



*Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas.
Facultad de Química-Farmacia.
Departamento de Farmacia.*

Trabajo de Diploma

*Identificación "in silico" y corroboración "in vitro"
de nuevos compuestos con actividad analgésica.*

Autora: Oremia del Toro Cortés

Tutores: Dr.: Yovany Marrero Ponce

Dr. Gerardo Casañola Martín

Msc. Arellys López Sacerio

Asesor: Dr. Juan Alberto Castillo Garit

*Santa Clara.
2009.*

*La sabiduría es vida para quien la obtiene;
¡dichoso los que saben retenerla!
Proverbio 3.18*

Dedicatoria

A mis padres por traerme al mundo y luego enseñarme a vivir, a mi tía por mostrarme el camino con su infinito amor y al resto de mi familia, especialmente a mis abuelos.

A mi esposo por no faltar a su promesa de amarme en las buenas y en las malas y por brindarme su apoyo incondicional cada día de mi vida.

Agradecimientos

Es una satisfacción para mí expresar mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas de una manera u otra me han ayudado a culminar exitosamente mis estudios y este trabajo.

Quisiera agradecer especialmente a mi familia y a mi esposo por confiar en mí y por todo el apoyo y el amor que me han brindado durante todo el transcurso de mi carrera.

A mis tutores Arelys y Gerardo por su apoyo, ánimo y dirección durante el desarrollo de este trabajo.

Al Grupo de Diseño de Fármacos, especialmente a Juan Alberto por su atención y toda la ayuda que me ha brindado para el desarrollo de esta tesis.

A mis compañeros de aula especialmente a Leyanis, Zuleidys Yunier y Yamilka por estar conmigo en los momentos buenos y malos durante estos cinco años de mi vida estudiantil.

A todos muchas gracias.

Resumen

En este trabajo el objetivo fundamental es identificar “*in silico*” nuevos candidatos analgésicos a través del programa TOMOCOMD-CARDD y posterior corroboración “*in vitro*”. Con este propósito primeramente se recolecta una base de datos de la literatura de compuestos a los que se le ha reportado experimentalmente actividad analgésica para acceder al análisis y modelación confiable de la data. A través del método de selección de variables se identifican los descriptores que permiten la separación de la data en dos clases (analgésicos y no analgésicos). Empleando índices lineales estocásticos y no estocásticos basados en relaciones de enlace se obtienen modelos QSAR-ADL. Luego se seleccionó uno de los modelos obtenidos para demostrar el cumplimiento de los cinco principios de la Organización Europea para la Cooperación y el Desarrollo (OECD). En este sentido, se realiza un proceso de validación interna utilizando los métodos de Validación Cruzada (VC) y Y-Aleatoria. Además se desarrolla un estudio del Dominio de Aplicación. 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 19 compuestos de síntesis mediante técnicas electrofisiológicas y se identificaron 2 de ellos con ligera actividad agonista opioide μ . De forma general podemos concluir que el método *TOMOCOMD-CARDD* y el desarrollo de los modelos QSAR-ADL propuestos en este trabajo resultan una herramienta para la identificación de nuevos compuestos líderes con actividad analgésica.

Glosario

λ	Lambda de Wilks
$\Delta P\%$	Porcentaje de Clasificación
5-HT	Serotonina
AINEs	Antiinflamatorios no esteroides
ADL	Análisis Discriminante Lineal
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
ADT	Antidepresivos Tricíclicos
ARN	Acido Ribonucleico
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
Ec.	Ecuación
F	Fisher
FC	Función de Clasificación
FD	Función Discriminante
GIRK1 y 2	Canales de Potasio
IL-6	Interleuquina 6
<i>k</i> -MCA	Análisis de cluster de <i>k</i> -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

	Pág.
RESUMEN	
GLOSARIO	
INTRODUCCIÓN	
1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
1.1 Dolor.	5
1.2 Tipos de Dolor.	6
1.3 Fisiología del Dolor.	7
1.3. 1 Mediadores químicos.	11
1. 4 Sistema Opioide.	14
1. 4. 1 Péptidos Endógenos.	14
1.4.2 Receptores Opioides.	15
1.5 Fármacos Analgésicos	21
1.5.1 Analgésicos opiáceos.	21
1.5.1.1 Mecanismo de acción	23
1.5.1.2 Propiedades Farmacológicas.	24
1.5.1.3 Reacciones Adversas.	25
1.5.1.4 Relación Estructura Actividad	26
1. 5.2 Antiinflamatorios no esteroideos.	31
1. 5.3 Otros fármacos analgésicos.	32
1.6 Evaluación de la actividad analgésica.	34
1.6.1. Técnicas “ <i>in vitro</i> ”.	34
1.7 Método computacional y análisis quimiométrico de los datos.	35
1.7.1 Método Computacional	36

1.7.1.1	Descriptores <i>TOMOCOMD-CARDD</i> basados en relaciones entre enlaces químicos.	37
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	37
1.7.1.3	Definición de los índices cuadráticos, bilineales y lineales basados en relaciones de enlaces químicos	39
1.8	Análisis Quimiométrico de los datos	40
1.8.1	Métodos de Clasificación	41
1.8.2	Análisis Discriminante Lineal (ADL) para la Predicción de la Actividad.	42
1.8.3	Estimación de los Coeficientes.	43
1.8.4	Matriz de Clasificación.	43
1.8.5	Significación de la Función Discriminante (FD).	43
1.8.6	Criterios de Selección de Variables.	44
1.8.7	Selección del Número Óptimo de Predictores. Principio de la Parsimonia.	45
1.8.8	Análisis de Conglomerados (CA, de sus siglas en inglés, Cluster Analysis)	45
1.8.9	Validación Estadística de los Modelos QSAR.	46
1.9	Regulaciones de los Métodos QSAR	47
1.10	Métodos de Cribado Virtual Basados en Ligandos	49
MATERIALES Y METODOS		
2.1.	Ensayos <i>in silico</i>	53
2.1.1	Generalidades	53
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>).	53
2.2	Cálculo de los nuevos descriptores moleculares. <i>TOMOCOMD-CARDD</i> Software.	56

2.3. Análisis Estadístico de los Datos: Desarrollo de las Funciones Discriminantes (FDs) usando ADL.	59
2.4 Identificación/Selección “ <i>in silico</i> ” de compuestos con actividad analgésica.	61
2.5 Evaluación “ <i>in vitro</i> ” de la actividad analgésica en receptores opioides mu (μ).	61
2.5.1 Subclonaje y Transcripción “ <i>in vitro</i> ” de cDNA, clonaje de Canales GIRK1/2; Receptores Humanos μ -Opioides (hMOR) y RGS4.	61
2.5.2 Técnica Electrofisiológica “ <i>in vitro</i> ”	62
RESULTADOS Y DISCUSION	
3.1. Generalidades	63
3.2 Obtención de las series de entrenamiento y predicción.	63
3.3 Desarrollo de Modelos QSAR-ADL	66
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.	74
3.5 Estudios “ <i>in vitro</i> ” de la actividad analgésica.	75
CONCLUSIONES	78
RECOMENDACIONES	79
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	80

INTRODUCCION.

El dolor es un síntoma que ha estado ligado al hombre desde el surgimiento de la humanidad y acompaña al mismo durante todo el trayecto de su vida ya que ¿Quién no ha experimentado alguna vez la sensación dolorosa? El dolor se define como una experiencia sensorial desagradable que se asocia con una lesión tisular o que se describe como si esta hubiera ocurrido(1)

Nos encontramos dentro de los 50 millones de americanos que sufren dolor persistente, entre las 25 millones de personas que experimentan dolores agudos a consecuencia de una herida o cirugía, o dentro del 1 millón de individuos diagnosticados con cáncer cada año(2).

El dolor es la causa más frecuente de consulta medica al tener alta prevalencia y un gran impacto social por sus repercusiones en el ámbito familiar, laboral y social debido a que impide el desarrollo de las actividades cotidianas con normalidad, además de que presenta un costo económico muy elevado(3).

En la actualidad el dolor esta estrechamente vinculado a patologías de alta incidencia a nivel mundial como son el cáncer, enfermedades osteomusculares, neuropatías, infarto del miocardio entre otras, un ejemplo de ello es que el dolor agudo asociado al cáncer es la primera causa de invalidez adulta en los EE.UU,(3) afectando así de manera considerable al paciente.

Por tanto el tratamiento del dolor adquiere elevada importancia y se convierte en uno de los problemas más frecuentes en un paciente, uno de los más difíciles de evaluar y de eliminar(4).

Adicionalmente la terapéutica analgésica actual presenta muchos inconvenientes o efecto adversos. Los AINES que según la Organización Mundial de la Salud (OMS)(2, 3) son el primer paso en la escala analgésica presentan muchos efectos indeseados ya que tienen la capacidad de lesionar la mucosa gástrica o duodenal causando ulceras, además reducen la función renal pudiendo desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo. Favorecen la retención de Na^{2+} y como consecuencia de esto pueden provocar edemas, agravar una insuficiencia cardiaca o una hipertensión, o desencadenar una insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal moderada. Por otra parte pueden

provocar fenómenos de hipersensibilidad, reacciones hematológicas y toxicidad hepática, esta última está relacionada específicamente con el paracetamol.

Los fármacos opiáceos, que son el siguiente escalón en dicha escalera analgésica, también presentan inconvenientes como retención urinaria, hipertonia muscular, hipertensión endocraneal e hipotensión postural, pero sin duda la complicación principal del consumo de opioides es la sobredosis la cual es potencialmente mortal a causa de la depresión respiratoria, edema agudo del pulmón y coma. Además el uso continuo de opioides crea tolerancia y dependencia(5).

Por todo lo anteriormente mencionado es necesario el descubrimiento y caracterización de nuevas entidades moleculares con actividad analgésica, útiles en el tratamiento del dolor y que minimicen al máximo los efectos adversos que presentan los fármacos analgésicos ya existentes. Hasta el momento, no se han encontrado compuestos con la potencia, seguridad y selectividad deseadas por lo que las investigaciones en esta rama de la ciencia continúa siendo un reto para la industria farmacéutica, la cual hasta el momento desarrolla sus investigaciones fundamentalmente a través de los métodos tradicionales de “prueba-error”.

El enfoque de diseño/descubrimiento de fármacos asistido por computadoras ofrece una alternativa más económica y rápida para el mundo de síntesis y evaluación(6). Estos métodos llamados “*in silico*” engloba todas las técnicas asistidas por ordenadores usadas en el diseño/descubrimiento y optimización de compuestos con propiedades deseadas (7) y ha jugado un rol fundamental en el desarrollo de un número de fármacos que están ahora en el mercado.(8) Este tipo de procedimiento ‘*in silico*’ evita los altos costos para las actuales tareas de síntesis y bioensayos, que se hacen solamente después de la exploración de los conceptos iniciales con modelos de Relaciones Cuantitativas Estructura-Actividad/Propiedad [conocidos internacionalmente por sus siglas en inglés QSAR/QSPR (Quantitative Structure Activity/Property Relationships)](6).

En ese sentido, la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas dirige sus investigaciones al desarrollo de nuevos principios activos para la industria farmacéutica en las ramas de la medicina veterinaria, humana y la sanidad vegetal. El Grupo de Diseño Molecular Asistido por Computadora y de Investigaciones Bioinformáticas (CAMD-BIR Unit, por sus siglas en inglés) perteneciente a la Facultad de Química y Farmacia de la

propia Universidad ha presentado resultados relevantes en este campo empleando como método computacional, el programa **TOMOCOMD-CARDD**, el cual fue desarrollado en dicho grupo. Su aplicación en estudios QSAR ha permitido el desarrollo de nuevos métodos grafo-teóricos para el diseño molecular de compuestos orgánicos potencialmente bioactivos(9).

Teniendo en cuenta los resultados alcanzados en la utilización de dicho programa en la búsqueda/descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos consideramos adecuado desarrollar modelos QSAR que constituyan un sistema de cribado computacional capaz de identificar/seleccionar nuevos compuestos con actividad analgésica y validar experimentalmente, en los casos más prometedores, los resultados teóricos alcanzados con los modelos “*in silico*”, mediante estudios “*in vitro*”.

Por todo lo anterior se plantea el siguiente problema científico:

La gravedad de los efectos adversos de la terapéutica analgésica actual hace necesaria la identificación/selección de nuevas moléculas potencialmente analgésica a través de métodos más racionales

Como vía para solucionar el problema científico se formula la siguiente hipótesis:

El empleo de los métodos QSAR, basados en la aplicación de diferentes de descriptores moleculares y análisis discriminante lineal, pudiera permitir la identificación/selección racional de nuevos compuestos analgésicos a través del cribado virtual de bases de datos y posterior corroboración “*in vitro*”.

Objetivo General

Identificar “*in silico*” nuevos candidatos analgésicos y posterior corroboración “*in vitro*” de los mismos.

Objetivos Específicos

- Describir la actividad analgésica a través de modelos QSAR utilizando índices lineales 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 mediante el 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*”.

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,(4) 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(10).

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(4).

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(4).

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(11, 12).

- 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(11).
- 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(11).
- 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(11).
- 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.(12, 13) El dolor superficial es una contestación rápida a un ataque súbito y el dolor profundo demora(4).
- 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 (14).
- Psicógeno: Se establece directamente en el SNC. Responde al tratamiento adecuado de la afección que lo ocasiona(11).
- Neuropático: Causado por una afectación anatómica o metabólica de las fibras nerviosas nociceptivas.(12, 14) 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(11).

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(15). 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(1).

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(1) . Estos pueden ser de dos tipos: nociceptores A- δ y nociceptores C. Aunque existen diferencias entre ellos el mecanismo general por el cual desarrollan su papel fisiológico es similar. Los nociceptores A- δ 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- δ , seguido de un dolor de percepción más lento (0.5-1s) y más duradero, dependiente de los impulsos transmitidos por los nociceptores C(1).

También transmiten sensaciones dolorosas, los receptores A- δ sensibles al calor, los receptores A- δ 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)(1).

Los nociceptores A- δ son mecanoreceptores que responden preferentemente a estímulos nocivos de tipo mecánico, aunque en ocasiones también responde a estímulos térmicos en el rango de intensidades nocivas. Ellos se activan por estímulos de alto umbral, lo que lo diferencia de los mecanoreceptores del tacto y reaccionan especialmente a estímulos táctiles(1).

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(1).

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(1).

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.(1) 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- δ inervan células humanas I y II mientras otras fibras A penetran en el asta dorsal (Figura 1)(15).

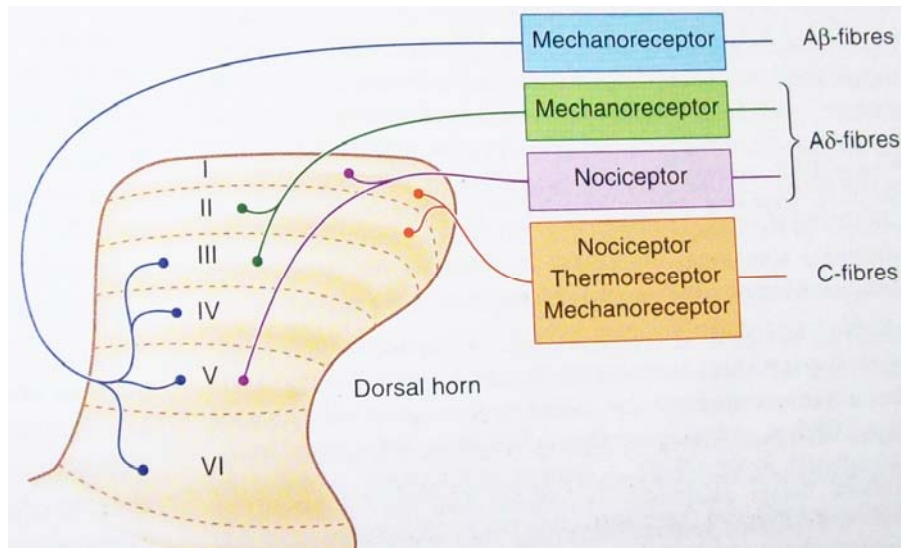


Figura 1. Láminas del asta dorsal de la médula espinal y fibras aferentes.

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)(15).

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(15).

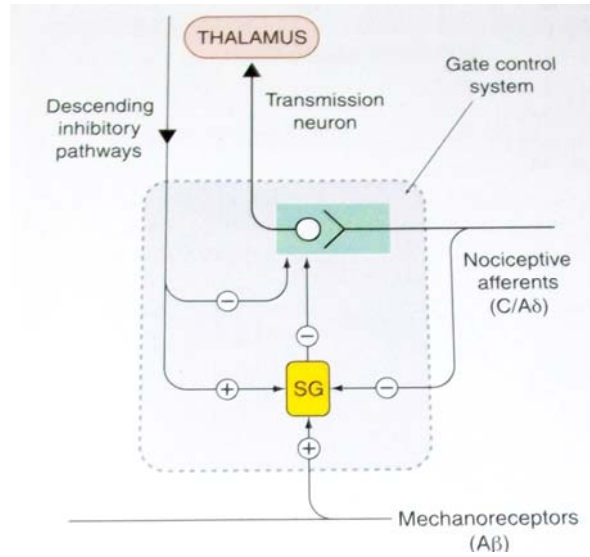


Figura 2. Teoría de control de entrada.

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) (15).

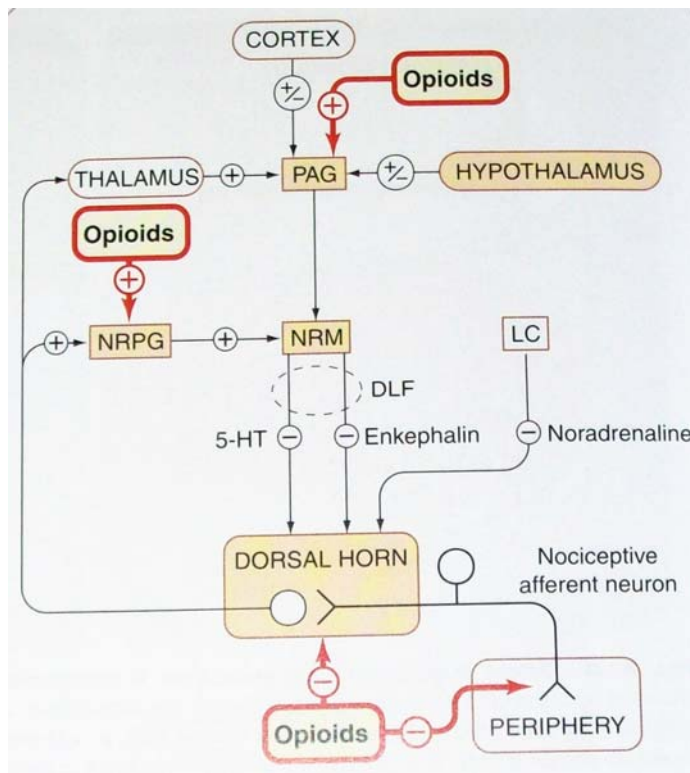


Figura 3. Vías del dolor y mediadores químicos involucrados.

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 periacueductal y el tálamo también son componentes de las vías del dolor(11).

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 trasmisor de esta sinapsis es la serotonina (5-HT) y las interneuronas inhiben la descarga de las neuronas espinotalámicas (15).

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 paragingantocelular 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(15).

Algunos investigadores plantean que la vía inhibitoria descendente es un importante sitio de acción para analgésicos opiodes. El PAG y SG son ricos en neuronas que contienen encefalinas y ello es evidencia de que antagonistas opioides como la naloxona pueden impedir eléctricamente la analgesia(15).

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 conoce 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(15).

Varios metabolitos y sustancias liberadas desde células activas tales como: ácido láctico, ATP, ADP, K^+ ; resultan agentes de interés como mediadores potenciales del dolor isquémico y se conoce muy poco acerca de cómo ellos actúan(15).

Las prostaglandinas por si 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 si misma cause la liberación de PGs y estas tienen un poder sensibilizante afectando las vías aferentes nociceptivas. Otros lípidos incluyendo prostaglandinas, leucotrienos y los inestables HETE derivados pueden también ser importantes en el mecanismo del dolor(15).

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 ganglionales 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(15).

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(1, 15).

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(16).

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(16, 17).

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(16).

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(16).

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 β -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(16).

Entre las dinorfinas se destacan las dinorfinas A y B las cuales se encuentra 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(16).En la Tabla 1 se muestran las estructuras de un grupo de péptidos endógenos.

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 aminoácidos idénticos en el residuo C-terminal(16).

Todos los péptidos endógenos muestran una afinidad por los diferentes tipos de receptores opioides. Las encefalinas se unen al receptor μ y δ al igual que las endorfinas se unen específicamente al μ y κ y el OFQ al N/OFQ(16).

1.4.2 Receptores Opioides.

En 1973, Synder demostró que en el SNC de todos los vertebrados y también en ciertos órganos (por ej 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 competible. A estos sitios específicos de reconocimiento se denominaron receptores opioides.(5, 13) 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(16).

TABLA 1: Péptidos endógenos.

Nombre	Estructura
Péptidos naturales de mamíferos.	
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.
α -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 ₂ .
Endomorfina 2	Try-Pro-Phe-Phe-NH ₂ .
β -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.
Péptidos naturales de anfibio.	
Demorfinas	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH ₂ . Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Lys.
Deltorfinas	A: Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-NH ₂ . (daltorfina, dermencefalina) B: Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH ₂ (deltorfina II)
Péptido Nuevo.	
Orfanina FQ/Nociceptina	

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(5).

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 transmebranales 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(18).

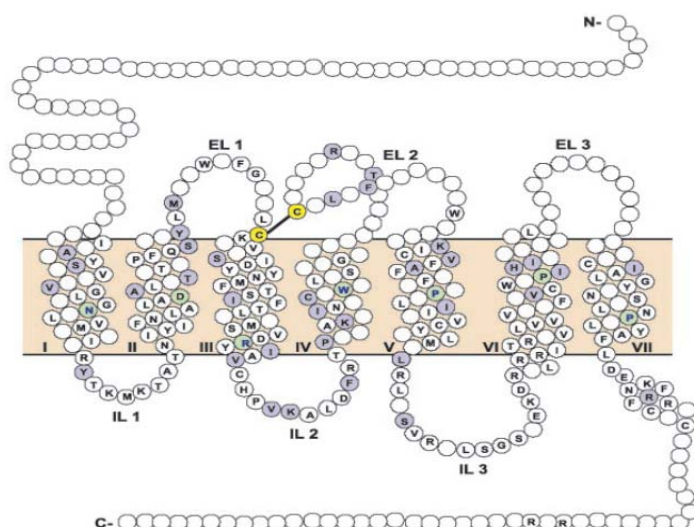


Figura 4. Estructura del receptor opioide.

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(18). (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 (μ , MOR), kappa (κ , KOR) y delta (δ , DOR).Luego se clonó el cuarto receptor al que se le denominó ORL (opioid-receptor-like) o N/OFQ, NOR(4, 13, 17, 19).

La analgesia ocurre con la interacción de los receptores μ y κ , mientras que la disforia es asociada con la interacción de los receptores δ . Los receptores μ 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 μ . Por su parte, los receptores κ 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 κ -selectivos(15).

Los receptores κ 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 κ 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(18).

Los fármacos que interactúan de manera selectiva con los receptores κ producen una analgesia que no disminuye en los animales que se han vuelto tolerantes a los agonistas μ . Actúan principalmente a nivel de la médula espinal y producen miosis y depresión respiratoria similar a los agonistas μ . En vez de euforia, los agonistas κ tienen efectos psicomiméticos disfóricos (sensaciones de desorientación, miedo, ansiedad y despersonalización)(5).

Los receptores δ presentan como ligandos endógenos las encefalinas. Se han identificado y propuesto 2 subtipos de receptores δ , con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas selectivos: delta 1 y 2. El compuesto sintético D-pen2-D-pen5-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(5, 18).

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 δ 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(5, 18).

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(5, 18).

La zona del receptor μ 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 μ 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(5).

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 mas 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(5).

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(5):

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 β/γ .

c) Inhibición de la conductancia del Ca^{2+} tras la activación de las subunidades β/γ , 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 β/γ 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 β/γ 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(5).

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.(20, 21) Los fármacos analgésicos se clasifican en varios grupos(4, 15, 22):

- Analgésicos opiáceos.
- Antiinflamatorios no esteroides
- Analgésicos no opioides de acción central:
 - Antidepresivos Tricíclicos.
 - Drogas Antiepilépticas.
- Analgésicos 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(5, 15).

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 fármacodependencia(5). 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(5, 15).

La morfina fue aislada por primera vez en 1805 por Serturmer un farmacéutico alemán(21) y desde entonces han sido estudiados muchos compuestos semisintéticos (producido por modificaciones químicas de la morfina) y otros analgésicos completamente sintéticos(15).

La morfina se denomina como 17 metil-7.8 didehidro-4.5 α –epoximorfinano-3.6 α –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 y12 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(5).

Si la morfina activa un tipo de receptor (μ) 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 μ . En tal caso, cuando este segundo opioide actúe solo producirá un tipo de analgesia, pero si actúa en presencia de otro agonista μ 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 (5):

A- Agonistas Puros: son los opiáceos que se comportan como agonistas muy preferentes y en ocasiones selectivos sobre receptores μ , 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 más de un tipo de receptor opioide, concretamente sobre el μ y el κ , pero sobre el κ se comportan como agonistas mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas. Puesto que la analgesia se consigue tanto por la activación de μ como κ , estos fármacos serán analgésicos en función de su actividad intrínseca sobre receptores μ , aunque también deprimirán la respiración. Pero si existe un agonista puro (μ) se comportarán como antagonistas tanto más cuanto menor sea su actividad intrínseca sobre el receptor μ . Los fármacos pertenecientes a este grupo son: nalorfina, pentazocina, butorfanol y nalbufina.

C- Agonistas parciales: son los opiáceos que actúan sobre el receptor μ 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 μ que por κ 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 (5).

Los receptores opioides se diferencian entre sí por su configuración, distribución y afinidad por 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(5).

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 mas 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 descendientes inhibitorias.(5) 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(5).

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(5).

La acción en el SNC conduce también a sedación, somnolencia, vértigo, euforia y disminución de la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2 , 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 (5).

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 (5).

Una muestra 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.

Analgesia	μ	δ	κ
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, hipertonía muscular, mioclonias, hipertensión endocraneal e hipotensión postural (5).

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 (5).

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 (5).

1.5.1.4 Relación Estructura Actividad

La morfina es el prototipo opioide siendo selectiva sobre receptores μ . La estructura de la morfina esta 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 (16). (Figura 5)

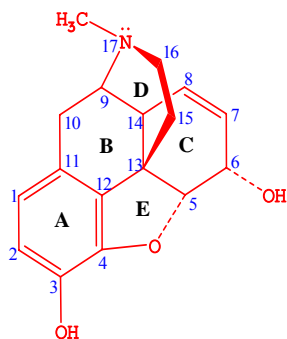


Figura 5. Estructura de la Morfina

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 μ , estos dos elementos estructurales no son suficientes. El grupo hidroxilo en posición 3 y el N terciario incrementan la actividad (16).

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 (16).

La codeína constituye un 3-metoxi derivado de la morfina, es un agonista débil μ 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 μ 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 μ mayor que la morfina. Sin embargo produce tolerancia, dependencia física y adquisición de hábitos (16).

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 (16).

El grupo 14 β -hidroxi incrementa las propiedades agonistas μ 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 β -OH se obtiene la nalbufina que actúa a través de los receptores κ que producen la mitad de la potencia analgésica de la morfina, además este fármaco es un antagonista de los receptores μ . La naloxona (N-alil) y naltrexona (N-ciclopropil noroximorfona) son ligeramente selectivos sobre receptores μ y antagonistas de todos los receptores opioides (16).

La tebaína (14 β -OH-6keto derivado de la morfina) reacciona con dienofilos se obtiene 6,14-endo-etenotetrahidrotebainas llamados comúnmente oripavinos. Estos derivados son agonistas μ extremadamente potentes, ejemplo, la etorfina que es 1000 veces mas potente que la morfina como agonista μ (16).

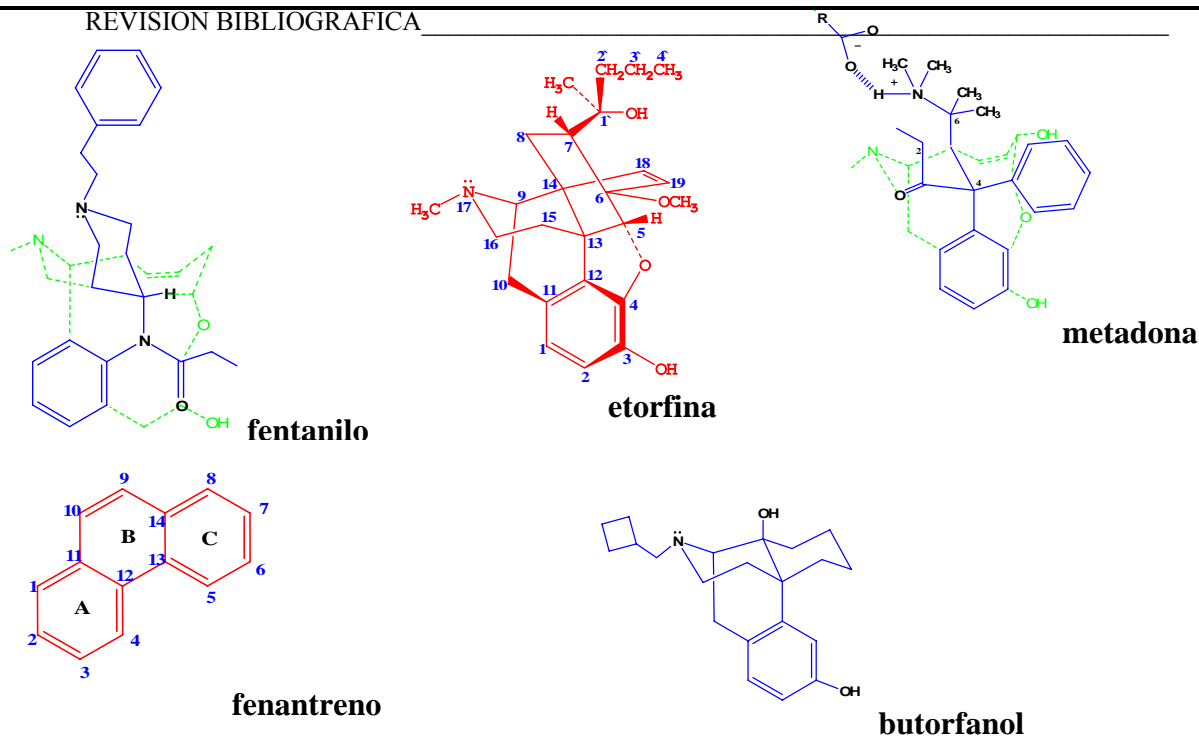


Figura 6. Estructura de analgésicos opioides.

Al remover el enlace 3,4-epoxi en la estructura de la morfina se obtienen compuestos denominados morfinaos. Los dos morfinaos registrados en los E.U 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 μ de este compuesto debido a la gran lipofilicidad que alcanza a nivel cerebral. El butorfanol es un antagonista μ y un agonista κ (16).

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 κ y antagonista μ . El derivado fenazocina (N-feniletíl) es cerca de 10 veces más potente que la morfina como agonista μ . 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(16).

Otro grupo de compuestos analgésicos esta 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 μ 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, α y β -prodina pero producen un compuesto neurotóxico MPTP. Otro ejemplo de analgésicos es la trimeperidina (γ -promedol). Modificaciones estructurales realizadas a la 4-fenilpiperidina permitieron el descubrimiento de la 4-anilidopiperidina o grupo del fentanilo. Estos analgésicos son antagonista μ 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 : alfentanil y sufentanil. Estos compuestos producen analgesia a bajas dosis que las necesarias para causar depresión respiratoria (16).

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 μ obtenido a partir de la metadona pero que solo presenta una quinta parte de la actividad de esta (16).

Todos los compuestos antagonistas μ presentan un grupo 3-fenoxi y N-alil, N-ciclopropilmetil (CPM) o N-ciclobutilmetil (CBM) remplazando 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 μ . 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 β -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 (16).

En resumen los compuestos N-metil-4-fenilpiperidina, N-metil-6,7-benzomorfanos han mostrado buena actividad antagonista μ . Además del hecho de que los antagonistas κ 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 κ . Existen evidencias de la unión selectiva de los derivados arilacetamida a $\kappa 1$ y de los compuestos benzomorfanos a los subtipos $\kappa 2$ y $\kappa 3$ (16).

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 (16):

1. Todos los péptidos opioides endógenos, a excepción de la morfaceptinas tienen Leu o Met-encefalinas 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 encefalinas 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 encefalinas 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 encefalina 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 inhibitorio 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 (25).

En combinación con los opioides puede disminuir el dolor postoperatorio y en algunos casos reducir los requerimientos de opioide. El antiinflamatorio no esteroideo más utilizado como analgésico es el paracetamol (acetaminofen) el cual inhibe a nivel del SNC una isoforma de la ciclooxigenasa conocido como COX-3 (25).

La mayoría de las reacciones adversas conocidas para los AINES incluyen: náuseas, dispepsias, vómito, insuficiencia renal, desórdenes hepáticos, broncoespasmos, úlcera péptica, diarrea y reacciones en la piel (25).

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 (ADP), los anestésicos locales y disociativos y algunos fármacos antiepilépticos (26).

- 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 (26).

- **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 (27).

Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas porque bloquean la entrada de Na^+ a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa, es decir, bloquean los canales de Na^+ dependientes del voltaje. A pesar de a concentraciones elevadas pueden bloquear canales de 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 (27).

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) (27).

Los anestésicos, a concentraciones superiores a las necesarias para bloquear específicamente los canales de 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 Na^+ y K^+ en la fase de reposo. Este mecanismo es particularmente relevante para la benzocaina (27).

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 (27).

- **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^{2+} tipo L.

1.6 Evaluación de la actividad analgésica.

1.6.1. Técnicas “*in vitro*”.

Las técnicas mas 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 hamster) y también en preparaciones de cerebro. Este ensayo emplea péptidos marcados con radioligandos, por ejemplo [^3H] DPDPE para el receptor delta, el [^3H] DAGO y el [^3H] U69593 para el receptor μ y el [^3H] bremazocina y [^3H] naltridona para el κ . Los experimentos de unión a receptores opioides se llevan a cabo en buffer para garantizar un $\text{pH}=7.5$ con inhibidores de proteasa y se determina finalmente los valores de K_i de acuerdo a Cheng y Prusoff (28-31).

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 (32, 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(34-36). 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(36). En la actualidad, existe un gran número de *descriptores moleculares* (DMs) que pueden ser usados en estudios QSAR.(37) 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(39) 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 ϵ fue introducido por este autor usando la invariante de Randić (9, 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 (9, 41).

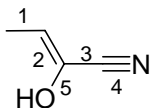
Recientemente, Marrero-Ponce y colaboradores (42) definieron nuevos DMs aplicando relaciones de enlaces químicos a las invariantes definidas para átomos, o sea índices lineales, cuadráticos y bilineales de enlaces no estocásticos y estocásticos(42). En estos trabajos se propone una nueva relación de 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 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)(9) 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 , $\delta(e_i)$ (9, 40). Usando esta definición, recientemente Marrero-Ponce y col.,(42) introdujeron una nueva relación para el grafo molecular. Esta fue denominada *Matriz estocástica de adyacencia entre enlaces químicos*, \mathbf{ES}^k , la cual puede ser obtenida directamente de \mathbf{E}^k . Los elementos de esta matriz, ${}^k e_{ij}$, son definidos según la siguiente ecuación:

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



$$E^0 = ES^0 = \begin{bmatrix} 1 & & & & \\ & 1 & & & \\ & & 1 & & \\ & & & 1 & \\ & & & & 1 \end{bmatrix} \quad E^1 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad E^2 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 3 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 3 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 2 \end{bmatrix} \quad E^3 = \begin{bmatrix} 0 & 3 & 1 & 1 & 1 \\ 3 & 2 & 5 & 1 & 4 \\ 1 & 5 & 2 & 3 & 4 \\ 1 & 1 & 3 & 0 & 1 \\ 1 & 4 & 4 & 1 & 2 \end{bmatrix}$$

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

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

donde, ${}^k e_{ij}$ son los elementos de la k -ésima potencia de \mathbf{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-hidroxibut-2-enonitrilo a través del siguiente vector molecular de enlace $\bar{w} = [w_{Csp3-Csp2}, w_{Csp2=Csp2}, w_{Csp2-Osp3}, w_{H-Osp3}, w_{Csp2-Csp}, w_{Csp=Nsp}]$ (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 . δ_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 caracterizan 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)

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

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

Índices bilineales de enlace (no estocásticos y estocásticos)

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

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

Índices lineales de enlace (no estocásticos y estocásticos)

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

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

donde m es el número de enlaces en la molécula, w^1, \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 $[\mathbf{W}]$ es el vector de coordenadas de \bar{w} en el sistema de bases canónicas (una matriz fila, $1 \times m$), $[\mathbf{W}]^t$ es la matriz transpuesta de $[\mathbf{W}]$ (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(47-49). 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 Analysis; 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, 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, Potential Function Classifiers; 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(50-52).

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(53). 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 (54). 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* (55). 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. (55, 56)

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

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

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 (36, 56).

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 (λ) de Wilks. En el caso de solo dos grupos, la λ es (55)

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

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 λ toma valores entre 0 y 1. Mientras menor es la λ 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 λ 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(55). 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 μ_p y μ_q los vectores columna que contienen las medias de las variables de los grupos respectivos. Σ^{-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’(55, 56) .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, cluster. 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(57, 58).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 (59).

1.8.9 Validación Estadística de los Modelos QSAR.

La significación estadística de la FD obtenida con el ADL debe ser probada analizando la λ de Wilks y la D^2 de Malahanobis, aunque según Kier, la calidad de la FD puede evaluarse de tres formas diferentes (60):

- 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 colaboradores han propuesto otro enfoque para seleccionar la mejor FD, la cual se selecciona teniendo en cuenta el análisis de la combinación de dos criterios (61):

- 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 (60).

- 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 (62).

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 (63). 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.(64) Actualmente, existen varios enfoques para evaluar el DA de los modelos QSAR.(65) Para la RLM (Regresión Lineal Múltiple), es usado el *leverage* (h), una medida basada en distancias. A través del enfoque del *leverage* (66) es posible verificar si un nuevo compuesto esta dentro del dominio de aplicación del modelo, el valor de h (66) 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 (63, 67). 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 (68, 69).

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 (70). 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,(71) y pocos son los fármacos procedentes directamente de los resultados de HTS (72). 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 μM . 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 (73).

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* (74).

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 (75, 76).

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 (77). 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(73). 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 (73).

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 los cinco principios de la OECD para la validación de los métodos QSAR con propósitos regulatorios.

Además, el uso de los DMs abarca las principales áreas de investigación en el desarrollo de fármacos: Descubrimiento de compuestos líderes y optimización de las

actividades biológicas de estos. Sus esfuerzos se concentran en el desarrollo de mejores DMs y de mejores modelos matemáticos que permitan el descubrimiento *in silico* de nuevos compuestos líderes bioactivos. En este sentido los modelos desarrollados están basados en datos (y teoría), por lo que la calidad y representatividad de estos datos es esencial para la credibilidad, la utilidad y la interpretabilidad de los modelos. Es fundamental la obtención de modelos QSAR robustos y con un adecuado poder predictivo. Debemos preguntarnos: ¿puede un modelo QSAR ser utilizado para hacer predicciones a compuestos fuera de la SE? Para confirmar esto un riguroso proceso de validación tiene que llevarse a cabo. Así por ejemplo, los modelos QSAR que son desarrollados en base solamente a una SE, sin hacer referencia a una SP; las predicciones externas deben hacerse con mucha cautela y las conclusiones sobre el modelo y la propiedad modelada no pueden ser tan categóricas. En contraste, si un modelo es transparente, mecanística o estructuralmente interpretable y predice satisfactoriamente la actividad biológica de compuestos en una SP, entonces puede ser considerado que dentro de las limitaciones de un modelo, este es muy útil en el diseño/descubrimiento de nuevos materiales o compuestos bioactivos y que los errores potenciales han sido minimizados dando cumplimiento a los Principios de la OECD para la Validación de los QSAR.

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 ingles de Computer-Aided Rational Drug Design), implementado en el programa **TOMOCOMD(78)** (siglas en ingles 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 (56). 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 1 b. 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*”.

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*”.

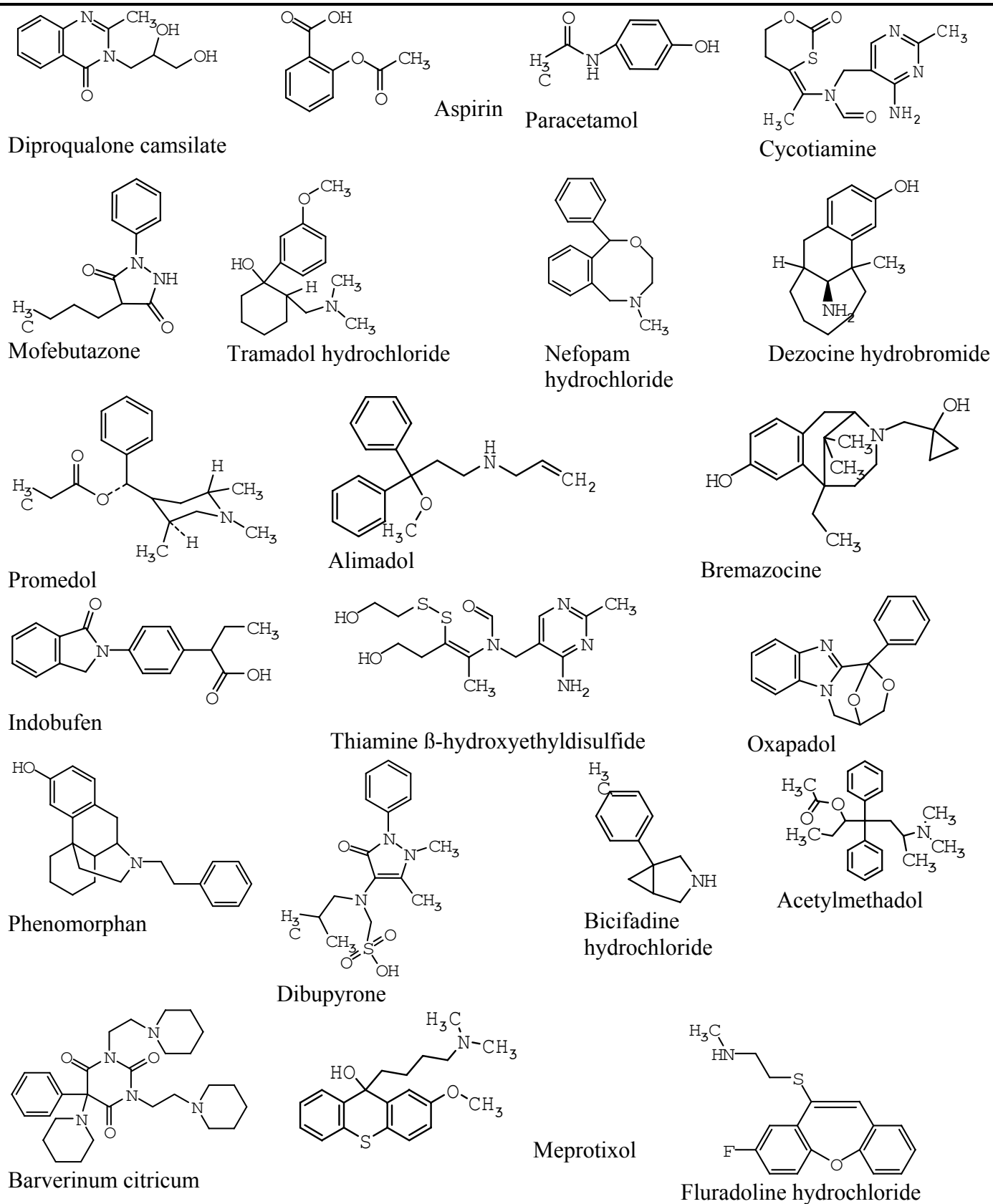


Figura 8: Diversidad Estructural de la data de analgésicos

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-bioinformáticas.(79) 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 lineales 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 lineales (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).

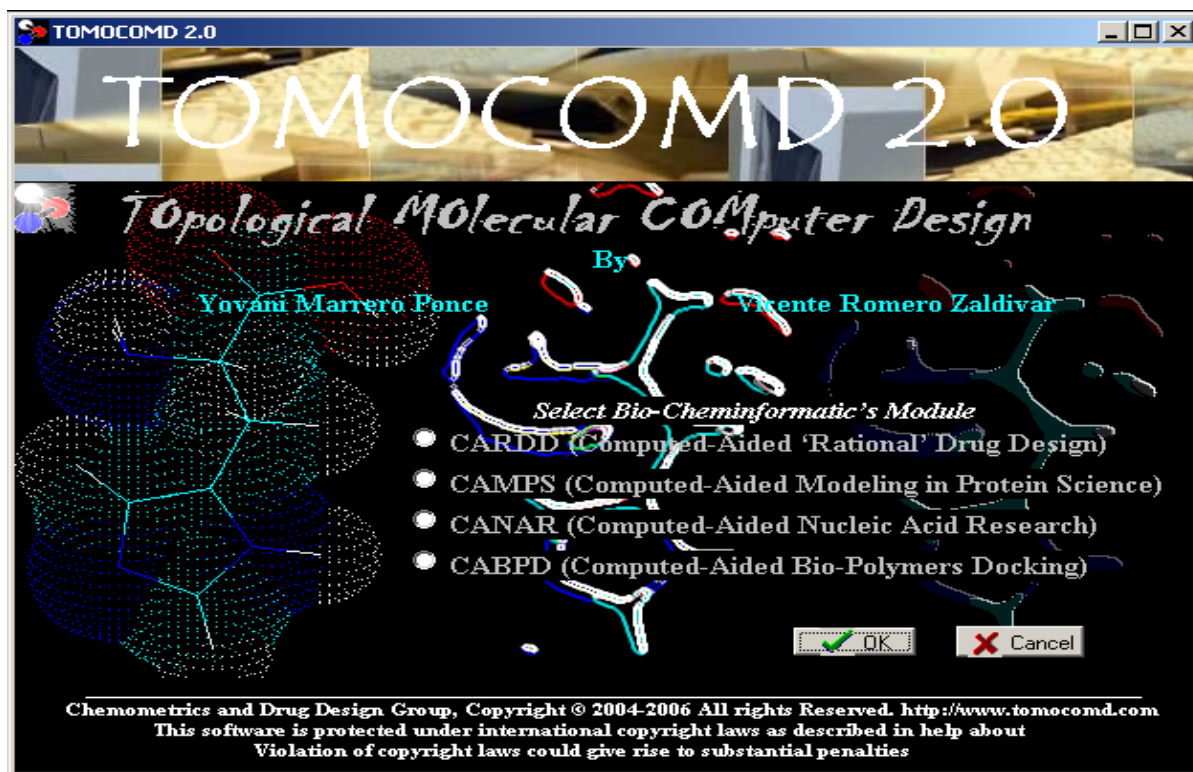
4. Encontrar una o varias ecuaciones QSAR usando técnicas estadísticas, tales como ADL, análisis de cluster (AC), entre otras. Es decir, se encuentra una relación cuantitativa entre una actividad A y la estructura química codificada con los descriptores calculados. En el caso de los índices lineales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

$$A = \mathbf{c} + a_0 f_0(\bar{w}) + a_1 f_1(\bar{w}) + a_2 f_2(\bar{w}) + \dots + a_k f_k(\bar{w}) \quad (2.1)$$

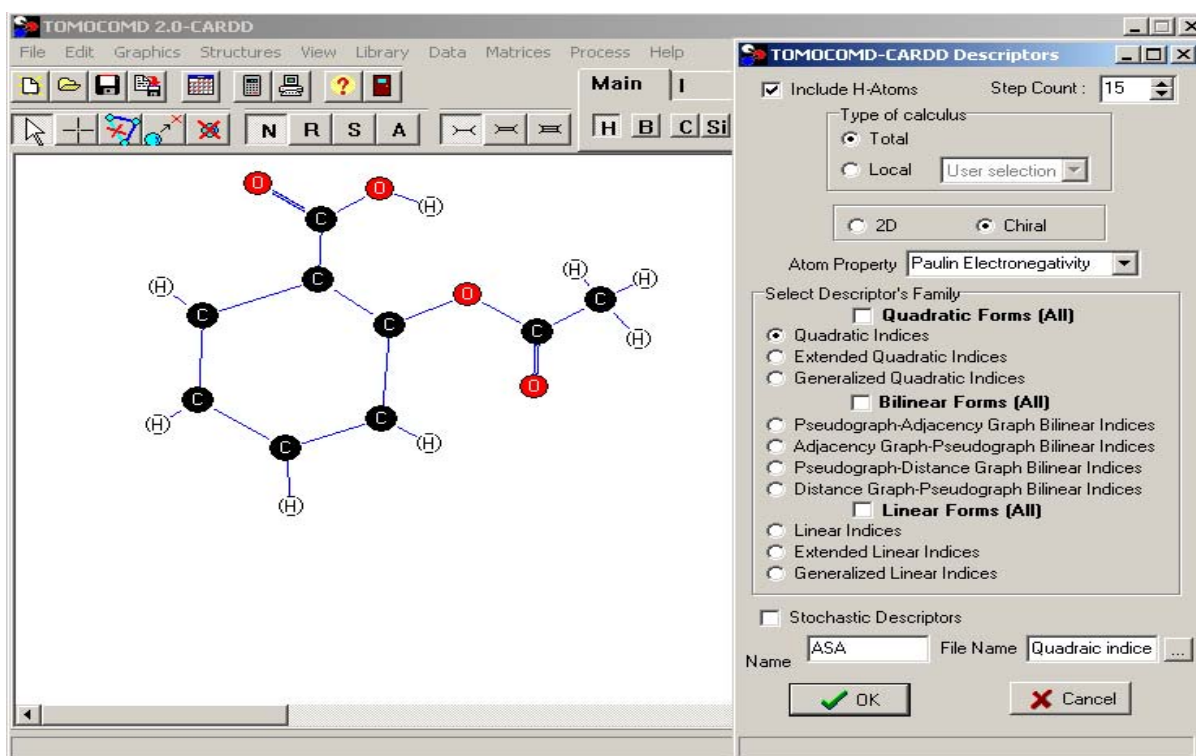
donde A es la medida de la actividad, en este caso $f_k(\bar{w})$ [o $f_{kL}(\bar{w})$] es el k -ésimo índice lineal total [o local], los términos a_k 's son los coeficientes obtenidos por el análisis estadístico multivariable y \mathbf{c} es la constante.

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 (RN) artificiales, el ADL fue seleccionado para obtener las *funciones de clasificaciones* sobre la base de la simplicidad del método. Los modelos QSAR-ADL se obtuvieron con el paquete de programas estadísticos STATISTICA. 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 λ 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**)”):(81) , 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. 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 la actividad analgésica en receptores opioides mu (μ).

2.5.1 Subclonaje y Transcripción “*in vitro*” de cDNA, clonaje de Canales GIRK1/2; Receptores Humanos μ -Opioides (hMOR) y RGS4.

Los plásmidos que contienen las secuencias codificadoras en ratones para los canales GIRK1 y GIRK2 fueron subclonadas en dos vectores. El polylinker de cada vector fue flanqueado por *X.laavis globin*, resultando en una buena expresión proteínica luego de la inyección del cRNA transcripto “*in vitro*” (33).

Los cRNAs fueron sintetizados a partir de plásmidos linearizados usando un sistema combinado Riboprobe con RNA polimerasas (33).

Los clones de hMOR y RGS4 en el vector original pcDNA fueron primero subclonados en nuestro vector de alta expresión pGEMHE. Los DNA codificantes fueron aislados por una doble digestión con enzimas específicas. Para la transcripción “*in vitro*”

cada producto hMOR/pGEMHE y RGS4/pGEMHE fue linearizado con NheI. Luego los cRNAs fueron sintetizados a partir del plásmido linearizado usando un kit en la máquina de transcripción (33).

2.5.2 Técnica Electrofisiológica “ in vitro ”

Los ovocitos de *Xenopus laevis* fueron aislados y luego inyectados con 0.5 ng/50 nl de GIRK₁, .5 ng/50 nl de GIRK₂ y 10 ng/50 nl RGS₄ y se adiciona 10 ng/50 nl hMOR cRNA. Los ovocitos inyectados fueron mantenidos en solución de ND-96 (compuesta por 2 mM KCl, 96 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5 mM HEPES pH 7.5) complementado con 50 µM/ml de sulfato de gentamicina. La expresión de los receptores fue confirmada por mediciones electrofisiológicas de agonistas que incrementan la conductancia del K⁺. Dichos agonistas son específicos para este subtipo de receptor. La técnica empleada fue Voltage Clamp usando dos microelectrodos de pendientes de voltaje. Durante la aplicación con 1 µM de cada ligando, los ovocitos fueron superfundidos con solución alta en potasio (solución HK) compuesta por 96 mM KCl, 2 mM de NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5 mM HEPES pH 7.5. En solución HK el equilibrio de potencial de K⁺ se cierra a 0 mV y posibilita corrientes de K⁺ del interior fluyan dentro rectificando los canales de K⁺ a valores de potencial de -70 mV. Cada concentración fue aplicada para conseguir una corriente de activación constante para los canales GIRK₁ y GIRK₂. Se aplicaron concentraciones de 1 µM de los compuestos: VA2-17, VA2-27, VA3-8a, VA4-10, VA4-18, VA5-14g, VA5-8 pre, VA5-5e, VA6-17b, VA7-38b, VA7-11, VAX-22, VAM2-4, VAM6, VAM-11, VAM-12, VAM1, VAM2, VAM10. En cada experimento, los ovocitos fueron sometidos a un potencial de -70 mV (33).

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) para que un modelo QSAR sea aceptado con fines regulatorios; para esto se tomará como ejemplo uno de los modelos obtenidos (62). 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 de estudios anteriores (83, 84) en los mismos se procedió de la siguiente manera: empleando 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(56). Los dendrogramas fueron obtenidos usando la distancia euclideana (abcisa X) y la distancia de agrupamiento (abcisa 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.

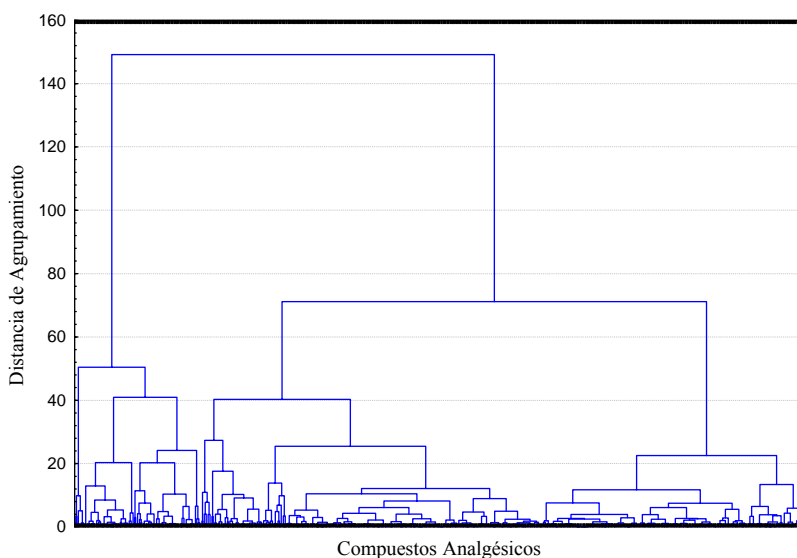


Figura 10. Dendrogramas de los compuestos Analgésicos

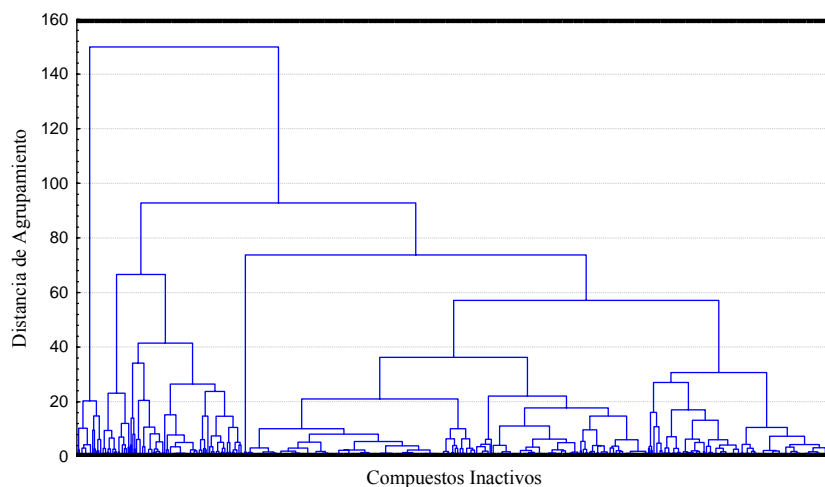


Figura 11. Dendrogramas de los compuestos Inactivos

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)

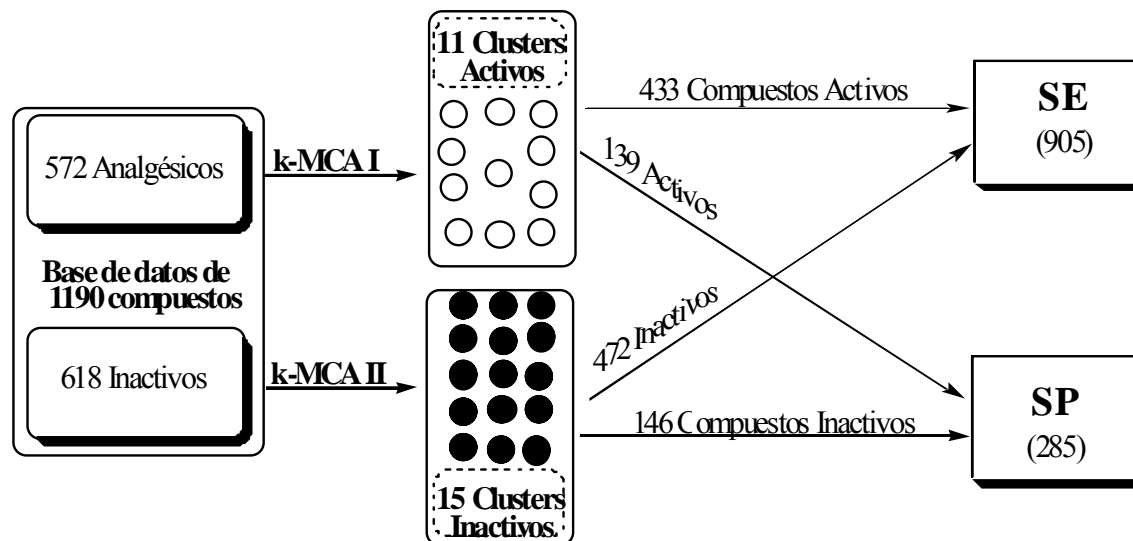


Figura 12. Procedimiento para la selección de la SE y SP.

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 los índices lineales de enlace estocásticos y no estocásticos. Se obtuvieron 12 modelos QSAR en total, seis empleando los índices lineales 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 calcularon los correspondientes parámetros estadísticos como la Lambda de Wilks (λ), 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 discriminante de los índices lineales estocásticos y no estocásticos.**Modelos QSAR-ADL obtenido utilizando los índices lineales estocásticos.**

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & 1.377 + 0.214^{Ms} f_0^H(\bar{w}) - 5.29 \times 10^{-2} {}^{Ms} f_0(\bar{w}) - 0.966^{Ms} f_{14}(\bar{w}) + 0.914^{Ms} f_{15}(\bar{w}) \\ & - 0.146^{Ms} f_{0L}^H(\bar{w}_E) - 5.68 \times 10^{-2} {}^{Ms} f_{3L}^H(\bar{w}_E) + 6.75 \times 10^{-2} {}^{Ms} f_{10L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.968 + 8.23 \times 10^{-2} {}^{Vs} f_1^H(\bar{w}) - 0.762 {}^{Vs} f_8(\bar{w}) + 0.704 {}^{Vs} f_9(\bar{w}) - 7.14 \times 10^{-2} {}^{Vs} f_{1L}^H \\ & (\bar{w}_E) + 2.62 \times 10^{-2} {}^{Vs} f_{2L}^H(\bar{w}_E) - 4.41 \times 10^{-2} {}^{Vs} f_{0L}(\bar{w}_E) + 4.76 \times 10^{-2} {}^{Vs} f_{1L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.498 + 1.368^{Ps} f_0^H(\bar{w}) - 8.224^{Ps} f_8(\bar{w}) + 7.547^{Ps} f_9(\bar{w}) + 0.407^{Ps} f_{1L}^H(\bar{w}_E) \\ & - 1.388^{Ps} f_{2L}^H(\bar{w}_E) - 0.717^{Ps} f_{0L}(\bar{w}_E) + 0.713^{Ps} f_{1L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.3)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.360 + 0.440^{Ks} f_0^H(\bar{w}) + 0.248^{Ks} f_1^H(\bar{w}) - 8.270^{Ks} f_{12}(\bar{w}) + 7.906^{Ks} f_{13}(\bar{w}) \\ & - 0.343^{Ks} f_{2L}^H(\bar{w}_E) - 0.361^{Ks} f_{0L}(\bar{w}_E) + 0.267^{Ks} f_{1L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.4)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.308 + 0.470^{Gs} f_0^H(\bar{w}) + 0.266^{Gs} f_1^H(\bar{w}) - 8.814^{Gs} f_{12}(\bar{w}) + 8.426^{Gs} f_{13}(\bar{w}) \\ & - 0.360^{Gs} f_{2L}^H(\bar{w}_E) - 0.388^{Gs} f_{0L}(\bar{w}_E) + 0.281^{Gs} f_{1L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.5)$$

$$\begin{aligned} \text{Clase} = & -1.492 - 2.40 \times 10^{-2} {}^{Ms} f_0^H(\bar{w}) + 0.125^{Vs} f_0^H(\bar{w}) - 0.752^{Vs} f_8(\bar{w}) + 0.696^{Vs} f_9(\bar{w}) \\ & - 4.60 \times 10^{-2} {}^{Vs} f_{0L}(\bar{w}_E) - 0.507^{Ks} f_{2L}(\bar{w}_E) + 0.364^{Ks} f_{1L}(\bar{w}_E) \end{aligned} \quad (3.6)$$

Tabla 3 cont**Modelos QSAR-ADL obtenido utilizando los índices cuadráticos no estocásticos.**

$$\begin{aligned}
 \text{Clase} = & -1.844 + 2.41 \times 10^{-2} M f_1^H(\bar{w}) - 5.20 \times 10^{-5} M f_5^H(\bar{w}) + 1.42 \times 10^{-4} M f_4(\bar{w}) \\
 & + 4.59 \times 10^{-2} M f_{0L}^H(\bar{w}_E) - 5.32 \times 10^{-3} M f_{2L}^H(\bar{w}_E) + 8.73 M f_{11L}^H(\bar{w}_E) \\
 & - 8.41 \times 10^{-2} M f_{0L}(\bar{w}_E)
 \end{aligned} \quad (3.7)$$

$$\begin{aligned}
 \text{Clase} = & -2.497 + 3.35 \times 10^{-2} V f_1^H(\bar{w}) - 1.04 \times 10^{-3} V f_3^H(\bar{w}) - 1.84 \times 10^{-2} V f_1(\bar{w}) \\
 & + 2.34 \times 10^{-4} V f_4(\bar{w}) - 7.07 \times 10^{-3} V f_{2L}^H(\bar{w}_E) - 2.56 \times 10^{-2} V f_{0L}(\bar{w}_E) \\
 & + 1.60 \times 10^{-2} V f_{11L}(\bar{w}_E)
 \end{aligned} \quad (3.8)$$

$$\begin{aligned}
 \text{Clase} = & -2.417 + 1.487^P f_0^H(\bar{w}) - 0.364^P f_1(\bar{w}) + 1 \times 10^{-2}^P f_3(\bar{w}) - 1.094^P f_{0L}^H(\bar{w}_E) \\
 & - 3.09 \times 10^{-2}^P f_{3L}^H(\bar{w}_E) + 3.52 \times 10^{-3}^P f_{4L}^H(\bar{w}_E) + 0.277^P f_{11L}(\bar{w}_E)
 \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned}
 \text{Clase} = & -2.015 + 0.158^K f_1^H(\bar{w}) - 2.65 \times 10^{-4} K f_5^H(\bar{w}) - 5.35 \times 10^{-2} K f_2(\bar{w}) \\
 & + 1.40 \times 10^{-2} K f_3(\bar{w}) - 8.95 \times 10^{-4} K f_{5L}^H(\bar{w}_E) + 1.02^K f_{8L}^H(\bar{w}_E) - 2.09 \times 10^{-2} K f_{0L}(\bar{w}_E)
 \end{aligned} \quad (3.10)$$

$$\begin{aligned}
 \text{Clase} = & -2.001 + 0.170^G f_1^H(\bar{w}) - 2.85 \times 10^{-4} G f_5^H(\bar{w}) - 5.77 \times 10^{-2} G f_2(\bar{w}) \\
 & + 1.51 \times 10^{-2} G f_3(\bar{w}) - 9.54 \times 10^{-4} G f_{5L}^H(\bar{w}_E) + 1.09 \times 10^{-4} G f_{8L}^H(\bar{w}_E) - 0.226^G f_{0L}(\bar{w}_E)
 \end{aligned} \quad (3.11)$$

$$\begin{aligned}
 \text{Clase} = & -1.861 - 4.81 \times 10^{-2} M f_{0L}(\bar{w}_E) + 1.349^P f_0^H(\bar{w}) - 0.328^P f_1(\bar{w}) + 9.49 \times 10^{-3}^P f_3(\bar{w}) \\
 & - 5.66 \times 10^{-2}^P f_{3L}^H(\bar{w}_E) + 9.51 \times 10^{-3}^P f_{4L}^H(\bar{w}_E) + 0.194^P f_{11L}(\bar{w}_E)
 \end{aligned} \quad (3.12)$$

Tabla 4. Parámetros Estadísticos para los Modelos ADL-QSAR en la Serie de Entrenamiento.

Modelos	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q _{Total} ' (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Razón falso positivos (%)	Wilks 'λ	F	D ²
Modelos QSAR-ADL utilizando índices lineales estocásticos								
[Ec.3.1(7)]	0.75	87.73	89.27	84.53	9.32	0.432	168.69	5.245
[Ec.3.2(7)]	0.69	84.75	85.20	82.45	13.14	0.480	138.59	4.324
[Ec.3.3(7)]	0.77	88.40	88.68	86.84	10.17	0.421	176.07	5.494
[Ec.3.4(7)]	0.75	87.62	88.68	84.76	9.75	0.433	167.29	5.220
[Ec.3.5(7)]	0.75	87.51	88.65	84.76	9.96	0.433	167.29	5.220
[Ec.3.6(7)]	0.78	89.06	90.73	85.91	8.05	0.405	187.75	5.858
Modelos QSAR-ADL utilizando índices lineales no estocásticos								
[Ec.3.7(7)]	0.73	86.41	87.80	83.14	10.59	0.456	152.29	4.752
[Ec.3.8(7)]	0.74	87.18	87.65	85.22	11.02	0.449	156.89	4.895
[Ec.3.9(7)]	0.74	87.18	88.38	84.30	10.17	0.447	158.53	4.946
[Ec.3.10(7)]	0.74	87.18	87.65	85.22	11.02	0.459	151.03	4.712
[Ec.3.11(7)]	0.74	87.07	87.44	85.22	11.23	0.458	151.45	4.725
[Ec.3.12(7)]	0.77	88.40	89.61	85.68	9.11	0.433	167.16	5.216

Tabla 5. Parámetros Estadísticos para los Modelos ADL-QSAR en la Serie de Predicción.

Modelos	Coefficiente de correlación de Matthews (C)	Exactitud 'Q _{Total} ' (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Razón falsos positivos (%)
Modelos QSAR-ADL utilizando los índices lineales estocásticos					
[Ec.3.1(7)]	0.75	87.72	89.39	84.89	9.59
[Ec.3.2(7)]	0.70	84.91	84.78	84.17	14.38
[Ec.3.3(7)]	0.73	86.67	87.97	84.17	10.96
[Ec.3.4(7)]	0.71	85.26	86.47	82.73	12.33
[Ec.3.5(7)]	0.70	84.91	85.82	82.73	13.01
[Ec.3.6(7)]	0.71	85.26	85.93	83.45	13.01
Modelos QSAR-ADL utilizando los índices lineales no estocásticos					
[Ec.3.7(7)]	0.68	84.21	84.56	82.73	14.38
[Ec.3.8(7)]	0.75	87.37	88.15	85.61	10.96
[Ec.3.9(7)]	0.75	87.37	88.15	85.61	10.96
[Ec.3.10(7)]	0.71	85.26	85.40	84.17	13.70
[Ec.3.11(7)]	0.71	85.26	85.40	84.17	13.70
[Ec.3.12(7)]	0.74	87.02	88.06	84.89	10.96

De forma general podemos plantear que los modelos presentan parámetros estadísticos significativos, los mismos poseen buenos porcentajes de clasificación global entre 84.75 y 87.73 %. De igual manera la Sensibilidad y Especificidad estuvieron por encima de 82 y 85% respectivamente. Además mostraron una λ , C, D² adecuadas.

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 2 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 (3.1) 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 (2.2, 2.3 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 (85). Se desarrolló un estudio del DA con el modelo (3.1) En este caso, para visualizar el DA de un modelo QSAR-ADL, se utilizó un gráfico de William, donde se utilizan 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 ± 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 grafico de Williams para el modelo escogido como ejemplo.

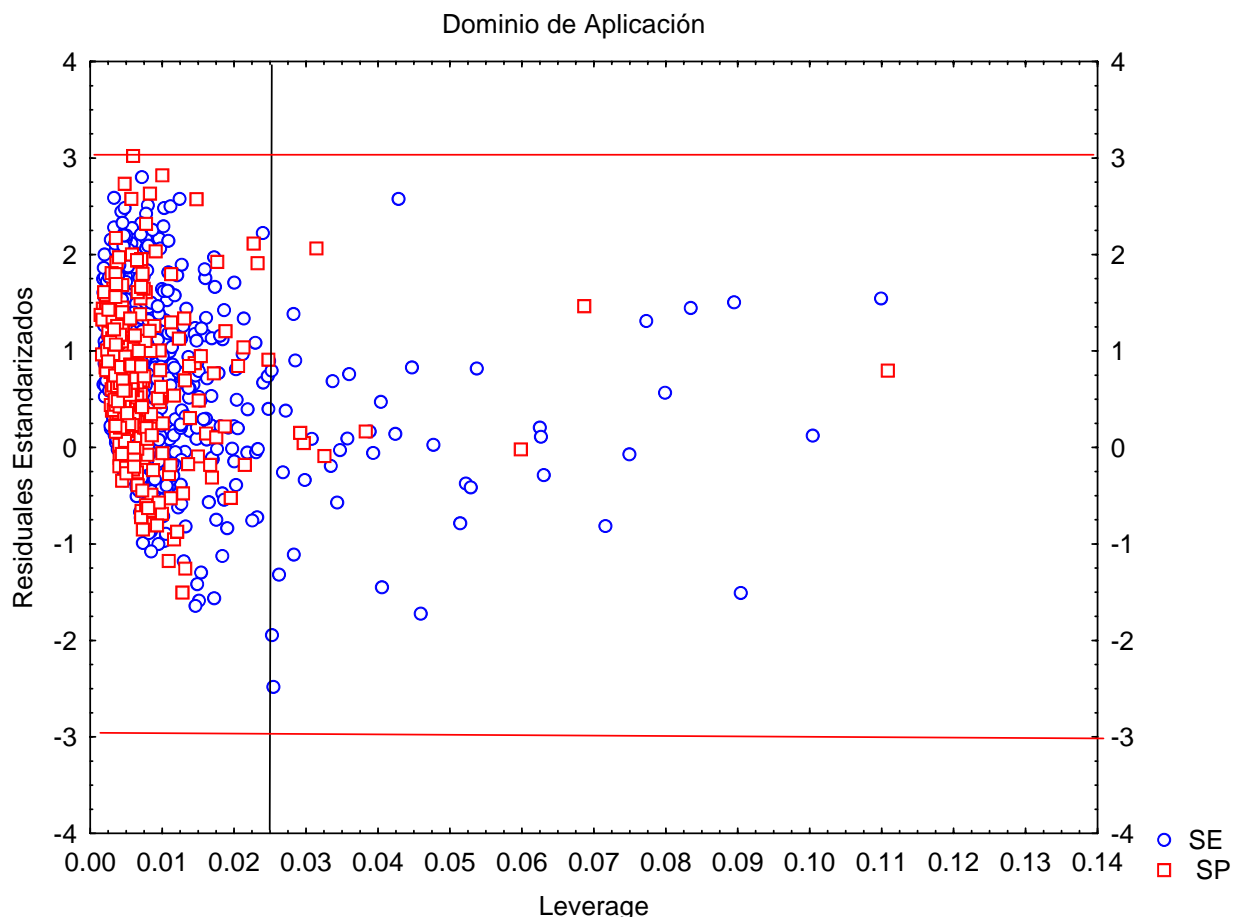


Figura 13. Dominio de aplicación del modelo 3.1 para la SE y SP. La SE esta representada por círculos y la SP cuadrados.

Como se puede observar en esta figura la mayoría de los compuestos están dentro del área del DA ($h = 0.02651$), solo se presentó 1 *outliers* por desviación estándar. De los 905 compuestos de la SE un grupo de estos tuvieron un valor más alto que el *leverage* crítico pero sus residuales estandarizados estuvieron dentro de los límites. En el caso de la SP se presentaron 8 compuestos fuera del DA, lo cuales pueden influir en la calidad de los parámetros estadísticos del modelo pero no son compuestos *outliers*.

Además se ha desarrollado para este modelo, un proceso de validación para demostrar su robustez. Se utilizó como técnica la validación interna o cruzada (VC) empleando 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 (86). 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 G5, G10, G15, G20, G25 y G30, 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 3.1 el valor de la exactitud no es debido a correlaciones casuales o redundancia estructural en la SE.

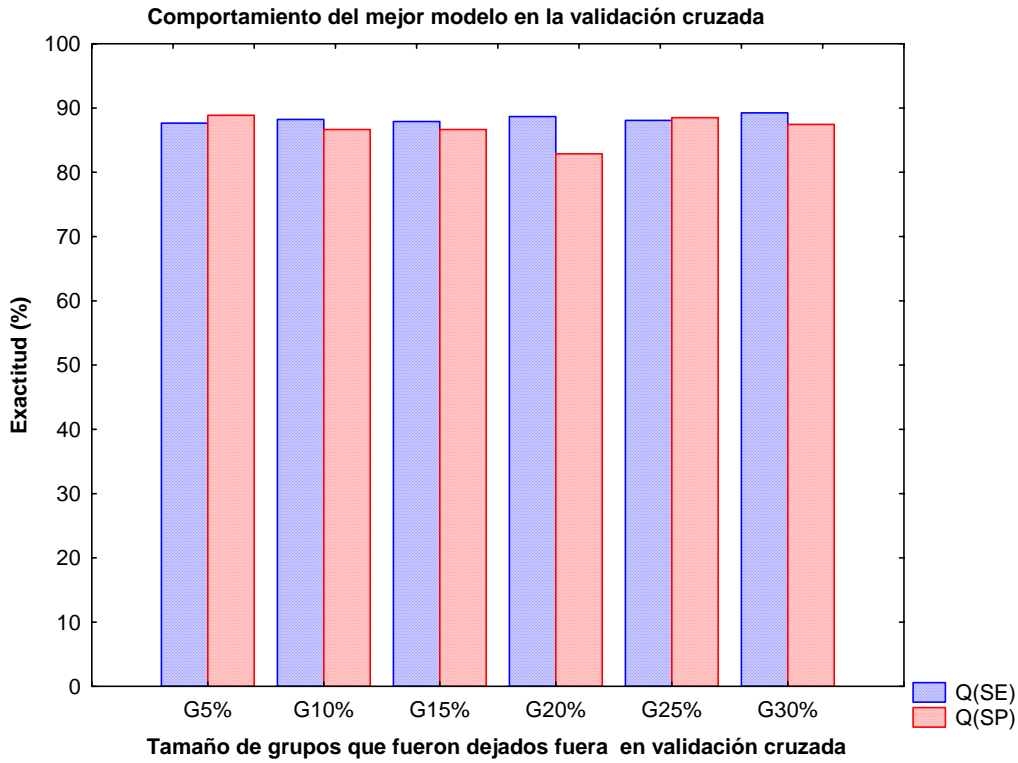


Figura 14. Comportamiento del 3.1 en el proceso de Validación Cruzada.

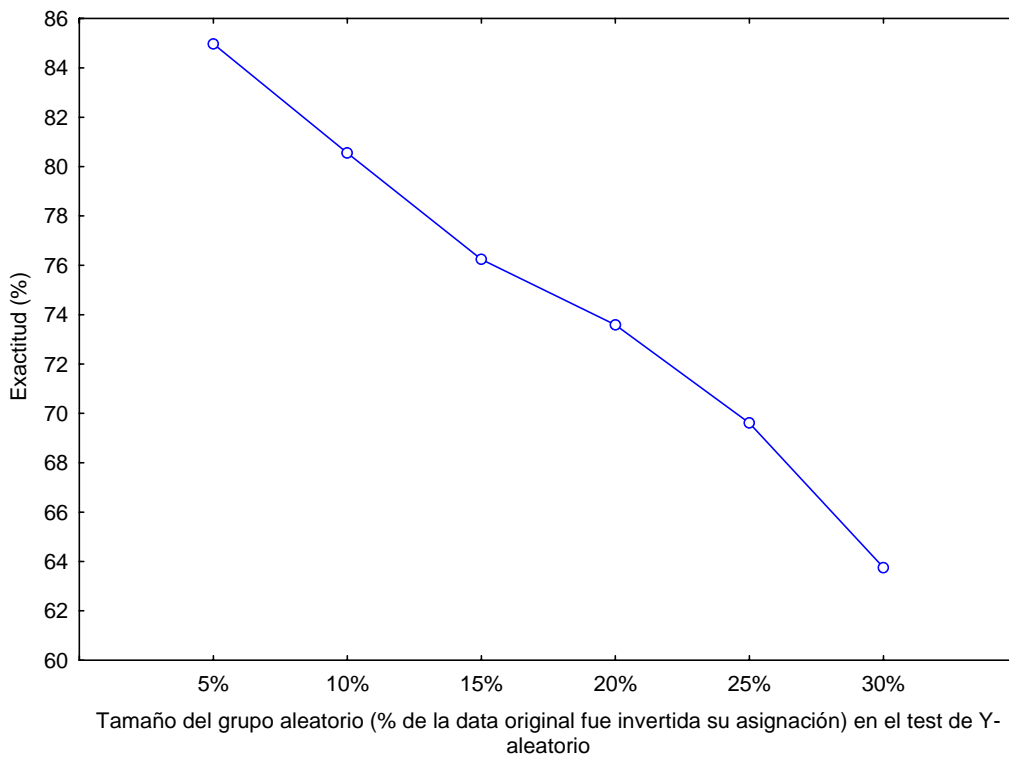


Figura 15. Prueba de Aleatorización de la Variable Respuesta

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 tamizaje virtual ha emergido como una interesante alternativa para la evaluación masiva de compuestos químicos (87). 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 (88) y en el Martin Negwer Handbook, (89) 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 5 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 analgésicos 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 cribado 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 el Anexo 4.

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.

De los 19 compuestos de síntesis evaluados solo 2: el VAM1 y el VAM 10 a una concentración de 1 μM mostraron ligera actividad analgésica opioide sobre el receptor μ comparada con la morfina a la misma concentración. Ello se aprecia en los registros electrofisiológicos correspondientes. (Figura 16 A y B). Las estructuras de de estos compuestos se corresponden con estructuras aromáticas cíclicas análogos de nitroindazoles que presentan elementos estructurales comunes en los fármacos analgésicos comercializados. Esto deja una puerta abierta a modificaciones estructurales de estos núcleos bases y su posterior corroboración experimental.

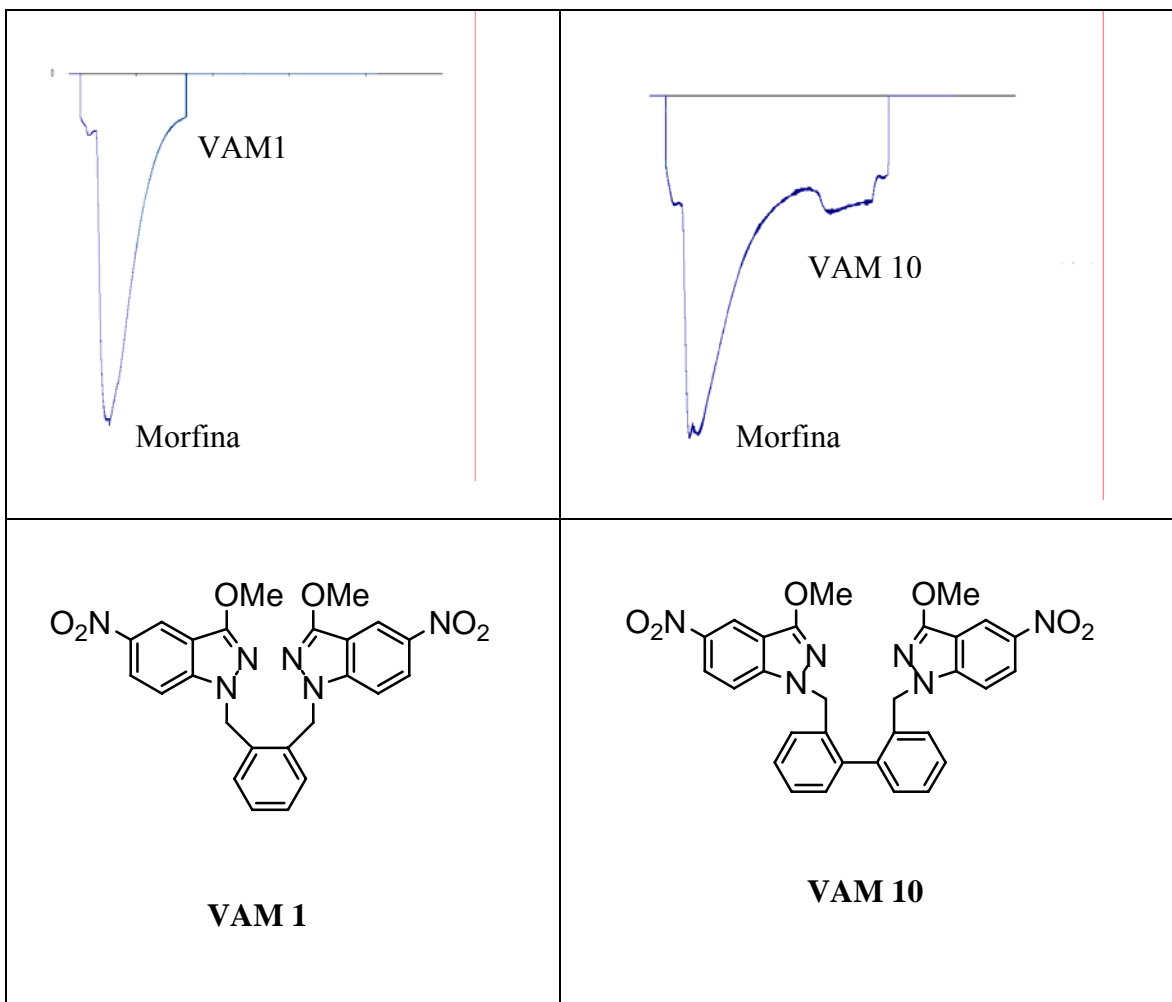


Figura 16. A y B Registros electrofisiológicos de VAM 1 y VAM 10.

C y D. Estructura de los compuestos VAM 1 y VAM 10

Conclusiones parciales del capítulo

Con una base de datos de 1190 compuestos para la modelación de la actividad analgésica se logra con esto una distribución proporcional en los subconjuntos de los compuestos con actividad y los compuestos inactivos. Ambos subconjuntos fueron divididas representativamente con el uso del análisis de conglomerados, y la extracción aleatoria dentro de estos conglomerados, de todos los subsistemas moleculares presentes. Ello asegura una adecuada resolución de los conjuntos de entrenamiento y prueba para la construcción de los modelos QSAR.

Los modelos QSAR desarrollados en este trabajo, 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 totales tanto estocásticos como no estocásticos basados en relaciones de enlace.

Se tamizaron además diferentes familias de compuestos de origen sintético, y algunos con otros usos farmacológicos y posteriormente fueron corroborados a través de ensayos “*in vitro*” 19 del primer grupo. En este caso solo 2 de los compuestos mostraron ligera actividad opioide sobre el receptor μ . Sus rasgos estructurales similares a compuestos dentro de la base de datos, nos permiten proponerlos para su evaluación.

Finalmente todos estos resultados permiten corroborar que es posible una integración adecuada 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*** 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 “screening” 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 corroboración “*in Vitro*” dos compuestos con actividad analgésica

Recomendaciones.

- ❖ Desarrollar modelos QSAR-ADL de acuerdo al mecanismo de acción utilizando una serie de descriptores *TOMOCOMD-CARDD* que permitan la modelación de la actividad analgésica opioide.
- ❖ Realizar los ensayos “*in vivo*” de los compuestos seleccionados para corroborar la actividad analgésica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. 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.
2. Association for Cancer Pain Initiatives available from <http://www.aacpi.org/media/fast-facts.htm>
3. <http://www.vademecunes/noticias-detallecfm?id-act-not=506>.
4. <http://www.cas.org/cqibin/regreportpl>.
5. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. In: Flórez J, editor. *Farmacología Humana*. 4 ed. Barcelona: MASSON S. A.; 2005. p. 461-77.
6. Hann M, Green R. *Curr Opin Chem Biol* 1999;3(379).
7. Waterdeemd vd, Carter RE, Grassy G, Kubinyi H, Martin YC, Tute M, et al. *Annu Rep Med Chem* 1999;33.
8. Ooms F. *Curr Med Chem* 2000;7(141).
9. 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
10. Microsoft (R) Encarta (R) 2006 (C) 1993-2005 Microsoft Corporation.
11. Distintas caras de un mismo enemigo. Available from: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2004/06/dolor/tipos.html>.
12. Marhuenda E. Síndromes dolorosos. In: Bravo L, Marhuenda E, editors. *Manual de Farmacoterapia*. Madrid: ELSEVIER; 2005. p. 2-18.
13. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and Spinal Mechanisms of Nociception. In: Keele CA, Armstrong DM, editors. *Substances Causing Pain and Itch* Edward Arnold. London 1987. p. 67-186.
14. Qué es el dolor. Available from: http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2004/06/dolor/que_es.html.
15. Rang HP, Dale MM. *Analgésicos. Pharmacology*. 2 ed. Edinburgh London: Churchill Livingstone; 1991. p. 706-31.
16. Gustein HB, Akil H. Opioid Analgesics. In: Bruton LL, Laso JS, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed. San Francisco: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. p. 547-90.
17. Dr. Fernandez Manchon EJ. Receptores Farmacológicos. In: Sanchez DNC, editor. *Farmacología General La Habana: Ciencias Medicas*; 2002. p. 55-99.
18. Baños JE. *Rev Neurol (Bac)* 1996;24(181):769-78.
19. Analgésicos, Antipiréticos, 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.
20. Analgésicos Opioides In: COMRA, editor. *Formulario nacional de Argentina* 9ed. Belgrano: Confederación Médica de la República Argentina; 2003. p. 99-103.
21. Hite GJ. Analgésicos. In: Foye WG, editor. *Principios de Química-Farmacéutica* Barcelona 1980. p. 272-317.
22. Analgesic. Wikipedia, the free encyclopedia: Wikimedia Formulation 2007.

23. Waldhoer M, Bartlet SE, Whistler JL. Opioid 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. Rang HP, Dale MM, Ritter J, Flower R. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. *Pharmacology*. 6 ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2007. p. 226-47.
26. Rio Jd. Fármacos antidepresivos y antimaniacos. In: Florez J, editor. *Farmacología Humana* 4ed. Barcelona: MASSON,SA; 2005. p. 579-94.
27. Hurlé MA. Anestésicos locales. In: Florez J, editor. *Farmacología Humana*. 4 ed. Barcelona: MASSON,SA; 2005. p. 315-21.
28. Guerrini R, Capasso A, Marastoni M, Bryant S, Cooper P, Lazarous L. Rational design of dynorphin A analogues with δ -receptor selectivity and antagonism for δ - and κ -receptor *Biorganic & Medicinal Chemistry* 1998;6:57-62.
29. Cheng YC, Prusoff W. *Biochem Pharmacol*1973;22(3099).
30. Verolta L, Orsini F, Shacchi M, Scheibllles MA, Amador TA, Elisabetsky E. Synthesis and Antinociceptive Activity of Chimonanthines and Pyrrolidinoindoline-Type. *Alcaloids. 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-NHz, 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 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 β -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, T R *TransRoySocEdinburgh* **1868a**, 25, 151
36. Todeschini, R; Consonni, V, editors *Handbook of molecular descriptors* Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2000
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. Todeschini, R; Consonni, V *Handbook of Molecular Descriptors*; D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH, 2000
40. Estrada, E Edge adjacency relationships and a novel topological index related to molecular volume *J Chem Inf Comput Sci* 1995; 35(1): 31-3
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-based global and local (bond and bond-type) quadratic indices and their applications to computer-aided molecular design 1 QSPR studies of octane isomers *J Comput Aided Mol Des* 2006
43. Edwards CH, Penney DE. Elementary linear algebra. 1st ed New Jersey, USA: Prentice-Hall;1988.
44. Potapov, VM Stereochemistry Moscow: Mir; 1978
45. Estrada, E; Uriarte, E; Montero, A; Teijeira, M; Santana, L; De Clercq, EA A Novel approach for the virtual screening and rational design of anticancer compounds *J Med Chem* 2000; 43: 1975
46. Wold S, Erikson L Statistical Validation of QSAR Results Validation Tools In: van de Waterbeemd H, ed Chemometric Methods in Molecular Design New York: VCH Publishers 1995:309-18.
47. Hand, D J Discrimination and Classification; Chichester (UK): Wiley, 1981
48. Frank, I E; Friedman, J H J Chemom **1989**, 3, 463
49. Hand, D J Construction and Assessments of Classification Rules; Chichester (UK): Wiley, 1997 v.
50. Klopman, G J Am Chem Soc **1984**, 106, 7315
51. Zupan, J; Gasteiger, J Neural Networks for Chemistry and Drug Design; Weinheim (Germany): Wiley-VCH Publishers, 1999
52. Anzali, S; 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; Kubinyi, H, Folkers, G, Martin, Y C, Eds; Kluwer/ESCOM: Dordrecht (The Netherlands), 1998; Vol 2, 273
53. Rodríguez-Abed, A, Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas, October, 2007
54. Vanhoof, K In Conceptual Course on Data Mining; Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas: Santa Clara, Cuba, 2006, 101
55. Alzina RB Un enfoque informático con los paquetes SPSS-X, BMDP, LISREL Y SPAD; PPU, SA introducción conceptual al análisis multivariable Barcelona 1989:202-64.
56. STATISTICA 60 ed: Statsoft Inc 2001.
57. Massart, D L; Kaufman, D L The Interpretation of Analytical Chemical Data by the Use of Cluster Analysis; New York (NY): Wiley, 1983
58. Willett, P Similarity and Clustering in Chemical Information Systems; Letchworth (UK): Research Studies Press, 1987
59. Ultsch, A Emergence in Self-Organizing Feature Maps; Springer-Verlag: Bielefeld, Germany, 2007
60. Kier LB J Pharm Sci 1980;69:416.
61. Cativiela C, Garcia JI, Fernandez-Alvarez E, Elorriaga C Acta Cim Hung 1992;130:129.
62. Zhang, S; Wei, L; Bastow, K; Zheng, W; Brossi, A; Lee, K H; Tropsha, A J Comput-Aided Mol Des **2007**, 21, 97
63. Eriksson, L; Jaworska, J; Worth, A P; Cronin, M T; McDowell, R M; Gramatica, P Environ Health Perspect **2003**, 111, 1361.
64. Papa, E; Villa, F; Gramatica, P J Chem Inf Model **2005**, 45, 1256
65. Netzeva, T I; Worth, A P; Aldenberg, T; Benigni, R; Cronin, M T D; Gramatica, P; Jaworska, J S; Kahn, S; Klopman, G; Marchant, C A; Myatt, G; Nikolova-Jeliazkova, N; Patlewicz, G Y; Perkins, R; Roberts, D W; Schultz, T W; Stanton, D T; Van De Sandt, J J M; Tong, W; Veith, G; Yang, C ATLA **2005**, 33, 155
66. Atkinson, A C Plots, Transformations and Regression Oxford: Clarendon Press, 1985
67. Gramatica, P QSAR Comb Sci **2007**, 26, 694
68. Alvarez, J; Shoichet, B Virtual Screening in Drug Discovery; Florida: CRC Press, 2005
69. Jorgensen, W L Science **2004**, 303, 1813

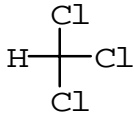
70. Böhm, H J; Schneider, G; Kubinyi, H; Mannhold, R; Timmerman, H Virtual Screening for Bioactive Molecules Germany: Wiley-VCH, 2000
71. Böhm, H J; Boehringer, M; Bur, D; Gmuender, H; Huber, W; Klaus, W; Kostrewa, D; Kuehne, H; Luebbbers, T; Meunier-Keller, N; Mueller, F J J Med Chem **2000**, 43, 2664
72. Schmid, E; Smith, D A Drug Discov Today **2005**, 10, 1031
73. Reddy, S A; Pati, S P; Kumar, P P; Pradeep, H N; Sastry, G N Science **2007**, 8, 329
74. Eckert, H; Bajorath, J Drug Discov Today **2007**, 12, 225
75. Christopher, W Biosilico **2003**, 1, 83 v.
76. Vega, M C; Montero-Torres, A; Marrero-Ponce, Y; Rolon, M; Gomez-Barrio, A; Escario, J A; Aran, V J; Nogal, J J; Meneses-Marcel, A; Torrens, F Bioorg Med Chem Lett **2006**, 16, 1898
77. Evers, A; Hessler, G; Matter, H; Klabunde, T J Med Chem **2005**, 48, 5448.
78. 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.
79. van de Waterbeemd H Discriminante Analysis for Activity Prediction In:van de Waterbeemd H, ed Chemometric Methods in Molecular Design Weinheim: VCH Publishers 1995:265-288.
80. Ariew R. Universidad de Illinois 1976.
81. Baldi P, Brunak S, Chauvin Y, Andersen CA, Nielsen H. Bioinformatic 2000;16(412).
82. George, S S; Bishop, J V; Titus, R G; Selitrennikoff, C P Antimicrob Agents Chemother **2006**, 50, 474
83. Shangoo E. Identificación Computacional de Nuevos Compuestos Líderes con Actividad Analgésica [Tesis de Diploma]. Santa Clara: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas; 2007.
84. Toscano H. Identificación Computacional de Nuevos Compuestos Líderes con Actividad Analgésica [Tesis de Diploma]. Santa Clara: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas; 2008.
85. Gramatica P. QSAR Comb Sci **2007**;26:694.
86. 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.
87. Lajiness M. Molecular Similarity-Based Methods for Selecting Compounds for Screening. In: Rouvray D, editor. Computational Chemical Graph Theory. New York: Nova Science; 1990.
88. The Merck Index. Chapman & Hall; 1996.
89. Negwer M. Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms. 6 ed. New York: VHC Publishes; 1987.

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

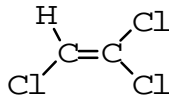
Péptidos y Fármacos/ Receptores	μ	δ	κ
Péptidos Endógenos			
β-Endorfina	+++	+++	+++
Leu-Encefalina	+	+++	-
Met-Encefalina	++	+++	-
Dinorfinas	++	+	+++
Fármacos Opiáceos Agonistas Puros			
Morfina, Codeína, Oximoefina, Dextropropoxifeno	+++	+	+
Metadona	+++	-	-
Meperidina	++	+	+
Etorfina, Bremazocina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

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

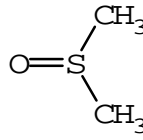
Anexo 1b: Estructuras de los compuestos analizados



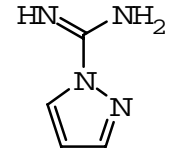
1 Chloroform



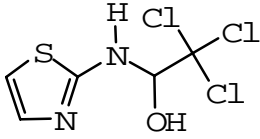
2 Trichloroethylene



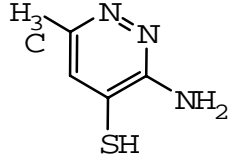
3 Dimethyl sulfoxide



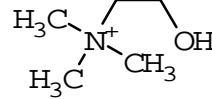
4 Praxadine



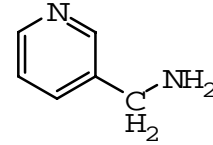
5 Clothazol



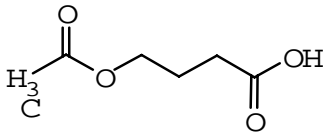
6 Pyridazine S1



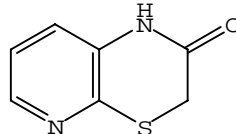
7 Choline



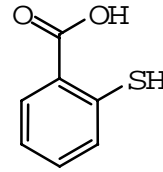
8 Picolamine salicylate



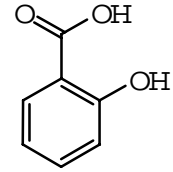
9 Aceburic Acid



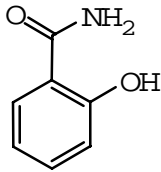
10 Abbott-29 590



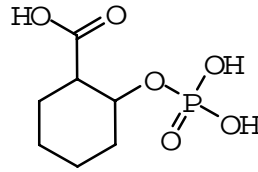
11 Arcylate



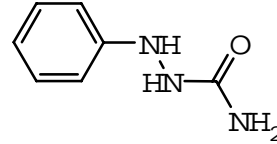
12 Acidum salicylicum



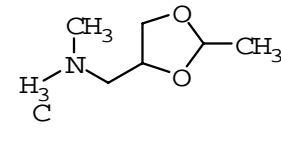
13 Salicylamide



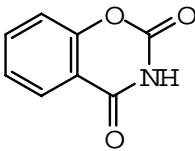
14 Fosfosal



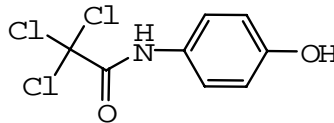
15 Phenicarbazide



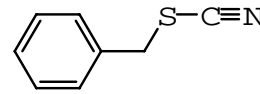
16 Methamilane



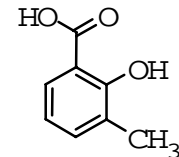
17 Carsalam



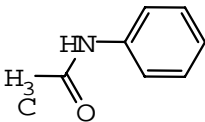
18 Trilacetamol



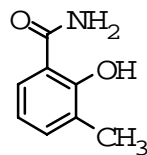
19 Solvat 14



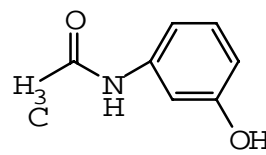
20 Hydroxytoluic acid



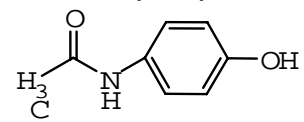
21 Acetanilidum



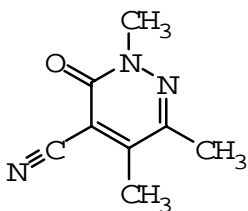
22 Cresotamide



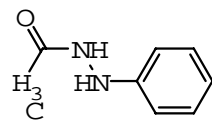
23 Metacetamol



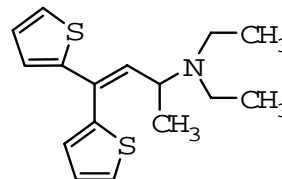
24 Paracetamol



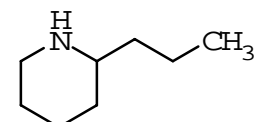
25 Triladine



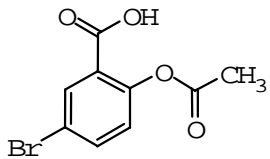
26 Hydracetin



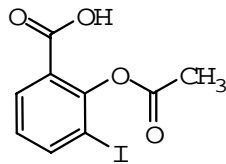
27 Thiambutene



28 Cicutine



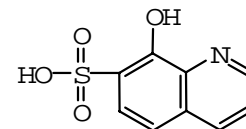
29 Bromaspirin



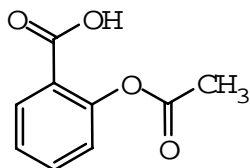
30 Aspidione



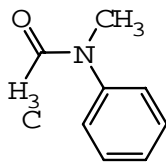
31 Acidum parachinosilicum



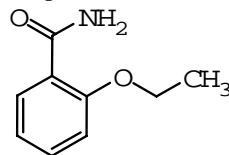
32 Acidum chinossilicum



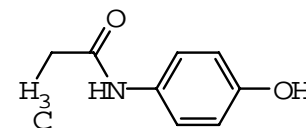
33 Acetosal



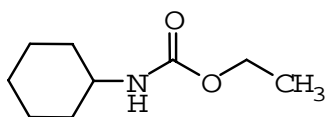
34 Metacetanilidum



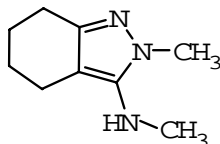
35 Ethenzamide



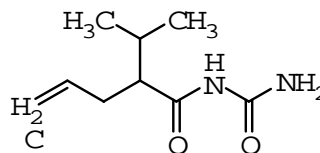
36 Parapropamol



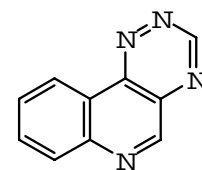
37 Euphorin



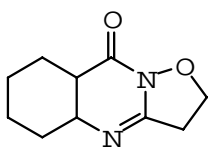
38 Tetridamine



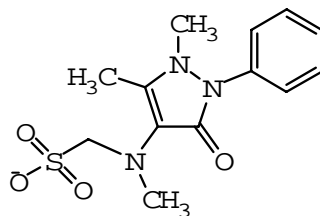
39 Apronal



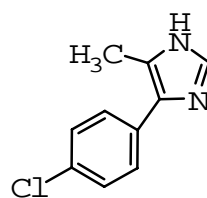
40 Strinoline



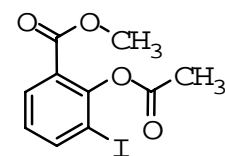
41 W 2429



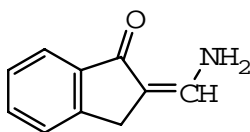
42 Dipyrone



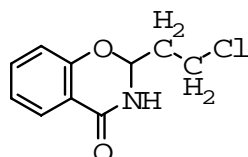
43 Lofemizole hydrochloride



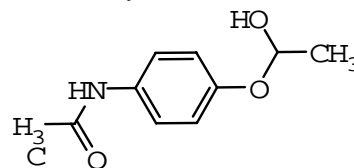
44 Methyl-Aspidione



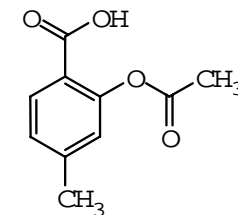
45 Drinidene



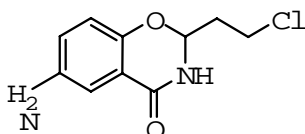
46 Chlorthenoxazine



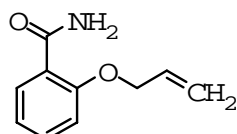
47 Cloracetadol



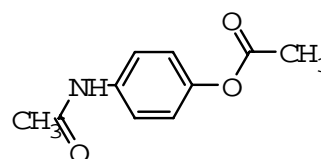
48 Amatin



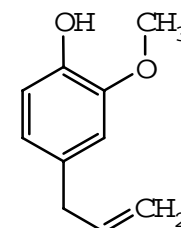
49 Aminochlorthenoxazine



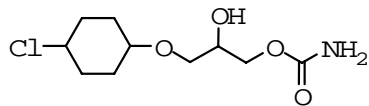
50 Allysalicylamide



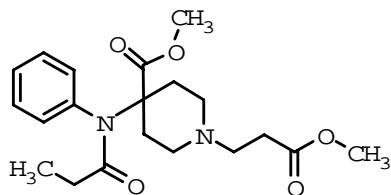
51 Diacetamate



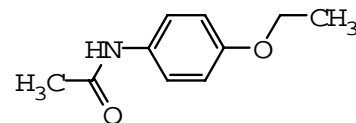
52 Allylguajacol



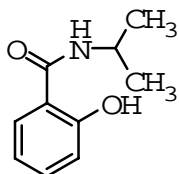
53 Chlorphenesin carbamate



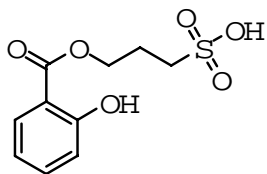
54 Remifentanyl



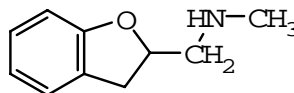
55 Phenacetin



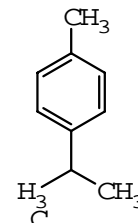
56 Lopirin



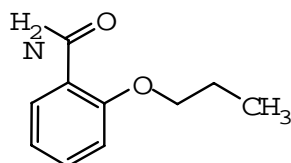
57 Sulprosal sodium



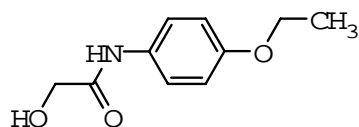
58 EPS-4032



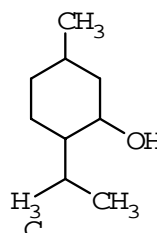
59 p-Cymene



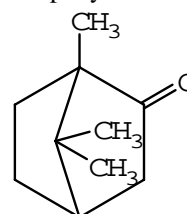
60 Probenzamide



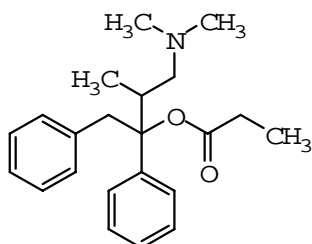
61 Fenacetinol



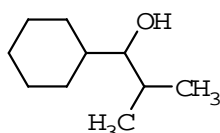
62 Hexahydrothymol



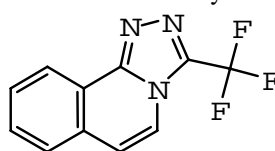
63 Alcanfor



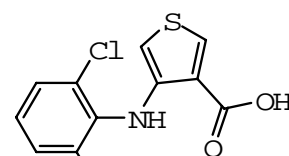
64 Propoxyphene



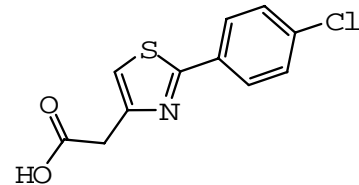
65 Cimepanol



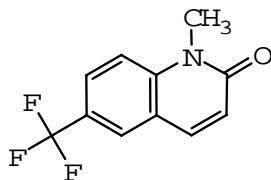
66 Abbott-40 060



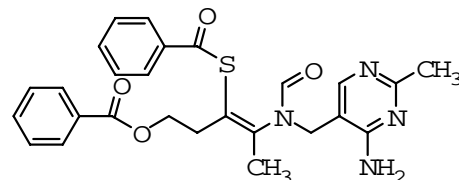
67 Clantifen



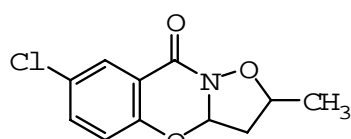
68 Fenclozic acid



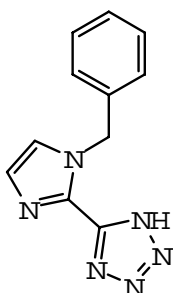
69 Flucarbril



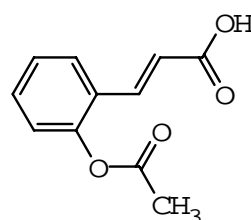
70 Bentiamine



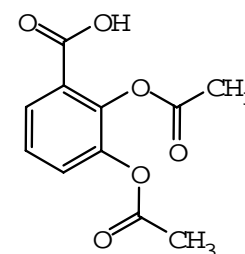
71 Mesecalazone



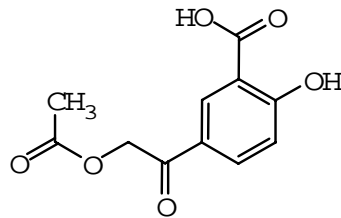
72 Bentemazole



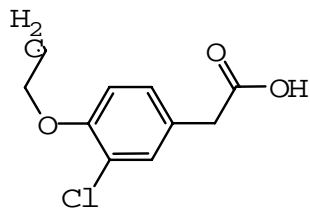
73 Tylmarin



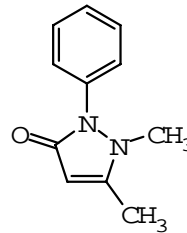
74 Dipyroacetyl



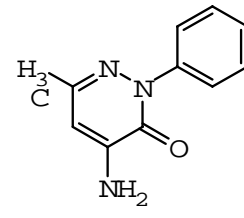
75 Diacesalyl



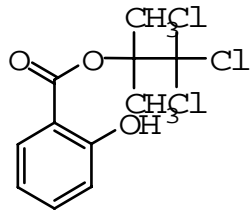
76 Alclofenac



77 Phenazone



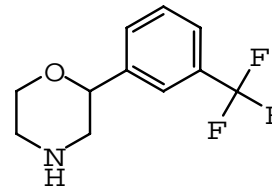
78 Metamfazon



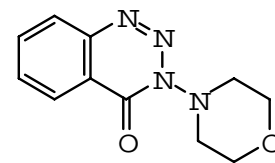
79 Trichloroisobutyl salicylate



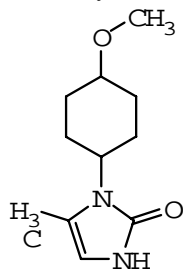
80 Phenazopyridine hydrochloride



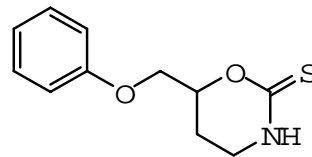
81 Flumexadol



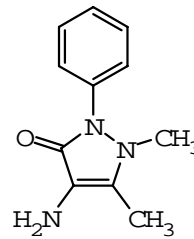
81 Molinazone



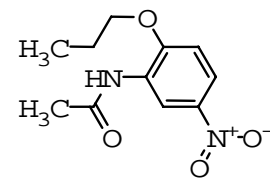
83 Metazamide



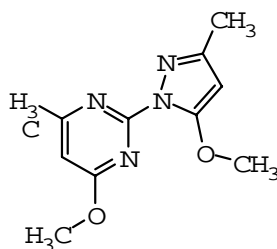
84 Tifemoxone



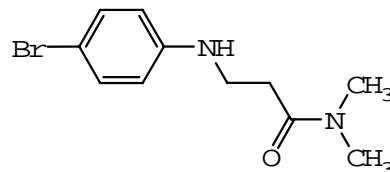
85 4-Aminophenazone



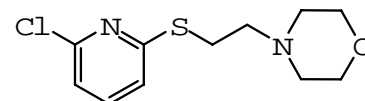
86 Acetylamino nitropropoxy benzenum



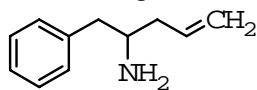
87 Epirizole



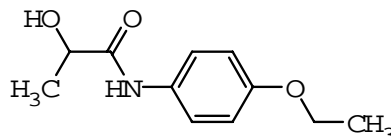
88 Bromamide



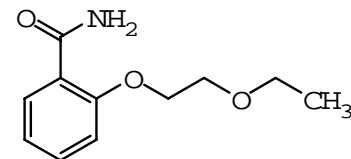
89 Fopirtoline



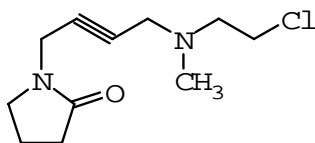
90 Alfetamine



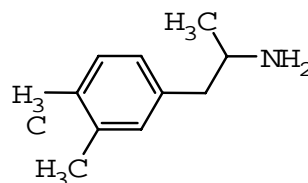
91 Lactylphenetidid



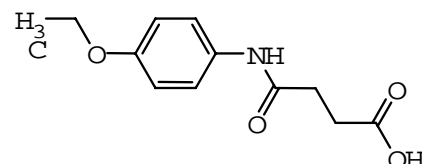
92 Etosalamid



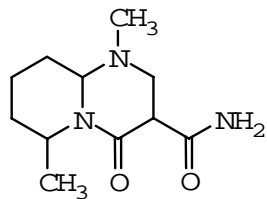
93 BM 123



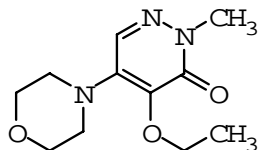
94 Xylopropamin



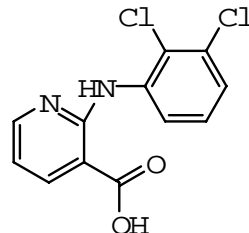
95 Succinylphenetidid sodium



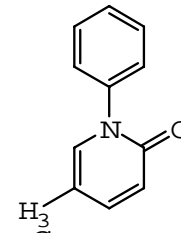
96 Chinoin-127



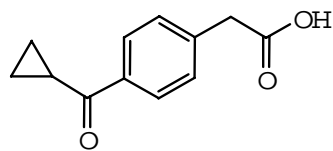
97 Emorfazone



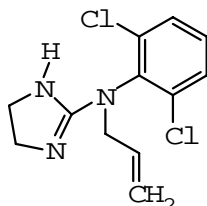
98 Diclonixin



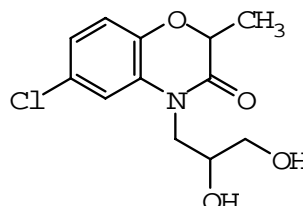
99 Pirfenidone



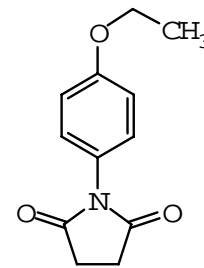
100 SQ 20 650



101 Alinidine
hydrobromide

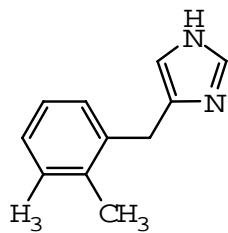


102 Diproxadol

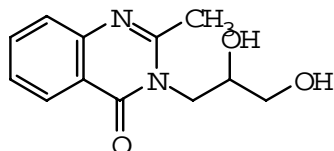


103

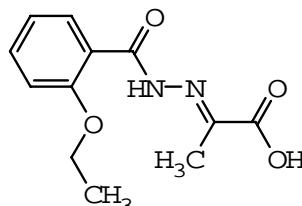
Phenethylsuccinimide



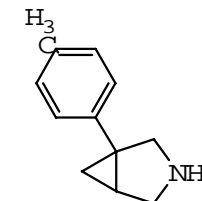
104 Detomidine



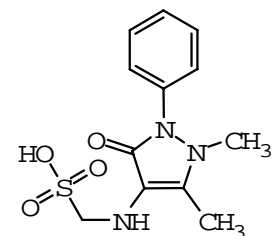
105 Diproqualone
camsilate



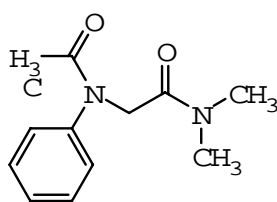
106 Ruvazone



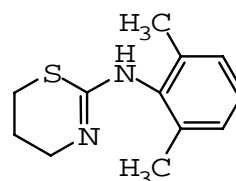
107 Bicifadine
hydrochloride



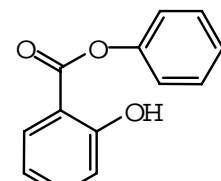
108 Melaminsulfone



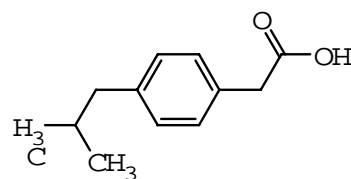
109 GB-105



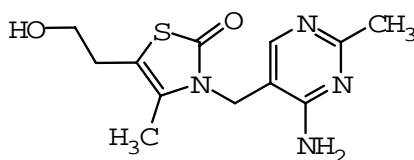
110 Xylazine



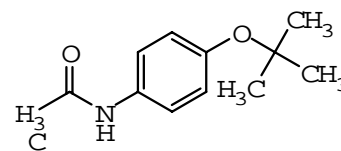
111 Phenylis salicylas



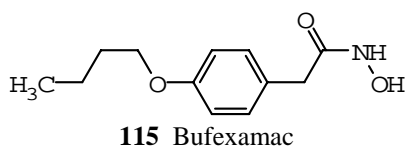
112 Ibufenac



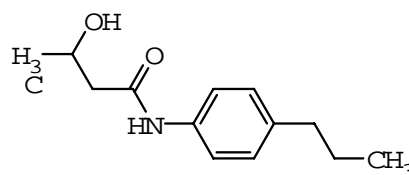
113 Thiaminthiazolone



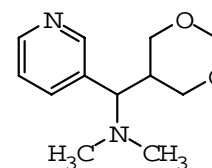
114 Butacetin



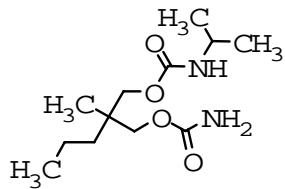
115 Bufexamac



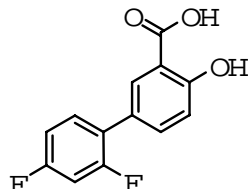
116 Bucetin



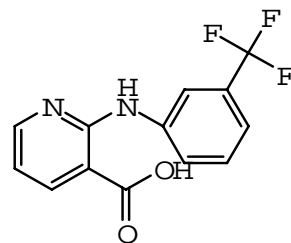
117 Doxpicomine
hydrochloride



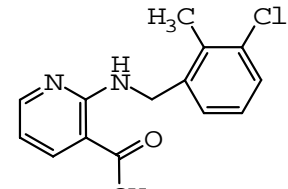
118 Carisoprodol



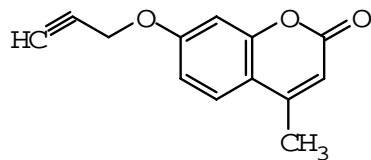
119 Diflunisal



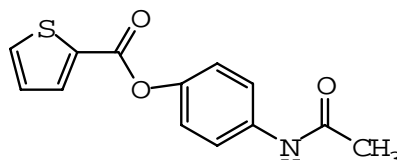
120 Niflumic acid



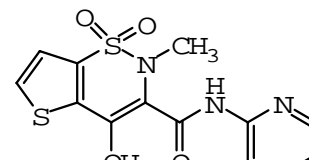
121 Clonixin



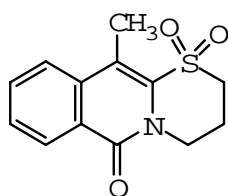
122 Giparmen



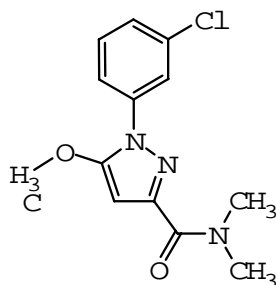
123 Paracetamol thenoate



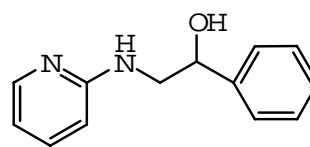
124 Tenoxicam



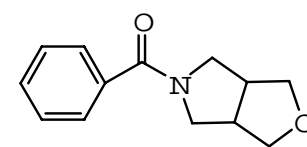
125 YM-09 561



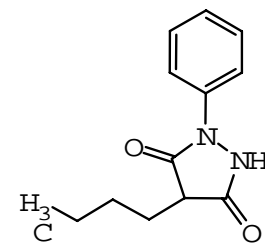
126 PZ-177



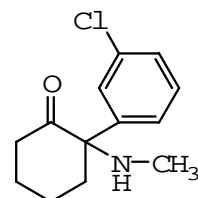
127 Fenyramidol hydrochloride



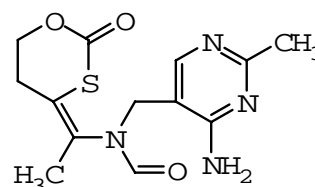
128 Octazamide



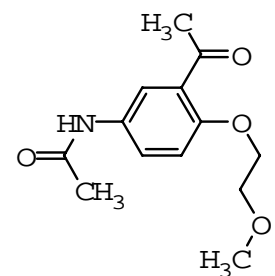
129 Mofebutazone



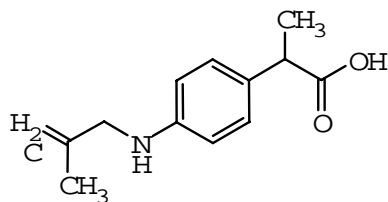
130 Ketamine hydrochloride



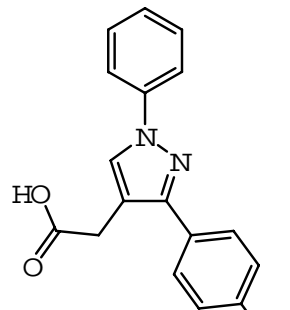
131 Cycotiamine



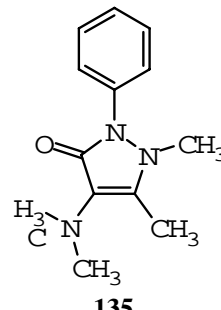
132 Ap-752



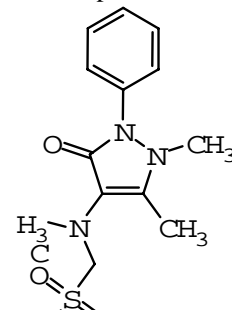
133 Alminoprofen



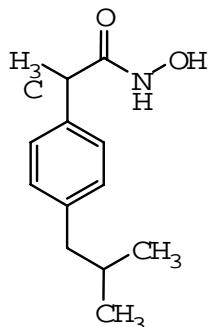
134 Lonazolac calcium



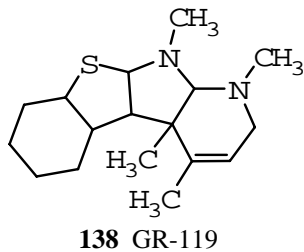
135 Aminophenazone



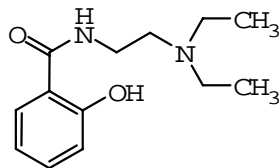
136 Metamizole sodium



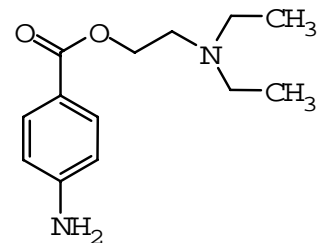
137 Ibuprofen



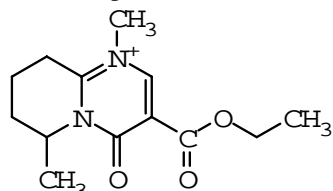
138 GR-119



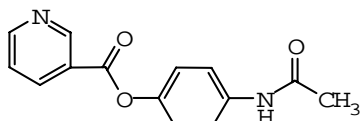
139 Saletamide



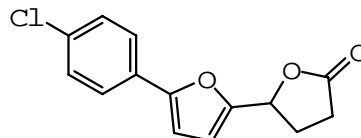
140 Procaine



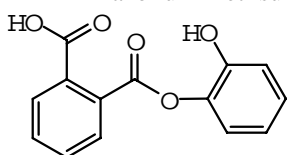
141 Rimazolium metilsulfate



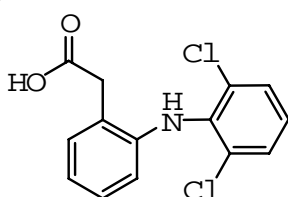
142 Paracetamol nicotinate



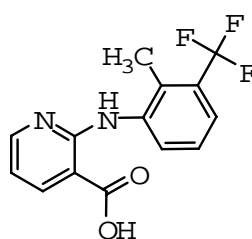
143 F1044



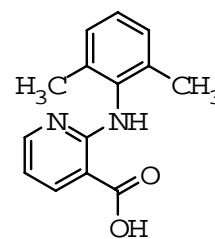
144 Salsalate



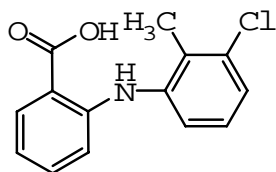
145 Diclofenac sodium



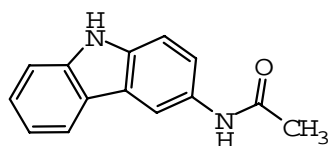
146 Flunixin



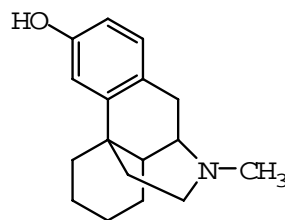
147 Metanixin



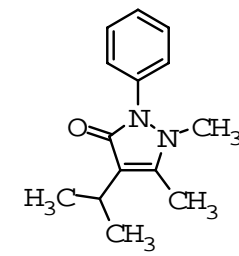
148 Tolfenamic acid



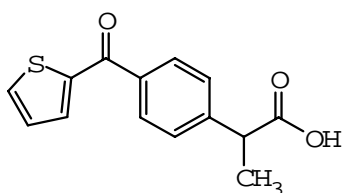
149 Noton



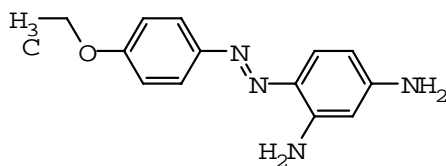
150 Racemorphan



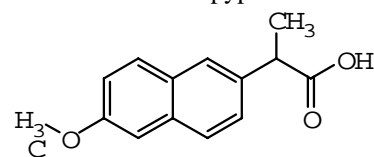
151 Propyphenazone



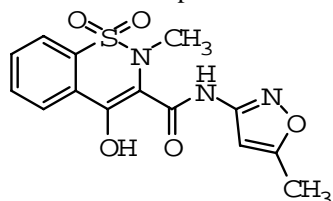
152 Suprofen



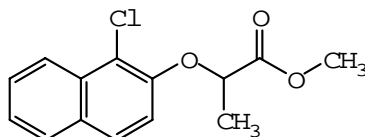
153 Etozazene



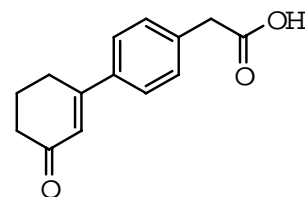
154 Naproxen



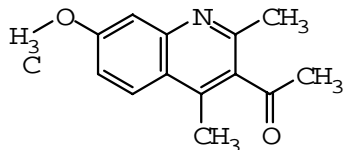
155 Isoxicam



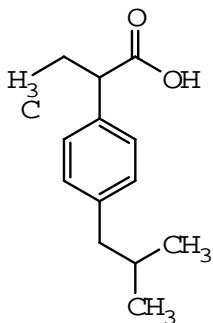
156 Lonaprofen



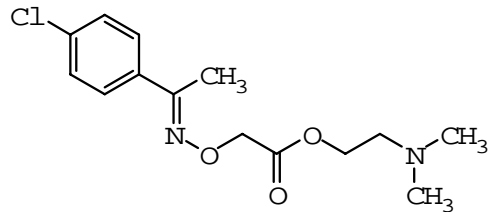
157 Lexofenac



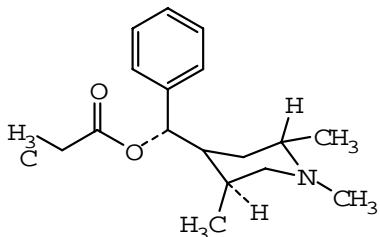
158 Acequinoline



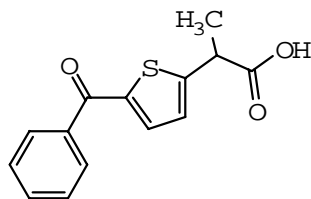
159 Butibufen



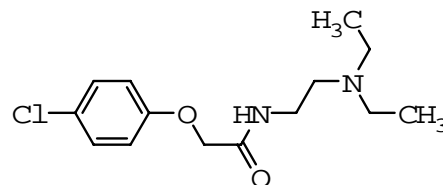
160 Cloximate hydrochloride



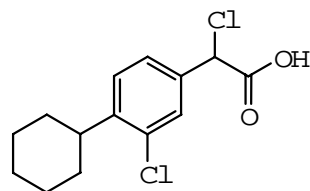
161 Promedol



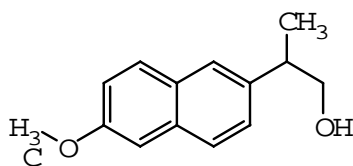
162 Tiaprofenic acid



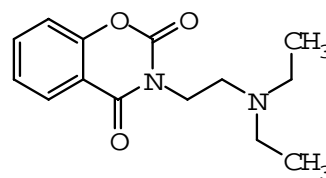
163 Clofexamide



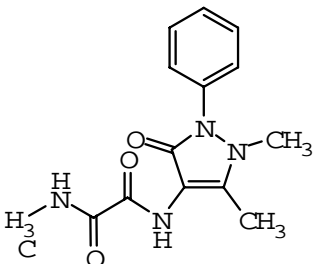
164 Fenclorac



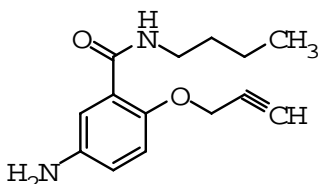
165 Naproxol



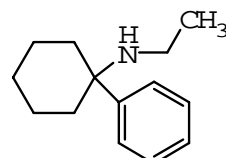
166 Letimide hydrochloride



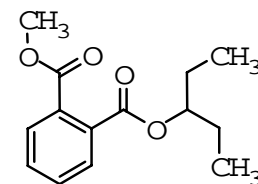
167 Oxapyrin



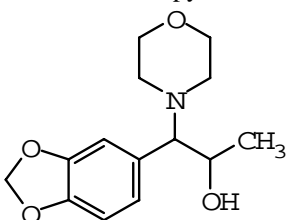
168 Parsalmide



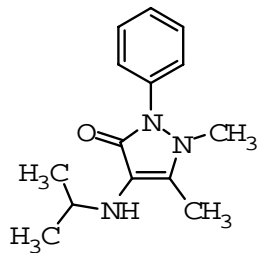
169 Eticyclidine



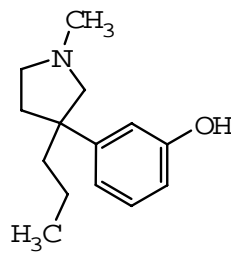
170 Methylis
butetisalicylas



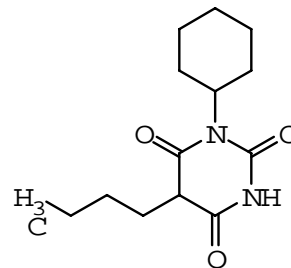
171 Filenadol



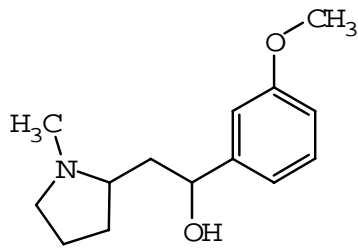
172 Ramifenazone



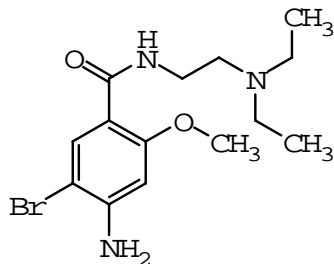
173 Profadol
hydrochloride



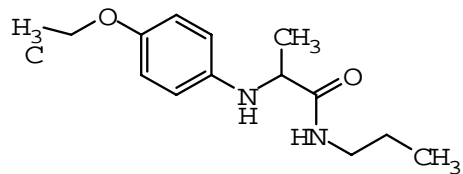
174 Bucolome



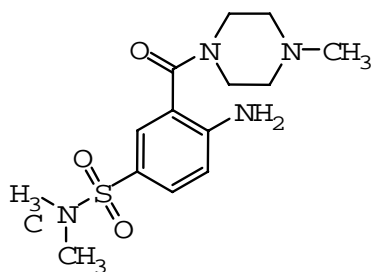
175 Moxifadol



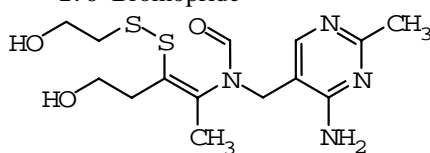
176 Bromopride



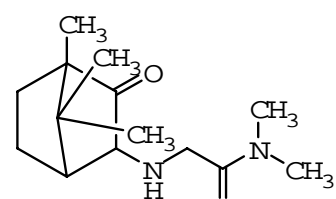
177 Propetamide



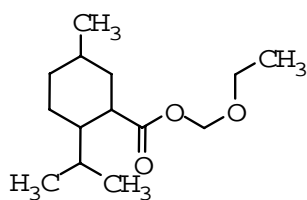
178 Delfantrine



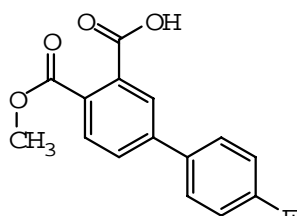
179 Thiamine beta-hydroxyethyl disulfide



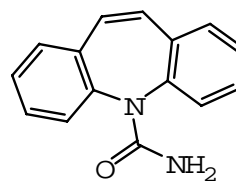
180 CGA-1



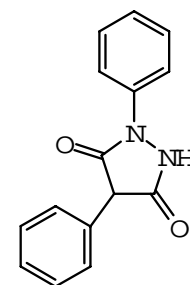
181 Menglytate



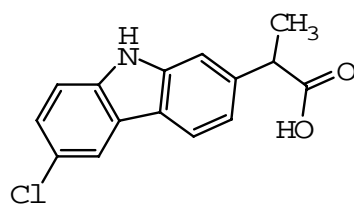
182 Flufenisal



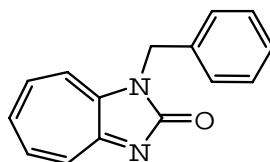
183 Carbamazepine



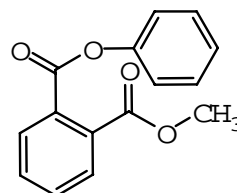
184 Fenopirazonum



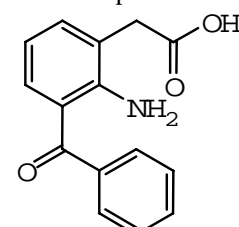
185 Carprofen



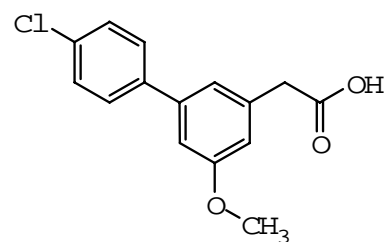
186 Benhepazone



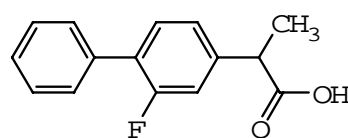
187 Acetylsalol



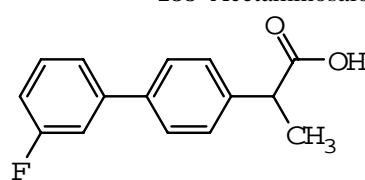
188 Acetaminosalol



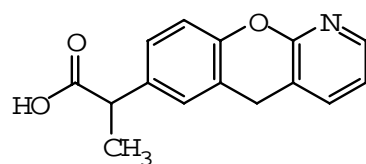
189 DKA-9



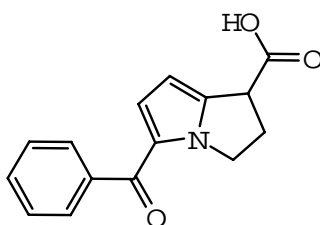
190 Flurbiprofen



191 Fluprofen

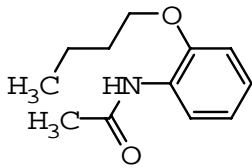


192 Pranoprofen

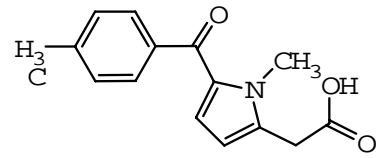
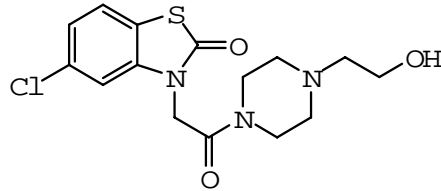


194 Zomepirac sodium

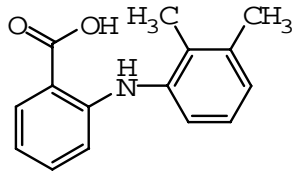
193 Ketorolac



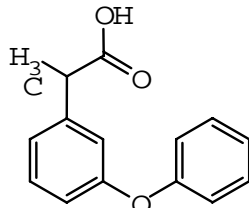
195 Boa



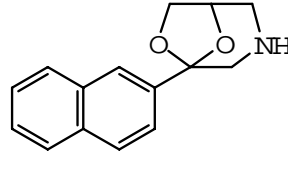
197 Tolmetin



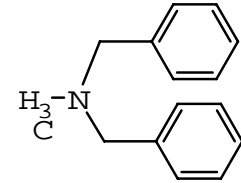
198 Mefenamic acid



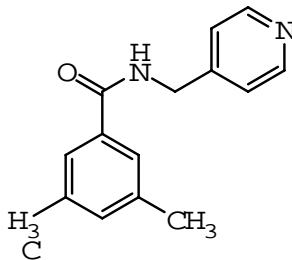
199 Fenopropfen



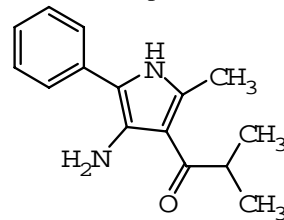
200 Nafexadol



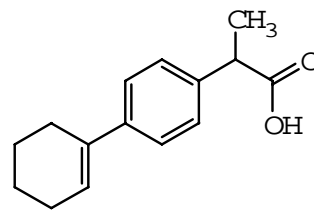
201 Dibemethine hydrochloride



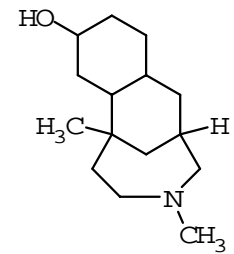
202 Picobenzide



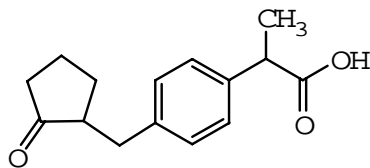
203 Isoprazone



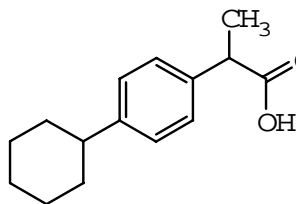
204 Tetriprofen



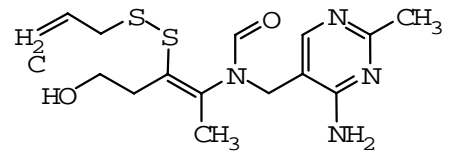
205 Eptazocine hydrobromide



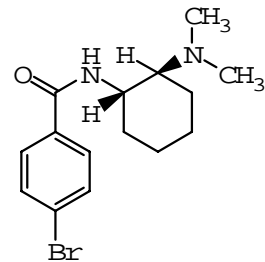
206 Loxoprofen sodium



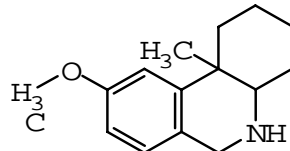
207 Hexaprofen



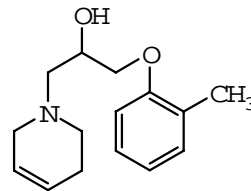
208 Allithiamine



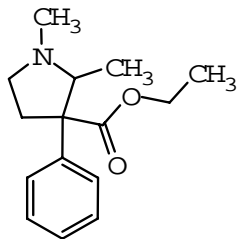
209 Bromadoline maleate



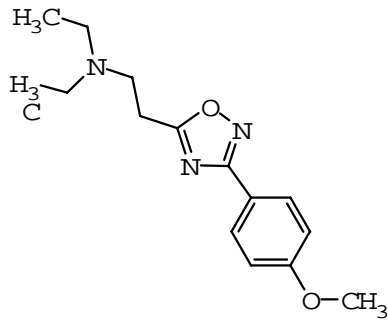
210 Tofetridine



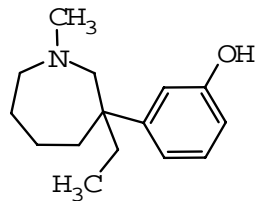
211 Tolpronine hydrochloride



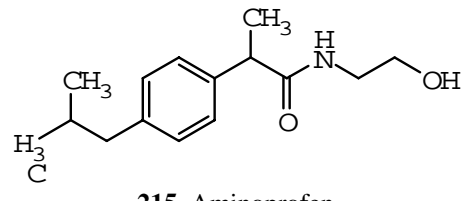
212 Prodilidine hydrochloride



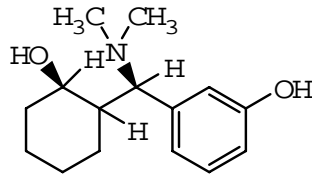
213 Mexolamine



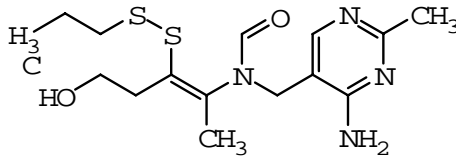
214 Meptazinol hydrochloride



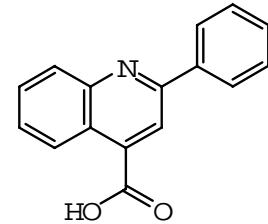
215 Aminoprofen



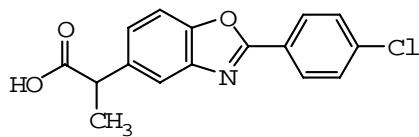
216 Ciamadol



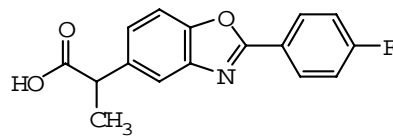
217 Prosultiamine



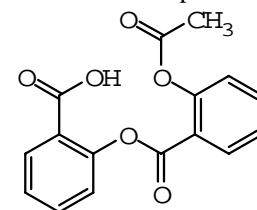
218 Cinchophen



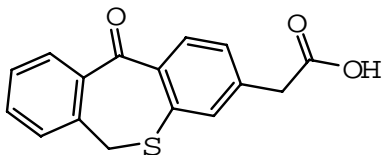
219 Benoxaprofen



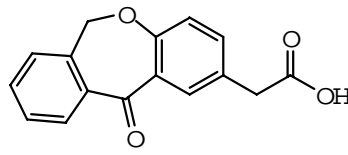
220 Flunoxaprofen



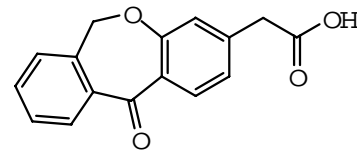
221 Salsalate acetate



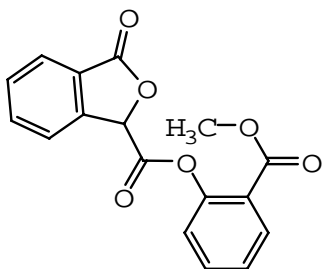
222 Tiopinac



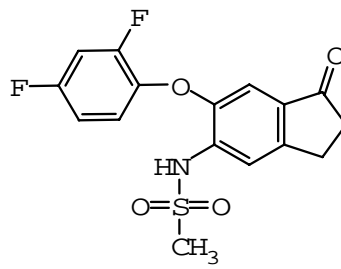
223 Isoxepac



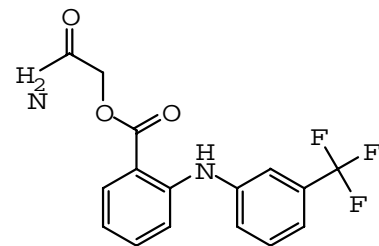
224 Oxepinac



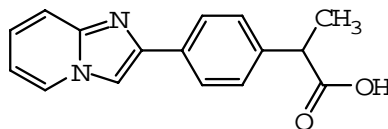
225 Talosalate



226 ZK 38 997



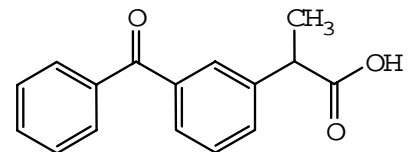
227 Colfenamate



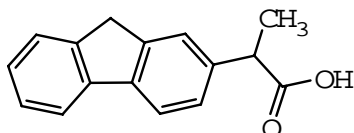
228 Miroprofen



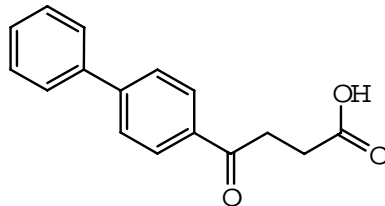
229 W 7477



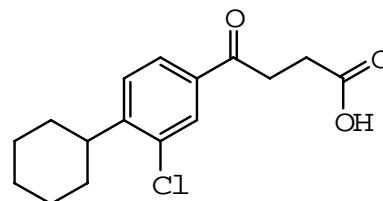
230 Ketoprofen



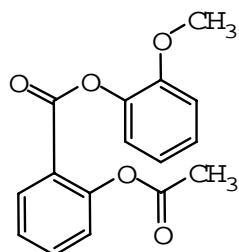
231 Cicloprofen



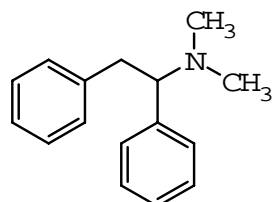
232 Fenbufen



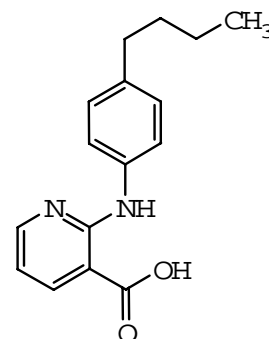
233 Budoic acid



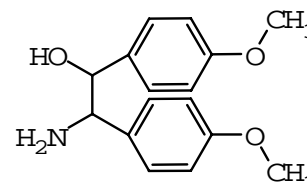
234 Guacetisal



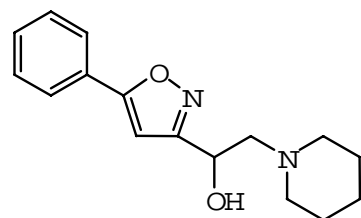
235 Lefetamine hydrochloride



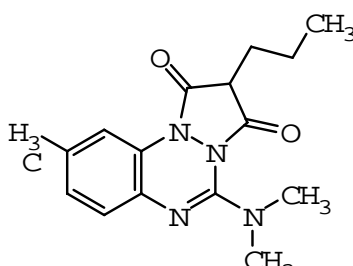
236 Butanixin



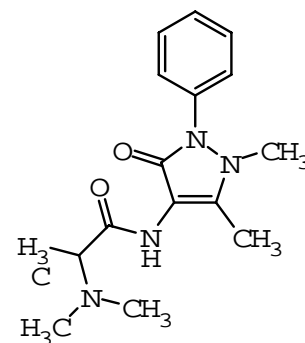
237 Isoladol hydrochloride



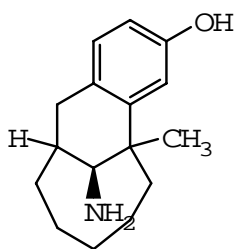
238 Perisoxal citrate



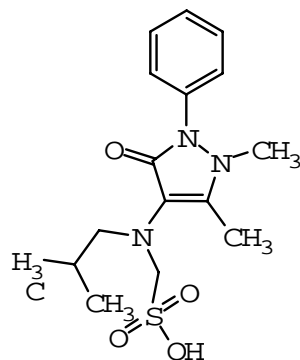
239 Azapropazone



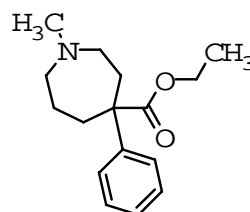
240 Aminopropylon



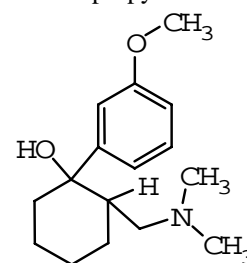
241 Dezocine hydrobromide



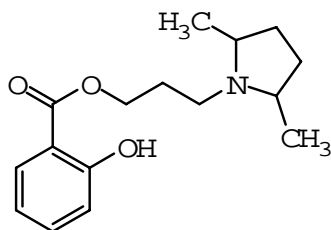
242 Dibupyrone



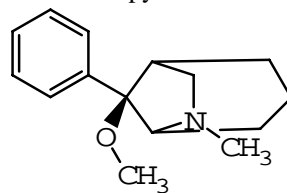
243 Ethoheptazine



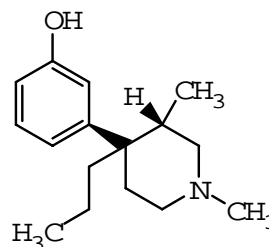
244 Tramadol hydrochloride



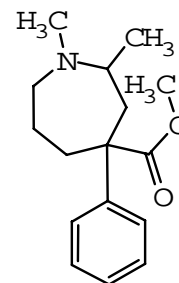
245 Pranosal salicylate



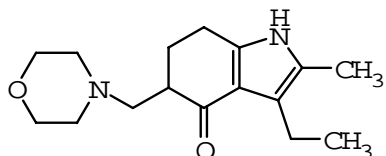
246 Anazocine



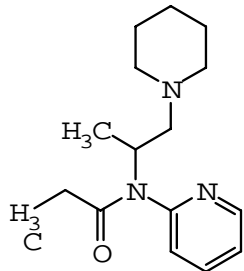
247 Picenadol hydrochloride



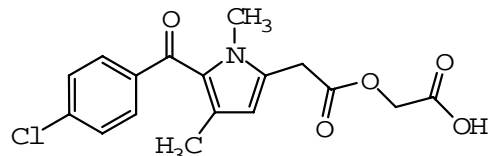
248 Methetazine



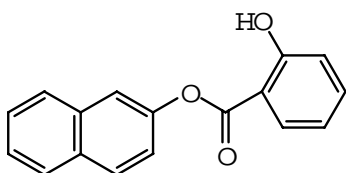
249 Molindone hydrochloride



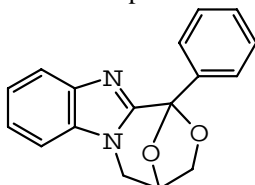
250 Propiram fumarate



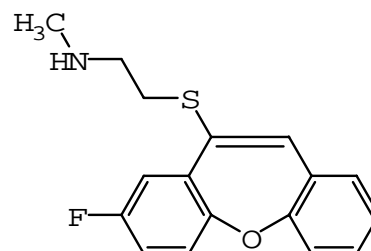
251 Zomepirac glycolate



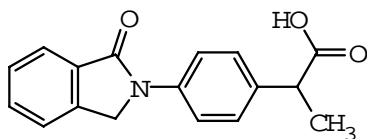
252 Betol



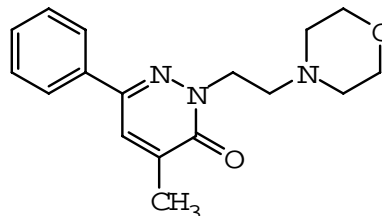
253 Oxapadol



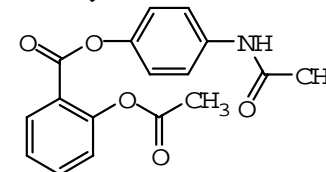
254 Fluradoline hydrochloride



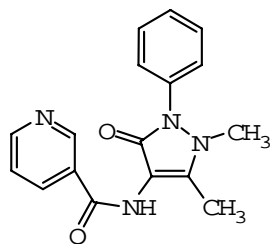
255 Indoprofen



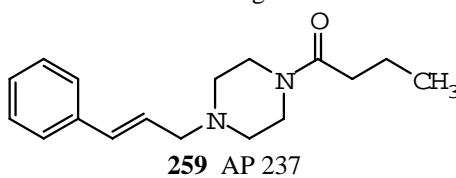
256 Ag246



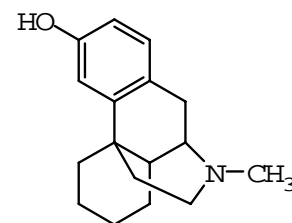
257 Benorilate



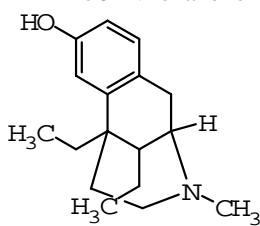
258 Nifenazone



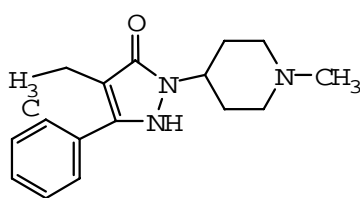
259 AP 237



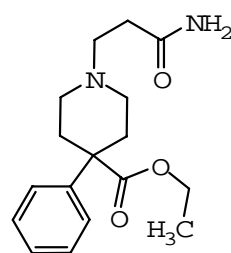
260 Racemorphan



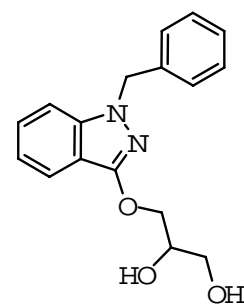
261 Etazocine hydrochloride



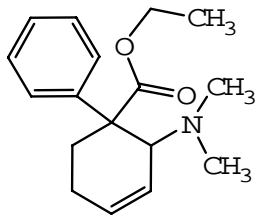
262 Piperylone



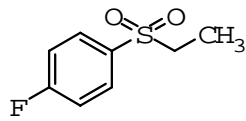
263 Carperidine



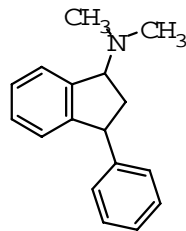
264 Benzidol



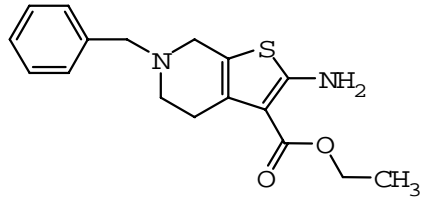
265 Tilidine



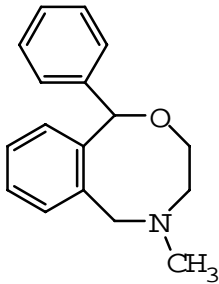
266 Fluresone



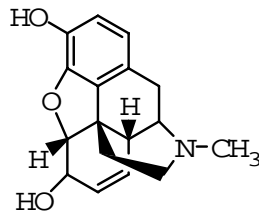
267 Dimefadane



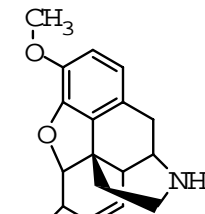
268 Tinoride hydrochloride



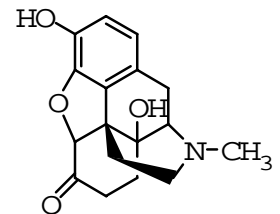
269 Nefopam hydrochloride



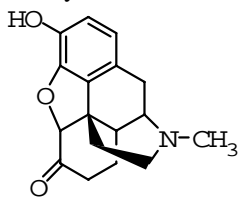
270 Morphine



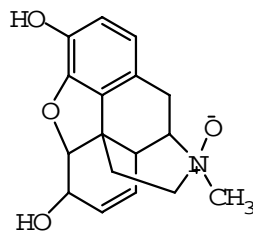
271 Norcodeine



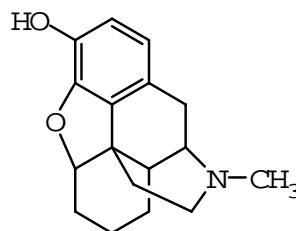
272 Oxymorphone



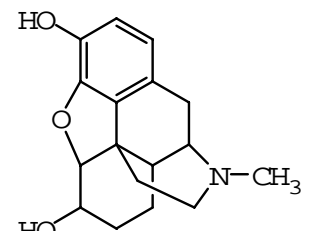
273 Hydromorphone hydrochloride



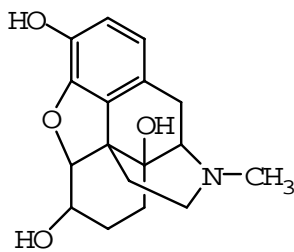
274 Morphinaminoxyde



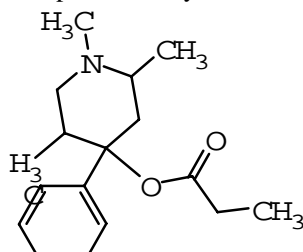
275 Desomorphine



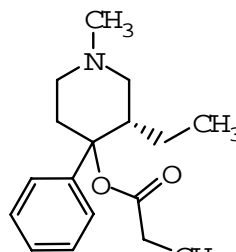
276 Dihydromorphine



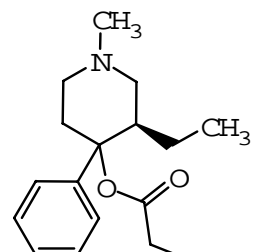
277 Hydromorphenol



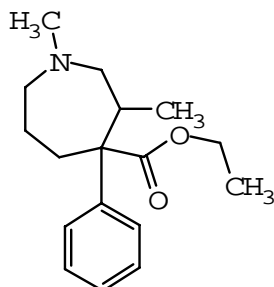
278 Trimeperidine hydrochloride



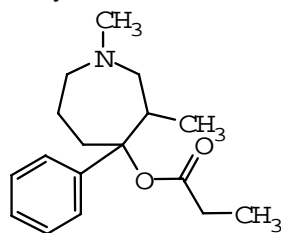
279 Alphameprodine



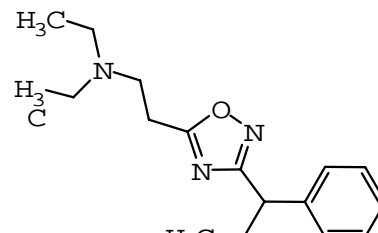
280 Betameprodine



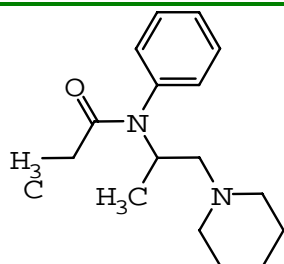
281 Metethoheptazine



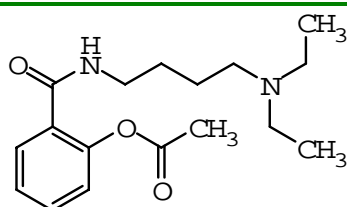
282 Proheptazine



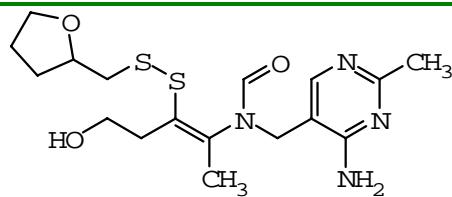
283 Proxazole citrate



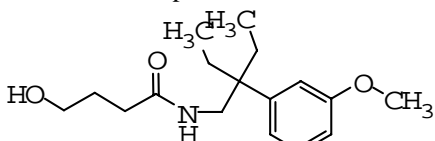
284 Phenampromide



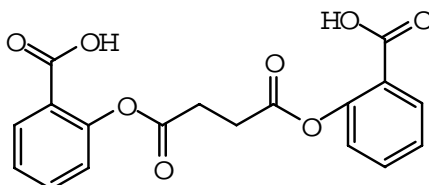
285 Dibusadol citrate



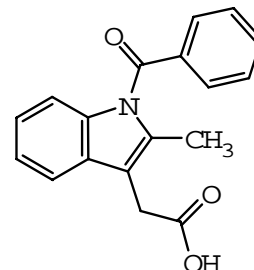
286 Fursoltiamine



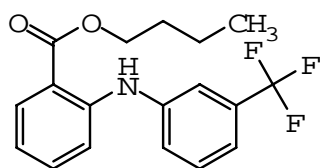
287 Embutramide



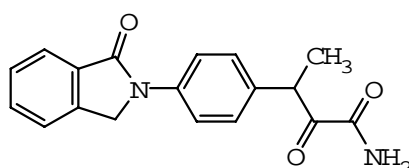
288 Acidum disalicylsuccinicum



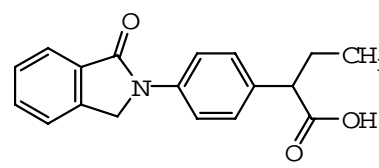
289 Delmetacin



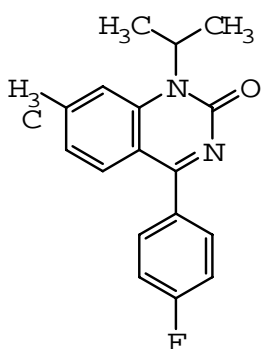
290 Ufenamate



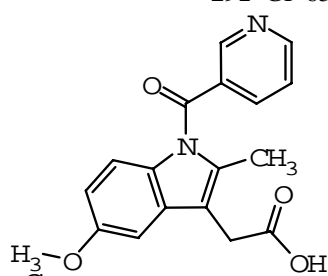
291 GP 650



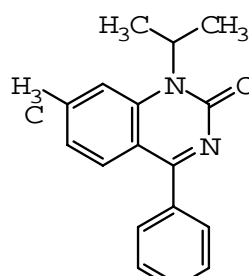
292 Indobufen



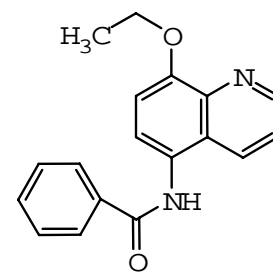
293 Fluproquazone



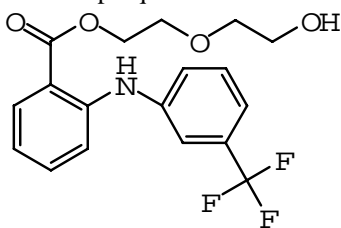
294 Niometacin



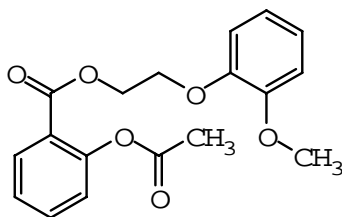
295 Proquazone



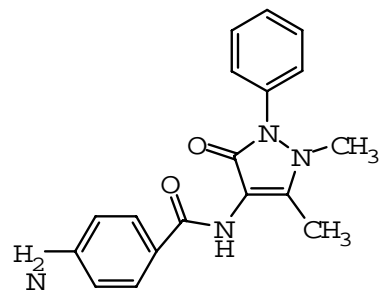
296 Analgen



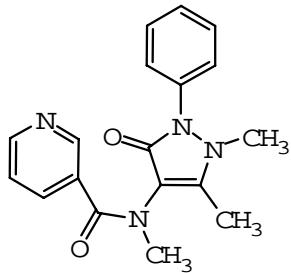
297 Etofenamate



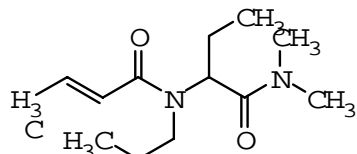
298 HG 3



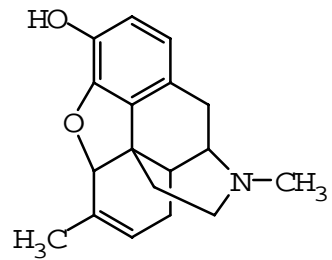
299 Aminobenzamidophenazone



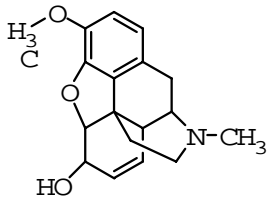
300 Methylniphenazine



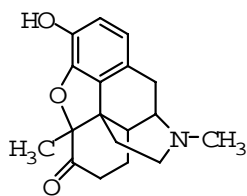
301 Cropropamide



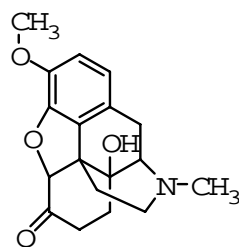
302 Methyldesorphine



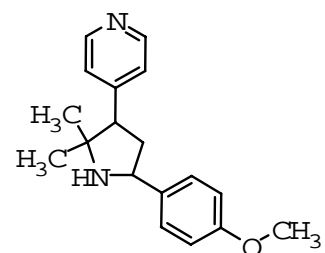
303 Codein



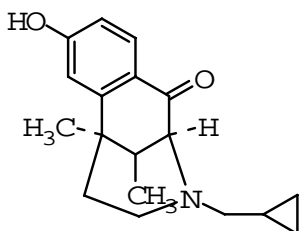
304 Metopon



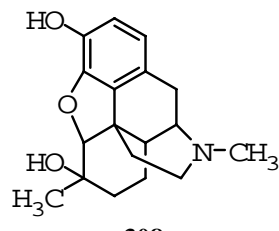
305 Oxycodone hydrochloride



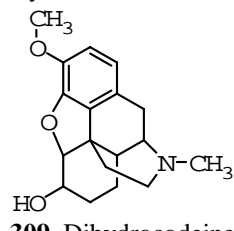
306 Ro 11-4337



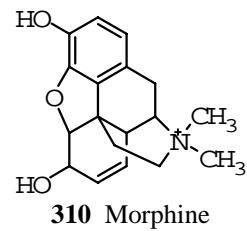
307 Ketazocine



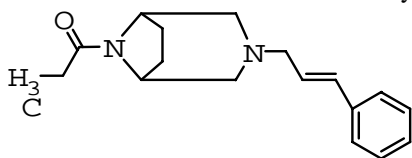
308 Methyl dihydromorphine



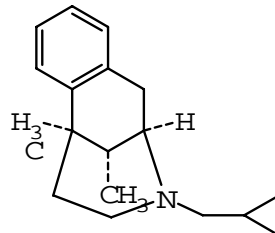
309 Dihydrocodeine



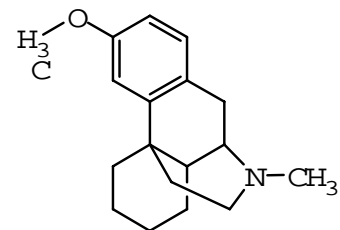
310 Morphine methylbromide



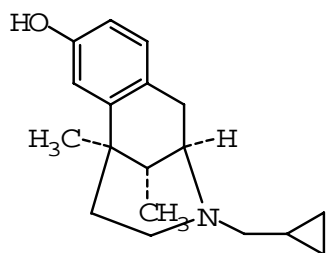
311 Azaprocin



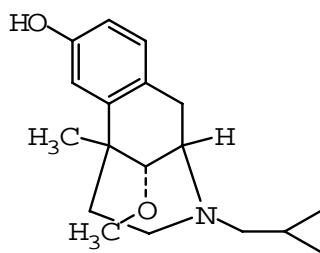
312 Volazocine



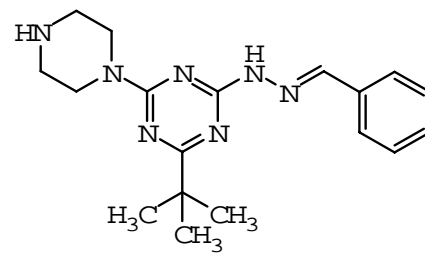
313 Racemethorphan



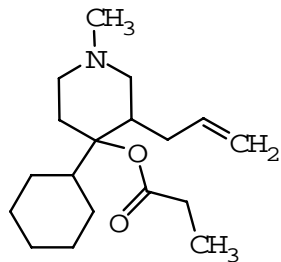
314 Cyclazocine



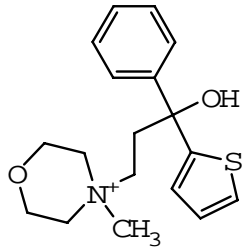
315 Moxazocine



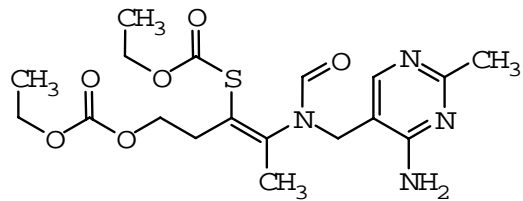
316 TR 35



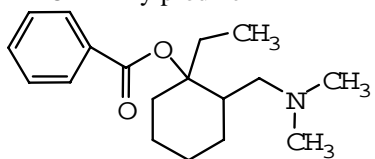
317 Allylprodine



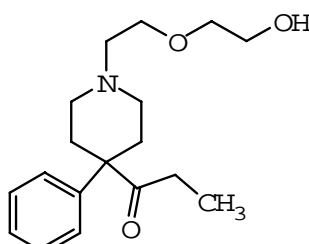
318 Tiemonium iodide



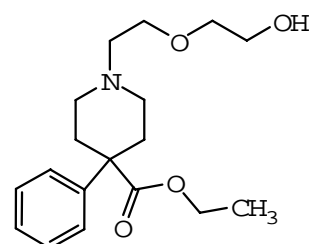
319 Cetotiamine hydrochloride



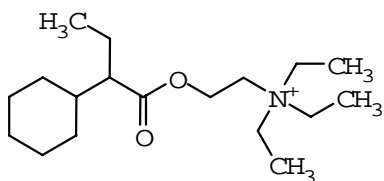
320 Aminohexan



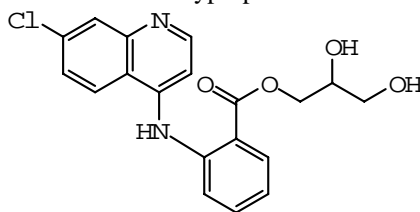
321 Droxypropine



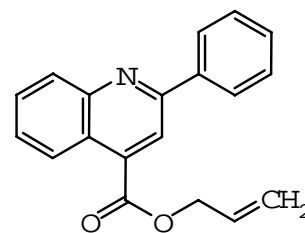
322 Etoxidrine



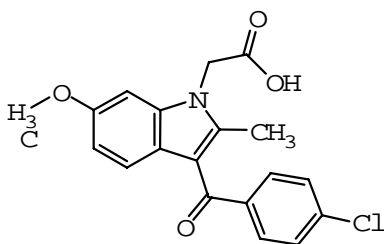
323 Dikabrol



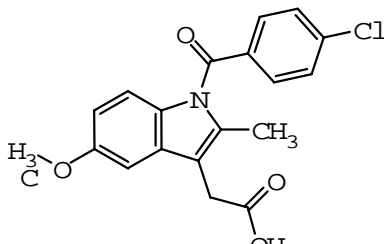
324 Glafenine



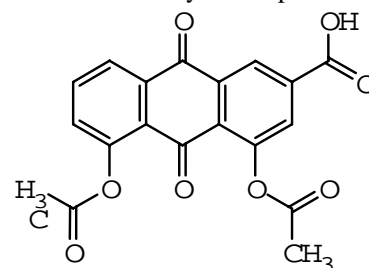
325 Allylcinchophen



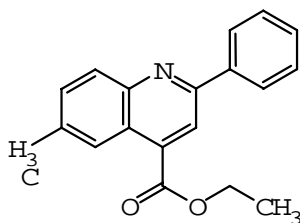
326 Clometacin



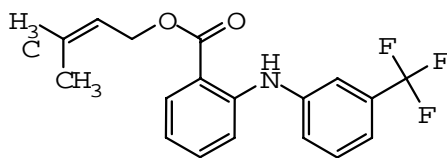
327 Indometacin



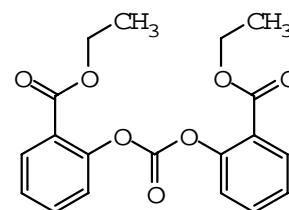
328 Diacerein



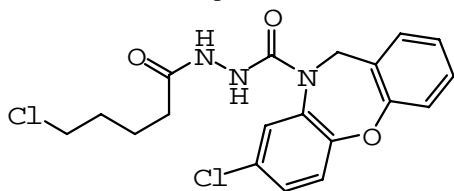
329 Neocinchophen



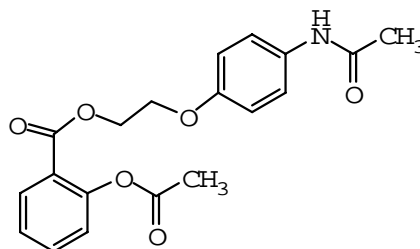
330 Prefenamate



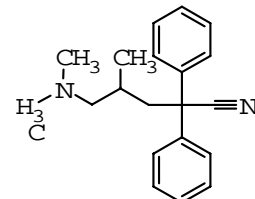
331 Carbethyl salicylate



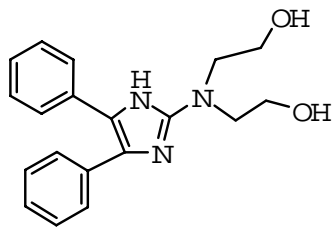
332 Pinadoline



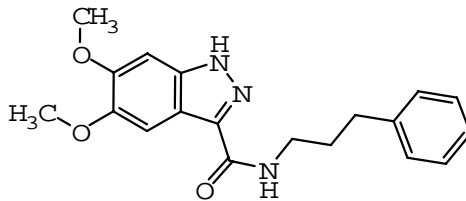
333 Etersalate



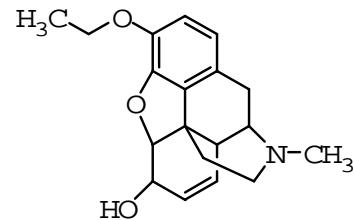
334 Methadone intermediate



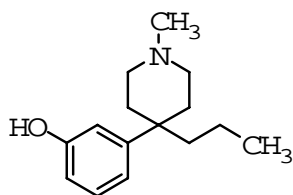
335 Ditzazole



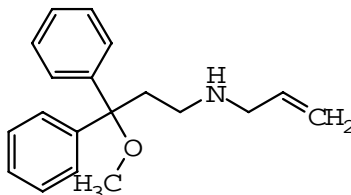
336 Egyt-1331



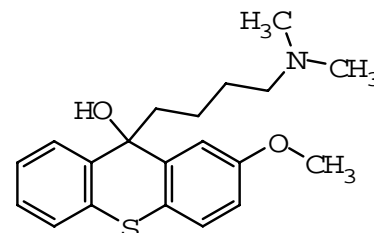
337 Aethomorpinum



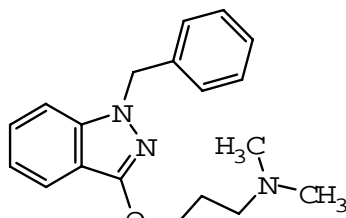
338 LY 27 372



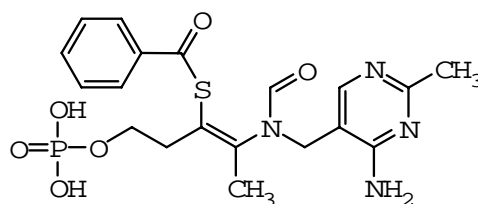
339 Alimadol



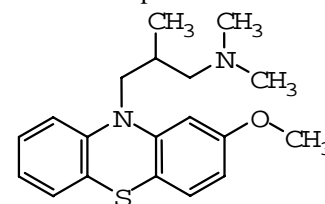
340 Meprotilox



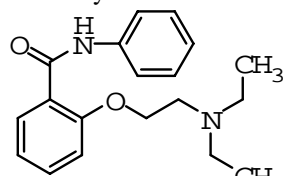
341 Benzydamine hydrochloride



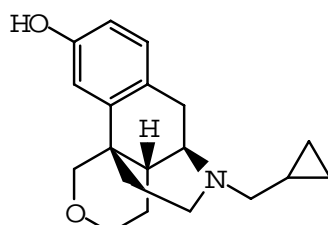
342 Benfotiamine



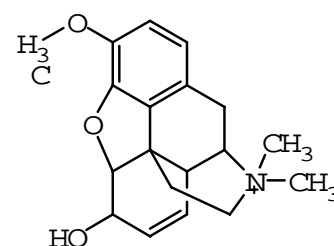
343 Levomepromazine



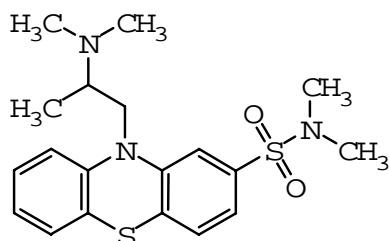
344 Salverine



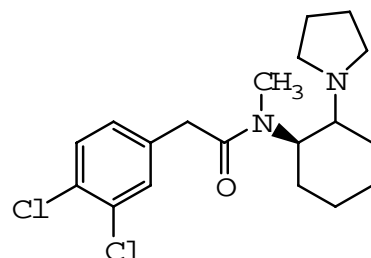
345 Proxorphan tartrate



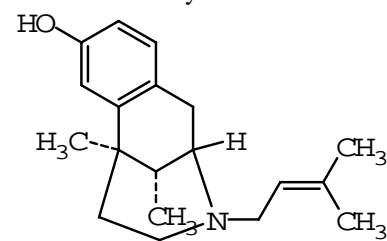
346 Codein methylbromide



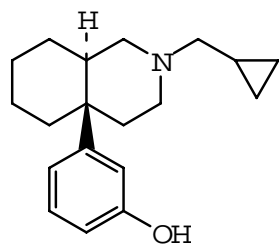
347 Dimetotiazine



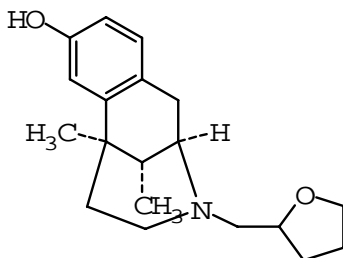
348 U-50 488 H



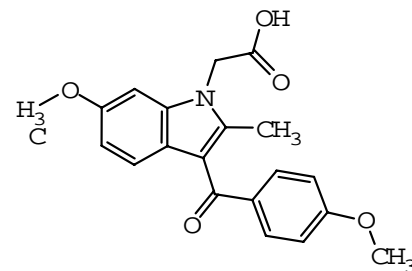
349 Pentazocine



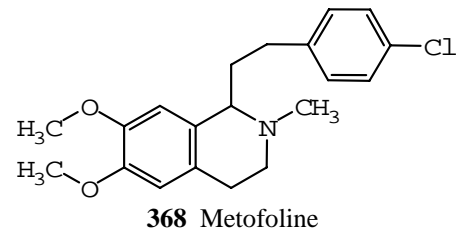
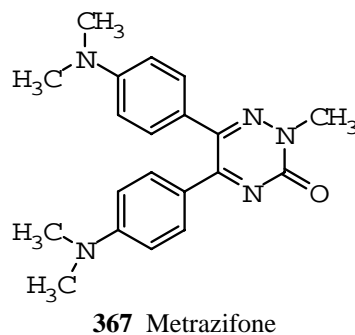
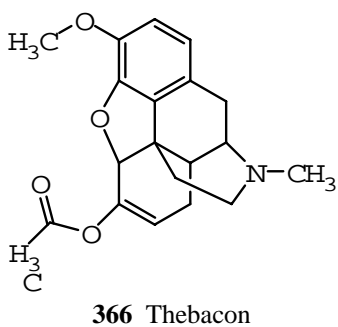
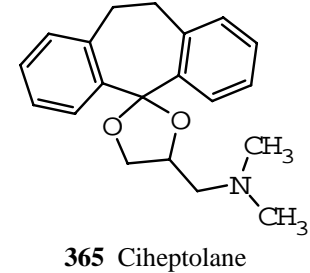
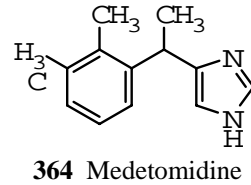
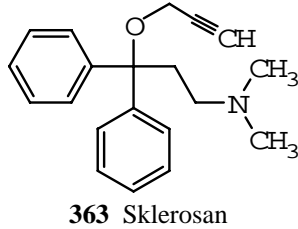
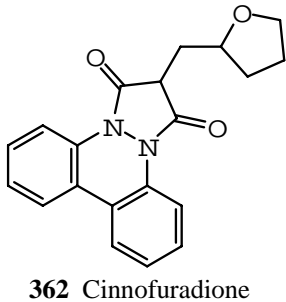
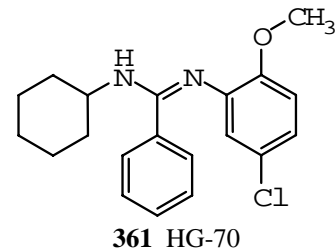
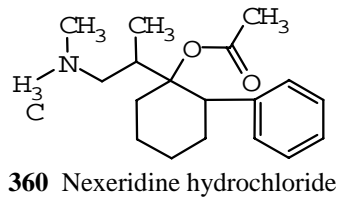
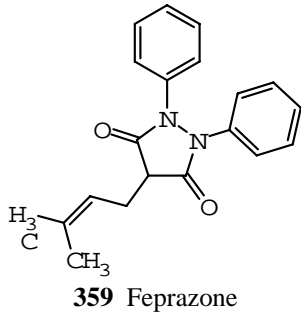
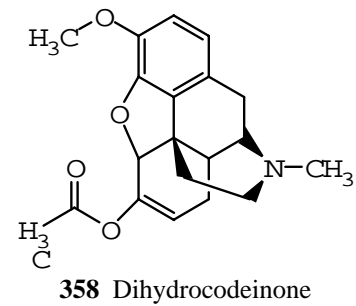
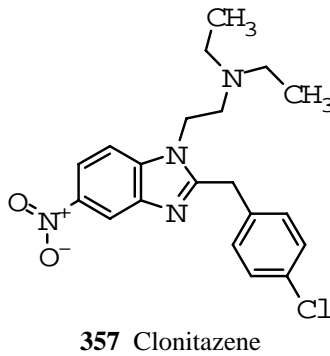
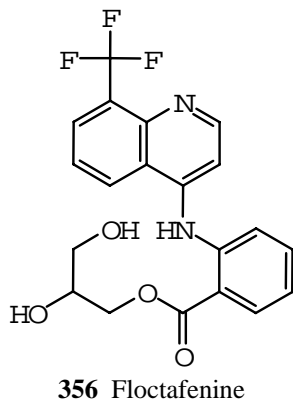
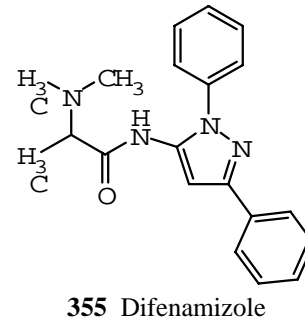
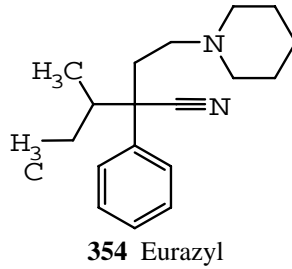
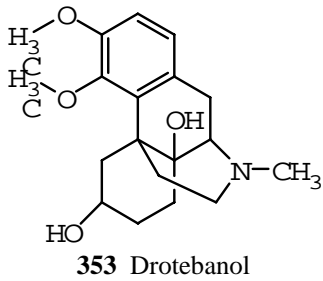
350 Ciprefadol succinate

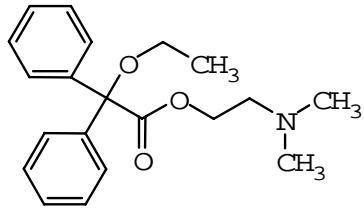


351 Mr 2033

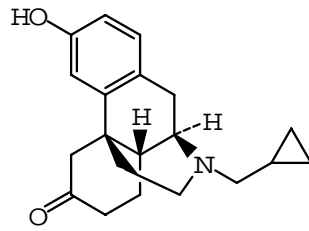


352 Duometacin

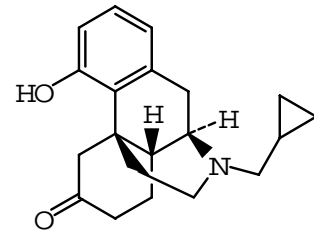




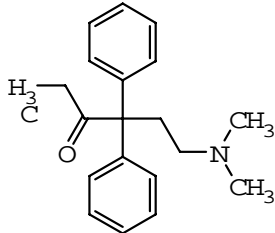
369 Dimeroxadol hydrochloride



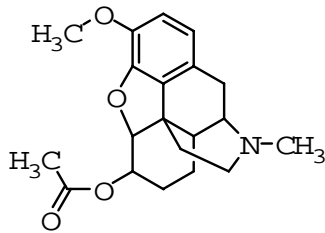
370 NIH 9466



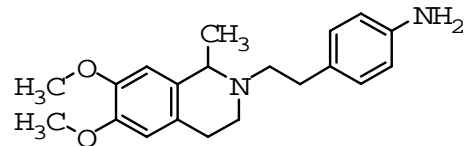
371 Ketorfanol



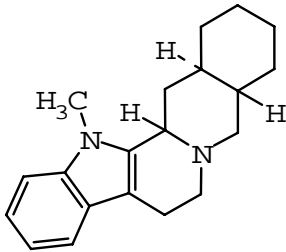
372 Normethadone



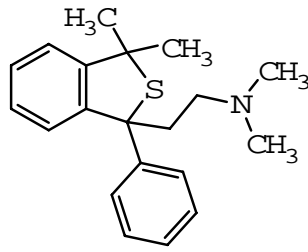
373 Acetyldihydrocodeine



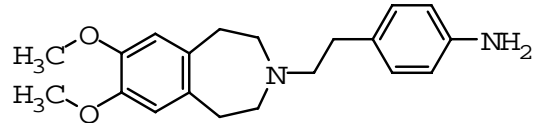
374 Veradoline hydrochloride



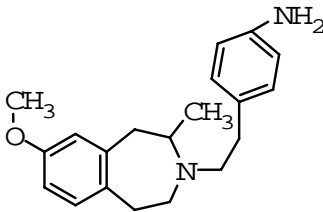
375 Mimbane hydrochloride



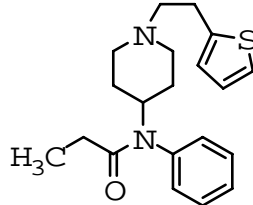
376 Lu 6-062



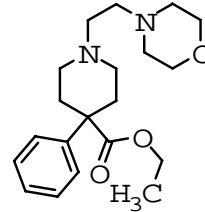
377 Verilopam hydrochloride



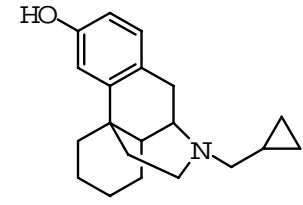
378 Anilopam hydrochloride



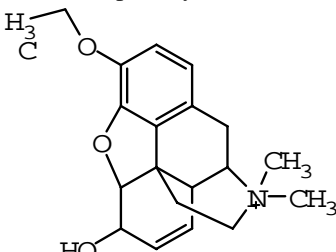
379 Fentatiel



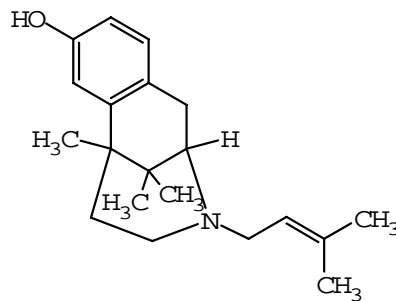
380 Morpheridine



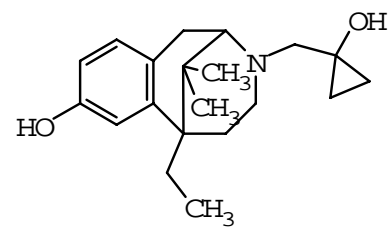
381 Cyclorphan



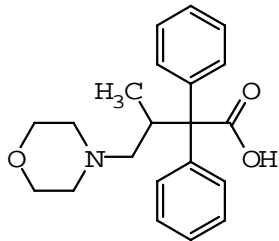
382 Ethylmorphine methyl iodide



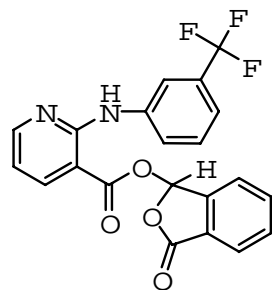
383 Ibazocine



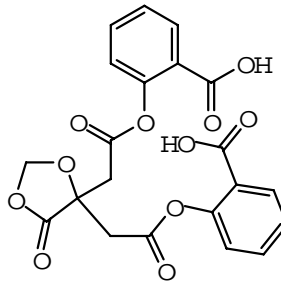
384 Bremazocine



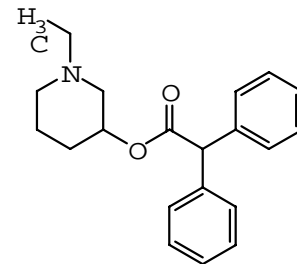
385 Moramide intermediate



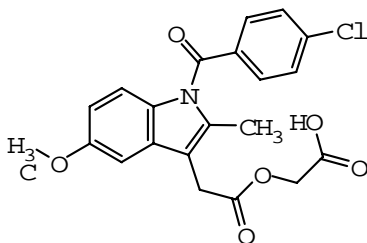
386 Talniflumate



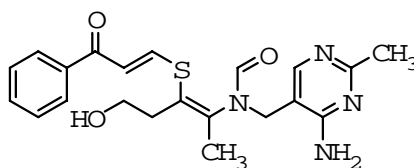
387 Citrodisalyl



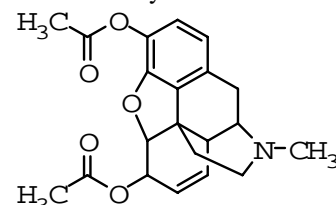
388 Piperidolate hydrochloride



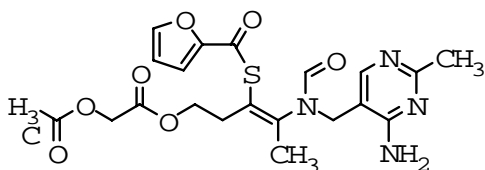
389 Acemetacin



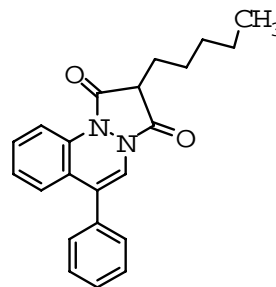
390 Vintiamol



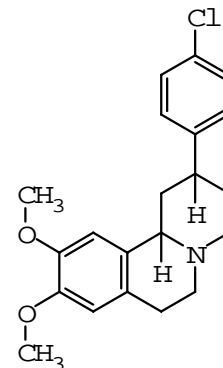
391 Diacetylmorphine



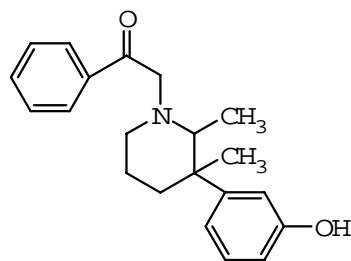
392 Acefurtiamine



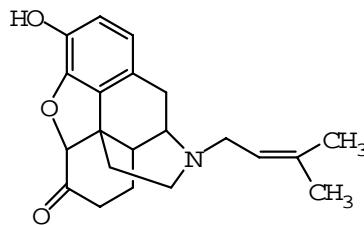
393 Cinnopentazone



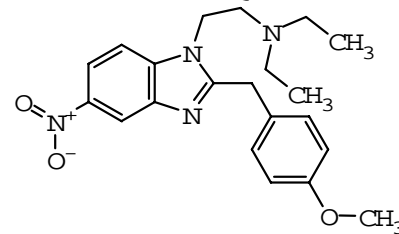
394 Quillifoline



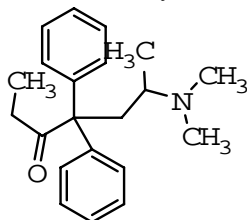
395 Myfadol



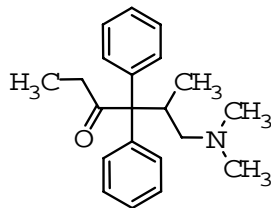
396 Nalmexone hydrochloride



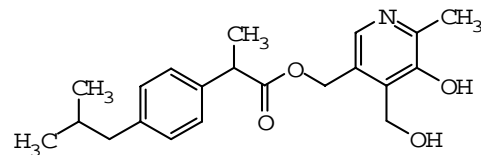
397 Ba-20227



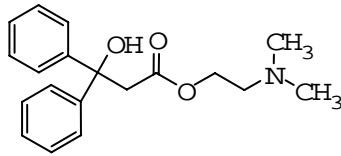
398 Methadone



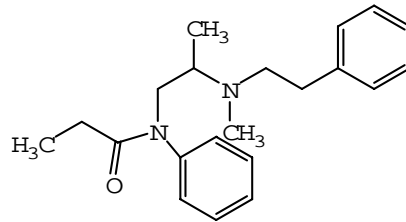
399 Isomethadone



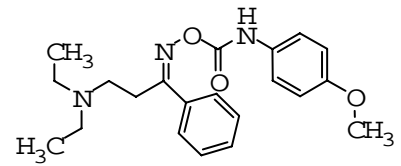
400 Ibuprofen pyridoxine ester



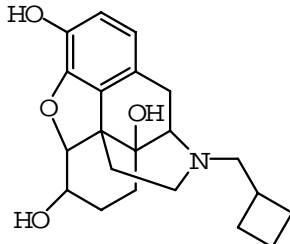
401 Chinsedal



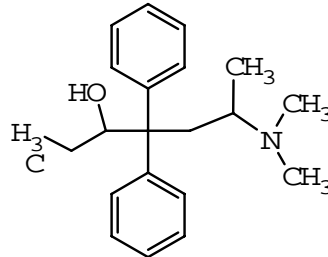
402 Diampromide



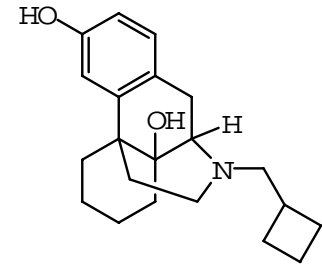
403 Anidoxime



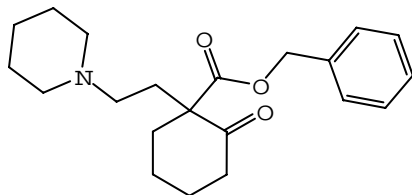
404 Nalbuphine hydrochloride



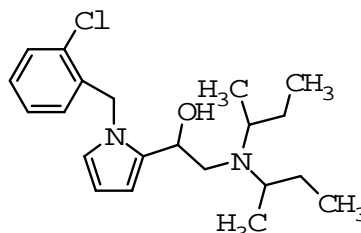
405 Dimepheptanol



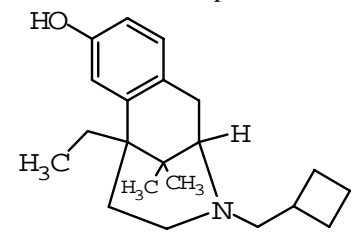
406 Butorphanol



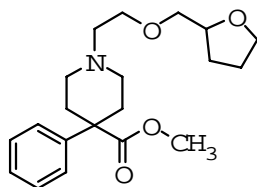
407 Cesedon



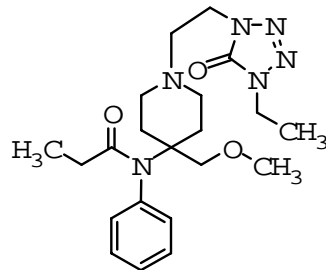
408 Viminol



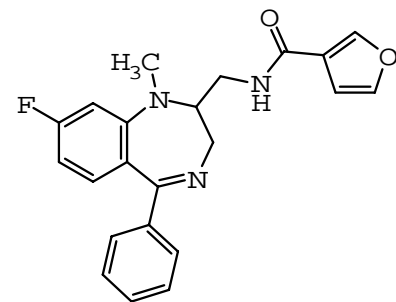
409 Cogazocine



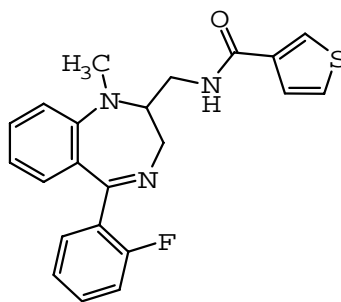
410 Furethidine



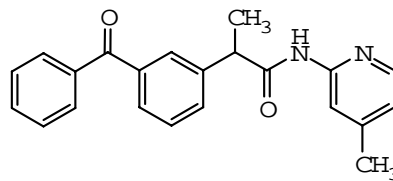
411 Alfentanil hydrochloride



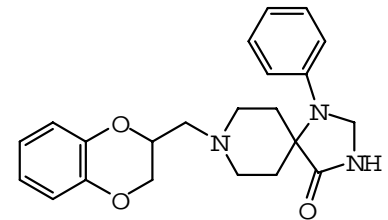
412 Lufuradom



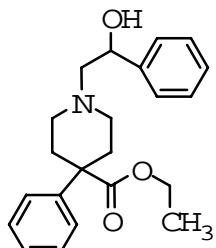
413 Tifluadom



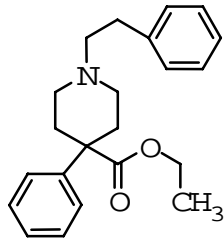
414 Piketoprofen



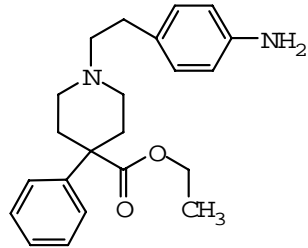
415 Spiroxatrine



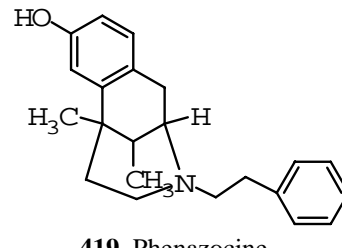
416 Oxpheneridine



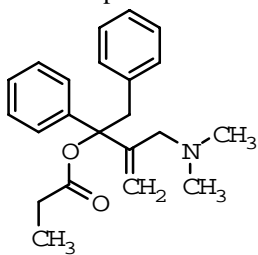
417 Pheneridine



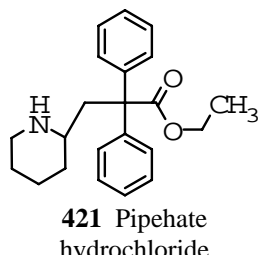
418 Aniteridine



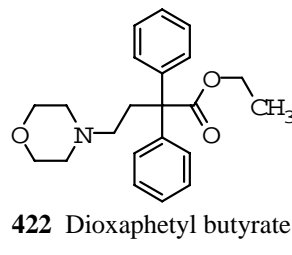
419 Phenazocine



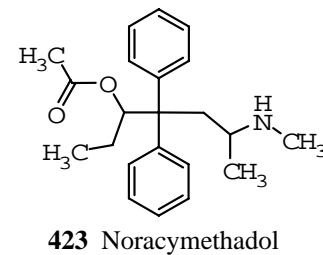
420 Proxibutene



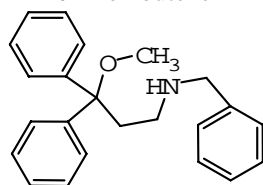
421 Pipehate hydrochloride



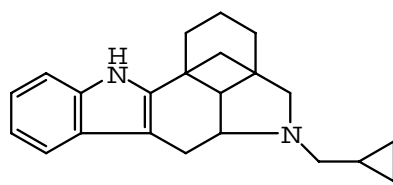
422 Dioxaphetyl butyrate



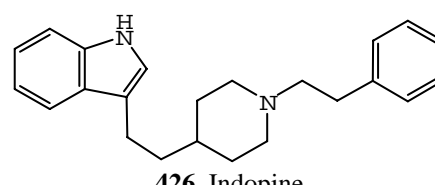
423 Noracymethadol



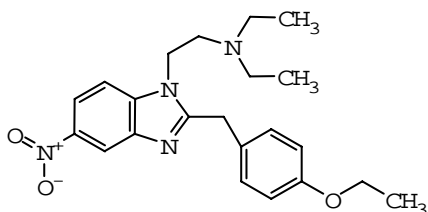
424 ST 4250



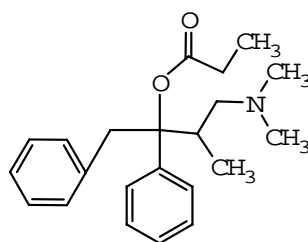
425 Carbazocine



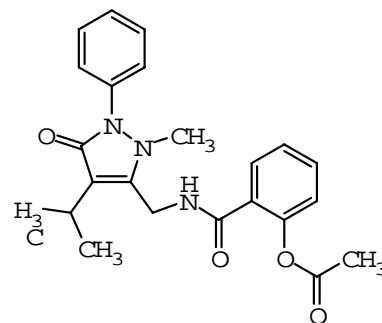
426 Indopine



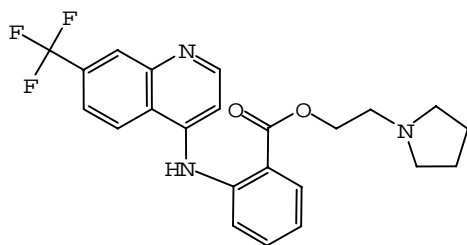
427 Etonitazene



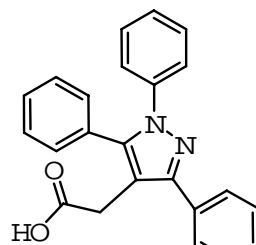
428 Dimeprotane hydrochloride



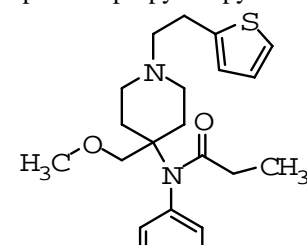
429 Aspirin-isopropylantipyrine



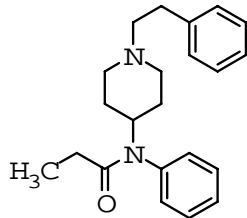
430 Florifenine



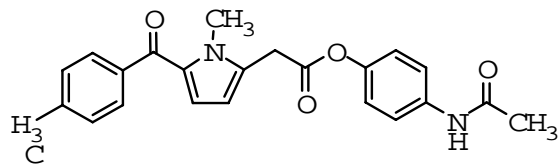
431 Trifezolac



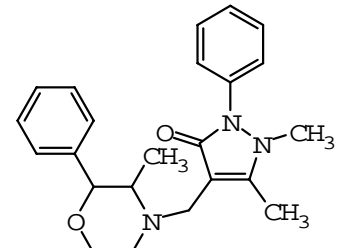
432 Sufentanil



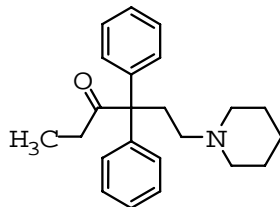
433 Fentanyl citrate



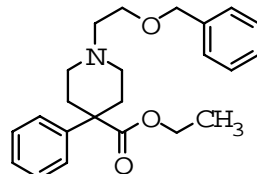
434 Tolmetin paracetamol ester



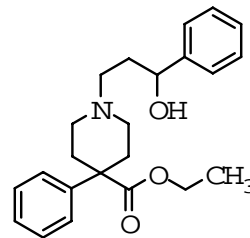
435 Morazone



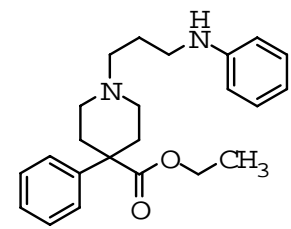
436 Norpipanone



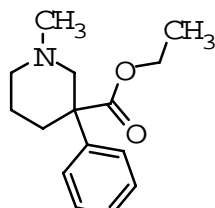
437 Benzethidine



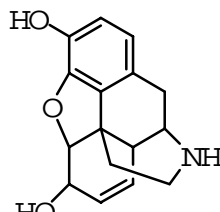
438 Phenoperidine



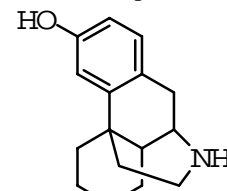
439 Piminodine



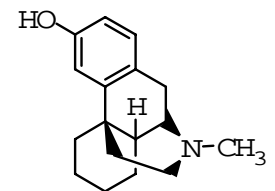
440 Isopethidine



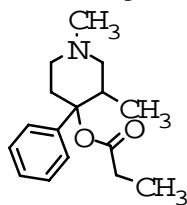
441 Normorphine



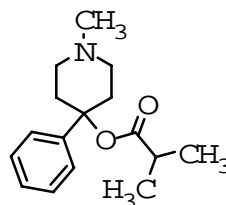
442 Norlevorphanol



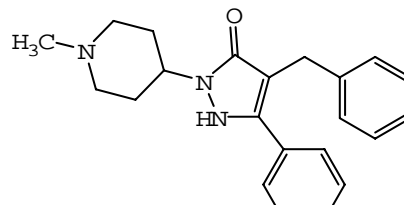
443 Levorphanol



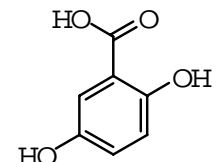
444 Alphaprodine



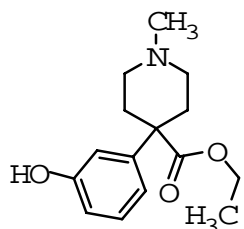
445 Properidine



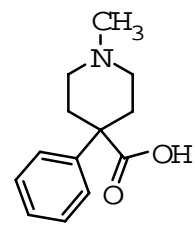
446 Benzpiperylon



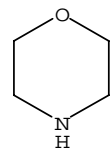
447 Gentisic acid



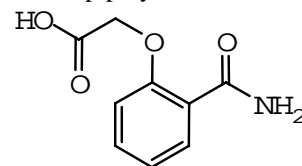
448 Hydropethidine



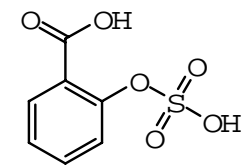
449 Meperidinic acid



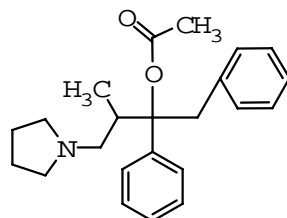
450 Morpholine



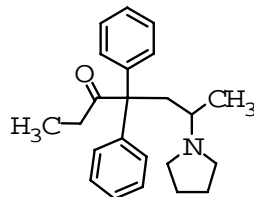
451 Salicylamide o-acetic acid



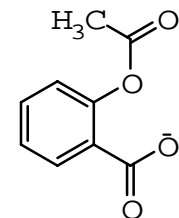
452 Salicylsulfuric acid



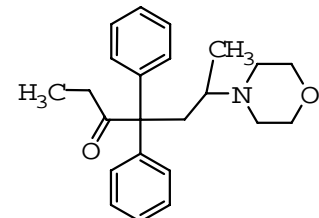
453 Pyrrolifene hydrochloride



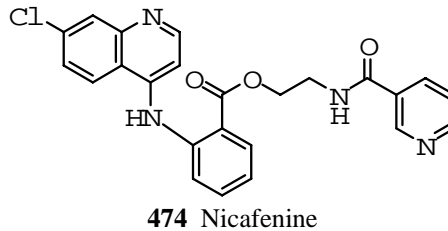
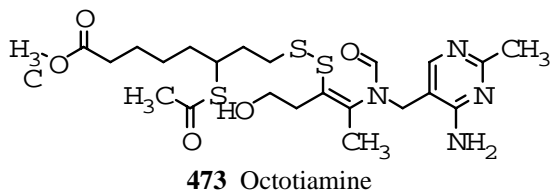
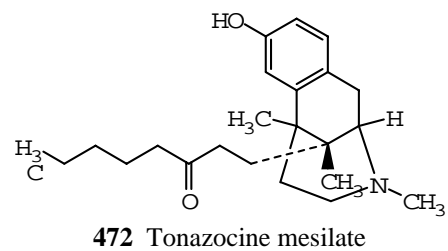
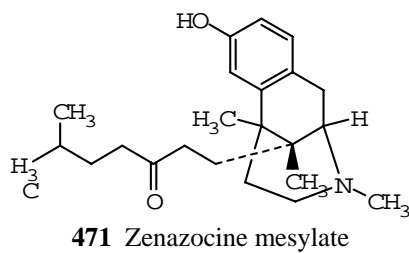
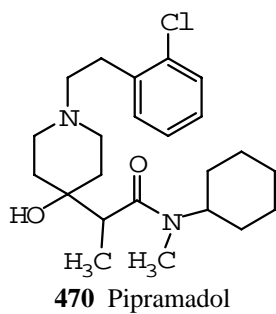
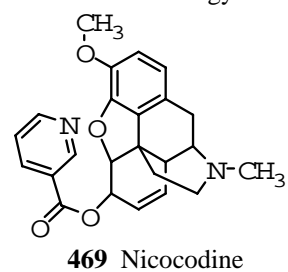
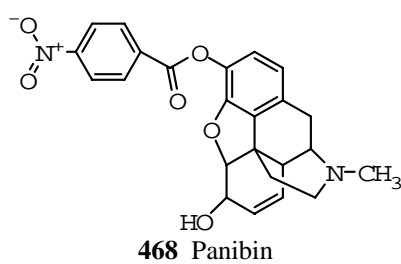
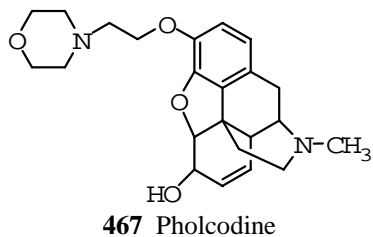
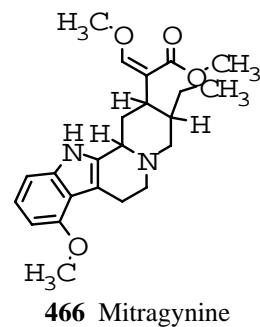
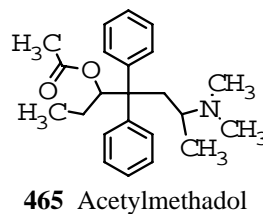
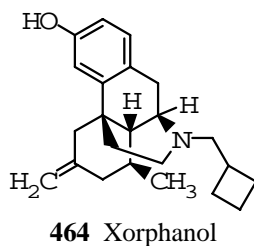
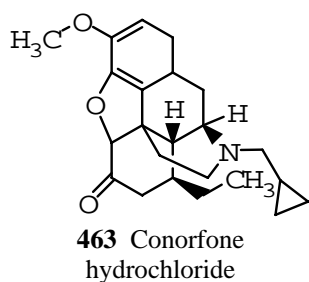
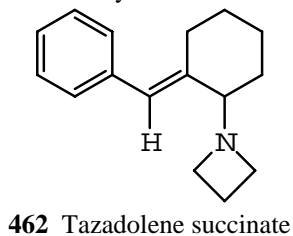
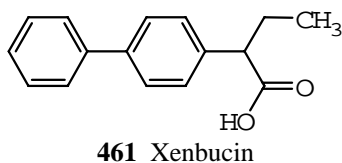
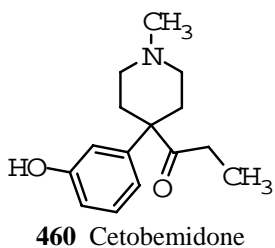
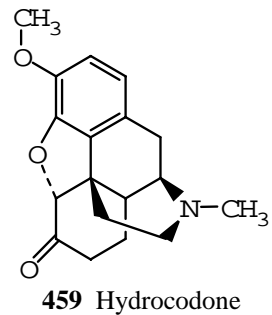
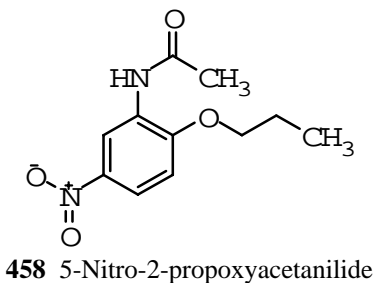
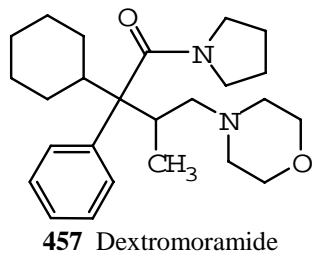
454 Hoechst 10 819

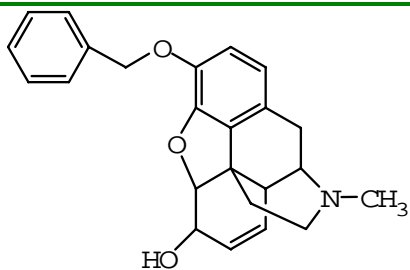


455 Magnesium acetylsalicylate

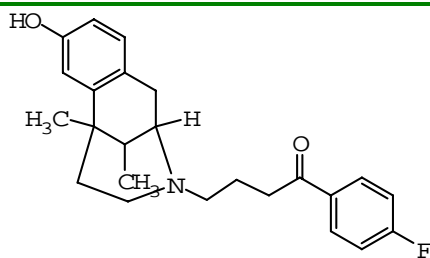


456 Phenadoxone

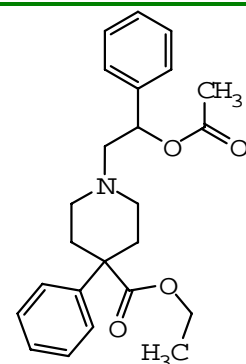




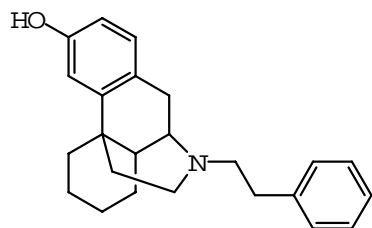
475 Benzymorphine hydrochloride



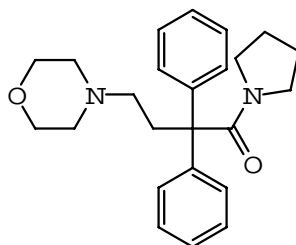
476 ID-1229



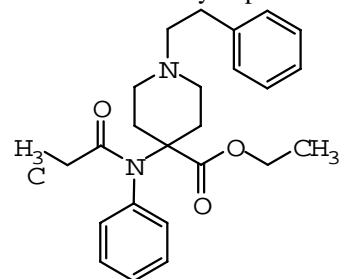
477 Acetyloxpheneridine



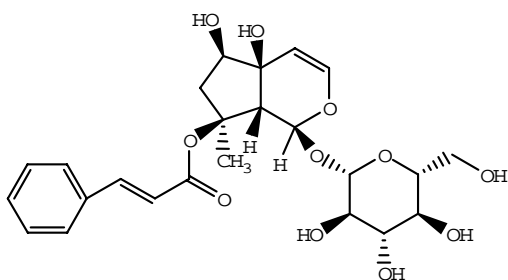
478 Phenomorphan



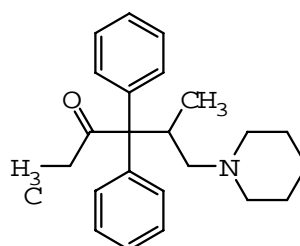
479 Desmethylmoramide



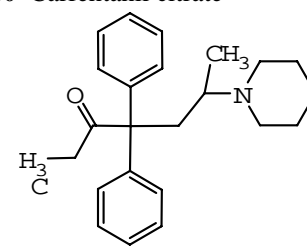
480 Carfentanil citrate



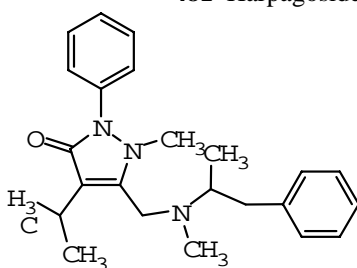
481 Harpagoside



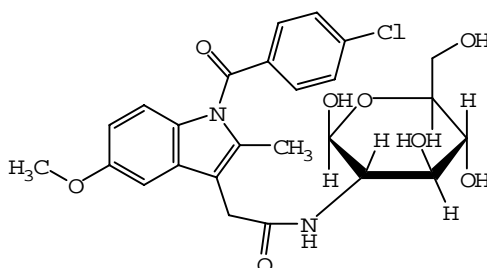
482 Pipanone



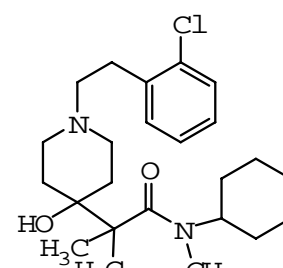
483 Dipipanone



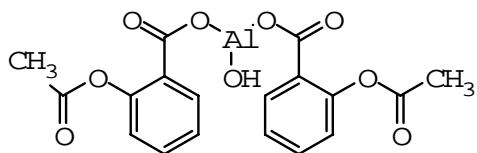
484 Famprofazone



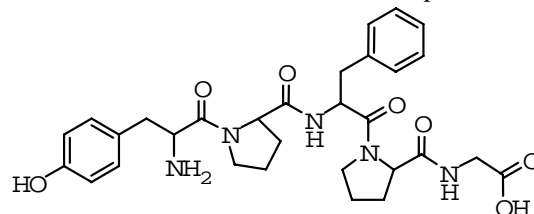
485 Glucametacin



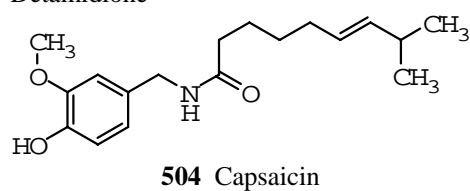
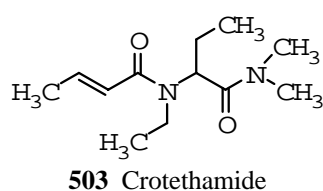
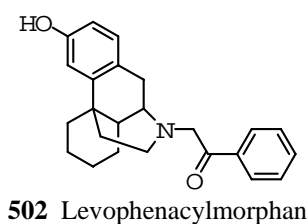
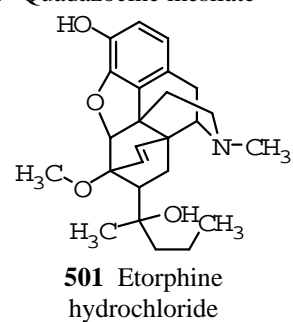
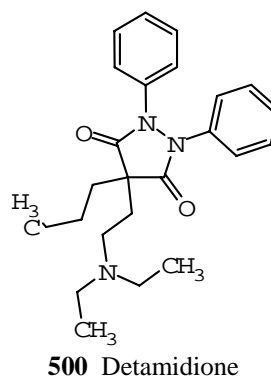
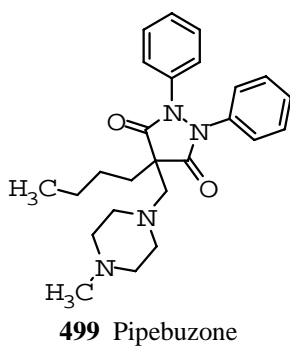
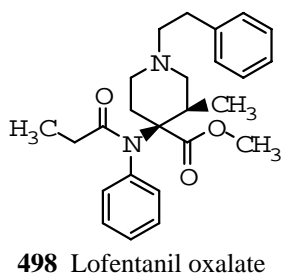
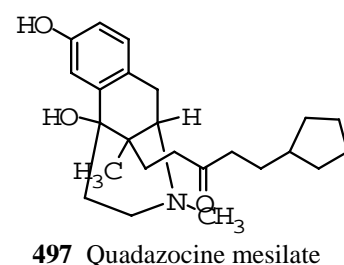
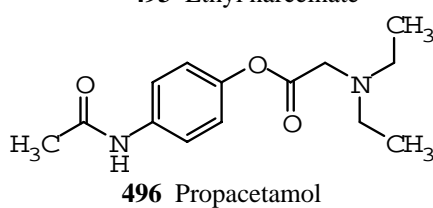
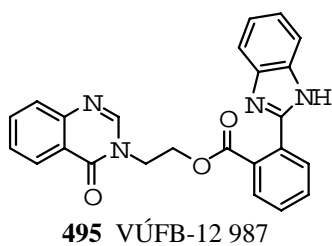
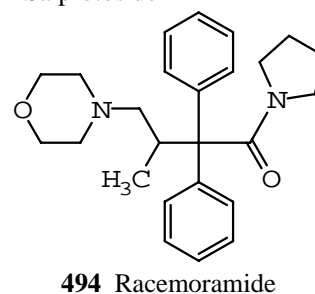
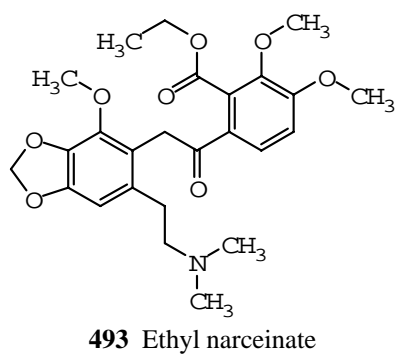
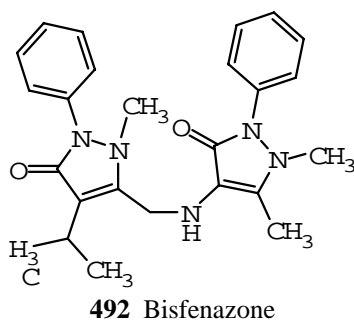
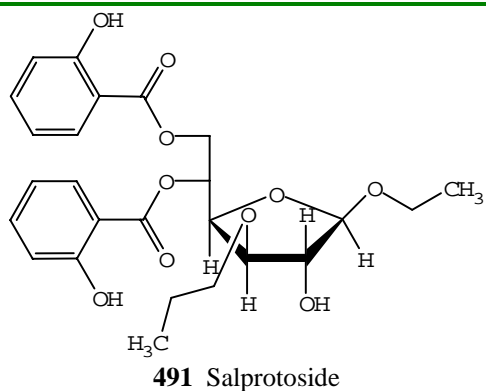
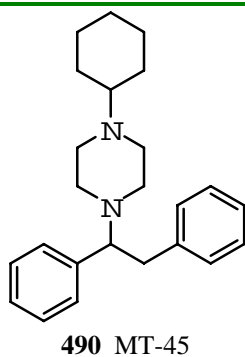
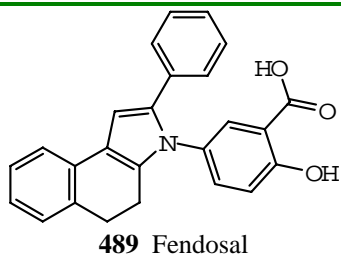
486 Pipradimadol

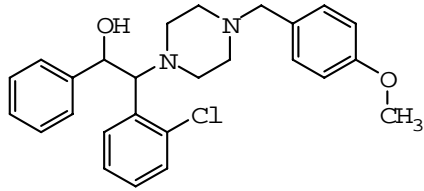


487 Aluminum bis(acetylsalicylate)

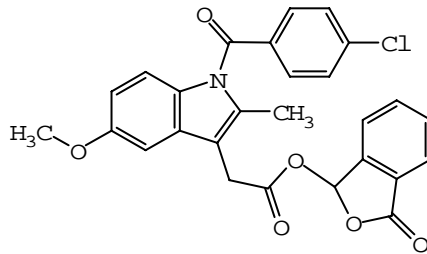


488 Deprolorphin

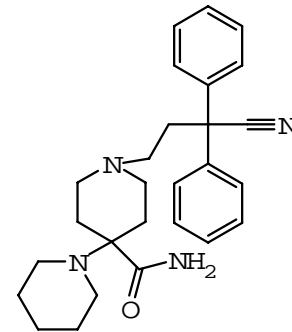




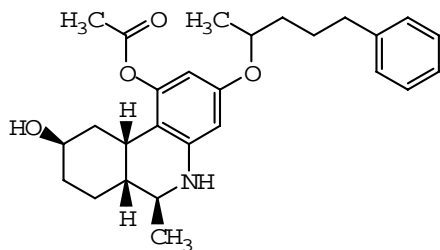
505 DU-608



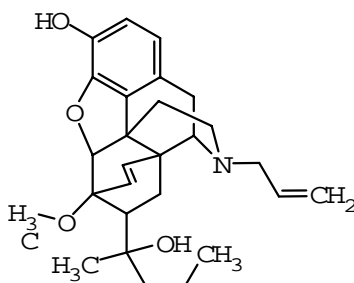
506 Talmecatin



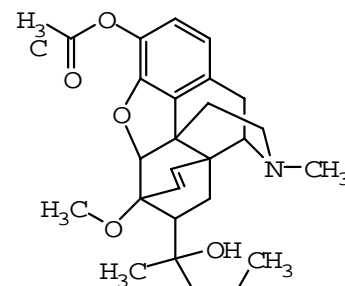
507 Piritramide



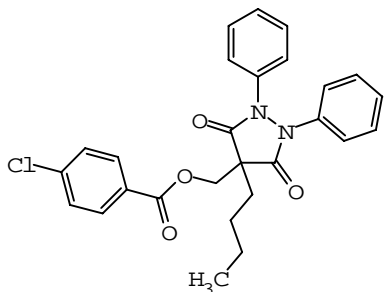
508 Nantadol hydrochloride



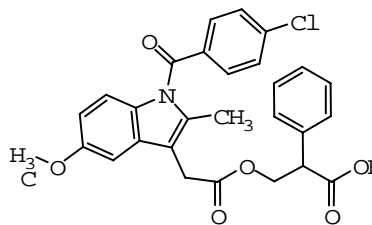
509 Allethorphine



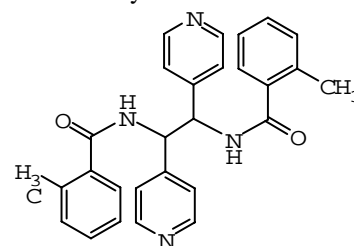
510 Acetorphine hydrochloride



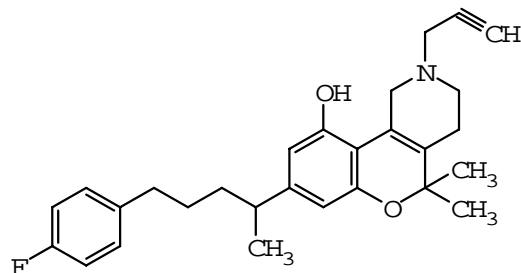
511 Feclobuzone



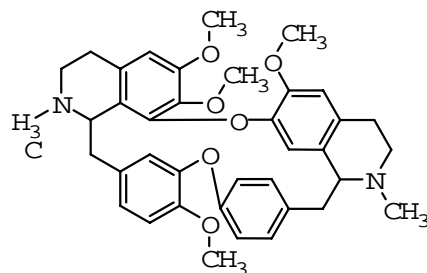
512 Indometacin tropic acid ester



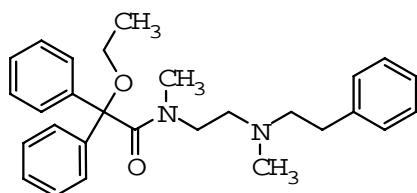
513 Tolpadol



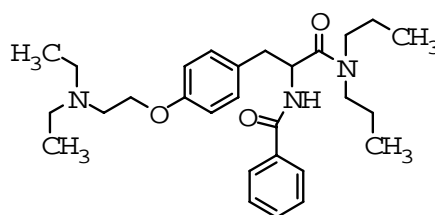
514 A-41 988



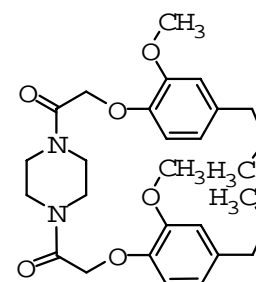
515 Tetrandrine



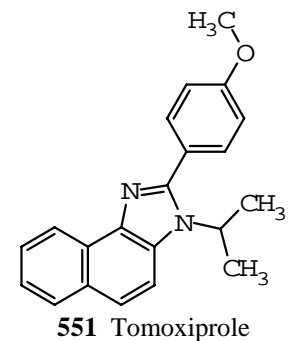
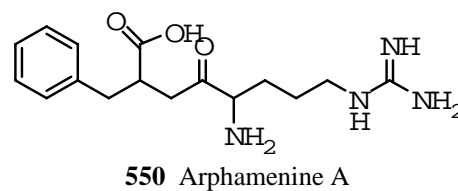
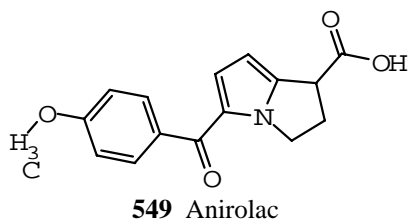
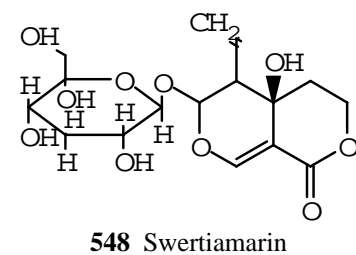
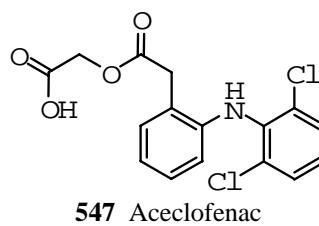
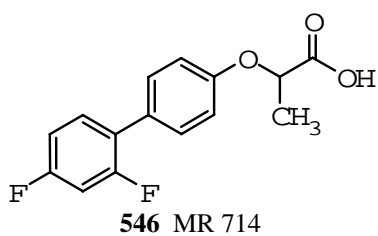
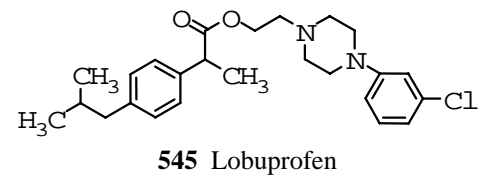
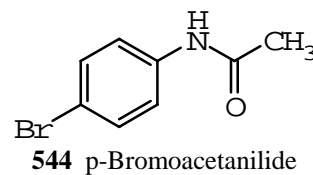
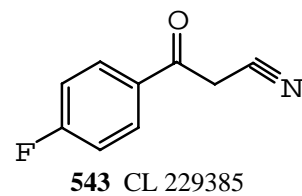
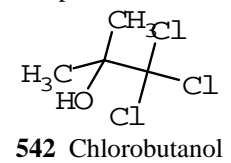
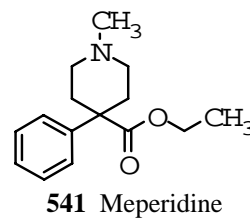
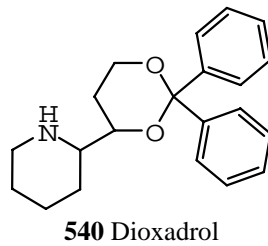
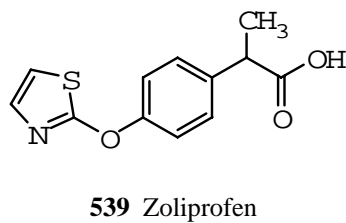
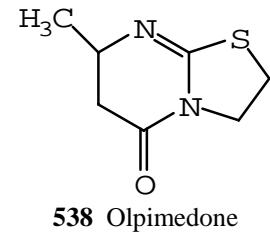
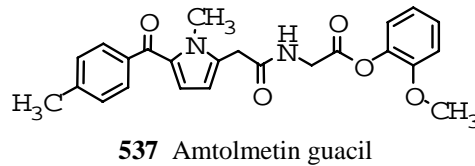
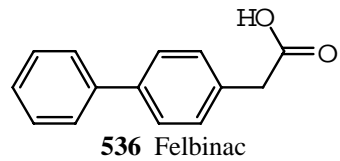
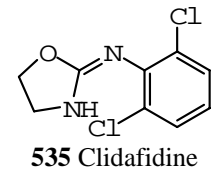
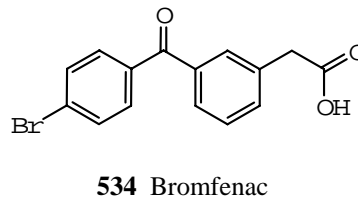
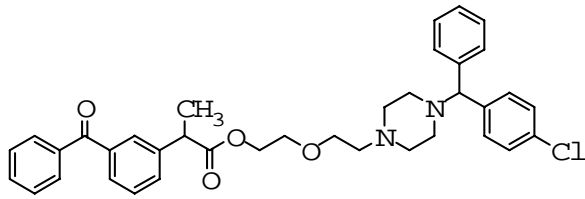
516 Carbifene hydrochloride

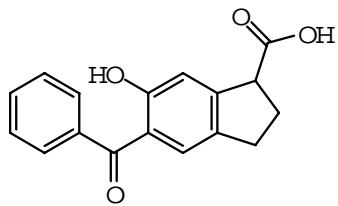


517 Tiropramide hydrochloride

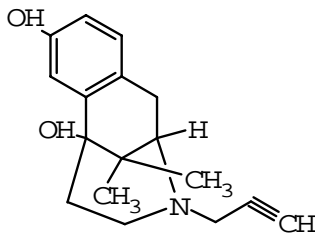


518 Simetride

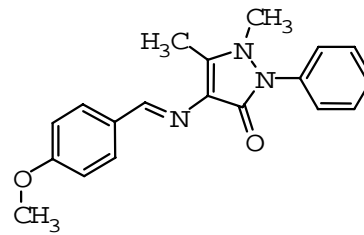




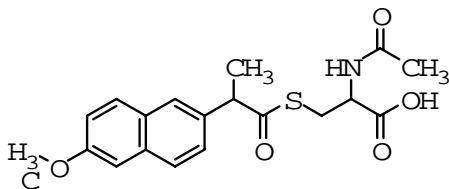
552 Oxindanac



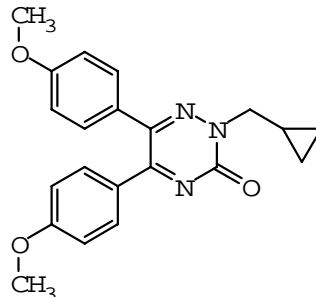
553 Butinazocine



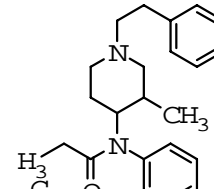
554 Compound ISIV



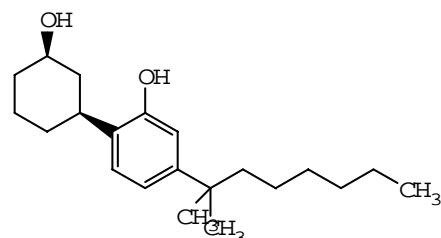
555 Cinaproxen



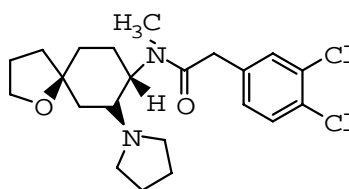
556 Dizatrifone



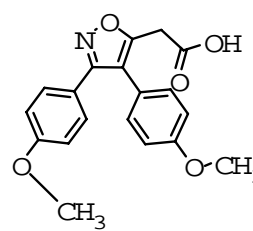
557 Mefentanyl



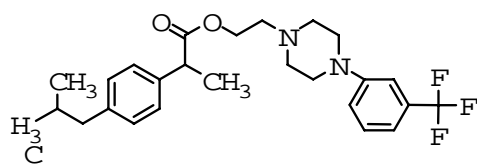
558 CP-47 497



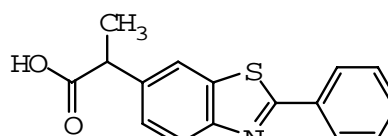
559 Spiradoline mesilate



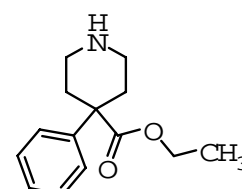
560 Mofezolac



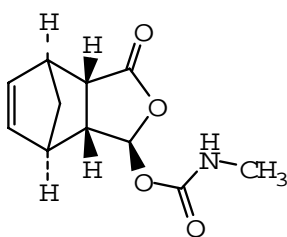
561 Frabuprofen



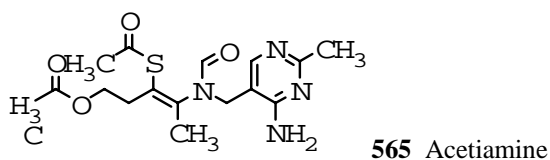
562 Tazeprofen



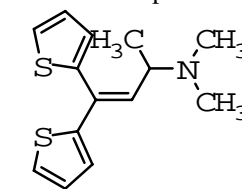
563 Normeperidine



564 Moxadolen

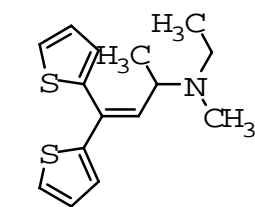


565 Acetiamine



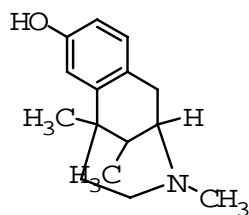
566

Dimethylthiambutene

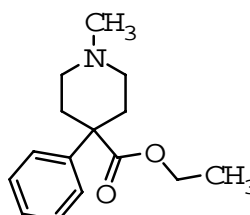


567

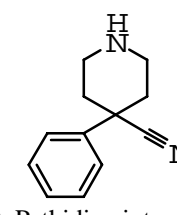
Ethylmethylthiambutene



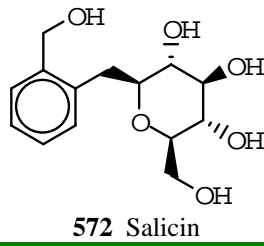
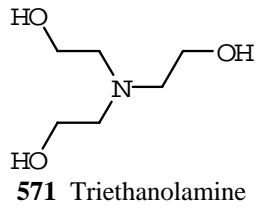
568 Metazocine



569 Pethidine hydrochloride



570 Pethidine intermediate A



[Regresa a HP Anexos](#)

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	-87.95	-80.15	-88.12	-78.73	-77.59	-89.89	-94.17	-90.20	-92.63	-83.41	-83.16	-89.49
0002 Trichloroethylene	-84.54	-96.37	-98.42	-92.06	-90.99	-97.16	-90.41	-91.03	-79.75	-82.40	-82.13	-24.54
0003 Dimethyl Sulfoxide	-68.89	-91.87	-78.65	-86.65	-86.52	-86.73	-93.79	-89.96	-89.67	-92.87	-92.89	-87.24
0005 Praxadine	-85.48	-70.22	-90.35	-87.55	-87.37	-85.65	-85.94	-79.60	-83.14	-81.60	-81.78	-79.24
0007 Chothazol	-90.09	-87.81	-94.20	-90.90	-90.44	-93.75	-98.95	-99.24	-99.51	-98.27	-98.19	-97.45
0008 Pyridazine S1	-90.32	-94.15	-97.77	-90.47	-89.34	-92.87	-83.34	-82.39	-89.53	-74.63	-74.26	-86.31
0012 Picolamine Salicylate	-18.38	-19.61	-48.43	-35.32	-33.71	-36.62	-39.42	-47.90	-48.04	-18.77	-18.39	-33.06
0013 Aceburic Acid	-75.78	-77.77	-34.87	-79.87	-79.30	-64.47	-69.64	-55.47	-58.74	-74.05	-74.20	-54.64
0016 Arcylate	-56.94	-37.66	-72.76	-30.43	-24.45	-42.44	-25.16	-7.77	-19.37	18.84	20.00	-18.42
0017 Acidum Salicylicum	-13.51	6.65	-14.91	-41.64	-39.63	-13.19	0.79	8.22	21.60	14.41	14.06	6.94
0019 Salicylamide	-13.61	-9.07	-32.48	-55.78	-54.64	-25.13	-11.68	-13.45	2.16	3.43	2.88	-13.30
0024 Phenicarbazide	-60.37	-37.53	-61.48	-75.21	-75.24	-58.74	-61.60	-47.06	-43.12	-43.77	-44.52	-59.96
0025 Methamilane	-79.72	-78.73	-80.74	-75.78	-75.07	-82.98	-94.24	-93.45	-93.25	-95.87	-95.81	-94.87
0026 Carsalam	24.01	-5.84	26.85	7.40	9.58	29.01	8.78	-2.91	5.25	10.29	10.46	19.84
0027 Tricliacetamol	9.95	-33.71	-69.09	-22.03	-22.33	-70.83	-74.91	-81.80	-85.54	-64.00	-63.24	-84.88
0031 Acetanilidum	30.79	29.05	57.71	33.79	34.92	49.23	27.89	24.62	29.10	27.39	27.72	33.59
0032 Cresotamide	-11.26	-30.37	-38.95	-57.60	-56.16	-28.74	11.59	-9.28	-0.74	14.17	13.60	-13.03
0033 Metacetamol	-6.99	-7.78	22.67	-21.41	-20.13	3.09	-3.51	-2.22	1.97	-6.09	-6.27	-8.49
0035 Triladine	-1.41	-84.95	-26.11	-40.58	-38.19	-13.92	-18.96	-34.01	-17.54	-43.35	-43.17	12.01
0036 Hydracetin	-7.46	-0.32	28.03	-11.56	-10.93	9.42	1.14	6.31	5.94	5.33	5.38	-3.67
0037 Thiambutene	75.82	88.48	97.55	94.21	94.23	96.65	94.64	97.42	92.37	93.63	93.68	99.03
0038 Cicutine	-64.86	1.08	-61.83	-22.59	-20.02	-62.74	-36.61	-68.82	-75.65	-35.58	-35.02	-61.95
0039 Bromaspirin	26.18	-54.74	62.84	30.19	31.96	21.19	12.22	20.21	35.79	19.08	18.91	6.03
0040 Aspirodine	-50.16	-62.49	-8.79	19.44	20.47	-34.97	-27.69	4.85	12.39	24.71	24.07	-18.52
0041 Acidum Parachinosilicum	2.29	27.64	16.61	12.03	14.40	21.31	14.79	41.54	31.08	31.27	31.56	3.46
0042 Acidum Chinossilicum	7.21	22.83	4.72	9.47	11.70	10.43	14.16	36.83	25.54	29.72	30.14	-2.89
0046 Metacetanilidum	31.51	5.14	51.50	25.73	27.32	48.40	15.16	39.94	49.13	8.82	9.56	47.94
0047 Ethenzamide	10.32	40.80	45.63	30.60	31.54	50.93	23.61	35.08	35.19	41.49	41.52	26.51
0049 Parapropamol	2.12	3.98	3.48	-19.04	-17.43	-6.83	11.96	5.01	7.49	8.61	8.34	3.96
0050 Euphorin	-67.79	4.19	-43.51	-27.02	-25.44	-50.99	-58.07	-64.77	-71.40	-54.58	-54.37	-59.77

Anexo 2:a. Resultados de la clasificación de los compuestos activos en la Serie Entrenamiento.

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0053 Apronal	-77.08	-55.22	-78.58	-74.90	-73.95	-76.54	-65.62	-72.11	-75.76	-66.37	-66.77	-69.93
0054 Strinoline	86.29	61.28	78.20	82.56	83.39	90.49	71.48	70.38	67.94	76.95	77.27	88.08
0058 Lofemizole Hydrochloride	66.06	-5.92	49.11	57.06	59.36	64.23	52.31	26.98	29.24	53.82	54.39	66.64
0059 Methyl Aspriodine	-15.04	-68.42	9.10	52.06	52.73	-8.17	-28.99	9.51	21.91	33.02	32.87	-6.92
0060 Drinidene	91.84	69.69	82.26	74.45	75.29	85.62	78.17	69.61	78.67	84.83	84.87	80.71
0062 Cloracetadol	-20.84	3.32	54.72	7.21	7.86	22.46	-6.23	17.29	12.46	-13.39	-13.52	-13.48
0065 Amatin	35.92	-1.36	73.13	46.83	48.41	63.44	58.59	54.98	53.05	48.34	48.25	52.21
0066 Amino Chlothenoxazine	26.74	17.11	11.01	-2.53	-2.82	12.40	-30.61	-60.04	-44.54	-18.77	-19.23	-19.95
0067 Allylsalicylamide	52.45	58.63	51.64	46.15	47.07	60.95	47.93	53.66	58.25	64.40	64.46	51.27
0069 Chlorphenesin Carbamate	-86.87	-60.98	-81.31	-90.72	-90.55	-88.87	-95.76	-95.95	-94.30	-94.91	-94.93	-91.33
0070 Remifentanyl	64.04	64.02	78.11	57.26	57.88	85.03	61.36	78.37	84.75	79.36	79.56	90.02
0071 Allylguajacal	45.56	26.56	24.08	35.07	37.24	34.09	42.85	50.75	58.09	61.75	61.99	43.26
0073 Sulprosal Sodium	-23.12	39.89	4.83	-28.08	-26.33	1.36	-34.46	-1.16	-6.88	-21.66	-21.66	-41.90
0075 EPS 4032	55.18	51.79	59.77	61.96	63.24	64.81	10.62	-2.12	11.25	28.58	29.20	12.74
0077 Probenzamide	30.24	50.29	41.40	45.83	46.73	48.78	39.11	42.78	39.04	55.32	55.37	33.63
0078 Phenacetin	24.12	36.90	76.10	59.59	60.14	65.18	34.58	49.43	46.00	36.40	36.74	41.28
0080 Fenacetinol	-8.82	29.80	48.93	20.09	20.74	19.31	-14.87	13.48	14.22	5.74	5.72	-4.82
0081 p-Cymene	64.40	44.79	62.68	71.31	73.00	66.62	83.69	47.55	30.30	73.87	74.29	49.31
0083 Propoxyphene	98.73	98.88	99.18	99.41	99.44	99.38	97.54	99.22	99.18	98.63	98.66	98.98
0084 Alcanfor	51.81	-12.68	42.82	49.77	52.72	38.78	29.15	65.75	22.17	6.85	7.51	60.26
0085 Cimepanol	-59.75	29.32	-45.74	-14.70	-10.83	-50.98	-22.02	-64.46	-73.71	-48.71	-48.28	-61.93
0087 Abbott 40060	80.85	41.59	64.40	85.85	87.37	25.90	53.41	47.60	42.73	45.04	43.22	19.42
0088 Clantifen	4.80	-27.63	8.82	-19.60	-17.61	26.02	18.95	-19.46	-15.12	27.03	27.15	69.75
0090 Flucarbril	73.54	-0.55	68.51	72.15	74.47	45.04	49.10	53.92	64.15	45.97	45.21	19.64
0093 Meseclazone	72.82	7.52	82.20	67.52	68.50	78.45	43.27	-17.13	-4.98	3.53	4.17	44.00
0095 Betemazole	38.64	11.66	-8.92	37.02	40.17	20.84	17.92	18.65	14.80	27.42	27.62	45.81
0097 Dipyroceryl	40.35	41.91	89.54	69.14	69.79	75.63	57.84	77.88	84.13	53.05	52.82	78.67
0098 Diacesalyl	27.74	-27.60	54.31	-14.35	-12.65	22.97	32.85	49.37	61.39	24.82	24.08	48.73
0099 Alclofenac	46.35	22.69	68.69	52.62	55.01	66.41	47.08	45.89	55.85	57.50	57.75	68.22
0103 Phenazopyridine Hydrochloride	51.56	19.48	-12.96	1.53	2.53	25.72	32.89	40.86	47.53	46.24	45.40	45.00

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0104 Flumexadol	51.27	45.13	55.36	90.98	92.71	17.13	13.13	-10.55	-8.74	15.50	14.40	-54.61
0105 Phenazone	59.22	37.85	68.06	45.87	46.80	74.66	44.68	54.35	55.52	39.38	40.15	53.21
0106 Metazamide	-53.31	-66.58	-79.10	-46.48	-44.06	-73.67	-67.75	-80.36	-77.43	-70.71	-70.56	-67.53
0107 Molinazone	49.12	49.27	59.91	58.69	58.54	65.91	7.42	8.01	8.34	7.89	8.33	26.64
0109 Tifemoxone	39.16	45.22	44.78	45.28	47.22	51.08	-9.18	-19.36	-2.30	9.68	10.81	29.55
0112 Acetylamino nitropropoxybenzenum	7.18	3.76	65.49	69.30	69.85	51.42	19.71	41.93	36.96	9.90	9.53	26.33
0113 Epirizole	-57.47	-88.81	-51.09	-35.64	-35.12	-30.90	-55.61	-27.94	-51.30	-49.46	-49.02	-46.72
0115 Bromamide	-30.16	-73.64	-38.85	-32.57	-30.63	-55.60	-66.58	-56.54	-35.29	-52.93	-52.61	-66.74
0117 Alfetamine	74.98	71.66	52.09	57.12	58.30	58.99	80.76	71.49	74.07	85.57	85.62	73.94
0124 Etosalamide	11.51	-21.63	-11.16	29.77	30.25	-26.16	14.71	46.36	41.36	41.01	41.15	22.06
0126 BM 123	-49.61	-62.90	-52.56	-69.58	-68.71	-51.19	-85.70	-83.30	-62.48	-81.44	-81.14	-41.98
0127 Xylopropamine	41.52	7.46	24.52	31.95	33.98	22.57	73.81	16.97	2.07	60.69	60.80	8.53
0128 Chinoin 127	-36.42	-48.12	-55.59	-55.17	-54.13	-36.21	-65.01	-79.16	-72.09	-72.96	-72.93	-65.05
0129 Emorfazone	-55.32	-14.21	-12.63	12.36	13.08	-8.72	-80.47	-59.45	-67.32	-77.42	-77.06	-67.11
0130 Diclonixin	63.94	33.65	36.00	29.34	31.96	65.88	50.32	38.62	56.19	63.23	63.53	74.77
0133 Dirfenidone	90.98	83.50	90.46	87.09	87.47	92.14	87.12	79.22	78.20	85.73	86.00	84.42
0136 Alinidine Hydrobromide	21.62	6.21	32.94	10.14	12.33	52.94	-28.72	-44.35	-34.81	-4.52	-3.31	36.47
0137 Phenetylsuccinimide	73.18	62.14	92.35	84.23	84.66	88.97	62.69	67.79	67.71	60.09	60.52	75.97
0138 Diproxadol	30.92	-28.30	52.80	4.87	5.89	8.38	-12.69	-32.53	-20.31	-27.06	-27.00	-0.13
0142 Ruvazone	-6.55	26.23	45.38	-8.15	-7.13	34.96	36.17	62.04	61.23	45.11	44.80	50.29
0144 Bicycladine hydrochloride	91.63	84.22	88.03	91.97	92.42	91.78	75.17	62.61	64.99	81.29	81.52	80.52
0145 Succinyl Phenetidine Sodium	7.74	25.50	62.11	-2.43	-1.64	43.41	24.15	45.88	47.09	27.54	27.18	39.56
0147 Melaminsulfone	-53.76	-24.17	-43.54	-72.29	-71.67	-29.20	-67.58	-41.24	-49.55	-69.63	-69.24	-73.51
0148 GB 105	20.86	-14.53	48.66	0.07	0.93	38.71	-34.33	16.26	33.57	-44.05	-43.56	24.56
0149 Xylazine	-9.87	5.67	7.93	14.62	17.30	33.85	34.00	1.65	-32.23	45.72	46.55	26.36
0152 Boa	35.83	32.60	54.31	70.35	70.77	34.48	55.25	59.34	46.55	59.92	60.27	46.06
0153 Butacetin	46.07	26.78	81.90	78.20	78.40	72.39	67.95	39.73	2.03	34.58	34.71	4.39
0154 Bufexamac	19.39	-0.55	27.68	59.48	60.91	-8.51	45.71	61.68	52.79	61.03	61.08	38.33
0155 Bucetin	0.38	38.82	56.59	24.13	24.96	30.47	25.32	30.87	20.42	26.65	26.64	5.00
0156 Doxopicomine Hydrochloride	2.04	27.02	-28.00	46.27	47.98	24.51	-69.95	-63.84	-56.33	-45.45	-44.50	-50.71

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0158 Diflunisal	93.78	72.29	94.40	66.13	65.15	86.04	89.76	90.30	95.12	88.53	87.83	86.63
0161 Niflomic Acid	53.20	56.06	59.94	52.20	54.26	44.42	63.40	64.35	66.17	69.39	68.49	20.10
0164 Giparmen	94.06	59.88	95.07	90.53	90.92	95.08	91.11	84.90	90.60	90.06	90.20	91.30
0165 Clonixin	64.66	15.04	43.33	29.61	32.07	64.45	70.39	54.19	62.14	72.04	72.21	78.70
0168 Paracetamol Thenoate	77.86	41.45	88.10	64.06	64.57	85.73	78.33	74.02	75.94	74.08	74.08	89.94
0173 YM 09561	86.49	73.00	90.08	85.46	85.94	91.31	73.76	55.01	48.97	74.88	75.51	68.70
0175 PZ 177	39.50	-72.80	-11.94	10.05	12.05	17.69	-40.19	-3.70	14.84	-23.15	-22.14	20.39
0176 Fenyramidol Hydrochloride	74.69	90.49	77.99	65.15	65.58	81.45	67.30	65.30	69.73	76.27	76.37	70.22
0178 Ketamine Hydrochloride	88.99	68.75	84.88	83.75	84.39	88.42	65.90	62.96	72.01	80.40	80.73	86.75
0179 Mofebutazone	68.11	81.93	78.43	76.68	76.90	78.16	67.98	52.76	47.61	65.85	66.16	63.27
0180 Cycotiamine	-68.74	-85.48	-79.70	-69.24	-67.64	-65.68	-58.14	-44.87	-65.14	-59.16	-59.00	-6.10
0181 Alminoprofen	51.61	0.21	7.30	35.03	37.29	12.12	66.51	32.71	27.22	57.99	57.99	28.82
0182 Ap 752	48.44	-19.06	74.31	81.58	81.56	58.69	26.51	49.82	47.65	36.08	36.37	30.62
0185 Metamitole Sodium	-49.02	-32.57	-40.40	-66.59	-65.82	-18.49	-71.97	-29.25	-38.57	-71.19	-70.61	-69.58
0187 Ibuproxam	41.93	7.33	21.19	63.77	66.33	3.79	71.68	46.41	31.84	68.17	68.25	30.53
0190 Saletamide	-48.47	28.45	-17.65	-60.18	-59.39	-26.71	-2.86	37.24	41.01	10.14	10.22	24.90
0191 Rymazolium Metilsulfate	-2.24	33.26	42.61	46.07	47.05	50.93	-20.17	-14.97	-23.61	-30.67	-29.99	-5.79
0199 Salsalate	88.88	88.05	88.95	70.05	71.12	90.32	91.18	93.47	95.51	93.95	93.90	92.77
0200 F 1044	96.85	62.52	97.15	93.47	93.85	96.45	92.10	81.77	88.34	87.55	87.71	95.13
0205 Flunixin	63.13	45.38	61.10	68.20	71.04	48.90	76.25	74.46	71.06	80.91	80.45	30.46
0206 Tolfenamic Acid	87.04	59.53	79.20	68.67	70.07	86.50	89.28	80.92	87.17	90.48	90.55	90.93
0207 Noton	96.52	83.16	96.17	89.77	89.89	96.45	92.45	90.01	92.05	93.63	93.68	91.02
0210 Tiaprofenic Acid	91.39	75.56	93.28	89.42	90.20	93.57	93.32	89.70	87.92	91.17	91.22	96.20
0211 Lonaprofen	91.68	34.11	89.80	65.92	67.64	91.08	89.50	89.99	94.72	92.51	92.61	96.19
0214 Isoxicam	14.39	-41.19	-7.65	-65.62	-65.43	-9.44	19.42	38.68	30.49	19.29	19.76	5.90
0219 Metanixin	74.14	55.71	58.08	51.04	52.57	75.48	85.67	73.90	70.54	86.11	86.15	73.53
0220 Lexofenac	96.60	87.05	97.75	93.32	93.59	96.84	93.39	90.93	92.88	92.31	92.32	93.46
0221 Naproxen	95.32	70.25	91.52	93.14	93.45	94.26	89.55	90.69	93.43	91.18	91.20	91.25
0226 Fenclorac	61.79	61.98	59.84	79.96	81.78	69.18	58.57	34.69	52.49	62.49	63.12	83.49
0228 Etoxazene	73.87	62.45	51.38	41.84	42.14	67.39	75.41	77.33	79.24	82.18	81.94	70.01

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0229 Oxapyrin	-6.53	-40.38	-38.24	-72.51	-72.19	-25.23	-46.12	-19.10	0.10	-32.80	-32.67	-18.10
0230 Naproxol	95.04	81.12	92.79	95.36	95.55	93.79	87.44	87.95	90.36	92.36	92.45	85.98
0232 Propyphenazone	72.00	65.68	80.46	69.82	70.54	87.31	78.26	74.29	62.97	75.54	76.01	65.79
0234 Letimide Hydrochloride	-4.67	-12.20	1.09	-24.66	-23.26	-12.95	22.90	53.34	55.72	18.89	19.59	63.66
0236 Methylis Butetisalicylas	65.23	54.64	68.31	72.91	74.14	74.64	73.87	79.06	81.21	79.64	79.84	83.83
0237 Cloximate Hydrochloride	12.93	-74.65	17.39	-46.96	-45.48	5.25	-25.09	9.99	21.09	-33.58	-33.14	27.65
0238 Filenadol	28.01	75.47	74.87	80.92	81.16	73.41	-13.63	-23.49	-25.26	-5.77	-5.07	-35.66
0242 Clofexamide	4.14	-15.00	46.23	-4.39	-3.04	27.96	-8.33	11.81	40.37	-18.25	-17.71	55.40
0243 Eticyclidine	83.30	97.99	93.79	94.73	94.91	94.93	84.16	86.50	84.49	91.24	91.41	87.66
0244 Profadol Hydrochloride	67.83	88.86	74.84	83.14	84.10	82.20	49.56	68.65	65.10	65.30	65.54	64.32
0245 Moxifadol	41.98	52.15	23.49	50.23	51.96	41.85	3.16	0.08	26.34	13.54	13.96	7.19
0246 Bromopride	-69.23	-81.57	-84.64	-86.36	-86.17	-85.56	-73.40	-46.63	-26.71	-39.90	-39.94	-71.33
0247 Propetamide	6.65	62.91	49.60	51.48	52.03	39.42	34.35	31.20	18.23	37.48	37.63	15.23
0248 Bucolome	-0.79	48.44	2.58	50.22	51.31	-4.44	-4.04	-50.43	-58.89	-21.08	-20.85	-12.34
0250 Thiamine b-Hydroxyethylsulfide	-86.85	-89.49	-70.12	-63.57	-63.44	-87.42	-86.65	-45.48	-65.86	-66.92	-66.56	-1.60
0252 Menglytate	-24.23	72.34	64.15	58.69	60.08	48.50	-4.31	-34.41	-56.08	-43.22	-42.52	-35.49
0257 Flufenisal	97.84	84.50	99.10	95.72	95.63	97.86	96.25	97.31	98.35	95.29	95.13	97.20
0258 Carprofen	97.72	61.24	94.11	87.63	88.16	95.58	94.31	88.29	92.19	93.82	93.85	95.39
0259 Carbamazepine	97.87	96.74	97.89	95.96	96.02	98.86	95.02	96.62	97.50	97.27	97.30	96.98
0260 Benhepazone	97.29	91.16	93.88	94.21	94.45	95.87	93.90	92.95	94.22	94.92	95.03	96.43
0262 Acetylsalol	97.23	92.47	99.05	96.67	96.76	98.59	97.18	97.81	98.12	97.10	97.12	98.12
0264 DKA 9	97.44	54.59	96.10	95.22	95.46	96.67	92.03	92.74	95.77	94.37	94.42	96.33
0266 Flurbiprofen	98.47	93.52	98.29	95.89	95.90	97.67	97.27	96.92	98.03	96.98	96.91	97.23
0270 Pranoprofen	95.62	76.88	93.16	88.14	88.76	95.03	94.08	91.00	91.87	93.23	93.24	93.94
0271 Ketorolac	97.74	93.80	97.25	96.35	96.48	97.83	91.80	90.28	94.29	92.86	92.91	95.54
0275 Zomepirac sodium	91.97	-5.89	86.83	78.22	79.46	87.59	82.74	80.96	86.61	80.55	80.70	90.93
0281 Mefenamic Acid	91.02	79.57	85.13	80.06	80.84	90.36	95.18	90.73	91.14	95.19	95.21	89.28
0283 Nafoxadol	98.27	97.49	98.53	99.18	99.21	98.81	92.41	77.62	82.28	93.47	93.59	86.13
0284 Tolmetin	93.57	37.20	86.99	82.84	83.56	86.64	86.92	87.27	90.38	84.25	84.33	88.48
0286 Picobenzide	93.65	72.29	87.26	88.76	89.32	91.66	92.79	79.11	74.63	91.87	91.99	84.44

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0289 Dibemethine Hydrochloride	95.44	95.61	93.38	94.36	94.64	96.35	90.42	89.99	92.51	92.44	92.62	91.17
0293 Tiaramide Hydrochloride	-24.13	-63.03	5.32	-56.29	-56.63	-30.94	-69.16	-71.61	-69.76	-72.93	-72.49	2.66
0294 Isoprazone	88.68	75.22	77.07	71.36	71.79	84.71	92.78	78.63	73.50	91.96	91.98	72.91
0295 Tetriprofen	97.68	93.61	97.57	99.31	99.30	96.09	96.79	93.09	94.15	96.47	96.42	97.94
0296 Loxoprofen Sodium	92.92	84.27	92.50	90.59	91.16	91.62	88.89	79.31	84.38	80.64	80.66	88.49
0305 Bromadoline Maleate	32.67	-9.34	-3.69	41.14	43.47	-13.13	-13.06	-46.59	-8.94	-3.33	-2.97	-38.62
0306 Epatozocine Hydrobromide	39.25	65.73	13.59	70.20	72.29	16.02	-62.02	-59.05	-54.10	-79.25	-79.07	-39.48
0307 Tofetridine	89.42	87.45	87.85	93.81	94.16	93.99	74.73	71.98	67.15	82.96	83.23	74.46
0309 Prodilidine Hydrochloride	77.91	89.23	92.89	89.03	89.49	93.98	80.71	86.83	86.86	81.97	82.16	90.80
0311 Mexolamine	9.18	-24.25	8.89	14.44	16.47	19.08	40.39	75.53	75.69	48.00	48.42	74.85
0312 Allithiamine	-68.23	-81.14	-52.32	-35.92	-35.27	-67.21	-47.73	10.99	-18.33	-19.66	-19.13	62.20
0313 Meptazinol Hydrochloride	70.60	88.03	69.38	84.69	85.61	76.63	53.33	74.65	70.70	65.60	65.86	68.35
0314 Aminoprofen	57.38	51.33	50.99	72.98	74.39	29.71	67.30	37.67	17.87	66.94	67.07	22.42
0320 Cinchophen	99.65	98.42	99.45	99.25	99.27	99.67	98.95	99.18	99.44	99.36	99.36	99.43
0322 Flunoxaprofen	97.54	74.10	96.55	86.82	86.72	94.87	96.33	94.51	95.96	94.26	94.09	95.33
0324 Tiopinac	98.92	92.67	99.54	97.32	97.38	99.35	98.21	97.81	97.59	98.29	98.28	99.06
0326 Isoxepac	99.38	92.55	99.28	97.77	97.85	99.27	98.03	97.69	98.45	98.32	98.33	98.23
0329 Salsalate Acetate	95.06	89.47	98.46	93.16	93.35	97.94	96.24	97.79	98.30	96.62	96.61	97.78
0331 ZK 38997	97.06	53.77	97.96	63.15	58.97	90.06	82.62	78.41	86.55	67.95	66.56	65.28
0332 Colefenamate	80.16	60.79	81.89	50.44	51.23	58.80	79.91	79.56	84.28	82.69	81.97	42.90
0333 Miroprofen	95.48	90.74	94.82	91.11	91.45	96.67	93.68	93.31	92.93	93.00	93.07	94.61
0337 W 7477	86.45	73.61	65.41	43.35	43.61	68.42	76.89	84.47	86.45	86.26	86.53	76.05
0338 Cicloprofen	99.55	95.47	99.25	98.04	98.14	99.40	98.86	98.60	98.99	98.89	98.90	98.96
0340 Fenbufen	99.36	96.79	99.34	96.91	97.01	99.13	98.30	98.49	99.11	98.48	98.48	99.04
0342 Guacetisal	95.29	82.55	98.09	94.38	94.51	97.77	94.54	97.03	97.71	96.05	96.09	96.80
0347 Butanixin	85.75	82.09	63.14	86.44	87.22	74.86	90.13	89.14	86.76	93.13	93.18	86.95
0349 Budoxic acid	92.77	78.20	95.03	89.33	89.89	92.24	86.56	82.45	88.15	84.24	84.34	94.54
0350 Lefetamine hydrochloride	96.66	97.23	95.93	96.49	96.67	97.94	90.47	93.55	96.23	93.72	93.86	94.61
0352 Isoladol hydrochloride	84.76	72.02	61.61	71.88	72.54	79.75	69.90	72.42	86.31	84.38	84.35	67.34
0353 Perisoxal citrate	81.80	86.31	77.76	77.62	78.43	79.08	81.39	71.25	72.49	78.60	78.70	74.48

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0354 Azapropazone	51.48	25.97	57.97	54.11	54.51	70.49	20.83	9.22	-11.75	11.04	11.93	16.31
0361 Ethoheptazine	88.10	91.42	88.64	96.90	97.04	90.92	70.48	90.58	89.77	85.09	85.29	90.74
0362 Methheptazine	85.63	65.02	60.46	89.70	90.24	75.61	60.22	83.05	86.50	76.22	76.47	87.34
0363 Pranosalsalicylate	48.59	86.65	72.86	69.78	70.85	72.26	68.64	53.44	57.52	57.11	57.15	60.09
0364 Dibupyrone	-39.53	-8.95	-30.27	-26.64	-25.27	-19.09	-22.37	-25.53	-56.46	-41.42	-40.46	-68.85
0366 Picenadol hydrochloride	76.82	92.66	81.73	90.70	91.32	86.68	60.18	84.42	80.70	72.91	73.10	79.64
0367 Tramadol hydrochloride	58.26	78.46	53.17	72.73	73.81	70.91	7.86	54.19	59.58	44.54	45.02	34.70
0368 Propiram fumarate	8.29	68.30	44.21	34.68	36.12	43.93	42.84	29.21	11.26	30.21	30.89	48.89
0376 Talosalate	98.35	93.06	99.44	97.69	97.75	99.30	97.63	97.67	98.24	97.25	97.28	98.38
0377 Lonazolac calcium	99.17	90.19	98.53	98.37	98.43	98.96	97.54	97.31	97.98	97.98	98.01	98.88
0379 Oxapadol	98.38	98.41	99.25	97.67	97.68	99.47	96.99	92.19	91.24	97.49	97.58	95.24
0381 Indoprofen	98.06	91.27	97.26	92.91	93.25	98.02	96.52	95.37	96.84	96.01	96.04	97.21
0383 Benorilate	94.79	81.19	99.02	93.25	93.28	97.89	95.92	97.18	97.54	94.77	94.77	97.05
0385 Fluradoline hydrochloride	98.38	85.55	97.99	98.85	98.87	97.12	94.66	96.08	95.11	96.73	96.69	96.71
0387 Nifenazone	90.70	82.05	83.42	79.10	79.75	92.49	81.08	84.43	85.22	82.77	83.03	86.71
0394 Benzidol	89.58	81.13	81.57	57.60	58.61	73.90	83.83	86.40	87.33	89.13	89.19	80.80
0395 Dimefadane	99.31	98.33	98.81	99.11	99.16	99.39	94.12	96.89	98.47	96.59	96.66	97.92
0397 Morphine	96.95	95.06	95.72	95.88	96.09	96.64	77.38	87.97	92.64	88.42	88.36	92.79
0398 Norcodeine	98.08	96.87	98.06	98.50	98.56	98.84	82.92	87.96	92.12	94.60	94.62	93.27
0399 Hydromorphone hydrochloride	98.14	92.16	97.72	96.91	97.08	98.01	81.13	89.23	93.42	87.44	87.42	95.70
0401 Mortrinaminoxide	96.63	92.62	94.20	91.74	92.10	95.17	86.13	84.00	93.47	91.25	91.09	93.36
0402 Tinoride hydrochloride	80.05	85.02	89.09	89.77	90.01	93.89	79.00	78.23	68.47	84.97	85.26	84.63
0403 Desomorphine	97.35	96.13	97.12	97.44	97.59	98.10	75.74	89.12	92.27	85.37	85.43	94.36
0406 Hydromorphinol	88.07	94.02	90.77	83.11	83.91	92.43	81.06	87.49	87.65	93.59	93.48	89.44
0408 Ag246	83.31	79.33	85.29	72.04	72.60	87.90	75.96	69.11	68.06	70.79	71.18	75.41
0410 Racemorphan	97.35	96.13	97.12	97.44	97.59	98.10	75.74	89.12	92.27	85.37	85.43	94.36
0411 Tilidine	93.86	98.23	97.29	98.40	98.46	98.52	80.80	96.71	96.65	94.18	94.29	96.32
0413 AP 237	90.03	96.47	92.70	95.67	95.84	93.71	79.90	77.90	79.33	78.23	78.58	85.29
0414 Carperidine	62.79	80.05	63.29	85.90	85.92	67.26	30.39	82.22	79.71	74.93	75.04	76.60
0416 Etazocine hydrochloride	91.92	95.42	93.97	95.78	96.05	95.96	75.45	93.71	94.61	84.60	84.69	95.05

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0417 Trimeperidine hydrochloride	84.10	88.60	92.27	92.55	92.93	93.01	85.83	88.32	86.97	83.26	83.39	91.34
0418 Alphameprodine	86.76	95.53	95.49	96.07	96.25	96.25	82.92	91.12	90.61	87.55	87.69	93.39
0420 Metethoheptazine	89.42	94.53	92.04	97.70	97.82	94.34	76.52	93.46	91.64	89.24	89.39	93.09
0421 Proheptazine	85.43	90.10	90.98	93.82	94.14	91.83	81.06	88.24	85.99	84.15	84.31	89.64
0422 Proxazole citrate	53.97	73.23	74.64	68.52	69.54	74.24	82.82	92.96	91.38	82.97	83.14	93.97
0424 Dibusadol citrate	10.92	70.66	79.67	55.49	56.08	67.02	59.70	83.38	80.05	61.93	62.15	77.33
0425 Fursultiamine	-75.41	-56.07	12.39	-48.92	-48.78	-38.74	-65.46	-36.01	-56.72	-52.52	-51.85	32.22
0427 Embutramide	52.32	86.12	82.99	70.22	70.67	81.33	57.54	85.58	83.02	84.10	84.18	79.12
0436 Delmetacin	99.43	97.30	99.59	98.92	98.94	99.65	98.81	99.22	99.35	99.12	99.13	99.30
0438 Analgen	99.08	98.95	99.44	98.97	98.99	99.65	98.32	98.78	98.87	99.10	99.12	98.87
0439 GP 650	98.69	90.79	97.21	90.07	90.40	97.68	96.53	94.44	96.98	96.24	96.24	97.36
0442 Fluproquazone	99.09	92.51	99.18	98.30	98.28	98.97	98.44	97.11	96.77	97.48	97.45	97.38
0443 Indobufen	97.98	95.80	91.01	90.82	90.58	98.87	96.62	97.09	90.15	94.17	93.78	91.43
0446 Ufenamate	94.13	87.03	91.08	97.01	97.16	80.47	96.12	95.70	94.72	97.19	97.13	82.79
0447 Etofenamate	77.26	62.59	79.51	34.57	35.86	27.71	78.51	89.16	88.09	89.67	89.39	42.18
0448 Proquazone	99.13	97.21	99.21	99.23	99.26	99.50	98.74	97.99	97.33	98.60	98.63	98.34
0450 Methylniphenazine	91.04	75.81	84.75	76.84	77.62	93.82	77.22	90.00	90.45	81.06	81.51	90.34
0452 Methyl-desorphine	98.60	94.90	97.95	97.88	98.01	98.75	90.00	94.35	95.58	93.80	93.83	96.63
0453 Codein	98.08	94.46	97.33	98.45	98.52	98.60	77.58	90.60	94.58	91.55	91.60	94.59
0454 Metopon	98.31	91.86	98.33	97.01	97.18	98.48	91.81	98.31	97.86	96.07	96.06	98.61
0456 Ro 11-4337	96.22	96.82	97.31	97.42	97.55	98.94	94.37	90.66	90.94	95.04	95.12	93.57
0457 Ketazocine	96.34	91.60	94.84	92.60	93.07	95.56	90.21	85.79	85.84	85.16	85.18	92.84
0458 Methyl-dihydromorphine	94.87	93.22	94.28	93.65	94.01	95.51	80.46	88.73	89.09	86.87	86.75	91.04
0459 Dihydrocodeine	96.82	93.99	96.60	98.18	98.27	98.13	63.93	82.49	89.80	83.53	83.59	91.10
0460 Morphine methylbromide	94.28	89.41	87.17	86.04	86.66	89.43	84.44	79.79	93.30	91.43	91.30	92.15
0461 Azaprocín	96.73	98.33	97.03	98.75	98.81	97.76	91.83	70.21	81.00	88.56	88.70	91.54
0463 Racemethorphan	97.93	96.81	97.66	99.08	99.14	98.97	71.80	91.86	94.50	83.78	84.07	95.17
0464 Cyclazocine	93.79	92.96	92.56	92.01	92.57	94.33	87.95	82.08	81.24	80.60	80.68	89.69
0465 Moxazocine	90.97	85.66	81.90	90.13	90.73	89.69	77.51	64.71	71.28	79.37	79.45	80.90
0467 Tiemonium iodide	66.50	91.05	79.36	53.61	53.57	77.90	87.04	75.66	80.66	90.41	90.45	90.41

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0468 TR 35	59.33	70.21	4.27	79.85	79.97	51.45	32.14	-24.53	-74.93	31.48	31.42	-34.23
0470 Aminohexan	89.43	97.65	94.22	97.25	97.37	96.35	68.20	83.82	85.66	77.55	77.85	86.09
0471 Droxypropine	80.26	89.88	89.24	66.67	66.75	78.16	71.20	92.34	90.56	87.39	87.49	90.09
0472 Etoxidine	66.10	86.96	82.11	71.03	71.04	68.24	54.24	89.58	86.57	84.02	84.16	84.47
0476 Allylcinchophen	99.92	99.59	99.89	99.87	99.87	99.93	99.69	99.77	99.82	99.83	99.84	99.84
0477 Clometacin	99.14	59.46	98.70	98.37	98.45	98.92	96.58	97.92	98.78	97.18	97.21	98.96
0478 Indometacin	98.93	53.34	98.12	97.97	98.07	98.67	96.95	97.85	98.61	97.79	97.82	98.91
0481 Glafenine	94.18	79.78	92.79	45.85	46.82	90.18	89.82	88.49	91.68	93.12	93.14	92.62
0484 Prefenamate	92.45	59.09	85.66	83.55	84.81	70.83	98.18	95.31	93.81	98.07	98.03	80.30
0487 Carbethyl Salicylate	94.46	98.16	99.34	98.71	98.74	99.19	97.05	99.16	99.07	98.60	98.61	98.83
0489 Pinadoline	85.53	2.31	68.49	30.72	30.90	58.25	75.37	73.27	78.80	84.09	84.17	92.16
0492 Etersalate	94.84	91.97	99.54	97.60	97.59	98.97	94.68	97.44	97.49	93.89	93.89	96.41
0496 Ditazole	96.25	99.01	98.82	97.40	97.35	98.10	89.55	96.74	96.82	97.26	97.28	94.81
0503 Meprotilol	93.33	13.06	66.32	85.19	85.75	71.76	88.17	96.54	94.35	95.24	95.30	94.93
0504 Aethomorpinum	98.50	98.85	99.45	99.46	99.48	99.57	89.05	96.08	96.98	95.34	95.37	97.26
0505 Benzydamine hydrochloride	89.85	54.28	62.24	33.22	35.14	72.89	84.27	91.77	91.86	90.84	91.06	87.74
0508 Levome promazine	82.84	-13.17	43.99	64.81	65.90	63.49	69.50	69.08	55.30	76.49	77.12	71.80
0509 Salverine	81.84	93.39	91.17	74.13	74.31	90.92	92.20	96.68	96.86	94.19	94.28	95.41
0511 Proxorphan tartrate	97.60	97.62	96.78	98.28	98.38	97.78	84.54	80.83	87.01	87.53	87.59	92.89
0513 Dimetotiazine	61.50	-24.35	6.49	27.55	29.50	28.12	-2.28	45.93	29.74	-0.14	1.96	32.68
0514 U-50488H	62.99	65.42	66.65	80.14	82.20	81.06	58.44	-10.72	37.06	45.11	45.92	86.04
0516 Pentazocine	92.20	74.03	85.18	88.22	89.01	86.93	95.05	90.87	84.45	91.60	91.65	90.13
0518 Mr2033	89.79	94.39	94.08	85.46	86.10	94.87	86.81	82.03	78.62	80.34	80.39	86.73
0519 Drotebanol	87.93	90.43	88.58	94.17	94.43	95.19	55.39	90.15	90.71	90.73	90.71	85.89
0520 Eurazyl	93.43	96.04	91.61	91.67	91.98	92.63	93.39	95.73	95.29	94.59	94.68	97.75
0522 Nexeridine hydrochloride	90.03	95.96	97.21	97.98	98.08	97.21	72.42	92.31	91.98	80.31	80.56	91.78
0524 Floctafenine	91.79	88.51	93.20	70.10	72.51	80.68	91.96	93.87	94.20	95.07	94.92	72.80
0526 Cinnofuradione	99.62	96.72	99.31	98.59	98.63	99.39	98.61	97.42	97.81	98.61	98.64	98.78
0528 Feprazone	99.63	89.72	98.90	98.43	98.44	98.94	99.24	97.60	98.82	98.98	99.00	99.17
0529 Difenamizole	96.56	89.62	91.22	88.53	88.66	94.95	90.52	94.31	95.38	90.82	90.95	92.97

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0530 HG-70	97.91	90.14	93.59	96.26	96.36	95.86	95.68	91.38	93.28	96.92	96.98	96.32
0531 Clonitazene	86.57	34.36	85.58	76.04	77.85	86.65	93.05	95.29	96.21	90.17	90.35	98.03
0532 Sklerosan	99.28	98.73	98.85	99.39	99.41	99.25	95.98	99.03	99.52	98.77	98.80	99.05
0534 Thebacon	99.02	91.40	99.46	99.46	99.48	99.58	89.86	97.18	98.10	95.11	95.15	98.44
0535 Metrazifone	87.74	-30.51	35.49	32.02	34.19	67.62	34.78	87.83	93.00	60.85	61.45	82.98
0537 Metofoline	95.63	73.54	94.09	97.45	97.67	97.95	87.20	89.35	95.07	93.18	93.36	94.88
0540 Normethadone	99.61	99.25	99.50	99.79	99.80	99.61	97.71	99.72	99.71	99.30	99.31	99.58
0542 Ketorfanol	99.14	97.71	98.82	98.46	98.56	98.81	92.78	93.38	95.99	92.56	92.57	98.05
0543 Dimerroxadol hydrochloride	97.32	93.35	95.21	94.65	94.67	94.23	92.69	99.11	98.90	98.13	98.18	97.72
0544 Acetyldihydrocodeine	98.52	91.76	99.18	99.42	99.45	99.35	82.14	93.42	96.17	89.36	89.42	97.38
0546 Mimbane hydrochloride	98.18	96.65	96.60	97.58	97.74	98.24	91.45	84.16	90.17	90.54	90.81	94.37
0547 Anilopam hydrochloride	97.05	94.43	94.48	96.61	96.71	97.26	94.44	90.92	94.14	94.33	94.35	91.55
0548 Fentatienil	85.30	97.77	97.58	97.15	97.39	97.99	93.77	90.30	87.57	92.15	92.28	97.51
0549 Veradoline hydrochloride	94.58	84.61	88.28	93.57	93.71	95.55	87.40	88.34	92.72	92.51	92.56	85.39
0551 Cyclorphan	98.80	99.12	98.54	98.77	98.85	98.89	89.76	92.18	94.46	89.82	89.91	96.93
0554 Ibazocine	92.42	73.47	87.78	89.45	90.28	90.41	97.45	97.80	90.03	96.61	96.63	94.46
0555 Bremazocine	90.36	96.29	95.29	86.53	87.47	96.40	94.03	97.55	93.99	94.94	94.89	96.38
0558 Talniflumate	98.76	97.28	99.20	97.74	97.77	98.95	98.70	98.19	98.51	98.80	98.77	95.94
0566 Diacetylmorphine	99.42	95.95	99.91	99.78	99.78	99.84	95.45	98.48	98.93	95.89	95.90	99.34
0567 Quillifoline	99.02	92.01	98.53	99.24	99.30	99.46	93.72	91.90	96.83	96.08	96.18	97.78
0568 Vintiamol	89.57	85.44	91.60	88.13	88.19	92.05	87.29	94.07	90.33	91.06	91.03	96.63
0569 Acerfutiamine	-8.49	-41.73	65.48	-51.52	-51.20	48.70	33.59	66.66	40.99	8.67	8.42	78.47
0573 Myfadol	99.30	99.65	99.66	99.45	99.48	99.74	98.76	98.96	98.94	98.59	98.60	99.06
0574 Moramide Intermediate	98.72	98.31	97.57	98.29	98.32	97.91	97.35	99.48	99.35	99.24	99.25	99.29
0575 Nalmexone Hydrochloride	99.18	85.11	97.20	97.67	97.80	96.53	97.38	95.92	96.05	97.52	97.53	98.09
0579 Ba-20227	88.96	55.56	84.95	79.03	79.90	88.95	90.89	96.80	97.28	91.15	91.29	96.46
0587 Isomethadone	99.65	99.60	99.70	99.83	99.84	99.80	98.20	99.81	99.77	99.52	99.53	99.69
0588 Chinsedal	90.09	76.90	83.85	2.46	3.28	80.21	88.96	97.47	97.69	94.61	94.66	94.99
0589 Ibuprofen pyridoxine ester	91.90	67.96	83.12	88.30	89.17	80.98	96.98	91.98	87.06	96.13	96.15	86.58
0590 Nalbuphine hydrochloride	96.01	96.64	92.49	92.36	92.81	91.98	94.97	92.41	92.23	97.73	97.69	95.77

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0593 Diampromide	96.80	98.73	98.07	98.45	98.53	98.67	96.00	96.60	97.27	94.99	95.08	97.32
0596 Dimepheptanol	98.40	99.09	98.13	98.95	99.00	98.52	96.01	99.49	99.51	98.48	98.49	99.07
0597 Butorphanol	97.26	98.68	96.20	96.26	96.49	96.77	94.83	96.60	95.85	97.08	97.08	97.58
0604 Viminol	56.69	89.63	80.87	85.14	86.27	82.86	89.96	80.16	81.27	82.43	82.74	90.51
0605 Cogazocine	96.15	97.25	96.42	96.40	96.68	97.46	95.60	98.44	96.16	96.49	96.51	98.06
0606 Furethidine	89.56	98.65	97.02	97.62	97.70	97.28	87.96	94.72	92.16	93.37	93.50	93.08
0608 Alfentanil Hydrochloride	41.60	93.79	86.80	86.54	86.35	92.11	29.71	58.83	59.06	52.76	52.85	75.03
0613 Tifluadom	99.63	98.84	99.78	98.82	98.76	99.81	98.66	98.90	99.06	98.87	98.85	99.54
0615 Piketoprofen	99.93	99.01	99.85	99.57	99.58	99.91	99.82	99.58	99.75	99.78	99.78	99.82
0618 Cinnopentazone	99.90	99.10	99.56	99.90	99.90	99.65	99.69	99.61	99.52	99.77	99.77	99.72
0632 Phenazocine	99.57	99.59	99.61	99.66	99.68	99.76	99.08	99.18	99.15	98.98	98.98	99.37
0633 Proxibutene	99.48	99.14	99.58	99.72	99.73	99.68	98.44	99.59	99.57	99.27	99.28	99.33
0634 Pipehate Hydrochloride	99.78	99.80	99.71	99.93	99.94	99.73	99.32	99.76	99.71	99.80	99.81	99.75
0636 Oxpheneridine	98.32	99.79	99.56	99.22	99.24	99.66	98.12	99.18	99.30	99.14	99.15	99.31
0637 Dioxaphetyl Butyrate	99.28	99.36	99.46	99.41	99.41	99.43	98.26	99.71	99.64	99.47	99.48	99.61
0645 Carbazocine	99.68	99.72	99.50	99.62	99.64	99.77	97.29	95.28	96.72	97.82	97.86	98.71
0647 Aniteridine	98.61	99.39	98.69	99.15	99.17	99.19	97.83	98.83	98.96	98.96	98.97	98.93
0648 Etonitazene	86.26	76.65	96.37	91.07	91.36	94.86	94.63	98.72	98.65	93.56	93.62	98.22
0660 Dimeprotane Hydrochloride	98.62	97.39	98.52	99.23	99.26	98.59	96.79	99.04	99.11	98.13	98.16	98.73
0661 Noracymethadol	99.47	99.71	99.84	99.91	99.92	99.84	98.62	99.81	99.79	99.50	99.50	99.74
0664 Sufentanil	83.87	96.66	98.48	98.74	98.87	99.18	93.06	92.86	94.04	96.03	96.14	98.88
0674 Florifenine	98.11	97.41	98.47	97.74	97.92	97.88	97.72	97.31	97.35	98.00	97.96	92.74
0675 Tolmetin Paracetamol Ester	99.59	91.13	99.67	98.42	98.46	99.56	99.29	99.30	99.49	98.88	98.88	99.31
0682 Morazone	97.64	98.40	98.89	97.68	97.76	99.40	96.72	96.99	97.42	96.50	96.59	97.21
0684 Indopine	99.58	99.75	99.21	99.51	99.54	99.59	99.08	97.99	98.44	99.15	99.17	98.67
0687 Norpipanone	99.80	99.65	99.66	99.53	99.55	99.62	99.65	99.89	99.87	99.85	99.85	99.90
0689 Phenadoxone	99.67	99.63	99.78	99.53	99.54	99.74	99.37	99.84	99.81	99.67	99.68	99.83
0690 Pyrrolifene Hydrochloride	99.29	99.30	99.67	99.55	99.56	99.60	99.35	99.56	99.49	99.46	99.47	99.63
0691 Benzethidine	99.30	99.76	99.61	99.86	99.86	99.73	98.53	99.46	99.42	99.41	99.43	99.45
0693 Conorfone Hydrochloride	99.84	98.07	99.76	99.76	99.77	99.84	98.00	98.39	99.00	98.86	98.87	99.57

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0694 Pimiodine	98.81	99.74	99.30	99.68	99.68	99.50	97.95	99.17	99.15	99.26	99.27	99.24
0695 Mitragynine	96.56	91.87	91.88	98.28	98.36	98.48	80.62	83.64	92.27	94.42	94.52	90.93
0696 Pholcodine	92.77	97.59	98.11	91.50	91.52	98.32	73.41	88.97	91.33	85.44	85.56	91.58
0701 Acetylmethadol	99.41	99.04	99.64	99.84	99.85	99.60	98.08	99.82	99.82	99.02	99.03	99.73
0705 Pipramadol	77.12	87.36	67.98	91.40	92.21	75.91	82.79	60.67	73.05	71.22	71.41	89.49
0706 Zenazocine Mesylate	92.21	68.54	84.31	77.01	79.29	82.52	96.31	98.51	94.92	95.35	95.36	96.79
0708 Octotiamine	-73.33	-77.68	54.62	-22.62	-23.12	-23.90	-55.33	29.93	-13.71	-25.63	-24.32	84.54
0709 Nicafenine	99.83	99.21	99.76	99.50	99.51	99.90	99.16	99.05	99.29	99.52	99.53	99.68
0712 Nicocodine	99.87	99.47	99.87	99.83	99.83	99.96	97.99	99.31	99.61	99.30	99.31	99.76
0713 Benzylmorphine Hydrochloride	99.93	99.74	99.88	99.89	99.90	99.93	99.22	99.55	99.73	99.67	99.68	99.74
0715 Levophenacylmorphan	99.94	99.96	99.97	99.94	99.94	99.98	99.26	99.67	99.81	99.44	99.44	99.86
0719 ID-1229	99.81	99.59	99.90	99.60	99.60	99.86	99.41	99.40	99.52	98.98	98.95	99.56
0724 Phenomorphan	99.90	99.95	99.92	99.93	99.93	99.95	99.23	99.66	99.77	99.49	99.49	99.82
0729 Demethylmolamide	99.64	99.55	99.37	99.48	99.49	99.38	98.34	99.47	99.37	99.33	99.35	99.52
0730 Carfentanil Citrate	99.05	99.43	99.30	99.69	99.70	99.62	98.63	98.89	99.17	99.35	99.36	99.48
0732 Harpagoside	85.59	98.57	85.28	81.08	81.88	61.95	91.54	60.88	75.81	91.83	91.43	66.82
0740 Pipanone	99.86	99.74	99.74	99.81	99.82	99.73	99.72	99.93	99.89	99.89	99.89	99.92
0742 Famprofazone	97.60	97.99	97.74	97.53	97.68	99.04	97.93	97.83	97.43	97.64	97.71	96.80
0745 MT-45	99.31	99.90	99.51	99.73	99.74	99.70	98.91	97.16	98.31	98.71	98.74	98.95
0756 Pipradimadol	76.57	85.85	63.11	91.61	92.50	76.27	92.20	84.98	77.58	89.68	89.75	92.71
0758 Fendosal	99.99	99.92	99.98	99.90	99.90	99.99	99.97	99.98	99.99	99.98	99.98	99.97
0760 Glucametacin	90.85	73.33	91.88	59.30	60.27	86.91	85.42	59.52	84.64	88.18	87.99	81.77
0762 Bisfenazone	97.21	96.10	97.11	92.63	92.61	98.95	96.52	97.16	96.11	97.24	97.32	94.25
0765 Salprotoside	90.56	99.51	97.62	94.77	94.83	96.29	94.40	89.54	92.88	95.31	95.24	87.12
0769 Ethyl Narceinate	95.17	-0.45	89.38	98.00	98.02	95.16	67.35	96.72	97.41	94.43	94.56	86.37
0774 Lofentanil Oxalate	99.18	99.62	99.46	99.77	99.78	99.75	99.07	99.12	99.21	99.57	99.58	99.58
0777 Etorphine Hydrochloride	99.40	98.83	99.14	99.16	99.21	99.55	97.95	99.90	99.81	99.73	99.73	99.83
0778 Detamidione	98.83	99.61	99.15	99.57	99.56	99.21	99.24	99.73	99.52	99.61	99.62	99.68
0784 Bentiamine	98.72	97.74	98.96	98.56	98.62	99.51	98.99	99.37	99.17	99.11	99.12	99.75
0785 DU-608	99.69	99.69	99.69	99.56	99.58	99.86	98.86	98.21	99.39	99.22	99.24	99.52

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0806 talmetacin	99.97	98.01	99.96	99.91	99.91	99.98	99.87	99.86	99.92	99.89	99.89	99.95
0812 Allethorphine	99.78	99.64	99.66	99.75	99.76	99.79	99.38	99.97	99.93	99.92	99.92	99.95
0813 Nantradol Hydrochloride	99.62	99.67	99.85	99.89	99.89	99.71	99.34	98.95	99.07	98.89	98.90	98.89
0814 Acetorphine Hydrochloride	99.75	99.13	99.90	99.84	99.85	99.92	99.15	99.97	99.93	99.85	99.85	99.95
0829 Indometacintropic Acid Ester	99.96	97.82	99.95	99.88	99.89	99.97	99.88	99.93	99.96	99.92	99.92	99.97
0832 A-41988	99.90	99.33	99.92	99.82	99.82	99.89	99.89	99.79	99.79	99.80	99.79	99.63
0837 Carbifene Hydrochloride	99.84	99.95	99.92	99.85	99.85	99.95	99.66	99.96	99.96	99.90	99.91	99.91
0845 Homprenorphine	99.88	98.68	99.50	99.82	99.83	99.78	99.14	99.92	99.88	99.85	99.85	99.93
0847 Simetride	97.53	91.85	98.35	98.78	98.81	98.55	94.38	96.44	97.73	96.41	96.48	95.88
0856 SC-17599	99.85	99.00	99.97	99.96	99.96	99.92	90.71	99.89	99.88	96.12	96.20	99.82
0857 Nicomorphine	99.99	99.96	99.99	99.96	99.96	100.00	99.84	99.93	99.96	99.93	99.93	99.98
0872 Buprenorphine	98.99	97.55	96.57	98.58	98.71	97.83	97.65	96.68	98.75	96.53	96.38	99.76
0875 Barverinum Citricum	86.03	97.49	85.13	47.25	47.72	86.13	95.80	95.52	92.15	97.22	97.32	97.42
0877 Antrafenine	99.53	99.00	99.62	99.85	99.88	98.73	98.70	98.97	99.04	98.53	98.46	89.55
0878 Centchromane	99.98	99.96	99.99	99.98	99.98	100.00	99.96	99.98	99.98	99.97	99.97	99.97
0884 Bezitramide	99.99	99.98	99.99	99.99	99.99	99.99	99.94	99.97	99.98	99.97	99.97	99.99
0899 Ketoprofen Hydroxyzine Ester	100.00	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0903 Menabitan Hydrochloride	99.33	94.54	97.62	99.64	99.68	96.82	99.92	99.70	99.21	99.66	99.67	99.52
0907 Myrophine	99.87	99.81	99.76	99.74	99.77	99.74	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
0921 Olpimedone	-64.53	-60.13	-16.00	-42.27	-41.43	-32.83	-79.12	-86.05	-90.79	-83.06	-82.78	-58.21
0924 Clidafidine	-7.04	-56.51	-12.36	-43.28	-41.37	1.36	-50.64	-68.70	-59.24	-38.33	-37.63	3.22
0926 Zoliprofen	2.54	28.02	23.14	28.60	32.13	40.92	44.51	56.10	39.87	49.11	49.01	73.07
0934 Propacetamol	-4.44	11.21	67.13	18.14	18.48	38.95	22.06	58.99	57.30	1.71	1.85	51.39
0936 MR- 714	95.16	78.57	98.12	69.50	68.96	92.44	93.84	93.28	96.11	87.75	87.09	91.24
0944 Anitolac	96.23	74.19	92.77	92.65	92.94	95.16	85.05	86.71	92.98	89.18	89.25	92.53
0946 Tazadolene Succinate	97.30	99.17	98.12	99.18	99.23	98.85	92.92	85.00	87.50	92.88	93.03	91.81
0947 Swertiamanin	-87.50	39.83	-78.56	-94.38	-94.21	-92.37	-64.98	-90.51	-85.92	-57.21	-58.41	-91.92
0948 Arphamenine A	-12.20	40.67	-55.06	-65.76	-66.62	-53.21	-15.14	-19.91	2.33	1.46	-0.92	-17.83
0950 Oxindanae	99.65	97.74	99.22	98.38	98.46	99.41	98.98	99.07	99.50	99.34	99.34	99.22
0952 Butinazocine	84.19	84.56	84.59	62.39	64.61	89.24	90.20	91.19	89.99	92.58	92.56	91.96

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0953 Compound ISIV	97.25	85.33	93.92	93.81	94.12	97.51	93.48	96.67	97.21	95.50	95.60	96.12
0957 Dizatrifone	98.90	64.23	89.91	96.48	96.69	95.63	94.94	95.94	97.51	96.95	97.00	97.59
0959 CP - 47497	84.82	66.50	18.35	91.81	92.46	-8.97	95.61	92.90	80.75	94.49	94.54	79.99
0967 Mefentanyl	99.63	99.71	99.80	99.75	99.76	99.88	99.46	99.15	99.21	99.43	99.44	99.40
0975 Lobuprofen	98.02	92.17	97.19	98.52	98.61	97.32	97.88	91.60	90.59	95.05	95.17	96.35
0976 Quadazocine Mesilate	97.49	98.28	97.80	97.82	98.04	98.07	94.26	95.41	95.74	91.53	91.60	96.96
0988 Meperidinia Acid	69.42	74.10	56.77	76.62	77.76	69.91	41.72	70.07	75.32	64.47	64.59	76.09
0989 Dimethylthiambutene	58.19	49.12	77.91	75.45	75.98	78.36	66.79	76.41	51.46	60.93	61.08	90.10
0990 Normeperidine	85.70	96.64	95.05	96.82	96.95	96.11	75.46	88.19	86.32	90.98	91.08	90.00
0992 Metazocine	84.13	74.80	79.95	81.71	82.94	85.94	66.85	76.75	75.05	62.14	62.24	78.85
0993Pethidine Hydrochloride	85.62	91.80	90.50	96.22	96.39	93.08	66.51	87.97	87.83	82.34	82.57	89.50
0994 Isopethidine	84.56	93.97	91.47	96.01	96.18	94.44	67.42	85.97	84.45	83.13	83.37	87.46
0996 Hydropethidine	73.59	84.52	80.16	91.39	91.78	83.25	45.32	80.21	79.85	68.65	68.72	77.07
0997 LY - 27372	74.03	89.60	76.22	88.05	88.78	80.93	52.82	78.17	75.85	65.99	66.23	72.59
0998 Normorphine	97.82	96.86	97.26	96.01	96.20	97.73	87.68	91.31	94.00	95.19	95.16	94.71
0999 Norlevorphanol	98.29	98.43	98.08	98.27	98.37	98.54	88.07	92.82	94.50	93.50	93.53	95.54
1000 Levorphanol	96.88	97.35	96.62	97.69	97.83	97.78	71.39	89.73	92.45	79.12	79.27	93.44
1002 Properidine	87.27	88.14	89.50	96.48	96.64	90.51	75.64	85.33	81.66	79.71	79.94	84.81
1003 Acetiamine	-60.40	-88.34	18.36	-65.28	-64.64	-16.06	-17.33	25.46	-13.61	-43.33	-43.29	50.14
1006 Amtolmetin Guacil	99.38	87.18	99.10	96.72	96.80	99.13	98.03	98.62	99.17	98.08	98.10	98.64
1008 Benzpiperylon	98.93	95.90	96.60	97.56	97.66	97.73	97.88	97.44	97.92	98.21	98.24	96.73
1010 Bromfenac	98.08	69.13	97.50	94.58	94.83	94.88	95.48	94.63	97.25	96.96	96.95	94.44
1015 Gentsic Acid	-44.51	-32.73	-54.48	-73.54	-72.38	-58.41	-29.89	-18.30	-4.94	-20.79	-21.66	-32.55
1021 Mofezolac	99.25	70.40	97.79	98.86	98.90	98.85	97.03	99.03	99.40	98.65	98.65	98.65
1023 Morpholine	-76.64	-63.44	-76.15	-72.78	-72.11	-78.96	-88.11	-89.43	-91.44	-84.76	-84.58	-89.78
1030 Salicylamide O- Acetic Acid	-16.17	-21.02	-0.30	-55.45	-54.77	-13.20	-20.29	-2.01	11.54	-8.32	-9.08	-8.68
1031 Meperidine	90.38	89.28	93.54	96.56	96.71	95.40	66.64	87.32	91.97	81.64	81.87	92.83
1032 Salicylsulfuric Acid	-62.55	-20.37	-38.51	-44.91	-42.96	-61.44	-40.41	-2.78	-9.92	-23.86	-23.82	-54.47
1037 Xenbucin	99.17	98.48	98.95	99.08	99.13	99.19	98.21	98.60	99.04	98.80	98.81	98.93
1040 Hydrocodone	98.83	91.31	98.60	98.85	98.90	99.18	81.30	91.60	95.16	90.81	90.91	96.79

Anexo 2 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
1042 Aluminum Bis(acetylsalicylate)	70.68	82.98	98.12	93.79	93.94	97.83	95.03	99.01	98.45	95.92	95.88	99.79
1043 Dihydrocodeinone Enol Acetato	99.02	91.40	99.46	99.46	99.48	99.58	89.86	97.18	98.10	95.11	95.15	98.44
1045 p - Bromoacetanilide	-5.12	-54.99	34.58	15.69	17.47	-7.10	-6.33	-20.80	-5.94	1.67	1.97	-29.66
1046 Dextromoramide	97.87	99.68	98.23	99.65	99.66	98.27	63.28	86.16	93.06	70.91	71.32	97.23
1047 Capsaicin	11.81	15.25	-22.87	-4.47	-0.88	-24.58	77.96	63.09	46.94	82.00	82.10	33.18
1050 Crothamide	-58.72	-18.18	-31.47	-33.68	-32.28	-30.79	-65.58	-26.42	-19.18	-61.85	-61.50	-16.66
1051 dihydroxyaluminum Acetylsalicylate	-77.82	-11.46	-48.83	-4.74	-3.20	16.90	-10.29	58.90	39.99	13.94	13.21	89.72
1053 Dipyrone	-16.15	-35.67	-5.08	-43.61	-42.42	3.61	-62.72	-27.85	-32.07	-67.20	-66.39	-54.38
1055 Tetrandrine	100.00	99.63	99.99	99.99	99.99	100.00	99.92	99.98	99.99	99.98	99.98	99.95
1056 Fluresone	19.70	26.64	65.34	35.13	35.83	38.03	1.21	14.91	20.29	-17.27	-17.64	11.09
1058 Medetomidine	78.26	44.97	65.39	75.95	77.40	77.85	85.71	71.74	55.57	83.99	84.19	74.00
1060 5-Nitro - 2 - propoxyacetanilide	17.70	11.68	60.68	65.22	65.87	48.60	25.34	41.55	34.83	17.58	17.44	26.06
1063 triethanolamine	-94.87	-47.23	-80.56	-86.48	-86.41	-93.85	-97.61	-91.34	-91.94	-91.74	-91.77	-95.90

Anexo 2: b. Resultados de la clasificación de los compuestos Inactivos en la Serie de Entrenamiento.

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	-82.48	-68.98	-68.56	-66.75	-68.25	-88.87	-86.64	-97.24	-94.10	-91.06	-91.49	-81.59
PALA	-94.50	-94.71	-94.67	-98.06	-98.06	-97.25	-98.07	-96.93	-96.81	-98.77	-98.80	-97.30
EICAR	-94.70	-56.57	-96.60	-96.51	-96.48	-97.79	-97.06	-99.28	-98.87	-97.13	-97.21	-98.97
Mizoribine	-97.99	-79.51	-98.47	-99.22	-99.21	-99.15	-97.88	-99.21	-98.76	-97.72	-97.80	-99.04
Thiacetazone	-62.98	-54.59	-61.00	-73.97	-73.31	-34.11	-52.93	-23.53	-12.60	-22.57	-22.75	-10.91
2- Azamizoribine	-98.15	-87.21	-98.57	-99.35	-99.34	-99.30	-97.79	-99.14	-98.44	-97.86	-97.95	-98.97
2- fluoroNpcA	-91.92	-77.32	-96.23	-96.11	-96.03	-96.92	-92.47	-94.63	-93.80	-88.76	-89.29	-93.97
2- chloroNpcA	-93.81	-83.53	-96.90	-96.05	-95.94	-96.09	-94.67	-95.40	-92.71	-88.19	-88.36	-89.27
ZDPFA	-90.20	-76.42	-97.10	-97.28	-97.19	-97.76	-93.38	-97.38	-97.08	-94.04	-94.19	-95.42
Ribavirin	-97.16	-80.11	-97.99	-98.68	-98.69	-98.94	-98.22	-99.84	-99.56	-98.60	-98.66	-99.43
BL-1743	-11.65	71.89	16.28	37.15	37.40	32.87	-58.27	-66.53	-73.32	-58.99	-58.62	-45.93
Foscarnet	-99.26	-93.95	-99.43	-99.16	-99.10	-99.14	-98.67	-95.31	-97.51	-98.78	-98.80	-98.87
Dimepranol	-89.27	-87.43	-92.93	-93.11	-92.83	-94.23	-95.24	-93.54	-93.95	-94.62	-94.59	-96.04
LK-274	-96.17	-93.81	-97.98	-95.37	-94.78	-96.94	-96.15	-93.68	-95.38	-93.24	-93.14	-94.95
Riodoxol	-99.97	-98.89	-99.86	-92.90	-92.76	-99.88	-98.39	-96.85	-97.84	-63.56	-64.78	-99.82
IMPY	-58.61	-49.72	-58.26	-54.17	-53.19	-46.66	-77.86	-84.08	-84.73	-77.64	-77.49	-75.27
Ethoxene	-68.01	-29.68	-65.34	-64.99	-63.81	-69.48	-76.01	-84.17	-82.57	-81.32	-81.22	-79.17
Ketoxal	-90.53	-50.81	-65.50	-80.72	-80.17	-80.63	-85.91	-78.84	-81.37	-87.09	-87.15	-88.15
Citenazone	-82.12	-88.54	-93.72	-91.45	-90.88	-75.40	-75.29	-71.51	-71.31	-62.59	-62.57	-6.62
Aciclovir	-97.01	-92.20	-97.76	-92.16	-92.22	-97.50	-98.66	-96.92	-98.06	-97.63	-97.66	-98.08
AIDU	-95.26	-92.01	-99.58	-96.60	-96.59	-99.37	-99.45	-99.62	-99.47	-96.87	-96.97	-99.59
RS-21592	-99.19	-96.60	-99.29	-99.73	-99.72	-99.44	-99.22	-98.48	-98.82	-98.75	-98.78	-99.02
SKF-23880 A	-72.09	-21.56	-82.48	-58.18	-56.49	-83.08	-35.44	-72.35	-78.64	-39.71	-39.49	-71.15
Carbodine	-93.97	-63.81	-94.80	-96.53	-96.51	-96.99	-95.83	-98.53	-97.66	-96.05	-96.16	-97.55
Zalcitabine	-81.37	-58.16	-84.16	-84.01	-83.73	-86.90	-89.38	-92.13	-91.23	-89.74	-89.88	-88.75
Valaciclovir	-97.76	-91.02	-98.85	-97.87	-97.87	-97.96	-97.53	-98.39	-99.16	-98.29	-98.35	-98.87
Penciclovir	-97.85	-95.40	-99.16	-99.17	-99.12	-99.26	-97.54	-96.75	-97.34	-95.39	-95.50	-97.24
Moroxidine	-96.94	-83.96	-97.99	-94.99	-95.03	-97.23	-98.13	-96.85	-97.60	-97.26	-97.32	-97.73
Cloral betaine	-98.89	-97.75	-98.58	-97.69	-97.42	-99.04	-98.98	-99.09	-99.13	-98.45	-98.39	-98.99
Calcii bromoaminoacetat	-99.35	-91.56	-99.39	-98.02	-97.93	-99.17	-99.49	-98.63	-98.02	-96.95	-96.98	-99.48

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Triclofos	-99.25	-98.59	-98.70	-98.82	-98.71	-99.44	-99.41	-98.73	-99.39	-98.92	-98.89	-99.52
Trichlorourethan	-91.96	-97.99	-92.51	-97.33	-97.08	-96.24	-98.63	-98.21	-98.31	-97.48	-97.42	-97.32
Thiourethane	-90.71	-86.94	-90.22	-88.91	-88.38	-86.92	-91.94	-82.76	-80.74	-84.03	-83.91	-74.03
Urethane	-89.34	-84.11	-84.71	-89.81	-89.60	-87.06	-89.67	-79.83	-80.84	-84.71	-84.82	-81.56
Etiron	-94.91	-83.71	-95.98	-91.15	-90.74	-93.14	-92.20	-83.10	-90.12	-83.92	-83.97	-81.56
Bromobutanol	-99.91	-98.25	-93.41	-92.45	-91.87	-99.66	-99.22	-96.15	-97.64	-87.06	-86.85	-99.94
Agr 449	-88.96	-74.23	-72.88	-94.18	-94.03	-86.80	-85.13	-77.63	-78.69	-77.83	-77.97	-80.51
Sedanfactor Solucion	-90.18	-82.95	-87.29	-96.33	-96.29	-92.63	-86.93	-83.91	-84.21	-80.00	-80.21	-84.86
Cloretate	-95.25	-99.66	-94.11	-97.29	-96.86	-98.58	-99.54	-99.53	-99.64	-98.90	-98.82	-98.84
Alcabrol	-97.74	-88.82	-96.17	-86.43	-85.37	-96.42	-95.89	-94.97	-94.60	-85.76	-85.66	-96.15
Valerium Paul Thibault	-84.40	-78.53	-78.49	-87.20	-86.60	-85.91	-56.88	-55.78	-64.59	-55.67	-55.63	-56.57
Nitroinosite	-96.57	-98.55	-98.48	-54.11	-48.64	-99.93	-93.13	-96.48	-80.31	-93.10	-93.57	-85.43
Ferriscorbone magnesienne	-93.36	-76.30	-89.64	-97.60	-97.51	-97.75	-94.57	-94.01	-89.14	-94.58	-94.76	-93.53
Bason	-42.86	-79.77	-82.39	-81.73	-80.59	-86.79	-82.34	-74.22	-42.02	-65.06	-64.98	-62.39
Methylpentynol	-66.10	-51.67	-56.57	-64.75	-63.00	-62.77	-29.06	-53.41	-49.10	-52.73	-52.59	-46.85
Bromisoval	-96.38	-92.28	-97.39	-94.90	-94.63	-97.45	-98.64	-98.02	-97.83	-94.44	-94.49	-98.55
Carbromide	-98.33	-90.68	-95.37	-83.58	-82.44	-95.30	-94.84	-88.87	-87.76	-69.73	-69.54	-90.67
Baldrianol	-90.56	-90.03	-91.75	-91.97	-91.69	-92.57	-85.47	-91.46	-94.09	-87.80	-87.99	-92.64
Paraldehyde	-78.37	-50.42	-16.86	-49.17	-48.12	-45.28	-79.76	-73.96	-80.60	-90.82	-90.70	-84.22
Aponal	-90.34	-90.45	-88.62	-87.96	-87.21	-90.66	-68.93	-71.42	-83.97	-78.49	-78.65	-81.88
Amylurea	-95.11	-95.72	-98.39	-97.64	-97.57	-98.71	-85.30	-81.58	-86.63	-77.18	-77.40	-86.02
Gallobromolum	-99.21	-97.13	-98.74	-98.38	-98.23	-99.39	-87.20	-85.70	-77.46	-70.44	-71.07	-97.69
Penthrichloral	-96.61	-94.67	-96.94	-92.56	-91.84	-98.42	-98.37	-99.47	-99.48	-95.63	-95.47	-99.13
Mepentamate	-74.61	-74.12	-68.10	-66.89	-65.31	-69.87	-55.48	-49.26	-42.26	-60.06	-60.25	-41.83
Ectylurea	-82.89	-67.88	-78.89	-81.28	-80.72	-75.38	-68.08	-62.95	-64.21	-60.74	-61.20	-63.77
Trimethadione	-72.47	-95.24	-89.68	-89.49	-88.78	-91.14	-77.73	-82.94	-88.42	-87.43	-87.37	-81.40
SOG-18	-91.44	-89.55	-95.02	-91.77	-91.51	-95.78	-86.14	-89.95	-94.24	-85.43	-85.50	-92.72
Zonisamide	30.25	-2.36	22.54	24.95	26.16	35.61	-12.82	-8.91	-11.33	-19.62	-19.43	-24.62
Acide valproique	-72.94	-11.86	-56.04	-41.34	-38.76	-60.17	-28.60	-30.95	-44.53	-24.94	-24.72	-29.97
Valpromide	-74.60	-30.50	-72.07	-55.41	-53.90	-72.44	-36.31	-49.13	-58.85	-30.31	-30.32	-46.69

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Tetharbital	-67.04	-77.87	-83.90	-73.10	-71.47	-77.47	-70.21	-57.00	-61.97	-65.19	-65.17	-34.55
UK-17022	-53.77	-33.88	-12.51	-41.16	-38.57	-34.07	-42.16	-27.48	-52.73	-51.20	-50.68	-55.90
Beclamide	52.20	56.04	59.44	45.25	45.99	55.52	18.74	8.79	22.52	40.86	41.18	54.23
Sultiame	-63.38	45.70	-5.95	-26.45	-24.17	1.85	-59.66	-53.59	-63.35	-56.30	-55.42	-74.67
Cinromide	50.13	36.20	77.43	65.12	65.82	58.10	46.38	51.66	61.36	68.89	69.13	38.02
Athotoin	42.81	51.75	50.56	45.50	46.80	55.76	13.33	2.87	18.69	10.99	11.40	42.17
Fenaclon	57.93	69.64	69.84	54.62	55.38	65.35	34.33	29.43	39.46	56.25	56.50	66.03
NSD 3004	-5.52	67.39	7.16	-3.99	-0.86	41.42	25.63	42.24	28.94	38.62	39.11	-19.91
Hexetal	-49.87	-78.40	-92.46	-2.57	0.74	-92.77	-20.09	-23.11	-50.40	-2.99	-3.00	-14.45
Hierro Girard	-93.36	-89.44	-93.88	-97.44	-97.31	-97.11	-92.26	-89.44	-85.34	-91.75	-91.90	-86.47
Ferroglycine sulfate	-89.54	-90.84	-91.79	-96.61	-96.55	-95.00	-93.63	-91.64	-90.32	-92.31	-92.43	-91.36
Ferro-Drops	-89.62	-84.63	-87.75	-94.02	-93.75	-93.43	-88.31	-88.43	-88.18	-91.22	-91.33	-89.60
Ferrosi fumaras	-81.25	-75.77	-73.64	-90.53	-90.17	-81.48	-77.17	-64.49	-57.64	-74.39	-74.73	-61.45
Fertaron	-96.61	-90.11	-96.61	-99.00	-98.96	-98.69	-96.67	-95.97	-93.90	-97.61	-97.69	-96.27
Orotosan Fe	-88.82	-90.17	-92.03	-94.62	-94.44	-92.90	-91.68	-92.05	-90.18	-92.30	-92.45	-89.46
Cobalti besilas	-59.07	22.99	-8.77	-30.83	-27.56	-1.19	-20.22	-0.85	-11.45	-14.19	-13.47	-34.68
Ferrosi ascorbas	-93.70	-78.40	-93.79	-97.89	-97.80	-98.07	-93.31	-94.07	-91.38	-93.08	-93.26	-95.28
Ferrocal	-92.80	-89.38	-91.02	-96.42	-96.26	-95.41	-89.67	-82.83	-79.71	-89.47	-89.84	-84.87
Sodium dipantoylferrate	-93.53	-90.45	-95.95	-95.32	-94.99	-97.74	-85.76	-91.85	-94.65	-88.21	-88.42	-94.78
Ferrogluconat	-98.81	-81.23	-98.13	-99.59	-99.57	-99.61	-98.62	-98.75	-97.75	-98.66	-98.72	-99.17
Glucofer	-99.97	-87.69	-99.78	-99.78	-99.77	-99.88	-99.61	-98.42	-98.48	-99.09	-99.15	-95.96
Ferrosi glucoheptonas	-99.31	-80.04	-98.85	-99.80	-99.79	-99.81	-99.05	-99.27	-98.50	-99.11	-99.16	-99.55
Ironyl	-99.71	-87.16	-99.81	-99.81	-99.81	-99.71	-99.22	-99.49	-99.70	-99.21	-99.23	-99.77
Cobaltin Forte	-97.26	-93.04	-92.34	-98.64	-98.64	-97.48	-99.13	-96.45	-95.13	-99.37	-99.39	-97.47
Ferromaltose	-99.39	-25.80	-97.53	-99.61	-99.60	-99.73	-99.24	-99.91	-99.72	-99.42	-99.45	-99.91
Ferrotrenine	-87.28	-57.72	-67.10	-83.53	-83.02	-80.55	-80.53	-75.15	-76.58	-81.86	-82.01	-75.06
Aloin	94.29	96.93	95.53	55.97	56.75	85.59	85.71	79.04	93.08	93.50	93.23	80.67
Arecoline	-42.08	-72.35	-74.08	-43.91	-41.94	-59.59	-77.46	-74.14	-66.34	-72.62	-72.27	-66.95
Bibrofenum	-95.73	-95.96	-78.64	-72.46	-70.42	-93.73	-78.04	-87.05	-79.23	-44.72	-44.56	-97.42
Etamsylate	-85.97	-54.78	-79.83	-85.96	-85.07	-83.65	-67.25	-49.09	-57.40	-64.35	-64.50	-82.71

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Fencadium	-97.78	-77.70	-95.51	-96.72	-96.46	-95.76	-88.81	-70.80	-83.32	-86.68	-86.73	-96.95
Adrenalone	-21.99	-11.82	-27.56	-50.55	-48.92	-37.57	-49.94	-34.96	-16.28	-29.61	-30.11	-45.12
Carbazochrome sodium sulfonate	-61.20	-83.90	-77.66	-79.99	-80.41	-78.92	-86.39	-79.44	-73.96	-84.18	-84.39	-83.83
Esculamine	-22.09	-23.10	-13.21	-43.49	-42.77	-59.54	-14.37	22.58	19.58	23.70	22.86	-30.12
Furosemide beta-diethylaminoethyl ester	4.50	-24.79	-10.81	-64.52	-65.28	-21.93	-6.19	39.85	29.93	-1.98	-1.19	15.52
Vitamin B15	-99.07	14.60	-81.38	-96.76	-96.72	-96.57	-84.16	-95.12	-95.94	-96.88	-97.03	-97.50
Chlormetaminofenamide	-91.45	-94.20	-97.54	-95.81	-95.52	-95.76	-97.39	-95.21	-94.86	-93.82	-93.65	-96.73
Urea	-91.59	-93.22	-95.14	-96.74	-96.70	-93.82	-95.83	-93.24	-92.07	-93.21	-93.36	-93.70
Glycuril	-89.13	-86.61	-83.52	-94.95	-94.77	-92.68	-92.33	-88.15	-86.77	-90.52	-90.61	-88.78
Guanamine	-96.63	-96.30	-98.84	-98.60	-98.58	-97.66	-97.23	-94.26	-95.53	-95.71	-95.83	-93.53
Melamine	-98.83	-98.61	-99.61	-99.61	-99.61	-99.16	-98.81	-96.77	-97.41	-97.98	-98.08	-97.73
Acetazolamide	-99.05	-98.90	-99.47	-98.74	-98.64	-99.37	-98.91	-97.20	-98.69	-98.76	-98.74	-98.34
Succinic acid	-83.81	-84.83	-73.20	-92.13	-91.85	-83.94	-83.73	-77.09	-74.24	-85.25	-85.48	-73.43
Pamabron	-93.10	-90.56	-96.05	-95.26	-95.09	-97.21	-83.20	-95.26	-96.92	-88.54	-88.67	-97.01
Trometamol	-97.06	-88.09	-98.26	-98.36	-98.33	-99.17	-96.71	-98.08	-97.55	-94.08	-94.23	-98.53
Oxaden	-94.73	-95.04	-98.68	-97.90	-97.86	-97.14	-95.93	-96.94	-97.40	-95.50	-95.58	-95.66
Methazolamide	-98.33	-99.22	-99.10	-98.43	-98.32	-99.15	-99.09	-96.51	-98.29	-98.96	-98.94	-97.92
Theophylline-Merodrin	-95.34	-97.61	-98.96	-98.72	-97.78	-98.53	-98.69	-97.03	-95.58	-97.68	-97.63	-97.74
Clofenamide	-90.68	-81.35	-88.17	-90.30	-89.75	-83.58	-87.06	-82.47	-86.15	-87.64	-87.51	-91.24
Chloraminophenamidum	-96.27	-92.88	-97.72	-97.80	-97.70	-96.11	-93.62	-92.89	-94.64	-92.85	-92.84	-97.31
Butazolamidum	-98.65	-97.94	-99.50	-98.34	-98.24	-99.40	-97.94	-95.68	-98.33	-97.26	-97.21	-97.53
Ambuside	-70.17	-58.15	-67.99	-79.59	-78.64	-73.12	-52.87	-26.55	-52.66	-42.47	-41.69	-64.83
Merbiurelidin	-97.97	-98.83	-99.60	-99.48	-99.14	-99.44	-99.51	-98.55	-97.93	-99.08	-99.07	-99.04
Manna sugar	-98.80	-66.90	-97.04	-99.30	-99.28	-99.46	-98.77	-98.86	-98.14	-98.33	-98.40	-99.38
Bromothiazide	-87.36	-85.56	-87.37	-82.29	-81.00	-86.83	-90.86	-89.04	-93.19	-86.37	-86.09	-97.33
Chlorothiazide	-86.52	-81.78	-85.15	-82.74	-81.40	-75.37	-86.49	-86.60	-91.82	-86.67	-86.35	-89.42
Iodothiazide	-88.19	-88.57	-91.83	-81.48	-80.38	-93.41	-94.00	-91.03	-95.84	-85.83	-85.68	-98.12
Sulclamide	-61.15	-76.11	-72.88	-76.53	-75.67	-66.24	-68.58	-70.09	-63.93	-65.04	-65.09	-65.56
Carzenide	-52.52	-31.20	-51.67	-57.36	-56.12	-49.58	-48.34	-28.60	-27.69	-43.70	-43.82	-56.63
Teobim	-94.86	-99.00	-99.13	-98.63	-98.57	-98.99	-98.58	-97.50	-96.72	-99.04	-99.05	-95.96

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Theobromine	-90.12	-96.73	-97.60	-95.72	-95.51	-95.40	-97.09	-95.46	-95.76	-97.21	-97.19	-93.93
Disulfamide	-90.43	-85.76	-86.83	-88.94	-88.26	-81.61	-79.63	-79.17	-86.21	-80.85	-80.66	-90.58
Flumethiazide	-91.93	-76.74	-80.95	-81.14	-80.52	-87.81	-78.27	-73.57	-88.01	-79.00	-79.07	-97.13
Siccamid	-96.69	-96.10	-98.37	-95.24	-94.69	-97.27	-95.85	-92.68	-96.49	-95.39	-95.20	-93.89
Trichlormethiazide	-95.13	-91.80	-94.64	-90.57	-90.21	-94.52	-96.83	-99.38	-99.28	-96.72	-96.59	-97.85
Oradon	-63.18	-90.51	-79.34	-79.20	-68.61	-80.95	-89.06	-87.25	-79.85	-90.56	-90.17	-78.35
Propamin"soviet	-96.65	-95.66	-99.08	-94.76	-94.13	-98.58	-95.36	-95.54	-97.87	-88.21	-87.81	-97.34
Pallirad	-97.67	-94.21	-99.24	-98.87	-98.86	-98.88	-97.52	-94.64	-96.74	-92.57	-92.62	-94.74
Amifostine	-99.54	-97.24	-99.85	-99.68	-99.69	-99.92	-99.26	-97.04	-99.29	-96.96	-96.93	-99.55
Quimbosan	-99.78	-97.84	-99.24	-85.96	-85.69	-99.52	-94.98	-90.02	-94.37	-72.35	-72.85	-99.25
WR 2823	-97.83	-95.08	-99.85	-99.46	-99.49	-99.91	-98.73	-95.12	-99.00	-94.53	-94.48	-99.36
Batilol	-89.58	41.60	-94.48	-32.76	-26.57	-97.79	49.57	56.29	-18.53	69.78	70.32	-34.21
Glisolamide	29.36	-4.48	-3.75	-7.34	-6.84	-34.26	50.65	23.21	3.58	32.34	32.49	0.63
Glipizide	29.09	6.91	-18.24	-15.28	-14.98	-42.52	44.51	16.59	-9.59	31.84	32.25	7.79
BPC-151	-95.09	-88.89	-94.17	-94.55	-94.40	-92.45	-81.30	-83.60	-94.20	-85.50	-85.89	-92.42
Palmoxiric acid	-81.60	-49.82	-95.12	-63.05	-58.14	-97.13	67.55	55.42	8.00	74.46	74.89	26.31
Calcii mesoxalas	-90.90	-87.25	-90.68	-96.11	-95.91	-95.46	-88.87	-86.61	-79.99	-88.80	-89.01	-81.07
Metformin	-97.94	-97.97	-99.70	-99.29	-99.28	-99.49	-99.27	-97.70	-97.75	-98.74	-98.77	-98.67
Tiforminhydrochloride	-95.87	-92.62	-98.12	-98.75	-98.76	-98.03	-95.99	-94.34	-94.54	-93.03	-93.27	-95.65
Etoformin hydrochloride	-97.38	-85.41	-98.29	-93.95	-94.01	-97.95	-94.26	-85.44	-92.74	-87.14	-87.42	-93.43
CPSI	-23.19	-49.74	-32.38	-5.93	-1.76	-31.87	-60.56	-75.09	-72.10	-60.60	-59.77	-42.13
Benfosformin	-80.79	-59.33	-98.67	-85.79	-85.41	-97.65	-95.58	-86.09	-94.23	-91.67	-91.83	-97.82
Phenformin hydrochloride	-56.58	-7.65	-82.21	-70.12	-69.84	-72.27	-61.65	-44.28	-49.77	-32.56	-33.74	-59.45
Mebenformin	-64.87	-49.60	-92.01	-76.96	-76.18	-83.96	-78.33	-59.31	-58.01	-65.74	-66.30	-69.45
Glycopyramide	-61.07	-80.54	-76.25	-83.73	-83.74	-84.44	-67.77	-76.06	-79.09	-73.29	-73.04	-68.85
Phenbutamide	-67.25	-46.16	-74.49	-27.68	-25.77	-83.05	-33.97	-19.64	-45.29	-18.65	-17.84	-49.96
Carbutamide	-82.37	-87.42	-95.73	-75.51	-74.92	-97.63	-65.33	-63.13	-76.12	-55.10	-55.10	-83.39
Butadiazamide	-73.43	-87.78	-83.73	-28.16	-21.85	-79.77	-20.39	-18.91	-54.45	-13.06	-11.09	12.60
Glybuzole	-71.69	-58.86	-78.02	-54.11	-49.51	-57.35	6.09	-37.06	-83.56	-5.51	-3.80	-54.41
Chlorpentazide	-60.17	-78.45	-77.09	-85.18	-85.36	-86.11	-60.70	-70.13	-75.69	-66.98	-66.67	-64.16

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Tolpyrramide	-29.43	-31.38	-36.02	-22.05	-20.57	-51.92	-14.52	-41.71	-56.56	-32.79	-31.88	-49.15
Glybuthiazol	-84.70	-91.20	-96.37	-87.47	-86.18	-93.38	-35.07	-73.24	-93.75	-45.13	-44.43	-85.16
Tolbutamide	14.51	-20.82	32.42	96.14	94.93	-9.40	5.66	46.26	77.71	76.36	73.42	69.57
Anisilbutamide	-68.79	-88.98	-90.11	-33.66	-32.15	-94.16	-57.82	-35.00	-53.13	-37.26	-36.55	-66.74
Anticomán	-98.26	-86.74	-99.81	-98.33	-98.23	-99.73	-93.60	-86.22	-93.63	-80.89	-81.52	-96.00
Glymidine sodium	-22.64	-34.96	-55.48	-22.12	-22.59	-54.51	-49.55	-5.56	-32.48	-23.69	-22.53	-40.86
Glysobuzole	-82.97	-94.73	-92.67	-61.72	-57.89	-91.02	-38.19	-40.54	-74.27	-31.62	-29.98	-55.81
Glypinamide	-59.45	-78.65	-80.29	-86.48	-86.75	-88.95	-52.22	-63.04	-71.83	-58.97	-58.56	-58.98
Glycyclamide	-31.75	-43.68	-63.30	-47.22	-45.76	-77.41	16.04	-31.73	-51.27	-3.65	-2.83	-46.32
Metahexamide	-61.87	-78.48	-92.15	-88.62	-88.43	-95.01	-23.50	-65.99	-76.16	-39.59	-39.57	-79.10
Tolazamide	-64.49	-57.74	-75.78	-80.77	-81.19	-86.14	-19.81	-39.51	-63.98	-34.16	-33.71	-67.41
Synthalin B	-98.13	-79.97	-99.81	-97.62	-97.41	-99.73	-89.55	-78.03	-91.18	-69.04	-69.93	-94.45
Enalaprilat	59.00	82.26	49.40	64.98	66.57	42.75	37.26	-4.54	28.27	16.65	15.59	38.21
Bromcholine	-77.83	-89.56	-95.01	-93.75	-93.59	-97.37	-98.13	-97.37	-93.49	-96.65	-96.63	-98.19
Iodocholine	-72.62	-88.12	-93.83	-94.07	-93.83	-98.48	-98.73	-97.66	-94.80	-96.68	-96.65	-98.40
Nitricholine perchlorate	-90.23	-83.91	-92.33	-97.24	-97.19	-93.96	-97.81	-96.33	-91.57	-97.94	-97.95	-96.61
Abbott-31699	-73.37	-65.50	-83.13	-73.31	-71.77	-75.32	-58.58	-42.84	-37.00	-42.47	-42.67	-3.78
Guancidine	-92.84	-84.91	-92.79	-93.55	-93.17	-90.42	-77.51	-88.51	-92.88	-84.24	-84.44	-84.85
Diazoxide	-11.43	-55.75	28.59	7.47	10.55	21.31	-23.03	-39.73	-49.20	-42.32	-41.26	-16.37
Guanoxabenz hydrochloride	-66.69	-80.08	-63.07	-88.52	-88.63	-66.70	-63.92	-53.33	-45.57	-41.46	-41.84	-12.73
Hydralazine	34.57	17.74	20.75	33.38	35.07	43.42	13.82	27.59	32.84	45.81	45.81	33.51
Tiamenidine hydrochloride	-76.77	-79.84	-76.59	-84.05	-84.16	-73.60	-84.11	-90.80	-93.00	-80.40	-80.36	-64.64
Dihydralazine	-44.81	-36.78	-48.34	-38.17	-37.26	-31.67	-48.47	-11.14	-5.87	9.16	8.42	-36.75
Nebidrazine	-62.63	-86.01	-81.28	-84.13	-83.48	-67.61	-65.48	-64.84	-62.02	-60.25	-60.64	-10.19
Guanfacine hydrochloride	-25.17	-81.64	-40.06	-75.02	-74.54	-34.50	-45.78	-56.08	-34.64	-37.50	-38.01	19.61
Guanoclor sulfate	-77.90	-85.73	-86.77	-96.52	-96.63	-84.94	-85.62	-82.87	-79.12	-69.00	-69.38	-69.55
Oxonazine	-94.16	-71.67	-94.75	-95.27	-95.32	-90.29	-94.26	-87.83	-86.50	-91.95	-92.17	-84.73
Minoxidil	-87.03	-77.61	-94.86	-91.50	-91.44	-92.82	-89.73	-87.45	-89.94	-90.83	-91.04	-90.38
Triacetonamine	-32.37	-75.14	28.27	-16.05	-13.49	-4.96	38.01	-35.22	-73.12	-27.15	-27.13	-39.43
Guanacline sulfate	-87.77	-68.08	-91.84	-91.56	-91.62	-88.97	-85.89	-89.10	-91.31	-85.58	-85.73	-91.15

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Hemedin	-91.64	-48.05	-94.35	-89.95	-89.99	-92.74	-91.26	-90.18	-92.60	-87.79	-87.94	-92.23
Penbutamin	-83.55	-92.39	-90.86	-79.15	-77.54	-88.75	-37.77	-43.39	-85.18	-62.76	-62.42	-80.32
Guanocline hydrochloride	-94.25	-92.92	-97.28	-92.87	-92.32	-96.59	-54.21	-91.86	-98.41	-74.30	-74.64	-97.45
Tolonidine nitrate	-18.64	-46.15	-28.26	-43.50	-42.35	-10.15	-35.63	-69.19	-68.49	-32.80	-32.49	-36.49
Barbismetylii iodidum	-96.63	-98.39	-99.70	-99.77	-99.76	-99.62	-97.91	-96.04	-88.22	-98.16	-98.16	-94.45
Dipropamine	-5.77	46.14	-44.44	31.16	32.29	-31.70	-49.43	-17.81	40.57	-63.11	-62.92	-31.85
Pentolonium tartrate	-74.49	28.44	-85.60	-55.43	-54.10	-81.77	-50.93	-92.35	-74.72	-67.33	-67.21	-71.06
Plegarol	-89.11	30.42	-78.77	-38.85	-38.01	-78.61	-61.57	-78.66	-37.19	-69.97	-69.72	-43.00
Gaplegin	-94.83	-80.03	-98.55	-94.86	-94.65	-98.39	-92.20	-88.15	-67.82	-95.39	-95.37	-88.20
Oxaditon	-95.21	-79.01	-97.57	-91.46	-91.26	-97.55	-94.00	-89.04	-65.84	-96.24	-96.21	-86.40
Agentit	-97.53	-82.70	-99.16	-97.70	-97.66	-99.54	-98.34	-97.43	-91.58	-96.91	-96.92	-98.17
Dimecolonium iodide	-87.88	-91.85	-98.02	-96.23	-96.09	-97.80	-92.79	-96.36	-83.87	-96.02	-96.03	-92.16
Fubrogonium iodide	-76.49	-37.65	-29.83	-17.71	-15.55	-66.89	-57.30	-38.13	15.19	-52.34	-52.19	-40.52
Methyloxamethonium iodide	-95.03	-87.44	-98.04	-95.40	-95.27	-98.13	-95.76	-94.94	-84.06	-97.85	-97.84	-94.87
Hexamethonium	-95.03	-96.36	-99.63	-98.90	-98.85	-99.55	-98.51	-97.75	-93.21	-98.84	-98.84	-98.62
Tiamethonium iodide	-95.32	-88.14	-97.38	-97.01	-97.11	-98.51	-97.28	-95.59	-90.65	-98.43	-98.44	-91.21
Leptodactyline	23.28	7.49	-40.44	9.73	12.20	-27.43	-57.13	-52.47	-17.12	-60.31	-60.34	-60.19
Tetrammonii iodidum	-85.32	-96.07	-97.37	-96.17	-96.02	-97.21	-98.05	-96.94	-94.15	-98.17	-98.16	-97.75
Cyclocholine tosilate	-86.17	-73.45	-88.13	-82.15	-81.61	-90.95	-85.31	-95.61	-89.48	-83.65	-83.55	-89.30
Methylene chloride	-57.37	-63.40	-72.45	-68.00	-67.19	-74.96	-87.02	-81.23	-79.54	-67.44	-67.51	-59.18
Frigen 113	-98.50	-97.32	-97.98	-98.16	-98.14	-99.64	-97.65	-98.61	-98.59	-97.52	-97.61	-98.97
Halothane	-96.33	-85.11	-90.25	-95.35	-95.70	-98.62	-98.96	-98.59	-97.86	-97.61	-97.78	-99.47
Teflurane	-95.27	-85.98	-86.36	-95.43	-95.83	-98.97	-98.54	-97.85	-96.69	-97.76	-98.00	-99.57
Tribromethanol	-99.54	-99.05	-96.39	-91.74	-91.11	-99.80	-99.80	-98.74	-98.97	-94.96	-94.84	-99.98
Ethylene	-34.95	-6.09	-14.59	-3.65	-1.55	-11.52	-57.56	-56.22	-50.37	-53.81	-53.29	-32.51
Ethyl bromide	-12.71	-80.73	-80.07	-68.89	-67.41	-89.77	-82.58	-72.87	-72.87	-56.77	-56.39	-81.80
Enflurane	-94.43	-87.21	-89.95	-95.44	-95.66	-98.92	-98.71	-98.58	-97.82	-98.97	-99.09	-99.32
Isoflurane	-94.19	-92.13	-94.27	-96.31	-96.47	-99.06	-98.76	-98.71	-97.97	-98.99	-99.08	-99.39
Dioxychlorane	-94.48	-92.26	-94.67	-96.42	-96.53	-98.21	-98.90	-99.33	-99.02	-98.81	-98.82	-98.80
Roflurane	-94.08	-91.33	-93.61	-96.75	-97.02	-99.13	-99.24	-98.21	-96.76	-98.23	-98.41	-99.56

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Methoxyflurane	-91.71	-91.20	-94.43	-96.71	-96.94	-97.73	-98.65	-98.52	-97.36	-98.18	-98.28	-97.33
Methioflurane	-93.14	-88.41	-92.10	-96.95	-97.23	-97.75	-98.61	-98.42	-98.23	-98.24	-98.36	-95.94
Isopropylum chloratum	-83.25	-84.44	-68.68	-68.24	-66.27	-76.57	-74.37	-85.81	-89.16	-70.05	-69.50	-73.85
Aliflurane	-86.82	-94.93	-88.45	-97.21	-97.50	-98.59	17.38	-90.55	-90.31	34.09	34.93	-87.14
Fluroxene	-79.49	-73.96	-37.39	-91.90	-93.18	-84.97	-83.97	-78.31	-79.23	-89.56	-90.36	-90.72
Vinamar	-65.79	-45.38	-42.79	-43.86	-42.16	-50.60	-53.28	-33.22	-43.96	-39.83	-39.13	-34.53
Neothyl	-80.02	-82.98	-87.34	-74.83	-73.62	-84.65	-76.01	-71.33	-76.77	-61.59	-61.04	-74.82
Isopryl	-80.50	-93.57	-91.72	-78.53	-77.39	-91.95	-74.23	-77.64	-82.23	-77.39	-77.09	-81.26
Anaesthaminol	-17.35	3.31	-22.97	-36.75	-35.75	-22.74	-8.39	-1.25	7.98	4.73	4.04	-13.47
Novasil	-16.58	13.66	-24.07	-26.31	-25.90	-35.09	-48.38	-44.62	-34.15	-18.22	-18.90	-52.11
Acidum isobutiaticicum	-82.93	-84.15	-80.30	-84.00	-83.26	-79.10	-56.14	-69.34	-89.93	-67.50	-67.58	-87.57
Tireobutil	-92.21	-64.68	-80.86	-61.62	-59.22	-77.78	-60.82	-15.56	-41.39	-19.57	-18.26	-44.51
Clormecaine hydrochloride	-39.71	-92.91	-90.79	-93.14	-92.94	-89.28	-73.26	-68.76	-51.56	-66.05	-65.92	-52.99
Basedol	-87.46	-79.93	-89.97	-68.04	-68.54	-90.39	-85.90	-83.52	-89.60	-70.11	-71.01	-48.45
Iodothiouracil	-99.14	-97.87	-99.92	-96.49	-96.25	-99.59	-99.45	-95.86	-96.68	-89.07	-88.97	-98.36
Tiouracilo	-95.10	-88.96	-95.78	-91.36	-90.57	-93.75	-93.07	-75.46	-78.08	-81.02	-80.59	-78.81
Bathyran	-85.00	-92.96	-84.34	-88.77	-88.24	-82.69	-93.15	-94.64	-93.19	-93.37	-93.32	-84.96
Thiamazole	-92.27	-93.95	-97.69	-91.28	-90.39	-95.81	-96.69	-87.72	-87.18	-91.31	-90.93	-87.78
Aminomethiazole bitartrate	-87.35	-84.85	-83.66	-60.78	-61.53	-87.65	-78.28	-79.88	-87.70	-64.88	-65.90	-43.84
Methylthiouracil	-94.95	-91.12	-91.67	-88.32	-87.38	-90.60	-88.45	-66.82	-73.46	-75.08	-74.60	-76.32
Thiamazol methyl iodide	-93.54	-96.70	-98.90	-94.92	-94.37	-97.69	-98.57	-92.64	-90.69	-96.21	-96.00	-94.28
Basthioryl	-86.48	-98.43	-98.69	-96.97	-96.75	-97.38	-99.28	-97.08	-93.91	-98.43	-98.37	-94.45
Bijodtyrosin	-97.91	-94.16	-97.71	-93.20	-93.12	-99.08	-94.00	-92.91	-91.79	-60.75	-62.30	-98.62
Fenucil	-19.54	20.16	2.81	28.64	31.86	22.57	0.85	60.20	60.69	55.28	56.18	51.60
Diobutil	-86.32	-83.70	-82.70	12.77	14.40	-94.81	-64.42	-49.36	-61.42	33.06	32.21	-87.54
Acidum clodronicum	-99.99	-99.19	-99.99	-99.92	-99.91	-99.97	-99.82	-99.83	-99.93	-99.73	-99.71	-99.96
Dimaval	-98.95	-95.27	-99.49	-94.81	-94.21	-99.02	-99.36	-98.43	-99.40	-96.60	-96.39	-99.41
Allantovanamide	-97.18	-97.57	-98.71	-99.01	-98.99	-98.67	-98.10	-98.03	-97.81	-98.10	-98.16	-97.08
Orotic	-54.27	-76.52	-45.45	-67.25	-66.24	-58.47	-71.34	-83.32	-80.93	-79.07	-79.11	-67.57
Quisqua lamine	-95.85	-90.96	-95.19	-96.97	-96.94	-96.78	-97.94	-96.89	-97.02	-97.40	-97.44	-96.81

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Isocalcio"Erba"	-81.35	-86.15	-86.68	-84.36	-83.43	-88.23	-66.82	-82.84	-86.40	-79.29	-79.35	-80.44
Treonin fosfatum	-99.25	-94.71	-99.44	-99.45	-99.44	-99.68	-98.57	-97.44	-98.29	-98.72	-98.75	-99.39
Pyrglutargine	-71.90	-75.76	-73.03	-81.37	-80.75	-79.20	-82.25	-90.79	-86.81	-87.31	-87.47	-80.40
Acustasin	-92.74	-92.09	-97.03	-98.14	-98.13	-97.77	-93.40	-95.24	-93.24	-94.04	-94.27	-94.39
Eutrit	-97.95	-70.75	-95.52	-98.69	-98.65	-98.99	-98.20	-98.04	-97.20	-97.48	-97.56	-98.86
Gaboxadol	-64.24	-58.65	-65.81	-63.50	-62.07	-60.21	-70.54	-77.70	-78.11	-68.02	-68.08	-75.66
FBF	10.92	-62.82	-26.04	13.69	16.72	-5.84	-4.46	-9.08	-4.97	-16.67	-16.58	-1.76
Gluronsan	-87.84	-68.55	-84.61	-92.48	-92.18	-93.39	-89.84	-98.25	-96.57	-94.75	-94.86	-95.88
W 3580 B	-68.70	-80.85	-83.50	-80.85	-80.17	-75.88	-89.22	-77.55	-79.64	-85.37	-85.17	-73.14
Esorben	-96.91	-70.79	-92.22	-98.50	-98.45	-98.60	-97.54	-97.47	-95.95	-96.89	-96.99	-98.27
Diclofutime mesilate	55.93	0.47	40.93	36.21	38.54	69.63	57.89	82.22	88.68	77.04	77.53	93.62
Khelloside	59.40	68.48	80.00	20.04	20.63	61.10	32.47	-9.03	21.25	39.21	38.40	-26.72
Nitrous ether	-67.76	-79.55	-66.90	-65.82	-64.48	-71.26	-77.08	-68.70	-64.16	-75.71	-75.72	-51.65
Aminoethylnitrate	-90.65	-90.05	-91.89	-97.53	-97.52	-96.79	-93.42	-89.44	-88.11	-89.08	-89.21	-90.34
Clonitrate	-83.04	-87.32	-88.83	-91.24	-90.84	-96.36	-94.77	-92.37	-86.37	-93.11	-93.21	-80.44
Nitroglycerin	-91.48	-95.33	-94.33	-95.27	-94.99	-98.96	-95.22	-90.66	-84.56	-95.36	-95.50	-89.79
Eritrityl tetranitrate	-94.85	-96.66	-96.24	-94.81	-94.42	-99.59	-96.58	-92.84	-83.99	-96.64	-96.79	-90.89
Pentaerythrityltetranitrate	-93.23	-96.53	-97.56	-78.83	-76.34	-99.46	-95.30	-92.66	-85.68	-92.88	-93.19	-89.75
Amyl nitrite	-68.86	-64.36	-68.63	-52.85	-49.89	-65.09	-58.29	-78.03	-82.69	-69.92	-69.87	-69.89
Nitrosorbide	-72.84	-69.25	-68.01	-46.53	-43.93	-88.46	-83.01	-95.03	-89.36	-88.86	-89.04	-86.10
Propatyl nitrate	-88.80	-85.57	-91.22	-67.30	-64.09	-96.93	-88.70	-81.33	-73.62	-85.44	-85.87	-76.76
Trolnitrate	-95.20	-81.46	-87.52	-98.22	-98.21	-97.49	-97.35	-89.10	-84.22	-96.70	-96.80	-91.62
Nitral	-83.43	-71.76	-83.65	-65.67	-62.66	-91.53	-71.24	-73.22	-78.48	-72.33	-72.71	-75.61
Vasactin	-93.99	-75.18	-87.63	-92.02	-91.96	-89.66	-92.26	-73.82	-75.83	-90.50	-90.55	-80.05
Carpronium chloride	-79.28	-90.05	-93.42	-88.29	-87.84	-90.93	-96.11	-93.82	-86.12	-96.03	-96.02	-93.29
Sympatektoman-N	-87.35	-10.75	-61.74	-43.67	-42.05	-65.27	-55.66	-35.71	-1.86	-62.01	-61.65	-0.20
Dan Shen-Su	-64.38	-31.74	-66.50	-90.70	-90.26	-81.98	-49.47	-43.52	-26.48	-52.49	-53.66	-60.05
Acide tofesilique	-96.74	-97.12	-98.67	-98.52	-98.42	-97.57	-98.97	-97.05	-97.70	-99.18	-99.17	-97.81
Cloguanamil	-62.90	-84.44	-80.53	-92.25	-92.30	-71.05	-74.05	-75.37	-58.10	-69.25	-69.97	-35.21
Cilional	12.35	-41.79	-54.79	-71.80	-71.02	-52.84	3.61	13.14	14.34	15.09	15.40	-9.62

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
7,7 Difluoro-B-arteether	76.89	72.92	97.07	97.83	97.59	89.74	52.24	15.32	65.67	32.53	27.61	68.72
Percloroetane	-99.50	-98.96	-99.69	-97.66	-97.23	-99.53	-98.98	-99.53	-99.63	-97.05	-96.80	-98.80
Dichorus	-94.89	-98.83	-98.68	-96.00	-95.72	-99.31	-98.75	-95.38	-94.30	-95.91	-95.77	-92.71
Dimetrizadole	-77.67	-92.48	-83.22	-81.61	-80.87	-84.43	-86.85	-75.74	-75.08	-91.59	-91.59	-72.19
Lindane	-66.59	-86.92	-89.97	-76.90	-73.88	-80.51	-99.19	-99.96	-99.53	-97.10	-96.85	-54.94
Fospirate	-91.35	-99.22	-99.26	-96.37	-95.83	-98.85	-97.94	-96.43	-93.49	-93.56	-93.26	-81.51
Certuna	-66.74	-86.26	-16.35	-80.39	-80.03	-53.81	-59.13	-55.82	-48.68	-72.68	-73.17	-30.40
Butonate	-89.66	-88.00	-85.72	-80.96	-80.10	-91.74	-93.36	-82.23	-87.04	-89.94	-89.66	-87.38
Famopos	-89.65	-85.09	-95.64	-88.95	-87.62	-91.06	-97.40	-76.69	-78.13	-88.54	-87.77	-92.45
Ascaridole	2.77	-1.45	31.66	43.82	46.49	31.03	20.35	-11.87	-38.74	-29.16	-29.08	-8.98
Niclofolan	79.96	-50.11	66.50	31.79	34.57	62.94	63.72	66.06	80.73	57.90	57.34	86.49
Clorsulon	-97.77	-97.16	-99.26	-97.61	-97.41	-98.41	-93.73	-90.93	-86.95	-88.35	-88.35	-87.61
Bromofenofos	-96.27	-86.65	11.42	-34.76	-32.48	-90.27	-36.79	27.48	3.61	27.14	26.35	-98.55
Crufomate	-58.26	-84.49	-78.26	-73.48	-71.24	-75.87	-53.00	-57.76	-82.04	-40.60	-39.25	-77.91
Pexantel	-26.01	8.56	-41.86	3.09	5.07	-38.97	-68.26	-77.79	-75.60	-78.43	-78.09	-61.48
Tandamine Hidrochloride	88.13	62.13	91.97	93.10	93.34	92.89	72.94	80.97	60.14	81.99	82.43	86.72
Tisocromide	-12.07	-94.12	-27.26	-23.31	-21.06	-39.14	-46.05	-27.59	8.22	-46.86	-46.40	-51.22
Dimetridazole	-85.40	-89.12	-91.56	-86.55	-86.13	-90.96	-95.19	-97.49	-95.23	-97.81	-97.83	-94.23
Hachimycin	30.06	-41.37	-9.12	-36.21	-33.22	-22.42	-24.68	-77.06	-56.07	-24.53	-24.39	-29.35
Ipronidazole	-72.87	-88.92	-87.76	-76.18	-75.01	-85.59	-76.80	-81.36	-85.99	-84.28	-84.28	-79.34
Melarsoprol	-93.65	-85.23	-95.09	-94.29	-95.36	-90.67	-92.26	-76.84	-87.81	-78.07	-79.49	-74.92
N methylglucamine	-98.78	-73.06	-98.24	-99.39	-99.37	-99.48	-99.20	-99.23	-98.69	-98.57	-98.62	-99.55
Nifurtimox	-11.34	-51.98	1.33	-32.97	-32.40	-24.22	-49.30	-58.06	-57.07	-74.10	-73.98	-43.71
Nihidrazone	-60.45	-81.61	-41.46	-73.84	-73.09	-70.22	-52.80	-31.76	-31.47	-61.23	-61.61	-32.57
Nimorazole	-41.56	-92.96	-55.85	-87.75	-87.37	-69.96	-51.63	-26.85	76.52	-56.20	-57.22	87.60
Nithiazide	-97.15	-94.92	-98.24	-95.03	-94.68	-97.16	-97.10	-92.65	-95.70	-95.79	-95.78	-91.31
Oxophenarsine	-21.04	-58.73	-75.78	-81.50	-75.61	-73.27	-46.24	-51.04	-27.70	-54.18	-58.94	-44.07
Glycobiazol	-69.62	-63.13	-15.62	-75.29	-69.88	-86.82	-90.26	-52.61	-10.88	-75.32	-77.25	-83.05
Arstinol	-58.92	-22.01	-12.10	-10.32	-21.24	-50.44	-57.51	-39.50	-52.91	-26.09	-29.38	-14.76
Nitrofuraf	-87.31	-89.60	-87.68	-95.37	-95.38	-91.64	-86.65	-71.75	-69.18	-84.31	-84.76	-76.40

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Nitromide	2.05	-64.43	-30.47	-9.99	-7.71	-18.66	-26.04	-12.88	12.61	-39.89	-40.98	-3.71
Gobad	-86.57	-79.92	-82.12	-86.60	-85.94	-89.65	-82.53	-85.21	-86.61	-81.97	-82.09	-86.15
Antallan	-61.88	7.19	-79.38	-24.03	-22.45	-91.66	-33.63	-77.63	-70.21	-45.28	-46.12	-57.81
Borimamide	-94.55	-86.84	-98.77	-94.24	-93.91	-97.19	-98.70	-98.88	-98.44	-95.66	-95.60	-97.61
Bromnitrofenidol	3.69	-44.60	-89.29	-38.03	-33.26	-89.65	-90.98	-77.98	-37.50	-63.69	-64.14	-85.50
Acidum etidronicum	-99.92	-96.15	-99.93	-99.79	-99.78	-99.83	-97.34	-96.25	-99.27	-97.86	-97.87	-99.70
Colestipol	-94.97	-86.48	-97.36	-98.04	-98.07	-98.33	-97.11	-95.76	-96.17	-90.76	-90.87	-97.23
Mepiroxol	-12.97	-5.19	-16.69	-12.51	-10.37	-16.70	-40.90	-40.98	-41.11	-28.67	-28.31	-40.97
Meglutol	-77.49	-90.11	-64.18	-85.24	-84.53	-82.71	-72.62	-78.00	-79.40	-84.22	-84.55	-75.02
MTTA	-84.73	-91.35	-83.05	-79.33	-77.67	-79.15	-81.99	-67.21	-81.93	-74.12	-73.85	-41.00
Mapyroxal	-86.93	-64.14	-89.66	-91.44	-90.97	-89.66	-78.22	-53.04	-70.31	-73.19	-73.30	-85.48
Choline glycerophosphate	-98.44	-98.21	-99.63	-99.56	-99.54	-99.93	-99.64	-99.13	-98.79	-99.52	-99.52	-99.75
Acidum sultosilicum	-24.41	35.50	19.50	14.64	19.13	5.40	59.70	69.17	46.17	60.98	61.61	-13.02
Gemcadiol	-88.87	-62.36	-92.12	-66.37	-63.23	-95.22	-4.92	-73.06	-94.26	-36.38	-36.10	-91.75
Tiadenol	-98.56	14.47	-84.45	-96.50	-96.32	-94.43	-74.87	-24.86	-85.91	-11.43	-10.13	-49.26
Pimetine hydrochloride	59.96	70.52	25.55	54.51	56.19	41.29	2.94	7.11	21.48	-1.02	0.01	13.03
Trifluomeprazine	82.74	-11.95	56.65	73.05	75.42	29.49	80.09	71.54	53.00	78.56	78.44	39.93
Triapride	-47.74	-53.09	-35.91	-65.47	-66.48	-42.23	-61.24	9.86	13.55	-48.33	-47.77	-24.99
Diclorpromazine	83.23	-65.15	36.95	35.89	38.14	51.48	59.78	50.35	40.14	64.79	65.88	87.03
Penflunidol	46.83	80.74	86.59	36.03	32.53	49.17	72.03	44.72	53.67	48.26	45.51	27.97
Propanoic acid	-80.97	-83.65	-77.42	-84.55	-83.86	-83.50	-73.18	-71.36	-72.96	-76.05	-76.10	-66.97
N-hidroximetil-N-metilurea	-94.72	-97.09	-98.50	-96.59	-96.39	-97.27	-99.22	-97.28	-96.11	-96.78	-96.73	-96.09
5-fluorocitosicine	-88.67	-92.43	-94.81	-97.76	-97.86	-97.19	-93.31	-93.89	-92.37	-94.20	-94.56	-92.37
Bis(etilmercuri)sulfide	-74.07	-85.90	-58.84	-55.61	-56.40	-80.59	-73.43	-39.40	-36.01	-62.32	-61.70	3.48
O,O dietil ditiofosfate	-99.00	-75.81	-98.24	-81.23	-77.73	-95.39	-97.28	-76.76	-90.24	-83.74	-82.43	-95.08
Bis(O-etiltiofosfono)disulfide	-99.95	-91.10	-99.94	-98.01	-97.50	-99.35	-99.72	-93.96	-99.04	-97.21	-96.89	-99.13
5-bromo-2-metil-5nitro-1,3dioxane	-91.51	-94.79	-95.86	-72.49	-70.74	-95.72	-98.11	-97.78	-96.59	-95.55	-95.49	-98.37
Pentaclorofenol	-84.18	-98.28	-99.01	-97.34	-96.77	-95.43	-80.19	-96.06	-85.24	-74.72	-74.03	8.00
2,4,5 triclofenol	-43.98	-90.47	-70.83	-77.01	-74.48	-61.60	-46.19	-79.03	-58.21	-50.21	-49.55	20.58
2,6 dicloro-4-nitroaniline	-12.68	-89.95	-39.79	-22.52	-17.79	-26.79	-36.87	-53.43	-30.18	-49.30	-49.19	18.85

Anexo 2 b Continuación.

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	-96.38	-97.18	-96.43	-84.91	-82.74	-97.26	-99.72	-99.98	-99.81	-94.77	-94.39	-96.97
O,O dimetil-1-acetoxy 2,2,2 triclorometanefosfonate	-97.55	-99.02	-96.91	-94.92	-94.37	-98.14	-98.50	-99.05	-99.21	-97.73	-97.59	-97.62
Bis(dimetiltiocarbamoyl)disulfide (2-hidroxypropyl trimetilamonium hydroxide)	-93.71	-99.57	-99.49	-99.11	-99.04	-99.53	-99.74	-97.31	-95.34	-99.27	-99.24	-91.94
3,5 dibromosalicylaldehyde	-92.20	-92.62	-97.06	-96.29	-96.15	-97.74	-96.64	-97.03	-94.89	-97.06	-97.06	-97.80
3,4,5,6 tetrabromo-O-cresol	-60.18	-81.35	-43.25	-43.05	-40.17	-73.25	-44.14	-61.51	-36.90	-6.69	-6.61	-76.25
2,4,6 tribromo-3-metilfenol	-98.91	-98.91	-99.32	-91.08	-89.93	-99.24	-93.85	-95.13	-84.36	-47.66	-47.38	-98.99
5-etil-p-aminobenzenetiosulfonate	-96.08	-97.05	-82.82	-74.28	-72.14	-94.26	-71.26	-83.89	-72.86	-33.59	-33.35	-96.31
Azaguanine	-66.96	24.97	3.02	-11.89	-9.92	-16.76	-39.91	-17.73	-48.37	-14.44	-13.71	-42.80
Lost	-96.62	-96.51	-98.68	-98.17	-98.11	-97.48	-95.23	-93.31	-94.13	-93.81	-93.98	-93.00
Cystogon	-75.09	-75.43	-91.41	-75.28	-73.51	-89.24	-92.56	-88.77	-92.95	-76.09	-75.64	-49.36
Fluorembichin	2.39	-75.44	-14.24	75.97	66.68	-43.28	-97.26	-70.67	54.21	-39.33	-46.54	61.20
Pyrimazid	-71.37	-63.77	-78.87	-76.43	-75.79	-87.47	-95.35	-92.02	-89.54	-90.45	-90.36	-86.95
Caracemide	-94.77	-93.39	-91.93	-93.53	-93.45	-93.23	-91.79	-81.53	-84.21	-85.72	-85.98	-89.78
Mitobronitol	-96.20	-97.74	-96.29	-98.11	-98.07	-97.67	-98.87	-93.96	-93.24	-98.08	-98.11	-95.24
Trimelaminum	-97.21	-34.52	-94.49	-98.05	-98.01	-99.31	-99.44	-99.27	-98.01	-97.48	-97.55	-99.71
DONU	-99.80	-92.38	-98.86	-97.02	-97.08	-97.85	-99.94	-99.22	-99.54	-99.53	-99.55	-99.76
Dinitolmide	-85.97	-9.53	-80.96	-84.83	-84.91	-87.68	-96.15	-97.95	-95.70	-95.73	-95.86	-90.24
Etimidin	26.44	-44.16	12.28	48.97	51.26	29.03	9.53	5.02	15.28	-8.59	-8.63	19.47
Sufosfamide	-62.32	-76.06	-56.59	-57.65	-56.41	-43.70	-84.91	-90.66	-89.42	-88.29	-88.06	-61.83
Spiroplatin	-94.74	-30.37	-87.83	-87.03	-86.80	-90.25	-99.36	-98.71	-99.19	-98.15	-98.09	-98.99
Leucenol	-73.13	-24.23	-86.43	-68.72	-67.72	-85.21	-71.64	-83.76	-83.94	-52.71	-52.77	-79.08
Basidalin	-80.33	-69.16	-90.52	-96.05	-95.98	-93.22	-85.51	-89.20	-85.60	-89.88	-90.14	-87.67
Improsulphan Hydrochoride	-24.49	-56.27	-46.30	-65.74	-65.09	-52.94	-37.50	-53.40	-42.88	-38.54	-38.83	-34.44
Novembitol	-93.83	-95.47	-97.04	-93.95	-93.70	-99.02	-99.03	-95.96	-97.48	-98.34	-98.31	-99.17
Pipobroman	47.23	17.90	4.54	62.05	63.22	7.47	16.51	-3.37	-1.65	44.53	45.25	30.96
Acesulfame	-16.88	21.85	38.04	-5.43	-6.15	-46.31	-93.58	-87.67	-79.76	-82.61	-82.55	-90.09
Cyclamic acid	-86.82	-83.40	-67.46	-82.91	-81.95	-83.87	-83.31	-85.44	-90.02	-88.33	-88.14	-91.90
Benzosulfimide	-92.36	-74.18	-92.98	-77.51	-76.35	-96.56	-86.47	-89.41	-92.68	-86.31	-86.16	-94.77
Melizame	-3.42	6.01	16.65	5.25	8.44	23.69	-10.72	-28.05	-30.68	-13.26	-12.18	-25.76
	-56.30	-53.58	-52.64	-72.51	-71.48	-61.50	-43.38	-27.11	-27.50	-34.72	-35.48	-26.25

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Douxan	-17.22	-20.54	-12.59	-8.34	-7.39	-10.90	-12.64	2.24	7.81	-8.56	-9.02	-12.65
Phenetylurea	-37.85	-4.53	-6.32	-13.97	-13.35	-2.07	-34.71	-3.68	-3.71	-12.73	-13.20	-22.49
Ultrasweet	-9.96	-18.54	-27.45	-1.22	-0.03	-22.99	0.81	2.60	0.18	3.30	2.85	-15.43
Isomalt	-99.74	-41.03	-99.08	-99.91	-99.91	-99.92	-99.67	-99.91	-99.76	-99.71	-99.73	-99.95
Metexaminum	-88.09	-71.03	-90.58	-78.39	-77.32	-92.06	-47.79	-80.74	-87.63	-61.04	-60.91	-83.64
ASL-7003	-4.24	28.19	-31.69	-60.23	-58.99	-33.33	-13.90	-44.91	-18.50	-12.35	-13.37	-34.70
Solution A 40	-23.82	30.82	-20.26	-27.49	-25.73	-31.11	-41.63	-51.74	-44.58	-34.57	-34.91	-61.24
Amidefrini mesilas	-40.07	-37.02	-61.81	-58.03	-57.77	-69.91	-88.12	-78.01	-74.83	-78.39	-78.30	-90.44
Proxamine	2.47	49.21	36.22	15.98	16.79	23.82	-5.12	-33.35	-32.37	-10.46	-10.79	-50.48
Phedrazine	10.00	-66.49	-24.57	24.41	24.91	16.14	-49.25	-15.42	-5.50	7.32	8.04	-34.90
Isomylamine	-32.58	43.07	-24.23	30.92	32.51	-40.27	32.54	49.58	8.25	17.45	18.49	32.85
Hexatolin	-71.98	-57.41	-90.03	-75.67	-75.01	-88.66	-97.68	-94.43	-84.88	-98.54	-98.55	-96.69
Cypentil	-72.38	-50.14	-77.07	-58.79	-57.08	-77.73	-68.15	-80.60	-84.97	-61.38	-60.96	-77.95
Dimebamate	-95.39	-94.59	-96.92	-93.87	-93.87	-98.07	-92.83	-95.74	-97.60	-89.74	-90.41	-93.93
Emylcamate	-89.08	-80.98	-83.86	-79.72	-78.52	-85.79	-62.91	-51.93	-67.44	-68.94	-69.15	-63.05
Silamprobamate	-98.93	-94.48	-99.62	-99.13	-99.08	-99.40	-99.20	-99.38	-99.78	-98.66	-98.69	-97.74
Tizanidine hydrochloride	-69.08	-72.90	-66.34	-78.01	-78.22	-62.95	-81.40	-89.32	-89.10	-66.64	-66.47	-65.18
Chlorphenesin carbamate	-52.83	-63.38	-41.44	-86.32	-86.10	-58.60	-62.89	-60.76	-49.56	-62.83	-63.24	-42.53
Glyketal	-74.37	-8.45	-28.14	-28.23	-26.45	-61.54	-41.33	-50.86	-68.97	-50.71	-50.40	-67.88
Mephenesin carbamate	-59.37	-30.57	-36.05	-89.09	-89.03	-51.06	-33.26	-30.38	-29.99	-32.05	-32.80	-47.38
Methocarbamol	-73.64	-54.40	-62.20	-92.86	-92.88	-68.28	-71.78	-45.76	-36.11	-53.43	-53.98	-65.49
Murexine	-36.02	-51.03	-79.50	-45.27	-44.48	-69.25	-92.01	-85.97	-78.36	-90.84	-90.82	-86.44
Carisoprodol	-94.64	-81.16	-93.67	-92.63	-92.42	-93.98	-81.84	-85.91	-93.59	-82.67	-82.98	-91.76
Tybamate	-93.34	-71.67	-94.26	-87.68	-87.53	-94.19	-78.19	-75.22	-89.01	-68.34	-68.78	-85.06
Acetylcholine	-82.95	-85.63	-79.91	-90.77	-90.53	-83.68	-95.22	-92.47	-86.08	-96.74	-96.73	-92.87
Carmecolina cloruro	-94.97	-92.45	-96.98	-98.13	-98.09	-96.61	-98.13	-97.45	-95.18	-98.28	-98.30	-97.99
Furtrethonium iodide	-53.17	-50.92	-65.34	-72.59	-71.61	-54.26	-84.00	-82.83	-69.59	-86.41	-86.29	-82.86
Dithiophos	-99.23	28.01	-82.80	-48.27	-42.43	-72.92	-97.20	-57.22	-90.94	-79.39	-77.39	-92.89
Pyrophos	-99.04	45.43	-68.08	-53.05	-49.10	-69.14	-96.33	-50.22	-89.41	-80.58	-79.08	-93.70
Bamethan sulfate	-32.53	-40.15	-79.13	-51.76	-50.19	-88.63	8.72	2.17	-6.68	27.28	27.10	-26.07

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Varon	-24.34	-36.51	-37.43	4.06	5.71	-9.34	-70.94	-42.76	-27.17	-29.57	-29.20	-64.04
Dimetofrine hydrochloride	-64.31	-62.20	-79.39	-65.46	-64.40	-70.35	-84.48	-62.67	-48.00	-50.88	-50.95	-82.53
Isofenefrine	-42.66	-14.13	-51.86	-59.40	-58.10	-70.02	-1.21	-28.06	-32.41	-8.43	-8.79	-50.73
Dioxethedrin	-64.79	25.94	-48.95	-68.80	-67.75	-66.46	-31.93	-30.80	-22.72	-29.11	-29.97	-55.66
Phenylethanolamine	-5.89	45.92	-1.22	-22.29	-20.81	-7.67	-10.47	-16.11	-3.10	11.17	10.99	-16.87
Octopamine	-35.63	16.36	-38.04	-58.82	-57.77	-49.29	-40.61	-42.17	-29.53	-24.87	-25.61	-53.43
Dopamine	-43.68	-2.47	-52.43	-67.85	-66.85	-62.70	-34.21	-32.28	-24.40	-8.88	-9.64	-50.59
Norepinephrine	-68.86	-19.77	-75.46	-88.44	-88.07	-83.67	-64.19	-62.01	-50.79	-52.14	-53.13	-76.49
Pacamine	-86.47	-81.19	-94.42	-73.80	-72.05	-94.49	-57.01	-64.81	-75.17	-50.91	-50.33	-71.84
DIHNE	-99.26	-88.95	-97.26	-86.30	-86.13	-98.86	-92.44	-93.20	-93.31	-55.60	-57.04	-98.92
Adrenaline borate	-72.23	-41.35	-64.33	-65.89	-64.95	-76.09	-74.44	-72.06	-62.34	-52.23	-52.72	-57.10
Norephedrine	-13.72	55.96	0.54	-27.12	-25.65	-1.37	11.07	-20.13	-9.98	10.74	10.39	-21.51
Metaraminol	-39.91	30.69	-35.05	-59.11	-58.05	-43.15	-20.29	-44.19	-35.63	-21.73	-22.62	-56.64
Synephrine	-31.64	20.22	-30.29	-35.86	-33.93	-32.69	-54.40	-43.87	-31.40	-29.33	-29.56	-56.90
Deoxyadrenaline	-41.46	-27.85	-65.31	-49.19	-47.10	-68.50	-49.65	-34.91	-26.64	-21.47	-21.79	-54.71
Ephinephrine	-66.60	-19.06	-72.69	-80.48	-79.67	-77.85	-73.51	-63.28	-52.30	-55.52	-56.09	-78.48
Isometheptene	-75.04	-81.75	-88.34	-64.77	-62.41	-87.68	-25.32	-65.47	-76.57	-35.06	-34.46	-72.53
Cyclopentamine	-59.13	-29.50	-74.40	-24.96	-21.54	-71.65	-59.88	-75.14	-76.24	-64.34	-63.81	-70.62
Homorenon	-13.49	24.37	4.35	-15.39	-13.64	-22.26	-15.36	-0.21	8.21	-3.67	-4.22	-17.99
Oxyephedrine	-31.20	18.55	-36.59	-40.62	-38.58	-36.30	-37.76	-39.21	-22.79	-30.37	-30.71	-48.50
Dioxifedrine	-66.54	-23.65	-76.81	-83.63	-82.88	-80.53	-62.07	-59.83	-45.21	-56.20	-56.84	-73.58
Methyladrenaline	-68.06	-56.08	-84.59	-88.17	-87.66	-88.14	-80.55	-66.92	-55.74	-74.95	-75.25	-83.80
Para-Aminoephedrine	-37.42	-2.01	-64.17	-56.83	-55.76	-55.97	-46.69	-58.53	-44.00	-36.79	-37.30	-64.33
Dichlorisoprenaline	-23.83	-74.96	-64.58	-62.62	-60.57	-70.74	-13.45	-66.14	-52.62	-24.15	-23.67	-6.47
Bufeniode	12.50	55.35	-13.41	78.52	79.43	-50.72	40.09	20.73	21.90	86.45	86.08	-59.55
Dinoprost	-47.24	82.35	-28.02	-42.93	-40.40	-68.01	45.66	55.68	52.70	55.03	54.42	28.42
Sulocidil	-66.06	-24.45	-71.40	-21.37	-13.27	-84.67	87.64	73.71	21.02	86.24	86.56	59.24
Tipropidil hydrochloride	-74.09	-20.64	-64.40	-50.70	-46.56	-84.98	74.13	60.23	-12.24	75.86	76.38	28.29
Cinepazide maleate	61.89	46.47	62.52	71.83	71.88	80.56	-20.94	17.65	44.26	9.27	10.16	23.95
Iprocrololhydrochloride	0.07	-41.50	30.30	-81.60	-81.16	-20.93	81.61	66.69	49.39	74.69	74.54	22.07

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Acebutolol hydrochloride	-44.93	-17.92	15.48	-75.86	-75.82	-41.65	58.52	28.37	5.29	40.24	39.84	-6.85
Penbutolol sulfate	82.82	93.91	92.99	96.71	96.38	90.06	79.14	48.14	66.24	71.72	71.22	60.78
Betaxolol	12.21	67.54	27.26	26.96	28.86	2.98	46.88	-0.93	-16.26	26.25	26.55	-27.47
Cicloprolol	-15.78	57.93	20.22	12.90	14.43	-13.45	18.57	-15.09	-33.58	-5.33	-5.08	-49.76
Bisoprolol fumarate	-73.20	-8.99	-33.94	-76.61	-75.93	-68.73	28.22	0.21	-38.59	3.08	3.34	-62.29
Pafenolol	-76.13	-13.84	-59.95	-85.89	-85.79	-79.61	-14.56	-51.68	-68.80	-32.12	-32.81	-78.42
Butocrolol	49.97	8.41	68.57	5.36	7.28	44.78	89.53	61.11	23.32	77.19	77.00	-1.47
Carpindolol	61.24	28.45	64.82	41.30	42.36	46.27	85.52	31.24	22.50	63.45	63.43	-5.13
Celiprolol	-47.96	25.16	29.90	-30.07	-29.92	-5.54	34.77	7.88	-29.79	-9.16	-9.77	-44.35
Pirepolol	-52.38	-65.33	-86.33	-78.07	-77.75	-91.16	-72.99	-43.90	-51.67	-67.21	-67.31	-73.57
Teoprolol	-27.81	-69.98	-83.09	-89.53	-89.15	-79.38	-44.62	-52.18	-58.46	-59.07	-59.00	-63.45
Carbazeran	6.69	5.64	29.70	-2.28	-0.86	62.23	-10.24	33.12	40.50	35.70	36.07	39.33
Cassaidine	56.96	73.13	55.33	42.36	44.41	44.88	-32.54	73.85	57.70	-44.72	-44.70	51.11
Asame	-90.81	-95.54	-93.06	-93.82	-93.84	-95.57	-96.89	-96.72	-95.79	-97.38	-97.40	-96.72
Ovalicin	48.23	-28.29	17.94	45.14	46.94	4.61	94.88	72.57	38.07	97.35	97.36	73.47
Orazamide	-94.47	-93.68	-98.67	-98.40	-98.38	-97.60	-95.64	-96.21	-96.09	-93.86	-94.01	-96.18
Homocysteine thiolactone	-77.56	-77.37	-75.76	-83.89	-83.68	-84.26	-84.43	-93.13	-93.92	-86.29	-86.32	-77.22
Tioliacic	-94.98	-86.27	-96.04	-95.99	-95.85	-96.17	-96.91	-98.56	-98.66	-97.57	-97.58	-96.19
Oxomethionine sodium	-89.81	-74.65	-75.39	-94.05	-94.33	-93.67	-93.27	-88.42	-90.15	-91.81	-92.07	-82.04
Nicoxamat	-46.46	-24.02	-32.88	-30.59	-28.38	-33.84	-49.98	-33.86	-31.10	-27.17	-27.07	-27.99
Citolone	-64.42	-67.64	-4.97	-54.37	-54.00	-48.92	-75.67	-85.49	-87.17	-82.23	-82.19	-50.00
Acidum metioformicum	-96.18	-85.16	-95.56	-85.54	-84.30	-94.23	-97.26	-95.52	-93.15	-91.97	-91.64	-88.43
Methioninol	-93.89	-68.19	-78.90	-90.54	-91.16	-91.84	-97.59	-93.99	-94.52	-94.23	-94.41	-91.07
Orotonsan S	-85.72	-93.35	-92.89	-94.12	-93.95	-91.61	-96.50	-94.58	-92.60	-96.50	-96.53	-93.50
Ethyl glutamate	-85.36	-74.61	-82.26	-87.97	-87.70	-88.79	-83.68	-81.60	-79.16	-85.16	-85.48	-80.25
Succinyl-Methionine	-86.71	-69.12	-50.17	-91.72	-92.34	-86.83	-92.29	-86.74	-86.42	-91.74	-92.13	-71.25
Alibendol	17.26	45.13	28.36	33.43	34.50	21.94	-6.45	33.31	40.35	47.37	47.22	0.97
Arifen	-90.09	-93.22	-93.40	-96.47	-96.37	-93.01	-97.00	-92.31	-90.19	-97.35	-97.64	-97.11
Fluopsin C	-84.01	-92.87	-96.56	-93.68	-93.33	-93.43	-95.88	-90.60	-87.70	-93.42	-93.35	-83.09
Mefuralazine	-68.84	-44.92	-53.08	-58.05	-57.34	-57.09	-86.35	-44.13	-40.51	-77.86	-78.25	-51.52

Anexo 2 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Tio-Urasin	-97.55	-97.21	-97.76	-96.18	-95.85	-97.23	-96.67	-93.37	-96.96	-96.99	-96.92	-95.00
Cycloserine	-86.68	-88.46	-93.94	-93.59	-93.46	-94.87	-92.90	-96.86	-96.07	-93.92	-94.00	-95.66
Cryptargol	-93.27	-86.02	-72.06	-92.59	-91.15	-94.51	-96.83	-96.25	-96.32	-96.54	-97.53	-92.93
Bromamphenicol	-97.63	-9.37	-77.41	-62.07	-60.90	-93.09	-94.55	-89.11	-81.75	-66.68	-67.11	-98.55
Fosfomicin	-96.71	-78.79	-94.40	-93.29	-92.96	-93.13	-92.69	-96.06	-97.64	-95.31	-95.28	-97.44
Emimycin	-63.76	-63.84	-65.44	-68.74	-67.82	-65.89	-80.45	-80.90	-82.62	-81.87	-81.83	-75.82
Enheptin-P	-82.91	-88.83	-91.07	-87.41	-87.04	-86.79	-87.43	-81.51	-81.85	-88.75	-88.96	-76.02
Selectan	-79.25	-86.91	-91.88	-63.46	-62.57	-90.97	-83.65	-76.93	-80.03	-53.41	-53.74	-84.44
Chloramphenicol	-74.64	0.36	-60.29	-64.23	-62.75	-67.81	-79.60	-84.58	-72.01	-67.89	-68.11	-68.22
Azaserine	-85.36	-89.73	-92.07	-94.96	-94.83	-94.08	-93.62	-94.22	-90.68	-95.47	-95.62	-87.41
Contramine 'B	-96.24	-84.57	-94.04	-81.63	-79.76	-91.78	-95.54	-74.23	-66.61	-84.39	-83.62	-60.42
Phosphinothricin	-94.80	-91.90	-97.90	-98.81	-98.84	-98.38	-98.38	-98.07	-98.07	-98.63	-98.67	-98.49
Alafosfalin	-98.49	-92.92	-99.09	-98.91	-98.91	-99.22	-98.17	-98.24	-98.96	-98.95	-98.97	-99.36
Selectan-neutral	-38.30	-89.55	-81.98	-52.31	-51.10	-86.79	-88.78	-82.21	-82.43	-68.31	-68.26	-86.59
F-8	-91.87	-92.79	-95.30	-94.43	-94.10	-92.81	-89.95	-76.90	-71.72	-83.43	-83.60	-70.99
Iodosil-Tabl	-97.54	-94.64	-98.41	-88.11	-88.03	-98.18	-91.24	-88.23	-90.49	-75.59	-75.99	-97.30
Zinc sulfanilate	-74.76	-51.11	-75.83	-73.40	-72.31	-75.37	-56.09	-50.28	-55.52	-51.98	-52.05	-76.73
Furaguanidine	-89.38	-89.21	-93.10	-95.57	-95.60	-94.55	-87.12	-72.29	-73.05	-83.30	-83.81	-80.05
Arsanilic acid	-64.43	-54.25	-78.77	-84.51	-87.39	-77.44	-65.50	-48.65	-36.68	-65.25	-67.57	-79.33
Sulfanilamide	-76.03	-57.84	-82.22	-80.56	-79.97	-79.60	-66.21	-64.16	-66.88	-63.62	-63.77	-82.75
Bismuth Cevitamate	-93.43	-69.93	-89.62	-96.44	-96.32	-97.16	-95.17	-97.86	-96.22	-96.07	-96.18	-97.13
Allicin	-72.02	-45.20	-41.32	-34.35	-30.96	-59.51	-53.26	-26.09	-48.63	-34.75	-33.80	5.73

Anexo 3: a. Resultados de la clasificación de los compuestos Activos de la Serie de Predicción.

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	-91.51	-94.04	-97.34	-96.21	-96.08	-98.05	-97.96	-96.64	-93.27	-97.25	-97.25	-97.34
0015 Abbott 29590	-43.32	-45.99	-41.70	-39.71	-37.76	-25.71	-52.19	-65.28	-76.51	-52.33	-51.90	-28.61
0022 Fosfosal	-95.15	-48.71	-91.24	-83.84	-83.00	-93.94	-92.88	-84.98	-89.92	-91.64	-91.70	-94.48
0029 Solvat 14	40.99	29.28	64.25	60.42	60.87	51.96	37.55	31.53	43.56	41.49	41.67	86.58
0030 Hydroxytolvic Acid	-10.75	-16.32	-22.81	-42.93	-40.60	-17.77	23.65	12.35	18.81	24.72	24.36	7.22
0034 Paracetamol	-5.85	-13.65	17.90	-23.57	-22.25	-2.73	-4.06	-3.53	2.89	-9.23	-9.47	-6.90
0043 Acetosal	29.96	19.09	71.94	39.29	40.74	61.65	42.08	56.23	61.23	41.62	41.51	58.67
0052 Tetridamine	-28.97	-52.75	-53.02	-28.48	-26.41	-23.13	-64.90	-59.27	-60.31	-46.84	-46.35	-59.20
0056 W 2429	25.37	39.57	50.06	52.47	53.81	50.71	-19.35	-56.80	-57.99	-36.62	-36.21	-17.93
0061 Chlorthenoxazine	60.09	64.58	73.39	58.94	59.09	71.37	10.55	-16.89	2.75	22.44	22.72	40.91
0068 Diacetamate	30.64	-9.59	81.77	41.10	41.75	62.44	38.54	47.01	48.14	21.72	21.71	48.43
0076 Lopirin	6.95	21.31	8.54	-3.00	-1.29	-0.70	28.43	6.43	2.97	25.07	25.01	-4.50
0086 Hexahydrothymol	-56.78	10.07	-44.75	-11.85	-7.91	-52.24	-28.41	-74.17	-80.29	-59.69	-59.30	-69.26
0089 Fenclozic Acid	54.08	-22.53	69.85	45.34	47.44	66.21	52.89	42.39	39.23	49.05	49.08	85.90
0096 Tylamarin	69.61	58.18	90.84	70.14	70.85	84.49	71.39	82.76	85.56	72.26	72.17	83.29
0100 Trichloroisodoutyl Salicylate	84.51	25.16	78.43	83.50	82.81	61.07	2.21	2.89	-15.16	26.76	27.97	7.87
0102 Metamfazone	59.44	44.47	53.44	21.57	21.86	59.44	58.26	45.80	45.15	55.35	55.35	46.40
0111 4-Aminophenazone	13.88	-7.52	-20.18	-43.27	-42.69	5.16	3.82	6.07	13.12	2.33	2.48	-2.03
0116 Fopirtoline	-45.08	-30.38	-5.67	-13.11	-11.68	-9.78	-67.19	-58.18	-68.25	-59.41	-58.66	-3.48
0122 Lactylphenetidin	0.24	40.85	44.81	23.75	24.87	21.44	7.68	13.40	8.29	5.22	5.09	-8.40
0135 SQ 20650	91.35	76.22	92.51	83.36	84.04	90.88	76.91	69.35	79.64	70.99	71.00	83.29
0140 Detomidine	75.00	46.66	70.07	71.58	72.76	79.97	80.54	61.38	45.85	78.24	78.49	65.85
0141 Diproqualone Camsilate	22.90	24.42	53.73	12.38	12.99	26.38	-0.32	11.77	17.63	-1.57	-1.68	15.65
0150 Thiaminthiazolone	-69.52	-83.19	-58.97	-68.37	-68.35	-63.02	-67.36	-53.53	-70.69	-60.04	-59.84	-34.76
0151 Ibufenac	63.61	32.28	58.56	67.72	69.38	50.92	77.77	51.18	39.09	69.91	70.06	46.66
0157 Carisoprodol	-93.73	-74.98	-92.90	-91.21	-90.98	-93.04	-78.78	-82.94	-92.47	-79.53	-79.86	-90.85
0163 Phenylis Salicylas	93.65	91.79	93.30	85.03	85.62	93.56	93.33	93.53	95.04	94.78	94.81	93.85
0170 Tenoxicam	0.15	-29.88	-35.50	-65.72	-67.17	-38.28	-20.46	-5.61	-38.94	-10.60	-9.93	4.83
0171 Diodacetyl	21.68	-81.97	92.69	71.85	71.67	4.92	-32.41	7.55	-11.67	7.67	6.82	-56.64
0177 Octazamide	88.49	88.20	83.50	90.51	90.84	89.78	57.93	-4.70	24.89	54.39	54.95	56.68

Anexo 3 a Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0183 Aminophenazone	25.91	-1.61	21.32	3.28	4.35	49.31	-23.88	28.22	30.91	-8.64	-7.44	2.75
0189 Procaine	-27.28	10.61	-22.73	-42.06	-41.43	-25.69	9.10	38.27	42.86	13.98	13.89	29.24
0203 Diclofenac Sodium	86.60	42.40	82.48	68.85	70.22	86.77	77.62	61.29	78.11	82.98	83.18	90.15
0208 Paracetamol Nicotinate	87.02	73.33	91.78	78.19	78.66	91.26	84.75	85.34	86.28	84.13	84.21	89.37
0209 Suprofen	92.16	80.72	93.01	88.49	89.02	93.54	93.41	91.02	89.59	91.60	91.54	96.55
0223 Acequinoline	93.90	42.43	96.18	93.01	93.22	96.57	90.05	89.07	90.22	88.70	88.85	91.05
0227 Pronedol	85.15	86.29	92.96	92.48	92.86	93.72	72.92	45.34	85.69	56.28	56.20	92.91
0233 Parsalmide	55.20	16.83	-5.20	54.53	54.96	-0.77	47.15	34.75	50.28	64.91	64.92	39.82
0239 Ramifenazone	34.87	32.18	40.06	37.09	37.55	47.36	44.55	36.01	23.33	33.50	34.18	15.37
0241 Butibufen	71.94	57.07	57.51	81.98	83.24	56.21	86.60	72.92	65.23	83.95	84.07	71.43
0249 Delfantrine	-46.28	-77.07	-91.00	-88.08	-88.18	-87.93	-93.00	-82.84	-76.46	-91.51	-91.36	-89.02
0251 CGA 1	-1.16	-64.82	-38.61	-68.04	-67.39	-40.33	-55.63	3.53	-32.88	-61.62	-61.58	-4.47
0261 Fenopirazonum	97.56	95.30	97.68	94.95	95.01	98.04	94.89	93.56	95.16	95.31	95.37	96.18
0267 Fluprofen	98.63	92.65	98.45	95.89	95.91	97.67	97.18	96.47	97.79	96.35	96.25	96.91
0272 Acetaminosalol	88.74	79.00	92.91	71.98	72.43	90.21	90.45	91.71	93.53	90.70	90.65	90.47
0280 Fenoprofen	96.72	94.02	97.18	95.58	95.77	97.38	96.20	95.90	96.46	95.82	95.83	96.02
0303 hexaprofen	91.26	89.09	85.42	94.14	94.54	86.27	87.53	82.11	82.71	83.82	83.97	85.48
0308 Tolpronine Hydrochloride	47.34	79.61	61.43	44.34	45.71	58.37	61.34	35.24	31.24	52.67	53.04	28.57
0315 Ciamadol	40.60	86.67	45.67	51.58	53.41	54.11	-8.53	7.80	32.69	9.14	9.21	6.19
0316 Prosultiamine	-79.32	-90.53	-71.32	-39.07	-38.44	-84.14	-60.73	-6.88	-41.28	-32.16	-31.28	47.41
0321 Benoxaprofen	96.80	46.53	92.96	88.29	89.11	94.09	95.81	92.24	94.27	94.54	94.57	97.20
0327 Oxepinac	99.33	92.32	99.26	97.42	97.51	99.24	98.04	97.68	98.42	98.34	98.34	98.17
0339 Ketoprofen	99.27	96.81	98.77	97.89	97.99	98.93	98.38	98.11	98.80	98.37	98.37	98.80
0357 Aminopropylon	-12.73	-58.20	-52.80	-72.53	-71.88	-35.90	-36.80	-6.63	4.59	-48.38	-47.92	-22.96
0359 Dezocine hydrobromide	88.70	93.20	80.99	85.77	86.48	85.34	83.34	79.38	74.54	84.56	84.54	78.20
0360 Anazocine citrate	91.15	95.40	89.59	95.07	95.32	95.68	59.91	78.43	85.36	83.20	83.49	87.84
0365 Molindone hydrochloride	57.45	50.79	69.41	52.81	53.57	68.74	54.23	23.05	16.05	44.03	44.55	34.17
0375 Betol	99.67	98.79	99.53	98.71	98.77	99.62	99.34	99.33	99.56	99.51	99.52	99.39
0384 Zomepirac glycolate	84.38	-19.34	90.91	0.18	2.65	86.70	79.22	81.60	87.25	72.39	72.46	90.95
0396 Nefopam hydrochloride	98.42	97.46	97.82	98.42	98.47	98.63	92.72	93.75	95.41	94.85	94.98	94.00

Anexo 3 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0400 Oxymorphone	95.39	91.37	96.12	88.85	89.39	96.65	89.90	94.02	94.09	96.16	96.12	96.15
0404 Dihydromorphone	94.93	94.51	94.44	95.10	95.36	95.41	63.62	77.85	86.27	77.79	77.62	88.20
0407 GR-119	82.70	87.04	87.13	95.72	96.08	91.07	36.24	44.17	29.74	47.43	49.30	87.82
0412 Piperylone	83.13	77.64	63.48	75.79	76.38	74.25	75.02	58.61	66.35	76.88	77.18	70.06
0415 Phencyclidine hydrochloride	95.32	99.47	98.03	98.88	98.92	98.59	92.56	93.12	91.24	95.31	95.42	94.96
0419 Betameprodine	86.76	95.53	95.49	96.07	96.25	96.25	82.92	91.12	90.61	87.55	87.69	93.39
0423 Phenapromide	53.78	87.70	78.86	71.39	72.09	77.09	76.44	67.67	62.26	70.22	70.63	75.95
0433 Acidum disalicysuccinucum	93.38	90.48	97.74	86.85	87.23	97.11	95.21	97.59	98.40	95.86	95.78	97.71
0440 Niometacin	97.56	79.44	97.50	97.25	97.32	98.60	93.64	97.04	97.20	96.07	96.12	97.14
0449 Aminobenzamidophenazone	91.49	72.15	68.35	56.94	57.65	83.11	84.63	83.89	88.09	86.24	86.23	80.72
0451 HG 3	94.97	91.87	99.04	97.50	97.54	98.82	92.90	97.32	97.66	95.52	95.57	96.06
0455 Oxycodone hydrochloride	97.14	90.49	97.60	95.97	96.15	98.63	90.00	95.36	95.66	97.23	97.24	97.13
0462 Volazocine	96.68	95.53	95.93	96.20	96.47	97.23	93.29	89.04	88.70	89.50	89.66	95.41
0466 Allylprodine	69.96	95.98	88.31	95.19	95.46	89.14	48.36	66.88	64.01	52.12	52.61	79.41
0469 Cetotiamine hydrochloride	-89.90	-77.55	-60.05	-89.71	-89.35	-55.39	-60.91	25.00	-5.55	-40.84	-40.88	46.47
0473 Dikabrol	-27.85	86.15	21.05	78.74	79.91	14.28	27.59	36.23	59.86	13.60	14.43	69.87
0475 Diacerein	99.71	83.68	99.92	99.28	99.29	99.81	99.35	99.72	99.81	99.26	99.25	99.77
0483 Neocinchophen	99.87	99.16	99.89	99.88	99.89	99.92	99.68	99.68	99.68	99.76	99.76	99.73
0497 Egypt-1331	94.58	74.05	81.35	93.64	93.98	92.62	86.55	90.37	92.75	95.73	95.79	87.04
0498 Methadone intermediate	99.56	96.91	98.13	99.22	99.25	98.73	96.84	99.16	99.50	98.23	98.25	99.45
0501 Alimadol	98.95	98.78	97.62	99.27	99.29	98.56	97.69	99.39	99.43	99.57	99.58	99.14
0507 Benfotiamine	-44.23	22.14	-34.47	-31.69	-28.92	-6.95	1.53	66.66	24.68	15.60	15.41	34.54
0512 Codeine methylbromide	96.42	88.21	91.89	94.70	94.91	95.53	84.60	84.06	95.07	93.77	93.75	94.10
0517 Ciprefadol succinate	97.02	99.03	96.72	97.29	97.47	97.55	88.49	91.02	91.50	89.63	89.76	93.82
0527 Duometacin	98.94	70.28	98.42	98.29	98.33	98.96	95.48	98.59	99.12	97.48	97.50	98.13
0533 Ciheptolane	99.19	96.49	98.65	98.56	98.59	98.87	96.10	97.26	97.32	98.14	98.19	95.90
0541 NIH 9466	99.23	97.73	99.01	98.69	98.77	98.94	91.98	92.07	95.44	89.77	89.77	97.77
0545 Lu 6-062	97.36	94.64	98.58	99.51	99.57	99.19	98.05	99.51	98.32	99.18	99.20	99.25
0550 Verilopam hydrochloride	94.52	80.37	82.61	92.17	92.35	92.87	84.95	85.79	90.92	91.90	91.96	81.58
0552 Ethylmorphine methyl iodide	97.23	97.50	98.29	98.18	98.24	98.62	92.63	93.22	97.26	96.58	96.57	97.01

Anexo 3 a Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
0556 Morpheridine	62.59	96.61	92.67	85.75	85.73	93.49	64.84	85.38	83.31	78.06	78.38	87.20
0561 Citrodisalyl	96.90	90.24	98.37	96.56	96.66	98.27	95.37	97.67	98.40	96.70	96.64	98.08
0563 Acemetacin	97.74	28.46	98.36	76.00	76.83	98.01	96.25	97.93	98.68	96.71	96.74	98.90
0572 Piperidolate hydrochloride	98.84	99.35	99.41	98.37	98.41	99.41	98.58	98.69	99.06	98.63	98.65	99.23
0586 Methadone	99.62	99.01	99.42	99.67	99.68	99.52	98.47	99.78	99.78	99.30	99.31	99.69
0592 Anidoxime	80.70	84.36	83.49	84.76	85.08	86.76	88.96	97.46	97.90	93.58	93.61	96.37
0598 Cesedon	95.63	96.50	90.99	97.05	97.18	90.71	91.91	90.94	89.34	93.04	93.14	95.04
0614 Lufuradom	99.81	98.62	99.70	99.46	99.47	99.81	98.45	98.61	99.14	98.77	98.76	98.78
0624 Spiroxatrine	96.75	98.88	98.59	96.95	97.02	99.08	94.62	81.20	87.61	95.11	95.19	93.74
0635 Pheneridine	99.49	99.80	99.71	99.86	99.87	99.81	99.09	99.60	99.63	99.57	99.58	99.71
0646 Fentanyl Citrate	98.81	99.70	99.48	99.49	99.52	99.61	98.41	97.61	98.22	98.35	98.38	98.84
0671 Trifezolac	99.99	99.94	99.98	99.97	99.97	99.99	99.94	99.97	99.97	99.97	99.97	99.97
0677 ST4250	99.89	99.93	99.87	99.87	99.87	99.95	99.75	99.91	99.93	99.95	99.95	99.89
0678 Aspirin Isopropylantipyrine	98.20	96.83	99.42	97.76	97.78	99.55	97.90	98.27	97.83	98.10	98.13	97.52
0688 Hoechst 10819	99.80	99.77	99.83	99.72	99.73	99.82	99.70	99.90	99.88	99.83	99.84	99.91
0692 Phenoperidine	98.81	99.84	99.61	99.57	99.59	99.69	98.57	99.43	99.51	99.37	99.37	99.49
0700 Xorphanol Mesilate	99.76	99.04	99.51	99.45	99.48	99.62	98.34	98.27	98.57	98.26	98.27	99.19
0707 Tonazocine Mesilate	95.85	85.06	90.12	94.59	95.07	89.12	96.74	99.40	98.13	97.50	97.51	98.66
0711 Panibin	99.82	99.26	99.89	99.64	99.65	99.92	98.82	99.57	99.81	99.30	99.29	99.80
0725 Acetyloxpheneridine	99.35	99.85	99.94	99.85	99.85	99.94	99.17	99.71	99.75	99.47	99.48	99.80
0741 Dipipanone	99.80	99.78	99.80	99.67	99.68	99.78	99.76	99.92	99.90	99.87	99.87	99.92
0773 Racemoramide	99.74	99.70	99.55	99.81	99.81	99.60	98.75	99.65	99.48	99.53	99.54	99.64
0775 Pipebuzone	98.03	99.00	97.24	97.17	97.13	98.24	96.96	97.00	95.78	97.95	98.01	97.59
0807 Feclobuzone	99.92	99.93	99.97	99.92	99.92	99.98	99.93	99.90	99.90	99.96	99.96	99.97
0811 Piritramide	99.87	99.95	99.81	99.90	99.90	99.91	99.55	99.65	99.80	99.84	99.84	99.90
0830 Tolpadol	99.97	99.85	99.90	99.86	99.87	99.96	99.94	99.84	99.88	99.96	99.96	99.94
0855 Tiropramide Hydrochloride	92.94	99.74	98.43	98.13	98.15	98.48	96.82	98.30	98.13	97.08	97.12	97.96
0858 Apochin	99.96	99.81	99.98	99.97	99.97	99.99	99.77	99.75	99.90	99.77	99.77	99.93
0897 Nabitán Hydrochloride	99.15	94.97	98.14	99.61	99.64	97.31	99.84	99.71	99.21	99.64	99.65	99.44
0923 CL -- 224385	88.43	36.18	94.67	72.97	72.85	87.11	69.74	52.56	75.89	54.00	53.05	82.51

Anexo 3 a Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0940 Aceclofenac	80.84	21.90	85.81	-5.95	-4.24	83.19	73.04	62.45	79.06	75.53	75.68	90.10
0941 Tazeprofen	95.10	84.10	95.21	94.22	94.67	97.13	97.06	95.92	94.75	96.83	96.84	98.19
0954 Cinaproxen	90.05	63.21	96.70	80.75	80.51	94.13	83.51	86.10	88.56	80.78	80.68	94.41
0956 Tomoxiprole	99.84	99.02	99.83	99.78	99.78	99.93	99.54	99.60	99.62	99.70	99.71	99.58
0964 Spiradoline Mesilate	80.97	82.60	88.67	93.97	94.63	93.81	77.95	16.53	61.62	68.13	68.56	93.51
0968 VUFB - 12987	99.90	99.71	99.86	99.72	99.72	99.95	99.51	99.55	99.63	99.68	99.69	99.76
0977 Frabuprofen	97.99	92.38	96.46	99.40	99.51	91.17	98.22	94.75	92.91	95.76	95.69	84.56
0987 Pethidine Intermediate	90.97	79.65	81.40	91.15	91.60	87.34	61.24	70.64	81.28	67.60	67.91	88.20
0991 Ethylmethylthiambutene	60.56	73.50	88.39	84.54	84.77	86.99	83.14	89.20	73.47	77.66	77.77	95.84
0995 Cetobemidone	85.01	86.67	86.90	90.47	90.96	87.59	64.87	85.24	85.68	74.79	74.82	85.16
1001 Alphaprodine	82.81	89.48	91.80	92.22	92.60	93.07	78.66	85.02	83.46	81.25	81.43	88.35
1004 Moxadolen	40.84	3.00	20.53	27.18	29.58	26.78	-70.11	-65.50	-30.80	-67.50	-67.50	-0.07
1013 Felbinac	98.59	95.70	98.57	96.71	96.84	98.56	96.90	97.13	98.01	97.59	97.60	97.69
1048 Chlorobutanol	-97.33	-96.65	-91.33	-92.93	-92.29	-96.03	-91.03	-94.01	-96.37	-88.05	-87.70	-93.49
1049 Cropropamide	-53.47	5.59	-25.28	-18.74	-17.22	-21.66	-56.06	-25.78	-26.95	-50.17	-49.74	-18.99
1052 Dioxadrol	98.56	99.42	98.89	97.16	97.20	98.90	98.45	96.30	96.72	99.14	99.16	97.29
1057 Magnesium Acetylsalicylate	62.52	18.45	85.66	65.71	66.70	77.39	59.71	60.97	69.28	49.68	49.69	77.26
1061 Oxetorone	99.78	90.40	98.56	98.05	98.11	98.92	98.86	99.42	99.50	99.46	99.47	98.99
1064 Salicin	-48.03	66.90	-11.49	-40.56	-39.33	-63.28	-64.07	-83.64	-69.89	-54.76	-55.66	-86.41

Anexo 3: b. Resultados de la clasificación de los compuestos Inactivos de la Serie de Predicción.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
5'-nor ARI	-92.65	-65.37	-97.34	-96.56	-96.47	-96.29	-92.78	-98.01	-97.61	-93.09	-93.29	-95.49
Pirazolopirimidine	-98.05	-94.29	-97.81	-98.83	-98.81	-99.10	-98.53	-99.32	-98.91	-97.80	-97.87	-99.62
BVDU	-52.86	-10.21	-62.57	-69.83	-69.42	-83.84	-89.82	-94.19	-87.33	-86.02	-86.23	-91.81
Fanciclovir	-93.62	-88.66	-77.20	-96.63	-96.45	-80.10	-89.44	-86.74	-88.66	-92.67	-92.81	-82.85
DANA	-95.25	-45.79	-83.20	-96.27	-96.21	-96.59	-93.35	-96.78	-93.18	-93.91	-94.18	-96.47
Brometenamine	-97.05	-79.82	-91.23	-78.20	-77.12	-99.23	-98.84	-90.97	-94.31	-83.24	-83.02	-99.91
Aleudrin"Beckmann"	-85.30	-83.85	-92.24	-93.02	-92.83	-92.83	-97.08	-96.02	-92.92	-93.43	-93.46	-78.88
Cetohexazine	-38.20	-77.13	-46.31	-52.16	-50.19	-47.91	-20.13	-54.34	-60.28	-41.15	-41.05	-44.64
Calcii diethylacetat	-77.30	-49.91	-68.85	-62.02	-60.09	-70.79	-50.73	-53.56	-56.58	-53.66	-53.60	-44.66
Hedonal	-90.08	-76.98	-85.06	-84.74	-84.11	-87.57	-76.14	-71.82	-79.03	-74.95	-75.09	-77.46
Carbavin	-78.27	-87.57	-78.00	-80.52	-79.51	-80.68	-63.11	-69.37	-68.45	-72.16	-72.32	-68.72
MECap	-69.87	-31.42	-70.89	-35.10	-31.69	-68.75	-6.31	-11.20	-43.47	-13.27	-13.06	-23.31
Albutoin	-60.40	-61.05	-75.75	-47.48	-45.31	-71.94	-64.55	-88.54	-88.14	-68.76	-68.05	-61.96
Cobalti glutamas	-91.87	-88.64	-94.62	-97.24	-97.17	-96.41	-92.00	-92.68	-90.05	-93.21	-93.44	-91.61
Feramid	-18.65	-27.00	-42.77	-44.82	-43.47	-24.13	-35.28	-41.43	-36.23	-25.61	-25.66	-19.73
Fructosum Ferricum	-99.39	-88.69	-96.38	-97.44	-97.34	-99.64	-99.48	-99.71	-99.92	-97.06	-97.07	-99.92
Polyferose	-99.47	-36.73	-96.69	-99.67	-99.66	-99.75	-98.51	-99.81	-99.51	-97.96	-98.06	-99.82
Butanolum	-86.71	-72.17	-83.16	-78.17	-76.98	-88.76	-67.99	-65.05	-74.51	-51.39	-51.01	-71.44
Cupriaseptol	-71.00	-32.88	-54.01	-61.36	-59.39	-61.33	-48.24	-28.85	-36.73	-46.65	-46.55	-65.23
Sango-Stop	-95.80	-83.02	-96.32	-98.07	-98.00	-98.32	-97.27	-98.86	-97.57	-97.80	-97.86	-98.54
A-Peest	-59.98	-66.16	-73.27	-78.64	-78.70	-68.67	-80.22	-68.69	-62.44	-72.80	-73.38	-75.12
Policresulen	-31.76	-10.35	-12.80	-15.90	-11.95	-20.86	63.43	74.90	49.53	60.94	60.91	-38.37
Lemidosul	-44.26	-63.52	-59.56	-66.78	-65.25	-60.81	-5.66	-31.90	-69.79	-14.50	-14.47	-79.22
Hydracarbazine	-85.54	-87.78	-90.94	-92.26	-92.18	-89.62	-87.29	-81.56	-77.43	-79.36	-79.85	-82.42
Propazolamide	-98.87	-98.60	-99.61	-98.74	-98.64	-99.48	-98.48	-96.69	-98.56	-98.23	-98.20	-97.90
Chlmerodrin	-89.08	-98.71	-96.82	-97.78	-95.81	-97.43	-98.90	-97.44	-92.74	-97.80	-98.01	-92.94
CGS 4270	-98.52	-99.20	-99.80	-99.70	-99.70	-99.52	-98.50	-97.46	-96.54	-97.46	-97.56	-95.42
Hydrochlorothiazide	-90.64	-83.48	-89.90	-87.70	-86.86	-83.78	-93.61	-95.13	-96.36	-92.73	-92.57	-96.53
Teofillina	-88.83	-97.02	-98.15	-96.64	-96.47	-96.27	-97.17	-95.74	-95.44	-97.18	-97.16	-93.00
Teclotiazide	-89.74	-75.22	-82.45	-82.22	-81.20	-78.56	-87.88	-93.53	-95.17	-90.59	-90.41	-95.50

Anexo 3 b Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
DS-30	18.37	-43.71	35.04	14.13	15.91	22.12	-17.39	-22.62	-7.69	-19.37	-18.77	38.64
Mateina	-87.53	-97.81	-98.11	-96.26	-96.05	-95.87	-97.76	-94.61	-94.48	-97.87	-97.84	-92.63
Methyl palmiroxate	-70.63	-61.83	-94.34	-46.36	-40.22	-95.64	66.40	59.35	17.61	78.95	79.50	36.79
Glisoxenide	-13.16	-28.69	-40.10	-62.18	-63.84	-66.45	31.18	26.83	-7.08	15.16	15.09	-22.32
Amformin	-98.24	-97.59	-99.81	-98.65	-98.62	-99.81	-94.55	-91.03	-95.29	-88.76	-89.04	-95.73
Glyprothiazol	-89.55	-91.39	-96.52	-88.31	-87.03	-94.63	-56.67	-71.25	-87.61	-57.03	-56.35	-76.63
Metasulfanilbutylcarbamide	-83.06	-85.07	-95.23	-75.02	-74.36	-97.17	-64.62	-61.96	-76.31	-53.43	-53.39	-83.43
SPC-703	-23.85	-37.24	-24.55	-16.73	-15.18	-38.54	3.74	-22.61	-46.27	-25.81	-25.07	-33.78
Thiazanol	-81.55	-68.38	-66.14	-86.69	-87.26	-84.84	-69.63	-73.18	-89.57	-75.42	-75.23	-77.10
Hypoglycin B	-72.71	-52.58	-79.56	-94.22	-94.19	-85.87	-77.43	-89.40	-79.52	-87.15	-87.66	-79.75
Clorexamide	-24.79	-70.24	-69.74	-60.77	-59.50	-81.83	-21.35	-57.36	-61.22	-34.33	-33.50	-34.56
Thiohexamide	-49.93	-66.74	-70.78	-62.06	-62.09	-87.26	-26.99	-35.74	-58.83	-31.89	-32.05	-25.89
Scyan	-94.22	-90.41	-87.16	-79.28	-77.79	-87.72	-93.53	-85.85	-74.38	-83.68	-83.36	-54.21
Disotat-Amp	-88.01	-69.98	-77.74	-72.01	-70.84	-83.84	-54.88	-81.09	-88.48	-70.67	-70.46	-85.52
Guanabenz acetate	-45.92	-81.35	-65.95	-85.24	-85.21	-53.47	-49.86	-52.02	-41.61	-32.53	-32.98	5.20
Mebetide	-22.72	8.64	37.82	16.29	19.16	39.18	-10.28	-8.45	-25.84	-18.90	-17.77	-22.51
Pildralazine	-90.44	-87.47	-92.92	-90.86	-90.75	-93.90	-93.43	-86.50	-87.34	-90.37	-90.52	-92.53
Olmidine	-34.02	-21.14	-47.43	-45.43	-44.25	-39.47	-44.07	-50.31	-46.72	-33.23	-33.71	-63.14
Moxonidine	-89.32	-95.61	-92.48	-91.52	-91.39	-88.05	-95.46	-92.49	-92.36	-92.44	-92.41	-85.18
Guanclorine	-71.86	-84.13	-88.80	-96.20	-96.31	-84.31	-85.31	-88.29	-82.99	-70.11	-70.28	-66.37
Guanazodine sulfate	-56.48	7.10	-36.71	75.74	68.26	-57.41	-85.08	-92.88	-47.13	-61.31	-63.24	-15.98
Trimethidinium methosulfate	-70.79	-75.04	-94.17	-88.37	-87.70	-91.90	-55.35	-77.42	-72.12	-75.91	-75.98	-72.87
Oxamethonium iodide	-95.06	-48.05	-94.15	-80.21	-79.80	-94.39	-86.48	-76.31	-34.88	-91.36	-91.28	-63.75
Dicoline	-78.02	-20.70	-57.28	-51.34	-50.22	-64.08	-66.46	-49.33	-47.09	-80.04	-79.84	-41.56
Chlorisondamine chloride	-62.14	-98.98	-99.15	-97.90	-97.59	-96.30	-83.15	-98.63	-80.99	-87.77	-87.50	-30.29
Trepirium iodide	-89.11	-95.16	-98.66	-97.51	-97.43	-98.46	-96.67	-98.18	-91.15	-97.73	-97.73	-96.20
Penhexamine	-54.26	-55.64	-67.50	-29.65	-25.98	-57.78	-24.33	7.92	-45.48	-27.83	-27.14	-30.63
Cryofluorane	-97.84	-96.33	-96.27	-98.31	-98.38	-99.67	-96.90	-97.99	-97.81	-97.66	-97.83	-99.02
Norflurane	-79.30	-84.55	-62.22	-91.84	-92.48	-95.62	-91.64	-92.04	-89.51	-95.14	-95.62	-96.34
Ethyl chloride	-56.45	-76.75	-73.44	-69.98	-68.35	-77.61	-74.62	-71.36	-71.60	-56.40	-56.07	-44.68

Anexo 3 b Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Halopropane	-80.39	-72.84	-72.49	-92.72	-93.44	-97.42	-97.04	-97.14	-93.37	-97.08	-97.46	-98.59
Cyclopropane	-56.64	-55.36	-62.33	-39.90	-37.13	-62.41	-49.11	-69.88	-74.17	-53.32	-52.67	-59.16
Vinyl ether	-45.37	-24.33	-23.78	-24.51	-22.57	-30.02	-41.72	-23.13	-29.75	-25.67	-24.94	-12.98
Naretin	-17.85	-14.14	-41.27	-45.81	-45.58	-31.30	-16.54	-22.65	-17.49	4.49	3.76	-35.93
Anatiroidol	-92.90	-94.00	-97.54	-96.41	-96.27	-93.64	-96.91	-94.64	-92.87	-92.87	-92.91	-92.08
Mercaptothiazoline	-85.30	-78.78	-79.17	-41.34	-41.81	-79.47	-93.08	-92.74	-95.40	-88.12	-87.68	-52.13
Mipimazole	-83.30	-79.18	-83.08	-74.96	-73.66	-79.40	-89.14	-92.59	-91.12	-88.03	-87.74	-78.67
Propyllthiouracil	-93.74	-72.11	-85.35	-73.23	-71.27	-82.73	-79.19	-42.59	-58.39	-48.67	-47.74	-60.66
Beta-Dijodtyrosin	-97.56	-92.85	-95.68	-85.33	-85.18	-98.41	-92.76	-90.39	-89.16	-51.38	-53.03	-98.04
Imexon	-81.71	-85.76	-91.29	-85.46	-84.82	-88.83	-86.27	-96.72	-95.63	-89.72	-89.69	-87.90
Alloxanthine	-93.49	-89.11	-95.98	-93.98	-93.70	-91.97	-89.33	-83.40	-87.08	-85.16	-85.33	-85.33
Auxinutril	-95.33	-76.89	-94.48	-93.11	-92.80	-97.69	-96.04	-95.49	-94.47	-86.31	-86.46	-96.46
Didym levulinate	-68.29	-80.72	-38.13	-76.38	-75.49	-65.75	-57.14	-63.16	-63.62	-70.37	-70.52	-53.40
Nitrodimethylin	-84.74	-87.81	-91.10	-77.20	-76.56	-91.94	-95.78	-91.61	-89.11	-91.05	-91.03	-93.37
Nitromannitol	-98.03	-98.69	-98.67	-94.59	-94.02	-99.95	-97.98	-95.60	-82.87	-97.86	-98.01	-92.63
Isosorbide mononitrate	-73.93	-51.10	-65.92	-61.73	-60.22	-83.53	-84.45	-96.22	-93.08	-89.83	-89.94	-91.21
Nitronal	-77.56	-43.95	-76.80	-41.42	-38.37	-85.46	-38.03	-39.24	-51.53	-37.69	-37.47	-42.96
Hisoclinotoxin A	-95.93	-74.63	-18.34	-32.79	-33.90	-56.74	-74.48	-11.74	17.68	-7.38	-6.97	93.56
Cycloleucine	-78.73	-55.86	-89.88	-86.99	-86.57	-88.37	-67.80	-85.07	-83.93	-70.62	-70.99	-80.08
Nitroguanil	-80.31	-76.37	-88.73	-89.98	-90.01	-84.46	-82.90	-68.36	-64.02	-78.00	-78.72	-76.02
Antimalarine	27.82	64.58	55.18	42.50	43.33	69.51	55.06	80.43	78.58	73.72	74.18	73.92
Antimony sodium tioglycollate	-93.63	-94.08	-94.95	-91.69	-92.41	-96.52	-95.15	-96.70	-97.90	-95.34	-95.96	-91.07
Punicine	-45.76	-19.76	-16.22	-16.97	-14.92	-37.11	-35.28	-73.67	-75.66	-52.14	-51.88	-60.25
Vincofos	-94.82	-99.53	-99.68	-94.53	-93.90	-99.95	-86.98	-65.56	-81.30	-62.77	-61.42	-71.48
Phoxim	75.12	84.12	69.02	93.21	93.40	73.29	9.45	70.10	64.99	58.99	60.52	67.39
Antiolimine	-98.99	-95.14	-96.72	-99.01	-99.05	-98.72	-98.44	-92.02	-95.64	-97.43	-97.82	-83.22
Febensamin	-24.13	54.99	-58.36	38.51	40.93	-53.15	-48.58	-64.50	-67.62	-59.29	-58.51	-60.97
Hiproheptine hydrochloride	-87.37	-52.98	-83.71	-52.26	-49.21	-88.11	-0.10	-71.90	-88.18	-40.81	-40.26	-82.14
Nibet	-90.69	-96.83	-97.48	-97.63	-97.54	-97.87	-97.95	-96.86	-93.24	-98.19	-98.20	-96.99
Acipimox	-60.18	-69.76	-65.44	-70.42	-69.24	-63.31	-60.85	-59.35	-61.24	-72.24	-72.34	-52.89

Anexo 3 b Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Normo-Level	-31.40	-81.90	74.83	48.00	48.69	21.91	-28.37	-13.41	-21.68	-63.67	-63.94	4.40
Tibric acid	0.66	-57.80	-45.82	12.44	16.90	-58.42	18.33	-51.48	-53.68	-6.31	-5.26	-14.16
Urefibrate	51.92	-45.88	50.00	17.22	21.44	38.59	34.81	19.44	46.93	18.72	18.39	72.53
Melperone	33.24	71.77	47.67	61.05	62.33	15.80	8.87	-48.01	-44.39	-46.61	-48.20	-20.54
Perhidro,1,2,4,tiadiazine 1,1dioxide	-90.63	-71.35	-89.13	-85.56	-84.85	-87.85	-97.37	-98.14	-98.35	-96.87	-96.82	-98.07
2,cloro-4nitro fenol	-24.31	-67.14	-43.76	-48.22	-45.23	-41.49	-30.82	-40.54	-17.58	-40.39	-40.50	0.67
2-amino-5-(5 nitro-2-furil)1,3,4 tiadazole	-91.15	-92.36	-95.21	-89.57	-88.72	-91.39	-83.85	-71.92	-78.20	-81.43	-81.64	-65.79
5-nitro-2-firfurilmetil eter	-49.50	-71.65	-48.92	-34.01	-32.27	-56.95	-69.41	-58.07	-52.91	-64.63	-64.55	-61.88
3,5 dibromosalicylc amide	-76.08	-91.70	-75.33	-79.46	-78.43	-88.24	-69.74	-77.48	-61.55	-39.80	-40.31	-90.62
Guanazole	-98.59	-95.55	-99.63	-99.47	-99.48	-99.38	-99.61	-99.77	-99.69	-99.64	-99.66	-99.83
Hadacidin	-90.83	-87.31	-91.52	-95.55	-95.40	-93.45	-95.73	-90.50	-89.81	-95.77	-95.83	-91.06
Norgamem	-88.72	-71.06	-81.64	-89.02	-89.13	-87.30	-95.48	-96.91	-97.53	-94.94	-94.94	-92.40
Tegafun	-66.94	-60.64	-66.46	-80.89	-81.36	-85.50	-87.22	-93.42	-91.51	-92.71	-93.01	-88.14
Azapicyl	-41.39	-47.83	-7.39	-56.29	-56.02	-33.36	-39.82	-27.99	-29.17	-39.54	-39.73	-22.79
Azatepa	-96.63	-42.93	-93.62	-78.41	-77.31	-84.04	-92.29	-96.26	-98.23	-85.24	-84.68	-84.94
Ida	-87.16	-62.62	-88.03	-91.83	-91.60	-91.98	-94.32	-94.66	-95.18	-94.14	-94.14	-88.70
Glucin	-98.74	-96.82	-99.34	-99.12	-99.07	-99.17	-98.62	-96.28	-98.09	-98.30	-98.31	-98.07
Dihydroxyacetone	-85.45	-80.42	-73.65	-89.51	-89.14	-90.42	-90.57	-88.20	-86.54	-86.46	-86.53	-88.83
Suosan	-62.50	-59.92	-52.00	-85.68	-85.36	-58.47	-62.36	-41.92	-29.57	-60.49	-61.33	-42.99
Mecysteine	-94.68	-95.20	-98.57	-95.49	-95.26	-97.83	-97.90	-96.74	-96.32	-94.19	-94.14	-96.22
Tuaminoheptane	-88.44	-62.68	-90.98	-74.12	-72.79	-92.07	-42.51	-68.84	-80.91	-42.11	-41.92	-77.02
Tyrosam	4.03	28.26	-3.59	-13.12	-11.44	-11.52	-2.02	-5.84	0.72	22.95	22.76	-13.86
Isopropylmethoxamine	-24.54	-33.72	-37.36	6.71	8.18	-29.86	-6.14	-15.18	-9.59	6.13	6.30	-41.69
Meprobamate	-95.24	-87.71	-96.10	-94.08	-93.73	-95.09	-91.50	-88.21	-92.32	-88.28	-88.61	-91.93
Promoxolane	-71.44	-2.73	-26.60	-32.37	-29.95	-45.70	-43.15	-72.21	-85.55	-51.85	-51.70	-78.39
Tartrate	-98.47	-63.30	-90.74	-87.08	-87.16	-89.69	-96.07	-65.87	-81.18	-92.48	-92.55	-80.61
Nafomine	94.23	85.54	94.18	95.53	95.72	95.04	90.70	90.93	92.20	95.44	95.47	88.95
Methacholine chloride	-83.72	-84.69	-75.63	-88.48	-88.12	-82.13	-92.17	-91.76	-86.10	-95.63	-95.62	-92.26
Eseridine	20.55	-43.19	-14.98	15.19	17.62	30.74	-51.78	-4.45	-7.10	-27.29	-27.17	-12.98
Isalon Diwag	-38.07	72.40	12.85	-16.01	-14.42	13.64	8.04	47.30	55.75	-2.47	-1.98	37.55

Anexo 3 b Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Detenerol hydrochloride	-41.74	-13.80	-51.82	-58.57	-57.24	-69.82	-2.05	-29.66	-32.49	-12.03	-12.43	-50.90
Norfeprine	-36.87	17.48	-37.10	-60.09	-59.08	-48.45	-39.94	-40.73	-29.45	-21.47	-22.19	-53.27
Oxidopamine	-69.55	-26.68	-75.49	-88.99	-88.61	-82.49	-57.37	-49.62	-42.56	-34.19	-35.31	-71.99
Pulsoton	-2.79	18.96	-17.54	-21.06	-19.35	-25.30	16.98	-16.43	-16.06	20.09	19.74	-29.31
Corbadrine	-70.34	-11.39	-76.21	-88.70	-88.34	-83.28	-49.57	-64.55	-55.74	-52.28	-53.39	-78.42
Etilefrine	-29.51	45.56	-4.42	-12.64	-10.88	-24.34	-20.24	-8.87	-7.65	0.66	0.44	-32.64
Propylhexedrine	-56.60	-13.75	-72.31	-11.73	-7.93	-69.20	-51.04	-69.02	-72.46	-55.56	-54.89	-66.18
AMT	68.58	61.50	39.32	58.14	58.97	49.42	58.01	21.19	20.27	67.05	67.16	18.54
Prostaglandin F1alpha	-65.37	77.26	-51.07	-49.16	-46.68	-81.13	21.73	31.67	21.46	28.97	28.24	-3.65
Carazolol	63.05	68.73	70.35	-41.95	-41.10	60.67	89.79	79.91	77.22	90.48	90.53	65.97
Bufetolol hydrochloride	-6.08	62.63	35.26	11.18	13.01	6.91	47.53	-28.42	-59.63	7.74	7.73	-66.57
Nafetolol	65.94	82.91	72.27	57.60	59.43	62.86	72.09	31.93	6.94	48.96	48.82	-6.07
Talinolol	-18.81	59.44	-28.99	-1.02	0.60	-40.21	29.62	-58.56	-77.16	-12.45	-13.16	-78.55
Iodofenphos	-95.76	-99.24	-98.94	-78.99	-77.29	-98.40	-96.72	-93.57	-91.06	-76.60	-75.53	-88.60
Xanthine	-92.57	-92.39	-96.53	-95.30	-95.14	-94.57	-95.22	-96.90	-97.30	-95.20	-95.25	-95.20
Tiopronin	-94.93	-90.38	-95.40	-95.57	-95.24	-95.37	-96.98	-95.98	-97.63	-95.01	-94.94	-97.22
Magnesii metioglicas	-98.51	-90.80	-97.82	-98.87	-98.79	-98.02	-99.44	-97.62	-99.47	-98.91	-98.89	-97.42
Thioctamide	-70.97	-61.58	19.00	-61.15	-62.52	-56.21	-79.68	-78.13	-80.33	-69.84	-69.04	-5.07
Bietamiverine	35.62	93.25	82.49	71.03	71.34	79.43	64.06	79.24	77.94	63.02	63.62	81.03
Pinaverium	78.35	86.83	86.68	98.87	98.93	89.88	36.76	26.56	58.35	50.73	51.92	32.19
Fludalanine	-89.37	-86.04	-94.20	-96.14	-96.05	-97.14	-94.23	-95.94	-93.96	-95.09	-95.25	-95.58
Arsylen	-85.47	-53.90	-74.02	-90.86	-92.73	-73.57	-89.55	-77.30	-73.61	-90.79	-91.97	-89.38
Fosmidomycin sodium	-96.22	-83.08	-97.68	-97.65	-97.67	-97.52	-98.54	-94.37	-96.79	-98.10	-98.12	-98.15
Fluoramphenicol	-46.44	17.65	-7.65	-68.35	-69.61	-68.88	-67.97	-72.03	-42.82	-70.26	-71.98	-76.22
Nitrofurylather	-49.50	-71.65	-48.92	-34.01	-32.27	-56.95	-69.41	-58.07	-52.91	-64.63	-64.55	-61.88
Parabortine	-13.35	-41.15	-29.39	-32.08	-29.95	6.51	8.67	45.79	56.84	27.46	27.06	51.14



Anexo 4: Compuestos Sintetizados en los diferentes Laboratorios.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
001 Va1-11	-6.31	-82.53	-46.50	-34.67	-32.23	-34.35	-98.50	-79.06	99.74	-96.33	-96.49	99.92
002 Va1-13	34.91	-24.56	15.01	-3.52	-2.65	13.30	-90.22	-35.59	99.99	-83.00	-83.62	100.00
003 Va1-15	95.71	65.47	92.26	89.20	89.75	95.36	-83.52	5.57	100.00	-67.99	-69.01	100.00
004 Va1-31	77.65	80.61	85.08	86.77	87.08	88.31	-68.69	-9.71	99.99	-69.64	-70.89	100.00
005 Va1-33	82.96	92.57	90.46	88.26	88.39	92.47	-39.08	-0.49	99.98	-33.93	-34.91	99.99
006 Va2-10	45.92	-16.54	-8.82	65.24	65.57	0.04	-91.98	-37.25	99.97	-85.72	-86.32	99.99
007 Va2-17	93.16	77.35	87.68	91.32	91.85	93.67	-82.69	17.17	100.00	-64.68	-66.00	100.00
008 Va2-25	73.27	66.66	79.42	82.55	83.03	84.78	-71.59	-16.98	99.98	-72.29	-73.39	100.00
009 Va2-26	79.83	87.63	87.56	84.53	84.76	90.91	-43.82	-7.88	99.96	-38.58	-39.44	99.99
010 Va2-27	97.96	77.93	95.51	94.42	94.68	97.53	-55.13	25.07	100.00	-50.92	-52.58	100.00
011 Va2-38	59.92	-29.78	-29.13	65.62	66.76	-24.39	-69.38	0.98	99.99	-61.18	-62.63	100.00
012 Va3-1f	85.84	35.04	87.49	88.87	87.93	81.17	-83.79	-13.37	100.00	-66.74	-68.20	100.00
013 Va3-3c	87.10	92.82	93.27	89.31	89.55	94.11	-33.18	3.98	99.98	-20.51	-20.90	99.99
014 Va3-3f	83.16	84.66	91.37	88.49	88.79	92.54	-64.93	-5.27	99.99	-61.38	-62.46	100.00
015 Va3-8a	99.85	98.63	99.76	99.47	99.49	99.83	33.43	63.60	100.00	45.60	45.36	100.00
016 Va3-8b	99.75	95.62	99.57	99.16	99.20	99.69	-8.13	57.76	100.00	-1.44	-3.08	100.00
017 Va4-6b	97.41	71.14	97.13	97.70	97.65	97.26	-77.97	13.37	100.00	-59.60	-61.24	100.00
018 Va4-10	99.14	91.90	97.94	97.82	97.93	99.33	-84.40	74.33	100.00	-68.92	-71.63	100.00
019 Va4-18	95.34	78.73	90.30	87.41	87.88	95.22	-50.96	8.96	100.00	-42.53	-43.70	100.00
020 Va5-5b	91.22	63.62	89.08	72.41	71.50	89.46	-78.68	17.25	100.00	-73.13	-75.40	100.00
021 Va5-6	81.60	44.79	71.70	74.77	75.68	82.59	-80.68	4.96	100.00	-74.14	-75.40	100.00
022 Va5-9a	94.65	71.14	85.22	87.54	88.15	90.25	-58.07	23.12	100.00	-49.47	-51.15	100.00
023 Va5-10	85.17	44.10	73.62	69.42	70.34	81.82	-77.39	1.71	100.00	-73.80	-75.05	100.00
024 Va5-13h	95.48	63.69	85.82	89.83	90.39	92.54	-72.22	11.00	100.00	-64.20	-65.55	100.00
025 Va5-13i	95.19	63.39	85.59	88.47	89.08	92.44	-72.22	10.96	100.00	-64.05	-65.41	100.00
026 Va5-14g	99.84	97.72	99.29	99.63	99.66	99.65	2.06	79.02	100.00	18.01	15.81	100.00
027 Va5-14j	94.55	56.07	91.59	86.14	85.55	93.86	-84.42	0.46	100.00	-81.41	-83.08	100.00
028 Va5-15c	84.81	32.11	80.10	81.75	83.37	89.30	-84.04	-3.78	100.00	-71.51	-72.47	100.00
029 Va6-5b	42.65	9.65	50.42	8.72	9.17	23.74	-81.58	-9.67	99.99	-81.20	-82.86	100.00
030 Va6-5d	98.95	74.55	98.88	95.03	95.03	98.81	-61.20	37.41	100.00	-61.00	-64.07	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
031 Va6-6b	96.19	95.74	97.94	97.12	97.18	98.53	-57.96	26.28	100.00	-56.81	-58.44	100.00
032 Va6-9a	61.26	56.78	73.49	84.54	85.05	72.67	-75.24	-2.75	99.99	-68.11	-69.32	99.99
033 Va6-10a	33.46	26.75	47.43	68.38	69.14	40.74	-85.63	-11.77	99.99	-77.48	-78.69	100.00
034 Va6-17b	99.99	99.90	99.98	99.97	99.97	99.99	-35.15	96.64	100.00	17.06	12.16	100.00
035 Va6-22	16.95	-55.43	-11.38	-15.28	-12.62	0.45	-94.21	-56.34	99.88	-91.88	-92.31	99.96
036 Vax-2	33.24	49.51	23.87	64.59	65.11	34.08	-90.86	-27.84	99.99	-84.65	-85.34	100.00
037 Vax-6	21.04	-31.32	-6.22	-19.68	-17.92	-8.14	-92.53	-35.87	99.99	-86.19	-86.74	100.00
038 Vax-7	16.30	-14.56	7.90	-20.69	-19.60	-27.05	-88.45	-21.53	99.98	-87.27	-88.46	99.99
039 Vax-12	47.47	69.45	67.60	65.51	66.11	73.43	-81.64	-15.46	99.98	-76.76	-77.77	100.00
040 Vax-13	-9.17	-71.76	-39.41	-43.62	-41.99	-19.01	-98.19	-75.47	99.75	-96.66	-96.83	99.93
041 Vax-14	1.23	-57.51	-15.51	-17.95	-16.18	-4.41	-94.06	-62.04	99.64	-92.22	-92.59	99.91
042 Vax-16	35.19	-85.05	-83.49	-6.92	-3.17	-86.00	-88.33	-20.47	99.99	-81.16	-81.96	100.00
043 Vax-17	8.32	-67.00	-12.95	-14.12	-12.01	4.76	-96.30	-68.82	99.73	-94.82	-95.07	99.94
044 Vax-18	56.15	-82.19	-67.24	55.25	56.30	-68.63	-94.19	-40.34	99.99	-89.93	-90.38	100.00
045 Vax-20	54.21	32.75	54.03	50.35	51.53	63.20	-79.99	-23.84	99.97	-78.09	-79.04	99.99
046 Vax-21	60.47	53.40	63.32	63.49	64.33	70.55	-75.18	-14.13	99.98	-72.68	-73.83	100.00
047 Vax-22	97.68	84.54	95.70	93.94	94.18	97.31	-51.95	38.77	100.00	-41.92	-43.87	100.00
048 Vax-23	81.51	-17.31	52.73	-31.55	-33.10	46.74	-93.91	4.81	100.00	-89.55	-90.67	100.00
049 Vax-24	90.37	-25.05	28.58	54.68	56.33	41.44	-91.22	4.05	100.00	-83.17	-84.13	100.00
050 VAM1	99.78	91.13	99.27	99.71	99.72	99.86	-87.41	63.11	100.00	-80.63	-82.45	100.00
051 VA-M2	100.00	99.96	100.00	100.00	100.00	100.00	29.94	98.82	100.00	54.93	51.15	100.00
052 VAM4	99.70	85.48	98.64	99.56	99.58	99.75	-91.86	54.24	100.00	-85.25	-86.69	100.00
053 VA-M5	100.00	99.96	100.00	100.00	100.00	100.00	29.95	98.80	100.00	54.67	50.87	100.00
054 VAM6	99.14	90.56	97.64	97.76	97.88	99.21	-84.40	73.84	100.00	-69.11	-71.81	100.00
055 VAM7	99.70	84.97	98.60	99.56	99.58	99.74	-91.86	54.62	100.00	-85.30	-86.74	100.00
056 VA-M8	100.00	99.97	100.00	100.00	100.00	100.00	32.13	99.03	100.00	62.96	59.12	100.00
057 VAM9	99.11	89.42	97.35	97.56	97.69	99.08	-84.41	73.33	100.00	-69.39	-72.06	100.00
058 VAM10	99.99	99.58	99.98	99.99	99.99	100.00	-72.88	89.02	100.00	-46.75	-50.91	100.00
059 VA-M11	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	74.55	99.76	100.00	87.92	86.68	100.00
060 VAM12	99.98	99.73	99.96	99.93	99.94	99.99	-52.34	94.28	100.00	-9.14	-14.37	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
061 VAM13	99.05	66.79	97.78	98.88	98.90	99.50	-95.67	40.49	100.00	-92.83	-93.63	100.00
062 VA-M14	100.00	99.90	100.00	99.99	99.99	100.00	-1.64	98.04	100.00	10.23	4.32	100.00
063 VAM15	97.37	77.65	96.17	94.30	94.50	98.45	-91.55	64.63	100.00	-84.27	-85.92	100.00
064 VAM16	94.44	68.71	92.10	97.75	97.82	98.11	-96.26	9.02	100.00	-94.03	-94.65	100.00
065 VAM17	84.72	78.31	86.32	87.90	88.34	94.01	-92.68	40.52	100.00	-86.81	-88.09	100.00
066 VAM18	95.50	76.96	93.22	98.53	98.57	98.31	-95.26	18.92	100.00	-92.39	-93.17	100.00
067 VAM19	87.37	84.13	88.10	91.81	92.08	94.56	-90.76	48.60	100.00	-83.35	-84.94	100.00
068 VAM20	96.32	78.01	92.49	98.99	99.01	97.97	-93.99	28.46	100.00	-90.31	-91.30	100.00
069 VAM21	89.49	84.70	86.70	94.19	94.37	93.41	-88.37	55.95	100.00	-79.08	-81.03	100.00
070 VAM22	99.65	85.05	98.33	98.23	98.33	99.54	-91.49	56.68	100.00	-85.38	-86.78	100.00
071 VAM23	100.00	99.96	100.00	100.00	100.00	100.00	32.36	98.87	100.00	56.37	52.75	100.00
072 VAM24	99.64	82.57	98.07	98.07	98.17	99.46	-91.49	55.94	100.00	-85.48	-86.87	100.00
073 VAM25	99.64	81.96	98.01	98.02	98.13	99.44	-91.49	56.32	100.00	-85.53	-86.92	100.00
074 VAM2-1	28.69	61.35	40.23	51.02	52.19	44.98	-81.95	12.38	100.00	-74.31	-75.71	100.00
075 VAM2-2	29.96	70.40	44.24	56.76	57.88	48.36	-77.55	22.18	100.00	-68.13	-69.80	100.00
076 VAM2-3	31.59	75.76	44.79	62.32	63.40	48.24	-72.23	31.57	100.00	-60.78	-62.75	100.00
077 VAM2-4	97.29	96.44	97.07	98.01	98.06	97.89	-56.00	65.87	100.00	-33.17	-35.92	100.00
078 VAM2-5	33.69	50.05	41.77	52.38	53.79	51.35	-88.49	0.57	100.00	-82.36	-83.37	100.00
079 VAM2-6	34.83	61.08	45.70	57.94	59.28	54.44	-85.55	10.65	100.00	-77.87	-79.10	100.00
080 VAM2-7	36.34	67.80	46.23	63.35	64.61	54.32	-81.94	20.52	100.00	-72.40	-73.88	100.00
081 VAM2-8	97.65	95.15	97.20	98.18	98.25	98.24	-70.41	58.62	100.00	-50.45	-52.75	100.00
082 VA7-34	47.52	-24.22	-1.10	62.44	62.53	-6.72	-92.66	-38.90	99.98	-88.20	-88.72	100.00
083 VA7-35	48.93	-77.41	-69.67	46.01	47.00	-74.24	-90.73	-29.96	99.99	-85.05	-85.70	100.00
084 VA7-37	94.78	87.82	94.73	94.77	95.02	96.30	-80.12	28.42	100.00	-62.90	-64.33	100.00
085 VA7-38	95.47	93.39	97.34	98.24	98.31	97.91	-70.64	46.71	100.00	-59.32	-61.26	100.00
086 VA7-68	53.21	-37.52	2.31	66.12	66.39	3.28	-95.42	-48.49	99.98	-92.10	-92.46	100.00
087 VA7-37	44.78	-88.90	-82.76	2.12	6.08	-83.52	-92.65	-31.52	100.00	-87.22	-87.78	100.00
088 VA7-71	95.34	83.03	94.76	95.24	95.51	96.77	-87.28	17.19	100.00	-73.99	-75.07	100.00
089 VA5-5a	93.41	71.54	84.05	89.89	90.45	90.68	-63.59	26.17	100.00	-50.03	-51.75	100.00
090 VA5-5c	83.77	25.47	75.88	77.06	79.06	86.99	-85.87	2.15	100.00	-71.03	-72.01	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
091 VA5-5e	93.75	86.87	93.78	78.03	77.05	94.01	-56.06	26.07	100.00	-40.08	-43.14	100.00
092 VA5-8pre	99.61	98.12	99.23	99.14	99.20	99.65	-36.24	77.22	100.00	-7.48	-10.34	100.00
093 VA5-8	82.16	58.90	69.31	55.62	57.62	80.13	-81.83	20.16	100.00	-67.12	-68.71	100.00
094 VA5-12b	94.96	60.38	93.27	96.64	96.42	96.75	-86.16	15.27	100.00	-71.38	-73.23	100.00
095 G-0	7.02	-8.06	26.97	12.05	13.83	24.61	-77.98	-54.14	94.06	-81.28	-81.69	97.39
096 G-1	-85.38	-93.96	-78.70	-54.24	-51.41	-90.90	-99.74	-83.66	99.10	-93.59	-93.74	98.44
097 MBr 1 Cadena	-63.39	-70.93	-64.15	-25.36	-21.94	-69.01	-97.81	-74.00	97.65	-89.12	-89.37	97.97
098 MBr 2 Anillo	-26.14	-66.52	10.79	-14.60	-12.68	-28.48	-97.17	-69.89	97.70	-88.77	-89.03	98.00
099 UC-244	22.12	-28.03	24.27	30.32	32.70	21.24	-73.57	-50.77	97.50	-78.87	-79.34	98.87
100 UC-245	-35.17	-80.90	-3.91	-3.30	-0.37	-41.78	-96.52	-67.44	99.04	-87.26	-87.56	99.14
101 AG03	99.65	96.24	99.00	98.98	99.02	99.71	-72.68	51.84	100.00	-30.66	-32.72	100.00
102 Ago4	99.21	62.68	88.35	89.14	89.40	96.00	-94.80	33.28	100.00	-75.51	-76.88	100.00
103 Gna05	96.51	79.89	79.74	80.84	81.09	85.03	-73.52	34.78	100.00	-39.25	-40.77	100.00
104 Ang5901	98.89	97.52	98.27	97.98	98.04	98.91	-5.73	51.50	100.00	24.10	23.33	100.00
105 MJV60B	100.00	99.89	99.99	100.00	100.00	99.96	-65.29	93.89	100.00	-57.65	-66.12	100.00
106 BSP226C	100.00	98.93	99.89	100.00	100.00	99.52	-90.86	89.96	100.00	-81.17	-85.46	100.00
107 JSR137B	100.00	99.96	100.00	99.99	99.99	100.00	57.39	96.17	100.00	67.68	66.38	100.00
108 JSR165A	99.99	99.98	100.00	99.99	99.99	100.00	-24.26	97.73	100.00	41.62	38.48	100.00
109 JDR171D	99.98	99.88	99.96	99.90	99.90	99.99	60.29	92.69	100.00	76.24	75.51	100.00
110 CRIS44	99.99	99.98	99.99	99.98	99.99	99.99	86.63	94.61	100.00	91.27	91.26	100.00
111 CRIS 46	97.94	99.15	97.86	98.14	98.20	98.44	5.12	78.24	100.00	31.93	30.62	100.00
112 CRIS 47	96.70	98.59	97.65	97.24	97.28	98.19	-52.87	67.11	100.00	-26.06	-28.01	100.00
113 CRIS 48	97.92	99.15	97.47	97.97	98.03	98.27	4.94	77.65	100.00	31.93	30.62	100.00
114 CRIS 49	96.68	98.59	97.22	96.99	97.03	97.99	-52.99	66.28	100.00	-26.06	-28.01	100.00
115 CRIS 105	99.97	99.85	99.93	99.89	99.89	99.97	64.77	87.86	100.00	80.03	79.90	100.00
116 CRIS 109	99.98	99.77	99.93	99.90	99.90	99.97	68.43	87.56	100.00	81.38	81.26	100.00
117 CRIS 110	99.97	99.77	99.94	99.88	99.89	99.97	70.44	87.99	100.00	82.14	82.01	100.00
118 CRIS 111	99.96	99.56	99.87	99.87	99.88	99.95	19.73	81.96	100.00	55.48	54.75	100.00
119 CRIS 112	99.96	99.57	99.88	99.85	99.85	99.95	23.43	82.55	100.00	57.06	56.31	100.00
120 CRIS 116	99.97	99.49	99.92	99.86	99.87	99.96	23.16	80.48	100.00	63.91	63.88	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
121 CRIS 119	99.97	99.50	99.93	99.84	99.84	99.96	26.80	81.12	100.00	65.26	65.20	100.00
122 CRIS 130	99.97	99.50	99.91	99.85	99.85	99.96	22.99	79.94	100.00	63.91	63.88	100.00
123 CRIS 131	99.99	99.61	99.98	99.97	99.97	99.99	30.90	79.32	100.00	54.16	53.53	100.00
124 CRIS 135	99.97	99.86	99.92	99.87	99.88	99.97	64.67	87.51	100.00	80.03	79.90	100.00
125 CRIS 140	99.98	99.77	99.92	99.89	99.90	99.97	68.34	87.21	100.00	81.38	81.26	100.00
126 CRIS 135	99.96	99.57	99.85	99.86	99.86	99.95	19.56	81.46	100.00	55.48	54.75	100.00
127 CRIS 142	100.00	99.90	99.99	99.97	99.98	100.00	71.18	86.02	100.00	79.36	79.28	100.00
128 CRIS 143	100.00	99.90	99.99	99.98	99.98	100.00	69.14	85.35	100.00	78.43	78.37	100.00
129 CRIS 147	100.00	99.90	99.99	99.98	99.98	100.00	69.23	85.75	100.00	78.43	78.37	100.00
130 CRIS 148	100.00	99.81	99.99	99.98	99.98	100.00	74.28	85.69	100.00	80.73	80.66	100.00
131 CRIS 149	100.00	99.81	99.99	99.98	99.98	100.00	72.42	84.99	100.00	79.85	79.80	100.00
132 CRIS 153	100.00	99.58	99.99	99.97	99.97	99.99	34.10	77.65	100.00	62.77	62.84	100.00
133 Fer 10	61.05	82.28	49.63	77.10	77.90	67.33	-81.93	1.03	99.98	-61.63	-62.64	99.99
134 Fer 16	93.55	97.40	91.01	95.62	95.78	93.39	-32.89	47.27	100.00	13.34	12.68	100.00
135 Fer 19	94.62	97.27	87.17	95.88	96.03	89.35	-9.81	61.44	100.00	36.86	36.29	100.00
136 Fer 25	60.91	82.90	37.35	72.78	73.69	62.18	-82.04	-1.97	99.98	-61.65	-62.66	99.99
137 Fer 26	66.35	81.31	17.96	74.50	75.41	42.70	-72.35	18.07	99.99	-43.56	-44.87	100.00
138 Fer 29	85.64	92.06	77.70	88.45	88.72	87.91	-96.80	-6.91	100.00	-90.13	-90.56	100.00
139 Fer 32	99.45	98.45	99.50	98.66	98.69	99.69	18.66	56.39	100.00	33.00	32.60	100.00
140 Fer 33	99.49	98.35	99.26	98.70	98.75	99.63	14.64	53.07	100.00	30.95	30.60	100.00
141 SLA 32	92.63	97.38	96.67	96.23	96.35	97.41	-62.32	35.49	100.00	-26.55	-26.29	100.00
142 SLA 33	94.09	94.39	95.64	96.82	96.96	96.51	-58.13	34.83	100.00	-23.13	-22.87	100.00
143 AR 1	99.98	99.88	99.96	99.93	99.93	99.98	76.14	91.20	100.00	86.35	86.25	100.00
144 AR 2	99.98	99.88	99.94	99.94	99.94	99.98	74.38	90.62	100.00	85.75	85.66	100.00
145 AR 3	99.98	99.88	99.95	99.94	99.94	99.98	74.46	90.89	100.00	85.75	85.66	100.00
1	67.46	60.89	86.99	82.83	83.30	80.46	-70.83	-16.33	99.98	-73.02	-73.85	99.99
2	-60.09	-94.67	-83.92	-82.98	-82.25	-85.80	-98.35	-82.05	98.50	-97.30	-97.44	99.33
3	-41.56	-54.46	15.41	-39.29	-37.82	-28.73	-89.01	-52.61	98.49	-88.83	-89.22	99.43
4	87.95	63.96	83.02	71.86	73.15	67.42	-72.70	28.21	100.00	-67.20	-68.66	100.00
5	98.47	92.85	98.81	98.76	98.82	98.65	-51.06	52.90	100.00	-47.78	-49.56	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
6	49.08	-1.67	-13.89	53.38	55.44	-15.11	-76.04	-28.28	99.99	-65.87	-66.88	99.99
7	18.35	-45.67	-21.43	-15.60	-12.69	-14.48	-90.19	-60.12	99.87	-86.01	-86.48	99.92
8	-53.31	-46.66	-38.48	-61.59	-60.60	-55.59	-91.51	-57.47	98.30	-88.68	-89.10	99.36
9	4.65	31.45	51.42	-6.46	-4.36	28.73	-78.37	-20.18	99.95	-74.81	-75.60	99.97
10	99.62	89.88	99.13	99.72	99.71	99.31	-69.71	44.34	100.00	-46.52	-48.78	100.00
11	99.63	94.24	99.40	99.78	99.76	99.58	-69.79	43.32	100.00	-45.89	-48.16	100.00
12	93.30	75.05	89.19	76.13	75.42	77.66	-86.74	57.53	100.00	-55.09	-57.84	100.00
13	82.03	57.76	70.69	26.35	24.87	39.58	-93.88	51.85	100.00	-70.56	-72.82	100.00
14	99.82	97.73	99.83	99.76	99.74	99.79	-0.22	65.20	100.00	9.61	7.45	100.00
15	98.42	86.87	95.74	95.83	96.05	96.31	-60.17	23.53	100.00	-35.39	-36.49	100.00
16	97.44	71.84	89.05	94.25	94.57	92.49	-85.60	-1.15	100.00	-67.86	-68.89	100.00
17	12.86	-71.48	-14.17	-27.56	-26.34	-9.22	-98.09	-61.06	99.97	-95.90	-96.14	99.99
0018a	89.55	88.31	93.06	89.31	89.70	95.09	-70.31	18.02	100.00	-48.00	-49.19	100.00
19	96.07	96.33	98.90	98.36	98.38	97.68	-83.54	-4.75	100.00	-52.52	-53.23	100.00
20	-38.00	-41.31	-2.15	-40.80	-39.17	-35.77	-89.75	-56.06	98.46	-88.97	-89.35	99.41
21	-55.10	-46.06	-5.48	-43.59	-42.15	-45.75	-89.19	-52.09	97.56	-88.55	-88.94	98.98
22	-20.52	-44.74	72.91	14.61	15.82	35.47	-75.31	-56.74	96.22	-82.77	-83.11	98.46
23	-4.75	-32.60	63.05	16.82	18.04	35.84	-82.49	-56.88	97.69	-85.79	-86.14	99.13
24	-32.27	-28.98	12.36	19.52	20.77	8.27	-91.80	-64.99	97.91	-90.83	-91.10	98.98
0025a	-18.39	19.88	62.03	39.38	40.75	45.13	-66.90	-42.67	98.24	-72.88	-73.31	99.23
0026a	-39.41	11.79	44.68	23.47	25.13	20.92	-66.42	-41.30	97.76	-72.53	-72.97	98.97
0027a	6.27	-14.92	56.86	35.24	36.85	45.16	-69.98	-47.56	98.69	-75.09	-75.47	99.42
28	92.18	73.23	98.15	82.32	82.70	96.81	-50.72	15.53	100.00	-55.58	-56.65	100.00
29	94.40	96.76	96.72	96.67	96.91	97.04	17.72	60.48	100.00	30.15	30.06	100.00
30	97.80	99.20	98.87	99.13	99.21	99.26	35.76	66.79	100.00	48.41	48.54	100.00
0031a	18.35	27.59	58.04	54.54	55.84	55.72	-81.03	-39.19	99.81	-78.68	-79.22	99.93
0031c	-46.39	-61.68	-39.90	-57.62	-56.36	-52.68	-94.69	-64.86	98.73	-92.37	-92.66	99.58
32	-50.45	-35.14	-28.20	-10.24	-9.20	-25.08	-93.04	-64.77	97.69	-90.11	-90.42	98.89
0033a	26.21	-12.57	70.42	66.95	64.83	62.71	-70.26	-40.83	99.88	-64.77	-65.85	99.93
0033b	39.55	-46.49	73.26	42.89	45.26	61.99	-33.50	-35.26	99.85	-49.98	-50.23	99.89

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0033c	97.67	87.63	99.35	97.59	97.71	99.21	22.60	36.97	100.00	15.18	14.92	100.00
0034a	96.13	73.89	98.73	95.87	95.72	97.97	-18.38	3.63	99.99	-20.04	-20.75	99.99
0034b	96.62	58.94	98.67	96.36	96.24	97.83	-11.95	2.36	99.99	-16.29	-17.01	99.99
0035a	-41.51	3.09	33.76	20.64	22.70	10.30	-75.45	-53.12	95.96	-78.31	-78.69	98.41
0035b	-39.38	13.13	50.58	29.37	31.30	24.44	-66.77	-41.25	98.26	-72.84	-73.31	99.33
0035c	81.25	92.63	96.50	89.25	89.63	95.29	-22.45	29.78	99.99	-21.88	-22.77	100.00
36	-30.88	-26.72	17.45	-0.06	2.22	-7.45	-61.64	-57.00	91.18	-67.30	-67.49	94.57
37	-81.43	-60.26	-71.06	-20.14	-16.89	-68.43	-97.61	-75.64	98.29	-87.73	-87.94	98.49
38	96.91	97.85	99.43	99.34	99.38	99.08	-14.32	30.48	100.00	-3.77	-4.10	100.00
39	95.91	96.11	98.56	97.94	97.92	97.61	-83.84	-5.38	100.00	-56.75	-57.77	100.00
40	91.61	92.08	98.15	96.66	96.83	98.28	-1.91	12.26	100.00	-6.04	-6.59	100.00
41	69.89	89.27	95.71	88.90	89.44	95.11	-34.82	15.16	100.00	-25.30	-26.40	100.00
42	62.43	72.23	92.68	79.26	80.18	91.57	-54.11	-4.86	99.99	-47.73	-48.65	99.99
43	100.00	99.81	99.99	99.98	99.98	100.00	76.68	86.52	100.00	81.91	81.89	100.00
44	69.70	64.97	84.29	91.17	91.66	91.63	-51.40	-16.77	99.99	-47.26	-47.89	100.00
45	28.18	-24.12	52.79	27.16	30.24	54.30	-86.72	-52.21	99.95	-76.60	-76.81	99.97
46	67.76	67.87	88.86	81.05	81.63	76.40	-91.04	-34.97	99.99	-64.29	-64.85	99.98
47	4.92	64.95	70.86	51.84	52.77	65.04	-91.55	-27.49	99.97	-85.77	-86.40	99.98
48	-2.17	-67.52	-48.94	-21.69	-19.49	-38.15	-97.28	-60.96	99.93	-93.10	-93.42	99.93
49	-10.50	24.23	56.11	15.52	16.41	41.31	-67.88	-28.65	99.71	-67.76	-68.50	99.88
50	98.71	96.48	99.25	98.77	98.81	99.26	-12.87	31.81	100.00	-8.44	-9.00	100.00
51	-1.51	4.93	61.82	17.83	20.13	52.18	-75.79	-42.54	99.77	-74.25	-74.80	99.83
52	99.66	98.99	99.93	99.89	99.89	99.92	35.88	65.53	100.00	44.79	43.79	100.00
53	35.83	1.07	80.41	66.08	64.55	56.09	-73.15	-28.64	99.93	-76.41	-77.36	99.99
54	40.09	-34.86	47.64	73.79	74.50	51.85	-94.11	-53.20	99.94	-92.60	-92.93	99.97
55	71.42	34.00	93.26	87.06	87.51	86.51	-48.04	-17.75	99.96	-57.96	-58.63	99.97
56	44.43	69.35	81.02	80.15	80.74	81.42	-63.99	-34.30	99.52	-66.14	-66.61	99.77
58	96.29	95.37	97.45	90.96	91.24	97.22	-61.34	42.84	100.00	-34.10	-35.66	100.00
59	-14.99	-39.27	-8.59	-3.52	-1.99	-10.17	-93.41	-70.81	98.25	-90.03	-90.21	99.41
60	2.05	-3.64	29.05	33.33	34.20	20.06	-93.62	-68.40	99.21	-89.60	-89.80	99.65

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
61	-11.28	35.52	56.12	37.65	38.62	14.90	-94.25	-54.67	99.37	-83.39	-83.72	99.36
62	-83.64	-70.50	-82.14	-82.85	-82.42	-89.44	-97.92	-80.68	95.39	-93.02	-93.14	99.80
63	-30.47	-40.52	6.21	54.42	53.98	-4.42	-86.47	-55.04	99.50	-79.05	-79.27	99.98
64	99.71	96.94	99.30	99.63	99.64	99.40	-82.04	25.38	100.00	-32.40	-33.32	100.00
65	-47.22	-64.81	-36.08	-35.78	-34.19	-43.99	-81.38	-65.74	93.09	-84.52	-84.93	98.86
66	93.08	87.76	93.42	93.66	93.93	93.16	-29.86	26.85	100.00	-7.42	-8.31	99.99
67	82.30	81.73	96.56	96.99	96.81	93.79	-8.31	15.03	100.00	-4.78	-6.08	100.00
68	-41.02	16.38	45.19	13.88	15.18	9.85	-85.24	-43.03	98.65	-81.92	-82.41	99.17
69	12.93	-62.76	17.63	-0.31	2.82	10.75	-54.65	-57.81	97.87	-64.38	-64.54	98.86
70	-20.77	-74.10	-32.70	-43.97	-41.62	-40.23	-76.31	-72.62	80.33	-81.67	-81.87	92.92
0070a	-22.90	-63.12	-37.12	-31.95	-29.44	-35.23	-74.31	-72.90	72.06	-77.60	-77.70	85.55
0070b	91.40	81.07	90.50	90.86	91.25	92.38	-35.35	-12.60	99.90	-30.50	-30.66	99.92
71	-25.66	-76.46	-49.09	-57.24	-55.11	-49.59	-87.22	-70.13	96.91	-86.16	-86.47	98.85
0071a	-20.77	-74.10	-32.70	-43.97	-41.62	-40.23	-76.31	-72.62	80.33	-81.67	-81.87	92.92
72	97.57	85.15	99.04	93.41	93.53	98.81	-38.86	35.46	100.00	-42.11	-43.54	100.00
74	95.19	84.35	93.52	82.62	83.33	94.29	-63.00	18.15	100.00	-38.49	-39.67	100.00
75	93.69	93.02	96.73	95.46	95.61	97.25	-37.38	13.60	99.99	-34.05	-34.75	99.99
76	97.97	91.71	98.24	95.27	95.20	98.57	-29.18	52.23	100.00	-20.11	-22.20	100.00
77	98.53	95.59	99.56	96.93	96.97	99.61	-10.78	55.55	100.00	-15.25	-17.27	100.00
78	1.33	-47.59	-31.48	-31.49	-30.10	14.55	-94.75	-70.05	99.78	-92.19	-92.51	99.99
79	62.10	-39.26	-40.15	-16.51	-14.72	19.78	-96.57	-62.35	99.99	-89.62	-90.09	100.00
80	99.88	92.43	99.36	99.72	99.72	99.89	-88.00	35.46	100.00	-73.34	-74.95	100.00
0080a	100.00	99.46	99.97	99.99	99.99	99.99	-39.24	86.62	100.00	-2.68	-6.16	100.00
81	-45.13	-68.58	-46.47	-47.42	-46.13	-40.09	-96.80	-71.81	99.01	-94.54	-94.76	99.73
0081a	99.00	98.06	99.04	98.54	98.54	99.08	-16.53	71.87	100.00	-0.04	-2.08	100.00
0081b	81.22	78.29	88.99	85.50	85.63	90.41	-80.40	1.65	100.00	-70.61	-71.64	100.00
0081d	78.43	58.96	74.33	71.98	72.59	77.25	-80.62	-1.53	100.00	-72.00	-73.01	100.00
82	-75.00	-86.02	-82.88	-54.46	-51.17	-60.18	-98.14	-85.54	95.92	-96.44	-96.49	99.73
0082a	97.47	97.70	99.13	99.47	99.48	99.38	-39.22	54.86	100.00	-18.19	-18.89	100.00
0082b	54.66	47.46	64.80	84.49	85.35	81.13	-87.99	-31.95	99.98	-79.75	-80.04	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0082c	56.72	54.20	73.24	85.21	85.91	84.77	-87.96	-31.74	99.98	-79.95	-80.22	100.00
83	99.99	99.85	99.96	99.93	99.93	99.98	61.99	88.03	100.00	76.69	76.35	100.00
84	99.92	97.92	99.85	99.34	99.36	99.91	12.42	54.66	100.00	18.32	17.35	100.00
85	100.00	99.92	99.98	99.97	99.97	99.99	70.75	87.79	100.00	81.66	81.60	100.00
86	99.81	97.24	99.46	99.11	99.15	99.80	-47.67	47.42	100.00	-15.84	-17.19	100.00
0086a	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	88.10	98.22	100.00	92.84	92.67	100.00
0086b	99.99	99.91	99.98	99.97	99.97	99.99	40.59	89.29	100.00	63.13	62.34	100.00
0086c	99.99	99.91	99.98	99.97	99.97	99.99	40.59	89.29	100.00	63.13	62.34	100.00
87	97.34	70.92	91.54	84.36	84.88	96.74	-82.76	5.45	100.00	-72.26	-73.45	100.00
0087a	100.00	99.97	99.99	99.97	99.97	100.00	61.55	95.57	100.00	71.52	70.37	100.00
0087b	99.90	99.07	99.77	99.35	99.35	99.91	-22.73	75.05	100.00	-0.78	-3.20	100.00
0087c	99.90	99.07	99.77	99.35	99.35	99.91	-22.73	75.05	100.00	-0.78	-3.20	100.00
88	99.98	99.17	99.93	99.86	99.87	99.97	51.96	85.85	100.00	64.68	63.85	100.00
89	99.64	95.11	98.86	98.35	98.40	99.47	19.87	52.13	100.00	32.33	31.53	100.00
90	99.97	97.49	99.70	99.49	99.50	99.90	35.44	84.77	100.00	57.39	55.93	100.00
91	99.94	92.17	99.71	99.16	99.18	99.92	-69.93	67.16	100.00	-43.29	-46.13	100.00
92	99.99	98.64	99.89	99.77	99.78	99.97	23.50	83.87	100.00	52.21	50.87	100.00
93	99.93	98.26	99.84	99.44	99.46	99.91	11.85	50.72	100.00	17.97	17.16	100.00
94	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	94.96	99.68	100.00	98.20	98.13	100.00
96	92.22	86.85	85.22	83.12	83.35	93.34	-44.28	23.99	100.00	-25.87	-27.33	100.00
97	54.22	36.39	54.21	50.06	51.26	64.27	-65.94	-23.20	99.92	-64.56	-65.38	99.99
0097a	97.72	94.79	95.41	95.33	95.53	97.53	-20.18	48.02	100.00	-5.32	-6.64	100.00
98	24.75	38.88	18.03	26.38	27.57	44.83	-80.66	-33.31	99.77	-71.08	-71.86	99.97
99	18.29	11.09	53.38	58.18	56.51	42.60	-74.46	-30.31	99.89	-70.58	-71.94	100.00
0099a	93.28	91.20	87.84	95.82	95.63	90.88	-35.98	42.22	100.00	-7.96	-10.61	100.00
0099b	18.29	11.09	53.38	58.18	56.51	42.60	-74.46	-30.31	99.89	-70.58	-71.94	100.00
0099c	93.28	91.20	87.84	95.82	95.63	90.88	-35.98	42.22	100.00	-7.96	-10.61	100.00
100	54.31	28.25	55.88	42.97	44.10	69.06	-70.63	-29.24	99.92	-67.97	-68.81	99.99
0100a	97.47	94.73	93.10	95.55	95.70	97.07	-28.43	47.93	100.00	-3.01	-4.51	100.00
0100b	54.31	28.25	55.88	42.97	44.10	69.06	-70.63	-29.24	99.92	-67.97	-68.81	99.99

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
0100c	97.47	94.73	93.10	95.55	95.70	97.07	-28.43	47.93	100.00	-3.01	-4.51	100.00
101	50.47	18.21	52.15	44.26	45.13	74.27	-90.14	-52.02	99.95	-84.89	-85.41	99.99
0101a	99.89	99.22	99.60	99.52	99.53	99.86	5.68	80.61	100.00	34.85	33.36	100.00
0101b	96.48	88.33	95.38	91.97	92.06	97.85	-48.42	34.33	100.00	-33.27	-34.83	100.00
0101c	98.13	92.92	95.53	96.75	96.84	98.46	-71.34	17.94	100.00	-49.49	-50.84	100.00
102	34.67	17.83	81.79	78.90	77.83	77.64	-71.01	-16.82	99.98	-73.32	-74.86	100.00
0102a	99.87	99.42	99.69	99.86	99.85	99.84	27.01	84.12	100.00	45.14	42.55	100.00
0102b	96.63	92.42	97.88	98.42	98.32	98.25	-29.58	48.33	100.00	-22.01	-25.13	100.00
0102c	96.81	90.36	97.24	98.35	98.27	97.78	-29.63	48.40	100.00	-22.16	-25.28	100.00
103	65.55	33.98	82.89	69.58	70.14	88.95	-66.77	-15.67	99.99	-70.93	-72.01	100.00
0103a	99.95	99.66	99.83	99.85	99.85	99.95	34.63	86.10	100.00	48.98	47.41	100.00
0103b	98.55	94.76	98.09	97.55	97.58	99.21	-22.04	49.24	100.00	-17.21	-19.26	100.00
0103c	98.82	94.10	98.45	98.27	98.33	99.29	-21.77	53.71	100.00	-17.43	-19.49	100.00
104	49.45	6.71	39.09	25.88	27.38	53.69	-76.27	-29.65	99.94	-75.29	-76.11	99.99
0104a	33.27	12.39	14.64	16.88	18.38	36.71	-76.20	-23.62	99.94	-71.17	-72.12	99.99
0104b	97.43	90.06	95.01	93.13	93.27	97.18	-40.17	38.90	100.00	-27.88	-29.58	100.00
0104c	96.25	91.23	91.77	91.77	91.92	95.77	-40.03	44.27	100.00	-19.50	-21.28	100.00
105	-11.71	-24.67	32.46	45.03	47.03	34.18	-87.16	-53.96	99.70	-73.94	-73.87	99.96
106	59.10	0.34	24.98	29.53	31.79	61.37	-74.24	-34.49	99.96	-58.56	-58.89	99.99
0106a	98.73	94.59	96.99	97.19	97.30	98.93	-35.20	40.97	100.00	4.86	4.42	100.00
107	97.80	99.20	98.87	99.13	99.21	99.26	35.76	66.79	100.00	48.41	48.54	100.00
108	52.46	58.92	66.40	67.96	69.58	64.22	-17.13	-15.88	99.73	-23.89	-24.11	99.83
109	94.65	32.95	89.99	85.43	86.36	94.16	-72.67	2.76	100.00	-57.48	-57.88	100.00
0109a	99.73	97.47	99.70	99.39	99.43	99.86	-32.35	64.73	100.00	6.70	6.16	100.00
0109b	99.99	99.90	99.98	99.97	99.98	99.99	25.04	91.10	100.00	64.92	64.62	100.00
0109c	99.67	98.52	99.86	99.55	99.57	99.92	2.70	73.88	100.00	25.04	24.55	100.00
0109d	99.98	99.91	99.99	99.97	99.97	99.99	55.01	93.68	100.00	74.96	74.74	100.00
110	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	99.21	99.95	100.00	99.77	99.76	100.00
112	95.39	49.38	96.74	89.39	89.82	95.90	-61.44	-19.73	99.99	-50.67	-50.67	99.99
113	97.99	94.95	98.46	97.66	97.79	98.71	-30.02	47.00	100.00	-8.80	-9.24	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
114	99.99	99.32	99.96	99.91	99.91	99.99	37.72	83.41	100.00	61.20	60.46	100.00
115	83.52	36.87	76.22	52.15	54.96	73.33	-24.76	22.31	100.00	4.18	3.39	100.00
116	69.89	89.27	95.71	88.90	89.44	95.11	-34.82	15.16	100.00	-25.30	-26.40	100.00
117	92.25	91.74	98.16	96.84	97.00	98.25	-2.17	14.91	100.00	-4.90	-5.45	100.00
118	98.41	97.91	99.74	98.66	98.73	99.75	3.88	61.22	100.00	20.27	19.18	100.00
119	82.19	91.46	95.65	76.20	77.21	95.11	-33.36	45.46	100.00	-2.46	-3.60	100.00
121	55.33	2.88	65.46	47.69	50.01	70.96	-75.07	-33.13	99.98	-65.08	-65.79	99.98
122	62.43	72.23	92.68	79.26	80.18	91.57	-54.11	-4.86	99.99	-47.73	-48.65	99.99
123	66.16	43.47	87.68	77.45	78.42	81.57	-40.47	1.31	100.00	-37.77	-38.79	100.00
124	59.80	23.02	72.30	85.15	85.60	71.44	-84.83	-27.86	100.00	-76.52	-77.30	99.99
125	94.79	98.12	99.76	99.80	99.76	99.62	-28.66	47.76	100.00	14.79	11.06	100.00
126	72.37	35.53	91.30	64.46	66.08	86.59	-33.26	-5.71	99.99	-28.20	-28.78	99.99
127	98.33	93.57	99.07	98.08	98.14	98.16	-64.94	11.02	100.00	-13.38	-13.69	100.00
129	91.61	92.08	98.15	96.66	96.83	98.28	-1.91	12.26	100.00	-6.04	-6.59	100.00
131	89.76	83.29	87.18	76.40	77.43	87.48	-25.13	8.90	99.98	-8.23	-8.46	99.96
132	87.46	78.86	93.21	87.56	88.03	91.97	-18.31	-0.84	99.94	-22.25	-22.52	99.95
133	85.78	69.48	88.87	75.08	75.92	85.81	-53.28	-1.12	99.97	-44.32	-45.04	99.97
134	92.69	39.43	93.99	86.27	86.98	93.18	-58.29	-19.68	99.99	-46.86	-46.83	100.00
135	76.38	76.03	74.08	45.65	47.29	68.88	-61.65	3.06	99.96	-37.04	-37.78	99.93
136	99.36	98.73	99.19	98.44	98.51	99.24	5.24	69.38	100.00	33.36	32.66	100.00
137	53.79	76.72	85.14	82.82	83.63	82.45	-83.83	-18.02	99.98	-44.67	-44.96	99.97
138	90.64	59.44	91.06	89.41	89.75	92.12	-64.50	-15.90	99.98	-59.40	-60.03	99.98
139	94.01	77.34	95.47	91.33	91.68	94.92	-12.87	4.11	99.98	-16.93	-17.19	99.98
140	99.89	98.88	99.88	99.71	99.72	99.89	39.49	64.44	100.00	45.86	45.70	100.00
141	95.53	56.01	95.38	95.50	95.77	92.64	-89.66	16.44	100.00	-39.08	-39.46	100.00
142	98.44	98.81	99.63	99.03	99.05	99.71	-18.06	51.93	100.00	15.28	15.45	100.00
143	82.56	23.75	70.35	76.06	77.16	78.43	-87.43	-22.21	100.00	-78.32	-78.77	100.00
144	86.02	75.14	86.40	86.97	87.79	89.24	-65.26	-1.71	100.00	-52.24	-52.58	100.00
145	-6.31	-23.53	34.29	30.98	34.08	37.27	-91.41	-49.41	99.96	-85.58	-85.57	100.00
147	70.27	-1.65	64.23	69.13	70.39	70.62	-89.72	-30.75	100.00	-82.86	-83.23	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
148	75.28	61.83	83.39	82.29	83.33	85.15	-70.97	-10.86	99.99	-61.04	-61.35	100.00
149	95.36	62.30	96.17	95.86	96.11	93.88	-89.66	15.93	100.00	-38.78	-39.17	100.00
150	99.92	99.16	99.89	99.75	99.76	99.91	12.57	77.69	100.00	38.85	38.51	100.00
151	92.91	70.28	96.23	95.43	95.72	94.80	-89.70	17.02	100.00	-38.38	-38.77	100.00
152	84.42	71.34	92.42	88.57	89.17	93.25	-75.10	7.74	100.00	-57.59	-57.53	100.00
153	97.99	94.95	98.46	97.66	97.79	98.71	-30.02	47.00	100.00	-8.80	-9.24	100.00
154	98.66	96.07	99.45	98.61	98.66	99.56	-17.82	50.10	100.00	5.71	5.49	100.00
155	98.24	90.85	98.32	97.26	97.41	98.52	-23.92	47.29	100.00	-4.45	-4.89	100.00
156	97.31	79.75	96.38	95.06	95.26	97.27	-70.69	29.24	100.00	-50.96	-51.80	100.00
157	97.17	87.41	97.25	96.45	96.61	98.21	-70.77	28.07	100.00	-50.34	-51.18	100.00
158	98.33	86.35	97.67	97.04	97.22	97.75	-23.91	46.42	100.00	-5.17	-5.61	100.00
1a00	-77.84	-79.59	-82.58	-31.14	-85.90	-99.98	-96.58	-81.66	64.02	22.82	-95.08	95.54
1a01	-77.47	-87.71	-86.03	27.68	-86.06	-100.00	-98.27	-79.89	86.45	52.56	-96.37	97.82
1a02	-74.91	-89.02	-92.87	28.46	-87.26	-100.00	-98.41	-82.10	85.78	52.51	-96.53	97.63
1a03	-77.47	-87.71	-86.03	27.68	-86.06	-100.00	-98.27	-79.89	86.45	52.56	-96.37	97.82
1a04	-86.96	-90.58	-92.54	57.30	-91.80	-100.00	-99.20	-80.00	95.19	73.83	-97.38	98.88
1a05	-84.24	-90.24	-86.17	64.84	-88.76	-100.00	-99.13	-78.18	95.21	73.33	-97.32	98.93
1a06	-86.96	-90.58	-92.54	57.30	-91.80	-100.00	-99.20	-80.00	95.19	73.83	-97.38	98.88
1a07	-87.74	-91.25	-93.11	-38.33	-94.75	-100.00	-98.31	-82.86	70.63	40.52	-96.91	95.96
1a08	-85.51	-92.24	-95.45	-36.86	-96.12	-100.00	-98.47	-84.45	70.04	39.21	-97.14	95.70
1a09	-87.74	-91.25	-93.11	-38.33	-94.75	-100.00	-98.31	-82.86	70.63	40.52	-96.91	95.96
1a10	-95.80	-96.36	-98.74	-65.76	-99.28	-100.00	-99.26	-85.73	75.60	54.83	-98.20	96.10
1a11	-95.01	-96.03	-97.27	-50.22	-98.31	-100.00	-99.17	-84.16	75.79	56.31	-98.03	96.28
1a12	-95.80	-96.36	-98.74	-65.76	-99.28	-100.00	-99.26	-85.73	75.60	54.83	-98.20	96.10
1a13	-77.85	-94.32	-92.89	14.63	-87.88	-100.00	-98.80	-87.42	77.48	47.11	-97.94	97.48
1a14	-75.40	-94.58	-94.58	18.93	-88.81	-100.00	-98.91	-88.23	77.75	46.12	-98.08	97.38
1a15	-77.85	-94.32	-92.89	14.63	-87.88	-100.00	-98.80	-87.42	77.48	47.11	-97.94	97.48
1b00	-5.09	1.80	2.80	78.17	18.48	-99.59	-77.01	-23.23	99.92	75.54	-70.06	99.99
1b01	-16.96	-32.92	-13.89	86.99	-14.75	-99.92	-87.75	-18.36	99.97	87.10	-77.11	100.00
1b02	-14.35	-38.03	-46.02	86.36	-22.60	-99.94	-88.72	-24.48	99.97	87.08	-78.06	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
1b03	-16.96	-32.92	-13.89	86.99	-14.75	-99.92	-87.75	-18.36	99.97	87.10	-77.11	100.00
1b04	-33.43	-39.12	-38.75	94.45	-33.98	-99.98	-94.17	-18.64	99.99	93.54	-83.06	100.00
1b05	-32.00	-44.02	-14.33	94.16	-32.42	-99.97	-93.66	-13.92	99.99	93.40	-82.68	100.00
1b06	-33.43	-39.12	-38.75	94.45	-33.98	-99.98	-94.17	-18.64	99.99	93.54	-83.06	100.00
1b07	-44.88	-45.69	-45.46	62.71	-51.16	-99.95	-88.07	-26.72	99.94	82.84	-80.26	99.99
1b08	-39.42	-49.33	-60.12	62.29	-63.14	-99.96	-89.10	-31.56	99.94	82.34	-81.62	99.99
1b09	-44.88	-45.69	-45.46	62.71	-51.16	-99.95	-88.07	-26.72	99.94	82.84	-80.26	99.99
1b10	-77.24	-70.37	-85.88	27.52	-92.77	-99.99	-94.59	-35.67	99.95	87.85	-88.06	99.99
1b11	-74.93	-71.63	-74.08	44.19	-85.06	-99.99	-93.99	-30.65	99.95	88.33	-87.00	99.99
1b12	-77.24	-70.37	-85.88	27.52	-92.77	-99.99	-94.59	-35.67	99.95	87.85	-88.06	99.99
1b13	-19.86	-62.20	-44.64	83.04	-22.58	-99.98	-91.41	-41.43	99.96	85.23	-86.46	100.00
1b14	-16.87	-63.92	-55.79	83.38	-29.60	-99.98	-92.16	-44.32	99.96	84.88	-87.35	99.99
1b15	-19.86	-62.20	-44.64	83.04	-22.58	-99.98	-91.41	-41.43	99.96	85.23	-86.46	100.00
1c00	-19.34	-30.45	-26.61	89.88	0.04	-99.96	-92.99	-41.19	99.91	83.78	-88.23	99.99
1c01	-30.74	-58.45	-41.01	94.10	-32.49	-99.99	-96.42	-36.88	99.97	91.64	-91.22	100.00
1c02	-28.30	-62.10	-65.99	93.79	-39.63	-99.99	-96.71	-42.29	99.97	91.62	-91.62	99.99
1c03	-30.74	-58.45	-41.01	94.10	-32.49	-99.99	-96.42	-36.88	99.97	91.64	-91.22	100.00
1c04	-45.77	-62.62	-60.43	97.53	-49.62	-100.00	-98.33	-37.13	99.99	95.86	-93.64	100.00
1c05	-44.54	-66.22	-41.13	97.40	-48.25	-100.00	-98.19	-32.88	99.99	95.77	-93.48	100.00
1c06	-45.77	-62.62	-60.43	97.53	-49.62	-100.00	-98.33	-37.13	99.99	95.86	-93.64	100.00
1c07	-55.68	-67.61	-65.69	81.86	-63.62	-99.99	-96.51	-44.24	99.93	88.78	-92.51	99.99
1c08	-50.92	-70.01	-75.77	81.64	-73.07	-100.00	-96.83	-48.39	99.93	88.45	-93.06	99.99
1c09	-55.68	-67.61	-65.69	81.86	-63.62	-99.99	-96.51	-44.24	99.93	88.78	-92.51	99.99
1c10	-82.44	-83.31	-91.87	60.33	-94.97	-100.00	-98.46	-51.86	99.94	92.13	-95.59	99.99
1c11	-80.62	-84.14	-84.73	71.16	-89.47	-100.00	-98.28	-47.62	99.94	92.45	-95.18	99.99
1c12	-82.44	-83.31	-91.87	60.33	-94.97	-100.00	-98.46	-51.86	99.94	92.13	-95.59	99.99
1c13	-33.41	-78.38	-65.03	92.22	-39.52	-100.00	-97.52	-56.63	99.95	90.39	-94.97	99.99
1c14	-30.64	-79.43	-72.81	92.38	-45.74	-100.00	-97.74	-58.99	99.95	90.16	-95.32	99.99
1c15	-33.41	-78.38	-65.03	92.22	-39.52	-100.00	-97.52	-56.63	99.95	90.39	-94.97	99.99
1d00	0.88	-55.18	-25.50	87.63	0.54	-99.93	-97.72	-51.77	99.93	77.46	-84.25	99.98

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
1d01	-6.35	-75.52	-40.96	92.80	-31.75	-99.99	-98.85	-47.95	99.98	88.17	-88.19	99.99
1d02	-3.51	-77.92	-66.00	92.43	-38.91	-99.99	-98.94	-52.74	99.97	88.16	-88.71	99.99
1d03	-6.35	-75.52	-40.96	92.80	-31.75	-99.99	-98.85	-47.95	99.98	88.17	-88.19	99.99
1d04	-25.46	-78.56	-61.07	96.96	-49.05	-100.00	-99.47	-48.17	99.99	94.10	-91.40	100.00
1d05	-20.81	-80.70	-41.71	96.82	-47.54	-100.00	-99.42	-44.36	99.99	93.97	-91.20	100.00
1d06	-25.46	-78.56	-61.07	96.96	-49.05	-100.00	-99.47	-48.17	99.99	94.10	-91.40	100.00
1d07	-37.35	-81.29	-65.51	78.08	-63.26	-99.99	-98.88	-54.44	99.94	84.24	-89.90	99.99
1d08	-31.42	-82.83	-75.70	77.79	-72.82	-99.99	-98.98	-58.06	99.94	83.78	-90.63	99.99
1d09	-37.35	-81.29	-65.51	78.08	-63.26	-99.99	-98.88	-54.44	99.94	84.24	-89.90	99.99
1d10	-73.57	-90.87	-91.98	53.07	-94.93	-100.00	-99.51	-61.05	99.95	88.87	-94.02	99.99
1d11	-70.08	-91.29	-84.83	65.55	-89.36	-100.00	-99.45	-57.39	99.95	89.31	-93.47	99.99
1d12	-73.57	-90.87	-91.98	53.07	-94.93	-100.00	-99.51	-61.05	99.95	88.87	-94.02	99.99
1d13	-9.23	-87.90	-65.01	90.53	-38.86	-100.00	-99.21	-65.12	99.96	86.45	-93.19	99.99
1d14	-6.03	-88.53	-72.82	90.71	-45.09	-100.00	-99.28	-67.11	99.96	86.13	-93.65	99.99
1d15	-9.23	-87.90	-65.01	90.53	-38.86	-100.00	-99.21	-65.12	99.96	86.45	-93.19	99.99
1e00	-13.14	-8.56	-0.57	84.16	-17.94	-99.98	-90.79	-30.63	99.93	87.14	-89.00	100.00
1e01	-25.08	-41.22	-16.45	90.54	-48.19	-100.00	-95.27	-25.95	99.98	93.42	-91.80	100.00
1e02	-22.57	-45.89	-48.05	90.08	-54.14	-100.00	-95.66	-31.83	99.98	93.41	-92.17	100.00
1e03	-25.08	-41.22	-16.45	90.54	-48.19	-100.00	-95.27	-25.95	99.98	93.42	-91.80	100.00
1e04	-40.63	-46.37	-40.36	95.99	-62.48	-100.00	-97.79	-26.22	99.99	96.76	-94.06	100.00
1e05	-39.50	-51.08	-16.36	95.75	-61.58	-100.00	-97.60	-21.65	99.99	96.69	-93.92	100.00
1e06	-40.63	-46.37	-40.36	95.99	-62.48	-100.00	-97.79	-26.22	99.99	96.76	-94.06	100.00
1e07	-51.19	-53.06	-47.59	71.99	-73.51	-100.00	-95.39	-33.97	99.95	91.15	-93.01	100.00
1e08	-46.16	-56.28	-61.80	71.72	-80.65	-100.00	-95.81	-38.56	99.95	90.88	-93.52	100.00
1e09	-51.19	-53.06	-47.59	71.99	-73.51	-100.00	-95.39	-33.97	99.95	91.15	-93.01	100.00
1e10	-80.31	-74.65	-86.40	42.20	-96.54	-100.00	-97.96	-42.43	99.96	93.82	-95.89	100.00
1e11	-78.30	-75.86	-75.07	56.55	-92.72	-100.00	-97.72	-37.70	99.96	94.07	-95.51	100.00
1e12	-80.31	-74.65	-86.40	42.20	-96.54	-100.00	-97.96	-42.43	99.96	93.82	-95.89	100.00
1e13	-27.84	-67.70	-46.63	87.59	-54.18	-100.00	-96.72	-47.82	99.96	92.43	-95.31	100.00
1e14	-24.99	-69.21	-57.52	87.86	-59.24	-100.00	-97.01	-50.50	99.96	92.25	-95.63	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
1e15	-27.84	-67.70	-46.63	87.59	-54.18	-100.00	-96.72	-47.82	99.96	92.43	-95.31	100.00
2a00	-79.30	-90.53	-90.09	-2.95	-91.76	-100.00	-98.65	-82.61	90.99	57.97	-97.72	99.36
2a01	-85.08	-92.59	-89.97	47.85	-92.57	-100.00	-99.32	-80.92	96.93	76.65	-98.33	99.69
2a02	-84.87	-93.32	-94.49	44.87	-93.76	-100.00	-99.37	-82.98	96.76	76.75	-98.40	99.66
2a03	-88.40	-92.47	-91.44	39.94	-93.91	-100.00	-99.33	-81.50	96.94	76.53	-98.34	99.69
2a04	-91.46	-93.75	-93.58	74.91	-94.90	-100.00	-99.69	-80.97	98.94	88.00	-98.80	99.84
2a05	-92.32	-93.40	-90.52	74.68	-94.59	-100.00	-99.66	-79.91	98.96	87.61	-98.78	99.85
2a06	-93.27	-93.52	-94.45	72.20	-95.54	-100.00	-99.69	-81.56	98.95	87.89	-98.81	99.84
2a07	-91.10	-95.53	-95.79	-10.44	-96.89	-100.00	-99.34	-83.75	92.87	69.59	-98.58	99.43
2a08	-90.15	-95.65	-96.83	-9.98	-97.75	-100.00	-99.40	-85.22	92.69	69.04	-98.67	99.39
2a09	-92.69	-95.60	-96.34	-26.74	-97.92	-100.00	-99.35	-84.23	92.90	68.88	-98.62	99.43
2a10	-97.10	-97.88	-99.06	-36.08	-99.46	-100.00	-99.71	-86.44	94.19	78.16	-99.17	99.44
2a11	-97.14	-97.88	-98.44	-31.66	-99.19	-100.00	-99.68	-85.42	94.28	78.27	-99.12	99.48
2a12	-97.52	-97.86	-99.15	-44.34	-99.59	-100.00	-99.71	-86.83	94.23	77.54	-99.19	99.45
2a13	-85.37	-96.78	-95.17	38.60	-93.26	-100.00	-99.53	-88.09	94.69	73.50	-99.06	99.64
2a14	-84.94	-96.96	-96.10	39.34	-94.16	-100.00	-99.57	-88.82	94.75	73.08	-99.12	99.63
2a15	-88.53	-96.49	-95.35	28.75	-94.69	-100.00	-99.54	-88.45	94.70	72.99	-99.08	99.65
2b00	-8.27	-46.36	-37.17	76.85	-39.93	-99.99	-90.38	-26.35	99.98	88.84	-85.14	100.00
2b01	-25.19	-58.35	-39.02	90.20	-51.01	-100.00	-95.05	-21.54	99.99	94.30	-88.92	100.00
2b02	-25.13	-61.33	-61.69	89.36	-57.74	-100.00	-95.45	-27.45	99.99	94.32	-89.35	100.00
2b03	-28.98	-52.39	-40.70	91.00	-48.03	-100.00	-95.11	-23.16	99.99	94.26	-88.98	100.00
2b04	-43.54	-60.81	-54.15	96.57	-58.11	-100.00	-97.69	-21.67	100.00	97.20	-91.92	100.00
2b05	-45.30	-58.16	-37.17	96.81	-53.16	-100.00	-97.51	-18.79	100.00	97.11	-91.83	100.00
2b06	-47.08	-55.57	-55.94	97.07	-53.28	-100.00	-97.72	-23.33	100.00	97.18	-91.99	100.00
2b07	-49.77	-71.98	-68.79	70.74	-75.53	-100.00	-95.18	-29.76	99.99	92.34	-90.50	100.00
2b08	-45.90	-71.78	-75.09	70.61	-81.93	-100.00	-95.60	-34.38	99.99	92.18	-91.10	100.00
2b09	-52.47	-68.70	-69.36	66.75	-79.86	-100.00	-95.28	-31.23	99.99	92.14	-90.75	100.00
2b10	-79.86	-84.27	-91.47	54.75	-95.31	-100.00	-97.85	-38.38	99.99	94.70	-94.34	100.00
2b11	-78.56	-83.85	-85.91	62.94	-91.94	-100.00	-97.67	-35.02	99.99	94.73	-94.04	100.00
2b12	-80.12	-82.34	-91.53	56.53	-95.40	-100.00	-97.90	-39.71	99.99	94.53	-94.51	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
2b13	-27.91	-79.48	-65.35	87.65	-55.31	-100.00	-96.57	-44.13	99.99	93.44	-93.62	100.00
2b14	-26.71	-80.34	-71.07	87.71	-60.59	-100.00	-96.86	-46.82	99.99	93.32	-94.01	100.00
2b15	-31.24	-74.43	-62.61	88.27	-54.17	-100.00	-96.64	-45.43	99.99	93.30	-93.75	100.00
2c00	-24.90	-68.70	-60.12	88.45	-56.91	-100.00	-97.21	-43.92	99.98	92.79	-94.46	100.00
2c01	-40.49	-76.42	-61.37	95.28	-65.68	-100.00	-98.59	-39.71	99.99	96.35	-95.92	100.00
2c02	-40.45	-78.23	-77.05	94.86	-70.82	-100.00	-98.71	-44.87	99.99	96.37	-96.08	100.00
2c03	-43.86	-72.47	-62.45	95.67	-63.41	-100.00	-98.61	-41.13	99.99	96.33	-95.94	100.00
2c04	-56.42	-77.82	-71.91	98.37	-71.13	-100.00	-99.35	-39.82	100.00	98.22	-97.05	100.00
2c05	-57.91	-76.15	-59.78	98.49	-67.38	-100.00	-99.30	-37.26	100.00	98.16	-97.02	100.00
2c06	-59.38	-74.41	-73.05	98.61	-67.52	-100.00	-99.36	-41.28	100.00	98.20	-97.08	100.00
2c07	-61.50	-84.72	-81.68	85.17	-83.61	-100.00	-98.63	-46.86	99.99	95.08	-96.52	100.00
2c08	-58.29	-84.56	-85.57	85.09	-88.04	-100.00	-98.75	-50.77	99.98	94.98	-96.75	100.00
2c09	-63.69	-82.70	-81.97	82.96	-86.61	-100.00	-98.66	-48.11	99.99	94.95	-96.61	100.00
2c10	-85.23	-91.64	-95.23	75.97	-96.97	-100.00	-99.40	-54.12	99.99	96.61	-97.95	100.00
2c11	-84.23	-91.41	-92.01	80.83	-94.75	-100.00	-99.34	-51.32	99.99	96.63	-97.84	100.00
2c12	-85.41	-90.53	-95.24	77.06	-97.02	-100.00	-99.41	-55.22	99.99	96.51	-98.01	100.00
2c13	-42.89	-89.01	-79.46	94.01	-68.94	-100.00	-99.03	-58.83	99.99	95.79	-97.68	100.00
2c14	-41.84	-89.47	-83.06	94.04	-72.93	-100.00	-99.11	-61.01	99.99	95.72	-97.83	100.00
2c15	-45.80	-86.05	-77.59	94.32	-68.10	-100.00	-99.05	-59.89	99.99	95.70	-97.74	100.00
2d00	2.34	-81.72	-59.86	86.87	-53.93	-100.00	-99.11	-54.17	99.98	89.78	-92.50	100.00
2d01	-13.87	-86.59	-61.44	94.62	-63.12	-100.00	-99.55	-50.46	99.99	94.79	-94.46	100.00
2d02	-14.36	-87.71	-77.15	94.14	-68.55	-100.00	-99.59	-55.00	99.99	94.81	-94.68	100.00
2d03	-21.62	-84.31	-62.82	95.04	-60.82	-100.00	-99.56	-51.72	99.99	94.76	-94.49	100.00
2d04	-36.31	-87.56	-72.30	98.14	-68.94	-100.00	-99.79	-50.56	100.00	97.45	-95.99	100.00
2d05	-39.01	-86.59	-60.38	98.27	-65.01	-100.00	-99.78	-48.29	100.00	97.36	-95.95	100.00
2d06	-43.16	-85.62	-73.60	98.40	-65.19	-100.00	-99.80	-51.85	100.00	97.42	-96.03	100.00
2d07	-41.05	-91.46	-81.67	83.14	-82.29	-100.00	-99.56	-56.73	99.99	92.99	-95.27	100.00
2d08	-37.14	-91.40	-85.61	83.05	-87.07	-100.00	-99.60	-60.12	99.99	92.85	-95.58	100.00
2d09	-46.54	-90.37	-82.12	80.57	-85.58	-100.00	-99.57	-57.82	99.99	92.81	-95.40	100.00
2d10	-76.47	-95.45	-95.29	72.76	-96.72	-100.00	-99.81	-62.98	99.99	95.16	-97.21	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
2d11	-75.55	-95.33	-92.12	78.13	-94.34	-100.00	-99.79	-60.59	99.99	95.18	-97.06	100.00
2d12	-78.09	-94.87	-95.34	73.87	-96.80	-100.00	-99.81	-63.92	99.99	95.01	-97.30	100.00
2d13	-16.66	-93.94	-79.51	93.17	-66.59	-100.00	-99.69	-66.98	99.99	94.00	-96.85	100.00
2d14	-15.98	-94.21	-83.14	93.20	-70.81	-100.00	-99.72	-68.81	99.99	93.89	-97.04	100.00
2d15	-23.92	-92.32	-77.85	93.50	-65.80	-100.00	-99.70	-67.87	99.99	93.87	-96.92	100.00
2e00	-21.91	-54.10	-39.67	79.67	-71.49	-100.00	-96.31	-33.62	99.99	94.33	-94.83	100.00
2e01	-37.87	-64.59	-41.19	91.39	-77.88	-100.00	-98.13	-29.01	100.00	97.15	-96.20	100.00
2e02	-37.80	-67.15	-63.21	90.66	-81.35	-100.00	-98.28	-34.66	99.99	97.16	-96.35	100.00
2e03	-41.15	-59.07	-42.56	92.09	-76.30	-100.00	-98.16	-30.56	100.00	97.13	-96.22	100.00
2e04	-54.15	-66.49	-55.64	96.99	-81.63	-100.00	-99.13	-29.14	100.00	98.61	-97.25	100.00
2e05	-55.66	-64.11	-38.89	97.19	-79.18	-100.00	-99.07	-26.36	100.00	98.56	-97.22	100.00
2e06	-57.09	-61.67	-57.21	97.43	-79.18	-100.00	-99.15	-30.73	100.00	98.60	-97.28	100.00
2e07	-59.48	-76.51	-70.15	74.03	-89.83	-100.00	-98.18	-36.86	99.99	96.15	-96.75	100.00
2e08	-56.18	-76.27	-76.18	73.94	-92.64	-100.00	-98.34	-41.22	99.99	96.07	-96.97	100.00
2e09	-61.66	-73.52	-70.53	70.37	-91.77	-100.00	-98.22	-38.25	99.99	96.04	-96.84	100.00
2e10	-84.32	-86.85	-91.82	59.22	-98.18	-100.00	-99.20	-44.97	99.99	97.35	-98.09	100.00
2e11	-83.21	-86.47	-86.43	66.75	-96.85	-100.00	-99.13	-41.83	99.99	97.36	-97.99	100.00
2e12	-84.46	-85.13	-91.83	60.83	-98.22	-100.00	-99.21	-46.21	99.99	97.27	-98.15	100.00
2e13	-40.32	-82.87	-66.75	89.13	-80.14	-100.00	-98.71	-50.33	99.99	96.71	-97.84	100.00
2e14	-39.23	-83.57	-72.26	89.20	-82.79	-100.00	-98.82	-52.81	99.99	96.65	-97.98	100.00
2e15	-43.16	-78.41	-63.89	89.67	-79.58	-100.00	-98.74	-51.54	99.99	96.64	-97.89	100.00
2f00	-13.81	-7.23	-13.98	90.28	5.45	-99.97	-90.59	-27.65	99.98	88.52	-85.54	100.00
2f01	-28.82	-40.42	-26.43	95.30	-18.25	-99.99	-95.16	-22.88	99.99	94.14	-89.21	100.00
2f02	-26.93	-48.32	-57.40	94.72	-29.42	-100.00	-95.56	-28.87	99.99	94.14	-89.67	100.00
2f03	-28.82	-40.42	-26.43	95.30	-18.25	-99.99	-95.16	-22.88	99.99	94.14	-89.21	100.00
2f04	-41.44	-51.95	-51.90	97.62	-46.01	-100.00	-97.74	-23.15	100.00	97.12	-92.16	100.00
2f05	-42.52	-53.09	-27.32	97.86	-37.61	-100.00	-97.54	-18.51	100.00	97.05	-91.99	100.00
2f06	-41.44	-51.95	-51.90	97.62	-46.01	-100.00	-97.74	-23.15	100.00	97.12	-92.16	100.00
2f07	-51.99	-52.38	-56.27	86.68	-49.82	-100.00	-95.29	-31.05	99.99	92.11	-90.77	100.00
2f08	-47.41	-55.78	-68.40	86.37	-62.45	-100.00	-95.71	-35.75	99.99	91.87	-91.44	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
2f09	-51.99	-52.38	-56.27	86.68	-49.82	-100.00	-95.29	-31.05	99.99	92.11	-90.77	100.00
2f10	-80.38	-76.20	-89.28	67.37	-93.27	-100.00	-97.91	-39.72	99.99	94.49	-94.55	100.00
2f11	-78.39	-76.36	-79.76	79.66	-83.68	-100.00	-97.67	-34.86	99.99	94.71	-94.05	100.00
2f12	-80.38	-76.20	-89.28	67.37	-93.27	-100.00	-97.91	-39.72	99.99	94.49	-94.55	100.00
2f13	-31.01	-67.08	-54.39	94.04	-23.96	-100.00	-96.64	-45.26	99.99	93.26	-93.79	100.00
2f14	-28.89	-71.08	-65.93	93.72	-34.51	-100.00	-96.94	-48.03	99.99	93.10	-94.20	100.00
2f15	-31.01	-67.08	-54.39	94.04	-23.96	-100.00	-96.64	-45.26	99.99	93.26	-93.79	100.00
3a	-97.34	-99.15	-99.33	-93.69	-99.75	-100.00	-99.54	-91.49	30.91	23.72	-98.85	79.81
3b	-84.97	-92.53	-93.55	-44.81	-96.39	-100.00	-96.66	-57.26	99.82	75.90	-92.27	99.96
3c	-88.66	-96.16	-96.46	-7.43	-97.54	-100.00	-99.05	-69.25	99.79	84.04	-97.19	99.95
3d	-82.84	-97.87	-96.35	-17.10	-97.47	-100.00	-99.70	-75.65	99.82	77.80	-96.17	99.92
3e	-84.01	-82.84	-88.88	-30.43	-94.92	-100.00	-94.04	-35.25	99.96	88.45	-87.33	99.99
3f	-87.97	-90.95	-93.82	9.05	-96.55	-100.00	-98.30	-51.50	99.95	92.53	-95.31	99.99
3g	-80.05	-94.93	-93.65	-0.42	-96.44	-100.00	-99.46	-60.74	99.96	89.42	-93.64	99.99
3h	-84.38	-79.47	-81.98	-34.61	-94.48	-100.00	-95.28	-38.55	99.94	85.59	-89.85	99.99
3i	-80.84	-93.85	-89.55	-5.09	-96.13	-100.00	-99.57	-63.10	99.94	86.78	-94.94	99.98
3j	-88.24	-89.08	-89.83	4.44	-96.25	-100.00	-98.66	-54.26	99.93	90.63	-96.27	99.99
3k	-82.97	-93.55	-94.02	-11.69	-95.64	-100.00	-98.62	-68.46	99.89	83.70	-96.12	99.98
3l	-80.77	-98.17	-96.64	18.78	-96.96	-100.00	-99.88	-82.57	99.89	85.04	-98.10	99.96
3m	-87.54	-94.08	-94.11	-33.74	-98.41	-100.00	-98.75	-62.39	99.84	87.34	-97.38	99.98
3n	-87.14	-83.46	-83.43	-22.99	-97.58	-100.00	-98.22	-45.13	99.94	92.63	-96.53	99.99
3p	9.33	-27.96	-6.68	96.67	36.60	-99.86	-93.65	-38.82	99.96	83.15	-87.78	99.99
3q	12.59	-6.53	20.64	93.63	10.32	-99.93	-91.64	-28.05	99.97	86.63	-88.57	100.00
3r	-24.28	-32.53	-28.24	73.29	-38.87	-99.92	-85.89	-31.01	99.85	80.48	-82.25	99.95
MA1	-39.32	-99.97	-55.84	-32.67	-32.73	-65.18	-93.28	-80.43	99.62	-82.93	-83.58	99.85
MA2	97.92	-100.00	99.66	99.68	99.71	99.74	-96.46	0.71	100.00	-90.42	-91.49	100.00
MA3	-76.86	-100.00	-26.88	-88.77	-88.91	-56.48	-99.39	-83.77	100.00	-97.64	-97.86	100.00
MA4	-71.86	-100.00	7.28	-91.48	-91.52	-20.29	-98.72	-77.91	100.00	-95.18	-95.62	100.00
MA5	-72.92	-100.00	-5.73	-90.96	-91.03	-35.31	-99.00	-80.03	100.00	-96.20	-96.55	100.00
MA6	-75.20	-100.00	-14.30	-88.47	-88.57	-44.10	-99.22	-82.00	100.00	-97.01	-97.28	100.00

Anexo 4 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
MA7	-13.99	-100.00	62.57	14.76	14.16	43.60	-97.59	-72.72	100.00	-91.11	-91.90	100.00
MA8	96.71	-100.00	98.26	98.78	98.85	97.52	-85.35	-10.20	100.00	-70.12	-72.67	100.00
MA9	37.78	-99.98	47.79	47.40	47.75	49.02	-78.24	-67.51	99.99	-57.26	-58.88	100.00
MA10	99.96	-100.00	99.93	99.90	99.91	99.95	35.10	-2.76	100.00	57.25	55.24	100.00
MA11	5.35	-100.00	57.29	7.41	6.98	38.72	-95.28	-71.73	100.00	-87.23	-88.22	100.00
MA12	-44.60	-100.00	-69.97	-63.20	-62.94	-77.59	-89.29	-78.83	99.90	-73.22	-74.17	99.96
MA13	-73.68	-100.00	-11.57	-85.33	-85.47	-43.52	-99.01	-82.03	100.00	-96.10	-96.46	100.00
MA14	-68.39	-100.00	13.79	-88.80	-88.80	-13.26	-97.93	-75.63	100.00	-92.09	-92.81	100.00
MA15	-72.02	-100.00	-3.92	-85.23	-85.31	-34.46	-98.74	-80.10	100.00	-95.06	-95.51	100.00
MA16	-70.41	-100.00	5.24	-89.17	-89.23	-24.63	-98.38	-77.94	100.00	-93.74	-94.31	100.00
017 Valproatode Cobre	-99.99	89.76	40.74	93.06	93.51	-99.83	-44.71	87.45	100.00	46.40	43.32	100.00
018 Valproato de Zinc	-98.46	66.39	57.95	86.96	87.25	-59.88	-60.16	12.43	100.00	-13.20	-13.46	100.00
019 Valproato de Magnesio	-7.14	36.81	-40.19	91.47	88.09	-78.98	-8.93	15.08	99.99	-2.81	-11.74	100.00
020 Complejo CuVal2phen	-97.84	99.58	84.87	99.85	99.84	71.62	8.03	88.88	100.00	59.35	57.67	100.00
021 Complejo ZnVal2phen	-98.41	99.60	77.85	99.82	99.88	85.80	6.48	88.89	100.00	58.82	58.45	100.00
022 Complejo MgVal2phen	99.62	99.57	98.75	99.98	99.92	92.52	55.03	88.88	100.00	64.72	59.49	100.00

Anexo 5: Compuestos con otras Actividades.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Amantadine	26.41	43.31	-14.25	18.30	20.84	-3.80	-36.20	-81.42	-73.35	-64.83	-64.63	-52.77
Ro 09-179	93.79	19.30	84.28	71.72	72.45	91.37	85.96	94.96	97.04	95.75	95.75	86.88
DCF, BW 683c	99.15	82.50	98.86	97.67	97.84	99.04	97.65	92.23	95.50	97.12	97.20	98.72
4- chloro-6-cyano flavan	99.63	93.49	99.38	98.59	98.68	99.57	98.68	96.05	98.42	98.31	98.34	99.39
Enviroxime	93.03	90.34	89.30	93.57	93.73	93.25	84.60	92.34	90.09	89.50	89.62	86.54
Radicinin	61.66	44.54	81.67	60.48	61.67	71.88	67.13	46.94	46.69	48.20	48.22	49.94
TBHQ	-17.45	-8.61	-13.52	-44.49	-41.34	-12.86	56.06	17.47	-31.23	43.14	42.95	-32.94
C3-DHCeA	10.10	57.62	5.22	1.89	3.69	19.52	-23.79	-50.68	-49.20	-25.71	-25.45	-21.85
Futhan	96.88	91.37	86.60	79.43	79.23	94.23	95.65	96.68	97.81	97.97	97.90	95.25
Oxolin	96.98	65.09	95.30	78.80	79.62	92.04	87.78	78.91	89.62	85.61	85.63	93.78
Xenygloxal	89.56	95.36	95.61	78.41	78.94	93.53	81.57	89.96	94.57	87.45	87.19	80.37
Arildone	83.87	74.86	90.94	95.10	95.46	89.22	90.48	90.49	89.87	91.15	91.31	94.21
Indinavir	99.84	99.95	99.67	99.88	99.89	99.78	99.59	91.88	94.04	98.93	98.91	96.48
Saquinavir	99.79	99.85	99.27	99.57	99.58	99.29	99.50	86.93	93.51	98.26	98.20	96.34
Clomethiazole	-48.59	-51.49	-27.53	-12.73	-10.54	-25.85	-55.62	-58.20	-70.92	-40.71	-40.08	14.95
Nevanide	-11.30	-22.06	-48.03	-50.88	-49.64	-38.95	-12.81	-23.50	-6.12	-2.83	-3.53	-18.72
Ethchlorvynol	-21.50	11.94	-19.16	-30.95	-29.04	-20.30	-22.36	-22.75	7.35	-15.18	-15.09	33.45
Aminoglutethimide	75.50	54.03	53.01	56.98	58.53	60.74	61.70	66.06	68.00	73.11	72.84	74.29
LU 2443	-75.90	-46.26	-71.63	-17.60	-12.29	-37.99	-62.92	3.04	-5.41	-1.75	0.64	0.35
Chlorphenacemide	-43.13	-26.34	-53.93	-54.73	-52.40	-34.59	-45.41	-48.50	-32.77	-28.27	-28.54	-9.90
Phenacemide	4.36	-7.96	1.96	-22.16	-20.96	4.42	-14.90	-5.05	5.89	-2.92	-3.68	1.45
Atrolactamide	-17.78	7.23	-26.45	-65.87	-64.70	-24.32	33.01	27.50	22.33	36.91	36.49	10.63
IL-16	35.33	-54.47	26.91	33.71	36.22	-6.66	8.25	-5.49	22.58	15.10	14.71	-1.68
Brofoxine	34.36	-67.14	22.35	4.78	7.91	-5.61	27.60	2.58	-17.95	30.61	30.92	-31.51
Norantoin	35.28	-11.35	-8.05	-2.57	-0.37	8.06	-25.90	-37.37	-13.66	-31.83	-31.54	4.36
Buramate	-16.00	36.61	20.57	-29.68	-29.39	-2.87	-38.68	-11.68	-9.35	-2.96	-2.89	-19.54
Mephobarbital	45.31	-9.70	1.81	11.47	14.52	20.23	43.36	37.62	24.29	49.99	49.85	51.13
Phensuximide	83.26	37.82	74.75	69.45	70.82	77.20	46.63	45.88	65.23	40.57	40.99	75.92
Zebromal	-94.47	21.83	-18.01	58.80	61.48	-25.03	-66.71	-30.59	-7.32	40.46	41.47	-57.01
Nirvanol	38.81	42.48	24.02	30.32	32.13	40.28	41.49	32.44	34.03	58.01	58.12	55.89

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Tetrantoin	75.94	29.84	39.74	60.72	62.88	54.30	57.75	13.14	29.54	60.01	59.96	57.88
Phenobarbital	57.70	50.08	47.11	54.64	56.55	61.55	52.47	66.66	62.23	72.31	72.30	77.05
Metindion	90.04	76.00	86.80	75.89	76.76	91.12	78.01	83.68	87.87	89.23	89.36	90.59
Mesuximide	83.19	13.80	62.92	59.79	61.88	69.01	68.68	74.93	73.06	69.01	69.26	83.74
Phenythilone	39.67	59.17	57.07	66.84	69.35	72.19	61.93	62.18	36.74	72.54	72.96	81.23
Metetoin	42.85	23.59	13.49	26.12	28.36	36.83	34.45	57.00	59.08	60.24	60.61	72.14
Mephenytoin	46.98	27.66	14.74	22.74	24.82	36.80	30.24	40.57	45.10	47.04	47.45	61.82
Primidone	67.18	74.27	66.30	74.07	75.15	79.71	47.20	63.52	59.95	73.94	74.07	74.09
Tiletamine hydrochloride	46.34	87.82	87.91	81.60	81.85	85.85	58.03	55.31	28.33	70.44	70.77	79.59
Calcium Sodium ferriclate	-100.00	-97.94	-100.00	-100.00	-100.00	-100.00	100.00	-100.00	-100.00	100.00	100.00	100.00
Diciferron	55.64	77.29	46.69	97.86	98.04	86.29	97.90	76.70	-66.05	94.39	94.53	96.49
Ferroceron	95.74	96.84	93.32	99.19	99.23	98.85	99.08	98.84	91.20	99.39	99.40	99.92
Phenolphthalein	99.95	99.46	99.85	99.69	99.70	99.86	99.78	99.93	99.94	99.92	99.92	99.88
Phenoltetrachlorophthalein	99.67	60.64	94.32	95.54	96.04	97.92	98.94	99.01	99.62	99.65	99.65	99.93
Aloe-Emodin	99.38	91.04	98.44	94.69	94.89	98.17	97.43	97.29	98.47	98.60	98.59	97.91
Bisacodyl	99.85	99.06	99.98	99.49	99.49	99.97	99.81	99.92	99.94	99.80	99.80	99.94
Bisoxatin acetate	99.87	97.88	99.97	98.88	98.89	99.93	99.88	99.95	99.95	99.91	99.91	99.93
Colocynthin	97.26	98.12	99.82	63.49	64.92	98.26	99.06	99.97	99.71	98.06	97.97	99.69
Emodin	98.26	74.50	95.88	82.78	83.48	95.24	96.84	96.24	96.99	97.49	97.45	94.49
Phenolphthalol	99.85	99.58	99.71	99.36	99.39	99.64	99.36	99.72	99.84	99.76	99.76	99.52
Picosulfate	89.04	97.69	97.82	89.53	90.17	94.82	93.82	98.91	98.33	96.84	96.89	89.40
Naftazone	77.62	42.72	71.60	30.42	30.44	72.57	57.27	70.02	78.58	71.12	70.69	74.99
Hydrastinine hydrochloride	16.53	5.76	24.57	33.75	35.55	43.64	-39.47	-39.73	-31.88	-36.59	-36.02	-48.26
Styptol	-5.85	-31.23	-9.98	20.21	21.96	25.83	-59.41	-42.39	-36.74	-35.89	-35.13	-62.31
Lodal	53.30	-31.60	11.72	57.15	58.54	49.37	-17.88	13.54	29.63	17.95	19.00	0.38
Hydrastine	97.91	76.57	97.29	98.35	98.40	99.23	83.08	89.48	94.01	93.59	93.75	89.31
Oxamarin	-29.60	31.69	74.85	-25.50	-25.32	52.96	81.41	95.88	93.14	76.83	77.19	89.00
Besunide	93.36	68.42	74.00	97.93	97.99	68.61	92.83	96.14	93.80	95.60	95.62	89.64
Morfafen	91.73	64.28	95.81	68.57	68.44	95.67	88.43	82.04	73.15	84.32	84.79	95.35
Polyurene	53.88	-38.84	-37.41	9.95	-4.02	20.30	-57.39	-25.52	-12.54	-45.36	-54.10	5.60

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Pytamine hydrochloride	94.08	88.10	90.77	88.56	88.80	92.37	91.34	96.91	95.99	95.49	95.61	94.42
MJ 8592-1	99.11	97.28	98.57	98.17	98.25	99.29	99.28	97.48	94.94	99.05	99.07	97.09
DS-511	98.10	96.08	97.35	99.61	99.61	98.67	85.79	89.73	87.35	89.58	89.85	92.24
Hydroxindasate	98.22	91.94	99.47	97.78	97.81	99.49	97.29	98.67	98.78	98.45	98.47	97.79
Canrenone	99.82	98.56	99.84	99.80	99.82	99.81	95.36	99.70	99.54	94.79	94.85	99.83
Prorenone	99.90	99.17	99.92	99.90	99.91	99.91	86.04	99.67	99.60	82.84	83.09	99.87
Spiroxasone	99.52	98.46	99.90	99.90	99.91	99.82	89.09	99.50	98.77	90.57	90.85	99.83
Spironolactone	99.63	96.48	99.92	99.87	99.87	99.82	90.99	99.55	99.05	89.80	90.02	99.89
Natrii dehydrocholas	99.52	93.86	99.44	98.86	98.95	98.66	75.75	98.15	98.31	48.23	48.14	99.41
Decinin	99.81	98.95	99.82	99.88	99.89	99.90	99.21	99.34	99.49	99.53	99.53	99.36
Cicletanine	93.69	42.73	87.19	85.02	86.02	90.87	88.77	77.03	81.50	87.37	87.55	90.00
Metipamid	48.88	2.63	-59.60	-64.67	-67.83	42.81	10.20	37.94	-18.88	-11.20	-14.31	-39.41
DS-1	32.64	19.59	53.56	41.70	42.41	40.71	-0.50	6.90	9.90	3.72	4.18	25.89
Ficusin	95.52	72.96	95.82	92.36	92.67	96.18	90.56	85.87	87.93	89.84	89.96	90.58
Mexamin	72.59	47.84	66.76	76.70	77.23	80.21	40.83	48.81	51.46	70.53	70.79	53.04
Beroxan	91.70	51.17	90.73	87.36	87.83	93.34	82.18	82.63	85.22	88.56	88.73	83.99
Peucedanin	95.77	56.15	95.07	94.35	94.58	96.34	93.82	89.42	87.19	93.89	93.97	87.45
Geroquinol	60.69	-2.56	16.88	6.75	11.99	9.32	95.40	81.43	79.85	93.18	93.18	72.16
Glicondamide	60.95	-7.02	35.73	64.51	66.46	54.64	-8.12	26.90	42.50	30.86	31.55	31.96
Ciglitazone	69.22	78.97	72.60	89.21	90.06	80.95	68.24	30.35	-7.14	55.24	56.15	57.63
Glibornuride	65.14	81.02	78.43	89.07	90.14	83.82	64.92	99.39	92.95	86.73	86.72	95.67
Glibutimine	41.78	64.56	21.46	18.48	18.37	-13.39	74.97	53.55	40.13	76.95	77.43	60.88
Glipentide	79.98	70.85	54.90	66.79	67.21	53.26	74.08	71.29	72.00	82.91	83.12	58.10
Glicetanile sodium	90.53	-10.61	49.35	61.63	62.99	55.59	88.86	74.65	60.86	87.32	87.61	77.36
Glibenclamide	80.53	29.40	47.37	56.14	56.94	39.22	72.71	59.37	62.88	78.60	78.93	68.18
Glisamuride	9.79	2.25	-58.35	-44.13	-42.57	-62.10	9.82	2.71	-12.38	-1.73	-1.23	-13.09
Gliamilide	69.80	72.80	0.34	81.24	82.56	16.40	-35.53	-39.40	-26.11	-26.12	-25.07	0.28
Glisindamide	85.12	76.48	61.88	59.94	60.38	51.70	80.67	68.02	65.85	80.55	80.78	68.36
Gliflumide	94.73	40.15	77.00	79.65	79.91	68.60	94.78	89.00	82.16	92.27	92.21	78.33
Gliquidone	94.64	76.58	84.83	84.38	84.94	87.32	96.38	94.88	88.88	96.21	96.27	90.12

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
MCHP	62.67	41.74	48.03	44.44	46.71	50.93	72.12	64.65	63.39	72.01	71.90	59.24
Etomoxir	75.04	85.25	91.96	94.83	95.12	89.05	82.06	77.91	72.07	84.58	84.89	87.05
TA-078	73.18	82.17	65.15	69.00	69.87	76.54	59.11	75.48	83.14	85.94	85.96	51.89
CGP 11112	49.87	69.39	16.65	39.31	39.09	-14.97	70.82	46.26	33.68	73.48	74.05	55.00
Glimepiride	15.96	6.74	-29.19	-11.76	-8.68	-41.34	55.87	-4.40	-30.54	29.87	30.37	-14.68
RMI 11894	63.30	95.19	69.36	91.45	91.71	70.50	38.80	0.45	-10.73	28.51	29.40	31.23
Meglitinide	94.88	70.79	90.85	89.69	90.14	94.47	85.76	85.57	92.68	91.60	91.63	93.68
Centpiperalone	8.58	31.61	11.70	1.15	0.96	26.34	-31.84	-49.00	-47.06	-22.24	-21.98	-26.19
Furfurylurea	75.91	65.22	91.48	97.19	96.27	87.59	33.15	64.79	90.12	82.78	80.53	84.83
Clomoxir sodium	63.88	65.75	69.20	81.46	82.99	69.10	73.92	50.30	54.99	73.85	74.12	77.31
Glyparamide	34.04	-51.35	-20.83	-11.94	-9.80	-13.29	-28.87	-0.60	10.42	-21.47	-20.38	-2.14
MK-534	58.92	-5.80	13.25	83.07	86.04	-17.27	6.87	-3.97	-20.01	-5.34	-7.23	-24.21
Clonidine hydrochloride	-28.48	-66.54	-47.49	-66.39	-65.43	-28.75	-66.71	-83.96	-77.77	-58.73	-58.30	-31.96
MJ 10459-2	-19.08	-75.39	-64.23	-56.61	-54.20	-35.84	-56.79	-80.51	-62.41	-50.33	-50.44	-6.01
Guanisoquine sulfate	3.20	-46.46	-23.59	-7.74	-5.85	-30.39	-33.75	-47.27	-31.52	-14.50	-14.78	-52.47
Flutonidine hydrochloride	1.04	-23.31	4.34	-34.38	-34.77	-7.72	-20.91	-51.14	-53.09	-32.55	-33.88	-51.39
Nicopholine	26.93	52.12	44.55	56.18	56.98	55.27	-27.21	-26.21	-28.30	-25.05	-24.19	0.95
Vincamine methyl chloride	99.33	97.90	97.90	98.13	98.22	99.16	99.18	96.32	98.74	99.66	99.66	99.52
Ganglefene hydrochloride	20.59	23.92	18.22	43.29	46.04	0.22	85.43	72.56	52.96	65.43	65.81	60.38
Metadiphenii bromidum	98.27	98.98	98.32	98.95	98.98	98.66	96.97	98.35	99.42	97.39	97.43	99.13
Trimetaphan camsilate	99.17	99.47	98.97	99.50	99.48	99.18	98.55	69.37	80.90	98.38	98.43	97.86
BAEA	95.65	16.59	71.01	93.63	93.80	91.61	58.86	91.24	97.79	91.20	91.42	89.67
Stilonium iodide	99.36	99.83	99.58	99.86	99.87	99.67	99.21	99.41	99.78	99.31	99.32	99.68
Quateron	64.07	90.27	72.20	96.65	96.79	65.16	92.94	89.74	92.21	88.28	88.39	92.77
Pentaquinomethonium	99.94	99.97	99.95	99.95	99.96	99.97	99.71	99.77	99.80	99.83	99.84	99.78
Phenactropinium chloride	99.45	99.87	99.75	99.48	99.50	99.78	99.43	92.65	98.76	99.10	99.09	99.17
Paramyon	92.82	80.38	61.37	84.27	85.12	79.28	51.41	91.96	98.19	61.28	61.95	86.66
Pentacynium chloride	99.32	99.36	96.14	98.28	98.31	97.83	97.18	96.01	99.31	98.16	98.18	98.82
Benzochinoniumchlorid	98.60	100.00	99.91	99.85	99.86	99.95	99.67	99.21	99.88	99.71	99.72	99.84
Pancuronium bromide	96.90	99.79	99.54	99.64	99.64	99.34	95.84	86.55	97.18	86.02	85.89	99.35

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Benperazini bromidum	79.85	99.97	98.52	98.43	98.46	99.31	97.23	92.40	98.82	95.76	95.85	98.86
Imekhin	-41.88	-39.89	-46.19	-20.59	-17.36	-43.52	75.12	4.03	-22.13	56.71	56.78	25.86
Dimecamine	-2.51	-19.10	-23.71	19.32	23.11	-3.46	-26.88	49.96	9.60	-21.31	-20.58	31.71
Temechin	-25.11	-22.13	4.29	15.94	19.18	-2.33	41.01	-21.41	-58.60	-5.65	-5.19	-19.61
Mecamylamine hydrochloride	-6.24	-19.63	-36.87	10.11	14.00	-19.52	-17.01	21.20	-16.23	-12.75	-12.07	17.00
Saligenol	-10.70	16.36	-4.52	-28.74	-26.61	-16.08	-7.87	-4.66	5.31	16.92	16.94	-12.63
Metacaine	27.15	36.21	31.24	27.28	28.24	35.62	24.84	27.00	32.18	40.00	39.95	26.52
Subcutin	28.24	34.79	29.55	29.83	30.85	34.22	24.26	25.40	31.78	37.83	37.72	25.53
Risocaine	35.15	31.14	11.34	32.83	33.97	16.89	36.59	25.84	24.89	47.50	47.41	23.25
Butamben	40.99	-4.40	-27.79	39.40	40.64	-29.97	48.14	37.04	32.20	58.37	58.34	31.17
Isobutamben	17.29	-55.65	-63.20	-32.99	-30.79	-63.78	43.33	-13.42	-24.21	33.54	33.42	-17.49
Carbimazole	-86.69	-78.42	-85.81	-75.82	-74.60	-79.36	-94.65	-85.01	-84.95	-91.42	-91.13	-71.90
Fluorotyrosinum	-40.79	-44.40	-59.35	-88.85	-89.03	-81.38	-40.19	-57.07	-32.06	-53.76	-55.92	-59.78
Thibenzazoline	-65.33	-16.81	-31.54	-19.60	-17.62	-9.52	-87.33	-64.19	-50.44	-62.66	-61.69	-43.16
Bentiuracil	1.81	9.51	1.78	38.39	41.60	15.28	13.79	62.39	61.08	59.95	60.77	52.56
Thiophenobarbital	50.58	46.75	41.71	54.74	56.68	67.46	40.65	60.17	60.51	73.78	74.24	82.44
Fluindarol	99.51	96.87	99.82	97.45	97.27	99.53	99.03	98.85	99.34	99.04	99.01	98.34
Anisindione	99.80	94.30	99.56	98.86	98.90	99.66	98.50	98.74	99.39	99.02	99.03	99.38
Omefin	99.81	99.11	99.80	99.27	99.30	99.81	99.01	99.64	99.72	99.71	99.71	99.74
Xylocoumarol	99.17	88.51	98.16	96.64	96.84	98.50	99.37	98.52	98.36	99.38	99.39	98.13
Phenprocoumon	99.39	98.55	99.11	98.58	98.66	99.34	99.28	99.45	99.57	99.59	99.60	99.48
N	99.95	99.56	99.91	99.76	99.77	99.94	99.86	99.89	99.93	99.93	99.93	99.89
Dicumarol	99.39	95.80	98.74	94.13	94.42	99.10	99.34	99.24	99.51	99.53	99.52	99.22
Coumachlore	99.61	90.93	99.50	98.76	98.84	99.37	99.24	98.91	99.35	99.24	99.24	99.60
Iowarfarin	98.64	76.99	97.89	98.94	98.97	95.82	98.35	98.39	98.70	99.29	99.28	97.52
Acenocoumarol	99.49	95.89	99.63	98.47	98.52	99.55	99.14	99.32	99.58	99.07	99.07	99.42
Warfarin	99.68	97.90	99.67	99.17	99.21	99.60	99.46	99.47	99.63	99.56	99.56	99.58
Eticoumarolum	99.48	97.30	99.16	96.15	96.35	99.43	99.55	99.58	99.65	99.73	99.73	99.46
Nitrofarin	99.58	96.40	99.50	98.66	98.71	99.44	99.37	99.55	99.72	99.36	99.35	99.63
Napharin	99.74	98.24	99.57	99.29	99.32	99.53	99.61	99.65	99.75	99.69	99.69	99.73

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Cyclocumarol	99.79	98.41	99.77	99.76	99.77	99.86	99.36	99.56	99.66	99.53	99.54	99.57
Oxazidione	99.90	98.99	99.77	99.85	99.85	99.78	99.07	99.58	99.61	99.56	99.57	99.73
Coumetarol	99.42	97.93	99.14	98.12	98.19	99.59	98.86	99.38	99.60	99.65	99.65	99.16
Picotamide tartrate	98.15	90.32	90.30	95.07	95.27	97.02	92.30	92.47	94.36	96.62	96.67	95.61
Clocoumarol	99.74	99.55	99.71	99.71	99.72	99.77	99.43	99.60	99.69	99.80	99.81	99.76
Tiocloamarol	99.15	87.65	99.17	97.21	97.46	99.15	99.20	99.02	99.48	99.50	99.51	99.88
Ethylis biscoumacetas	99.63	98.48	99.72	98.96	98.99	99.77	99.58	99.81	99.86	99.80	99.80	99.78
Tioporanum	99.56	99.34	99.87	98.49	98.40	99.76	99.12	99.66	99.67	99.72	99.71	99.73
Diphenadione	100.00	99.96	100.00	99.99	99.99	100.00	99.98	99.98	99.99	99.99	99.99	99.99
Etiphen	100.00	99.96	100.00	99.99	99.99	100.00	99.99	99.99	100.00	99.99	99.99	100.00
Tilsuprost	-56.57	63.16	20.75	-42.97	-42.35	-17.38	-4.26	10.25	-3.84	10.02	9.57	28.51
Prolame	95.08	99.13	96.57	97.46	97.58	95.64	48.18	78.64	84.96	61.48	61.21	79.85
Amikhelline hydrochloride	50.93	29.02	84.19	3.15	4.06	73.58	88.93	94.89	92.37	88.50	88.61	87.45
Metrifudil	-24.54	29.90	-60.64	-50.99	-48.64	-56.44	-21.38	-78.86	-78.96	-20.20	-20.51	-62.18
Stenopril	97.85	98.99	97.50	98.65	98.73	97.98	98.14	96.34	96.50	98.43	98.46	96.59
Pectol	93.33	97.69	98.02	92.17	92.29	97.91	96.64	98.84	98.88	97.72	97.77	98.45
Visnafylline	75.88	-39.77	58.48	35.38	36.24	65.34	40.14	59.89	73.18	48.07	48.58	27.73
Cinepazic acid	9.38	-37.10	4.07	-9.21	-9.01	30.06	-55.66	3.23	34.34	-19.77	-19.51	-9.93
Efloxate	99.10	96.69	99.82	95.76	95.80	99.68	99.14	99.41	99.48	99.16	99.17	99.35
Perflavon	98.21	72.64	95.96	77.10	77.53	95.40	95.47	97.54	98.16	96.40	96.46	96.42
Chloracyzine	88.00	83.33	94.51	79.55	79.77	94.38	95.42	97.44	95.42	95.15	95.28	98.44
Methylis nicotinas	11.84	-25.62	-16.54	8.91	11.34	12.22	-25.12	-17.13	-7.76	-4.99	-4.30	12.91
Ethiacin	-5.00	36.48	33.81	28.92	30.34	23.28	-35.16	-12.35	-16.14	-8.23	-7.85	-5.45
Nicodan percuton	28.60	44.84	39.00	55.55	57.02	47.32	26.39	27.55	13.75	37.15	37.80	41.32
6,9 Didesmethylartemisinin	62.71	53.30	86.82	79.62	80.62	82.97	58.99	56.30	23.29	40.78	40.76	64.02
Hapinone	97.77	99.67	96.59	99.00	99.06	94.00	99.81	99.83	99.56	99.87	99.87	99.47
Atovaquone	99.94	99.88	99.93	99.83	99.84	99.93	99.43	99.39	99.77	99.43	99.43	99.81
Arteflene	87.03	76.04	98.24	92.53	92.61	87.27	89.80	80.65	86.23	78.33	77.15	25.44
Refigallol	56.40	-1.26	-11.66	-84.99	-84.22	-40.48	69.14	81.82	89.26	79.43	78.49	56.28
Exifone	-17.27	4.39	-61.21	-95.39	-95.15	-78.64	31.59	52.31	70.12	43.57	41.51	0.17

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Methylene blue	74.92	-43.73	44.99	42.63	44.87	70.27	30.80	65.96	62.50	37.15	38.25	69.38
Dioncophyline B	99.55	96.65	99.19	98.53	98.59	99.51	99.57	99.37	99.42	99.75	99.75	98.54
Axisonitrile	96.16	86.30	95.95	97.49	97.67	96.21	85.51	86.14	83.98	76.54	76.98	93.67
Berbamine	99.99	99.76	99.98	99.97	99.97	100.00	99.87	99.95	99.98	99.96	99.96	99.90
Malagoshine	98.43	95.31	98.11	98.44	98.50	99.22	78.02	85.32	93.85	86.17	86.26	97.67
Berberine	99.32	89.62	99.12	99.11	99.14	99.73	95.27	97.37	97.96	98.32	98.37	95.87
Peroxycalamenene	99.89	98.98	99.99	100.00	100.00	99.99	98.07	99.94	99.99	99.77	99.74	99.99
Simalikalactone D	94.68	80.11	92.62	89.96	90.63	83.89	96.43	95.67	94.36	96.97	96.84	98.59
Gutolactone	96.45	71.80	94.89	92.34	92.83	88.21	97.94	96.41	94.70	98.45	98.39	98.51
Amquinate	76.81	82.41	86.02	90.52	90.84	92.43	84.15	94.96	93.92	91.58	91.70	91.95
Dabhekhin	94.11	95.38	97.04	85.57	85.84	97.70	96.14	98.12	98.20	97.38	97.43	98.13
Aecachinium	98.18	98.35	98.76	99.43	99.45	99.29	92.42	93.83	96.83	94.89	94.97	98.10
Tebuquine	99.94	96.42	99.81	99.75	99.77	99.90	99.91	99.24	99.10	99.84	99.85	99.71
Cycloquin	83.07	-71.93	-87.51	-52.52	-47.20	-91.26	98.99	98.14	95.49	99.63	99.64	96.56
Cinchonine	99.78	99.74	99.75	99.83	99.84	99.88	99.15	98.61	98.84	99.40	99.41	99.65
B arteether	49.22	62.09	64.40	85.98	86.62	70.36	14.41	-23.37	-24.18	-12.51	-12.28	9.68
Secoartemisinin	36.47	69.23	85.13	78.16	79.05	77.49	47.06	23.76	3.28	0.67	0.72	38.71
9-Epiartemisinin	68.40	64.11	84.58	85.19	85.93	81.20	51.35	14.44	7.35	7.59	7.59	54.86
6-dimethyl,6-difluoromethyl- B-arteether	83.31	86.53	95.93	99.52	99.51	93.43	44.60	51.32	77.78	50.81	47.47	82.42
Brusatol	95.90	26.42	83.48	85.93	86.90	71.92	96.38	95.28	95.29	98.64	98.58	98.51
Hexalorxytol	-98.64	-92.27	-42.51	-42.48	-36.18	-58.75	-10.49	-21.44	-53.88	26.99	28.73	-31.98
Bitricanate	49.46	-47.97	15.92	28.50	31.28	41.53	-7.89	9.01	70.11	7.39	8.70	97.29
Antienite	-13.21	-8.41	16.11	14.94	16.19	20.90	-31.81	-52.31	-74.75	-32.15	-31.19	39.53
Nitrodan	2.44	-77.70	-53.48	-34.78	-32.57	-27.77	-72.85	-56.94	-47.62	-74.60	-73.95	18.78
lobendazole	-56.09	-5.02	-23.69	-54.37	-54.74	-19.75	-53.33	-43.93	-49.73	-43.14	-43.23	-38.95
Bromotimol	-20.40	-49.42	8.91	8.46	12.17	-16.46	46.08	-3.19	-9.47	47.48	47.77	-31.15
Iodotimol	-56.75	-61.30	-20.05	12.04	14.75	-51.95	25.91	-12.22	-27.52	49.31	49.13	-41.99
Eucaliptol	-6.31	-0.91	42.61	30.86	33.85	26.30	26.37	-5.45	-39.76	-26.44	-25.96	-8.07
Antafenite	65.35	68.67	71.82	72.53	73.04	76.92	34.95	20.91	11.39	44.33	45.28	70.06
Nitramisole hydrochloride	53.87	39.98	63.23	57.76	58.37	70.55	14.05	9.81	5.41	13.19	13.74	61.22

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Antazonite	-59.53	-28.63	5.65	-36.76	-35.38	-18.26	-48.09	-36.20	-69.03	-49.48	-49.17	26.54
Pyrantel tartrate	14.89	27.51	33.19	57.03	59.59	50.74	5.92	13.29	-10.44	6.84	7.45	50.55
Feniodium chloride	-78.59	-81.16	53.19	65.07	67.88	23.65	87.51	18.33	1.16	74.28	74.95	51.59
Nitazoxanide	-32.47	-47.70	-10.15	-10.15	-6.06	8.86	-7.55	27.33	12.53	-7.52	-7.19	43.17
Tioxidazole	-56.19	-74.25	-58.52	-16.61	-13.75	-42.79	-40.87	-10.66	-43.42	-14.04	-13.31	-7.15
Albendazole	-59.91	-81.10	-77.76	-38.48	-37.69	-69.53	-55.34	-39.02	-66.70	-36.67	-36.62	-25.60
Morantel tartrate	23.98	4.39	37.63	37.83	39.38	47.32	26.85	16.58	-11.48	18.91	19.49	51.56
Amendol	98.68	97.61	99.46	99.07	99.08	99.54	98.27	99.25	99.12	98.96	98.97	98.74
Ciclopramine	99.26	97.93	98.87	98.82	98.86	99.50	96.33	94.69	96.71	98.15	98.20	96.95
Dibenzepine Hydrochloride	92.14	40.64	65.60	79.92	80.15	77.55	55.28	83.50	88.33	70.95	71.70	80.53
Mezepine	98.90	92.03	96.36	98.65	98.70	97.60	92.83	93.00	96.60	96.73	96.81	95.67
Desipramine dibudinate	98.41	97.07	97.22	99.04	99.06	98.14	93.73	95.22	95.79	97.60	97.66	94.98
Demexiptiline hydrochloride	99.79	95.43	98.76	99.80	99.80	99.07	98.07	99.23	99.42	99.40	99.41	99.12
Adinazolam	98.67	70.24	97.09	97.78	97.83	98.35	84.83	90.34	92.06	87.75	88.02	96.03
Cimoxatone	98.58	88.97	97.05	98.00	98.05	98.46	87.17	85.22	92.98	89.26	89.49	92.24
Perafensine	99.55	99.31	99.57	99.38	99.38	99.72	97.74	97.75	98.15	98.73	98.75	98.48
Fluperlapine	98.70	88.71	97.66	95.45	95.40	97.51	92.64	90.99	94.02	90.56	90.49	93.32
Elanzepine	99.49	64.94	96.38	95.85	96.00	97.15	95.97	97.38	97.96	97.69	97.76	98.49
Nortriptyline	99.89	99.38	99.70	99.91	99.91	99.80	99.15	99.51	99.61	99.73	99.74	99.44
Protriptyline hydrochloride	99.98	99.39	99.92	99.96	99.96	99.95	99.69	99.84	99.94	99.91	99.91	99.90
Mariptiline hydrochloride	99.87	99.58	99.85	99.88	99.89	99.90	97.40	99.15	99.49	98.99	99.00	99.35
Pridefine hydrochloride	99.77	99.69	99.79	99.81	99.82	99.86	99.27	99.49	99.59	99.52	99.53	99.57
Spiroxepin	98.06	91.98	97.01	97.14	97.18	97.64	91.66	93.63	93.49	95.97	96.10	89.62
Dosulepin hydrochloride	99.19	89.19	97.68	96.81	96.85	97.62	97.32	98.71	98.38	98.60	98.62	98.94
Pizotifen	99.73	98.05	99.80	99.70	99.70	99.81	98.83	99.03	98.81	99.11	99.12	99.56
Amedalin hydrochloride	99.25	98.80	99.17	99.45	99.47	99.62	97.77	99.05	98.37	99.16	99.18	98.98
Ketimipramine	98.42	75.66	92.78	87.90	88.09	93.13	92.21	95.32	96.63	94.88	95.00	95.30
Noxiptiline hydrochloride	98.66	85.42	95.75	85.00	85.29	97.08	95.61	98.20	98.58	97.65	97.70	97.56
Almoxatone mesilate	86.66	65.14	87.01	88.97	89.64	89.87	66.78	51.69	67.66	75.52	75.96	80.36
Binedaline hydrochloride	36.06	-58.44	-38.67	-29.45	-28.73	-17.90	-41.00	7.14	31.76	-23.22	-22.24	5.86

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Imipraminoxide	98.38	95.44	97.32	95.16	95.24	98.58	87.37	88.95	94.98	85.85	85.98	89.74
Prooksen	99.31	85.13	95.96	94.57	94.73	96.38	96.78	98.53	98.82	98.33	98.37	97.82
Etooperidone hydrochloride	8.38	47.84	59.05	52.45	53.51	64.57	-11.16	-5.73	-5.08	-30.87	-30.15	48.75
Prasterone	99.71	97.03	99.59	99.44	99.48	99.54	77.96	95.76	98.84	71.00	71.31	99.25
Befuraline	99.02	98.65	99.09	98.51	98.57	99.32	97.02	95.01	96.84	96.42	96.49	97.41
Danitracen	99.83	98.50	99.50	99.44	99.47	99.62	98.83	99.31	99.52	99.38	99.39	99.20
Cotriptyline	99.87	97.36	99.64	99.26	99.28	99.66	98.71	99.32	99.57	99.23	99.24	99.27
Perithiaden	99.75	98.25	99.71	99.69	99.69	99.77	99.01	99.20	98.99	99.30	99.31	99.55
Peralopride	84.78	20.73	68.31	72.77	73.26	86.46	16.04	-24.89	33.03	17.79	18.43	43.36
Mequitazine	98.88	97.02	98.98	98.46	98.55	99.55	97.64	93.22	93.85	96.80	96.89	98.91
Litracen	99.80	99.08	99.70	99.86	99.87	99.82	99.37	99.81	99.65	99.81	99.82	99.56
Oxaprotine hydrochloride	99.87	99.52	99.73	99.85	99.86	99.77	96.80	99.57	99.65	99.28	99.29	99.46
Pinafide	95.73	70.98	93.87	77.11	77.85	94.62	92.27	92.33	94.95	90.97	91.02	96.33
Azanidazole	-55.02	-81.63	-81.41	-72.33	-71.80	-69.36	-77.24	-41.08	-41.37	-74.99	-75.34	-36.12
Buparvaquone	98.60	95.33	97.28	96.31	96.62	97.19	98.53	95.33	93.16	96.54	96.58	95.46
Diminazone	66.82	64.66	-10.86	24.91	25.95	45.71	67.77	69.90	77.94	83.76	83.33	66.45
Furazolidone	-7.15	-38.56	-8.17	-33.50	-32.00	-10.50	-58.95	-69.44	-57.03	-70.63	-70.67	-47.24
Homidium	99.92	99.67	99.73	99.65	99.65	99.88	99.54	99.71	99.80	99.82	99.82	99.54
Imidocarb	85.64	92.33	86.79	82.96	82.90	93.94	55.98	50.53	51.77	75.79	75.74	53.03
Mepartricin A	99.67	100.00	99.83	99.75	99.76	98.27	99.71	98.49	99.70	99.44	99.37	95.85
Mepartricin B	99.98	100.00	99.95	99.68	99.69	99.73	99.99	99.99	100.00	99.99	99.99	99.92
Dimidium bromide	99.89	98.26	98.81	98.66	98.67	99.54	99.00	99.29	99.61	99.59	99.58	98.94
Nonesin	94.19	99.44	99.53	99.78	99.73	98.79	86.51	40.72	94.84	57.42	54.39	96.15
Parnaquone	98.96	95.83	97.50	96.67	96.84	97.12	96.55	95.77	96.85	97.10	97.12	97.23
Acertasona	-73.97	-72.21	-69.86	-85.20	-79.17	-80.97	-69.16	-36.79	-26.82	-74.23	-76.01	-78.58
Acranil	89.18	74.92	93.79	49.94	50.46	92.83	94.79	92.35	92.44	94.08	94.16	94.95
Stilbamine	98.59	98.92	92.62	96.10	96.19	97.34	96.17	95.52	97.55	97.46	97.43	96.12
Tinidazole	-77.95	-69.92	-48.95	-55.32	-54.73	-66.16	-86.85	-73.63	-75.91	-93.28	-93.22	-70.76
Bialamicol	97.68	99.19	98.41	97.47	97.53	98.32	99.43	99.90	99.90	99.63	99.63	99.70
Clioquinol	-32.92	-53.57	37.88	26.08	28.31	14.93	21.85	5.08	1.35	53.50	53.41	0.77

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Tenalidine tartrate	10.35	80.70	20.58	63.78	65.08	32.42	-9.57	-30.83	-41.44	-1.06	1.05	1.55
Dioxoprometazine hydrochloride	80.27	36.87	54.63	56.11	57.13	61.98	68.51	76.37	75.64	66.89	67.85	68.82
Fenyltoloxamine	94.89	74.68	82.75	78.52	79.20	84.08	87.47	93.08	94.46	91.99	92.16	90.02
Difenilhidramine hydrochloride	95.25	87.28	85.75	81.46	81.90	87.76	85.21	92.90	94.72	91.77	91.96	90.10
Bromazine	63.31	21.92	25.77	61.07	62.39	-2.46	0.41	17.89	30.08	26.32	27.49	-16.06
Antazoline hydrochloride	95.24	96.24	95.56	93.97	94.05	96.91	88.30	86.70	88.57	90.43	90.60	90.52
Prometazine hydrochloride	84.82	54.94	76.62	77.00	77.87	85.37	81.19	81.92	75.79	78.69	79.22	87.80
Cycliramine maleate	94.51	85.42	88.64	96.49	96.68	91.42	76.28	57.92	67.36	78.96	79.37	81.20
Clorfenoxamine hydrochloride	96.78	41.15	83.86	90.21	90.55	82.44	90.02	96.34	96.24	94.23	94.37	96.05
Moxastine hydrochloride	96.38	79.29	86.25	91.49	91.77	86.04	92.75	98.12	97.77	96.40	96.48	95.68
meflophenhidramine hydrochloride	96.87	65.67	89.62	89.94	90.12	81.66	91.25	97.39	97.30	93.96	93.91	93.25
Medrylamine	93.31	62.88	72.79	78.37	78.80	80.55	74.18	90.58	93.48	88.15	88.42	83.71
Metildipenhidramine	95.80	78.02	84.49	82.91	83.41	86.27	90.22	92.65	93.47	93.02	93.19	88.52
Ciclizine hydrochloride	97.48	98.05	96.52	97.27	97.33	97.85	90.12	90.86	94.52	91.92	92.12	94.29
Ametobenzepine	98.87	89.21	94.97	93.79	93.96	95.74	94.03	96.73	97.53	96.61	96.69	95.54
Closiramine aceturate	99.99	99.41	100.00	100.00	100.00	100.00	92.68	99.16	100.00	99.58	99.51	100.00
Benzylfenilamino	84.85	88.46	71.95	63.61	64.40	75.77	60.61	70.71	79.33	71.27	71.68	63.49
Tolpropamine hydrochloride	98.52	89.27	92.47	97.30	97.43	93.95	94.48	95.77	96.81	95.86	95.94	95.21
Histamithizine	99.90	99.74	99.88	99.88	99.89	99.94	99.72	99.06	99.50	99.65	99.67	99.76
Homoclorciclincine	97.33	91.07	94.63	96.20	96.35	96.41	86.38	81.99	90.68	86.63	86.97	94.62
Bamipine	97.42	98.16	96.02	97.53	97.62	97.61	92.75	90.09	93.90	93.13	93.29	94.20
Pimetixene	99.64	99.04	99.80	99.82	99.83	99.87	99.29	99.09	98.62	99.59	99.60	99.53
Tripolidine hydrochloride	97.30	96.53	96.21	95.54	95.74	97.15	97.09	94.64	94.51	96.78	96.85	96.83
Etiloxamine hydrochloride	94.63	97.32	97.43	94.91	95.06	97.34	97.24	98.69	98.73	97.79	97.84	98.31
Perastine hydrochloride	97.44	99.47	98.60	97.09	97.16	98.92	97.66	97.34	97.53	98.26	98.31	97.51
Histapipendine hydrochloride	95.53	98.82	96.21	95.46	95.61	97.33	95.62	94.36	94.88	95.87	95.98	95.65
Azatidine maleate	99.76	96.52	99.17	99.34	99.37	99.53	98.35	98.57	98.79	98.85	98.87	98.94
Tironamine	89.45	88.04	88.74	78.83	79.35	86.27	87.39	87.52	89.46	91.80	91.77	82.49
Trazitiline	99.19	99.33	98.89	99.70	99.72	99.27	81.91	94.78	96.61	88.49	88.78	97.90
Clocinizine	99.97	99.94	99.96	99.97	99.97	99.98	99.80	99.71	99.86	99.83	99.84	99.92

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Quifenadine hydrochloride	99.36	99.74	99.33	98.84	98.89	99.54	98.49	98.71	99.12	99.15	99.16	99.26
Nicomethanol	-13.17	-3.56	-17.94	-11.63	-9.16	-16.42	-30.61	-32.54	-34.42	-8.79	-8.21	-20.43
Acide tizoprolique	-58.35	-42.11	-48.29	-10.04	-4.47	-33.81	4.77	-7.83	-37.21	8.54	9.28	19.25
Acide clofibrigue	12.39	-43.41	18.01	27.73	31.97	11.93	43.71	14.53	6.00	12.59	12.67	36.83
Fenbutyramidum	53.04	63.42	51.07	50.82	52.34	59.54	55.47	52.46	60.46	64.79	64.80	63.92
Dipiridincarboxan	90.94	71.76	83.72	82.02	82.95	91.31	81.17	80.15	86.10	83.90	84.09	94.87
Clofibrate	42.16	-8.72	67.99	69.85	71.90	59.70	68.51	58.03	42.79	52.72	53.19	68.84
Penferon	35.44	81.93	69.06	33.23	35.92	74.39	81.55	87.05	82.80	86.15	86.12	75.57
Ciprofibrate	8.95	-25.12	84.01	19.99	23.56	70.54	40.66	31.08	40.48	45.77	46.41	76.12
Refortan	76.75	5.98	83.53	71.37	73.69	74.01	73.15	59.01	75.37	59.33	59.66	89.35
Timofibrate	6.32	-1.36	62.07	14.38	15.82	46.43	8.50	-36.81	-54.58	-24.22	-24.06	35.60
Treloxinate	97.13	12.70	96.27	89.12	89.62	95.57	85.68	71.68	85.27	82.32	82.64	94.56
Dulofibrate	93.65	42.53	95.66	95.97	96.44	95.65	96.15	88.95	88.92	91.38	91.51	97.08
Clofenapic acid	97.95	73.96	95.86	97.24	97.46	95.52	97.01	94.92	94.95	95.12	95.13	96.66
Nicoclonate	95.75	89.95	95.82	95.32	95.63	97.46	93.93	83.84	84.13	91.97	92.13	95.04
Nicofibrate hydrochloride	95.03	70.08	92.27	97.90	98.08	94.44	92.73	84.38	78.54	87.91	88.11	92.09
Pirinixil	-56.67	-21.32	-26.40	-65.62	-64.31	-24.27	-2.58	7.42	-33.65	20.32	20.24	8.06
Serfibrate	11.22	-13.01	84.44	-1.97	-3.15	48.11	37.65	16.84	-6.17	2.89	2.30	62.51
Itanoxone	99.31	93.35	99.15	96.73	96.92	99.25	98.82	98.33	99.26	98.88	98.89	99.54
Ciproximide	95.12	11.02	79.82	84.42	85.28	83.81	68.26	65.03	76.52	77.91	78.03	93.79
Nonaferone	95.91	96.32	96.45	95.36	95.42	94.48	86.02	52.67	69.82	66.60	66.11	79.01
Fluperlapine	99.09	96.49	98.72	98.02	98.06	98.42	97.85	93.71	95.85	96.46	96.43	96.81
Clorotepine	96.96	76.43	95.96	95.86	96.08	97.18	90.94	80.31	84.11	86.98	87.27	97.32
Metiapine	91.29	75.14	90.04	91.16	91.53	94.80	89.58	71.32	60.93	82.16	82.54	89.61
Azaperone	95.89	96.54	97.94	93.52	93.35	97.07	87.87	84.18	89.43	81.69	81.41	91.98
Pecajine	93.72	84.92	88.59	84.98	85.52	93.08	91.90	84.08	78.52	91.48	91.73	92.96
Dicarbine	70.60	67.02	50.80	68.70	69.75	67.24	22.72	-26.55	3.46	24.26	24.93	21.12
Cintramide	20.95	-64.96	-33.12	5.90	6.51	5.85	-31.22	22.33	44.03	33.94	33.98	-6.77
Roxoperone	96.60	76.87	94.65	91.89	91.94	91.20	80.73	74.38	85.61	69.81	69.08	91.07
Tetrabenazine mecilate	89.90	39.73	78.35	91.97	92.37	86.15	74.80	40.79	51.81	71.84	72.31	60.65

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Cianothepin	98.25	89.97	97.53	96.95	97.13	98.58	94.67	89.63	94.10	92.13	92.25	98.67
Metoxepin	97.24	86.40	94.23	96.03	96.12	96.89	86.68	86.67	92.65	88.17	88.40	90.44
Docloxytepin succinate	98.51	87.86	98.99	95.86	95.99	98.89	94.63	82.44	91.89	92.11	92.23	99.28
Flucindale	92.59	5.73	87.61	83.65	81.80	72.65	33.66	7.03	82.85	28.17	25.70	63.45
Azabuperone	90.28	93.95	94.84	90.33	90.21	91.93	74.55	26.86	53.81	50.00	49.19	67.41
Flumezapine	45.39	-24.96	48.87	32.40	31.26	39.69	8.84	-21.83	-39.45	-18.96	-18.91	-9.00
LM 08050	80.37	81.46	33.98	85.14	85.83	67.01	-28.32	-82.86	-38.92	-1.78	-0.93	11.25
Flutizenal	-31.75	75.91	72.03	44.80	44.86	20.14	-36.98	-69.34	-83.52	-29.89	-29.83	-56.34
SCH 23390	95.91	89.92	93.97	91.45	91.94	96.61	87.51	85.80	92.77	90.83	90.98	94.27
Timelatam maleate	94.69	89.37	95.30	95.51	95.60	95.87	77.64	55.72	62.94	68.72	68.57	85.18
Etacepride	59.66	49.90	62.96	61.27	62.26	65.72	65.49	17.46	39.79	61.86	61.83	47.23
Eticlopride	20.16	-5.31	3.92	-1.14	1.49	24.19	39.55	7.88	20.14	49.82	49.85	51.39
Clocapramine	82.17	99.65	88.80	98.52	98.57	92.19	38.09	-51.54	-13.53	40.10	40.90	70.00
Meperidide	99.94	99.85	99.95	99.93	99.93	99.93	99.74	99.61	99.69	99.68	99.68	99.78
Diopirone fumarate	99.30	99.16	99.73	99.70	99.72	99.22	98.15	94.88	94.56	95.59	95.31	95.35
Flurtaline	99.91	99.93	99.96	99.91	99.91	99.86	99.14	94.22	98.60	97.56	97.32	98.75
Alpentine	94.87	96.45	96.72	98.36	98.35	98.49	81.04	87.25	93.63	90.67	90.84	91.14
Fluspirilone	99.86	99.95	99.84	99.87	99.87	99.75	98.81	96.58	98.80	98.65	98.55	99.04
Valerylperazine	96.38	96.15	97.76	94.46	94.49	98.08	96.30	95.63	91.99	95.49	95.62	97.19
Haloperide	99.19	98.93	99.32	99.47	99.48	98.82	93.65	90.33	93.62	90.88	90.53	98.17
Oxaflumazine disuccinate	70.93	97.35	94.86	94.19	94.56	90.75	15.37	-42.98	-38.99	-17.63	-19.90	-5.38
Cloro(2 hidroxifenil)mercuri	21.34	-30.39	3.38	-27.57	-21.78	-5.60	-25.69	-5.43	40.20	-8.79	-14.13	45.48
4- nitrofenol	2.95	-23.47	-9.14	-13.98	-11.50	-13.39	-9.05	-3.83	10.92	-16.46	-16.84	0.73
4-bromofenil isotiocianato	17.69	-67.87	6.72	22.45	25.56	-5.68	-15.52	-22.37	28.56	6.15	7.18	60.80
6 cloro-1,2-benzisotiazolidin-3-one	43.82	-35.94	77.65	52.41	54.16	67.64	17.48	-17.41	-17.75	16.70	17.37	55.16
6-hidroxi-2-oxobenzoxatiale	-43.66	-53.39	-34.26	-37.10	-33.86	-36.96	-10.32	-16.62	-31.50	-9.65	-9.60	10.10
4 clorobenzoico acid	22.92	-32.12	13.93	3.24	6.66	17.32	13.30	-5.90	17.53	14.02	14.26	46.30
2 mercapto benzotiazole	-38.27	-38.36	-30.99	-5.65	-1.54	3.94	-25.38	-36.21	-38.69	-2.00	-0.40	31.47
5(3 cloropropyl)4-metiltiazole	-43.05	-43.07	-31.22	5.50	8.00	-26.82	-50.25	-50.03	-65.57	-27.97	-27.19	23.81
5(3 Iodopropargyloxy-2-metilio)pirimidine	-40.94	-78.66	-56.16	-79.46	-80.20	-80.59	-80.01	-64.30	-39.70	-73.33	-74.39	6.39

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
2(4 clorofenoxy)etanol	13.75	12.54	61.35	40.08	41.77	40.92	-12.64	-9.40	-0.98	4.53	5.17	19.71
5-fenil-3-(triclorometil)tio 1,3,4-oxadioxol 2 (3H)one	-36.71	-56.16	-82.33	-1.63	0.30	-79.38	-77.44	-37.67	-71.94	-39.82	-37.64	-78.93
Carbetimer	-25.53	-61.19	-13.10	-40.34	-38.41	-29.23	-39.91	-52.60	-45.96	-50.18	-50.02	-22.13
Etretin	96.70	67.56	95.58	94.54	94.92	96.91	99.52	99.05	98.52	99.47	99.47	97.77
Chloromethylsilatrane	-93.40	-17.45	-95.08	-72.55	-71.85	-87.25	100.00	-99.62	-99.38	100.00	100.00	52.33
Asperlin	20.08	16.12	80.34	49.53	50.59	61.88	3.63	-44.90	-30.78	-45.86	-45.79	3.78
Benzotef	17.12	71.37	31.78	49.68	51.15	40.58	-6.48	-69.00	-69.40	3.91	5.57	-38.02
Razoxan	-23.15	-58.06	12.38	-50.64	-49.68	-14.54	-59.89	-83.41	-78.49	-83.08	-83.28	-64.30
Aspartame	21.39	-19.05	-39.02	-26.76	-25.92	-38.63	-31.26	-46.90	-9.95	-29.79	-31.07	-17.79
Chinoin-401	77.30	84.46	86.26	54.92	56.09	84.76	71.38	88.55	89.38	81.82	81.71	56.21
DL 204 IT	99.03	97.41	99.29	99.11	99.14	99.59	98.15	98.45	98.21	98.69	98.72	98.66
Clanobulin	93.75	38.80	87.37	68.18	69.41	88.11	86.24	90.16	94.53	90.07	90.15	95.73
Dienestrol	99.41	98.77	99.29	98.00	98.09	99.29	99.39	99.64	99.72	99.64	99.64	99.43
Vinconate	97.22	94.56	98.04	98.35	98.38	99.00	90.78	92.90	94.83	94.72	94.86	95.83
Diethylstilbestrol	98.75	98.64	98.96	97.25	97.38	98.99	99.12	99.44	99.47	99.46	99.46	99.01
Equilin	99.70	98.24	99.58	99.43	99.47	99.62	97.04	98.46	98.59	96.86	96.88	98.89
Pipadrol hydrochloride	98.08	99.76	98.95	97.48	97.55	99.22	98.12	98.06	98.10	99.24	99.25	98.04
Ethyllysergamide	96.35	93.16	95.91	93.54	93.73	97.92	83.85	81.94	87.83	89.96	90.09	89.00
Hexestrol	97.26	99.00	98.01	96.28	96.48	98.09	96.91	98.39	98.78	97.74	97.74	97.93
Estrone	99.37	98.29	99.23	99.18	99.23	99.28	89.60	96.02	97.01	86.70	86.84	97.85
Trenbdone	99.53	98.62	99.55	99.63	99.65	99.53	94.26	96.35	96.88	93.09	93.16	97.82
Hydroxyestrone	98.84	97.69	98.28	98.41	98.52	98.05	81.85	92.30	94.62	79.27	79.26	95.11
Methallenestril	98.50	91.30	95.72	99.29	99.33	97.97	96.61	97.84	97.21	97.49	97.50	96.85
Zearalene	80.31	74.53	84.11	60.40	62.55	69.51	93.28	91.41	89.23	91.73	91.69	85.41
Sigetin	75.41	96.44	90.02	93.33	93.82	91.25	88.16	97.57	96.31	91.35	91.53	84.54
Estradiol	98.20	98.75	97.99	98.92	98.99	98.22	75.00	90.91	93.27	72.61	72.75	93.35
Epiestriol	96.76	98.17	95.92	97.96	98.11	95.55	62.57	82.12	88.23	59.49	59.22	86.52
Norclostebol	95.24	93.86	94.82	97.14	97.45	95.40	28.17	63.10	82.65	15.45	16.40	94.28
Nandrolone	97.86	98.07	98.05	99.02	99.09	97.86	54.50	78.95	86.10	31.92	32.58	91.86
Zeranol	-3.82	52.08	8.89	-46.69	-43.63	-30.89	74.30	68.25	55.28	71.17	70.93	30.82

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Nandrolone sulfate sodium	87.24	97.69	96.61	95.44	95.81	95.02	14.67	74.52	76.96	-3.79	-2.77	74.94
Methopredrinum	48.51	5.02	29.61	51.49	53.02	46.30	1.80	12.76	34.89	20.09	20.58	20.24
Formetamate	-48.05	-84.58	-81.72	-74.71	-73.97	-76.57	-83.94	-42.33	-41.20	-67.84	-67.68	-55.21
Mephentermine	25.85	58.81	43.51	49.30	51.85	62.69	53.42	26.03	16.64	47.99	48.49	19.29
Xylazine	-9.87	5.67	7.93	14.62	17.30	33.85	34.00	1.65	-32.23	45.72	46.55	26.36
Tetryzoline hydrochloride	90.54	90.82	91.57	92.50	92.80	93.99	72.94	61.91	64.06	78.99	79.26	76.93
Tramazoline hydrochloride	62.29	76.87	67.13	58.98	58.98	76.71	37.89	16.32	6.79	51.46	51.73	22.38
Fenoxazoline	43.17	56.78	66.19	44.25	44.64	67.17	53.05	27.42	6.00	51.38	51.81	21.57
Naphazoline	97.39	93.10	97.47	94.53	94.62	97.92	92.21	90.90	92.36	94.44	94.50	94.04
Coumazoline	83.41	72.52	95.13	88.25	88.59	95.18	86.13	82.06	70.61	88.25	88.44	92.51
Tefazoline nitrate	91.33	89.01	93.80	91.68	91.88	94.77	81.66	71.81	68.93	83.99	84.21	78.58
Tymazoline hydrochloride	48.03	49.88	72.97	50.68	51.06	74.01	67.10	25.86	-6.16	57.24	57.64	12.50
Domazoline fumarate	54.34	-13.55	49.18	51.19	52.18	65.10	52.00	31.37	24.54	58.36	58.70	31.95
Xylometazoline hydrochloride	78.26	41.04	85.40	85.03	85.49	88.18	92.99	63.42	3.51	84.68	84.82	38.46
Mtrafazoline	97.63	94.44	98.22	96.86	96.94	98.56	88.50	80.12	80.64	84.37	84.63	88.11
Ergotamine	99.88	99.53	99.34	99.74	99.75	99.65	99.75	92.16	96.88	99.69	99.69	99.16
Dihydroergotamine mesilate	99.94	99.67	99.71	99.85	99.86	99.86	99.88	96.99	98.51	99.87	99.87	99.51
Racefemine	95.57	98.77	97.78	97.94	98.02	98.01	96.87	92.83	93.12	96.06	96.11	92.77
Chlorzoxazone	6.87	-67.33	-9.22	-25.09	-22.66	-11.26	-23.04	-52.41	-43.56	-30.90	-30.46	-1.20
Zoxazolamine	-10.56	-70.20	-18.29	-39.73	-37.99	-12.39	-29.95	-41.42	-35.45	-30.77	-30.78	-1.26
Phenprobamate	-7.20	25.44	-67.78	-77.47	-79.28	11.32	5.29	27.48	-52.68	-15.39	-19.83	-51.89
Betaquil	10.73	24.15	23.69	9.87	12.02	22.77	21.97	28.77	31.07	27.43	27.22	26.61
Mephenesin	-27.25	5.60	1.81	-58.89	-57.72	-33.23	-2.70	-13.70	-15.49	-0.30	-0.41	-33.49
Chlormezanone	44.10	-49.09	25.29	30.71	33.37	19.20	-14.23	-62.09	-37.03	-34.81	-33.66	23.27
Mephenoxalone	0.85	-17.72	-1.22	-17.47	-16.17	4.71	-40.29	-43.11	-31.01	-26.55	-26.27	-33.01
Fenyripol hydrochloride	38.02	76.63	42.91	18.07	18.29	53.79	22.97	28.34	28.53	42.92	42.94	43.35
AHR-2666	10.82	-33.66	2.49	2.91	6.49	14.30	-43.11	-60.39	-40.97	-43.60	-43.29	-3.72
Metaxalone	32.36	-16.85	35.07	13.73	15.91	30.05	33.96	-31.55	-41.46	9.11	9.36	-23.02
Luvatren	-13.77	-26.97	9.63	-53.83	-52.28	-24.30	40.07	-6.85	-25.54	28.66	28.54	-37.54
Pifexole	93.65	64.35	88.39	89.85	90.35	94.11	89.12	86.80	87.85	90.97	91.14	96.37

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
Clodanolene	71.84	-39.99	54.29	11.77	15.26	64.33	37.34	1.93	35.46	22.25	22.48	81.03
Pyridostigmine bromide	-52.81	-81.87	-83.99	-78.39	-77.52	-79.58	-90.51	-70.98	-67.03	-88.30	-88.17	-77.14
TV 399	87.21	98.50	95.30	90.45	90.93	96.09	94.57	86.40	84.65	93.05	93.01	76.92
Alifedrine hydrochloride	78.61	97.41	89.17	88.19	88.81	86.44	82.85	64.04	68.34	76.89	77.02	71.71
D 935	23.84	89.57	22.42	48.38	51.34	6.70	62.17	28.67	23.83	50.89	50.97	9.77
Lysergide	96.60	96.05	97.75	95.62	95.74	98.85	89.37	92.73	95.26	91.98	92.12	95.78
Doxaminol	99.82	99.85	99.86	99.41	99.43	99.89	99.45	99.62	99.76	99.66	99.67	99.50
Ergocristine	99.95	99.86	99.79	99.91	99.91	99.91	99.94	97.34	98.34	99.94	99.95	99.62
Dihydroergocristine	99.91	99.80	99.51	99.84	99.85	99.79	99.88	93.05	96.53	99.87	99.87	99.36
Benzyllephedrine	92.07	97.91	94.15	92.79	93.16	96.42	90.75	90.19	93.77	90.63	90.75	91.04
MK-801	99.55	97.90	99.31	98.58	98.63	99.56	99.00	98.59	98.64	99.33	99.34	98.98
Etilefrine pivalate	38.76	44.34	29.91	60.14	61.54	21.44	64.83	18.58	-30.79	50.49	50.43	-23.24
SY 28	95.00	93.68	94.53	95.36	95.44	90.98	77.21	90.96	93.58	93.34	93.47	86.52
Methyphemin,M6T	25.53	-45.39	-19.40	20.68	23.26	7.21	4.91	10.93	19.81	4.11	4.97	-4.11
Etafedrine hydrochloride	0.73	66.48	31.29	20.76	23.04	35.65	16.61	34.25	45.87	9.77	10.19	31.92
Alfetamine	64.72	75.93	41.25	54.27	55.52	46.13	70.31	51.38	57.63	75.34	75.44	59.04
Protokylol hydrochloride	58.48	78.93	60.32	38.77	40.38	48.65	64.66	50.34	56.73	65.16	64.75	11.11
Amfetamine	33.55	51.87	23.78	33.36	35.03	25.22	45.75	10.52	11.07	48.59	48.75	12.69
Phenamazoline	18.69	39.13	17.77	12.12	12.79	26.10	-20.53	-33.34	-31.29	-7.22	-6.93	-20.45
Metamfetamine	38.26	36.24	15.05	48.07	50.20	26.46	29.15	17.48	24.84	38.41	39.03	23.49
Pholedrine sulfate	2.64	-5.96	-30.45	-6.50	-3.83	-29.17	-2.77	-10.89	-1.98	3.40	3.53	-18.44
Ordenina	-5.67	-38.95	-51.32	-41.81	-39.81	-50.64	-38.22	-17.00	-6.94	-29.86	-29.56	-34.59
Amezinium metilsulfate	47.81	38.89	5.67	25.31	25.71	42.07	14.30	28.25	34.23	43.97	44.17	19.41
L	15.19	5.69	27.36	-0.69	0.47	39.25	30.74	-3.79	-22.16	26.66	27.07	-4.16
Fostedil	86.86	97.55	98.16	98.44	98.57	99.01	91.59	96.21	91.25	95.84	96.00	96.60
Phenoxybenzamine hydrochloride	97.16	99.41	98.82	99.07	99.09	99.11	91.69	90.71	93.14	93.93	94.05	95.83
Isoxsuprine hydrochloride	82.67	97.19	90.88	85.36	85.83	89.05	88.35	78.34	82.63	84.49	84.36	70.30
CV 705	92.69	70.24	83.60	91.10	91.38	93.55	71.97	81.94	89.32	92.01	92.10	69.73
Dilevalol hydrochloride	82.59	91.88	66.26	64.73	66.12	66.95	87.58	79.98	85.78	89.36	89.15	70.14
Pipratecol	51.59	87.17	56.56	28.43	29.49	61.87	35.83	48.36	66.91	49.32	49.05	29.14

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Buphenine hydrochloride	92.11	98.27	92.56	94.18	94.51	91.73	94.94	88.37	91.06	93.28	93.23	85.64
Bencyclane fumarate	75.27	88.99	69.59	69.33	70.45	71.44	66.76	81.92	77.62	74.92	75.44	71.86
Papaverine	98.42	57.44	95.33	97.40	97.48	98.82	92.08	97.71	98.65	98.34	98.38	96.31
Ftorin	93.30	95.62	99.50	99.46	99.49	98.76	97.28	99.11	98.73	98.61	98.59	95.40
Aligeron	98.53	99.47	98.67	98.16	98.18	99.14	97.07	96.98	98.11	97.78	97.84	98.37
Chinotoxin	98.49	96.21	97.70	98.48	98.56	98.58	93.80	93.96	96.27	96.11	96.17	97.06
Alprostadil	-31.29	67.93	-6.88	-46.65	-44.24	-59.66	58.02	63.54	55.34	56.21	55.86	48.01
Alkaloid F	98.81	96.90	97.69	98.75	98.81	99.22	93.10	80.43	91.34	94.08	94.15	94.72
Vincamine	97.09	97.77	97.80	98.00	98.07	98.99	95.30	94.56	94.46	98.05	98.09	97.24
Nimedipine	94.52	53.90	94.07	98.82	98.84	93.17	92.66	96.66	95.83	93.95	93.97	92.88
Ifenprodil tartrate	97.43	99.48	97.58	98.37	98.49	97.98	96.03	92.30	95.43	94.26	94.26	94.08
Assedil	86.98	96.33	96.94	91.13	91.19	96.36	95.66	97.94	96.88	96.07	96.11	98.99
Diniprofylline	74.90	34.90	17.01	33.21	36.40	66.19	-2.13	25.64	26.39	-8.56	-7.79	66.55
Azaclorzine hydrochloride	96.98	93.79	98.62	97.03	97.14	99.07	94.53	75.93	74.56	89.02	89.32	97.33
Diprofenhydrochloride	92.86	99.32	99.39	96.29	96.33	99.00	98.60	99.30	98.83	99.27	99.28	99.60
Micinate	98.87	98.57	98.89	99.20	99.25	99.12	98.50	94.18	89.36	96.19	96.26	95.73
Nicergoline	96.71	85.92	94.84	98.86	98.92	98.61	85.75	91.09	95.04	96.93	97.00	93.04
Belarizine	99.77	99.94	99.84	99.68	99.69	99.91	99.39	99.23	99.59	99.49	99.50	99.49
Prenylamine	99.94	99.97	99.94	99.94	99.95	99.96	99.91	99.88	99.92	99.94	99.94	99.90
Odiphalin	99.85	99.96	99.92	99.87	99.88	99.94	99.85	99.76	99.82	99.88	99.89	99.77
Mecinarone	98.33	-4.50	80.88	92.65	92.79	90.64	88.95	98.51	98.98	97.88	97.93	94.80
Ethaverine	99.27	99.88	99.99	99.94	99.94	99.99	99.63	99.94	99.87	99.86	99.86	99.77
Depogen	99.72	99.97	100.00	100.00	100.00	100.00	99.32	99.91	99.98	99.93	99.92	99.94
PHQA 33	61.53	83.25	79.49	14.53	15.76	61.60	89.85	83.98	80.92	88.43	88.46	70.21
Ancarolol	33.37	67.63	43.37	14.57	15.50	25.91	67.31	8.83	-20.12	46.03	45.76	-34.18
K 4423	57.39	81.17	75.58	3.86	5.30	60.60	70.98	54.82	52.02	61.01	61.31	47.64
Exaprolol hydrochloride	26.64	79.71	44.47	10.61	12.32	16.09	71.17	49.57	34.56	64.57	64.86	26.96
Tolamolol hydrochloride	69.03	84.48	76.32	24.93	25.44	71.22	77.75	71.62	74.25	81.83	81.60	52.90
Isoxaprolol	82.81	80.21	89.86	84.47	84.96	86.86	93.91	78.44	59.49	84.15	84.05	49.89
Bornaprolol hydrochloride	61.46	88.84	75.02	25.40	26.94	60.76	57.59	38.69	45.20	33.77	34.30	41.79

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
IPS 339	98.45	96.59	98.59	96.19	96.33	98.74	98.64	96.60	94.75	98.26	98.26	93.57
D 2343-HCl	93.46	96.92	91.97	96.64	96.79	94.49	92.08	85.86	86.22	92.16	92.12	72.11
Bevantolol hydrochloride	78.68	69.46	73.50	71.91	72.57	78.27	76.20	75.97	77.66	87.92	88.01	50.42
Sulfinalol hydrochloride	81.47	63.19	77.91	65.79	65.96	71.06	77.80	84.36	87.17	82.64	82.45	71.88
ROM-203	41.65	95.92	72.39	-0.74	-0.60	50.42	47.34	46.00	46.32	64.37	64.12	6.72
Cromipranol	-14.83	-50.96	30.95	-64.74	-63.49	-7.23	91.90	59.58	-1.05	71.33	71.29	-4.26
Spirendolol	91.37	94.28	94.68	87.37	87.95	92.94	92.60	82.51	64.86	86.55	86.58	69.32
Butyroxane	99.54	99.63	99.81	99.74	99.74	99.83	98.32	97.31	98.05	98.08	98.11	98.30
Solypertine	95.47	93.66	95.75	97.02	97.04	98.37	83.23	83.68	86.28	90.19	90.45	80.51
Flusoxolol	79.41	90.34	92.81	80.07	79.65	76.09	89.34	85.43	81.83	84.12	83.72	57.60
Mindodilol	96.82	99.41	97.72	96.52	96.62	98.18	94.17	87.31	89.40	94.24	94.30	86.75
Bopindolol	98.18	97.57	98.64	98.20	98.25	98.86	98.97	93.74	89.84	97.70	97.71	89.07
IEM-611	97.51	99.47	99.19	99.27	99.30	99.27	98.79	98.36	97.89	98.83	98.85	98.04
Butopamine	77.43	93.36	74.20	60.59	62.08	65.04	85.67	76.92	81.78	84.03	83.78	61.90
Dobutamine hydrochloride	69.64	86.85	53.94	33.23	35.66	38.85	86.98	80.85	83.60	86.46	86.23	63.83
Pimobendan	97.83	65.13	92.17	90.24	90.64	96.19	95.08	91.68	93.29	96.11	96.13	93.77
Canfochinid	97.99	97.36	96.77	98.42	98.49	98.41	89.67	83.64	92.78	91.10	91.21	94.73
Neo-Coronaril	96.27	98.36	98.15	97.46	97.55	98.13	97.80	98.81	98.79	97.93	97.97	98.39
Colforsin	66.62	63.59	89.77	75.30	76.57	67.74	97.67	99.03	90.51	98.28	98.24	96.32
Benafentrine	98.85	81.06	97.91	98.17	98.17	98.92	90.31	94.66	97.37	95.15	95.21	95.52
Falipamil hydrochloride	90.33	-15.80	42.71	85.29	85.70	81.27	44.97	82.61	90.94	83.22	83.63	70.45
Bufogenin	99.60	99.41	99.61	99.68	99.71	99.58	90.21	99.40	99.06	92.53	92.56	99.67
Cassaine	83.22	65.43	81.70	62.59	64.04	75.30	11.33	87.44	78.33	-13.52	-13.23	80.66
Niludipine	95.00	-70.84	65.23	82.06	82.50	26.21	98.65	99.73	99.20	99.14	99.14	98.88
AY-17605	98.79	99.22	99.66	99.27	99.33	99.60	81.93	99.34	98.90	80.61	80.74	99.44
Erythrophlamine	86.04	41.95	69.97	57.14	58.78	71.13	-8.27	91.12	90.14	8.09	8.13	90.17
Mioflazine hydrochloride	99.69	98.39	99.68	96.96	96.84	99.44	97.74	91.30	98.21	95.80	95.55	98.90
Acrihellin	99.49	99.77	99.75	98.77	98.87	99.75	98.37	99.89	99.76	99.11	99.10	99.90
4'-dinitrate	89.16	99.26	98.30	95.71	96.01	94.01	59.91	97.77	97.85	78.41	77.59	97.84
Erysimin	92.11	99.73	98.68	82.93	83.80	97.75	73.36	97.42	96.83	77.36	76.77	97.63

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Corchoroside A	92.11	99.73	98.68	82.93	83.80	97.75	73.36	97.42	96.83	77.36	76.77	97.63
Glucostrophantidin	79.08	99.71	96.00	47.90	49.56	89.28	27.04	88.05	89.80	54.48	52.93	89.45
Ramnodigin	96.33	99.72	99.42	97.15	97.35	99.24	74.12	97.68	96.34	56.00	55.98	97.64
Locundieside	63.45	99.24	93.45	40.46	42.73	84.11	50.79	88.63	83.16	47.34	45.41	82.44
Covallatoxal	65.78	99.58	95.44	50.79	52.60	88.48	33.57	90.11	88.98	54.29	52.80	86.90
Acocantherin	20.41	99.34	87.69	-4.47	-2.34	61.55	30.81	78.09	78.73	70.50	68.85	70.90
Coumingine	74.86	42.99	88.22	6.81	9.37	76.17	59.48	93.38	79.12	7.39	7.27	83.03
Proscillaridin	96.85	99.89	99.47	95.02	95.32	99.11	88.11	98.10	97.36	82.55	82.23	97.42
Peruvoside	97.26	99.78	98.68	97.02	97.19	98.53	41.39	91.85	94.81	46.55	46.07	96.13
Strosipeside	89.64	99.31	96.31	90.66	91.22	94.81	28.03	84.24	85.06	23.99	23.10	85.87
Asclepin	99.18	99.86	99.92	99.37	99.39	99.82	92.49	98.15	98.16	86.42	86.27	99.44
Meproscillarín	98.15	99.85	99.47	97.90	98.03	99.47	87.84	98.50	98.12	88.14	88.05	98.16
Formylstrosipeside	93.11	99.18	96.83	93.38	93.81	96.23	24.94	90.73	92.56	18.22	17.01	93.35
Oleandrin	97.45	99.46	99.70	99.05	99.11	99.56	73.51	97.57	97.26	58.86	58.53	98.16
Erysimoside	81.70	99.91	97.76	68.30	69.35	90.63	30.55	75.84	82.30	34.73	32.27	79.07
Amitraz	94.78	64.89	85.03	89.70	90.32	93.23	96.88	92.04	83.38	95.30	95.39	90.53
Piperonyl Butoxide	-45.10	34.11	30.16	-10.31	-7.81	16.45	66.04	80.59	47.25	83.71	84.19	25.82
Deltamethrin	99.91	97.48	99.96	99.88	99.88	99.67	97.00	99.35	99.62	99.10	99.10	98.64
Cipermethrin	99.91	97.95	99.95	99.89	99.89	99.91	98.93	99.45	99.65	99.06	99.07	99.92
Flumethrin	99.99	99.69	100.00	99.97	99.97	99.99	99.95	99.94	99.97	99.92	99.92	99.99
Cyothrin	100.00	99.99	100.00	99.99	99.99	100.00	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Gossypol	99.85	98.96	99.55	95.12	95.44	99.61	99.98	99.98	99.97	99.99	99.99	99.84
Tetramethrin	92.41	60.13	88.53	93.75	94.14	91.12	84.92	77.03	50.64	74.34	74.67	80.83
Phenothrin	99.83	98.96	99.81	99.84	99.85	99.86	99.71	99.65	99.21	99.62	99.63	99.48
Bromopropylate	98.35	29.89	91.95	95.42	95.57	68.92	93.87	93.59	93.44	97.27	97.29	72.80
Proclonol	99.35	91.89	98.49	96.78	96.95	98.79	96.41	96.22	97.69	97.42	97.47	99.22
Tioctilate	-10.29	3.51	-8.85	-31.12	-27.36	-45.92	89.62	89.54	76.58	93.23	93.37	92.54
Tibenzate	95.45	95.78	97.50	96.74	96.92	97.63	96.79	95.98	95.71	97.40	97.42	98.48
Thanite	20.69	39.47	76.11	40.78	41.74	72.25	-15.35	54.26	9.26	-39.86	-39.80	85.07
Heptenophos	-29.20	-68.18	-55.59	-44.37	-41.07	-56.39	-85.36	-66.14	-48.80	-59.88	-58.61	-38.36

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	$\Delta P\%^a$	$\Delta P\%^b$	$\Delta P\%^c$	$\Delta P\%^d$	$\Delta P\%^e$	$\Delta P\%^f$	$\Delta P\%^g$	$\Delta P\%^h$	$\Delta P\%^i$	$\Delta P\%^j$	$\Delta P\%^k$	$\Delta P\%^l$
EN-3638	86.61	70.16	85.65	84.62	85.76	91.57	89.18	89.93	93.33	93.06	93.05	94.27
CP-17193	97.80	72.56	96.82	93.86	94.03	97.60	96.48	91.00	89.50	96.04	96.10	98.06
Sch 24937	95.77	-1.68	89.13	87.40	87.38	86.43	66.32	64.22	77.85	81.37	81.57	83.51
Dinaline	74.39	52.98	-2.63	-15.94	-16.00	24.10	65.75	42.30	60.33	74.73	74.29	40.38
Ethydine	30.11	22.20	89.13	79.32	79.87	86.69	65.76	76.13	65.43	61.99	62.23	75.83
Acidum methenoxycinnamicum	54.05	32.80	67.14	52.44	53.77	66.76	36.50	45.63	50.87	46.76	46.93	40.79
Ooporphyrin	99.99	97.71	99.97	99.85	99.85	99.98	99.99	99.99	99.98	99.99	99.99	99.98
Beta-sitosterol	97.16	99.42	97.56	99.25	99.35	97.14	89.77	98.76	97.17	75.99	76.71	98.43
Silicristin	98.24	96.46	98.14	78.42	78.94	97.06	95.73	97.44	98.93	98.41	98.36	92.46
Silidianin	99.54	97.30	98.75	91.34	91.68	98.54	97.54	98.75	99.56	99.10	99.07	98.39
Ambucetamide	33.98	69.99	24.67	80.74	81.01	40.05	50.92	59.84	54.29	70.35	70.53	48.57
Aminopromazine	69.93	13.08	29.66	20.33	21.29	57.67	32.81	52.96	51.00	46.97	48.18	62.80
Apoatropine	96.78	94.84	94.53	96.98	97.13	96.24	88.66	69.98	85.85	82.36	82.50	90.86
Butaverine	82.62	91.42	85.16	93.84	94.01	81.97	87.26	84.26	81.10	87.63	87.84	87.96
N-Butylscopolammonium Bromide	92.49	98.59	95.78	97.72	97.80	95.74	98.78	29.82	80.11	98.78	98.77	93.47
Caroverine	94.11	77.03	92.17	85.26	85.74	93.00	94.68	97.83	98.33	95.78	95.87	98.14
Cimetropium Bromide	93.89	97.23	90.34	96.68	96.82	91.40	98.25	-32.10	60.03	97.88	97.89	85.89
Cinnamedrine	98.38	99.32	97.75	98.64	98.72	98.57	96.44	97.09	98.18	96.88	96.92	97.01
Diisopromine	98.57	99.43	99.25	99.28	99.32	99.31	99.20	99.08	99.11	98.97	98.99	99.12
Diponium Bromide	32.78	96.76	70.37	93.81	94.16	68.30	33.95	43.83	70.82	15.41	16.44	80.00
Drofenine	80.06	97.09	93.09	91.35	91.59	91.68	85.44	94.45	94.35	86.12	86.42	95.02
Ethaverine	99.27	99.88	99.99	99.94	99.94	99.99	99.63	99.94	99.87	99.86	99.86	99.77
Etomiololine	94.54	98.98	98.00	94.83	94.92	98.66	94.13	92.35	93.59	93.99	94.10	94.52
Feclomine	86.72	99.51	95.54	99.03	99.07	95.39	88.94	97.23	97.41	89.31	89.60	97.48
Fenalamide	20.42	88.66	80.12	38.50	38.79	78.02	79.72	97.33	95.65	92.27	92.37	95.89
Fenoverine	99.39	98.98	99.77	99.41	99.42	99.88	98.45	97.64	96.70	98.13	98.20	98.86
Fenpiverinium Bromide	97.71	99.18	96.13	93.94	94.06	97.81	98.39	98.62	99.38	99.39	99.39	99.28
Flavoxate	99.51	98.79	99.64	97.95	98.02	99.71	99.68	99.53	99.55	99.68	99.69	99.60
Flopropione	-20.88	-3.59	-6.93	-58.53	-57.00	-25.55	13.66	21.86	21.59	22.32	21.59	-8.99
Hymecromone	75.69	24.67	76.50	56.34	58.08	73.57	75.65	63.47	63.53	71.53	71.56	63.69

Anexo 5 Continuación.

Nombre*	ΔP%^a	ΔP%^b	ΔP%^c	ΔP%^d	ΔP%^e	ΔP%^f	ΔP%^g	ΔP%^h	ΔP%ⁱ	ΔP%^j	ΔP%^k	ΔP%^l
Leiopyrrole	97.59	99.23	99.61	96.59	96.62	99.63	99.25	99.77	99.72	99.43	99.44	99.57
Moxaverine	99.69	93.42	99.26	99.64	99.65	99.65	99.03	99.41	99.52	99.58	99.59	99.30
Nafiverine	99.99	99.99	100.00	99.99	99.99	100.00	99.98	99.98	99.99	99.98	99.98	99.99
Octaverine	98.46	98.55	99.88	99.76	99.76	99.93	98.09	99.79	99.71	99.63	99.64	99.14
Phenamacide hydrochloride	8.33	-34.85	-62.99	-53.18	-50.79	-65.28	70.10	36.39	24.19	68.71	68.74	26.01
Pipoxolan hydrochloride	97.40	99.32	99.13	91.80	91.98	99.09	98.90	99.05	98.85	99.34	99.36	99.11
Mepartricin A	99.45	100.00	99.85	99.87	99.87	98.81	99.73	98.61	99.54	99.51	99.46	93.44
Protoanemonin	3.35	-36.15	19.37	-6.93	-4.70	7.34	-7.59	-23.43	-20.24	-19.45	-19.01	-0.09
Bi-Domus	-17.66	-10.56	-25.27	-30.19	-27.84	-10.89	-23.88	-21.72	-17.67	-15.36	-15.19	0.92
Protoxyl	-69.36	-35.15	-61.88	-79.99	-84.70	-59.45	-66.43	-48.12	-38.80	-65.85	-67.80	-74.79