

The background features a decorative border of green medical icons. At the top left is a green square with a white cross. Next to it is a green caduceus. To the right are a pair of green gloves, a green container with white pills, and a green document with a cross. On the left side, there is a green arm holding a cross, a green flask, and a green ambulance. At the bottom, there is a green first aid kit, a green building with a cross, and three green 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

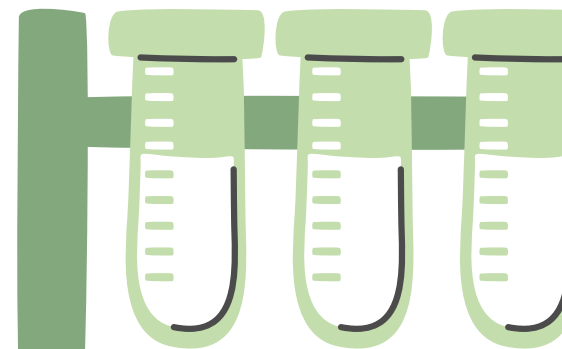
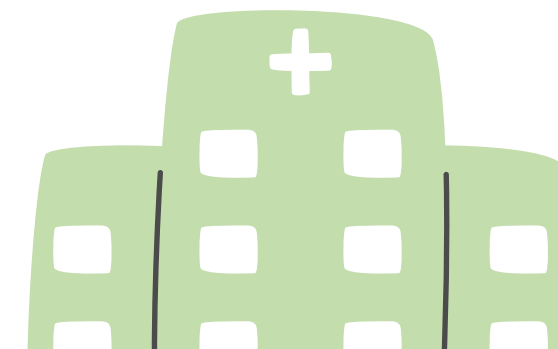
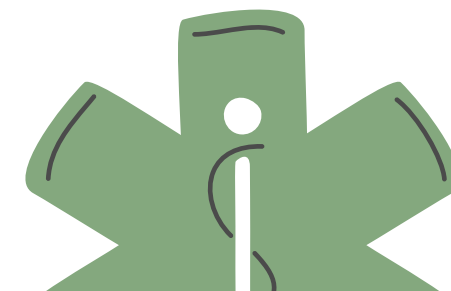
Seleccionar 3 fármacos conocidos y 2 experimentales utilizando las palabras clave: anticancer candidate, natural product, experimental drug.

FDA Approved:

- Teniposide
- Ecteinascidins
- Imatinib

FDA Approved:

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



Ejercicio 2

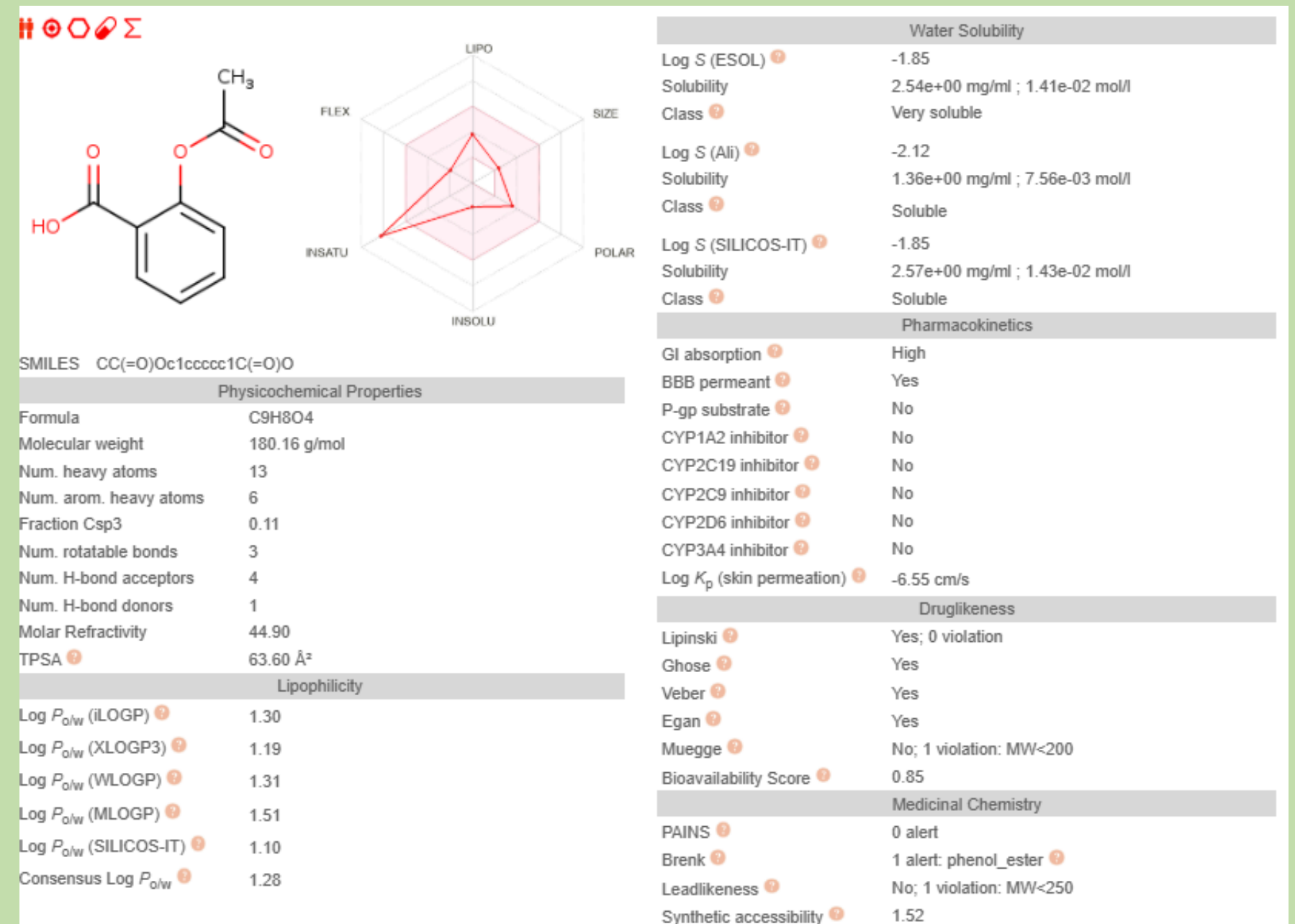
Realizar la predicción de propiedades fisicoquímicas de las moléculas obtenidas en el punto 1.a, mediante el uso de la herramienta SwissADME.

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

- Ecteinascidin: 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

Clase VI

No es tóxico
 $LD > 5000$

Clase V

Muy peligroso si se traga
 $2000 \leq LD50 \leq 5000$

Clase IV

Peligroso si se traga
 $300 \leq LD50 \leq 2000$

Ejercicio 5: Toxicidad según ProTox - II

Clase I

Fatal si se traga
 $LD50 \leq 5$

Clase II

Fatal si se traga
 $5 \leq LD50 \leq 50$

Clase III

Tóxico si se traga
 $50 \leq LD50 \leq 300$

Ejercicio 6

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!**