26	-87.05	-56.34	-93.68	-82.43	-82.43	-88.64	-93.74
3m	93	-48.44	-48.78	-32.18	-0.69	-70.45	-89.37	-47.26	-79.96	-43.56	-43.56	-91.50	-82.34
3n	93	-39.69	-21.97	2.40	-0.57	-57.90	-83.76	-50.22	-62.87	-23.86	-23.86	-90.24	-71.04
3p	93	8.32	17.16	-29.08	0.34	35.37	3.44	-0.95	-10.30	-2.54	-2.54	5.57	18.86
3q	93	22.35	19.68	-29.83	0.18	19.93	-25.56	39.72	30.01	28.57	28.57	6.74	45.91
3r	93	12.46	-5.71	6.81	-0.24	-25.33	-40.75	-0.57	-27.70	-11.38	-11.38	-35.91	-31.73
MA1	94	-54.18	-20.41	29.89	-0.17	-20.12	-3.29	-29.60	-42.96	-87.25	-87.25	-34.16	-49.04
MA2	94	99.88	99.81	78.50	0.99	99.19	81.86	99.82	99.93	99.74	99.74	99.49	99.93
MA3	94	-73.64	-65.78	30.46	-0.75	-76.37	-75.19	-58.29	13.12	-83.39	-83.39	-76.37	-57.61
MA4	94	-52.05	-49.55	63.71	-0.49	-52.16	-57.34	-60.00	53.84	-55.49	-55.49	-81.03	-31.86
MA5	94	-60.34	-55.12	54.24	-0.59	-61.73	-64.16	-59.69	41.45	-67.72	-67.72	-80.60	-41.96
MA6	94	-67.57	-61.22	43.04	-0.68	-69.78	-70.09	-58.19	27.36	-76.62	-76.62	-76.16	-50.20
MA7	94	-9.72	3.70	56.78	-0.22	-24.86	-31.97	50.18	78.86	-13.83	-13.83	25.76	36.15
MA8	94	99.60	99.03	80.26	0.98	98.40	87.61	99.57	99.33	98.56	98.56	98.57	99.45
MA9	94	18.14	-4.84	56.54	0.33	30.86	44.19	52.86	65.57	-10.32	-10.32	47.66	69.02
MA10	94	99.94	99.48	98.76	1.00	99.86	99.81	99.96	99.96	99.11	99.11	99.91	99.98
MA11	94	-0.48	-5.83	54.93	-0.09	-12.03	-8.09	56.04	74.13	-13.05	-13.05	29.44	48.12
MA12	94	-36.16	-5.59	50.59	0.00	-3.39	15.53	-49.77	-67.20	-90.05	-90.05	-63.86	-69.43
MA13	94	-62.35	-57.21	48.52	-0.69	-70.96	-66.41	-42.49	26.94	-75.29	-75.29	-66.60	-47.77
MA14	94	-34.94	-39.18	74.82	-0.39	-42.81	-44.24	-44.66	60.57	-42.19	-42.19	-71.95	-22.37

---

---

**Anexo 3b. Cont.**

Nombre	Serie	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
MA15	94	-54.35	-52.15	58.87	-0.60	-63.11	-59.92	-41.79	38.73	-66.87	-66.87	-65.53	-40.18
MA16	94	-45.14	-45.11	67.66	-0.51	-53.76	-52.52	-45.60	50.70	-55.68	-55.68	-72.92	-32.12
017 Valproatode Cobre	94	91.88	83.44	91.00	0.94	94.69	94.02	-90.99	-95.98	98.57	98.57	46.01	-97.89
018 Valproato de Zinc	94	30.60	21.79	-28.62	0.98	97.29	94.16	-83.58	-73.33	79.65	79.65	64.29	-61.45
019 Valproato de Magnesio	94	37.37	37.62	58.52	0.98	97.21	96.11	2.32	-85.80	-6.22	-6.22	65.34	-93.58
020 Complejo CuVal2phen	94	100.00	-100.00	-100.00	1.00	100.00	79.47	54.23	97.78	92.77	92.77	99.33	96.19
021 Complejo ZnVal2phen	94	100.00	-100.00	-100.00	1.00	100.00	56.65	47.07	90.96	93.63	93.63	99.42	98.00
022 Complejo MgVal2phen	94	100.00	-99.99	-62.76	1.00	100.00	99.07	99.92	98.79	82.93	82.93	99.52	95.79

$\Delta P\%$  <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l</sup> las letras **a-l** representa los modelos discriminantes 3.1 a 3.12 respectivamente.

---