

# Evaluación de la actividad inhibitoria *in silico* de diversos fármacos frente al VIH, y de sus propiedades ADME-Tox, a través de programas computacionales

**Cristian Eduardo Millar Silva**  
Master Bioinformática y Bioestadística  
Diseño y desarrollo de fármacos

**Nombre Consultor:** Jorge Valencia Delgadillo  
**Nombre Profesor:** David Merino Arranz

Fecha Entrega: 24-12-2021



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

## FICHA DEL TRABAJO FINAL

|   |  |
|---|--|
| <b>Título del trabajo:</b>  | Evaluación de la actividad inhibitoria in silico de diversos fármacos frente al VIH, y de sus propiedades ADME-Tox, a través de programas computacionales. |
| <b>Nombre del autor:</b>  | <i>Cristian Eduardo Millar Silva</i>   |
| <b>Nombre del consultor/a:</b>  | <i>Jorge Valencia Delgadillo</i>   |
| <b>Nombre del PRA:</b>  | <i>David Merino Arranz</i>   |
| <b>Fecha de entrega (mm/aaaa):</b>  | 12/2021  |
| <b>Titulación:</b>  | <i>Master Bioinformática y Bioestadística</i>  |
| <b>Área del Trabajo Final:</b>  | Diseño y desarrollo de fármacos  |
| <b>Idioma del trabajo:</b>  | Castellano   |
| <b>Palabras clave</b>   | <i>Docking, HIV &amp; Medicinal Chemistry</i>  |
| <b>Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras):</b> <i>Con la finalidad, contexto de aplicación, metodología, resultados y conclusiones del trabajo.</i>  |  |
| <p>Este proyecto tiene como objetivo encontrar las mejores moléculas que inhiban <i>in silico</i> dianas farmacológicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con el fin de ampliar el arsenal farmacológico del patógeno y la etapa final del virus, es decir el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).</p> <p>Se utilizará un subset de fármacos proveniente del National Institutes of Health, de los cuales un grupo de 250 moléculas seleccionadas serán utilizadas en docking con las dianas Proteasa (ID: 5IVS) y la GP120 (ID: 4YE4), provenientes de Protein Data Bank.</p> <p>Las moléculas fueron previamente optimizadas con Avogadro y luego se realizará el docking con el programa AutoDock4. Después se usarán la energía de unión y la Ki para encontrar las 5 moléculas con mejores parámetros de inhibición, en cada diana.</p> <p>El programa Discovery Studio se usará para ver las interacciones entre los inhibidores y las dianas farmacológicas.</p> <p>La evaluación de las propiedades ADME-Tox se hará para analizar cómo sería el rendimiento de estos inhibidores si fuesen administrados como un medicamento.</p> <p>Los resultados muestran que el compuesto "Solvent Red 72" es el mejor inhibidor tanto para la Proteasa como para la GP120.</p> <p>También es de los que tiene un mejor rendimiento para desempeñar su acción biológica según la evaluación de propiedades ADME-Tox, junto con la molécula 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate.</p> |  |

**Abstract (in English, 250 words or less):**

This project aims to find the best molecules that inhibit in silico pharmacological targets of the human immunodeficiency virus (HIV) in order to expand the pharmacological arsenal of the pathogen and the final stage of the virus, that is, the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

A subset of drugs from the National Institutes of Health will be used, of which a group of 250 selected molecules will be used in docking with the Protease (ID: 5IVS) and GP120 (ID: 4YE4) targets, from the Protein Data Bank.

The molecules were previously optimized with Avogadro and then docking will be carried out with the AutoDock4 program. Then the binding energy and  $K_i$  will be used to find the 5 molecules with the best inhibition parameters, in each target.

The Discovery Studio program will be used to view interactions between inhibitors and drug targets.

The evaluation of the ADME-Tox properties will be done to analyze how the performance of these inhibitors would be if they were administered as a drug.

The results show that the compound "Solvent Red 72" is the best inhibitor for both Protease and GP120.

It is also one of those that has a better performance to carry out its biological action according to the ADME-Tox properties evaluation, along with the molecule 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate.

# Índice

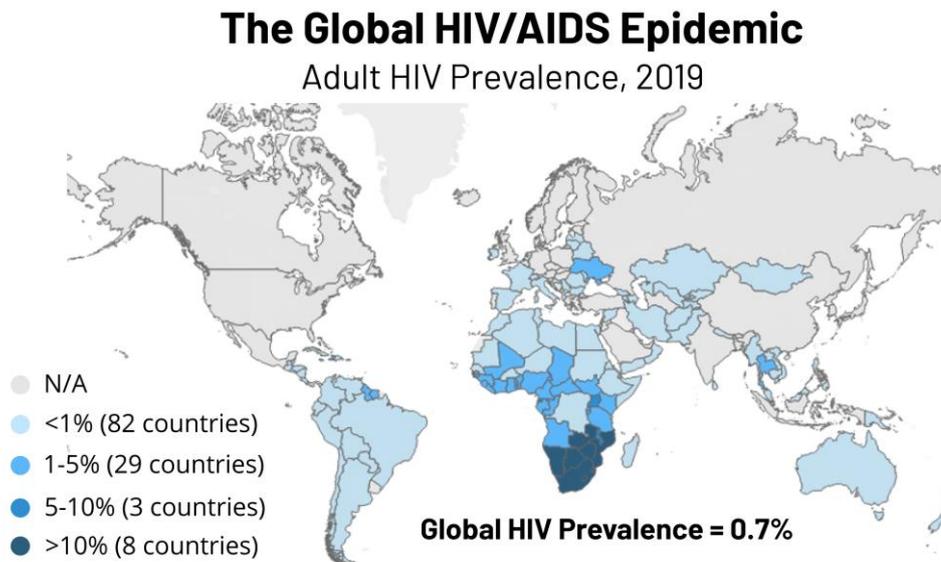
|   |    |
|---|----|
| 1. Introducción .....   | 1  |
| 1.1 Contexto y justificación del Trabajo .....  | 1  |
| 1.2 Objetivos del Trabajo .....   | 5  |
| 1.3 Enfoque y método seguido .....  | 5  |
| 1.4 Planificación del Trabajo .....   | 7  |
| 1.5 Breve resumen de productos obtenidos .....  | 8  |
| 1.6 Breve descripción de los otros capítulos de la memoria .....  | 9  |
| 2. Métodos .....  | 10 |
| 2.1 Búsqueda de fármacos para determinar su actividad inhibitoria “ <i>in silico</i> ” sobre el VIH .....                                 | 10 |
| 2.1.1 Hacer una búsqueda e investigación de subsets de fármacos en bases de datos de internet .....                                       | 10 |
| 2.1.2 Elegir 250 fármacos del subset seleccionado, a través de la regla de lipinski .....   | 10 |
| 2.1.3 Realizar docking entre las moléculas optimizadas, y las dianas farmacológicas “Proteasa” y “GP120” .....                            | 10 |
| 2.2 Evaluación del docking y propiedades ADME-Tox de los fármacos a través de programas computacionales .....                             | 12 |
| 2.2.1 Recopilar las energías de unión y las Ki resultantes de los docking ...   | 12 |
| 2.2.2 Seleccionar los 5 inhibidores candidatos del VIH más aptos de la Proteasa y la GP120, a través de la energía de unión y la Ki ..... | 12 |
| 2.2.3 Determinar las interacciones de cada inhibidor con los residuos ubicados en el sitio activo/sitio de unión de cada diana .....      | 12 |
| 2.2.4 Evaluar las propiedades ADME-Tox de los mejores inhibidores.....  | 13 |
| 3. Resultados .....   | 14 |
| 3.1 Lista de mejores inhibidores seleccionados.....   | 14 |
| 3.2 Los 5 mejores inhibidores de la Proteasa, junto con sus resultados de energía de unión y Ki, e interacciones .....                    | 15 |
| 3.3 Los 5 mejores inhibidores de la GP120, junto con sus resultados de energía de unión y Ki, e interacciones .....                       | 20 |
| 3.4 Las interacciones de la proteasa con cada uno de los 5 mejores inhibidores.....   | 25 |
| 3.5 Las interacciones de la GP120 con cada uno de los 5 mejores inhibidores.....  | 26 |
| 3.6 Propiedades ADME-Tox de cada mejor inhibidor seleccionado.....  | 27 |
| 4. Conclusiones .....   | 52 |
| 5. Glosario .....   | 53 |
| 6. Bibliografía .....   | 54 |
| 7. Anexos .....   | 57 |

# 1. Introducción

## 1.1 Contexto y justificación del Trabajo

“El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una afección crónica que puede poner en riesgo la vida, provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Al dañar el sistema inmunitario, el VIH interfiere con la capacidad de tu cuerpo para luchar contra la infección y la enfermedad.” [1]

Según la Figura 1 proveniente de la ONG Kaiser Family Foundation, la prevalencia mundial del VIH en adultos fue de un 0.7% en 2019. Y se puede observar que donde existe una mayor proporción de adultos contagiados con el virus con respecto a la población total es en la zona sur del continente africano con más de un 10% de prevalencia.

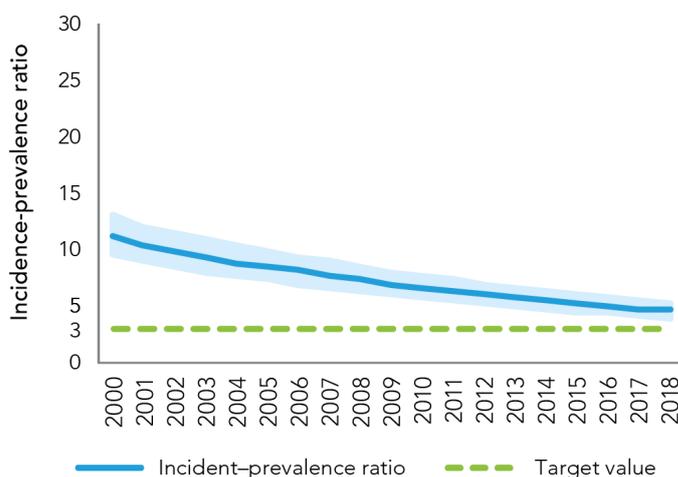


**Figura 1:** Mapa mundial de la prevalencia del VIH en adultos adaptado de <https://www.kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-global-hiv-aids-epidemic/>

Según la Figura 2, “la tasa mundial de incidencia-prevalencia ha disminuido desde el 11,2 % en el año 2000 al 6,6 % en 2010 y al 4,6 % en 2018, lo que revela un gran progreso en la acción contra la epidemia del VIH. A pesar de esto, la humanidad no va en camino de poner fin a la epidemia de SIDA en tanto que amenaza para la salud pública para 2030”. [2]

### Total population of people living with HIV will gradually fall if the country is below the 3% target

Ratio of new HIV infections to people living with HIV, global, (incidence-prevalence ratio), 2000-2018



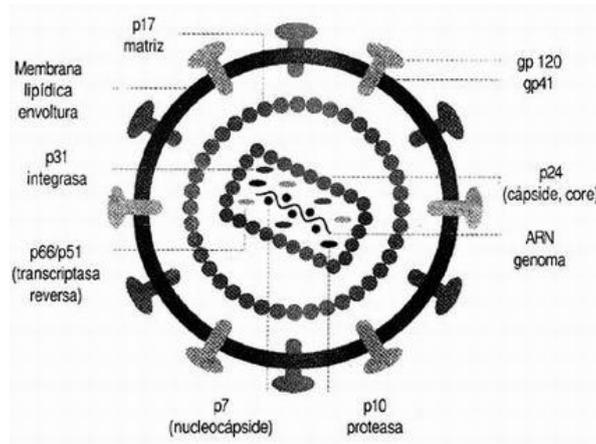
Source: UNAIDS 2019 estimates.

**Figura 2:** Gráfico de la tasa de incidencia-prevalencia del VIH en la población mundial adaptado de [https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2020/april/20200414\\_new-hiv-infections](https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2020/april/20200414_new-hiv-infections)

Con respecto al tratamiento, el más utilizado contra el VIH/SIDA es la terapia antirretroviral, que suele ser de alto costo y provocar efectos adversos en los pacientes, haciendo que ellos desistan de seguir con su tratamiento. Por ejemplo, en Estados Unidos, un estudio estimó que los costos de esta atención podrían oscilar entre los \$1800 y \$4500 por mes durante la vida de una persona, y en donde, un 60% proviene del alto costo de los medicamentos antirretrovirales.” [3] “Y sobre los efectos adversos, otro estudio propone que estos son un factor claramente asociado con la no adherencia a este tratamiento. [4] La justificación de este TFM se fundamenta en encontrar alternativas al alto costo de los tratamientos y sus efectos adversos.

Las dianas farmacológicas que se utilizan en este proyecto son la Proteasa y la GP120, las cuales fueron descargadas de la base de datos “Protein Data Bank”. Se escogió una diana interna (Proteasa) y una externa (GP120) del virus para abarcar diferentes posibilidades de inhibición del virus. En la figura 3

se puede apreciar la ubicación de la Proteasa al interior y la GP120 al exterior del patógeno.



**Figura 3:** Estructura del VIH adaptado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762004000200005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200005)

La Proteasa (ID: 5IVS) [5] “es una enzima del VIH que divide las proteínas precursoras de gran tamaño en proteínas más pequeñas. Estas últimas se unen al material genético del VIH para formar un nuevo virus maduro de esa misma clase.” [6]

Los inhibidores de la Proteasa por lo tanto impiden que el VIH se siga multiplicando en el ser humano. Estos fármacos presentan una estructura peptídica análoga al sustrato natural con el que compiten, a excepción del nelfinavir que es un IP sintético no peptídico. Según su estructura se agrupan en: compuestos miméticos de estado transicional: saquinavir, indinavir y nelfinavir, o pseudosimétricos osimétricos C2, como es el caso del ritonavir. [7]

La GP120 (ID: 4YE4) [8] “es una glicoproteína que se ubica en la superficie del virus. Esta se une a un receptor de CD4 en la célula huésped, por ejemplo, a un linfocito (una célula) T CD4. Esto inicia el proceso de fusión de la membrana del VIH con la membrana de la célula huésped y el proceso de entrada a esta última.” [9]

A diferencia de la variedad de inhibidores de la Proteasa que hay en el mercado, solo el Fostemsavir está aprobado por la FDA como un inhibidor de la GP120 o inhibidor de la fijación [10], esto hace que se convierta en un desafío encontrar y diseñar más fármacos con este mecanismo de acción.

El procedimiento por el cual se evalúa la actividad inhibitoria de moléculas *in silico* con una diana en particular es el docking. El docking “es un método bioinformático que permite predecir y calcular computacionalmente la posición más favorable de interacción entre un ligando y un blanco (usualmente proteico) a partir de sus representaciones tridimensionales. Esta herramienta bioinformática no tiene una regla que se adapte a todos los casos y la mayoría de los programas empleados con esta finalidad, tienen diferentes métodos para tratar cada caso en particular. Además, cada blanco proteico es estructuralmente diferente y la capacidad de replicar los resultados

experimentales y fisiológicos depende en gran medida del sistema utilizado y del criterio del usuario". [11]

En la primera etapa del docking se buscan fármacos o moléculas que se presumen tienen una actividad inhibitoria en una diana farmacológica específica, aunque también pueden ser una serie de moléculas de las que se desconozca su actividad biológica y se quiera investigar si inhiben a la proteína o enzima en cuestión.

En la segunda etapa, el ligando adopta varias conformaciones con los residuos de la diana farmacológica. El proceso comienza con la aplicación de algoritmos de docking que generan las poses de los ligandos en el sitio activo. Esto en sí mismo es un desafío, ya que incluso moléculas orgánicas relativamente simples pueden contener muchos grados de libertad conformacional. El muestreo de estos grados de libertad debe realizarse con suficiente precisión para identificar la conformación que mejor se adapta a la estructura del receptor, y debe ser lo suficientemente rápido como para permitir la evaluación de miles de compuestos en una ejecución de acoplamiento determinada. Los algoritmos se complementan con funciones de scoring que están diseñadas para predecir la actividad biológica a través de la evaluación de interacciones entre compuestos y dianas potenciales. Las primeras funciones de scoring evalúan los ajustes compuestos sobre la base de cálculos de forma aproximada y complementariedades electrostáticas. Estas funciones relativamente simples se siguen utilizando mucho, al menos durante las primeras etapas de las simulaciones de docking. Los conformeros preseleccionados a menudo se evalúan más a fondo utilizando esquemas de puntuación más complejos con un tratamiento más detallado. [12]

Uno de los programas más utilizados para docking es AutoDock4 [13]. La función de scoring de AutoDock4 emplea un término direccional basado en un potencial 10/12 (similar al potencial de Lennard-Jones) dependiente de la desviación del ángulo de una interacción ideal de enlace H con la proteína. Además de la mejora en las predicciones de afinidad, se incluye una desolvatación polar que sería crucial para evitar la sobreestimación de los enlaces de hidrógeno, ya que la formación de enlaces H está directamente relacionada con la desolvatación de los átomos polares. [14]

"Las propiedades ADME-Tox (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) deben tenerse en cuenta en el desarrollo de nuevos medicamentos. Estas propiedades son la principal causa del fallo de moléculas candidatas durante el diseño de medicamentos. Propiedades físico-químicas, información de estructuras tridimensionales y métodos matemáticos pueden ser combinados para desarrollar modelos *in silico* para predecir propiedades ADME-Tox." [15]

En resumen, este trabajo se desarrolla para encontrar alternativas terapéuticas a las actuales y se ha elegido este área y tema, para aportar con una posible solución a este grupo de pacientes que no puedan adquirir estos medicamentos y/o que no soporten los efectos adversos de la terapia antirretroviral contra el VIH.

## 1.2 Objetivos del Trabajo

### 1.2.1 Objetivos generales

- Búsqueda de fármacos y determinación de su actividad inhibitoria “*in silico*” sobre el VIH.
- Evaluación del docking y propiedades ADME-Tox de los fármacos a través de programas computacionales.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Hacer una búsqueda e investigación de subsets de fármacos en bases de datos de internet.
- Elegir 250 fármacos del subset seleccionado, a través de la regla de lipinski.
- Realizar docking entre las moléculas optimizadas, y las dianas farmacológicas “Proteasa” y “GP120”.
- Recopilar las energías de unión y las Ki resultantes de los docking.
- Seleccionar los 5 inhibidores candidatos del VIH más aptos de la Proteasa y la GP120, a través de la energía de unión y la Ki.
- Determinar las interacciones de cada inhibidor con los residuos ubicados en el sitio activo/sitio de unión de cada diana.
- Evaluar las propiedades ADME-Tox de los mejores inhibidores.

## 1.3 Enfoque y método seguido

Primero, hay que buscar un subset de fármacos para evaluar su aptitud como inhibidores de la Proteasa y la GP120. Del subset escogido, hay que seleccionar un número que abarque muchas moléculas, pero no tan grande para que alcancen los tiempos para desarrollar el proyecto. Por lo que se decidió que fueran 250 moléculas.

Si bien la selección de ligandos se puede realizar al azar, lo mejor es a través de la regla de lipinski. “Esta regla define cinco rangos de parámetros fisicoquímicos: peso molecular  $\leq 500$ , número de enlaces donores de hidrogeno  $\leq 5$ , número de enlaces aceptores de hidrogeno  $\leq 10$ , lipofilicidad (Log P)  $\leq 5$  y refractividad molar entre 40 a 130.” [16] Basta que el fármaco cumpla 4 de los 5 parámetros para ser considerado óptimo para su administración y absorción en el ser humano.

Las 250 moléculas que sean escogidas deben ser optimizadas debido a que este procedimiento minimiza la energía libre de unión final, la cual es la suma de todos los términos de energía de la función objetivo de energía, y mejora los resultados del acoplamiento molecular. [17]

Las dianas farmacológicas Proteasa y GP120 se descargarán del repositorio de proteínas "Protein Data Bank" y se harán todos los arreglos necesarios, tales como eliminación de agua y agregación de cargas, para llevar a cabo de docking.

Realizado este proceso con todas las moléculas, por cada diana farmacológica, se procederá a registrar la energía de unión y también la constante de disociación o inhibición ( $K_i$ ) de cada uno de estos. Con estos datos, se evaluará cuáles son los 5 mejores inhibidores por diana del subset de fármacos.

Cuando un medicamento tiene el valor de  $K_i$  muy pequeño, indica que éste y su objetivo biológico se unen fuertemente. Valores ideales de  $K_i$  están en el rango de nanomolar (nM). [18] Por lo que si uno de los fármacos estudiados en este proyecto tiene un  $K_i$  dentro de este rango puede ser considerado un buen inhibidor.

Luego, se visualizarán las interacciones de los ligandos con los residuos de cada proteína y se compararán entre las moléculas seleccionadas.

Por último, se evaluará las propiedades ADME-Tox de los mejores inhibidores. Esta información señalaría cómo es el rendimiento del inhibidor en el organismo.

## 1.4 Planificación del Trabajo

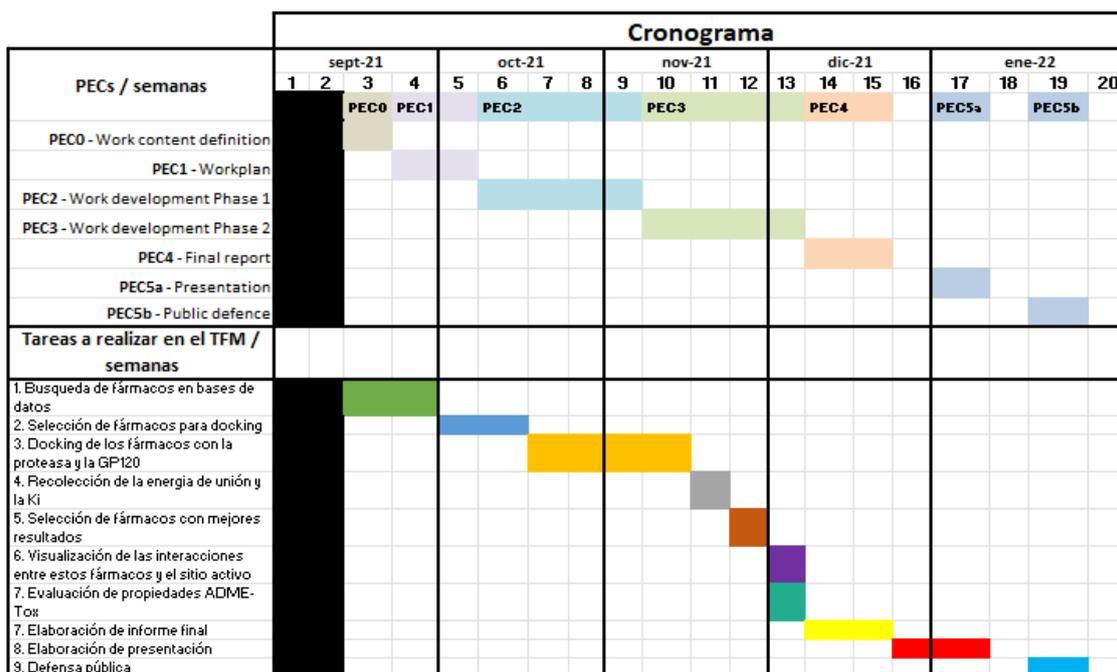
### 1.4.1 Tareas a realizar

- Búsqueda de fármacos en bases de datos.
- Selección de fármacos para docking.
- Docking de los fármacos con la Proteasa y la GP120.
- Recolección de la energía de unión y  $K_i$ .
- Selección de fármacos con mejores resultados.
- Visualización de las interacciones entre estos fármacos y el sitio activo/sitio de unión.
- Elaboración del informe final.
- Elaboración de la presentación.
- Defensa pública.

### 1.4.2 Hitos

- Encontrar un subset de fármacos: 30 de septiembre.
- 250 fármacos escogidos para posterior docking: 14 de octubre.
- Finalización del docking entre fármacos y dianas: 14 de noviembre.
- Resultados de docking recolectados: 21 de noviembre.
- Fármacos con mejores resultados elegidos: 30 de noviembre.
- Interacciones de los mejores fármacos identificadas: 5 de diciembre.
- Propiedades ADME-Tox identificadas: 7 de noviembre.
- Informe final listo: 24 de diciembre.
- Presentación final lista: 03 de enero.
- Defensa pública: 21 de enero.

### 1.4.3 Cronograma de tareas a realizar y PECs



### 1.5 Breve resumen de productos obtenidos

- **Plan de trabajo:** Documento donde se establecen la planificación, objetivos y resultados esperados.
- **Avance del trabajo fase 1 y fase 2:** Documentos donde se entrega información acerca desarrollo el proyecto y evaluación el cumplimiento de los objetivos.
- **Memoria:** Documento final que contiene el desarrollo, resultados y conclusiones obtenidas durante la ejecución del trabajo.
- **Presentación:** Presentación que expone el contenido del trabajo de manera audiovisual.
- **Defensa publica:** Presentación final del proyecto.

## 1.6 Breve descripción de los otros capítulos de la memoria

- Búsqueda de fármacos y determinación de su actividad inhibitoria “*in silico*” sobre el VIH:

En este capítulo se descargará un subconjunto de moléculas proveniente del National Cancer Institute [19], de las cuales, a 250 moléculas escogidas a través de la regla de Lipinski se les realizará docking con la Proteasa y la GP120 en un sitio específico de estas para determinar los parámetros de inhibición de energía de unión y  $K_i$ .

- Evaluación del docking y propiedades ADME-Tox de los fármacos a través de programas computacionales:

En este capítulo, se recopilarán la energía de unión y  $K_i$  obtenidas del docking anterior. Luego se escogerán las 5 moléculas que tengan una menor energía de unión y  $K_i$  en cada diana farmacológica, lo que significa que estas son los mejores inhibidores del VIH encontrados. Después, se determinarían las interacciones que hay entre las moléculas y los residuos de las proteínas. Por último, se evaluará las propiedades de absorción, distribución, metabolización, excreción y toxicidad de los mejores inhibidores.

## 2. Métodos

### 2.1 Búsqueda de fármacos y determinación de su actividad inhibitoria “*in silico*” sobre el VIH.

2.1.1 Hacer una búsqueda e investigación de subsets de fármacos en bases de datos de internet.

Lo primero que se hizo fue buscar una base de datos en donde se encontrara un subset de fármacos para ser utilizado en esta investigación.

Se encontraron dos bases de datos, las cuales son:

- ZINC
- National Cancer Institute - NIH

Si bien cualquiera de las dos bases de datos contiene una gran cantidad de fármacos y cualquiera hubiese sido buena opción, se decidió utilizar el subset proveniente del National Cancer Institute, la cual a su vez es parte de National Institutes of Health (NIH), una agencia gubernamental de investigación médica de Estados Unidos.

2.1.2 Elegir 250 fármacos del subset seleccionado, a través de la regla de lipinski.

De este subset se seleccionaron 250 fármacos a través de la regla de lipinski. Para verificar si cumplía con la regla de lipinski, se utilizó el programa SwissADME, perteneciente al Swiss Institute of Bioinformatics [20] que se encuentra disponible en su página oficial. En caso de no cumplir, el fármaco se descartó y se avanzó al siguiente.

Después las moléculas fueron optimizadas en Avogadro [21] con GAFF (General Amber Force Field), hay varias opciones de campos de fuerza, pero se utilizará este porque se utiliza a menudo en moléculas que son fármacos. [22] Para esto se utilizará el programa Avogadro.

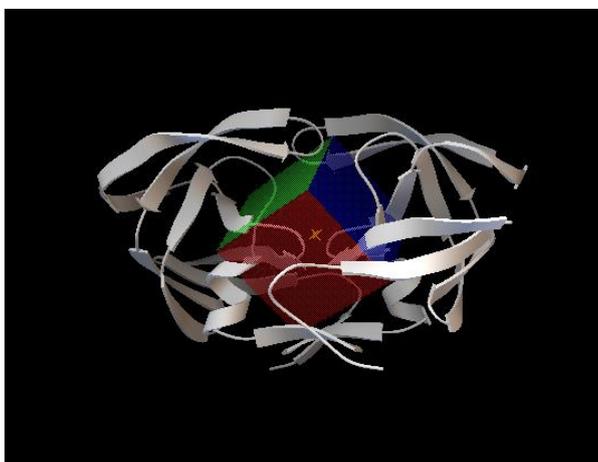
2.1.3 Realizar docking entre las moléculas optimizadas, y las dianas farmacológicas “Proteasa” y “GP120”.

Del repositorio de proteínas PDB, se descargaron una enzima (Proteasa) y una proteína superficial del virus (GP120) para abarcar diferentes estrategias de tratamiento farmacológico, y a estas dianas del VIH se les hará el docking con los ligandos con el propósito de registrar las poses y sus parámetros de inhibición: energía de unión y Ki. Esto se realizará con el programa AutoDock4.

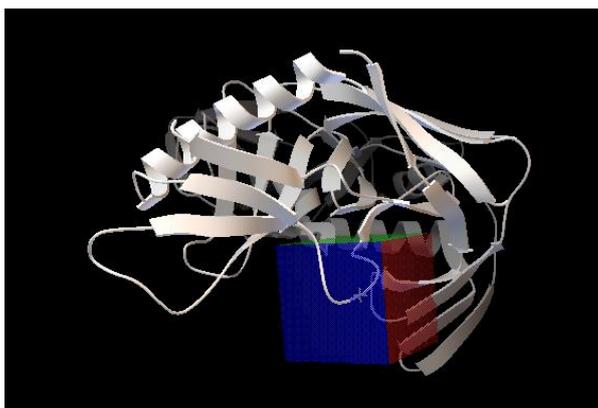
Estos archivos con extensión pdb venían con ligandos que inhibían a estas dianas en su sitio activo (Proteasa) o sitio de unión (GP120), y estos fueron utilizados para el acoplamiento molecular de los fármacos con estas dianas del VIH.

Con respecto a la ejecución del docking, se abrió el programa AutoDock4 para iniciar el docking entre las moléculas y las dianas farmacológicas del VIH. Primero, se estableció la ubicación de la carpeta a trabajar y se cargó la proteína en el programa para prepararla. Después, se eliminó el agua y todas las moléculas ajenas a la proteína. Se agregaron los hidrógenos polares, después las cargas de kollman y por último se eliminaron los hidrógenos no polares. Luego se guardó la proteína y se seleccionó la opción "sort nodes". Se cargó el ligando al programa y se le agregaron todos los hidrógenos, después se le agregaron las cargas de gasteiger y se eliminaron los hidrógenos no polares para finalmente guardar el archivo del ligando con una extensión pdbqt.

En la sección "grid" se seleccionó la macromolécula (proteína) y el ligando, luego se ubicó la "cuadrícula" donde se ubicaba el ligando cristalizado anterior, es decir en el sitio activo/sitio de unión, y se guardó esa ubicación. Se puede observar la ubicación de la cuadrícula de cada diana en la figura 4 y la figura 5.



**Figura 4:** Cuadrícula de docking de la Proteasa (ID: 5IVS)



**Figura 5:** Cuadrícula de docking de la GP120 (ID: 4YE4)

Después, se utilizó autogrid para establecer las coordenadas de la cuadrícula. En “docking” se seleccionó la macromolécula y se escogió el ligando sin hacer modificaciones en los parámetros. Luego en “search parameters” se seleccionó “genetic algorithm” y se utilizaron los parámetros que venían por defecto. Después, en “output” se seleccionó Lamarckian GA(4.2) y se guardó el archivo correspondiente para luego utilizar AutoDock4 y se realizó el docking.

## **2.2 Evaluación del docking de los fármacos con dianas del VIH a través de programas computacionales.**

### **2.2.1 Recopilar las energías de unión y las Ki resultantes de los docking.**

El archivo producto del docking se abrió con el programa AutoDock4 y se seleccionó el primer resultado ordenado por las energías de unión. Luego se anotaron los datos de energía de unión y Ki. Este procedimiento se realizó con las 250 moléculas del estudio tanto para la Proteasa con la GP120.

### **2.2.2 Seleccionar los 5 inhibidores candidatos del VIH más aptos de la Proteasa y la GP120, a través de la energía de unión y la Ki.**

Debido al poco tiempo existente para el desarrollo del proyecto, se seleccionaron 5 fármacos del total y fueron ordenados de menor a mayor energía de unión. Es importante aclarar que este parámetro tiene un margen de error para AutoDock4 de aproximadamente 2.5 kcal/mol [13], por lo que el orden de los inhibidores en base a este valor medido en la vida real puede ser totalmente distinto al establecido en este trabajo.

### **2.2.3 Determinar las interacciones de cada inhibidor con los residuos ubicados en el sitio activo/sitio de unión de cada diana.**

Esto se hizo después de haber abierto el producto de docking. Primero que todo, con AutoDock4 se guardó el primer resultado del docking de cada molécula haciendo click en “Write complex”; en el cuadrado “Set Play Options”. De esto se obtuvo un archivo en formato pdbqt.

Luego, este archivo se abrió con el programa PyMOL [23]. En el menú “file” de PyMOL, se seleccionó “Export Molecule” y se hizo click en el botón “save” del cuadro “Save Molecule”. Esto se hizo para transformar el archivo con formato pdbqt al formato pdb.

Después se inició el programa Discovery Studio [24], y se cargó el archivo del docking en formato pdb. Una vez abierto el archivo, en el panel de la izquierda se hizo click en el botón “Ligand Interactions” y luego en “Show 2D Diagram”. Esto da como resultado en la parte derecha un esquema del ligando inhibidor con las diferentes interacciones resultantes del docking con los residuos del receptor en forma de círculos de diferentes colores.

#### 2.2.4 Evaluar las propiedades ADME-Tox de los mejores inhibidores.

A través del programa online ADMETlab 2.0 [25], se hizo una revisión general de las propiedades ADME-Tox de los mejores inhibidores de cada diana farmacológica, destacando los puntos más relevantes e importantes de cada categoría. En ADME-Tox Evaluation se escribió la cadena SMILES y se hizo click en "submit" para observar sus parámetros de ADME-Tox. Se descargó el informe en PDF y de ese documento se sacó la información requerida.

## 3. Resultados

### 3.1 Lista de los mejores inhibidores seleccionados

A continuación, se enlistan los 5 mejores inhibidores tanto de la proteasa como de la GP120, los cuales son 8 en total, ya que hay 2 de ellos en común entre las dianas. Ninguna de estas moléculas tiene artículos relacionados con el VIH.

Solo una molécula tiene un nombre oficial no relacionado con su estructura química, el cual es "Solvent Red 72".

-“Solvent red 72”

-10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate

-1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane

-N-(Benzhydrylidene)benzhydrylamine

-2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline

-3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene

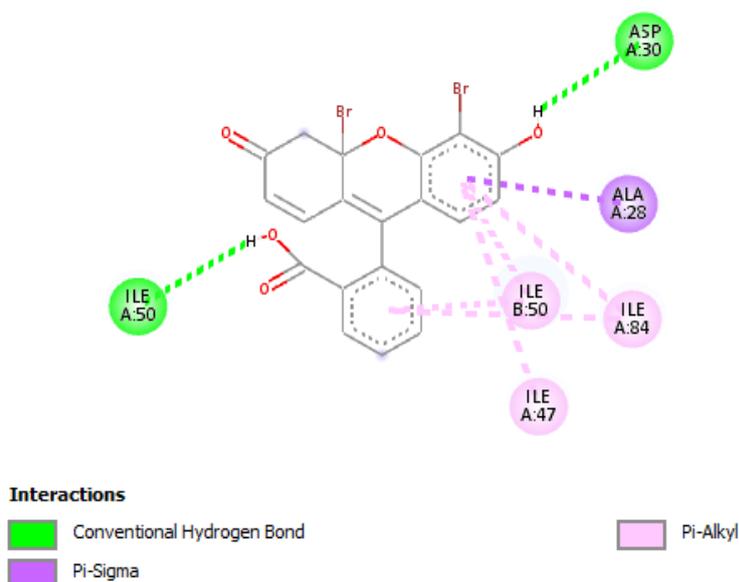
-1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone

-Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester

3.2 Los 5 mejores inhibidores de la Proteasa, junto con sus resultados de energía de unión y  $K_i$ , e interacciones:

La primera molécula con mejor energía de unión (-9.88 Kcal/mol) y  $K_i$  (56.94 nM) fue la molécula con ID 6, cuyo nombre es: "Solvent red 72". La figura 6 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la Proteasa en forma de círculos de colores.

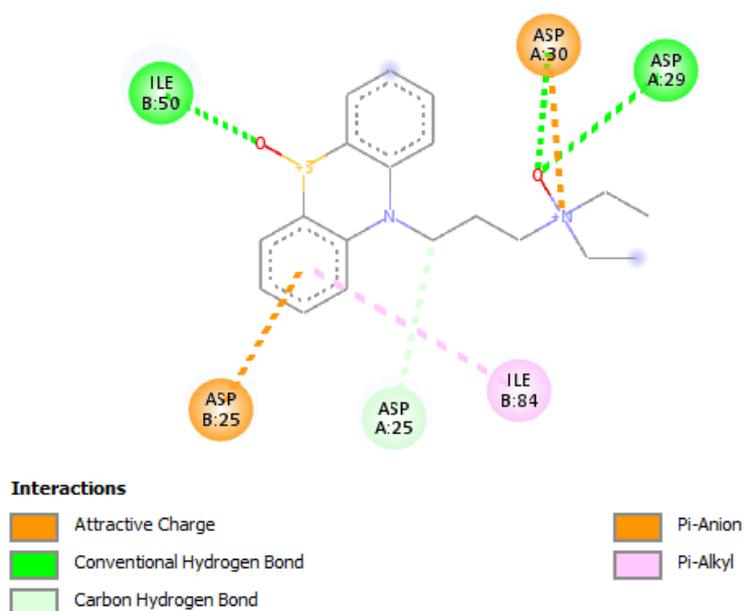
Los círculos verdes ILE A:50 (Isoleucina 50 cadena A) y ASP A:30 (Ácido aspártico 30 cadena A) generan enlaces convencionales de hidrogeno con el ligando. El círculo morado ALA A:28 (Alanina 28 cadena A) genera una interacción Pi-Sigma con el ligando. Los círculos rosados ILE B:50 (Isoleucina 50 cadena B), ILE A:84 (Isoleucina 84 cadena A) e ILE A:47 (Isoleucina 47 cadena A) generan interacciones Pi-Alquilo con el ligando.



**Figura 6:** Representación 2D de docking entre la Proteasa y "Solvent red 72".

La segunda molécula con mejor energía de unión (-8.97 Kcal/mol) y  $K_i$  (264.73 nM) fue la molécula ID 125, cuyo nombre es: 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate. La figura 7 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la Proteasa en forma de círculos de colores.

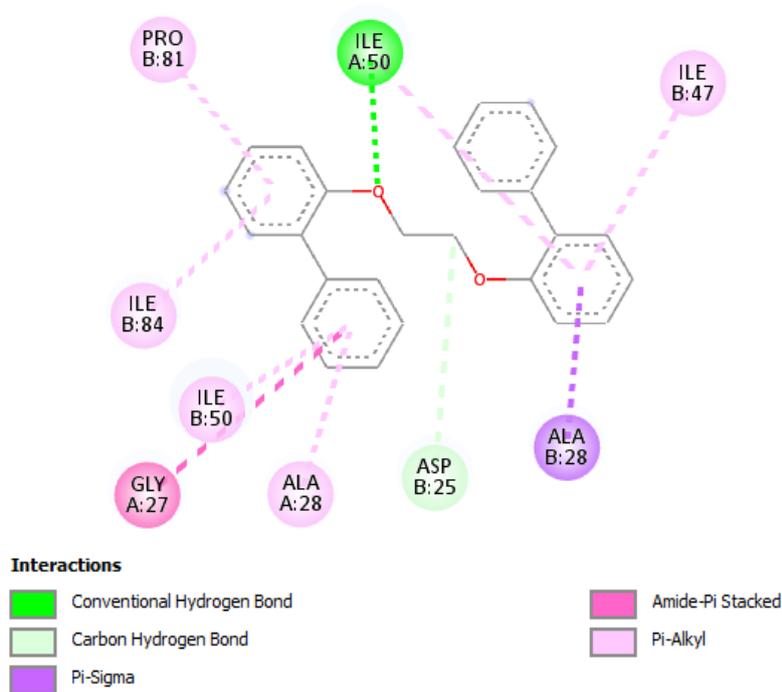
Los círculos verdes ILE B:50 (Isoleucina 50 cadena B) y ASP A:29 (Ácido aspártico 29 cadena A) generan enlaces convencionales de hidrogeno con el ligando. El círculo naranja ASP A:30 (Alanina 30 cadena A) genera una interacción "Attractive Charge" y un enlace convencional de hidrogeno con el ligando. El círculo naranja ASP B:25 (Ácido aspártico 25 cadena B) genera una interacción Pi-Anión con el ligando. El círculo blanquecino ASP A:25 (Ácido aspártico 25 cadena A) genera un enlace carbono-hidrogeno con el ligando. El círculo rosado ILE B:84 (Isoleucina 84 cadena B) genera una interacción Pi-Alquilo con el ligando.



**Figura 7:** Representación 2D de docking entre la Proteasa y 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate.

La tercera molécula con mejor energía de unión (-8.97 Kcal/mol) y Ki (266.37 nM) fue la molécula con ID 18, cuyo nombre es 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane. La figura 8 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la Proteasa en forma de círculos de colores.

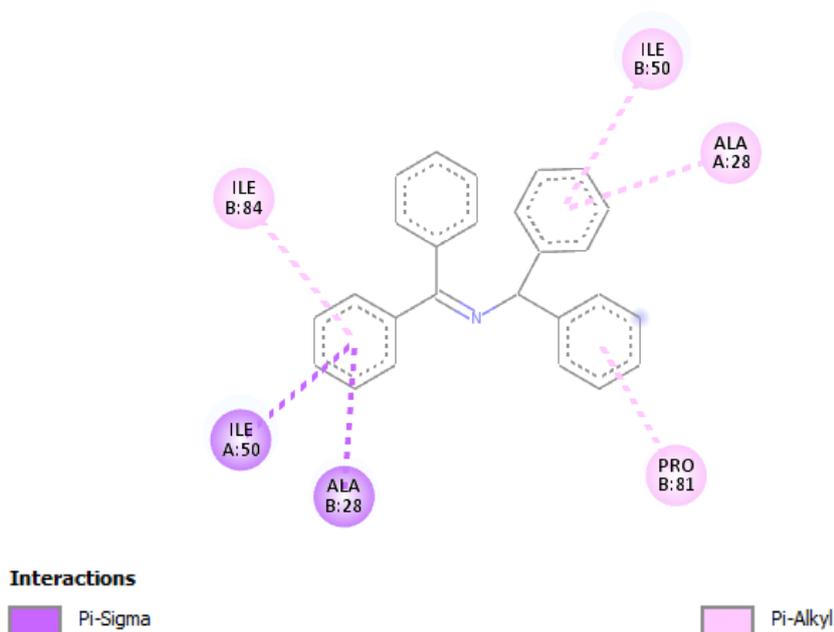
El círculo verde ILE A:50 (Isoleucina 50 cadena A) genera un enlace convencional de hidrogeno y una interacción Pi-Alquilo con el ligando. El círculo blanquecino ASP B:25 (Ácido aspártico 25 cadena A) genera un enlace carbono-hidrogeno con el ligando. Los círculos rosados PRO B:81 (Prolina 81 cadena B), ILE B:84 (Isoleucina 84 cadena B), ILE B:50 (Isoleucina 50 cadena B), ALA A:28 (Alanina 28 cadena A) e ILE B:47 (Isoleucina 47 cadena B) generan unas interacciones Pi-Alquilo con el ligando. El círculo fucsia GLY A:27 (Glicina 27 cadena A) genera una interacción Amida-Pi stacked con el ligando. El círculo morado ALA B:28 (Alanina 28 cadena B) genera una interacción Pi-Sigma.



**Figura 8:** Representación 2D de docking entre la Proteasa y 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane.

La cuarta molécula con mejor energía de unión (-8.88 Kcal/mol) y Ki (307.53 nM) fue la molécula con ID 45, cuyo nombre es N-(Benzhydrylidene)benzhydramine. La figura 9 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la Proteasa en forma de círculos de colores.

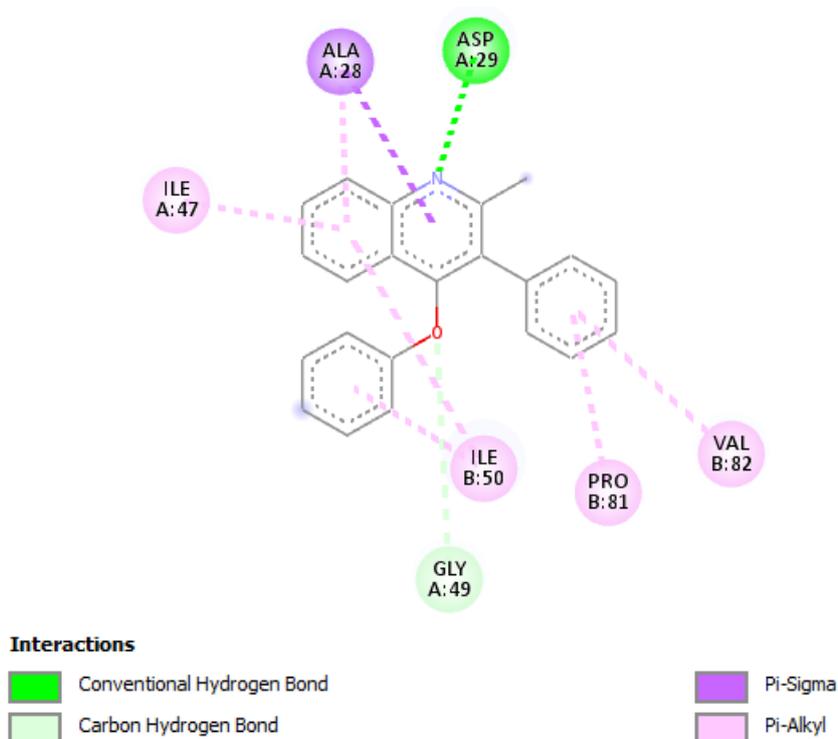
Los círculos rosados ILE B:84 (Isoleucina 84 cadena B), ILE B:50 (Isoleucina 50 cadena B), ALA A:28 (Alanina 28 cadena A) y PRO B:81 (Prolina 81 cadena B) generan unas interacciones Pi-Alquilo con el ligando. Los círculos morados ILE A:50 (Isoleucina 50 cadena A) y ALA B:28 (Alanina 28 cadena B) generan unas interacciones Pi-Sigma con el ligando.



**Figura 9:** Representación 2D de docking entre la Proteasa y N-(Benzhydrylidene)benzhydramine.

La quinta molécula con mejor energía de unión (-8.66 Kcal/mol) y  $K_i$  (445.83 nM) fue la molécula con ID 51, cuyo nombre es: 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline. La figura 10 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la Proteasa en forma de círculos de colores.

El círculo morado ALA A:28 (Alanina 28 cadena A) genera una interacción Pi-Sigma y una interacción Pi-Alquilo con el ligando. El círculo verde ASP A:29 (Ácido aspártico 29 cadena A) genera un enlace de hidrogeno convencional con el ligando. Los círculos rosados ILE A:47 (Isoleucina 47 cadena A), ILE B:50 (Isoleucina 50 cadena B), PRO B:81 (Prolina 81 cadena B) y VAL B:82 (Valina 82 cadena B) generan unas interacciones Pi-Alquilo con el ligando. El círculo blanquecino GLY A:49 (Glicina 49 cadena A) genera un enlace carbono-hidrogeno con el ligando.

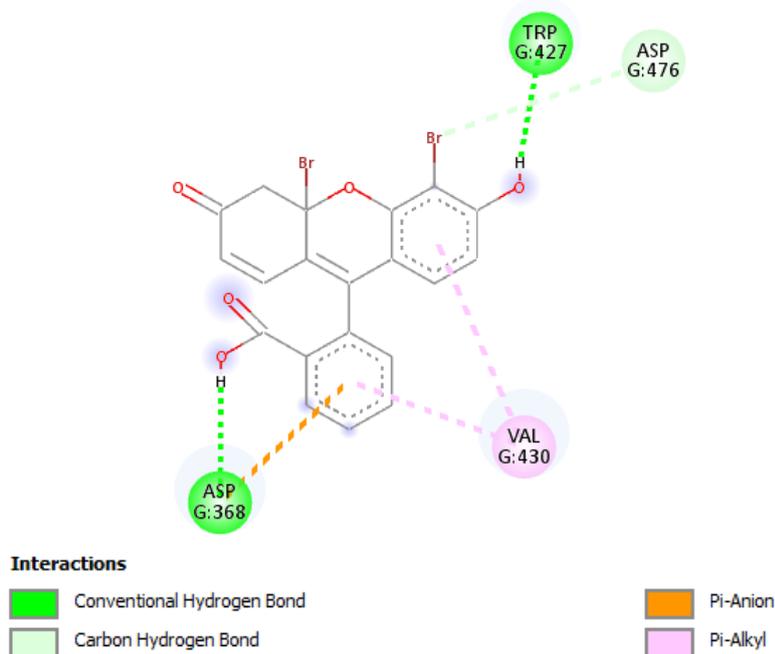


**Figura 10:** Representación 2D de docking entre la Proteasa y 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline.

3.3 Los 5 mejores inhibidores de la GP120, junto con sus resultados de energía de unión y  $K_i$ , e interacciones:

La primera molécula con mejor energía de unión (-8.2 Kcal/mol) y  $K_i$  (983.96 nM) fue la molécula con ID 6, cuyo nombre es: "Solvent red 72". La figura 11 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la GP120 en forma de círculos de colores.

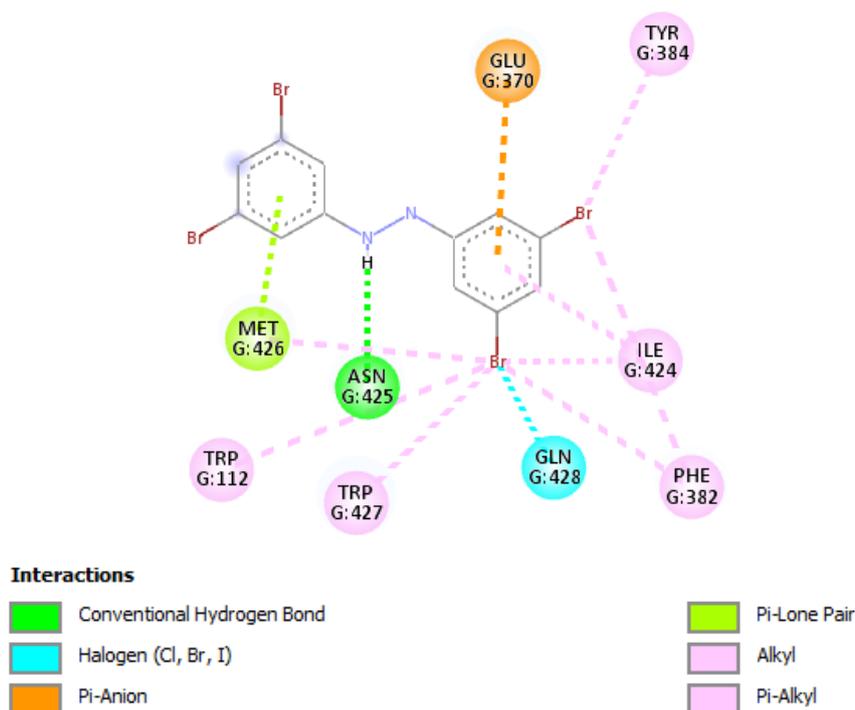
El círculo rosado VAL 430 (Isoleucina 430) genera una interacción Pi-Alquilo con el ligando. Los círculos verdes TRP 427 (Triptófano 427) y ASP 368 (Ácido aspártico) generan enlaces carbono-hidrógeno con el ligando, además el ASP368 genera una interacción Pi-Anión. El círculo blanquecino ASP 476 (Ácido aspártico 476) genera un enlace carbono-hidrogeno con el ligando.



**Figura 11:** Representación 2D de docking entre la GP120 y "Solvent red 72".

La segunda molécula con mejor energía de unión (-8.06 Kcal/mol) y  $K_i$  (1.23  $\mu\text{M}$ ) fue la molécula con ID 308, cuyo nombre es: 3,3',5,5'-Tetrabromohidrazobenzene. La figura 12 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la GP120 en forma de círculos de colores.

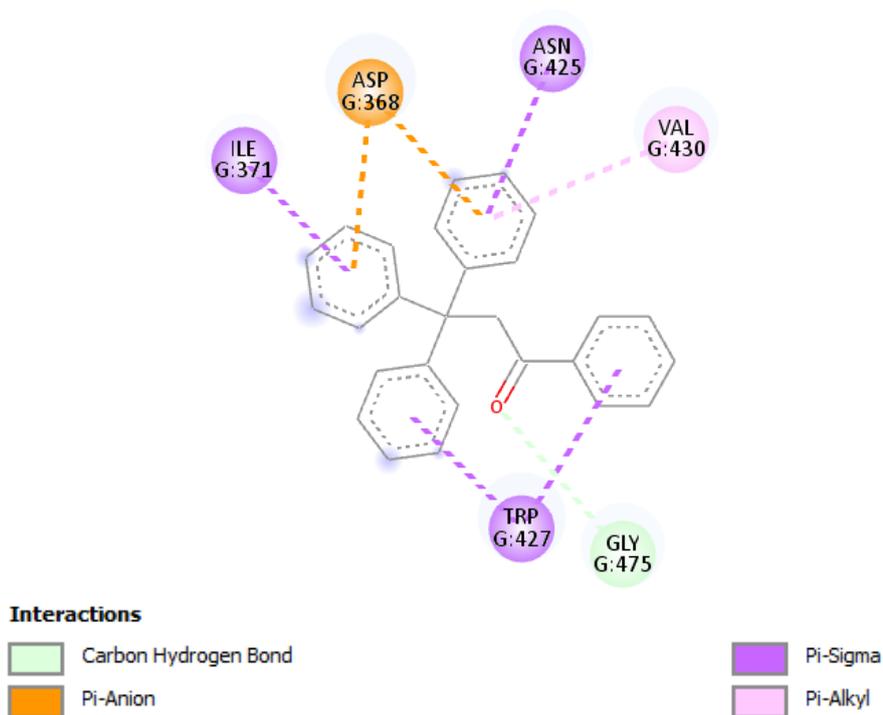
El círculo verde ASN 425 (Asparagina 425) genera enlaces convencionales de hidrogeno con el ligando. El círculo naranja GLU 370 (Ácido glutámico 370) genera un Pi-Anión con el ligando. Los círculos rosados TYR 384 (Tirosina 384), ILE424 (Isoleucina 424), PHE 382 (Fenilalanina 424), TRP 427 (Triptófano 427) y TRP 112 (Triptófano 112) generan unas interacciones Alquilo con el ligando. También el ILE 424 genera una interacción Pi-Alquilo. El círculo verde claro MET 426 (Metionina 426) genera una interacción Pi-“Lone Pair” y una interacción Alquilo con el ligando. El círculo celeste GLN 428 (Glutamina 428) genera una interacción halógena con el ligando.



**Figura 12:** Representación 2D de docking entre la GP120 y 3,3',5,5'-Tetrabromohidrazobenzene.

La tercera molécula con mejor energía de unión (-7.96 Kcal/mol) y Ki (1.47  $\mu$ M) fue la molécula con ID 245, cuyo nombre es: 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone. La figura 13 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la GP120 en forma de círculos de colores.

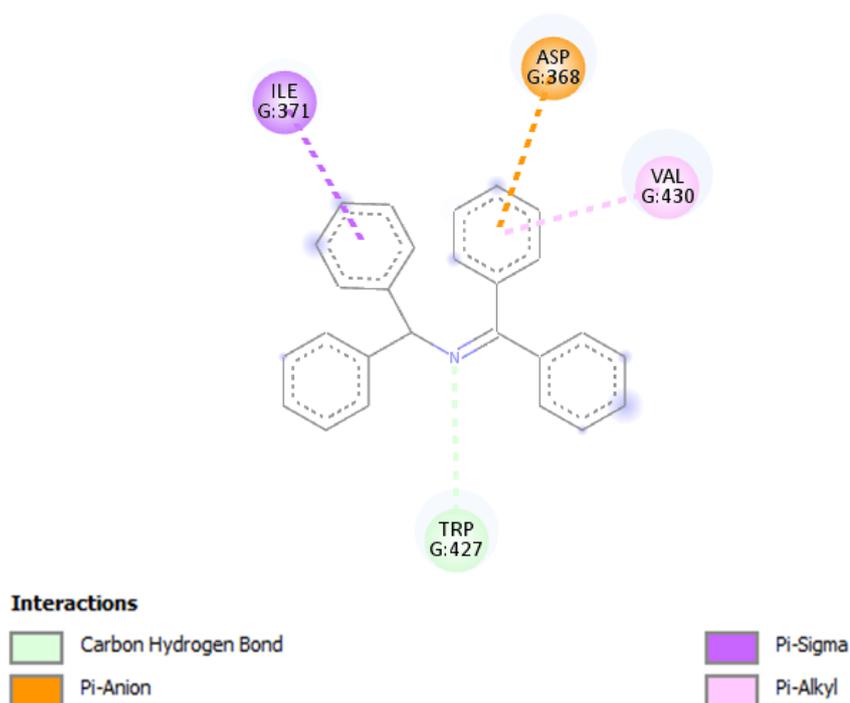
Los círculos morados ASN 425 (Asparagina 425), ILE 371 (Isoleucina 371) y TRP 427 (Triptófano 427) generan interacciones Pi-Sigma con el ligando. El círculo naranja ASP 368 (Ácido aspártico 368) genera una interacción Pi-Anión con el ligando. El círculo rosado VAL 430 (Valina 430) genera una interacción Pi-Alquilo con el ligando. El círculo blanquecino GLY 475 (Glicina 475) genera un enlace carbono-hidrogeno con el ligando.



**Figura 13:** Representación 2D de docking entre la GP120 y 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone.

La cuarta molécula con mejor energía de unión (-7.81 Kcal/mol) y Ki (1.89  $\mu$ M) fue la molécula con ID: 45, cuyo nombre es: N-(Benzhydrylidene)benzhydramine. La figura 14 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la GP120 en forma de círculos de colores.

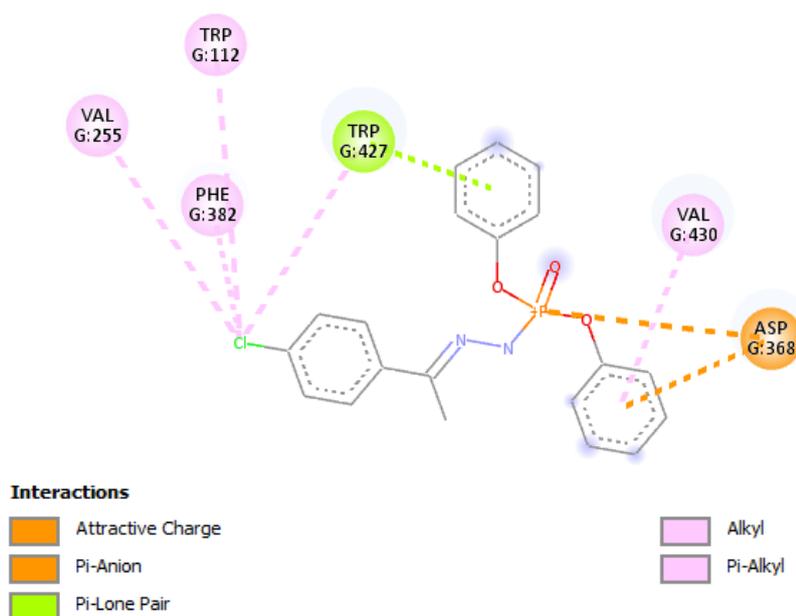
El círculo morado ILE 371 (Isoleucina 371) genera una interacción Pi-Sigma con el ligando. El círculo naranja ASP 368 (Ácido aspártico 368) genera una interacción Pi-Anión con el ligando. El círculo rosado VAL 430 (Valina 430) genera una interacción Pi-Alquilo con el ligando. El círculo blanquecino TRP 427 (Triptófano 427) genera un enlace carbono-hidrogeno con el ligando.



**Figura 14:** Representación 2D de docking entre la GP120 y N-(Benzhydrylidene)benzhydramine.

La quinta molécula con mejor energía de unión (-7.58 Kcal/mol) y  $K_i$  (2.76  $\mu\text{M}$ ) fue la molécula con ID: 249, cuyo nombre es: Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester. La figura 15 muestra las diferentes interacciones de este inhibidor con los residuos de la GP120 en forma de círculos de colores.

El círculo verde claro TRP 427 (Triptófano 427) genera una interacción Pi-“Lone Pair” y una interacción Alquilo con el ligando. El círculo naranja ASP 368 (Ácido aspártico 368) genera una interacción “Attractive Charge” y una interacción Pi-Anión con el ligando. El círculo rosado VAL 430 (Valina 430) genera una interacción Pi-Alquilo con el ligando. Los círculos rosados TRP 112 (Triptófano 112), PHE 382 (Fenilalanina 382) y VAL 255 (Valina 255) generan interacciones Alquilo con el ligando.



**Figura 15:** Representación 2D de docking entre la GP120 y Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester.

### 3.4 Las interacciones de la proteasa con cada uno de los 5 mejores inhibidores:

| <b>Residuos</b> | <b>Inhibidores</b>   |
|-----------------|--|
| ALA A:28        | Solvent Red 72   |
|                 | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydramine                             |
|                 | 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline                         |
| ALA B:28        | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydramine                             |
| ILE A:47        | Solvent Red 72   |
|                 | 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline                         |
| ILE B:47        | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
| ILE A:50        | Solvent Red 72   |
|                 | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydramine                             |
| ILE B:50        | Solvent Red 72   |
|                 | 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate |
|                 | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydramine                             |
|                 | 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline                         |
| ILE A:84        | Solvent Red 72   |
| ILE B:84        | 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate |
|                 | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydramine                             |
| ASP A:25        | 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate |
| ASP B:25        | 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate |
|                 | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
| ASP A:30        | Solvent Red 72   |
|                 | 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate |
| PRO B:81        | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydramine                             |
|                 | 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline                         |
| GLY A:27        | 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane                                 |
| GLY A:49        | 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline                         |
| VAL B:82        | 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline                         |

El residuo que más interacciona con los inhibidores es: ILE B:50.

### 3.5 Las interacciones de la GP120 con cada uno de los 5 mejores inhibidores:

| <b>Residuos</b> | <b>Inhibidores</b>  |
|-----------------|---|
| ASP 368         | Solvent Red 72  |
|                 | 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone   |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydrylamine  |
|                 | Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester |
| ASP 476         | Solvent Red 72  |
| VAL 255         | Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester |
| VAL 430         | Solvent Red 72  |
|                 | 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone   |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydrylamine  |
|                 | Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester |
| GLU 370         | 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene  |
| TRP 112         | 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene  |
|                 | Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester |
| TRP 427         | Solvent Red 72  |
|                 | 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene  |
|                 | 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone   |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydrylamine  |
|                 | Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester |
| TYR 384         | 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene  |
| MET 426         | 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene  |
| ASN 425         | 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene  |
|                 | 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone   |
| GLN 428         | 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene  |
| GLY 475         | 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone   |
| ILE 371         | 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone   |
|                 | N-(Benzhydrylidene)benzhydrylamine  |
| PHE 382         | 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene  |
|                 | Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester |

El residuo que más interacciona con los inhibidores es el TRP 427.

### 3.6 Propiedades ADME-Tox de cada mejor inhibidor seleccionado:

- “Solvent Red 72”

### 3. Absorption

| Property            | Value   | Decision | Comment   |
|---------------------|---------|----------|---|
| Caco-2 Permeability | -4.837  | ●        | Optimal: higher than -5.15 Log unit   |
| MDCK Permeability   | 1.9e-05 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ low permeability: <math>&lt; 2 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ medium permeability: <math>2-20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ high passive permeability: <math>&gt; 20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> </ul>                                      |
| Pgp-inhibitor       | 0.167   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-inhibitor</li> </ul>   |
| Pgp-substrate       | 0.0     | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-substrate</li> </ul>   |
| HIA                 | 0.067   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Intestinal Absorption</li> <li>■ Category 1: HIA+ (HIA <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: HIA- (HIA <math>&lt; 30\%</math>); The output value is the probability of being HIA+</li> </ul>  |
| F <sub>20%</sub>    | 0.004   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>20%</sub>+ (bioavailability <math>&lt; 20\%</math>);</li> <li>Category 0: F<sub>20%</sub>- (bioavailability <math>\geq 20\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>20%</sub>+</li> </ul> |
| F <sub>30%</sub>    | 0.127   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 30% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>30%</sub>+ (bioavailability <math>&lt; 30\%</math>);</li> <li>Category 0: F<sub>30%</sub>- (bioavailability <math>\geq 30\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>30%</sub>+</li> </ul> |

Todos los parámetros de absorción se encuentran en sus valores óptimos, por lo que el inhibidor “Solvent Red 72” tiene una buena absorción en el ser humano.

### 4. Distribution

| Property        | Value  | Decision | Comment  |
|-----------------|--------|----------|--|
| PPB             | 100.9% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Plasma Protein Binding</li> <li>■ Optimal: <math>&lt; 90\%</math>. Drugs with high protein-bound may have a low therapeutic index.</li> </ul> |
| VD              | 0.43   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Volume Distribution</li> <li>■ Optimal: 0.04-20L/kg</li> </ul>  |
| BBB Penetration | 0.018  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Blood-Brain Barrier Penetration</li> <li>■ Category 1: BBB+; Category 0: BBB-; The output value is the probability of being BBB+</li> </ul>   |
| Fu              | 0.828% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The fraction unbound in plasms</li> <li>■ Low: <math>&lt; 5\%</math>; Middle: 5~20%; High: <math>&gt; 20\%</math></li> </ul>                  |

Se observa que el inhibidor se une fuertemente a proteínas plasmáticas y un 0.828% de fracción de fármaco libre en la sangre. Esto afecta su distribución en el organismo.

## 5. Metabolism

| Property          | Value | Comment  |
|-------------------|-------|--|
| CYP1A2 inhibitor  | 0.468 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP1A2 substrate  | 0.088 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C19 inhibitor | 0.123 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C19 substrate | 0.049 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C9 inhibitor  | 0.532 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C9 substrate  | 0.122 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2D6 inhibitor  | 0.185 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2D6 substrate  | 0.106 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP3A4 inhibitor  | 0.103 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP3A4 substrate  | 0.062 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |

No hay mucha probabilidad de que su metabolismo se vea afectado actuando un sustrato de los citocromos P450 o que afecte el metabolismo de otros fármacos actuando como un inhibidor de estos.

## 6. Excretion

| Property         | Value | Decision | Comment   |
|------------------|-------|----------|---|
| CL               | 0.91  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clearance</li> <li>■ High: &gt;15 mL/min/kg; moderate: 5-15 mL/min/kg; low: &lt;5 mL/min/kg</li> </ul>   |
| T <sub>1/2</sub> | 0.246 | -        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: long half-life ; Category 0: short half-life;</li> <li>■ long half-life: &gt;3h; short half-life: &lt;3h</li> <li>■ The output value is the probability of having long half-life.</li> </ul> |

El inhibidor no tiene un buen "clearance", por lo que su excreción es lenta. El valor de 24.6% en la vida media, indica que lo más probable es que tenga una vida media corta (< 3 horas).

## 7. Toxicity

| Property                | Value | Decision | Comment   |
|-------------------------|-------|----------|---|
| hERG Blockers           | 0.024 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: active; Category 0: inactive;</li> <li>■ The output value is the probability of being active.</li> </ul>   |
| H-HT                    | 0.909 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Hepatotoxicity</li> <li>■ Category 1: H-HT positive(+); Category 0: H-HT negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>                    |
| DILI                    | 0.995 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drug Induced Liver Injury.</li> <li>■ Category 1: drugs with a high risk of DILI; Category 0: drugs with no risk of DILI. The output value is the probability of being toxic.</li> </ul> |
| AMES Toxicity           | 0.217 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Ames positive(+); Category 0: Ames negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Rat Oral Acute Toxicity | 0.036 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 0: low-toxicity; Category 1: high-toxicity;</li> <li>■ The output value is the probability of being highly toxic.</li> </ul>  |
| FDAMDD                  | 0.02  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maximum Recommended Daily Dose</li> <li>■ Category 1: FDAMDD (+); Category 0: FDAMDD (-)</li> <li>■ The output value is the probability of being positive.</li> </ul>                    |
| Skin Sensitization      | 0.517 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Sensitizer; Category 0: Non-sensitizer;</li> <li>■ The output value is the probability of being sensitizer.</li> </ul>   |
| Carcinogenicity         | 0.173 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: carcinogens; Category 0: non-carcinogens;</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Eye Corrosion           | 0.003 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: corrosives ; Category 0: noncorrosives</li> <li>■ The output value is the probability of being corrosives.</li> </ul>  |
| Eye Irritation          | 0.029 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: irritants ; Category 0: nonirritants</li> <li>■ The output value is the probability of being irritants.</li> </ul>   |

Se destaca que el inhibidor tiene la propiedad de ser hepatotóxico, esto debido a los parámetros H-HT y DILI que tienen valores en rangos no óptimos. También que posiblemente puede producir sensibilidad en la piel.

- 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate

### 3. Absorption

| Property            | Value   | Decision | Comment  |
|---------------------|---------|----------|--|
| Caco-2 Permeability | -5.073  | ●        | Optimal: higher than -5.15 Log unit  |
| MDCK Permeability   | 4.6e-05 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ low permeability: <math>&lt; 2 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ medium permeability: <math>2-20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ high passive permeability: <math>&gt; 20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> </ul>   |
| Pgp-inhibitor       | 0.028   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-inhibitor</li> </ul>  |
| Pgp-substrate       | 1.0     | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-substrate</li> </ul>  |
| HIA                 | 0.441   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Intestinal Absorption</li> <li>■ Category 1: HIA+ (HIA <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: HIA- (HIA <math>&lt; 30\%</math>); The output value is the probability of being HIA+</li> </ul>   |
| F <sub>20%</sub>    | 0.977   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>20%</sub><sup>+</sup> (bioavailability <math>&lt; 20\%</math>);</li> <li>Category 0: F<sub>20%</sub><sup>-</sup> (bioavailability <math>\geq 20\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>20%</sub><sup>+</sup></li> </ul> |
| F <sub>30%</sub>    | 0.988   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 30% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>30%</sub><sup>+</sup> (bioavailability <math>&lt; 30\%</math>);</li> <li>Category 0: F<sub>30%</sub><sup>-</sup> (bioavailability <math>\geq 30\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>30%</sub><sup>+</sup></li> </ul> |

En general, 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate tiene buena permeabilidad. Este inhibidor es expulsado por la PGP (Glucoproteína P), por lo tanto, disminuye su absorción y aumenta su excreción en el ser humano. Su absorción en el intestino es media. No cumple ni con una biodisponibilidad (cantidad de fármaco en el torrente sanguíneo que es capaz de llegar a su destino) al 20% ni al 30%.

#### 4. Distribution

| Property        | Value  | Decision | Comment  |
|-----------------|--------|----------|--|
| PPB             | 82.00% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Plasma Protein Binding</li> <li>■ Optimal: &lt; 90%. Drugs with high protein-bound may have a low therapeutic index.</li> </ul>             |
| VD              | 1.903  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Volume Distribution</li> <li>■ Optimal: 0.04-20L/kg</li> </ul>  |
| BBB Penetration | 0.952  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Blood-Brain Barrier Penetration</li> <li>■ Category 1: BBB+; Category 0: BBB-; The output value is the probability of being BBB+</li> </ul> |
| Fu              | 13.68% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The fraction unbound in plasms</li> <li>■ Low: &lt;5%; Middle: 5~20%; High: &gt; 20%</li> </ul>   |

En general, la distribución del inhibidor en el organismo es buena, con excepción de que atraviesa la barrera hematoencefálica pudiendo posiblemente causar efectos secundarios.

#### 5. Metabolism

| Property          | Value | Comment  |
|-------------------|-------|--|
| CYP1A2 inhibitor  | 0.388 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP1A2 substrate  | 0.87  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C19 inhibitor | 0.051 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C19 substrate | 0.808 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C9 inhibitor  | 0.005 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C9 substrate  | 0.831 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2D6 inhibitor  | 0.012 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2D6 substrate  | 0.842 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP3A4 inhibitor  | 0.027 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP3A4 substrate  | 0.108 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |

Se destaca, que el inhibidor tiene un gran potencial de ser sustrato de la CYP1A2, la CYP2C9 y la CYP2D6, por lo que su metabolismo se puede ver afectado por estos citocromos P450.

## 6. Excretion

| Property         | Value  | Decision | Comment   |
|------------------|--------|----------|---|
| CL               | 12.114 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clearance</li> <li>■ High: &gt;15 mL/min/kg; moderate: 5-15 mL/min/kg; low: &lt;5 mL/min/kg</li> </ul>   |
| T <sub>1/2</sub> | 0.948  | -        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: long half-life ; Category 0: short half-life;</li> <li>■ long half-life: &gt;3h; short half-life: &lt;3h</li> <li>■ The output value is the probability of having long half-life.</li> </ul> |

El "clearance" del inhibidor es bueno, por lo que es excretado bien por los riñones. El valor de 94.8% en la vida media, indica la probabilidad de que tenga una vida media larga (> 3 horas).

## 7. Toxicity

| Property                | Value | Decision | Comment   |
|-------------------------|-------|----------|---|
| hERG Blockers           | 0.202 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: active; Category 0: inactive;</li> <li>■ The output value is the probability of being active.</li> </ul>   |
| H-HT                    | 0.264 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Hepatotoxicity</li> <li>■ Category 1: H-HT positive(+); Category 0: H-HT negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>                    |
| DILI                    | 0.035 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drug Induced Liver Injury.</li> <li>■ Category 1: drugs with a high risk of DILI; Category 0: drugs with no risk of DILI. The output value is the probability of being toxic.</li> </ul> |
| AMES Toxicity           | 0.069 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Ames positive(+); Category 0: Ames negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Rat Oral Acute Toxicity | 0.577 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 0: low-toxicity; Category 1: high-toxicity;</li> <li>■ The output value is the probability of being highly toxic.</li> </ul>  |
| FDAMDD                  | 0.935 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maximum Recommended Daily Dose</li> <li>■ Category 1: FDAMDD (+); Category 0: FDAMDD (-)</li> <li>■ The output value is the probability of being positive.</li> </ul>                    |
| Skin Sensitization      | 0.326 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Sensitizer; Category 0: Non-sensitizer;</li> <li>■ The output value is the probability of being sensitizer.</li> </ul>   |
| Carcinogenicity         | 0.951 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: carcinogens; Category 0: non-carcinogens;</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Eye Corrosion           | 0.008 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: corrosives ; Category 0: noncorrosives</li> <li>■ The output value is the probability of being corrosives.</li> </ul>  |
| Eye Irritation          | 0.042 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: irritants ; Category 0: nonirritants</li> <li>■ The output value is the probability of being irritants.</li> </ul>   |

El inhibidor tiene el potencial de causar sensibilidad en la piel y una probabilidad de un 95.1% de ser carcinógeno. El parámetro FDAMDD tiene un 93.5% de probabilidad de ser positivo, es decir, hay una probabilidad de un 93.5% de que, al administrar más de 0,011 mmol/kg(paciente) de dosis diaria del inhibidor a un paciente, esta sea una dosis tóxica [26].

- 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane

### 3. Absorption

| Property            | Value   | Decision | Comment   |
|---------------------|---------|----------|---|
| Caco-2 Permeability | -4.852  | ●        | Optimal: higher than -5.15 Log unit   |
| MDCK Permeability   | 1.8e-05 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ low permeability: <math>&lt; 2 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ medium permeability: <math>2-20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ high passive permeability: <math>&gt; 20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> </ul>  |
| Pgp-inhibitor       | 0.525   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-inhibitor</li> </ul>   |
| Pgp-substrate       | 0.81    | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-substrate</li> </ul>   |
| HIA                 | 0.002   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Intestinal Absorption</li> <li>■ Category 1: HIA+ (HIA <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: HIA- (HIA <math>&lt; 30\%</math>); The output value is the probability of being HIA+</li> </ul>  |
| F <sub>20%</sub>    | 1.0     | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>20%</sub><sup>+</sup> (bioavailability <math>&lt; 20\%</math>); Category 0: F<sub>20%</sub><sup>-</sup> (bioavailability <math>\geq 20\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>20%</sub><sup>+</sup></li> </ul> |
| F <sub>30%</sub>    | 0.91    | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 30% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>30%</sub><sup>+</sup> (bioavailability <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: F<sub>30%</sub><sup>-</sup> (bioavailability <math>\geq 30\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>30%</sub><sup>+</sup></li> </ul> |

El inhibidor es sustrato de la PGP, por lo que puede empeorar su absorción debido a que es expulsada por la glicoproteína-P. Tiene mala biodisponibilidad al 20% y al 30%.

### 4. Distribution

| Property        | Value  | Decision | Comment  |
|-----------------|--------|----------|--|
| PPB             | 102.1% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Plasma Protein Binding</li> <li>■ Optimal: <math>&lt; 90\%</math>. Drugs with high protein-bound may have a low therapeutic index.</li> </ul> |
| VD              | 0.582  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Volume Distribution</li> <li>■ Optimal: 0.04-20L/kg</li> </ul>  |
| BBB Penetration | 0.039  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Blood-Brain Barrier Penetration</li> <li>■ Category 1: BBB+; Category 0: BBB-; The output value is the probability of being BBB+</li> </ul>   |
| Fu              | 0.521% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The fraction unbound in plasms</li> <li>■ Low: <math>&lt; 5\%</math>; Middle: 5-20%; High: <math>&gt; 20\%</math></li> </ul>                  |

El inhibidor tiene una mala unión a proteínas plasmáticas y por lo tanto, la fracción de fármaco libre es muy baja en el torrente sanguíneo.

## 5. Metabolism

| Property          | Value | Comment  |
|-------------------|-------|--|
| CYP1A2 inhibitor  | 0.989 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP1A2 substrate  | 0.191 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C19 inhibitor | 0.896 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C19 substrate | 0.054 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C9 inhibitor  | 0.484 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C9 substrate  | 0.809 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2D6 inhibitor  | 0.005 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2D6 substrate  | 0.914 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP3A4 inhibitor  | 0.183 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP3A4 substrate  | 0.322 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |

El inhibidor tiene una probabilidad de un 98.9% de ser inhibidor del CYP1A2 y tiene una probabilidad de un 89.6% de ser inhibidor del CYP2C19, por lo que esta molécula puede afectar el metabolismo de fármacos que sean sustratos de estos citocromos. También, tiene una probabilidad de un 91.4% de ser sustrato del CYP2D6.

## 6. Excretion

| Property         | Value | Decision | Comment   |
|------------------|-------|----------|---|
| CL               | 9.773 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clearance</li> <li>■ High: &gt;15 mL/min/kg; moderate: 5-15 mL/min/kg;</li> <li>low: &lt;5 mL/min/kg</li> </ul>  |
| T <sub>1/2</sub> | 0.075 | -        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: long half-life ; Category 0: short half-life;</li> <li>■ long half-life: &gt;3h; short half-life: &lt;3h</li> <li>■ The output value is the probability of having long half-life.</li> </ul> |

El "clearance" del inhibidor es bueno, por lo que es excretado bien del cuerpo humano. El valor de 0.075 en la vida media, indica que es poco probable que tenga una vida media larga (> 3 horas).

## 7. Toxicity

| Property                | Value | Decision | Comment   |
|-------------------------|-------|----------|---|
| hERG Blockers           | 0.175 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: active; Category 0: inactive;</li> <li>■ The output value is the probability of being active.</li> </ul>   |
| H-HT                    | 0.019 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Hepatotoxicity</li> <li>■ Category 1: H-HT positive(+); Category 0: H-HT negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>                    |
| DILI                    | 0.574 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drug Induced Liver Injury.</li> <li>■ Category 1: drugs with a high risk of DILI; Category 0: drugs with no risk of DILI. The output value is the probability of being toxic.</li> </ul> |
| AMES Toxicity           | 0.198 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Ames positive(+); Category 0: Ames negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Rat Oral Acute Toxicity | 0.133 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 0: low-toxicity; Category 1: high-toxicity;</li> <li>■ The output value is the probability of being highly toxic.</li> </ul>  |
| FDAMDD                  | 0.023 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maximum Recommended Daily Dose</li> <li>■ Category 1: FDAMDD (+); Category 0: FDAMDD (-)</li> <li>■ The output value is the probability of being positive.</li> </ul>                    |
| Skin Sensitization      | 0.432 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Sensitizer; Category 0: Non-sensitizer;</li> <li>■ The output value is the probability of being sensitizer.</li> </ul>   |
| Carcinogenicity         | 0.806 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: carcinogens; Category 0: non-carcinogens;</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Eye Corrosion           | 0.003 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: corrosives ; Category 0: noncorrosives</li> <li>■ The output value is the probability of being corrosives.</li> </ul>  |
| Eye Irritation          | 0.926 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: irritants ; Category 0: nonirritants</li> <li>■ The output value is the probability of being irritants.</li> </ul>   |

El inhibidor tiene la propiedad de ser carcinogenico con una probabilidad de un 80.6%. Además, tiene una probabilidad de un 92.6% de causar irritación ocular.

- N-(Benzhydrylidene)benzhydramine

### 3. Absorption

| Property            | Value   | Decision | Comment  |
|---------------------|---------|----------|--|
| Caco-2 Permeability | -4.829  | ●        | Optimal: higher than -5.15 Log unit  |
| MDCK Permeability   | 1.9e-05 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ low permeability: <math>&lt; 2 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ medium permeability: <math>2-20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ high passive permeability: <math>&gt; 20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> </ul>                             |
| Pgp-inhibitor       | 0.506   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-inhibitor</li> </ul>  |
| Pgp-substrate       | 0.991   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-substrate</li> </ul>  |
| HIA                 | 0.004   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Intestinal Absorption</li> <li>■ Category 1: HIA+ (HIA <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: HIA- (HIA <math>&lt; 30\%</math>); The output value is the probability of being HIA+</li> </ul>   |
| F <sub>20%</sub>    | 0.997   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>20%</sub>+ (bioavailability <math>&lt; 20\%</math>); Category 0: F<sub>20%</sub>- (bioavailability <math>\geq 20\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>20%</sub>+</li> </ul> |
| F <sub>30%</sub>    | 0.007   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 30% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>30%</sub>+ (bioavailability <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: F<sub>30%</sub>- (bioavailability <math>\geq 30\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>30%</sub>+</li> </ul> |

El inhibidor N-(Benzhydrylidene)benzhydramine tiene una probabilidad de un 50.6% de inhibir la PGP, pero un 99.1% de ser su sustrato, por lo que es más probable que se vea disminuida su absorción. Aun así, logra alcanzar una biodisponibilidad de más del 30%.

### 4. Distribution

| Property        | Value  | Decision | Comment  |
|-----------------|--------|----------|--|
| PPB             | 99.70% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Plasma Protein Binding</li> <li>■ Optimal: <math>&lt; 90\%</math>. Drugs with high protein-bound may have a low therapeutic index.</li> </ul> |
| VD              | 0.691  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Volume Distribution</li> <li>■ Optimal: 0.04-20L/kg</li> </ul>  |
| BBB Penetration | 0.519  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Blood-Brain Barrier Penetration</li> <li>■ Category 1: BBB+; Category 0: BBB-; The output value is the probability of being BBB+</li> </ul>   |
| Fu              | 0.902% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The fraction unbound in plasms</li> <li>■ Low: <math>&lt; 5\%</math>; Middle: 5~20%; High: <math>&gt; 20\%</math></li> </ul>                  |

El inhibidor tiene una unión a proteínas plasmáticas de un 99.7%. Junto con esto, la cantidad de fármaco libre es de un 0.902%.

## 5. Metabolism

| Property          | Value | Comment  |
|-------------------|-------|--|
| CYP1A2 inhibitor  | 0.434 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP1A2 substrate  | 0.897 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C19 inhibitor | 0.817 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C19 substrate | 0.136 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C9 inhibitor  | 0.396 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C9 substrate  | 0.09  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2D6 inhibitor  | 0.036 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2D6 substrate  | 0.006 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP3A4 inhibitor  | 0.074 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP3A4 substrate  | 0.932 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |

El inhibidor tiene una probabilidad de un 89.7% de ser sustrato de la CYP1A2 y una probabilidad de un 93.2% de la CYP3A4, por lo que su metabolismo se puede ver afectado por citocromos P450. También tiene una probabilidad de un 81.7% de ser inhibidor de la CYP2C19, por lo que puede afectar el metabolismo de otros fármacos que sean sustratos de este citocromo P450.

## 6. Excretion

| Property         | Value | Decision | Comment   |
|------------------|-------|----------|---|
| CL               | 0.813 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clearance</li> <li>■ High: &gt;15 mL/min/kg; moderate: 5-15 mL/min/kg; low: &lt;5 mL/min/kg</li> </ul>   |
| T <sub>1/2</sub> | 0.01  | -        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: long half-life ; Category 0: short half-life;</li> <li>■ long half-life: &gt;3h; short half-life: &lt;3h</li> <li>■ The output value is the probability of having long half-life.</li> </ul> |

El "clearance" del inhibidor es muy bajo, por lo que su excreción es mínima en el organismo. El valor de 1% en la vida media, indica que lo más probable es que tenga una vida media corta (< 3 horas).

## 7. Toxicity

| Property                | Value | Decision | Comment   |
|-------------------------|-------|----------|---|
| hERG Blockers           | 0.13  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: active; Category 0: inactive;</li> <li>■ The output value is the probability of being active.</li> </ul>   |
| H-HT                    | 0.079 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Hepatotoxicity</li> <li>■ Category 1: H-HT positive(+); Category 0: H-HT negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>                    |
| DILI                    | 0.93  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drug Induced Liver Injury.</li> <li>■ Category 1: drugs with a high risk of DILI; Category 0: drugs with no risk of DILI. The output value is the probability of being toxic.</li> </ul> |
| AMES Toxicity           | 0.005 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Ames positive(+); Category 0: Ames negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Rat Oral Acute Toxicity | 0.108 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 0: low-toxicity; Category 1: high-toxicity;</li> <li>■ The output value is the probability of being highly toxic.</li> </ul>  |
| FDAMDD                  | 0.968 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maximum Recommended Daily Dose</li> <li>■ Category 1: FDAMDD (+); Category 0: FDAMDD (-)</li> <li>■ The output value is the probability of being positive.</li> </ul>                    |
| Skin Sensitization      | 0.035 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Sensitizer; Category 0: Non-sensitizer;</li> <li>■ The output value is the probability of being sensitizer.</li> </ul>   |
| Carcinogenicity         | 0.092 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: carcinogens; Category 0: non-carcinogens;</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Eye Corrosion           | 0.003 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: corrosives ; Category 0: noncorrosives</li> <li>■ The output value is the probability of being corrosives.</li> </ul>  |
| Eye Irritation          | 0.84  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: irritants ; Category 0: nonirritants</li> <li>■ The output value is the probability of being irritants.</li> </ul>   |

Lo más importante a destacar del inhibidor es que tiene una probabilidad de un 93% de causar daño hepático y una probabilidad de un 84% de causar irritación ocular. El parámetro FDAMDD tiene un 96.8% de probabilidad de ser positivo, es decir, hay una probabilidad de un 96.8% de que, al administrar más de 0,011 mmol/kg(paciente) de dosis diaria del inhibidor a un paciente, esta sea una dosis tóxica.

- 2-methyl-4-phenoxy-3-phenylquinoline

### 3. Absorption

| Property            | Value   | Decision | Comment  |
|---------------------|---------|----------|--|
| Caco-2 Permeability | -4.956  | ●        | Optimal: higher than -5.15 Log unit  |
| MDCK Permeability   | 2.1e-05 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ low permeability: <math>&lt; 2 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ medium permeability: <math>2-20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ high passive permeability: <math>&gt; 20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> </ul> |
| Pgp-inhibitor       | 0.061   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-inhibitor</li> </ul>  |
| Pgp-substrate       | 0.004   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-substrate</li> </ul>  |
| HIA                 | 0.003   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Intestinal Absorption</li> <li>■ Category 1: HIA+( HIA &lt; 30%); Category 0: HIA-( HIA &lt; 30%); The output value is the probability of being HIA+</li> </ul>   |
| F <sub>20%</sub>    | 0.985   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>20%+</sub> (bioavailability &lt; 20%); Category 0: F<sub>20%-</sub> (bioavailability ≥ 20%); The output value is the probability of being F<sub>20%+</sub></li> </ul>    |
| F <sub>30%</sub>    | 0.108   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 30% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>30%+</sub> (bioavailability &lt; 30%); Category 0: F<sub>30%-</sub> (bioavailability ≥ 30%); The output value is the probability of being F<sub>30%+</sub></li> </ul>    |

Se observa que en general los parámetros de absorción del inhibidor son buenos en general, con excepción de la biodisponibilidad al 20% que no la alcanza con un 98.5 de probabilidad. A pesar de esto, cumple con la biodisponibilidad al 30%.

### 4. Distribution

| Property        | Value  | Decision | Comment  |
|-----------------|--------|----------|--|
| PPB             | 99.98% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Plasma Protein Binding</li> <li>■ Optimal: &lt; 90%. Drugs with high protein-bound may have a low therapeutic index.</li> </ul>             |
| VD              | 0.648  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Volume Distribution</li> <li>■ Optimal: 0.04-20L/kg</li> </ul>  |
| BBB Penetration | 0.461  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Blood-Brain Barrier Penetration</li> <li>■ Category 1: BBB+; Category 0: BBB-; The output value is the probability of being BBB+</li> </ul> |
| Fu              | 1.003% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The fraction unbound in plasms</li> <li>■ Low: &lt;5%; Middle: 5~20%; High: &gt; 20%</li> </ul>   |

El inhibidor tiene casi un 100% de unión a proteínas plasmáticas y un 1% aproximadamente de fracción libre de fármaco en plasma sanguíneo, lo cual dificulta su distribución en el organismo. Tiene una probabilidad de un 46.1% de atravesar la barrera hematoencefálica.

## 5. Metabolism

| Property          | Value | Comment  |
|-------------------|-------|--|
| CYP1A2 inhibitor  | 0.989 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP1A2 substrate  | 0.257 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C19 inhibitor | 0.908 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C19 substrate | 0.066 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C9 inhibitor  | 0.62  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C9 substrate  | 0.871 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2D6 inhibitor  | 0.018 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2D6 substrate  | 0.46  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP3A4 inhibitor  | 0.276 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP3A4 substrate  | 0.4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |

El inhibidor tiene una probabilidad de un 87.1% de ser sustrato de la CYP2C9 por lo que su metabolismo se puede ver afectado por este citocromo P450. También tiene una probabilidad de un 98.9% de ser inhibidor de la CYP1A2 y una probabilidad de un 90.8% de la CYP2C19 por lo que puede afectar el metabolismo de otros fármacos que sean sustratos de estos citocromos P450.

## 6. Excretion

| Property         | Value | Decision | Comment   |
|------------------|-------|----------|---|
| CL               | 3.721 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clearance</li> <li>■ High: &gt;15 mL/min/kg; moderate: 5-15 mL/min/kg;</li> <li>low: &lt;5 mL/min/kg</li> </ul>  |
| T <sub>1/2</sub> | 0.121 | -        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: long half-life ; Category 0: short half-life;</li> <li>■ long half-life: &gt;3h; short half-life: &lt;3h</li> <li>■ The output value is the probability of having long half-life.</li> </ul> |

El "clearance" del inhibidor es muy bajo, por lo que su excreción es mínima en el organismo. El valor de 12.1% en la vida media, indica que lo más probable es que tenga una vida media corta (< 3 horas).

## 7. Toxicity

| Property                | Value | Decision | Comment   |
|-------------------------|-------|----------|---|
| hERG Blockers           | 0.562 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: active; Category 0: inactive;</li> <li>■ The output value is the probability of being active.</li> </ul>   |
| H-HT                    | 0.138 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Hepatotoxicity</li> <li>■ Category 1: H-HT positive(+); Category 0: H-HT negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>                    |
| DILI                    | 0.653 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drug Induced Liver Injury.</li> <li>■ Category 1: drugs with a high risk of DILI; Category 0: drugs with no risk of DILI. The output value is the probability of being toxic.</li> </ul> |
| AMES Toxicity           | 0.8   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Ames positive(+); Category 0: Ames negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Rat Oral Acute Toxicity | 0.032 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 0: low-toxicity; Category 1: high-toxicity;</li> <li>■ The output value is the probability of being highly toxic.</li> </ul>  |
| FDAMDD                  | 0.773 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maximum Recommended Daily Dose</li> <li>■ Category 1: FDAMDD (+); Category 0: FDAMDD (-)</li> <li>■ The output value is the probability of being positive.</li> </ul>                    |
| Skin Sensitization      | 0.18  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Sensitizer; Category 0: Non-sensitizer;</li> <li>■ The output value is the probability of being sensitizer.</li> </ul>   |
| Carcinogenicity         | 0.714 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: carcinogens; Category 0: non-carcinogens;</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Eye Corrosion           | 0.003 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: corrosives ; Category 0: noncorrosives</li> <li>■ The output value is the probability of being corrosives.</li> </ul>  |
| Eye Irritation          | 0.411 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: irritants ; Category 0: nonirritants</li> <li>■ The output value is the probability of being irritants.</li> </ul>   |

Lo más importante a destacar del inhibidor es que tiene una probabilidad de un 80% de ser toxico, según el parámetro “AMEX Toxicity”. También tiene una probabilidad de un 71.4% de ser carcinogénico.

- 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene

### 3. Absorption

| Property            | Value   | Decision | Comment  |
|---------------------|---------|----------|--|
| Caco-2 Permeability | -4.528  | ●        | Optimal: higher than -5.15 Log unit  |
| MDCK Permeability   | 1.2e-05 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ low permeability: <math>&lt; 2 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ medium permeability: <math>2-20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ high passive permeability: <math>&gt; 20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> </ul>                             |
| Pgp-inhibitor       | 0.993   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-inhibitor</li> </ul>  |
| Pgp-substrate       | 0.0     | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-substrate</li> </ul>  |
| HIA                 | 0.603   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Intestinal Absorption</li> <li>■ Category 1: HIA+ (HIA <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: HIA- (HIA <math>&lt; 30\%</math>); The output value is the probability of being HIA+</li> </ul>   |
| F <sub>20%</sub>    | 0.013   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>20%+</sub> (bioavailability <math>&lt; 20\%</math>); Category 0: F<sub>20%-</sub> (bioavailability <math>\geq 20\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>20%+</sub></li> </ul> |
| F <sub>30%</sub>    | 0.452   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 30% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>30%+</sub> (bioavailability <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: F<sub>30%-</sub> (bioavailability <math>\geq 30\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>30%+</sub></li> </ul> |

La molécula 3,3',5,5'-Tetrabromohydrazobenzene tiene una probabilidad de un 99.3% de ser inhibidor de la PGP, por lo cual puede afectar la absorción de otros fármacos. La absorción del inhibidor puede no ser optima en el intestino.

### 4. Distribution

| Property        | Value  | Decision | Comment  |
|-----------------|--------|----------|--|
| PPB             | 99.67% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Plasma Protein Binding</li> <li>■ Optimal: <math>&lt; 90\%</math>. Drugs with high protein-bound may have a low therapeutic index.</li> </ul> |
| VD              | 4.539  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Volume Distribution</li> <li>■ Optimal: 0.04-20L/kg</li> </ul>  |
| BBB Penetration | 0.299  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Blood-Brain Barrier Penetration</li> <li>■ Category 1: BBB+; Category 0: BBB-; The output value is the probability of being BBB+</li> </ul>   |
| Fu              | 3.604% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The fraction unbound in plasms</li> <li>■ Low: <math>&lt; 5\%</math>; Middle: 5~20%; High: <math>&gt; 20\%</math></li> </ul>                  |

El inhibidor tiene una unión a proteínas plasmáticas de un 99.67%, lo cual dificulta su distribución en el organismo. Junto con esto, la fracción de fármaco libre es 3.6% aproximadamente.

## 5. Metabolism

| Property          | Value | Comment  |
|-------------------|-------|--|
| CYP1A2 inhibitor  | 0.988 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP1A2 substrate  | 0.164 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C19 inhibitor | 0.952 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C19 substrate | 0.198 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C9 inhibitor  | 0.746 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C9 substrate  | 0.171 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2D6 inhibitor  | 0.991 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2D6 substrate  | 0.351 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP3A4 inhibitor  | 0.432 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP3A4 substrate  | 0.111 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |

La molécula 3,3',5,5'-Tetrabromohidrazobenzene tiene una probabilidad de un 98.8% de inhibir el CYP1A2, un 95.2% de inhibir la CYP2C19 y un 99.1% de inhibir la CYP2D6, por lo que este inhibidor puede afectar el metabolismo de los fármacos que sean sustratos de estos citocromos P450.

## 6. Excretion

| Property         | Value | Decision | Comment   |
|------------------|-------|----------|---|
| CL               | 1.71  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clearance</li> <li>■ High: &gt;15 mL/min/kg; moderate: 5-15 mL/min/kg; low: &lt;5 mL/min/kg</li> </ul>   |
| T <sub>1/2</sub> | 0.12  | -        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: long half-life ; Category 0: short half-life;</li> <li>■ long half-life: &gt;3h; short half-life: &lt;3h</li> <li>■ The output value is the probability of having long half-life.</li> </ul> |

El "clearance" del inhibidor tiene un valor bajo, por lo tanto, este no se excreta de manera óptima. El valor de 12% en la vida media, indica que lo más probable es que tenga una vida media corta (< 3 horas).

## 7. Toxicity

| Property                | Value | Decision | Comment   |
|-------------------------|-------|----------|---|
| hERG Blockers           | 0.167 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: active; Category 0: inactive;</li> <li>■ The output value is the probability of being active.</li> </ul>   |
| H-HT                    | 0.107 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Hepatotoxicity</li> <li>■ Category 1: H-HT positive(+); Category 0: H-HT negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>                    |
| DILI                    | 0.943 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drug Induced Liver Injury.</li> <li>■ Category 1: drugs with a high risk of DILI; Category 0: drugs with no risk of DILI. The output value is the probability of being toxic.</li> </ul> |
| AMES Toxicity           | 0.024 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Ames positive(+); Category 0: Ames negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Rat Oral Acute Toxicity | 0.339 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 0: low-toxicity; Category 1: high-toxicity;</li> <li>■ The output value is the probability of being highly toxic.</li> </ul>  |
| FDAMDD                  | 0.924 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maximum Recommended Daily Dose</li> <li>■ Category 1: FDAMDD (+); Category 0: FDAMDD (-)</li> <li>■ The output value is the probability of being positive.</li> </ul>                    |
| Skin Sensitization      | 0.942 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Sensitizer; Category 0: Non-sensitizer;</li> <li>■ The output value is the probability of being sensitizer.</li> </ul>   |
| Carcinogenicity         | 0.629 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: carcinogens; Category 0: non-carcinogens;</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Eye Corrosion           | 0.996 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: corrosives ; Category 0: noncorrosives</li> <li>■ The output value is the probability of being corrosives.</li> </ul>  |
| Eye Irritation          | 0.994 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: irritants ; Category 0: nonirritants</li> <li>■ The output value is the probability of being irritants.</li> </ul>   |

El parámetro DILI indica que el inhibidor tiene una probabilidad de 94.3% puede causar daño hepático. Además, hay una probabilidad de un 94.2% de producir sensibilidad en la piel, una probabilidad de un 99.6% de producir corrosión en el ojo y una probabilidad de un 99.4% de producir irritación ocular. El parámetro FDAMDD tiene un 92.4% de probabilidad de ser positivo, es decir, hay una probabilidad de un 92.4% de que, al administrar más de 0,011 mmol/kg(paciente) de dosis diaria del inhibidor a un paciente, esta sea una dosis toxica.

- 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone

### 3. Absorption

| Property            | Value   | Decision | Comment   |
|---------------------|---------|----------|---|
| Caco-2 Permeability | -5.054  | ●        | Optimal: higher than -5.15 Log unit   |
| MDCK Permeability   | 1.7e-05 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ low permeability: <math>&lt; 2 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ medium permeability: <math>2-20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>■ high passive permeability: <math>&gt; 20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> </ul>  |
| Pgp-inhibitor       | 0.97    | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-inhibitor</li> </ul>   |
| Pgp-substrate       | 0.995   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being Pgp-substrate</li> </ul>   |
| HIA                 | 0.004   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Intestinal Absorption</li> <li>■ Category 1: HIA+ (HIA <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: HIA- (HIA <math>&lt; 30\%</math>); The output value is the probability of being HIA+</li> </ul>  |
| F <sub>20%</sub>    | 1.0     | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>20%</sub><sup>+</sup> (bioavailability <math>&lt; 20\%</math>); Category 0: F<sub>20%</sub><sup>-</sup> (bioavailability <math>\geq 20\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>20%</sub><sup>+</sup></li> </ul> |
| F <sub>30%</sub>    | 0.088   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 30% Bioavailability</li> <li>■ Category 1: F<sub>30%</sub><sup>+</sup> (bioavailability <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: F<sub>30%</sub><sup>-</sup> (bioavailability <math>\geq 30\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>30%</sub><sup>+</sup></li> </ul> |

El ligando tiene la propiedad de ser inhibidor y sustrato de la PGP, lo cual hace incierta su absorción en el organismo. El inhibidor no logra una biodisponibilidad de un 20% pero si la logra para una biodisponibilidad de un 30%.

### 4. Distribution

| Property        | Value  | Decision | Comment  |
|-----------------|--------|----------|--|
| PPB             | 98.64% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Plasma Protein Binding</li> <li>■ Optimal: <math>&lt; 90\%</math>. Drugs with high protein-bound may have a low therapeutic index.</li> </ul> |
| VD              | 0.668  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Volume Distribution</li> <li>■ Optimal: 0.04-20L/kg</li> </ul>  |
| BBB Penetration | 0.414  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Blood-Brain Barrier Penetration</li> <li>■ Category 1: BBB+; Category 0: BBB-; The output value is the probability of being BBB+</li> </ul>   |
| Fu              | 0.979% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The fraction unbound in plasms</li> <li>■ Low: <math>&lt; 5\%</math>; Middle: 5~20%; High: <math>&gt; 20\%</math></li> </ul>                  |

El inhibidor tiene una unión a proteínas plasmáticas de un 98.64%, lo cual dificulta su distribución en el organismo. Junto con esto, la fracción de fármaco libre es 0.98% aproximadamente.

## 5. Metabolism

| Property          | Value | Comment  |
|-------------------|-------|--|
| CYP1A2 inhibitor  | 0.161 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP1A2 substrate  | 0.22  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C19 inhibitor | 0.899 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C19 substrate | 0.294 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C9 inhibitor  | 0.706 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C9 substrate  | 0.045 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2D6 inhibitor  | 0.034 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2D6 substrate  | 0.04  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP3A4 inhibitor  | 0.437 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP3A4 substrate  | 0.912 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |

La molécula 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone tiene una probabilidad de un 89.9% de inhibir el CYP2C19, por lo que este inhibidor puede afectar el metabolismo de los fármacos que sean sustratos de estos citocromos P450. Además, este inhibidor tiene una probabilidad de un 89.9% de ser sustrato el CYP3A4, por lo que su metabolismo se puede ver afectado por este citocromo P450.

## 6. Excretion

| Property         | Value | Decision | Comment   |
|------------------|-------|----------|---|
| CL               | 5.586 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clearance</li> <li>■ High: &gt;15 mL/min/kg; moderate: 5-15 mL/min/kg; low: &lt;5 mL/min/kg</li> </ul>   |
| T <sub>1/2</sub> | 0.08  | -        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: long half-life ; Category 0: short half-life;</li> <li>■ long half-life: &gt;3h; short half-life: &lt;3h</li> <li>■ The output value is the probability of having long half-life.</li> </ul> |

El inhibidor tiene un buen “clearance”, por lo que se excreta de manera óptima del organismo. El valor de 8% en la vida media, indica que lo más probable es que tenga una vida media corta (< 3 horas).

## 7. Toxicity

| Property                | Value | Decision | Comment   |
|-------------------------|-------|----------|---|
| hERG Blockers           | 0.111 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: active; Category 0: inactive;</li> <li>■ The output value is the probability of being active.</li> </ul>   |
| H-HT                    | 0.168 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Hepatotoxicity</li> <li>■ Category 1: H-HT positive(+); Category 0: H-HT negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>                    |
| DILI                    | 0.823 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drug Induced Liver Injury.</li> <li>■ Category 1: drugs with a high risk of DILI; Category 0: drugs with no risk of DILI. The output value is the probability of being toxic.</li> </ul> |
| AMES Toxicity           | 0.151 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Ames positive(+); Category 0: Ames negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Rat Oral Acute Toxicity | 0.641 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 0: low-toxicity; Category 1: high-toxicity;</li> <li>■ The output value is the probability of being highly toxic.</li> </ul>  |
| FDAMDD                  | 0.717 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maximum Recommended Daily Dose</li> <li>■ Category 1: FDAMDD (+); Category 0: FDAMDD (-)</li> <li>■ The output value is the probability of being positive.</li> </ul>                    |
| Skin Sensitization      | 0.107 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Sensitizer; Category 0: Non-sensitizer;</li> <li>■ The output value is the probability of being sensitizer.</li> </ul>   |
| Carcinogenicity         | 0.763 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: carcinogens; Category 0: non-carcinogens;</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Eye Corrosion           | 0.003 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: corrosives ; Category 0: noncorrosives</li> <li>■ The output value is the probability of being corrosives.</li> </ul>  |
| Eye Irritation          | 0.524 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: irritants ; Category 0: nonirritants</li> <li>■ The output value is the probability of being irritants.</li> </ul>   |

Se destaca que el inhibidor tiene una probabilidad de un 82.3% de causar daño hepático y una probabilidad de un 76.3% de ser carcinogénico.

- Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester

### 3. Absorption

| Property            | Value   | Decision | Comment   |
|---------------------|---------|----------|---|
| Caco-2 Permeability | -4.985  | ●        | Optimal: higher than -5.15 Log unit   |
| MDCK Permeability   | 1.1e-05 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>low permeability: <math>&lt; 2 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>medium permeability: <math>2-20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> <li>high passive permeability: <math>&gt; 20 \times 10^{-6}</math> cm/s</li> </ul>  |
| Pgp-inhibitor       | 0.939   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>The output value is the probability of being Pgp-inhibitor</li> </ul>   |
| Pgp-substrate       | 0.0     | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Category 1: substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>The output value is the probability of being Pgp-substrate</li> </ul>   |
| HIA                 | 0.018   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Human Intestinal Absorption</li> <li>Category 1: HIA+ (HIA <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: HIA- (HIA <math>&lt; 30\%</math>); The output value is the probability of being HIA+</li> </ul>  |
| F <sub>20%</sub>    | 0.003   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>20% Bioavailability</li> <li>Category 1: F<sub>20%</sub><sup>+</sup> (bioavailability <math>&lt; 20\%</math>); Category 0: F<sub>20%</sub><sup>-</sup> (bioavailability <math>\geq 20\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>20%</sub><sup>+</sup></li> </ul> |
| F <sub>30%</sub>    | 0.015   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>30% Bioavailability</li> <li>Category 1: F<sub>30%</sub><sup>+</sup> (bioavailability <math>&lt; 30\%</math>); Category 0: F<sub>30%</sub><sup>-</sup> (bioavailability <math>\geq 30\%</math>); The output value is the probability of being F<sub>30%</sub><sup>+</sup></li> </ul> |

El inhibidor tiene todos los parámetros de absorción óptimos, con excepción de tener una probabilidad de un 93.9% de inhibir la PGP.

### 4. Distribution

| Property        | Value  | Decision | Comment  |
|-----------------|--------|----------|--|
| PPB             | 101.0% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasma Protein Binding</li> <li>Optimal: <math>&lt; 90\%</math>. Drugs with high protein-bound may have a low therapeutic index.</li> </ul> |
| VD              | 0.78   | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Volume Distribution</li> <li>Optimal: 0.04-20L/kg</li> </ul>  |
| BBB Penetration | 0.108  | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Blood-Brain Barrier Penetration</li> <li>Category 1: BBB+; Category 0: BBB-; The output value is the probability of being BBB+</li> </ul>   |
| Fu              | 0.640% | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>The fraction unbound in plasms</li> <li>Low: <math>&lt; 5\%</math>; Middle: 5~20%; High: <math>&gt; 20\%</math></li> </ul>                  |

El inhibidor tiene una unión a proteínas plasmáticas de un 101%, lo cual dificulta su distribución en el organismo. Junto con esto, la fracción de fármaco libre es 0.64%.

## 5. Metabolism

| Property          | Value | Comment  |
|-------------------|-------|--|
| CYP1A2 inhibitor  | 0.961 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP1A2 substrate  | 0.802 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C19 inhibitor | 0.969 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C19 substrate | 0.114 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2C9 inhibitor  | 0.969 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2C9 substrate  | 0.968 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP2D6 inhibitor  | 0.064 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP2D6 substrate  | 0.247 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |
| CYP3A4 inhibitor  | 0.232 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Inhibitor; Category 0: Non-inhibitor;</li> <li>■ The output value is the probability of being inhibitor.</li> </ul> |
| CYP3A4 substrate  | 0.475 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Substrate; Category 0: Non-substrate;</li> <li>■ The output value is the probability of being substrate.</li> </ul> |

La molécula Phosphorohydrazidic acid, N'-[(1E)-1-(4-chlorophenyl)ethylidene]-, diphenyl ester tiene una probabilidad de un 96.1% de inhibir el CYP1A2, un 96.9% de inhibir el CYP2C19, y un 96.9% de inhibir el CYP2C9, por lo que este inhibidor puede afectar el metabolismo de los fármacos que sean sustratos de estos citocromos P450. Además, este inhibidor tiene una probabilidad de un 96.8% de ser sustrato el CYP2C9, por lo que su metabolismo se puede ver afectado por este citocromo P450.

## 6. Excretion

| Property         | Value | Decision | Comment   |
|------------------|-------|----------|---|
| CL               | 1.057 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clearance</li> <li>■ High: &gt;15 mL/min/kg; moderate: 5-15 mL/min/kg;</li> <li>low: &lt;5 mL/min/kg</li> </ul>  |
| T <sub>1/2</sub> | 0.653 | -        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: long half-life ; Category 0: short half-life;</li> <li>■ long half-life: &gt;3h; short half-life: &lt;3h</li> <li>■ The output value is the probability of having long half-life.</li> </ul> |

El inhibidor no tiene un buen “clearance”, por lo que no se excreta de manera óptima del organismo. El valor de 65.3% en la vida media, indica la probabilidad de que tenga una vida media corta (< 3 horas).

## 7. Toxicity

| Property                | Value | Decision | Comment   |
|-------------------------|-------|----------|---|
| hERG Blockers           | 0.106 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: active; Category 0: inactive;</li> <li>■ The output value is the probability of being active.</li> </ul>   |
| H-HT                    | 0.031 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Human Hepatotoxicity</li> <li>■ Category 1: H-HT positive(+); Category 0: H-HT negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>                    |
| DILI                    | 0.981 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drug Induced Liver Injury.</li> <li>■ Category 1: drugs with a high risk of DILI; Category 0: drugs with no risk of DILI. The output value is the probability of being toxic.</li> </ul> |
| AMES Toxicity           | 0.717 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Ames positive(+); Category 0: Ames negative(-);</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Rat Oral Acute Toxicity | 0.097 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 0: low-toxicity; Category 1: high-toxicity;</li> <li>■ The output value is the probability of being highly toxic.</li> </ul>  |
| FDAMDD                  | 0.299 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maximum Recommended Daily Dose</li> <li>■ Category 1: FDAMDD (+); Category 0: FDAMDD (-)</li> <li>■ The output value is the probability of being positive.</li> </ul>                    |
| Skin Sensitization      | 0.837 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: Sensitizer; Category 0: Non-sensitizer;</li> <li>■ The output value is the probability of being sensitizer.</li> </ul>   |
| Carcinogenicity         | 0.315 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: carcinogens; Category 0: non-carcinogens;</li> <li>■ The output value is the probability of being toxic.</li> </ul>  |
| Eye Corrosion           | 0.004 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: corrosives ; Category 0: noncorrosives</li> <li>■ The output value is the probability of being corrosives.</li> </ul>  |
| Eye Irritation          | 0.705 | ●        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Category 1: irritants ; Category 0: nonirritants</li> <li>■ The output value is the probability of being irritants.</li> </ul>   |

Se destaca que según el parámetro DILI, hay una probabilidad de un 98.1 de que el inhibidor cause un daño hepático al ser administrado en el ser humano. El parámetro “AMES Toxicity” señala una probabilidad de un 71.7% de que el fármaco sea toxico. También hay una probabilidad de un 83.7% de que cause sensibilidad en la piel y un 70.5% de que cause irritación ocular.

El inhibidor con más parámetros óptimos de **absorción**, según la evaluación de las propiedades ADME-Tox, es:

- Solvent Red 72

El inhibidor con más parámetros óptimos de **distribución**, según la evaluación de propiedades ADME-Tox, es:

- 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate

Con respecto al **metabolismo**, todos los inhibidores interactúan en cierta medida con los citocromos P450, ya sea inhibiéndolos o siendo sustratos de estos. Lo ideal es que no sean dependientes de estos, así que se muestran a continuación las moléculas que no tengan parámetros que superen valores de 0.9:

- Solvent Red 72
- 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate

Los inhibidores con el parámetro óptimo de **excreción** (clearance) son (no se tomó en cuenta el parámetro de vida media, porque una “buena” vida media es algo relativo):

- 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate
- 1,2-bis(2-biphenyloxy)ethane
- 1,3,3,3-Tetraphenyl-1-propanone

Ninguno de los inhibidores está exento de causar daño al ser administrado como medicamento, según la evaluación de **toxicidad**, pero el inhibidor con menos efectos perjudiciales para la salud, que tiene solamente riesgo de causar daño hepático sería:

- Solvent Red 72

## 4. Conclusiones

El docking molecular entre las dianas farmacológicas (proteasa y GP120) y los 250 fármacos se pudo realizar con éxito. Ambas dianas comparten la molécula "Solvent Red 72" como mejor inhibidor y la molécula N-(Benzhydrylidene)benzhydramine en el cuarto lugar.

Los resultados muestran que tanto en el caso de la proteasa con la GP120, las moléculas con mejores resultados de docking cuentan con varios anillos aromáticos y el átomo bromo que también se destaca entre algunos inhibidores.

Se observa que las interacciones generadas en mayor cantidad entre inhibidores y las dianas farmacológicas son la Pi-Alquilo y el enlace convencional de hidrogeno. Además, el residuo de la proteasa que interaccionó con todos los inhibidores fue el ILE B:50 y el residuo de la GP120 que más interaccionó fue el TRP 427.

Los 5 mejores inhibidores de la Proteasa tienen un  $K_i$  que entra en el rango de los nanomolar, por lo que son considerados buenos inhibidores. En el caso de los 5 mejores inhibidores de la GP120 el único que se acerca a ese rango es la molécula "Solvent Red 72", que sería el único considerado como buen inhibidor.

También el inhibidor "Solvent Red 72" es de los que tiene un mejor rendimiento para desempeñar su acción biológica, según la evaluación de propiedades ADME-Tox, junto con la molécula 10-[3-(diethylamino)propyl]phenothiazine, 5-dioxide, hydrate.

## 5. Glosario

Ki: Constante de disociación o inhibición.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

PDB: Protein Data Bank.

PGP: Glicoproteína P.

CYP: Citocromo P450.

ADME-Tox: Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad.

## 6. Bibliografía

- [1] Mayo Clinic. VIH/SIDA Síntomas y causas. Recuperado 05 de diciembre de 2021, de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hiv-aids/symptoms-causes/syc-20373524>.
- [2] Baja la tasa de nuevas infecciones por el VIH en relación con el número de personas que viven con el VIH. (s. f.). Unaid.org. Recuperado 20 de diciembre de 2021, de [https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2020/april/20200414\\_new-hiv-infections](https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2020/april/20200414_new-hiv-infections)
- [3] Webmd.com. How much does HIV treatment cost? (2020). Recuperado 05 de diciembre de 2021, de <https://www.webmd.com/hiv-aids/hiv-treatment-cost>.
- [4] Morales G, Aragón M, Lara B. Factores asociados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida Rev Med Hondur, 77(2), 63–66.
- [5] Bungard C, et al. (2016). Discovery of MK-8718, an HIV protease inhibitor containing a novel morpholine aspartate binding group. ACS Medicinal Chemistry Letters, 7(7), 702-707. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00135>.
- [6] Clinical InfoHIV – National Institutes of Health. Glosario del VIH/SIDA: Proteasa. Bethesda: National Institutes of Health. Recuperado 05 de diciembre de 2021, de <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/proteasa>
- [7] Galera, R. M. L., Domingo, M. R. G., Clavé, L. P., Camps, I. R., Pascuet, E. R., & Junyent, J. M. (2001). Inhibidores de la proteasa del VIH: Actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral. Farmacia Hospitalaria, 25(2), 55–66.
- [8] Zhou T, et al. (2015). Structural Repertoire of HIV-1-Neutralizing Antibodies Targeting the CD4 Supersite in 14 Donors. Cell, 161(6), 1280–1292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.007>.
- [9] Clinical InfoHIV – National Institutes of Health. Glosario del VIH/SIDA: GP120. Bethesda: National Institutes of Health. Recuperado 05 de diciembre de 2021, de <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/gp120>
- [10] HIVinfo - National Institutes of Health. (2021). Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA. Bethesda: National Institutes of Health. Recuperado 05 de diciembre de 2021, de <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/factsheets/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda>

- [11] Ballon W & Grados R. (2019). Acomplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. *Revista CON-CIENCIA*, 7(2), 55-72. Recuperado en 20 de diciembre de 2021, de [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2310-02652019000200006&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652019000200006&lng=es&tlng=es).
- [12] Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- [13] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- [14] Guedes, I. A., Pereira, F. S. S., & Dardenne, L. E. (2018). Empirical scoring functions for structure-based virtual screening: Applications, critical aspects, and challenges. *Frontiers in Pharmacology*, 9(SEP), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01089>
- [15] De La Nuez, A., & Rodríguez, R. (2008). Current methodology for the assessment of ADME-Tox properties on drug candidate molecules. *Biotecnología Aplicada*, 25(2), 97–110.
- [16] Beltrán Y, Rojas J, Morales I, Morris H. (2021). In silico evaluation of the effect of pleurotus ostreatus phenolic compounds on the enzyme 5-lipoxygenase (5-lox). *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*, 40(5). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002021000200002&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000200002&lng=es&tlng=es).
- [17] López E. (2017). Optimización multi-objetivo en las ciencias de la vida [Tesis doctoral, Universidad de Málaga]. Repositorio de tesis de la Universidad de Málaga. [https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/15993/TD\\_LOPEZ\\_CAMAC\\_HO\\_Esteban.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/15993/TD_LOPEZ_CAMAC_HO_Esteban.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- [18] Meneses L & Cuesta S. (2015). Determinación Computacional de la Afinidad y Eficiencia de Enlace de Antiinflamatorios No Esteroides Inhibidores de la Ciclooxygenasa-2. *Revista ecuatoriana de medicina y ciencias biológicas*. 36. 17-25. [https://www.researchgate.net/publication/315761334\\_Determinacion\\_Computacional\\_de\\_la\\_Afinidad\\_y\\_Eficiencia\\_de\\_Enlace\\_de\\_Antiinflamatorios\\_No\\_Esteroides\\_Inhibidores\\_de\\_la\\_Ciclooxygenasa-2](https://www.researchgate.net/publication/315761334_Determinacion_Computacional_de_la_Afinidad_y_Eficiencia_de_Enlace_de_Antiinflamatorios_No_Esteroides_Inhibidores_de_la_Ciclooxygenasa-2)

- [19] *NCI Database Download Page*. (s. f.). Nih.gov. Recuperado 05 de diciembre de 2021, de <https://cactus.nci.nih.gov/download/nci/>
- [20] Daina A, Michielin O, & Zoete V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(October 2016), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [21] Marcus D Hanwell, Donald E Curtis, David C Lonie, Tim Vandermeersch, Eva Zurek and Geoffrey R Hutchison; “Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform” *Journal of Cheminformatics* 2012, 4:17.
- [22] *Molecular mechanics & force fields*. (2018). Avogadro.cc. Recuperado 05 de diciembre de 2021, de <https://avogadro.cc/docs/optimizing-geometry/molecular-mechanics/>.
- [23] Schrödinger, LLC. (2021, August). The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.5.2.
- [24] BIOVIA, Dassault Systèmes, Discovery Studio, Version 21.1.0.20398, San Diego: Dassault Systèmes, 2021.
- [25] Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., Chen, X., Hou, T., & Cao, D. (2021). ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic acids research*, 49(W1), W5–W14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>.
- [26] Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., Chen, X., Hou, T., & Cao, D. (s. f.). *Admetmesh.scbdd.com*. Recuperado 23 de diciembre de 2021, de <https://admetmesh.scbdd.com/static/explanation/files/Explanation.pdf>

## 7. Anexos

- Tabla de resultados del docking de fármacos con la enzima Proteasa ordenados de menor a mayor energía de unión:

| N° Molécula | ID  | Energía de unión (Kcal/mol) | Ki (µM) | N° Molécula | ID  | Energía de unión (Kcal/mol) | Ki (µM) |
|-------------|-----|-----------------------------|---------|-------------|-----|-----------------------------|---------|
| 1           | 6   | -9.88                       | 0.05694 | 126         | 299 | -5.48                       | 95.53   |
| 2           | 18  | -8.97                       | 0.26473 | 127         | 301 | -5.46                       | 99.73   |
| 3           | 125 | -8.97                       | 0.26637 | 128         | 170 | -5.44                       | 103.17  |
| 4           | 45  | -8.88                       | 0.30753 | 129         | 307 | -5.44                       | 102.82  |
| 5           | 51  | -8.66                       | 0.44583 | 130         | 186 | -5.41                       | 109.04  |
| 6           | 245 | -8.2                        | 0.98063 | 131         | 106 | -5.37                       | 115.67  |
| 7           | 315 | -8.14                       | 1.08    | 132         | 294 | -5.37                       | 116.56  |
| 8           | 66  | -8.13                       | 1.1     | 133         | 35  | -5.36                       | 117.01  |
| 9           | 222 | -8.12                       | 1.11    | 134         | 306 | -5.36                       | 117.02  |
| 10          | 254 | -8.11                       | 1.14    | 135         | 255 | -5.34                       | 121.61  |
| 11          | 249 | -8.07                       | 1.22    | 136         | 188 | -5.33                       | 123.85  |
| 12          | 69  | -8.05                       | 1.26    | 137         | 332 | -5.33                       | 124.69  |
| 13          | 8   | -8.03                       | 1.31    | 138         | 258 | -5.32                       | 125.69  |
| 14          | 52  | -8.02                       | 1.32    | 139         | 259 | -5.31                       | 127.42  |
| 15          | 128 | -7.99                       | 1.4     | 140         | 229 | -5.29                       | 132.17  |
| 16          | 308 | -7.93                       | 1.55    | 141         | 319 | -5.27                       | 137.64  |
| 17          | 127 | -7.88                       | 1.69    | 142         | 57  | -5.25                       | 142.33  |
| 18          | 156 | -7.83                       | 1.82    | 143         | 109 | -5.24                       | 143.44  |
| 19          | 76  | -7.8                        | 1.92    | 144         | 237 | -5.22                       | 150.3   |
| 20          | 194 | -7.76                       | 2.04    | 145         | 251 | -5.22                       | 149.18  |
| 21          | 278 | -7.76                       | 2.05    | 146         | 107 | -5.19                       | 157.09  |
| 22          | 185 | -7.63                       | 2.55    | 147         | 331 | -5.13                       | 175     |
| 23          | 262 | -7.58                       | 2.76    | 148         | 60  | -5.1                        | 183.44  |
| 24          | 275 | -7.45                       | 3.44    | 149         | 200 | -5.1                        | 184.1   |
| 25          | 212 | -7.42                       | 3.66    | 150         | 322 | -5.1                        | 183.88  |
| 26          | 159 | -7.34                       | 4.15    | 151         | 289 | -5.09                       | 186.93  |
| 27          | 38  | -7.3                        | 4.44    | 152         | 318 | -5.09                       | 184.62  |
| 28          | 290 | -7.26                       | 4.8     | 153         | 40  | -5.07                       | 191.71  |
| 29          | 243 | -7.22                       | 5.08    | 154         | 300 | -5.06                       | 196.08  |
| 30          | 160 | -7.21                       | 5.22    | 155         | 189 | -5.04                       | 202.29  |
| 31          | 274 | -7.2                        | 5.24    | 156         | 218 | -5.04                       | 203     |
| 32          | 56  | -7.15                       | 5.74    | 157         | 28  | -5.03                       | 207     |
| 33          | 129 | -7.15                       | 5.77    | 158         | 150 | -5.03                       | 205.14  |
| 34          | 209 | -7.12                       | 6.08    | 159         | 311 | -4.91                       | 253.37  |
| 35          | 46  | -7.1                        | 6.23    | 160         | 79  | -4.9                        | 257.19  |
| 36          | 320 | -7.08                       | 6.42    | 161         | 283 | -4.87                       | 268.3   |

|    |     |       |       |     |     |       |        |
|----|-----|-------|-------|-----|-----|-------|--------|
| 37 | 64  | -7.06 | 6.74  | 162 | 130 | -4.84 | 282.08 |
| 38 | 227 | -7.06 | 6.69  | 163 | 143 | -4.8  | 302.85 |
| 39 | 32  | -7.05 | 6.75  | 164 | 211 | -4.8  | 304.75 |
| 40 | 47  | -7.02 | 7.16  | 165 | 287 | -4.8  | 303.19 |
| 41 | 122 | -7.01 | 7.33  | 166 | 321 | -4.78 | 315.22 |
| 42 | 161 | -7.01 | 7.23  | 167 | 74  | -4.77 | 320.03 |
| 43 | 100 | -7.0  | 7.43  | 168 | 302 | -4.77 | 320.2  |
| 44 | 26  | -6.99 | 7.51  | 169 | 236 | -4.75 | 332.56 |
| 45 | 10  | -6.96 | 7.97  | 170 | 330 | -4.75 | 331.69 |
| 46 | 124 | -6.95 | 8.0   | 171 | 256 | -4.74 | 334.98 |
| 47 | 126 | -6.93 | 8.38  | 172 | 140 | -4.72 | 345.93 |
| 48 | 29  | -6.9  | 8.69  | 173 | 223 | -4.72 | 348.26 |
| 49 | 61  | -6.9  | 8.73  | 174 | 216 | -4.71 | 353.82 |
| 50 | 208 | -6.9  | 8.78  | 175 | 298 | -4.71 | 349.98 |
| 51 | 206 | -6.88 | 9.03  | 176 | 213 | -4.7  | 361.61 |
| 52 | 281 | -6.85 | 9.58  | 177 | 327 | -4.7  | 360.92 |
| 53 | 59  | -6.79 | 10.49 | 178 | 96  | -4.68 | 370.49 |
| 54 | 297 | -6.78 | 10.78 | 179 | 44  | -4.63 | 403.29 |
| 55 | 67  | -6.75 | 11.37 | 180 | 9   | -4.59 | 431.8  |
| 56 | 15  | -6.73 | 11.75 | 181 | 284 | -4.57 | 445.98 |
| 57 | 99  | -6.73 | 11.58 | 182 | 1   | -4.56 | 452.33 |
| 58 | 123 | -6.73 | 11.73 | 183 | 250 | -4.55 | 465.49 |
| 59 | 214 | -6.73 | 11.6  | 184 | 261 | -4.54 | 472.26 |
| 60 | 317 | -6.73 | 11.76 | 185 | 239 | -4.49 | 510.53 |
| 61 | 55  | -6.71 | 11.98 | 186 | 3   | -4.48 | 522.93 |
| 62 | 153 | -6.71 | 12.11 | 187 | 50  | -4.48 | 523.72 |
| 63 | 225 | -6.68 | 12.74 | 188 | 158 | -4.47 | 531.56 |
| 64 | 238 | -6.68 | 12.78 | 189 | 305 | -4.45 | 545.98 |
| 65 | 65  | -6.65 | 13.46 | 190 | 286 | -4.44 | 560.92 |
| 66 | 296 | -6.61 | 14.32 | 191 | 295 | -4.44 | 557.14 |
| 67 | 196 | -6.59 | 14.88 | 192 | 303 | -4.43 | 565.65 |
| 68 | 219 | -6.59 | 14.68 | 193 | 94  | -4.41 | 586.93 |
| 69 | 314 | -6.58 | 14.9  | 194 | 326 | -4.41 | 587    |
| 70 | 72  | -6.56 | 15.43 | 195 | 90  | -4.38 | 616.95 |
| 71 | 203 | -6.55 | 15.79 | 196 | 104 | -4.34 | 658.31 |
| 72 | 273 | -6.53 | 16.46 | 197 | 247 | -4.34 | 663.32 |
| 73 | 198 | -6.52 | 16.63 | 198 | 272 | -4.33 | 670.87 |
| 74 | 121 | -6.51 | 16.78 | 199 | 215 | -4.3  | 708.64 |
| 75 | 5   | -6.5  | 17.22 | 200 | 233 | -4.3  | 700.33 |
| 76 | 37  | -6.42 | 19.76 | 201 | 147 | -4.21 | 821.15 |
| 77 | 151 | -6.42 | 19.52 | 202 | 4   | -4.17 | 871.04 |
| 78 | 230 | -6.42 | 19.66 | 203 | 16  | -4.16 | 900    |
| 79 | 201 | -6.39 | 20.64 | 204 | 91  | -4.15 | 914.23 |
| 80 | 71  | -6.36 | 21.76 | 205 | 111 | -4.03 | 1120   |
| 81 | 162 | -6.31 | 23.56 | 206 | 183 | -3.97 | 1240   |

|     |     |       |       |     |     |       |       |
|-----|-----|-------|-------|-----|-----|-------|-------|
| 82  | 197 | -6.31 | 23.7  | 207 | 266 | -3.97 | 1230  |
| 83  | 11  | -6.3  | 23.98 | 208 | 165 | -3.94 | 1300  |
| 84  | 73  | -6.3  | 24.24 | 209 | 148 | -3.93 | 1310  |
| 85  | 154 | -6.23 | 26.94 | 210 | 224 | -3.92 | 1350  |
| 86  | 309 | -6.22 | 27.72 | 211 | 182 | -3.89 | 1410  |
| 87  | 231 | -6.18 | 29.58 | 212 | 180 | -3.84 | 1530  |
| 88  | 22  | -6.14 | 31.46 | 213 | 277 | -3.8  | 1650  |
| 89  | 83  | -6.13 | 32.24 | 214 | 282 | -3.78 | 1700  |
| 90  | 202 | -6.12 | 32.82 | 215 | 235 | -3.74 | 1810  |
| 91  | 316 | -6.1  | 33.94 | 216 | 292 | -3.74 | 1810  |
| 92  | 323 | -6.09 | 34.42 | 217 | 145 | -3.71 | 1900  |
| 93  | 23  | -6.04 | 37.65 | 218 | 260 | -3.71 | 1920  |
| 94  | 70  | -6.04 | 37.15 | 219 | 181 | -3.68 | 1990  |
| 95  | 21  | -6.03 | 38.27 | 220 | 144 | -3.67 | 2050  |
| 96  | 33  | -6.03 | 37.8  | 221 | 42  | -3.61 | 2260  |
| 97  | 43  | -6.02 | 38.91 | 222 | 81  | -3.61 | 2260  |
| 98  | 20  | -5.97 | 42.28 | 223 | 149 | -3.6  | 2290  |
| 99  | 192 | -5.97 | 41.84 | 224 | 241 | -3.49 | 2760  |
| 100 | 325 | -5.94 | 44.31 | 225 | 105 | -3.45 | 2970  |
| 101 | 39  | -5.93 | 45.2  | 226 | 177 | -3.44 | 3010  |
| 102 | 204 | -5.93 | 45.38 | 227 | 264 | -3.38 | 3360  |
| 103 | 205 | -5.93 | 44.92 | 228 | 210 | -3.37 | 3410  |
| 104 | 217 | -5.93 | 45    | 229 | 246 | -3.36 | 3460  |
| 105 | 49  | -5.89 | 51.68 | 230 | 101 | -3.33 | 3930  |
| 106 | 84  | -5.89 | 48.52 | 231 | 187 | -3.24 | 4200  |
| 107 | 240 | -5.89 | 47.88 | 232 | 167 | -3.23 | 4260  |
| 108 | 80  | -5.85 | 51.5  | 233 | 184 | -3.22 | 4340  |
| 109 | 285 | -5.79 | 57.36 | 234 | 171 | -3.19 | 4600  |
| 110 | 7   | -5.75 | 61.1  | 235 | 252 | -3.19 | 4580  |
| 111 | 17  | -5.75 | 60.51 | 236 | 175 | -3.18 | 4640  |
| 112 | 131 | -5.75 | 60.81 | 237 | 176 | -3.12 | 5130  |
| 113 | 163 | -5.74 | 61.66 | 238 | 271 | -3.11 | 5210  |
| 114 | 234 | -5.74 | 62.2  | 239 | 172 | -2.79 | 9090  |
| 115 | 199 | -5.7  | 66.43 | 240 | 19  | -2.61 | 12280 |
| 116 | 75  | -5.69 | 67.55 | 241 | 173 | -2.56 | 13270 |
| 117 | 93  | -5.69 | 67.3  | 242 | 141 | -2.46 | 15720 |
| 118 | 257 | -5.66 | 71.13 | 243 | 174 | -2.35 | 18840 |
| 119 | 48  | -5.62 | 76.38 | 244 | 178 | -2.21 | 24120 |
| 120 | 310 | -5.61 | 77.43 | 245 | 142 | -2.2  | 24320 |
| 121 | 36  | -5.6  | 78.52 | 246 | 179 | -2.2  | 24430 |
| 122 | 13  | -5.59 | 80.33 | 247 | 114 | -1.95 | 37470 |
| 123 | 54  | -5.57 | 83.25 | 248 | 113 | -1.91 | 39800 |
| 124 | 293 | -5.57 | 83.24 | 249 | 166 | -1.89 | 41160 |
| 125 | 34  | -5.52 | 89.41 | 250 | 115 | -1.72 | 54410 |

- Tabla de resultados del docking de fármacos con la proteína GP120 ordenados de menor a mayor energía de unión:

| N° Molécula | ID Molécula | Energía de unión (Kcal/mol) | Ki (μM) | N° Molécula | ID Molécula | Energía de unión (Kcal/mol) | Ki (μM) |
|-------------|-------------|-----------------------------|---------|-------------|-------------|-----------------------------|---------|
| 1           | 6           | -8.2                        | 0.98396 | 126         | 60          | -5.01                       | 213.95  |
| 2           | 308         | -8.06                       | 1.23    | 127         | 79          | -5.01                       | 213.77  |
| 3           | 245         | -7.96                       | 1.47    | 128         | 301         | -5.01                       | 213.45  |
| 4           | 45          | -7.81                       | 1.89    | 129         | 243         | -4.99                       | 220.87  |
| 5           | 249         | -7.58                       | 2.76    | 130         | 20          | -4.98                       | 224.03  |
| 6           | 76          | -7.33                       | 4.21    | 131         | 319         | -4.97                       | 228.02  |
| 7           | 275         | -7.33                       | 4.26    | 132         | 289         | -4.96                       | 232.59  |
| 8           | 222         | -7.32                       | 4.34    | 133         | 237         | -4.94                       | 239.22  |
| 9           | 317         | -7.25                       | 4.83    | 134         | 322         | -4.94                       | 239.33  |
| 10          | 26          | -7.19                       | 5.36    | 135         | 299         | -4.93                       | 245.3   |
| 11          | 194         | -7.16                       | 5.6     | 136         | 293         | -4.92                       | 249.09  |
| 12          | 290         | -7.14                       | 5.84    | 137         | 318         | -4.89                       | 260.89  |
| 13          | 281         | -7.13                       | 5.94    | 138         | 7           | -4.87                       | 270.51  |
| 14          | 129         | -7.11                       | 6.13    | 139         | 44          | -4.82                       | 293.35  |
| 15          | 212         | -7.09                       | 6.41    | 140         | 75          | -4.81                       | 296.21  |
| 16          | 124         | -7.05                       | 6.8     | 141         | 186         | -4.78                       | 313.98  |
| 17          | 214         | -6.94                       | 8.11    | 142         | 332         | -4.77                       | 318.74  |
| 18          | 127         | -6.9                        | 8.82    | 143         | 285         | -4.76                       | 326.49  |
| 19          | 254         | -6.86                       | 9.3     | 144         | 21          | -4.75                       | 329.4   |
| 20          | 201         | -6.85                       | 9.51    | 145         | 154         | -4.75                       | 332.52  |
| 21          | 219         | -6.79                       | 10.54   | 146         | 73          | -4.74                       | 332.63  |
| 22          | 297         | -6.78                       | 10.76   | 147         | 109         | -4.7                        | 360.05  |
| 23          | 310         | -6.73                       | 11.7    | 148         | 236         | -4.7                        | 359.94  |
| 24          | 100         | -6.71                       | 12.12   | 149         | 17          | -4.68                       | 368.75  |
| 25          | 38          | -6.69                       | 12.58   | 150         | 35          | -4.68                       | 370.39  |
| 26          | 125         | -6.66                       | 13.02   | 151         | 188         | -4.68                       | 371.15  |
| 27          | 29          | -6.62                       | 14.12   | 152         | 36          | -4.67                       | 378.9   |
| 28          | 262         | -6.61                       | 14.21   | 153         | 143         | -4.66                       | 384.4   |
| 29          | 128         | -6.58                       | 14.97   | 154         | 104         | -4.65                       | 392.59  |
| 30          | 69          | -6.56                       | 15.51   | 155         | 22          | -4.63                       | 403.83  |
| 31          | 52          | -6.55                       | 15.92   | 156         | 13          | -4.62                       | 412.76  |
| 32          | 46          | -6.53                       | 16.24   | 157         | 331         | -4.61                       | 420.64  |
| 33          | 209         | -6.5                        | 17.11   | 158         | 213         | -4.6                        | 427.06  |
| 34          | 274         | -6.47                       | 18.07   | 159         | 256         | -4.6                        | 426.09  |
| 35          | 315         | -6.46                       | 18.26   | 160         | 250         | -4.59                       | 430.38  |
| 36          | 23          | -6.45                       | 18.56   | 161         | 239         | -4.58                       | 440.58  |
| 37          | 70          | -6.42                       | 19.83   | 162         | 307         | -4.53                       | 477.52  |
| 38          | 314         | -6.39                       | 20.73   | 163         | 216         | -4.52                       | 484.2   |
| 39          | 278         | -6.36                       | 21.82   | 164         | 158         | -4.5                        | 501.45  |

|    |     |       |       |     |     |       |        |
|----|-----|-------|-------|-----|-----|-------|--------|
| 40 | 32  | -6.33 | 23.06 | 165 | 192 | -4.5  | 502.79 |
| 41 | 37  | -6.33 | 22.72 | 166 | 72  | -4.48 | 519.54 |
| 42 | 131 | -6.32 | 23.44 | 167 | 202 | -4.48 | 520.91 |
| 43 | 316 | -6.32 | 23.27 | 168 | 247 | -4.48 | 520.56 |
| 44 | 185 | -6.31 | 23.54 | 169 | 50  | -4.43 | 567.6  |
| 45 | 18  | -6.27 | 25.15 | 170 | 224 | -4.43 | 570.39 |
| 46 | 51  | -6.26 | 25.91 | 171 | 163 | -4.42 | 575.79 |
| 47 | 227 | -6.25 | 26.23 | 172 | 28  | -4.4  | 591.43 |
| 48 | 206 | -6.24 | 26.83 | 173 | 260 | -4.4  | 591.29 |
| 49 | 231 | -6.23 | 26.95 | 174 | 218 | -4.39 | 606.88 |
| 50 | 197 | -6.22 | 27.71 | 175 | 261 | -4.37 | 622.18 |
| 51 | 66  | -6.18 | 29.43 | 176 | 96  | -4.36 | 635.85 |
| 52 | 126 | -6.18 | 29.48 | 177 | 284 | -4.36 | 633.78 |
| 53 | 64  | -6.15 | 31.27 | 178 | 255 | -4.32 | 686.83 |
| 54 | 196 | -6.13 | 31.96 | 179 | 298 | -4.3  | 702.34 |
| 55 | 320 | -6.09 | 34.56 | 180 | 330 | -4.28 | 728.8  |
| 56 | 59  | -6.08 | 34.86 | 181 | 16  | -4.25 | 770.06 |
| 57 | 107 | -6.06 | 36.21 | 182 | 257 | -4.24 | 785.53 |
| 58 | 55  | -6.01 | 39.58 | 183 | 9   | -4.21 | 824.65 |
| 59 | 225 | -6.00 | 40.21 | 184 | 321 | -4.21 | 815.05 |
| 60 | 15  | -6.0  | 40.17 | 185 | 295 | -4.19 | 846.27 |
| 61 | 10  | -5.99 | 40.36 | 186 | 111 | -4.18 | 868.47 |
| 62 | 122 | -5.99 | 40.79 | 187 | 305 | -4.18 | 870.09 |
| 63 | 273 | -5.98 | 41.52 | 188 | 105 | -4.17 | 874.67 |
| 64 | 234 | -5.94 | 44.27 | 189 | 286 | -4.15 | 907.04 |
| 65 | 211 | -5.93 | 45.35 | 190 | 149 | -4.14 | 921.28 |
| 66 | 156 | -5.91 | 46.61 | 191 | 283 | -4.1  | 985.39 |
| 67 | 204 | -5.9  | 47.68 | 192 | 4   | -4.09 | 1000   |
| 68 | 160 | -5.89 | 48.38 | 193 | 327 | -4.07 | 1040   |
| 69 | 199 | -5.88 | 49.0  | 194 | 246 | -4.05 | 1070   |
| 70 | 230 | -5.88 | 49.23 | 195 | 302 | -4.04 | 1090   |
| 71 | 208 | -5.86 | 50.84 | 196 | 94  | -4.03 | 1110   |
| 72 | 67  | -5.84 | 52.26 | 197 | 145 | -4.03 | 1110   |
| 73 | 39  | -5.83 | 53.62 | 198 | 140 | -4.02 | 1130   |
| 74 | 47  | -5.82 | 54.62 | 199 | 42  | -3.99 | 5180   |
| 75 | 198 | -5.82 | 54.19 | 200 | 264 | -3.98 | 1220   |
| 76 | 296 | -5.82 | 54.34 | 201 | 251 | -3.95 | 1270   |
| 77 | 309 | -5.81 | 55.43 | 202 | 223 | -3.94 | 1300   |
| 78 | 56  | -5.79 | 57.16 | 203 | 106 | -3.92 | 1340   |
| 79 | 121 | -5.79 | 56.95 | 204 | 150 | -3.92 | 1340   |
| 80 | 238 | -5.79 | 57.45 | 205 | 326 | -3.91 | 1360   |
| 81 | 84  | -5.78 | 58.23 | 206 | 91  | -3.87 | 1470   |
| 82 | 240 | -5.73 | 62.69 | 207 | 180 | -3.8  | 1640   |
| 83 | 99  | -5.68 | 69.2  | 208 | 272 | -3.79 | 1680   |
| 84 | 325 | -5.67 | 69.47 | 209 | 147 | -3.73 | 1860   |

|     |     |       |        |     |     |       |       |
|-----|-----|-------|--------|-----|-----|-------|-------|
| 85  | 203 | -5.66 | 70.78  | 210 | 252 | -3.72 | 1880  |
| 86  | 217 | -5.64 | 73.87  | 211 | 183 | -3.71 | 1910  |
| 87  | 93  | -5.61 | 77.1   | 212 | 210 | -3.71 | 1900  |
| 88  | 159 | -5.61 | 77.67  | 213 | 215 | -3.69 | 1960  |
| 89  | 40  | -5.59 | 80.05  | 214 | 189 | -3.66 | 2070  |
| 90  | 48  | -5.59 | 79.87  | 215 | 81  | -3.62 | 2200  |
| 91  | 5   | -5.57 | 83.02  | 216 | 287 | -3.62 | 2230  |
| 92  | 54  | -5.57 | 82.13  | 217 | 90  | -3.61 | 2270  |
| 93  | 33  | -5.54 | 87.24  | 218 | 292 | -3.6  | 2310  |
| 94  | 161 | -5.48 | 96.47  | 219 | 176 | -3.59 | 2350  |
| 95  | 8   | -5.47 | 98.41  | 220 | 282 | -3.57 | 2410  |
| 96  | 61  | -5.46 | 99.98  | 221 | 19  | -3.54 | 2560  |
| 97  | 200 | -5.46 | 100.1  | 222 | 271 | -3.53 | 2590  |
| 98  | 266 | -5.42 | 106.84 | 223 | 182 | -3.52 | 2650  |
| 99  | 71  | -5.41 | 108.78 | 224 | 277 | -3.52 | 2610  |
| 100 | 306 | -5.41 | 108.21 | 225 | 178 | -3.51 | 2670  |
| 101 | 43  | -5.4  | 110.53 | 226 | 171 | -3.5  | 2740  |
| 102 | 258 | -5.35 | 119.5  | 227 | 101 | -3.49 | 2750  |
| 103 | 3   | -5.29 | 133.25 | 228 | 148 | -3.43 | 3080  |
| 104 | 11  | -5.29 | 133.65 | 229 | 235 | -3.43 | 3070  |
| 105 | 311 | -5.28 | 135.22 | 230 | 177 | -3.41 | 3150  |
| 106 | 49  | -5.27 | 136.35 | 231 | 144 | -3.4  | 3220  |
| 107 | 259 | -5.27 | 136.92 | 232 | 184 | -3.32 | 3700  |
| 108 | 130 | -5.25 | 142.88 | 233 | 80  | -3.3  | 3840  |
| 109 | 83  | -5.22 | 148.78 | 234 | 181 | -3.28 | 3920  |
| 110 | 153 | -5.22 | 148.95 | 235 | 233 | -3.28 | 3970  |
| 111 | 65  | -5.21 | 150.56 | 236 | 167 | -3.24 | 4250  |
| 112 | 162 | -5.21 | 152.6  | 237 | 187 | -3.24 | 4250  |
| 113 | 34  | -5.18 | 158.98 | 238 | 165 | -3.22 | 4340  |
| 114 | 123 | -5.18 | 159.42 | 239 | 172 | -3.2  | 4540  |
| 115 | 170 | -5.16 | 163.9  | 240 | 175 | -3.18 | 4700  |
| 116 | 323 | -5.16 | 163.96 | 241 | 241 | -3.18 | 4660  |
| 117 | 300 | -5.15 | 166.69 | 242 | 173 | -3.07 | 5580  |
| 118 | 57  | -5.07 | 191.86 | 243 | 141 | -3.0  | 6300  |
| 119 | 205 | -5.07 | 191.69 | 244 | 174 | -2.92 | 7270  |
| 120 | 1   | -5.04 | 203.04 | 245 | 142 | -2.86 | 8030  |
| 121 | 229 | -5.04 | 203.8  | 246 | 179 | -2.83 | 8460  |
| 122 | 294 | -5.04 | 203.27 | 247 | 166 | -2.72 | 10220 |
| 123 | 303 | -5.04 | 203.71 | 248 | 113 | -1.88 | 42050 |
| 124 | 151 | -5.03 | 207.14 | 249 | 114 | -1.86 | 43070 |
| 125 | 74  | -5.02 | 207.79 | 250 | 115 | -1.72 | 54930 |