

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO



GRADO EN FARMACIA

Bases de datos on line en los estudios de preformulación

AUTOR: Ángel Manuel Rodríguez Suárez

TUTOR: Dr. Don Matías Antonio Llabrés Martínez

ÁREA DE CONOCIMIENTO: Tecnología farmacéutica

FACULTAD: Ciencias de la Salud – Sección Farmacia

ÍNDICE



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

ABSTRACT	3
1.- INTRODUCCIÓN	3
2.- OBJETIVO	4
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	4
4.- RESULTADOS.....	4
4.1.- Absorción Gastrointestinal	5
4.2.- El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	7
4.3.- Bioequivalencia	8
4.4.- Relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR)	9
4.5.- Bases de datos on line	10
4.5.1.- Pubchem.....	10
4.5.2.- SwissADME.....	11
5.- CONCLUSIÓN.....	13
BIBLIOGRAFÍA	14
ANEXO.....	16



ABSTRACT

Every drug has intrinsic chemical and physical properties which have been considered before the development of pharmaceutical ingredients in the fabrication of a dosage form. The objective of Preformulation study is to develop the stable, effective and safe dosage form by establishing a kinetic rate profile, a compatibility with the other ingredients and by determining the physicochemical parameters of the new drug substance. Among these properties, the Biopharmaceutics Classification System plays an important role in Preformulation study. The online databases are a web tools that gives free access to a pool of fast yet predictive models to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of a medicament. Computer models have been fostered as a valid alternative to experimental procedures for prediction of ADME, especially at initial steps. Specialists or not in cheminformatics or computational chemistry can predict rapidly key parameters to support discovery endeavours, optimize economic resources and decrease the time spent in the Preformulation of drug substances.

1.- INTRODUCCIÓN

El desarrollo de fármacos que aplica la Química Farmacéutica y que investiga la industria para la síntesis de nuevas moléculas son los estudios de Preformulación que, conociendo la estructura, algunas de sus propiedades y su actividad, se ponen en relación en este trabajo apoyándonos en las bases de datos *on line* que nos ofrecen otro punto de vista y elevan estos estudios a un nivel en el que se puedan prever como van a reaccionar en teoría los compuestos haciéndolos más seguros y eficaces.

El Sistema de Clasificación Farmacéutica (CBS) es una herramienta científica para distribuir sustancias según su capacidad de disolución, su solubilidad y su permeabilidad intestinal.

La absorción gastrointestinal (GI) y los estudios de bioequivalencia son los pilares de estas bases de datos *on line*, y por las que principalmente se normalizan los cálculos, junto con propiedades de los compuestos químicos como son:

- Propiedades fisicoquímicas:
 - Como son el peso molecular y el área superficial polar, por ejemplo, se tienen en cuenta para el desarrollo y la valoración de si la sustancia estudiada entra en el rango estipulado para ser apto atravesando la barrera biológica.
- Descriptores moleculares:
 - Descriptores de efectos hidrófobos: Como el coeficiente de reparto o de partición o/w , una razón de las concentraciones de una sustancia entre dos fases en equilibrio.
 - Descriptores de efectos electrónicos: Estos efectos son estudiados mediante la ecuación de Hammett.
 - Descriptores de propiedades topológicas.



- Descriptores de propiedades estructurales: presencia de subestructuras o grupos funcionales y su frecuencia en presencia.
- Descriptores de propiedades electrónicas: constante de ionización y momento dipolar a partir de cálculos de orbitales.
- Descriptores de propiedades geométricas a partir de cálculos de superficies.

El conocimiento de estos datos cuantificables e introducidos en las bases de datos web accesibles de manera gratuita a toda la comunidad que le sea de interés nos refleja en teoría como pueden reaccionar los nuevos productos a estudio.

2.- OBJETIVO

El objetivo del trabajo es revisar y analizar la bibliografía que trata la biodisponibilidad y bioequivalencia de fármacos y como se puede aplicar estas propiedades utilizando las bases de datos *on line* existentes para los estudios de preformulación.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

Las fuentes utilizadas en la elaboración del presente trabajo han sido principalmente fuentes secundarias, es decir, buscadores científicos y/o páginas webs tales como NCBI, Uniprot, PubMed, etc. Así mismo, se han consultado bases de datos *on line* para la recopilación de la información y los cálculos, como son SwissADME, PubChem, DrugBank, ChemBank, entre otras. Gran parte de las referencias bibliográficas y sobre todo las bases de datos están en lengua inglesa y también se han consultado algunos artículos en castellano.

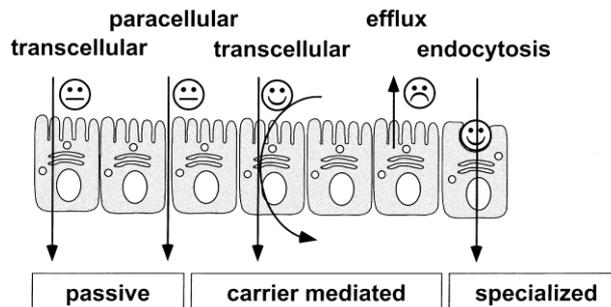
4.- RESULTADOS

La Preformulación se fundamenta en la utilización de los principios biofarmacéuticos y los parámetros fisicoquímicos de un fármaco con el objetivo de diseñar un compuesto óptimo en su relación estructura-actividad. El primer paso que debemos estudiar es la absorción de fármacos, que depende de las propiedades fisicoquímicas, la forma farmacéutica y su formulación, pero también de la fisiología del organismo.



4.1.- Absorción Gastrointestinal

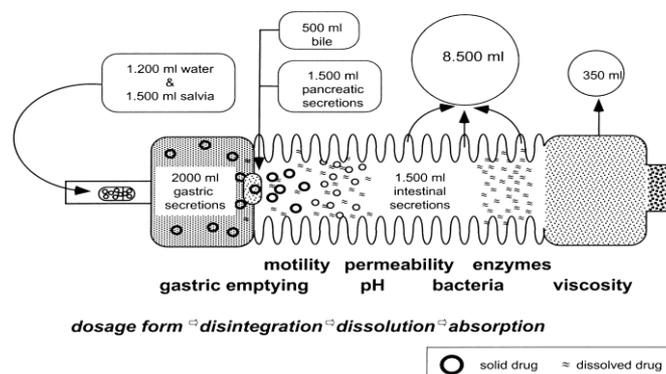
El paso a través de la barrera gastrointestinal puede ser mediante difusión pasiva, difusión facilitada, transporte activo o pinocitosis. En algunas ocasiones se sitúan receptores proteicos selectivos de fármacos en la matriz de la barrera que hacen el paso a través de la membrana lipídica más sencillo.



Transporte a través de la membrana GI. El transporte a través de la barrera del enterocito puede estar dividido generalmente entre activo, pasivo y transporte especializado; y paracelular o transcelular.

Cualquiera que sea la vía de administración los fármacos deben disolverse y disgregarse salvo en caso de la administración IV. El fármaco debe atravesar varias barreras para alcanzar la circulación sistémica y estas barreras actúan como tal e inhiben el paso de algunos fármacos. Principalmente la membrana celular se basa en una bicapa lipídica cuya permeabilidad está limitada. La permeabilidad y la solubilidad de los fármacos es fundamental en el tracto gastrointestinal ya que un alto porcentaje son administrados por vía oral. Principalmente la capacidad de disociación del fármaco para una dosis determinada en el tracto GI se debe considerar sobre todo en los que son de baja solubilidad (Clase II y Clase IV) que además se ven influenciados por factores fisiológicos como son el pH, el volumen de jugo gástrico, el tiempo de tránsito intestinal, y otros, como el ya sabido de los ácidos biliares, que pueden incrementar la solubilidad de sustancias lipofílicas, y que los alimentos causan un importante impacto adicional sobre la solubilidad y la absorción de fármacos.

Gastrointestinal transit



Factores influyentes en la absorción GI. Para fármacos de solubilidad baja el volumen de jugo intestinal es importante en el cálculo de la dosis única teórica disuelta en el lumen intestinal. Otros factores que influyen en la farmacocinética como son el vaciado gástrico, la motilidad, los cambios de pH, permeabilidad, la actividad enzimática y bacteriana, y la viscosidad en el lumen serán especialmente importantes si la dosis administrada no es disuelta ni se absorbe durante el paso por el intestino.

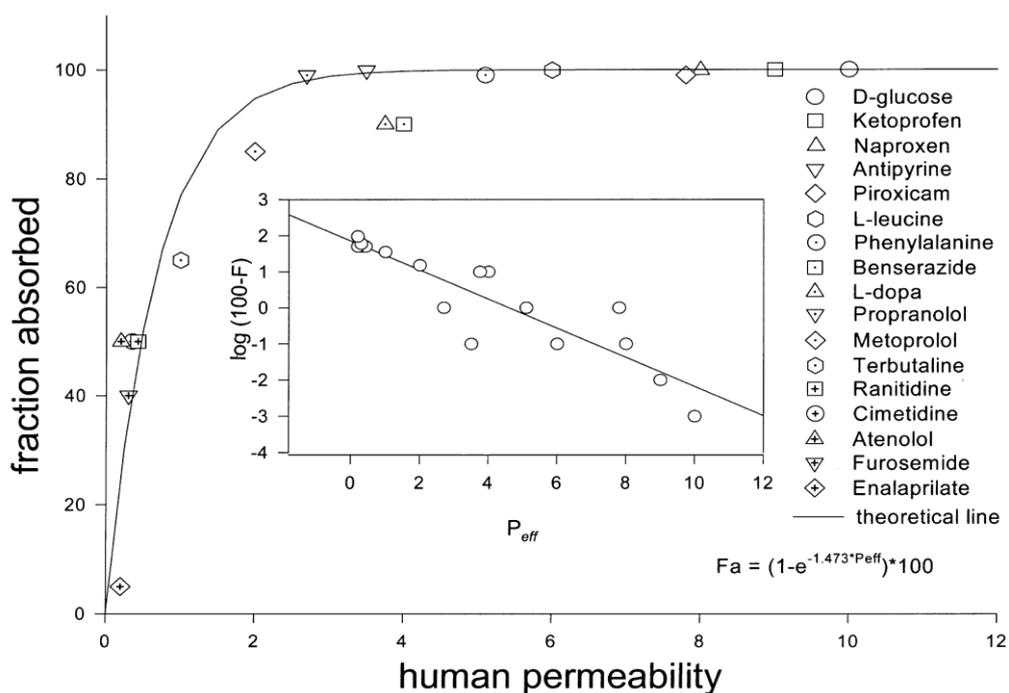


La disolución en el tracto GI y la permeabilidad en la membrana son parámetros clave en la absorción y van a determinar el porcentaje de dosis absorbida que representa el límite máximo de la cantidad de fármaco que llega a circulación sistémica.

El paso del fármaco a través de la mucosa lo podemos conocer gracias a la Primera Ley de Fick's que se escribe de la siguiente manera:

$$J_W = P_W \times C_W = \frac{dM}{dt} \times \frac{1}{A}$$

donde J_W es el transporte de la masa a través del enterocito, P_W es la permeabilidad efectiva, C_W es la concentración del fármaco en la membrana y A es el área de superficie. Esto nos indica que tanto la permeabilidad como la solubilidad son fundamentales para el transporte de la masa a través de la membrana y nos lleva a ver la relación entre la propia absorción y el CBS.



Relación entre la permeabilidad efectiva y la fracción de dosis absorbida. Destacan compuestos como la glucosa y el ketoprofeno que tienen una alta permeabilidad y se absorben en alto porcentaje, propranolol y metoprolol que se absorben el alto porcentaje y pese a ser clasificados de alta permeabilidad reflejan una baja permeabilidad efectiva, y el atenolol y la furosemida que clasificados de baja permeabilidad (Clase IV) su fracción absorbida es baja.



4.2.- El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

La base de los estudios *in vivo* de los medicamentos viene fundamentada por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (CBS por sus siglas en inglés). El CBS publicado por Gordon Amidon y cols. en 1995 se basa en un sólido fundamento que clasifica los fármacos en base a sus parámetros de permeabilidad y solubilidad en cuatro clases que son las siguientes:

- Clase I: Alta Solubilidad y Alta Permeabilidad
- Clase II Baja Solubilidad y Alta Permeabilidad
- Clase III: Alta Solubilidad y Baja Permeabilidad
- Clase IV: Baja Solubilidad y Baja Permeabilidad

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) en algunas circunstancias, nos deja ver que las demostraciones *in vivo* de biodisponibilidad y bioequivalencia no son necesarias para sustancias que se encuentren en la Clase I y en la Clase III, siempre y cuando los excipientes utilizados en la forma farmacéutica no modifiquen significativamente la absorción de la/s sustancia/s activa/s. El CBS se puede usar para dar un enfoque justificado en las bioexenciones para fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad (Clase I) y también los de alta solubilidad y baja permeabilidad (Clase III) en formas de administración oral y liberación inmediata de las cuales se observa una rápida o muy rápida disolución *in vitro* usando los métodos recomendados por la EMA.

Solubilidad:

Una sustancia se considera altamente soluble cuando la mayor parte de su principio activo se disuelve en 250 ml o menos de medio acuoso dentro de un rango de pH entre 1 – 6.8 a $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Permeabilidad:

El cálculo de la permeabilidad de una sustancia se basa indirectamente en el grado de absorción (fracción de dosis absorbida, no de la biodisponibilidad sistémica) en humanos, y directamente en la medición de la cantidad de sustancia capaz de atravesar la membrana intestinal del organismo. Una sustancia por lo tanto se considera candidato a tener una alta permeabilidad cuando la biodisponibilidad o el grado de absorción determinado sea el 85 por ciento o más de la dosis administrada en base a la determinación del balance de masa o en comparación con la misma dosis administrada vía intravenosa.

Disolución:

Un fármaco de liberación inmediata se considera que se disuelve con rapidez cuando el 85 por ciento o más de la cantidad administrada de principio activo se disuelva en un periodo de 30 minutos, usando los métodos encontrados en la farmacopea europea. También se consideran fármacos de disolución ultrarrápida los que lo hacen en un periodo de 15 minutos usando las mismas condiciones contempladas en la farmacopea europea.

Estos parámetros están relacionados con el proceso de absorción de fármacos que es de vital importancia para establecer correlaciones *in vivo-in vitro* (IVIVC) que permitan sustituir los estudios en humanos por ensayos *in vitro*.



Tabla de expectativas IVIVC de fármacos basados en el CBS:

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	IVIVC
I	Alta	Alta	Correlacionado si la disolución del fármaco es más lenta que el vaciado gástrico, si no es así está limitada o no correlacionada.
II	Baja	Alta	IVIVC esperada si la capacidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la <i>in vivo</i> , a no ser que la dosis sea demasiado alta.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es la que limita o no IVIVC siempre que haya una correcta disolución.
IV	Baja	Baja	Limitada o no se espera IVIVC.

Esto se aplica en la demostración de bioequivalencia en medicamentos por lo que se puede llevar a cabo una extensión al ámbito de los estudios de preformulación. Algunos medicamentos estudiados son modelos sugeridos para clasificarlos por su permeabilidad y su manera de atravesar la barrera GI.

Tabla de modelos sugeridos de fármacos para clasificar su permeabilidad:

Fármaco	Permeabilidad	Comentario
Atenolol	Baja	Proceso paracelular
Cafeína	Alta	Transmembrana
Carbamazepina	Alta	Transmembrana
Hidroclorotiazida	Baja	Clase IV
Furosemida	Baja	Clase IV
Ketoprofeno	Alta	Transmembrana
Manitol	Alta saturable	Transportador activo
Metoprolol	Alta	Proceso estándar
Propranolol	Alta	Transmembrana
Ranitidina	Baja	Proceso estándar
Teofilina	Alta	Transmembrana
Verapamilo	Alta	Candidato a proceso de expulsión por caracterización de la glicoproteína P en sistemas <i>in vitro</i>

4.3.- Bioequivalencia

Una sustancia es bioequivalente cuando logra acceder a circulación sistémica de forma similar al compuesto que se le compara, logrando llegar a la misma concentración en sangre, por lo que es igualmente biodisponible y en consecuencia tiene la misma eficacia y seguridad. Los estudios de bioequivalencia



permiten afirmar si un medicamento genérico es intercambiable con el producto autorizado para su comercialización ya que se ha demostrado la eficacia y seguridad en base a ensayos clínicos. Algunos medicamentos utilizan como base el CBS que permite un reemplazo por la bioequivalencia *in vitro* permitiendo una bioexención de la bioequivalencia *in vivo* que debe realizarse en humanos. Los estudios de bioequivalencia *in vitro* están constituidos por estudios comparativos de solubilidad de medicamentos, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas según la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Para fármacos altamente solubles, y altamente permeables que son los situados en la Clase I del SCB, la bioequivalencia *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada y considerada como criterio necesario y suficiente para comparar el medicamento comercializado y el genérico. El uso de estas técnicas ha permitido no exigir bioequivalencia *in vivo* para un número importante de medicamentos.

4.4.- Relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR)

La relación de todos los términos mencionados confluyen en el área del desarrollo de nuevos fármacos donde se han aplicado herramientas de cálculo informático y se han establecido nuevas disciplinas en el entorno de la Química Farmacéutica. Una de ellas es la metodología que relaciona numéricamente estructuras químicas con sus actividades biológicas (QSAR). QSAR reúne un conjunto de técnicas de cálculo informático relacionadas con el diseño y visualización espacial virtual de moléculas, cálculo de propiedades fisicoquímicas moleculares (descriptores), bioinformática y estadística. Todo esto con el fin de hacer una predicción de la actividad biológica que permita el diseño teórico de posibles nuevos fármacos, evitando pasar por el proceso de prueba y error de síntesis orgánica.

Al ser una ciencia que existe sólo en un entorno virtual, desmaterializando las necesidades de infraestructuras, como personal de laboratorio, instrumentos y materiales químicos, con enfoque en las relaciones estructura-actividad, el diseño de candidatos a nuevos fármacos es mucho más económico y rápido.

Para llevar a cabo un estudio de tipo QSAR se necesitan básicamente tres tipos de información:

- Estructura molecular de diferentes compuestos que tengan un mismo mecanismo de acción (farmacodinamia).
- Datos de actividad biológica de cada uno de los ligandos incluidos en el estudio.
- Propiedades fisicoquímicas (descriptores numéricos).

Los descriptores son propiedades fisicoquímicas que se calculan a partir de una estructura virtual 3D por métodos de cálculo informático, por lo que son un reflejo cuantitativo o describen numéricamente a cada una de las moléculas. Así algunos descriptores son bastante globales describiendo toda la molécula y por ende son muy simples (como el peso molecular) y otros pueden resultar muy complejos (como la variabilidad topológica, distribución de carga eléctrica, superficie polar, etc.).



Las ventajas de QSAR son el bajo costo (programas informáticos gratuitos, información accesible en bases de datos *on line*, no se utilizan materiales ni reactivos químicos, etc.), el uso de interfaces que facilitan el manejo y diseño, además de que la construcción de las moléculas y el cálculo de descriptores pueden ser sumamente rápidos. Sus desventajas son la familiarización con metodologías de cálculo informático (diferentes sistemas operativos e interfaces gráficas, manejo de bases de datos) y los diferentes sistemas de normalización.

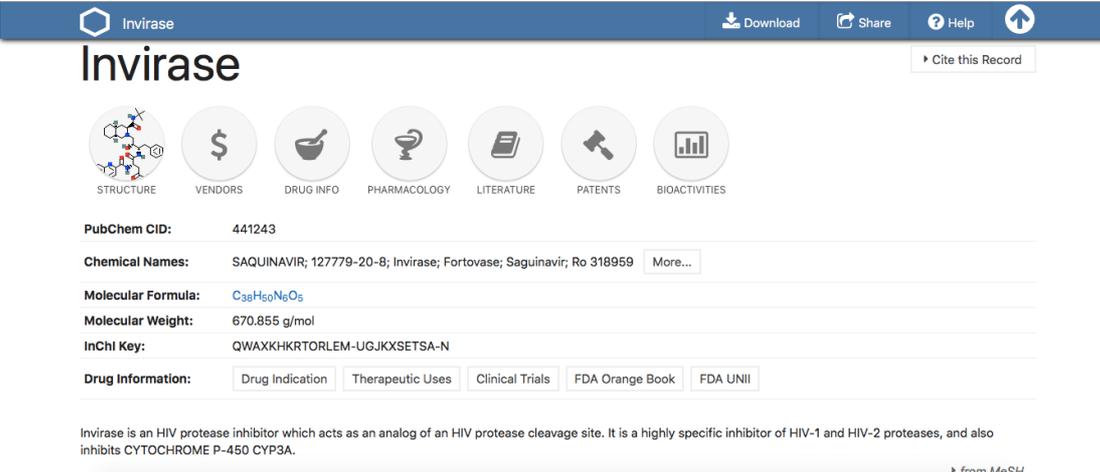
Tres fármacos que se atribuyen al uso de la metodología QSAR son:

Compuesto	Nombre Comercial (Compañía farmacéutica)	Uso	Método Cálculo Informático
Norfloxacinó	NOROXIN® (Kyorin Pharmaceutical)	Antibacteriano	QSAR
Captopril	CAPOTENA® (Squibb)	Antihipertensivo	QSAR
Losartan	COZAAR® (DuPont (BMS) Merck)	Antihipertensivo	Modelado molecular y QSAR

4.5.- Bases de datos on line

4.5.1.- Pubchem

Esta web posee gran material de trabajo con el cual hemos elaborado la tabla en el Anexo y nos ofrece datos de la estructura, vendedores, información del compuesto, farmacología, literatura, patentes y bioactividad. Algunas curiosidades que posee la página es la amplia versatilidad con la que podemos manejar los datos que van desde ver la estructura animada en 3D descargarla y trabajar sobre ella, hasta la fórmula farmacéutica en la que se presenta y quién nos la puede suministrar además de la toxicidad del elemento y datos de publicaciones sobre él, todo ellos con sus referencias adjuntas.



Invirase

PubChem CID: 441243

Chemical Names: SAQUINAVIR; 127779-20-8; Invirase; Fortovase; Saguinavir; Ro 318959 More...

Molecular Formula: $C_{38}H_{60}N_6O_5$

Molecular Weight: 670.855 g/mol

InChi Key: QWAXKHRTORLEM-UGJKXSETSA-N

Drug Information: Drug Indication Therapeutic Uses Clinical Trials FDA Orange Book FDA UNII

Invirase is an HIV protease inhibitor which acts as an analog of an HIV protease cleavage site. It is a highly specific inhibitor of HIV-1 and HIV-2 proteases, and also inhibits CYTOCHROME P-450 CYP3A.

from MeSH

Página principal PubChem.



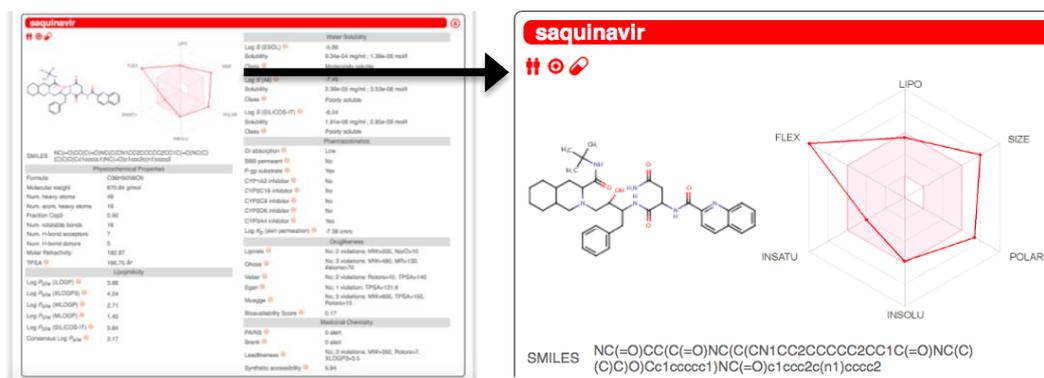
4.5.2.- SwissADME

Esta herramienta de acceso libre y gratuita evalúa de manera teórica las propiedades farmacocinéticas, las similitudes entre fármacos y la química que tienen los medicamentos hermanos para moléculas pequeñas (< 800 g/mol) y es capaz de procesar el cálculo y generar hasta 50 descriptores moleculares y fisicoquímicos por molécula. Estas estructuras deben presentar una alta actividad biológica junto con una baja toxicidad por lo que es de vital importancia los parámetros ADME (absorción, distribución, metabolización y eliminación) y que se pueden conseguir desarrollar por separado con métodos adecuados. Se ha demostrado que la estimación temprana de ADME en la fase de desarrollo de un fármaco disminuye considerablemente el porcentaje de fallo farmacocinético en la fase clínica. Los modelos de cálculo informático son un método válido alternativo a los procedimientos experimentales en la predicción del ADME, especialmente en fases iniciales.



Página principal de SwissADME. El cuadro de la izquierda nos permite dibujar la molécula y en el de la derecha introducir el código SMILE.

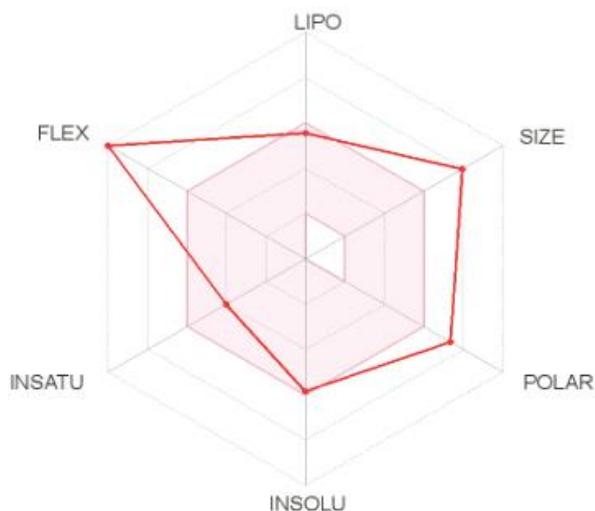
Al introducir el código SMILE (también existe la opción de dibujar la estructura) extraído de una base de datos (nosotros hemos utilizado PubChem), SwissADME nos expone unos cálculos teóricos dentro de un radar de biodisponibilidad.



Estructura bidimensional, código SMILE y radar de biodisponibilidad ampliado desde la página de datos de SwissADME.



Este radar está acompañado por la estructura en dos dimensiones y el código SMILE, e incluye seis propiedades fisicoquímicas que son: Lipofilia, tamaño, polaridad, flexibilidad, solubilidad y saturación.



El radar de biodisponibilidad nos predice el comportamiento teórico de una molécula en el organismo. La zona coloreada de rosa es el rango óptimo en el que se pueden presentar las propiedades. Lipofilia: XLOGP3 [-0.7 , +5.0], tamaño [150 , 500] (g/mol), polaridad (TPSA) [20 , 130] Å², solubilidad (log S) < 6, saturación (carbonos en hibridación sp³) > 0.25, y flexibilidad < 9 enlaces con rotación.

En la misma pantalla nos deja ver las propiedades fisicoquímicas como son el peso molecular (g/mol), la fórmula química y el área de superficie polar entre otras, también la lipofilia, donde el clásico descriptor es el coeficiente de partición entre octanol y agua ($\log P_{O/W}$), la solubilidad en agua, propiedades farmacocinéticas, como la metabolización por el CYP450, la similitud cualitativa de biodisponibilidad con otros compuestos conocidos y la química médica.

4.5.2.1.- Boiled-egg (Huevo frito)

SwissADME nos permite visualizar una gráfica en donde se pueden reunir diferentes compuestos y que nos predice la absorción pasiva GI humana y la permeabilidad hacia la barrera hematoencefálica (BHE) en base a dos propiedades fisicoquímicas como son el coeficiente de reparto (WLOGP) y el área de superficie polar (TPSA).



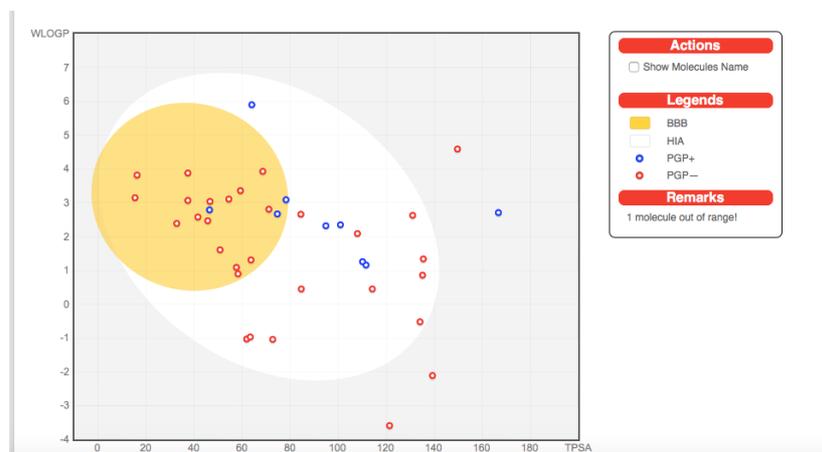


Imagen Boiled-egg de los datos de la tabla del Anexo. La zona blanca nos indica una alta probabilidad de absorción pasiva GI y la zona amarilla nos indica una alta probabilidad de paso a través de la BHE. Cada compuesto que hemos introducido es un círculo y los coloreados en azul nos indican que pueden ser objeto activo de eflujo por las glicoproteínas P (PGP+) en la membrana GI, en cambio los coloreados en rojo indican que no son sustratos de estas glicoproteínas P (PGP-) por lo que no se predice su eflujo.

Los datos introducidos en SwissADME están recogidos en la tabla del Anexo y como curiosidad vemos que algunos medicamentos ya en el mercado se sitúan fuera de estos límites. El *Verapamilo HCl* marcado con un punto azul, posee un valor WLOGP aproximado de 6 y de 60 en TPSA y según la representación puede ser objeto de eflujo por las PGP y tiene absorción intestinal óptima, por el contrario, el *Manitol* presenta un valor aproximado de -3.5 en XLOGP y de 120 en TPSA que lo hace situarse fuera de los valores óptimos de absorción tanto para la BHE como GI. A pesar de estas y otras muchas peculiaridades, tanto en fármacos como en medicamentos ya en el mercado, estos valores teóricos resultantes son útiles para modificar las propiedades fisicoquímicas o la forma farmacéutica y, con su administración, hacer que el principio activo llegue al lugar de acción y tenga el efecto deseado.

5.- CONCLUSIÓN

Si aplicamos según la EMA las bioexenciones del CBS para formas sólidas de administración oral, además de recopilar los datos adecuados proporcionados para las estructuras químicas de los principios activos que sirven para preparar productos farmacéuticos podemos reconducir los ensayos *in vitro* como herramienta en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos previendo el comportamiento de las nuevas estructuras sintetizables a través de páginas webs y sus bases de datos *on line*, y se optimizará el tiempo y el factor económico en la preformulación por lo que se hará más diligente el diseño de nuevos candidatos a entrar en el mercado.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- PubChem [base de datos en Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2004 - [consultado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#>
- 2.- SwissADME [base de datos en Internet]. Lausanne: Swiss Institute of Bioinformatics; 2004 – [consultado 26 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.swissadme.ch>
- 3.- Macheras P, Karalis V. A non-binary biopharmaceutical classification of drugs: The ABΓ system. *Int J Pharm* [Internet] 2014 [consultado 12 de febrero de 2019]; 464 (1-2): p.85-90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517314000325?via%3Dihub>
- 4.- ICH guideline M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers. EMA [Internet] 6 August 2018 [consultado 18 de febrero de 2019]; 493213: p.1-17. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-2b-first-version_en.pdf
- 5.- Löbenberg R, Amidon G. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. *New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm* [Internet] 1999 [consultado 20 de febrero 2019]; 50 (1): p.3-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641100000916>
- 6.- Waiver of in vivo Bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms base don a biopharmaceutics classification system guidance for industry. FDA [Internet] 2017 [consultado 20 de febrero de 2019]; 31 (8): p.1.19. Disponible en: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/fda-waiver-of-in-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-for-immediate-release-solid-oral-dosage-forms-based-on-a-biopharmaceutics-classification-system>
- 7.- Lozano-A ponte J, Scior T. ¿Qué sabe Ud. Acerca de ...QSAR?. *Rev Mex Cienc Farm* [Internet] 2012 [consultado 20 de febrero de 2019]; 43 (2): p.82-84. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v43n2/v43n2a10.pdf>
- 8.- 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* [Internet] 2016 [consultado 25 de febrero de 2019]; 42717 (7): 13 p. DOI: 10.1038. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28256516>



9.- Vilegave K, Vidyasagar G, Chandankar P. Preformulation Studies of Pharmaceutical New Drug Molecule & Products: An Overview. Am J Pharm Health Research [Internet]. 2013 [consultado 28 de febrero de 2019]; 1(3): aprox. 20 p. ISSN: 2321-3647. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/286453649_Preformulation_Studies_of_Pharmaceutical_New_Drug_Molecule_Products_An_Overview



ANEXO

No	Fármaco	Molecular Weight (g/mol)	XLogP3	Hydrogen Bond Donor Count	Hydrogen Bond Acceptor Count	Rotable Bond Count	Topological Polar Surface Area (Å²)	Heavy Atom Count	Formal Charge	Complexity	Isotope Atom Count	Defined Atom Stereocenter Count	Undefined Atom Stereocenter Count	Defined Bond Stereocenter Count	Undefined Bond Stereocenter Count	Covalently-Bonded Unit Count	Caco2 Permeabilidad	Código Canónico SMILE	Fármaco
1	ácido acetil salicílico	180,159	1,2	1	4	3	63,6	13	0	212	0	0	0	0	0	1	-5.06	<chem>CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O</chem>	ácido acetil salicílico
5	atenolol	266,341	0,2	3	4	8	84,6	19	0	263	0	0	1	0	0	1	-6.44	<chem>CC(C)NCC(COC1=CC=C(C=C1)CC(=O)N)O</chem>	atenolol
10	cafeína	194,194	-0,1	0	3	0	58,4	14	0	293	0	0	0	0	0	1	-4.41	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem>	cafeína
12	carbamazepina	236,274	2,5	1	1	0	46,3	18	0	326	0	0	0	0	0	1	-5.30	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CC3=CC=CC=C3N2C(=O)N</chem>	carbamazepina
14	clorfeniramina	274,792	3,4	0	2	5	16,1	19	0	249	0	0	1	0	0	1		<chem>CN(C)CCC(C1=CC=C(C=C1)Cl)C2=CC=CC=N2</chem>	clorfeniramina
15	clorotiazida	295,712	-0,2	2	6	1	135	17	0	532	0	0	0	0	0	1	-6.72	<chem>C1=C2C(=CC(=C1Cl)S(=O)(=O)N)S(=O)(=O)N=CN2</chem>	clorotiazida
16	cimetidina	252,34	0,4	3	4	7	114	17	0	296	0	0	0	0	0	1	-5.89	<chem>CC1=C(N=CN1)CSCNC(=NC)NC#N</chem>	cimetidina
18	corticosterona	346,467	1,9	2	4	2	74,6	25	0	638	0	7	0	0	0	1	-4.47	<chem>CC12CCC(=O)C=C1CCC3C2C(CC4(C3CCC4C(=O)CO)C)O</chem>	corticosterona
21	desipramina	266,388	4,9	1	2	4	15,3	20	0	267	0	0	0	0	0	1	-4.67	<chem>CNCCCN1C2=CC=CC=C2CCC3=CC=CC=C31</chem>	desipramina
23	dexametasona	392,467	1,9	3	6	2	94,8	28	0	805	0	8	0	0	0	1	-4.75	<chem>CC1CC2C3CCC4=CC(=O)C=CC4(C3(C(C2(C1(C(=O)CO)C)O)F)C</chem>	dexametasona
28	diazepam	284,743	3	0	2	1	32,7	20	0	403	0	0	0	0	0	1	-4.32	<chem>CN1C(=O)N=C(C2=C1C=CC(=C2)Cl)C3=CC=CC=C3</chem>	diazepam
30	digoxina	780,949	1,3	6	14	7	203	55	0	1450	0	21	0	0	0	1		<chem>CC1C(C(C(=O)OC2C(OC(C2O)OC3C(OC(C3O)OC4CCC5(C(C4)CCC6C5CC(C7(C6(CCC7C8=CC(=O)OC8)O)C)O)C)C)O)O</chem>	digoxina
31	diltiazem	414,52	3,1	0	6	7	84,4	29	0	565	0	2	0	0	0	1	-4.38	<chem>CC(=O)OC1C(SC2=CC=CC=C2N(C1=O)CCN(C)C)C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	diltiazem
33	disopiramida	339,483	3,2	1	3	8	59,2	25	0	409	0	0	1	0	0	1		<chem>CC(C)N(CCC(C1=CC=CC=C1)(C2=CC=CC=N2)C(=O)N)C(C)C</chem>	disopiramida
34	furosemina	330,739	2	3	7	5	131	21	0	481	0	0	0	0	0	1	-6.5	<chem>C1=COC(=C1)CNC2=CC(=C(C=C2C(=O)O)S(=O)(=O)N)Cl</chem>	furosemina
36	ganciclovir	255,234	-1,7	4	5	5	135	18	0	346	0	0	0	0	0	1	-6.27	<chem>C1=NC2=C(N1COC(CO)CO)N=C(NC2=O)N</chem>	ganciclovir
37	glicina	75,067	-3,2	2	3	1	63,3	5	0	42,9	0	0	0	0	0	1	-4.89	<chem>C(C(=O)O)N</chem>	glicina
38	gliseofulvina	352,767	2,2	0	6	3	71,1	24	0	575	0	2	0	0	0	1	-4.44	<chem>CC1CC(=O)C=C(C1C2C(=O)C3=C(C2)C(C=C(C3OC)OC)Cl)OC</chem>	gliseofulvina



39	hidroclorotiazida	297,728	-0,1	3	7	1	135	17	0	494	0	0	0	0	0	1	-6.06	C1NC2=CC(=C(C=C2S(=O)(=O)N1)S(=O)(=O)N)Cl	hidroclorotiazida
41	hidrocortisona	362,466	1,6	3	5	2	94,8	26	0	684	0	7	0	0	0	1	-4.66	CC(=O)OCC(=O)C1(CCC2C1(CC(C3C2CCC4=CC(=O)CCC34C)O)C)O	hidrocortisona
44	ibuprofeno	206,285	3,5	1	2	4	37,3	15	0	203	0	0	1	0	0	1	-4.28	CC(C)CC1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)O	ibuprofeno
45	indometacina	357,79	4,3	1	4	4	68,5	25	0	506	0	0	0	0	0	1	-4.69	CC1=C(C2=C(N1C(=O)C3=CC=C(C=C3)Cl)C=CC(=C2)OC)CC(=O)O	indometacina
47	ketoprofeno	254,285	3,1	1	3	4	54,4	19	0	331	0	0	1	0	0	1	-4.33	CC(C1=CC=CC(=C1)C(=O)C2=CC=CC=C2)C(=O)O	ketoprofeno
48	manitol	182,172	-3,1	6	6	5	121	12	0	105	0	4	0	0	0	1	-6.21	C(C(C(C(C(CO)O)O)O)O)O	manitol
53	metoprolol	267,369	1,9	2	4	9	50,7	19	0	215	0	0	1	0	0	1	-4.59	CC(C)NCC(COC1=CC=C(C=C1)CCOC)O	metoprolol
57	naproxeno	230,263	3,3	1	3	3	46,5	17	0	277	0	1	0	0	0	1	-4.83	CC(C1=CC2=C(C=C1)C=C(C=C2)OC)C(=O)O	naproxeno
58	panadiplona	335,367	2,4	0	5	3	77	25	0	540	0	0	0	0	0	1		CC(C)N1C2=CC=CC=C2N3C=NC(=C3C1=O)C4=NOC(=N4)C5CC5	panadiplona
59	fenitoína	252,273	2,5	2	2	2	58,2	19	0	350	0	0	0	0	0	1	-4.57	C1=CC=C(C=C1)C2(C(=O)NC(=O)N2)C3=CC=CC=C3	fenitoína
60	piroxicam	331,346	3,1	2	6	2	108	23	0	611	0	0	0	0	0	1	-4.45	CN1C(=C(C2=CC=CC=C2S1(=O)=O)O)C(=O)NC3=CC=CC=N3	piroxicam
61	propranolol	259,349	3	2	3	6	41,5	19	0	257	0	0	1	0	0	1	-4.58	CC(C)NCC(COC1=CC=CC2=CC=CC=C21)O	propranolol
66	quinidina	324,424	2,9	1	4	4	45,6	24	0	457	0	4	0	0	0	1	-4.69	COC1=CC2=C(C=CN=C2C=C1)C(C3CC4CCN3CC4C=C)O	quinidina
67	ranitidina	314,404	0,3	2	7	9	112	21	0	347	0	0	0	1	0	1	-6.31	CNC(=[N+](=O)[O-])NCCSCC1=CC=C(O1)CN(C)C	ranitidina
68	ácido salicílico	138,122	2,3	2	3	1	57,5	10	0	133	0	0	0	0	0	1	-4.79	C1=CC=C(C=C1)C(=O)O	ácido salicílico
70	saquinavir	766,955		6	10	13	230	54	0	1230	0	6	0	0	0	2	-6.26	CC(C)NC(=O)C1CC2CCCC2CN1CC(C(C3=CC=CC=C3)NC(=O)C(C(=O)N)NC(=O)C4=NC5=CC=CC=C5C=C4)O	saquinavir
71	sulfasalazina	398,393	2,3	3	9	6	146	28	0	804	0	0	0	1	0	1	-6.33	C1=CC=NC(=C1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N=NC3=CC(=C(C=C3)O)C(=O)O	sulfasalazina
74	sulpirida	341,426	0,6	2	6	6	110	23	0	505	0	0	1	0	0	1	-6.16	CCN1CCCC1CNC(=O)C2=C(C=CC(=C2)S(=O)(=O)N)OC	sulpirida
75	testosterona	288,431	3,3	1	2	0	37,3	21	0	508	0	6	0	0	0	1	-4.34	CC12CCC3C(C1CCC2O)CCC4=CC(=O)CCC34C	testosterona
79	teofilina	180,167	0	1	3	0	69,3	13	0	267	0	0	0	0	0	1	-4.35	CN1C2=C(C(=O)N(C1=O)C)NC=N2	teofilina
81	verapamilo HCl	491,069		1	6	13	64	34	0	606	0	0	1	0	0	2	-4.58	CC(C)C(CCCN(C)CCC1=CC(=C(C=C1)OC)OC)(C#N)C2=CC(=C(C=C2)OC)OC.Cl	verapamilo HCl
82	zidovudina	267,245	0	2	6	3	93,2	19	0	484	0	3	0	0	0	1	-5.16	CC1=CN(C(=O)NC1=O)C2CC(C(O2)CO)N=[N+]=[N-]	zidovudina

