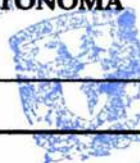




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Estudios Profesionales

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

DISEÑO DE FÁRMACOS, SÍNTESIS
Y ACTIVIDAD BIOLÓGICO

"ANÁLISIS CUÁNTICO DE PROMOTORES Y/O
RETARDADORES
DE LA ABSORCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS".

INFORME DE SERVICIO SOCIAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

OSCAR LUIS VÁZQUEZ VALADEZ

ASESORES: DR. ENRIQUE R. ANGELES ANGUIANO
DRA. ADRIANA GANEM RONDERO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos:

El Informe de Servicio Social: Diseño de fármacos, síntesis y actividad biológica. "Análisis cuántico de promotores y/o retardadores de la absorción de principios activos".

que presenta el pasante: Oscar Luis Vázquez Valadez
con número de cuenta: 9756475-1 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de Abril de 2003

PRESIDENTE M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza
VOCAL Dr. David Quintanar Guerrero
SECRETARIO Dra. Adriana Ganem Rondero
PRIMER SUPLENTE M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy
SEGUNDO SUPLENTE M. en C. Alberto Ramírez Murcia

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme la vida y dejarme realizar una etapa mas en mi vida.

A MIS ASESORES: Dr Enrique R. Angeles, Dra. Adriana Ganem y Dr. David Quintanar.

Con cariño, admiración y respeto, por darme la oportunidad de compartir una etapa de mi vida muy importante, por sus consejos, sugerencias y apoyo durante mi formación como profesionista.

A MIS PROFESORES

Porque gracias a ellos soy un profesionista, con sus conocimientos, contribuyeron a mi formación tanto profesional como humana, incrementando el amor por mi carrera, en especial a los profesores Enrique Angeles, Julio Botello, Alberto Murcia.

A MIS COMPAÑEROS

Porque por ellos tengo gratos recuerdos de esta hermosa etapa de mi vida, brindandome su apoyo, sus experiencias y su tiempo, porque escucharon mis quejas y compartieron mis sueños gracias a todos por ser ahora parte de mi.

DEDICATORIAS

A MI MAMÁ: María del Refugio Valadez Rodríguez

Por darme el ejemplo e inculcar en mí los valores de superación, amor y dedicación en la vida, por ser mi maestra y amiga al siempre estar ahí en mis victorias y en mis derrotas. Te admiro mucho mamá y estoy muy orgulloso de ti, este trabajo también es tuyo. Gracias por tu confianza Te amo.

A MI PAPÁ: Oscar Luis Vázquez Mosqueda.

Por darme el ejemplo e inculcar en mí los valores de paciencia, tenacidad, decisión y convicción por estar conmigo siempre en las buenas y las malas y ser un apoyo importante en toda mi vida. Estoy muy orgulloso de ti papa y has sido un gran ejemplo ahora te dedico este trabajo que es en gran parte tuyo. Gracias por tu confianza Te amo.

A MI HERMANO: Victor Hugo Vázquez Valadez

Por ser siempre mi mejor amigo, mi camarada. Aunque a veces nos peleamos recuerda que ante todo eres mi hermano y te quiero mucho. Este trabajo te lo dedico a ti para recordarte que puedes llegar a donde tu quieras y lograr lo que desees, nunca cedas al cansancio, miedo y duda, recuerda tienes que ser mucho mejor que yo porque se bien tu gran capacidad e inteligencia y eso me hará el hermano mas feliz del mundo. Echale ganas Vic.

A MIS ABUELITOS: Manuel†, Consuelo, Pedro† y Julieta

Por ser siempre un apoyo muy importante para mí, por darme su gran amor y su confianza, gracias por estar ahí siempre porque se que me cuidan y me guían donde quiera que estén. Los quiero mucho.

A MIS TIOS Y TIAS.

Por darme su amor, apoyo y escucharme cuando lo necesite, de ustedes he aprendido mucho y seguro seguiré aprendiendo mas, gracias por compartir

conmigo su conocimiento por compartir sus vidas con la mía y dejar en mi momentos hermosos y llenos de alegría. Todos ustedes son gran parte de mi ser y agradezco a Dios por ponerlos a mi lado.

A MIS PRIMOS.

Por ser mis amigos y compañeros, gracias por todos los momentos hermosos e inolvidables que han quedado en mi corazón para toda mi vida y espero que tomen esto como un ejemplo para que vean que todas las metas se logran, estoy seguro que llegarán a ser grandes.

A Luis Daniel Pérez Valadez

Este trabajo te lo dedico a ti con todo mi corazón como una muestra de que cuando somos niños muchas veces no valoramos la importancia de la escuela pero estoy seguro que crecerás para ser un hombre de bien. Gracias por ser un incentivo para mi superación y estoy honrado de poder servir como ejemplo para tu formación. Te quiero mucho Dany.

A Zaida.

Por ser mi amiga y compañera. Porque con tu gran amor, apoyo y consejos me has hecho mejorar como persona y profesionista. Sabes lo importante que es el terminar esta etapa de mi vida y poder seguir contando con tu ayuda y cariño en mis futuros proyectos. Estoy muy orgulloso de ti y sé que ambos llegaremos lejos. Nunca te dejes vencer por el miedo ni por la duda haz siempre lo que tu corazón te diga. (gracias por todo Flaca, PP👉 y PPOT👉) TAMMMMB.

A CATALINA

Porque juntos aprendimos el valor de la amistad y compañerismo. Gracias por estar ahí en las buenas y en las malas, juntos crecimos como estudiantes y espero que sigamos creciendo como profesionistas. Te quiero mucho Cata.

A MIS AMIGOS: Jonathan, Juan Carlos, Carmen, Alma y Pablo.

Por tantos años de amistad, porque hemos compartido muchos sueños y experiencias porque siempre cuento con ustedes para lo que sea. Gracias.

“..... Cuando el Hombre llega al cielo y cree que está en lo mas alto de todo lo que existe, mira hacia arriba y se da cuenta que también hay estrellas y en ese momento su meta es llegar a ellas.....”

BONJO

INDICE GENERAL

| | Página |
|---|---------------|
| LISTA DE ABREVIATURAS Y ESTRUCTURAS DE LOS ISOXAZOLES..... | i |
| INTRODUCCIÓN..... | iv |
| I. MARCO TEÓRICO..... | 1 |
| I.1. PROMOTORES Y/O RETARDADORES..... | 1 |
| I.1.1. DEFINICIÓN..... | 1 |
| I.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN..... | 1 |
| I.1.3 EMPLEO DE LOS PROMOTORES Y/O RETARDADORES..... | 1 |
| I.1.4. CARACTERÍSTICAS DE LA AZONA®..... | 2 |
| I.1.5. CARACTERÍSTICAS DE EL DERMAC ®..... | 3 |
| I.2. MODELAJE MOLECULAR POR COMPUTADORA..... | 4 |
| I.2.1. DEFINICIÓN..... | 3 |
| I.2.2. FUNDAMENTOS DE MODELAJE MOLECULAR POR COMPUTADORA..... | 4 |
| I.2.3. USOS DEL MODELAJE MOLECULAR..... | 6 |
| I.3. QUÍMICA MEDICINAL..... | 8 |
| I.3.1. DEFINICIÓN DE QUÍMICA MEDICINAL..... | 8 |
| 2. OBJETIVOS..... | 10 |
| 3. MATERIAL Y EQUIPO..... | 11 |
| 4. METODOLOGÍA..... | 13 |

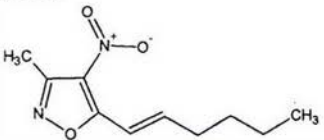
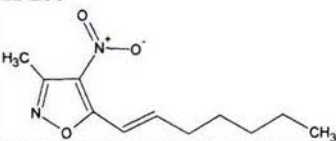
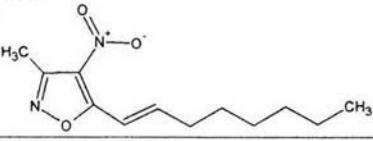
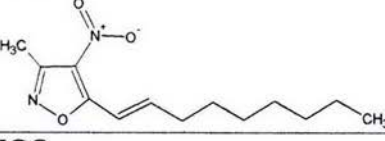
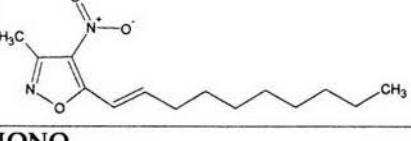
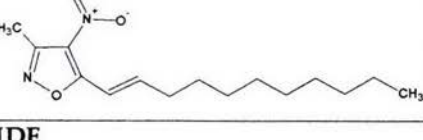
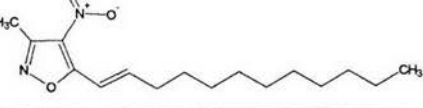
| | |
|---|----|
| 4.1. DETERMINACIÓN DEL CALOR DE FORMACIÓN <i>HEAT FORMATION</i> EN EL PROGRAMA SPARTAN PC EN MODELO PM3..... | 13 |
| 4.2. DETERMINACIÓN DEL CALOR DE FORMACIÓN <i>HEAT FORMATION</i> EN EL PROGRAMA SPARTAN PC EN MODELO AM1..... | 15 |
| 4.3. DETERMINACIÓN DE " <i>SINGLE POINT ENERGY 3-21G(*)</i> " EN EL PROGRAMA SPARTAN PC..... | 16 |
| 4.4. DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS " <i>ENERGY</i> ", " <i>CHARGE</i> ", " <i>DIPOLE</i> " EN SPARTAN PC..... | 16 |
| 4.5. DIBUJO DE LA GRÁFICA DE LOS PARÁMETROS " <i>HOMO</i> ", " <i>LUMO</i> ", " <i>ELPOT.</i> "..... | 16 |
| 4.6. DETERMINACIÓN DEL PARÁMETRO DE ENERGÍA TOTAL Y CARGA TOTAL DE LAS MOLÉCULAS A PARTIR DEL PROGRAMA NEMESIS PARA PC..... | 19 |
| 4.7. DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS ASÍ COMO EL DIBUJO DE ESTRUCTURAS EN 2D EN EL PROGRAMA ACDLABS..... | 20 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 23 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 31 |
| ANEXOS | |
| ANEXO 1 TABLAS DE RESULTADOS DE LOS DESCRIPTORES..... | 32 |
| ANEXO 2 TABLA DE CORRELACIONES..... | 33 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 34 |

LISTA DE ABREVIATURAS

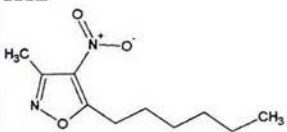
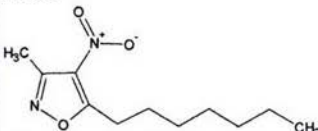
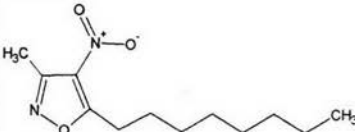
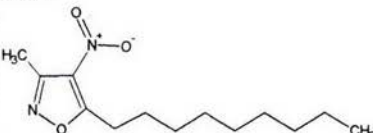
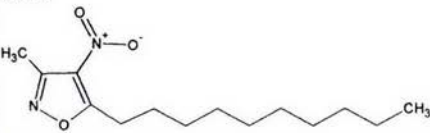
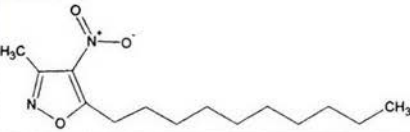
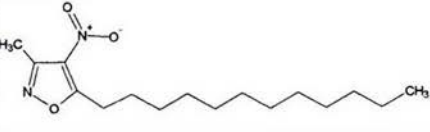
| | |
|-----------------|--|
| BCF | Factor de Bioconcentración |
| CFAM1 | Calor de Formación en modelo AM1 |
| CFPM3 | Calor de formación en modelo PM3 |
| DIAM1 | Dipolo en modelo AM1 |
| DIPM3 | Dipolo en modelo PM3 |
| DISP321G | Dipolo en modelo SP321G |
| ELPM3 | Elpot en modelo PM3 |
| ELPOT | <i>Densidad electrostática</i> |
| HOAM1 | HOMO en modelo AM1 |
| HOMO | <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> |
| HOPM3 | HOMO en modelo PM3 |
| HOSP321G | HOMO en modelo SP321G |
| HO_LUAM1 | Diferencia HOMO-LUMO en modelo AM1 |
| KOC | Coefficiente de Adsorción |
| LUMO | <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> |
| LUPM3 | LUMO en modelo PM3 |
| MUPM3 | Mulliken en modelo PM3 |
| MUSP321G | Mulliken en modelo SP321G |
| PM | Peso Molecular |
| S | Solubilidad |

**LISTA DE ABREVIATURAS Y ESTRUCTURAS QUÍMICAS PARA LOS
ISOXAZOLES**

Isoxazoles con doble enlace

| | |
|--|---|
| <p>IBU1</p>  | <p>isoxazol con cuatro átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IPEN</p>  | <p>isoxazol con cinco átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IHE</p>  | <p>isoxazol con seis átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IHEP</p>  | <p>isoxazol con siete átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IOC</p>  | <p>isoxazol con ocho átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IONO</p>  | <p>isoxazol con nueve átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IDE</p>  | <p>isoxazol con diez átomos de carbono en la cadena variable.</p> |

Isoxazoles sin doble enlace

| | |
|---|--|
| <p>IHE</p>  | <p>isoxazol con seis átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IHEP</p>  | <p>isoxazol con siete átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IOC</p>  | <p>isoxazol con ocho átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>INO</p>  | <p>isoxazol con nueve átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IDE</p>  | <p>isoxazol con diez átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IONCE</p>  | <p>isoxazol con once átomos de carbono en la cadena variable.</p> |
| <p>IDODE</p>  | <p>isoxazol con doce átomos de carbono en la cadena variable.</p> |

INTRODUCCIÓN

La Química Medicinal es una ciencia que se apoya en una serie de disciplinas para poder llevar a cabo su función de investigar, desarrollar y modificar agentes terapéuticos, así como generar conocimiento que servirá en un futuro para beneficio de la humanidad¹. En ella cada día se van desarrollando nuevas técnicas y herramientas, las cuales ayudan al investigador a tener una mejor visión general y específica de los compuestos que demanda una sociedad en crecimiento, cuyas necesidades van aumentando. Por eso es necesario llevar a cabo la investigación de todos los parámetros posibles del compuesto o compuestos de interés, a realizarse en el menor tiempo posible con la mayor exactitud y precisión, con el fin de obtener los fundamentos teóricos para que el investigador pueda llegar a la síntesis de nuevas moléculas con un camino definido.

Dentro de la Química Medicinal se encuentran herramientas recientes que viven una etapa relativamente nueva, como es el empleo del modelaje molecular por medio de computadoras, técnica que en un inicio contaba con programas grandes, pesados y solo podían emplearse en las super computadoras con modelos matemáticos que daban poca aproximación y cuya interfase con el usuario era difícil, así como poco manejable. Estos programas eran empleados solo por máquinas tan poderosas, como las Silicon Graphics ®; actualmente pueden ser usados en PC con un equipamiento adecuado, esto permite a los investigadores tener acceso a programas más confiables, que aporten mayor grado de aproximación y mejoren en mucho la manejabilidad y comprensión del software.

El empleo que se da a estos tipos de programas especializados, radica en que se pueden simular y predecir, de manera muy aproximada a la realidad, diferentes compuestos en un espacio ideal o modificado, de acuerdo a las necesidades de la

investigación. El mayor beneficio que podemos obtener al simular y predecir los la actividad de los compuestos en dicho espacio virtual, es la reducción de tiempo y costo de investigación.

Por otro lado las sustancias que son absorbidas por la piel, ya sea con fines terapéuticos o cosméticos, han sido ampliamente usadas en las últimas décadas. La administración de principios activos por vía cutánea tiene muchas ventajas dentro del área farmacéutica y sin lugar a dudas la más importante es la posibilidad de evitar el efecto del primer paso hepático.^{2,3} Dicho mecanismo de transporte de este tipo de sustancias se lleva a cabo gracias a la adición de promotores y/o retardadores de la absorción que ayuden tanto a la penetración de la sustancia de interés, así como a tener un cierto grado de regulación. El diseñar dichas moléculas de manera racional mediante el uso de métodos computacionales con el empleo de paquetes especializados de modelaje molecular, permite comparar las características de compuestos comerciales, o de conocida actividad biológica de estructuras químicas con potencial respuesta al establecer de manera teórica sus propiedades fisicoquímicas.

En base a lo anterior el propósito de este trabajo es proponer la síntesis de sustancias que actúen como promotores y/o retardadores de la absorción, con el análisis de sus propiedades cuánticas (ELPOT, HOMO, LUMO, etc...) mediante el empleo de software especializado.

I. Marco Teórico

I.1. Promotores y/o retardadores

I.1.1. Definición

Un Promotor y/o retardador es aquella sustancia que incrementa o disminuye la partición y difusión de agentes activos hacia y a través de la barrera de permeabilidad.^{2,4,5}

I.1.2. Mecanismo de acción

Los mecanismos mediante los cuales actúa un promotor o retardador de la absorción son:^{4 - 10}

- a) Extracción de lípidos intercelulares.
- b) Alteración de la barrera enzimática.
- c) Interacción con componentes proteicos.
- d) Incremento de la fluidez de la bicapa lipídica de la membrana, con la consecuente disminución de la temperatura vítrea.
- e) Incremento de la hidratación del estrato córneo.
- f) Codifusión del promotor y el soluto.
- g) Incremento de la actividad termodinámica del soluto.

I.1.3. Empleo de los promotores y/o retardadores

Los promotores y/o retardadores empleados como vehículos de los principios activos son elementos de gran importancia que permitirán la mejor absorción o el control de esta a través de las membranas corporales.^{2,10}

I.1.4. Azona® Características

La Azona® es la marca registrada del Laurocapram, que tiene por nombres químicos: 1-dodecil azacicloheptan-2-ona, 1-dodecil hexahidro-2H-azepin-2-ona, N-dodecil-3-caprolactama. Es un derivado de la caprolactama, y se usa como promotor de absorción, agente activo fisiológico y actividad intrínseca antiinflamatoria.^{3,5,7,10}

Es un líquido claro, color ámbar, con masa molecular de 281, punto de fusión de 7°C y punto de ebullición de 160°C a 0.05 mmHg. Su coeficiente de partición octanol/agua es de 6.21, siendo un material muy lipofílico. Es miscible con la mayoría de disolventes orgánicos y ayuda a solubilizar una gran cantidad de fármacos. Se incorpora rápidamente en diferentes formulaciones mostrando una alta estabilidad química y es compatible con la mayoría de los excipientes.¹⁰

Generalmente la Azona® se emplea en concentraciones bajas, 1 a 5 % y su actividad promotora se incrementa por el uso de algún cosolvente, por ejemplo el propilenglicol.

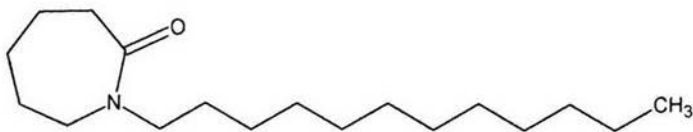


Figura 1. Representación gráfica en 2D en el programa CHEMSKT ACD/LABS de la Azona®.

I.1.5. Dermac ® Características

Dermac® es el nombre comercial de la 4-Deciloxalidin-2-ona, que pertenece a la familia de las oxazolidinonas alifáticas tiene un efecto promotor muy pobre con determinadas sustancias por lo que actúa mejor como retardador sin embargo se ha observado que con otro tipo de sustancias actúa como un promotor incluso mejor que la AZONA pero por un mecanismo diferente a esta.¹⁶

Es efectivo en concentraciones del 5%, al permitir así un incremento en la absorción del fármaco de 2 a 5 veces.

Debido a que presenta una alta estabilidad química, se le ha empleado con éxito en formulaciones tales como cremas, ungüentos, soluciones y geles.

El Dermac® es un sólido blanco que funde a temperaturas relativamente bajas y tiene las siguientes características: fórmula empírica (C₁₃H₂₅NO₂); estructura química 4-Deciloxazolidin-2-ona; peso molecular 227; sólido blanco cristalino; punto de fusión de 32-33°C; punto de ebullición de 170°C a 0.2 mmHg, Soluble en disolventes lipofílicos e hidrofílicos y alcoholes, valor de HLB 10.0.¹⁰

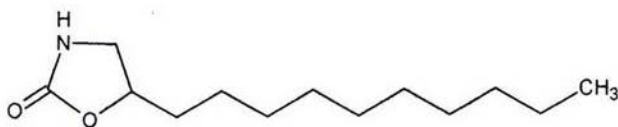


Figura 2. Representación gráfica en 2D en el programa CHEMSKT ACD/LABS de el Dermac®.

I.2. Modelaje Molecular por computadora

I.2.1. Definición

Es la construcción bidimensional y tridimensional de una sustancia o compuesto químico en base a modelos matemáticos los cuales aproximan a la realidad los parámetros fisicoquímicos que de los paquetes especializados se obtienen.¹²

I.2.2. Fundamentos de Modelaje Molecular por computadora

El modelaje molecular comprende la mecánica y la geometría molecular. La mecánica molecular describe moléculas en términos de "átomos conectados". La geometría molecular en términos de distorsiones describe la distancia "ideal", ángulos de enlace y ángulos dihédricos con una cantidad de interacciones de no enlaces tipo Van Der Waals y Coulómbica. La premisa básica en la mecánica molecular es el alto grado de transferencia de los parámetros geométricos de una molécula a otra, así como la dependencia previsible de los parámetros de hibridación atómica. Con la capacidad de trabajo ("framework") de la mecánica molecular, la energía de una molécula es descrita en términos de una suma de contribuciones de las torsiones desde la distancia "ideal" de enlaces, ángulos de enlace y ángulos dihédricos junto con las contribuciones de las interacciones de no enlace.^{13,14}

Las interacciones de no enlace normalmente incluye a las interacciones de Van der Waals así como las interacciones Coulómbicas, con mas frecuencia las primeras son representadas por la suma en términos de repulsión y atracción entre los átomos.¹³

La mecánica cuántica describe a las moléculas en términos de las interacciones entre el núcleo y los electrones, así como la geometría molecular en términos de arreglos de mínima energía del núcleo. Todos los métodos de mecánica cuántica toman como referencia la ecuación de Schrödinger, la cual para el caso especial del átomo de hidrógeno ha sido la única que ha podido ser resuelta de manera exacta (ecuación 1).¹⁵

$$\left[\frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \Delta^2 + V(x,y,z) \right] W(x,y,z) = EW(x,y,z)$$

Ecuación 1. Ecuación de Schrödinger.

En donde los elementos contenidos en el paréntesis representa la cinética y la energía potencial de un electrón de masa m , una distancia r de la carga nuclear Z (1 en el hidrógeno), h es la constante de Planck, e es la carga del electrón. E representa la energía del electrón y W la función de las coordenadas atómicas la cual es la descripción de "wavefunction" la cual se refiere al movimiento del electrón. Las funciones de onda ("wavefunctions") para el átomo de hidrógeno son las correspondientes a los orbitales s, p, d, \dots familiares para todos los relacionados con estudios químicos y de diseño de moléculas por vía computacional. Este tipo de ecuación ayuda a calcular la probabilidad de encontrar al electrón dentro del volumen de la molécula la cual es denominada densidad electrónica.¹³

El modelaje molecular y la mecánica cuántica se apoya en una serie de modelos matemáticos y aproximaciones para ayudar a el fundamento de cada uno de los estudios realizados en este tipo de paquetes computacionales.¹³

Los métodos resultantes de la solución de la ecuación de Rotan-Hall son los modelos de Hartree-Fock o *Ab initio*. La energía de Hartree-Fock no es igual a la energía experimental. Los Modelos de Hartree-Fock tratan el movimiento individual de los electrones tal como si uno fuera independiente de otro. Esto nos lleva a una sobreestimación de la energía de repulsión electrón-electrón y también a la energía máxima total.¹³

1.2.3. Usos del Modelaje Molecular

Diseñar moléculas de manera racional mediante el uso de métodos computacionales, con el empleo de paquetes especializados para modelaje molecular, permite comparar las características de compuestos comerciales o de actividad conocida con estructuras químicas con respuesta potencial al establecer de manera teórica sus propiedades fisicoquímicas. Algunas propiedades que el modelaje molecular nos permite conocer son los orbitales de frontera, los cuales son: el orbital molecular ocupado de mayor energía HOMO (del inglés *Highest Occupied Molecular Orbital*), el orbital molecular no ocupado de menor energía LUMO (del inglés *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) y el momento dipolo que entre otras características espaciales sirve para entender el comportamiento de la molécula en el espacio y la interacción de diferentes principios activos. Esta capacidad de predicción permite conocer las posibles propiedades fisicoquímicas que la molécula presentará después de la síntesis en el laboratorio.^{12,15,16,17}

El empleo de paquetes especializados ha permitido con el paso del tiempo que las personas encargadas de proponer síntesis de nuevos compuestos tengan la oportunidad de ver la molécula en un espacio virtual antes de ser creadas en el laboratorio, lo cual posibilita que cada uno de los cálculos realizados en el software, acerquen al investigador a una molécula mas factible de ser elaborada de manera experimental teniendo como consecuencia un ahorro de materia prima y de tiempos de trabajo empírico. La capacidad de los paquetes especializados ha aumentado de tal forma que ahora es posible el ver como interactúan dos moléculas en un espacio virtual tomando en cuenta cada una de sus propiedades fisicoquímicas y haciendo posible que la interacción de un promotor y/o retardador con los principios activos de interés sean observados en cuanto a su comportamiento y acomodo en el espacio virtual permitiendo así una predicción de su comportamiento mutuo en una posible formulación. Ejemplos de el resultado del modelaje molecular en 2 dimensiones y 3 dimensiones se muestran en las Figuras 1 y 2.

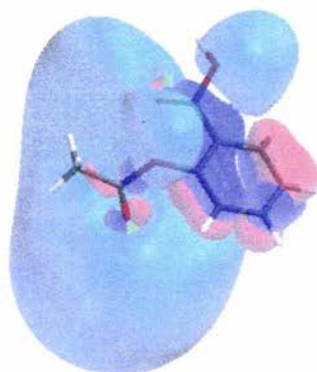
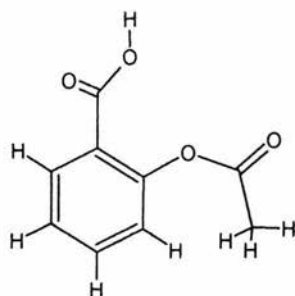


Figura 3. Representación gráfica en 3D del ácido acetil salicílico diseñado en SPARTAN PC® en el cual se muestra a) densidad electrónica (azul claro), b) HOMO (rojo), c) LUMO (azul fuerte), d) enlace C-C (gris), e) enlace C-H (blanco).



| | |
|---------------------|---|
| Molecular formula | = C ₉ H ₈ O ₄ |
| Molecular Weight | = 180.157 |
| Composition | = C(60.00%) H(4.48%) O(35.52%) |
| Molar Refractivity | = 44.52 ± 0.3 cm ³ |
| Molar Volume | = 139.5 ± 3.0 cm ³ |
| Parachor | = 370.9 ± 4.0 cm ³ |
| Index of refraction | = 1.550 ± 0.02 |
| Surface tension | = 49.8 ± 3.0 dyne/cm |
| Density | = 1.290 ± 0.06 g/cm ³ |
| Dielectric Constant | = Not available |
| Polarizability | = 17.65 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³ |

Figura 4. Representación gráfica en 2D del ácido acetil salicílico diseñado en CHEMSK® en el cual se observan los parámetros fisicoquímicos tales como peso molecular, densidad, tensión superficial, etc...

I.3. Química Medicinal

I.3.1. Definición

La Química Medicinal es la ciencia encargada del descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación del modo de acción de compuestos biológicamente activos a nivel molecular. Se encuentra ampliamente relacionada con el estudio, identificación y síntesis de productos metabólicos de fármacos y compuestos relacionados. ¹ Es también denominada Química terapéutica, Química Farmacéutica, Química Médica y Fármaco Química ha sido estudiada desde el punto de vista de varios autores.

La Química Medicinal es una ciencia cuyas raíces se basan en todas las ramas de química y biología, donde su estudio principal es la explicación y comprensión de los mecanismos de acción de los principios activos, fármacos y sustancias que se relacionen.

En base a esto se entablan las relaciones entre la estructura química y actividad biológica, así como el enlace biodinámico entre la reactividad química y las propiedades fisicoquímicas de los agentes terapéuticos.¹

De todos los conceptos antes mencionados se puede concluir que la Química Medicinal es una ciencia, que se apoya en una serie de disciplinas para poder llevar a cabo su función de investigar, desarrollar y modificar agentes terapéuticos, además de generar conocimiento que ayude a todas y cada una de las disciplinas con las que se relaciona como se observa en la siguiente figura.

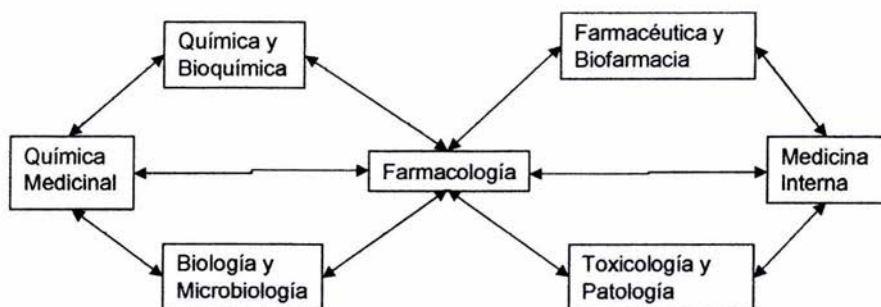


Figura 5. Cuadro representativo de la relación entre la Química Medicinal y otras disciplinas.

En la investigación de los principios activos, o agentes terapéuticos es necesario llevar a cabo el diseño de estos el cual es el estudio y búsqueda de un objetivo bien definido.¹

2. Objetivos

OBJETIVO GENERAL

Proponer la síntesis de sustancias de la serie de los isoxazoles que actúen como promotores y/o retardadores de la absorción a partir de realizar el correspondiente estudio computacional y análisis de sus propiedades cuánticas mediante el empleo de software especializado.

OBJETIVO ESPECÍFICO.

Realizar el Modelaje Molecular computacional de cada uno de los principios activos y de los promotores y/o retardadores de la absorción (Azone® y Dermac®), así como optimizar cada uno de estos componentes y determinar sus características moleculares. Proponer la síntesis y predecir las propiedades de los promotores y/o retardadores de la absorción mediante el empleo de técnicas computacionales, que permitan desarrollar en un ambiente virtual de tres dimensiones cada una de las moléculas involucradas con diferentes principios activos (isoxazoles) y mediante el análisis estadístico pertinente llevar a cabo una comparación de estos, para poder decir de manera teórica el comportamiento de cada uno de los componentes y su interacción con los principios activos.

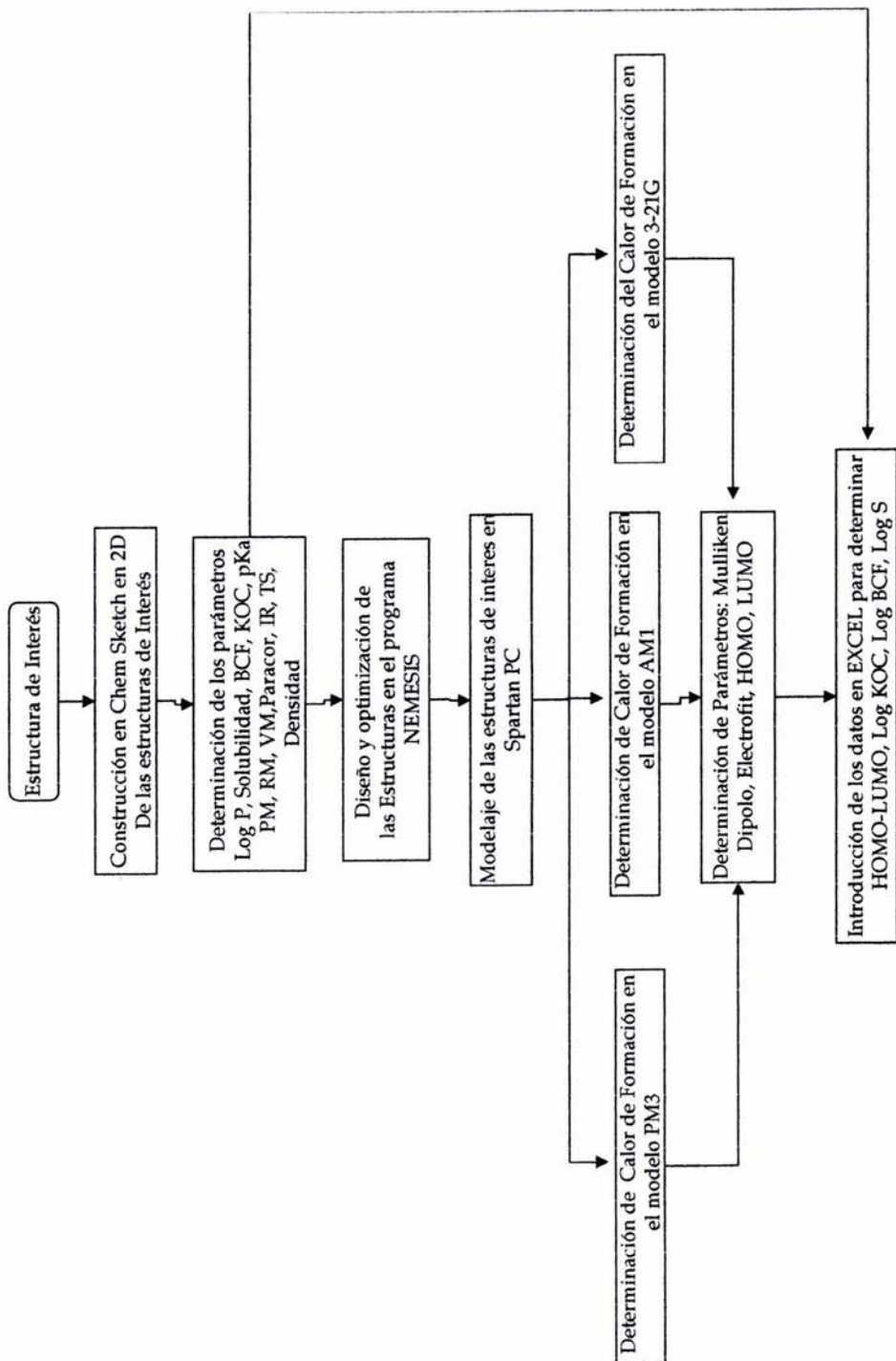
OBJETIVO ACADÉMICO

Comparar las propiedades de moduladores (Azone® y Dermac®) de penetración transdérmica, con isoxazoles como posibles estructuras con actividad biológica semejante. Para tal efecto se emplearán los conocimientos adquiridos en las materias de Química Orgánica I, II y III, Tecnología Farmacéutica y se utilizará como herramienta el software de modelaje molecular avanzado.

3. Material y Equipo

- Computadora Personal (PC)
- Disco duro 50 GB
- 128 Megas en RAM.
- Monitor UVGA 14"
- Intel Pentium II® 133 Mhz
- Computadora Silicon Graphics® INDIGO 2®
- Tarjeta de video Gallileo.
- Software PIMMS® para Silicon Graphics®.
- Software SPARTAN® para Silicon Graphics®.
- Software SPARTAN PC® para PC.
- Software NEMESIS® para PC.
- Software HYPERCHEM® para PC.
- Software ACDLABS® para PC.

Diagrama de Flujo de la Metodología



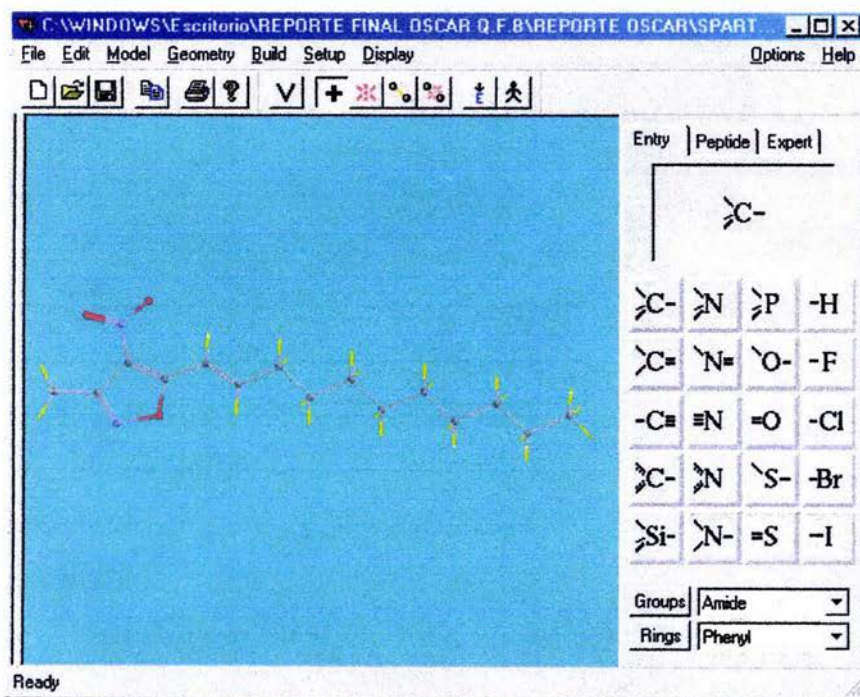
4. Metodología

4.1 Determinación del Calor de formación *Heat Formation* en el programa SPARTAN PC en modelo PM3.

A. Abrir el programa Spartan PC en la pantalla inicial se busca el menú de "File" seleccionándose la opción "New".

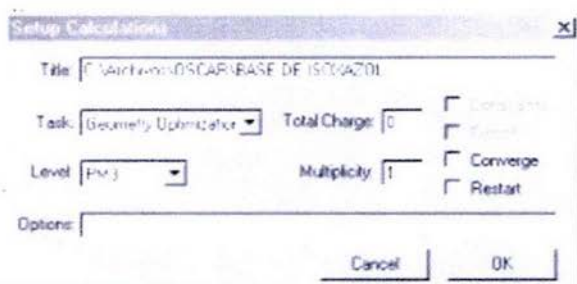


B. Con el menú resultante para la opción de construcción de una nueva molécula formar la(s) estructura(s) de interés.



C. Se selecciona del botón de "File" la opción "Save as..." y se le da un nombre p.ej. IONOAM1.

D. Seleccionar del Menú "Setup" la opción "Calculations..." y seleccionar del submenú "Task Geometry Optimization" y "Level PM3".

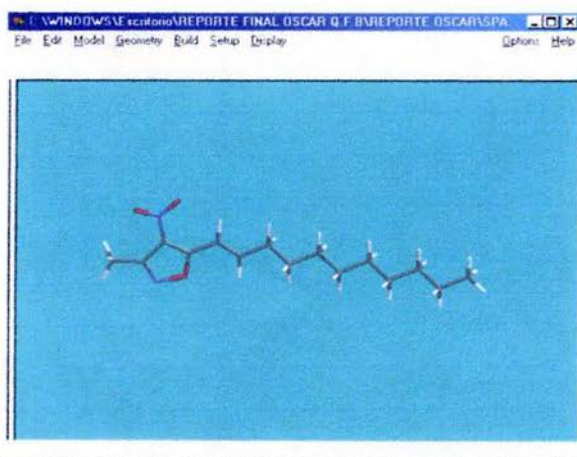


E. Seleccionar el botón "OK" (la pantalla desaparecerá).

F. Seleccionar de la barra de menú la opción "Setup" y elegir el comando "Submit". La computadora mandará el mensaje de "IONOPM3 has started".

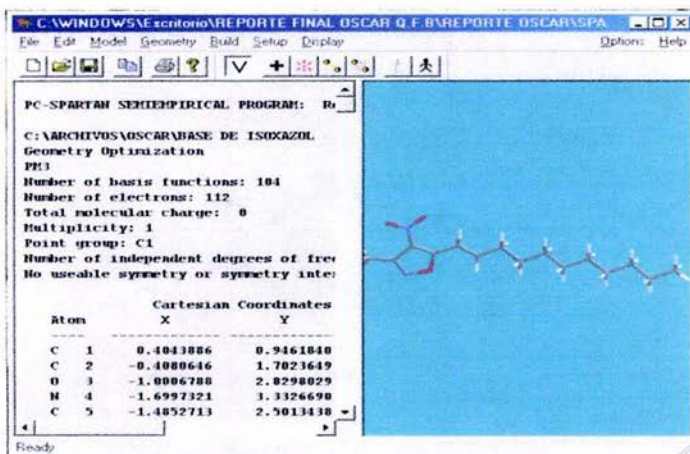
G. Después de un tiempo variable (dependiendo de la longitud y complejidad de la molécula) aparecerá el mensaje "IONOPM3 has completed".

H. Presionar el botón "OK" y la molécula ahora se verá de la siguiente manera.



I. Si se desea ver los parámetros obtenidos como el calor de formación "Heat of Formation", "Mulliken" y "electro fit" es necesario elegir la opción de la barra

de menú "Display" y seleccionar el comando "Output", como se muestra a continuación.



4.2 Determinación del Calor de formación "Heat Formation" en el programa SPARTAN PC en modelo AM1.

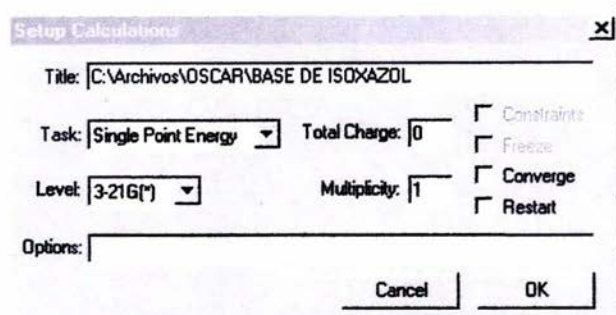
Para realizar los cálculos deseados se lleva a cabo de igual manera los puntos A, B, C, E, F, G, H, I. Tener en cuenta que en el paso D se debe seleccionar del Menú "Setup" la opción "Calculations..." y seleccionar del submenú "Task Geometry Optimization" y "Level AM1" como se muestra a continuación.

The screenshot shows the "Setup Calculations" dialog box with the following settings:

- Title: C:\Archivos\OSCAR\BASE DE ISOXAZOL
- Task: Geometry Optimizator
- Total Charge: 0
- Level: AM1
- Multiplicity: 1
- Options: (empty)
- Buttons: Cancel, OK
- Checkboxes: Constraints, Freeze, Converge, Restart (all unchecked)

4.3 Determinación de "Single Point Energy 3-21G(*)" en el programa SPARTAN PC.

Para realizar los cálculos deseados se lleva a cabo de igual manera los puntos A, B, C, E, F, G, H, I. Tener en cuenta que en el paso D se debe seleccionar del Menú "Setup" la opción "Calculations..." y seleccionar del submenú "Task Single Point Energy" y "Level 3-21g(*)".



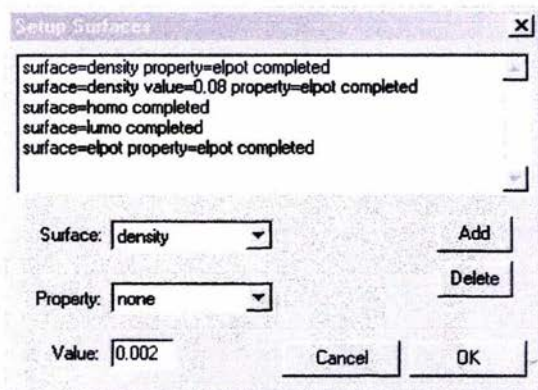
4.4 Determinación de los parámetros "Energy", "Charge", "Dipole" en SPARTAN PC.

Una vez obtenidos los parámetros en AM1 o PM3 y que el trabajo enviado "Submit" ha concluido, se elige de la barra de menú la opción de "Display", se ejecuta de manera siguiente el comando "Properties" y se seleccionan las opciones adecuadas.

4.5 Dibujo de la Gráfica de los parámetros "HOMO", "LUMO", "elpot."

Se puede realizar el Dibujo gráfico de estos parámetros por medio de cualquier trabajo realizado en "AM1", "PM3", "SINGLE POINT 3-21g(*)" o sin realizar ninguno de los anteriores solo es necesario hacer lo siguiente:

A. En la barra de menú se elige "Setup" y de los comandos hay que seleccionar la opción "Surfaces" para obtener un cuadro de diálogo y de opción, donde se ha de tomar "HOMO" y posteriormente orpimir el Botón de comando "Add", esto ha de hacerse para cada una de las opciones requeridas como "LUMO", "elpot", "density" como se muestra a continuación.



B. Una vez realizada la adición de los parámetros gráficos requeridos se da la opción de "Setup" en la barra de menú y se elije el comando "Submit" para obtener el mensaje "IONOAM1 has started."

C. Cuando se recibe el mensaje "IONOAM1 has complete"d para visualizar cada una de las superficies mandadas se selecciona de la barra de menú la opción "Display" a continuación "Surfaces..." y se selecciona coloreando la opción de la superficie que se desea observar como se muestra a continuación en las figuras 3, 4 y 5.



Figura 3. Representación gráfica de *HOMO* realizado en el programa SPARTAN PC.



Figura 4. Representación gráfica de *LUMO* realizado en el programa SPARTAN PC.

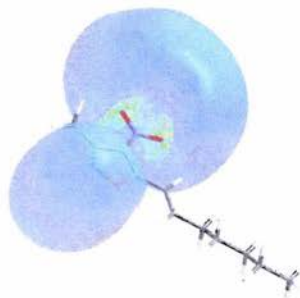


Figura 5. Representación gráfica de *elpot* realizado en el programa SPARTAN PC.

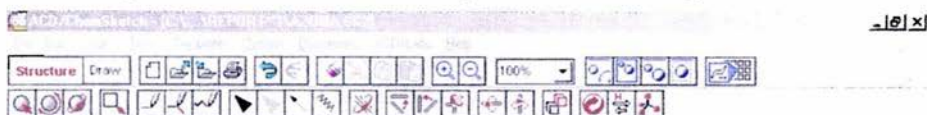


B. Una vez terminado el diseño de la molécula, se calcula la carga de esta al presionar el comando "Charge - 2" que esta localizada en el menú de utilidades.

C. Para poder calcular la Energía total es necesario primero calcular la carga con la opción "Charge - 2" y después presionar el comando "Energy", que dará el resultado en kcal/mol, dichos resultados se podrán visualizar en la parte inferior de la pantalla en la ventana titulada "Messages".

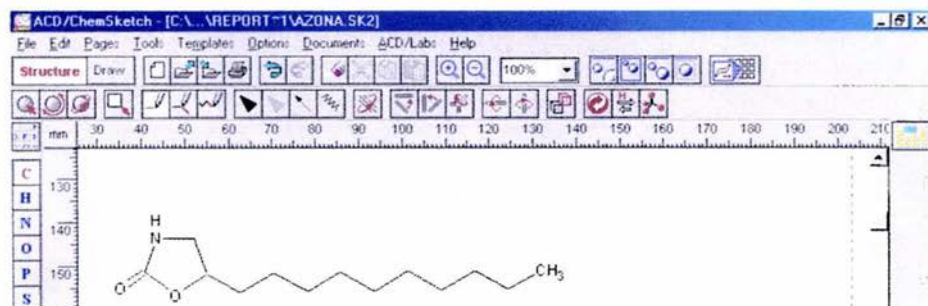
4.7 Determinación de propiedades fisicoquímicas así como el dibujo de estructuras en 2D en el programa ACDLABS.


A. En la siguiente barra de herramientas y menú se hace lo siguiente:



se oprime el botón de la herramienta "Structure" con lo cual el cursor cambiará de forma a un diseño de enlace carbono - carbono (C-C) y con eso indica que puede empezarse el dibujo en 2D de la estructura; con las opciones de "Draw"

se puede añadir un texto y con las herramientas se pueden seleccionar estructuras prediseñadas solo para pegar y trabajar sobre de ellas. A continuación se muestra como se observa la figura terminada en este caso la Azona.



B. Para determinar las propiedades fisicoquímicas primero se debe de dibujar y elegir la estructura con el botón de selección en la barra de herramientas  que se encuentra localizado en la parte superior izquierda de la pantalla de trabajo. Una vez seleccionada se elige el botón de menú "Tools" apretar el comando "Calculate..." seleccionar la opción de "All properties" para obtener la pantalla siguiente.

Calculation result

Molecular formula = C₁₃ H₂₅ N O₂
Molecular Weight = 227.343
Composition = C(68.68%) H(11.08%) N(6.16%) O(14.08%)
Molar Refractivity = 65.30 ± 0.3 cm³
Molar Volume = 241.9 ± 3.0 cm³
Parachor = 572.9 ± 6.0 cm³
Index of refraction = 1.452 ± 0.02
Surface tension = 31.4 ± 3.0 dyne/cm
Density = 0.939 ± 0.06 g/cm³
Dielectric Constant = Not available
Polarizability = 25.89 ± 0.5 10⁻²⁴cm³

OK Copy to editor Help



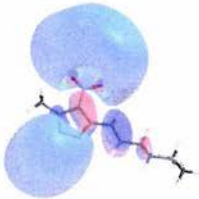
Con lo que se tiene la posibilidad de colocar en la pantalla donde se encuentra la estructura las propiedades obtenidas al presionar el botón "Copy to editor" y "OK". Que da como resultado la pantalla final.

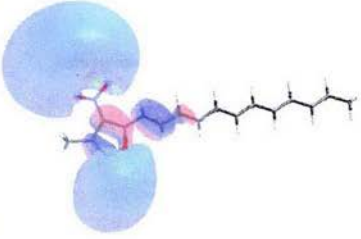
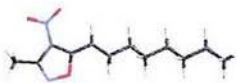
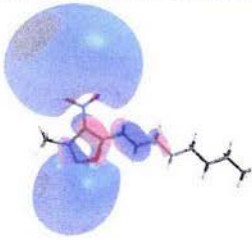
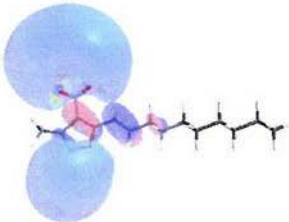


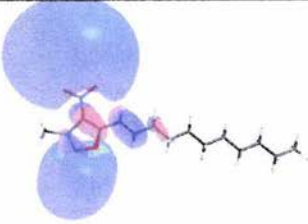
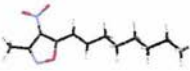
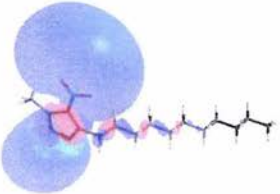
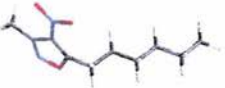
| | |
|---------------------|--|
| Molecular formula | = C ₁₃ H ₂₅ N O ₂ |
| Molecular Weight | = 227.343 |
| Composition | = C(68.68%) H(11.08%) N(6.16%) O(14.08%) |
| Molar Refractivity | = 65.30 ± 0.3 cm ³ |
| Molar Volume | = 241.9 ± 3.0 cm ³ |
| Parachor | = 572.9 ± 6.0 cm ³ |
| Index of Refraction | = 1.452 ± 0.02 |
| Surface Tension | = 31.4 ± 3.0 dyne/cm |
| Density | = 0.939 ± 0.06 g/cm ³ |
| Dielectric Constant | = Not available |
| Polarizability | = 25.89 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³ |

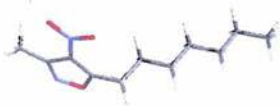


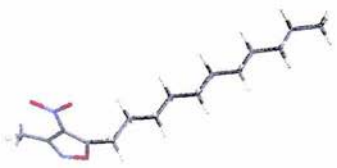
5. Resultados y Discusión.

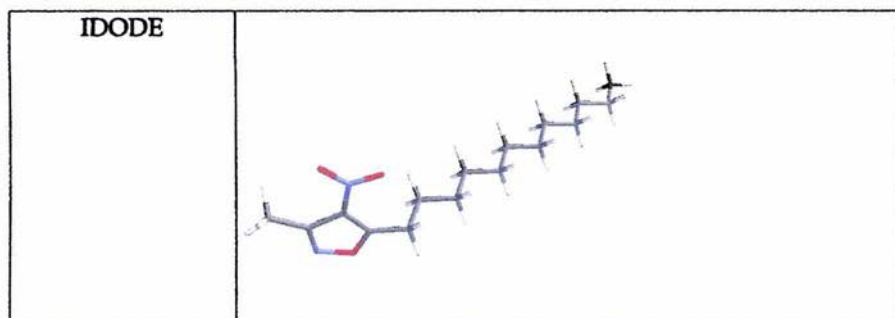
Se realizó el modelaje en 3D y la obtención de los descriptores de las siguientes estructuras:

| Promotores y/o retardadores | |
|--|---|
| Azona |  |
| Dermac |  |
| Isoxazoles con doble enlace en cadena larga | |
| IBU1 |  |

| | |
|--------------------|---|
| <p>IDE</p> |  |
| <p>IHE</p> |  |
| <p>IHEP</p> |  |
| <p>IOC</p> |  |

| | |
|---|---|
| <p>IONO</p> |  |
| <p>IPEN</p> |  |
| <p>Isoxazoles sin doble enlace en cadena larga</p> | |
| <p>IDE</p> |  |
| <p>IHE</p> |  |

| | |
|--------------|---|
| <p>IHEP</p> |  |
| <p>IOC</p> |  |
| <p>INO</p> |  |
| <p>IONCE</p> |  |



A partir de los cálculos efectuados en los programas especializados se obtuvieron los descriptores de cada uno de los promotores (Azona y Dermac) con los diferentes isoxazoles diseñados que se muestran en el Anexo 1.

Cada uno de los datos obtenidos fueron introducidos al programa estadístico (STAT) para obtener las matrices de correlación entre cada uno de los descriptores de los promotores y/o retardadores con los diferentes isoxazoles como se muestran en el Anexo 2. Los valores numéricos de las correlaciones que nos interesaron para continuar el análisis estadístico fueron aquellos cuyo valor fue mayor a 0.9500, ya que aquellas variables que muestran mayor similitud entre si tienen un valor superior al antes mencionado. Una vez identificados los valores de interés se seleccionaron los descriptores que tuvieran el mayor número de correlaciones con el fin de obtener diferentes ecuaciones de regresión lineal (tabla 1) y poder elegir así las que tuvieran los mejores valores de R^2 (tabla 1).

Ecuaciones de Hantshc

Azona con isoxazol con 2° enlace 1

Ecuaciones

$$1^{\circ} \text{Koc} = \text{BCF} (0.814) + 8764.318$$

$$2^{\circ} \text{BCF} = \text{HOSP321G} (305644) + \text{HOPM3} (-21220) + 319781$$

$$3^{\circ} \text{DIPM3} = \text{MUPM3} (0.6429) + \text{MUSP321G} (0.046) + 0.9921$$

Dermac con isoxazol con 2° enlace 2

Ecuaciones

$$1^{\circ} \text{CFAM1} = \text{LOG_Koc} (-5.2763) + \text{HOAM1} (32.3184) + \text{HOSP321G} (2.3342) + \text{CFPM3} (0.9704) + 383.8899$$

$$2^{\circ} \text{ELAM1} = \text{CFAM1} (-0.0008) + \text{DIPAM1} (0.9387) + 0.3105$$

$$3^{\circ} \text{LUPM3} = \text{HOPM3} (0.0389) + \text{HO_LUAM1} (-0.7905) + (-7.9472)$$

Azona con isoxazol sin 2° enlace 3

Ecuaciones

$$1^{\circ} \text{ELPM3} = \text{MUSP321G} (0.0760) + \text{S} (-0.0055) + \text{BCF} (4.84\text{E-}7) + 2.5063$$

$$2^{\circ} \text{MUPM3} = \text{DISP321G} (-0.0482) + 3.0800$$

$$3^{\circ} \text{BCF} = \text{Koc} (0.4425) + \text{S} (5052.4835) + \text{ELPM3} (823855.355) + (-2243403.96)$$

Dermac con isoxazol sin 2° enlace 4

Ecuaciones

$$1^{\circ} \text{HO_LUPM3} = \text{LUPM3} (-0.6949) + (-10.6281)$$

$$2^{\circ} \text{LUPM3} = \text{HO_LUPM3} (-1.4391) + (-15.2947)$$

$$3^{\circ} \text{PKA} = \text{PM} (-0.0002) + \text{BCF} (3.65\text{E-}7) + \text{HOSP321G} (-5.7899) + \text{S} (-0.0102) + \text{HO_LUPM3} (-10.0343) + (-165.6643)$$

Azona con isoxazol con 2° enlace 1

| | Valor R | Valor R ² | Valor R ² ajustada | Valor P < | Valor S | Valor F |
|---|---------|----------------------|-------------------------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0.9980 | 0.9959 | 0.9952 | < 0.000000 | 10115.0000 | 1460.7000 |
| 2 | 1.0000 | 0.9999 | 0.9999 | < 0.000000 | 2070.4000 | 26274.0000 |
| 3 | 0.9998 | 0.9996 | 0.9994 | < 0.000000 | 0.0076 | 5599.8000 |

Dermac con isoxazol con 2° enlace 2

| | Valor R | Valor R ² | Valor R ² ajustada | Valor P < | Valor S | Valor F |
|---|---------|----------------------|-------------------------------|------------|---------|------------|
| 1 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | < 0.000000 | 0.2248 | 98384.0000 |
| 2 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | < 0.000000 | 0.0044 | 77830.0000 |
| 3 | 1.0000 | 1.0000 | 0.9999 | < 0.000000 | 0.0068 | 67413.0000 |

Azona con isoxazol sin 2° enlace 3

| | Valor R | Valor R ² | Valor R ² ajustada | Valor P < | Valor S | Valor F |
|---|---------|----------------------|-------------------------------|------------|-----------|-----------|
| 1 | 0.9994 | 0.9988 | 0.9980 | < 0.000000 | 0.0064 | 1146.8000 |
| 2 | 0.9951 | 0.9903 | 0.9887 | < 0.000000 | 0.0041 | 613.3900 |
| 3 | 0.9996 | 0.9992 | 0.9986 | < 0.000000 | 6557.5000 | 1706.5000 |

Dermac con isoxazol sin 2° enlace 4

| | Valor R | Valor R ² | Valor R ² ajustada | Valor P < | Valor S | Valor F |
|---|---------|----------------------|-------------------------------|------------|---------|--------------|
| 1 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | < 0.000000 | 0.0005 | 8443000.0000 |
| 2 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | < 0.000000 | 0.0008 | 8443000.0000 |
| 3 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | < 0.000000 | 0.0024 | 7808000.0000 |

Tabla 1. Ecuaciones de Regresión lineal de cada uno de los descriptores y parámetros estadísticos de cada ecuación.

En las ecuaciones resultantes que se tienen en la parte superior de la tabla 1 se observan los descriptores resultantes de la relación entre la Azona-isoxazoles mostrándose de igual manera para el Dermac. Es necesario hacer notar que cada uno de los elementos marcados (cursivos y subrayados) en los 4 diferentes grupos de ecuaciones son los

descriptores que tienen mayor similitud entre el promotor y/o retardador y los isoxazoles lo cual hace que cada grupo de ecuaciones indiquen los elementos que se pueden considerar para nuevas estructuras químicas ya que al tener mayor similitud entre cada uno de los descriptores obtenidos será más factible el que ambas entidades químicas se relacionen entre sí en una nueva formulación posible. Como se observa en la tabla 1 las ecuaciones resultantes de la *Azona con isoxazol con 2º enlace 1* así como en *Dermac con isoxazol con 2º enlace 2* hay solamente un descriptor en común entre cada grupo de ecuaciones (negritas y subrayados). Como se puede observar, los modelos considerados en las ecuaciones antes presentadas son estadísticamente satisfactorias, en base a el coeficiente de correlación (r) y la F- estadística (f). Es importante mencionar que algunos descriptores obtenidos en las ecuaciones llegan a estar como variable dependiente e independiente lo que se debe a que estos parámetros indican similitud entre las propiedades de las entidades químicas y su presencia en dichas ecuaciones como variables independientes hacen aumentar los valores de R y R^2 . Los valores obtenidos para P son estadísticamente cero que se debe a que el análisis estadístico que se realizó no dependía del azar.

Para realizar la correlación Estructura química-Actividad biológica, es necesario en primer lugar generar las estructuras químicas, determinar la estructura más estable y obtener los descriptores para cada principio activo (isoxazoles) así como de los promotores y/o retardadores para posteriormente relacionarlos con la actividad biológica, que en el caso de AZONA® y DERMAC® es de promotor y/o retardador.

En cuanto a la AZONA® tenemos que el modelo que mejor describe su capacidad promotora, relacionando el promotor con isoxazoles de 2ª enlace involucra el descriptor BCF (Factor de Bioconcentración). Mientras que la

relación entre la AZONA ® y los isoxazoles sin 2ª enlace involucra a los descriptores ELP3 (Potencial electrostático en modelo PM3) y BCF.

6. Conclusiones.

- A. El análisis computacional desarrollado en los programas especializados en modelaje molecular, mostró la utilidad para obtener datos confiables a partir de un diseño molecular en un espacio virtual de 3D, lo que ayuda al investigador a predecir su comportamiento de la molécula aún antes de ser elaborada en el laboratorio.

- B. La obtención de las ecuaciones de parámetros fisicoquímicos, matrices de correlación y los descriptores fisicoquímicos característicos de cada molécula, hicieron posible una comparación estadística para buscar y encontrar aquellas estructuras que pudieran interactuar en la dualidad promotor y/o retardador - principio activo (isoxazoles).

- C. En cada una de las ecuaciones obtenidas por los programas especializados en modelaje molecular, se indicaron los descriptores con mayor similitud de cada una de las moléculas, las que pueden considerarse para nuevas estructuras químicas, ya que será mas factible el que ambas entidades químicas se relacionen entre si en una posible nueva formulación posible.

A N E X O 1

TABLAS DE RESULTADOS DE LOS DESCRIPTORES

AZONA E ISOXAZOLES CON DOBLE ENLACE

| COMPUESTO | CALOR DE FORMACION AM1 kcal/mol | Mulliken AM1 | Electroft AM1 | debytes AM1 | LUMO AM1 | HOMO AM1 | HOMO- LUMO AM1 | CALOR DE FORMACION PM3 kcal/mol | Mulliken PM3 | Electroft PM3 | debytes PM3 | |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| AZONA | -125,744 | 3,1806 | 3,6152 | 3,5895 | 1,57223 | -9,4419 | -11,0141 | -114,462 | 2,8898 | 3,116 | 3,0693 | |
| IBU1 | 25,675 | 4,3932 | 3,7736 | 3,7107 | -1,51646 | -10,0263 | -8,5098 | 7,285 | 4,2254 | 4,0768 | 3,8995 | |
| IDE | -15,396 | 4,4587 | 3,8573 | 3,7648 | -1,51704 | -10,0270 | -8,5099 | -25,219 | 4,2836 | 4,213 | 3,95 | |
| IHE | 11,987 | 4,4348 | 3,8099 | 3,7449 | -1,51657 | -10,0247 | -8,5081 | -3,544 | 4,2692 | 4,126 | 3,947 | |
| IHEP | 5,141 | 4,448 | 3,8348 | 3,7543 | -1,51638 | -10,0233 | -8,5070 | -8,61 | 4,1289 | 4,1488 | 3,9387 | |
| IOC | -1,705 | 4,452 | 3,8364 | 3,7593 | -1,51629 | -10,0248 | -8,5085 | -14,38 | 4,2785 | 4,1729 | 3,942 | |
| IONO | -8,549 | 4,4531 | 3,8495 | 3,7591 | -1,51666 | -10,0266 | -8,5100 | -19,793 | 4,2668 | 4,1662 | 3,9263 | |
| IPEN | 11,988 | 4,4408 | 3,8241 | 3,7496 | -1,62218 | -10,2350 | -8,6128 | 1,871 | 4,2661 | 4,059 | 3,9215 | |
| LUMO PM3 | HOMO PM3 | HOMO-LUMO PM3 | ENERGIA SP 3-21G kcal/mol | Mulliken SP3G | Electroft SP3G | debytes SP3G | LUMO SP3G | HOMO SP3G | HOMO-LUMO SP3G | LOG P | Solubilidad (S) mol/L x10 | LOG S |
| 1,0289 | -9,4556 | -10,4845 | -6579,1075 | 4,7609 | 3,9426 | 3,9455 | 1,5722 | -9,4419 | -11,0141 | 7,82 | 0,0000023 | -5,6383 |
| -1,6207 | -10,2395 | -8,6188 | -5408,3789 | 4,2887 | 3,4452 | 3,4359 | -1,6513 | -11,1715 | -9,5202 | 2,87 | 2,3 | 0,3617 |
| -1,6510 | -11,1605 | -9,5095 | -5967,2960 | 4,392 | 3,5546 | 3,5479 | -1,6510 | -11,1605 | -9,5095 | 6,06 | 0,00031 | -3,5086 |
| -1,6225 | -10,2354 | -8,6129 | -5404,8854 | 4,3516 | 3,5036 | 3,5022 | -1,6510 | -11,1653 | -9,5143 | 3,93 | 0,12 | -0,9208 |
| -1,6225 | -10,2359 | -8,6133 | -5404,9335 | 4,3283 | 3,5279 | 3,5164 | -1,6510 | -11,1638 | -9,5129 | 4,46 | 0,027 | -1,5686 |
| -1,6244 | -10,2372 | -8,6128 | -5404,5921 | 4,1853 | 3,35 | 3,3284 | -1,6345 | -11,1555 | -9,5211 | 4,99 | 0,0061 | -2,2147 |
| -1,6216 | -10,2448 | -8,6232 | -5411,1284 | 4,1307 | 3,3491 | 3,3354 | -1,6344 | -11,1545 | -9,5201 | 5,53 | 0,0014 | -2,8539 |
| -1,5156 | -10,0216 | -8,5060 | -5337,5667 | 4,09 | 3,29 | 3,2916 | -1,6345 | -11,1612 | -9,5266 | 3,4 | 0,53 | -0,2757 |
| Factor de Bioconcentraci3n (BCF) | LOG (BCF) (+-1.0) | Coefficiente de Adsorci3n (Koc) | LOG (Koc) (+-1.0) | pKa (+-0.5) | Peso molecular (mol) | Refractividad molar (+-0.3) cm3 | Volumen Molar (+-3.0) cm3 | Parachor (+-4.0) cm3 | Indice de Refracci3n (+-0.2) | Tensi3n Superficial (+-3.0) dina/cm | Densidad (+-0.06) g/cm3 | Polarizabilitad cm3 |
| 512461 | 5,7 | 425154 | 5,6 | -0,43 | 281,477 | 87,02 | 314,3 | 753 | 1,465 | 32,9 | 0,895 | 34,49 |
| 89,2 | 2 | 866 | 2,9 | -4,67 | 210,23 | 57,8 | 184 | 470,8 | 1,54 | 42,8 | 1,142 | 22,91 |
| 23612 | 4,4 | 46976 | 4,7 | -4,71 | 294,389 | 85,59 | 283,1 | 709,5 | 1,516 | 39,4 | 1,039 | 33,93 |
| 573 | 2,8 | 3278 | 3,5 | -4,62 | 238,283 | 67,06 | 217 | 550,4 | 1,53 | 41,3 | 1,097 | 26,58 |
| 1451 | 3,2 | 6378 | 3,8 | -4,64 | 252,31 | 71,7 | 233,5 | 590,1 | 1,526 | 40,7 | 1,08 | 28,42 |
| 3677 | 3,6 | 12410 | 4,1 | -4,65 | 266,366 | 76,33 | 250 | 629,9 | 1,522 | 40,2 | 1,064 | 30,26 |
| 9318 | 4 | 24145 | 4,4 | -4,65 | 280,363 | 80,96 | 266,5 | 669,7 | 1,519 | 39,8 | 1,051 | 32,09 |
| 226 | 2,4 | 16,85 | 3,2 | -4,71 | 224,256 | 62,43 | 200,5 | 510,6 | 1,534 | 42 | 1,118 | 24,75 |

DERMAC E ISOXAZOLES CON DOBLE ENLACE

| COMPUESTO | CALOR DE FORMACION AM1 kcal/mol | Mulliken AM1 | Electrofit AM1 | debyes AM1 | LUMO AM1 | HOMO AM1 | HOMO-LUMO AM1 | CALOR DE FORMACION PM3 kcal/mol | Mulliken PM3 | Electrofit PM3 | debyes PM3 | LUMO PM3 |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------|
| DERMAC | -142,103 | 5,1125 | 5,6624 | 5,5767 | 1,2694 | -10,6177 | -11,8871 | -139,304 | 4,4529 | 5,2897 | 5,0272 | 1,0482 |
| IBU1 | 25,675 | 4,3932 | 3,7736 | 3,7107 | -1,5165 | -10,0263 | -8,5098 | 7,285 | 4,2254 | 4,0768 | 3,8995 | -1,6207 |
| IDE | -15,396 | 4,4887 | 3,8573 | 3,7648 | -1,5170 | -10,0270 | -8,5099 | -25,219 | 4,2836 | 4,213 | 3,95 | -1,6510 |
| IHE | 11,987 | 4,4348 | 3,8069 | 3,7449 | -1,5166 | -10,0247 | -8,5081 | -3,544 | 4,2692 | 4,126 | 3,947 | -1,6225 |
| IHEP | 5,141 | 4,448 | 3,8348 | 3,7543 | -1,5164 | -10,0233 | -8,5070 | -8,61 | 4,289 | 4,1488 | 3,9387 | -1,6225 |
| IOC | -11,705 | 4,452 | 3,8364 | 3,7593 | -1,5163 | -10,0248 | -8,5085 | -14,38 | 4,2785 | 4,1729 | 3,942 | -1,6244 |
| IONO | -8,549 | 4,4531 | 3,8485 | 3,7591 | -1,5167 | -10,0266 | -8,5100 | -19,793 | 4,2668 | 4,1662 | 3,9263 | -1,6216 |
| IPEN | 11,988 | 4,4408 | 3,8241 | 3,7496 | -1,5222 | -10,2350 | -8,6128 | 1,871 | 4,2661 | 4,059 | 3,9215 | -1,5156 |
| HOMO PM3 | HOMO-LUMO PM3 | ENERGIA SP 3-21G kcal/mol | Mulliken SP3G | Electrofit SP3G | debyes SP3G | LUMO SP3G | HOMO SP3G | HOMO-LUMO SP3G | LOG P | Solubilidad (S) mol/L x 10-3 | Factor de Bioconcentración (BCF) | LOG S |
| -10,3083 | -11,3565 | -419345,988 | 7,7371 | 5,8968 | 5,6796 | -1,4734 | -11,1522 | -9,6788 | 4,95 | 0,007 | 3382 | -2,1549 |
| -10,2395 | -8,6188 | -449319,016 | 4,2887 | 3,4452 | 3,4359 | -1,6513 | -11,1715 | -9,5202 | 2,87 | 2,3 | 89,2 | 0,3617 |
| -11,1605 | -9,5095 | -585467,359 | 4,392 | 3,5546 | 3,5479 | -1,6510 | -11,1605 | -9,5095 | 6,06 | 0,00031 | 23612 | -3,5086 |
| -10,2354 | -8,6129 | -498035,088 | 4,3516 | 3,5036 | 3,5022 | -1,6510 | -11,1653 | -9,5143 | 3,93 | 0,12 | 573 | -0,9208 |
| -10,2359 | -8,6133 | -522393,062 | 4,2883 | 3,5279 | 3,5164 | -1,6510 | -11,1638 | -9,5129 | 4,46 | 0,027 | 1451 | -1,5686 |
| -10,2372 | -8,6128 | -546765,845 | 4,1853 | 3,35 | 3,3284 | -1,6345 | -11,1555 | -9,5211 | 4,99 | 0,0061 | 3677 | -2,2147 |
| -10,2448 | -8,6232 | -571124,508 | 4,1307 | 3,3491 | 3,3354 | -1,6344 | -11,1545 | -9,5201 | 5,53 | 0,0014 | 9318 | -2,8539 |
| -10,0216 | -8,5060 | -473689,728 | 4,09 | 3,2916 | 3,2916 | -1,6345 | -11,1612 | -9,5266 | 3,4 | 0,53 | 226 | -0,2757 |
| LOG (BCF) (+1,0) | Coefficiente de Adsorción (Koc) 1,0 | LOG (Koc) (+1,0) | pKa (+0,5) | Peso molecular (mol) | Refractividad ad molar (+ 0,3) cm3 | Volumen Molar (+ 3,0) cm3 | Parachor (+ 4,0) cm3 | Indice de Refracción (+ 0,2) | Tensión Superficial (+ 3,0) dina/cm | Densidad (+ 0,06) g/cm3 | Polarizabilidad ad cm3 | |
| 3,5 | 11688 | 4,1 | 12,81 | 227,343 | 65,3 | 241,9 | 572,9 | 1,452 | 31,4 | 0,939 | 25,89 | |
| 2 | 866 | 2,9 | -4,67 | 210,23 | 57,8 | 184 | 470,8 | 1,54 | 42,8 | 1,142 | 22,91 | |
| 4,4 | 46976 | 4,7 | -4,71 | 294,389 | 85,59 | 283,1 | 709,5 | 1,516 | 39,4 | 1,039 | 33,93 | |
| 2,8 | 3278 | 3,5 | -4,62 | 238,283 | 67,06 | 217 | 550,4 | 1,53 | 41,3 | 1,097 | 26,58 | |
| 3,2 | 6378 | 3,8 | -4,64 | 252,31 | 71,7 | 233,5 | 590,1 | 1,526 | 40,7 | 1,08 | 28,42 | |
| 3,6 | 12410 | 4,1 | -4,65 | 266,366 | 76,33 | 250 | 629,9 | 1,522 | 40,2 | 1,064 | 30,26 | |
| 4 | 24145 | 4,4 | -4,65 | 280,363 | 80,96 | 266,5 | 669,7 | 1,519 | 39,8 | 1,051 | 32,09 | |
| 2,4 | 16,85 | 3,2 | -4,71 | 224,256 | 62,43 | 200,5 | 510,6 | 1,534 | 42 | 1,118 | 24,75 | |

AZONA E ISOXAZOLES SIN DOBLE ENLACE

| COMPUESTO | CALOR DE FORMACION AM1 kcal/mol | Mulliken AM1 | Electrofit AM1 | debytes AM1 | LUMO AM1 | HOMO AM1 | HOMO-LUMO AM1 | CALOR DE FORMACION PM3 kcal/mol | Mulliken PM3 | Electrofit PM3 | debytes PM3 | LUMO PM3 |
|------------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|---|--|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--|------------------------------------|----------|
| AZONA | -125,744 | 3,1806 | 3,6152 | 3,5895 | 1,5722 | -9,4419 | -11,0141 | -114,462 | 2,8998 | 3,116 | 3,0693 | 1,0289 |
| IDE | -28,18 | 2,9266 | 2,2889 | 2,2207 | -1,2042 | -10,8856 | -9,6814 | -39,364 | 2,9955 | 2,7313 | 2,5492 | -1,2693 |
| IHE | -0,798 | 2,9316 | 2,2737 | 2,2196 | -1,2033 | -10,8921 | -9,6888 | -17,694 | 3,0022 | 2,6912 | 2,5506 | -1,2671 |
| IHEP | -7,642 | 2,9297 | 2,2841 | 2,2234 | -1,2037 | -10,8900 | -9,6863 | -23,108 | 2,9998 | 2,703 | 2,5518 | -1,2679 |
| IOC | -14,801 | 3,3649 | 2,6152 | 2,5361 | -1,2072 | -10,8845 | -9,6773 | -28,525 | 3,0043 | 2,7204 | 2,5543 | -1,2690 |
| INO | -21,333 | 2,9242 | 2,2836 | 2,2219 | -1,2041 | -10,8867 | -9,6826 | -33,944 | 2,995 | 2,719 | 2,5493 | -1,2689 |
| IDODE | -35,027 | 2,9248 | 2,3006 | 2,2235 | -1,2045 | -10,8845 | -9,6801 | -44,784 | 2,9928 | 2,7246 | 2,5489 | -1,2695 |
| IDODE | -41,874 | 2,9247 | 2,2923 | 2,2203 | -1,2046 | -10,8836 | -9,6790 | -50,205 | 2,9947 | 2,748 | 2,5489 | -1,2698 |
| HOMO PM3 | HOMO-LUMO PM3 | ENERGIA SP 3-21G kcal/mol | Mulliken SP3G | Electrofit SP3G | debytes SP3G | LUMO SP3G | HOMO SP3G | HOMO-LUMO SP3G | LOG P | Solubilidad (S) mol/L x 10 ⁻⁴ | Factor de Bioconcentración (BCF) | LOG S |
| -9,4556 | -10,4845 | -8579,1075 | 4,7609 | 3,9426 | 3,8455 | 1,5722 | -9,4419 | -11,0141 | 7,82 | 0,000023 | 512461 | -4,8383 |
| -11,0155 | -9,7462 | -6115,8424 | 2,7851 | 1,7162 | 1,7074 | -1,6394 | -11,1529 | -9,5135 | 5,51 | 0,014 | 9107 | -1,8539 |
| -11,0138 | -9,7467 | -6116,1688 | 2,8073 | 1,6993 | 1,6875 | -1,6397 | -11,1584 | -9,5188 | 3,39 | 5,5 | 221 | 0,7404 |
| -11,0146 | -9,7467 | -6116,1270 | 2,769 | 1,697 | 1,68 | -1,6396 | -11,1568 | -9,5172 | 3,92 | 1,2 | 560 | 0,0792 |
| -11,0155 | -9,7466 | -6116,0675 | 2,8182 | 1,7311 | 1,7149 | -1,6392 | -11,1550 | -9,5158 | 4,45 | 0,28 | 1418 | -0,5528 |
| -11,0154 | -9,7465 | -6116,0014 | 2,7918 | 1,727 | 1,7123 | -1,6394 | -11,1540 | -9,5146 | 4,98 | 0,064 | 3594 | -1,1938 |
| -11,0159 | -9,7464 | -6115,9278 | 2,7851 | 1,7162 | 1,7074 | -1,6394 | -11,1529 | -9,5135 | 6,04 | 0,0033 | 23078 | -2,4815 |
| -11,0161 | -9,7463 | -6115,9214 | 2,7922 | 1,7378 | 1,7316 | -1,6394 | -11,1523 | -9,5129 | 6,58 | 0,00074 | 58483 | -3,1308 |
| LOG (BCF) (+1.0) | Coefficiente de Adsorción (Koc) (1.0) | LOG (Koc) (+1.0) | pKa (+0.5) | Peso molecular (mol) | Refractividad ad molar (+- 0.3) cm ³ | Volumen Molar (+- 3.0) cm ³ | Parachor (+- 4.0) cm ³ | Indice de Refracción (+- 0.2) | Tensión Superficial (+- 3.0) dina/cm | Densidad (+- 0.06) g/cm ³ | Polarizabilidad ad cm ³ | |
| 5,7 | 425154 | 5,6 | -0,43 | 281,477 | 87,02 | 314,3 | 753 | 1,465 | 32,9 | 0,895 | 34,49 | |
| 4 | 23755 | 4,4 | -3,35 | 268,352 | 74,62 | 258,4 | 643,4 | 1,489 | 38,4 | 1,038 | 29,58 | |
| 2,3 | 1658 | 3,2 | -3,36 | 212,246 | 56,09 | 192,4 | 484,2 | 1,494 | 40,1 | 1,103 | 22,23 | |
| 3,5 | 3225 | 3,5 | -3,33 | 226,272 | 60,72 | 208,9 | 524 | 1,493 | 39,5 | 1,083 | 24,07 | |
| 3,02 | 6275 | 3,8 | -3,34 | 270,299 | 65,36 | 225,4 | 563,8 | 1,491 | 39,1 | 1,085 | 25,91 | |
| 3,6 | 12208 | 4,1 | -3,34 | 254,325 | 69,99 | 241,9 | 603,6 | 1,49 | 38,7 | 1,051 | 27,74 | |
| 4,4 | 46213 | 4,7 | -3,35 | 282,379 | 79,25 | 274,9 | 683,1 | 1,488 | 38,1 | 1,027 | 31,42 | |
| 4,8 | 89913 | 5 | -3,34 | 296,405 | 83,89 | 291,4 | 722,9 | 1,487 | 37,8 | 1,016 | 33,25 | |

DERMAC E ISOXAZOLES SIN DOBLE ENLACE

| COMPUESTO | CALOR DE FORMACION AM1 kcal/mol | Mulliken AM1 | Electrofit AM1 | debytes AM1 | LUMO AM1 | HOMO AM1 | HOMO-LUMO AM1 | CALOR DE FORMACION PM3 kcal/mol | Mulliken PM3 | Electrofit PM3 | debytes PM3 | LUMO PM3 |
|-------------------|--------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|---|--|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|----------|
| DERMAC | -142,103 | 5,1125 | 5,6624 | 5,5767 | 1,2694 | -10,6177 | -11,8871 | -139,304 | 4,4529 | 5,2897 | 5,0272 | 1,0482 |
| IDE | -28,18 | 2,9266 | 2,2889 | 2,2207 | -1,2042 | -10,8856 | -9,6814 | -39,364 | 2,9955 | 2,7313 | 2,5492 | -1,2693 |
| IHE | -0,798 | 2,9316 | 2,2737 | 2,2196 | -1,2033 | -10,8921 | -9,6888 | -17,694 | 3,0022 | 2,6912 | 2,5506 | -1,2671 |
| IHEP | -7,642 | 2,9297 | 2,2841 | 2,2234 | -1,2037 | -10,8900 | -9,6863 | -23,108 | 2,9988 | 2,703 | 2,5518 | -1,2679 |
| IOC | -14,801 | 3,3648 | 2,6152 | 2,5361 | -1,2072 | -10,8845 | -9,6773 | -28,525 | 3,0043 | 2,7204 | 2,5543 | -1,2690 |
| INO | -21,333 | 2,9242 | 2,2836 | 2,2219 | -1,2041 | -10,8826 | -9,6826 | -33,944 | 2,995 | 2,709 | 2,5493 | -1,2689 |
| IONCE | -35,027 | 2,9248 | 2,3006 | 2,2235 | -1,2045 | -10,8845 | -9,6801 | -44,784 | 2,9928 | 2,7246 | 2,5489 | -1,2685 |
| IDODE | -41,874 | 2,9247 | 2,2923 | 2,2203 | -1,2046 | -10,8836 | -9,6790 | -50,205 | 2,9947 | 2,748 | 2,5489 | -1,2698 |
| HOMO PM3 | HOMO-LUMO PM3 | ENERGIA SP 3-21G kcal/mol | Mulliken SP3G | Electrofit SP3G | debytes SP3G | LUMO SP3G | HOMO SP3G | HOMO-LUMO SP3G | LOG P | Solubilidad (S) mol/L x10 ⁻⁴ | Factor de Bioconcentración (BCF) | LOG S |
| -10,3083 | -11,3565 | -419345,988 | 7,7371 | 5,6968 | 5,6796 | -1,4734 | -11,1522 | -9,6788 | 4,95 | 0,07 | 3382 | -1,1549 |
| -11,0155 | -9,7462 | -571864,154 | 2,7851 | 1,7162 | 1,7074 | -1,6394 | -11,1529 | -9,5135 | 5,51 | 0,014 | 9107 | -1,8539 |
| -11,0138 | -9,7467 | -450070,709 | 2,8073 | 1,6993 | 1,6875 | -1,6397 | -11,1584 | -9,5188 | 3,39 | 5,5 | 221 | 0,7404 |
| -11,0146 | -9,7467 | -474429,436 | 2,769 | 1,697 | 1,68 | -1,6396 | -11,1568 | -9,5172 | 3,92 | 1,2 | 560 | 0,0792 |
| -11,0155 | -9,7466 | -498788,163 | 2,8182 | 1,7311 | 1,7149 | -1,6392 | -11,1550 | -9,5158 | 4,45 | 0,28 | 1418 | -0,5528 |
| -11,0154 | -9,7465 | -523146,826 | 2,7918 | 1,727 | 1,7123 | -1,6394 | -11,1540 | -9,5146 | 4,98 | 0,064 | 3594 | -1,1938 |
| -11,0159 | -9,7464 | -571864,154 | 2,7851 | 1,7162 | 1,7074 | -1,6394 | -11,1529 | -9,5135 | 6,04 | 0,0033 | 23078 | -2,4815 |
| -11,0161 | -9,7463 | -596222,818 | 2,7922 | 1,7378 | 1,7316 | -1,6394 | -11,1523 | -9,5129 | 6,58 | 0,00074 | 58483 | -3,1308 |
| LOG (BCF) (+-1.0) | Coefficiente de Adsorción (Koc) 1.0) | LOG (Koc) (+-1.0) | pKa (+-0.5) | Peso molecular (mol) | Refractividad ad molar (+- 0.3) cm ³ | Volumen Molar (+- 3.0) cm ³ | Parachor (+- 4.0) cm ³ | Indice de Refracción (+- 0.2) | Tensión Superficial (+- 3.0) dina/cm | Densidad (+- 0.06) g/cm ³ | Polizaritabild ad cm ³ | |
| 3,5 | 11688 | 4,1 | 12,81 | 227,343 | 65,3 | 241,9 | 572,9 | 1,452 | 31,4 | 0,939 | 25,89 | |
| 4 | 23753 | 4,4 | -3,35 | 266,352 | 74,62 | 258,4 | 643,4 | 1,489 | 38,4 | 1,038 | 29,58 | |
| 2,3 | 1658 | 3,2 | -3,36 | 212,246 | 56,09 | 192,4 | 484,2 | 1,494 | 40,1 | 1,103 | 22,23 | |
| 3,5 | 3225 | 3,5 | -3,33 | 226,272 | 60,72 | 208,9 | 524 | 1,493 | 39,5 | 1,083 | 24,07 | |
| 3,02 | 6275 | 3,8 | -3,4 | 270,299 | 65,36 | 225,4 | 563,8 | 1,491 | 39,1 | 1,065 | 25,91 | |
| 3,6 | 12208 | 4,1 | -3,34 | 254,325 | 69,99 | 241,9 | 603,6 | 1,49 | 38,7 | 1,051 | 27,74 | |
| 4,4 | 46213 | 4,7 | -3,35 | 282,379 | 79,25 | 274,9 | 683,1 | 1,488 | 38,1 | 1,027 | 31,42 | |
| 4,8 | 89913 | 5 | -3,34 | 296,405 | 83,89 | 291,4 | 722,9 | 1,487 | 37,8 | 1,016 | 33,25 | |

A N E X O 2

TABLAS DE CORRELACIONES

Correlations (azona2a.sta)

| | CFAM1 | MUAM1 | ELAM1 | DIPAM1 | LUAM1 | HOAM1 | HO_LUAM1 | CFPM3 | MUPM3 | ELPM3 | DIPM3 | LUPM3 | HOPM3 | HO_LUPM3 |
|-------------|---------------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| CFAM1 | 1 | | | | | | | | | | | | | |
| MUAM1 | -0.3112 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| ELAM1 | -0.8969 | 0.6155 | 1 | | | | | | | | | | | |
| DIPAM1 | -0.8972 | 0.6022 | 0.9997 | 1 | | | | | | | | | | |
| LUAM1 | -0.9377 | 0.4023 | 0.9690 | 0.9732 | 1 | | | | | | | | | |
| HOAM1 | -0.9394 | 0.4049 | 0.9697 | 0.9738 | 1.0000 | 1 | | | | | | | | |
| HO_LUAM1 | 0.9357 | -0.3995 | -0.9681 | -0.9724 | -1.0000 | -0.9999 | 1 | | | | | | | |
| CFPM3 | 1.0000 | -0.3058 | -0.8929 | -0.8931 | -0.9345 | -0.9363 | 0.9325 | 1 | | | | | | |
| MUPM3 | 0.9617 | -0.3363 | -0.9479 | -0.9522 | -0.9945 | -0.9948 | 0.9594 | 0.9942 | 1 | | | | | |
| ELPM3 | -0.9703 | 0.4008 | 0.9641 | 0.9667 | 0.9926 | 0.9932 | -0.9918 | -0.9681 | -0.9948 | 0.9921 | | | | |
| DIPM3 | -0.9355 | 0.4113 | 0.9712 | 0.9753 | 0.9999 | 0.9999 | -0.9999 | -0.9323 | -0.9935 | 0.9925 | | | | |
| LUPM3 | -0.9374 | 0.4033 | 0.9692 | 0.9734 | 1.0000 | 1.0000 | -1.0000 | -0.9342 | -0.9944 | 0.9925 | | | | |
| HOPM3 | -0.9373 | 0.4032 | 0.9692 | 0.9734 | 1.0000 | 1.0000 | -1.0000 | -0.9341 | -0.9944 | 0.9926 | | | | |
| HO_LUPM3 | 0.9375 | -0.4035 | -0.9693 | -0.9734 | -1.0000 | -1.0000 | 1.0000 | 0.9344 | 0.9944 | -0.9926 | 1.0000 | | | |
| CFSP321G | 0.9375 | -0.4035 | -0.9693 | -0.9734 | -1.0000 | -1.0000 | 1.0000 | 0.9344 | 0.9944 | -0.9926 | -1.0000 | 1.0000 | | |
| MUSP321G | -0.9359 | 0.4170 | 0.9726 | 0.9766 | 0.9998 | 0.9998 | -0.9997 | -0.9327 | -0.9930 | 0.9922 | 0.9998 | -1.0000 | 1.0000 | |
| ELSP321G | -0.9420 | 0.4094 | 0.9709 | 0.9748 | 0.9998 | 0.9999 | -0.9997 | -0.9389 | -0.9949 | 0.9943 | 0.9998 | -1.0000 | 1.0000 | |
| DISP321G | -0.9432 | 0.4073 | 0.9704 | 0.9743 | 0.9998 | 0.9999 | -0.9996 | -0.9401 | -0.9951 | 0.9946 | 0.9998 | -1.0000 | 1.0000 | |
| LUSP321G | -0.9377 | 0.4034 | 0.9693 | 0.9734 | 1.0000 | 1.0000 | -1.0000 | -0.9346 | -0.9945 | 0.9926 | 0.9997 | 0.9998 | 0.9998 | |
| HOSP321G | -0.9389 | 0.4031 | 0.9692 | 0.9733 | 1.0000 | 1.0000 | -1.0000 | -0.9357 | -0.9948 | 0.9930 | 0.9999 | 1.0000 | 1.0000 | |
| HO_LUSP | 0.9364 | -0.4039 | -0.9693 | -0.9735 | -1.0000 | -1.0000 | 1.0000 | 0.9332 | 0.9942 | -0.9922 | -1.0000 | -1.0000 | 1.0000 | |
| LOG_P | -0.8965 | 0.1316 | 0.6392 | 0.6347 | 0.6867 | 0.6904 | -0.6826 | -0.9005 | -0.7442 | 0.7643 | 0.6822 | 0.6860 | 0.6859 | -0.6864 |
| S | 0.4248 | -0.2050 | -0.2318 | -0.2188 | -0.1862 | -0.1915 | 0.1804 | 0.4294 | 0.2412 | -0.2786 | -0.1853 | -0.1858 | -0.1855 | 0.1863 |
| BCF | -0.9637 | 0.3739 | 0.9573 | 0.9608 | 0.9938 | 0.9942 | -0.9934 | -0.9614 | -0.9949 | 0.9971 | 0.9932 | 0.9937 | 0.9937 | -0.9938 |
| LOG_BCF | -0.8769 | 0.0401 | 0.6081 | 0.6054 | 0.6792 | 0.6824 | -0.6758 | -0.8808 | -0.7397 | 0.7513 | 0.6747 | 0.6785 | 0.6784 | -0.6788 |
| KOC | -0.9809 | 0.3412 | 0.9368 | 0.9395 | 0.9785 | 0.9793 | -0.9776 | -0.9794 | -0.9870 | 0.9920 | 0.9772 | 0.9783 | 0.9783 | -0.9784 |
| LOG_KOC | -0.8813 | 0.1173 | 0.6147 | 0.6098 | 0.6621 | 0.6660 | -0.6580 | -0.8855 | -0.7218 | 0.7425 | 0.6576 | 0.6615 | 0.6613 | -0.6618 |
| PKA | -0.9379 | 0.4049 | 0.9696 | 0.9738 | 1.0000 | 1.0000 | -0.9999 | -0.9348 | -0.9944 | 0.9928 | 0.9999 | 1.0000 | 1.0000 | -1.0000 |
| PM | -0.5723 | 0.2501 | 0.3237 | 0.3090 | 0.2780 | 0.2840 | -0.2715 | -0.5780 | 0.3333 | 0.3871 | 0.2756 | 0.2775 | 0.2773 | -0.2780 |
| RM | -0.8023 | 0.0523 | 0.4977 | 0.4914 | 0.5448 | 0.5491 | -0.5401 | -0.8076 | -0.6126 | 0.6361 | 0.5397 | 0.5440 | 0.5439 | -0.5444 |
| VM | -0.8492 | 0.0893 | 0.5654 | 0.5598 | 0.6128 | 0.6168 | -0.6084 | -0.8539 | -0.6761 | 0.6981 | 0.6080 | 0.6121 | 0.6119 | -0.6124 |
| PARA | -0.8081 | 0.0566 | 0.5059 | 0.4997 | 0.5530 | 0.5573 | -0.5484 | -0.8134 | -0.6203 | 0.6437 | 0.5479 | 0.5523 | 0.5521 | -0.5527 |
| IR | 0.9949 | -0.3575 | -0.9326 | -0.9337 | -0.9665 | -0.9678 | 0.9649 | 0.9939 | 0.9820 | -0.9889 | -0.9650 | -0.9682 | -0.9662 | 0.9664 |
| TS | 0.9990 | -0.3270 | -0.9043 | -0.9045 | -0.9413 | -0.9431 | 0.9393 | 0.9988 | 0.9645 | -0.9731 | -0.9394 | -0.9410 | -0.9410 | 0.9412 |
| DENS | -0.8020 | -0.2925 | -0.8537 | -0.8523 | -0.8909 | -0.8933 | 0.8882 | 0.9931 | 0.9238 | -0.9365 | -0.8883 | -0.8905 | -0.8904 | 0.8907 |
| POLA | -0.8020 | 0.0523 | 0.4975 | 0.4912 | 0.5445 | 0.5488 | -0.5398 | -0.8074 | -0.6123 | 0.6359 | 0.5394 | 0.5437 | 0.5436 | -0.5441 |
| LOG_S | 0.8963 | -0.1311 | -0.6388 | -0.6342 | -0.6863 | -0.6900 | 0.6822 | 0.9002 | 0.7439 | -0.7640 | -0.6818 | -0.6856 | -0.6855 | 0.6860 |
| Correlacion | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 8 | 0 | 18 | 19 | 21 | 22 | 21 | 8 | 23 | 24 | 21 | 21 | 21 | 21 |

Correlations (demac1a.sta)

| | CFAM1 | MUAM1 | ELAM1 | DIPAM1 | LUAM1 | HOAM1 | HO_LUAM1 | CFPM3 | MUPM3 | ELPM3 | DIPM3 | LUPM3 | HOPM3 |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| CFAM1 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| MUAM1 | -0.9851 | 1 | | | | | | | | | | | |
| ELAM1 | -0.9787 | 0.9988 | 1 | | | | | | | | | | |
| DIPAM1 | -0.9755 | 0.9982 | 0.9999 | 1 | | | | | | | | | |
| LUAM1 | -0.9718 | 0.9956 | 0.9986 | 0.9990 | 1 | | | | | | | | |
| HOAM1 | 0.8900 | -0.9351 | -0.9370 | -0.9380 | -0.9247 | 1 | | | | | | | |
| HO_LUAM1 | 0.9680 | -0.9959 | -0.9987 | -0.9992 | -0.9977 | 0.9484 | 1 | | | | | | |
| CFPM3 | 0.9991 | -0.9862 | -0.9809 | -0.9781 | -0.9762 | 0.8815 | 0.9702 | 1 | | | | | |
| MUPM3 | -0.9797 | 0.9777 | 0.9677 | 0.9652 | 0.9586 | -0.8942 | -0.9578 | -0.9776 | 1 | | | | |
| ELPM3 | -0.9893 | 0.9962 | 0.9953 | 0.9943 | 0.9946 | -0.9041 | -0.9895 | -0.9927 | 0.9744 | 1 | | | |
| DIPM3 | -0.9763 | 0.9983 | 0.9996 | 0.9996 | 0.9988 | -0.9334 | -0.9983 | -0.9792 | 0.9685 | 0.9953 | 1 | | |
| LUPM3 | -0.9683 | 0.9950 | 0.9986 | 0.9986 | 0.9968 | -0.9517 | -0.9999 | -0.9673 | 0.9562 | 0.9875 | 0.9975 | 1 | |
| HOPM3 | 0.1236 | 0.0020 | 0.0132 | 0.0225 | 0.0179 | -0.1576 | -0.0430 | 0.1221 | -0.0575 | -0.0562 | 0.0118 | 0.0571 | 1 |
| HO_LUPM3 | 0.9671 | -0.9516 | -0.9506 | -0.9479 | -0.9478 | 0.8557 | 0.9420 | 0.9685 | -0.9353 | -0.9648 | -0.9506 | -0.9371 | 0.2949 |
| CFSP321G | -0.3901 | 0.5396 | 0.5697 | 0.5814 | 0.5864 | -0.6738 | -0.6085 | -0.3998 | 0.4185 | 0.5010 | 0.5753 | 0.6169 | 0.5534 |
| MUSP321G | -0.9675 | 0.9917 | 0.9951 | 0.9956 | 0.9975 | -0.9160 | -0.9940 | -0.9726 | 0.9587 | 0.9928 | 0.9968 | 0.9926 | -0.0230 |
| ELSP321G | -0.9689 | 0.9893 | 0.9923 | 0.9927 | 0.9950 | -0.9068 | -0.9903 | -0.9725 | 0.9598 | 0.9918 | 0.9943 | 0.9886 | -0.0423 |
| DISP321G | -0.9660 | 0.9889 | 0.9921 | 0.9924 | 0.9946 | -0.9084 | -0.9903 | -0.9714 | 0.9593 | 0.9910 | 0.9940 | 0.9886 | -0.0424 |
| LUSP321G | -0.9696 | 0.9915 | 0.9919 | 0.9918 | 0.9878 | -0.9516 | -0.9923 | -0.9695 | 0.9541 | 0.9921 | 0.9893 | 0.9899 | 0.0893 |
| HOSP321G | -0.6766 | 0.5884 | 0.5569 | 0.5476 | 0.5275 | -0.5101 | -0.5302 | -0.6593 | 0.6531 | 0.5845 | 0.5453 | 0.5289 | -0.0534 |
| HO_LUSP | -0.9584 | -0.9896 | -0.9936 | -0.9945 | -0.9925 | 0.9559 | 0.9970 | 0.9582 | -0.9426 | -0.9800 | -0.9921 | -0.9977 | -0.1009 |
| LOG_P | -0.3906 | 0.2296 | 0.1951 | 0.1811 | 0.1746 | -0.0122 | -0.1476 | -0.3814 | 0.3449 | 0.2737 | 0.1881 | 0.1369 | -0.6542 |
| S | 0.3631 | -0.2657 | -0.2197 | -0.2099 | -0.1874 | 0.1544 | 0.1836 | 0.3452 | -0.4390 | -0.2635 | -0.2218 | -0.1803 | 0.2092 |
| BCF | -0.1049 | -0.0505 | -0.0697 | -0.0823 | -0.0864 | 0.1813 | 0.1043 | -0.0944 | 0.0147 | -0.0015 | -0.0772 | -0.1170 | -0.9303 |
| LOG_BCF | -0.3640 | 0.2017 | 0.1669 | 0.1528 | 0.1463 | 0.0152 | -0.1192 | -0.3547 | 0.3188 | 0.2460 | 0.1598 | 0.1084 | -0.6573 |
| KOC | -0.1743 | 0.0114 | -0.0104 | -0.0238 | -0.0265 | 0.1541 | 0.0495 | -0.1654 | 0.0824 | 0.0639 | -0.0186 | -0.0524 | -0.8974 |
| LOG_KOC | -0.4038 | 0.2437 | 0.2093 | 0.1953 | 0.1888 | -0.0257 | -0.1619 | -0.3947 | 0.3585 | 0.2875 | 0.2023 | 0.1511 | -0.6516 |
| PKA | -0.9700 | 0.9963 | 0.9992 | 0.9996 | 0.9994 | -0.9371 | -0.9994 | -0.9734 | 0.9589 | 0.9924 | 0.9991 | 0.9990 | 0.0340 |
| PM | 0.0637 | -0.2310 | -0.2657 | -0.2794 | -0.2856 | 0.4149 | 0.3118 | 0.0740 | -0.1023 | -0.1867 | -0.2725 | -0.3220 | -0.6460 |
| RM | -0.0017 | -0.1669 | -0.2021 | -0.2160 | -0.2223 | 0.3582 | 0.2490 | 0.0086 | -0.0384 | -0.1221 | -0.2090 | -0.2594 | -0.6557 |
| VM | -0.3243 | 0.1601 | 0.1251 | 0.1109 | 0.1044 | 0.0552 | -0.0771 | -0.3149 | 0.2795 | 0.2049 | 0.1180 | 0.0663 | -0.6624 |
| PARA | -0.1637 | -0.0050 | -0.0406 | -0.0548 | -0.0613 | 0.2110 | 0.0886 | -0.1537 | 0.1207 | 0.0404 | -0.0476 | -0.0994 | -0.6679 |
| IR | 0.9979 | -0.9761 | -0.9678 | -0.9643 | -0.9613 | 0.8618 | 0.9543 | 0.9978 | -0.9793 | -0.9838 | -0.9660 | -0.9510 | 0.1428 |
| TS | 0.9949 | -0.9681 | -0.9585 | -0.9545 | -0.9516 | 0.8447 | 0.9431 | 0.9948 | -0.9774 | -0.9775 | -0.9567 | -0.9395 | 0.1597 |
| DENS | 0.9388 | -0.8708 | -0.8518 | -0.8445 | -0.8398 | 0.7045 | 0.8250 | 0.9359 | -0.9160 | -0.8902 | -0.8487 | -0.8191 | 0.3053 |
| POLA | -0.0022 | -0.1664 | -0.2016 | -0.2155 | -0.2218 | 0.3576 | 0.2485 | 0.0081 | -0.0378 | -0.1216 | -0.2085 | -0.2589 | -0.6559 |
| LOG_S | 0.3894 | -0.2284 | -0.1939 | -0.1799 | -0.1735 | 0.0106 | 0.1464 | 0.3803 | -0.3440 | -0.2726 | -0.1869 | -0.1356 | 0.6554 |
| Correlation | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 19 | 19 | 19 | 18 | 18 | 3 | 17 | 19 | 18 | 19 | 19 | 19 | 0 |

| KOC | LOG_KOC | PKA | FM | RM | VM | PARA | IR | TS | DENS | POLA |
|----------------|----------------|---------|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 1 | | | | | | | | | | |
| 0,7889 | 1 | | | | | | | | | |
| 0,9931 | 0,7265 | 1 | | | | | | | | |
| 0,4326 | 0,8949 | 0,3435 | 1 | | | | | | | |
| 0,5843 | 0,9595 | 0,5035 | 0,9356 | 0,9844 | | | | | | |
| 0,7227 | 0,9948 | 0,6529 | 0,9356 | 0,9831 | 1 | | | | | |
| 0,6603 | 0,9823 | 0,5850 | 0,9626 | 0,9953 | 0,9962 | 1 | | | | |
| -0,9655 | -0,9163 | -0,9399 | -0,6421 | -0,7669 | -0,8711 | -0,8255 | 1 | | | |
| -0,9557 | -0,9283 | -0,9281 | -0,6662 | -0,7868 | -0,8860 | -0,8428 | 0,9993 | 1 | | |
| -0,9257 | -0,9578 | -0,8902 | -0,7313 | -0,8396 | -0,9242 | -0,8881 | 0,9921 | 0,9958 | 1 | |
| 0,5840 | 0,9594 | 0,5031 | 0,9844 | 1,0000 | 0,9831 | 0,9952 | -0,7667 | -0,7866 | -0,8394 | 1 |
| -0,8040 | -0,9997 | -0,7434 | -0,8634 | -0,9521 | -0,9920 | -0,9773 | 0,9260 | 0,9371 | 0,9645 | -0,9520 |
| 17 | 7 | 16 | 3 | 7 | 7 | 8 | 6 | 5 | 8 | 8 |

Correlations (azona2a.sta)

| | CFAM1 | MUAM1 | ELAM1 | DIPAM1 | LUAM1 | HOAM1 | HO_LUAM1 | CFPM3 | MUPM3 | ELPM3 | DIPM3 | LUPM3 | HOPM3 | HO_LUPM3 |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| CFAM1 | 1 | | | | | | | | | | | | | |
| MUAM1 | -0.9202 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| ELAM1 | -0.9437 | 0.9945 | 1 | | | | | | | | | | | |
| DIPAM1 | -0.9426 | 0.9942 | 1.0000 | 1 | | | | | | | | | | |
| LUAM1 | -0.9523 | 0.9795 | 0.9951 | 0.9955 | 1 | | | | | | | | | |
| HOAM1 | -0.9600 | 0.9959 | 0.9960 | 0.9960 | 0.9995 | 1 | | | | | | | | |
| HO_LUAM1 | 0.9513 | -0.9793 | -0.9950 | -0.9954 | -1.0000 | -0.9994 | 1 | | | | | | | |
| CFPM3 | 0.9996 | -0.9286 | -0.9516 | -0.9507 | -0.9601 | -0.9671 | 0.9592 | 1 | | | | | | |
| MUPM3 | -0.9504 | 0.9808 | 0.9957 | 0.9961 | 1.0000 | 0.9994 | -1.0000 | -0.9584 | 1 | | | | | |
| ELPM3 | -0.9576 | 0.9796 | 0.9952 | 0.9955 | 0.9998 | 0.9999 | -0.9997 | -0.9649 | 0.9997 | 1 | | | | |
| DIPM3 | -0.9520 | 0.9801 | 0.9954 | 0.9958 | 1.0000 | 0.9995 | -1.0000 | -0.9598 | 1.0000 | 0.9998 | 1 | | | |
| LUPM3 | -0.9520 | 0.9798 | 0.9952 | 0.9956 | 1.0000 | 0.9995 | -1.0000 | -0.9599 | 1.0000 | 0.9998 | 1.0000 | 1 | | |
| HOPM3 | -0.9515 | 0.9797 | 0.9952 | 0.9956 | 1.0000 | 0.9994 | -1.0000 | -0.9594 | 1.0000 | 0.9998 | 1.0000 | 1.0000 | 1 | |
| HO_LUPM3 | 0.9523 | -0.9798 | -0.9953 | -0.9956 | -1.0000 | -0.9995 | 1.0000 | 0.9601 | -1.0000 | -0.9998 | -1.0000 | -1.0000 | -1.0000 | 1 |
| CFSP321G | -0.3256 | 0.6216 | 0.6059 | 0.6098 | 0.5958 | 0.5744 | -0.9984 | 0.3506 | 0.6007 | 0.5814 | 0.5968 | 0.5965 | 0.5979 | -0.5959 |
| MUSP321G | -0.9518 | 0.9809 | 0.9958 | 0.9961 | 1.0000 | 0.9995 | -0.9999 | -0.9596 | 1.0000 | 0.9998 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | -1.0000 |
| ELSP321G | -0.9545 | 0.9805 | 0.9956 | 0.9959 | 0.9999 | 0.9997 | -0.9999 | -0.9621 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9999 | -0.9999 |
| DISP321G | -0.9551 | 0.9802 | 0.9955 | 0.9958 | 0.9999 | 0.9998 | -0.9999 | -0.9627 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9999 | 0.9999 | -0.9999 |
| LUSP321G | -0.9524 | 0.9801 | 0.9954 | 0.9958 | 1.0000 | 0.9996 | -1.0000 | -0.9604 | 1.0000 | 0.9998 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | -1.0000 |
| HOSP321G | -0.6334 | 0.3566 | 0.3774 | 0.3729 | 0.3806 | 0.4069 | -0.3774 | -0.6134 | 0.3754 | 0.3973 | 0.3799 | 0.3799 | 0.3783 | -0.3807 |
| HO_LUSP | 0.9415 | -0.9802 | -0.9949 | -0.9954 | -0.9994 | -0.9980 | 0.9995 | 0.9502 | -0.9996 | -0.9986 | -0.9994 | -0.9994 | -0.9995 | 0.9994 |
| LOG_P | -0.2950 | -0.0540 | -0.0248 | -0.0295 | -0.0106 | 0.0161 | 0.0139 | -0.2693 | -0.0167 | 0.0072 | -0.0118 | -0.0115 | -0.0132 | 0.0107 |
| S | 0.3856 | -0.1991 | -0.1935 | -0.1896 | -0.1736 | -0.2000 | 0.1704 | 0.3678 | -0.1700 | -0.1887 | -0.1739 | -0.1732 | -0.1715 | 0.1740 |
| BCF | -0.0724 | -0.2317 | -0.2032 | -0.2062 | -0.1833 | -0.1649 | 0.1855 | -0.0504 | -0.1876 | -0.1687 | -0.1844 | -0.1840 | -0.1852 | 0.1834 |
| LOG_BCF | -0.2173 | -0.1404 | -0.0990 | -0.1031 | -0.0724 | -0.0493 | 0.0752 | -0.1930 | -0.0789 | -0.0561 | -0.0737 | -0.0733 | -0.0749 | 0.0726 |
| KOC | -0.1040 | -0.2222 | -0.1910 | -0.1944 | -0.1698 | -0.1496 | 0.1723 | -0.0905 | -0.1747 | -0.1544 | -0.1710 | -0.1706 | -0.1719 | 0.1700 |
| LOG_KOC | -0.3050 | -0.0437 | -0.0143 | -0.0190 | -0.0002 | 0.0266 | 0.0035 | -0.2794 | -0.0063 | 0.0176 | -0.0013 | -0.0010 | -0.0028 | 0.0003 |
| PKA | -0.9524 | 0.9798 | 0.9953 | 0.9956 | 1.0000 | 0.9995 | -1.0000 | -0.9602 | 1.0000 | 0.9998 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | -1.0000 |
| PM | 0.0867 | -0.3521 | -0.3464 | -0.3521 | -0.3693 | -0.3403 | 0.3728 | 0.1126 | -0.3727 | -0.3520 | -0.3693 | -0.3697 | -0.3714 | 0.3689 |
| RM | -0.1325 | -0.2155 | -0.1894 | -0.1940 | -0.1763 | -0.1499 | 0.1795 | -0.1059 | -0.1823 | -0.1587 | -0.1774 | -0.1771 | -0.1788 | 0.1764 |
| VM | -0.3050 | -0.0437 | -0.0143 | -0.0190 | -0.0002 | 0.0266 | 0.0035 | -0.2794 | -0.0063 | 0.0176 | -0.0013 | -0.0010 | -0.0028 | 0.0003 |
| PARA | -0.1736 | -0.1756 | -0.1486 | -0.1533 | -0.1352 | -0.1087 | 0.1385 | -0.1471 | -0.1413 | -0.1175 | -0.1363 | -0.1361 | -0.1378 | 0.1353 |
| IR | 0.9904 | -0.9603 | -0.9792 | -0.9787 | -0.9849 | -0.9893 | 0.9843 | 0.9937 | -0.9839 | -0.9879 | -0.9848 | -0.9848 | -0.9845 | 0.9849 |
| TS | 0.9988 | -0.9327 | -0.9543 | -0.9533 | -0.9614 | -0.9686 | 0.9605 | 0.9993 | -0.9598 | -0.9662 | -0.9612 | -0.9612 | -0.9607 | 0.9614 |
| DENS | 0.9532 | -0.7928 | -0.8091 | -0.8065 | -0.8178 | -0.8334 | 0.8158 | 0.9449 | -0.8143 | -0.8280 | -0.8172 | -0.8173 | -0.8163 | 0.8177 |
| POLA | -0.1331 | -0.2149 | -0.1888 | -0.1935 | -0.1757 | -0.1493 | 0.1790 | -0.1065 | -0.1817 | -0.1582 | -0.1768 | -0.1766 | -0.1783 | 0.1758 |
| LOG_S | 0.2934 | 0.0557 | 0.0265 | 0.0311 | 0.0123 | -0.0145 | -0.0156 | 0.2677 | 0.0184 | -0.0055 | 0.0134 | 0.0131 | 0.0149 | -0.0124 |
| Correlation | 18 | 18 | 20 | 20 | 21 | 21 | 21 | 20 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 22 |
| Total | 18 | 18 | 20 | 20 | 21 | 21 | 21 | 20 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 22 |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burger, A.; "Medicinal Chemistry"; 3ª Ed. New York.; Wiley; 1970.
2. A. Ganem, Uso de Promotores de Absorción Percutánea. *Ciencia Cosmética*. 4(2) (Abr-Jun 1998) pp 19-25.
3. G. Allan, E.W. Smith, Azone® Percutaneous Penetration Enhancers. CRC Press, Florida, 1995, pp 129-136.
4. A. Ganem-Quintanar, Mechanisms of Oral Permeation Enhancement. *Int. J. Pharm.* 156 (1997) pp 127-142.
5. J. Handgraft, Mechanism of Action of Skin Penetration Enhancers/Retarders: Azone and Analogues. *Int. J. Pharm.* 141 (1996) pp 17-25.
6. B.W. Barry, Mode of Action of Penetration Enhancers in human Skin. *J. Contr. Rel.* 6 (1987) pp 85-97.
7. S.A. Akhter, Penetration Enhancers in Human Skin - Effect of Oleic acid and Azone on Florbiofen Permeation. *J. Pharm. Pharmacol.* 36 (1984) p.7.
8. S. Ganga, Effect of Azone on the Iontophoretic Transdermal Delivery of Metoprolol Tartrate through Human Epidermis in vitro. *Int. J. Pharm.* 42 (1996) pp 57-64.
9. A. Ruland, Transdermal Delivery of the Tetrapeptide hisetal (Melanotropin 16-9) II. Effect of Various Penetration Enhancers. In vitro study Across Human Skin. *Int. J. Pharm.* 103 (1994) pp. 77-80.

10. V.I. Rosendo Estudio del Efecto de Dos Promotores de Absorción (Azona y 4-Deciloxazolidin-2-ona) sobre la Penetración de Fármacos a través de Mucosa oral no queratinizada, Tesis de Licenciatura, UNAM FESC-1 (1999).
11. V.J. Rajadhyaksha, U.S. Patent 3, 989, 815, 1976.
12. T. Clark; "A Handbook of Computational Chemistry"; Wiley; New York; 1986
13. Warren J. Hehrne ; "A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations"; Wavefunction Inc.;3a Irvine California; 1998.
14. A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations[®] SPARTAN Version 3.2 User's Guide, Wavefunction Inc. California U.S.A. 1998.
15. I.N.Levine; "Quantum Chemistry"; Pretince; 4a Ed. New Jersey; 1991
16. López Cervantes M., Estudio del laurocapram (Azona) y 4- deciloxazolidin-2-ona (Dermac) sobre la barrera de permeabilidad de la piel mediante pruebas de infrarrojo, perdida de agua transepidermal y estudios de permeación *in vitro*. Tesis de Maestría en Ciencias, UNAM FESC-1 (2003).
17. Mc Murry; "Química Orgánica"; Grupo Editorial Iberoamérica; México; 4ª Ed 1994.
18. Morrison y Boyd; "Química Orgánica"; Addison-Wesley Iberoamericana; USA, 2ª 1990.
19. William H. Reusch; "Química Orgánica"; Mc Graw Hill; 10a Ed. México 1991

20. <http://www.wavefunction.com>(2003)

21. <http://www.ffyb.uba.ar/Farmacotecnia%20I/Enhancers.htm>