



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**PERFIL ADME/TOX DE PRODUCTOS NATURALES DE
MÉXICO EN BIOFACQUIM**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

NOEMI ANGELES DURÁN ITURBIDE



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX,

AÑO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: FRANCISCO HERNÁNDEZ LUIS

VOCAL: Profesor: ROGELIO GREGORIO PEREDA MIRANDA

SECRETARIO: Profesor: JOSÉ LUIS MEDINA FRANCO

1er. SUPLENTE: Profesor: MARÍA EUGENIA MENDOZA JASSO

2° SUPLENTE: Profesor: VALERIA ITZEL REYES PEREZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

EL PRESENTE TRABAJO SE DESARROLLÓ EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DIFACQUIM, DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ LUIS MEDINA FRANCO

SUPERVISOR TÉCNICO:

**M. en C. BÁRBARA ITZEL DÍAZ
EUFRACIO**

SUSTENTANTE:

NOEMI ANGELES DURÁN ITURBIDE

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 Etapas generales del desarrollo de fármacos	2
1.1.1 Estudios preclínicos	2
1.1.2 Estudios clínicos: Fases I, II, III, IV	3
1.1.3 Probabilidades de éxito en el desarrollo de fármacos	4
1.2 Estudios <i>in silico</i> en el desarrollo de fármacos	4
1.2.1 Descriptores para aproximar el carácter “tipo-fármaco” (<i>drug-like</i>)	5
1.3 Perfil ADME/Tox	6
1.3.1 Métodos experimentales para medir propiedades ADME/Tox	7
1.3.2 Descriptores para el estudio de ADME/Tox	10
1.4 Productos naturales	11
1.4.1 Productos naturales en el desarrollo de fármacos	11
1.4.2 Ejemplos de fármacos provenientes de productos naturales	12
1.4.3 Ventajas y desventajas de los productos naturales como fuente de inspiración para el desarrollo de fármacos	13
1.4.4 Éxito de productos naturales en las etapas del desarrollo de fármacos	14
1.5 Bases de datos de productos naturales	14
1.5.1 BIOFACQUIM: base de datos de productos naturales de México	15
2. OBJETIVOS	17
2.1 General	17
2.2 Particulares	17

3. METODOLOGÍA	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
4.1 Análisis y selección de servidores para calcular propiedades ADME/Tox	19
4.1.1 Ventajas y desventajas de los servidores ADME/Tox	23
4.1.2 Propiedades fisicoquímicas	24
4.1.3 Propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (<i>drug like</i>)	25
4.1.4 Modelos predictivos ADME/Tox	25
4.2 Perfil ADME/Tox de BIOFACQUIM	26
4.2.1 Cálculo de propiedades ADME/Tox	26
SwissADME	26
pkCSM-pharmacokinetics	27
4.2.2 Análisis estadístico	27
Obtención de métricas de distribución	27
Eliminación de puntos atípicos (outliers)	27
4.2.3 Visualización del espacio químico	28
4.3 Perfil de BIOFACQUIM en las diferentes etapas del proceso ADME	32
4.3.1 Descriptores de absorción	32
Solubilidad	32
Lipofilicidad	33
Absorción intestinal en humano	35
Violaciones a la regla de Lipinski	37
4.3.2 Descriptores de distribución	38
Permeabilidad en la barrera hematoencefálica (<i>BBB</i> , por sus siglas en inglés)	38
Sustrato de la glicoproteína-P (Gp-P sustrato)	39
4.3.3 Descriptores de metabolismo	41
CYP450	43

CYP3A4	43
CYP1A2	44
CYP2C19	45
CYP2C9	45
CYP2D6	46
4.3.4 Descriptores de eliminación	47
Eliminación total (<i>total clearance</i>)	47
4.4 Toxicidad <i>in silico</i> de BIOFACQUIM	49
4.4.1 Ensayo <i>in silico</i> de AMES	49
4.4.2 Hepatotoxicidad	50
4.4.3 Alertas de toxicidad como PAINS	51
4.5 Selección de compuestos en BIOFACQUIM con propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (<i>drug like</i>)	53
4.5.1 Absorción	53
4.5.2 Distribución	53
4.5.3 Excreción	53
4.5.4 Toxicidad	53
5. CONCLUSIONES	59
6. APÉNDICE	60
7.- BIBLIOGRAFÍA	87

RESUMEN

Con el objetivo de calcular el perfil de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADME/Tox) de compuestos aislados de fuentes naturales de México contenidos en la base de datos BIOFACQUIM, los cuales han mostrado diversas actividades biológicas, se investigaron diversos servidores para el cálculo de propiedades ADME/Tox y se compararon sus características. Se eligieron dos servidores *SwissADME* y *pkCSM-pharmacokinetics* debido a su facilidad de uso, almacenamiento de resultados, además de la diversidad de propiedades que calculan. Con estas dos herramientas se realizó la predicción de las propiedades ADME/Tox de los compuestos en BIOFACQUIM y de fármacos aprobados para uso clínico. Así mismo, se determinaron las medidas estadísticas de las propiedades ADME/Tox y se efectuó la representación del espacio químico con análisis de componentes principales para ambas bibliotecas. Se elaboraron los gráficos de las propiedades ADME/Tox categóricas y numéricas obtenidas por los distintos servidores. Se realizó la selección de compuestos de BIOFACQUIM con propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (*drug like*). Las métricas estadísticas de dispersión de los fármacos aprobados fueron empleadas como límites o cotas en el filtrado de compuestos a partir de las propiedades ADME/Tox. La selección de la métrica dependió de la distribución y del tipo dato. Dichas actividades fueron realizadas con el lenguaje de programación Python. El perfil ADME/Tox calculado se publicó en la página *BIOFACQUIM Explorer* (biofacquim.herokuapp.com/) en el que se muestra que, en el espacio químico, el perfil de BIOFACQUIM es similar en sus propiedades ADME/Tox con respecto a los fármacos aprobados, así como el perfil de absorción y distribución estimados. Por su parte, el perfil de metabolismo muestra que BIOFACQUIM podría inhibir las principales enzimas metabolizadoras. La estimación de la eliminación total de BIOFACQUIM es menor. Así mismo, BIOFACQUIM estimó un mayor porcentaje de hepatotoxicidad mientras que los fármacos aprobados estimaron un mayor porcentaje de pruebas positivas para el ensayo *in silico* de AMES. En el filtrado o selección de compuestos en BIOFACQUIM con propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (*drug like*) se encontraron 70 compuestos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Etapas generales del desarrollo de fármacos

La Figura 1 muestra las etapas principales de un modelo clásico para el desarrollo de un medicamento. El proceso se inicia con la investigación sobre las causas de una enfermedad, que en algunos casos puede llevar a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con esa enfermedad. Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Estos ensayos se hacen *in vitro* con blancos moleculares aislados de las células. Posteriormente, los compuestos activos se someten a varias evaluaciones experimentales que implican ensayos en líneas celulares, en animales y pruebas clínicas en humanos. Los compuestos que pasan satisfactoriamente por todas las etapas son aprobados para uso clínico por un agente regulatorio, por ejemplo, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México o la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos.¹

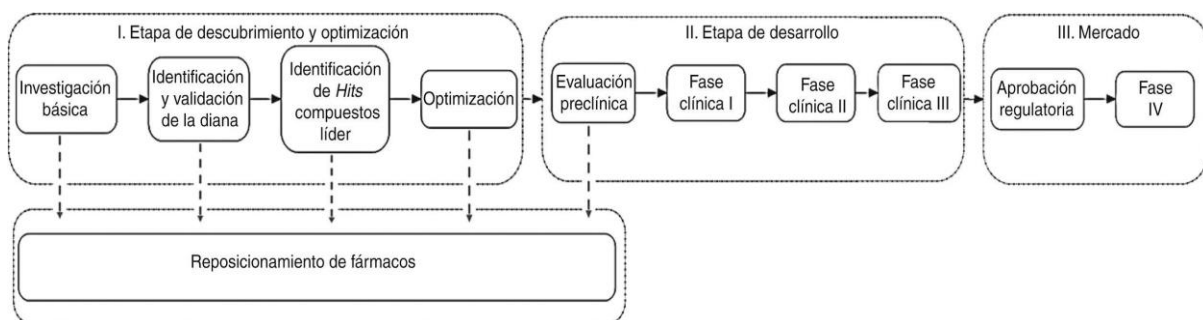


Figura 1. Etapas del desarrollo de fármacos.

1.1.1 Estudios preclínicos

Estos están constituidos por pruebas *in vitro* (seguridad y eficacia) y pruebas *in vivo* en animales (seguridad y eficacia). Uno de los objetivos de la etapa preclínica del descubrimiento de fármacos es modelar en animales el efecto biológico deseado de un fármaco para predecir el resultado de un tratamiento en pacientes (eficacia) y tratar de anticipar la seguridad en humanos para una evaluación de los riesgos potenciales. Otro objetivo es permitir la selección de una o más moléculas candidatas, cada una de las cuales tenga evidencia suficiente de su actividad biológica en una

diana relevante para una enfermedad estipulada. En la actualidad, los resultados de los estudios preclínicos son modestos. Sin embargo, éstos están mejor caracterizados para proporcionar evidencias para el efecto biológico deseado de un fármaco y proveer una visión de su toxicidad potencial para establecer una dosis inicial en humanos a la cual no ocurran efectos adversos serios y permitir el monitoreo de cualquier efecto no deseado. Debido a que los objetivos de los estudios preclínicos son muy difíciles de alcanzar por completo, y el rango de éxito para aprobar nuevos fármacos disminuye debido a fallas en la eficacia y seguridad, es importante preguntarse en qué casos los modelos han tenido éxito en las predicciones y en cuáles han fracasado.²

1.1.2 Estudios clínicos: Fases I, II, III, IV

Un ensayo clínico es un tipo especial de bioanálisis que se realiza para establecer y comparar la eficacia clínica de un fármaco o un tratamiento nuevo con la de un fármaco o un tratamiento (o un placebo) ya conocido. Generalmente, lo que se busca es comparar directamente el tratamiento desconocido (A) con uno de referencia (B) a un nivel de dosis único. El resultado puede ser: «B mejor que A», «B peor que A» o «no se detectan diferencias». Se compara la eficacia, no la potencia.³

En la fase I de los estudios clínicos se examina la seguridad de un nuevo compuesto y la dosis se determina por la administración del compuesto en aproximadamente de 20 a 100 voluntarios sanos. La fase II se enfoca en la evaluación de la seguridad y la eficacia, así como, en la investigación de los efectos adversos que se realiza en aproximadamente 100 a 300 pacientes voluntarios. En la fase III se tratan a más de 1000 pacientes voluntarios con el nuevo fármaco para probar la eficacia y seguridad sobre uso a largo plazo. Las pruebas de la fase III proveen un alto nivel de evidencia de que un tratamiento experimental es seguro y eficaz. Además de que estas pruebas típicamente involucran a un número grande de pacientes, requieren una inversión substancial de tiempo de parte de los participantes, y por supuesto, de tiempo y dinero por parte de investigadores y patrocinadores. Incluso cuando el fármaco experimental probado no muestra eficacia o seguridad, genera información importante. De forma, comprender las razones para el fracaso de los candidatos a nuevos fármacos puede aportar información para la práctica clínica, la generación de decisiones regulatorias y el planeamiento de futuras investigaciones.

Muchos fármacos experimentales probados en esta etapa fracasan en su desarrollo para la subsecuente aprobación regulatoria.⁴ En general, los ensayos clínicos requieren una planificación y una ejecución muy cuidadosas e inevitablemente son muy costosos.

1.1.3 Probabilidades de éxito en el desarrollo de fármacos

Se estima que el desarrollo de fármacos tarda aproximadamente entre 10 a 15 años y se invierten en promedio 800 millones de dólares, teniendo el mayor costo y tiempo las pruebas clínicas en humanos. La mayoría de los compuestos que muestran actividad *in vitro* fallan en las pruebas siguientes debido a que poseen propiedades farmacocinéticas modestas y toxicidad. Es decir, además de que un compuesto es activo con los blancos moleculares deseados, también afecta otros procesos fisiológicos y no pueden usarse de forma segura en humanos. Se estima que de cada 9,000 moléculas biológicamente activas sólo una presentará un uso clínico viable. Gran parte de las causas de este fracaso se atribuye a problemas relacionados con la toxicidad de los candidatos.¹

1.2 Estudios *in silico* en el desarrollo de fármacos

En los últimos años se han utilizado métodos computacionales o llamados también métodos *in silico* para tratar de acelerar el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. Parte de estos métodos buscan no solamente el diseño *de novo* de compuestos bioactivos y fármacos potenciales, sino también asistir a los equipos de investigación en el análisis y la selección de compuestos con una bioactividad potencial. Parte de estos análisis están enfocados a la generación de un perfil aproximado (calculado) de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos discriminados. En las décadas recientes, modelos *in silico* de absorción, distribución, metabolismo, excreción (ADME) y toxicidad se han utilizado como herramientas para el diseño racional de fármacos y varios modelos de predicción de ADME/Tox se han descrito.

1.2.1 Descriptores para aproximar el carácter “tipo-fármaco” (*drug-like*)

La similitud a los fármacos (*drug-like*) evalúa cualitativamente la posibilidad de una molécula para convertirse en un fármaco de administración oral con respecto a su biodisponibilidad. El término se estableció mediante inspecciones estructurales o fisicoquímicas de compuestos en desarrollo lo suficientemente avanzados en investigación para ser considerados como candidatos a fármacos orales.⁵

Los enfoques *in silico* para predecir parámetros farmacocinéticos (ADME) fueron encabezados por *Lipinski et al.*⁶ a través del estudio de las propiedades fisicoquímicas de más de 2,000 fármacos provenientes de la base de datos *WDI (World Drug Index, Derwent Publications, London)*, que entraron a ensayos clínicos en humanos fase II para los cuales se pudo asumir que poseían propiedades similares a fármacos. De esta forma, se concibió la llamada “reglas de los cinco” para predecir la biodisponibilidad oral (absorción intestinal) de un compuesto que puede ser considerado el objetivo principal para el desarrollo de un fármaco. Si el número de enlaces donadores de hidrógeno (suma de todos los grupos hidroxilo y amino) es mayor a 5, el número de enlaces de hidrógeno aceptores (suma de todos los átomos de nitrógeno y oxígeno) es mayor a 10, el peso molecular relativo es menor a 500 Da y la lipofilidad ($\log P$) es menor a 5, el compuesto en estudio tendrá una alta probabilidad de tener una buena biodisponibilidad oral. Además, es considerado un descriptor de similitud a fármacos (*drug-like*).⁷

Otros descriptores que se han empleado con mucha frecuencia son los asociados a las reglas de Veber. Estos descriptores se determinaron experimentalmente en estudios con ratas. Estas reglas permiten analizar la importancia relativa de las propiedades moleculares que se considera ejercen una influencia en la biodisponibilidad oral. La flexibilidad molecular reducida, medida como el número de enlaces rotables, y un área superficial baja o la suma total del número de enlaces de hidrógeno (suma de donadores y aceptores) son descriptores importantes para una buena biodisponibilidad oral, independientemente del peso molecular.⁸

1.3 Perfil ADME/Tox

Como se discutió en la sección anterior, una de las principales causas del fracaso en el desarrollo de fármacos está asociada a los problemas de toxicidad y, en general, a los que surgen en las etapas clínicas asociados a la farmacocinética del fármaco. Ésta estudia los procesos de absorción, metabolismo o biotransformación y excreción de los fármacos en el organismo después de su administración. Para la comprensión, predicción y eventual corrección de los problemas asociados a la farmacocinética, se busca aproximar el tránsito de los fármacos mediante el empleo de modelos matemáticos. En otras palabras, el conocimiento de la farmacocinética de los fármacos tiene una gran importancia y permite estimar sus acciones terapéuticas o tóxicas.⁹

El proceso ADME/Tox es una abreviación en farmacocinética que describen la disposición de un compuesto farmacológico en un organismo:

- 1) Absorción: Proceso de movimiento de un fármaco desde el sitio de administración extravascular a la circulación sistémica.
- 2) Distribución: Distribución del compuesto a través de diferentes compartimentos del cuerpo.
- 3) Metabolismo: Transformación bioquímica de los fármacos y compuestos xenobióticos para facilitar su excreción.
- 4) Excreción: Proceso por el cual las sustancias pasan del medio intestinal al exterior a través del proceso de metabolismo.
- 5) Toxicidad: Es el grado en que una sustancia puede dañar un organismo o subestructuras del organismo, como los órganos. Una de las razones más importantes para el fracaso del desarrollo de fármacos en etapa tardía.¹⁰

Los modelos farmacocinéticos relacionan la concentración de un compuesto farmacológico en los tejidos a través del tiempo, estiman la cantidad del compuesto en diferentes partes del cuerpo y cuantifican el proceso ADME. Los modelos toxicocinéticos son modelos farmacocinéticos usados para relacionar la concentración química en tejidos con el tiempo de la respuesta tóxica.¹¹

La evaluación de la eficacia de posibles compuestos para su desarrollo a fármacos es crítica para su selección inicial. Los estudios de las propiedades ADME se realizan en escenarios tempranos del descubrimiento de fármacos para disminuir la tasa de deserción y aumentar la probabilidad de éxito de un compuesto como posible

fármaco. Debido a esto, se utilizan modelos *in silico* para calcular las propiedades ADME para proporcionar un estudio rápido y preliminar de las propiedades antes de que los compuestos sean investigados *in vitro*.¹²

1.3.1 Métodos experimentales para medir propiedades ADME/Tox

A continuación, se describen brevemente los métodos experimentales más comunes para la cuantificación de las propiedades ADME/Tox:

Absorción

Los ensayos *in vitro* más comunes son el ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela (PAMPA), el ensayo basado en células y el ensayo de absorción intestinal humana (HIA). El ensayo *PAMPA* utiliza membranas lipídicas artificiales, este ensayo es conveniente y ofrece buena reproducibilidad; por lo tanto, en general, se usa para ensayos de absorción. Sin embargo, la membrana no tiene transportadores o enzimas metabolizadoras de fármacos (DMEs), por lo que es un ensayo adecuado para pruebas de transporte pasivo e inadecuado para pruebas de transporte activo. También, las células Caco-2 derivadas de adenocarcinomas de colon humano son generalmente usadas para pruebas de absorción de fármacos. Las células Caco-2 exhiben algunos transportadores como: OCT, OAT, PEPT1 y enzimas CYP3A4. Otro ensayo común basado en células es el ensayo de células de riñón canino Madin-Darby (MDCK).¹³

Distribución

Los sistemas de ensayo son diseñados para medir el fármaco libre en sangre y en el volumen del tejido donde los fármacos pueden ser transferidos.

Unión a proteínas plasmáticas (PPB)

La diálisis de equilibrio rápido (RED) es un método preciso y confiable para determinar el grado en que compuesto se une a las proteínas plasmáticas. El equilibrio del compuesto libre se logra mediante la difusión del compuesto no unido a través de la membrana de diálisis.¹⁴

Barrera hematoencefálica (BBB)

Los ensayos *in vitro* para la predicción de la permeabilidad a la barrera hematoencefálica están enfocados en la penetración de la membrana usando el ensayo *PAMPA*, células Caco-2 y líneas celulares *MDCK*.¹³

Metabolismo

Debido a que el mayor sitio de metabolismo de fármacos es el hígado, la mayoría de las pruebas de metabolismo de fármacos *in vivo* e *in vitro* se enfocan en modelos hepáticos. El ensayo con microsomas hepáticos, contienen enzimas CYP hepáticas con el fin de probar la estabilidad metabólica de un fármaco a las enzimas CYP. Los microsomas son fracciones subcelulares derivadas del retículo endoplasmático y presentan una fuente simple, reproducible y duradera de enzimas metabolizadoras que se unen a membranas de las cuales la actividad metabólica puede medirse en un nivel enzimático específico.¹⁵

En la década pasada, hubo un progreso significativo en tecnologías para la detección de fármacos *in vitro* a gran escala como ensayos automatizados de proliferación celular, unión a enzimas y cinética. Estudios automatizados *in vivo* como el ensayo en pez cebra, también están ganando visibilidad. Sin embargo, estos métodos están enfocados en la eficacia de fármacos medida por un cambio en la patología (e.g., inhibición del crecimiento de células tumorales) mientras carecen de otros parámetros fisiológicos relevantes. Además, los estudios de metabolismo *in vitro* en humano y tejidos animales (e.g., en hígado), preparaciones y/o estudios *in vivo* de metabolismo en animales son enfoques útiles para la identificación de las vías del metabolismo (*soft spots* o *puntos blandos* son molécula que portan uno o varios grupos funcionales en particular que son reactivos para los sistemas metabolizadores enzimáticos).

Otros métodos para estudiar el metabolismo de fármacos son la cromatografía líquida/espectrometría de masas (*LC/MS*) o cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (*LC/MS/MS*) que permiten la identificación del sitio del metabolismo (*SoM*). La resonancia magnética nuclear (*NMR*) se utiliza para elucidar la estructura de metabolitos. Sin embargo, estas técnicas no pueden ser empleadas en pruebas de alto rendimiento (*high-throughput screening*, *HTS*). Por lo tanto, es necesario desarrollar métodos *in silico* para el rápido estudio de compuestos con estabilidad metabólica moderada.¹³

Algunos modelos *in vitro* son el ensayo primario en hepatocitos humanos (PHHs) ya que estas células son capaces de mantener su capacidad enzimática en cultivo y, por ello, son ideales para reflejar la bioactividad en el hígado humano; además, este ensayo es una herramienta esencial para la evaluación de los transportadores de fármacos. Las líneas celulares HepaRG y HepG2, así como los modelos derivados de células como células similares a hepatocitos (HLCs), muestran parámetros metabólicos consistentes y tienen potencial proliferativo ilimitado. Un área donde los modelos *in vivo* tienen ventaja es en el estudio de las interacciones entre múltiples órganos, pero los sistemas innovadores de cultivo celular para los modelos de múltiples órganos basados en el hígado están comenzando a tener un impacto en la investigación del metabolismo de los fármacos.¹³

Excreción

La eliminación de un fármaco (CL, *clearance*) se determina en un sujeto dado al medir la concentración plasmática del fármaco (e.g., en unidades de mg/L) cada cierto tiempo durante una infusión intravenosa a velocidad constante (e.g., en unidades de mg/h) hasta alcanzar un equilibrio, cuando la velocidad de entrada en el organismo es idéntica a la velocidad de eliminación. De igual modo, se puede estimar el valor de eliminación al cuantificar las concentraciones plasmáticas cada cierto tiempo tras la administración de una única dosis en infusión intravenosa rápida.³

Toxicidad

La toxicidad de las sustancias puede valorarse mediante el análisis de la exposición a una sustancia a través de estudios *in vitro* usando líneas celulares o la exposición *in vivo* en animales de experimentación. Existen diferentes ensayos de toxicidad en cada una de las etapas del desarrollo de fármacos. Por ejemplo, se realizan pruebas de toxicidad aguda que permite determinar la dosis letal 50 (DL₅₀). Además, se realizan pruebas de toxicidad aguda para preparaciones tópicas utilizando comúnmente conejos y conejillos de indias o para preparaciones inhalables utilizando ratas. Diversas pruebas se realizan para la evaluación de la sensibilización en piel, generalmente se utilizan conejillos de indias como modelos experimentales. Otros ejemplos de pruebas de toxicidad son las pruebas de toxicidad a dosis repetidas, la prueba de toxicidad oral sub-crónica (dosis repetidas prueba de toxicidad oral de 90

días), prueba de toxicidad oral crónica, pruebas de mutagenicidad, carcinogenicidad, neurotoxicidad, embriotoxicidad, genotoxicidad y citotoxicidad, entre otras.

La toxicocinética, que es una extensión de la farmacocinética, se ocupa de los patrones cinéticos de dosis más altas de compuestos/toxinas/xenobióticos. La toxicocinética ayuda a estudiar el metabolismo y el patrón de excreción de los xenobióticos. Los datos toxicocinéticos de los animales ayudan a extrapolar la farmacocinética de base fisiológica en humanos. En las pruebas toxicológicas, los estudios farmacocinéticos generalmente se llevan a cabo en roedores, conejos, perros, primates no humanos y cerdos utilizando diversas vías de administración. Se recolectan muestras de sangre en varios puntos de tiempo para analizar datos farmacocinéticos, como el área bajo la curva, la relación de distribución del fármaco, la concentración máxima entre otros parámetros farmacocinéticos. Los estudios toxicocinéticos también se pueden realizar utilizando líneas celulares *in vitro*.¹⁶

1.3.2 Descriptores para el estudio de ADME/Tox

Así como hay descriptores que se han desarrollado y aplicado a reglas empíricas para aproximar la probabilidad de que un fármaco pueda administrarse por vía oral (e.g., las reglas empíricas de Lipinski y Veber discutidas en la sección 1.2.1), se han investigado y aplicado descriptores que permitan estudiar (modelar y/o predecir) las propiedades asociadas con los parámetros ADME/Tox. Las propiedades fisicoquímicas relacionadas con propiedades ADME incluyen peso molecular (MW), refractividad molecular (MR), cuenta específica de tipos de átomos, y área polar superficial (PSA). El coeficiente de partición entre *n*-octanol y agua ($\log P_{o/w}$) es el descriptor clásico de lipofilidad y tiene una importancia crítica para el descubrimiento farmacocinético de fármacos. Descriptores de solubilidad se han desarrollado a partir de modelos *in silico* y para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se estiman las siguientes propiedades ADME/Tox: absorción (absorción gastrointestinal), distribución (penetración a la barrera hematoencefálica y glicoproteína P como sustrato), metabolismo (inhibición a diferentes enzimas metabolizadoras CYP).¹⁷

1.4 Productos naturales

Los productos naturales son productos de origen orgánico que se producen por algún organismo vivo y que puedan ser aislados o procesados por el hombre. No se debe aplicar este término a productos cuya estructura molecular haya sido modificada.¹⁷

1.4.1 Productos naturales en el desarrollo de fármacos

Desde 1994, se ha descrito en la literatura científica que aproximadamente el 50% de los fármacos aprobados tienen origen o están inspirados en productos naturales. Esto si se realiza la integración de aquellos compuestos que pasan por un proceso de semisíntesis o cuyos farmacóforos fueron identificados a partir de fuentes naturales. La importancia de los productos naturales radica en que poseen un beneficio terapéutico potencial en el tratamiento de diversas enfermedades, además, de que representan una fuente de inspiración en el desarrollo de nuevos fármacos; sin embargo, algunos presentan toxicidad.

1.4.2 Ejemplos de fármacos provenientes de productos naturales

Las penicilinas son antibióticos del tipo betalactámicos, obtenidas principalmente de la fermentación del hongo *Penicillium chrysogenum*, constituyen el ejemplo más representativo de un fármaco de origen natural. Otro ejemplo es la digoxina, un glucósido cardiotónico, obtenido de la planta *Digitalis lanata* y que se empleó durante aproximadamente 200 años como un tratamiento de la insuficiencia cardíaca antes de que un ensayo controlado demostrara que tenía una utilidad muy limitada, salvo en un subgrupo determinado de pacientes.³ Unos de los fármacos recientemente aprobado para uso clínico por la FDA, es el migalastat (galafold®) que fue aislado de la fermentación del hongo *Streptomyces lydicus* PA-5726.¹⁹ Este heterociclo nitrogenado análogo a la D-galactosa se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Fabry en adultos y adolescentes con una mutación de la enzima alfa-galactosidasa que provoca su desdoblamiento.

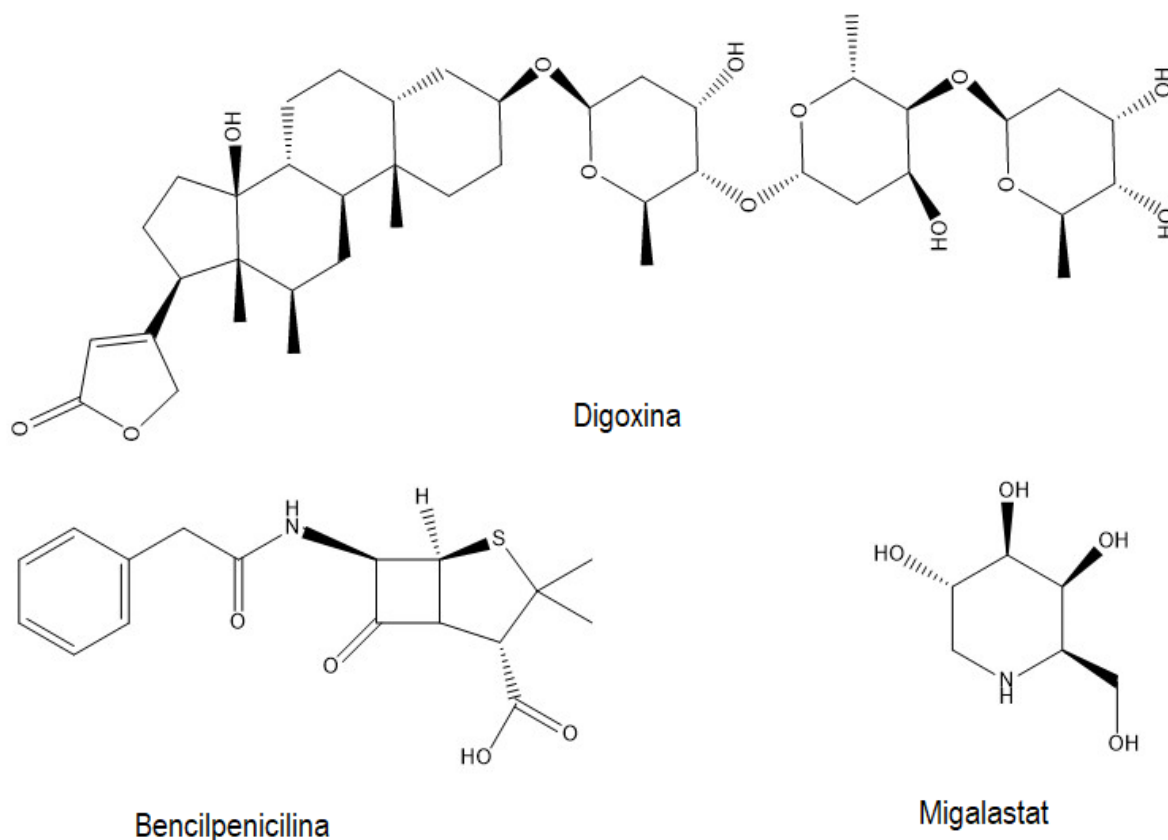


Figura 2. Estructuras químicas de fármacos aprobados provenientes de fuentes naturales: bencilpenicilina, digoxina y migalastat.

1.4.3 Ventajas y desventajas de los productos naturales como fuente de inspiración para el desarrollo de fármacos

En muchas ocasiones el descubrimiento innovador de medicamentos comienza por inspirarse en productos naturales. Un número impresionante de fármacos exitosos ha sido aislado o sintetizado a partir de compuestos de productos naturales que posteriormente se convierten en líderes. Además, si se realiza la integración de aquellos que pasan por un proceso de semisíntesis o cuyos farmacóforos fueron identificados a partir de fuentes naturales su contribución aumenta.

Los productos naturales ofrecen diversas alternativas terapéuticas, pues al ser capaces de producir metabolitos con núcleos estructurales (*scaffolds*) difíciles de sintetizar, son capaces de lograr diversas actividades biológicas con un amplio espectro. Sin embargo, las metodologías clásicas para su descubrimiento conllevan una gran cantidad de inversión de dinero y de tiempo.

Algunos de los retos y dificultades actuales de los productos naturales en el desarrollo de fármacos para aceptar su eficacia terapéutica incluyen: (1) la falta de procedimientos de estandarización, (2) falta de aislamiento de productos químicos puros, (3) falta de elucidación de los mecanismos biológicos, y (4) ensayos clínicos documentados de acuerdo con estándares. La búsqueda de nuevos fármacos candidatos a partir de productos naturales se ha complicado debido a la complejidad de sus mezclas moleculares: se deben aislar y purificar los compuestos de su fuente natural mediante el empleo de diversos métodos analíticos dependiendo de su diversidad estructural, estabilidad y rendimiento requerido.²⁰

Además, no todos los productos naturales pueden sintetizarse por completo debido a su complejidad estructural y a la necesidad impuesta por los requerimientos asociados a su configuración absoluta intrínseca, ya que el proceso es largo y sumamente costoso, en especial para los compuestos quirales. Además, la actividad terapéutica de extractos de plantas es, generalmente, el resultado de la acción sinérgica y simultánea de varios compuestos químicos. Sin embargo, es posible que no todos los componentes provenientes de productos naturales tengan efectos medibles.²¹

Una de las limitantes más importantes en el desarrollo de productos naturales es el enfoque que se da para su descubrimiento: en vez de realizar un proceso de cribado de una biblioteca de compuestos con múltiples actividades, se busca un único efecto terapéutico de las fracciones obtenidas de las fuentes naturales. Esto hace que se deje de lado a otras moléculas con posible actividad biológica que se encuentren en la misma fuente. Por lo que, en los últimos años, con la implementación y mejora de metodologías en sistemas computacionales, los procesos de búsqueda han sido optimizados. Disminuyendo costos y encontrando metabolitos que aparentemente no poseían actividad para posteriormente optimizarlos. Así mismo se debe tener en cuenta que estas técnicas ofrecen una gran ventaja sobre los métodos tradicionales, ahorrando recursos y tiempo para su búsqueda y optimización. Sin embargo, es importante destacar que estas metodologías se encuentran en mejora continua y obedecen a necesidades específicas de su diseño; por lo que su uso debe ser planificado y adaptado a los nuevos sistemas. De lo contrario, los resultados obtenidos serán inválidos y la aplicación de estas herramientas proveerá errores en el desarrollo posterior.²²

1.4.4 Éxito de productos naturales en las etapas del desarrollo de fármacos

En el desarrollo de fármacos, la mayoría de los compuestos que muestran actividades *in vitro* con dianas moleculares fracasan en las etapas siguientes. Esto se debe frecuentemente a sus propiedades farmacocinéticas limitadas y a su toxicidad. Es decir, además de que un compuesto es activo con los blancos moleculares deseados, también afecta otros procesos fisiológicos y no pueden emplearse en forma segura en humanos.¹

1.5 Bases de datos de productos naturales

Desde la década pasada, las bases de datos y los métodos computacionales se han convertido en herramientas esenciales para encontrar compuestos *hits* y optimizarlos. Todas estas herramientas apoyan a las tareas del descubrimiento de fármacos que son cada vez más amplias como el reposicionamiento, la polifarmacología y la predicción de las interacciones proteína-proteína, por mencionar algunas

aproximaciones. Existen distintas bases de datos de productos naturales que proporcionan una colección sistemática de información concerniente a éstos y sus derivados que apoyan al desarrollo y descubrimiento de fármacos.

Las bases de datos que contienen productos naturales o compuestos bioactivos evidentemente pueden ser usados para generar nuevas ideas en el desarrollo de fármacos. También, se pueden utilizar en el sentido de un mejor entendimiento de los mecanismos de acción de las moléculas, por ejemplo, se combinan con la predicción de la interacción con una diana *in silico* (*high-throughput compound profiling*).

Ejemplos de datos de productos naturales son AfroDb que contiene compuestos provenientes de África y organizada por un grupo de investigación en Camerún; la base de datos del centro *Nuclei of Bioassays, Biosynthesis and Ecophysiology of Natural Products* (NuBBE) de Brasil; VietHERB de Vietnam, y *Traditional Chinese Medicine* (TCM) de Taiwán. Otras bases de datos de acceso público han sido recopiladas recientemente por Chen y col. que, en conjunto, encontraron más de 250 productos naturales.^{23,24} Por ejemplo, la base de datos NuBBE es una colección de productos naturales de Brasil que incorpora información botánica, química, farmacológica y toxicológica de más de 2000 compuestos a la fecha. En la Facultad de Química de la UNAM se desarrolla la base de datos de productos naturales BIOFACQUIM que contiene compuestos aislados y caracterizados de productos naturales en México. Esta base de datos se describe brevemente en la siguiente sección.

1.5.1 BIOFACQUIM: base de datos de productos naturales de México

BIOFACQUIM es una de las primeras bases de datos de productos naturales aislados y caracterizados de México. La base de datos está siendo construida, curada y mantenida manualmente por un grupo académico en la Facultad de Química de la UNAM. La primera versión de BIOFACQUIM fue publicada en 2018 e incluye 423 compuestos descritos en los últimos 10 años en la Facultad de Química de la UNAM. Debe notarse que los 316 compuestos fueron aislados de 49 géneros distintos de plantas, 98 fueron aislados de 19 géneros de hongos y 9 compuestos fueron aislados de propolios mexicanos (un producto pegajoso de color oscuro recogido de las colmenas y elaborado por las abejas a partir de fuentes vegetales).

BIOFACQUIM es de acceso libre vía la página web *BIOFACQUIM Explorer* (<https://biofacquim.herokuapp.com/>), y es parte de un esfuerzo inicial para construir, actualizar y mantener una base de datos de compuestos representativos de la biodiversidad de México. Los compuestos también están disponibles en ZINC15 en el vínculo (<http://zinc15.docking.org/catalogs/biofacquimnp/>).²⁵ Sin embargo, a la fecha no se ha caracterizado el perfil ADME/Tox de los compuestos contenidos en esta base de datos.

La Figura 3 muestra los núcleos estructurales (*scaffolds*) más repetitivos en BIOFACQUIM que incluyen la mitad (50.6%) de los 423 compuestos de la base de datos. Además del benceno, el cual también es frecuente en muchas otras bases de datos, el segundo núcleo estructural más repetitivo es el relacionado con núcleo el flavano (5%), seguido del 1,3-benzodioxol y bibencilo (2.4%). Interesantemente, los últimos tres núcleos estructurales presentes en BIOFACQUIM no son los más frecuentes en otras bases de datos de productos naturales.

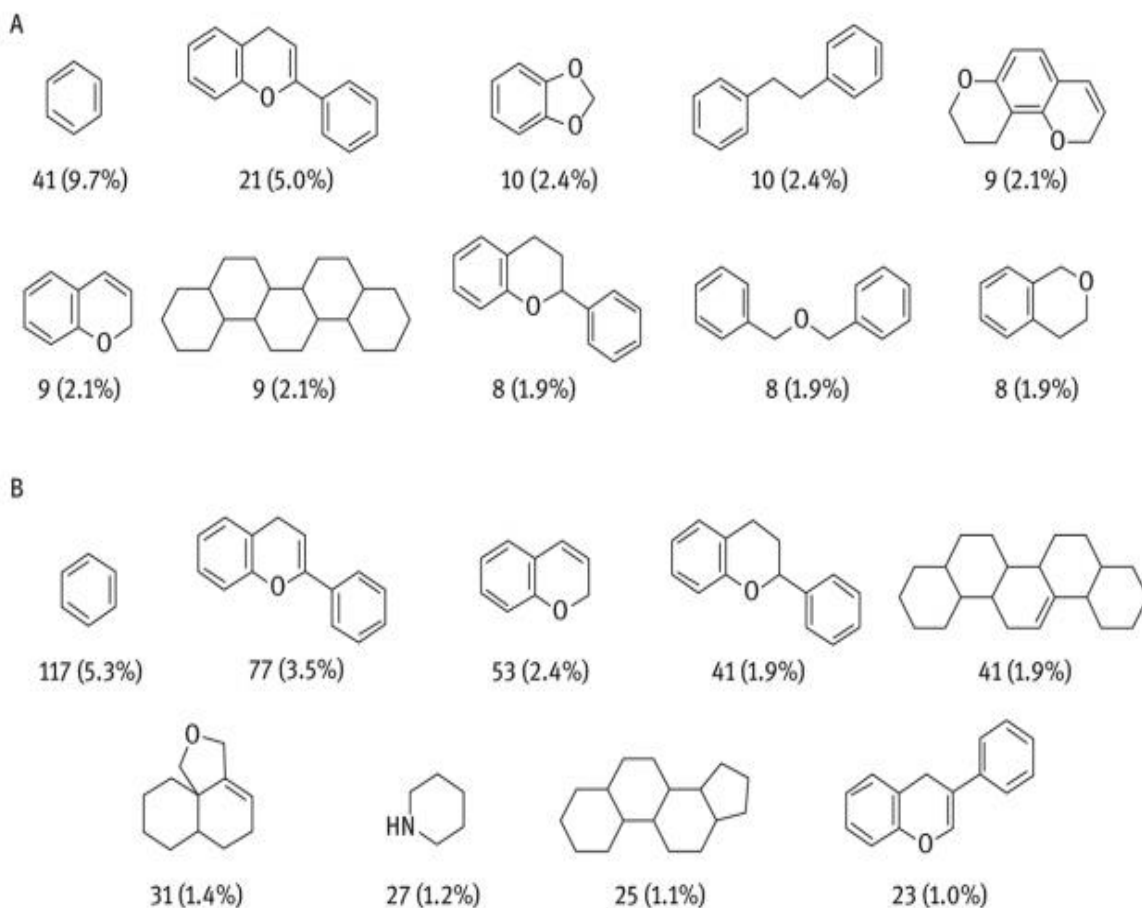


Figura 3. Núcleos estructurales más frecuentes identificados en la base de datos BIOFACQUIM.

2. OBJETIVOS

2.1 General

Obtener el perfil ADME/Tox de productos naturales aislados de materias primas mexicanas que conforman la primera versión de la base de datos BIOFACQUIM.

2.2 Particulares

- Análisis y selección de servidores para el cálculo de propiedades ADME/Tox.
- Visualización del espacio químico de propiedades ADME de BIOFACQUIM.
- Identificar el “desempeño” de BIOFACQUIM vs fármacos aprobados en las diferentes etapas del proceso ADME.
- Comparar la toxicidad predicha de BIOFACQUIM vs fármacos aprobados
- Filtrado o selección de compuestos en BIOFACQUIM con propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (*drug like*).
- Hacer accesible el perfil ADME/Tox de productos naturales en BIOFACQUIM en el servidor público *BIOFACQUIM Explorer v1*. (<http://biofacquim.herokuapp.com>).

3. METODOLOGÍA

1. Búsqueda bibliográfica de los servidores públicos y comerciales actuales que permiten calcular propiedades ADME/Tox.
2. Comparación de las características de los servidores ADME/Tox para la predicción de las propiedades ADME/Tox.
3. Cálculo de propiedades ADME/Tox de BIOFACQUIM y una biblioteca molecular de referencia (fármacos en uso clínico). En esta etapa, se utilizaron como fuente de entrada a las moléculas en formato SMILES (*Simplified molecular-input line-entry system*) en bloques de 100 compuestos por vez.
4. Análisis estadístico de las propiedades ADME/Tox calculadas. Para hacer el análisis estadístico se determinaron las medidas estadísticas: mínimo (MIN), primer cuartil (1Q), mediana, promedio, tercer cuartil (3Q), máximo (MAX) y desviación estándar (STD). El análisis se realizó utilizando el lenguaje de programación de Python 3.
5. Visualización del espacio químico con análisis de componentes principales (PCA), con los valores de las propiedades ADME/Tox calculadas con los dos servidores seleccionados. Las propiedades calculadas con el servidor *SwissADME* fueron: *peso molecular, enlaces rotables, aceptores de puente de hidrógeno, consensus LogP, silicos IT LogSw, alertas de Brenk y accesibilidad sintética*. Mientras que las propiedades calculadas con el servidor *pkCSM-pharmacokinetics* fueron: *peso molecular, LogP, enlaces rotables, número de aceptores de puente de hidrógeno, área superficial, absorción intestinal en humano y eliminación total*.
6. Selección de compuestos de BIOFACQUIM con propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (*drug like*). Los descriptores empleados para cada etapa del proceso ADME se seleccionaron considerando los descriptores cuyo cálculo haya sido reportado en la literatura como el más representativo, cuya aplicabilidad a diversas estructuras era mejor. Las métricas estadísticas de dispersión fueron empleadas como límites o cotas en el filtrado de compuestos a partir de las propiedades ADME/Tox. La selección de la métrica dependió de la distribución y el tipo de dato.
7. Publicación de resultados en *BIOFACQUIM Explorer* (disponible libremente en <http://biofacquim.herokuapp.com/>) con el lenguaje de programación de Python 3.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Análisis y selección de servidores para calcular propiedades ADME/Tox

Se identificaron y analizaron las características de distintos servidores de cálculo de propiedades ADME/Tox. Las herramientas computacionales que se presentan a continuación fueron identificadas mediante búsqueda en la literatura. Los Cuadros 1 y 2 resumen el nombre de las herramientas, descripción general, liga de acceso y referencia. El Cuadro 1 resume la información de servidores públicos representativos mientras que el Cuadro 2 se enfoca en servidores comerciales.

Cuadro 1. Servidores web públicos representativos para calcular propiedades ADME/Tox.

Servidor web	Descripción	Vínculo	Referencia
SwissADME	Realiza el cálculo de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. Contiene indicadores <i>druglikeness</i> y de química medicinal. Además, identifica PAINS (por sus siglas en inglés, <i>pan-assay interference compounds</i>).	http://www.swissadme.ch/	Sci Rep (2017) ¹⁷ Bangladesh J Pharmacol ²⁶
pKCSM	Realiza la predicción de propiedades farmacocinéticas.	http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsmprediction	J Med Chem (2015) ²⁷
ProTox-II Prediction	Realiza la predicción de descriptores de toxicidad. Además, cuenta con 33 modelos para predecir la toxicidad de moléculas pequeñas.	http://tox.charite.de/prottox_II/index.php?site=compound_input	Nuc Acids Res (2018) ²⁸
vNN ADMET	Predicción de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) y mediante el empleo de algoritmos de aprendizaje de máquina como vecinos cercanos	https://vnnadmet.bhsai.org/vnnadmet/home.xhtml	Front Pharmacol (2017) ²⁹
eMolTox		http://xundrug.cn/moltox	Bioinformatics

			(2018) ³⁰
admetSAR	Proporciona datos manualmente curados para diversos químicos asociados con el perfil ADME/TOX. Permite la búsqueda de propiedades ADME/TOX por nombre, CASRN y búsqueda por similitud. Además, predice acerca de 50 puntos finales con su herramienta ADMET-Simulator.	http://immd.ecust.edu.cn/admet_sar1/predict/	J Med Chem (2012) ³¹ MedChemComm (2019) ³²
ADMETopt		http://immd.ecust.edu.cn/admet_sar2/admetopt/#Selected%20scaffolds	J Chem Inf Model (2018) ³³
MetaTox	Utiliza una colección de reacciones bioquímicas y modelos QSAR para predecir la estructura, probabilidad de la generación de metabolitos y toxicidad de metabolitos basado en la estructura de las moléculas. Además, predice valores de LD ₅₀ .	http://www.way2drug.com/mg/	J Chem Inf Model (2017) ³⁴
OSIRISData Warrior		http://www.openmolecules.org/datawarrior/download.html	
DataWarrior properties explorer	Calcula distintas propiedades relevantes a partir el dibujo de las estructuras moleculares, incluyendo propiedades de toxicidad y <i>druglikeness</i> .	http://www.openmolecules.org/propertyexplorer/applet.html	J Chem Inf Model (2015) ³⁵

Cuadro 2. Servidores comerciales representativos para el cálculo de propiedades ADME/Tox.

Software	Descripción	Vínculo	Referencia
QikProp	Proporciona predicciones ADME de candidatos a fármacos.	https://www.schrodinger.com/	Arabian J. Chem. (2016) ³⁶ Journal of Applied Pharmaceutical Science (2016) ³⁷
VolSurf	Calcula propiedades ADME y crea modelos predictivos de propiedades ADME.	http://www.tripos.com/index.php?family=modules.SimplePage...&page=Volsurf+	Eur. J. Pharm. Sci. (2000) ³⁸

			BMC Bioinf. (2015) ³⁹
ADMET Predictor	Cuenta con modelos avanzados predictivos de propiedades ADME/Tox a partir de las estructuras moleculares y es capaz de crear modelos predictivos de nuevas propiedades de la información del usuario vía su módulo integrado ADMET <i>Modeler</i> .	https://www.simulations-plus.com/software/admetpredictor/	
IMPACT-F (PACT-F)	Predice la biodisponibilidad oral en humanos de los candidatos a fármacos en humanos. Cuenta con varios modelos QSAR para predecir biodisponibilidad oral humana.	http://www.pharmainformatic.com/html/impact-f.html	
ACD/Phys Chem	Predice propiedades fisicoquímicas básicas como pK_a , $\log P$, $\log D$, solubilidad acuosa y otras propiedades moleculares usando modelos basados en fragmentos.	https://www.acdlabs.com/products/percepta/predictors.php	J Comput Aided Mol Des (2013) ⁴⁰
Hazard ExpertPro	Predice la toxicidad de compuestos orgánicos basados en fragmentos tóxicos.	http://www.compudrug.com/demo_download	Saudi Pharm. J. (2015) ⁴¹
PK-Sim	Predice propiedades ADME/Tox.	http://www.systems-biology.com/products/pk-sim/packages.html	PLoS One (2018) ⁴²
SimCYP	Predice interacciones fármaco-fármaco y propiedades farmacocinéticas en poblaciones clínicas.	https://www.certara.com/software/?ap%5B0%5D=PKPD&ap%5B1%5D=PKPD	Front Pharmacol (2018) ⁴³
Cloe Predict	Predice propiedades farmacocinéticas basadas en modelado farmacocinético (PBPK) y predice absorción intestinal humana usando la solubilidad, valores de pK_a y datos de permeabilidad Caco-2.	https://www.cypotex.com/insilico/physiological_modelling/chemtox	
PASS	Identifica probables dianas y mecanismos de toxicidad.	http://pharmaexpert.ru/Passonline/downloads.php	J Pharmacol Pharmacother. (2011) ¹⁶
MetaSite	Predice transformaciones metabólicas relacionadas con las reacciones mediadas por citocromos en la fase I del metabolismo. Predice puntos importantes en la molécula y sugiere las regiones que más contribuyen. Provee sitios adicionales derivados para el diseño de nuevas moléculas estables.	http://www.moldiscovery.com/software/metasite/	J. Med. Chem. (2005) ⁴⁴

	Predice la estructura de metabolitos y advierte acerca del potencial de la inhibición basada en el mecanismo de los citocromos.		
StarDrop	Permite la identificación de una región de las moléculas que son más vulnerables al metabolismo por las principales isoformas del citocromo P450.	https://www.optibrium.com/stardrop/stardrop-p450-models.php	

Como resultado de este análisis, se seleccionaron dos servidores públicos con los que se realizó el cálculo de las propiedades ADME/Tox: *SwissADME*, y *pkCSM-pharmacokinetics*. La selección de los servidores se realizó con base en los criterios de accesibilidad, facilidad de uso, diversidad de propiedades calculadas y almacenamiento de datos.

SwissADME es una herramienta web de libre acceso (www.swissadme.ch) que contiene modelos que permiten el cálculo rápido de propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, parámetros *drug-likeness* e identifica PAINS (*pan-assay interference compounds*). Esta herramienta permite una fácil introducción de los datos y tiene una interfaz amigable con el usuario debido a que es un sitio web de libre acceso. Esto hace que especialistas e incluso inexpertos en quimioinformática o química computacional pueden predecir rápidamente los parámetros para una colección de moléculas para apoyar al descubrimiento de fármacos. Las características positivas sobresalientes de *SwissADME* son: permite diferentes métodos de entrada de datos (formato SMILES o dibujo de la estructura química), cálculo de múltiples moléculas y la posibilidad de monitorear, guardar y compartir resultados por molécula o a través de gráficos interactivos e intuitivos. El servidor contiene los métodos computacionales que el Grupo de Modelado Molecular del Instituto Suizo de Bioinformática (SIB) consideró más relevantes para proveer una evaluación global del perfil farmacocinético de moléculas pequeñas, además los modelos fueron seleccionados por su robustez, rapidez y facilidad de interpretación. Algunos de estos modelos fueron adaptados de algoritmos de fuente abierta (*open source*) para ser operados por la comunidad científica y algunos otros son modelos desarrollados y probados por el grupo de investigación suizo.¹⁷

pkCSM-pharmacokinetics es una herramienta web de libre acceso disponible en www.structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsm, la cual no retiene la información que se proporciona como entrada, provee una plataforma para evaluar rápidamente propiedades farmacocinéticas y de toxicidad. El servidor utiliza el concepto de firmas gráficas basadas en la distancia para representar química y topología de moléculas pequeñas y así estudiar y predecir un rango de propiedades ADME/Tox para entidades químicas novedosas. Se ha mostrado que estas firmas pueden ser utilizadas exitosamente para entrenar modelos predictivos para una variedad de propiedades ADME/Tox. Usando estas firmas se desarrollaron e implementaron 14 modelos cuantitativos de regresión con resultados numéricos y 16 modelos de clasificación con resultados categóricos para diversas moléculas novedosas. El servidor presenta buenos resultados ya que se construyó con una selección cuidadosa de grupos de datos y algunos métodos publicados en la literatura. Cuenta con métodos de validación específicos para cada conjunto de datos y están de manera explícita en la información de soporte del servidor, además de la información de cómo interpretar las predicciones.

pkCSM-pharmacokinetics también muestra información comparativa de la ejecución de los modelos de regresión; por ejemplo, el ensayo *in silico* de AMES alcanza una precisión del 83.8 % comparada con el servidor ToxTree el cual alcanza una precisión del 75.8 %. En *pkCSM-pharmacokinetics*, los modelos de regresión tienen un rango de coeficiente de correlación de Pearson de 0.6 a 0.9, usando esquemas de validación cruzada y validación externa cruzada para los conjuntos de datos analizados. En comparación con los métodos disponibles, para la mayoría de los datos, el servidor presenta una mejora estadística importante en el poder predictivo.²⁷

4.1.1 Ventajas y desventajas de los servidores ADME/Tox

Los métodos computacionales se utilizan para filtrar y seleccionar compuestos basados en distintas características moleculares que se consideran relevantes para predecirlos como “tipo fármaco” (*drug like*). Aunque sin la ayuda de los métodos computacionales el proceso de desarrollo de fármacos sería más tardado y menos

eficiente, es importante mencionar que las reglas de filtrado *in silico* no son respuestas absolutas al problema en estudio y es necesaria una confirmación experimental.⁴⁵

Otra ventaja de los servidores públicos es que no requieren instalación de lenguajes de programación o paquetes de software, no se limitan al uso de un sistema operativo y su desempeño no depende de los recursos de la máquina del usuario. En general, los servidores permiten una rápida exploración y suelen tener una interfaz de usuario característica que facilita el empleo del sitio web.

Entre las desventajas de los servidores se encuentra la confidencialidad de los datos, la manera en que los algoritmos se implementaron y las dificultades para los usuarios para conocer si el servicio tiene mantenimiento o fue abandonado.⁴⁶ Claramente, los autores de un servidor publicado deberían informar a la comunidad en la manera de lo posible acerca del estado de este. Otras desventajas pueden involucrar la ausencia de tutoriales que ayuden a utilizar el servidor y analizar los datos. Además, no es sencillo conocer si un programa o un servidor web está asociado con un artículo científico y los usuarios a menudo deben acudir al material suplementario o al final de la sección de metodología para encontrar esa información.⁴⁷

Se debe mencionar, lamentablemente, que la mayoría de los servidores públicos permiten el procesamiento de pocos datos a la vez, tal es el caso de *pkCSM-pharmacokinetics* que permite el ingreso de 100 datos a la vez, mientras que *SwissADME* permite el ingreso de hasta 500 datos a la vez sin presentar problemas. Sin embargo, a partir de esa cantidad de datos empieza a aumentar el tiempo de cálculo o puede llegar a quedar en pausa.

4.1.2 Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas afectan el perfil ADME/Tox de los compuestos, su potencia, su selectividad a ciertas dianas y capacidad de filtrado a través de HTS, entre otras. Existe un aumento substancial en el interés de la industria y la academia en estudiar la relación entre las propiedades farmacocinéticas de los compuestos y su perfil ADME/Tox. Comparado con muchos otros descriptores ADME/Tox, los parámetros farmacocinéticos fácilmente se pueden obtener e involucran mecanismos menos complejos, los cuales forman la base del desarrollo

de los métodos *in silico* confiables y robustos.⁴⁸ A continuación se describen algunas propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (*drug like*), así como las generalidades de modelos predictivos ADME/Tox empleados por los servidores seleccionados.

4.1.3 Propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (*drug like*)

Una de las aplicaciones preliminares de las propiedades fisicoquímicas en el desarrollo y descubrimiento de fármacos es la evaluación en cuanto a su similitud a fármacos potencial. Por ejemplo, la bien conocida “regla de los 5” (Ro5) promulgada por Lipinski *et al.* (1997),⁶ se basa en la observación de las propiedades farmacocinéticas de la mayoría de los fármacos administrados oralmente. La “regla de los 5” se utiliza para seleccionar compuestos que probablemente sean biodisponibles oralmente y se basa en 5 reglas relacionadas con propiedades moleculares.⁴⁸

4.1.4 Modelos predictivos ADME/Tox

La interacción entre fármacos y el cuerpo humano es un proceso bidireccional: los fármacos afectan al cuerpo humano resultando en la inhibición de receptores y la activación o bloqueo de vías de señalización. Por su parte, el cuerpo humano dispone del fármaco por su absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad. Estos dos procesos interactúan simultáneamente y conllevan a la función farmacológica deseada y efectos indeseados. Consecuentemente, las propiedades ADME/Tox y proceso *in vivo* de un fármaco está asociado con múltiples factores e involucra mecanismos complejos. La predicción de las propiedades ADME/Tox se simplifica a menudo a los componentes mayores o se divide en múltiples procesos individuales. Por ejemplo, la predicción del metabolismo puede considerar sólo la biotransformación mediada por una enzima en el hígado, y la predicción de la distribución puede dividirse aún más en las simulaciones para la unión de proteínas plasmáticas (PPB) y la barrera hematoencefálica (BBB).

4.2 Perfil ADME/Tox de BIOFACQUIM

Se calcularon los descriptores ADME/Tox utilizando los servidores *SwissADME* y *pkCSM-pharmacokinetics* y se seleccionaron algunos de estos para obtener el perfil ADME/Tox de los compuestos en BIOFACQUIM con respecto a fármacos en uso clínico (FDA). Los descriptores moleculares y propiedades ADME se obtuvieron a partir de las estructuras químicas de los compuestos en formato SMILES. La introducción de los SMILES en los servidores se realizó en bloques de 100 compuestos.

4.2.1 Cálculo de propiedades ADME/Tox

SwissADME

SwissADME calcula diversos descriptores y los clasifica en 6 categorías: 1) propiedades fisicoquímicas, 2) lipofilicidad, 3) solubilidad en agua, 4) farmacocinética, 5) similitud a fármacos y 6) química medicinal. Sin embargo, para obtener el perfil ADME/TOX de BIOFACQUIM se seleccionaron algunos descriptores de absorción, distribución, metabolismo y toxicidad mismos que se listan a continuación:

1) Absorción

- ❖ LogS (Silicos IT): Resultado numérico
- ❖ Lipofilicidad (Consensus LogP): Resultado numérico
- ❖ Violaciones a las reglas de Lipinski: Número de violaciones a esta regla

2) Distribución

- ❖ Permeabilidad a la barrera hematoencefálica (*BBB permeability*): Resultado numérico
- ❖ Absorción intestinal en humano (*HIA*): Resultado numérico

3) Metabolismo

- ❖ inhibición CYP1A2: Resultado categórico (sí o no)
- ❖ inhibición CYP2C19: Resultado categórico (sí o no)
- ❖ inhibición CYP2C9: Resultado categórico (sí o no)
- ❖ inhibición CYP2D6: Resultado categórico (sí o no)
- ❖ inhibición CYP3A4: Resultado categórico (sí o no)

4) Toxicidad

- ❖ Alertas PAINS: Número de alertas que presenta.

pkCSM-pharmacokinetics

pkCSM-pharmacokinetics calcula diversos descriptores y los clasifica en 6 categorías: 1) absorción, 2) distribución, 3) metabolismo, 4) excreción, 5) toxicidad, 6) ADME/Tox (incluye todos los descriptores anteriores). Sin embargo, para obtener el perfil ADME/TOX de BIOFACQUIM se seleccionaron algunos descriptores de excreción y toxicidad:

1) Excreción:

- ❖ Eliminación total: Resultado numérico en (log ml/min/kg)

2) Toxicidad:

- ❖ Prueba de Ames: Resultado categórico (sí o no)
- ❖ Hepatotoxicidad: Resultado categórico (sí o no)

4.2.2 Análisis estadístico

Obtención de métricas de distribución

Una vez que se calcularon las propiedades ADME/Tox con los servidores *SwissADME* y *pkCSM-pharmacokinetics*, se realizó el análisis estadístico de las propiedades numéricas utilizando Python 3, además de sus bibliotecas informáticas de uso común en ciencia de datos: *Pandas* (*análisis de datos*) y *SymPy* (*símbolos matemáticos*), entre otras. Se registraron los parámetros: mínimo (MIN), primer cuartil (1Q), mediana, promedio, tercer cuartil (3Q), máximo (MAX) y desviación estándar (STD).

Eliminación de puntos atípicos (*outliers*)

Del análisis de la propiedades y perfil ADME/Tox, se eliminaron compuestos atípicos para la construcción de los gráficos correspondientes. Se generaron los diagramas de caja (*boxplot*) de ambas bases de datos para cada parámetro calculado con los servidores seleccionados. El *boxplot* es una herramienta introducida por Tukey basada en percentiles para explorar y analizar la distribución de los datos en la que

se aprecia su forma, tendencia central y variabilidad (permitiendo identificar rápidamente a puntos atípicos). Por inspección visual se identificaron y eliminaron datos por encima de la cota establecida por los estadísticos calculados para los fármacos aprobados. Es importante mencionar que la cota es diferente para cada uno de los parámetros calculados. En particular, como se observa en la **sección 5**, la cota del parámetro peso molecular de fármacos aprobados fue 1500 Da.

4.2.3 Visualización del espacio químico

La visualización del espacio químico se realizó con la técnica de análisis de componentes principales. Este análisis representa un conjunto nuevo reducido de variables (“componentes principales”) que explican la mayor variabilidad del conjunto completo de datos reduciendo la dimensionalidad de los datos. Las variables (*weights* o *loadings*) que se usan para formar los componentes principales muestran las contribuciones relativas de las variables originales además se utilizan para minimizar la correlación entre los datos. El primer componente principal (PC1) es una combinación lineal que mejor explica la variación total de los datos, mientras que el segundo componente principal explica la variación restante (y la que tiene peor combinación lineal) y así consecutivamente para el resto de cada uno de los componentes.⁴⁹

En este estudio los descriptores ADME/Tox empleados en la reducción de dimensiones, se seleccionaron comparando los resultados estadísticos de las medianas obtenidas para ambas bibliotecas de datos. Como se observa en los **Apéndices I y II** las medianas de los descriptores seleccionadas son muy variadas entre BIOFACQUIM y los fármacos aprobados. Se seleccionaron los valores de las medianas debido a que se consideran métricas robustas al no estar influenciados por los valores extremos (*outliers*).

Para la visualización del espacio químico de la base de datos de BIOFACQUIM y fármacos aprobados se hicieron dos gráficos por medio de análisis de componentes principales de las propiedades calculadas. Los componentes fueron seleccionados observando que el valor de las medianas fueran distintos para cada propiedad ADME/Tox entre ambas bases de datos.

La Figura 4 muestra la visualización del espacio químico usando las propiedades calculadas con *SwissADME*: peso molecular, enlaces rotables, aceptores de puente de hidrógeno, Consensus LogP, *Silicos IT LogSw*, alertas de Brenk y accesibilidad sintética.

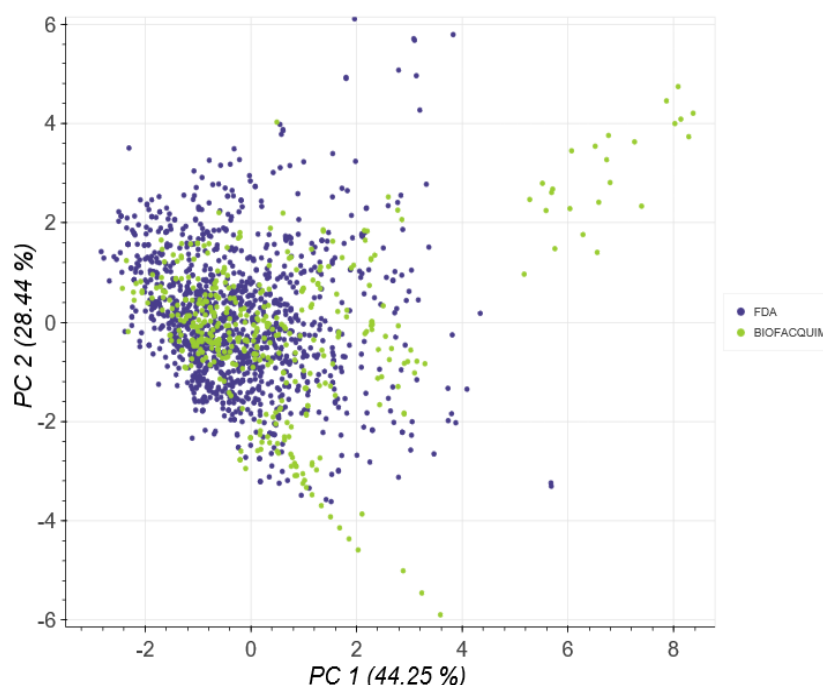


Figura 4. Representación visual del espacio químico de BIOFACQUIM y fármacos aprobados por la FDA de las propiedades ADME/Tox calculadas con el servidor *swissADME*. Resultados de la visualización del espacio químico de los compuestos de BIOFACQUIM con respecto a los fármacos aprobados calculados con *swissADME*.

En la Figura 4 la varianza recuperada por el componente principal 1 (PC1) corresponde al 44.25% mientras que el componente principal 2 (PC2) recupera un 28.44 %. Con los dos primeros componentes principales recupera un 69.69 % de la varianza. El peso molecular y propiedad *Silicos IT LogSw* son las propiedades que más contribuyen al componente 1 y 2, respectivamente (Apéndice III).

El gráfico con *pkCSM-pharmacokinetics*, mostrado en la Figura 5, se construyó con los componentes ADME/Tox siguientes: peso molecular, LogP, enlaces rotables, número de aceptores de puente de hidrógeno, área superficial, absorción intestinal en humano y eliminación total.

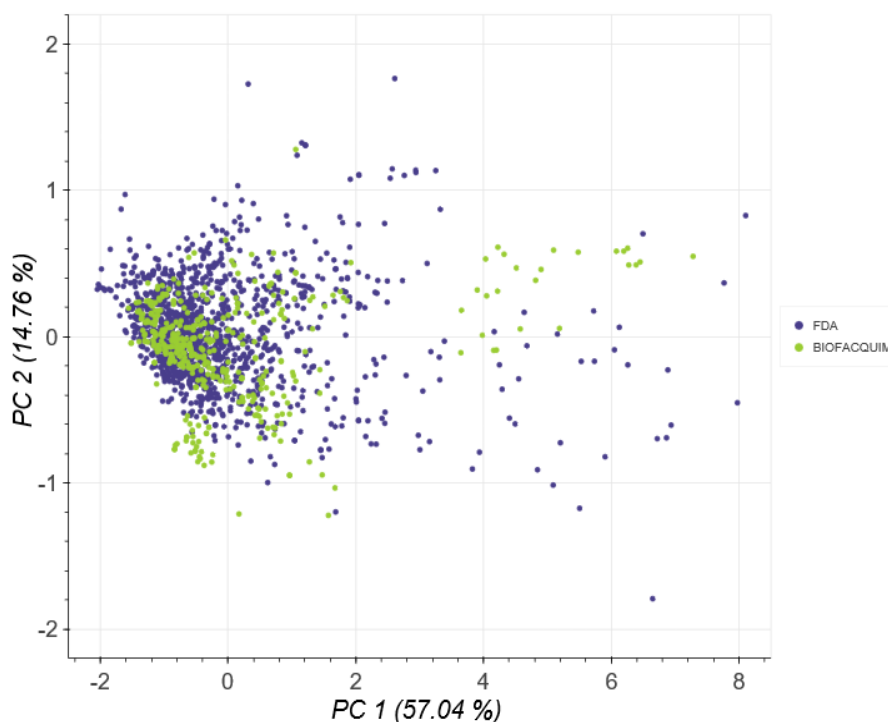


Figura 5. Representación visual del espacio químico de BIOFACQUIM y fármacos aprobados por la FDA de las propiedades ADME/Tox calculadas con el servidor *pkCSM-pharmacokinetics*.

En la Figura 5 la contribución del componente principal 1 (PC1) corresponde en 57.04 % a peso molecular. La contribución del componente principal 2 (PC2) corresponde en 14.76 % a la propiedad *LogP*. Los dos primeros componentes principales recuperan 71.8 % de la varianza.

Además, se identificaron compuestos de BIOFACQUIM que están cercanos en el espacio químico con respecto a los fármacos de uso clínico. La cercanía en el espacio químico indica la probabilidad de que las propiedades ADME/Tox entre ambas bases de datos sean muy similares, aunque los compuestos pudieran tener núcleos estructurales distintos. El Cuadro 3 resume los compuestos identificados en ambas bases de datos.

Cuadro 3. Compuestos en BIOFACQUIM cercanos en el espacio químico a fármacos aprobados por la FDA de acuerdo con los servidores *SwissADME* y *pkCSM*.

Servidor: <i>pkCSM-pharmacokinetics</i>		Servidor: <i>SwissADME</i>	
FDA	BIOFACQUIM	FDA	BIOFACQUIM
Parametadiona	Umbeliferona	L-fenilalanina	Ácido 6-metoxisalicílico
Etionamida	Óxido de cariofileno	Hidralazina	Radinaftalenona
Antipirina	Clavatol	Metil aminolevulinato	5-hidroximetilfurfural
Metoxsaleno	5-metoxipsoraleno	Metil aminolevulinato	2,3,4-trihidroxibenzaldehído
Fensuximida	Santamarina	Pentolinio	<i>Hofmeisterin</i>
Difenilpiralina	Eriantridina	Carbamazepina	Ziganein
Fenoldopam	Lecanorino	Procarbazina	6-acetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno
Metohexital	Emodina	Pentolinio	<i>Hofmeisterin</i>
Fenoldopam	Lecanorino	Aciclovir	Fumiquinona B
		Clormezanona	Emodina
		Oxazepam	4'-hidroxi-3,3',5-trimetoxibibencilo
		Salsalato	Nidemona
		Loxapina	4'-hidroxi-3,3',5-trimetoxibibencilo
		Propranolol	<i>Hofmeisterin II</i>

4.3 Perfil de BIOFACQUIM en las diferentes etapas del proceso ADME

4.3.1 Descriptores de absorción

Solubilidad

En el desarrollo de fármacos, los cálculos precisos de solubilidad son difíciles debido al polimorfismo molecular de las estructuras químicas.⁶ Sin embargo, para predecir la solubilidad acuosa se deben tomar en cuenta factores que afectan la solubilidad de las moléculas y deben ser representados numéricamente por descriptores derivados de la estructura molecular o de observaciones experimentales.⁴⁵ Por lo tanto, para obtener el perfil ADME/Tox de las bibliotecas se seleccionó el modelo de predicción de solubilidad *Silicos IT LogSw* el cual es el tercer modelo que contiene *SwissADME*. Es un modelo fragmentario derivado de la ecuación general de la solubilidad y corregido por el peso molecular; a diferencia de los primero dos modelos que contiene *SwissADME: ESOL Log Sw* y *Ali Log Sw*, los cuales difieren de la ecuación general de solubilidad porque evitan el parámetro de punto de fusión, a pesar de mostrar una correlación lineal entre los valores predichos y experimentales ($R^2=0.69$), la corrección por peso molecular del modelo *Silicos IT Log Sw* conlleva a un mejor valor de correlación ($R^2=0.75$).⁵

La solubilidad de un compuesto normalmente se representa como $\log S$, donde S es la concentración del compuesto en mol/L para una solución acuosa saturada en equilibrio con el compuesto líquido o la forma más estable del material cristalino. En la práctica, el rango de $\log S$ de -5 a -1 para la mayoría de los fármacos refleja un compromiso entre la polaridad necesaria para una solubilidad acuosa razonable y la hidrofobicidad necesaria para el transporte de membrana.⁴⁵

Para predecir la solubilidad de los compuestos de ambas bibliotecas, se realizó el gráfico de densidad de Kernel, mostrado en la Figura 6. El gráfico se construyó utilizando el parámetro de solubilidad *Silicos IT LogSw* (logaritmo decimal de la solubilidad molar en agua) calculado con *SwissADME*. El gráfico de Kernel es un gráfico de distribución de la población que permite observar cómo se distribuyen los compuestos entre ambas bases de datos. Figura 6 indica que BIOFACQUIM tiene una distribución de valores de $\log S$ de -13 a 5, con valores centrados de -5 a -2 de

LogSw. Por su parte, los fármacos aprobados tienen una distribución de valores de LogSw de -15 a 5, con valores centrados de -4 a -3 de LogSw.

SwissADME especifica las clases de la escala LogSw como:

insoluble < -10 < pobremente soluble < -6 < moderado < -4 < soluble < -2 < muy soluble < 0 la más alta

por lo que BIOFACQUIM muestra una distribución similar a fármacos aprobados y contiene compuestos que se pueden clasificar como insolubles hasta muy solubles. Los compuestos de BIOFACQUIM con valores centrados de -5 a -2 LogSw se pueden clasificar como de moderada solubilidad a muy solubles. Por su parte, los fármacos aprobados con valores centrados de -4 a -3 LogSw se podrían clasificar como solubles. En general, se concluye de este análisis que ambas bibliotecas tienen una distribución de los datos muy similar y que la solubilidad de BIOFACQUIM es similar a la de fármacos en uso clínico.

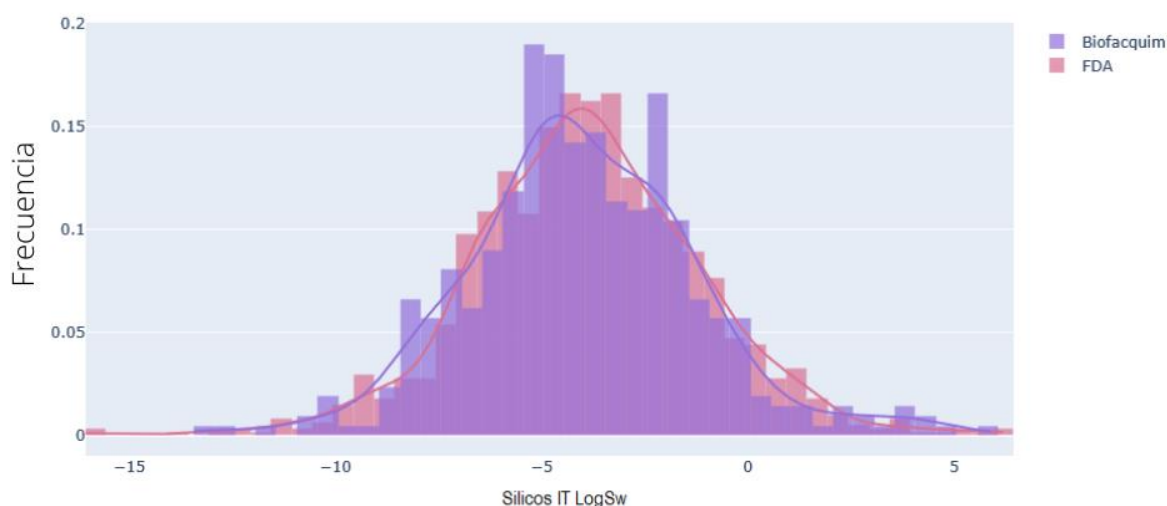


Figura 6. Gráfico de distribución de Kernel para la predicción de la solubilidad de los compuestos de BIOFACQUIM y fármacos aprobados por la FDA.

Lipofilicidad

Es un parámetro importante en el desarrollo de fármacos porque contribuye a la solubilidad, permeabilidad, potencia y selectividad de un compuesto. En general, compuestos que son muy hidrofílicos usualmente no pueden difundirse pasivamente

a través de las membranas, así como difícilmente pasan al interior hidrofóbico de la bicapa lipofílica, mientras que compuestos altamente lipofílicos atraviesan con mayor facilidad las membranas. La mayoría de los fármacos liposolubles atraviesan las membranas celulares por difusión pasiva a través de las moléculas de los lípidos de la membrana, por el contrario, los muy lipofílicos quedan atrapados en la bicapa lipídica.

La lipofilicidad de moléculas orgánicas típicamente se cuantifica como $\log P_{o/w}$ que es el coeficiente de partición entre *n*-octanol y agua. La predicción de $\log P$ es un requisito para la industria farmacéutica para optimizar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de *hits* y *leads*. $\log P_{o/w}$ es un descriptor clásico de lipofilicidad y se representa mediante la ecuación⁴⁵ siguiente:

$$\log P_{o/w} = \log \frac{C_o}{C_w} \quad \text{ec (1)}$$

donde:

$\log P_{o/w}$: coeficiente de partición *n*-octanol/agua

C_o : Concentración del soluto en *n*-octanol

C_w : Concentración del soluto en agua

Se han desarrollado distintos métodos computacionales para la estimación de $\log P_{o/w}$. Una práctica común es utilizar múltiples predictores para seleccionar el más adecuado para un conjunto de compuestos o generar una estimación consenso. Los modelos de los predictores deben ser tan diversos para aumentar la precisión de predicción. En este sentido *SwissADME* permite el acceso a 6 modelos predictivos. Para realizar el perfil ADME/Tox de las bases de datos se utilizó el modelo *Consensus LogPo/w* el cual es el promedio de los 5 modelos que proporciona el servidor.

Para BIOFACQUIM y los fármacos aprobados por la FDA se construyó el gráfico de distribución de Kernel para el parámetro de lipofilicidad *Consensus LogPo/w* calculado con el servidor *SwissADME*, el cual es el promedio de valores predichos para los cinco métodos que contiene el servidor. Los resultados se resumen en la Figura 7, donde se indica que BIOFACQUIM se distribuye en un rango de valores de $\log P_{o/w}$ de -5 a 10, mientras que los fármacos aprobados se distribuyen en un rango de valores de -7 a 7 (con respecto a la clase de mayor frecuencia que comprenden valores de 1 a 4). El promedio de valores $\log P_{o/w}$ entre las bases de datos es 1.80 para fármacos aprobados y 2.84 para BIOFACQUIM. La predicción del

comportamiento de lipofilidad indica que esta propiedad es mayor para BIOFACQUIM con respecto a fármacos aprobados.

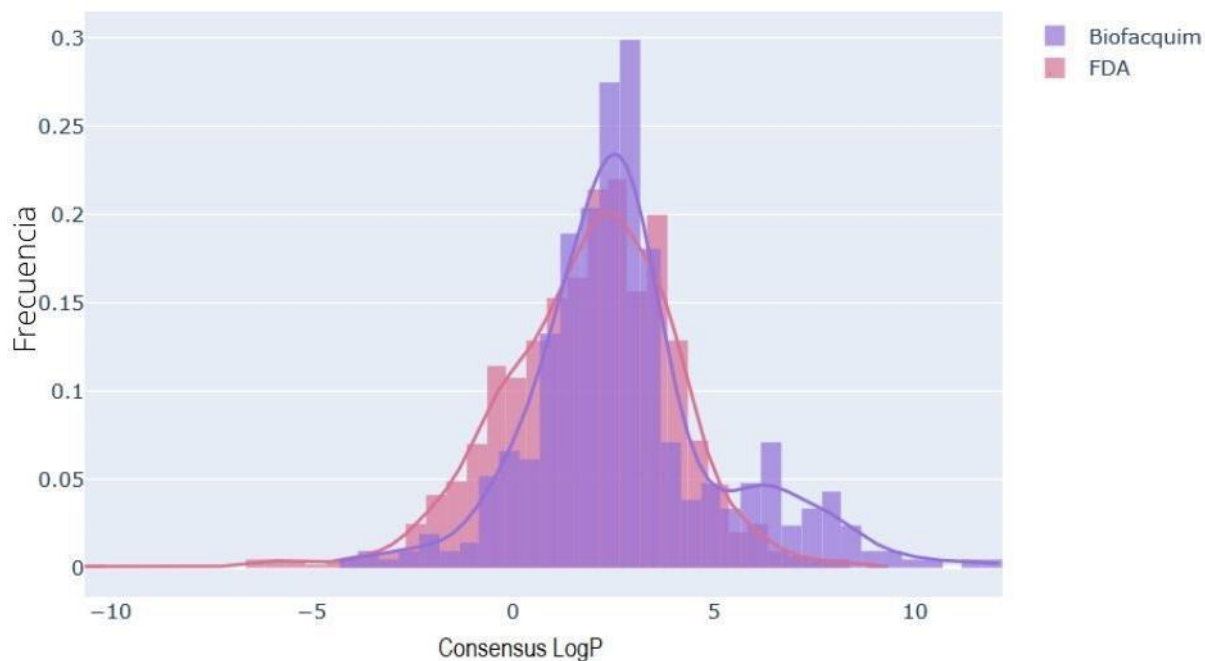


Figura 7. Gráfico de distribución para la predicción de la lipofilidad de los compuestos de BIOFACQUIM y fármacos aprobados.

Absorción intestinal en humano (HIA, por sus siglas en inglés)

La absorción intestinal humana (HIA) es una de las propiedades ADME más importantes. Además, es difícil predecir la biodisponibilidad oral para diversos conjuntos de fármacos, porque hay varios componentes que desempeñan un papel importante en este proceso. Debido a las diversas formas de transporte de fármacos, se necesitan descriptores relacionados con el transporte pasivo y activo; además de considerar el metabolismo de primer paso para construir un modelo de predicción útil para la biodisponibilidad oral humana.⁵⁰

La relación entre la biodisponibilidad oral y la absorción intestinal ha sido probada por estudios previos y se puede llegar a estimar que la biodisponibilidad de la mayoría de los compuestos (64 %) está controlada principalmente por el proceso de absorción intestinal. En consecuencia, el fenómeno antes mencionado sostiene que el descriptor HIA podría ser un descriptor alternativo de biodisponibilidad oral y, por lo tanto, también tienen un papel importante en la evaluación preclínica de fármacos.⁵¹ El

parámetro HIA de una sustancia generalmente se cuantifica como una porción de la dosis dada que ha alcanzado la vena porta:

$$HIA = D_{sangre}/D_{oral} \quad \text{ec (2)}$$

donde:

D_{sangre} es la cantidad de una sustancia que ha alcanzado la vena porta

D_{oral} es la cantidad total de sustancia administrada por vía oral

De este modo, se excluye el efecto de los cambios metabólicos durante el primer paso de una sustancia a través del hígado antes de ingresar a la circulación sistémica.⁵²

El descriptor HIA calculado con el servidor *pkCSM-pharmacokinetics* es un modelo construido para predecir el porcentaje de absorción intestinal de los compuestos. De acuerdo con la información de soporte del modelo, menos de un 30% de absorción indica que los compuestos son pobremente absorbidos. Además, el modelo describe la comparación de su ejecución al realizar el análisis de regresión lineal frente a otros modelos previos, obteniendo dos valores de R^2 . El primero, $R^2 = 0.846$ corresponde a su ejecución mostrada al realizarlo con el conjunto total de datos con el que se construyó. El segundo $R^2 = 0.902$ corresponde a su ejecución después de la eliminación del 10 % de elementos atípicos.²⁷

La Figura 8 muestra la distribución de Kernel de la absorción intestinal en humano que presentan las bases de datos BIOFACQUIM y fármacos aprobados calculada con el servidor *pkCSM-pharmacokinetics*. BIOFACQUIM muestra un porcentaje de absorción de 0 a 100 % sesgada a la derecha (sesgo positivo) y se centra en un rango de 90 a 100 %. Los fármacos aprobados tienen una distribución similar. Esto sugiere que la predicción de absorción intestinal en humano para BIOFACQUIM es comparable con respecto a fármacos aprobados por la FDA.

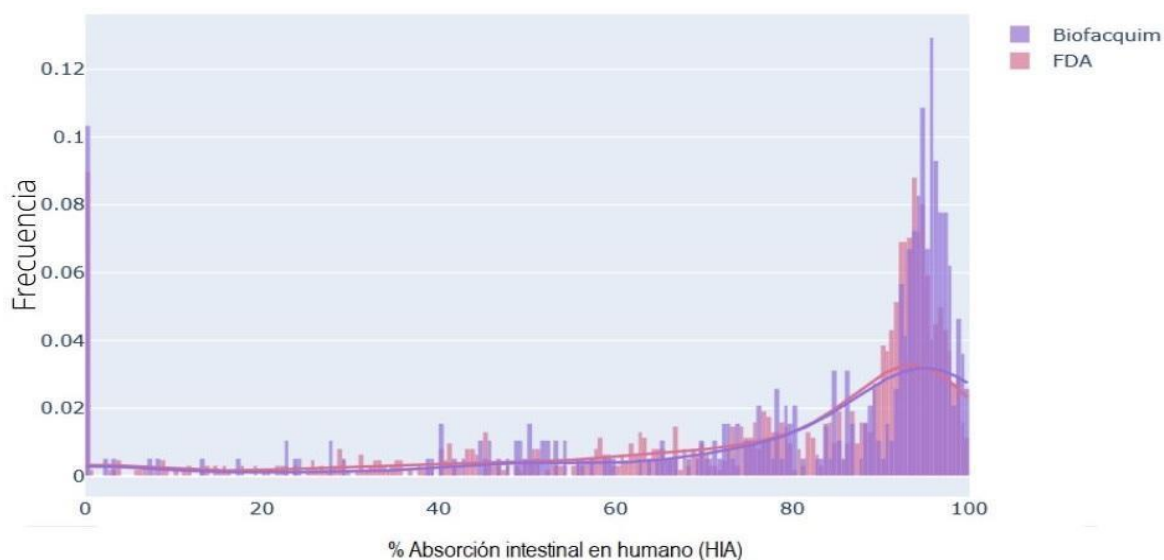


Figura 8. Histograma del porcentaje de absorción intestinal en humano que presentan las bases de datos BIOFACQUIM y fármacos aprobados por la FDA.

Violaciones a la regla de Lipinski

Con el servidor *SwissADME* se calculó el número de violaciones a la regla de Lipinski. En la Figura 9 se observa que el porcentaje de fármacos aprobados que no presentan violaciones a la regla de Lipinski son 78.21 %; el 14.23 % presentan una violación; 5.36 % tienen dos violaciones y 2.2 % presentan 3 violaciones a esta regla. En contraste, 64.69 % de compuestos de BIOFACQUIM no presentan violaciones, 21.09% tienen una violación, 4.5% presentan dos violaciones y 9.72% tienen tres violaciones a esta regla.

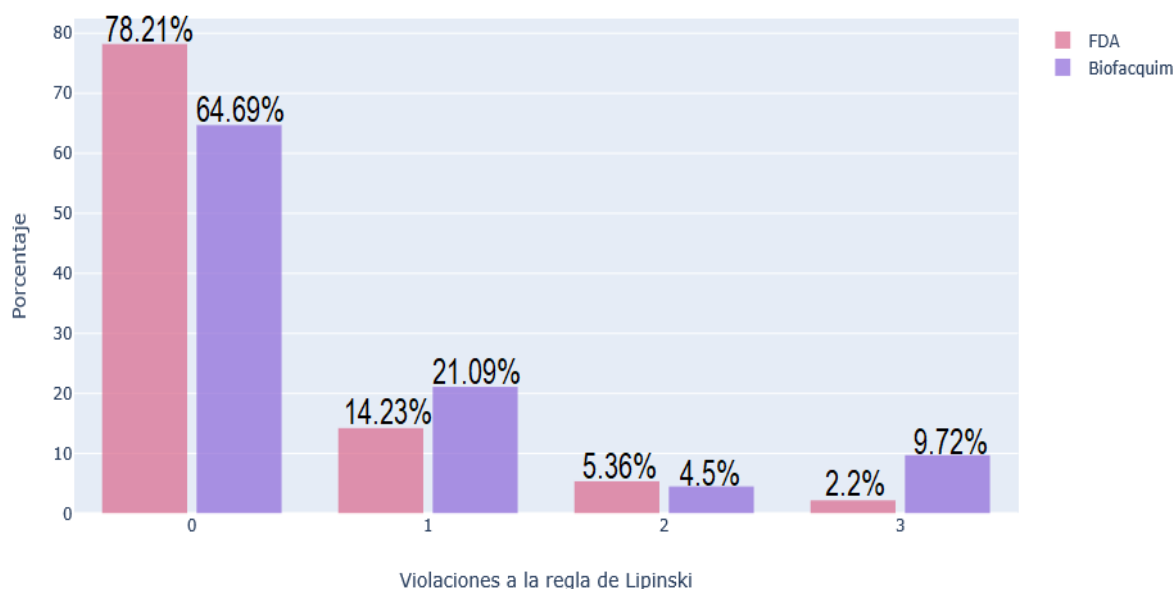


Figura 9. Gráfico del porcentaje de violaciones a las reglas de Lipinski que presentan las bases de datos BIOFACQUIM y los fármacos aprobados.

4.3.2 Descriptores de distribución

Permeabilidad en la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés)

La barrera hematoencefálica es una capa de células endoteliales microvasculares del cerebro. La BBB puede ser considerada como un escudo protector del cerebro, como una barrera “física” y una barrera “bioquímica”, que consiste en actividades enzimáticas y flujo activo. Se necesita una alta permeabilidad para la mayoría de los fármacos que tienen como diana el sistema nervioso central (CNS), mientras que la permeabilidad a esta barrera debe ser minimizada para fármacos que no actúen en el sistema nervioso central para evitar efectos indeseados y para mejorar el perfil de efectos que poseen. La barrera hematoencefálica previene el acceso de moléculas polares al cerebro, mientras que moléculas lipofílicas pueden atravesar esta barrera por difusión pasiva y moléculas menos lipofílicas atraviesan sólo a través de sistemas de transporte activos.⁴⁸ A pesar de que el transporte activo es importante, la difusión pasiva es la ruta principal por la cual los fármacos acceden al cerebro desde la circulación.⁴⁷

Predecir la permeabilidad a la barrera hematoencefálica es una tarea costosa y tardada para obtener datos experimentales del porcentaje de distribución de los

compuestos en el *cerebro-sangre*. Por lo tanto, un modelo computacional es muy informativo en etapas tempranas del diseño de fármacos para la predicción de moléculas que podrían atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, es difícil encontrar datos de $\log BB$ de alta calidad (siguiendo un protocolo estandarizado para determinación experimental). Además, diversos factores afectan la permeabilidad hacia la barrera hematoencefálica como la unión a proteínas plasmáticas, la salida de compuestos activa del sistema nervioso central por transportadores como la glicoproteína-P (P-gp), y el metabolismo del candidato a fármaco. La mayoría de los modelos desarrollados para determinar la barrera hematoencefálica asumen que el fármaco penetra la barrera por difusión pasiva. Por lo tanto, es difícil establecer una relación útil entre la estructura molecular y la medición de la partición *cerebro-sangre*.

El modelo de predicción de la BBB proporcionado por *SwissADME* se construyó con un set de 260 moléculas permeables e impermeables a la barrera hematoencefálica y presenta un área bajo la curva en la validación cruzada de 0.77.

Substrato de la glicoproteína P (Gp-P substrato)

El conocimiento acerca de compuestos que sean o no sustratos de la glicoproteína P (Gp-P, sugerida como el miembro más importante entre los transportadores de unión a ATP o transportadores-ABC) es clave para evaluar el *eflujo* activo o salida de moléculas a través de las membranas biológicas, por ejemplo, desde la pared gastrointestinal al lumen o desde el cerebro.⁵

La glicoproteína-P es una proteína muy importante en la membrana celular que consta de varias subunidades: una región formada por doce subunidades transmembranales y en el centro de esta porción se sitúa un canal por donde se exportan (*eflujo*) los fármacos al exterior celular.⁵ También, presenta dos ATPasas intracelulares que utilizan la energía proveniente de la hidrólisis del ATP para la secreción de diversos sustratos a través de la membrana y una cadena extracelular de carbohidratos. Esta bomba de extrusión se encuentra en la luz del intestino y en la barrera hematoencefálica. También, se ha encontrado en altos niveles en tejidos normales de hígado, páncreas, riñón (túbulos renales), colon, yeyuno y córtex adrenal. Esto sugiere que podría tener un papel fisiológico en procesos de secreción. En tejidos tumorales se ha visto que la correlación entre el incremento de expresión de Gp-P debe ser la causa del fenotipo de resistencia cruzada a múltiples fármacos (MDR).⁶¹

Una de las funciones más importantes de la Gp-P es proteger al CNS de xenobióticos. Los transportadores tienen un papel importante en el proceso ADMET ya que se cree que ayudan a definir el grado de distribución de moléculas como resultado de su habilidad para remover o expulsar un rango estructural diverso de moléculas de distintos compartimentos en el cuerpo y la circulación. La glicoproteína-P ayuda junto con otros transportadores a reducir la acumulación de fármacos en ciertos tejidos. Además, forma una barrera frente a la entrada de agentes tóxicos en el organismo o en compartimentos celulares. También es relevante debido a que si existen fármacos que son sustratos de la Gp-P, su absorción, distribución y eliminación puede afectarse y que, también, sucede por la presencia de inhibidores de esta proteína.⁴⁷ Los sustratos de esta proteína no sólo están sujetos a la *disminución del efecto* de un fármaco después de su administración repetida en la terapia tumoral, también su tolerancia o pérdida de eficacia se encuentra asociada a sus perfiles farmacocinéticos limitados por la acción de las bombas de extrusión.^{47,61}

SwissADME permite la estimación de las moléculas que podrían ser sustratos de la glicoproteína-P o inhibidores de las isoenzimas más importantes. *SwissADME* aplica el algoritmo SVM en bases de datos curadas meticulosamente de sustratos/no sustratos o de inhibidores/no inhibidores. En contextos similares, se encontró que SVM tiene un mejor desempeño en comparación con otros algoritmos de *machine-learning* para clasificación binaria. Los modelos predicen como resultado "Si" o "No" si la molécula en investigación tiene altas probabilidades de ser o no ser un sustrato de la glicoproteína-P o de sus principales isoenzimas.

A continuación, se muestran los descriptores de distribución: permeabilidad a BBB y sustrato de la glicoproteína-P, obtenidos del servidor *SwissADME* para ambas bibliotecas. Estos descriptores son variables categóricas (sí/no) para el cálculo de porcentajes de distribución, calculados con la siguiente fórmula:

$$\% \text{Distribución} = \left(\frac{\# \text{si (frecuencia)}}{\# \text{total de elementos}} \right) (100\%)$$

El modelo de sustrato de la glicoproteína-P es un modelo de máquinas de vectores soporte (*support vector machine SVM*) construido con 16 descriptores moleculares y fisicoquímicos evaluado con un conjunto de 1033 moléculas de entrenamiento cuyos valores máximos y mínimos para cada descriptor evaluado se reportan en la literatura.

El área bajo la curva descrita corresponde a 0.94; mientras que el valor alcanzado por el servidor *pkcSM-pharmacokinetics* es de 0.814.

Como se muestra en la Figura 10, el porcentaje de probabilidad de distribución en la barrera hematoencefálica para BIOFACQUIM es del 36 %, mientras que el correspondiente a fármacos aprobados es de 38 %. También, se observa que el porcentaje de probabilidad de que compuestos de BIOFACQUIM sean sustratos de la glicoproteína-P es del 30 %, mientras que el correspondiente a fármacos aprobados es del 42 %.

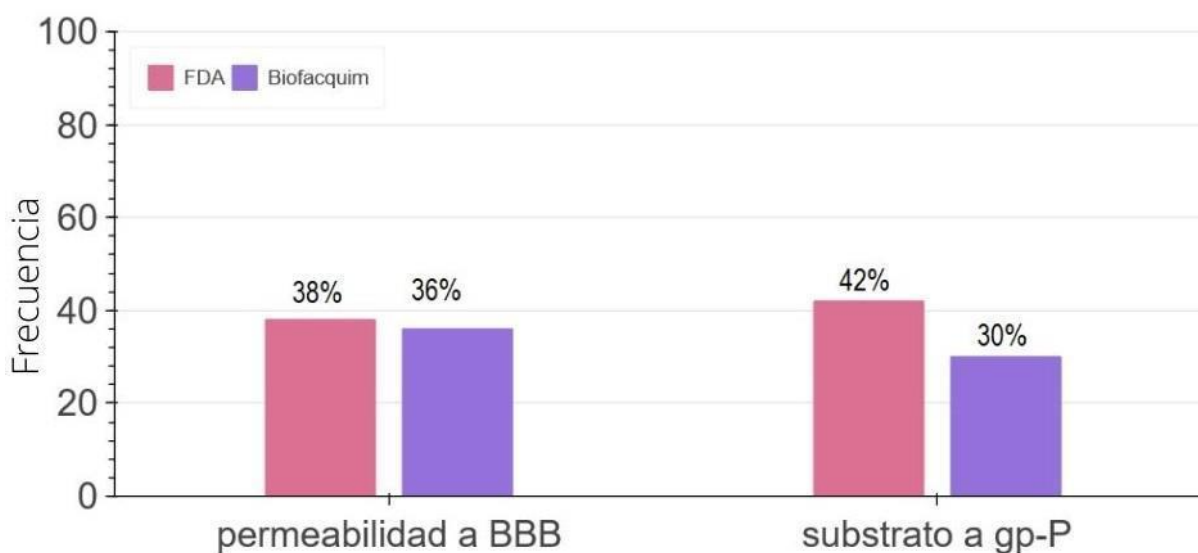


Figura 10. Gráfico de la probabilidad que presentan las bases de datos BIOFACQUIM y fármacos aprobados de penetrar la barrera hematoencefálica y que compuestos sean sustratos de la glicoproteína P.

4.3.3 Descriptores de metabolismo

El metabolismo de los fármacos tiene un papel importante en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, sus efectos en la farmacocinética, farmacodinámica y seguridad deben ser considerados. El metabolismo es un proceso complejo que involucra transportadores y enzimas metabolizadoras con consecuencias fisiológicas en los efectos farmacológicos y toxicológicos, y puede desempeñar un papel importante en el diseño de fármacos para identificar mejores moléculas candidatas a fármacos en una manera más eficiente. El metabolismo de fármacos en el cuerpo es una biotransformación compleja donde los fármacos son modificados

estructuralmente a diferentes moléculas (metabolitos) mediante la acción de varias enzimas. Estudios en el metabolismo de fármacos son una llave en el proceso para optimizar compuestos líderes con propiedades farmacocinéticas óptimas, para identificar nuevas entidades moleculares basadas en el descubrimiento de metabolitos activos, para minimizar posibles responsabilidades de seguridad debido a la formación de metabolitos reactivos o tóxicos, para comparar el metabolismo preclínico antes de continuar a las etapas clínicas en humanos, etc.

Una de las razones para el fracaso de las moléculas candidatas en el desarrollo de fármacos se debe en parte a una predicción inadecuada del metabolismo de los fármacos y sus consecuencias fisiológicas. Para apoyar este proceso, se ha incrementado la necesidad de utilizar métodos computacionales para complementar las estrategias existentes de evaluación biológica. El metabolismo de fármacos posee un único problema de optimización durante su desarrollo en la etapa preclínica ya que el metabolismo muestra heterogeneidad entre órganos, así como entre pacientes. Las principales modificaciones químicas incluyen hidroxilación, reducción, hidrólisis, etc. Estas reacciones son mediadas por proteínas que se expresan en diferentes órganos y pueden tener un amplio rango de polimorfismos de nucleótidos. Los fármacos deben hacer contacto con estas proteínas para que su biotransformación ocurra. La consideración del metabolismo también abarca el transporte de fármacos dentro y fuera de las células. El transporte es mediado por difusión, así como a través de proteínas especializadas como la glicoproteína-P para el flujo activo de fármacos. Así el metabolismo de fármacos es un aspecto importante para el descubrimiento de fármacos.

En el ajuste preclínico del desarrollo de fármacos, se estudia la farmacocinética para evaluar los niveles del fármaco (e.g., toxicidad) para optimizar la terapia farmacológica. Un problema de optimización común es la heterogeneidad en el rango en el cual los humanos metabolizan los fármacos. En algunos casos los humanos pueden metabolizar un fármaco tan rápido que las concentraciones terapéuticas en sangre y tejido del fármaco no se alcanzan, mientras que, en otros casos, el metabolismo puede ocurrir tan lento que la dosis puede conducir a efectos indeseados. Los cambios normales en la fisiología humana pueden afectar el metabolismo de un fármaco. La tasa de metabolismo de los fármacos de un individuo está influenciada principalmente por factores genéticos e interacciones (por ejemplo,

inducción o inhibición del metabolismo o entre otros fármacos y moléculas endógenas).⁵³

Las enzimas metabolizadoras en general tienen algunos sustratos específicos, sin embargo, algunos fármacos pueden ser metabolizados por más de una enzima metabolizadora (citocromo P450 (CYP); por lo tanto, es importante considerar la estimación del metabolismo tomando en cuenta la actividad de los CYPs como uno de los más citados y representativos.⁴⁷ A continuación, se describen los descriptores de metabolismo estimados con el servidor *SwissADME*:

CYP P450

Las enzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450 se encuentran principalmente localizadas en el hígado e intestino, son responsables del metabolismo de un amplio rango de compuestos endógenos (hormonas esteroideas, lípidos y ácidos biliares), así como de xenobióticos incluyendo fármacos, contaminantes ambientales y productos de la dieta. La familia de CYP P450 comprende las principales enzimas que participan en las reacciones de fase I (Oxidación, Reducción e Hidrólisis).⁵⁴ Las enzimas CYP450 pueden ser inducidas o inhibidas por varios fármacos y sustancias que conducen a la toxicidad o reducción del efecto terapéutico. La alteración de las características ADME durante la inflamación pueden, con frecuencia, atribuirse a un cambio enzimático durante el metabolismo. La disminución de la expresión del CYP, principal enzima metabolizadora en el hígado provoca la inflamación y constituye un ejemplo de esto.

CYP3A4

CYP3A4 es la enzima más abundante en el hígado humano contribuyendo en un 30% del total de citocromos P450, pero también se expresa en la próstata, mama, colon, intestino delgado y cerebro. Es responsable de aproximadamente 50-60 % del metabolismo de fármacos que se usan clínicamente y de otros xenobióticos. CYP3A4 es reconocida como la principal enzima involucrada en el metabolismo de fármacos en el hígado y en el intestino, aunque en intestino representa aproximadamente el 1 % de su expresión en hígado. Por lo tanto, las posibles interacciones entre nuevos fármacos prometedores y CYP3A4 se evalúan a partir de las primeras etapas de su desarrollo. En general, la actividad de esta enzima varía más de 10 veces en la población; sin embargo, los factores no se conocen con precisión.⁵⁴

El modelo proporcionado por el servidor *SwissADME* es un modelo SVM construido con 20 descriptores moleculares y fisicoquímicos y describió un área bajo la curva en la validación externa de 0.86, en comparación con el modelo predictivo proporcionado por el servidor *pkcSM-pharmacokinetics* el cual en el rendimiento de clasificación comparativa alcanzó un área bajo la curva de 0.85.

CYP1A2

Se encuentra en hígado aproximadamente en un 13-15% del total de citocromos. Es una enzima inducible con “baja capacidad-alta afinidad” por sustancias lipofílicas. Existen más de 100 sustratos para el CYP1A2, incluyendo números fármacos (clozapine y tacrine), procarcinógenos (benzopireno y aflatoxina B1) y sustratos endógenos (esteroides y ácido araquidónico). Sin embargo, comparado con otros CYPs, se han descrito muy pocas relaciones con las prostaglandinas. Esto puede explicarse por el pequeño número de fármacos de prescripción para los cuales CYP1A2 es una enzima metabolizadora (9% comparado con 37% para CYP3A4/5, 17% para CYP2C9 y 15% para CYP2D6) y, por el hecho de que, para muchos fármacos, el CYP1A2 no es la única enzima metabolizadora. Existen pocas variantes identificadas que impactan la actividad de CYP1A2.⁵⁵

Esta familia de citocromos metaboliza sustancias endógenas y xenobióticos, pero también participa en la activación de xenobióticos, más que para metabolizar fármacos, por ejemplo, participa en la activación de aminas aromáticas y heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs).⁴⁷ La enzima CYP1A2 participa en la activación procarcinógena y aumenta la susceptibilidad de un paciente al cáncer mientras que la inhibición de esta enzima puede contribuir a la prevención del cáncer. La inhibición de CYP1A2 disminuye la concentración de fármaco en sangre y puede ocasionar reacciones adversas.³ Aunque la actividad del CYP y su regulación es muy variada en la población, no se ha demostrado una distribución poblacional específica.³

El modelo proporcionado por el servidor *SwissADME* es un modelo SVM construido con 20 descriptores moleculares y fisicoquímicos con un área bajo la curva de la validación externa previamente descrita de 0.91, en comparación con el modelo predictivo proporcionado por el servidor *pkcSM-pharmacokinetics* el cual en el

rendimiento de clasificación comparativa describió previamente un área bajo la curva de 0.88.

CYP2C19

Esta enzima metabolizadora se encuentra principalmente en hígado, aunque también se encuentra en intestino delgado. La enzima tiene una particular relevancia clínica debido a que es altamente polimórfica y está involucrada en el metabolismo de varios fármacos. También, ésta participa en la activación y desintoxicación de muchos cancerígenos y compuestos endógenos. CYP2C19 también participa en la bioactivación de algunos procarcinógenos ambientales a metabolitos reactivos de unión al ADN. Anteriormente, se había descrito una relación entre el polimorfismo metabolizador extensivo y pobre de esta enzima y el cáncer del sistema digestivo en distintos grupos étnicos; sin embargo, se han encontrado resultados contradictorios.^{56,57}

El modelo proporcionado por el servidor *SwissADME* es un modelo SVM, el cual proporciona en la literatura un área bajo la curva en la validación externa de 0.87; sin embargo, el servidor *pkCSM-pharmacokinetics* no proporciona un modelo predictivo para este descriptor de metabolismo.

CYP2C9

CYP2C9 se expresa principalmente en el hígado, aunque también se encuentra en el tracto gastrointestinal y su nivel de expresión, comparada con otras isoformas, es el segundo más alto. Constituye aproximadamente el 20 % de los CYPs, es una enzima metabolizadora que desempeña un papel importante en las reacciones de fase I en la oxidación de xenobióticos y compuestos endógenos. Se ha estimado que es responsable de la eliminación metabólica del 15 a 20 % de fármacos con índice terapéutico corto (como la warfarina y antidiabéticos orales como la glipizida) en reacciones de fase I del metabolismo. Este complejo enzimático se induce por algunos fármacos como la rifampicina y la mayoría de sus sustratos son ácidos débiles y fármacos con carácter básico.⁵⁸ Debido al polimorfismo de esta enzima que resulta en la disminución de su actividad enzimática y, combinado la metabolización

de fármacos con índice terapéuticos cortos, ocasiona problemas importantes relacionados con la seguridad y eficacia.⁵⁹

Esta enzima presenta una distribución polimórfica en la población en general, ya que tiene una importante diferenciación geográfica y raciales.³

El modelo proporcionado por el servidor *SwissADME* es un modelo SVM construido con 20 descriptores moleculares y fisicoquímicos que ha indicado un área bajo la curva de 0.87, en comparación con el modelo predictivo proporcionado por el servidor *pkcSM-pharmacokinetics* el cual en el rendimiento de clasificación comparativa generó previamente un área bajo la curva de 0.81.

CYP2D6

Es una enzima no inducible, se encuentra en hígado y constituye aproximadamente un 2 % de las enzimas metabolizadoras presentes. Metaboliza aproximadamente el 25 % de los fármacos que se prescriben, incluyendo varios antidepresivos, neurolépticos, beta-bloqueadores, opioides, antieméticos, antiarrítmicos, etc.⁵⁶

La variación en CYP2D6 está asociada con las respuestas interindividuales a la acción farmacológica. En consecuencia, las funciones de esta enzima son altamente variables, teniendo efectos desde un metabolismo escaso (sin actividad enzimática) hasta ultrarrápido (actividad enzimática incrementada). Pacientes con disminución de la actividad enzimática de CYP2D6, o sin actividad de ésta, pueden presentar el riesgo de una eficacia reducida de los fármacos. Su capacidad metabólica es baja y, por lo tanto, esta enzima se satura rápidamente (alta afinidad-baja capacidad). Es una enzima que conlleva reacciones adversas con facilidad, sobre todo cuando se administran dos fármacos metabolizados por la misma enzima.⁶⁰

El modelo proporcionado por el servidor *SwissADME* es un modelo SVM construido con 20 descriptores moleculares y fisicoquímicos que ha proporcionado un área bajo la curva en la validación externa de 0.87, en comparación con el modelo predictivo proporcionado por el servidor *pkCSM-pharmacokinetics*, el cual en el rendimiento de clasificación comparativa logró previamente un área bajo la curva de 0.84.

Las predicciones de los compuestos que serán metabolizados por los CYPs más importantes se obtuvieron con el servidor *SwissADME* como modelos de clasificación. Dichos modelos permiten obtener respuestas categóricas binarias (sí/no) a la

pregunta de si un compuesto será un inhibidor de cierta enzima. Como se ilustra en la Figura 11, el porcentaje de probabilidad de BIOFACQUIM a la inhibición del citocromo 1A2 (CYP1A2) es del 30 %, del 17 % a la inhibición del CYP2C19, del 27% a la inhibición del CYP2C9, del 20% a la inhibición del CYP2D6 y del 30 % a la inhibición del CYP3A4. Mientras que el correspondiente a fármacos aprobados a la inhibición del CYP1A2 es del 19 %, del 16 % a la inhibición del CYP 2C19, del 18 % a la inhibición del CYP2C9, del 29 % a la inhibición del CYP2D6 y del 20 % a la inhibición del CYP3A4. Excluyendo a CYP2D6, para el resto de los casos, BIOFACQUIM mostró un mayor porcentaje de inhibición de los CYPs respecto a los fármacos en uso clínico.

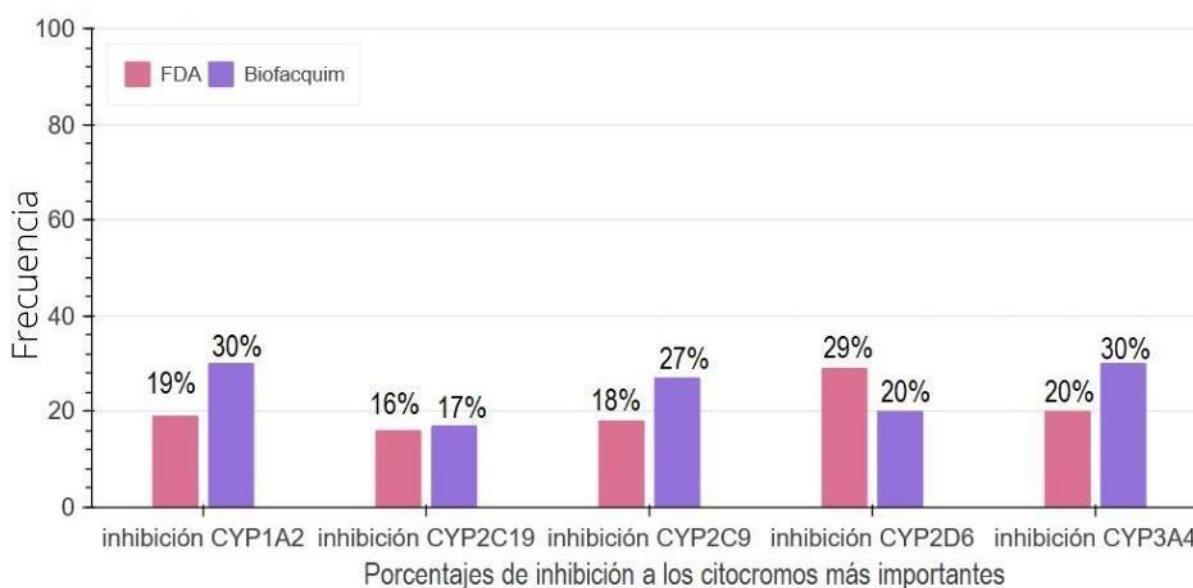


Figura 11. Descriptores de metabolismo correspondientes a las enzimas metabolizadoras más importantes obtenidos con *SwissADME*.

4.3.4 Descriptores de eliminación

Eliminación total (*total clearance*)

La estimación de la eliminación total se encuentra relacionada con el proceso de eliminación de los xenobióticos, por lo que su predicción tiene importantes efectos en el desarrollo de fármacos. La eliminación de fármacos es medida por la constante de proporcionalidad (CL_{tot} eliminación total) y ocurre principalmente como una suma de

la eliminación hepática (metabolismo en el hígado y eliminación biliar) y la eliminación renal (eliminación vía los riñones). La eliminación total está relacionada con la biodisponibilidad y es importante para determinar los rangos de dosificación para alcanzar las concentraciones adecuadas.

El descriptor “eliminación total” (CL_{tot}) se calculó utilizando el servidor *pkCSM-pharmacokinetics*. El modelo empleado por el servidor para dicha estimación fue construido usando los datos de eliminación total para 389 compuestos. El modelo reporta la comparación de su ejecución al realizar el análisis de regresión lineal frente a otros modelos previos, obteniendo dos valores de R². El primero R² = 0.60 corresponde a su ejecución mostrada al realizarlo con el conjunto total de datos con el que se construyó; el segundo R² = 0.755 corresponde a su ejecución después de la eliminación del 10 % de elementos atípicos.²⁷

Los valores de eliminación total se obtuvieron en log(CL_{tot}) en unidades log(ml/min/kg) del modelo proporcionado por el servidor. El histograma de la Figura 12 ilustra los porcentajes de eliminación total estimados para ambas bases de datos. Para BIOFACQUIM el 36.01 % de sus compuestos tienen valores de log(CL_{tot}) cercanos a uno en comparación con 43.55 % de los fármacos aprobados. Debido a esto se puede estimar que en general, un menor porcentaje de los compuestos en BIOFACQUIM se eliminarían con mayor facilidad con respecto a los fármacos aprobados.

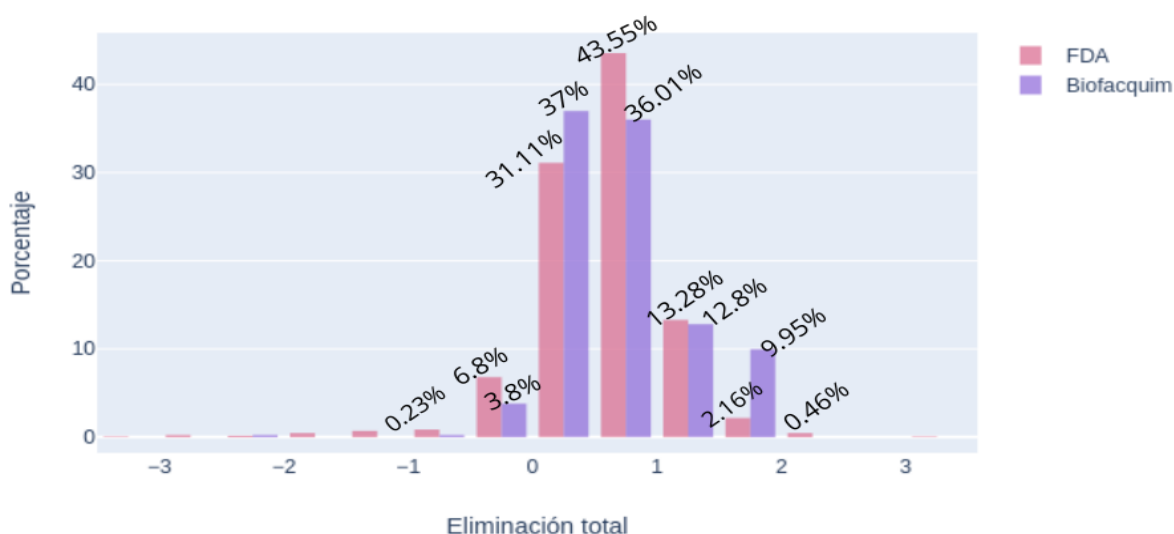


Figura 12. Histograma de la eliminación total de los compuestos de BIOFACQUIM con respecto a fármacos aprobados por la FDA.

4.4 Toxicidad *in silico* de BIOFACQUIM

Otra área que ha desempeñado un papel importante en el desarrollo de fármacos es la predicción de la toxicidad. Empleando el servidor *pkCSM-pharmacokinetics* se hicieron predicciones (positivas o negativas) para el ensayo *in silico* de AMES y hepatotoxicidad. Además, con el servidor *SwissADME*, se calculó el número de compuestos PAINS (por sus siglas en inglés, *pan-assay interference compounds*) para ambas colecciones de compuestos.

4.4.1 Ensayo *in silico* de AMES

El ensayo de Salmonella-fracción microsomal (o *test* de Ames) es una prueba *in vitro* que permite evaluar el efecto mutagénico potencial de compuestos químicos o productos biológicos como una medida indirecta del posible efecto carcinogénico sobre seres humanos. Esta prueba utiliza varias cepas de *Salmonella thyphimurium* auxótrofas para el aminoácido histidina, que poseen distintas mutaciones en genes del operón histidina. Esas mutaciones son el blanco para mutágenos que producen daño al ADN por diferentes mecanismos. Cuando esas cepas de *Salmonella* se siembran sobre placas de medio mínimo-glucosa (placas MG) que contienen trazas de histidina, sólo pueden crecer en él las bacterias que revirtieron al fenotipo his+. El número de colonias revertantes por placa producidas en forma espontánea es relativamente constante para cada cepa. Por eso cuando se agrega un mutágeno a la placa, el número de colonias revertantes aumenta de manera dependiente de la dosis de dicho mutágeno. La carcinogenicidad potencial de fármacos es de interés por sus serios efectos en la salud humana. En general, la carcinogenicidad potencial de un compuesto se evalúa usando modelos animales que consumen tiempo, son costosos y éticamente preocupantes.⁵³

La predicción de la prueba se realizó con el servidor *pkCSM-pharmacokinetics* el cual contiene un modelo construido con resultados experimentales de 8000 compuestos probados. El rendimiento de clasificación comparativa registró un área bajo la curva de 0.91.

4.4.2 Hepatotoxicidad

Esta prueba permite predecir el efecto mutagénico potencial de los compuestos como una medida indirecta del posible efecto carcinogénico sobre seres humanos. Las lesiones hepáticas inducidas por fármacos son una preocupación importante en la seguridad y una causa importante del fracaso en el desarrollo de fármacos; por lo tanto, la hepatotoxicidad permanece como una de las razones principales de consideración en el desarrollo farmacéutico y uso clínico de los fármacos. A menudo, el análisis *in vivo* para la hepatotoxicidad se realiza durante las fases preclínicas del proceso de desarrollo. Sin embargo, más del 40 % de compuestos muestran efectos en humanos pero no presentan efectos en estudios previos en animales.⁴⁷

Este modelo se construyó usando los efectos secundarios de 531 compuestos en el hígado observados en humanos; el rendimiento de clasificación comparativa reporta un área bajo la curva de 0.687. El servidor sugiere interpretar los resultados del modelo al clasificar como hepatotóxico a un compuesto si tiene como mínimo un evento patológico o fisiológico fuertemente asociado con la disrupción de la función normal del hígado.²⁷

La Figura 13 ilustra un porcentaje menor 19 % de fármacos aprobados en la predicción de un resultado positivo en el ensayo *in silico* de AMES, en comparación con los compuestos de BIOFACQUIM que presentan 24 %. Además, la figura muestra que el 12 % de los compuestos de BIOFACQUIM presentarían problemas por hepatotoxicidad, en comparación con fármacos aprobados que presentan un 50 %.

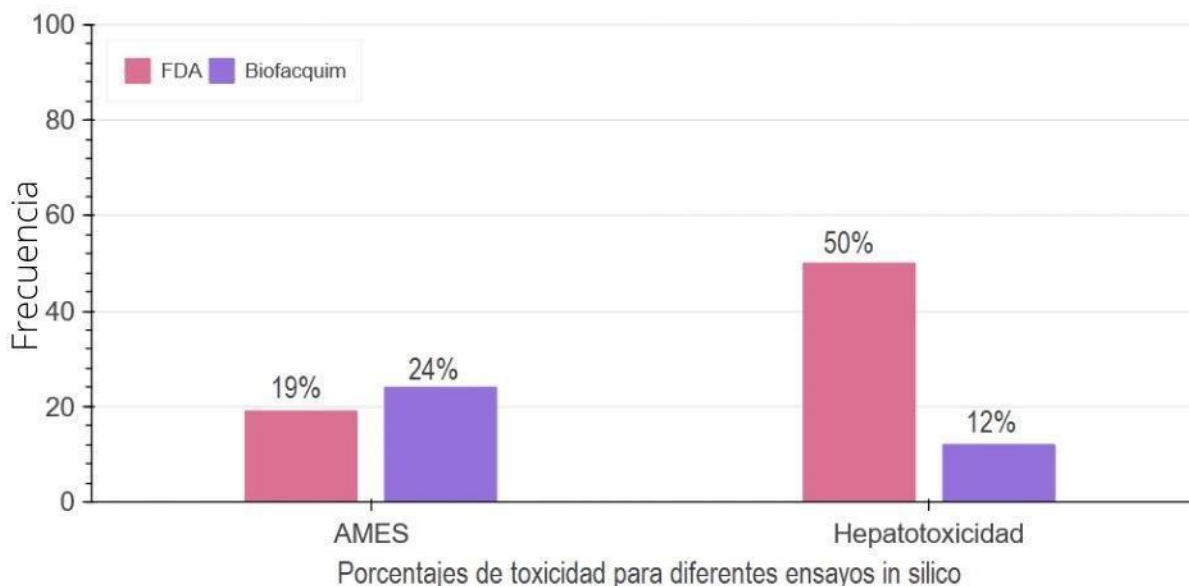


Figura 13. Gráfico de la predicción de las propiedades relacionadas con la toxicidad de los compuestos de BIOFACQUIM con respecto a fármacos aprobados.

4.4.3 Alertas de toxicidad como PAINS

El número de alertas PAINS es uno de los indicadores que permite estimar aquellos compuestos que pueden interferir con la lectura de múltiples ensayos biológicos, en lugar de interactuar con sus dianas moleculares. Se incluyen a las siguientes clases de compuestos y a sus derivados: curcumina, enonas, quinonas, catecoles, toxoflavina, isotiazolonas, hidroxifenil hidrazonas, sulfonamidas fenólicas, entre los principales.⁶²

Estas clases de compuestos interfieren con la lectura del ensayo más que con la unión a las dianas biológicas (unión covalente, quelación de metales, actividad redox, agregación, interferencia fluorescente), y han recibido interés considerable en el desarrollo de fármacos, especialmente debido a que algunos compuestos identificados como PAINS tienen mayor probabilidad de ser optimizados debido a su naturaleza reactiva promiscua. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, los productos naturales poseen una posición privilegiada en el desarrollo y descubrimiento de fármacos debido a su diversidad estructural y de actividad.⁶²

Mediante el empleo del servidor *SwissADME*, se calculó el número de alertas PAINS para los compuestos en BIOFACQUIM y fármacos aprobados: Los resultados se resumen en la Figura 14. BIOFACQUIM presenta un 87.44 % de compuestos que no presentan alertas PAINS, 12.55 % presentan una alerta y 0.32 % presentan dos alertas. En contraste, 93.98 % de los fármacos aprobados no presentan alguna alerta como PAINS y 5.7 % presentan una alerta. Esto indica que el porcentaje de compuestos de BIOFACQUIM que presentan alertas como PAINS es similar al de fármacos aprobados.

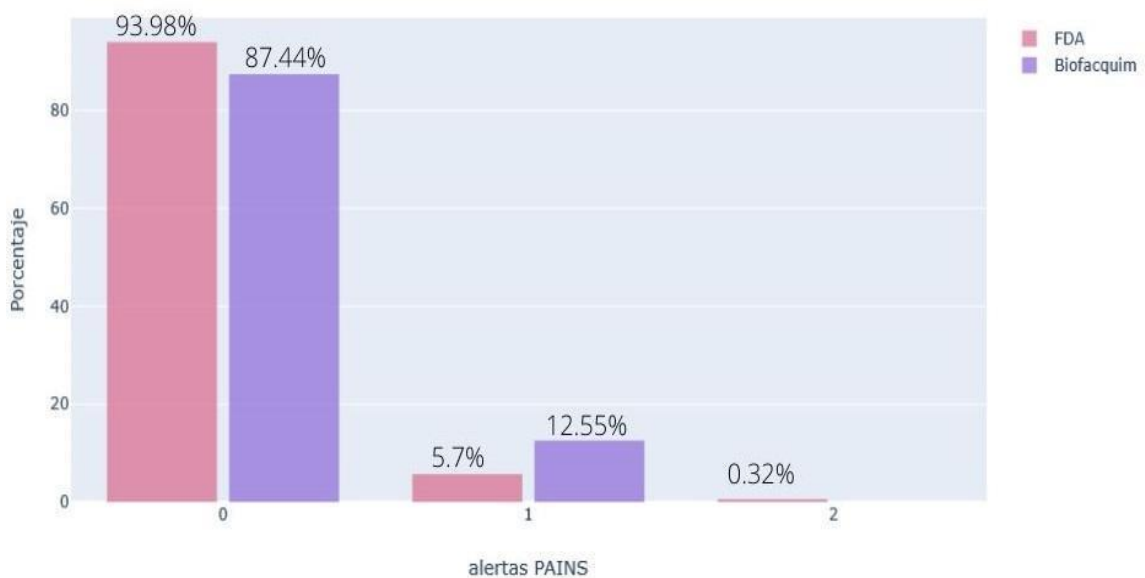


Figura 14. Gráfico del porcentaje de compuestos de BIOFACQUIM que presentan alertas de toxicidad como PAINS con respecto a fármacos aprobados por la FDA.

4.5 Selección de compuestos en BIOFACQUIM con propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (*drug like*)

Se realizó el filtrado de compuestos en BIOFACQUIM para encontrar aquellos con propiedades ADME/Tox similares al perfil de la biblioteca de fármacos aprobados. Para establecer los límites de búsqueda se tomaron como referencia las métricas de la biblioteca de fármacos aprobados. Los descriptores ADME/Tox seleccionados para realizar el proceso de filtrado fueron:

4.5.1 Absorción

- Solubilidad (Silicos IT LogSw): El valor máximo de solubilidad es 13.61 por lo que sólo se incluyeron aquellos compuestos que presentaron un valor de solubilidad menor a ese valor.
- Lipofilicidad (Consensus LogP): El valor máximo de lipofilicidad es 9.23.
- Violaciones de Lipinski: No presentaron violaciones a la regla de Lipinski.
- Violaciones de Veber: No presentaron violaciones a la regla de Lipinski.

4.5.2 Distribución

- Permeabilidad a BBB: El tercer cuartil es 0.113
- Absorción intestinal en humano (HIA): El tercer cuartil es 94.41

4.5.3 Excreción

- Eliminación total: El valor mínimo es -3.11 y el tercer cuartil es 0.88

4.5.4 Toxicidad

- Alertas PAINS: El valor máximo de alertas PAINS es 3.
- Ensayo *in silico* de AMES: No presentaron resultado positivo para este descriptor.
- Hepatotoxicidad: No presentaron resultado positivo para este descriptor.

La Tabla 4 resume el número de compuestos de BIOFACQUIM obtenidos después de cada filtro utilizado. En un inicio, se consideraron 422 compuestos y como resultado final se obtuvieron 70 compuestos. El **Apéndice VI** resume el nombre químico de los 70 compuestos filtrados de BIOFACQUIM.

Tabla 4. Listado de compuestos de BIOFACQUIM filtrados con propiedades ADME/Tox similares al perfil de fármacos aprobados.

No. de Filtro	Descriptor ADME/Tox	Servidor utilizado	No. de compuestos filtrados
1	Violaciones a la regla de Lipinski	SwissADME	275
2	Violaciones de Veber	SwissADME	265
3	Solubilidad (Silicos IT LogSw)	SwissADME	265
4	Lipofilicidad (Consensus LogP)	SwissADME	265
5	Permeabilidad a la barrera hematoencefálica (BBB)	pkCSM	226
6	Absorción intestinal en humano (HIA)	pkCSM	131
7	Eliminación total	pkCSM	131 131
8	Alertas PAINS	SwissADME	101
9	AMES	pkCSM	84
10	Hepatotoxicidad	pkCSM	70
No. final de compuestos: 70			

La Figura 15 muestra la estructura química de compuestos representativos que mostraron un perfil ADME/Tox similar al de fármacos apropiados identificados con el filtrado.

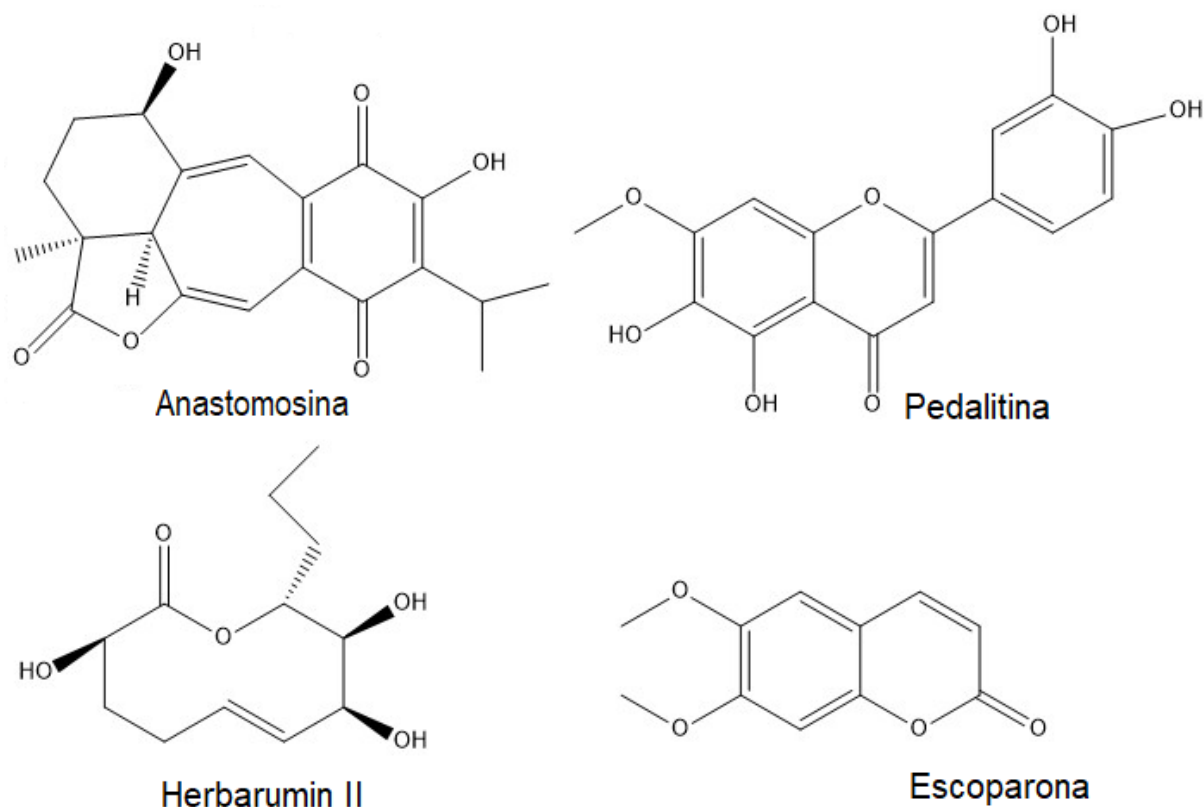


Figura 15. Ejemplos de compuestos de BIOFACQUIM con propiedades “tipo-fármaco” (*drug-like*) después de realizar el filtrado con las propiedades ADME/Tox.

En la estructura de algunos compuestos filtrados con propiedades tipo fármaco (**Anexo VI**) se identifican algunas subestructuras identificadas como PAINS. En la **Figura 15** se ilustran las estructuras de: anastomosina, pedalitina, herbarumin II y escoparona. En particular, la anastomosina (1,4-benzoquinona) y la pedalitina (catecol) presentan los grupos funcionales caracterizados como PAINS.⁶² El potencial farmacológico de estos compuestos se debe probablemente a la capacidad como antioxidantes de las quinonas y polifenoles (agentes redox activos) que interactúan con importantes procesos celulares en los que enzimas clave como la ciclooxigenasa, lipooxigenasa, fosfolipasa A2, NADH-oxidasa o glutatión reductasa que están involucradas. Los catecoles también pueden formar quelatos con metales y son

reactivos en su forma oxidada (al igual que las quinonas) con los nucleófilos presentes en las cadenas laterales de proteínas como la cisteína y la lisina. Desde principios de la década de 1920, se ha observado la biodisponibilidad y otros efectos biológicos de los derivados de polifenoles como los flavonoides (pedalitina), incluyendo la eliminación de radicales libres, reducción de la inflamación, efectos antitumorales y disminución del proceso de senescencia de las células. Varias líneas de evidencia sugieren que los flavonoides que se originaron a partir de verduras y plantas medicinales tienen efectos beneficiosos sobre la diabetes al mejorar el control glucémico, el perfil lipídico y el estado antioxidante.⁶²

Algunas plantas con catecoles-fenólicos pueden funcionar como antibióticos y pueden absorber radiación ultravioleta. El comportamiento de los PAINS catecoles en fármacos y fuentes naturales, no sólo puede contribuir a la toxicidad, pero en ciertos casos puede contribuir a su acción farmacológica y eficacia terapéutica. Esta paradoja aparente, puede inapropiadamente hacer al grupo catecol más interesante para el desarrollo de fármacos.⁶²

Un ejemplo clásico identificado como PAINS son las curcuminas, que aún siguen siendo investigadas por su actividad variada que, aunque promiscua, presenta diversas actividades biológicas y farmacológicas, debido a que reacciona con proteínas, quelación de metales, presenta actividad redox y perturban la respuesta de los receptores en las membranas biológicas. Sin embargo, debido a las diversas actividades biológicas que presentan estos grupos identificados como PAINS, proporcionan información para la predicción de las propiedades ADME/TOX de los compuestos de BIOFACQUIM.⁶²

La anastomosina es una 1,4-benzoquinona (diterpenoide) aislado de *S. anastomosans* (una planta) reportada en *Molecules*, 2017. Se encontró que este compuesto aumentó la potencia de la andriamicina (doxorubicina), el cual se usa en el tratamiento de muchos tipos de cáncer⁶³; sin embargo, no se han publicado mayores investigaciones sobre este compuesto.

La pedalitina es un catecol, puede también ser clasificado como una flavona aislada de las partes aéreas de *Salvia circinata*. En 2017 se estudió este compuesto y se encontró que tiene actividad antihiperlicemiante.⁶⁴

Existen diversos artículos que reportan distintas actividades biológicas de la pedalitina, un ejemplo relevante de un artículo del 2019 de una base de datos de

productos naturales brasileña encontró que la pedalitina, mostró que este compuesto podría ser optimizado para ejercer una acción anticancerígena.⁶⁵

Herbarumin II (nombre trivial) es una lactona (nonenólido) fitotóxica obtenida de la fermentación y el micelio del hongo *Phoma herbarum* I citada en *J.Nat. Prod.* 2003. Este compuesto mostró inhibición del crecimiento de *Amaranthus hypochondriacus* L. (una planta).⁶⁶ Sin embargo, se han descubierto otras actividades biológicas.

La escoparona es una cumarina (dimetoxicumarina) aislada de *Calea ternifolia*, su aislamiento se reportó por primera vez de esta planta en *Molecules*, 2017.⁶⁷ Hoy día se reportan muchos artículos que evalúan diversas actividades biológicas, farmacológicas y lo identifican como un producto natural tipo fármaco.

La naturaleza ha mostrado una diversidad de estructuras, desde moléculas pequeñas hasta moléculas grandes, en algunos casos ha proporcionado fuentes para el desarrollo de diversos fármacos. Es interesante notar que muchos de estos fármacos contienen grupos reactivos PAINS que generalmente serían evitados por los químicos medicinales en la optimización (*hit to lead*).⁶² Por ejemplo, en la Figura 14 se muestra que el porcentaje de fármacos aprobados (que involucra fármacos obtenidos de fuentes naturales y sintéticos) que contienen PAINS (una o dos alertas) es 5.7 % por lo que el que un compuesto contenga esta alerta no significa que no sea útil y/o optimizable. Algunos fármacos pequeños también contienen PAINS, por lo que un PAIN no siempre tiene propiedades farmacocinéticas ineficientes.

Así mismo, los primeros fármacos provenientes de fuentes naturales no fueron descubiertos bajo el concepto de PAINS, sino por un proceso más tradicional de investigación y desarrollo. Además, la interpretación de los compuestos identificados con PAINS debe ser más estudiada debido a que algunos compuestos son más estudiados que otros. Algunos compuestos aún no clasificados como PAINS podrían llegar a serlo.⁶⁸

Algunos PAINS se han estudiado en diversos y numerosos ensayos, sin embargo, su perfil de actividad depende del tipo de ensayo y concentración. Por ello existen diversas distribuciones de actividad en cada clase de PAINS; algunos resultan tener un comportamiento consistentemente activo o inactivos. Por lo que un compuesto que contenga un PAINS no conlleva a un comportamiento promiscuo en todas las circunstancias, solo refleja un riesgo en el comportamiento biológico, farmacológico y toxicológico.⁶⁸

Es importante mencionar que los compuestos que conforman la base de datos BIOFACQUIM tienen al menos una actividad biológica publicada en la literatura, debido a que son compuestos aislados de fuentes naturales mexicanas. Sin embargo, de los compuestos seleccionados en el filtrado de compuestos con propiedades tipo fármaco (*drug like*), se encontró que los compuestos: brevipólido K, confusarina, dolineona, 3S-(+)-8-metoxi-mellein, y massarigenins B se encuentran citados en bibliografía limitada que mencionan pruebas sobre su actividad farmacológica y toxicológica, además de actividad biológica, por lo que a continuación se menciona información relevante.

El brevipólido K pertenece al grupo de las piranonas que tiene un anillo ciclopropano. Se encuentra citado en *J. Nat. Prod.* 2017. Este compuesto se aisló de *Hyptis brevipes* Poit, la cual es una planta que originalmente se describió como originaria del sur de México y que es nativa de América. Su estructura se elucidó y se reportó que presenta citotoxicidad, su valor de IC₅₀ en seis líneas celulares y que inhibe el principal co-receptor de inmunodeficiencia humana.⁶⁹

La confusarina es un fenol (diol) o también puede ser considerado un trimetoxifenantreno. Está reportado en *J. Ethnopharmacol.* 2014. Este compuesto se encuentra ampliamente distribuido en México y se encuentra en una planta llamada *Cyrtopodium macrobulbon*. Se estudió la potencial toxicidad aguda y la actividad antinociceptiva para proporcionar bases farmacológicas de uso para el tratamiento del mal de orina. Los resultados de los estudios farmacológicos demostraron y apoyaron el uso tradicional de *Cyrtopodium macrobulbon* para "el mal de orina", pero no su presencia en ésta no contribuye de manera significativa en su efecto.⁷⁰

La dolineona es un isoflavonoide aislado de *Pachyrhizus erosus* o como se le conoce comúnmente de la jícama. Se encuentra citado en *Nat Prod Res* 2014, sin embargo, se menciona que no presenta actividad citotóxica a comparación de la rotenona (cromeno) también presente en *Pachyrhizus erosus*.⁷¹

3S-(+)-8-metoxi-mellein es una dihidroxicumarina (fenol) aislado de *Xylaria feejeensis* (hongo). Se encuentra citado en *J. Nat. Prod.* 2014 como un inhibidor de la alfa-glucosidasa de *Sacharomyces cerevisiae*.⁷²

Massarigenins B es un derivado policétido citado en *J. Nat. Prod.* 2017. Su actividad antimicrobiana se evaluó contra *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*. Se encontró que este compuesto actúa como un inhibidor de alfa-glucosidasa.⁷³

5. CONCLUSIONES

- 1) Para obtener el perfil ADME/Tox de BIOFACQUIM con respecto a fármacos aprobados se seleccionaron dos servidores públicos: *SwissADME* y *pkCSM-pharmacokinetics* debido a sus características.
- 2) De acuerdo con el espacio químico, el perfil de BIOFACQUIM muestra similitud en sus propiedades ADME/Tox con respecto a fármacos aprobados.
- 3) El perfil ADME/Tox de BIOFACQUIM con respecto a fármacos aprobados se estimó:
 - a) Absorción: Para BIOFACQUIM se estimó que la absorción es similar con respecto a fármacos aprobados.
 - b) Distribución: Para BIOFACQUIM se estimó que la distribución es similar con respecto a fármacos aprobados.
 - c) Metabolismo: Se estimó que BIOFACQUIM pueda inhibir las principales enzimas metabolizadoras.
 - d) Excreción: Se estimó que BIOFACQUIM se eliminaría con mayor facilidad con respecto a fármacos aprobados.
- 4) Para estimar la toxicidad de BIOFACQUIM se utilizaron los descriptores de ensayo *in silico* de AMES, hepatotoxicidad y alertas PAINS. BIOFACQUIM estimó un mayor porcentaje de compuestos que presentarían pruebas positivas para el ensayo *in silico* de AMES, así mismo BIOFACQUIM estimó un menor porcentaje de compuestos que presentarían hepatotoxicidad con respecto a los fármacos aprobados. BIOFACQUIM estimó un 12.55 % de compuestos con una alerta PAINS.
- 5) En el filtrado o selección de compuestos en BIOFACQUIM con propiedades fisicoquímicas “tipo fármaco” (*drug like*) se encontraron 70 compuestos.
- 6) Los resultados obtenidos se publicaron en la página web de libre acceso *BIOFACQUIM Explorer*.

6. APÉNDICE

Apéndice I. Parámetros estadísticos de las propiedades ADME/Tox calculadas con *swissADME*.

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Ali LogS	Ali LogS
MIN	-31.25	-21.81
1Q	-6	-4.95
MEDIANA	-4	-3.48
PROMEDIO	-5.43	-3.55
3Q	-3.21	-1.97
MAX	0.81	5.78
STD	3.79	-2.79

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Ali Solubility (mg/ml)	Ali Solubility (mg/ml)
MIN	0	2.8E-19
1Q	0	0.004055
MEDIANA	0	0.108
PROMEDIO	8.61	566635.35
3Q	0.17	2.68
MAX	2190	397000000
STD	110	13464036.6

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Átomos aromáticos pesados	Átomos aromáticos pesados
MIN	0	0
1Q	0	5
MEDIANA	6	6
PROMEDIO	7.02	7.86

3Q	12	12
MAX	36	36
STD	6.51	6.28

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Puntaje de biodisponibilidad	Puntaje de biodisponibilidad
MIN	0.11	0.11
1Q	1	0.55
MEDIANA	1	0.55
PROMEDIO	0.49	0.49
3Q	0.55	0.55
MAX	0.56	0.56
STD	0.15	0.14

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Alertas de Brenk	Alertas de Brenk
MIN	0	0
1Q	0	0
MEDIANA	1	0
PROMEDIO	0.86	0.64
3Q	1	1
MAX	5	5
STD	0.92	0.87

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Consensus LogP	Consensus LogP
MIN	-4.33	-15.01
1Q	1	0.53
MEDIANA	3	2.07
PROMEDIO	2.84	1.80

3Q	3.59	3.39
MAX	12.1	9.23
STD	2.4	2.35

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Violaciones de Egan	Violaciones de Egan
MIN	0	0
1Q	0	0
MEDIANA	0	0
PROMEDIO	1.07	0.90
3Q	3	2
MAX	4	4
STD	1.45	1.31

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	ESOL LogS	ESOL LogS
MIN	-21.73	-14.6
1Q	-5	-4.47
MEDIANA	-4	-3.21
PROMEDIO	-4.45	-3.16
3Q	-2.92	-1.87
MAX	0.94	3.71
STD	2.65	2.28

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	ESOL Solubility (mg/ml)	ESOL Solubility (mg/ml)
MIN	0	0.00000000000439
1Q	0	0.0134
MEDIANA	0	0.208
PROMEDIO	8.95	11322.69

3Q	0.4	3.94
MAX	2950	8440000
STD	143.93	243929.44

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	ESOL Solubility (mol/L)	ESOL Solubility (mol/L)
MIN	0	0.000000000000000253
1Q	0	0.000034
MEDIANA	0	0.00061
PROMEDIO	0.03	14.77
3Q	0	0.01355
MAX	8.61	5160
STD	0.42	190.28

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Fracción Csp3	Fracción Csp3
MIN	0	0
1Q	0.24	0.29
MEDIANA	0.42	0.44
PROMEDIO	0.47	0.47
3Q	0.72	0.63
MAX	1	1
STD	0.29	0.25

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Violaciones de Ghose	Violaciones de Ghose
MIN	0	0
1Q	0	0
MEDIANA	0	0
PROMEDIO	1.07	0.90

3Q	3	2
MAX	4	4
STD	1.45	1.31

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Aceptores de puente de hidrógeno	Aceptores de puente de hidrógeno
MIN	0	0
1Q	3	3
MEDIANA	5	4
PROMEDIO	6.77	5.24
3Q	7	6
MAX	47	57
STD	6.78	4.65

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Átomos pesados	Átomos pesados
MIN	9	1
1Q	19	17
MEDIANA	25	22
PROMEDIO	29.54	25.45
3Q	33	29
MAX	174	277
STD	20.29	17.60

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	iLogP	iLogP
MIN	0	-26.34
1Q	2	1.27
MEDIANA	3	2.31
PROMEDIO	3.02	2.10

3Q	3.69	3.31
MAX	8.77	12.62
STD	1.4	2.34

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Violaciones a similitud a fármacos	Violaciones a similitud a fármacos
MIN	0	0
1Q	1	1
MEDIANA	1	1
PROMEDIO	1.27	1.20
3Q	2	2
MAX	3	3
STD	0.93	0.86

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Violaciones a la regla de Lipinski	Violaciones a la regla de Lipinski
MIN	0	0
1Q	0	0
MEDIANA	0	0
PROMEDIO	0.59	0.43
3Q	1	1
MAX	3	3
STD	0.96	0.83

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	LogKp (cm/s)	LogKp (cm/s)
MIN	-17.19	-41.57
1Q	-7	-8.13
MEDIANA	-6	-6.81

PROMEDIO	-6.3	-7.32
3Q	-5.43	-5.89
MAX	2.33	-0.94
STD	2.63	2.75

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Refractividad molar (MR) (cm/s)	Refractividad molar MR (cm/s)
MIN	30.22	0
1Q	71	65.40
MEDIANA	92	91.32
PROMEDIO	110.34	99.58
3Q	134.59	114.23
MAX	636.26	1008.74
STD	72.01	66.64

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	violaciones de Muegge	violaciones de Muegge
MIN	0	0
1Q	0	0
MEDIANA	0	0
PROMEDIO	0.97	0.90
3Q	1	1
MAX	7	7
STD	1.53	1.37

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Peso molecular (MW)	Peso molecular (MW)
MIN	122.12	24.3
1Q	262.3	245.51
MEDIANA	340.54	319.87

PROMEDIO	412.5	374
3Q	454.77	419.435
MAX	2501.09	3949.39
STD	294.01	259.84

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	PAINS alerts	PAINS alerts
MIN	0	0
1Q	0	0
MEDIANA	0	0
PROMEDIO	0.13	0.069
3Q	0	0
MAX	1	3
STD	0.33	0.28

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Enlaces rotables	Enlaces rotables
MIN	0	0
1Q	2	2
MEDIANA	4	5
PROMEDIO	6.17	6.22
3Q	7	8
MAX	68	141
STD	8.59	8.06

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Silicos IT LogP	Silicos IT LogP
MIN	-6.03	-33.79
1Q	1.755	0.59
MEDIANA	3.06	2.47

PROMEDIO	3.17	2.14
3Q	4.18	3.8
MAX	13.9	13.61
STD	2.83	2.81

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Silicos IT LogSw	Silicos IT LogSw
MIN	-13.44	-22.37
1Q	-6	-5.9
MEDIANA	-4	-4.05
PROMEDIO	-4.02	-4.09
3Q	-2.25	-2.27
MAX	5.93	14.44
STD	2.79	3.12

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Silicos IT Solubility (mg/ml)	Silicos IT Solubility (mg/ml)
MIN	0	7.73E-20
1Q	0	0.00048
MEDIANA	0	0.0274
PROMEDIO	2972827.55	3.20E+14
3Q	1.67	1.735
MAX	1140000000	4.03E+17
STD	55567033.99	1.12E+16

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Accesibilidad sintética	Accesibilidad sintética
MIN	1	1
1Q	3	2.52
MEDIANA	4	3.4

PROMEDIO	4.54	3.77
3Q	5.43	4.56
MAX	10	10
STD	2.09	1.86

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	TPSA	TPSA
MIN	0	0
1Q	53	46.29
MEDIANA	74	75.27
PROMEDIO	104.67	99.50
3Q	114.65	117.82
MAX	656.85	1741.24
STD	100.53	107.74

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	WLOGP	WLOGP
MIN	-5.94	-26.87
1Q	1	0.36
MEDIANA	3	2.11
PROMEDIO	2.97	1.89
3Q	3.74	3.64
MAX	12.78	11.65
STD	2.87	2.87

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	XLOGP3	XLOGP3
MIN	-4.18	-16.7
1Q	2	0.18
MEDIANA	3	2.12

PROMEDIO	3.55	1.81
3Q	4.25	3.61
MAX	17.25	11.01
STD	3.38	3.02

Apéndice II. Parámetros estadísticos de las propiedades ADME/Tox calculadas con el servidor *pkCSM-pharmacokinetics*.

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Peso molecular	Peso molecular
MIN	122.12	24.305
1Q	262	24.305
MEDIANA	341	321.25
PROMEDIO	412.5	379.27
3Q	454.78	421.44
MAX	2501.126	6179.37
STD	294.01	305.21

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	LogP	LogP
MIN	-5.94	-83.67
1Q	2	83.67
MEDIANA	3	2.24
PROMEDIO	3.06	2.09
3Q	3.85	3.68
MAX	12.8913	249.29
STD	2.85	7.82

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Enlaces rotables	Enlaces rotables
MIN	0	0

1Q	2	0
MEDIANA	3	4
PROMEDIO	5.7	5.58
3Q	6	7
MAX	63	149
STD	8.18	7.70

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Aceptores de puente de hidrógeno	Aceptores de puente de hidrógeno
MIN	0	0
1Q	3	0
MEDIANA	5	4
PROMEDIO	6.7	5.36
3Q	7	6
MAX	47	191
STD	6.71	6.89

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Donadores de puente de hidrógeno	Donadores de puente de hidrógeno
MIN	0	0
1Q	1	0
MEDIANA	2	2
PROMEDIO	2.64	2.46
3Q	3	3
MAX	19	116
STD	3.32	4.69

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Área superficial	Área superficial

MIN	51.81	2
1Q	111	2
MEDIANA	143	134.64
PROMEDIO	173.33	154.83
3Q	198.64	175.57
MAX	1029.173	2355.007
STD	119.14	119.09

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Solubilidad en agua	Solubilidad en agua
MIN	-7.67	-4.87
1Q	-4	-3
MEDIANA	-4	-2
PROMEDIO	-3.58	-1.89
3Q	-2.89	-1.24
MAX	-0.088	1.164
STD	1.44	1.13

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Permeabilidad Caco2	Permeabilidad Caco2
MIN	-2.14	-10.12
1Q	1	-10.12
MEDIANA	1	0.97
PROMEDIO	0.83	0.77
3Q	1.31	1.29
MAX	1.711	1.98
STD	0.74	0.76

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Absorción intestinal en humano	Absorción intestinal en humano
MIN	0	0
1Q	76	0
MEDIANA	93	90.16
PROMEDIO	80.89	76.52
3Q	96.4	94.41
MAX	100	100
STD	26.18	26.97

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Permeabilidad en piel	Permeabilidad en piel
MIN	-4.33	-4.52
1Q	-3	-4.52
MEDIANA	-3	-2.73
PROMEDIO	-2.84	-2.72
3Q	-2.74	-2.73
MAX	-1.314	92.02
STD	0.35	2.65

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Vdss humano	Vdss humano
MIN	-1.54	-2.298
1Q	0	-2.298
MEDIANA	0	-0.0005
PROMEDIO	-0.05	0.06
3Q	0.15	0.67
MAX	1.7	2.8
STD	0.38	0.86

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Fración de proteína no unida humana	Fración de proteína no unida humana
MIN	0	-0.38
1Q	0	-0.38
MEDIANA	0	0.318
PROMEDIO	0.22	0.34
3Q	0.37	0.52
MAX	0.791	0.99
STD	0.18	0.25

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Permeabilidad BBB	Permeabilidad BBB
MIN	-7.91	-20.25
1Q	-1	-20.25
MEDIANA	0	-0.39
PROMEDIO	-0.73	-0.59
3Q	-0.07	0.113
MAX	1.083	1.32
STD	1.26	0.15

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Permeabilidad al SNC	Permeabilidad al SNC
MIN	-8.17	-44.55
1Q	-3	-44.55
MEDIANA	-3	-2.9
PROMEDIO	-2.91	-2.91
3Q	-2.17	-2.06
MAX	-0.469	-0.38
STD	1.21	1.74

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Eliminación total	Eliminación total
MIN	-2.28	-3.11
1Q	0	-3.11
MEDIANA	1	0.602
PROMEDIO	0.67	0.68
3Q	0.89	0.89
MAX	1.975	150.64
STD	0.53	4.2

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Máxima dosis tolerada en humano	Máxima dosis tolerada en humano
MIN	-1.13	-2.14
1Q	0	-2.14
MEDIANA	0	0.4
PROMEDIO	0.3	0.37
3Q	0.66	0.8
MAX	1.72	2.37
STD	0.54	0.66

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	DL50 oral en rata	DL50 oral en rata
MIN	1.46	1.108
1Q	2	1.108
MEDIANA	2	2.46
PROMEDIO	2.45	2.46
3Q	2.73	2.74
MAX	4.756	5.72
STD	0.57	0.49

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	LOAEL oral en rata (crónica)	LOAEL oral en rata (crónica)
MIN	0.44	-6.68
1Q	2	-6.68
MEDIANA	2	1.74
PROMEDIO	2.43	1.94
3Q	2.84	2.43
MAX	10.145	17.18
STD	1.28	1.42

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Toxicidad en T pyriformis	Toxicidad en T pyriformis
MIN	-1.11	-1.78
1Q	0	-1.78
MEDIANA	0	0.29
PROMEDIO	0.47	0.46
3Q	0.57	0.51
MAX	2.43	2.68
STD	0.43	0.5

Parámetro estadístico	Propiedad ADMET (BIOFACQUIM)	Propiedad ADMET (FDA)
	Toxicidad en peces Mlnnow	Toxicidad en peces Mlnnow
MIN	-5.96	-9.1
1Q	0	9.1
MEDIANA	1	1.63
PROMEDIO	1.96	2.19
3Q	2.01	2.77
MAX	30.014	239.92
STD	5.07	8

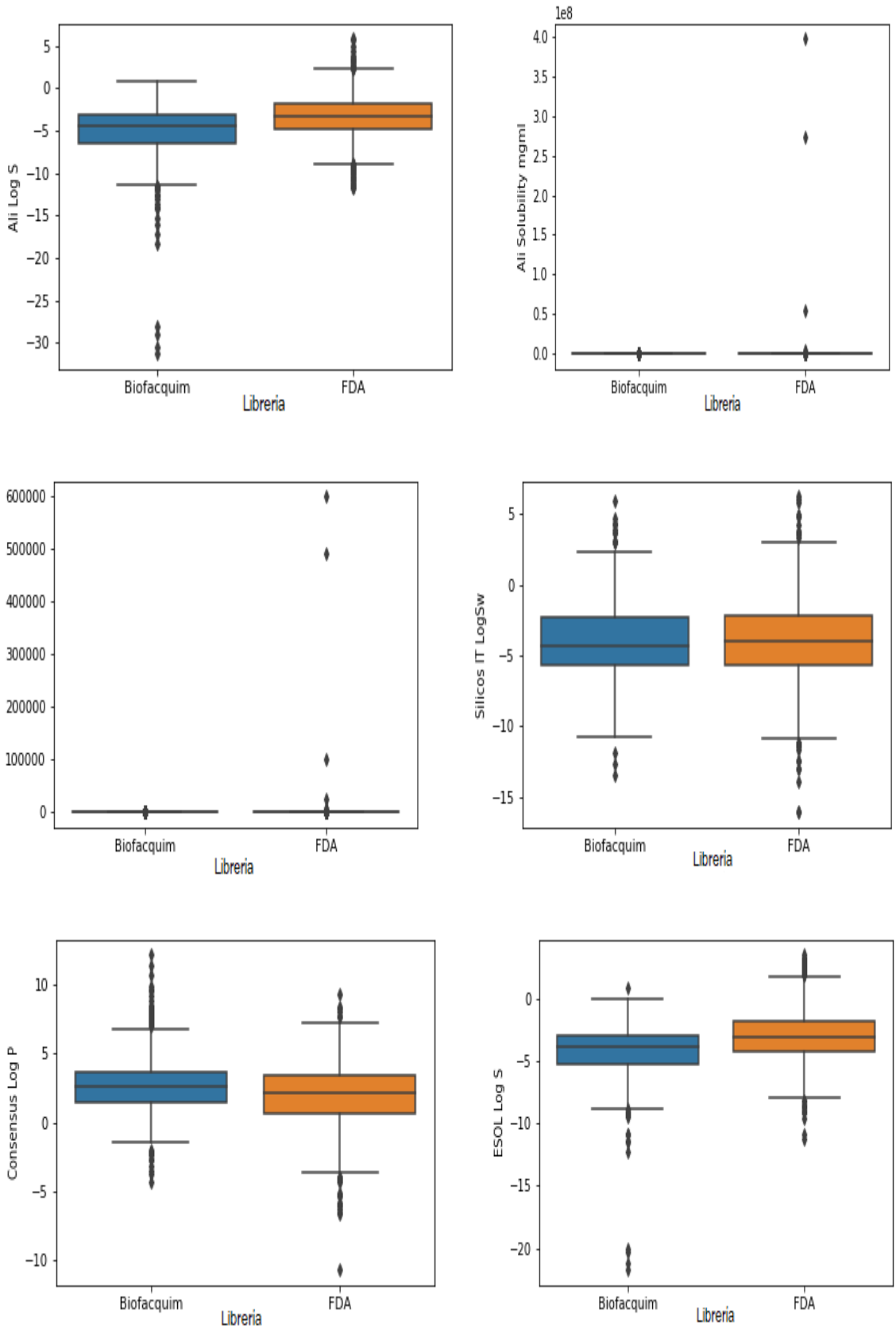
Apéndice III. Contribuciones de los descriptores ADME/Tox a los componentes principales en la visualización del espacio químico de los datos calculados con *SwissADME*.

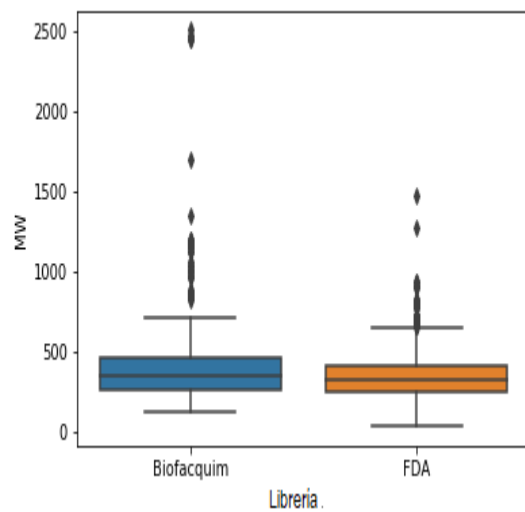
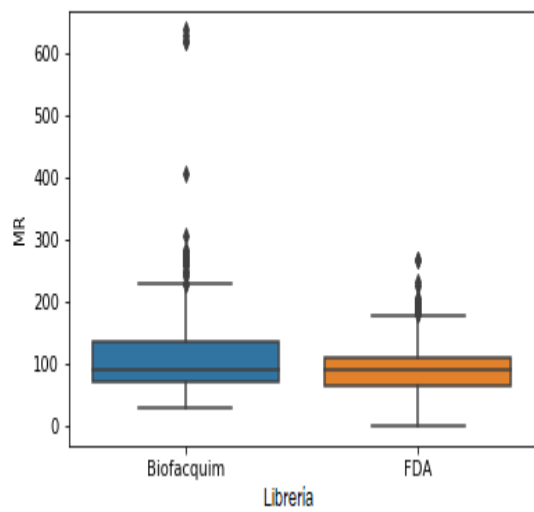
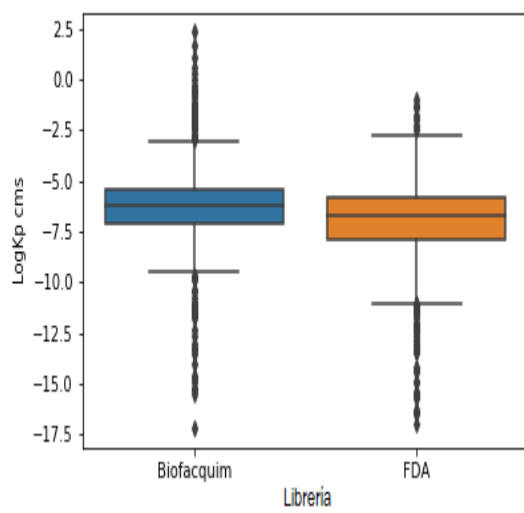
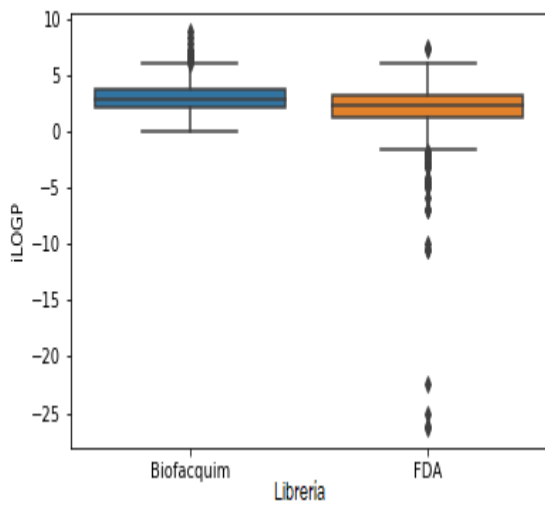
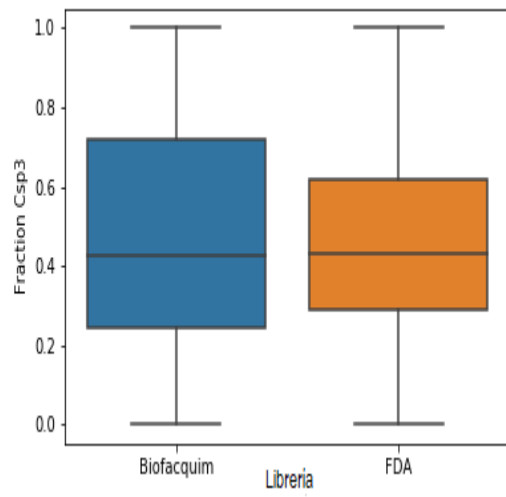
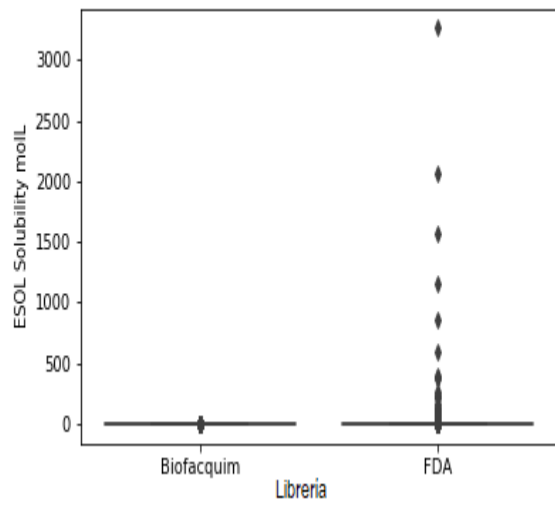
	PC1	PC2	PC3
Peso molecular	0.545053	-0.059985	-0.091080
Enlaces rotables	0.459096	-0.102503	-0.137567
Aceptores de puentes de hidrógeno	0.487744	0.286757	-0.163774
Consensus LogP	0.051493	-0.669420	0.076968
Silicos IT LogSw	-0.067710	0.669383	-0.006916
Alertas Brenk	0.160692	0.085489	0.967008
Accesibilidad sintética	0.470314	0.012644	0.069862

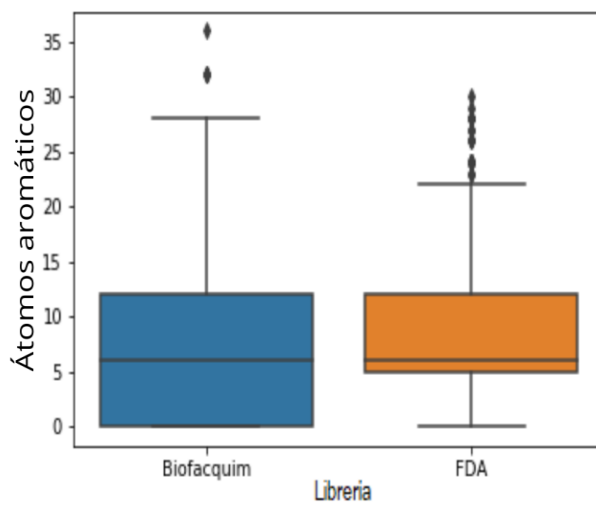
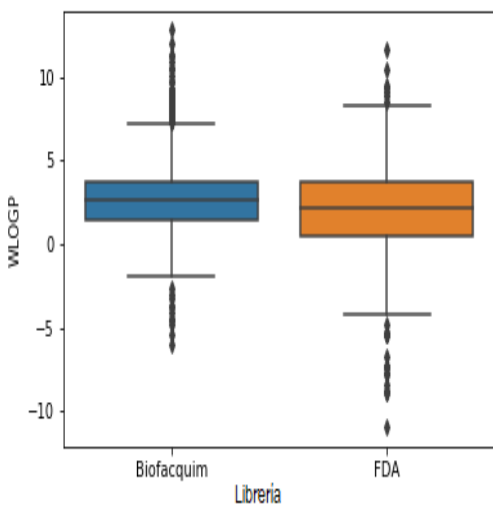
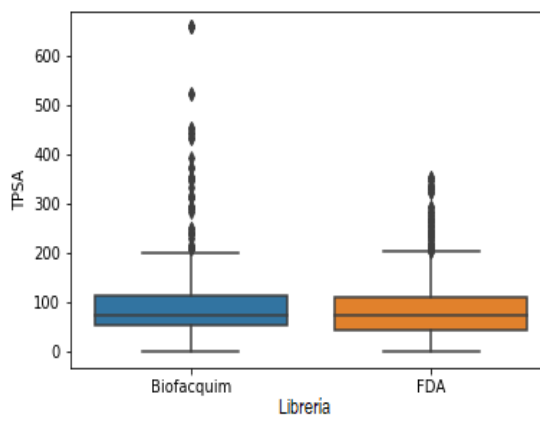
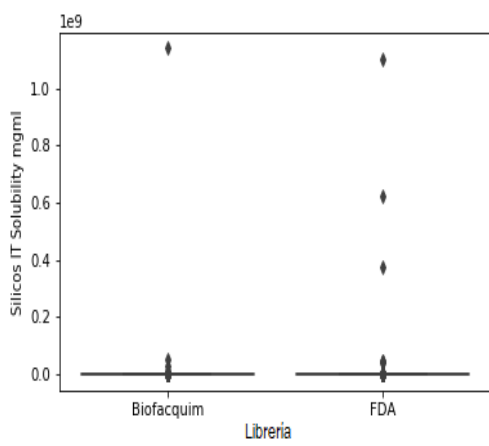
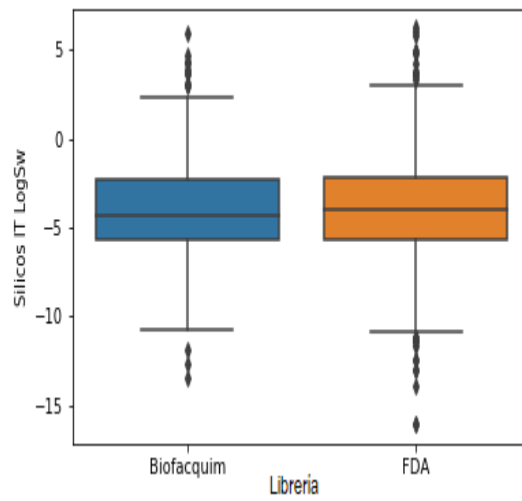
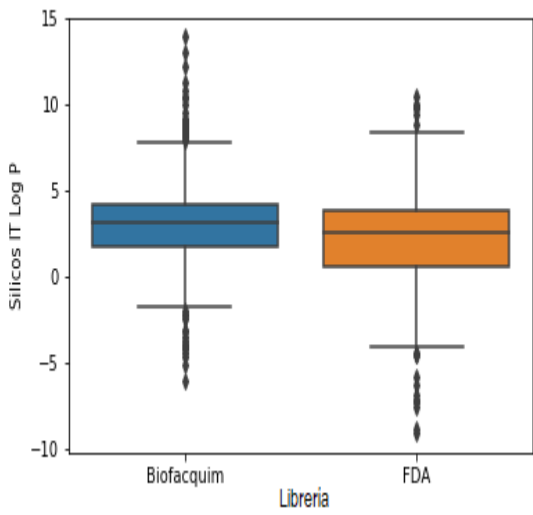
Apéndice IV. Contribuciones de los descriptores ADME/Tox a los componentes principales en la visualización del espacio químico de los datos calculados con *pkcSM-pharmacokinetics*.

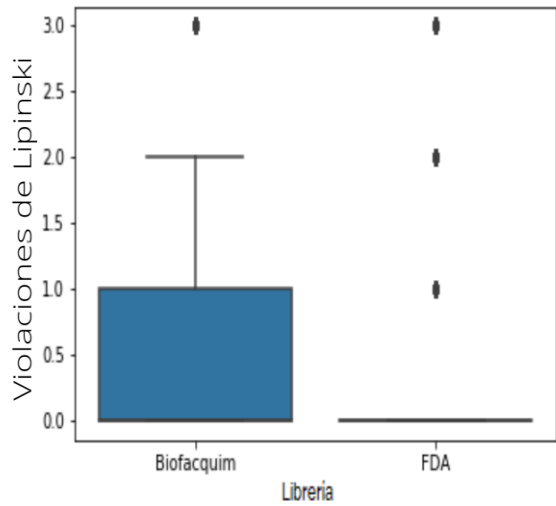
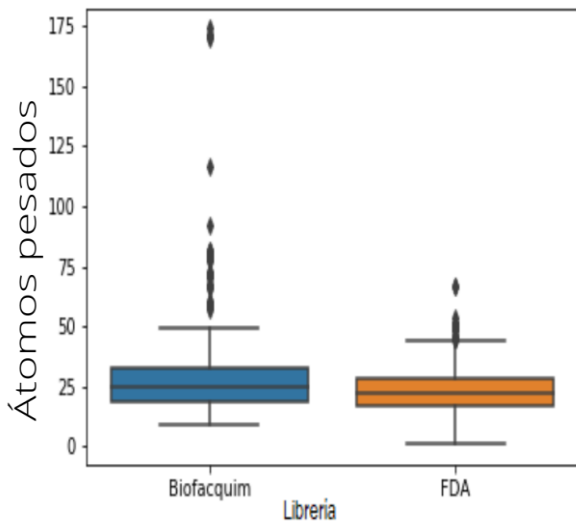
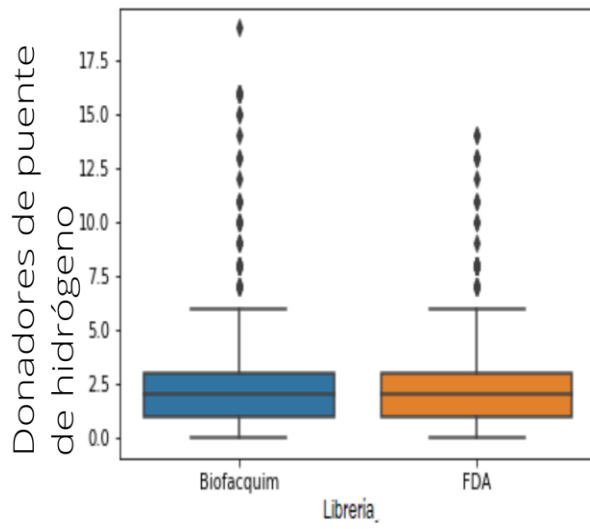
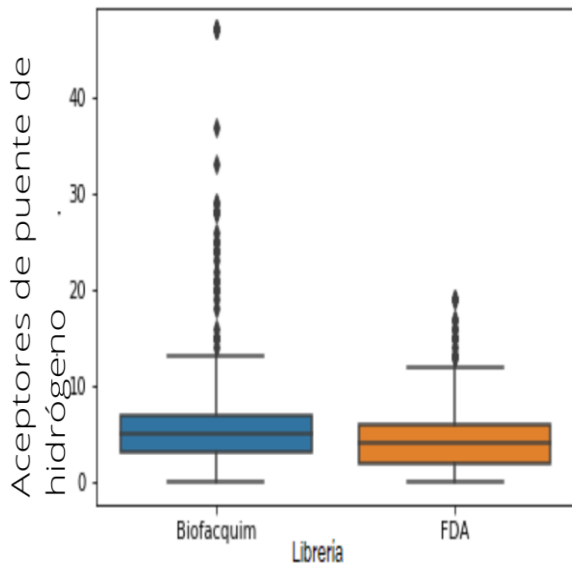
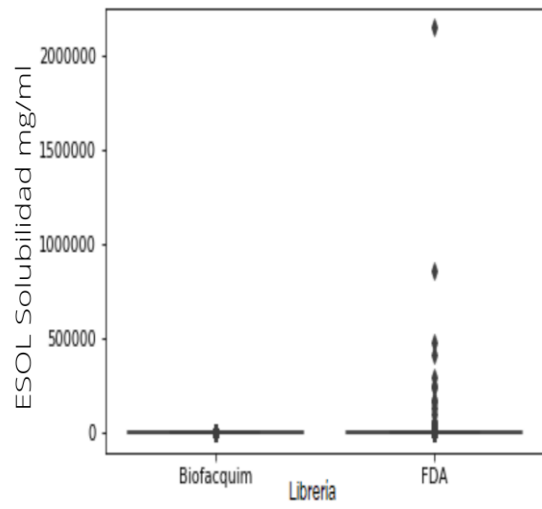
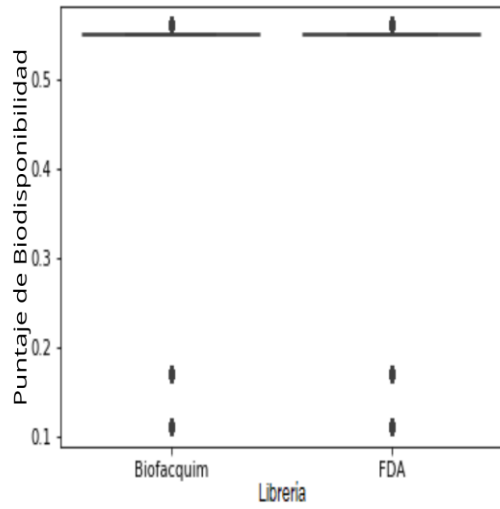
	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
Peso molecular	0.482127	-0.098954	0.132872	-0.136746	0.159283	-0.417988
LogP	-0.153105	-0.541716	0.768202	0.258200	0.092752	0.132790
Enlaces rotables	0.448317	-0.077539	0.124170	-0.158943	-0.794720	0.347217
Aceptores de puente de hidrógeno	0.465097	0.025886	-0.057748	-0.050163	0.558059	0.681578
Área superficial	0.477690	-0.104920	0.141702	-0.187771	0.126004	-0.461829
Absorción intestinal en humano	-0.313721	-0.156327	0.110580	-0.920883	0.082146	0.095900
Eliminación total	-0.014130	0.809088	0.584081	-0.059754	0.019777	0.007897

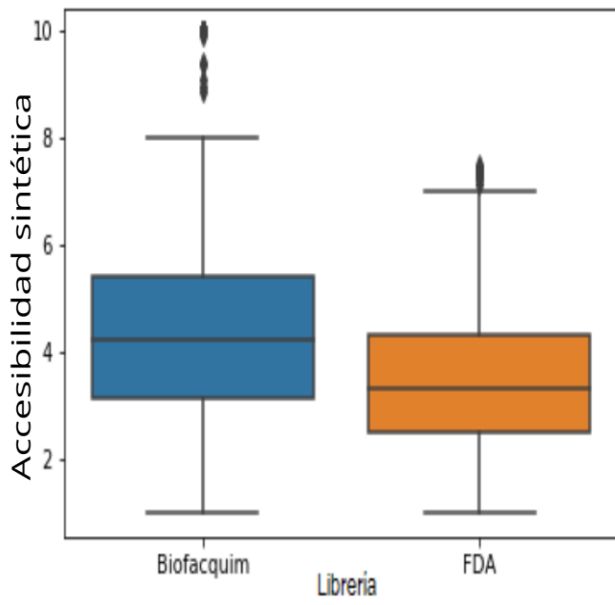
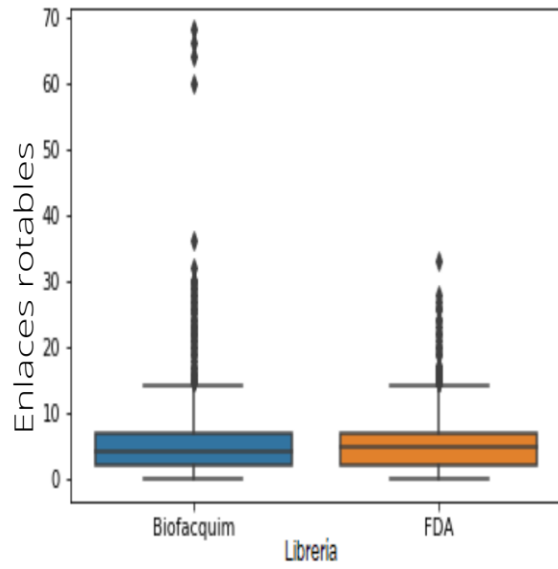
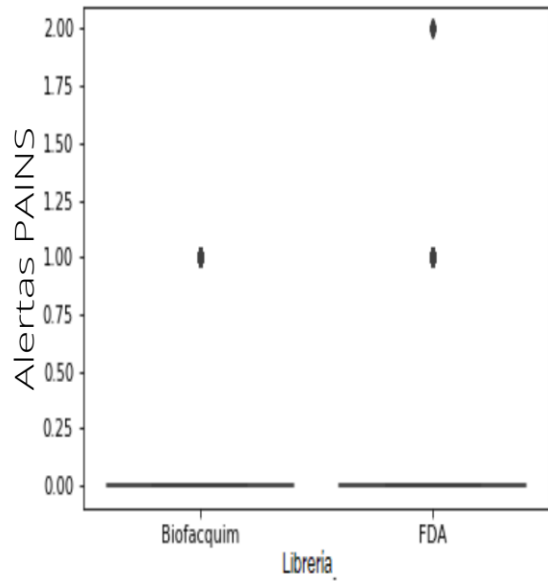
Apéndice V. *Boxplots* realizados en la eliminación de puntos atípicos.











Apéndice VI. Listado de compuestos filtrados con propiedades ADME/Tox similares a fármacos.

Número	Nombre del compuesto (BIOFACQUIM)
1	Lichexantona
2	Metil haematommate (Metiyl haematomate)
3	Lecanorino
4	Rubrofusarina B
5	Citrinina
6	12,13-epoxi-xantorrizol
7	p-ácido hidroxibenzóico
8	8-hidroxi-6-metil-9-oxo-9H-xanteno-1-ácido metil éster carboxílico
9	2-metilbut-(2Z)-ácido enóico-(9R, 10R)-10-hidroxi-8,8-dimetil-9,10-dihidro-2H,8H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipiran-2-ona-9-il éster
10	(2S,3R)-5-hidroxi-6,8,10-trimetoxi-2,3-dimetil-2,3-dihidro-4H-nafto[2,3-b]-piran-4-ona
11	<i>Herbarumin II</i>
12	Falcarindiol
13	3,4,9-trimetoxifenantreno-2,5-diol
14	3'-O-metilbatatasina III
15	Ostol
16	ácido 6-metoxi salicílico
17	Ácido caféico
18	Galato de metilo
19	Hofmeisterin II
20	8,9-Epoxi-10-acetoxitimil angelato
21	Epineoadenostilona
22	6-(2-a-metilbutanoiloxi)-9-oxo-1(10)-furano eremofileno
23	Neoadenostilona
24	6-acetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno

25	6-Acetoxiacetil-5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromeno
26	Caleina C
27	Óxido de cariofileno
28	Brevipólido J
29	Corimbiferona C
30	Brocaenol B
31	Confusarina
32	4-metoxi-alcohol bencílico
33	Eupalitina
34	Salvinina
35	Arglanina
36	Dolineona
37	(R)-7-hidroxi-3-((S)-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-3_4-dimetilisobenzofuran-1(3H)-ona
38	Clearanol C
39	Clearanol F
40	Clearanol G
41	(R)-3,4-dihidro-4,6,8-trihidroxi-4,5-dimetil-3-metileneisocromen-1-ona
42	Isosclerona
43	Retusina
44	Diosmetina
45	Acacetina
46	<i>Dihidrosporogen AO-1</i>
47	4R,5R-dihidroxi-3-metoxi-5-metilciclohexen-2-en-1-ona
48	4S,5S,6S-4-hidroxi-3-metoxi-5-metil-5,6-epoxiciclohex-2-en-1-ona
49	3S-(+)-8-metoxi-mellein
50	3S,4S-(+)-4-hidroximelleina
51	3S,4R-(+)-4-hidroximelleina

52	Metil arbutina
53	(4R,5S,6R)-6-Chloro-4,5-dihidroxi-3-metoxi-5-metilciclohex-2-enona
54	Santamarina
55	Brevipólido L
56	Brevipólido K
57	8-Cloroxilarinol A
58	<i>Xylarinol A</i>
59	<i>Massarigenins C</i>
60	Massarigenins B
61	<i>Xylarinol B</i>
62	Corimbiferona
63	Preussocromona C
64	<i>Minimoidiones B</i>
65	(2S,5S,8R,9R,10R,15S)-2-(O-b-D-glucopiranosil)neocleroda-15-metoxi-3,13-dieno-14,15;18,19-diólido
66	Pedalitina
67	Anastomosina
68	Escoparona
69	6-acetil-5-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-2H-cromeno
70	3,5-Dihidroxi-6,7,3',4'-tetrametoxiflavona

7.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Saldívar-González, F.; Prieto-Martínez, F. D.; Medina-Franco, J. L. Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos: Un Enfoque Computacional. *Educación Química* 2017, 28 (1), 51–58.
- 2.- Mohs, R. C.; Greig, N. H. Drug Discovery and Development: Role of Basic Biological Research. *Alzheimers Dement (N Y)* **2017**, 3 (4), 651–657.
- 3.- Rang & Dale's *Pharmacology* Barcelona, España. 6a ed. Elsevier España. 2008
- 4.- Hwang, T. J.; Carpenter, D.; Lauffenburger, J. C.; Wang, B.; Franklin, J. M.; Kesselheim, A. S. Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results. *JAMA Intern. Med.* **2016**, 176 (12), 1826–1833.
- 5.- Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 42717.
- 6.- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, 46 (1–3), 3–26.
- 7.- Terstappen, G. C.; Reggiani, A. In Silico Research in Drug Discovery. *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, 22 (1), 23–26.
- 8.- Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, 45 (12), 2615–2623.
- 9.- **Velázquez: Farmacología Básica y Clínica.** Lorenzo Fernández 2010
- 10.- Lagorce, D.; Douguet, D.; Miteva, M. A.; Villoutreix, B. O. Computational Analysis of Calculated Physicochemical and ADMET Properties of Protein-Protein Interaction Inhibitors. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 46277.
- 11.- Raies, A. B.; Bajic, V. B. In Silico Toxicology: Computational Methods for the Prediction of Chemical Toxicity. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2016**, 6 (2), 147–172.
- 12.- Bocci, G.; Carosati, E.; Vayer, P.; Arrault, A.; Lozano, S.; Cruciani, G. ADME-Space: A New Tool for Medicinal Chemists to Explore ADME Properties. *Sci. Rep.* **2017**, 7 (1), 6359.
- 13.- Shin, H. K.; Kang, Y.-M.; No, K. T. Predicting ADME Properties of Chemicals. In *Handbook of computational chemistry*; Leszczynski, J., Kaczmarek-Kedziera, A.,

Puzyn, T., G. Papadopoulos, M., Reis, H., K. Shukla, M., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2017; pp 2265–2301.

14.- Chung, T. D. Y.; Terry, D. B.; Smith, L. H. In Vitro and In Vivo Assessment of ADME and PK Properties During Lead Selection and Lead Optimization – Guidelines, Benchmarks and Rules of Thumb. In *Assay Guidance Manual*; Sittampalam, G. S., Coussens, N. P., Nelson, H., Arkin, M., Auld, D., Austin, C., Bejcek, B., Glicksman, M., Inglese, J., Iversen, P. W., et al., Eds.; Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences: Bethesda (MD), 2004.

15.- Issa, N. T.; Wathieu, H.; Ojo, A.; Byers, S. W.; Dakshanamurthy, S. Drug Metabolism in Preclinical Drug Development: A Survey of the Discovery Process, Toxicology, and Computational Tools. *Curr. Drug Metab.* **2017**, *18* (6), 556–565.

16.- Parasuraman, S. Toxicological Screening. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **2011**, *2* (2), 74–79.

17.- Secretaría de Salud. Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 2 ed. México; 2013.

18.- Clark, R. L.; Johnston, B. F.; Mackay, S. P.; Breslin, C. J.; Robertson, M. N.; Harvey, A. L. *Drug Discov. Today* 2010, *15*, 679–683.

19.- Alvarez-Ruiz E, Collis AJ, Dann AS, Forsbury AP, Reddy SJ, Vázquez Muniz MJ, Microbiological process. Patent. 2017.

20.- Mathur, S.; Hoskins, C. Drug Development: Lessons from Nature. *Biomed. Rep.* **2017**, *6* (6), 612–614.

21.- Thomford, N. E.; Senthebane, D. A.; Rowe, A.; Munro, D.; Seele, P.; Maroyi, A.; Dzobo, K. Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19* (6).

22.- 1 R. Fac. Quim. 2018, 01, 1-5 Métodos Computacionales: Un Nuevo Panorama para los Productos Naturales. Cedillo Martínez A.O., Medina-Franco JL.

23.- Nguyen-Vo, T.-H.; Le, T.; Pham, D.; Nguyen, T.; Le, P.; Nguyen, A.; Nguyen, T.; Nguyen, T.-N.; Nguyen, V.; Do, H.; et al. VIETHERB: A Database for Vietnamese Herbal Species. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59* (1), 1–9.

24.- Chen, Y.; Garcia de Lomana, M.; Friedrich, N.-O.; Kirchmair, J. Characterization of the Chemical Space of Known and Readily Obtainable Natural Products. *J. Chem. Inf. Model.* **2018**, *58* (8), 1518–1532.

- 25.- Pilon-Jiménez, B. A.; Saldívar-González, F. I.; Díaz-Eufracio, B. I.; Medina-Franco, J. L. BIOFACQUIM: A Mexican Compound Database of Natural Products. *Biomolecules* **2019**, *9* (1).
- 26.-Lohidakshan, K.; Rajan, M.; Ganesh, A.; Paul, M.; Jerin, J. Pass and Swiss ADME Collaborated in Silico Docking Approach to the Synthesis of Certain Pyrazoline Spacer Compounds for Dihydrofolate Reductase Inhibition and Antimalarial Activity. *Bangladesh J. Pharmacol.* **2018**, *13* (1), 23.
- 27.- Pires, D. E. V.; Blundell, T. L.; Ascher, D. B. PkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (9), 4066–4072.
- 28.-Banerjee, P.; Eckert, A. O.; Schrey, A. K.; Preissner, R. ProTox-II: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46* (W1), W257–W263.
- 29.- Schyman, P.; Liu, R.; Desai, V.; Wallqvist, A. Vnn Web Server for ADMET Predictions. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 889.
- 30.- Ji, C.; Svensson, F.; Zoufir, A.; Bender, A. EMolTox: Prediction of Molecular Toxicity with Confidence. *Bioinformatics* **2018**, *34* (14), 2508–2509.
- 31.- Cheng, F.; Li, W.; Zhou, Y.; Shen, J.; Wu, Z.; Liu, G.; Lee, P. W.; Tang, Y. AdmetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52* (11), 3099–3105.
- 32.- Guan, L.; Yang, H.; Cai, Y.; Sun, L.; Di, P.; Li, W.; Liu, G.; Tang, Y. ADMET-Score - a Comprehensive Scoring Function for Evaluation of Chemical Drug-Likeness. *Medchemcomm* **2019**, *10* (1), 148–157.
- 33.- Yang, H.; Sun, L.; Wang, Z.; Li, W.; Liu, G.; Tang, Y. Admetopt: A Web Server for ADMET Optimization in Drug Design via Scaffold Hopping. *J. Chem. Inf. Model.* **2018**, *58* (10), 2051–2056.
- 34.- Rudik, A. V.; Bezhentsev, V. M.; Dmitriev, A. V.; Druzhilovskiy, D. S.; Lagunin, A. A.; Filimonov, D. A.; Poroikov, V. V. Metatox: Web Application for Predicting Structure and Toxicity of Xenobiotics' Metabolites. *J. Chem. Inf. Model.* **2017**, *57* (4), 638–642.
- 35.- Sander, T.; Freyss, J.; von Korff, M.; Rufener, C. DataWarrior: An Open-Source Program for Chemistry Aware Data Visualization and Analysis. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55* (2), 460–473.
- 36.- Khan, M. F.; Verma, G.; Akhtar, W.; Shaquiquzaman, M.; Akhter, M.; Rizvi, M. A.; Alam, M. M. Pharmacophore Modeling, 3D-QSAR, Docking Study and ADME

Prediction of Acyl 1,3,4-Thiadiazole Amides and Sulfonamides as Antitubulin Agents. *Arabian Journal of Chemistry* **2016**.

37.- Hosen SMZ, Dash R, Khatun M, Akter R, Bhuiyan MHR, Karim MR, Mouri NJ, Ahmed F, Islam KS, Afrin S. In silico ADME/T and 3D QSAR analysis of KDR inhibitors. *J App Pharm Sci*, 2017; 7 (01): 120-128.

38.- Cruciani, G.; Pastor, M.; Guba, W. VolSurf: A New Tool for the Pharmacokinetic Optimization of Lead Compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, 11 Suppl 2, S29-39.

39.- Kuenemann, M. A.; Bourbon, L. M.; Labbé, C. M.; Villoutreix, B. O.; Sperandio, O. An Exploration of the 3D Chemical Space Has Highlighted a Specific Shape Profile for the Compounds Intended to Inhibit Protein-Protein Interactions. *BMC Bioinformatics* **2015**, 16 (Suppl 3), A5.

40.- Wood, D. J.; Carlsson, L.; Eklund, M.; Norinder, U.; Stålring, J. QSAR with Experimental and Predictive Distributions: An Information Theoretic Approach for Assessing Model Quality. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2013**, 27 (3), 203–219.

41.- Bhogal, N.; Grindon, C.; Combes, R.; Balls, M. Toxicity Testing: Creating a Revolution Based on New Technologies. *Trends Biotechnol.* **2005**, 23 (6), 299–307.

42.- Mavroudis, P. D.; Hermes, H. E.; Teutonico, D.; Preuss, T. G.; Schneckener, S. Development and Validation of a Physiology-Based Model for the Prediction of Pharmacokinetics/Toxicokinetics in Rabbits. *PLoS ONE* **2018**, 13 (3), e0194294.

43.- Chetty, M.; Cain, T.; Wedagedera, J.; Rostami-Hodjegan, A.; Jamei, M. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling within a Bayesian Framework to Identify Poor Metabolizers of Efavirenz (PM), Using a Test Dose of Efavirenz. *Front. Pharmacol.* **2018**, 9, 247.

44.- Cruciani, G.; Carosati, E.; De Boeck, B.; Ethirajulu, K.; Mackie, C.; Howe, T.; Vianello, R. MetaSite: Understanding Metabolism in Human Cytochromes from the Perspective of the Chemist. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (22), 6970–6979.

45.- Engel & Gasteiger. Applied Chemoinformatics: Achievements and Future Opportunities. WILEY-VCH Germany. ed. 2018.

46.- González-Medina, M.; Naveja, J. J.; Sánchez-Cruz, N.; Medina-Franco, J. L. Open Chemoinformatic Resources to Explore the Structure, Properties and Chemical Space of Molecules. *RSC Adv.* 2017, 7 (85), 54153–54163.

47.- Lagorce, D.; Douguet, D.; Miteva, M. A.; Villoutreix, B. O. Computational Analysis of Calculated Physicochemical and ADMET Properties of Protein-Protein Interaction Inhibitors. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 46277.

- 48.- Roy, A.; Nair, S.; Sen, N.; Soni, N.; Madhusudhan, M. S. In Silico Methods for Design of Biological Therapeutics. *Methods* **2017**, *131*, 33–65.
- 49.- Bruce, Peter. Practical Statistics for Data Scientists: 50 Essential Concepts. O'REILLY ed. 2017.
- 50.- Yan, A.; Wang, Z.; Cai, Z. Prediction of Human Intestinal Absorption by GA Feature Selection and Support Vector Machine Regression. *Int. J. Mol. Sci.* 2008, *9* (10), 1961–1976.
- 51.- Wang, N.-N.; Huang, C.; Dong, J.; Yao, Z.-J.; Zhu, M.-F.; Deng, Z.-K.; Lv, B.; Lu, A.-P.; Chen, A. F.; Cao, D.-S. Predicting Human Intestinal Absorption with Modified Random Forest Approach: A Comprehensive Evaluation of Molecular Representation, Unbalanced Data, and Applicability Domain Issues. *RSC Adv.* **2017**, *7* (31), 19007–19018.
- 52.- Radchenko, E. V.; Dyabina, A. S.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S. Prediction of Human Intestinal Absorption of Drug Compounds. *Russ. Chem. Bull.* 2016, *65* (2), 576–580.
- 53.- Issa, N. T.; Wathieu, H.; Ojo, A.; Byers, S. W.; Dakshanamurthy, S. Drug Metabolism in Preclinical Drug Development: A Survey of the Discovery Process, Toxicology, and Computational Tools. *Curr. Drug Metab.* **2017**, *18* (6), 556–565.
- 54.- Basheer, L.; Kerem, Z. Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2015**, *2015*, 854015.
- 55.- Thorn, C. F.; Aklillu, E.; Klein, T. E.; Altman, R. B. PharmGKB Summary: Very Important Pharmacogene Information for CYP1A2. *Pharmacogenet. Genomics* **2012**, *22* (1), 73–77.
- 56.- Petrović, J.; Pešić, V.; Lauschke, V. M. Frequencies of Clinically Important CYP2C19 and CYP2D6 Alleles Are Graded across Europe. *Eur. J. Hum. Genet.* **2019**.
- 57.- Zhou, B.; Song, Z.; Qian, M.; Li, L.; Gong, J.; Zou, S. Functional Polymorphisms in the CYP2C19 Gene Contribute to Digestive System Cancer Risk: Evidence from 11,042 Subjects. *PLoS ONE* **2013**, *8* (7), e66865.
- 58.- Ferguson, S. S.; LeCluyse, E. L.; Negishi, M.; Goldstein, J. A. Regulation of Human CYP2C9 by the Constitutive Androstane Receptor: Discovery of a New Distal Binding Site. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62* (3), 737–746.
- 59.- Daly, A. K.; Rettie, A. E.; Fowler, D. M.; Miners, J. O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J. Pers. Med.* **2017**, *8* (1).

- 60.- Del Tredici, A. L.; Malhotra, A.; Dedek, M.; Espin, F.; Roach, D.; Zhu, G.-D.; Volland, J.; Moreno, T. A. Frequency of CYP2D6 Alleles Including Structural Variants in the United States. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*, 305.
61. Lira-Ricárdez, J. and Pereda-Miranda, R. (2019) Reversal of multidrug resistance by amphiphilic morning glory resin glycosides in bacterial pathogens and human cancer cells. *Phytochemistry Reviews*, pp.1-19. doi.org/10.1007/s11101-019-09631-1
- 62.- Baell, J.B., 2016. Feeling nature's PAINS: natural products, natural product drugs, and pan assay interference compounds (PAINS). *Journal of natural products*, *79*(3), pp.616-628.
- 63.- Esquivel, B.; Bustos-Brito, C.; Sánchez-Castellanos, M.; Nieto-Camacho, A.; Ramírez-Apan, T.; Joseph-Nathan, P.; Quijano, L. Structure, Absolute Configuration, and Antiproliferative Activity of Abietane and Icetexane Diterpenoids from *Salvia Ballotiflora*. *Molecules* **2017**, *22* (10).
- 64.- Flores-Bocanegra, L.; González-Andrade, M.; Bye, R.; Linares, E.; Mata, R. α -Glucosidase Inhibitors from *Salvia Circinata*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (5), 1584–1593.
- 65.- Galúcio, J. M.; Monteiro, E. F.; de Jesus, D. A.; Costa, C. H.; Siqueira, R. C.; Santos, G. B. D.; Lameira, J.; Costa, K. S. da. In Silico Identification of Natural Products with Anticancer Activity Using a Chemo-Structural Database of Brazilian Biodiversity. *Comput. Biol. Chem.* **2019**, *83*, 107102.
- 66.- Rivero-Cruz, J. F.; Macías, M.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Mata, R. A New Phytotoxic Nonenolide from *Phoma Herbarum*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66* (4), 511–514.
- 67.- Escandón-Rivera, S.; Pérez-Vásquez, A.; Navarrete, A.; Hernández, M.; Linares, E.; Bye, R.; Mata, R. Anti-Hyperglycemic Activity of Major Compounds from *Calea Ternifolia*. *Molecules* **2017**, *22* (2).
- 68.- Baell, J. B.; Nissink, J. W. M. Seven Year Itch: Pan-Assay Interference Compounds (PAINS) in 2017-Utility and Limitations. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13* (1), 36–44.
- 69.- Suárez-Ortiz, G. A.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Fragoso-Serrano, M.; Pereda-Miranda, R. Complementarity of DFT Calculations, NMR Anisotropy, and ECD for the Configurational Analysis of Brevipolides K-O from *Hyptis Brevipes*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (1), 181–189.
- 70.- Morales-Sánchez, V.; Rivero-Cruz, I.; Laguna-Hernández, G.; Salazar-Chávez, G.; Mata, R. Chemical Composition, Potential Toxicity, and Quality Control Procedures

of the Crude Drug of *Cyrtopodium Macrobulbon*. *J. Ethnopharmacol.* **2014**, *154* (3), 790–797.

71.- Estrella-Parra, E. A.; Gomez-Verjan, J. C.; González-Sánchez, I.; Vázquez-Martínez, E. R.; Vergara-Castañeda, E.; Cerbón, M. A.; Alavez-Solano, D.; Reyes-Chilpa, R. Rotenone Isolated from *Pachyrhizus Erosus* Displays Cytotoxicity and Genotoxicity in K562 Cells. *Nat. Prod. Res.* **2014**, *28* (20), 1780–1785.

72.- Rivera-Chávez, J.; Figueroa, M.; González, M. del C.; Glenn, A. E.; Mata, R. α -Glucosidase Inhibitors from a *Xylaria Feejeensis* Associated with *Hintonia Latiflora*. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78* (4), 730–735.

73.- Verastegui-Omaña, B.; Rebollar-Ramos, D.; Pérez-Vásquez, A.; Martínez, A. L.; Madariaga-Mazón, A.; Flores-Bocanegra, L.; Mata, R. α -Glucosidase Inhibitors from *Malbranchea Flavorosea*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (1), 190–195.