

The background features a decorative border of green icons related to medicine and pharmacy. At the top left is a green square with a white cross. Next to it is a green six-pointed star with a white caduceus. To the right are a pair of green gloves, a green box with a white cloud-like shape, and a green document with a white cross. On the left side, there is a green plus sign, a green flask, and a green ambulance. On the right side, there is a green pill bottle, a green multi-well plate, and a rack of three test tubes. At the bottom, there is a green first aid kit, a green building with a white cross, and a rack of three test tubes.

Trabajo Práctico N°2

EVALUACIÓN IN SILICO DE PROPIEDADES ADMET Y FILTROS DE SELECCIÓN DE CANDIDATOS A FÁRMACO

Alumnos: Magalí Arazi (62568), Candela Fagnani (62635), Nicolás Falabella (62796),
Sofía Goldszer (62024), Camila Sanchez (62781) y Vicente Vleugels (63660)

Contenidos

01

Ejercicio 1

02

Ejercicio 2

03

Ejercicio 3

04

Ejercicio 4

05

Ejercicio 5

Ejercicio 1.a

Selección de compuestos:
Ingresar a PubChem. Utilizar la barra de búsqueda, para encontrar información de los siguientes compuesto: aspirin, paracetamol y caffeine. Obtener el "Canonical SMILES" del compuesto para los pasos anteriores

aspirin --> SMILES:

CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O

paracetamol --> SMILES:

CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)O

caffeine --> SMILES:

CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C

Ejercicio 1.b

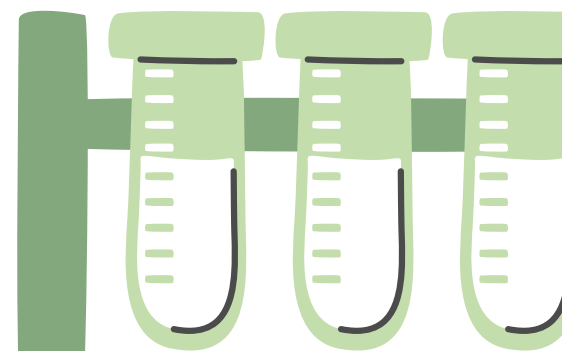
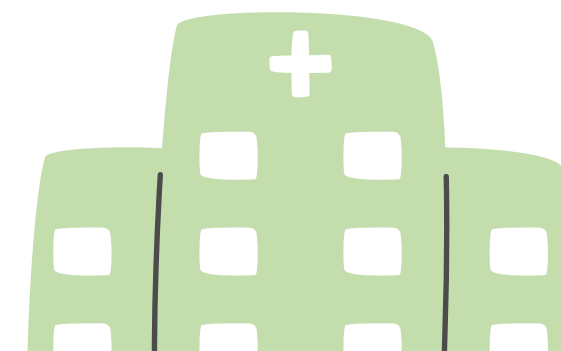
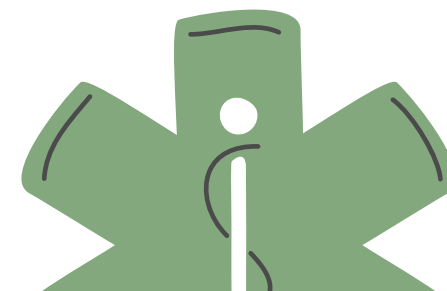
Seleccionar 3 fármacos conocidos y 2 experimentales utilizando las palabras clave: anticancer candidate, natural product, experimental drug.

FDA Approved:

- Teniposide
- Ecteinascidins
- Imatinib

FDA Not Approved:

- Luteolin-7-O-glucoside
- (10E)-9-oxo-10-octadecenoic acid



Ejercicio 2

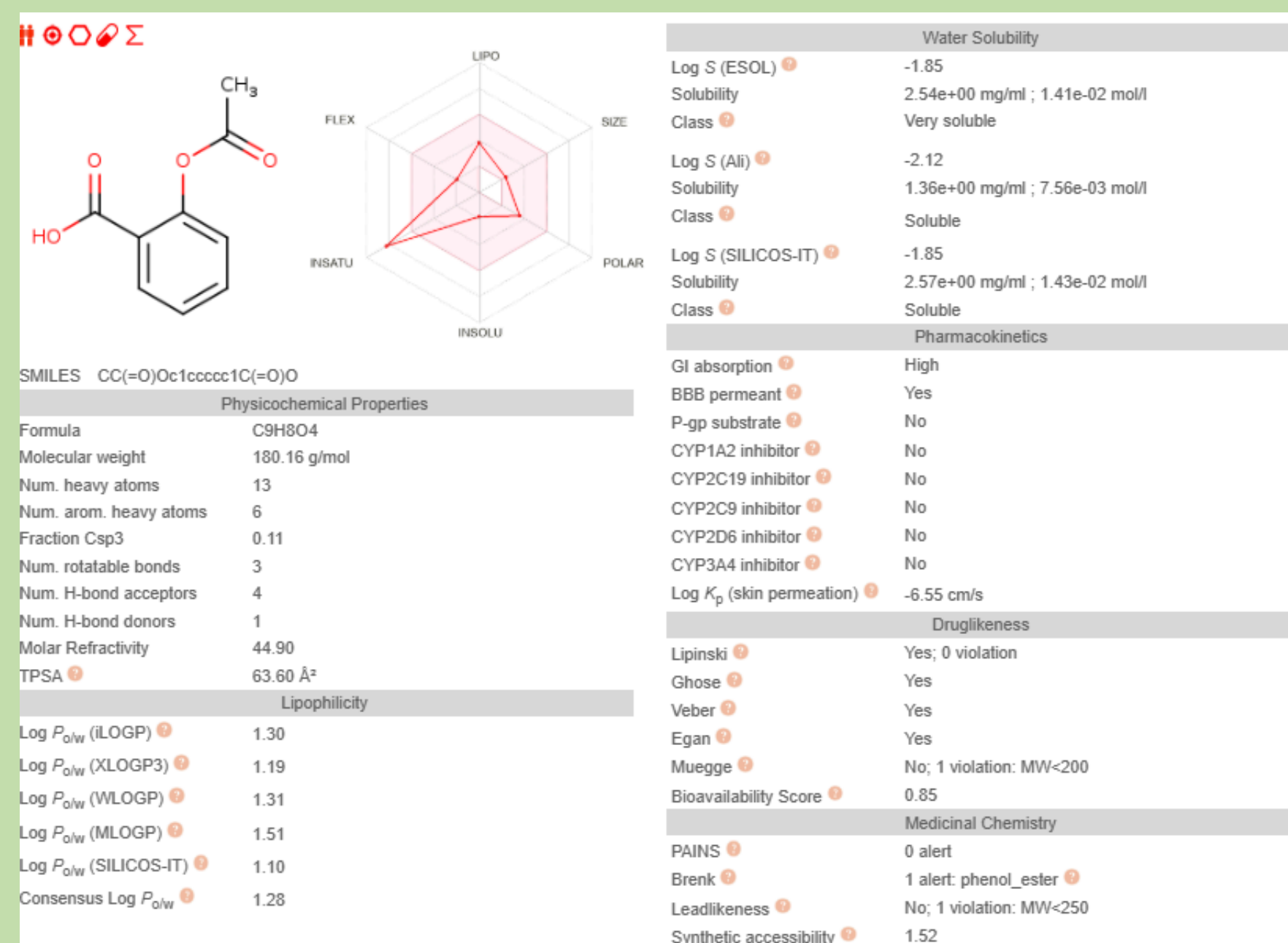
Realizar la predicción de propiedades fisicoquímicas de las moléculas obtenidas en el punto 1.a, mediante el uso de la herramienta SwissADME.

Utilizando los SMILES obtenidos en el punto anterior, obtener de ambos fármacos:

- Peso molecular
- LogP (índice de lipofilicidad)
- H-bond acceptors
- H-bond donors
- TPSA (Superficie polar)
- Rotatable bonds

Aspirin

- Peso molecular --> 180.16 g/mol
- LogP (índice de lipofilicidad) --> 1.30
- H-bond acceptors --> 4
- H-bond donors --> 1
- TPSA (Superficie polar) --> 63.60 Å²
- Rotatable bonds --> 3



Ejercicio 2

Realizar la predicción de propiedades fisicoquímicas de las moléculas obtenidas en el punto 1.a, mediante el uso de la herramienta SwissADME.

Utilizando los SMILES obtenidos en el punto anterior, obtener de ambos fármacos:

- Peso molecular
- LogP (índice de lipofilicidad)
- H-bond acceptors
- H-bond donors
- TPSA (Superficie polar)
- Rotatable bonds

Aspirin

- Peso molecular --> 180.16 g/mol
- LogP (índice de lipofilicidad) --> 1.30
- H-bond acceptors --> 4
- H-bond donors --> 1
- TPSA (Superficie polar) --> 63.60 Å²
- Rotatable bonds --> 3

Paracetamol

- Peso molecular --> 151.16 g/mol
- LogP (índice de lipofilicidad) --> 1.21
- H-bond acceptors --> 2
- H-bond donors --> 2
- TPSA (Superficie polar) --> 49.33 Å²
- Rotatable bonds --> 2

Caffeine

- Peso molecular --> 194.19 g/mol
- LogP (índice de lipofilicidad) --> 1.79
- H-bond acceptors --> 3
- H-bond donors --> 0
- TPSA (Superficie polar) --> 61.82 Å²
- Rotatable bonds --> 0

Ejercicio 3

Identificar subestructuras indeseables de los compuestos del punto 1.a y 1.b

molecula	subestructuras_indeseables
aspirin	
paracetamol	
caffeine	
teniposide	
ecteinascidin	mannich_A(296); 2 toxicidad
imatinib	
luteolin-7-O-glucoside	catechol_A(92)

Moléculas con subestructuras indeseables

- Ecteinasidin: Mannich_A(296); 2 toxicidad
- Luteolin-7-O-glucoside: Catechol_A(92)

Moléculas sin subestructuras indeseables

- Aspirina
- Paracetamol
- Cafeina
- Teniposide
- Imatinib

Ejercicio 4

Predicción de Toxicidad (ProTox-II)

- Aspirina
 - LD50: 250 mg/kg → Clase III (tóxica si se ingiere)
- Paracetamol
 - LD50: 338 mg/kg → Clase IV (nociva si se ingiere)
- Cafeína
 - LD50: 127 mg/kg → Clase III (tóxica si se ingiere)

¿Cuál de las moléculas seleccionadas muestra menor toxicidad según ProTox-II?

Teniendo en cuenta:

- Class I: fatal if swallowed ($LD50 \leq 5$)
- Class II: fatal if swallowed ($5 < LD50 \leq 50$)
- Class III: toxic if swallowed ($50 < LD50 \leq 300$)
- Class IV: harmful if swallowed ($300 < LD50 \leq 2000$)
- Class V: may be harmful if swallowed ($2000 < LD50 \leq 5000$)
- Class VI: non-toxic ($LD50 > 5000$)

LD50: dosis necesaria para causar la muerte en el 50% de la población de prueba → un valor más bajo significa una molécula más tóxica, porque basta con menos cantidad para producir el mismo efecto.

Por eso, la molécula menos tóxica es el paracetamol.

Ejercicio 4

● Aspirin

Hepatotoxicidad: 0.51
Carcinogenicidad: 0.86
Mutagenicidad: 0.97

● Paracetamol

Hepatotoxicidad: 0.74
Carcinogenicidad: 0.51
Mutagenicidad: 0.90

● Caffein

Hepatotoxicidad: 0.97
Carcinogenicidad: 0.93
Mutagenicidad: 0.94

Aunque la cafeína tiene mayor probabilidad de riesgos crónicos (hepato, muta, carcino), en términos de toxicidad el Paracetamol es el menos tóxico.

Riesgos Específicos
Probabilidades de efectos adversos

Ejercicio 5

Construir una ficha técnica de cada compuesto que considere las respuestas a las siguientes preguntas: ¿Qué compuestos cumplen mejor con los filtros de Lipinski y Veber?

¿Aparecieron moléculas con alertas PAINS? ¿Cuál es su toxicidad?

Ficha Técnica

Nombre	Lipinski	Veber	Pains	Toxicidad
Aspirin	Si	Si	No	Clase 3 (tóxica si se ingiere)
Paracetamol	Si	Si	No	Clase 4 (Nocivo por ingestión)
Caffeine	Si	Si	No	Clase 3 (tóxica si se ingiere)



**¡MUCHAS
GRACIAS!**